

长期卧床老年人的骨代谢和维生素 D₂、D₃ 水平的状况研究

毛旭东^{1*} 刘丛² 邢旭斌³ 丁新² 施雪莺⁴ 曲毅¹

1. 徐汇区中心医院老年科, 上海 200031
2. 徐汇区中心医院内分泌科, 上海 200031
3. 卢湾区中心医院急诊科, 上海 200031
4. 徐汇区中心医院同位素室, 上海 200031

中图分类号: R592 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 11-1338-04

摘要: 目的 观察长期卧床老年人的骨代谢变化及体内维生素 D₂ 和 D₃ 水平。方法 随机选取 126 位长期卧床(1 年以上)的住院患者作为研究组, 36 位同年龄段的健康人作为对照组, 采用高效液相色谱-质谱联用法(LC-MS/MS)定量测定两组人群的维生素 D₂ 和 D₃, 并测定骨代谢指标和生化指标, 分析两组之间的差别。结果 研究组与对照组的血清钙、磷浓度、PTH、CT 相比无差异($P > 0.05$); 骨形成指标 AKP、N-MID 相比无差异($P > 0.05$); 骨吸收指标 β -CTX 相比有明显区别($P < 0.01$)。两组的 25 羟基维生素 D₂ 浓度无显著差异, 研究组的 25 羟基维生素 D₃ 10.48 ± 6.54 ng/ml 明显低于对照组 25 羟基维生素 D₃ 15.40 ± 8.19 ng/ml($P < 0.01$), 总 25 羟基维生素 D 浓度研究组 11.33 ± 6.90 ng/ml 也低于对照组 15.33 ± 8.32 ng/ml($P < 0.05$)。总 25 羟基维生素 D 仅与 PTH 显著负相关, $r = -0.362$ ($P < 0.01$)。结论 卧床超过 1 年的老年人仍然存在骨吸收增高, 骨丢失加快, 同时维生素 D 缺乏明显, 并加重了骨量流失。

关键词: 25 羟基维生素 D₂ (25(OH)D₂); 25 羟基维生素 D₃ (25(OH)D₃); 骨钙素 N 端(N-MID); β -胶原特殊序列(β -CIX); 甲状旁腺激素(PTH)

Bone metabolism and vitamin D level in long-term bed-rest senile patients: An observational study

MAO Xudong¹, LIU Cong², XING Xubin³, DING Xin², SHI Xueying⁴, QU Yi¹

1. Department of Geriatrics, Central Hospital in Xuhui District, Shanghai 200031, China
2. Department of Endocrinology, Central Hospital in Xuhui District, Shanghai 200031, China
3. Department of Emergency, Central Hospital in Luwan District, Shanghai 200031, China
4. Department of Isotope, Central Hospital in Xuhui District, Shanghai 200031, China

Corresponding author: MAO Xudong, Email: maoxud@sina.com

Abstract: Objective To observe the bone metabolism and vitamin D levels in long-term bed-rest senile patients. **Methods** One hundred and twenty-six long-term bed-rest (>1Year) patients were recruited as study group, and another 36 age-matched healthy patients were as control group. Vitamin D₂ and vitamin D₃ levels were tested using LC-MS/MS method. Bone metabolism markers were tested. The difference between the 2 groups was compared. **Results** There were no significant statistic differences between groups in serum calcium, phosphorus, PTH, and CT ($P < 0.05$). The bone formation markers AKP and N-MID were not statistically significant between the 2 groups ($P > 0.05$). The bone resorption marker β -CTX was statistically different between the 2 groups ($P < 0.01$). There was no significant difference between the 2 groups in 25(OH) vitamin D₂ level. The mean 25(OH) vitamin D₃ level was 10.48 ± 6.54 ng/ml in study group, which was significantly lower than that in the control group (15.40 ± 8.19 ng/ml, $P < 0.01$). The total 25(OH) vitamin D level was 11.33 ± 6.90 ng/ml in study group, which was also significantly lower than that in the control group (15.33 ± 8.32 ng/ml, $P < 0.05$). The total 25(OH) vitamin D level was significantly

*通讯作者: 毛旭东, Email: maoxud@sina.com

negatively correlated with PTH ($r = -0.362$, $P < 0.01$). **Conclusion** Bone resorption still increases in long-term bed-rest senile patients, leading to an accelerated bone loss. Meanwhile, vitamin D insufficiency in study group aggravates bone loss.

Key words: 25 Hydroxy vitamin D₂; 25 Hydroxy vitamin D₃; Osteocalcin in N end-piece; β -CrossLaps/serum; Parathyroid hormone

随着社会老龄化,因各种病因而长期卧床的老年人逐年增加,长期卧床后由于制动、营养差、日照少等因素,骨量流失严重,即使患者后期通过康复恢复下床活动,骨质疏松性骨折发病率也明显升高,影响生活质量。这类由于疾病或其他因素导致肢体功能废用或活动受到限制、由此引起骨量丢失并最终表现出的骨质疏松称为废用性骨质疏松(disuse osteoporosis)或制动性骨质疏松(immobilisation osteoporosis)。这类骨质疏松与老年人的原发性骨质疏松不同,需要给予特别的关注,其预防和治疗也有特殊性。本文特别针对卧床 1 年以上的老年人,观察长期卧床后的骨代谢及维生素 D 状况,为针对性治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从上海徐汇区中心医院 2014 年 1 月至 2015 年 1 月一年中的内科住院患者随机选取卧床时间超过 1 年的 126 例患者,均不能下床和坐轮椅活动,其中男 48 例(38%)、女性 78 例(62%);平均年龄 83.60 ± 6.413 岁;同时在一年的门诊中随机选取 36 例健康老年人作为对照组,对照组生活自理,每日均有室外活动,男性 12 例、女性 24 例、平均年龄 83.06 ± 6.667 岁。排除标准:肝硬化、肾功能异常(血清肌酐大于 $200 \mu\text{mol/L}$)、恶性肿瘤、甲状腺功能亢进/减退、甲状旁腺功能亢进/减退、糖皮质和性激素服用史、近 3 个月服用含维生素 D 的药品和保健品史,入组患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 仪器和材料

抽取患者空腹血清,采用 LC-MS/MS 法,以 25 羟基维生素 D₂-氘 3 和 25 羟基维生素 D₃-氘 6 为内标测定 25(OH)D₂ 和 25(OH)D₃, Analyst1.5 软件采集检测数据并作定量分析处理,美国 AB Sciex 公司 API 4000 串联质谱仪,日本岛津公司 Shimadzu 系列液相色谱仪,低、中、高浓度质控的准确度应为 85% - 115%,精密度(CV)应在 15% 以内。采集静脉血用全自动生化仪测定空腹血糖(FBG)、血钙(Ca)、血磷(P)、血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、血碱性磷酸酶(ALP)、肝功能。甲状旁腺素(PTH)、降钙

素(CT)用化学发光法测定,Autoblo 分析仪。 β -胶原特殊序列(β -CTX)、骨钙素 N 端(N-MID)罗氏诊断产品电化学发光法,Roche cobas e 411 分析仪。

1.3 统计学处理

计数资料正态分布以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间均数比较采用独立样本 T 检验,并进行双变量相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,统计学处理使用 SPSS18.0 完成。

2 结果

2.1 研究组的骨代谢状况

研究组与对照组的血清钙、磷浓度相比无差异($P > 0.05$);PTH、CT 相比无差异($P > 0.05$);骨形成指标 AKP、N-MID 相比亦无差异($P > 0.05$);骨吸收指标 β -CTX 研究组 $0.74 \pm 0.46 \text{ ng/ml}$ 显著高于对照组 $0.45 \pm 0.29 \text{ ng/ml}$ ($P < 0.01$)。

2.2 研究组的维生素 D 水平

研究组与对照组的 25(OH)D₂ 相比无差异($P > 0.05$),研究组的 25(OH)D₃ $10.48 \pm 6.54 \text{ ng/ml}$ 显著低于对照组 25(OH)D₃ $15.40 \pm 8.19 \text{ ng/ml}$ ($P < 0.01$),25(OH)D₂ + D₃ 研究组 $11.33 \pm 6.90 \text{ ng/ml}$ 也显著低于对照组 $15.33 \pm 8.32 \text{ ng/ml}$ ($P < 0.05$)。详见表 1。

2.3 骨代谢各项指标和 25 羟基维生素 D 的相关分析

25(OH)D₂ + D₃ 与 N-MID、 β -CTX 呈负相关, $P > 0.05$;与 CT 呈正相关, $P > 0.05$,均无显著意义。与 PTH 的 pearson 相关系数 -0.362 , P 值 0.01,有显著负相关,见表 2。

3 讨论

老年人因脑卒中、腰椎或股骨颈骨折、痴呆等各种病因而长期卧床占一定比例,经过康复,部分患者能下床恢复活动能力,如何防止卧床期间的骨量流失是一个值得关注的问题。研究显示卧床休养 1、2 和 3 个月后的跟骨骨量分别丢失 2.6%、7.0% 和 11.2% (个别达 40%)^[1]。卧床休养 17 周后,椎骨、股骨颈和胫骨近端仍有明显的骨量丢失。值得注意的是,没有内科疾病的正常人(志愿者)卧床制动

表 1 两组间骨代谢及生化指标的对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of bone metabolism and biochemical indexes between the two groups

参数(index)	研究组 (study group)	对照组 (control group)	P 值 (P values)
性别(男/女) Gender(male/female)	48/78	12/24	
年龄(岁) (age)	83.60 ± 6.413	83.06 ± 6.667	0.692
肌酐($\mu\text{mol/L}$) (creatinine)	84.56 ± 60.44	86.81 ± 50.90	0.852
钙(mmol/L) (calcium)	2.28 ± 0.08	2.25 ± 0.17	0.441
磷(mmol/L) (phosphorus)	1.03 ± 0.21	0.99 ± 0.18	0.447
血碱性磷酸酶(U/L) (ALP)	98.16 ± 106.88	78.43 ± 37.66	0.332
甲状旁腺素(pg/ml) (PTH)	52.24 ± 28.38	43.83 ± 28.47	0.172
降钙素(pg/ml) (CT)	2.88 ± 3.23	3.29 ± 3.32	0.566
骨钙素 N 端(ng/ml)(N-MID)	15.57 ± 10.31	12.65 ± 7.30	0.162
β -胶原特殊序列(ng/ml) (β -CTX)	0.74 ± 0.46 **	0.45 ± 0.29 **	0.001
25 羟基维生素 D ₂ (ng/ml) (25(OH)D ₂)	0.85 ± 1.08	0.825 ± 1.27	0.912
25 羟基维生素 D ₃ (ng/ml) (25(OH)D ₃)	10.48 ± 6.54 **	15.40 ± 8.19 **	0.002
25 羟基维生素 D ₂ + D ₃ (ng/ml) (25(OH)D ₂ + D ₃)	11.33 ± 6.90 *	15.33 ± 8.32 *	0.018

注:研究组与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 2 25 羟基维生素 D 与骨代谢各指标的关系

Table 2 The relationship between 25-hydroxyvitamin D and the bone metabolic indexes

指标 (index)	骨钙素 N 端 NMID (ng/ml)		β -胶原特殊序列 BCTX (ng/ml)		降钙素 CT (pg/ml)		甲状旁腺素 PTH ** (pg/ml)	
	r	P	r	P	r	P	r	P
25(OH)D ₂ + D ₃ (ng/ml)	-0.047	0.747	-0.181	0.251	0.052	0.72	-0.362	0.01

注:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

120 天后丢失的骨量与因内科疾病而卧床休养的人大致相当^[2],说明长期卧床失活动而非内科疾病是发生骨质疏松的关键因素。

骨量的增减取决于外力的幅度和敏感性(阈值),恰当的应力刺激是维持骨强度(骨密度和骨质量)的决定因素。长期卧床状态下骨组织处于废用状态,骨重建激活频率大幅增加,导致骨吸收量大于骨形成量,骨量平衡为负,总骨量减少,表现为小梁

骨减少、髓腔增宽、皮质骨变薄和骨外径正常或略增加^[3,4],与骨质疏松的病变特征相符。同时老年人被动卧床后,初期成骨和破骨细胞的代谢活动均会加强,成骨细胞活动的加强,可能直接促进维生素 D 内分泌系统的激活,包括骨 VDR 表达的增加;破骨细胞前体的成熟和破骨细胞发挥骨吸收功能也需要成骨细胞的 VDR 数目增加和功能加强,PG、TGF-1 及 IL-1 等细胞因子刺激破骨细胞成熟,增强其骨吸收功能。另一方面,制动开始后皮质类固醇分泌明显增加,尿皮质类固醇为正常的 3 倍,皮质类固醇引起骨代谢活跃,骨吸收增加。IGF-1 介导骨骼对机械负荷的反应,去重力负荷后,鼠 IGF-1 及其受体表达呈双相性,早期 IGF-1 和 IGF-1 受体表达降低,2 周后 IGF-1 升高 12 倍,而 IGF-1 受体恢复正常水平,被动卧床后血浆 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 也低于正常水平。制动后骨丢失的进程分 3 期,Ⅰ期:迅速下降,占骨丢失总量的 16%;Ⅱ期:大量降低,可达 80% ~ 90%;Ⅲ期:趋于稳定,骨丢失占 20% ~ 50%。松质骨变化较皮质骨更明显,年轻者丢失多于年老者。有研究显示在人卧床期间破骨细胞活性在前 16 周明显提高,40 周左右恢复正常,本研究与其他文献中报道的半年以内的卧床患者有些不同,骨形成指标 AKP、N-MID 与正常对照组相比差别不大,骨吸收指标 β -CTX 与对照组相比有明显差异,说明即使卧床 1 年以上高龄老年人的骨量仍然比同龄人丢失快,而骨形成在高龄老年人的骨丢失过程中影响不大。

有研究显示截瘫和制动均可导致体内维生素 D 水平下降^[6],维生素 D 的缺乏使 PTH 升高,可导致继发性甲状旁腺亢进,加速骨丢失。维生素 D 有麦角钙化醇(维生素 D₂)和胆钙化醇(维生素 D₃),维生素 D₂ 从植物食物中摄入,维生素 D₃ 小部分从动物性食物中摄入和大部分由皮肤组织内的 7-脱氢胆固醇经日光中的紫外线照射后发生光化学反应转化而成,两者经肝 25 羟化酶转化成 25-羟基维生素 D₂、D₃,25-羟基维生素 D₂、D₃ 再在肾脏内经 1α 羟化酶转化成 $1\alpha, 25$ 羟基维生素 D 而最终发挥作用。国外研究显示冬眠棕熊夏季 25(OH)D₃ 水平高,而冬季 25(OH)D₂ 水平高,最后两季 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平相近,其他骨代谢指标 ICTP、CTX-I 无变化,提示维生素 D₃/D₂ 之比在预防冬眠棕熊骨丢失方面起着作用^[7]。本研究显示长期卧床患者的总 25 羟基维生素 D 浓度明显低于对照组,其中 25-羟基维生素 D₂ 浓度相差不大,体内 25-羟基维生素 D₂ 浓

度主要和口服补充含维生素 D 的药品和保健品有关,因本研究选取的观察对象在 3 个月内未服用含维生素 D 的药品和保健品,故两组观察对象维生素 D₂ 均较低,差别主要由于 25-羟基维生素 D₃ 所致,提示阳光照射皮肤的重要性。

废用性骨质疏松的防治不能像其他骨质疏松那样仅注重药物,而是须强调应力刺激的恢复,包括:物理治疗、运动锻炼、卧床体位、药物治疗。应鼓励患者早日下床到室外,活动并接触阳光,因人而异进行肌肉收缩运动和抗阻力运动,高频低压的电刺激、脉冲电磁场、水疗等治疗都可促进局部的骨代谢。在补充钙剂和维生素 D 的基础上,选用降钙素、双膦酸盐药物治疗可以有效地抑制破骨细胞的活性、减少骨量丢失。骨化三醇联合阿仑膦酸钠治疗偏瘫后继发性废用性骨质疏松症疗效肯定^[8]。本研究提示长期卧床患者 25 羟基维生素 D₂ 和维生素 D₃ 水平明显低下,维生素 D₂ 可以通过含维生素 D 的药品或保健品补充,维生素 D₃ 可让阳光对皮肤的照射产生,两者共同提高维生素 D 水平。

总之,针对长期卧床患者,考虑到恢复后的生活质量,必须重视骨量的丢失和维生素 D 的缺乏,针对性抗骨吸收药物治疗,加强肢体康复锻炼,经常性的皮肤日晒和维生素 D 的补充有助于纠正维生素 D 的不足。

【参 考 文 献】

[1] Tsakalakos N, Magiasis B, Tsekoura M, et al. The effect of

short-term calcitonin administration on biochemical bone markers in patients with acute immobilization following hip fracture [J]. *OsteoporosInt*, 1993, 3(6): 337-340.

[2] Krølner B, Toft B. Vertebral bone loss: an unheeded side effect of therapeutic bed rest [J]. *ClinSci (Lond)*, 1983, 64(5): 537-540.

[3] Thomsen JS, Christensen LL, Vegger JB, et al. Loss of bone strength is dependent on skeletal site in disuse osteoporosis in rats [J]. *Calcif Tissue Int*, 2012, 90(4): 294-306.

[4] Schlecht SH, Pinto DC, Agnew AM, et al. Brief communication: the effects of disuse on the mechanical properties of bone: what unloading tells us about the adaptive nature of skeletal tissue [J]. *Am J PhysAnthropol* 2012, 599-605.

[5] Alexandre C, Vico L. Pathophysiology of bone loss in disuse osteoporosis [J]. *Joint Bone Spine*, 2011, 78(6): 572-576.

[6] Maimoun L, Couret I, Micalel JP, et al. Use of bone biochemical markers with dual-energy x-ray absorptiometry for early determination of bone loss in persons with spinal cord injury [J]. *Metabolism*, 2002, 151(8): 1958-1963.

[7] Vestergaard P, Stoen OG, Swenson JE, et al. Vitamin D status and bone and connective tissue turnover in brown bears (*Ursus arctos*) during hibernation and the active state [J]. *PLoS One*, 2011; e21483.

[8] 李松, 罗玉琛, 霍英, 等. 骨化三醇联合阿仑膦酸钠治疗偏瘫后继发废用性骨质疏松症 47 例 [J]. *临床医药*, 2009, 18(9): 70-71.

Li Song, Luo Yuchen, Huo Ying, et al. Calcitriol combined alendronate in treating secondary disuse osteoporosis after hemiplegia in 47 cases. [J]. *China Pharmaceuticals*, 2009, 18(9): 70-71 (in Chinese).

(收稿日期: 2015-06-02)