

儿童戈谢病脊柱定量 CT 骨密度测定随访研究

张宁宁 曹琪 段彦龙 刘玥 彭芸 王玲 程晓光 张永红 曾津津

中图分类号: R683.2 R815 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)11-0984-04

摘要: **目的** 比较儿童戈谢病(Gaucher disease, GD)治疗前后脊柱椎体骨密度(bone mineral density, BMD)的变化。**方法** 30 例确诊的 GD 患儿,其中男 18 例,女 12 例,年龄 4~17 岁,平均年龄 11.2 ± 4.1 岁,其中 5 例进行脾脏切除。在规范酶替代治疗和治疗 9 月后在常规随访 CT 扫描时,同时采用定量 CT(quantitative computed tomography, QCT)测定 T12-L4 间无明显变形及病理性骨折的椎体骨密度,取各椎体平均骨密度。采用配对 t 检验比较治疗前后患儿骨密度变化。**结果** 30 例患儿治疗前椎体平均骨密度值 $176.2 \pm 20.0 \text{ mg/cm}^3$,治疗 9 月后平均骨密度值为 $197.8 \pm 18.1 \text{ mg/cm}^3$,较治疗前椎体骨密度平均升高 12.3% ($P < 0.01$);其中 5 例脾切除患儿治疗前后平均骨密度值分别为 $163.7 \pm 5.7 \text{ mg/cm}^3$ 和 $190.3 \pm 5.2 \text{ mg/cm}^3$,椎体骨密度较治疗前升高 13.8%。**结论** 使用 QCT 骨密度测量技术可以精确敏感的评估患儿骨密度情况及治疗疗效的反应,指导临床进一步治疗方案。

关键词: 戈谢病; 骨质疏松; 儿童; 定量 CT

Vertebral bone mineral density follow-up in children with gaucher disease with QCT ZHANG Ningning, CAO Qi, DUAN Yanlong, et al. Imaging Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: PENG Yun, Email: ppengyun@yahoo.com

Abstract: Objective To follow-up the bone mineral density (BMD) of vertebrae using quantitative CT in Gaucher disease (GD) children with enzyme replacement therapy. **Methods** 30 GD patients (male 18, female 12) with mean age 11.2 ± 4.1 years, ranging 4 – 17 years, were treated with enzyme replacement therapy and 5 cases had splenectomy. With the routine CT scan dataset for monitor the progression of the disease, the spine BMD was measured with QCT at baseline and 9 months after treatment. Paired student t test was performed to compare this difference. **Results** The mean BMD of 30 GD patients was $176.2 \pm 20.0 \text{ mg/cm}^3$ at the baseline and $197.8 \pm 18.1 \text{ mg/cm}^3$ after 9 months treatment, which represented an average of 12.3% increase in BMD ($P < 0.01$). In particular the average BMD in the children with splenectomy at baseline was $163.7 \pm 5.7 \text{ mg/cm}^3$ versus the $190.3 \pm 5.2 \text{ mg/cm}^3$ of BMD after treatment, and which was increased about 13.8%. **Conclusions** Bone mineral density measurement using QCT is very useful to monitoring the treatment effect in children with Gaucher disease.

Key words: Gaucher disease; Osteopenia; Pediatric; Quantitative CT

戈谢病(Gaucher disease, GD)是一种常染色体隐性遗传性溶酶体贮积症(lysosomal storage disorder)^[1]。主要累及骨、肝、脾、肺及中枢神经系

统等。骨骼受累常为首发症状,其弥漫性病变可以表现为广泛的骨质疏松,过去的文献大多只对骨质疏松进行定性评估^[2-3]。定量 CT 骨密度(QCT)是在常规 CT 机加专业校准体模和软件,利用 CT 三维数据进行精确体积骨密度测量的方法。在 GD 病的治疗随访中,常规行腹部 CT 扫描来评估治疗后肝脾和骨骼改变,本研究采用在常规 CT 复查时,同时采用 QCT 测量腰椎椎体骨密度,旨在评估 QCT 骨密度测量在 GD 随访观察骨质疏松的作用以及 GD 治疗后腰椎骨密度的变化,以期更加精确客观的评

基金项目:科技重大专项项目(课题)(2011ZX09302-007-01)、北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(2009-02-03)

作者单位:100045 北京,首都医科大学附属北京儿童医院影像中心(张宁宁、曹琪、刘玥、彭芸、曾津津);首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心 儿科学国家重点学科(段彦龙、张永红);100035 北京,北京积水潭医院放射科(王玲、程晓光)

通讯作者:彭芸 Email:ppengyun@yahoo.com

万方数据

估病变对全身骨量的影响,以及患儿对治疗的反应,指导进一步治疗方案的确定,预防病例骨折的发生,提高患儿生活质量。

1 材料与方法

我院为国内首家集中诊治戈谢病患儿的儿童医院,自 1999 年至今我院共对 109 例戈谢患儿进行了登记和临床检查治疗。本文对 2011 年 8 月至 2012 年 5 月的 30 例戈谢患儿,男 18 例,女 12 例,平均年龄 11.2 ± 4.1 岁。其中 5 例于初诊时已行脾脏切除。

CT 检查方法:采用美国 GE 64 排 VCT,扫描参数:螺距 1.375:1;层厚 2.5 mm;电压 120 kV;自动管电流调节技术,噪声指数设置为 12。该 CT 检查是戈谢患儿常规复查的检查项目,将图像传至 Advantage Window 4.3 后处理工作站上进行重建,重建层厚 0.625 mm。重建方式:多平面重建 (multiple planar reconstruction, MPR),容积再现 (Volume rendering, VR),用于观察患儿病情和治疗效果。

在做常规 CT 扫描时,把美国 Mindways 公司的定量 CT 骨密度测量 (QCT) 校准体模放置在患儿腰部下面与常规 CT 扫描一次完成,不额外增加辐射。原始数据传送至 Mindways 公司 QCT 工作站进行 QCT 骨密度测量,选取 T12-L4 椎体,排除已发生明显椎体变形及压缩骨折之椎体,分别测量骨密度值,并取均值。

统计学处理:采用 SPSS13.0 软件进行分析,对 30 例患儿两次检查骨密度的变化采用配对 t 检验进行统计分析,对其中 5 例脾切除患儿的两次骨密度变化采用配对比较的秩和检验。

2 结果

治疗前椎体前缘楔形变 14 例,椎体双凹变形 4 例,压缩骨折伴后突畸形 1 例;治疗前后椎体形态无明显变化(图 1a-b,图 2a-b)。

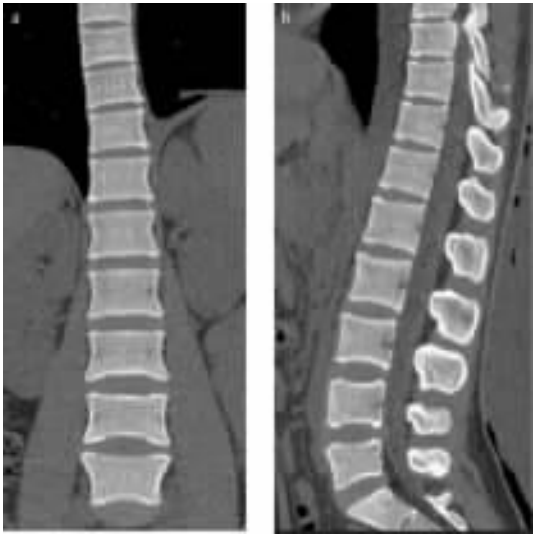


图 1a-b 女,10 岁,腰椎椎体序列,生理曲度略直,部分椎体上下缘凹陷

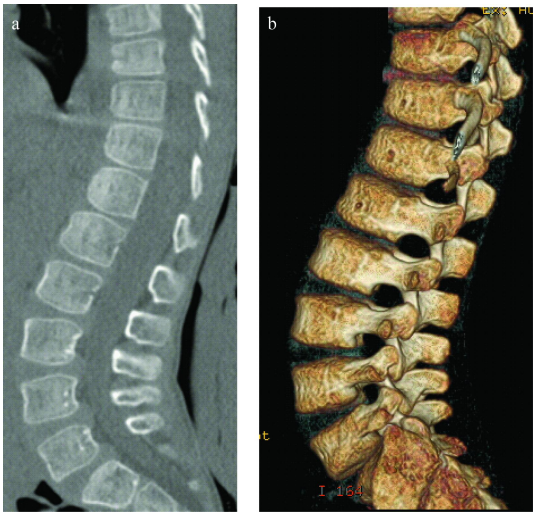


图 2a-b 男,5 岁,脊柱骨质稀疏,下胸段后突畸形,胸腰段椎体前缘圆顿

去除明显变形及病理性骨折椎体,测量正常形态椎体骨密度(见表 1),治疗前 30 例患儿受检椎体平均骨密度值 $176.2 \pm 20.0 \text{ mg/cm}^3$,用酶替代治疗 9 月后复查平均骨密度值 $197.8 \pm 18.1 \text{ mg/cm}^3$;椎体骨密度平均升高 12.3%,治疗后与治疗前对比,其平均骨密度值显著增高 ($P < 0.01$);其中 25 例脾

表 1 治疗前后骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

例数	治疗前 (mg/cm^3)	治疗 9 月后 (mg/cm^3)	两次 BMD 变化 (mg/cm^3) (%)	P 值
全部 30 例	176.2 ± 20.0	197.8 ± 18.1	21.6 ± 11.9 (12.3%)	0.000 *
25 例脾保留	178.0 ± 21.4	199.3 ± 19.3	21.3 ± 12.4 (11.2%)	0.000 *
5 例脾切除	163.7 ± 5.7	190.3 ± 5.2	27.3 ± 4.3 (13.8%)	—— **

* 配对 t 检验,治疗前后平均骨密度变化 $P < 0.01$

**仅 5 例患者,未作统计学分析。

保留患儿,治疗前后平均骨密度分别为 $178.0 \pm 21.4 \text{ mg/cm}^3$ 和 $199.3 \pm 19.3 \text{ mg/cm}^3$,治疗前后椎体骨密度平均升高 11.2% ($P < 0.01$),5 例脾切除患儿治疗前骨密度值 $163.7 \pm 5.7 \text{ mg/cm}^3$,治疗 9 月后骨密度值 $190.3 \pm 5.2 \text{ mg/cm}^3$,椎体骨密度平均增高 13.8%。

3 讨论

戈谢病骨骼病变的病理基础是由于 β -葡萄糖脑苷脂酶活性减低或缺乏,导致葡萄糖脑苷脂在单核一巨噬细胞的溶酶体中蓄积形成典型戈谢细胞。戈谢细胞在骨髓腔内蓄积造成骨髓膨胀,使相邻细小动脉受压或管腔闭塞,导致慢性或急性缺血,长期反复发作形成骨坏死、骨硬化^[2-5]。同时破骨细胞活性变化,骨吸收增加,骨形成减低,导致骨质稀疏、骨塑型障碍等。研究表明,戈谢病患者的骨转换速度很快,而骨沉积减少^[3,6]。

几乎所有戈谢病患者骨骼受累区域都有骨密度减低和骨皮质变薄。骨质稀疏最早可见于 5 岁患儿,到青春期时尤为明显。戈谢病患儿骨质受累导致患儿骨发育落后,使患儿不能在骨密度增长关键期达到骨密度峰值^[3]。骨骼损害多见于年长儿^[7],本组患儿中椎体楔形变及双凹变形大多在 10 岁以上年长患儿。

骨质稀疏在 GD 患儿为最常表现,与病情严重程度明显相关^[8]。脊柱病理性骨折可能会并发严重的神经压迫症状甚至危及患儿生命。在酶替代治疗之前没有特效治疗方法,部分患儿由于巨脾,生活质量受到严重影响,需做脾脏切除来缓解相关症状。对于脾切除的患者,骨质稀疏的发生率增高,而发生椎体压缩骨折的风险与未切除脾脏患者间没有差异^[2]。脾脏切除可以引起严重的不可逆的骨损害^[10]。有文献表明相对于在十岁以内进行脾切除的患儿,其溶骨型破坏的发生率和严重程度比不切除的患儿严重,应尽量保留脾脏以减少相关并发症^[11]。本组 30 例患儿,骨密度值于治疗后有显著提高($P < 0.01$),其中 5 例脾切除患儿骨密度治疗前后骨密度均值皆有低于脾保留患儿的趋势,但由于脾切除患儿数量少,未作具体统计学分析,今后需加强这方面的研究。

戈谢病酶替代治疗是临床行而有效的治疗方法,骨骼的恢复是缓慢的,可能需要几年时间^[12]。儿童比成人的反应更加迅速,与他们的高骨代谢速率有关^[5]。对患儿的治疗目标是避免疼痛,预防椎

体病理性骨折及股骨头坏死,使骨矿物质密度恢复。因此测量病人基础 BMD 值,可以有效观察患儿病情发展情况和对治疗的反应,同时减少患儿辐射剂量。

目前应用于儿童的骨密度测量方法以及得到的结果分析很多,可以分为定性、半定量及定量三大类。定量性骨密度评估,国际上金标准为 DXA 测量结果。以往文献中也多以 DXA 方法评估患儿骨质量与同年龄组平均 BMD 的比值 Z-score 来观察患儿骨密度变化^[13],但 DXA 测量结果均是皮质骨和松质骨的总和,为二维结构 BMD,不能消除骨皮质、骨质增生和硬化等对 BMD 测量的影响。同时骨骼大小以及形态随年龄增长而变化,均会对结果造成影响,过小的椎体体积会导致骨密度值的降低^[14]。且儿童骨骼呈三维空间性生长,DXA 的二维测量方法不能完全反应儿童骨骼生长的三维变化^[13]。

定量 CT (quantitative computed tomography, QCT) 是近年发展的一种较先进的测量技术,可以利用戈谢病常规 CT 扫描的 CT 数据进行骨密度测量。QCT 横断扫描能分别测量骨皮质和骨松质,测量值能反映实际骨矿含量的变化,其精确性及对松质骨测量的灵敏度均很高,能够消除各种影响 BMD 的干扰因素。其二维及三维重建技术可以更加直观的显示椎体形态变化,从而可以进一步评估骨骼受累情况。

本组患儿治疗 9 个月后复查,患儿骨密度值明显提高,两次检查结果有明显统计学意义($P < 0.01$),因此 QCT 可以客观并敏感的评估患儿对治疗的反应,说明酶替代治疗作用可直接作用于骨骼^[12]。以往的文献多提示需要数年或更长时间骨密度才能有明显恢复,而本组患儿 9 个月复查骨密度即有升高,与本次检查使用的是 QCT 方法,检查更加精确、敏感有关。及时有效的治疗可以使患儿早期呈追赶性生长,达到骨量峰值,减少成人时期骨痛及相关并发症的发生^[3]。

研究的局限性:我们的骨密度测定研究尚处于起步阶段,目前国内外尚无儿童不同年龄段的正常脊柱骨密度标准,以及正常儿童骨密度年变化率,所以我们的研究缺乏对比定量。另一方面,脾切除患儿仅 5 例,数量少,未作与脾保留患儿间的组间对比统计分析。但是对于戈谢病患儿本身,在以后的随访中测定骨密度变化意义重大,可以进行多次随访对比,以评估治疗疗效反应及病情发展情况。

【参考文献】

[1] 胡亚美,江载芳. 实用儿科学. 第 7 版. 北京人民卫生出版

社,2002:2151-2154.

[2] R. Javier. E. Hachulla. et. al Vertebral fractures in Gaucher disease type I: data from the French “Observatoire” on Gaucher disease (FROG) Osteoporos Int 2011 ,22 :1255-1261.

[3] Pramod K. Mistry, Neal J, et al. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: Response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. Blood Cells Mol Dis, 2011 , 46(1)66-72.

[4] 张宁宁,段晓岷. 等. 儿童戈谢病骨骼影像特征分析. 中华放射学杂志, 2011 ,45(5),468-472.

[5] Brian A. Green, Alan A. Z. et. al Alexander. Imaging Findings in pediatric type 1 Gaucher disease: what the clinician needs to know, J pediatio hematoloncol, 2011 ,33(4)301-305.

[6] 邱贵兴. 应重视戈谢病的骨骼病变. 中华医学杂志,2009 ,89 (37):2597-2598.

[7] 段彦龙,张永红 戈谢病研究进展. 中华儿科杂志, 2009 ,47 (12):953-955.

[8] Pastores GM. Wallenstein S, Desnick RJ,et al. Bone density in Type 1 Gaucher disease. J Bone Min Res,1996 ,11(11):1801-1807.

[9] Poll. L. W, Cox M-L, Godehardt, et al. Whole body MRI in type I Gaucher patients: Evaluation of skeletal involvement. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 2011 ,46: 53-59.

[10] Andres H. Pena PK. Partial splenic embolization in a child with Gaucher disease, massive splenomegaly and severe thrombocytopenia. Pidiatr Radiol,2009 ,39:1006-1009.

[11] A. Ashkenazi, R. Zaizov and Y. Matoth. Effect of splenectomy on destructive bone changes in children with chronic (Type I) Gaucher disease. European Journal of Pediatrics, 1986 , 145 (21):138-141.

[12] L Poll, M Maas, et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. Brsitih Journal of Radiology, 2002 , 75-A, A2536.

[13] Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. Pediatrics, 2008 , 122 (6):1182-1190.

[14] M Maas T, Hangartner G, Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. Skeletal Radiol, 2008 ,37:185-188.

[15] Gilsanz V. Bone density in children: a review of the available techniques and indications. Eur J Radiol, 1998 ,26(2): 177-182.

(收稿日期:2012-07-19)

作者：[张宁宁](#)，[曹琪](#)，[段彦龙](#)，[刘玥](#)，[彭芸](#)，[王玲](#)，[程晓光](#)，[张永红](#)，[曾津津](#)
作者单位：[张宁宁,曹琪,刘玥,彭芸,曾津津\(首都医科大学附属北京儿童医院影像中心,北京,100045\)](#)，[段彦龙,张永红\(首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心儿科学国家重点学科\)](#)，[王玲,程晓光\(北京积水潭医院放射科,北京,100035\)](#)
刊名：[中国骨质疏松杂志](#) **ISTIC**
英文刊名：[CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年，卷(期)：2012, 18(11)

参考文献(15条)

1. [胡亚美;江载芳 实用儿科学](#) 2002
2. [R. Javier;E. Hachulla Vertebral fractures in Gaucher disease type I:data from the French "Observatoire" on Gaucher disease \(FROG\)](#) 2011
3. [Pramod K. Mistry;Neal J Osteopenia in Gaucher disease develops early in life:Response to imiglucerase enzyme therapy in children,adolescents and adults](#) 2011(01)
4. [张宁宁;段晓岷 儿童戈谢病骨骼影像特征分析\[期刊论文\]-中华放射学杂志](#) 2011(05)
5. [Brian A. Green;Alan A. Z Alexander. Imaging Findings in pediatric type 1 Gaucher disease:what the clinician needs to know](#) 2011(04)
6. [邱贵兴 应重视戈谢病的骨骼病变\[期刊论文\]-中华医学杂志](#) 2009(37)
7. [段彦龙 张永红戈谢病研究进展\[期刊论文\]-中华儿科杂志](#) 2009(12)
8. [Pastores GM;Wallenstein S;Desnick RJ Bone density in Type 1 Gaucher disease](#) 1996(11)
9. [Poll. L. W;Cox M-L;Godehardt Whole body MRI in type I Gaucher patients:Evaluation of skeletal involvement](#) 2011
10. [Andres H;Pena PK Partial splenic embolization in a child with Gaucher disease,massive splenomegaly and severe thrombocytopenia](#) 2009
11. [A. Ashkenazi;R. Zaizov;Y. Matoth Effect of splenectomy on destructive bone changes in children with chronic \(Type I\) Gaucher disease](#) 1986(21)
12. [L Poll;M Maas Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy](#) 2002
13. [Andersson H;Kaplan P;Kacena K;Yee J Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1\[外文期刊\]](#) 2008(06)
14. [M Maas T;Hangartner G Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease](#) 2008
15. [Gilsanz V Bone density in children:a review of the available techniques and indications\[外文期刊\]](#) 1998(02)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201211004.aspx