

# 婴儿早期骨代谢生化指标与声波速度值和出生后年龄间的关系

廖祥鹏 张立 卫雅蓉 张伟利 何稼敏 孙建华 黄萍

中图分类号: R72 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)07-0496-05

**摘要:**目的 探讨婴儿早期骨代谢生化指标与声波速度值和出生后年龄间的关系。方法 采用骨定量超声(QUS)仪对167例出生3月内的婴儿进行胫骨声波速度(SOS)测量。其中包括53例早产儿(胎龄 $32.6 \pm 2.7$ 周)和114例足月儿(胎龄 $39.1 \pm 1.2$ 周),同时在部分婴儿中测量血钙、磷、碱性磷酸酶(ALP)和骨碱性磷酸酶(BALP)。结果 ①早产儿和足月儿的血钙、磷、ALP和BALP值之间均差异无显著性。②婴儿骨SOS值与ALP呈显著负相关( $n=167$ ,  $r=-0.139$ ,  $P=0.036$ )与BALP也显著负相关( $n=32$ ,  $r=-0.410$ ,  $P=0.010$ );SOS值与血钙、血磷及血钙磷乘积无显著性相关。在早产儿中,ALP和BALP与日龄均显著相关,相关系数 $r$ 分别为 $0.286$ ( $n=53$ ,  $P=0.019$ )和 $0.946$ ( $n=7$ ,  $P=0.001$ );在足月儿中未发现显著相关性。血磷与日龄呈显著负相关( $n=24$ ,  $r=-0.509$ ,  $P=0.005$ )。③ALP与BALP高度相关( $n=32$ ,  $r=0.958$ ,  $P=0.001$ ),BALP占ALP活力的47.3%。早产儿在出生时BALP和Ⅰ型胶原羧基端肽(IcTP)显著正相关( $n=36$ ,  $r=0.768$ ,  $P=0.001$ )。结论 定量超声技术测量SOS有助于我们评估婴儿早期骨状况,在此横向研究中我们发现骨SOS与骨代谢生化指标之间存在相关性,然而,二者间的纵向关系有待于进一步研究。

**关键词:** 婴儿; 早产; 超声检查; 声波速度; 骨碱性磷酸酶

doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.07.005

**Correlations among biochemical markers of bone turnover, bone speed of sound and postnatal age in early infancy** LIAO Xiangpeng, ZHANG Li, WEI Yarong, et al. Shanghai Institute for Pediatric Research, Shanghai Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**Abstract:** **Objective** To examine the correlations among biochemical markers of bone turnover, bone speed of sound and postnatal age in early infancy. **Materials and methods:** A quantitative ultrasound bone sonometer was used to measure the bone speed of sound (SOS) of the tibia in 167 infants within 3 months of birth, including 53 preterm infants (gestational age  $32.6 \pm 2.7$  weeks) and 114 full-term infants (gestational age  $39.1 \pm 1.2$  weeks). Serum calcium, phosphorus, bone alkaline phosphatase (ALP), bone alkaline phosphatase (BALP) were examined at the same time among some of them. **Results:** 1) There were no significant differences of serum calcium, phosphorus, ALP and BALP between preterm infants and full-term infants. 2) There were significantly inverse correlations between SOS and ALP ( $n=167$ ,  $r=-0.139$ ,  $P=0.036$ ), as well as between SOS and BALP ( $n=32$ ,  $r=-0.410$ ,  $P=0.010$ ) in infants, however, no such relationships between SOS and serum calcium, phosphorus, and calcium phosphorus product (serum calcium multiplied by serum phosphorus) were found. When infants were divided into two groups: in preterm infants there were significant correlations between ALP and postnatal day ( $n=53$ ,  $r=0.286$ ,  $P=0.019$ ) and also between BALP and postnatal day ( $n=7$ ,  $r=0.946$ ,  $P=0.001$ ); But in full-term infants, no such relationships were found. There were significantly inverse correlations between serum phosphorus and postnatal day ( $n=24$ ,  $r=-0.509$ ,  $P=0.005$ ). 3) ALP was

作者单位: 214002 南京医科大学附属无锡妇幼保健院(廖祥鹏、张立、卫雅蓉);上海交通大学医学院附属新华医院上海市儿科医学研究所(廖祥鹏、张伟利、何稼敏);上海交通大学医学院附属上海市儿童医学中心(孙建华、黄萍)

通讯作者: 廖祥鹏, Email: lxp4848@yahoo.com.cn

significantly correlated with BALP(  $n = 32$  ,  $r = 0.958$  ,  $P = 0.001$  )and BALP accounted for 43.7% of total value of ALP. There was significantly correlation between BALP and carboxyterminal telopeptide type I collangon( IcTP )in preterm infants at birth(  $n = 36$  ,  $r = 0.768$  ,  $P = 0.001$  ). **Conclusions** : Measurement of SOS with QUS is able to help us to evaluate bone status during early infancy. While in this cross-sectional study we have found some correlations between bone SOS and biochemical indexes of bone turnover in China , the long-term relationships among them remain to be studied further.

**Key words** : Infant , premature ; Ultrasonography ; Speed of sound ; Bone-specific alkaline phosphate

成年人的骨质疏松症常起源于儿童期 ,生命早期的骨状况影响儿童身高和人体整个一生的骨状况 ,而且 ,早产儿容易发生骨质疏松导致早产儿代谢性骨病( Metabolic bone disease of prematurity ,MBDP ) ;因此 ,儿童期特别是生命早期的骨骼健康状况日益受到重视。

定量超声( Quantitative ultrasound , QUS )技术近年来已应用到儿童和新生儿骨状况的评价<sup>[1 2]</sup> ,定量超声仪测量超声波在骨骼中的传播速度即声波速度( speed of sound ,SOS ,单位 :m/s )等参数 ,测量的参数不仅反映骨的矿化密度 ,也可反映骨的皮质厚度、弹性和微结构等骨的特性来反映骨强度 ,它无辐射、无创伤、方便携带 ,因而受到普遍的欢迎并显示其广泛的发展前景。我们曾报道了婴儿早期骨状况的一些初步资料 ,提出婴儿出生时骨 SOS 值受胎龄和季节因素等影响 ,婴儿早期特别是早产儿有骨 SOS 值下降的现象 ,并推测这可能是一种生理现象<sup>[3]</sup>。骨代谢生化指标的检查可以反应骨骼代谢的早期变化 ,并可用于临床疗效评估。碱性磷酸酶( alkaline phosphate ,ALP )是最常用的骨生化指标 ,骨碱性磷酸酶( bone-specific alkaline phosphate ,BALP )能较特异地反映骨的合成代谢情况 ,I 型胶原羧基端肽( carboxyterminal telopeptide type I collangon ,IcTP )反映骨吸收分解代谢情况<sup>[4]</sup>。有关婴儿早期骨定量超声测得的 SOS 值和骨代谢生化指标间的关系 ,国内外研究还较少。我们在测量婴儿早期骨状况的同时 ,对 SOS 值与血钙、磷、ALP 和 BALP 的关系进行了初步探讨 ,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 对象

来自无锡市妇幼保健院、上海新华医院和上海儿童医学中心出生、住院和随访的婴儿共 167 例 ,年龄 0 ~ 3 个月。分早产儿和足月儿两组 ,早产儿组共 53 例 ,平均胎龄(  $32.6 \pm 2.7$  )周 ,日龄(  $26.7 \pm 28.6$  )天。足月儿组共 114 例 ,平均胎龄(  $39.2 \pm 1.2$  )周 ,

日龄(  $29.6 \pm 27.4$  )天。早产儿和足月儿的日龄差异无显著性( 表 1 )。同时 ,我们于 2008 年 3 月至 5 月在无锡市妇幼保健院对 36 名早产儿在出生时进行了 BALP 和 IcTP 的测量。婴儿患有肝肾疾病、胃肠道疾病、先天畸形、使用影响代谢的药物( 如激素、利尿药 )及母有肝肾、胃肠道疾病、糖尿病、甲状腺、甲状旁腺疾病、骨关节疾病者不列入本研究。

表 1 早产儿和足月儿的血生化值

项目	早产儿				足月儿				<i>t</i>	<i>P</i>
	<i>n</i>	$\bar{X}$	<i>SD</i>	范围	<i>n</i>	$\bar{X}$	<i>SD</i>	范围		
胎龄(周)	53	32.6	2.7	27 ~ 36	114	39.2	1.2	37 ~ 43	21.7	0.001
日龄(天)	53	26.7	28.6	0 ~ 96	114	29.6	27.4	1 ~ 116	0.63	0.530
Ca( mmol/L)	15	2.18	0.39	1.16 ~ 2.16	19	2.19	0.38	1.52 ~ 2.85	0.07	0.944
P( mmol/L)	11	2.05	0.62	0.92 ~ 3.15	13	2.07	0.53	1.16 ~ 3.01	0.09	0.932
ALP( IU/L)	53	227	129	94 ~ 944	114	206	101	43 ~ 855	1.1	0.271
BALP( IU/L)	7	156	133	75 ~ 452	25	116	84	30.1 ~ 452	1.08	0.289

1.2 材料和方法

1.2.1 标本收集 :研究对象在 SOS 测量的 48 h 内同时进行血生化检查 ,采血时间集中在早晨 6 :00 ~ 8 :00 分离血清置 - 20℃ 冰箱内待血钙、磷、ALP 和 BALP 检查。

1.2.2 生化指标测量 :血钙的测定采用离子电极法 ,磷的测定采用紫外分光光度法 ,ALP 的测定采用酶动力学法 ,试剂由美国 BECKMAN 公司生产 ,仪器为 CX4CE 全自动生化分析仪。BALP 测量 :采用琼脂糖凝胶亲和电泳法 ,试剂由法国 Sebia 公司生产。IcTP 测量 :采用放免法检测 ,试剂由英国 IDS 公司提供。

1.2.3 SOS 测量 :采用以色列 Sunlight 公司的定量超声仪 Omnisense 来进行 SOS 测量。该仪器利用超声波在骨骼中传播速度较软组织中快这一特点 ,测量发射器和接收器之间的信号传递时间 ,然后计算超声波在骨骼中的传播速度 ,即 SOS。

1.3 统计学处理

所有数据采用 SPSS11.5 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 骨生化指标测定的结果

共测定婴儿血钙 34 例(  $2.19 \pm 0.38$  )mmol/L ,血

磷 24 例(  $2.07 \pm 0.57$  ) mmol/L ,ALP 167 例(  $213 \pm 111$  )IU/L ,BALP 32 例(  $121 \pm 96$  )IU/L。将婴儿分在早产儿和足月儿两组 ,其血钙、磷、ALP 和 BALP 值差异均无显著性(表 1)。

2.2 婴儿骨 SOS 值和日龄与骨生化值的相关性比较

167 例婴儿中 ,骨 SOS 值与血钙、血磷无相关性 ,但与 ALP 呈显著性负相关(  $r = -0.139$  ,  $P = 0.036$  )与 BALP 也有显著性负相关(  $r = -0.410$  ,  $P = 0.01$  )。ALP 和 BALP 与婴儿的日龄也显著性相关 ,相关系数  $r$  分别为  $0.179$ (  $P = 0.01$  )和  $0.421$ (  $P = 0.008$  )(表 2、3)。将对象分为早产儿和足月儿两组 ,在足月儿中 ,骨生化指标与 SOS 和日龄均无显著性相关 ,在早产儿中 ,ALP 和 BALP 与日龄均显著相关(分别为 :  $r = 0.286$  ,  $P = 0.019$  ;  $r = 0.946$  ,  $P = 0.001$  )。同时也发现无论是早产儿还是足月儿 ,血磷值与日龄呈显著性负相关(图 1)。32 例婴儿同时

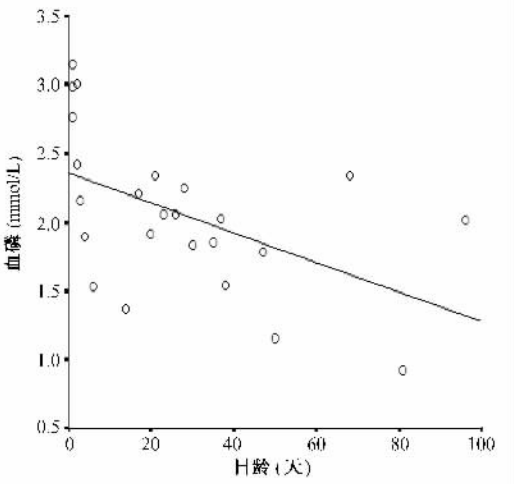


图 1 血磷与日龄关系

进行 ALP 和 BALP 测量 ,二者高度相关(  $r = 0.958$  ,  $P = 0.001$  ) ,ALP 值平均为(  $256 \pm 182$  )IU/L ,BALP 占 ALP 总活力的 47.3%(  $121/256$  )(图 2)。

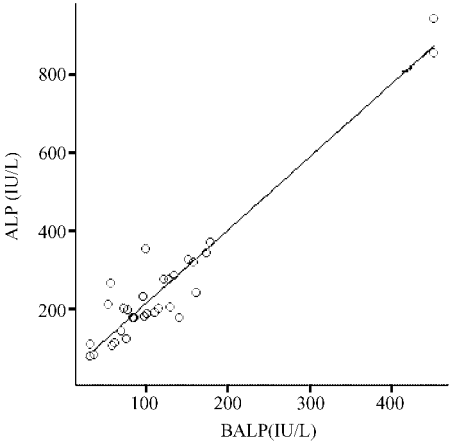


图 2 ALP 与 BALP 关系

表 2 婴儿 SOS 值、日龄与骨生化指标间的相关分析 \*

项目	统计量	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	ALP (IU/L)	BALP (IU/L)
n		34	24	167	32
SOS	$r$	0.007	0.152	-0.139	-0.410
(m/s)	$P$	0.485	0.239	0.036	0.01
日龄	$r$	0.125	-0.509	0.179	0.421
(天)	$P$	0.24	0.005	0.01	0.008

注 : \*  $r$  为 Pearson 相关系数 ,  $P$  值取单侧检验结果

本研究同时也发现婴儿骨 SOS 值与血钙磷乘积值无相关性。血磷与血钙呈显著性负相关(  $n = 24$  ,  $r = -0.446$  ,  $P = 0.014$  ) ,血磷与 ALP 也显著性负相关(  $n = 24$  ,  $r = -0.420$  ,  $P = 0.02$  )。早产儿出生时 BALP 与 IcTP 二者间正相关(  $n = 36$  ,  $r = 0.768$  ,  $P = 0.001$  )。

表 3 早产儿和足月儿 SOS 值、日龄与骨生化指标间的相关分析 \*

项目	统计量	早产儿				足月儿			
		Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	ALP (IU/L)	BALP (IU/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	ALP (IU/L)	BALP (IU/L)
n		15	11	53	7	19	13	114	25
SOS	$r$	0.103	0.098	-0.123	-0.59	-0.115	0.251	-0.116	-0.295
(m/s)	$P$	0.357	0.387	0.190	0.082	0.320	0.204	0.109	0.076
日龄	$r$	0.173	-0.539	0.286	0.946	0.095	-0.480	0.123	0.274
(天)	$P$	0.269	0.044	0.019	0.001	0.349	0.049	0.096	0.092

注 : \*  $r$  为 Pearson 相关系数 ,  $P$  值取单侧检验结果

3 讨论

ALP 和 BALP 反映骨的合成代谢变化 ,ALP 在肝、骨、肠道、脾、肾和胎盘中产生 ,成人血液里约 50% 由骨产生。我们采用琼脂糖凝胶亲和电泳法 ,由于 BALP 与植物血凝素特异性结合后沉淀 ,改变

了电泳迁移率从而达到分离的效果 ,因此 ,血清 BALP 比总 ALP 更能准确反映骨骼合成代谢。本组中 ALP 与 BALP 有高度相关 ,二者间的相关系数达 0.958 ,与文献报道的结果一致<sup>[4,5]</sup> ,这同时提示在婴儿早期骨骼疾病筛查时 ,可选择 ALP 进行检查 ,对于 ALP 异常升高时 ,可进一步进行 BALP 检查。同

时有文献报道婴儿早期不同年龄组 BALP 占 ALP 活性的比例不同<sup>[6-8]</sup>,骨骼发育可能存在种族差异<sup>[9,10]</sup>,提示对生长发育迅速的儿童,不同年龄和种族的 BALP 正常值有待进一步研究。

本研究中发现出生后 1 周内血磷偏高,血磷和日龄呈负显著性相关,与 ALP 也有显著性负相关( $r = -0.420$ )。原因可能为婴儿出生后头几天血钙浓度较低,代偿性的血磷升高。同时,我们血磷调查对象 90% 以上(21/24)在出生后 2 月内,其中部分早产儿进行静脉营养,没有及时补充磷,肠内营养也不足,同时,肾脏不断排泄磷,导致血磷下降,可能这是血磷与日龄负相关的原因。骨基质形成时需要钙磷沉积矿化,磷到达骨基质膜时通过碱性磷酸酶转运;BALP 在成骨细胞基质的成熟期分泌,骨基质大量形成而矿化不足时 BALP 浓度异常升高,从而来转运更多的磷沉积到基质,这是成骨细胞功能的一种代偿性反应。如果骨合成时磷在基质中不断沉积,同时外来磷供给不足,因而导致 BALP 与血磷呈负相关。我们 BALP 测量例数不多,但由于 BALP 和 ALP 存在着一定的数量关系,这解释本组研究中 ALP 与血磷呈负相关的原因。

近年来对骨的形成提出了生物力学理论<sup>[11]</sup>。传统观念认为,早产儿骨病的主要原因为钙磷不足导致骨合成减少;生物力学理论认为:除生化因素外,骨骼受外力的刺激即骨负荷,它对骨形成也起调节作用,当骨负荷增加时促进骨合成,当骨负荷减少时促进骨吸收。胎儿在宫内有活动,胎儿在宫内环境中的骨负荷较出生后的骨负荷大,反馈地促进骨的合成。生物力学理论的核心在于:它认为骨骼是一个有力学特征的器官,可以感受骨负荷的变化从而维持本身的骨强度。当早产时,由于过早失去了在宫内时的许多肌肉负荷,钙磷储备不足,导致早产儿出生时骨强度减少;婴儿出生后生活环境发生变化,如同人体游泳时和陆地上比较,人体骨负荷的“质”和“量”都有显著的不同,同时早产儿出生后常常在监护室住院一定时间,缺乏肢体运动,生后的骨负荷低于宫内的骨负荷;而且,钙、磷和维生素 D 等营养素供应可能达不到妊娠晚期母体-胎儿间转运水平,这都是早产儿生后骨强度较足月儿下降明显,骨强度与日龄的负相关在早产儿比足月儿更加明显的原因。

骨 BALP 随年龄相关而变化,婴儿早期生长发育迅速,骨骼的形态和微结构发生巨大变化,长骨髓腔变大,骨皮质变薄,骨的合成和吸收过程都相当

活跃<sup>[6]</sup>。本研究 BALP 在早产婴儿中与日龄显著相关( $r = 0.946$ ),在足月婴儿中与日龄没有显著性相关,这说明早产儿较足月儿出生后骨合成更加旺盛。同时,本研究显示早产儿骨合成指标和骨吸收指标间明显相关,支持早产儿的骨合成和重建较足月儿更加明显的观点,这可能也是本研究中早产儿 ALP 和 BALP 与日龄相关性比足月儿明显的原因。

一般而言,相对稳定的血钙浓度直接与人体的生命功能相关,血钙浓度下降可以通过骨骼溶骨作用来维持血钙相对稳定。体内磷排泄增加和低磷血症时也可以导致血钙升高。血液中钙占体内钙含量不足 1%,血钙浓度一般不能反映体内的骨矿含量。骨强度反应骨的矿化密度,也可反映骨的皮质厚度、骨的弹性和骨的微结构等特性从而反映骨的“质”和“量”特点。而血清钙磷浓度在体内多种激素调节下维持相对稳定的状态,直接与人体的生理功能相关,因而,这可能是 SOS 与血钙、血磷以及与血钙磷乘积无相关性的原因。

有观点认为血 ALP 高于 900 IU/L 和血磷低于 1.8 mmol/L 提示早产儿骨质疏松,导致早产儿代谢性骨病<sup>[6,8]</sup>。我们发现早期骨 SOS 值与 BALP 也有显著性负相关( $r = -0.410$ ),但国外有不同的报道<sup>[12]</sup>,可能的原因为研究对象的构成、年龄结构存在差异,营养管理不一致和种族因素所致,这有待于进一步研究。

胎儿在宫内最后 3 月维持较高骨合成速度,骨密度显著增加,婴儿出生后骨密度明显下降。钙沉积于骨骼的过程需要磷和维生素 D 的同时参与,一定水平的血磷浓度与生长速度有关,母乳中添加磷导致钙的沉积增加。有观点认为早产儿推荐的摄入量为:钙 100 ~ 160 mg/kg.d、磷 60 ~ 90 mg/kg.d、维生素 D 800 ~ 1000 IU/d<sup>[13]</sup>。本研究对象中没有额外的添加磷,同时早产儿也没有应用母乳强化剂,提示婴儿早期的骨骼营养素有待于进一步加强。

ALP 和 BALP 与其他骨生化指标同样受许多因素影响,如年龄、季节、昼夜、活动、饮食、药物等;在成人测量时,昼夜变化是重要的影响因素<sup>[4,14]</sup>。我们研究时发现:ALP 值波动很大,在同一婴儿检测有时也有很大差别。定量超声仪器的精度相对较高,操作方便,测量 SOS 相对稳定能反应骨强度<sup>[15]</sup>。它们从不同水平反应骨骼状况,然而,定量超声的测量参数和骨代谢生化指标间的动态关系,以及它们在评价生长发育迅速的婴儿早期骨状况中的价值有待进一步阐明。

总之,本研究认为定量超声技术测量骨 SOS 有助于我们评估早期婴儿的骨状况;在此横向研究中我们观察了早期婴儿骨 SOS 值和骨代谢生化指标间的一些关系,然而,它们之间随时间变化的动态关系有待于进一步研究。

### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] 廖祥澎,张伟利. 定量超声技术对儿童骨营养状况的评价. 中华儿科杂志, 2004, 42(5): 348-350.
- [ 2 ] Zadik Z, Price D, Diamond G. Pediatric reference curves for multi-site quantitative ultrasound and its modulators. Osteoporos Int, 2003, 14(10): 857-862.
- [ 3 ] Liao XP, Zhang WL, He JM, et al. Bone measurements of infants in the first 3 months of life by quantitative ultrasound: the influence of gestational age, season, and postnatal age. Pediatric Radiology, 2005, 35(9): 847-853.
- [ 4 ] Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporos Int, 2000, 11 (Suppl 6): 2S-17S.
- [ 5 ] Backstrom MC, Kouri T, Kuusela AL, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. Acta Paediatr, 2000, 89(7): 867-873.
- [ 6 ] Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. Acta Paediatr, 2008, 97 (4): 407-413.
- [ 7 ] Tobiume H, Kanzaki S, Hida S, et al. Serum bone alkaline phosphatase isoenzyme levels in normal children and children with growth hormone (GH) deficiency: a potential marker for bone formation and response to GH therapy. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 85(7): 2056-2061.
- [ 8 ] Backström MC, Kouri T, Kuusela AL, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. Acta Paediatr, 2000, 89(7): 867-873.
- [ 9 ] 廖祥澎,张伟利,何稼敏,等. 上海地区婴儿出生时骨定量超声值与白人婴儿的比较. 中华围产医学杂志, 2006, 9(3): 108-111.
- [ 10 ] 盛晓阳,薛敏波,沈理笑,等. 上海儿童与白人儿童骨骼超声测量结果的比较. 中国儿童保健杂志, 2003, 11(4): 247-250.
- [ 11 ] Miller ME. The bone disease of preterm birth: a biomechanical perspective. Pediatr Res, 2003, 53(1): 10-15.
- [ 12 ] Litmanovitz I, Eliakim A, Arnon S, et al. Enriched post-discharge formula versus term formula for bone strength in very low birth weight infants: a longitudinal pilot study. J Perinat Med, 2007, 35(5): 431-435.
- [ 13 ] Rigo J, Pieltain C, Salle B, et al. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. Acta Paediatr, 2007, 96(7): 969-974.
- [ 14 ] Steelman J, Zeitler P. Osteoporosis in Pediatrics. Pediatr Rev, 2001, 22(2): 56-65.
- [ 15 ] Liao XP, Zhang WL. Evaluation of precision and comparison of bone status of bilateral tibia assessed with quantitative ultrasound. Bone, 2005, 36(5): S50.

(收稿日期: 2009-05-18)