

少儿膝关节夜间痛的相关性研究

张康乐 刘德昌 蔡国平

【摘要】 目的 探讨少儿膝关节夜间痛的相关因素及其防治。方法 测定常有膝关节夜间痛的少儿组(A组)与健康少儿对照组(B组)两组对象的骨钙素(BGP)、血钙、磷、镁及碱性磷酸酶(ALP)和骨密度(BMD),并观察A组采用骨矿化剂阿法D₃(α -D₃)治疗前和治疗后1个月、3个月、6个月BGP的指标和夜间膝痛的变化。结果 结果显示A组的BGP明显高于B组($P < 0.01$),其他血钙、磷、ALP及X线片均未见异常,部分少儿BMD有减低。采用VD₃治疗1个月后,BGP水平基本均恢复与对照组一致。但夜间疼痛在采用VD₃治疗1个月后仍有少数患儿时有发生,治疗3个月后疼痛基本消失,而治疗6个月和治疗3个月则无明显差异。结论 膝关节夜间痛少儿虽然够不上佝偻病的诊断标准,但仍然与骨的矿化不足有一定的相关性,可能会与今后青春期骨峰量高低的形成有一定的关系。故提示临床上对于不明原因的少儿膝关节夜间痛应以BGP测定作为监测手段。如少儿膝关节夜间痛与BGP有关,则应采取积极的措施,如运用骨矿化剂维生素D₃(VD₃)等来治疗少儿膝关节夜间痛。

【关键词】 少儿; 膝关节; 骨钙素; 维生素D₃

Correlation analysis of serum osteocalcin and pain in knees in adolescents and children at night ZHANG Kangle, LIU Dechang, CAI Guoping. Department of Orthopaedic Surgery Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200540, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum osteocalcin (BGP) levels and pain in knees in adolescents and children at night, and the prevention and treatment of the pain. **Methods** We detected the BGP, blood calcium, blood phosphorus, ALP and BMD in 42 adolescents and children, who were divided into two groups. Group A ($n = 22$) had the pain in knees at night; group B ($n = 20$) were healthy controls. Group A was treated with the bone mineralization agent vitamin D₃ (VD₃) before and 1-3 and 6 months after treatment. **Results** The BGP level in group A was significantly higher than that in group B ($P < 0.01$), while the blood calcium, phosphorus, ALP and X-ray film revealed nothing remarkable, and some of them had a decline in BMD. One month after treatment with VD₃, the BGP largely returned to normal but the pain in knees at night was still present. Three months after treatment the pain largely disappeared, and there was no obviously difference between 6-month treatment and 3-month treatment. **Conclusion** Although the pain in knees in adolescents and children at night can not reach the diagnostic criterion of rachitis, it is still correlated with the deficiency in bone mineralization, and is likely correlated with the formation of bone peak in adolescence. Hence, in clinical practice, the BGP determination should be used as a means of monitoring for the pain of unknown cause, in knees of adolescents and children at night. If the pain in knees of adolescents and children at night is correlated with the BGP, it is important to take some active measures, such as treating with the bone mineralization agent VD₃.

【Key words】 Adolescents; Children; Knees; Osteocalcin; Vitamin D₃

临床上常见3~15岁少儿不明原因的膝关节夜间痛,且反复发作。近年来随着检测手段的增多,发现少儿骨代谢的血液指标和部分骨密度测定有异常,我们进行了相关方面的临床研究,探讨少儿膝关节夜间痛的相关因素,以期引起对该症的重视。

材料和方法

1. 一般资料:膝关节夜间痛患儿组(A),均为本院门诊病人,共22例。其中男9例,女13例;年龄3~15岁,平均9.5岁;小于5岁2例,5~10岁12例,11~15岁8例。夜间痛病程:6个月~1年5例,1年~2年12例,2年~3年5例,反复发作达5年2例。

对照组(B)均选自门诊外伤骨折愈合半年之后的患儿共20例。其中男8例,女12例;年龄4~15岁,平均9岁;小于5岁2例,5~10岁11例,11~15岁7例。两组年龄差异无显著性。

2. 临床特点 A组患儿主诉或家长代诉双膝关节酸、难受或酸痛,在夜间或睡一觉后发作,均为一次性。发作时间的长短,多数是0.5h以内,少数则持续0.5h以上。多数经按摩则缓解,少数需热敷后才缓解,极个别酸痛不能入睡需服用止痛剂后缓解。多数酸痛为每周4~5次,间隔几天或一段时间后反复发作,少数为持续性发作。第2天一切活动正常,夜间痛与白天的活动量无关。就诊时无关节红肿痛。

3. 研究方法

(1)样本选择:①少儿出生后发育正常,无骨骼畸形。参照国内的诊断标准^[1-3],既往无佝偻病和癫痫病史,亦无慢性肝、肾病史和与佝偻病相关的遗传及代谢性疾病。②常规检测血钙(Ca^{2+})、磷(P^{3-})、镁(Mg^{2+})、血碱性磷酸酶(ALP)无异常,尿常规正常。③X线无佝偻病改变。

(2)专项检测:A组与B组均行骨钙素(BGP)、降钙素(CT)和骨密度(BMD)测定。BGP测定为北京东亚免疫技术研究所生产的药盒;CT为美国 diasoria 公司生产的药盒;DEXA 系法国 DMS 生产的 Challenger 型,测定部位为常规腰椎2~4和右股骨近端。BMD测量单位为 g/cm^2 。

(3)治疗方法:对A组采用阿法 D_3 (昆明诺顿贝克)0.25 μg 口服,每日1次,连续1周,停药观察3周,4周为1疗程。1疗程结束后,复查血 Ca^{2+} 、 P^{3-} 、 Mg^{2+} 、ALP、BGP、CT、尿常规和膝关节X线平片,6个月复查BMD。如仍有夜间痛或酸痛停止后又出现者,再继续1个疗程,直至夜间痛消失。

(4)效果评定:痊愈:临床夜间酸痛症状完全消失;X线片无异常,血液检测的各项指标和BMD值与对照组基本持平。

(5)统计学处理:数据用平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后的各项数据比较均采用秩和检验。

结 果

1. 生化指标:治疗前后A组的生化指标无明显变化(表1)。

2. 专项检查结果:A组与B组BGP差异有显著性($P < 0.01$),A组治疗前、后之间也存在明显差异($P < 0.05$,见表2)。CT值均在正常范围内。

表1 22例膝关节夜间痛患儿的生化改变($\bar{x} \pm s$)

指 标	治疗前	治疗后
血钙(时间钟点法 mmol/L)	2.38 \pm 0.28	2.41 \pm 0.18
血磷(时间钟点法 mmol/L)	1.32 \pm 0.20	1.30 \pm 0.28
血镁(甲基麝香草酚蓝比色法 mmol/L)	1.09 \pm 0.18	1.12 \pm 0.14
碱性磷酸酶(酶速率法 IU/L)	116 \pm 21	106 \pm 26

注:参考值为钙:2.2~2.58;磷:0.8~1.6;镁:0.7~1.15;ALP:42~121IU/L

表2 A组治疗前后与B组的BGP测定($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	治疗前	治疗后1月	治疗后3月	治疗后6月	P
A组	15.98	12.12 \pm 2.2	10.6 \pm 81.31	7.60 \pm 0.95	<0.05
B组	骨折愈合后6月	7.44 \pm 1.16	骨折愈合后1年	7.06 \pm 0.74	<0.01

3. BMD测定结果:A组与B组差异无显著性($P > 0.05$,见表3)。

表3 A组治疗前后与B组的BMD测定($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前		治疗后6月		
	腰椎	股骨上端	腰椎	股骨上端	
A组	<6岁	0.478 \pm 0.032	0.466 \pm 0.030	0.512 \pm 0.039	0.498 \pm 0.078
	6~10岁	0.860 \pm 0.069	0.610 \pm 0.064	0.891 \pm 0.061	0.693 \pm 0.059
	11~15岁	0.912 \pm 0.075	0.637 \pm 0.095	0.977 \pm 0.081	0.711 \pm 0.063
B组	骨折愈合后6月		骨折愈合后1年		
	腰椎	股骨上端	腰椎	股骨上端	
	<6岁	0.470 \pm 0.028	0.469 \pm 0.031	0.509 \pm 0.031	0.501 \pm 0.073
6~10岁	0.878 \pm 0.072	0.621 \pm 0.055	0.897 \pm 0.063	0.699 \pm 0.055	
11~15岁	0.902 \pm 0.077	0.635 \pm 0.091	0.974 \pm 0.083	0.731 \pm 0.067	

4. 阿法 D_3 治疗结果

A组经阿法 D_3 治疗后膝夜间酸痛症状改善或消失,最短者9d,最长者83d。其中3例膝夜间痛反复发作病程最长的患儿,经过3个疗程才控制住。随访6月~2年5个月,未见膝关节夜间痛复发。

讨 论

1. 诊断:对于晚发性佝偻病或者又称之为青春期佝偻病的诊断及讨论可见于很多杂志^[1-5],具有典型的临床表现与血液生化指标和影像学征象,其诊断一般不难。但对于少数仅有膝关节夜间酸痛的患儿,而无其他的临床表现,且常规的骨代谢生化指标也未见异常,更无典型的X线征象,则不宜称之为晚发性佝偻病,似乎应以“少儿夜间膝痛症”称之为更为确切一些。

2. 病因:由于无典型的晚发性佝偻病临床特征,故我们很注意患儿生活史与家族史的询问。本组患儿均生长在南方,经常户外活动,不存在日照不足,无明显偏食的习惯,家族中也未见异常。仅从现有的临床资料来分析,患儿均存在BGP明显高于对照组,部分患儿BMD稍低于对照 (下转第123页)

细胞中 IL-6 基因转录的调节,从而影响破骨细胞的分化维持骨密度。

RL95-2 细胞是人的子宫内膜癌细胞,为 ER 阳性细胞株,对 E₂ 的反应敏感,我们以它为靶细胞检测 Gen、Miy C 和 Kob A 对子宫内膜细胞生长的影响。结果显示:在任何浓度下它们不能促进细胞的增殖,这与目前植物雌激素没有促进子宫内膜增生的报道相符合。Miy C 和 Kob A 对大鼠类成骨细胞出现最大增殖效应的浓度略低于作用于人乳腺癌细胞 MCF-7 细胞株^[12],说明对雌激素不同的靶组织, Miy C 和 Kob A 表现出不同的作用,符合 SERMS 的作用特点。选择适合的 SERMs 治疗和预防妇女绝经后因雌激素水平下降引起的多种慢性疾病有着非常重要的意义。

参 考 文 献

- 1 Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in estrogen receptor gene in a man. *New Engl J Med*, 1994, 331: 1056-1061.
- 2 Morshima A, Grumbach MM, Simpson ER, et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80:3689-3698.
- 3 Ritzen EM, Nilsson O, Grigelioniene G, et al. Estrogens and human growth. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000, 74: 383-386.
- 4 Galien R, Evans HF, Garcia T. Involvement of CCAAT/enhancer-binding protein and nuclear factor-NFkB binding sites in interleukin-6 promoter inhibition by estrogen. *Endocrinology*, 1996, 10: 713-712.
- 5 Van der Burg B, Van der Saag PT. Nuclear factor-kappa-B/steroid hormone receptor interactions as a functional basis of anti-inflammatory action of steroids in reproductive organs. *Mol Hum Reprod*, 1996, 2: 433-438.
- 6 Service RF. New role for estrogen in cancer. *Science*, 1998, 279: 1631-1633.
- 7 Davis SR. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*, 2002, 346: 63-65.
- 8 Lufkin EG, Wong M, Deal C. The role of selective estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001, 27: 163-15.
- 9 Wang TY, Santhymoorthy N, Phang JM. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis*, 1996, 17: 271-275.
- 10 Kitaoka M, Kadokawa H, Sugano M, et al. Prenylflavonoids: a new class of non-steroidal phytoestrogen (part I). Isolation of 8-isopentenyl-naringenin and an initial study on its structure-activity relationship. *Planta Med*, 1998, 64:511-515.
- 11 Luo HF, Zhang LP, Hu CQ. Four stilbene oligomers from the roots of *Caragana sinica*. *J Chin Pharm Sci*, 2000, 9: 162-16.
- 12 Tian CY, HU CQ, XU G, et al. Assessment of the estrogenic activity of natural compounds: using improved E-screen assay. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23:572-576.
- 13 Galien R, Evans HF, Garcia T. Involvement of CCAAT/enhancer-binding protein and nuclear factor-NFkB binding sites in interleukin-6 promoter inhibition by estrogen. *Endocrinology*, 1996, 10: 713-712.