

· 综述 ·

显微 CT 在骨质疏松研究领域研究进展

崔轶 徐永清 唐辉 范新宇 郭远发

中图分类号: R144 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)01-0087-04

摘要: 显微 CT 是一种全新的、非侵入性的、对骨量、骨质结构和强度测量的检测方法,是对传统二维骨形态计量学检测的有力补充,其在骨质疏松领域具有较好的实验及临床应用前景。

关键词: 显微 CT; 骨质疏松; 二维骨形态计量学

The research progress of micro-CT in osteoporosis CUI Yi, XU Yongqing, TANG Hui, et al.

Orthopedic Hospital in Kunming General Hospital of PLA, Kunming 650032, China

Corresponding author: XU Yongqing, Email: xuyongqing@km.net

Abstract: Micro-CT is a new and noninvasive method for the measurement of bone mass, bone structure, and bone strength. It is an effective complement of the traditional two-dimensional bone histomorphometry. So it has a great future in the experimental and clinical application of osteoporosis.

Key words: Micro-CT; Osteoporosis; Two-dimensional bone histomorphometry

原发性骨质疏松症(osteoporosis, OP)是以骨量减少,骨组织的显微结构发生改变,以松质骨骨小梁变细、断裂、数量减少,皮质骨多孔和变薄为特征,以致骨的脆性增高,易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病^[1]。1941 年 Albright 首先将骨质疏松列为临床疾病^[2],目前随着世界人口老年化比例不断上升,越来越多的人出现因骨质疏松引发的相关临床疾病^[3]。以往对骨质疏松症的研究主要集中于骨量,而对骨质量问题的研究是一个新近提出的热门方向。骨的“量”(quantity)反映出骨的数量或容积,而骨的“质”(quality)则反映骨的微观结构、骨胶原、骨基质矿化等方面的特征。传统骨形态计量手段主要以二维的骨切片显微图像为分析对象,侧重于骨“量”方面的研究,而骨体积中的三维骨量参数和部分二维结构参数主要是根据体视学原理,推导获得^[4]。由于受二维平面及生物标本非均匀性影响,骨“质”的体系结构形态、密度分布、方向分布及功能力学特征等分析则比较困难。而显微 CT 技术则以体素为测试单元,在微米级高清晰的扫描重建骨小梁立体结构,除能精确计量标本整体骨量参数外,还能测试大量骨结构参数,为骨组织“量”与“质”两方面均提供了全新的测试方法与手段^[4]。

1 显微 CT (micro computed tomography, micro-CT) 的在骨质疏松领域的研究价值

空间分辨率达到 $100\mu\text{m} \sim 1\mu\text{m}$ 的医学 CT 称为显微 CT。显微 CT 的成像原理与临床 CT 的差别在于所使用的 X 线束,临床 CT 普遍采用的是扇形 X 线束,显微 CT 通常采用锥形线束。锥形束不仅能够获得真正各向同性的容积图像,提高空间分辨率和射线利用率,而且在采用相容三维图像时的速度也远远快于扇形束。Müller^[5] 等对 63 例患者的圆柱形髌骨样本进行了研究。他先用 Micro-CT 对样本进行检测,然后用甲基丙烯酸甲酯包埋样本,用不脱钙骨切片的方法获取图像,三维成像后比较二者在骨体积密度(BV/TV)、骨表面积密度(BS/BV)、骨小梁厚度(Tb.Th)和骨小梁间隙(Tb.Sp)方面的差别。结果发现,三维图像和二维图像之间差别很小,这表明 Micro-CT 是一种快速、准确、不损伤样本内部结构的检查方法。

目前商品化的显微 CT 系统按照应用方式可以分为两大类,一类是用于测量离体标本的系统,如 $\mu\text{CT}40$,另一类是用于测量人体或活体动物系统如 XtremeCT 或 vivaCT40。已经标准化的人体可测量的部位包括前臂和小腿,测量活体动物的系统可以在动物吸入性麻醉处于静止状态下进行测量,这一方法使得活体状态下长期定量跟踪动物某一部位的

作者单位: 650032 昆明,解放军昆明总医院骨科医院

通讯作者: 徐永清, Email: xuyongqing@km.net

骨组织的变化成为现实。此外活体测量本身可以减少变异,从而降低实验设计组的样本含量。但是目前针对骨质疏松大动物模型研究主要是还是限于其离体标本的研究。

显微 CT 能够提供 2 类基本信息^[6]:几何信息和结构信息。前者包括样品的尺寸、体积和各点的空间坐标,后者包括样品的衰减值、密度和多孔性等材料学信息。除此之外,SCANCO 的有限元分析功能,还能够提供受检材料的弹性模量、泊松比等力学参数,分析样品的应力应变情况,进行非破坏性的力学测试。具有不受二维组织形态计量学中模型假设限制、三维成像与三维测量可无偏倚的直接测定骨形态参数、标本处理简单无损等的优点。但也有无法进行骨形成、沉积和吸收动态观测,无法进行类骨质观测,实验成本高的缺陷。因此,显微 CT 与病理切片在骨形态计量应用中是互补的,而不能完

全替代。

2 显微 CT 在骨质疏松领域的基础研究

与二维骨形态计量参数相比,显微 CT 骨分析系统提供了 6 类更丰富的三维结构指标。

2.1 骨骼矿物质

骨组成成份分为骨基质和骨矿质^[7,8]。骨基质的主要成分 98% 为 I 型胶原纤维和非胶原蛋白。而骨矿质主要成分是羟基磷灰石结晶(钙:磷为 10:6)和无定形的胶体磷酸钙,它们沿着骨胶原有秩序地沉积下来,就象水泥和砂石构成的混凝土填充钢筋网络构架一样。这样就形成了一种“结实”的有形体“骨”。如果两种成分发生变化,则骨的坚硬度及韧性也会发生改变。而骨矿物质的具体参数见表 1。

表 1 骨骼矿物质参数

参 数	单位和意义
BVF(bone volume fraction)	骨体积分数,即 BV/TV (Bone volume 与 Tissues Volume 的比值),即表示阈值二值化后骨骼体积占总体积的比例。
BMD(bone mineral density)	2D BMD 的单位是 mg/cm-2 (cm-2 即 cm ²),3D BMD 的单位是 mg/cc (cc 即 cm ³)。此处的 BMD 也是指当前 ROI 的总 BMD。
BMC(bone mineral content)	骨矿含量或骨矿物质含量,单位是 mg。ABA 中的 BMC 指当前选定的 ROI 中的总骨矿含量,包括阈值二值化后被认定为骨骼的部分和非骨骼的部分。
TMD(tissue mineral density)	组织骨密度指的是当前 ROI 内部被阈值二值化认定为骨骼部分的骨密度,因为不包括非骨骼部分的体素,所以该值大于 BMD。TMD 是通常意义上的骨密度。
TMC(tissue mineral content)	组织矿含量指的是当前 ROI 内部被阈值二值化认定为骨骼部分的矿物质含量,因为不包括非骨骼部分的体素,所以该值小于 BMC。TMC 是通常意义上的骨矿含量。需注意的是,该值随阈值的改变而改变。

2.2 体视学测量参数

Stereology 称为体视学或立体测量学,采用与传统 2D 组织形态学类似的方法分析骨小梁结构,包括骨小梁厚度、骨小梁分离度、骨小梁连接密度、骨

面积体积比值等。为了得到有意义的计算结果,图像必需先用净化滤波器处理,以去除 ROI 内部的虚假未连接结构。体视学参数见表 2。

表 2 体视学测量参数

参 数	单位和意义
Bv/Tv	相对骨体积或骨体积分数 (bone volume to tissue volume),单位是%。
BS/BV	骨表面积和骨体积的比值 (Bong Surface to Bone Volume),单位是 1/mm。
Tb. Th.	骨小梁厚度 (trabecular thickness, Tb. Th),是指骨小梁的平均厚度,单位是 mm。发生骨质疏松时,Tb. Th 值减小。
Tb. N.	骨小梁数量 (trabecular number, Tb. N),是指给定长度内骨组织与非骨组织的交点数量,单位是 1/mm,可理解为每毫米距离内有多少数量的骨小梁。发生骨质疏松时,Tb. N 的值减小。
Tb. Sp	骨小梁分离度 (trabecular separation, Tb. Sp),是指骨小梁之间的髓腔平均宽度,单位是 mm。Tb. Sp 增加,提示骨吸收增加,可能发生骨质疏松。
Euler 数	欧拉数在骨质疏松时降低
骨小梁连接密度	表示骨小梁网络之间的连接数量,以 1/mm ³ 表示

2.3 直接 3D 测量参数

直接 3D 测量提供骨小梁厚度 (Tb1Th) 和间距

(Tb1Sp) 的定量测量结果及其伪彩色图示。与二维切片计量相比, 3D 测量直接以体素无偏测试骨小梁真实厚度与间距, 而二维切片一般不在骨小梁

轴径正切, 所测试的骨小梁厚度与间距要小于真实数据, 因此选取直接 3D 测量所取得的数据更接近真实数据。

表 3 显微 CT 直接 3D 测量参数

参 数	单位和意义
Tb. TH. 3D (PIXELS)	骨小梁厚度 (Trabecular Thickness, Tb. Th), 是指骨小梁的减小。在多孔材料中, Tb. Th 即孔壁厚度。Tb. Th. 3D (pixels) 表示以 3D 像素 (即体素) 计算得到的 Tb. Th。
CALIB. Tb. TH. 3D (PIXELS)	将由体素计算得到平均厚度, 单位是 mm。发生骨质疏松时, Tb. Th 值的 Tb. Th 校准为 mm 表示
Tb. SP. 3D (PIXELS)	骨小梁分离度 (Trabecular Separation, Tb. Sp), 是指骨小梁之间的髓腔平均宽度, 单位是 mm。Tb. Sp 增加, 提示骨吸收增加, 可能发生骨质疏松。在多孔材料中, Tb. Sp 即孔隙率 (porosity)。Tb. Sp. 3D (pixels) 表示以体素计算得到的 Tb. Sp。
CALIB. Tb. SP. 3D (MM)	将由体素计算得到的 Tb. Sp 校准为 mm 表示

2.4 各向异性

松质骨的一个重要的微结构特性是结构的各向异性 (Anisotropy)^[9]。各向异性程度 (DA, Degree of Anisotropy) 用于测量骨小梁结构的方向性和对称性, 指 ROI 内部椭圆体长径和短径的比值, 比值越大表示各向异性的程度越大, 即椭圆体越扁。该比值通常由椭圆体内部 3 个互相垂直的椭圆形平面的长径和短径比值表示, 即 a_1/a_3 、 a_1/a_2 和 a_2/a_3 。比值为 1 时, 椭圆体为球体, 各向异性程度最小。3 个互相垂直的椭圆形平面类似于冠状面、矢状面和横断面之间的关系。在骨质疏松初期, 承重骨小梁的 DA 通常增加; 随骨质疏松加剧, DA 会减小。

2.5 结构模型指数

结构模型指数 (Structure model index, SMI) 通过计算骨骼表面的曲率来描述骨小梁板状 (plate-like) 和杆状 (rod-like) 的程度。理想的板状骨小梁和杆状骨小梁的 SMI 数值分别为 0 和 3, 理想的球体为 4。发生骨质疏松时, 骨小梁从板状向杆状转变, SMI 数值增加。如果骨体积分数过大 (例如 ROI 选择为皮质骨), SMI 可能为负值。因此, SMI 仅在描述较为稀疏的结构时才有意义^[10-11], 例如骨小梁。

2.6 皮质骨测量参数^[10]

皮质骨分析功能专为骨骼皮质部分的分析而开发测量长骨骨干。它可提供结构力学参数, 评估骨骼强度。在骨皮质厚度、内径周长、外径周长、骨腔截面面积、骨皮质截面面积等几何指标上, 显微 CT 与二维切片有着相似的算法, 只是二维切片测量的是单截面, 而显微 CT 既可进行多个截面的逐一测量, 又可进行多层面的综合测量, 同时还可测量 ROI 内皮质骨密度、骨矿含量在 X、Y、Z 轴向上的惯性距及 XY 平面的弯曲惯性距。但显微 CT 不能测

量皮质骨生长的单双标表面长度、标记间距离及矿化沉积率等二维切片指标。

3 显微 CT 与传统二维形体计量学的比较研究

与传统二维形体计量学相比, 制备显微 CT 标本最大的优点就是: 制备过程已大为简化, 且不影响后期病理切片的制作。二维切片的制作包括标本复杂的切取、脱水、脱脂、固定、染色过程, 而且制备好的二维切片标本不能进行显微 CT 的扫描。也就是说显微 CT 对骨标本的检测是无损性的。因此, 前期新鲜标本或固定处理标本, 经显微 CT 检测后, 都可进行后期的病理切片染色处理。传统骨二维形态计量学的不足之处在于^[12-13]: ①选择测量的骨组织切片受到取材部位的严格限制, 如果选材部位不一致, 就会造成实验误差, 因此进行骨切片的工作人员需要进行严格的培训; ②要获得整体的、直观准确的三维结构信息必须进行连续切片, 工作量很大, 而二维形态信息还不能更好的反映骨量和骨结构的变化; ③要获得骨切片对实验动物是一种损伤性的, 一次性的方法, 不能动态的观察同一动物在实验不同阶段骨组织的变化。

而显微 CT 为皮质骨、骨小梁类骨标本“量”与“质”两方面均提供了全新的测试方法与手段, 具有不受二维组织形态计量学中模型假设限制、可无偏倚的直接测定骨形态参数, 检测标本处理简单且不被破坏等优点^[10]。但也有无法动态观察骨质形成、骨矿沉积和吸收的变化, 亦无法进行类骨质观测, 实验成本相对较高。因此, 显微 CT 与病理切片在骨形态计量在骨质疏松领域的应用中是可以互相补充的, 不能完全替代任何一方。显微 CT 在骨三维

(下转第 98 页)

- 松调查. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8, 8(3): 233-236.
- [6] 区品中, 邓力平, 刘毅生, 等. 广州地区中老年人骨量减少及骨质疏松患病率的调查. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8(4): 314-317.
- [7] U. S. Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general, 2004: 67.
- [8] U. S. Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality. september, 2002: 57-58.
- [9] 王清玉, 韩大为. 人工虎骨粉的药理作用研究进展. 中医正骨, 2006, 11, 8(5): 70-71.
- [10] 刘铮, 韩大为. 虎骨及人工虎骨的临床研究进展. 中国中医骨伤科杂志, 2006, 4, 14(2): 73-75.
- [11] 刘中申, 修海霞, 李阁, 等. 胶原蛋白对老龄小鼠骨强度和成分的影响. 中医学报, 2001, 29(2): 59.
- [12] 玉明, 李瑞芬. 人工虎骨对维甲酸所致大鼠骨质疏松作用的影响. 中药药理与临床, 2001, 17(2): 13-14.
- [13] 张军, 吴林生, 孙树椿, 等. 金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症 660 例临床疗效. 中医骨质疏松杂志, 2005, 11(4): 490-495.
- [14] 吕德成, 吴汝舟, 委长明, 等. 微量元素对家兔骨折愈合影响的实验研究. 中华骨科杂志, 1992, 12(4): 282.
- [15] 邵美贞, 杨定焯, 等. 镁与骨质疏松, 中国骨质疏松志, 2003, 9(3): 286-289.
- [16] 林拓, 吴建能, 张巧云, 等. 锶治疗骨质疏松性骨折的临床应用. 实用医学杂志, 2004, 20(8): 964.
- [17] 海平. 塞隆骨抗炎作用的试验研究. 辽宁中医学杂志, 2000, 27(11): 524.
- [18] 海平. 塞隆骨镇痛作用和对脑内单胺类神经递质的影响. 山东中医杂志, 2001, 20(4): 232.
- [19] 陈涛, 等. 复方狗骨酒抗炎、镇痛及改善微循环作用的试验研究. 中国中医药科技, 1998, 5(5): 288.

(收稿日期: 2011-07-24)

(上接第 89 页)

形态计量学方面的发展是对二维形态计量学的一个有力补充。

综上所述, 显微 CT 是一种非侵入性的对骨质的微观结构评估手段, 不仅可以进行三维立体、精确、直观的观察, 还可以对松质骨骨小梁及皮质骨形态进行骨结构参数的测量, 为骨质疏松程度提供更为准确的定性及定量资料, 为骨质疏松情况下骨质力学变化提供可靠依据, 具有较好的实验及临床应用前景。

【参 考 文 献】

- [1] 闫瑞霞, 刘洪庆. 绝经后骨质疏松症的临床评价与防治进展. 中国妇幼保健, 2009, 24(28): 4050-4052.
- [2] Chrischilles E, Shireman T, Wallace R. Casts and health effects of osteoporotic fractures. Bone, 1994, 15(4): 377-386.
- [3] Gaines RJ. The use of pedicle-screw internal fixation for the operative treatment of spinal disorders. J Bone Joint Surg Am, 2000, 82-A(10): 1458-1476.
- [4] Virk MS, Conduah A, Park SH, et al. Influence of short-term adenoviral vector and prolonged lentiviral vectormediated bone morphogenetic protein-2 expression on the quality of bone repair in a rat femoral defect model. Bone, 2008, 42: 921-931.
- [5] Muller R. Morphometric analysis of human bone biopsies: a quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography. Bone, 1998, 23(1): 59-66.
- [6] 刘广鹏. MicroCT 原理及应用. 组织工程与重建外科杂志, 2006, 2(4): 228-229.
- [7] 刘忠厚, 潘子昂, 王石麟. 原发性骨质疏松症诊断标准的探讨. 中国骨质疏松杂志, 1997, 3(1): 1-15.
- [8] 刘忠厚. 骨质疏松. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 1998: 112-118.
- [9] Gundersen HJ, Jensen TB, Osterby R. Distribution of membrane thickness determined by lineal analysis. J Microsc, 1978, 113(1): 27-43.
- [10] 王军, 毕龙, 白建萍, 等. 显微 CT 与组织切片技术在骨形态计量研究中的比较. 中国矫形外科杂志, 2009, 17(5): 381-384.
- [11] Hildebrand T, Rueggsegger P. Quantification of bone microarchitecture with the structure model index. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 1997, 1(1): 15-23.
- [12] 王洪复. 骨质疏松症药效研究方法与技术. 北京: 人民卫生出版, 2009: 116-123.
- [13] 刘康, 史晓林. 骨形态计量学在骨质疏松研究领域的研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(6): 440-442, 450.

(收稿日期: 2011-07-13)

显微CT在骨质疏松研究领域研究进展

作者: 崔轶, 徐永清, 唐辉, 范新宇, 郭远发
作者单位: 解放军昆明总医院骨科医院, 昆明, 650032
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2012, 18(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201201021.aspx