

脑性瘫痪的骨代谢生化指标研究进展

管琪, 吴俊杰

新疆医科大学第二附属医院神经外科脑瘫中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月20日

摘要

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)被定义为是一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限症候群, 这种症候群是由于发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致。CP的活动受限会引起继发性肌肉萎缩和骨骼损害, 骨代谢的生化标记物可以实时地评估骨骼损害的进展, 为评估CP的治疗效果及预后提供理论依据。本文对CP的骨代谢生化指标研究进展作一综述, 阐述各骨代谢生化指标的意义及CP骨代谢生化指标的特点, 为CP的骨骼研究提供参考。

关键词

脑性瘫痪, 骨代谢, 生化指标

Research Progress on Biochemical Indicators of Bone Metabolism in Cerebral Palsy

Qi Guan, Junjie Wu

Neurosurgery Center for Cerebral Palsy, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 19th, 2024; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 20th, 2024

Abstract

Cerebral palsy (CP) is defined as a persistent central motor and postural developmental disorder, limited mobility syndrome, caused by non progressive brain damage in developing fetuses or infants. The limited activity of CP can cause secondary muscle atrophy and bone damage. Biochemical markers of bone metabolism can evaluate the progression of bone damage in real time, providing a theoretical basis for evaluating the therapeutic effect and prognosis of CP. This article

provides a review of the research progress on CP bone metabolism biochemical indicators, explaining the significance of each bone metabolism biochemical indicator and the characteristics of CP bone metabolism biochemical indicators, providing reference for CP bone research.

Keywords

Cerebral Palsy, Bone Metabolism, Biochemical Indicators

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑性瘫痪(Cerebral palsy, CP)被定义为是一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限症候群,这种症候群是由于发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致[1]。CP 可同时伴有一种或多种其他功能障碍或合并症,常见的功能障碍包括智力障碍、感觉障碍、运动障碍,常见的合并症包括癫痫及由运动障碍引起的继发性肌肉萎缩和骨骼变形及脱位[2]。近年的研究发现无论 CP 患儿是否能够充分活动都有可能发生骨密度的减低[3]。这一情况在中重度的CP患儿中更加明显,他们发生骨密度减低的可能性为77%,随着年龄的上升,这一情况继续加重,患儿9岁时可以达到86%的发病率[4]。骨密度的减低意味着骨折发生的增多。研究发现 CP 患儿的骨折发生率每年接近4%,高于健康儿童的骨折率(2.5%) [5]。骨代谢的生化标记物可以实时地评估骨骼损害的进展,通过对骨代谢标记物的观察来调整治疗方式和评估骨骼发展的预后,从而改善 CP 患儿的骨密度,降低骨折的发生率。本文对 CP 骨代谢生化指标的研究进展作一综述,阐述各骨代谢生化指标的意义及 CP 骨代谢生化指标的特点,为 CP 的骨骼研究提供参考。

2. CP 患儿的分类及分级

2.1. CP 患儿的分类

根据 CP 患儿临床表现的特点,我国将 CP 分为6型:痉挛型四肢瘫、痉挛型双瘫、痉挛型偏瘫、不随意运动型、共济失调型、混合型[1]。

痉挛型表现以骨骼肌的随意运动受损为主,主要为运动皮层的损伤。四肢因为肌张力的增加呈现一种特定的姿势,查体可见深反射亢进、踝阵挛、折刀现象等。根据痉挛型表现的位置特点可进一步分为痉挛型四肢瘫、痉挛型双瘫、痉挛型偏瘫。

不随意运动型表现以骨骼肌的张力异常和不随意运动的发生为主,非随意运动主要出现在头部和四肢,肌张力可高可低,患者静止时或者年纪较小时肌张力减低呈现舞蹈样,随意运动时肌张力增加。

共济失调型表现以平衡障碍为主,行走时呈现醉汉步态,查体可见小脑受损的阳性体征及肌张力改变。

混合型是上述任意型的组合[1] [3]。

2.2. CP 患儿的分级

CP 导致的运动障碍使得患儿的生活受到极大的限制。为评估运动障碍的严重程度,主要以粗大运动功能分级系统(gross motor function classification system, GMFCS)去评估。GMFCS 考虑到随着年龄的增加,

运动能力也会逐步增加。根据这一特点将 CP 所引起的运动障碍从 5 个年龄段去评价, 根据损害程度从高到低分为 I~V 级。与严重程度的分类相比较, 发现 GMFCS 与之有着极好的一致性。轻度损伤相当于 GMFCS 的 I 级和 II 级、中度损伤相当于 III 级、重度损伤相当于 IV 级和 V 级[6]。

3. 骨代谢

骨组织较为活跃, 呈现为动态。骨组织的有机成分差不多完全由 I 型胶原蛋白所构成, 无机成分以钙和磷酸盐形成矿化结晶的形式沉积[7]。

骨代谢是一个动态且连续的过程, 通常在旧骨或受损骨的吸收与新骨的形成保持平衡。如果存在骨形成或者骨吸收的缺陷则会破坏骨代谢的平衡, 随着时间的推移, 使得骨骼的功能受到损害。当出现严重的骨代谢不平衡时, 这种功能损害可能会迅速的发生[8]。主要由以下三种细胞参与骨代谢的平衡, 即破骨细胞、成骨细胞和骨细胞。成骨细胞沉积并矿化新的骨基质, 对于骨骼发育、骨折愈合以及旧骨或受损骨组织的重塑至关重要[8]。破骨细胞负责骨吸收的过程, 这个过程有助于维持血清中钙和磷的水平, 允许骨骼重塑和修复, 并促进储存在骨基质中的生长因子的释放[9]。骨组织的细胞之间会产生激素和信号因子, 调节骨细胞的活性, 影响骨更新并维持整体骨健康[10]。骨代谢的生化标记物可以实时地评估骨吸收和骨形成[8]。

3.1. 骨形成标志物

3.1.1. 碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)

ALP 是一种膜结合酶, 几乎存在于所有身体组织中。循环中有四种 ALP 同工酶, 分别对肝脏、骨、胎盘和肠组织都具有相对特异性。在儿童期和青春期, 骨特异性碱性磷酸酶(Bone-specific alkaline phosphatase, BALP)占主导地位, 而在健康成年人中, 肝脏相关碱性磷酸酶和 BALP 占总 ALP 的 95%, 且比例几乎相等。因此, 对于肝病患者必须谨慎解释结果。一旦排除肝脏疾病, 血清总碱性磷酸酶是最广泛使用的骨代谢标志物[11]。但 BALP 免疫测定通常比总 ALP 对骨形成具有更高的敏感性和特异性[12]。BALP 由成骨细胞产生, 在骨形成阶段产量极高, 因此是整体骨形成活动的极好指标。治疗后 BALP 浓度的降低和稳定被认为表明骨代谢活性达到了新的稳定状态[8]。

3.1.2. I 型胶原延长肽

95%以上的骨胶原由 I 型胶原组成, 其余 5%由 III 型和 IV 型胶原组成。I 型胶原是骨骼的主要成分, 占其基质的 90% [13]。I 型胶原是成骨细胞合成的一种较大的前体蛋白, 在 I 型胶原与骨基质结合之前, I 型胶原的羧基末端和氨基末端在细胞外加工过程中被酶“剪裁”。这种切割产生了两个较大的延伸肽, 称为 I 型胶原羧基端延长肽(procollagen type 1 C-terminal propeptide, P1CP)和 I 型胶原氨基端延长肽(procollagen type 1 N-terminal propeptide, P1NP)。血清中均可检测到 P1CP 和 P1NP [7]。I 型胶原是骨形成阶段产生的基质蛋白的主要成分, 因此测定循环中释放的 PICP 和 PINP 片段应该是骨形成的良好标志[8]。

3.1.3. 骨钙素(Osteocalcin, OC)

OC 是一种由成骨细胞合成的小分子非胶原蛋白。产生 OC 的过程中受到维生素 D 水平的制约[14]。OC 在羧化过程中通过蛋白质的构象改变来与羟基磷灰石结合, 并在骨基质中进一步发生矿化。但也存在有一些 OC 非羧化或者低羧化释放到循环当中[15]。循环中的有机碳寿命很短(半衰期为 5 分钟), 并迅速降解为碎片。因此, 循环中的 OC 含有完整的 OC、大的 N 端片段和小的 C 端片段。OC 由肝脏和肾脏代谢。在肾功能衰竭时可观察到较高的浓度[16]。由于循环中 OC 具有异质性, 使用不同的检测方法会观察到不同的结果。检测完整 OC 和 OC 的大的 N 端片段的分析是最具重复性的[17]。尽管 OC 测

量是骨形成的敏感标记物, 但其在临床实践中的应用受到检测变异性、样本不稳定性和高度生物变异性的限制[7]。

3.2. 骨吸收标志物

3.2.1. 羟脯氨酸(Hydroxyproline, Hyp)

骨骼中的有机成分主要由 I 型胶原蛋白(90%)和少量非胶原蛋白组成。Hyp 是胶原蛋白中的主要氨基酸, 是胶原蛋白的脯氨酸残基翻译后羟基化的产物, 占胶原蛋白的 13%。一旦胶原蛋白分解, 即骨吸收过程的发生, Hyp 将不再被重新利用, 大约 10%以小多肽链的形式存在, 这些多肽链足够小, 可以通过肾脏过滤和排出, 无需进一步代谢。90%被降解为游离氨基酸形式, 很容易通过肾小球, 并在肾小管中重新吸收。最后经肝脏代谢为尿素和二氧化碳。既往通过测定尿液中的 Hyp 来判断骨吸收的程度, 但因为胶原蛋白不仅存在于骨骼的胶原蛋白中, 也存在于软骨和皮肤的胶原蛋白中。循环中的 Hyp 也可以来自饮食摄入和补体的 C1Q 成分。此外, 在骨形成的过程中也会升高 Hyp。所以它的使用已被更敏感和更具体的标记所取代[7] [8]。

3.2.2. I 型胶原的交联型端肽

I 型胶原端肽是因为具有较高的特异性使得它在骨吸收的研究中运用最为普遍。当 I 型胶原蛋白被破骨细胞降解时, 会释放出 I 型胶原羧基端末端肽(C-terminal telopeptide, CTX)和 I 型胶原氨基端末端肽(Nterminal telopeptide, NTX) [18]。NTX 和 CTX 都是从尿液中排泄出来的, 可以在 24 小时尿样、晨尿和血清中检测到。样本采集的时机至关重要, NTX 和 CTX 存在明显的昼夜变化[19]。相比于尿液检测, 血清检测的可重复性更高。有人认为 NTX 和 CTX 专用于描述骨组织的吸收, 因为由 I 型胶原组成的其他组织, 如皮肤, 不会被破骨细胞活跃地代谢[7] [8]。

3.2.3. 抗酒石酸酸性磷酸酶(Tartrate-Resistant Acid Phosphatase, TRACP)

TRACP 是溶酶体酶中的一员。血循环中有两种形式的 TRACP: TRACP5a 和 TRACP5b。TRACP5b 源自破骨细胞, TRACP5a 存在于活化的巨噬细胞中[20] [21]。TRACP5b 通过活性氧的方式来吸收来自于骨骼的降解产物。有人认为这是反应破骨细胞的活跃程度和数目大小的指标[22]。TRACP5b 会在肝脏中通过蛋白水解酶的作用下变成碎片, 这些碎片在肾脏中随着尿液排出体外。同时这种排出方式不受肾功能水平或外来摄入的影响[22] [23]。它已被广泛研究并证明具有良好的特异性、敏感性以及与其他吸收标记物的良好相关性。

4. CP 骨代谢

4.1. 骨形成标志物

正常儿童的发育过程中 PINP 浓度随着年龄的增长(0~7 岁年龄段)逐渐降低[24]。0~4 岁时, CP 患儿的血清 P1NP 水平高于健康对照, 表明骨形成水平较高[25]。但是既往研究发现 CP 患儿的骨密度较低[26], 并且骨骼大小、形状或结构存在明显缺陷[27] [28] [29]。有人认为, 0~4 岁 CP 儿童较高的骨形成是无效的, 并且甚至有害, 例如异位骨化的产生[25]。另一方面, 患有 CP 的儿童因骨密度低和骨脆性高而骨折风险增加[30]。骨折愈合是骨重塑的过程, 通常伴随着骨形成的显著增强[31] [32]。在 2.1~4 岁儿童中, 患有 CP 的儿童 OC 水平高于健康对照, 这与骨形成指标 P1NP 的较高水平一致。国外 Rohit Khandelwal 等人最近的研究发现, ALP 升高在九岁以下患者中更为常见[33], 这与我们既往的研究发现相一致[34] [35]。他们认为造成这一现象的原因是 CP 患儿运动功能受限, 活动量明显下降, 骨应力减弱, 因而骨吸收活跃, 骨重建旺盛, 骨形成也相应活跃[35]。

4.2. 骨吸收标志物

健康儿童的骨吸收随着年龄的增加而增加, 这可能会促进新骨形成, 因为骨吸收是骨形成刺激因子的来源[36]。Wen Xing 等人发现, 不同年龄组 CP 儿童的骨形成均高于健康儿童。相反在年纪较大的儿童中, 尤其是大于 2 岁, 患有 CP 的儿童骨吸收低于健康儿童。骨骼生长是骨形成和骨吸收之间动态平衡的结果[37] [38]。2.1~7 岁 CP 患儿的 CTX 水平较低, 不利于骨形成。原因可能是由于运动限制和肌肉刺激减少[39]。

CP 患儿的 GMFCS 与分型各不相同, 骨密度也存在差异, 但是目前的研究发现不同程度与不同类型的 CP 虽然有骨密度的差异但是没有发现骨转换标志物的差异[40]。

5. 未来研究方向及展望

CP 存在着严重的活动和姿势异常。这种功能损害会对患者本人、患者家庭、社会医疗保障带来极大的经济负担。长期的功能受限会进一步加重骨骼的损害, 目前的研究发现, CP 患儿与正常儿童的骨代谢标志物确实存在差异, CP 患儿的骨形成均高于健康儿童, 而 CP 患儿的骨吸收低于健康儿童, 发生这种骨代谢的异常机制尚不清楚, 这可能成为我们未来研究的新方向。

同时 CP 的治疗目前以康复治疗 and 手术治疗为主, 这些治疗方式是否会改善患儿的骨代谢进而避免骨骼发育异常, 提高骨密度, 降低骨折发生的风险仍值得探讨。

参考文献

- [1] 唐久来, 秦炯, 邹丽萍, 等. 中国脑性瘫痪康复指南(2015): 第一部分[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(7): 747-754.
- [2] 李晓捷, 唐久来, 马丙祥, 等. 脑性瘫痪的定义、诊断标准及临床分型[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(19): 1520.
- [3] Tosun, A., Erisen Karaca, S., Unuvar, T., Yurekli, Y., Yenisey, C. and Omurlu, I.K. (2017) Bone Mineral Density and Vitamin D Status in Children with Epilepsy, Cerebral Palsy, and Cerebral Palsy with Epilepsy. *Child's Nervous System*, **33**, 153-158. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3258-0>
- [4] Henderson, R.C., Lark, R.K., Gurka, M.J., Worley, G., Fung, E.B., Conaway, M., Stallings, V.A. and Stevenson, R.D. (2002) Bone Density and Metabolism in Children and Adolescents with Moderate to Severe Cerebral Palsy. *Pediatrics*, **110**, e5. <https://doi.org/10.1542/peds.110.1.e5>
- [5] Mergler, S., Evenhuis, H.M., Boot, A.M., De Man, S.A., Bindels-De Heus, K.G., Huijbers, W.A. and Penning, C. (2009) Epidemiology of Low Bone Mineral Density and Fractures in Children with Severe Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **51**, 773-778. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03384.x>
- [6] Reid, S.M., Carlin, J.B. and Reddihough, D.S. (2011) Using the Gross Motor Function Classification System to Describe Patterns of Motor Severity in Cerebral Palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **53**, 1007-1012. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04044.x>
- [7] Hlaing, T.T. and Compston, J.E. (2014) Biochemical Markers of Bone Turnover—Uses and Limitations. *Annals of Clinical Biochemistry*, **51**, 189-202. <https://doi.org/10.1177/0004563213515190>
- [8] Christenson, R.H. (1997) Biochemical Markers of Bone Metabolism: An Overview. *Clinical Biochemistry*, **30**, 573-593. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(97\)00113-6](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(97)00113-6)
- [9] Salhotra, A., Shah, H.N., Levi, B. and Longaker, M.T. (2020) Mechanisms of Bone Development and Repair. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 696-711. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00279-w>
- [10] Hill, P.A. (1998) Bone Remodelling. *British Journal of Orthodontics*, **25**, 101-107. <https://doi.org/10.1093/ortho/25.2.101>
- [11] Banfi, G., Lombardi, G., Colombini, A. and Lippi, G. (2010) Bone Metabolism Markers in Sports Medicine. *Sports Medicine*, **40**, 697-714. <https://doi.org/10.2165/11533090-000000000-00000>
- [12] Woitge, H.W., Seibel, M.J. and Ziegler, R. (1996) Comparison of Total and Bone-Specific Alkaline Phosphatase in Patients with Nonskeletal Disorder or Metabolic Bone Diseases. *Clinical Chemistry*, **42**, 1796-1804.

- <https://doi.org/10.1093/clinchem/42.11.1796>
- [13] Bjarnason, N.H. and Christiansen, C. (2000) Early Response in Biochemical Markers Predicts Long-Term Response in Bone Mass during Hormone Replacement Therapy in Early Postmenopausal Women. *Bone*, **26**, 561-569. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(00\)00272-6](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(00)00272-6)
 - [14] Ryder, K.M., Tanner, S.B., Carbone, L., Williams, J.E., Taylor, H.M., Bush, A., Pintea, V. and Watsky, M.A. (2010) Teriparatide Is Safe and Effectively Increases Bone Biomarkers in Institutionalized Individuals with Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **28**, 233-239. <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0123-1>
 - [15] Takahashi, M., Naitou, K., Ohishi, T., Kushida, K. and Miura, M. (2001) Effect of Vitamin K and/or D on Undercarboxylated and Intact Osteocalcin in Osteoporotic Patients with Vertebral or Hip Fractures. *Clinical Endocrinology*, **54**, 219-224. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01212.x>
 - [16] Power, M.J. and Fottrell, P.F. (1991) Osteocalcin: Diagnostic Methods and Clinical Applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **28**, 287-335. <https://doi.org/10.3109/10408369109106867>
 - [17] Lee, A.J., Hodges, S. and Eastell, R. (2000) Measurement of Osteocalcin. *Annals of Clinical Biochemistry*, **37**, 432-446. <https://doi.org/10.1177/000456320003700402>
 - [18] Garnero, P., Cloos, P., Sornay-Rendu, E., Qvist, P. and Delmas, P.D. (2002) Type I Collagen Racemization and Isomerization and the Risk of Fracture in Postmenopausal Women: The OFELY Prospective Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **17**, 826-833. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.5.826>
 - [19] Christgau, S. (2000) Circadian Variation in Serum CrossLaps Concentration Is Reduced in Fasting Individuals. *Clinical Chemistry*, **46**, 431. <https://doi.org/10.1093/clinchem/46.3.431a>
 - [20] Swaminathan, R. (2001) Biochemical Markers of Bone Turnover. *Clinica Chimica Acta*, **313**, 95-105. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00656-8](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00656-8)
 - [21] Delmas, P.D., Eastell, R., Garnero, P., Seibel, M.J., Stepan, J. and Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (2000) The Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International*, **11**, S2-S17. <https://doi.org/10.1007/s001980070002>
 - [22] Nenonen, A., Cheng, S., Ivaska, K.K., Alatalo, S.L., Lehtimäki, T., Schmidt-Gayk, H., Uusi-Rasi, K., Heinonen, A., Kannus, P., Sievänen, H., Vuori, I., Väänänen, H.K. and Halleen, J.M. (2005) Serum TRACP 5b Is a Useful Marker for Monitoring Alendronate Treatment: Comparison with Other Markers of Bone Turnover. *Journal of Bone and Mineral Research*, **20**, 1804-1812. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050403>
 - [23] Halleen, J.M., Alatalo, S.L., Suominen, H., Cheng, S., Janckila, A.J. and Väänänen, H.K. (2000) Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b: A Novel Serum Marker of Bone Resorption. *Journal of Bone and Mineral Research*, **15**, 1337-1345. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.7.1337>
 - [24] Bayer, M. (2014) Reference Values of Osteocalcin and Procollagen Type I N-Propeptide Plasma Levels in a Healthy Central European Population Aged 0-18 Years. *Osteoporosis International*, **25**, 729-736. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2485-4>
 - [25] Xing, W., Liang, L., Dong, N., Chen, L. and Liu, Z. (2023) Abnormal Changes of Bone Metabolism Markers with Age in Children with Cerebral Palsy. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article 1214608. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1214608>
 - [26] Modlesky, C.M. and Zhang, C. (2020) Complicated Muscle-Bone Interactions in Children with Cerebral Palsy. *Current Osteoporosis Reports*, **18**, 47-56. <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00561-y>
 - [27] Whitney, D.G., Singh, H., Miller, F., Barbe, M.F., Slade, J.M., Pohlig, R.T. and Modlesky, C.M. (2017) Cortical Bone Deficit and Fat Infiltration of Bone Marrow and Skeletal Muscle in Ambulatory Children with Mild Spastic Cerebral Palsy. *Bone*, **94**, 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.005>
 - [28] Modlesky, C.M., Subramanian, P. and Miller, F. (2008) Underdeveloped Trabecular Bone Microarchitecture Is Detected in Children with Cerebral Palsy Using High-Resolution Magnetic Resonance Imaging. *Osteoporosis International*, **19**, 169-176. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0433-x>
 - [29] Modlesky, C.M., Whitney, D.G., Singh, H., Barbe, M.F., Kirby, J.T. and Miller, F. (2015) Underdevelopment of Trabecular Bone Microarchitecture in the Distal Femur of Nonambulatory Children with Cerebral Palsy Becomes More Pronounced with Distance from the Growth Plate. *Osteoporosis International*, **26**, 505-512. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2873-4>
 - [30] Martínez De Zabarte Fernández, J.M., Ros Arnal, I., Peña Segura, J.L., García Romero, R. and Rodríguez Martínez, G. (2020) Bone Health Impairment in Patients with Cerebral Palsy. *Archives of Osteoporosis*, **15**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00753-0>
 - [31] Wang, H., Tian, L., Liu, J., Goldstein, A., Bado, I., Zhang, W., Arenkiel, B.R., Li, Z., Yang, M., Du, S., Zhao, H., Rowley, D.R., Wong, S.T.C., Gugala, Z. and Zhang, X.H. (2018) The Osteogenic Niche Is a Calcium Reservoir of

- Bone Micrometastases and Confers Unexpected Therapeutic Vulnerability. *Cancer Cell*, **34**, 823-839.E7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.10.002>
- [32] Wang, Y., Malcolm, D.W. and Benoit, D.S.W. (2017) Controlled and Sustained Delivery of SiRNA/NPs from Hydrogels Expedites Bone Fracture Healing. *Biomaterials*, **139**, 127-138. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.06.001>
- [33] Khandelwal, R., Manjunath, V.V., Mehta, L. and Mangajjera, S.B. (2023) Hematological and Biochemical Profiles in Children with Cerebral Palsy: A Cross-Sectional Study. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*, **16**, 171-177. <https://doi.org/10.3233/PRM-201514>
- [34] 刘建军, 纪树荣, 贾淑芬, 等. 脑瘫患儿的碱性磷酸酶分析[J]. 中国康复理论与实践, 2002, 8(3): 183.
- [35] 陈秀洁, 李晓捷, 柴国禄, 等. 脑瘫患儿的钙磷代谢及其调节因素的研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25(2): 76-79.
- [36] Weivoda, M.M., Chew, C.K., Monroe, D.G., Farr, J.N., Atkinson, E.J., Geske, J.R., Eckhardt, B., Thicke, B., Ruan, M., Tweed, A.J., McCready, L.K., Rizza, R.A., Matveyenko, A., Kassem, M., Andersen, T.L., Vella, A., Drake, M.T., Clarke, B.L., Oursler, M.J. and Khosla, S. (2020) Identification of Osteoclast-Osteoblast Coupling Factors in Humans Reveals Links between Bone and Energy Metabolism. *Nature Communications*, **11**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14003-6>
- [37] Lu, J.X., Pan, H., Hu, X.Q., Huang, Z.W. and Zhang, Q. (2019) Effects of Milk Powder Intervention on Bone Mineral Density and Indicators Related to Bone Metabolism in Chinese Adolescents. *Osteoporosis International*, **30**, 2231-2239. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05105-4>
- [38] Faienza, M.F., Chiarito, M., Brunetti, G. and D'Amato, G. (2021) Growth Plate Gene Involment and Isolated Short Stature. *Endocrine*, **71**, 28-34. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02362-w>
- [39] Willerslev-Olsen, M., Petersen, T.H., Farmer, S.F. and Nielsen, J.B. (2015) Gait Training Facilitates Central Drive to Ankle Dorsiflexors in Children with Cerebral Palsy. *Brain*, **138**, 589-603. <https://doi.org/10.1093/brain/awu399>
- [40] Akhter, N., Khan, A.A. and Ayyub, A. (2017) Motor Impairment and Skeletal Mineralization in Children with Cerebral Palsy. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, **67**, 200-203.