

青少年 I 型神经纤维瘤病性脊柱侧凸患者 Cobb 角与骨密度的相关性分析

束 昊,邱 勇,孙 超,刘文军,王信华,俞 杨,朱泽章

(南京大学医学院附属鼓楼医院脊柱外科 210008 江苏省南京市)

【摘要】目的:探讨骨密度与青少年 I 型神经纤维瘤病(neurofibromatosis 1, NF-1)性脊柱侧凸患者 Cobb 角的关系。**方法:**NF-1 伴脊柱侧凸组共有患者 18 例,年龄 10~18 岁,平均 14.9 岁,侧凸 Cobb 角 40°~132°(平均 81.4°);同年龄非脊柱畸形患者(对照组)25 例,年龄 11~19 岁,平均 15.6 岁,所有研究对象均行双能 X 线吸收仪测量非优势侧的股骨近端和腰椎(L2~L4)的骨密度(bone mineral density, BMD),将两组受试者的测量结果进行 *t* 检验比较,并对 NF-1 伴脊柱侧凸组患者的 BMD 检测结果与侧凸 Cobb 角进行相关性分析。**结果:**两组受试者在年龄、性别比例无明显差异($P>0.05$),青少年 NF-1 伴脊柱侧凸患者所测各部位的骨密度均明显低于对照组($P<0.01$),腰椎(L2~L4)平均骨密度($0.61\text{g}/\text{cm}^2$)明显低于对照组($1.03\text{g}/\text{cm}^2$),腰椎骨密度的降低比股骨明显,NF-1 伴脊柱侧凸组患者腰椎及非优势侧股骨近端 BMD 与侧凸 Cobb 角无显著性相关($P>0.05$)。**结论:**青少年 NF-1 伴脊柱侧凸患者存在全身性的骨量减低,其与侧凸的严重程度无关,可能与 NF-1 伴脊柱侧凸的发病机理有关。

【关键词】 I 型神经纤维瘤病;脊柱侧凸;青少年;骨密度

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2010.05.03

中图分类号: R682.3, R596.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2010)-05-0363-04

The correlation between Cobb angle and bone mineral density in patients with adolescent neurofibromatosis 1 scoliosis/SHU Hao, QIU Yong, SUN Chao, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2010, 20(5): 363~366

【Abstract】 Objective: To evaluate the relationship between bone mineral density(BMD) and the patients with scoliosis secondary to neurofibromatosis 1 (NF-1). **Method:** 18 individuals with adolescent neurofibromatosis 1 scoliosis with mean age of 14.9 years (range, 10 to 18 years) and mean Cobb angle of 81.4° (range, 40° to 132°) were reviewed retrospectively, while 25 adolescents with mean age of 15.6 years (range, 11 to 19 years) undergoing spinal surgery were selected as control. BMD of the lumbar spine(L2~L4) and proximal femur was measured using dual energy X-ray absorptiometry in both groups. BMD in two groups was tested by *t*-test, and the relationships between BMD of the adolescent neurofibromatosis 1 scoliosis and Cobb angle was assessed using correlation analysis. **Result:** No age and sex ratio related difference were noted in two groups ($P>0.05$). However, the BMD of the lumbar spine and proximal femur in patients who had adolescent neurofibromatosis 1 scoliosis was significantly different from those in control group ($P<0.01$), in patients with NF-1, the reduction of BMD in lumbar spine was more remarkable than that in proximal femur. Furthermore, the BMD of the lumbar spine and proximal femur in NF-1 patients had no significant correlations with Cobb angle ($P>0.05$). **Conclusion:** Osteoporosis in patients with adolescent neurofibromatosis 1 scoliosis is not correlative with the severity of the neurofibromatosis 1 scoliosis. However, it may be caused by the inner mechanism.

【Key words】 Neurofibromatosis 1; Scoliosis; Adolescent; Osteoporosis

【Author's address】 Spine Surgery, Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, China

基金项目:江苏省人事厅六大人才高峰项目(07-B-027)

第一作者简介:男(1984-),硕士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(025)83304616-12101 E-mail:shuhao3000@163.com

通讯作者:邱勇

I 型神经纤维瘤病(neurofibromatosis 1, NF-1)是一种涉及人体多个系统的常染色体显性遗传性疾病,发病率约为 1/4000~1/3000^[1],本病可累及

人体皮肤、神经及骨骼等多个系统,其中 NF-1 的骨骼异常改变以脊柱侧凸最常见^[2],发生率为 10%~80%^[3]。Lammert 等^[4]测量 104 例成人 NF-1 患者(年龄 20 至 80 岁)的骨密度,结果发现 NF-1 患者骨密度低于同龄正常对照组;Sukhdeep 等^[5]也发现 23 例儿童 NF-1 患者(平均年龄 10.8 岁)有骨质疏松的倾向;此外,Illes 等^[6]推测骨密度降低可能与 NF-1 伴脊柱侧凸有相关性。但是国内外文献尚没有对青少年 NF-1 伴脊柱侧凸患者的 BMD 研究进行独立分析,本研究将对青少年 NF-1 伴脊柱侧凸患者和对照组青少年 BMD 结果进行比较,探讨青少年 NF-1 伴脊柱侧凸的骨量改变,并探讨 BMD 与侧凸严重程度的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

研究对象包括 NF-1 伴脊柱侧凸组和正常对照组。NF-1 伴脊柱侧凸组共有患者 18 例,其中男 12 例,女 6 例,年龄 10~18 岁,平均 14.9 岁;侧凸 Cobb 角 40°~132°,平均 81.4°。对照组为没有脊柱畸形的正常青少年 25 例,其中男 17 例,女 8 例,年龄 11~19 岁,平均 15.6 岁。所有研究对象均排除恶性肿瘤、血液系统疾病、器质性内分泌疾病、神经系统疾病及骨代谢疾病,无长时间活动受限或过量运动者,且未用过影响骨代谢的药物(如降钙素、氟化物、活性维生素 D 制剂、皮质激素等)。本研究征得所有受试者本人或其父母同意。

1.2 BMD 测定

采用双能 X 线骨密度吸收仪(DPX-IQ,美国 Lunar 公司)测量全部受试者的 L2~L4 前后位、大转子(TROCH)、非优势侧(左)股骨颈(FN)和 Ward's 三角的 BMD。仪器由专人操作,每日开机后均用体模校正,由计算机检测系统自动分析结果。诊断标准为中国骨质疏松委员会参考世界卫生组织(WHO)的标准,结合我国国情所制订,Z 值为患者 BMD 与正常同年龄对照组平均 BMD 的差距,低于 1.0s(标准差)以内为骨量正常,低于 1.0S~2.0S 之间诊断为骨量减少,低于 2.0s 以上诊断为骨质疏松症^[7]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,NF-1 伴脊柱侧凸组与对照组间比较采用独立样本 t 检验;NF-1 伴脊柱侧凸患者的 BMD 与侧凸 Cobb

角度进行 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

NF-1 伴脊柱侧凸组与正常对照组的性别比例、年龄均无显著性差异($P>0.05$);NF-1 伴脊柱侧凸组的腰椎(L2~L4)及股骨近端各部位的 BMD 与正常对照组比较均明显降低,腰椎 BMD 的降低比股骨明显,两组的腰椎及股骨近端 BMD 的比较有显著性差异($P<0.01$,表 1)。

NF-1 伴脊柱侧凸组腰椎及股骨近端 BMD 与侧凸严重程度的相关性,本研究使用术前 Cobb 角作为评估 NF-1 伴脊柱侧凸患者侧凸严重程度的指标,本组 Cobb 角为 40°~132°,平均 81.4°。结果显示腰椎及股骨近端各部位的 BMD 与术前侧凸 Cobb 角无显著相关性($P>0.05$,表 2)。

3 讨论

3.1 NF-1 伴脊柱侧凸患者的骨量变化

NF-1 是由于 17 号染色体上 NF-1 基因表达异常而导致神经纤维素的缺失所致^[8],然而 NF-1 如何使脊椎发生特殊结构性改变,进而导致脊柱侧凸的机制目前尚不清楚,有学者认为不明原因的椎体骨质疏松可能是 NF-1 伴脊柱侧凸的病因之一^[9]。

Kuorilehto 等^[10]用 DXA 方法测量 35 例 NF-1 患者(年龄均大于 20 岁)的骨密度和骨矿含量(BMC),发现 NF-1 患者存在明显骨质疏松倾向。Dumana 等^[11]用 DEXA 方法测量 32 例 NF-1 伴脊柱侧凸患者(年龄 3~17 岁)的骨密度,发现其腰椎和股骨颈骨密度明显低于正常对照组,且发现

表 1 NF-1 伴脊柱侧凸组与对照组腰椎及股骨近端 BMD 测量结果 ($\bar{x}\pm s$, g/cm²)

	L2~L4	股骨颈	大转子	Ward's 三角
NF-1 组	0.61±0.25 ^①	0.75±0.11 ^①	0.67±0.11 ^①	0.60±0.19 ^①
对照组	1.03±0.15	0.99±0.17	0.89±0.15	0.80±0.16

注:①与对照组比较 $P<0.01$

表 2 NF-1 伴脊柱侧凸组腰椎及股骨近端 BMD 与侧凸 Cobb 角的相关性

		L2~L4	股骨颈	大转子	Ward's 三角
侧凸	r 值	-0.343	0.247	0.077	-0.078
Cobb 角	P 值	0.150	0.308	0.754	0.751

伴脊柱侧凸的 NF-1 患者骨钙素水平明显低于不伴脊柱侧凸的患者。Lammert 等^[4]应用定量超声测量(QUS)方法测定 104 例成人 NF-1 患者(年龄 20~80 岁)骨密度,结果发现 NF-1 患者骨密度低于同龄正常对照组,而且同时发现 NF-1 伴脊柱侧凸且需手术矫形(Cobb 角 $>50^{\circ}$)的患者(11 例)骨密度比其余(93 例)NF-1 患者更低,在年龄和性别匹配后也有以上趋势,但无统计学意义($P=0.065$)。文献还未报道过青少年 NF-1 伴脊柱侧凸患者的骨密度,本研究用 DEXA 方法测量 18 例 NF-1 伴脊柱侧凸患者腰椎和股骨近端各部位的骨密度,且 18 例患者侧凸角度均较大(Cobb 角 $>40^{\circ}$),年龄 10~19 岁,均需手术矫形,并设立了同年龄段的正常对照组,结果显示:本组 18 例青少年 NF-1 伴脊柱侧凸患者骨密度与对照组平均骨密度差值均低于 1.0s,说明 18 例青少年 NF-1 伴脊柱侧凸患者均存在骨量减低的现象。由于腰椎可能是侧凸累及部位,而股骨颈则是非受累部位,这表明 NF-1 伴脊柱侧凸患者的骨量减低是全身性的,而不是侧凸部位特异性的,这与以往的文献^[5,6,9]报道成人和儿童 NF-1 伴脊柱侧凸患者骨密度降低相一致,我们推测这种现象的出现可能与 NF-1 患者的脊柱侧凸均是营养不良型脊柱侧凸有关。

目前 NF-1 伴脊柱侧凸患者骨密度降低的原因尚不清楚。Chen 等^[12]研究发现 NF-1 伴脊柱侧凸患者成骨细胞分化程度或活性水平降低而增殖相对活跃,证明该类患者成骨细胞存在明显功能缺陷。David 等^[13]认为 NF-1 患者骨密度降低可能加重营养不良性改变,同时推测 NF-1 伴脊柱侧凸患者骨密度降低与以下几个基因表达异常有关,维生素 D 受体、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 基因(LRP5)、载脂蛋白 E(APOE)、I 型胶原 A1 链基因(COL1A1)、I 型胶原 A2 链基因(COL1A2)、亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)、核心结合因子(RUNX2/CBFA1)及雌激素受体基因(ESR1)等。Lammert 等^[4]也推测 NF-1 伴脊柱侧凸患者骨密度降低可能与骨组织的基因突变有联系。而 Zhang 等推测 NF-1 伴脊柱侧凸患者成骨细胞功能缺陷可能由于成骨细胞对血清中某些生长因子的高反应性造成^[14]。对于 NF-1 伴脊柱侧凸患者骨密度降低的原因,陈晖等^[15]认为成骨细胞功能缺陷可能是 NF-1 患者骨骼营养不良性改

变和骨密度降低等各种骨骼异常共同的基础。但具体病因还值得我们进一步研究。

3.2 NF-1 伴脊柱侧凸患者的营养不良性改变与骨密度的关系

临床上按有无脊椎结构性改变将 NF-1 伴脊柱侧凸可分为两种类型^[16]:即非营养不良型脊柱侧凸和营养不良型脊柱侧凸;NF-1 伴脊柱侧凸以营养不良型多见,通常较非营养不良型脊柱侧凸起病早,并更容易进展,营养不良型脊柱侧凸影像学上会出现椎体结构改变^[17],椎体呈扇形,边缘变尖、成角,有时楔形变严重等萎缩性改变,部分患者在术后仍会出现侧凸进展,这些都提示营养不良型脊柱侧凸存在骨量降低。Durrani 等^[18]认为 NF-1 伴脊柱侧凸存在一种特征性的调变现象,即 NF-1 伴脊柱侧凸的营养不良性改变起初不存在,而在侧凸进展过程中逐步表现出来,或者在原有营养不良性改变基础上加重或增加新的营养不良性改变,且把这种改变称为调变现象。本研究中全部 NF-1 伴脊柱侧凸病例均为营养不良型脊柱侧凸,影像学上均出现特征性改变(椎体楔形变,铅笔样肋骨等)。Sukhdeep 等^[19]研究发现小于 10 岁的 NF-1 患者并没有出现骨质疏松,因此他们推测 NF-1 患者的骨质疏松可能与年龄有关,但没有研究青少年的 NF-1 患者的骨密度。本研究中青少年 NF-1 伴脊柱侧凸患者年龄均大于 10 岁,骨密度均明显低于对照组,笔者推测 NF-1 伴脊柱侧凸这种调变现象可能与骨密度变化有关。但是 NF-1 伴脊柱侧凸患者骨密度是否随着年龄持续进展,以及非营养不良型脊柱侧凸向营养不良型脊柱侧凸渐变过程中,骨密度是否变化,还有待随访观察。

3.3 NF-1 伴脊柱侧凸患者的 BMD 与 Cobb 角的关系

国内外报道 NF-1 伴脊柱侧凸患者的 BMD 与 Cobb 角的关系文献较少,本研究运用相关分析,以分析股骨颈和腰椎 BMD 与主弯 Cobb 角的相关性。然而,本研究结果显示青少年 NF-1 伴脊柱侧凸患者的股骨颈和腰椎的 BMD 与主弯 Cobb 角均无显著的相关性,我们推测青少年 NF-1 伴脊柱侧凸患者的骨量减低可能不是脊柱侧凸的继发性改变。我们结果与 Illes 等^[9]推测骨密度降低可能与 NF-1 伴脊柱侧凸有相关性不一致,这可能与本研究没有年龄和性别的匹配且病例数

较少有关。Lammert 等^[4]报道,需要行矫形手术的 NF-1 伴脊柱侧凸组患者的骨矿含量和骨密度低于其余 NF-1 患者。由于在较严重($\geq 40^\circ$)的青少年 NF-1 伴脊柱侧凸患者,其病程相对较长,而且日常生活质量、营养状况和肺功能等可能受到脊柱畸形的一定影响^[9],进而骨骼的生长可能受到影响。而本研究中全为 Cobb 角大于 40° 的 NF-1 伴脊柱侧凸患者,畸形能显著影响患者的日常生活、营养状况和肺功能等,我们不能排除脊柱侧凸对 BMD 的影响,本研究未能发现 BMD 与主弯 Cobb 角之间的显著相关性。另外,本研究缺少 Cobb 角小于 40° 的 NF-1 伴脊柱侧凸患者病例,可以对比 Cobb 角大于 40° 和 Cobb 角小于 40° NF-1 伴脊柱侧凸骨密度,来进一步分析 NF-1 伴脊柱侧凸患者的 BMD 与主弯 Cobb 角之间的具体关系。

综上所述,青少年 NF-1 伴脊柱侧凸患者存在腰椎和股骨颈等部位的骨量减低。本研究中青少年 NF-1 伴脊柱侧凸患者的 BMD 与 Cobb 角无显著相关,这提示 Cobb 角大于 40° 的脊柱侧凸畸形不能显著的影响患者的 BMD,而 NF-1 伴脊柱侧凸患者的骨量减低可能不是继发于脊柱侧凸畸形的现象。患者这种骨密度降低的状态在接受支具和手术治疗后是否有所改善或继续进展,需要较长时间的随访观察。

4 参考文献

1. Virdis R, Street ME, Bandello MA, et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1 [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2003, 16(4): 289-292.
2. Vitale MG, Guha A, Skaggs DL, et al. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis in children; an update [J]. Clin Orthop, 2002, 401: 107-118.
3. Funasaki H, Winter RB, Lonstein JB, et al. Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis; an analysis of seventy-one patients who had curves associated with dystrophic changes [J]. J Bone Joint Surg Am, 1994, 76(5): 692-700.
4. Lammert M, Kappler M, Mautner VF, et al. Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1 [J]. Osteoporos Int, 2005, 16(9): 1161-1166.
5. Dulai S, Briody J, Schindeler A, et al. Decreased bone mineral density in neurofibromatosis type 1: results from a pediatric cohort [J]. J Pediatr Orthop, 2007, 27(4): 472-475.
6. Illes T, Halmi V, de Jonge T, et al. Decreased bone mineral density in neurofibromatosis-1 patients with spinal deformities [J]. Osteoporos Int, 2001, 12(10): 823-827.
7. 吴洁, 邱勇, 孙燕芳, 等. 青少年特发性脊柱侧凸患者骨密度变化的分析 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004, 14(10): 598-600.
8. Gervasini C, Venturin M, Orzan F, et al. Uncommon Alu-mediated NF1 microdeletion with a breakpoint inside the NF1 gene [J]. Genomics, 2005, 85(2): 273-279.
9. Halmi V, Szasz K, Morava E, et al. Decreased bone mineral density as a risk factor in the development of spinal deformities in neurofibromatosis [J]. Orv Hetil, 2001, 142(52): 2893-2897.
10. Kuorilehto T, Poyhonen M, Bloigu R, et al. Decreased bone mineral density and content in neurofibromatosis type 1: lowest local values are located in the load-carrying parts of the body [J]. Osteoporos Int, 2005, 16(8): 928-936.
11. Dumana O, Ozdemb S, Turkkahraman D, et al. Bone metabolism markers and bone mineral density in children with neurofibromatosis type-1 [J]. Brain Dev, 2008, 30(9): 584-588.
12. Chen H, Qiu Y, Chen L, et al. The expression of neurofibromin in human osteoblasts and chondrocytes [J]. Ann Clin Lab Sci, 2008, 38(1): 25-30.
13. Stevenson DA, Moyer-Mileur LJ, Murray M, et al. Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1 [J]. J Pediatr, 2007, 150(1): 83-88.
14. Zhang YY, Vik TA, Ryder JW, et al. NF1 regulates hematopoietic progenitor cell growth and ras signaling in response to multiple cytokines [J]. J Exp Med, 1998, 187(11): 1893-1902.
15. 陈晖, 邱勇, 王斌, 等. I 型神经纤维瘤病成骨细胞生物学特性的研究 [J]. 中华骨科杂志, 2006, 26(5): 327-331.
16. Parisini P, Silvestre M, Greggi T, et al. Surgical correction of dystrophic spinal curves in neurofibromatosis: a review of 56 patients [J]. Spine, 1999, 24(21): 2247-2253.
17. 朱锋, 邱勇, 王斌, 等. 神经纤维瘤病致营养不良性脊柱侧凸的影像学特征和临床意义 [J]. 脊柱外科杂志, 2003, 1(2): 68-71.
18. Durrani AA, Crawford AH, Choudhry SN, et al. Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1 [J]. Spine, 2000, 25(2): 69-75.
19. Asher M, Lai SM, Burton D, et al. The influence of spine and trunk deformity on preoperative idiopathic scoliosis patients' health-related quality of life questionnaire responses [J]. Spine, 2004, 29(8): 861-868.

(收稿日期: 2009-11-09 修回日期: 2009-12-03)

(英文编审 蒋欣/郭万首)

(本文编辑 彭向峰)