

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.08.017

论著·临床研究

新生适于胎龄儿骨转换标志物与骨声波传导速度的关系

贺鸣凤 陈平洋 赵亚凡 赵子艳

(中南大学湘雅二医院新生儿科, 湖南 长沙 410011)

【摘要】 目的 研究新生适于胎龄儿 I 型前胶原羧基端前肽 (PICP)、尿脱氧吡啶啉 (DPD) 及骨声波的传导速度 (SOS) 随胎龄变化的规律, 探讨骨转换标志物和骨 SOS 的关系。**方法** 共选取 65 例新生适于胎龄儿为研究对象, 根据胎龄分为早产儿组 (≤ 34 周, 14 例), 晚期早产儿组 (>34 周至 <37 周, 13 例), 足月儿组 (≥ 37 周, 38 例)。所有研究对象均测量出生体重、身长, 采用 Ponderal 指数 (PI) 估测新生儿营养状态; 生后 7 d 内采集静脉血测定血 PICP 水平; 收集尿液测定尿 DPD、尿肌酐 (Cr) 水平; 生后 7 d 内超声定量技术测量左侧胫骨声波的传导速度 (SOS)。**结果** 胎龄、出生体重、身长及 PI 值在 3 组间的差异均有统计学意义 (分别 $F=140.199$ 、 47.042 、 46.877 、 11.898 , 均 $P<0.01$), 且出生体重、身长和 PI 值随胎龄增加而增加。3 组之间 PICP、DPD/Cr、SOS 的差异有统计学意义 (分别 $F=30.384$ 、 21.761 、 20.052 , 均 $P<0.01$), 且胎龄越大, PICP 及 DPD/Cr 水平越低, 骨 SOS 越高。PICP、DPD/Cr 水平与胎龄、出生体重及骨 SOS 呈负相关 ($P<0.01$); 而骨 SOS 与胎龄和出生体重呈正相关 ($P<0.01$), 在校正了胎龄、出生体重后依然存在相关关系。**结论** 新生适于胎龄儿骨转换生化指标和胎龄、出生体重及骨 SOS 呈负相关; 新生适于胎龄儿的高骨转换状态对骨健康不利。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(8): 678-681]

【关键词】 骨转换标志物; 骨声波传导速度; 新生适于胎龄儿

Relationship between bone turnover markers and bone sound of speed in appropriate-for-gestational-age neonates

HE Ming-Feng, CHEN Ping-Yang, ZHAO Ya-Fan, ZHAO Zi-Yan. Department of Neonatology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China (Chen P-Y, Email: wycpyfu@163.com)

Abstract: Objective To investigate the correlation of gestational age (GA) with carboxyterminal propeptide of type I procollagen (PICP), deoxypyridinoline (DPD), and bone sound of speed (SOS) in appropriate-for-gestational-age (AGA) neonates, as well as the relationship between bone turnover markers and bone SOS. **Methods** Sixty-five AGA neonates were included in the study. The neonates were divided into three groups: preterm infant (GA ≤ 34 weeks, 14 cases), late preterm infant (34 weeks $<$ GA $<$ 37 weeks, 13 cases), and full-term infant (GA ≥ 37 weeks, 38 cases). Birth weight and length were measured in all cases, and Ponderal index (PI) was used to estimate their nutritional status. Venous blood was collected within 7 days after birth to measure blood PICP concentration. Urine was collected to measure urinary DPD and creatinine (Cr) levels. Omnisense 7000P ultrasound bone sonometer was applied to measure the SOS of the left tibia in all cases within 7 days after birth. **Results** There were significant differences in GA ($F=140.199$, $P<0.001$), birth weight ($F=47.042$, $P<0.001$), birth length ($F=46.877$, $P<0.001$), and PI ($F=11.898$, $P<0.001$) between the three groups; the higher the GA, the higher the birth weight, birth length, and PI. There were significant differences in PICP ($F=30.384$, $P<0.001$), DPD/Cr ($F=21.761$, $P<0.001$), and SOS ($F=20.052$, $P<0.001$) between the three groups; the higher the GA, the lower the PICP and DPD/Cr and the higher the bone SOS. PICP and DPD/Cr were negatively correlated with GA, birth weight and bone SOS ($P<0.01$), while bone SOS was positively correlated with GA and birth weight ($P<0.01$), which still held true after adjustment for GA and birth weight. **Conclusions** Among AGA neonates, bone turnover markers are negatively correlated with GA, birth weight and bone SOS. High bone turnover is bad for bone health in AGA neonates. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(8):678-681]

Key words: Bone turnover marker; Bone sound of speed; Appropriate-for-gestational-age neonate

[收稿日期] 2012-11-24; [修回日期] 2013-01-04

[作者简介] 贺鸣凤, 女, 八年制医学生。

[通信作者] 陈平洋, 教授。

新生儿时期的骨骼发育是成人骨骼的基础,胎儿和婴儿早期骨营养状况可以影响人体骨的整个生长发育过程^[1]。骨骼的代谢是骨形成和骨吸收的动态平衡过程,这一动态过程可以通过特异性骨代谢转换标志物反应出来。血 I 型前胶原羧基端前肽(carboxyterminal propeptide of type I procollagen, PICP)作为成骨细胞代谢产物,可用于反应骨形成的状态。而脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline, DPD)为破骨细胞作用过程中的降解产物,可用于反应骨吸收的状态,其骨组织特异性高。故本研究选用 PICP、DPD 作为骨转换的生化指标。近年来,骨定量超声逐渐用于骨质疏松的检测,它不仅可以反应骨密度,也可以测定骨骼的皮质骨厚度、弹性、直径和微结构,从而全面评估骨强度,其测量值为超声波在骨的传播速度,即 SOS(speed of sound)^[2]。国内外研究表明骨定量超声作为一种无创性操作,可用于新生儿骨量状态测定,以及新生儿骨质疏松的诊断及治疗^[3-4]。虽然有较多关于骨代谢的生化指标检测及定量超声技术在骨质代谢中的应用研究,但是国内外关于二者间关系的研究仍不多,且结论仍具有争议^[4-6]。与足月儿相比,早产儿存在更高的骨转换,这种骨转换所带来的高代谢是有利于新生儿骨质的形成还是引起新生儿骨量的降低,从而导致骨质疏松的产生,且是否较高的骨转换必然引起骨密度的降低仍有待研究。因而本研究旨在了解新生儿骨转换水平和 SOS 随胎龄的变化规律,并探讨两者间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

共收集 65 例 2009 年 3~8 月入住我院新生儿科的新生儿适于胎龄儿^[7]为研究对象,排除有中枢神经系统疾病、代谢性疾病家族史、出生时窒息、感染、使用激素史以及母亲孕期有长期使用糖皮质激素,母孕期吸烟者。根据胎龄将患儿分为早

产儿组(≤ 34 周),晚期早产儿组(> 34 周至 < 37 周),足月儿组(≥ 37 周)。其中早产儿组 14 例,晚期早产儿组 13 例,足月儿组 38 例。

1.2 检测方法

1.2.1 一般情况 所有新生儿均测量出生体重、身长,采用 Ponderal 指数 $[PI=100 \times \text{体重(g)} / \text{身长(cm)}^3]$ 估测新生儿营养状态。

1.2.2 PICP 检测 生后 7d 内采集静脉血,不抗凝,室温下放置 2~4 h 充分凝血,然后以 3000 r/min 离心 15 min,所得血清置 -70°C 冰箱保存待测,双抗体夹心 ELISA 法测定 PICP。

1.2.3 PICP 检测 静脉取血同日留取尿液,置 -70°C 低温冰箱保存待测,为排除尿液稀释或浓缩对尿 DPD 浓度的影响,以尿 DPD 与尿肌酐(creatinine, Cr)的比值(DPD/Cr)来表示尿 DPD 浓度。双抗体夹心 ELISA 法测定尿 DPD,苦味酸不除蛋白法测定尿 Cr。

1.2.4 骨 SOS 测定 生后 7d 内,超声定量技术测量左侧胫骨声波的传导速度(SOS),仪器采用阳光 OmnisenseTM7000P 超声骨强度仪。

1.3 统计学分析

采用 SPSS11.5 统计分析软件对数据进行处理和分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。三组间各指标比较采用 Oneway Anova 检验,组间两两比较用 SNK- q 检验。各指标间的相关性采用双变量相关分析,骨转换生化指标及骨 SOS 的相关性采用偏相关分析,并经胎龄、身长、出生体重和 PI 校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

早产儿组、晚期早产儿组、足月儿组之间性别差异无统计学意义($P > 0.05$);而出生体重、身长、PI 的差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),且胎龄越大,出生体重、PI 及身长越大。见表 1。

表 1 3 组间性别分布、胎龄和人体测量学指标

组别	例数	女/男(例)	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	PI ($\bar{x} \pm s$)	身长 ($\bar{x} \pm s$, cm)
足月儿组	38	15/23	39.0 ± 1.3	3.2 ± 0.4	2.51 ± 0.35	49.6 ± 1.9
早产儿组	14	6/8	33.3 ± 0.8	2.1 ± 0.4^a	2.04 ± 0.24^a	44.2 ± 1.7^a
晚期早产儿组	13	7/6	$35.4 \pm 0.9^{a,b}$	$2.6 \pm 0.4^{a,b}$	$2.30 \pm 0.19^{a,b}$	$46.3 \pm 1.8^{a,b}$
$F(\chi^2)$ 值		(0.816)	140.199	47.042	11.898	46.877
P 值		0.665	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

a: 与足月儿组比较, $P < 0.05$; b: 与早产儿组比较, $P < 0.05$

2.2 各组间骨转换生化指标和骨 SOS 的比较

3 组间骨 SOS、PICP、和 DPD/Cr 的差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。胎龄较大的组骨 SOS 较高, PICP 和 DPD/Cr 水平较低。见表 2。

2.3 新生适于胎龄儿 PICP、DPD/Cr 与骨 SOS 的关系

本研究显示 PICP 与胎龄、出生体重和骨 SOS 均呈负相关(均 $P < 0.01$)；DPD/Cr 与胎龄、出生体重和骨 SOS 亦均呈负相关(均 $P < 0.01$)；而骨 SOS 与胎龄和出生体重均呈正相关(均

$P < 0.01$)。在校正了胎龄、出生体重后依然存在相关关系。见表 3。

表 2 3 组新生儿骨 SOS 与骨转换生化指标的比较

($\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	骨 SOS (m/s)	PICP (ng/mL)	DPD/Cr (nmol/mmol)
足月儿组	38	2982 ± 108	1727 ± 143	81 ± 42
早产儿组	14	2739 ± 136 ^a	2114 ± 168 ^a	108 ± 22 ^a
晚期早产儿组	13	2883 ± 141 ^{a,b}	1947 ± 205 ^{a,b}	95 ± 40 ^{a,b}
F 值		20.052	30.384	21.761
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

a: 与足月儿组比较, $P < 0.05$; b: 与早产儿组比较, $P < 0.05$

表 3 新生适于胎龄儿 PICP、DPD/Cr 与骨 SOS 的关系

指标	骨 SOS		胎龄		出生体重	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
PICP	-0.878	<0.001	-0.794	<0.001	-0.776	<0.001
DPD/Cr	-0.858	<0.001	-0.731	<0.001	-0.691	<0.001
骨 SOS	—	—	0.735	<0.001	0.741	<0.001

3 讨论

新生儿时期的骨骼发育是成人骨骼的基础, 胎儿和婴儿早期骨营养状况可以影响人体骨的整个生长发育过程^[1]。骨骼的代谢是骨形成和骨吸收的动态平衡过程, 成骨细胞和破骨细胞在其中发挥各自的作用。这一动态过程可以通过特异性骨代谢转换标志物反映出来。本研究采用 PICP 和 DPD 分别作为骨形成和骨吸收的标志物。PICP 为成骨细胞代谢产物, 可用于反应骨形成的状态; 而 DPD 为破骨细胞作用过程中的降解产物, 可用于反应骨吸收的状态, 其骨组织特异性高, 被认为是目前临床最好的评价骨吸收指标。但由于技术的原因, 测定血清 DPD 较为困难, 以尿 Cr 校正后, 尿 DPD 浓度(即尿 DPD/Cr)与其血清浓度相关性好, 因而可代表血清 DPD 浓度的变化。本研究结果表明 PICP、DPD/Cr 与胎龄、出生体重呈负相关。胎龄、出生体重越小的新生儿, 骨吸收与骨破坏水平越高, 提示早产儿较足月儿具有更高的骨转换率, 从而使得早产儿较足月儿具有更高的代谢性骨病的风险。杨海河等^[8]的研究也认为血清 PICP、尿 DPD/Cr 与体重、身长呈负相关。王爱萍等^[10]的研究也提示早产儿的骨吸收活动较足月儿明显。国外的一些研究^[4,10]亦得到相似的结论。

骨定量超声逐渐用于骨质疏松的检测, 它不仅反应骨密度, 也可以测定骨骼的皮质骨厚度、弹性、直径和微结构, 从而全面评估骨强度。本研究认为不同胎龄组间骨 SOS 有差异, 各组骨

SOS 与出生体重、胎龄呈正相关, 足月儿较早产儿具有较高的骨 SOS, 即早产儿较足月儿具有更低的骨密度。Rack 等^[3]的研究显示定量超声值与胎龄及体重相关, 且早产儿较足月儿偏低。Fewtrell 等^[4]的研究亦显示骨 SOS 与胎龄呈正相关, 但是骨 SOS 不能用于骨代谢性疾病中的预测。杨文旭等^[11]的研究亦认为 6 月龄时, 晚期早产儿较足月儿具有较低的 SOS 值, 足月儿出生体重、出生身长、胎龄是婴儿 6 月龄骨 SOS 值的影响因素, 但未发现早产儿组骨 SOS 值与以上因素相关。因而, 关于骨定量超声用于新生儿骨病的检测及其治疗的评价当中的作用, 仍需要更多的研究。

虽然有较多关于骨代谢的生化指标检测及定量超声技术在骨质代谢中的应用研究, 但是国内外关于二者之间关系的研究仍不多, 且结论仍具有争议^[4,6]。本研究显示骨转换标志物(PICP、DPD/Cr)与骨 SOS 之间呈负相关, 且在校正了胎龄与出生体重之后依然存在负相关, 即在新生适于胎龄儿中 PICP 和 DPD 越高, 骨 SOS 越低, 新生儿高骨转换预示着低骨密度。因而推测, 胎儿 80% 的骨量在妊娠的最后 3 个月从母体获得, 骨量增加的高峰发生在大约妊娠 35 周, 早产儿由于丧失了子宫中发育的理想条件, 因而其出生后代偿性的出现较高的骨转换, 这种骨转换所带来的高代谢引起新生儿骨量的降低, 使得早产儿较足月儿具有更低的骨密度, 从而导致早产儿骨质疏松的发生率高于足月儿, 这种高骨转换状态对健康不利。Lenora 等^[12]的随访研究认为骨转

换标志物与骨 SOS 之间存在一定的联系。然而, Korakaki 等^[1]的研究却认为骨转换标志物与骨 SOS 之间没有必然联系; Fewtrell 等^[4]的研究亦认为二者之间没有必然联系。因而关于骨转换标志物与骨 SOS 之间是否具有联系及其机制仍有待进一步的探讨。

综上所述, PICP、DPD/Cr 与胎龄、出生体重呈负相关; 新生适于胎龄儿骨转换标志物与骨 SOS 呈负相关关系。新生适于胎龄儿的这种高骨转换状态对骨健康不利。

[参 考 文 献]

- [1] Korakaki E, Damilakis J, Gourgiotis D, Manoura A, Hatzidaki E, Giahnakis E, et al. Quantitative ultrasound measurements in premature infants at 1 year of age: the effects of antenatal administered corticosteroids[J]. *Calcif Tissue Int*, 2011, 88(3): 215-222.
- [2] Cavani F, Giavaresi G, Fini M, Bertoni L, de Terlizzi F, Barkmann R, et al. Influence of density, elasticity, and structure on ultrasound transmission through trabecular bone cylinders[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2008, 55(7): 1465-1472.
- [3] Rack B, Lochmuller EM, Janni W, Lipowsky G, Engelsberger I, Fries K, et al. Ultrasound for the assessment of bone quality in preterm and term infants[J]. *J Perinatol*, 2012, 32(3): 218-226.
- [4] Fewtrell MS, Loh KL, Chomtho S, Kennedy K, Hawdon J, Khakoo A. Quantitative ultrasound (QUS): a useful tool for monitoring bone health in preterm infants?[J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97(12): 1625-1630.
- [5] Litmanovitz I, Dolfin T, Regev R, Arnon S, Friedland O, Shainkin-Kestenbaum R, et al. Bone turnover markers and bone strength during the first weeks of life in very low birth weight premature infants[J]. *J Perinat Med*, 2004, 32(1): 58-61.
- [6] Cortet B, Cortet C, Blanckaert F, d'Herbomez M, Marchandise X, Wemeau JL, et al. Quantitative ultrasound of bone and markers of bone turnover in Cushing's syndrome[J]. *Osteoporos Int*, 2001, 12(2): 117-123.
- [7] 陈超, 金汉珍. 新生儿分类 // 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第4版, 北京: 人民卫生出版社, 2011:46.
- [8] 杨海河, 刘霞, 张会丰, 陈源. 婴幼儿血清 PICP 和尿 DPD 的变化与生长发育的关系 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2007, 15(3): 255-256, 259.
- [9] 王爱萍, 李杨方, 杨汝文, 刘荣均, 吴玉芹, 沈瑾, 等. 足月儿和早产儿骨代谢检测分析 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2011, 26(3): 193-194.
- [10] Shiff Y, Eliakim A, Shainkin-Kestenbaum R, Arnon S, Lis M, Dolfin T. Measurements of bone turnover markers in premature infants[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2011, 14(4): 389-396.
- [11] 杨文旭, 杨慧明. 早产婴儿骨密度及其影响因素分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 11(13): 859-886.
- [12] Lenora J, Gerdhem P, Obrant KJ, Ivask KK. Bone turnover markers are correlated with quantitative ultrasound of the calcaneus: 5-year longitudinal data[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(7): 1225-1232.

(本文编辑: 万静)