



先天性胸腰椎畸形患儿血液微量元素情况评估

ASSESSMENT OF THE TRACE ELEMENT BLOOD CONDITION IN CHILDREN WITH CONGENITAL DEFORMITIES OF THE THORACIC AND LUMBAR SPINE (Preliminary report)

© T.V. Lobachevskaya, D.M. Talova, M.V. Sogoyan, A.V. Ovechkina

The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

Received: 03.12.2018

Revised: 01.02.2019

Accepted: 05.03.2019

引言: 从上世纪末,就有几项研究指出,多类脊柱侧凸患者血液微量元素障碍已成为亟待解决的一大问题。微量元素缺乏与机体摄食量不足或吸收量偏低有关,不易察觉,可引发进行性骨骼畸形。在这种情况下,需特别关注铜、硒、锌、硼、锰等微量元素。目前,先天性脊柱畸形患者的微量元素含量是一项具有重大意义的研究课题。

目的: 我们评估了先天性胸腰椎畸形患儿的全血微量元素含量。

材料与amp;方法: 我们分析了108例12至16岁先天性胸腰椎畸形(CSD)患者血液中的微量元素情况。先天性脊椎异常包括脊椎形成、融合和/或分节障碍。对照组包括35名健康同龄人。通过质谱法并结合电感耦合等离子体(ICP-MS,赛默飞世尔科技,iCAP RQ),对乙二胺四乙酸血样进行分析。

结果与amp;讨论: 测定CSD患者全血33种必需及条件必需微量元素。与对照组相比,37%的患者体内锌、铜、硒与铬元素含量下降。7%与89%的患者分别出现硒含量与铬含量严重偏低,已低于仪器灵敏度。

结论: CSD患者全血锌、铜、硒与铬元素含量偏低,呈统计显著性,可能在CSD发病机制中起到了一定作用。这些元素对疾病进展的标记作用,需要进一步研究。

关键词: 儿童;先天性畸形;硒;铜;锌;铬。

Introduction. Since the end of the last century, dysfunction of the trace element composition of blood in various forms of scoliosis has been an urgent problem in several studies. Hidden deficiency of trace elements, associated with insufficient food consumption or low absorption in the body, can cause progressive bone deformities. In this context, special importance is attached to trace elements, such as copper, selenium, zinc, boron, manganese, and others. The study of the trace element concentrations in patients with congenital spinal deformities currently is an important and significant task.

Aim. We assess the trace element composition of whole blood in children with congenital deformities of the thoracic and lumbar vertebral columns.

Materials and methods. We analyzed the trace element status of blood in 108 patients (aged 2–16 years) with congenital deformities of the thoracic and lumbar spine (CSD). The congenital vertebral anomalies included disorders of formation, fusion, and/or segmentation of the vertebrae. The control group consisted of 35 healthy children of identical age. Blood ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) was examined using mass spectrometry with inductively coupled plasma (ICP-MS ThermoScientific, iCAP RQ).

Results and discussion. The content of 33 essential and conditionally essential trace elements in the whole blood of patients with CSD was determined. In 37% of patients the zinc, copper, selenium, and chromium levels were decreased compared with the controls. In 7% and 89% of patients the selenium and of chromium levels, respectively, were especially low, below the sensitivity of the device.

Conclusion. The statistically significantly low content of zinc, copper, selenium, and chromium in the whole blood of patients with CSD may have a role in the pathogenesis of the disorders. Further investigations are needed to evaluate their importance as a marker of disease progression.

Keywords: children; congenital deformities; selenium; copper; zinc; chromium.

引言

文献数据表明, 大约50%的先天性脊柱畸形呈进行性发展[1], 从而导致学龄时期脊柱重度弯曲僵直, 通常伴有脊椎-脊髓冲突[1-3]。预防小儿神经缺损与严重先天性脊柱畸形(CSD)的方法之一便是纠正子宫内矿物质失衡。根据患儿初步临床检查与影像学检查资料, 预测个体患儿在发育过程中的CSD病程极其困难。

众多研究证实, 补充维生素、蛋白质与微量元素[4-6]有助于幼儿骨组织的发育及生长过程。微量元素是免疫复合物、激素与酶的组成部分, 积极参与机体新陈代谢过程。微量元素是机体大部分生化反应的辅助因子, 因此能够影响许多器官与系统的功能状态, 以及骨组织与软骨组织的结构与质量[7]。微量元素从食物中摄取不足或对许多微量元素存在吸收障碍, 可造成骨骼系统进行性畸形。在这种情况下, 需特别关注铜、硒、锌、硼、锰等微量元素。

在临床实践中, CSD患者通常合并患有累及骨组织及软骨组织的重度慢性病。与先天性脊柱弯曲有关的疾病很多, 如糖尿病、乳糜泻、类风湿性关节炎、慢性肾衰竭、甲状腺病、肝病与胰腺病等[8]。

铜和锌是葡糖胺及胶原合成酶的辅助因子。锌是众多酶(大约250种)的组成元素, 参与碳水化合物、蛋白质与脂肪的代谢过程。锌缺乏容易导致贫血、继发性免疫缺陷病、性功能障碍与胎儿畸形。锌与半胱氨酸结合, 对基因表达至关重要, 因为所谓的锌指, 指的是激素、维生素D、雌激素与黄体酮受体DNA结合域

的中心结构。皮质醇、胰岛素与生长激素(胰岛素样生长因子-1)等类固醇激素与肽类激素水平取决于体内锌含量。有研究发现, 多种脊柱侧凸患者肠道锌元素吸收与褪黑激素(一种昼夜激素)血清水平直接相关[4-5]。人体大约30%的锌元素都储存在骨组织当中。许多研究证实, 锌摄入量不足或摄取障碍时, 骨组织中的锌含量迅速下降[6-10]。锌元素日均摄入量应为10-15毫克[7]。

铜元素是铁代谢酶的组成部分, 同时也能刺激蛋白质与碳水化合物的吸收。铜元素参与组织氧合过程。该微量元素是赖氨酰氧化酶的辅助因子, 是胶原与弹性蛋白分子键的必需元素。此外, 铜元素还参与胶原形成过程、红细胞合成、皮肤色素形成与骨骼矿化, 是髓鞘的主要成分[11, 12]。人体铜元素缺乏的临床表现包括骨骼形成受损与结缔组织发育不良。铜缺乏症患者通常患有心血管系统损伤。铜缺乏会抑制骨骼生长。铜元素平均日需求量为0.9-3.0毫克/日。从生理学角度来说, 儿童铜元素日需求量应为0.5-1.0毫克/日[7]。同时, 微量元素硒通过激活降钙素参与了骨组织的形成。儿童日均硒需求量为20-100微克/日[7]。既往研究重复提到, 特发性脊柱侧凸患者血清和毛发中的硒含量出现下降[8]。

我们认为, CSD进行性疾病患儿全血微量元素含量测定, 会揭示这一儿科疾病许多典型的预测标准。俄国与国外研究提供了躯体疾病患者微量元素含量的预估数据。据我们所知, 目前尚无研究关注先天性脊柱畸形患者的微量元素含量。

本研究旨在评估先天性胸腰椎畸形患儿全血微量元素含量。

材料与方法

本研究分析了108例14个月到16岁通过临床与影像学诊断技术确诊先天性胸腰椎畸形的患儿。在先天性脊柱弯曲患者身上，人们已经发现了不同脊椎发育异常类型，例如形成受损（外侧及后外侧半椎体、后侧及外侧楔形椎体）、融合受损（不对称蝴蝶椎）、脊椎分节受损（椎体外侧面及前面阻塞）、肋骨骨性结合。在此次研究对象中，32%患有胸腰椎孤立性畸形，68%患有脊柱对应部位多发性畸形。所有患者胸椎和/或腰椎均患有临床性脊柱侧凸和/或脊柱后凸，肩胛带、腰部三角区明显不对称，以及盆腔扭转。对于所有患儿来说，罹患先天性脊柱弯曲恶化时，脊柱也在不断发育与生长。

对照组包括35名健康同龄人。在本研究中，我们采用乙二胺四乙酸（EDTA）作为血液稳定剂，运用了最先进的分析物量化法——电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS仪器，赛默飞世尔科技，iCAP RQ，英国）。

实验方法如下：用蠕动泵将经过处理的血样泵入雾化器，通过氦气流转化为气溶胶。气溶胶在高温作用下通过质谱仪中央

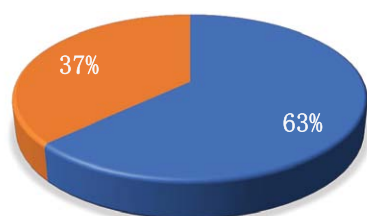
通道将血液分解成原子状态。形成的正电荷离子通过离子光学系统进入质谱仪内部，按质荷比（ m/z ）被过滤，同时检测离子流强度。然后质谱仪在既定范围内显示信号强度[11, 13]。用较多时间初步制备血样后，我们使用一台ICP-MS仪器检测分析物浓度，以破坏研究材料有机基质，将微量元素束缚态中释放出来。

每例患者研究材料包括两份血样。为减少随机误差几率，所有患者样本重复分析三次。然后计算分析物浓度平均值。我们通过对照-标准溶液初步为每个微量元素构建了校正图。

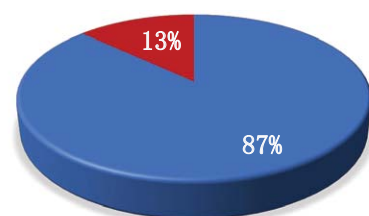
通过Statistics 6.0程序对结果进行统计分析。采用非参数配对T检验，通过双侧分布与统计学置信指标测定，评估两组实验组的差异显著性。当显著性水平 $p < 0.05$ 时，视为显著性差异。

结果与讨论

在本研究中，37%的CSD患者全血锌元素含量呈中等程度下降（4.4 - 7.5mg/l）（图1）。预计参考范围根据Aftanas等人[7, 9]的研究数据。13%的患者血液铜元素含量偏低，锌含量正常。剩余87%的CSD患者，铜元素含量在参考范围0.80 - 1.30mg/l之内（图2）。29%的患



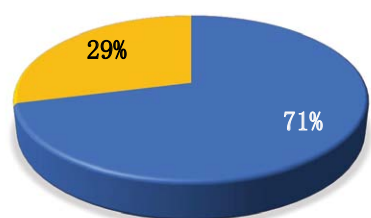
■ 血液锌含量正常患者比例
■ 锌含量低于参考范围的患者比例



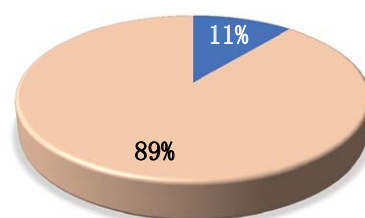
■ 血液铜含量正常患者比例
■ 铜含量低于参考范围的患者比例

图1. 先天性脊柱畸形患者锌含量参考范围内外的患者分布情况

图2. 先天性脊柱畸形患者铜含量参考范围内外的患者分布情况



■ 血液硒含量正常患者比例
■ 硒含量低于参考范围的患者比例



■ 血液铬含量正常患者比例
■ 铬含量低于参考范围的患者比例

图3. 先天性脊柱畸形患者硒含量参考范围内外的患者分布情况

图4. 先天性脊柱畸形患者铬含量参考范围内外的患者分布情况

表1

CSD组与对照组微量元素平均值

微量元素	CSD组	对照组	<i>p</i>
锌, mg/l	5.5 ± 1.9	6.2 ± 0.9	<0.05
硒, mg/l	0.071 ± 0.029	0.15 ± 0.06	<0.01
铜, mg/l	0.91 ± 0.25	1.14 ± 0.09	<0.1
铬, mg/l	<0.005	0.009 ± 0.001	<0.0005

注: CSD, 先天性脊柱畸形。

者硒元素含量低于参考范围（0.058 - 0.234mg/l）（图3）。这些患儿属于锌元素含量偏低群体，其中7%的硒含量低于仪器可检测水平，即低于仪器灵敏度。89%的患者铬含量低于该分析物检测阈值（0.006 - 0.045mg/l）（图4）。CSD组与对照组的剩余微量元素含量均处于参考范围内。对照组锌铜指标均在参考范围内（表1）。图1至图4通过图表形式展示了CSD组检出的偏差值。

生化研究显示，在以EDTA作为稳定剂的CSD患者血样中，微量元素含量可见统计显著性变化。

结论

对CSD患者全血33种必需微量元素与条件必需微量元素分析结果表明，在以EDTA为稳定剂的血样中，铬（89%）、锌（37%）与硒

（29%）元素含量呈统计学显著下降。对于许多2至16岁的CSD患者，这些微量元素含量显著低于参考范围。以上数据表明，这些微量元素偏低，可能在CSD发病机制中起到了一定作用，或许是儿童成长发育时期脊柱畸形进行性发展的标记物。所得数据显示，我们有必要开发一种诊断算法，发现最可靠的预测标准，预测脊椎异常婴幼儿患者先天性胸腰椎畸形病程。

其他信息

经费来源。根据国家第K-27-NIR/111-1号合约，在联合国项目课题框架下开展本研究，该课题名为《通过成型技术开发重度先天性畸形和脊柱损伤儿科患者外科治疗的新脊柱系统》。

利益冲突。作者声明，不存在与本文发表有关的明显及潜在利益冲突。

伦理审查。本研究依照俄罗斯卫生部修订后的世界医学协会 (World Medical Association) 《赫尔辛基宣言》 (Helsinki Declaration) 伦理标准展开, 通过特纳儿童矫形科学研究所 (Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics) 伦理委员会批准。

作者贡献

*T. V. Lobachevskaya*负责本研究方法论设计与数据处理, 撰写文稿全文, 收集并处理文献资料。

*D. M. Talova*参与研究及数据处理工作。

*M. V. Sogoyan*参与研究及数据处理工作。

*A. V. Ovechkina*负责校对文稿语法。

References

1. Виссарионов С.В., Картавенко К.А., Кокушин Д.Н., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией грудного отдела позвоночника на фоне нарушения формирования позвонков // Хирургия позвоночника. – 2013. – № 2. – С. 32–37. [Vissarionov SV, Kartavenko KA, Kokushin DN, Efremov AM. Surgical treatment of children with congenital thoracic spine deformity associated with vertebral malformation. *Spine surgery*. 2013;(2):32-37. (In Russ.)]
2. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Картавенко К.А., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией поясничного и пояснично-крестцового отделов позвоночника // Хирургия позвоночника. – 2012. – № 3. – С. 33–37. [Vissarionov SV, Kokushin DN, Kartavenko KA, Efremov AM. Surgical Treatment of Children with Congenital Deformity of the Lumbar and Lumbosacral Spine. *Spine surgery*. 2012;(3):33-37. (In Russ.)]
3. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Белянчиков С.М., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией верхнегрудного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника. – 2011. – № 2. – С. 35–40. [Vissarionov SV, Kokushin DN, Belyanchikov SM, Efremov AM. Surgical treatment of children with congenital deformity of the upper thoracic spine. *Spine surgery*. 2011;(2):35-40. (In Russ.)]
4. Lombardi G, Akoume MY, Colombini A, et al. Biochemistry of adolescent idiopathic scoliosis. In: *Advances in clinical chemistry*. Vol. 54. Ed. by G.S. Makowski. Elsevier; 2011. P. 165-182. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387025-4.00007-8>.
5. Opsahl W, Zeronian H, Ellison M, et al. Role of copper in collagen cross-linking and its influence on selected mechanical properties of chick bone and tendon. *J Nutr*. 1982;112(4):708-716. <https://doi.org/10.1093/jn/112.4.708>.
6. Brown RG, Sweeny PR, Moran ET, Jr. Collagen levels in tissues from selenium deficient ducks. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol*. 1982;72(2):383-389. [https://doi.org/10.1016/0300-9629\(82\)90235-3](https://doi.org/10.1016/0300-9629(82)90235-3).
7. Элементный статус населения России / Под ред. А.В. Скального, М.Ф. Киселева. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – 448 с. [Elementnyy status naseleniya Rossii. Ed. by A.V. Skal'nyy, M.F. Kiselev. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2012. 448 p. (In Russ.)]
8. Dastyh M, Cienciala J, Krbec M. Changes of selenium, copper, and zinc content in hair and serum of patients with idiopathic scoliosis. *J Orthop Res*. 2008;26(9):1279-1282. <https://doi.org/10.1002/jor.20629>.
9. Лобанова Ю.Н. Особенности элементного статуса детей различных регионов России: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2007. [Lobanova YN. Osobennosti elementnogo statusa detey razlichnykh regionov Rossii. [dissertation] Moscow; 2007. (In Russ.)]
10. Грабеклис А.Р. Возрастные и половые различия в элементном составе волос детей школьного возраста // Российский педиатрический журнал. – 2004. – № 4. – С. 60–61. [Grabeklis AR. Age- and sex-related differences in the element composition of hair in schoolchildren. *Russian journal of pediatrics*. 2003;(4):60-61. (In Russ.)]
11. Иванов С.И., Подунова Л.Г., Скачков В.Б., и др. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией: Методические указания. – М.: ФЦГСН России, 2003. – 56 с. [Ivanov SI, Podunova LG, Skachkov VB, et al. Opredelenie khimicheskikh elementov v biologicheskikh sredakh i preparatakh metodami atomno-emissionnoy spektrometrii s induktivno svyazannoy plazmoy i mass-spektrometriy: Metodicheskie ukazaniya. Moscow: FTsGSN Rossii; 2003. 56 p. (In Russ.)]
12. Hill T, Meunier N, Andriollo-Sanchez M, et al. The relationship between the zinc nutritive status and biochemical markers of bone turnover in older European adults: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59 Suppl 2:S73-78. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602303>.
13. Miki F, Sakai T, Wariishi M, Kaji M. Measurement of zinc, copper, manganese, and iron concentrations in hair of pituitary dwarfism patients using flameless atomic absorption spectrophotometry. *Biol Trace Elem Res*. 2002;85(2):127-136. <https://doi.org/10.1385/BTER:85:2:127>.

Information about the authors

Tatiana V. Lobachevskaya — MD, PhD, Assistant Professor, member of AACC, doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Consultative Diagnostic Center. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1158-9573>. E-mail: lobachevskayatatiyana@yahoo.com.

Daria M. Talova — MD, doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Consultative Diagnostic Center. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2627-5120>. E-mail: dasha_talova@mail.ru.

Marina V. Sogoyan — MD, Research Associate of the Genetic Laboratory of the Center for Rare and Hereditary Diseases in Children. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5723-8851>. E-mail: sogoyanmarina@mail.ru.

Alla V. Ovechkina — MD, PhD, Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Academic Secretary. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3172-0065>. E-mail: ovechkina.spb@mail.ru.