

骨微结构与骨质疏松性骨折

李朵 魏启幼(审校)

2000 年美国国立卫生研究院召开的关于骨质疏松的预防、诊断和治疗的大会把骨质疏松症定义为“以骨强度下降而易于骨折为特征的骨骼系统疾病”^[1]。骨质疏松症严重影响公众,尤其是老年人的健康。其发病率高,随着人类寿命的延长,社会的老龄化,这一问题更是日益突出,倍受关注。骨质疏松症的严重危害是并发骨折即骨质疏松性骨折,其主要包括椎体骨折、桡骨远端骨折及股骨近端骨折。其中,股骨近端骨质疏松性骨折又因其可致残致死,而严重影响生活质量。骨质疏松性骨折的防治已成为了全世界关注的课题。骨质疏松性骨折是由于骨强度下降所致。目前已知的影响骨强度的因素主要有:骨量、骨微结构、骨的几何形状、皮质骨厚度和多孔程度、骨组织构成材料的内在性能等^[2]。本文主要阐述骨微结构及其与骨质疏松性骨折的关系。

一、骨微结构

1. 骨微结构的定义

骨小梁的三维构筑及小梁间的连接程度统称为骨微结构(microarchitecture)。人们对骨微结构的认识经历了一个较长的过程。早期,人们一直认为低骨量是骨质疏松症的主要特征,没有认识到骨微结构的重要性。直至上世纪 80 年代后期,许多学者通过对骨结构力学性能的研究,才提出骨质疏松症除了骨量下降外,其骨组织内部结构也损害严重。这从骨质疏松症定义的发展中亦可体现出来:上世纪 70 年代末,临床医师认识到骨质疏松是一种病理状态,是最常见的代谢性骨病,特点为骨量减少而矿化正常。80 年代医师们认识到骨质疏松易发生骨折,90 年代初美国教科书定义为:骨质疏松是骨骼单位体积的骨量减少而骨基质与矿化比例正常,轻度创伤就易发生骨折,骨折风险与骨量减少有关。直至 1997 年国际公认的定义“骨质疏松症是一种以低骨量和骨组织微结构衰败凋萎为特征的进展性全身性骨骼病,其结果导致骨脆性增加而易于发生骨折。”

才指出骨质疏松症具有骨微结构破坏的特征。

2. 骨微结构的定性观察

通过电镜,我们可对骨组织的超微结构进行观察,了解其形态学改变。在扫描电镜下可见正常成人股骨头骨小梁排列密集,连接性好,成圆形或椭圆形拱桥结构,厚度大,均匀,间距小,表面较光滑。高倍视野下见小梁拱桥结构表面被覆胶原纤维层,纤维排列紧密,沿小梁方向走向规则、整齐,纤维之间又有更细的纤维斜形连接,以加固其结构。而股骨颈骨折患者其股骨头骨小梁发生明显变化,失去正常拱桥状结构,连续性严重破坏,小梁变薄、变细,出现较多小梁断裂及游离末端,表面不光整。高倍视野下见胶原纤维层已明显紊乱、稀疏,部分或基本全部消失,仅残剩粗细不一、排列不规则的胶原^[3]。可见,骨质疏松性股骨颈骨折患者的股骨头微结构遭到了严重破坏。

3. 骨微结构的定量分析

定性观察虽能评价骨组织微结构,但它带有主观性,缺乏客观标准,可比性不强,故具有一定的局限性。需要进行定量分析。骨组织形态计量学是骨微结构量化分析的经典方法。它是基于体视学技术发展而逐步发展起来的,研究骨重建的细胞和组织机制的一种较直接、细微的方法,可直接观察骨组织水平的微观形态,并进行定量分析。它不仅能对骨组织的组成单位如皮质骨的骨单位、松质骨的骨小梁这种静态指标进行计量,也可通过在活检前行四环素双标记的办法,利用四环素能与钙沉积骨特异结合并沉积在骨矿化前沿(mineralization front)的特性,把时间因素标记在骨的重建过程中,测定多组骨动力学组织参数。在荧光显微镜下,观测骨组织内两次标记的四环素荧光线条间距离,单标及双标四环素荧光骨矿化前沿的标记率等动态变化,从而求得诸如骨矿化沉积率、骨形成率等动态骨形成参数^[4],及单标四环素表面、双标四环素表面、单双标四环素表面比、矿化延迟时间、骨重建单位时间和纠正矿化沉积率等多项骨动力学指标。

较常见的评价骨微结构的组织形态计量学参数有骨小梁体积比率(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th)、骨小梁数目(Tb.N)、骨小梁间隙(Tb.Sp)、骨小梁游离末端数目(free end-to-free end struts FF/TSL)、结点数目(node-to-node Struts, NN/TSL)、结点末端比(NTR)、骨小梁形状因子(TBPF)、点状体积(Star volume)^[5,6]。

传统的骨组织形态计量学曾被喻为骨组织微结构量化分析的金标准^[7]。它是先对骨组织行针刺等活检,然后对所获标本进行固定、脱水、包埋、切片、染色等处理(不脱钙),再利用相关的图像分析软件测量计算平均骨小梁厚度、数目等微结构参数。但它是二维图像为基础计算数值的,故有一定的局限性。一些新的骨组织形态计量学方法逐渐受到重视并得到发展,如 micro-CT 三维成像分析、核磁共振成像分析等, micro-CT 应用相对较广。这些检查既能测量骨量,亦能对骨微结构进行量化分析,但它们最主要的特点在于能进行骨三维重建,三维图像清晰、直观,而且参数值是在三维图像的基础上测量出来的。高分辨的核磁共振还能在体外直接对患者进行测量,真正做到无创,故病人能够接受,临床上易于开展,便于追踪观察。Baron 等^[8]用 micro-CT 在废用性骨质疏松大鼠模型上测量骨量和微结构,并与 DEXA 和常规的组织形态计量学进行比较,结论为三种方法测量的结果高度相关,在测量骨量上 DEXA 和 micro-CT 较常规的组织形态计量学敏感,而对骨微结构的测量, micro-CT 最敏感,仅在第 13 天就测到了 Tb.Th 与 Tb.N 的下降,可见 micro-CT 是早期检测骨量丢失和微结构变化的敏感、有效的方法。Cortet 等^[9]亦表明 micro-CT 和常规骨组织形态计量学两种方法所测得的小梁骨微结构参数值高度相关。David 等^[10]的实验则证明 micro-CT 富有巨大的潜力,能精确、可靠、快速地检测骨小梁微结构的变化, micro-CT 是新一代骨微结构量化分析的有用的工具。

4. 骨微结构的影响因素

①年龄:年龄是骨微结构的主要的决定因素,这在许多年前就已经公认了。随着年龄的增长,骨量丢失增多,成骨却减少,骨重建处于负平衡状态,骨微结构逐渐发生衰退并影响骨的强度。如皮质骨逐渐变薄,孔隙增多;松质骨呈蜂窝状改变,由最初的片状骨小梁逐渐转变成竿状骨小梁,甚至消失,并且,是以水平骨小梁丢失为主^[11]。②性别:年龄相关的骨微结构改变具有性别差异,女性较男性更严

重。如女性骨小梁间隙(Tb.Sp)较同年龄老年男性宽;骨小梁数目(Tb.N)较同龄老年男性低,老年男性 Tb.N 有时甚至无明显下降;结点数目(NN/TSL)降低与游离末端数目(FF/TSL)增高均较男性显著。以上都表明老年男性对骨微结构有较好的保护功能^[3]。③遗传:就象骨密度具有高度遗传特性一样,骨微结构也受遗传调控,但其具体的调控基因还不清楚^[12]。④激素:Yang 等^[13,14]对卵巢切除大鼠进行了短程、中程及长程观察,结果示卵巢切除组大鼠的骨微结构较假手术对照组明显衰退,并且时间愈长愈严重。以上说明雌激素的缺乏将导致骨微结构的改变。长期使用糖皮质激素也破坏骨微结构,而且,就算停药,其微结构也不会恢复^[15]。⑤运动:Joo 等^[16]的实验示合适的锻炼使未成年大鼠的骨微结构较对照组明显改善,骨强度增强。提示年青时适当的运动可预防骨质疏松。⑥其它因素:如:局部应力刺激、炎症、脊髓损伤等。骨组织局部应力可激活成骨细胞,使成骨增多。骨质疏松患者由于部分骨小梁穿孔、离断甚至消失,而致局部缺乏应力刺激,成骨减弱,进一步影响骨组织微结构。骨组织慢性炎症亦可导致微结构的破坏^[17]。还有研究发现脊髓损伤长于 2 年的男性,其膝部的小梁骨微结构严重衰败,骨折危险率显著增高^[18]。

二、骨微结构与骨质疏松性骨折

骨质疏松性骨折是一种病理性骨折。以椎体骨折最多见,髌部骨折危害最大,其病死率可达 10 ~ 20%, 58% 会致残。有报道,到 2050 年髌部骨折人数将由 1990 年的 170 万人增至 630 万人,其中人口增长迅速和老龄化人口剧增的亚洲将尤为突出^[19]。这不仅给患者本人带去了莫大的痛苦,给家庭和社会也带来了沉重的负担。进一步明确骨质疏松性骨折的影响因素及其具体作用机制对骨折的预防、治疗来说具有重要意义。

以前的研究证明,在身体各个部位,骨量与骨质疏松性骨折危险性密切相关。但近年来许多研究发现,在骨质疏松性骨折患者中,有部分人骨量无明显降低。即在有骨折患者与无骨折患者之间,骨密度有一部分重叠。有统计表明,从 20 岁到 80 岁,椎体骨密度约减少 50%,而垂直压缩强度却减少到 20 岁的 25%,水平压缩强度减少到只有 5%,即随着年龄增长骨密度的下降与压缩强度的下降并不平行。在对绝经后妇女进行骨质疏松症治疗的临床试验中亦发现,骨密度的上升与骨折危险率的下降并无明显相关^[20]。以上均提示:除了骨密度,还有其它因素

和骨折的发生密切相关。

生物力学的基本准则表明,任何一种材料的强度不仅取决于它的数量,还取决于其结构、形状及内在的生物力学性能。这同样适应于骨组织。许多研究证明除骨量外,骨的结构也与骨强度有重要关系。骨密度只是决定骨强度的一个量的因素,还有质的因素。骨质量主要由骨组织的构成材料及其结构决定。而对绝大多数人而言,骨组织的构成材料基本一致,故骨质量好坏主要取决于骨组织的结构。Dalle Carbonare 和 Giannini 认为骨结构不仅是骨力学性能评价的基本要素,更是骨强度的决定因素。骨结构主要包括:①皮质骨厚度及其内孔隙的密度,②松质骨的形状、厚度、连接性及各向异性程度,即骨微结构。其中,以骨微结构最为重要,它似乎是骨脆性的决定因素,独立于骨密度而起作用^[21]。即使在骨密度不变的情况下,理想的骨质疏松治疗药物也能通过重新分配骨组织而改善骨微结构,降低骨组织脆性^[22]。相反骨小梁微结构的衰败,将使骨组织的三维结构取向遭到严重破坏,连续完整性丧失,结构强度和稳定性受损,最终导致骨脆性增加而易于发生骨折。骨微结构和骨质疏松性骨折的发生息息相关。

Legrand 等^[23]对 108 位有腰椎骨量减少的男性患者(平均年龄 52.1 岁)行活检,并进行组织形态计量学观察与分析。这 108 位患者中,62 位至少有一处椎骨粉碎性骨折,余下的 46 位无骨折作为对照组。匹配好年龄和骨密度值,使具可比性后,发现两组的 BV/TV、Tb.Th、Star volume 没有明显的不同,有骨折组 FF/TSL、Tb.Sp 明显较无骨折组高,而 Tb.N 和 NN/TSL 较无骨折组低。该研究表明 FF/TSL、NN/TSL 和 Tb.N 是椎骨骨折发生与否的重要的预报因子,骨小梁微结构是中年男子骨质疏松性椎骨骨折的一个主要和独立的因素。Oleksik 等^[24]对 88 位患骨质疏松的绝经后妇女(26 位有椎骨骨折,62 位无骨折)行对比研究,亦表明皮质骨变薄和骨微结构的破坏可能是患者并发椎骨骨折的主要原因。

抗吸收治疗通过增加骨量而使骨折发病率降低,这早已得到证实。然而研究发现抗吸收治疗后骨密度(BMD)增高与骨折率降低之间的相关程度,与未治疗患者 BMD 降低与骨折率增高之间的相关程度,并不一致。BMD 的升高只能部分解释椎骨骨折率的降低(<30%)。因此抗吸收治疗引起的骨折率下降中,除了 BMD,还有其它因素。而最近的 micro-CT 成像分析等研究表明,抗吸收治疗除了增加

骨量还能改善骨微结构^[25,26],双磷酸盐就是通过改善骨微结构而增强骨强度,降低骨折率的^[27]。这就从另一个角度证实了骨微结构是骨质疏松性骨折发生中的重要因素。

Jiang^[28]用重组人类甲状旁腺激素 rhPTH(1-34)治疗患骨质疏松的绝经后妇女,结果表明 rhPTH 除了能增加皮质骨的厚度,还能使片状骨小梁增多,明显增加小梁骨的骨量和连接性。更重要的是,骨微结构的这些改善同患者治疗期间椎骨和非椎骨骨折发生率的下降完全一致。以上进一步证明骨微结构的改善可以增强骨组织的生物力学性能,降低骨折发生率。

骨质疏松性骨折的防治早已引起了全世界的关注。如何评价骨质疏松症患者发生骨折的可能性以便对高危患者及时进行预防性治疗,是预防骨质疏松性骨折的核心问题^[29]。而据本文所述,骨微结构是骨质疏松性骨折的一个重要和独立的因素,这就提示我们在临床工作中,在预测患者发生骨质疏松性骨折的危险度时,除了骨密度,还要对骨微结构进行测量,综合考虑后再评估。同时,在评价骨质疏松症治疗药物的疗效时,骨微结构必须作为一个重要的、必不可少的指标。既有效的骨质疏松症治疗除了增加骨量,还应该能保护骨的微结构,阻止其继续恶化,甚至能改善它。

总之,形态变化是机能变化的基础,机能的改变反过来又影响形态学结构。骨微结构在骨质疏松性骨折的发生中扮演了重要角色,但其具体的作用机制尚未完全明确,这有待于进一步的深入研究与努力。利用有限元分析,与骨生物力学结合进行研究^[30],可能有助于解决问题。

参 考 文 献

- 1 Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NTH consensus statement, 2000, 17: 1-36.
- 2 Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. Osteoporos Int, 2003, 14 Suppl 3: S13-S18.
- 3 刘兴漠,苏汝莹,区品中.老年骨质疏松性骨折骨量与骨质量关系的探讨.中国临床康复,2003,7:742-743.
- 4 Chavassieux P, Meunier PJ. Histomorphometric approach of bone loss in men. Calcif Tissue Int, 2001, 69: 209-213.
- 5 Barger-Lux MJ, Recker RR. Bone microstructure in osteoporosis: transilial biopsy and histomorphometry. Top Magn Reson Imaging, 2002, 13: 297-235.
- 6 Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, et al. Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. J Bone Miner Res, 2000, 15: 13-19.

- 7 Cortet B, Colin D, Dubois P, et al. Methods for quantitative analysis of trabecular bone structure. *Rev Rhum Engl Ed*, 1995, 62: 781-793.
- 8 Barou O, Valentin D, Vico L, et al. High-resolution three-dimensional microcomputed tomography detects bone loss and changes in trabecular architecture early: comparison with DEXA and bone histomorphometry in a rat model of disuse osteoporosis. *Invest Radiol*, 2002, 37:40-46.
- 9 Cortet B, Chappard D, Boutry N, et al. Relationship Between Computed Tomographic Image Analysis and Histomorphometry for Microarchitectural Characterization of Human Calcaneus. *Calcif Tissue Int*, 2004, May 4 [Epub ahead of print].
- 10 David V, Laroche N, Boudignon B, et al. Noninvasive in vivo monitoring of bone architecture alterations in hindlimb-unloaded female rats using novel three-dimensional microcomputed tomography. *J Bone Miner Res*, 2003, 18:1622-1631.
- 11 Dempster DW. Bone microarchitecture and strength. *Osteoporos Int*, 2003, 14 (Suppl 5): S54-S56.
- 12 Bouxsein ML, Uchiyama T, Rosen CJ, et al. Mapping quantitative trait loci for vertebral trabecular bone volume fraction and microarchitecture in mice. *J Bone Miner Res*, 2004, 19: 587-599.
- 13 Yang J, Pham SM, Crabbe DL. Effects of oestrogen deficiency on rat mandibular and tibial microarchitecture. *Dentomaxillofac Radiol*, 2003, 32: 247-251.
- 14 Yang J, Pham SM, Crabbe DL. High-resolution Micro-CT evaluation of mid- to long-term effects of estrogen deficiency on rat trabecular bone. *Acad Radiol*, 2003, 10: 1153-1158.
- 15 Schorlemmer S, Gohl C, Iwabu S, et al. Glucocorticoid treatment of ovariectomized sheep affects mineral density, structure, and mechanical properties of cancellous bone. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 2010-2015.
- 16 Joo YI, Sone T, Fukunaga M, et al. Effects of endurance exercise on three-dimensional trabecular bone microarchitecture in young growing rats. *Bone*, 2003, 33:485-493.
- 17 Mawatari T, Miura H, Higaki H, et al. Quantitative analysis of three-dimensional complexity and connectivity changes in trabecular microarchitecture in relation to aging, menopause, and inflammation. *J Orthop Sci*, 1999, 4: 431-438.
- 18 Modlesky CM, Majumdar S, Narasimhan A, et al. Trabecular bone microarchitecture is deteriorated in men with spinal cord injury. *J Bone Miner Res*, 2004, 19: 48-55.
- 19 柴生廷页, 庄洪, 魏合伟. 骨质疏松性骨折流行病不研究进展. *中医正骨*, 2004, 16: 119-120.
- 20 Cefalu CA. Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction? *Curr Med Res Opin*, 2004, 20:341-349.
- 21 Dalle Carbonare L, Giannini S. Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27:99-105.
- 22 Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int*, 2002, 13:97-104.
- 23 Audran M, Chappard D, Legrand E, et al. Bone microarchitecture and bone fragility in men: DXA and histomorphometry in humans and in the orchidectomized rat model. *Calcif Tissue Int*, 2001, 69: 214-217.
- 24 Oleksik A, Ott SM, Vedi S, et al. Bone structure in patients with low bone mineral density with or without vertebral fractures. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 1368-1375.
- 25 Boonen S, Haentjens P, Vandenput L, et al. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. *J Intern Med*, 2004, 255: 1-12.
- 26 Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, et al. Long-term treatment of incadronate disodium accumulates microdamage but improves the trabecular bone microarchitecture in dog vertebra. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 512-520.
- 27 Ding M, Day JS, Burr DB, et al. Canine cancellous bone microarchitecture after one year of high-dose bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*, 2003, 72: 737-744.
- 28 Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 1932-1941.
- 29 朱秀英, 迟啸威, 裴丽春. 骨质疏松性骨折防治工作的现状与展望. *中国临床康复*, 2004, 8: 2324-2325.
- 30 Newitt DC, Majumdar S, van Rietbergen B, et al. *In vivo* assessment of architecture and micro-finite element analysis derived indices of mechanical properties of trabecular bone in the radius. *Osteoporos Int*, 2002, 13:6-17.

(收稿日期:2004-05-26)

2005 年第五届国际骨质疏松研讨会暨第三届国际骨矿研究会议

2005 年 5 月 22 ~ 29 日 陕西·西安

经上级批准,中国老年学学会骨质疏松委员会和中国骨质疏松杂志社将于 2004 年 5 月 22 日 ~ 29 日在陕西省西安市召开第五届国际骨质疏松研讨会暨第三届国际骨矿研究会议,简称春季国际会议。届时将邀请国际著名专家、学者就有关骨质疏松和骨矿研究领域的最新研究进展作报告并对国内外最新研究成果进行交流,并将庆祝中国老年学学会骨质疏松委员会成立 15 周年,中国骨质疏松杂志创刊 10 周年。

欢迎大家来信索取通知,也可在网上查取征文和参会通知。

来信来稿请寄:北京市朝阳区望京西园三区 311 楼 101 室,100102 齐建云收

联系电话:010-64705247 传真:010-64743744

E-mail: info@china-osteofound.org(国外代表) 2001@china-osteofound.org(国内代表)

<http://www.china-osteofound.org>

中国老年学学会骨质疏松委员会

中国骨质疏松杂志社