

# 行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

## 男性脊髓損傷患者骨質疏鬆與血清瘦素及激素 之關係 (2 / 2)

計畫類別： 個別型計畫       整合型計畫

計畫編號：NSC 91-2314-B-002-317

執行期間：    91年  08月  01日至    92年  07月  31日

計畫主持人：王顏和    台大醫學院  復健科

共同主持人：黃天祥    台大醫學院  內科

                  施庭芳    台大醫學院  放射線科

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告       完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、  
列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年  二年後可公開查詢

執行單位：台大醫學院  復健科

中 華 民 國 92 年 10 月 27 日

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

計畫編號：NSC 91-2314-B-002-317

執行期限：91 年 08 月 01 日至 92 年 07 月 31 日

主持人：王顏和 台大醫學院 復健科

共同主持人：黃天祥 台大醫學院 內科

施庭芳 台大醫學院 放射線科

## 一、中文摘要

關鍵詞：脊髓損傷、骨質疏鬆、下視丘—腦垂腺—內分泌軸、瘦素

骨質疏鬆是最常見的骨頭代謝疾病，造成結構易脆性與骨折危險性，臨床上，脊髓損傷後常快速發生嚴重的骨質疏鬆問題。而骨質密度檢查是預防、診斷與處理該問題重要的工具，目前雙能量 X 光骨密度儀是測量骨質密度最廣泛使用的方法。臥床不動、失用、血流變化、激素變化都可能與脊髓損傷後骨流失有關。骨更新率在脊髓損傷後有增加現象，可見骨再吸收增加而骨形成也有變化。瘦素係主要由脂肪細胞所分泌之小多胜激素，它可透過與下視丘特異受器結合來控制體重及性腺功能。脊髓損傷患者之血清瘦素濃度明顯升高，而血清瘦素濃度與身體質量指數呈現線性關係，且與血清皮醇濃度相關，因此交感神經失能及中樞神經傳導物質變化都可能導致患者血清瘦素升高。

在這兩年之研究，我們探討脊髓損傷男性骨質疏鬆與血清瘦素及各種激素之相關性。我們以雙能量 X 光骨密度儀來測量受測者第六到第八胸椎、第二到第四腰椎及左髖部之骨質密度，另以放射免疫法測定其血清，包括瘦素在內各種激素濃度。結果四肢癱瘓患者的胸椎骨密度明顯低於下肢癱瘓患者，但各種血清激素或因子，包括骨性鹼磷酸鹽、促白血球素 6、C 反應蛋白質、第一型膠原碳端尾肽胜、瘦素、皮醇、類似胰島素生長因子 1、腎上腺皮促素、第四甲狀腺素、第三甲狀腺素、甲促素、鞏固酮及生長激素，在兩組病人之間並無有意義的差異。看來承重是影響骨質密度的重要因素，而各種激素或因子的角色則需進一步分析及探討。

## 英文摘要

Key words: spinal cord injury, osteoporosis, hypothalamus-pituitary-endocrine axes, leptin,

Osteoporosis is the most common metabolic disease of bone with increased structural fragility and fracture risk. SCI is associated with the development of a rapid and severe osteoporosis clinically. Bone mineral density (BMD) is an important tool in the prevention, diagnosis and management of osteoporosis. Dual energy X-ray absorptiometry has become the most widespread method of monitoring BMD. Immobilization, disuse, vascular changes and hormonal changes maybe responsible for the bone mineral loss after SCI. BMD of the lumbar spine was within the range of normal values and the BMD of femoral neck, shaft and proximal tibia was lower than normal values. Increased bone turnover is a sequel of SCI and a marked increase in bone resorption and modest changes in bone formation occur after SCI.

Leptin is a small polypeptide hormone secreted primarily by the adipocytes. It controls body weight and gonadal function following its binding to a specific receptor located in the hypothalamus. Serum leptin was significantly higher in the group of SCI. A linear correlation was found between serum leptin and bone mass index and serum cortisol correlated significantly with serum leptin level in SCI patients. Sympathetic denervation and possible central neurotransmission alternations after SCI may contribute to the elevation of serum leptin.

In this two-year study, we investigated the relationship among osteoporosis, serum leptin, and various hormone levels in men with SCI. A dual energy X-ray absorptiometry is used to measure the BMD in the area of 6th to 8th thoracic vertebrae, 2nd to 4th lumbar vertebrae and left hip. Various baseline hormone levels, including serum leptin, will be measured by RIA. We found the BMD of thoracic vertebrae in tetraplegic patients is significant lower than that of paraplegic patients. There are no significant difference of various baseline hormone levels, including bone-ALP, IL-6, CRP, ICTP, leptin, cortisol, IGF-1, ACTH, T4, T3, TSH, prolactin, testosterone, GH between tetraplegic and paraplegic patients. It seems that weight-bearing is the important factor in affecting the BMD. The effect of various hormones or factors must be further analyzed and investigated.

## 目錄

中英文摘要	I
目錄	III
報告內容	
一、前言	IV
二、研究目的	V
三、文獻探討	V
四、研究方法	IX
五、結果與討論	X
參考文獻	XI
計畫成果自評	XV

報告：

## 一、前言

骨頭由無機礦質成分 calcium phosphate (hydroxyapatite) 及有機 collagen 及 non-collagen 蛋白質所組成。鈣化程度及 collagen 的含量共同決定最終產物的性質。從結構觀點來看，骨頭存在兩種形式，一為 cortical bone 佔有 bone mass 百分之八十，另一為 trabecular bone 佔其他部分。Bone remodeling unit 受許多體液因素 (humoral factor) 的影響。PTH 直接刺激 osteoblast 來活化骨 resorption，這引起續發性刺激 osteoclast 活性。甲狀腺激素具有直接刺激 osteoclast 的能力。PTH 對 osteoclastic 活性的作用受到 estrogen 及 calcitonin 之抑制。1.25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 顯出對發育中骨頭直接的刺激作用，除了對骨頭的作用，1.25 (OH) D<sub>3</sub> 透過結合副甲狀腺對 1.25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 特異受器對 PTH 分泌有壓制效果。除了體液因素，許多生長因子對 bone resorption 及 matrix synthesis 有刺激(如 platelet derived growth factor 或 insulin growth factor)或抑制(如 transforming growth factor) 效果。在正常情況下，骨形成與骨吸收維持適當的平衡，使得骨吸收增加能適度地被骨形成相對性增加來維持。

骨質疏鬆定義為骨密度之流失，是 osteolytic 活性增加，osteogenic 活性減少，或兩者兼具之一代謝性骨疾病。其係無症狀過程，發生在 cortical 及 trabecular bone。當 osteoclast 活性增加或 osteoblast 活性減少，就會發生骨流失。骨質疏鬆異常重要，因與骨折及其罹病率很有關係。Disuse 骨質疏鬆定義為正常骨組織的數量因長久臥床而發生減少的病況。

骨質疏鬆是外傷性脊髓損傷常見、不可避免之後遺症，脊髓損傷帶來嚴重骨代謝失調，造成中樞與周邊骨頭去質化不協調，導致 Immobilization 與 trabecular bone 之明顯、迅速萎縮有關。幾乎所有脊髓損傷病患都經驗其癱瘓肢體明顯的 BMD 流失，這種 BMD 流失被認為是正常 osteoblast 與 osteoclast 的骨形成及吸收的平衡活動發生不對稱 (uncoupling)。

目前對脊髓損傷後骨質疏鬆之瞭解係考慮 1.缺乏機械壓力 (mechanical stress)、2.代謝及荷爾蒙變化、3.神經及自主神經變化。

1.力學方面：脊髓損傷快速骨流失之 pathogenesis 不明，合理的說法是缺乏 mechanical loading，因骨頭具有 mechanosensitive 特性。受傷後減少機械性負重或可解釋何以損傷以上部位骨頭保存而損傷以下部位流失。臥床主要結果是原本正常加在骨頭的 mechanical force 明顯減少，但這 mechanical force 對 bone remodeling 的影響僅部分為人瞭解。

2.代謝及荷爾蒙方面：骨質及 matrix 吸收的直接證可由尿排泄 Ca、P、hydroxyproline 看出。PTH、Calcitonin 的變化會影響 bone mass attrition，但其為 primary 或 secondary 尚不明。Proline 在 bone collagen 不正常 hydroxylation 有人提及 (Chantraine 1978 Para)。想修正骨代謝的治療，如 disphosphonate 或 calcium 補充似不能改變骨吸收。

3.神經方面：脊髓損傷的交感神經失用 (denervation) 造成 AV Shunts 及骨內血流變差，造成 bone resorption 增加。患者骨質疏鬆與神經傷害有關，不僅 voluntary 神經系統，連 ANS 也有關。SCI 的交感神經系統的 deafferentation 曾被認為造成骨頭 intravenous

shunts 打開導致 venous 及 capillary stasis。受傷以下部位之血管變化 (vascular modification) 對損傷者之骨質疏鬆有重大影響。這骨中 circulatory perturbation 可能肇因於 ANS 損傷，這種血流及神經變化影響骨頭形成，也可能對癱瘓患者受傷以下部位發生骨質疏鬆扮演重要角色。有人提出神經源性骨質疏鬆一詞 (neurogenic osteoporosis) 來描述此變化。

## 二、研究目的

1. 瞭解脊髓損傷患者之胸椎、腰椎及髖部之骨質密度及其連續性變化的關係
2. 瞭解患者的損傷特性與骨質密度
3. 瞭解脊髓損傷各種激赤包括瘦素的連續性變化
4. 瞭解脊髓損傷患者骨質密度與血清瘦素及各種激素之相互關係
5. 對於骨質之重塑作用有更進一步的認識

多年來我們在脊髓損傷各方面的研究，尤其是內分泌系統方面，已有相當不錯的成績，現將我們原本研究的重點由神經內分泌系統延伸到骨質密度與血清瘦素方面，在既有的成果上，透過團隊的努力、已有的研究設備及經驗、再加上病人的配合，相信在這方面研究定能得到相當好的成績。基於脊髓損傷患者呈現骨質疏鬆、血清瘦素增加、脂肪質量增加及性腺功能失調等現象，我們的研究將試圖提出脊髓損傷骨質疏鬆與瘦素變化之關係，以瞭解瘦素是否透過下視丘來抑制骨形成。由於此一領域仍待開發，各國研究既不多也不深入，我們在此時的努力投入，必能獲致領先的地位，也嘉惠於該類病人在防治上的進展。

## 三、文獻探討

脊髓損傷除了運動及感覺機能失常外，也會影響內分泌功能，本實驗室近幾年來即針對脊髓損傷病人之內分泌變化加以探討(1)。脊髓損傷不僅造成周邊內分泌器官之變化，也會改變中樞神經傳導物質活性，因此脊髓損傷病人之下視丘-腦垂體-內分泌器官軸顯出多層次病理生理變化。我們的研究發現脊髓損傷會導致高乳促素血症(2)，對甲釋素及性釋素反應偏高(3)，對生長釋素反應則偏低(4)，有相當高比例之病人皮醇及皮促素對皮釋素及胰島素低血糖刺激反應偏低(5)，更有將近半數病人對低劑量皮促素刺激呈現低於正常之皮醇反應(6)。基於以上激素的變化，我們提出慢性脊髓損傷後造成中樞神經傳導物質變化的看法。可以說，我們對脊髓損傷患者內分泌系統有相當的認識及研究成果。

骨質疏鬆(osteoporosis)是最常見的骨頭代謝疾病，在臨床上是相當重要的課題，其定義為骨質密度減少而增加結構易脆性與骨折危險性(7)，亦即骨質疏鬆與伴隨嚴重罹病率的骨折有密切關係(8)。有些神經疾患會造成骨質疏鬆，脊髓損傷就是明顯的例子(9)。骨質密度(bone mineral density)是最重要的可預測骨折發生率的指標(7)，透過對骨頭幾何及結構性的分析，可以有效評估患者的骨折危險性(10)。骨質(bone mass)常以骨質含量(bone mineral content)與骨質密度表示，與折斷骨頭所需力量相關聯，所以骨質密度常與臨床上預估骨折危險性的骨頭強度劃上等號(11)。因此，骨質密度檢查在預防、處理及

治療骨質疏鬆具有獨特而重要的地位(12)。

早先用一般 X 光片檢查，骨質要流失 40% 才查得出(13)，其後發展的單光子骨密度儀(single-photon absorptiometry)能夠較早期預估骨質疏鬆，後有人用雙光子骨密度儀以側位投射(lateral projection)方式發現比正位投射(anteroposterior projection)更能檢出脊椎骨質疏鬆狀況，且可減少後側骨刺之干擾(14)。目前雙能量 X 光骨密度儀(dual energy X-ray absorptiometry)是測量骨質密度最廣泛使用的方法，已取代先前常用之單能量 X 光骨密度儀或單、雙光子骨密度儀(7)。最近有人指出以定量電腦斷層(quantitative computed tomography)比雙能量 X 光骨密度儀方法更能檢出脊椎骨質疏鬆現象(15)。脊柱固定器如 Harrington rods 會提高骨質含量(16)，髓骨異化性骨化會明顯增高骨質密度數值，而模糊脊髓損傷患者的骨質疏鬆情形，因此在測量此部位骨質密度時宜輔以一般 X 光片以免解讀失當(17)，而脊椎骨病的影響在測量骨質密度之時也需加以考慮(12,18)。

早有研究指出，脊髓損傷患者之骨質比正常人低，但不會持續地減少，而軟組織也會有變化，其肌肉/脂肪比值低於常人(19)。患者的手、尺骨、橈骨的骨外殼(cortical bone)正常；但骨小樑(trabecular bone)的骨質密度明顯減少(20,21)，約以每個月 4% 速率流失(22)。有報告以雙能量 X 光骨密度儀方法測量四肢癱瘓與下半身癱瘓者的脊椎密度皆正常(23)，而利用雙光子骨密度儀測量 40 歲以下男性完全性脊髓損傷患者的骨質總量及骨質密度，結果四肢癱瘓與下半身癱瘓患者在骨盆及以下相似，但手臂及軀幹則不同。受傷 16 個月與超過 5 年沒有差異。骨質喪失除了頭骨以外在全身骨骼都會發生，大部分骨質在傷後很快喪失，尤其在骨盆以下。骨質喪失在傷後 16 個月約剩三分之二，近於骨折閾值(24)。

日本學者採橫斷性方式以雙能量 X 光骨密度儀來比較四肢癱瘓及下半身癱瘓患者骨質密度之變化，結果發現腰椎、骨轉子及上肢在兩組間有明顯差異，但在股骨頸部、Ward 三角、頭骨、骨盆、下肢或全身則無不同，作者認為此可能與骨頭之機械性承重有關(25)，但該研究之患者年齡、受傷時間及嚴重程度在兩組並不相配。另有比利時學者作下半身癱瘓患者之縱貫性研究，在傷後平均五週即進行骨質密度測量，追蹤至一、二年，結果發現在傷後一年，骨質含量在癱瘓部位以 4%/月之速率減少(22)。另有研究指出，不管任何年齡層，脊髓損傷患者髓部骨質密度在傷後一年開始發生(26,27)，而此慢性流失在傷後 19 年達到穩定，接著開始改善，而脊柱骨質密度並沒有改變(27)。

另有研究指出，脊髓損傷者腰椎骨質含量在正常範圍內，但股骨頸部、股骨幹部與脛骨近端則明顯低於常人(28,29)；頸髓患者的股骨骨質密度低於胸髓患者(29)，作者認為腰椎骨質成分在坐姿時因仍承重而得以保留(29)。比起正常人，股骨骨質密度在脊髓損傷患者有減少現象，且愈遠端其降低程度愈明顯(股骨頸部 27%，股骨幹部 25%，股骨遠端 43%)(11)。脊髓損傷患者由於受傷脊柱不再承重會導致結構及代謝性變化，尤其是骨盆及下肢會出現骨量稀少(osteopenia) (24)。在傷後頭幾週內，脊髓損傷患者在受傷以下部位會出現骨質疏鬆，這種神經性骨質疏鬆似與受傷以下部位血流變化(30)、鋅代謝(31)、久臥不動或失用(8,32)、年齡及副甲狀腺有關(23)。而這些病人在腰椎、骨盆及下肢的骨質流失與受傷部位無關，但急性期臥床太久及受傷時間會增加骨質流失。另外，如坐、站、走之生物機械壓力並不會影響受傷以下部位之骨質密度(33)。有人以雙

胞胎之脊髓損傷作研究，發現骨盆及下肢骨質密度在長久不動之慢性期間仍持續流失，而這骨質流失與年齡無關(34)。這些病人都呈現髖骨質密度低於脊椎(23,35,29)，顯示承重是維持骨質密度之重要因素。但在往後數年骨質會維持相對性穩定(16,24)。

雖說正常肌肉功能與承重對預防骨流失是必需的(16)。也就是說維持站立姿勢有其助益(36)，而儘早活動可使患者的骨小樑流失不明顯或不會發生(37)。就脊髓損傷病人而言，股骨遠端及脛骨近端的骨質減少及股四頭肌肌力減少現象，可透過規則的功能性電刺激輔助運動得到部分恢復(38)。透過功能性腳踏車測力儀引發癱瘓下肢肌肉收縮，在九個月訓練後，腰椎骨質密度增加，但股骨頸部、股骨遠端、脛骨近端的骨質密度不變(39)。但些人認為功能性電刺激並不能改變骨質含量(28)或使骨質密度增加(40)。痙攣或日常使用長腿支架並不影響骨質含量(29)，痙攣不能保護骨流失(22,35)，但能維持肌肉質塊，而即使神經恢復，其骨質含量也難以恢復(22)。

有人以骨頭切片來研究脊髓損傷患者之骨重塑(remodeling)的問題(41)，發現急性脊髓損傷造成肢體癱瘓會導致骨再吸收(bone resorption)迅速增加，其結果是由於早期骨再吸收增加與後期骨形成(bone formation)減少之故(41)。脊髓損傷後很快就會出現造骨細胞活性減低及骨破壞(bone degradation)增加現象，導致在癱瘓部位呈現快速而嚴重骨質疏鬆現象，由於無法承受正常壓力，常易發生骨折(42)。法國一研究指出，脊髓損傷患者在受傷以下部位之骨質密度減少達41%，尤其是股骨遠端及脛骨近端，這也是最容易骨折之處(23,33,43)。脊髓損傷後很快出現骨更新率(turnover rate)增加現象，以血清生化標記研究，可見在傷後骨形成變差而骨再吸收戲劇性增加，雖然骨形成後來會增加，但骨吸收卻持續增加(44-46)，而骨吸收的增加伴隨造骨細胞活性提高(47)。有人以測量尿中羥脯胺酸(hydroxyproline)來看骨吸收情形，發現脊髓損傷患者呈現初期排泄量升高再降低的現象(48)。

在受傷早期，在長期骨髓培養可見受傷以下部位蝕骨類細胞(osteoclast-like cell)之前驅物增加(49)。骨鈣化素(osteocalcin)為血清中骨形成之特異標記，於脊髓損傷患者有明顯升高現象，而副甲狀腺素及抑鈣素(calcitonin)則沒有明顯變化(47)。而即使鈣離子正常，慢性脊髓損傷病人的促鈣三醇(calcitriol)與副甲狀腺素濃度仍明顯偏低(21)。在功能性腳踏車測力儀訓練六個月後，血清骨鈣化素增加78%，表示骨更新加速，但尿鈣與羥脯胺酸不變。副甲狀腺素在六個月後增加75%，但到九個月回復正常(39)。傾斜床訓練可改善患者早期高尿鈣症，但肌力訓練的影響不大(50)。

瘦素係(leptin)主要由脂肪細胞(adipocyte)所分泌之小多胜激素，它可能透過與下視丘之特異受器結合來控制體重、性腺功能(51)及經由迴饋機制調節脂肪總量(52,53)，除了將能量訊息傳給下視丘外，也在調節下視丘—腦垂腺功能扮演重要角色(52,54)。有報告顯示，正常男性血漿皮促素與皮醇之濃度及正常女性血清黃體素及雌性素之濃度與血清瘦素濃度有相關性(55-57)。

脊髓損傷會造成肌肉萎縮無力，長久臥床及能量消耗減少會導致其脂肪質量相對與絕對值增加(58-60)，另脊髓損傷患者交感神經活性減少(61)，而動物實驗指出，脂肪組織局部失去交感神經活性會減少脂肪前細胞生成(62)，更進一步，腎上腺髓素刺激可調節脂肪細胞瘦素之表現及分泌(63)，腎上腺失去交感神經支配會降低腎上腺皮質類固醇



對壓力及刺激之反應(64)。由於先前研究顯示，高比例的脊髓損傷患者呈現下視丘—腦垂體—腎上腺軸失常，而且慢性脊髓損傷患者中樞神經傳導物質有所變化。因此，這傳導物質可能在脊髓損傷患者血清瘦素變化扮演一角色。近年來，有研究顯示血中瘦素濃度與腦腺腎上腺功能成反比關係(55,65)，而瘦素又直接透過腎上腺細胞來抑制皮醇合成(66)，因此，瘦素與皮醇形成一負向迴饋機制。我們發現脊髓損傷患者之血清瘦素濃度明顯高於對照組，而兩組之血清瘦素濃度與身體質量指數呈現線性關係，而且脊髓損傷患者之血清瘦素濃度與血清皮醇濃度相關，因此我們認為交感神經失能、反覆性感染及中樞神經傳導物質變化都可能導致患者血清瘦素升高(67)。

有人針對停經後婦女作研究，發現瘦素與肥胖有關，而經年齡調整後的骨質密度或含量與體重或血清瘦素值有關，但血清瘦素與骨吸收或骨形成無關，因此作者們認為瘦素對停經後婦女骨細胞活動的調節並未扮演重要角色(68)。透過停經前及後之婦女瘦素與骨質密度研究，發現瘦素對成熟骨骼之影響比對成長中骨骼來得小(69)。另有人以患有骨質疏鬆之停經後婦女為研究對象，並以停經而無骨質疏鬆婦女為對照組，結果發現血清瘦素對骨質並沒有明顯的直接影響(70)。

肥胖導致高骨質密度而避免骨質疏鬆的機制至今不明(71)。肥胖症患者的骨質及血清瘦素值皆增加，而瘦素作用在人類基質細胞(stromal cell)來強化成骨細胞(osteoblast)分化但抑制脂肪細胞分化(72)。血清瘦素濃度與體脂肪含量有關，肥胖者瘦素增加而神經性厭食症者減少。以雙能量 X 光骨密度儀檢測，神經性厭食症患者腰椎骨質密度在前後投射有 42% 病人低於正常壹標準差以下，而在側面投射有 63% 病人於正常壹標準差以下，其血清瘦素遠低於正常人，而胰島素類生長因子(IGF-1)也降低。至於代表骨成的骨鈣化素及骨特异性鹼性磷酸鹽酵素(bone-specific alkaline phosphatase)也降低，但骨再吸收則無不同。作者們認為 IGF-1 減少是神經厭食症患者發生骨質減少的重要因子(73)。

脊髓損傷患者之骨質密度在脛骨明顯減少，而經多項荷爾蒙研究，此似不與性腺失能有關(74)。然而性腺衰竭(gonadal failure)引發骨頭流失而肥胖症防止骨頭流失，這導引出骨質、體重及性腺功能是由一途徑調節的可能性(75)。透過動物實驗，瘦素可能是透過中樞神經系統而為一強力的骨形成抑制劑(75)。由於瘦素並不直接作用在造骨細胞，因此有可能存在中樞性神經內分泌途徑以控制骨質(71)。骨質係透過骨重塑來調節，骨重塑過程由兩連續作用所組成，先是原存骨頭由蝕骨細胞(osteoclasts)再吸收，再由造骨細胞(osteoblasts)來進行骨形成，此兩作用在青春期後與性腺功能停止間在窄小範圍內平衡發生以保持骨質(76)。目前認為骨重塑主要是由自分泌/旁分泌(autocrine/paracrine)機制所控制，證據也顯示控制骨重塑的內分泌或全身性調調因子涉及許多途徑(75)。

基於脊髓損傷患者呈現骨質疏鬆、血清瘦素增加、脂肪質量增加及性腺功能失調等現象，我們的研究將探討於男性脊髓損傷患者骨質疏鬆與血清瘦素及各種激素之相關性，並試圖提出脊髓損傷骨質疏鬆與瘦素變化之關係。透過此模式，以瞭解瘦素是否透過下視丘來抑制骨形成，也就是說，骨質作用是否由中樞控制。

#### 四、研究方法

##### 甲、研究方法及進行步驟

本研究將持續兩年來執行

#### 1. 計畫分配

- a. 橫斷性研究：在兩年內收集 60 位受傷已逾兩年病情已穩定之患者，對其骨質及激素作研究。
- b. 前瞻性研究：在兩年內收集 20 位急性受傷住院接受治療者，在受傷一個月(病情趨穩，轉住復健病房)、三個月、六個月、九個月、一年、一年六個月、二年連續作骨質及激素之研究。

#### 2. 研究對象

80 位男性外傷性完全性脊髓損傷患者，未裝置胸椎內固定器或已拔除，沒有內分泌疾病史，身體狀況穩定沒有服用可影響激素檢查的藥物、不抽煙或喝酒；排除受傷部位在第六到八胸椎者。另 80 位年齡身體質量比與上述對象配合之健康男性，無任何病史，不抽煙或喝酒，沒有服用任何藥物。

#### 3. 研究步驟

##### a. 骨質密度測定

利用雙能量 X 光骨密度儀以正位及側位來測量第六到八胸椎及第二到第四腰椎與正位左側髖骨之骨質密度。

##### b. 激素部分

(1) 研究對象經隔夜禁食後，於早上 8 至 9 時靜躺 15 分後抽血 15 毫升，5 毫升置於 EDTA 管以得血漿，10 毫升靜置生化管以得血清。再將血漿、血清分裝小管貯存於  $-70^{\circ}\text{C}$  冰櫃，直至測量。

(2) 放射免疫測定

血清：T4，T3，prolactin，testosterone，cortisol，growth hormone，IGF-1，leptin

血漿：ACTH

所採用商業用放射免疫組合皆在本實驗室使用多年，其 inter 及 intra-assay 變異皆 $<10\%$ 。

#### 4. 統計分析

利用統計軟體 SAS 來做下列統計分析

a. 敘述統計：mean，SD，SE

b. t-test，nonparametric Wilcoxon rank sum test

正常人與脊髓損傷群之差異

四肢癱瘓與下半身癱瘓之差異

c. Linear regression，multiple stepwise linear regression

瘦素與骨質密度、瘦素與年齡、身體質量比、脊髓損傷與否、損傷時間長短、血漿 ACTH、血清 cortisol、testosterone、prolactin、IGF-1、growth hormone、T4、T3 之關係。

#### 乙、採用上述研究方法之原因

1. 研究對象以男性外傷性完全性脊髓損傷患者為主，意在避免性別、不同病因及

不完全性損傷可能對骨質密度及激素之影響。

2. 為避免脊椎內固定器對骨質密度檢查造成之干擾，故僅以未裝置胸椎內固定器或已拔除者為限。
3. 對胸椎及腰椎同時作正位及側位之骨質密度檢查，意在提高檢測之準確性。
4. 為避免脊椎受傷部位對骨質密度檢查之干擾，故排除受傷部位在第六到八胸椎之患者。
5. 分析脊髓損傷患者各種激素之濃度及探討血清瘦素及各種激素之相關性。
6. 研究脊髓損傷患者骨質疏鬆之變化及與瘦素之關係。

## 五、結果與討論

我們共收集 58 位受傷已逾兩年病情已穩定之患者，對其骨質及激素作研究。這些男性外傷性完全性脊髓損傷患者，未裝置胸椎內固定器或已拔除，沒有內分泌疾病史，身體狀況穩定沒有服用可影響激素檢查的藥物、不抽煙或喝酒。利用雙能量 X 光骨密度儀以正位及側位來測量第六到八胸椎及第二到第四腰椎與正位左側髌骨之骨質密度；以放射免疫測定血清之 bone-alkaline phosphatase、interlukin-6 C-reactive protein、ICTP、leptin、cortisol、IGF-1、ACTH 等。

在 62 位男性外傷性脊髓損傷患者，其中下半身癱瘓病人 28 位，受傷時年齡平均為  $26.4 \pm 8.8$  歲，受傷已  $14.0 \pm 6.9$  年，身高平均為  $168.4 \pm 6.3$  公分，體重平均為  $64.0 \pm 7.6$  公斤，腰椎正位骨密度  $1.08 \pm 0.15 \text{ gm/cm}^2$ ，腰椎側位骨密度  $0.72 \pm 0.12 \text{ gm/cm}^2$ ，胸椎正位骨密度  $0.94 \pm 0.16 \text{ gm/cm}^2$ ，胸椎側位骨密度  $0.81 \pm 0.08 \text{ gm/cm}^2$ ，左髌骨骨密度  $0.66 \pm 0.12 \text{ gm/cm}^2$ ；Bone-ALP  $14.2 \pm 5.7 \mu\text{g/L}$ ，IL-6  $3.3 \pm 5.1 \text{ pg/ml}$ ，CRP  $0.71 \pm 0.94 \text{ mg/dL}$ ，ICTP  $6.4 \pm 5.4 \text{ mg/dL}$ ，Leptin  $7.00 \pm 0.98 \text{ ng/ml}$ ，cortisol  $0.34 \pm 0.04 \text{ MM}$ ，IGF-1  $158.5 \pm 18.0 \text{ ng/ml}$ ，ACTH  $21.01 \pm 3.08 \text{ pg/ml}$ ，T4  $98.8 \pm 4.7 \text{ nM}$ ，T3  $1.48 \pm 0.15 \text{ nM}$ ，TSH  $1.60 \pm 0.30 \text{ MU/ml}$ ，Prolactin  $0.54 \pm 0.04 \text{ nM}$ ，testosterone  $20.37 \pm 4.00 \text{ nM}$ ，GH  $0.5 \pm 1.1 \text{ Mg/L}$ 。另四肢癱瘓病人 30 位，受傷時年齡平均為  $27.4 \pm 7.2$  歲，受傷已  $7.6 \pm 5.7$  年，身高平均為  $168.4 \pm 4.6$  公分，體重平均為  $64.0 \pm 10.2$  公斤，腰椎正位骨密度  $0.92 \pm 0.15 \text{ gm/cm}^2$ ，腰椎側位骨密度  $0.70 \pm 0.09 \text{ gm/cm}^2$ ，胸椎正位骨密度  $0.81 \pm 0.10 \text{ gm/cm}^2$ ，胸椎側位骨密度  $0.75 \pm 0.10 \text{ gm/cm}^2$ ，左髌骨骨密度  $0.62 \pm 0.17 \text{ gm/cm}^2$ ；bone-ALP  $13.2 \pm 4.4 \mu\text{g/L}$ ，IL-6  $1.7 \pm 1.4 \text{ pg/ml}$ ，CRP  $0.80 \pm 0.74 \text{ mg/dL}$ ，ICTP  $7.4 \pm 3.3 \text{ mg/dL}$ ，Leptin  $5.97 \pm 0.85 \text{ ng/ml}$ ，cortisol  $0.38 \pm 0.04 \text{ MM}$ ，IGF-1  $162.9 \pm 11.2 \text{ ng/ml}$ ，ACTH  $22.10 \pm 3.13 \text{ pg/ml}$ ，T4  $108.1 \pm 5.1 \text{ nM}$ ，T3  $1.68 \pm 0.15 \text{ nM}$ ，TSH  $2.04 \pm 0.28 \text{ MU/ml}$ ，Prolactin  $0.51 \pm 0.05 \text{ nM}$ ，testosterone  $18.98 \pm 3.98 \text{ nM}$ ，GH  $0.6 \pm 1.0 \text{ Mg/L}$ 。在兩組之間有統計差別意義的為受傷時間、腰椎正位骨密度、胸椎正位骨密度、胸椎側位骨密度等。

由這些慢性、受傷超過二年的外傷性脊髓損傷患者來看，兩組病人的各種血清量測值都沒有統計之差異，似乎不受傷部位高低的影響。然而下半身癱瘓者的胸椎骨密度明顯高於四肢癱瘓者，代表骨質密度在癱瘓部位減少的程度較為嚴重。而各種激素或因子的角色則需進一步的分析及探討。至於前瞻性研究部份，將持續收集急性受傷住院治療之患者，在計畫結束後繼續執行，尤其是病患傷後一年六個月及二年之檢查。

## 參考文獻

1. Wang YH, Huang TS, Lien IN: Hormonal changes in men with spinal cord injuries. *Am J Phys Med Rehabil* 1992;71:328-32.
2. Cortes-Gallegos V, Castaneda G, Alonso R, et al: Pituitary-testis relationships in paraplegic men. *J Androl* 1981;2:326-30.
3. Huang TS, Wang YH, Chiang HS, et al: Pituitary-testicular and pituitary-thyroid axes in spinal cord injured males. *Metabolism* 1993;42:516-21.
4. Huang TS, Wang YH, Lien IN: Suppression of the hypothalamus-pituitary somatotrope axis in men with spinal cord injuries. *Metabolism* 1995;44:1116-20.
5. Huang TS, Wang YH, Lee SH, et al: Impaired hypothalamus-pituitary-adrenal axis in men with spinal cord injuries. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77:108-112.
6. Wang YH, Huang TS: Impaired adrenal reserve in men with spinal cord injury - result of low- and high-dose ACTH stimulation tests. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:863-6.
7. Gosfield E, Bonner FJ. Evaluating bone mineral density in osteoporosis. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:283-91.
8. Elias AN, Gwinup G. Immobilization osteoporosis in paraplegia. *J Am Paraplegia Soc* 1992;15:163-70.
9. Lloyd ME, Spector TD, Howard R. Osteoporosis in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:543-9.
10. de Bruin ED, Herzog R, Rozendal RH, et al. Estimation of geometric properties of cortical bone in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:150-6.
11. Kiratli BJ, Smith AE, Nauenberg T, et al. Bone mineral and geometric changes through the femur with immobilization due to spinal cord injury. *J Rehabil Res Develop* 2000;37:225-33.
12. Jaovisidha S, Sartoris DJ, Martin EME, et al. Influence of spondylopathy on bone densitometry using dual energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 1997;60:424-9.
13. Griffiths HJ, Zimmerman RE. The use of photon densitometry to evaluate bone mineral in a group of patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1973;10:279-84.
14. Uebelhart D, Duboeuf F, Meunier PJ, et al. Lateral dual-photon absorptiometry: a new technique to measure the bone mineral density at the lumbar spine. *J Bone Miner Res* 1990;5:525-31.
15. Liu CC, Theodorou DJ, Theodorou SJ, et al. Quantitative computed tomography in the evaluation of spinal osteoporosis following spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2000;11:889-96.
16. Biering-Sorensen F, Bohr H, Schaadt O. Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and lower extremities after spinal cord section. *Eur J Clin Invest* 1990;20:330-5.
17. Jaovisidha S, Sartoris DJ, Martin EME, et al. Influence of heterotopic ossification of the hip on bone densitometry: a study in spinal cord injured patients. *Spinal Cord*

- 1998;36:647-53.
18. Rand T, Schneider B, Grampp P, et al. Influence of osteophytic size on bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry. *Acta Radiol* 1997;38:210-3.
  19. Hancock DA, Reed GW, Atkinson PJ, et al. Bone and soft tissue changes in paraplegic patients. *Paraplegia* 1979;17:267-71.
  20. Griffiths HJ, Bushueff B, Zimmerman RE. Investigation of the loss of bone mineral in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1974;14:207-12.
  21. Vaziri ND, Pandian MR, Segal JL, et al. Vitamin D, parathormone, and calcitonin profiles in persons with long-standing spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:766-9.
  22. Wilmet E, Ismail AA, Heilporn A, et al. Longitudinal study of the bone mineral content and of soft tissue composition after spinal cord section. *Paraplegia* 1995;33:674-7.
  23. Szollar SM, Martin EME, Sartoris DJ, et al. Bone mineral density and indexes of bone metabolism in spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77:28-35.
  24. Garland DE, Stewart CA, Adkins RH, et al. Osteoporosis after spinal cord injury. *J Orthop Res* 1992;10:371-8.
  25. Tsuzuku S, Ikegami Y, Yabe K. Bone mineral density differences between paraplegic and quadriplegic patients: a cross-sectional study. *Spinal Cord* 1999;37:358-61.
  26. Szollar SM, Martin EME, Parthemore JG, et al. Demineralization in tetraplegic and paraplegic man over time. *Spinal Cord* 1997;35:223-8.
  27. Szollar SM, Martin EME, Parthemore JG, et al. Densitometric patterns of spinal cord injury associated bone loss. *Spinal Cord* 1997;35:374-82.
  28. Pacy PJ, Hesp R, Halliday DA, et al. Muscle and bone in paraplegic patients, and the effect of functional electrical stimulation. *Clin Sci* 1988;75:481-7.
  29. Biering-Sorensen F, Bohr H, Schaadt O. Bone mineral content of the lumbar spine and lower extremities years after spinal cord section. *Paraplegia* 1988;26:293-301.
  30. Chantraine A, van Quwenaller C, Hachen HJ, et al. Intra-medullary pressure and intra-osseous phlebography in paraplegia. *Paraplegia* 1979;17:391-7.
  31. Ohry A, Shemesh Y, Zak R, et al. Zinc and osteoporosis in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1980;18:174-80.
  32. Chantraine A. Actual concept of osteoporosis in paraplegia. *Paraplegia* 1978;16:51-8.
  33. Dauty M, Perrouin Verbe B, Maugars Y, et al. Supralesional and sublesional bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Bone* 2000;27:305-9.
  34. Bauman WA, Spungen AM, Wang J, et al. Continuous loss of bone during chronic immobilization: a monozygotic twin study. *Osteoporos Int* 1999;10:123-7.
  35. Leslie WD, Nance PW. Dissociated hip and spine demineralization: a specific finding in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:960-4.
  36. Saltzstein RJ, Hardin S, Hastings J. Osteoporosis in spinal cord injury: Using an index of mobility and its relationship to bone density. *J Am Paraplegia Soc* 1992;15:232-4.
  37. de Bruin ED, Frey-Rindova P, Herzog RE, et al. Changes of tibia bone properties after

- spinal cord injury: effects of early intervention. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:214-20.
38. Belanger M, Stein RB, Wheeler GD, et al. Electrical stimulation: can it increase muscle strength and reverse osteopenia in spinal cord injured individuals? *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1090-8.
  39. Bloomfield SA, Mysiw WJ, Jackson RD. Bone mass and endocrine adaptations to training in spinal cord injured individuals. *Bone* 1996;19:61-8.
  40. Leeds EM, Klose KJ, Ganz W, et al. Bone mineral density after bicycle ergometry training. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:207-9.
  41. Chantraine A, Nusgens B, Lapiere C. Bone remodeling during the development of osteoporosis in paraplegia. *Calcif Tissue Int* 1986;38:323-7.
  42. Uebelhart D, Demiaux-Domenech B, Roth M, et al. Bone metabolism in spinal cord injured individuals and in others who have prolonged immobilization. A review. *Paraplegia* 1995;33:669-73.
  43. Comarr AE, Hutchinson RH, Bore E. Extremities fractures in patients with spinal cord injury. *Am J Surg* 1962;103:732-9.
  44. Uebelhart D, Hartmann D, Vuagnat H, et al. Early modifications of biochemical markers of bone metabolism in spinal cord injury patients. A preliminary study. *Scand J Rehab Med* 1994;26:197-202.
  45. Roberts D, Lee W, Cuneo RC, et al. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:415-22.
  46. Bergmann P, Heilporn A, Schoutens A, et al. Longitudinal study of calcium and bone metabolism in paraplegic patients. *Paraplegia* 1977;15:147-59.
  47. Pietschmann P, Pils P, Woloszczuk W, et al. Increased serum osteocalcin levels in patients with paraplegia. *Paraplegia* 1992;30:204-9.
  48. Chantraine A. Clinical investigation of bone metabolism in spinal cord lesions. *Paraplegia* 1971;8:253-9.
  49. Demulder A, Guns M, Ismal A, et al. Increased osteoclast-like cells formation in long-term bone marrow cultures from patients with a spinal cord injury. *Calcif Tissue Int* 1998;63:396-40.
  50. Kaplan PE, Roden W, Gilbert E, et al. Reduction of hypercalciuria in tetraplegia after weight-bearing and strengthening exercises. *Paraplegia* 1981;19:289-93.
  51. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;35:763-70.
  52. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
  53. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999;130:671-80.
  54. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, et al. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1023-8.

55. Licinio J, Mantzoros C, Negro AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997;3:575-9.
56. Korbonits M, Trainer PJ, Little JA, et al. Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary-adrenal activity. *Clin Endocrinol* 1997;46:751-7.
57. Licinio J, Negro AB, Mantzoros C, et al. Synchronicity of frequently sampled 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2541-6.
58. Bauman WA, Spungen AM, Zhong YG, et al. Plasma leptin is directly related to body adiposity in subjects with spinal cord injury. *Horm Metab Res* 1996;28:732-6.
59. Spungen AM, Bauman WA, Wang J, et al. Measurement of body fat in individuals with tetraplegia: a comparison of eight clinical methods. *Paraplegia* 1995;33:402-8.
60. Sedlock DA, Laventure SJ. Body composition and resting energy expenditure in long term spinal cord injury. *Paraplegia* 1990;28:448-54.
61. Phillips WT, Kiratli BJ, Sarkarati M, et al. Effect of spinal cord injury on the heart and cardiovascular fitness. *Curr Probl Cardiol* 1998;23:641-716.
62. Cousin B, Casteilla L, Lafontan M, et al. Local sympathetic denervation of white adipose tissue in rats induces preadipocyte proliferation without noticeable changes in metabolism. *Endocrinology* 1993;133:2255-62.
63. Mantzoros CS, Qu D, Frederich RC, et al. Activation of beta (3) adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice. *Diabetes* 1996;45:909-14.
64. Engeland WC, Gann DS. Splanchnic nerve stimulation modulates steroid secretion in hypophysectomized dog. *Neuroendocrinology* 1989;382:385-96.
65. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
66. Bornstein SR, Uhlmann K, Haidan A, et al. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes* 1997;46:1235-8.
67. Huang TS, Wang YH, Chen SY. The relation of serum leptin to body mass index and to serum Cortisol in men with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1582-6.
68. Goulding A, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998;63:456-8.
69. Rauch F, Blum WF, Klein K, et al. Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcif Tissue Int* 1998;63:453-5.
70. Odabasi E, Ozata M, Turan M, et al. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2000;142:170-3.
71. Fleet JC. Leptin and bone: does the brain control bone biology? *Nutr Rev* 2000;58:209-11.

72. Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:1630-9.
73. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, et al. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4489-96.
74. Finsen V, Indredavik B, Fougner KJ. Bone mineral and hormone status in paraplegics. *Paraplegia* 1992;30:343-7.
75. Ducy P, Amling M, Takeda S. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197-207.
76. Frost HM. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res* 1969;3:211-37.

### 計畫成果自評

經過兩年之努力，我們收集了五十八位男性外傷性全癱瘓脊髓損傷病人進行本研究，確實觀察到四肢癱瘓患者之胸椎骨密度明顯低於下半身癱瘓患者，但各種激素或因子的血清值則沒有差異，其真正機轉仍待進一步探討，我們將持續此一領域之研究。

脊髓損傷是一重大殘障，不止神經功能障礙，也常遭受骨折的困擾。我們多年來在脊髓損傷各方面的研究，尤其是內分泌系統方面，已有相當不錯的成績。現將我們原本研究的重點由神經內分泌系統延伸到骨骼系統，相信在骨骼系統的研究定能得到相當好的成績，以嘉惠於該類病人在防治上的進展。