

# 脑瘫患儿的骨密度研究进展

郭英英,郝燕

【关键词】 脑瘫;骨密度;评估;治疗

【中图分类号】 R49;R742.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2021.03.014

脑性瘫痪是一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限症候群,这种症候群是由于发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致。脑瘫的运动障碍常伴有感觉、知觉、认知、交流和行为障碍,以及癫痫和继发性肌肉骨骼问题<sup>[1]</sup>。除上述临床表现,近年学者发现无论是能够移动的脑瘫,即粗大运动功能分级(gross motor function classification system,GMFCS) I-III级或是未能移动的脑瘫(即 GMFCS IV-V级)都存在骨密度低的风险<sup>[2-3]</sup>。尤其对于中重度脑瘫儿童(GMFCS IV-V级)低骨密度发病率为77%,9岁以上高达86%<sup>[4]</sup>,低骨密度增加骨折风险,所以这类儿童在日常生活(例如穿衣、转移、如厕等)更容易发生骨折。另外由于严重脑瘫患儿常伴有语言表达困难,导致骨折诊断延迟和并发症的产生。然而目前对脑瘫患儿骨健康相关的研究的综述较少,因此有必要就脑瘫低骨密度发生的原因、评估与干预进行综述,旨在为预防和治疗脑瘫患儿低骨密度等临床工作提供帮助与指导。

## 1 脑瘫患儿低骨密度原因

1.1 活动与参与能力 脑瘫患儿骨密度降低主要原因是活动能力受限,因此骨密度与 GMFCS 水平有一定的相关性,Finbråten 等<sup>[5]</sup>研究未移动脑瘫和能够移动脑瘫骨密度,发现未移动脑瘫骨密度远低于能够移动脑瘫,并且 GMFCS II 级也低于 GMFCS I 级,Henderson 等<sup>[2]</sup>发现 GMFCS IV 级也低于 GMFCS V 级,且 2 组均不能移动。从上述研究发现脑瘫分级水平一定程度可预测骨密度,GMFCS 分级越高,低骨密度发生的风险也越高,即 GMFCS 分级与低骨密度风险呈现正相关,可能的原因有:①有一半以上 GMFCS 分级高的脑瘫患儿存在喂养困难,营养缺乏增加了低骨密度的风险<sup>[6]</sup>;② GMFCS IV-V 级使用抗癫痫药物的比例高于 GMFCS I-III 级,长期使用抗癫痫药物会增加低

骨密度风险;③脑瘫 GMFCS 分级越高,胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)水平越低,中重度脑瘫患儿 IGF-1 水平则更低,阻碍骨的正常代谢,进而影响骨的形成,导致骨密度降低<sup>[7]</sup>;④ GMFCS IV-V 级脑瘫患儿均无法站立行走,相对正常儿童外出日晒时间减少,维生素 D 相对缺乏,再者由于常年使用轮椅造成脑瘫患儿缺乏负重移动,导致其骨密度降低,正常儿童固定 4 周以上或缺乏负重移动会出现骨密度降低,容易出现骨折。负重可通过调节成骨细胞和破骨细胞的活性来帮助骨建模和重塑,脑瘫患儿缺乏负重和移动导致骨膜扩张减少,成骨细胞形成减少,破骨细胞分泌蛋白水解酶、柠檬酸和乳酸,溶解骨有机基质和骨盐,从而出现骨密度降低、骨折风险增加<sup>[8]</sup>。脑瘫患儿除了缺乏负重,还会出现肌肉组织的改变,主要表现为脂肪增多、肌肉胶原蛋白浸润和肌肉痉挛,这些因素导致脑瘫患儿比正常儿童肌肉力量更弱,同时肌肉痉挛本身限制关节活动,影响运动功能,所以脑瘫患儿多表现为骨密度降低<sup>[9-10]</sup>。

1.2 营养不良 脑瘫患儿营养不良发生率约为 56.4%,吞咽困难、难以表达饥饿等是其出现营养不良重要原因<sup>[6]</sup>,并导致脑瘫患儿维生素 D、钙磷等的摄入量较正常儿童低。维生素 D 是一种重要的脂溶性维生素,能够保证人体肌肉骨骼的正常生长发育,同时通过维持血液中钙和磷的水平,在骨骼矿化中起关键作用。维生素 D 在生物上是惰性的,需要经 2 次羟基化在肾脏激活为有生物活性的 1,25-二羟维生素 D [1,25(OH)<sub>2</sub>D],羟化后的[1,25(OH)<sub>2</sub>D]可以维持血钙的正常范围。其原理是通过增加肠道对钙的吸收,同时向骨中干细胞发出信号,使其成为成熟的破骨细胞,这些破骨细胞将钙从骨骼中释放到血液循环中,维持了血液中足够的钙和磷水平实现骨骼矿化<sup>[11]</sup>。脑瘫患儿缺乏充足的阳光照射和喂养困难情况,再者维生素 D 和钙的摄入与储备逐渐减少,肠道对钙的吸收从 30%~40%下降到 10%~15%,血钙水平降低导致甲状旁腺激素分泌增加,甲状旁腺激素在肾脏消耗磷间接将[25(OH)D]转化为[1,25(OH)<sub>2</sub>D],低磷血症进而导致循环中[1,25(OH)<sub>2</sub>D]增加,[1,25(OH)<sub>2</sub>D]诱

收稿日期:2020-03-13

作者单位:华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科学系儿童保健科,武汉 430030

作者简介:郭英英(1992-),女,技师,主要从事儿童保健及行为发育方面的研究。

通讯作者:郝燕,haoyaner@163.com

导破骨细胞为成熟破骨细胞,破骨细胞释放盐酸和蛋白水解酶,溶解骨和基质,进而导致骨密度降低<sup>[12]</sup>。

1.3 抗癫痫药物的使用 约有50%的脑瘫患儿患有癫痫<sup>[13]</sup>。近年来,相关研究发现长期使用抗癫痫药物(antiepileptic drug, AED)可能影响骨的正常代谢,导致骨密度降低,增加骨折风险<sup>[14]</sup>。AED药物主要是肝酶诱导型药物,主要作用于P450细胞色素肝酶,使其诱导抗癫痫药物改变负责维生素D代谢的酶的活性,进而出现 $[1, 25(\text{OH})_2\text{D}]$ 含量增加,钙吸收减少,从而继发性甲状旁腺功能亢进,骨吸收增加,骨质流失加速等问题<sup>[15-16]</sup>。从血清和尿液检测出骨吸收和降解的生化标志物浓度升高,也表明抗癫痫药物引起骨代谢失衡,最终导致骨量的流失加速骨密度降低<sup>[17]</sup>。

1.4 生长激素 生长激素(growth hormone, GH)及其代谢物胰岛素样生长因子是一种重要的骨重塑调节激素<sup>[18]</sup>。IGF-1通过调节成骨细胞的分化功能促进骨形成,并作为一种逆向的GH-IGF-1促进骨重建。与GH-IGF-1轴相关的疾病通常与骨代谢的显著改变有关,脑瘫患者IGF-1减少,骨量丢失骨密度降低<sup>[7]</sup>。

## 2 骨密度的评估

由于营养不良、长期服用AED和缺乏活动导致脑瘫骨密度降低,因此定期监测和评估脑瘫患儿的骨密度对预防和及时治疗中重度脑瘫尤为重要。定期监测骨密度可实现对骨质疏松的“早发现、早诊断、早治疗”,减少骨折的发生风险。目前,已开发出多种骨密度评估方法,如双能X吸收(dual radiograph absorptiometry, DXA)、外周定量计算机断层扫描(peripheral quantitative computed tomography, pQCT)和骨定量超声成像(bone quantitative ultrasonography, QUS)等。但没有一种方法可以充分评估脑瘫患儿的骨密度。因为骨类型(皮质骨和小梁骨)在不同的骨骼区域有所不同,例如,骨小梁组织主要见于椎骨、跟骨和长骨的末端,而皮质骨组织主要见于长骨的轴部<sup>[19]</sup>,这为准确评估骨密度增加了难度。

### 2.1 评估工具及评价标准

2.1.1 双能X吸收 DXA工具具有扫描时间短、简单精确度好等特点,是大多数儿科目前评估骨密度的最常用方法之一。该方法受软组织的影响,所以主要评估腰椎和股骨远端等周围骨的骨密度状况,再者由于DXA为局部二维骨密度评估,受骨骼大小、骨骼几何形状和骨强度差异影响,且DXA无法区分皮质骨和小梁骨,因此在一定程度上限制了骨密度评估的效果<sup>[12]</sup>。在临床中,对骨密度进行分级以确定骨量,根据WHO骨密度分类法,Z值用于儿童的骨密度测量,

评估标准为被测者骨密度Z值 $<2.5$ 个标准差时,则为骨质疏松;Z值在 $1\sim1.5$ 个标准差范围内为骨量减少; $\geq 1$ 个标准差为骨量正常<sup>[20-21]</sup>。

2.1.2 外周定量计算机断层扫描 pQCT提供三维骨密度评估,该方法不受骨骼大小、骨骼几何形状和骨骼强度的影响,同时可以进行骨小梁和骨皮质独立评估<sup>[22]</sup>,并且和DXA有良好的一致性。疾病或治疗时小梁骨往往最先受到影响,因此单独分析小梁骨的骨密度可能更有利于及早发现问题,但在脑瘫患儿使用pQCT扫描时,会因为脑瘫患儿肌肉挛缩,没有人固定位置等问题无法获得数据,再者pQCT设备大、辐射剂量远高于DXA,且费用昂贵,所以临床应用难以推广,其中pQCT骨密度评价标准与DXA均相同。

2.1.3 骨定量超声成像 QUS是一种反映骨结构特性的测量方法,最大优点是无创无辐射操作简单、可根据患者需要适当移动,在病床上即可完成对患者的骨密度评估,QUS技术除检测骨质矿化程度外,还能提供更多关于骨质量的信息,包括骨弹性、骨基质微观结构等,还可评估骨折风险<sup>[23]</sup>。但是因为受软组织的影响,所以该方法首先应用于足跟骨的骨密度测定,无法进行脑瘫患儿椎骨和股骨远端常见部位骨折的测定,再者QUS在国际上没有参考值,所以临床应用受到限制<sup>[21]</sup>。

## 3 预防与治疗

### 3.1 物理治疗

3.1.1 站立负重训练 中重度脑瘫患儿的骨密度问题,主要是由于负重减少,骨骼失去机械应力刺激,出现骨密度骨强度降低。Kim等<sup>[24]</sup>的Meta分析表明负重运动可显著改善股骨骨密度,但对腰椎骨密度无影响,其原因可能是脑瘫长期久坐对腰椎施加机械性压力,但向股骨传递机械性力较小,所以骨折常发生在股骨远端,负重运动增加股骨骨密度,从而减少股骨远端骨折发生。Ozel等<sup>[25]</sup>设计随机对照试验,训练内容包括热身、从坐到立负重训练、渐进的阻力自行车运动训练,经过12周训练后,与常规对照组比,实验组肌肉力量增加、骨密度改善好于对照组。

3.1.2 减重步行训练 Han等<sup>[26]</sup>进行随机对照研究,对比脑瘫(GMFCSSV级)与正常儿童的股骨颈骨密度,脑瘫患儿减重状态并且人工辅助情况下步行训练(每天至少2h,每周5d以上),随访6个月后骨密度增加,减重步行训练可以作为一种治疗脑瘫患儿骨质疏松的方法,加入康复计划的训练内容中。不可强行进行站立,应该综合评估使用适合患者的方法改善其骨密度。

3.1.3 全身振动训练 物理治疗除站立负重之外,近些年全身振动训练在脑瘫患儿肌肉骨骼方面逐渐发挥更大作用<sup>[27]</sup>。Gusso等<sup>[28]</sup>通过一项临床试验来研究全身振动训练(whole body vibration training, WBVT)对青少年和青壮年脑瘫肌肉功能和骨骼健康影响,研究发现40名脑瘫(GMFCS II-III级)在20Hz的振动板上接受20周的WBVT(每天9min,每周4次)后全身骨密度显著增加。Ritzmann等<sup>[29]</sup>通过Meta分析发现极速短时振动训练可降低脑瘫患儿反射性兴奋性、痉挛和协调能力缺陷,并且对力量、步态和行动能力等运动能力有积极影响,长时振动训练还可增加肌肉质量和骨骼矿物密度。振动训练(vibration training, VT)作为一种非药理学方法可改善脑瘫症状,补充和巩固常规治疗(物理治疗和药物治疗)疗效。

3.2 营养补充 营养补充是预防和治疗骨密度低的重要途径。为保障和提高脑瘫患儿的骨健康,首先需要保证脑瘫患儿的营养摄入充足,言语治疗师需要了解脑瘫患儿喂养困难的原因,并由消化科医师根据脑瘫患儿的营养需要针对性的食物摄入和营养补充,还需要评估食物是否安全充分消化吸收。言语治疗师和作业治疗师需要给脑瘫患儿制定每日饮食计划,提供营养丰富的食物包括肉类、水果、蔬菜、全谷物和奶制品,能够满足每日能量摄入<sup>[30]</sup>。除宏观营养外,还需注意对微量元素的补充,主要通过食物适当补充摄入钙、磷、维生素D、锌和镁,如通过摄入乳制品、豆制品、鱼类等补充钙。但由于钙补给与心血管事件存在相关<sup>[31-32]</sup>,对有进食困难的儿童,应在医师指导下评估钙的最佳摄入量,按需补给。除此之外,维生素D的补充也是需要的,一般建议血清25-羟基维生素D水平至少大于30ng/mL,按处方每天口服10万~60万单位维生素D,特别是对缺乏阳光照射的脑瘫患儿,每天要额外补充1000至8000国际单位维生素D<sup>[8,33]</sup>。在条件允许的情况下,建议每周三次,每次10~15min的日晒。在阳光的作用下,可提供人体所需的大部分维生素D,同时,还建议脑瘫共患癫痫患者适当减少肝酶诱导型AED的使用,例如苯妥英、苯巴比妥、卡马西平和丙戊酸盐等<sup>[34]</sup>,在AED无法替换时,可在服用AED同时加服维生素D,以减少对骨密度的影响。

3.3 药物治疗 双磷酸盐是第一个用于儿童骨质疏松性疾病治疗。经FDA批准的双磷酸盐主要有依地磷酸盐、帕米磷酸盐、阿仑磷酸盐、伊班磷酸盐和西磷酸盐。该药主要通过中断破骨细胞形成过程中的甲羟戊酸途径,来促进破骨细胞凋亡和抑制骨吸收,实现对骨的保护。儿童组织形态学研究表明,双磷酸盐不会减少骨生长和小梁骨形成或骨膜骨的形成,相反小梁骨数目

和皮质宽度都会增加;还可促进正在进行的骨生长和建模,从而显著增加骨量和强度<sup>[35-36]</sup>。Kim等<sup>[37]</sup>的Meta分析显示双磷酸盐可显著提高脑瘫骨密度,但治疗剂量和周期尚缺乏一致定论。即便双磷酸盐可增加骨密度,但其减少骨折方面的随机对照试验研究仍是有限的,再者双磷酸盐预防性用于脑瘫的证据尚且缺乏,所以双磷酸盐对脑瘫骨健康的影响还需进一步研究。除双磷酸盐外,生长激素也可被用于脑瘫骨相关疾病的治疗,在生长激素及其代谢物IGF-1的作用下,促进成骨细胞分化成骨。

#### 4 总结

综上所述,无论是可移动的脑瘫患儿亦或是不能移动的脑瘫患儿均会出现骨密度降低,因此早期评估随访脑瘫患儿骨密度尤为重要。其中活动能力受限是其骨密度降低最主要的原因,而物理治疗主要包括站立负重、减重训练和全身振动训练可显著改善脑瘫患儿骨密度、减少骨折发生,除物理治疗外,营养支持与药物干预也可起到很好治疗效果广泛应用于临床。

#### 【参考文献】

- [1] 李晓捷,唐久来.以循证医学为依据的脑性瘫痪早期诊断与早期干预[J].华西医学.2018,33(10):1213-1218.
- [2] Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy[J]. Pediatrics. 2002,110(1):5-5.
- [3] Tosun A, Erisen Karaca S, Unuvar T, et al. Bone mineral density and vitamin D status in children with epilepsy, cerebral palsy, and cerebral palsy with epilepsy[J]. Child's nervous system: ChNS: official journal of the international society for pediatric neurosurgery. 2017,33(1):153-158.
- [4] Mergler S, Evenhuis HM, Boot AM, et al. Epidemiology of low bone mineral density and fractures in children with severe cerebral palsy: a systematic review[J]. Developmental medicine and child neurology. 2009,51(10):773-778.
- [5] Finbråten AK, Syversen U, Skranes J, et al. Bone mineral density and vitamin D status in ambulatory and non-ambulatory children with cerebral palsy[J]. Osteoporos international. 2015,26(1):141-150.
- [6] Almuneef AR, Almajwal A, Alam I, et al. Malnutrition is common in children with cerebral palsy in Saudi Arabia-a cross-sectional clinical observational study[J]. BMC neurology. 2019,19(1):317-317.
- [7] Nazif H, Shatla R, Elsayed R, et al. Bone mineral density and insulin-like growth factor-1 in children with spastic cerebral palsy[J]. Child's nervous system: ChNS: official journal of the international society for pediatric neurosurgery. 2017,33(4):625-630.

- [8] Jesus AO, Stevenson RD. Optimizing Nutrition and Bone Health in Children with Cerebral Palsy[J]. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2020,31(1):25-37.
- [9] Modlesky CM, Zhang C. Complicated Muscle-Bone Interactions in Children with Cerebral Palsy[J]. *Current osteoporosis reports*. 2020,18(1):47-56.
- [10] Duran I, Schütz F, Hamacher S, et al. The functional muscle-bone unit in children with cerebral palsy[J]. *Osteoporos international*. 2017,28(7):2081-2093.
- [11] Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D; Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects [J]. *Physiological reviews*. 2016,96(1):365-408.
- [12] Houlihan CM, Stevenson RD. Bone density in cerebral palsy[J]. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2009,20(3):493-508.
- [13] 李晓捷,陈秀洁,姜志梅. 实用小儿脑性瘫痪康复治疗技术[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2016:10-10.
- [14] Fan D, Miao J, Fan X, et al. Effects of valproic acid on bone mineral density and bone metabolism: A meta-analysis[J]. *Seizure*. 2019,73:56-63.
- [15] Fan HC, Lee HS, Chang KP, et al. The Impact of Anti-Epileptic Drugs on Growth and Bone Metabolism[J]. *International journal of molecular sciences*. 2016,17(8):1242-1242.
- [16] Min L, Chunyan W, Biaoxue R. Effects of valproic acid on skeletal metabolism in children with epilepsy: a systematic evaluation and meta-analysis based on 14 studies[J]. *BMC pediatrics*. 2020,20(1):97-97.
- [17] Suljic EM, Mehicevic A, Mahmutbegovic N. Effect of Long-term Carbamazepine Therapy on Bone Health[J]. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2018,72(4):262-266.
- [18] Kouda K, Iki M, Ohara K, et al. Associations between serum levels of insulin-like growth factor-I and bone mineral acquisition in pubertal children: a 3-year follow-up study in Hamamatsu, Japan[J]. *Journal of physiological anthropology*. 2019,38(1):16-16.
- [19] Binkley TL, Berry R, Specker BL. Methods for measurement of pediatric bone[J]. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008,9(2):95-106.
- [20] Guss CE, McAllister A, Gordon CM. DXA in Children and Adolescents[J]. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the international society for clinical densitometry*. 2021,24(1):28-35.
- [21] 李建红,申强,任喜凤,等. 双能X射线骨密度仪的临床应用现状及进展[J]. *中国医学装备*. 2017,14(4):27-31.
- [22] Ho, Sheung-Tung. Review of Fractures and Low Bone Mass in Children with Cerebral Palsy[J]. *Journal of orthopaedics, trauma and rehabilitation*. 2012,16(2):45-50.
- [23] Hartman C, Brik R, Tamir A, et al. Bone quantitative ultrasound and nutritional status in severely handicapped institutionalized children and adolescents[J]. *Clinical nutrition*. 2004,23(1):89-98.
- [24] Kim SJ, Kim SN, Yang YN, et al. Effect of weight bearing exercise to improve bone mineral density in children with cerebral palsy: a meta-analysis[J]. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2017,17(4):334-340.
- [25] Ozel S, Switzer L, Macintosh A, et al. Informing evidence-based clinical practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: an update[J]. *Developmental medicine and child neurology*. 2016,58(9):918-923.
- [26] Han EY, Choi JH, Kim SH, et al. The effect of weight bearing on bone mineral density and bone growth in children with cerebral palsy: A randomized controlled preliminary trial[J]. *Medicine*. 2017,96(10):5896-5896.
- [27] 彭康龙,梁显荣,曹建国,等. 全身振动治疗改善脑瘫患者步行能力的Meta分析[J]. *中国康复*. 2017,32(5):365-369.
- [28] Gusso S, Munns CF, Colle P, et al. Effects of whole-body vibration training on physical function, bone and muscle mass in adolescents and young adults with cerebral palsy[J]. *Scientific reports*. 2016,6:22518.
- [29] Ritzmann R, Stark C, Krause A, et al. Vibration therapy in patients with cerebral palsy: a systematic review[J]. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018,14:1607-1625.
- [30] Scarpato E, Staiano A, Molteni M, et al. Nutritional assessment and intervention in children with cerebral palsy: a practical approach[J]. *International journal of food sciences and nutrition*. 2017,68(6):763-770.
- [31] Reid IR, Birstow SM, Bolland MJ. Calcium and Cardiovascular Disease[J]. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2017,32(3):339-349.
- [32] Tankeu AT, Ndip Agbor V, Noubiap JJ. Calcium supplementation and cardiovascular risk: A rising concern[J]. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2017,19(6):640-646.
- [33] Akpınar P. Vitamin D status of children with cerebral palsy: Should vitamin D levels be checked in children with cerebral palsy? [J]. *Northern clinics of istanbul*. 2018,5(4):341-347.
- [34] Fernandez H, Cooke M, Patel T. Epilepsy and lifestyle behaviors related to bone health[J]. *Epilepsia*. 2019,60(11):2306-2313.
- [35] Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents[J]. *Journal of paediatrics and child health*. 2018,54(3):223-233.
- [36] Wood CL, Ahmed SF. Bone protective agents in children[J]. *Archives of disease in childhood*. 2018,103(5):503-508.
- [37] Kim MJ, Kim SN, Lee IS, et al. Effects of bisphosphonates to treat osteoporosis in children with cerebral palsy: a meta-analysis [J]. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2015,28(11-12):1343-1350.