

步行训练对外伤性脊髓损伤患者骨量丢失的影响

庞日朝, 王文春, 董超, 袁丽, 程超, 刘建成, 阙方绪, 凌泽莎, 王画鸽, 张安仁

【摘要】 目的:通过观察骨密度和骨代谢相关指标的变化来评价步行训练防治外伤性脊髓损伤患者骨量丢失的临床疗效并探讨其作用机制。方法:选取23例外伤性脊髓损伤合并骨量丢失患者,随机分为观察组12例和对照组11例。2组均进行常规康复训练,观察组在此基础上进行步行训练。2组均每日治疗1次,连续治疗60d。治疗前、治疗1个月、治疗2个月分别测定患者的腰椎和股骨骨密度、抗酒石酸酸性磷酸酶5b(TRACP5b)、骨碱性磷酸酶(BALP)、25羟基维生素D[25(OH)D]、血钙、血磷、血清碱性磷酸酶(ALP)的变化情况。结果:治疗2个月后,观察组的TRACP5b治疗前后差异无统计学意义,对照组治疗2个月后TRACP5b值较治疗前明显升高($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。治疗1及2个月后,2组患者的腰4椎体、腰1-腰4椎体骨密度均呈下降趋势,组内和组间比较,其差异并无统计学意义。治疗1及2个月后,2组患者的股骨颈、股骨全部骨密度均呈下降趋势(均 $P<0.05$),对照组治疗2个月后和治疗前相比明显下降(均 $P<0.05$)。治疗后1、2个月后,BALP、25(OH)D、血钙、血磷、ALP 5个指标组内及组间比较差异均无统计学意义。结论:步行训练能减轻外伤性脊髓损伤患者股骨颈和股骨全部骨密度下降的程度,但对损伤平面以下不同部位骨密度的影响不同,其作用机制可能和抑制骨吸收有关。

【关键词】 脊髓损伤;骨量丢失;步行训练;骨密度;骨代谢

【中图分类号】 R49;R651.2 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2018.03.008

Effect of ambulation training on bone loss in patients with traumatic spinal cord injury Pang Rizhao, Wang Wen-chun, Dong Chao, et al. Department of Rehabilitation Medicine, Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, China

【Abstract】 Objective: By observing the changes in bone mineral density (BMD) and bone metabolism-related indicators, to evaluate the clinical curative effect and discuss the mechanism of ambulation training preventing and treating bone loss after traumatic spinal cord injury. **Methods:** Twenty-three patients with bone loss after traumatic spinal cord injury were randomly divided into observation group ($n=12$) and control group ($n=11$). Two groups were subjected to routine rehabilitation training and drugs. Additionally, the observation group received the ambulation training. The two groups were treated once a day, 10 days for a period of treatment and a total of 6 courses. Lumbar spine and femoral BMD, tartrate resistant acid phosphatase 5b (TRACP5b), bone alkaline phosphatase (BALP), 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D], blood calcium, blood phosphorus and alkaline phosphatase (ALP) were detected before, and 1 month and 2 months after treatment. **Results:** After treatment for 2 months, the TRACP5b in observation group was not significantly different before and after treatment. But the TRACP5b in control group was significantly higher than that before the treatment ($P<0.05$), and the observation group was lower than that in control group ($P<0.05$). After treatment for 1 and 2 months, bone mineral density of lumbar 4 vertebrae and lumbar 1- lumbar 4 vertebrae of two groups showed a downward trend, but the comparison between intra group or inter group was no different. After treatment for 1 and 2 months, femoral neck and all of femur BMD of two groups showed a downward trend, after 2 months, the femoral neck and femoral BMD of the control group dropped significantly before and after treatment ($P<0.05$). After treatment for 1 and 2 months, comparison of BALP, 25(OH)D, Blood calcium, Blood phosphorus, ALP between intra group or inter group was no different. **Conclusion:** Ambulation training can reduce the extent of the BMD decline in femoral neck and all of femur of the patients with traumatic spinal cord injury with different influences on different sublesional bones, which is probably related to inhibition of bone resorption.

【Key words】 Spinal cord injury; Bone loss; Ambulation training; Bone mineral density; Bone metabolism

基金项目:全军医学科技“十二五”面上项目(No. CWS11J284)

收稿日期:2017-12-21

作者单位:成都军区总医院康复医学科,成都 610083

作者简介:庞日朝(1981-),男,主治医师,主要从事脊髓损伤的康复方面的研究。

通讯作者:张安仁,1518526780@qq.com

骨量丢失是脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)常见的并发症之一,也是 SCI 患者发生骨折的主要危险因素。一旦发生脆性骨折,会严重影响患者的生活质量,甚至会威胁生命,同时给其家庭带来沉重的经济负担。而最新亚洲 SCI 流行病学提示 SCI 发病率仍有上升趋势^[1]。因此,如何预防 SCI 后骨量丢失是一个非常重要而且急迫的医学难题,但截止目前包括功能性电刺激、药物及站立行走等负重练习等方法都无法完全逆转 SCI 损伤平面以下骨量丢失^[2]。结合近年文献报道^[3-6],负重及步行训练可能对 SCI 损伤平面以下骨量的丢失有一定抑制作用,但并未进一步深入探讨其作用机制。目前同时观察步行训练对 SCI 患者骨密度及相关骨代谢指标的影响尚未见报道,因此本研究通过同时观察骨密度和骨代谢标志物的变化来评价步行训练防治外伤性 SCI 后骨量丢失的临床疗效并探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 10 月~2017 年 2 月在成都军区总医院康复医学科住院的 SCI 患者 23 例。纳入标准:外伤所致 SCI;DXA 法测量腰椎或股骨骨密度 T-Score \leq -2.5SD 或 TRACP5b 值高于正常值;ASIA 分级 A~B 级;第 6 胸髓段及以下平面 SCI;伤后 2 个月时;年龄 18~50 岁;骨密度检查部位无金属物;意识清醒,能正常交流;患者本人或其授权人代签知情同意书。排除标准:非外伤所致 SCI;非外伤性 SCI 所致的继发骨量丢失;第 6 胸髓段以上平面 SCI;骨密度检查部位有金属内固定物者;合并心脏病等严重疾病的患者;携带心脏起搏器的患者;妊娠妇女。将 23 例患者随机分为 2 组,①观察组 12 例:男 9 例,女 3 例;年龄(36.94 \pm 12.57)岁;病程(2.5 \pm 1.3)个月;体重指数(22.86 \pm 1.91)kg/m²。②对照组 11 例:男 9 例,女 2 例;年龄(37.33 \pm 8.54)岁;病程(2.2 \pm 1.1)个月;体重指数(23.72 \pm 1.65)kg/m²。2 组一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 2 组患者均在伤后 2 个月时入组,均采用常规康复训练方法和药物治疗,观察组在此基础上增加步行训练。①常规康复训练方法:主要包括运动疗法、作业疗法。运动疗法,包括肌肉牵张训练、肌力增强训练、平衡功能训练、站立训练。1~4 项治疗共 30min/次,第 5 项治疗 30min/次,各 1 次/日,10d 为 1 个疗程,共治疗 6 个疗程;作业疗法,包括转移训练、轮椅功能训练等 ADL 能力训练。共 30min/次,1 次/日,10d 为 1 个疗程,共治疗 6 个疗程。②药物治疗:钙剂,钙尔奇 D3,600mg,口服,2 次/日。对患者补充

钙剂时必须是在患者血钙水平正常的前提下进行,如果患者出现尿路结石或严重便秘,则停用钙剂。维生素 D:阿法骨化醇片,0.25 μ g,口服,2 次/日。③步行训练:在支具保护下,每位患者每天行走距离 300m,行走 50m 后休息 5min。设备:a.截瘫行走架,波兰 PARAPODIUM 牌,型号 PD-180;b.截瘫支具:采用无助力式支具,德国奥托博克品牌,摆动连接器 17h80,由四川省八一康复中心提供。患者使用截瘫行走架或截瘫支具进行治疗性步行训练;300m/d,10d 为 1 个疗程,持续 6 个疗程。

1.3 评定标准 治疗前及治疗 1 及 2 个月时分别使用美国 Ge prodigy 型骨密度仪采用 DXA 法测量腰椎和股骨颈、股骨干和股骨全部的骨密度,其中,本研究选择治疗前后有下降趋势的 L₄ 单个椎体和 L_{1~4} 椎体节段两处骨密度值来代表腰椎骨密度值。采用酶联免疫分析法(ELISA)方法测定抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (Tatrate Resistant Acid Phosphatase-5b, TRACP5b)、骨碱性磷酸酶(Bone Alkaline Phosphatase, BALP)、血钙、血磷、血清碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)、25 羟基维生素 D [25(OH) Vitamin D, 25(OH)D] 含量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$, 计数资料采用频数和百分比进行统计学描述。组间计量资料均数比较采用成组 *t* 检验;考虑样本量,组间计数资料构成比比较采用 χ^2 检验和 Fisher's 精确概率法。不同时间点,组间骨密度和骨代谢指标组间比较采用重复测量设计方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 2 组患者腰椎骨密度变化情况 治疗 1 及 2 个月后,2 组患者的 L₄、L_{1~4} 椎体骨密度均呈下降趋势,组内和组间比较,其差异并无统计学意义。见表 1。

2.2 治疗前后 2 组患者股骨骨密度变化情况 治疗 1 及 2 个月后,2 组患者的股骨颈、股骨全部骨密度均呈下降趋势,对照组治疗 2 个月后和治疗前相比明显下降(均 $P < 0.05$),其他组内和组间均数差异均无统计学意义。治疗 1 及 2 个月后,2 组患者的股骨干骨密度均呈下降趋势,组内和组间比较,其差异并无统计学意义。见表 2。

2.3 治疗前后 2 组患者的骨代谢标志物变化情况 治疗 1 个月时,2 组患者 TRACP5b 值与治疗前比较差异无统计学意义,2 组间比较差异无统计学意义;治

疗2个月后,观察组的TRACP5b治疗前后差异无统计学意义,对照组治疗2个月后TRACP5b值较治疗前明显升高($P < 0.05$);且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 2组治疗前后BALP、25(OH)D、血钙、血磷、ALP的变化 治疗后1、2个月后,BALP、25(OH)D、血钙、血磷、ALP 5个指标组内及组间比较差异均无统计学意义。见表4。

表1 2组治疗前后各时间段L₄、L₁~L₄骨密度比较

		g/cm ² , $\bar{x} \pm s$			
组别	n	项目	治疗前	治疗1个月后	治疗2个月后
对照组	11	L ₄	1.087±0.046	1.061±0.049	0.989±0.069
		L ₁ ~L ₄	1.166±0.069	1.123±0.069	1.071±0.070
观察组	12	L ₄	1.082±0.118	1.082±0.120	1.068±0.131
		L ₁ ~L ₄	1.145±0.139	1.138±0.149	1.119±0.141

表2 2组治疗前后各时间段股骨颈、股骨全部、股骨干骨密度比较

		g/cm ² , $\bar{x} \pm s$			
组别	n	项目	治疗前	治疗1个月后	治疗2个月后
对照组	11	股骨颈	0.952±0.060	0.880±0.061	0.848±0.060 ^a
		股骨全部	0.953±0.062	0.896±0.069	0.824±0.064 ^a
		股骨干	1.060±0.064	0.995±0.064	0.947±0.071
观察组	12	股骨颈	0.951±0.174	0.898±0.184	0.886±0.184
		股骨全部	0.913±0.102	0.873±0.101	0.865±0.091
		股骨干	1.074±0.129	1.035±0.141	1.018±0.144

与治疗前相比,^a $P < 0.05$

表3 2组治疗前后各时间点TRACP5b比较

		U/L, $\bar{x} \pm s$		
组别	n	治疗前	治疗1个月	治疗2个月
对照组	11	5.008±0.983	6.019±1.210	6.945±1.352 ^a
观察组	12	5.141±0.896	5.213±1.004	4.963±0.825 ^b

与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组同时间点相比,^b $P < 0.05$

表4 2组治疗前后各时间点BALP、25(OH)D血钙、血磷、ALP比较

		$\bar{x} \pm s$		
组别	项目	治疗前	治疗1个月后	治疗2个月后
对照组 (n=11)	BALP (μg/L)	19.425±5.485	20.799±6.158	24.712±6.960
	25(OH)D (nmol/L)	57.790±28.221	64.243±22.902	73.023±20.937
	血钙 (mmol/L)	2.216±0.848	2.225±0.842	2.239±0.093
	血磷 (mmol/L)	1.438±0.304	1.520±0.269	1.423±0.280
	ALP (mmol/L)	95.400±20.175	103.300±23.449	99.807±20.288
观察组 (n=12)	BALP (μg/L)	17.029±3.889	18.136±3.395	19.300±4.304
	25(OH)D (nmol/L)	64.541±26.930	66.859±20.024	71.312±21.123
	血钙 (mmol/L)	2.244±0.117	2.232±0.106	2.286±0.079
	血磷 (mmol/L)	1.432±0.222	1.481±0.202	1.457±0.157
	ALP (mmol/L)	87.388±18.865	93.256±13.225	92.106±9.763

3 讨论

SCI引起的骨丢失是最严重的骨质疏松症^[7]。

Bauman^[8]对SCI不一致的同卵双胞胎的研究显示,该SCI双胞胎的损伤平面以下骨丢失在以后的几十年中不断增加,充分说明SCI后高强度的骨丢失会持续很长时间。步行能力是康复工作者提高SCI患者能力的主要目标^[9],部分学者同时观察了步行训练防治SCI后骨丢失的临床研究。Morse等^[6]发现步行和他汀类药物可以减轻SCI后骨量丢失,可以预防慢性SCI导致的骨质疏松症。关晨霞等^[3]观察了40例SCI患者(包含完全性损伤32例,不完全性损伤8例),认为治疗性站立及行走对减少SCI患者跟骨骨量的丢失有一定作用,但是不能完全逆转SCI后骨密度的下降。本研究结果提示步行训练对SCI患者股骨颈、股骨全部骨量丢失的防治作用优于对照组,而腰椎骨密度变化无差异,出现这样的结果可能和SCI患者康复早期开始坐轮椅,腰椎承重较早,而股骨必须是在站立或步行才开始承重有关^[10]。虽然康复早期患者也进行了电动起立床训练,但站立的角度大部分并未达到90°,而且每天站立的时间较短,在应力刺激量和时间上均不及步行训练。

SCI后,多种机制对骨丢失起作用,包括力学、激素和神经系统的变化^[11]。虽然SCI继发骨丢失的发生机制极为复杂,并非单纯由肢体废用引起,但其中制动仍被普遍认为是原因之一^[12],SCI后平面以下肢体的活动丧失或减少直接导致骨骼的应力减少,无论是重力应力刺激和肌肉收缩产生的应力刺激。Gibbs^[13]研究发现成年慢性SCI患者的肌肉密度和功能与其远端胫骨骨密度密切相关,而肌肉尺寸与胫骨干的骨骼尺寸和几何形状密切相关;运动可使血中睾酮、雌激素等性激素水平升高,促进钙吸收和利用,增加骨矿物质含量^[14],改善骨皮质血液循环,影响骨内微电位,提高肌力,预防OP的发生;因此力学刺激对于改善SCI后骨丢失有一定的意义。步行训练时肢体受到应力刺激根据Wolff定律,骨会顺应应力刺激进行适应性重建,从理论上该方法存在减少骨吸收、促进骨形成的可能性。而本研究却发现步行训练仅抑制骨吸收而没有促进骨形成。这和Morse等^[6]的研究结果并不一致。可能是因为本研究的对象病程是2个月,而Morse研究的对象病程平均是21个月。

SCI后骨代谢相关指标的变化要早于骨密度的变化。多项研究显示,骨吸收指标最早可在SCI1周后发生变化,骨形成标志物早期变化不明显。余文超^[15]发现,对SCI模型大鼠术后10d的股骨远端石蜡切片进行TRACP染色,干骺端可见大量破骨细胞聚集并附着在骨小梁上,骨吸收活性明显比对照组增强。李靖^[16]发现,SCI模型大鼠伤后1周时血钙、尿钙、尿

钙/肌酐升高,而 ALP 在伤后 1 周显著下降。TRACP 是良好的骨吸收标志物^[17]。多项动物实验发现,SCI 后早期 TRACP 含量即明显增加。本研究中 TRACP5b 的结果说明步行训练能减轻骨吸收的程度,但仍无法完全使 SCI 后骨吸收恢复到正常水平,即两组的干预措施均无法完全抑制 SCI 后骨吸收的增强,可能还是和其复杂的发病机制有关。本研究显示步行训练对 SCI 患者 BALP、25(OH)D、血钙、血磷、ALP 的影响不大。但仅从均值来看,2 组患者骨形成标志物 BALP 均值均增加,反映骨形成逐渐增强,但无统计学意义,尤其是观察组通过步行训练使双下肢得到重力应力刺激并不能促进骨形成的明显增强,这一点值得继续研究。

人体骨骼代谢主要有赖于骨的吸收与重塑,使之维持动态平衡,并保持骨骼的质量与形态^[18]。缺乏应力刺激会导致破骨细胞活性增强,骨吸收增强,给予应力刺激会促进成骨细胞的活性,骨形成增强^[19]。步行训练给予应力刺激后破骨细胞的活性得到抑制,这一点容易理解,但为何却未促进骨形成?抑制骨吸收增强的机制又是什么?这些问题尚待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Ning GZ, Wu Q, Li YL, et al. Epidemiology of traumatic spinal cord in-jury in Asia: a systematic review [J]. J Spinal Cord Med, 2012, 35(4):229-239.
- [2] 叶超群,纪树荣,周军,等. 脊髓损伤继发骨质疏松研究进展[J]. 中国康复理论与实践,2006,12(1):46-48.
- [3] 关晨霞,郭刚花,李哲. 治疗性站立及行走对脊髓损伤患者骨密度的影响[J],中国康复医学杂志,2007,22(2):179-180.
- [4] 李庆贵,郭召,王晓冬. 脊髓损伤患者站立活动量与骨密度的变化[J]. 中国组织工程研究,2012,16(11):2084-2086.
- [5] 王玉明,高连军,李建军,等. 脊髓损伤后骨健康[J]. 中国康复理论与实践,2015,21(5):524-529.
- [6] Morse LR, Nguyen N, Battaglino RA, et al. Wheelchair use and lipophilic statin medications may influence bone loss in chronic spinal cord injury: findings from the FRASCI-bone loss study[J]. Osteoporos Int, 2016,7(1):1-9.
- [7] Lin T, Tong W, Chandra A, et al. A comprehensive study of long-term skeletal changes after spinal cord injury in adult rats[J]. Bone Res. 2015, 27(3):15028-15035.
- [8] Bauman WA, Cardozo CP. Osteoporosis in individuals with spinal cord injury[J]. PM R. 2015,7(2):188-201.
- [9] 何志良,张继荣. 脊髓损伤后步行功能障碍的康复现状[J]. 中国康复,2016,31(6):476-479.
- [10] 徐基民,纪树荣,张蕴忱,等. 脊髓损伤患者骨密度变化的分析[J]. 中华物理医学与康复杂志,2004,26(5):288-290.
- [11] 谷莉,周谋望. 脊髓损伤患者中骨代谢生化标志物变化的回顾性研究[J],中国康复医学杂志,2017,32(12):1356-1360.
- [12] 童明宏,肖国平,丁慧,等. 骨质疏松症与骨转换标志物的相关性研究[J]. 检验医学, 2013, 28(2): 111-113.
- [13] Gibbs JC, Craven BC, Moore C. et al. Muscle Density and Bone Quality of the Distal Lower Extremity Among Individuals with Chronic Spinal Cord Injury [J]. Top Spinal Cord Inj Rehabil. 2015,21(4):282-293.
- [14] 郭梁,王震,谭先明,等. 运动对绝经后女性骨密度的影响[J]. 中国康复,2014,29(4):257-259.
- [15] 余文超,刘岩,袁文,等. 脊髓损伤早期及制动后大鼠股骨远端骨量丢失的实验研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2011,21(5):370-373.
- [16] 李靖,王全平,范宏斌. 脊髓损伤对大鼠骨转换及骨密度的影响[J]. 中国矫形外科杂志,2001,8(6):567-569.
- [17] 于世凤. 破骨细胞及其骨吸收调控研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2000,6(1):78-80.
- [18] 卓滋泽,刘玲,马文军,等. 长波紫外线和中波紫外线对去卵巢骨质疏松大鼠 1,25-二羟基维生素 D3 和骨代谢影响的比较[J]. 北京大学学报(医学版), 2013, 45(3): 392-397.
- [19] 郭世绂,罗先正,邱贵兴. 骨质疏松症的基础和临床[M]. 天津:天津科技出版社,2001:369-374.