

绝经后骨质疏松症对股骨近端的生物学影响

刘奋斗 丁海*

蚌埠医学院第一附属医院,安徽 蚌埠 233004

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 05-0672-04

摘要: 骨质疏松症是一种以系统骨量、骨强度及骨微结构损害为特征常导致骨折风险增加的疾病,是绝经后妇女常见且严重的情况。骨质疏松症在骨折发生前大多是一种隐性疾病,存在着检测和治理不足的情况。而骨质疏松性骨折的发生常导致疼痛、畸形、活动障碍,对患者的生活质量造成严重影响。绝经后骨质疏松症是一种好发于中老年女性的全身性骨骼系统疾病。众所周知,雌激素是一种维持正常骨量的重要保护因素。绝经后妇女体内雌激素水平的降低与骨量的迅速流失密切相关。在妇女绝经之后,骨重建增加,内在的不平衡加速了骨质流失,最终导致骨质疏松症的形成。干预绝经后骨质疏松症的最主要的目的是防止骨折。最常发生骨质疏松性骨折的部位是椎体(脊柱)、股骨近端(髋部)及前臂远端(腕部)。其中,髋部骨折是骨质疏松症最严重的后果,往往导致重大残疾和过早死亡。鉴于绝经后骨质疏松症的特殊性及髋部骨折的严重性,系统全面地了解绝经后骨质疏松症对股骨近端的影响显得尤为重要。

关键词: 骨质疏松症;股骨近端;骨密度;生物力学;结构学

The biological effect of osteoporosis on the proximal femur in postmenopausal women

LIU Fendou, DING Hai*

The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China

Corresponding author: DING Hai, Email:dinghaisjtu@126.com

Abstract: Osteoporosis, a skeletal disorder of low bone density and disrupted bone architecture leading to fractures, is a common and serious condition in postmenopausal women. Osteoporosis is a kind of latent disease before the fracture, and it is often underdiagnosed and undertreated. Osteoporotic fractures often cause pain, deformity, and decreased mobility and can have a significant impact on the patient's quality of life. It is well known that estrogen is an important protective factor for the maintenance of normal bone mass. The reduction of estrogen level in postmenopausal women is associated with a rapid bone loss. After menopause, the rate of bone remodeling increases, which accelerates bone loss owing to this inherent imbalance, eventually resulting in osteoporosis. The main purpose of intervention in postmenopausal osteoporosis is to prevent fractures. The most common fracture sites are vertebrae (spine), proximal femur (hip), and distal forearm (wrist). Hip fracture is the most devastating consequence of osteoporosis, often resulting in profound disability and early mortality. In view of the particularity of postmenopausal osteoporosis and the severity of hip fracture, it is very important to understand the effect of postmenopausal osteoporosis on the proximal femur.

Key words: Osteoporosis; Proximal femur; Bone mineral density; Biomechanics; Structure

骨质疏松症是以骨结构改变为特征的骨代谢疾病,包括骨量减少和骨微结构破坏,其中以绝经后骨质疏松症最为常见^[1,2]。髋部骨折是骨质疏松症最严重的后果,将导致患者生活质量变差,生活依赖性 & 死亡风险增加^[3,4]。在所有的髋部骨折中,股骨颈及转子间骨折约占 50%,而且这两种骨折的发病率也随着全球人口老龄化的发展而增加。随着研

究的不断深入,绝经后骨质疏松症对股骨近端所造成的生物学影响逐渐明朗,本文从骨密度、生物力学、结构学等方面对这些影响加以概述,旨在为绝经后骨质疏松症提供更全面的认识。

1 骨密度

骨是一个动态的、不断重建的组织,由特定的骨细胞(成骨细胞、破骨细胞及骨细胞)及矿化胶原蛋白基质组成,成骨细胞和破骨细胞的相对活性决定

*通讯作者: 丁海, Email:dinghaisjtu@126.com

骨平衡^[1]。在成年之前,骨代谢偏向于净合成代谢,同时在骨膜表面形成大量的组织,在30岁左右时,骨量达到峰值,随后骨代谢偏向于净分解代谢,骨量损失主要发生在骨内膜表面和骨小梁区^[5]。由于绝经后骨质疏松症内在的复杂性以及外在条件的制约,动物模型更适用于绝经后骨质疏松症的深入研究,其中卵巢切除术诱导的绝经后骨质疏松症动物模型运用的最为广泛,且可行性及有效性已在多种动物试验中得到证实。

在不同的研究中,多种方法被用于诊断骨质疏松症^[6-8],但当今对骨质疏松症诊断“金标准”是依靠双能X线所测得的骨密度值(*T*值),即当*T*值 $\leq -2.5SD$ 时确诊。Comelekoglu等^[9]通过骨密度测定及生物力学测试证明了大鼠在去卵巢术后14w出现骨质疏松症。他们发现与对照组相比,去卵巢组骨密度下降了29%。在Guler等^[10]的研究中也发现,与对照组相比,去卵巢组大鼠在术后6个月时骨密度下降了21%。Shin等^[11]使用Micro-CT扫描大鼠的研究证实,与假手术组相比,术后4w和8w时,去卵巢组骨密度分别降低了9.6%和11.9%,皮质骨密度分别降低了4.6%和2.7%。Sevil等^[12]的研究显示,与假手术组相比,去卵巢组在术后16w时,股骨各部位骨密度值均降低。在对大型动物羊的研究中发现,与假手术组相比,去卵巢组股骨颈骨密度显著降低^[13,14]。

从以上学者的研究中我们不难发现,绝经后骨质疏松症动物模型在股骨近端均表现为骨密度降低,而低骨密度是髌部骨折的强烈危险因子:髌部骨密度SD值每降低1时,骨折的风险增加2到3倍^[15]。然而,虽然骨密度对于股骨近端具有重要的影响,但单一部位如股骨颈骨密度并不足以对是否存在骨质疏松症加以诊断,也不足以对骨的强度及骨折风险作出精确的评估。Mautalen等^[16]研究发现仅通过测量单一部位即股骨颈的骨密度遗漏了一半妇女的诊断;Guler等^[10]认为:与矿物含量相比,骨的生物力学质量在决定骨骼脆性上具有更重要的作用,同时他们的研究结果表明骨的生物力学性能并不总是与骨密度值相关联。在骨折风险预测方面,许多研究表明骨小梁分数预测当前和未来的骨质疏松性骨折优于骨密度和临床危险因素,并且具有监测治疗反应的价值^[17]。由此可见,在诊断及评估骨质疏松症的过程中,联合应用骨密度及其他参数以提高研究结果的精确度是十分必要的。

2 生物力学特性

由于骨折是骨质疏松症的主要并发症,故生物力学测试结果常用来衡量骨质疏松性骨的骨质量。骨质量取决于骨的材料特性和骨的结构特性^[18],材料特性是骨的固有特性,是在实验室条件下通过生物力学测试给予骨机械荷载产生应变、压缩、旋转及弯曲力而确定的,它决定了骨的强度。三点弯曲试验是用于确定实验动物长骨生物力学特性首选的测试,利用三点弯曲试验测得极限应力、刚度和破坏荷载等外在生物力学参数,然后将生物力学数据标准化后获得固有生物力学参数,如极限应变、弹性模量和坚韧度等^[12]。

Guler等^[10]对大鼠的研究结果显示,在术后6个月后,去卵巢组和假手术组在弹性模量上具有显著的统计学差异。极限应力在各组之间并无明显差异。去卵巢组和假手术组在极限应变上具有显著的统计学差异。同样,去卵巢组的极限伸长率及伸长长度上与假手术组有显著差异。Sevil等^[12]对兔骨质疏松症模型的研究显示:在术后16w时,股骨外在生物力学参数,如极限应力,刚度和破坏荷载等在去卵巢组和假手术组无显著差异,而去卵巢组固有生物力学参数弹性模量、极限应变和韧度均降低且具有统计学差异。在两个大型动物的研究中:Yu等^[13]发现,山羊在手术24个月后,去卵巢组股骨头和股骨颈的破坏荷载均显著低于假手术组。Wu等^[14]对中国绵羊的研究显示:术后12个月,去卵巢组破坏荷载、极限应力和弹性模量均显著低于假手术组。Wen等^[19]对去卵巢兔左股骨的研究也表明,术后8w时去卵巢组弹性模量、极限应力、破坏应力较对照组分别降低30.5%、37.2%和39.9%。与对照组相比,术后4、6、8w时去卵巢组骨韧性分别降低10.2%、14.7%和20.1%。

虽然不同研究显示的结果有所差异,但是我们不难发现,绝经后骨质疏松症导致股骨近端骨骼质量退化、脆性增加。在骨的生物力学测试中,极限应变的增加意味着强度的增加,而强度的增加使得骨在受到外力作用时不易发生形变,因而会导致伸长率的减少。换句话说,极限应变的减少导致伸长率的增加从而导致骨脆性增加。弹性模量的减少意味着弹性减少因此脆性增加。

3 结构学特性

骨质量取决于骨的材料特性和骨的结构特性,

在之前的阐述中,通过生物力学测试结果我们发现,股骨近端材料特性在绝经后骨质疏松症动物模型中表现为质量退化、脆性增加。毫无疑问,这些改变均会导致脆性骨折风险的增加。而决定骨质量的另一个因素即是骨的结构特性。骨的结构特性包括几何结构(形状和大小)和微结构(骨小梁/松质骨结构和骨皮质厚度、孔隙度)^[18]。人类的骨骼由两个基本部分组成:骨皮质和骨小梁。骨皮质大约组成成人骨质量的80%,主要在长骨的骨干以及骨小梁的周围。与骨小梁相比,它能承受更高的荷载且在骨折前很少发生形变。相比较而言,骨小梁可以发生巨大的形变但在很小的负荷下即会破坏。尽管骨小梁无法承受高负载,但是在支持外壳从而加强骨结构、防止弯曲、负载时支持骨密质并将负载向四肢分布上具有重要作用^[20]。由此可见,无论是骨皮质还是骨小梁对骨质量的维持都至关重要。

几何结构:骨的几何学参数,如大小、形状、皮质厚度和横截面积都与骨强度^[21]和骨折的发生^[22]密切相关。其中股骨颈干角和股骨颈宽度的增加同样增加骨折风险。颈干角增加一个标准偏差,男性和女性骨折风险分别增加2.45%和3.48%;同样地增加股骨颈宽度,男性和女性骨折风险分别增加2.15%和2.40%。侧身跌倒后作用于股骨颈后的力量也取决于股骨近端几何结构,那些股骨颈力臂较长的人在侧身滑到后髌部骨折的风险更大,因为这时会有一个更大的集中力量作用在股骨颈^[23]。Guler及Sevil等^[10,12]的研究显示,股骨直径在各组之间具有统计学差异,去卵巢组股骨所有区域的骨面积均显著增大,而皮质厚度及骨矿物含量无差异^[12]。

微结构:骨生物力学的的能力不仅取决于骨组织的量和其生物物理性能,而且也取决于其微观结构,即骨组织的空间结构^[23]。骨微结构参数可通过高分辨定量CT和磁共振等无创方法获得^[24],包括骨体积分数、骨小梁数量、骨小梁距离、骨小梁厚度、连接密度、结构模型指数等。

Wu等^[14]和Hu等^[25]研究发现,去卵巢组骨小梁厚度、骨小梁数量和骨体积分数与假手术组相比均显著降低,同时伴有骨面积/体积^[14]及骨小梁距离^[25]明显的增大。Hsu等^[26]研究结果显示,去卵巢组股骨颈骨体积分数明显低于对照组,而股骨颈骨小梁距离显著高于对照组。从而说明去卵巢组股骨颈骨小梁结构较对照组明显疏松。Yu等^[14]在对山羊的研究发现了与之相似的情况,而且与假手术组

相比,去卵巢组的股骨颈骨皮质孔隙度增高。Effendy等^[27]的研究也表明,与假手术组相比,去卵巢组大鼠股骨骨小梁间隙、微结构孔隙度明显增大,骨体积分数显著降低,骨小梁数量明显减少。

从前人的研究中我们不难发现,绝经后骨质疏松症对股骨近端的结构有着巨大的影响,尤其是在微观结构方面,当骨面积/体积比较大时,骨吸收的增加会迅速影响骨小梁^[19]。骨体积分数、骨小梁的数量及厚度显著减少,而骨小梁间距却明显增大,也在极大程度上表明了骨小梁的疏松性改变;而当骨皮质厚度无明显改变或减少时,骨皮质孔隙度及骨面积增大、骨体积分数减少等改变也表现出了皮质骨质量的退化。

4 总结

骨质疏松症是绝经后妇女常见且严重的情况,常导致骨折风险的增加,其中髌部骨折是最为严重的情况。绝经后骨质疏松对股骨近端具有重大的影响,一方面体现于骨密度的显著降低,另一方面表现在骨质量的改变。其中,骨的材料特性通过生物力学测试得以反映,表现为骨骼质量退化、脆性增加。结构方面,骨骼在宏观上表现为变得大而疏松,在微观结构上体现出了较宏观结构改变更为显著的骨皮质及骨小梁的严重疏松。此外,骨骼的各种改变具有一定的内在联系,如骨的生物力学性能不仅取决于骨的材料特性,同时也受骨微结构的影响,各种因素共同导致了股骨近端脆性骨折风险的增加。

基因决定的低骨量和雌激素缺乏相关的骨质流失可能是大多数绝经后骨质疏松症的原因^[28]。氧化应激^[29]以及炎性因子水平的升高^[30]等也是导致绝经后骨质流失的原因。绝经后妇女体内参与各种酶促反应有助于促进骨骼肌系统增强的锌、铜等微量元素较正常女性明显减少^[31],而当骨折发生时普遍存在着骨折的延迟愈合^[32]。

综上所述,我们有了以下一些认识:首先,绝经后骨质疏松症对股骨近端的影响是多方面的,骨密度、生物力学性能及骨结构的改变共同导致骨质量下降、抵抗外界环境的能力降低从而导致骨折风险的增高;其次,单纯的股骨颈骨密度对于绝经后骨质疏松症的诊断及髌部骨折风险的评估既不充分也不可靠,应结合其他参数以提高研究结果的准确性;最后,绝经后骨质疏松症是由多方面原因导致的,不仅引起骨骼的改变,也反映了整个骨骼肌系统的恶化。

【参 考 文 献】

- [1] Golob AL, Laya MB. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *Med Clin North Am*, 2015, 99(3) :587-606.
- [2] Mafi Golchin M, Heidari L, Ghaderian SM, et al. osteoporosis: a silent disease with complex genetic contribution. *J Genet Genomics*, 2016, 43(2) :49-61.
- [3] Chappard D, Baslé MF, Legrand E, et al. New laboratory tools in the assessment of bone quality. *Osteoporos Int*, 2011, 22(8) : 2225-2240.
- [4] Felicia Cosman, David W, Dempster, et al. Effect of teriparatide on bone formation in the human femoral neck. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4) : 1498-1505.
- [5] Ian J Wallace, Clinton T Rubin, Daniel E. Lieberman. Osteoporosis. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 2015, p. 343
- [6] Karjalainen JP, Riekkinen O, Töyräs J, et al. New method for point-of-care osteoporosis screening and diagnostics. *Osteoporos Int*, 2016, 27(3) :971-977.
- [7] Casciaro S, Conversano F, Pisani P, et al. New perspectives in echographic diagnosis of osteoporosis on hip and spine. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2015, 12(2) :142-150.
- [8] Casciaro S, Peccarisi M, Pisani P, et al. An advanced quantitative echosound methodology for femoral neck densitometry. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(6) : 1337-1356.
- [9] Comelekoglu U, Mutlu H, Yalin S, et al. Determining the biomechanical quality of normal and osteoporotic bones in rat femora through biomechanical test and finite element analysis. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2007, 41 :53-57.
- [10] Guler Okyay A, Kavak S, Turktas U, et al. Biomechanical effects of menopause in ovariectomized rats' femurs. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(1) :62-65.
- [11] Shin YH, Cho DC, Yu SH, et al. Histomorphometric analysis of the spine and femur in ovariectomized rats using micro-computed tomographic scan. *J Korean Neurosurg Soc*, 2012, 52(1) :1-6.
- [12] Sevil F, Kara ME. The effects of ovariectomy on bone mineral density, geometrical, and biomechanical characteristics in the rabbit femur. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 2010, 23(1) :31-36.
- [13] Yu Z, Wang G, Tang T, et al. Long-term effects of ovariectomy on the properties of bone in goats. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5) : 1967-1973.
- [14] Wu ZX, Lei W, Hu YY, et al. Effect of ovariectomy on BMD, micro-architecture and biomechanics of cortical and cancellous bones in a sheep model. *Med Eng Phys*, 2008, 30(9) : 1112-1118.
- [15] Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2016, 374(3) :254-262.
- [16] Mautalen C, Schianchi A, Sigal D, et al. Prevalence of Osteoporosis in Women in Buenos Aires Based on Bone Mineral Density at the Lumbar Spine and Femur. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2016.01.003>
- [17] Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*, 2014, 29 :518-530
- [18] Martin RM, Correa PH. Bone quality and osteoporosis therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2010, 54(2) :186-199.
- [19] Wen XX, Wang FQ, Xu C, et al. Time related changes of mineral and collagen and their roles in cortical bone mechanics of ovariectomized rabbits. *PLoS One*, 2015 10(6) :e0127973.
- [20] Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJ, et al. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sports Med*, 2014, 44(1) : 37-53.
- [21] Fonseca H, Moreira-Goncalves D, Vaz M, et al. Changes in proximal femur bone properties following ovariectomy and their association with resistance to fracture. *J Bone Miner Metab*, 2012, 30(3) :281-292.
- [22] Alele JD, Kamen DL, Hunt KJ, et al. Bone geometry profiles in women with and without SLE. *J Bone Miner Res*, 2011; 26(11) : 2719-2726.
- [23] Johannesdottir F, Turmezei T, Poole KE. Cortical bone assessed with clinical computed tomography at the proximal femur. *J Bone Miner Res*, 2014, 29 :771-783.
- [24] Patsch JM, Burghardt AJ, Kazakia G, et al. Noninvasive imaging of bone microarchitecture. *Ann NY Acad Sci*, 2011, 1240 :77-87.
- [25] Hu S, Li J, Liu L, et al. Micro/Nanostructures and Mechanical Properties of Trabecular Bone in Ovariectomized Rats. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015 :252503.
- [26] Hsu PY, Tsai MT, Wang SP, et al. Microarchitectural changes in the mandible and femoral neck of ovariectomized rats. *PLoS One*, 2016, 11(4) : e0154367.
- [27] Effendy NM, Khamis MF, Shuid AN. The effects of Labisia pumila extracts on bone microarchitecture of ovariectomized-induced osteoporosis rats: A micro-CT analysis. *Journal of X-Ray Science and Technology*, DOI 10.3233/XST-16115.
- [28] Andreopoulou P, Bockman RS. Management of postmenopausal osteoporosis. *Annu Rev Med*, 2015, 66 :329-342.
- [29] Callaway DA, Jiang JX. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases. *J Bone Miner Metab*, 2015, 33 :359-370.
- [30] Kim H, Choi HK, Shin JH, et al. Selective inhibition of RANK blocks osteoclast maturation and function and prevents bone loss in mice. *J Clin Invest*, 2009, 119 :813-825.
- [31] Mahdavi-Roshan M, Ebrahimi M, Ebrahimi A. Copper, magnesium, zinc and calcium status in osteopenic and osteoporotic post-menopausal women. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2015, 12(1) : 18-21.
- [32] Pang J, Ye M, Gu X, et al. Ovariectomy-induced osteopenia influences the middle and late periods of bone healing in a mouse femoral osteotomy model. *Rejuvenation Res*, 2015, 18(4) :356-365.

(收稿日期: 2016-09-07, 修回日期: 2016-11-17)