

## 두부 외상을 동반한 골절 환자의 혈청에서 Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand와 Osteoprotegerin의 변화

박신영 · 서근택\* · 류창훈\* · 우승훈\* · 이정섭\* · 김성장<sup>†</sup>

부산대학교 의학전문대학원, 의과대학 정형외과학교실\*, 의과대학 핵의학교실<sup>†</sup>

**목 적:** RANKL과 OPG는 골의 재형성에 있어 파골기전의 중요한 조절 인자이며, 골절의 치유 과정에 관여한다. 그러나 두부 외상과 골절이 있는 환자에서 이들에 대한 연구는 부족하다. 이에 두부 외상을 동반한 골절 환자군과 골절 환자군의 혈청에서 이들의 변화를 분석하여 비교하였다.

**대상 및 방법:** 두부 외상과 골절이 있는 18명의 남자 환자와 골절이 있는 20명의 남자 환자, 대조군으로 건강한 20명의 남자를 선정하였다. 두부외상-골절군과 골절군에서 수상 후 수 시간 내, 수상 후 4, 8, 12주에 혈액을 채취하여 RANKL과 OPG의 변화를 분석하였다.

**결 과:** 두부외상-골절군은 외상 후 8, 12주에 골절군에 비하여 RANKL의 발현이 낮았으며 두부외상-골절군에서 골절군에 비하여 외상 후 4, 8, 12주에 OPG의 발현이 증가되었다. 두부외상-골절군에서 외상 후 수 시간 내, 4, 8, 12주에 대조군보다 RANKL/OPG의 비율이 낮았으며, 두부외상-골절군에서 골절군에 비해 외상 후 8주와 12주에 RANKL/OPG 비율이 낮았다.

**결 론:** 두부 외상과 골절이 있는 환자에서 RANKL, OPG, RANKL/OPG의 비율의 변화를 보았고, 두부 외상과 골절이 있는 환자에서 이들의 변화가 골절 환자에서 보다 오랫동안 지속되었다.

**색인 단어:** 두부 외상, 골절, RANKL, OPG

### Alterations in Serum Levels of Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand and Osteoprotegerin in Patients with Head Injury and Fracture

Shin Young Park, Kuen Tak Suh, M.D.\*, Chang Hoon Ryu, M.D.\*,  
Seung Hun Woo, M.D.\*, Jung Sub Lee, M.D.\*, Seong-Gang Kim<sup>†</sup>

Department of Orthopedic Surgery, Pusan National University School of Medicine,  
Pusan National University School of Medicine\*, Department of Nuclear Medicine,  
Pusan National University School of Medicine<sup>†</sup>, Busan, Korea

**Purpose:** Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG) have been shown to be important regulators of osteoclastogenesis during bone remodeling, and their expressions were examined during fracture healing in a mouse model of tibial fracture. However, studies linking RANKL and OPG in patients with head injury and fracture are lacking. We evaluated the changes in serum levels of RANKL and OPG in patients with head injury and fracture (head injury group) and in patients with fracture (fracture group) and compared these with levels found in healthy control subjects.

**Materials and Methods:** 18 male patients of head injury and fracture and 20 male patients of fracture alone were enrolled. 20 healthy men were recruited to serve as controls. Within the first few hours of admission to hospital, at 4, 8 and 12 weeks after injury 20 ml of blood were obtained from 18 patients with head injury and fracture and 20 patients with fracture only.

**Results:** RANKL levels were significantly lower in the head injury group than in the fracture group at 8 and 12 weeks after injury. OPG levels were significantly higher in the head injury group than in the fracture group at 4, 8 and 12 weeks after injury. RANKL/OPG ratios were significantly lower in the head injury group than in the controls immediately after and 4, 8 and 12 weeks after injury, and were significantly lower in the head injury group than in the fracture group at 8 and 12 weeks after injury.

**Conclusion:** We have shown changes in the profiles of RANKL, OPG and RANKL to OPG ratio. The altered RANKL, OPG and RANKL/OPG ratio in the head injury group lasted longer than in those of the fracture group.

**Key Words:** Head injury, Fracture, RANKL, OPG

통신저자 : 이 정 섭

부산시 서구 아미동 1가 10

부산대학교병원 정형외과

Tel : 051-240-7248 • Fax : 051-247-8395

E-mail : jungsublee@pusan.ac.kr

Address reprint requests to : Jung Sub Lee, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Pusan National University Hospital, 10, Ami-dong 1-ga, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel : 82-51-240-7248 • Fax : 82-51-247-8395

E-mail : jungsublee@pusan.ac.kr

\*이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비 (2년)에 의하여 연구되었음.

## 서 론

외상성 뇌손상 환자에서 골형성이 증가되어 있다는 것은 오래전부터 인지되어 왔으며 가골의 형성 및 골절의 치유를 증가시킨다고 보고하고 있다<sup>8,16,18,24)</sup>. 그리고 중추신경계 손상 환자에서 이소성 골화가 종종 관찰된다<sup>8,16,18,24)</sup>. 그래서 그 후 수년간에 걸쳐 외상성 뇌손상 환자에서의 골형성 능력 증가의 원인을 규명하려고 시도하였다<sup>2,3,7,9,14,19,23,27-30)</sup>. 그러나 외상성 뇌손상 환자에서 조속한 골절 치유를 지지하는 증거 및 기전은 아직 불분명하다.

골의 재형성과 항상성 유지에는 여러 가지의 사이토카인이 관여되어 있다<sup>1,4,12,13)</sup>. 그 중 osteoprotegerin (OPG)와 receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL)은 파골기전을 조절하여 뼈의 질량을 조절하는 핵심 인자이다<sup>15,21)</sup>. RANKL은 파골세포의 세포막의 RANK에 붙는 잠재적인 뼈 재흡수 촉진인자이며, OPG는 RANKL과 RANK의 결합을 방해하는 RANKL에 대한 방해 수용체로 파골세포와 그들의 전구체의 활성 및 성숙을 억제한다. 뼈의 재형성 및 손실의 조절에서 RANKL/RANK와 OPG의 역할을 중요하며 이들의 균형이 골다공증, 만성 염증성 관절염, 악성 종양의 골 용해성 골 전이와 같은 질환의 골 손실 및 파괴에 직접적으로 관여하며, 이들은 경골골절의 쥐 모델의 골절 치유 과정에서도 발견되어 골절 치유에 관여하는 것으로 되어 있다<sup>13)</sup>. 그러나 두부 외상 및 골절 환자에서 RANKL과 OPG에 관련된 연구는 부족하다. 이에 저자들은 두부 외상

을 동반한 골절 환자군과 골절 환자군의 혈청에서 RANKL과 OPG의 변화를 분석하여 정상 대조군과 비교하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

본원을 내원한 두부외상과 골절이 있는 18명의 남자 환자와 골절이 있는 20명의 남자 환자를 대상으로 하였으며 이들의 평균 연령은 각각 41.2세와 41.5세였다 (Table 1, 2). 대상의 환자 중 당뇨, 스테로이드 또는 골다공증 치료 약물을 투여 받은 병력, 이전에 두부외상, 골대사 이상을 가진 환자는 본 연구에서 제외하였다. 대조군으로 20명의 건강한 남자를 선정하였으며 이들의 평균 연령은 40.7세였다. 두부 외상 환자에 대해서는 처음 내원 시 Glasgow coma scale (GCS)을 측정하였다. 두부 외상과 골절이 있는 18명의 환자와 골절이 있었던 20명의 환자로부터 수상 후 수 시간 내, 수상 후 4주, 8주, 12주에 혈액을 20 ml씩 채취하여 RANKL과 OPG의 변화를 분석하였다. 골절이 있었던 모든 환자에 대해서는 수술적 치료를 시행하였으며 수상 후 수술이 시행될 때까지의 평균 기간은 두부 외상과 골절이 동반된 환자군에서는 8.1일, 골절만이었던 환자군에서는 3.8일이었다.

**Table 1.** Details of the patients with head injury and fracture

Case	Age (yrs)	Gender	Head injury	Fractures	Glasgow coma scale	Period to operation (days)
1	54	M	Epidural hemorrhage	Skull, ribs, femur	9	7
2	27	M	Diffuse head injury	Tibia	6	7
3	35	M	Cerebral contusion	Ribs, tibia, foot	12	3
4	42	M	Intracerebral hemorrhage	Skull, clavicle, humerus	9	12
5	57	M	Cerebral contusion	Femur, tibia	12	3
6	30	M	Diffuse head injury	Femurs, metacarpals	7	4
7	41	M	Subdural hemorrhage	Skull, forearm both bone	8	9
8	40	M	Intracerebral hemorrhage	Pelvis, tibia	4	14
9	59	M	Subdural hemorrhage	Tibia	9	4
10	24	M	Subdural hemorrhage	Femurs	7	6
11	36	M	Diffuse head injury	Ribs, femur	9	5
12	45	M	Intracerebral hemorrhage	Tibia	5	14
13	28	M	Diffuse head injury	Ribs, clavicle, tibia	10	10
14	37	M	Subdural hemorrhage	Skull, ribs, humerus	8	12
15	39	M	Diffuse head injury	Pelvis, humerus	8	8
16	50	M	Diffuse head injury	Humerus, femurs	6	7
17	46	M	Diffuse head injury	Forearm both bone, tibia	9	7
18	52	M	Epidural hemorrhage	Skull, femur	10	13

**Table 2.** Details of the patients with fracture

Case	Age (yrs)	Gender	Fractures	Periods to operation (days)
1	35	M	Femur	2
2	37	M	Humerus	3
3	46	M	Clavicle, humerus	1
4	52	M	Tibias	2
5	29	M	Talus, metatarsal	3
6	33	M	Femurs	5
7	47	M	Humerus, tibia	4
8	51	M	Femur, tibia	8
9	29	M	Pelvis, femur	3
10	46	M	Ribs, femur	2
11	47	M	Forearm both bone	2
12	41	M	Ribs, tibias	4
13	30	M	Forearm both bone	1
14	40	M	Tibias, metatarsal	2
15	41	M	Tibia	3
16	35	M	Femur, tibia	12
17	51	M	Clavicle, tibia	2
18	50	M	Clavicle, ribs, femur	5
19	58	M	Femur, tibia	8
20	31	M	Tibias	3

## 2. 혈청 내 RANKL, OPG, IL-6, TNF- $\alpha$ 의 측정

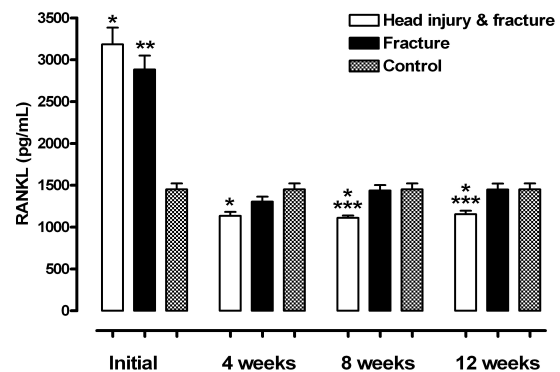
오전 7~9시경에 혈액을 채취하고 바로 원심 분리하여 혈청을 얻는다. 혈청 내 RANKL과 OPG를 측정하기 전 영하 80°C 상태로 보관한다. 혈청 내의 RANKL과 OPG의 양은 sandwich ELISA (Immundiagnostik, Bensheim, Germany) 방법으로 측정하였다. RANKL과 OPG의 측정 한계는 각각 1.56 pg/ml, 2.8 pg/ml였다.

## 3. 통계

윈도우의 SPSS 11.5 소프트웨어 (SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하여 통계학적 분석을 하였다. 그룹 간의 비교는 Kruskal-Wallis와 Dunn's multiple comparison post-test를 시행하였으며 상관관계에 대한 분석에서는 Spearman's correlation을 이용하여 나타내었다.  $p < 0.05$ 인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 평가하였다.

## 결 과

각 군의 나이는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 각 군에서 나이는 RANKL과 OPG에 상관관계가 없었다.



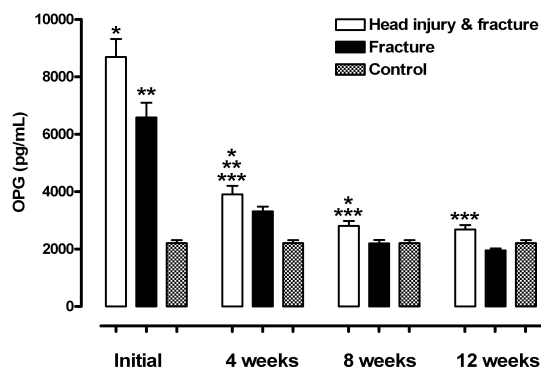
**Fig. 1.** The RANKL levels of the three groups were expressed in terms of the pg/ml immediately after injury, 4, 8 and 12 weeks after injury (statistically significant difference, \*; Head injury and fracture group and control group, \*\*; Fracture group and control group, \*\*\*; Head injury and fracture group and Fracture group).

## 1. RANKL의 변화

두부외상-골절군에서 대조군에 비해 초기 RANKL은 증가되어 있었으며 ( $p < 0.05$ ) 외상 후 4주, 8주, 12주에는 RANKL이 낮았다 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$  and  $p < 0.05$ , respectively) (Fig. 1). 골절군에서는 대조군에 비해 초기 RANKL은 증가되어 있었으나 ( $p < 0.05$ ) 외상 후 4주, 8주, 12주에는 건강한 대조군과 큰 차이가 없었다. 두부외상-골절군과 골절군을 비교한 결과 초기와 외상 후 4주에서는 통계학적 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 두부외상-골절군의 경우 외상 후 8주, 12주에 골절군에 비하여 RANKL이 낮았다 ( $p < 0.05$  and  $p < 0.05$ , respectively).

## 2. OPG의 변화

두부외상-골절군에서 대조군에 비하여 초기, 외상 후 4주, 8주에 OPG는 증가되어 있었으며 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$  and  $p < 0.05$ , respectively), 외상 후 12주에는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Fig. 2). 골절군에서는 대조군에 비하여 초기, 외상 후 4주의 OPG가 증가되어 있었으며 ( $p < 0.05$  and  $p < 0.05$ , respectively) 외상 후 8주, 12주에는 두 군 사이에 큰 차이가 없었다. 두부외상-골절군과 골절군을 비교한 결과 초기에는 차이가 없었으나 외상 후 4주, 8주, 12주에는 두부외상-골절군에서 OPG의 양이 증가되어 있었다 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$  and  $p < 0.05$ , respectively).



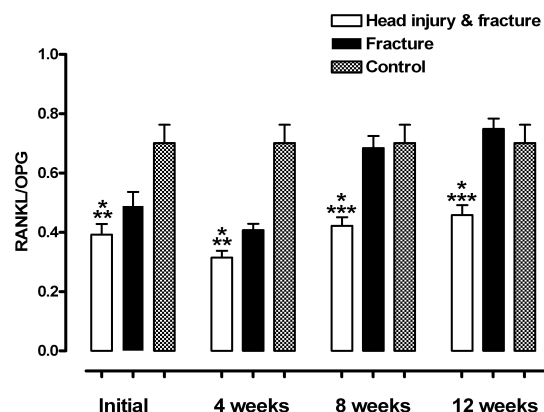
**Fig. 2.** The OPG levels of the three group were expressed in terms of the pg/mL immediately after injury, 4, 8 and 12 weeks after injury (statistically significant difference, \*, Head injury and fracture group and control group, \*\*, Fracture group and control group, \*\*\*, Head injury and fracture group and Fracture group).

### 3. RANKL/OPG 비율의 변화

두부외상-골절군에서 건강한 대조군에 비해 초기, 외상 후 4주, 8주, 12주에 RANKL/OPG 비율이 낮았다 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$  and  $p < 0.05$ , respectively) (Fig. 3). 골절군은 건강한 대조군에 비해 초기, 외상 후 4주에 RANKL/OPG 비율이 낮았으나 ( $p < 0.05$  and  $p < 0.05$ , respectively), 외상 후 8주, 12주에는 두 군 사이에 통계학적 유의한 차이를 보이지 않았다. 두부외상-골절군과 골절군 사이에서는 초기와 외상 후 4주에는 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 외상 후 8주와 12주에는 두부 외상-골절군의 RANKL/OPG 비율이 골절군에 비해 낮았다 ( $p < 0.05$  and  $p < 0.05$ , respectively).

## 고 찰

외상으로 골절이 생겼을 때 연골 및 뼈의 형성, 연골의 흡수, 뼈의 재형성을 포함하는 정상적인 뼈 발달과정들을 통해 뼈의 재생이 이루어지며, 면역기능과 염증을 조절하는 것으로 여러 가지의 사이토카인이 뼈의 재형성에 관련된 것으로 알려져 있다<sup>1,4,12,13</sup>). 여러 가지의 사이토카인 중 IL-6은 골절 치료에서 지속적으로 높은 활성을 보이며<sup>4</sup>), IL-1과 TNF- $\alpha$ 는 초기 염증 반응을 유도하는 역할을 한다<sup>1</sup>). 또한 RANKL과 OPG는 뼈의 재형성 기간 동안에 파골 기전의 중요한 조절인자로 알려져 있다. 골절 치료 시 RANKL과 OPG의 발현은 경골 골절 쥐 모델에서 확인되었다. OPG의 발현은 골절 후 24시간과 7일 후에 가장 높았으며, 연골 형



**Fig. 3.** The RANKL/OPG levels of the three groups were showed immediately after injury, 4, 8 and 12 weeks after injury (statistically significant difference, \*, Head injury and fracture group and control group, \*\*, Fracture group and control group, \*\*\*, Head injury and fracture group and Fracture group).

성이 최대화되었을 때와 일치하였다. 반면에 RANKL의 발현은 OPG가 감소하고 있던 3일과 14일에 가장 높았다<sup>13</sup>). 이러한 결과는 OPG와 RANKL의 역할에 대한 인과관계를 설명하지는 못하더라도 골절 치료 과정에 관여한다는 것을 암시한다. 그러나 두부 외상과 골절이 있는 환자의 골절 치료에서 이들의 역할에 대한 보고는 부족하다. 이에 저자들은 두부 외상과 골절이 있는 환자군과 골절이 있는 환자군에서 RANKL과 OPG의 발현을 측정하여 대조군과 비교하였다.

저자들의 연구에서 RANKL의 발현은 두부 외상과 골절이 있는 군과 골절 군의 비교에서 수상 초기와 수상 후 4주에는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 수상 후 8주와 12주에서 두부 외상과 골절이 있는 군에서 통계학적으로 유의하게 낮았다. OPG의 발현은 수상 초기에는 차이가 없었으나 수상 후 4주, 8주, 12주에 두부 외상과 골절이 있는 군에서 골절 군에 비해 높았다. RANKL/OPG 비율은 두부 외상과 골절이 있는 환자군에서 골절 군에 비해 수상 후 8주 및 12주에 통계학적으로 유의하게 낮았다. 이러한 결과는 두부 외상과 골절이 있는 환자에서 골절만 있는 환자와는 다른 RANKL과 OPG의 발현을 보이며, 두부 외상과 골절이 있는 환자에서 8주와 12주에서의 변화된 RANKL과 OPG의 발현이 골절의 치유에 영향을 주는 결과일 수 있다.

저자들의 연구에는 다음과 같은 몇 가지의 잠재적 한계점이 있다. 첫째, 본 연구의 대상수가 적어 정확한 혈중 RANKL, OPG 수치를 반영하기 위해서는 더 많은 환자를

대상으로 한 연구가 필요할 것이다. 둘째, 저자들의 연구에서 골절의 부위 및 수가 다양하여 골절의 치유의 정도를 평가하기 위한 이소성 골형성이나 골 유합 시기는 측정하지 않았다. 그러므로 더욱 동질의 대상으로 한 연구가 필요할 것이다. 셋째, RANKL과 OPG의 발현 정도는 대상의 나이<sup>11,26)</sup>, 간질환<sup>5,25)</sup>, 다양한 류마티스 질환<sup>6,9)</sup> 등에서 변할 수 있다. 연령에 따라 RANKL의 발현 및 RANKL/OPG 비율은 변하지 않지만 OPG의 발현은 나이가 들면서 점차 증가하게 되며 50세 이후에는 거의 일정한 수치를 보인다<sup>11,26)</sup>. 그래서 혈청 OPG의 발현 정도를 측정하기 위해서는 연령을 고려하며, 이러한 OPG의 연령에 따른 증가는 골밀도 감소에 의한 생리적 보상으로 설명하고 있다. 저자들의 연구에서 대상 수가 적어 50세 이전과 이후로 세분하지 못했다. 또한 저자들의 연구에서 간질환, 류마티스성 질환, 패혈증 등의 증상을 보이는 환자는 없었으나 외상 자체의 효과로도 상기증상과 유사한 증상을 나타낼 수 있으므로 이들의 잠재적 가능성을 배제할 수는 없었다.

골절 후의 사이토카인의 변화에 대한 보고는 다양하다. IL-6의 수치는 외상의 심각도와 임상 증상과 상관 관계가 있다는 보고와<sup>10,17,22)</sup> GCS와 상관이 없다는 보고가 있다<sup>1)</sup>. 그리고 RANKL과 OPG는 병의 활성도, 적혈구 침강속도, C-반응성 단백과 연관관계가 없는 것으로 보고하고 있어<sup>20)</sup> RANKL과 OPG를 병의 활성도 측정의 표지자로 임상적으로 사용하는 것에는 많은 임상적 연구가 필요할 것이다. 저자들의 연구에서도 RANKL, OPG, RANKL/OPG 비율은 GCS와 상관 관계가 없었다.

## 결 론

저자들은 본 연구에서 두부 외상과 골절이 있는 환자에서 RANKL, OPG, RANKL/OPG의 비율의 변화를 보았고, 두부 외상 환자에서 골절 치유에 관여하는 기전을 제시하였다. RANKL, OPG와 RANKL/OPG의 비율이 골절 치유에 관여함을 밝히기 위해 더 많은 연구가 필요할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Beeton CA, Charfield D, Brooks RA, Rushton N: Circulating levels of interleukin-6 and its soluble receptor in patients with head injury and fracture. *J Bone Joint Surg Br*, **86**: 912-917, 2004.
- 2) Bidner SM, Rubins IM, Desjardins JV, Zukor DJ, Goltzman D: Evidence for a humoral mechanism for enhanced osteogenesis after head injury. *J Bone Joint Surg Am*, **72**: 1144-1149, 1990.
- 3) Boes M, Kain M, Kakar S, et al: Osteogenic effects of traumatic brain injury on experimental fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am*, **88**: 738-743, 2006.
- 4) Einhorn TA, Majeska RJ, Rush EB, Levine PM, Horowitz MC: The expression of cytokine activity by fracture callus. *J Bone Miner Res*, **10**: 1272-1281, 1995.
- 5) Felver ME, Mezey E, McGuire M, et al: Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreasing long-term survival in severe alcoholic hepatitis. *Alcoholism Clin Exp Res*, **14**: 255-259, 1990.
- 6) Feuerherm AJ, Borset M, Seidel C, et al: Elevated levels of osteoprotegerin (OPG) and hepatocyte growth factor (HGF) in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, **30**: 229-234, 2001.
- 7) Garland DE, Rothi B, Waters RL: Femoral fractures in head injured adults. *Clin Orthop Relat Res*, **166**: 219-225, 1982.
- 8) Garland DE, Toder L: Fractures of the tibial diaphysis in adults with head injuries. *Clin Orthop Relat Res*, **150**: 198-202, 1980.
- 9) Haynes DR, Crotti TN, Loric M, Bain GI, Atkins GJ, Findlay DM: Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritic joint. *Rheumatology (Oxford)*, **40**: 623-630, 2001.
- 10) Kalabalikis P, Papazogbou K, Gouriotis D, et al: Correlation between serum IL-6 and CRP levels and severity of head injury in children. *Intensive Care Med*, **25**: 288-292, 1999.
- 11) Khosla S, Arrighi HM, Melton LJ 3rd, et al: Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporos Int*, **13**: 394-399, 2002.
- 12) Kimble RB, Bain S, Pacifici R: The functional block of TNF but not IL-6 prevents bone loss in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res*, **12**: 935-941, 1997.
- 13) Kon T, Cho TJ, Aizawa T, et al: Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. *J Bone Miner Res*, **16**: 1004-1014, 2001.
- 14) Kurer MH, Khoker MA, Dandona P: Human osteoblast stimulation by sera from paraplegic patients with heterotopic ossification. *Paraplegia*, **30**: 165-168, 1992.
- 15) Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al: Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation

- and activation. *Cell*, **93**: 165-176, 1998.
- 16) **Newman RJ, Stone MH, Mukherjee SK**: Accelerated fracture union in association with severe head injury. *J Injury*, **18**: 241-246, 1987.
  - 17) **Ott L, McClain CJ, Gillespie M, Young B**: Cytokines and metabolic dysfunction after severe head injury. *J Neurotrauma*, **11**: 447-472, 1994.
  - 18) **Perkins R, Skirving AP**: Callus formation and the rate of healing of femoral fractures in patients with head injuries. *J Bone Joint Surg Br*, **69**: 521-524, 1987.
  - 19) **Renfree KJ, Banovac K, Hornicek FJ, Lebowohl NH, Villanueva PA, Nedd KJ**: Evaluation of serum osteoblast mitogenic activity in spinal cord and head injury patients with acute heterotopic ossification. *Spine*, **19**: 740-746, 1994.
  - 20) **Rogers A, Eastell R**: Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor Kappa B ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab*, **90**: 6323-6331, 2005.
  - 21) **Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al**: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, **89**: 309-319, 1997.
  - 22) **Singhal A, Baker AJ, Hare GM, Reinders FX, Schlichter LC, Moulton RJ**: Association between cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations and outcome after severe human traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, **19**: 929-937, 2002.
  - 23) **Sohn HM, Ha SH, Lee JY, Lee YK**: Delayed operative treatment of long bone fractures in patients with brain injury. *J Korean Fracture Soc*, **19**: 157-162, 2006.
  - 24) **Spencer RF**: The effect of head injury on fracture healing. A quantitative assessment. *J Bone Joint Surg Br*, **69**: 525-528, 1987.
  - 25) **Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, et al**: High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, **38**: 395-400, 2003.
  - 26) **Trofimov S, Pantsulaia I, Kobylansky E, Livshits G**: Circulating levels of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand/osteoprotegerin/macrophage-colony stimulating factor in a presumably healthy human population. *Eur J Endocrinol*, **150**: 305-311, 2004.
  - 27) **Tsur A, Sazbon L, Lotem M**: Relationship between muscular tone, movement and periarticular new bone formation in postcoma-unaware (PC-U) patients. *Brain Inj*, **10**: 259-262, 1996.
  - 28) **Wildburger R, Zarkovic N, Egger G, Petek W, Zarkovic K, Hofer HP**: Basic fibroblast growth factor (BFGF) immunoreactivity as a possible link between head injury and impaired bone fracture healing. *Bone Miner*, **27**: 183-192, 1994.
  - 29) **Wildburger R, Zarkovic N, Tonkovic G, et al**: Post-traumatic hormonal disturbances: prolactin as a link between head injury and enhanced osteogenesis. *J Endocrinol Invest*, **21**: 78-86, 1998.
  - 30) **Yang KH, Choi CH, Cho JH**: Stimulation of fracture healing by low-intensity pulsing ultrasound. *J Korean Fracture Soc*, **11**: 247-253, 1998.