

骨生物力学特性在骨质疏松症中的改变

刘奋斗, 丁海

(蚌埠医学院第一附属医院 骨科, 蚌埠 233000)

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。骨的生物力学特性取决于骨材料数量、质量及其空间结构,主要受骨皮质、骨松质和骨胶原蛋白的影响。当骨质疏松症发生时,骨皮质、骨松质和骨胶原蛋白均发生相应改变,从而导致骨生物力学特性的变化。重点对骨质疏松时骨皮质、骨小梁和胶原蛋白的变化加以概述,以全面认识骨生物力学特性在骨质疏松症中的改变。

关键词: 骨质疏松症; 骨小梁; 骨皮质; 胶原蛋白; 生物力学

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2017.04.016

The changes of bone biomechanical properties in osteoporosis

LIU Fen-dou, DING Hai (Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China)

Abstract: Osteoporosis, a skeletal disorder of low bone density and disrupted bone architecture leading to fractures, is a common and costly condition among postmenopausal women. The biomechanical properties of bone are determined by the amount and quality of bone material and the arrangement of the material in space, mainly affected by the bone cortex, trabecular bone and collagen. When osteoporosis occurs, the cortex, trabecular bone and collagen all have the corresponding changes, which lead to the changes in biomechanical properties of bone. In this review, the changes of bone cortex, trabecular and collagen are summarized, to provide the comprehensive understanding about the changes of bone biomechanical properties in osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Trabecular bone; Cortical bone; Collagen; Biomechanics

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^[1]。双能 X 线所测得的骨密度值(T 值)是其诊断的“金标准”,即当 $T \leq -2.5$ SD(SD 为受试者骨密度的测量结果与健康年轻人数据之间的标准差)时确诊^[2]。最常发生骨质疏松性骨折的部位是前臂远端、椎体和髌部^[1,3]。骨质疏松性骨折常自然发生或由日常活动中很小的创伤所致,会导致疼痛、畸形、活动障碍,甚至危及患者生命,故干预骨质疏松症最主要的目的

是防止骨折。与矿物含量相比,骨的生物力学特性在决定骨骼脆性骨折上具有更重要的作用^[4]。骨生物力学特性取决于骨材料的数量、质量及其空间结构^[5],主要受骨皮质、骨松质和骨胶原蛋白的影响。当骨质疏松症发生时,骨皮质、骨松质和骨胶原蛋白均发生相应的改变,从而导致骨生物力学特性的变化。本文从骨皮质、骨小梁和胶原蛋白等方面的改变加以概述,旨在为骨质疏松症时骨生物力学特性的变化提供更全面的认识。

1 骨的组成与结构

1.1 骨的组成

人类骨骼由两个基本部分组成:骨皮质和骨小梁。骨皮质大约占成人骨质量的 80%,主要分布在长骨骨干以及骨小梁周围,是由密集、平行的同心层状单位——骨单位形成的坚硬骨性外壳;骨小梁则表现为以低骨密度、低同质性以及低平行方向程度为特征的网络结构。骨皮质生物力学表现均一,而骨小梁的强度和刚度表现为广泛的可变性^[6]。通过比较骨皮质和骨小梁不难发现,骨皮质较为坚硬,能承受较高的应力,但其脆性亦更高^[7];而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^[8]。

1.2 骨的结构

骨的结构特性包括几何结构(形状和大小等)和微结构(骨小梁/松质骨结构和骨皮质厚度、孔隙度等)^[9]。骨的几何学测量包括大小、横截面面积或面积转动惯量等,它们解释了整个骨骼生物力学特性的 80%^[6]。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^[10],包括骨体积分数、骨小梁数量、骨小梁间距、骨小梁厚度、连接密度、结构模型指数等。

2 骨的材料特性

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力学载荷产生应变、压缩、旋转及弯曲力而确定的,它决定了骨的耐力。利用 3 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,然后获得固有生物力学参数,如极限应力、弹性模量和坚韧度等^[11]。

Tang 等^[12]通过使用高分辨率外周定量 CT (HR-pQCT)的对照研究发现,与对照组相比,除了股骨颈、全髋关节和腰椎的骨密度显著降低外,长期服用糖皮质激素人群股骨近端和椎体整体的刚度、破坏荷载和表观模量减少。Stein 等^[13-14]对绝经后妇女桡骨和胫骨的研究发现,与无骨质疏松症骨折的人群相比,骨折患者的刚度明显减少,且桡骨比胫骨更显著。骨折个体桡骨的弹性模量和剪切模量分

别降低 40% 以上,而胫骨的弹性模量和剪切模量分别为降低 15% ~ 20%。Zimmermann 等^[15]研究发现,与年轻对照组相比,骨质疏松症患者弯曲模量(测量弹性变形抗性)降低 22%,最大弯曲应力和屈服应力(测量可塑性抵抗)均降低 27%。

大量动物实验研究表明,骨质疏松症会导致骨的弹性模量、极限应力及坚韧度等生物力学参数降低,从而导致骨骼质量退化脆性增加^[16-17]。这些共同反映了骨质疏松症情况下骨的可塑性抗性较低,脆性骨折风险升高。

3 骨质疏松症中骨皮质的变化

骨皮质在决定骨的生物力学能力与骨折风险中起主要作用。骨皮质的生物力学特性取决于它的孔隙度,孔隙的数量和大小决定了骨皮质的孔隙度和骨密度^[6]。随着孔径的增加,骨皮质的生物力学性能大大降低。Zimmermann 等^[15]使用 Micro-CT 发现,骨质疏松症患者骨皮质孔隙度是年轻对照组的 3.5 倍。Patsch 等^[18]的研究也显示,发生脆性骨折的患者骨皮质孔隙度较对照组显著增高。在对骨质疏松症动物模型的研究中,Yu 等^[16]发现,山羊去卵巢术后 24 个月时,去卵巢组股骨颈和椎体骨皮质孔隙度与对照组相比显著增高。

Tang 等^[12]研究发现,与对照组相比,长期服用糖皮质激素导致患者骨皮质质量的恶化为最严重,骨皮质微结构破坏明显,骨皮质厚度减少 6.3%,皮质孔隙度增高 13.6%。Zhu 等^[19]对绝经前妇女骨皮质厚度及孔隙度的研究发现,在调整年龄和体重指数之后,服用糖皮质激素两年后患者骨皮质厚度减少而皮质孔隙度增高。Stein 等^[13-14]发现,骨质疏松性骨折受试者桡骨和胫骨骨皮质厚度较对照组降低。骨折受试者桡骨的总横截面面积和骨小梁面积增加,但骨皮质面积较小,骨皮质密度和骨皮质厚度明显低于对照组。骨折受试者胫骨往往有更大的总横截面面积和骨小梁面积以及较小的骨皮质面积,其骨皮质密度和骨皮质厚度较低。

骨的弹性模量和屈服应力在很大程度上取决于骨皮质的孔隙率^[20]。骨皮质孔隙率增大可能通过减少微裂纹传播所需的面积而使骨的断裂韧性也显著降低,由此导致骨质疏松症患者脆性骨折风险增高。从上述的研究结果不难发现,不仅骨皮质材料

随着骨质疏松症的发生发展而变化,骨的几何形状同样发生适应性变化。从本质上说,骨皮质的内、外直径均增加,而骨皮质的厚度减小^[21]。

4 骨质疏松症中骨小梁的变化

骨生物力学特性取决于骨材料的数量及质量,也取决于其微观结构,即骨组织的空间结构。双能X线骨密度仪(DXA)主要的不足之处是不能区分骨皮质和骨小梁^[22],使用高分辨定量CT和磁共振等无创方法可获得骨微结构参数^[23],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。Stein等^[13-14]研究发现,骨折受试者的骨小梁密度、骨体积分数较对照组降低而骨小梁距离增加,骨小梁的轴向排列和骨小梁间的连接减少。丁海等^[24]通过应用显微CT和微有限元分析研究健康和骨质疏松人体髓白骨小梁发现,健康人骨松质骨小梁能承受更高的应力,而骨质疏松松质骨高应力骨小梁群内出现微骨折。

在骨质疏松症动物模型的实验中,Hu等^[25]研究发现,与假手术组相比,去卵巢组骨小梁密度在器官和组织水平明显减少,去卵巢组大鼠骨小梁体积分数、厚度和数量明显降低,而结构模型指数和骨小梁间隙显著增高。Yu等^[16]发现,卵巢切除24个月后,山羊椎体的骨小梁结构与假手术组相比,骨体积分数、骨小梁数量、连接密度明显降低,而骨小梁间隙显著增加。Shin等^[26]使用Micro-CT研究发现,与假手术组相比,术后8周去卵巢组大鼠骨小梁厚度明显增加,骨小梁间隙明显增大,骨小梁数量较假手术组减少9.1%。在手术8周后,去卵巢组骨小梁数量比假手术组减少56.9%,差异显著。Hsu等^[27]的研究也证实,对照组股骨颈骨小梁体积分数明显高于去卵巢组,而去卵巢组股骨颈骨小梁间隙显著高于对照组。

早期骨质疏松的骨流失主要发生在骨小梁,骨小梁的数量、厚度及连通程度都会影响骨的生物力学强度。不难发现,骨质疏松症对骨小梁的影响是多方面的。骨质疏松症中骨小梁总的骨量和强度明显降低,骨体积分数、骨小梁数量显著减少,而骨小梁间距明显增大,均表明了骨小梁的质量退化及疏松性改变。

5 胶原蛋白

骨基质由无机物(如矿物质)和有机物(如胶原蛋白和非胶原蛋白)组成。有关矿物成分在骨骼脆弱性中作用的研究表明,通常认为它在正常骨中提供强度和刚度^[28]。蛋白质含量和结构的变化在年龄和骨相关疾病的变化中起着重要的作用,尤其是有机基质被认为具有提供骨的延展性和骨折前吸收能量的能力^[29]。

胶原蛋白经历的翻译后修饰包括酶和非酶交联。在一般情况下,酶交联是健康胶原蛋白的正常过程,对其生物力学性能有益;非酶交联被称为非酶糖基化反应,形成晚期糖基化终产物(AGEs)。AGEs在骨质疏松症的发生发展中不断积累,通过非酶糖基化反应导致组织脆化。有证据表明,RAGE(receptor for AGEs)是存在于许多细胞类型表面的AGEs受体^[30],可以直接影响细胞功能,它的激活与炎症、细胞功能障碍和局部组织破坏有关。骨质疏松时,激活RAGE受体可抑制成骨细胞的增殖和分化^[31],减少基质的产生和骨的形成,增加成骨细胞凋亡。

越来越多的证据表明,骨有机基质具有改变骨生物力学性能的作用。通常认为酶交联的胶原蛋白对骨的生物力学性能有积极的影响,而非酶交联导致脆性胶原网络,如果其积累超过正常修复,会导致骨的生物力学性能恶化^[32]。胶原蛋白的交联性不仅能改变组织的属性,而且能直接控制细胞的功能,并可能在骨质疏松症所引起的骨形成减少中发挥重要的作用^[33]。

6 结语

骨质疏松症作为一种慢性骨科疾病,早期缺乏明显的临床特征,严重影响患者的最佳治疗时机,往往当患者发生骨折时才得以诊断和治疗,极大增加了家庭和社会的经济负担。骨的生物力学特性研究较传统骨密度能更准确地反映骨骼强度。骨的无机成分和有机成分、骨皮质和骨小梁的微观及宏观结构都会影响骨的生物力学性能。本文从骨皮质、骨小梁和胶原蛋白等多方面阐述骨生物力学特性在骨质疏松症中的改变,有助于更准确地评估骨骼脆性和骨折风险,从而为骨质疏松症的治疗和预防提供更多的理论依据。

参考文献:

- [1] GOLOB AL, LAYA MB. Osteoporosis: Screening, prevention, and management [J]. *Med Clin North Am*, 2015, 99(3): 587-606.
- [2] CHAPPARD D, BASLÉ MF, LEGRAND E, *et al.* New laboratory tools in the assessment of bone quality [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(8): 2225-2240.
- [3] WALLACE IJ, RUBIN CT, LIEBERMAN DE. Osteoporosis [J]. *Evol Med Public Health*, 2015(1): 343.
- [4] GULER OKYAY A, KAVAK S, TURKTAS U, *et al.* Biomechanical effects of menopause in ovariectomized rats' femurs [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(1): 62-65.
- [5] JOHANNESDOTTIR F, TURMEZEI T, POOLE KE. Cortical bone assessed with clinical computed tomography at the proximal femur [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(4): 771-783.
- [6] OSTERHOFF G, MORGAN EF, SHEFELBINE SJ, *et al.* Bone mechanical properties and changes with osteoporosis [J]. *Injury*, 2016, 47(S2): S11-S20
- [7] NORDIN M, FRANKEL VH. Biomechanics of bone [M]// Basic biomechanics of the musculoskeletal system. 4th ed. North American: LWW, 2012: 472.
- [8] FONSECA H, MOREIRA-GONÇALVES D, CORIOLANO HJ, *et al.* Bone quality: The determinants of bone strength and fragility [J]. *Sports Med*, 2014, 44(1): 37-53.
- [9] MARTIN RM, CORREA PH. Bone quality and osteoporosis therapy [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2010, 54(2): 186-199.
- [10] PATSCH JM, BURGHARDT AJ, KAZAKIA G, *et al.* Non-invasive imaging of bone microarchitecture [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1240: 77-87.
- [11] SEVIL F, KARA ME. The effects of ovariectomy on bone mineral density, geometrical, and biomechanical characteristics in the rabbit femur [J]. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 2010, 23(1): 31-36.
- [12] TANG XL, QIN L, KWOK AW, *et al.* Alterations of bone geometry, density, microarchitecture, and biomechanical properties in systemic lupus erythematosus on long-term glucocorticoid: A case-control study using HR-pQCT [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(6): 1817-1826.
- [13] STEIN EM, LIU XS, NICKOLAS TL, *et al.* Abnormal microarchitecture and reduced stiffness at the radius and tibia in postmenopausal women with fractures [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(12): 2572-2581.
- [14] STEIN EM, KEPLEY A, WALKER M, *et al.* Skeletal structure in postmenopausal women with osteopenia and fractures is characterized by abnormal trabecular plates and cortical thinning [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(5): 1101-1109.
- [15] ZIMMERMANN EA, SCHAIBLE E, GLUDOVATZ B, *et al.* Intrinsic mechanical behavior of femoral cortical bone in young, osteoporotic and bisphosphonate-treated individuals in low-and high energy fracture conditions [J]. *Sci Rep*, 2016, DOI: 10.1038/srep21072.
- [16] YU Z, WANG G, TANG T, *et al.* Long-term effects of ovariectomy on the properties of bone in goats [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5): 1967-1973.
- [17] 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 [J]. *Med Eng Phys*, 2008, 30(9): 1112-1118.
- [18] PATSCH JM, BURGHARDT AJ, YAP SP, *et al.* Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(2): 313-324.
- [19] ZHU TY, GRIFFITH JF, QIN L, *et al.* Cortical thinning and progressive cortical porosity in female patients with systemic lupus erythematosus on long-term glucocorticoids: A 2-year case-control study [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(6): 1759-1771.
- [20] WACHTER NJ, KRISCHAK GD, MENTZEL M, *et al.* Correlation of bone mineral density with strength and microstructural parameters of cortical bone in vitro [J]. *Bone*, 2002, 31(1): 90-95.
- [21] TONG X, BURTON IS, ISAKSSON H, *et al.* Cortical bone histomorphometry in male femoral neck: The investigation of age-association and regional differences [J]. *Calcif Tissue Int*, 2015, 94(4): 295-306.
- [22] BARBOUR KE, ZMUDA JM, STROTMEYER ES, *et al.* Correlates of trabecular and cortical volumetric bone mineral density of the radius and tibia in older men: The osteoporotic fractures in men study [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(5): 1017-1028.
- [23] PATSCH JM, BURGHARDT AJ, KAZAKIA G, *et al.* Non-invasive imaging of bone microarchitecture [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1240: 77-87.
- [24] 丁海, 朱振安, 薛晶, 等. 骨质疏松症对松质骨骨小梁应力与微损伤关系的影响 [J]. *医用生物力学*, 2015, 30(1): 68-73.
- [25] DING H, ZHU ZA, XUE J, *et al.* Influences of osteoporosis on relationship between trabecular stress and micro-damage [J]. *J Med Biomech*, 2015, 30(1): 68-73.
- [25] HU S, LI J, LIU L, *et al.* Micro/nanostructures and mechanical properties of trabecular bone in ovariectomized rats [J]. *Int J Endocrinol*, 2015, DOI: 10.1155/

- 2015/252503.
- [26] SHIN YH, CHO DC, YU SH, *et al.* Histomorphometric analysis of the spine and femur in ovariectomized rats using micro-computed tomographic scan [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2012, 52(1): 1-6.
- [27] HSU PY, TSAI MT, WANG SP, *et al.* Cortical bone morphological and trabecular bone microarchitectural changes in the mandible and femoral neck of ovariectomized rats [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0154367.
- [28] TURNER CH. Bone strength: Current concepts [J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1068: 429-446.
- [29] CURREY J. Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone [J]. Osteop Int, 2003, 14 (Suppl 5): S29-36.
- [30] TOBON-VELASCO JC, CUEVAS E, TORRES-RAMOS MA. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF- κ B pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2014, 13(9): 1615-1626.
- [31] DONG XN, QIN A, XU J, *et al.* *In situ* accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs) in bone matrix and its correlation with osteoclastic bone resorption [J]. Bone, 2011, 49(2): 174-183.
- [32] SAITO M, MARUMO K, KIDA Y, *et al.* Changes in the contents of enzymatic immature, mature, and non-enzymatic senescent cross-links of collagen after once-weekly treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months contribute to improvement of bone strength in ovariectomized monkeys [J]. Osteoporos Int, 2011, 22(8): 2373-2383.
- [33] WILLETT TL, PASQUALE J, GRYNPAS MD. Collagen modifications in postmenopausal osteoporosis: Advanced glycation endproducts may affect bone volume, structure and quality [J]. Curr Osteoporos Rep, 2014, 12(3): 329-337.