

骨质量在骨质疏松诊断中的意义

曹立 雍宜民 沈惠良

骨质疏松症是一种系统性疾病,不仅有骨量的减少而且在骨组织显微结构退化。尽管骨密度(BMD)测量能准确地了解骨的矿物质含量,并成为诊断骨质疏松和预测骨质疏松性骨折的重要手段,但由于它未将骨结构和材料特征等纳入,其敏感性受到了限制^[1]。在预测骨折的研究中发现骨折与未骨折二者之间BMD有着不容忽视的重叠^[2],所以BMD并非决定骨强度的唯一因素,这一点已得到广泛认可。骨质疏松症治疗方面的研究也为这一论点提供了依据。例如:氟化钠能迅速增加骨量^[3],30多年来人们利用氟化钠治疗骨质疏松。但不论是动物实验还是人体试验都证明这种骨量的增加并未转化为骨强度的提高。在小鼠实验中证明氟使骨密度和松质骨体积都提高,而骨强度反而降低。在人体应用氟化钠治疗骨质疏松的实验中,通过髌骨活检发现,服药5年的病人骨矿含量下降不明显,而骨强度下降了45%。Dempster的研究表明,腰椎BMD增加35%,骨质发生率没有明显减少。二磷酸盐治疗可增加10%骨量,骨折发生率却降低了50%,根据Histon的骨量-强度关系,这些骨量的增加只能使骨强度增加15%。降钙素治疗可减少骨折发生,骨量增加却不明显^[3,4]。在钙加维生素D治疗的病人中,骨折发生率减少而BMD没有改变^[3]。可见骨强度的变化除与BMD有关外还与其他因素有关。近年来出现的骨质量(bone quality)这一概念,补充了骨密度的不足。

1 骨质量的定义

除骨矿含量外可影响骨强度的其他一些因素被称为“骨质量”(bone quality)。骨质量所包含的具体内容目前尚无统一认识。Einhorn认为骨质量包括骨结构、骨矿化、骨有机基质及骨损伤情况^[5]。Nakamura则定义骨质量为骨结构与骨矿含量以外影响骨强度的因素,这些因素有组织水平的显微结构、分子水平的理化结构和骨的微损害^[5]。Sherman和Hadley则认为骨质

量应包括骨的成份、构筑和生物力学特性^[6]。还有学者认为骨的X线片几何学测量亦是骨质量的主要决定性因素之一^[7]。

2 影响骨质量的因素

2.1 骨结构

骨结构包括骨的宏观形态(骨的几何学测量特点)和骨小梁构筑及改建特点。就象建筑物一样,合理的构筑可以使骨以最小的骨矿含量达到最大的生物力学强度,从而完成骨支撑人体这一正常生理功能,有效抵抗骨折。

(1)骨的宏观形态(X线片几何学测量)

60年代初期Barnett等^[8]就提出了以“腰椎指数”、“股骨指数”和“掌骨指数”来衡量躯干和周围骨的骨量,以预测骨折。这些测量不仅在一定程度上反映了骨矿含量,而且反映了骨的构筑特点。髌部骨折是骨质疏松性骨折中最严重的一种,这方面的研究较多。

1992年,Faulkner在以DXA预测骨折的研究中发现髌轴长度HAL(Hip Axis Length)(大粗隆基底到骨盆内缘连线长度)是一个独立的骨折危险因素。并通过前瞻性研究得出结论,髌轴长度每增长一个标准差,髌部骨折危险性增加1.8倍^[9]。Boonen在研究I型和II型骨质疏松的区别时,两组病人的BMD未发现区别,而有髌部骨折的妇女较椎体骨折的HAL长^[7]。亚洲妇女的HAL较短,髌部骨折危险性较Caucasin妇女低^[10]。另外,测量股骨颈长度FNAL(Femur neck axis length)(大粗隆基底到股骨头最高点的长度)与HAL有很好的相关性,且与骨折危险性的增长相关^[11]。

Glüer^[12]对9704名白人妇女进行较HAL和FNAL更为复杂的X线片测量并得出结论,正位髌部X线片的某些测量具有预测骨折的能力,“股骨干皮质厚度”(小粗隆下3cm的内侧皮质厚度)和“粗隆间区宽度”(大粗隆下缘至小粗隆上缘宽度)可预测粗隆间骨折,皮质厚度每降低1SD骨折危险性增加为原来的1.7倍,粗隆间区宽度每增加1SD骨折危险性增加为

原来的1.4倍;“股骨颈中段内衬皮质厚度”可预测股骨颈骨折,皮质厚度每降低1SD骨折危险性增加为原来的1.4倍;“张力骨小梁指数”可预测股骨颈和粗隆间骨折,指数每降低一个等级骨折危险性增加为原来的2.0倍。可见骨的宏观构筑形态可以影响骨质量。

(2)骨的构筑及改建

人体的骨不论松质骨还是皮质骨都无时无刻不在进行改建,这种变化势必对骨强度产生影响。松质骨方面,1970年Singh提出Singh指数,他把股骨近端骨小梁形态变化分为6级,级数越高骨强度越高,这反映了骨质疏松过程中股骨近端松质骨改建的特点。研究发现在股骨颈骨折病例与正常者之间Singh指数存在差别,骨折组Singh指数低。但测量Singh指数时人为因素占的比重比较大,其评价骨强度的意义也存在不少争议^[1]。椎骨骨丢失主要表现为横向骨小梁减少、消失及骨板穿孔,而那些与压力轴线平行的纵向骨小梁则相对地得以保存^[1]。纵向骨小梁强度大约是横向骨小梁强度的4.8倍,这种差异称为“异向性”,骨的面密度减少越明显这种差别也越明显,因而骨强度的下降与骨密度减少不成线性关系。很少的骨密度减少就可引起很大的骨强度减弱,骨强度减弱大约与骨的面密度二次方成正比^[11,16]。皮质骨方面,随年龄增长,受长期应力影响髓腔扩大,骨的外径增粗,这种改变缓慢而持续,从结构角度上增加了骨强度,有人称之为骨的“放射状扩展”(Radial expansion)^[14]。于是骨的材料强度下降而结构强度并未下降,男性表现更为突出。随着年龄增长骨量减少,通过骨改建,有限的骨被重新分布在最重要的部位,以维持骨强度,这种现象发生在老年人的许多骨骼部位。然而,这种变化只能部分地补偿骨强度的丢失。

2.2 骨材料特性

皮质骨和松质骨的材料强度都随年龄增长而降低,同时骨的异向性也有增长,如椎体的纵向/横向强度的比值增大^[14],在股骨近端亦有类似报道^[17],这种强度改变是由重建造成的微结构改变和材料组成的变化造成的^[18]。骨材料特性的影响因素有以下几方面。

(1)骨重建:骨重建(hone remodeling)是成熟骨组织的一种替换机制,是骨转换(hone turnover)的细胞与形态学基础,具有预防骨组织疲劳损伤的累积从而保持其生物力学功能的作用和提供相对低矿物质密度的骨组织,合理补充矿物质,从而有助于矿物质内环境稳定,它所引起的骨量变化是骨的净丢失,外形变化不易察觉^[19]。重建决定骨基质的矿化程度,对材料特性有重

要影响。在人的一生中重建率是有变化的,在肋骨的骨重建研究中发现儿童有较高的重建率,到35岁时达到高峰,在45~50岁时再度上升,但这时的重建则有一种躲开微骨折的倾向,说明老年人修复疲劳损伤的效率低,骨强度降低^[20]。

(2)骨孔(Porosity):骨孔在皮质骨中出现:新骨的形成必然要形成新的哈佛氏管,骨孔增加。渐渐地新骨覆盖旧骨又减少了管道的累积。研究中发现,随年龄增长在髓腔侧骨量丢失多,骨孔增多^[18,19],骨重建倾向于留下较大的骨小管,甚至松质骨化,而在骨外膜这种倾向降低。根据力学知识,骨干的中心受纵向弯曲应力最小,而外表面最大,这说明应力能阻止重建而刺激骨膜成骨^[11]。这种假说被推广到松质骨:重建通常是在破骨细胞所形成的“亏空”(吸收陷窝)里进行,每个重建过程都会使骨小梁变薄,穿孔的几率逐渐增高,骨孔增多,骨小梁的连接性降低,强度下降。在椎体的观察中证实,应力也可以阻止这种过程的进展^[1,2]。

(3)粘合线或水门汀线(Cement line):骨单位以水门汀线为界,恰似水泥将砖块粘合在一起^[19]。每次重建都会在骨内表面的钙化基质中引入一个薄弱环节——水门汀线,这个部位易于产生微断裂^[1,4]。

(4)胶原:胶原的生成情况对骨强度亦有影响。I型胶原缺陷对骨密度影响不大,但却可以引起骨强度的明显降低。胶原纤维的走向也可影响骨强度,较多的纵向胶原纤维可以增加抗张力强度,混合性胶原纤维可以加强抗压力强度^[16]。

2.3 骨损伤情况

骨损伤的情况是指在光学显微镜下所能看到的微损害(Bone microdamage)包括松质骨骨小梁的微骨折(Trabecular microfracture)和密质骨的微断裂(Microcrack)。1960年Frost在进行骨切片以前对整块的骨进行染色,然后再进行薄的切片,从而证实了在人体的肋骨内存在着微损害^[20]。随后,在人体的股骨头^[21]、股骨颈皮质^[20]、椎体^[22]中都证实存在微损害,且损害随年龄而累积,尤其是在40岁以后,增长速度女性比男性快50%^[20]。

微损害的累积导致骨强度的降低^[21]。微损害与强度的丢失并非线性相关,亚显微结构的损害达到一定阈值以后(15~25%的强度丢失)微损害才明显增多,即骨在发生明显的微损害之前骨强度即有显著性丢失^[24]。目前的实验表明,单纯微损害的累积并未引起骨折危险性的增加,微损害在骨折危险性中所起的作用尚有待观察^[20,25]。微损害引起的骨的脆性增加的原因

可能在于损害与损害修复的不平衡,于是出现了损害累积与修复的正反馈假说^[10];每次微损害的修复(骨重建)都减少骨量→骨硬度强度↓→残存骨应力↑→产生新的微损害→另一重建过程,如此循环,直至达到骨折阈值产生骨折。

3 骨质量在骨质疏松诊断中的意义

骨骼是人体的支架,赋予人体的基本形态,起着保护、支持和运动的作用。骨就象建筑材料一样,要建筑牢固的建筑物,必须要求这些材料既具有一定的数量,又具有良好的质量和合理的力学结构。骨密度代表骨的“数量”;而骨的结构、材料特性和损伤情况代表“骨质量”,骨的质量与数量共同决定着骨的强度——抵抗骨折的能力。骨的数量过少,质量再好也无济于事;而骨质量极差,骨密度再高也不过是一堆没有意义的劣质材料的堆积,二者是不应该被分割开的,我们认为骨密度实际上是骨质量的一部分。

4 与骨质量相关的某些检查方法在骨质疏松研究中的意义

4.1 骨形态计量学

骨组织形态计量学是70年代才发展起来的一门新技术。它是通过不脱钙骨的切片在显微镜下对骨组织进行定量分析一种方法^[11]。此方法对骨组织的研究具有特殊价值。它不仅可以通过四环素活体标记方法,把时间因素标记在重建过程中,测定动态组织参数,从而获得骨的细胞水平、组织水平及器官水平上的活动态信息。生化指标、骨密度测定都是常用的定量研究方法,但只能提供间接证据,唯有骨组织形态计量学是一处直接研究骨组织本身,观察骨内变化的组织定量分析方法。在骨质量研究的诸多方面,骨形态计量学分析都有重要意义^[12]。对于骨的显微结构,尤其是骨小梁网状系统、骨基质结构、骨表面、骨间质和骨转换可作精确描述。这些因素都影响骨生物力学特性,所以形态计量学在骨质量研究中有重要意义。但由于其有创性,临床应用受到局限。

4.2 定量超声 QUS(quantitative ultrasound)

定量超声是80年代末90年代初才出现的一种方法^[20]。QUS与BMD相关性很好,于是有人认为它主要反映BMD。而也有人认为QUS测量了骨密度以外的一些东西,也就是骨质量。不论是横向还是前瞻性的研究都证明QUS和BMD一样可以独立地预测骨折。由

于QUS不象DXA等骨密度测量方法应用放射性,以及其廉价、占用空间小、易于应用等特点,被越来越多地应用于骨密度的研究之中。学者们普遍认为QUS急待投入临床应用^[27]。CT和MRI也应用于骨小梁网的观察之中,但尚在研究阶段。

4.3 生化检查

近来,新的特异性骨重建生化指标有了很大发展,使骨形成和骨吸收的生化估价成为可能^[28]。反映骨形成和骨吸收的指标很多,目前较新而常用的骨形成代谢指标有,血清骨钙蛋白、骨碱性磷酸酶;骨分解代谢指标主要是I型胶原降解产物的测定,如胶原吡啶交联(PYD)、脱氧胶原吡啶交联(D-PYD)^[28-30]。生化指标是一种无创的检查方法。不同的指标可以反映骨重建的不同方面,其敏感度和特异性因骨病的类型和治疗而异^[31]。生化指标反映骨质疏松症的变化较BMD早,在反映治疗效果方面,骨吸收的指标1~3月出现变化,而骨形成的指标为6~9月^[29]。但骨重建的生化指标不反映骨量的多少,在诊断原发性骨质疏松方面意义是有限的,常需与其他方法结合应用,而在诊断继发性骨质疏松症中广泛应用。在原发性骨质疏松症的研究中主要应用方面有:①用于诊断代谢性骨病;②辅助预测骨折;③观察疗效。由于价格昂贵临床尚无法广泛应用^[24]。

参 考 文 献

- 1 Abbasi-Jahromi Sh, Matayoshi A, Kimble R, et al. Bone quality factor analysis; a new noninvasive technique for the measurement of bone density and bone strength. *J Bone Miner Res*, 1996, 11(5): 594-599.
- 2 Berry E, Truscott JG, Stewart SP, et al. Spatial distribution of femoral bone mineral in dual energy x-ray absorptiometry images; a possible technique to improve discrimination between normal and osteoporotic patients. *Br J Radiol*, 1996, 69(824): 743-750.
- 3 唐海涛译. 骨整体性, 骨质量, 骨密度: 趋于一体-骨质疏松症诊治的新认识. 中国医学论坛报, 第10版, 1998.
- 4 Sogaard CH, Mosekilde L, Thomsen JS, et al. A comparison of the effects of two anabolic agents (fluoride and PTH) on ash density and bone strength assessed in an osteopenic rat model. *Bone*, 1997, 20(5): 439-449.
- 5 Nakamura T. The quality of bone. *Sangyo Ika Daigaku Zasshi*, 1997, 19(2): 157-164.
- 6 Sherman S, Hadley EC. Aging and bone quality: an underexplored frontier. *Calcif Tissue Int*, 1993, 53(suppl 1): S1.

- 7 Boonen S, Koutris R, Dequeker J, et al. Measurement of femoral geometry in type I and type II osteoporosis: differences in hip axis length consistent with heterogeneity in the pathogenesis of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(12): 1908-1912.
- 8 李景学, 蔡跃增, 孙鼎元. 骨矿含量的影像学估计方法. 国外医学临床放射学分册, 1992, 15(3): 129-133.
- 9 Theobald TM, Cauley JA, Gluer CC, et al. Black-White differences in hip geometry. *Osteoporos Int*, 1998, 8: 61-67.
- 10 Nakamura T, Turner CH, Yoshikawa T, et al. Do variations in hip geometry explain differences in hip fracture risk between Japanese and White Americans? *J Bone Miner Res*, 1994, 9: 1071-1076.
- 11 Peacock M, Turner CH, Liu G, et al. Better discrimination of hip fracture using bone density geometry and architecture. *Osteoporos Int*, 1995, 5: 167-173.
- 12 Gluer CC, Cummings SR, Pressman A, et al. Prediction of hip fractures from pelvic radiographs: the study of osteoporosis fracture. *J Bone Miner Res*, 1994, 9(5): 671-677.
- 13 Riggs BL. *Osteoporosis*. Second Edition. Lippincott-Raven Publishers, 1995: 227-316.
- 14 程小光, 孙颖, 屈辉. 骨质疏松的形态学改变及对骨强度影响. 中国骨质疏松杂志, 1997, 3(4): 25-27.
- 15 胡侦明, 戴克戎. 骨小梁的改建. 国外医学创伤与外科基本问题分册, 1996, 17(3): 162-164.
- 17 Melton LJ III, Atkinson FJ, O'Fallon WM, et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res*, 1993, 8: 1227-1233.
- 18 Martin B. Aging and strength of bone as a structural material. *Calcif Tissue Int*, 1993, 53(Suppl 1): S34-S40.
- 19 党耕町, 马庆军主编. 骨组织生理学与骨组织态计量学讲义. 北京医科大学第三临床医院骨科脊柱外科研究所, 1997: 66-90.
- 20 Burr DB, Forwood MR, Fyhrie DP, et al. Bone microdamage and skeletal fragility in osteoporotic and stress fracture. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 6-15.
- 21 Schaffler MB, Choi K, Milgrom C. Aging and bone matrix microdamage accumulation in human compact bone. *Bone*, 1995, 17: 521-525.
- 22 Wenzel TE, Schaffler MB, Fyhrie DP. *In vivo* trabecular microcracks in human vertebral bone. *Bone*, 1996, 19: 89-95.
- 23 Schaffler MB, Pitchford WC, Choi K, et al. Examination of compact bone microdamage using back-scattered electron microscopy. *Bone*, 1994, 15: 483-488.
- 24 Burr DB, Hosser M. Alteration to the *en bloc*, basic fuchsin staining protocol for the demonstration of microdamage produced *in vivo*. *Bone*, 1995, 17: 431-433.
- 25 Maeda M, Bryant MH, Yamagata M, et al. Effects of irradiation on cortical bone and their time-related changes. *J Bone Joint Surg*, 1998, 70A: 392-399.
- 26 薛延. 骨质疏松的诊断. 第一期骨质疏松讲习班. 北京: 1998, 33-45.
- 27 Prins SH, Jorgensen HL, Jorgensen LV, et al. The role of quantitative ultrasound in the assessment of bone, a review. *Clin Physiol*, 1998, 18(1): 3-17.
- 28 De-Vernejoul MC. Markers of bone remodelling in metabolic bone disease. *Drugs Aging*, 1998, 12(Suppl 1): 9-14.
- 29 Stepan J. Biochemical markers of bone remodelling in assessment of osteoporosis. *Cas Lek Cesk*, 1997, 136(19): 591-597.

The Fifth International Symposium, Clinical Advances in Osteoporosis
March 7-10, 2002, Honolulu, Hawaii Organized by the National Osteoporosis Foundation
Address: 1232 22nd St., NW, Washington, DC 20037, USA

Fax: 202-223-2237 E-mail: ISO@nof.org

由美国国家骨质疏松基金会组织的“第五届国际骨质疏松临床发展研讨会”

将于2002年3月7日至10日在夏威夷火努鲁鲁召开

联络地址: 1232 22nd St., NW, Washington, DC 20037, USA

传真: 202-223-2237 E-mail: ISO@nof.org