

阿仑膦酸钠对骨小梁力学特性的作用

胡建华 张良 孙常太 黄公怡

【摘要】 目的 评价阿仑膦酸钠对骨小梁力学特性的作用。**方法** 选取成年雌性 Hound 犬 16 只,随机分成两组,实验组 8 只,口服阿仑膦酸钠,剂量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,另选 8 只作为对照组。12 周后处死 16 只犬并收集其 L_1 和 L_2 标本,进行压缩试验计算腰椎力学参数。**结果** 实验组在服用阿仑膦酸钠后其杨氏模量在样本头尾(CC)、前后(AP)和左右(LR)方向上分别增加了 18.5%、27.8% 和 33.1%。与对照组相比,实验组极限应力、骨折能量和头尾方向上的杨氏模量显著增加。**结论** 口服阿仑膦酸钠,剂量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时,进行短期治疗能增强犬科骨小梁的力学特性。故阿仑膦酸钠短期内有增强健康骨小梁力学特性的作用。

【关键词】 骨小梁; 二膦酸盐类; 力学特性

Effects of alendronate on trabecular bone mechanical properties HU Jianhua, ZHANG Liang, SUN Chang-tai, et al. Department of Orthopaedics, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of alendronate on trabecular bone mechanical properties. **Methods** Alendronate was administered at a daily oral dose of 0.5 mg/kg over a 12 week period in hound dogs ($n = 8 + 8$ for control and treated groups). Mechanical indices of the lumbar vertebral (L_1 and L_2) trabecular bone were assessed directly from compression testing. **Results** Treatment with alendronate increased Young's modulus by 18.5%, 27.8% and 33.1%, respectively, in the cephalo-caudal(CC), antero-posterior (AP) and left-right (LR) directions. Ultimate stress, failure energy and Young's modulus-CC for the alendronate-treated group were significantly increased, compared with that of the control group. **Conclusion** Alendronate increases the mechanical properties of canine trabecular bone after short-term treatment at a dose of $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$. Thus, alendronate can increase the mechanical properties of healthy trabecular bone in a short-term period.

【Key words】 Trabecular bone; Bisphosphonates; Mechanical property

二膦酸盐具有强大的抗破骨细胞活性的特性,它通过影响骨重建过程中骨吸收与形成之间的偶联而使骨转换率降低,目前已应用于治疗各种类型的骨质疏松症,尤其是高转换型的。临床应用表明第三代二膦酸盐阿仑膦酸钠(alendronate)能使骨质疏松症患者骨密度增加。我们在研究中发现阿仑膦酸钠有增强健康骨小梁结构特性的作用。阿仑膦酸钠治疗能增加骨小梁体积分数;治疗后骨小梁厚度显著增加,但骨小梁间距保持恒定;与对照组相比,治疗组骨小梁各向异性下降,骨表面积体积比率显著降低,而骨表面密度增高^[1]。骨小梁的力学特性除依赖于骨的密度和结构外,还与骨小梁的物理组成有关,例如胶原含量。本文作者旨在研究阿仑膦酸钠治疗后骨小梁力学特性的改变是否与结构特性的

改变相一致。

材料和方法

1. 实验标本的制备

成年雌性 Hound 犬 16 只,52 ~ 59 周龄,体重 $16.3 \sim 21.1 \text{ kg}$ 。随机分成两组即实验组($n = 8$)和对照组($n = 8$)。实验组口服阿仑膦酸钠(Fosamx, Merk, Rahway, NJ) $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。12 周后分别处死实验组和对照组的 16 只犬,收集 L_1 和 L_2 。

终板下 1 mm 切除头侧和尾侧的终板。沿头尾、前后和左右解剖轴方向取椎体骨小梁核心。核心切成 3 块,靠近终板的两块同源立方体(边长 6 mm)用于研究(图 1)。上述过程使用 EXAKT 切磨系统(EX-AKT Apparatenbau, Norderstedt, Germany)和 LEITZ 锯(Ernst Leitz Wetzlar GmbH, Wetzlar, Germany)。所制标本置于生理盐水中密封, -20°C 冷藏。

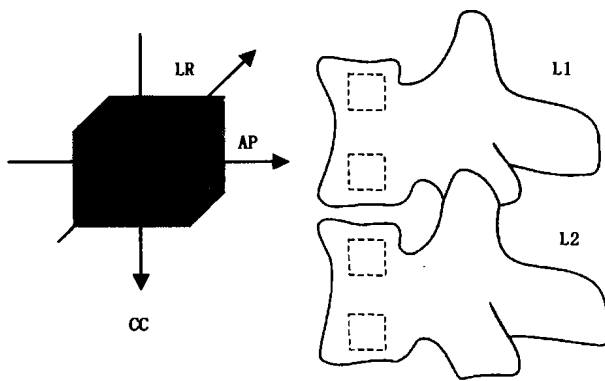


图 1 腰椎标本解剖部位及方向(前后方向:AP;左右方向:LR;头尾方向:CC)

2. 生物力学测试

所有样本经显微 CT 扫描后在 MTS858 生物力学测试仪(MTS 系统公司, Minnesota, USA)上进行压缩试验^[2,3]。操作系统为 TestStar II (MTS 系统公司)。应变率为 0.002/s。在样本前后(AP)和左右(LR)方向上进行非破坏性压缩试验。在头尾(CC)方向上进

行破坏性压缩试验。从非破坏性试验获得杨氏模量(Young's modulus)数据。从破坏性试验计算杨氏模量(Young's modulus)、极限应力(ultimate stress)、极限应变(ultimate strain)和骨折能量(failure energy)。

3. 统计学分析方法

同源部位的平均值用于统计分析。所有数据先经 Two-Way ANOVA 处理,如果解剖部位的变化,或解剖部位与治疗之间的作用对数据的影响无显著性,则 L₁ 和 L₂ 合在一起统计。非配对 t 检验比较对照组和阿仑膦酸钠治疗组之间的差异。如果正态或方差检验未获通过,即应用 Mann-Whitney rank sum 检验。P < 0.05 为差异有显著性意义。

结 果

所有测得的腰椎骨小梁力学特性参数见表 1。实验组杨氏模量在样本头尾、前后和左右方向上分别增加了 18.5%、27.8% 和 33.1%。与对照组相比,实验组极限应力、骨折能量和头尾方向上的杨氏模量(Young's modulus)显著增加,极限应变无统计学差异。

表 1 腰椎骨小梁力学特性参数检测结果($\bar{x} \pm s$)

骨小梁力学特性参数	L ₁		L ₂		L ₁ + L ₂	
	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组
杨氏模量(前后)	244 [*]	196 [#]	260 ± 96	212 ± 79	267 ± 100	209 ± 54
杨氏模量(左右)	371 ± 168	260 ± 117	344 ± 57	274 ± 81	358 ± 101	269 ± 96
杨氏模量(头尾)	1156 ± 72 ^{**}	987 ± 101	1136 ± 58 ^{**}	947 ± 74	1146 ± 57 ^{**}	967 ± 83
极限应力(MPa)	10.2 ± 0.6 [*]	8.7 ± 1.4	10.2 ± 0.8 ^{**}	8.5 ± 1.1	10.2 ± 0.6 ^{**}	8.6 ± 1.2
极限应变(%)	1.49 ± 0.05	1.41 ± 0.17	1.52 ± 0.09	1.52 ± 0.18	1.51 [*]	1.47 [#]
骨折能量(KJ/m ²)	91.7 ± 6.7 [*]	74.5 ± 21.5	93.3 ± 13.1	78.4 ± 19.4	92.5 ± 7.8 [*]	76.4 ± 19.8

注:与对照组比^{*} P < 0.05, ^{**} P < 0.01; # 为中位数(Mann-Whitney Rank Sum 检验)

讨 论

既往也有一些学者注意到了二膦酸盐类对正常骨小梁力学特性的作用。Acito 等^[4]用帕米膦酸钠(pamidronate)治疗发现其可增加骨小梁的杨氏模量和极限应力。Lepola 等^[5]研究发现,小剂量氯甲双膦酸钠(clodronate)可增加腰椎骨小梁极限应力,而大剂量治疗时无变化。Peter 等^[6]应用 0.00, 0.25, 0.5 和 1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 4 种不同剂量的阿仑膦酸钠治疗犬 3 年,骨小梁杨氏模量和极限应力却没有变化。不同的结果可能归因于药物、治疗期限、剂量、物种以及试验方法的不同。与我们的研究相似, Fischer 等^[7]应用阿仑膦酸钠治疗犬 23 周,他们发现

腰椎健康骨小梁极限应力显著增加,但是杨氏模量却没有显著的改变。

犬科骨骼的显微结构及骨改建与人类的非常相似,犬的骨改建周期大约 60 d,而人类的大约 120 d。本实验选定的 12 周代表了大于一个骨改建周期的时相。犬对二膦酸盐类的生物利用度大约 1.8% (人类 < 2%)。实验中所使用的阿仑膦酸钠剂量大约相当于临床治疗骨质疏松症推荐剂量的 3 倍。骨小梁约占骨骼总量的 20%,担负 80% 的骨转换;而皮质骨约占骨骼总量的 80%,却只担负 20% 的骨转换。据报道骨小梁的骨转换比皮质骨的更快。在任何时刻,大多数骨组织是静止的,每年有 20% 的骨小梁表面被改建。骨骼对二膦酸盐类的吸收随骨转

换的变化而变化,在骨改建活跃的地方它的含量也最高。因此,阿仑膦酸钠对骨小梁的作用更为突出。为了评价阿仑膦酸钠对健康骨小梁的作用本实验选定的部位主要组成为骨小梁。Kimmel等^[8]研究结果显示腰椎是骨转换率最高的地方。这些特征为短期内完成实验提供了保证。

随着年龄增长,骨小梁的水平丢失较垂直丢失程度重。这种年龄引起的骨小梁各向异性增加被解释为骨量下降,残存的骨小梁显著集中在主要方向(Primary direction)上以适应力学环境^[9]。这种现象似乎表明在次要方向(secondary and tertiary directions)上的骨重建过程中破骨细胞介导的骨吸收较成骨细胞介导的骨形成作用更强。本实验中有兴趣的发现是经过阿仑膦酸钠治疗后,腰椎骨小梁杨氏模量在样本头尾、前后和左右方向上分别增加了18.5%、27.8%和33.1%。这似乎意味着在次要方向上的骨小梁骨重建过程中骨吸收得到更大程度上的抑制。与力学试验结果相一致的是骨小梁结构各向异性下降。然而,实验组杨氏模量在样本次要方向(前后和左右)上的变化无统计学意义,究其原因,可能部分是因为较高的标准差。近来,三维组织形态计量测试方法的发展可能用来检测不同方向上的骨转换率。如此,有望用来检验上述的观点是否正确。

骨体积的保持依赖于骨吸收和骨形成之间的平衡。经过阿仑膦酸钠治疗后,这种平衡倾向于骨形成。通过这种方式获得的骨体积,称作改建空间(remodeling space)。而这种骨体积的改变往往是短暂的,因为从理论上讲一旦停止抑制骨吸收,它将要逆变^[10]。但是Grynpas等^[11]用帕米膦酸钠(pamidronate)治疗犬1年后,所获得的骨小梁体积和力学特性仍能保持。

总之,用剂量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的阿仑膦酸钠治疗犬12周后,腰椎健康骨小梁的力学特性增强,这种变化与结构特性的改变相一致。但持续阿仑膦酸钠治疗对健康骨小梁的结构与力学特性是否安全有效,尚值得进一步研究。

参 考 文 献

- 1 胡建华,黄公怡,丁铭. 阿仑膦酸钠对骨小梁结构特性的作用. 中华骨科杂志, 2001, 21:529-532.
- 2 Linde F, Gothgen CB, Hvid I, et al. Mechanical properties of trabecular bone by a non-destructive compression testing approach. Eng Med, 1988, 17:23-29.
- 3 Linde F, Hvid I. The effect of constraint on the mechanical behaviour of trabecular bone specimens [see comments]. J Biomech, 1989, 22:485-490.
- 4 Acito AJ, Kasra M, Lee JM, et al. Effects of intermittent administration of pamidronate on the mechanical properties of canine cortical and trabecular bone. J Orthop Res, 1994, 12:742-746.
- 5 Lepola VT, Hannuniemi R, Kippo K, et al. Long-term effects of clodronate on growing rat bone. Bone, 1996, 18: 191-196.
- 6 Peter CP, Guy J, Shea M, et al. Long-term safety of the aminobisphosphonate alendronate in adult dogs. I. General safety and biomechanical properties of bone. J Pharmacol Exp Ther, 1996, 276:271-276.
- 7 Fischer KJ, Vikoren THH, Ney S, eds. Alendronate therapy increases the mechanical properties of canine trabecular bone. 46th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society, Florida: 2000. 12-15.
- 8 Kimmel DB, Jee WS. A quantitative histologic study of bone turnover in young adult beagles. Anat Rec, 1982, 203:31-45.
- 9 Ding M. Age variations in the properties of human tibial trabecular bone and cartilage. Acta Orthop Scand Suppl, 2000, 292: 1-45.
- 10 Rodan GA. Coupling of bone resorption and formation during bone remodeling. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. 1st ed. San Diego: Academic Press Inc, 1996. 290-299.
- 11 Grynpas MD, Kasra M, Dumitriu M, et al. Recovery from pamidronate (APD): a two-year study in the dog. Calcif Tissue Int, 1994, 55:288-294.