

骨强度在骨质疏松诊断中的作用

杨欣 刘忠厚

骨骼不仅有生命力而且具有一定的韧性和弹性,是体内最坚硬的器官,可作为人体的支架,载荷重量以及作为运动的杠杆。同时可保护内脏器官、维持血管的正常形态和避免部分神经受压迫。骨也是人体最大的钙库和磷库,完成造血和免疫功能。遵照 Wolff' 原则,皮质骨的几何形状和松质骨的结构类型,以及骨的分子、细胞和代谢活动均是适应正常生理载荷的结果,如果不能适应则导致病理性骨折、代谢性骨病和疼痛^[1]。

一、骨生物力学的基本概念

1. 应力(stress)和应变(strain)

骨应力和应变是描述骨骼受力后的内部效应,当外力作用于骨时,骨以形变产生内部的阻抗以抗衡外力,即是骨产生的应力。骨应力的大小为骨标本单位面积上承受的载荷值,单位为 Pascal($1 \text{ Pa} = 1 \text{ N/m}^2$ 牛顿/平方米)。根据载荷方式的不同,可分为压缩应力(compressive stress:当载荷使骨标本长度缩短时产生的应力)、剪切应力(shear stress:当载荷使骨标本的一个平面相对于临近平面滑动时,产生剪切应力)和张应力(tension stress:使标本延伸时则产生张应力)。在实际力学实验中,上述3种应力常同时存在。皮质骨能耐受较大的应力,对3种不同应力的耐受顺序由大到小为压缩应力、张应力和剪切应力。

当物体受到载荷时,其结构将发生变形,这种变形一直延续到结构间的分子作用力可以防止进一步的变形为止。应变用于描述这种结构上的改变,指在载荷作用下,骨标本长度的百分变化或相对变形,即骨标本缩短或延伸的长度与其初始长度的比值。应变的单位包括百分比(%)和微应变($\mu\text{ strain}, \mu\text{s}$),其关系为 $1\% = 10\,000 \mu\text{s}$ 。各种脊椎动物运动时骨骼的最大应变都非常接近,约为 $2\,000 \sim 3\,000 \mu\text{s}$ 。人类骨骼的应变在日常生活中一般保持在 $400 \mu\text{s}$ 的水平。

2. 骨应力-应变曲线

骨结构生物力学行为由下述变量决定:骨结构形状和大小的几何特性、骨量大小、骨内部的材料特性、骨微损伤的累积。骨力学行为由骨承受载荷的类型、大小和方向,以及骨硬度、强度及结构的相互关系而决定。骨生物力学实验中的骨应力-应变曲线(图1)可定量的反应骨承受的载荷和载荷导致骨变形之间的关系,代表了整体骨的结构行为、骨内部材料特性分布和骨的几何形状。骨应力-应变曲线分为弹性变形区和塑性变形区,在弹性区内骨骼象弹簧一样,随着载荷的增加,变形呈线性增加,去除载荷骨骼恢复到原来的形状。弹性区末端点或塑性区初试点为屈服点,此点对应的应力为产生骨最大应力的弹性形变,也称为弹性极限。屈服点以后的区域称塑性区,此时的骨材料出现结构的损坏和永久变形。当外力超过一定数值时,出现骨断裂即骨折。导致骨折所需的应力为骨的最大应力或极限强度。在应力-应变曲线弹性区的斜率为弹性模量或杨氏模量(young' Modules),表示材料抗形变的能力即材料的内在硬度(stiffness)。骨组织的弹性模量主要决定于骨矿含量,即真正的骨体积密度^[2],同时受其他骨组织微结构因子的影响,如骨胶原纤维和晶体排列,骨胶原的组成和骨的显微骨折等^[3]。对一定的材料而言,弹性模量为一常数,弹性模量越大,产生一定应变所需的应力越大。

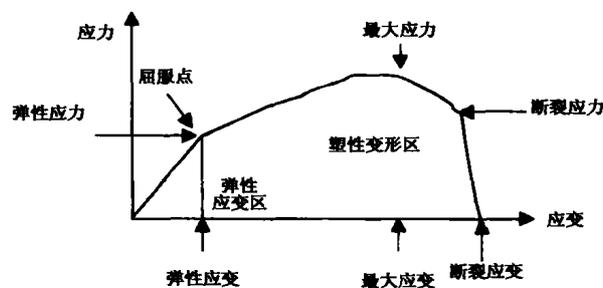


图1 骨的应力-应变曲线^[4]

3. 骨强度(strength)

骨强度是骨的内在特性,与骨尺寸、几何形状无关。骨最大强度为骨发生骨折时承受的载荷或对应的应变或应力。对一个正常的片状骨而言,发生骨折时骨强度对应的应变为 $(25\ 000 \pm 5\ 000) \mu\text{s}$,骨应力为 $130\ \text{Mpa}^{[5]}$ 。人体骨骼越大,骨硬度越大。例如相扑运动员和女芭蕾舞演员的弹性模量非常相似,但女芭蕾舞演员的骨硬度要明显低于相扑运动员,因为她的骨骼重量可比相扑运动员小8倍。虽然两者的骨材料硬度相同,但作为整个骨骼硬度却不同^[6]。骨量和骨结构相比,骨材料特性随年龄、性别和种族间变化很小。通常情况下骨量越大,决定骨量的骨横断面骨量就越大,骨骼强度越高。同时骨的外径、形状和结构分布均影响整个骨骼。但在骨折预测方面,骨结构可能比骨量更重要^[5]。

4. 骨质量(bone quality)

骨质量是骨生物力学概念,一些人将骨质量定义为骨的材料特性或骨骼在组织水平的内在特性。另一些人将其定义为骨骼的结构强度,包括骨的材料特性、几何特性和骨骼的形态学如骨骼的二维分布、结构分布和骨小梁的破坏、连接等。一个健康的骨骼应显示足够的骨量和高的生物力学质量,才能抵抗各种外力和骨折^[6]。在骨质疏松治疗的评价中,骨量的增加应伴随着骨质量的增加,在此意义上,骨质量意味着骨结构强度,因为在忽略了年龄、性别和种族外,骨材料基本保持不变^[4]。因此骨质量可用于描述骨的脆性,骨脆性增加,骨质量下降^[6]。

二、骨质疏松性骨折的生物力学特性

1. 骨质疏松性骨折的特性

骨质疏松的严重后果是骨质疏松性骨折,如Colles氏、脊柱和股骨颈骨折。皮质骨和松质骨随年龄或其他因素的改变使得骨脆性增加,在跌倒或外力作用下发生骨折。骨折的发生是骨骼受到压缩载荷、扭力载荷和弯曲载荷共同作用的结果。骨骼的形状、大小、结构和骨量影响其对载荷的抵抗力。脊椎骨折主要是受长轴压缩载荷的结果,随着年龄和绝经骨量丢失的增加,每一个椎体的骨小梁发生变化,骨材料特性改变,骨的载荷承受能力下降^[7]。椎体的骨小梁呈脚手架样纵横交错排列,对维持骨的强度有重要作用。当水平位的小梁骨首先丢失后,仅有纵行骨小梁的骨骼脆性明显增加。由于水平位骨小梁吸收使骨横断面骨量降低50%时,椎体抗载荷能力下降75%^[8]。除椎体骨折外,髌部水平小梁的丢失,使股骨易发生转子间骨折。手腕部和髌部

骨折通常发生于小梁骨为主的骨干骺端,而不发生在以皮质骨为主的股骨桡骨中段,因为长骨随着年龄的增加,骨的直径增加,骨的几何特性如横截面惯性矩增加,使得骨骼对弯曲和扭曲载荷的抵抗力增强。而股骨颈由于位于骨关节内无骨外膜,因此骨内膜生骨随着年龄的增加,骨皮质变薄,在载荷作用下,易于骨折^[8,9]。

2. 骨质疏松性骨折的预测

(1)骨密度测定:骨折的发生决定于导致骨折的损伤或外力及个体对外力的承受能力两个因素,而影响后者的因素有个体的职业、业余活动、神经肌肉的相互作用和平衡能力。骨密度(bone mineral density, BMD)测量的意义在于评估整个骨骼的强度,而非预测个体对骨折的承受能力。和骨密度相比,骨矿含量对骨强度的预测要优于前者。

Kanis^[10]1994年提出以双能X线骨密度仪(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)测量的骨密度指标为骨质疏松诊断标准,世界卫生组织(WHO)推荐并普及了这一标准。此标准为:当受试者骨密度低于“25岁平均骨密度”2.5个SD时,被诊断为骨质疏松;当低于-2.5SD时,为骨量减少;不低于1个标准差时,为正常。由于25岁骨峰值及标准差均为与个体受试者无关的常数,受试者的T值(T值的定义为:受试者当前骨密度-实验人群平均骨密度峰值/所有实验人群骨密度分布的标准差)虽然反映了受试者在整体实验人群中骨密度所处的位置,但本质上仍为受试者的绝对骨密度值,而不是受试者本身骨密度减少的程度。由于“25岁平均骨密度”的数据采集于女性白种人,此标准不适用于男性和其他种族的女性。虽然全球各国分别开始了大规模的骨密度测量及流行病学调查,以获得各种族自身的标准,但长期大量的测试仍未找到统一、并令人满意的诊断标准^[11]。

前瞻性研究显示,BMD的测量可预测未来发生骨折(腰椎和髌部)的风险,因为BMD和骨强度及骨折发生的风险高度相关^[12],骨折发生的部分原因是骨量减少。既往研究显示BMD降低1SD,骨折的相对危险性增加1.5~3.0倍,髌部测量对骨折的预测要好于前臂和腰椎^[13,14]。但随着临床工作的深入,专家们逐渐认识到DEXA测量的骨密度不仅与受试者骨质疏松的程度有关,而且直接与骨骼的几何尺寸呈正比。大量的研究结果显示,骨峰值男性高于女性,黑种人高于白种人,而白种人高于黄种人。同一种族骨量的性别差异原因主要是骨骼大小的差

异,而非骨密度的差异。目前尚不清楚不同种族之间的差异是由骨骼大小的差异还是骨的材料特性即骨的真实密度的差异决定的^[15]。

(2)定量计算断层扫描(Quantitative computed tomography, QCT):骨的生物力学行为由骨的几何和结构特征、骨量和材料特性决定。在椎体,纵形和水平位骨小梁及两者的连续性是独立于骨量之外,决定骨强度和硬度的重要因素。QCT能评估容积BMD,骨矿分布,皮质骨几何形状,骨表面小梁结构和连接性等。尽管QCT的分析结果优于其他仪器,但由于放射剂量过大,费用高,数据处理烦琐,目前尚未广泛用于临床。

(3)骨强度分析(bone strength analysis)-抗骨折能力

BMD不仅和骨质疏松有关,还和骨的几何形状或体重成正比。对骨质疏松程度相同的患者,骨骼的外径尺寸每增加13%(对应体重8~12 kg)骨密度增加1 SD^[11]。BMD对骨质疏松的诊断还存在误诊和漏诊现象,尤其是在体重过高或过低的人群中。为了克服这一现象,骨强度分析逐渐发展并用于临床。从骨骼的受力分析出发,骨强度分析考虑了骨的几何结构、骨密度、骨骼的材料性能、体重及骨骼所受外力等因素。骨强度分析可以确定骨骼某局部在不发生骨折的条件下所能承受的最大外力。在力学分析中,最大外力始终与体重成正比,因此力学分析常将外力的单位定义为“体重的倍数”以除外体重对骨强度分析的影响。股骨颈强度-通常被称为“股骨颈抗骨折能力”表示股骨颈在骨折前所能承受的体重倍数,30岁左右的人其股骨颈抗骨折能力均在12倍体重左右^[16]。抗骨折能力指标的优点解决了骨质疏松诊断标准的当地化这一难题,是一个既客观又个体化的指标,不受体重、年龄、性别或民族等因素的影响。全球各地可采用相同的骨质疏松诊断标准,目前在临床上的骨质疏松诊断参考标准通常以股骨颈抗骨折能力T值的大小进行诊断,标准如下:T \geq -1.0,骨量正常;-2.0 \leq T<-1.0,骨量不足;-3.0 \leq T<-2.0,骨质疏松;-4.0 \leq T<-3.0,严重疏松;T<-4.0,骨折危险^[11]。

三、决定骨强度和骨量的生物机制

骨塑形(bone modeling)是指在人体生长发育过程中,骨组织通过骨吸收和骨合成的相互作用,形成与机体功能需要相适应的骨形态(形状、大小等)及骨组织的有机组成。骨塑形可增加骨组织的强度与骨量,是增加骨量和骨强度的主要机制。骨重建

(bone remodeling)为骨组织局部区域内,由骨基本多细胞单位(basic multicellular units, BUMs)进行的骨转换活动(bone turnover)。骨重建为周期性,经激活、骨吸收、骨形成后进入静止期,一个骨重建周期约需3个月。骨重建可调节骨矿盐平衡、修复显微损伤(Microdamager)及移除无承载功能的骨组织,可维持或降低骨强度和骨量。

在日常活动中,骨骼不断的承受动态载荷,而产生相应的应变,从而使骨骼强壮防止发生外力载荷下骨折,载荷越大,对骨骼的影响越大。骨应变是调节骨量分布的重要调节因子,日常活动的应变范围为200~2 500 μ s。但只有当动态变化的骨应变超过理论上的骨塑形阈值(modeling threshold range, MESm)时,骨塑型开始,骨组织增加,骨形态与纤维构筑发生改变。骨强度和骨量增加后,在相同的载荷下,骨应变减少。当应变低于骨塑形阈值时,骨塑型活动停止^[17]。一般的骨塑形阈值为1 500~2 500 μ s^[18]。当动态性应变小于理论上的骨重建阈值(remodeling threshold range, MESr)时,“失用型骨重建模式”将移除邻近骨髓腔的骨组织,产生骨小梁减少、骨髓腔增宽、皮质变薄、骨外径正常或略增加为特征的“失用性”骨量减少。当动态性应变高于理论上的骨重建阈值时,“保存型骨重建模式”将保存已存在的骨组织,防止骨质丢失。当制动或骨应变小于200 μ s时,骨塑形停止,骨重建增加,骨量丢失。

应变的频率也很重要,骨骼对频率为15~30 Hz的动态应变比较敏感,在此范围内,很小的应变可产生较大的成骨反应^[19]。

骨细胞可在组织或器官表面感受到应变的大小和变化,通过释放细胞因子等机制刺激或抑制骨塑形或骨重建的发生,所以对抗性的力量决定局部骨量的大小和结构。

四、肌肉、锻炼和骨骼

如果不考虑性别、年龄和身高,局部肌肉强度是决定整个骨骼强度的重要因素^[20]。在日常生活中,骨骼最大的载荷来自肌肉的主动收缩^[1],机体为了克服重力和外力使肢体活动,肌肉需要动用多倍于体重的力量。足球运动员在比赛时,股骨受到的肌力负荷是其体重的5倍^[21]。研究显示肌肉强度和肌肉含量及其附着的骨骼的骨量呈正相关。美国专家Forst^[5]认为,肌力决定骨结构和骨量,使骨强度适应运动负荷。在所有的运动中,举重运动员的肌肉最强大,肌力最大,而马拉松、长跑和游泳运动员的骨量较低。研究显示,肌力的变化先于骨强度的

变化,骨强度的变化是由肌力变化引起的,当废用或雌激素缺乏时,肌力下降的速度要快于骨强度下降的速度。

在生长发育期,人体体重与肌力不断增加,使骨骼系统持续处于轻度超负荷状态,引起骨塑形性骨量增加和板层骨形成。成年时,骨强度与肌力相平衡,骨以保存型骨重建模式为主,防止骨质丢失。而老年人由于肌力的减弱和活动量的减少,骨强度稍大于肌力,骨骼处于相对废用状态,骨以废用性重建(骨丢失)为主^[22],骨质疏松性骨折后可由于进一步的活动限制而加重骨质疏松,从而增加了骨折的危险性。

运动和骨质疏松的荟萃分析显示,体育锻炼可降低绝经后妇女的骨丢失速率,但对于有骨质疏松高危因素的妇女,应推荐运动与足够的钙摄入及其他预防方法如激素补充治疗结合起来,防止骨质疏松性骨折的发生^[23]。长期体育运动降低了髌部骨折的风险,但运动停止,BMD丢失,所以治疗性的运动训练应为长期的甚至是贯穿一生的。游泳运动为非负重的机械负荷,对BMD无增加作用。

了解骨质疏松症生物力学的机理,将有助于全面了解骨质疏松症的发病机理,并有助于对其诊断、治疗和预防的研究。

参 考 文 献

- 1 Lanyon LE. Using functional loading to influence bone mass and architecture: objectives, mechanisms, and relationship with estrogen of the mechanically adaptive process in bone. *Bone*, 1996, 18: S37-S43.
- 2 Currey JD. The effects of porosity and mineral content on the Young's modulus of elasticity of compact bone. *J Biomech*, 1988, 21: 131-140.
- 3 Martin RB. Determinants of the mechanical properties of bone. *J Biomech*, 1991, 24: 77-88.
- 4 崔伟,刘成林.基础骨生物力学(一). *中国骨质疏松杂志*, 1997, 3: 82-85.
- 5 Frost RM. Perspectives on our age-related bone mass: insights from a new paradigm. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 1539-1546.
- 6 Jiang Y, Zhao J, Rosen C, et al. Perspectives on bone mechanical properties and adaptive response to mechanical challenge. *J Clin Densitometry*, 1999, 2: 423-433.

- 7 Mosekilde L, Viidik A, Morsekild LE. Correlation between the compressive strength of iliac and vertebral trabecular bone in normal individuals. *Bone*, 1985, 6: 291-295.
- 8 Einhorn TA. Bone strength: the bottom line. *Calcif Tissue Int*, 1992, 51: 333-339.
- 9 Pankovich AM. Primary internal fixation of femoral neck fractures. *Arch Surg*, 1995, 110: 20-26.
- 10 Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1994, 9: 1137-1141.
- 11 邱贵兴.骨质疏松误诊与漏诊原因分析. *当代医学*, 2000, 6: 44-49.
- 12 Rose PD, David JW, Vogel JM, et al. A critical review of bone mass and risk of fractures in osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1990, 46: 149-161.
- 13 Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest*, 1988, 81: 1804-1809.
- 14 Melton LJ, Wahner HW, Richelson LS, et al. Osteoporosis and the risk of hip fractures. *Am J Epidemiol*, 1986, 124: 240-261.
- 15 段云波.骨量、骨大小、骨密度和骨结构. *中国骨质疏松杂志*, 2000, 6: 64-72.
- 16 阮祥燕.体重及骨峰值对骨质疏松诊断的影响. *当代医学*, 2000, 6: 47-51.
- 17 Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (STAMU): 1. Redefining Wolff's law: the bone modeling problem. *Anat Rec*, 1990, 226: 403-422.
- 18 Frost HM. Perspectives: a proposed general model of the mechanostat (suggestion from a new paradigm). *Anat Rec*, 1996, 244: 139-147.
- 19 Smith EL, Gilligan C. Dose-response relationship between physical loading and mechanical competence. *Bone*, 1996, 18: 269-274.
- 20 Schiessl H, Ferretti JL, Tysarczyk-Niemeyer G, et al. Noninvasive bone strength index as analyzed by peripheral Quantitative Computed Tomography. In: *Paediatric osteology: New developments in diagnostics and therapy*. Schonau E, ed. Elsevier, Amsterdam, 1996. 141-146.
- 21 Taaffe DR, Robinson TL, Snow CM, et al. High impact exercise promotes bone gain in well-trained female athletes. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 255-260.
- 22 林守清.骨质疏松病因分析. *当代医学*, 2000, 6: 46-50.
- 23 Kelly GA. Exercise and regional bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analytic review of randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 1998, 77: 76-87.

(收稿日期:2003-05-22)

“盖天力”杯钙剂临床应用及基础研究有奖征文

中国老年学学会骨质疏松委员会和中国骨质疏松杂志社与东盛科技·陕西东盛医药有限责任公司共同举办“盖天力”杯钙剂临床应用及基础研究有奖征文活动。

征文内容:与盖天力及钙剂有关的临床应用、基础研究、药代动力学研究等。征文奖励办法:一等奖2名,奖金3000元/名;二等奖4名,奖金1500元/名;三等奖6名,奖金1000元/名;优秀奖25名,奖励刘忠厚主编的骨质疏松学一本/名。

截稿日期:2004年2月25日,稿件注明桂林国际会议“盖天力”杯征文。联系电话:010-64985881(骨质疏松委员会),010-68434504(陕西东盛医药有限公司市场部 张伟东)