

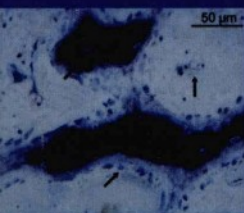
Radiology of Osteoporosis

2nd Revised Edition

骨质疏松症影像学

原 著 S.Grampp
主 审 程晓光
主 译 白荣杰

· 第 2 版 ·



 Springer



人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

Radiology of Osteoporosis

2nd Revised Edition

骨质疏松症影像学

·第2版·

▶ 策划编辑 白琳 孟凡辉

▶ 封面设计 龙岩

▶ 销售分类 影像学·骨科学

ISBN 978-7-5091-4466-4



9 787509 144664 >

定价：98.00元

骨质疏松症影像学

Radiology of Osteoporosis

2nd Revised Edition

(第2版)

原著 S. Grampp

主审 程晓光



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北京



图书在版编目 (CIP) 数据

骨质疏松症影像学 / (澳) 格兰普 (Grampp, S.) 原著; 白荣杰主译. --北京: 人民军医出版社, 2011.1

ISBN 978-7-5091-4466-4

I. ①骨... II. ①格...②白... III. ①骨质疏松—影像诊断 IV. ①R681.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 252188 号


Translation from the English language edition:
Radiology of Osteoporosis edited by S. Grampp
Copyright © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008
Springer-Verlag is a part of Springer Science+Business Media, Inc.
All rights reserved

著作权合同登记号: 图字 军 -2010-005 号

策划编辑: 白琳 文字编辑: 刘新瑞 责任审读: 吴然
出版人: 石虹
出版发行: 人民军医出版社 经销: 新华书店
通信地址: 北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编: 100036
质量反馈电话: (010) 51927290, (010) 51927283
邮购电话: (010) 51927252
策划编辑电话: (010) 51927300-8167
网址: www.pmmp.com.cn

印刷: 北京天宇星印刷厂 装订: 恒兴印装有限公司
开本: 787mm × 1092mm 1/16
印张: 18.25 字数: 443 千字
版、印次: 2011 年 1 月第 2 版第 1 次印刷
印数: 0001 ~ 2000
定价: 98.00 元

版权所有 侵权必究
购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换



主译简介



程晓光，安徽绩溪人，北京积水潭医院放射科主任医师、副主任。国际骨骼学会（International Skeletal Society, ISS）会员，北美放射学会（RSNA）会员，中华医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会全国委员，中华放射学分会青年委员。

自1984年开始一直从事影像诊断工作，尤其在骨关节影像诊断方面具有丰富的临床经验。1994年赴比利时鲁汶大学留学，师从Jan Dequeker教授，于1997年获博士学位。同年底转美国加州大学旧金山分校放射科师从Harry Genant教授，做博士后研究。长期从事骨质疏松症和骨关节影像相关研究，参加多项国际合作项目，在国际核心期刊上发表论文20余篇，其中第一作者10余篇，其骨质疏松症研究成果获得国内外同行的认可。



白菜杰，黑龙江人，北京积水潭医院放射科主任医师，副教授，医学影像专业硕士研究生导师。教育部专家信息系统医学影像学专业专家，北京市科委生物医药专业专家组专家，北京市卫生局社区卫生服务岗位培训专家组专家，《中华放射学杂志》和《中国医学影像技术杂志》审稿人。

主要从事医学影像诊断工作，在各系统影像诊断方面有着丰富的临床和科研经验，尤其擅长骨关节肌肉系统和胸部的影像诊断及基础研究工作，并取得突破性进展。近年来，在国内外专业核心期刊共发表论文30余篇，参编著作3部。现承担北京市自然科学基金资助项目和北京市卫生局“十百千”中百层次人才资助项目，均为项目第一负责人。

中华医学影像学
PDG

编著者名单

Stephan Grampp, MD

大学讲师

Dr.Grampp 和 Dr.Henk OEG

安森格鲁贝尔大街 23

2000 施托克罗

奥地利

Judith E.Adams, MBBS, FRCR, FRCP

Reinhard Barkmann, PHD

Peter M.Bernecker, MD

Daniele Diacinti, MD

Klaus Engelke, PHD

Harry K.Genant, MD

Reinhard Gruber, PhD

Giuseppe Guglielmi, MD

Gerold Holzer, MD

Herwig Imhof, MD

Michael Jergas, MD

Christian Krestan, MD

Thomas M.Link, MD

Meinrad Peterlik, MD, PhD

Peter Pietschmann, MD

Sven Prevrhal, PhD

Heinrich Resch, MD

Cornelis van Kuijk, MD, PhD

Rick R.van Rijn, MD, PhD



内容提要

本书为 Springer 出版公司著名的《医学影像·诊断》系列中的一种，全面介绍了骨质疏松症的病理生理、可能引起骨质疏松症的病理改变、骨质疏松症的影像学表现及相应治疗。全书重点介绍了骨质疏松症的各种影像学检查方法，包括双能 X 线吸收测量法、椎体形态测量法、脊柱定量、外周定量 CT、定量超声、磁共振影像，以及使用高分辨率影像技术的结构分析和骨密度测定法在临床的应用。本书图文并茂，最后还附有 21 个病例和题目索引，便于读者查找与应用。本书权威性高、实用性强，适合医学影像科医师、科研人员 and 研究生学习参考。



译者前言

骨质疏松症作为最常见的代谢性骨病，是公认的“悄无声息的流行病”，以“骨骼强度下降，骨折风险增加”为特征，被医学界排在与高血压、动脉硬化、糖尿病、肿瘤等疾病的同等重要的位置上，是当前的5大疾病之一。随着我国进入老年化社会，骨质疏松症的发病率呈上升趋势。骨质疏松及其所引起的骨折对个体健康和整个社会都有着极大的危害。

随着医学科学的日新月异，骨质疏松症的诊断和治疗手段也在逐步发展：诊断方面，从早期的单一的骨密度测量方法，到现在的综合影像评价方法，包括传统X线片、单/双能X线吸收检测法、定量CT、定量超声以及磁共振成像技术；治疗方面，从单一的药物治理发展到现在的综合治疗，即可对骨质疏松症患者做到早期诊断、早期治疗、重在预防的治疗模式。本书主编S. Grampp教授是世界享有盛誉的骨质疏松影像专家，由Springer出版社出版的《骨质疏松症影像学》是他的重要力作，第1版在业界反应良好，4年之后又推出了第2版。我们看到第2版对骨质疏松的病理生理基础、诊断治疗的进展和最新研究成果进行了更新，特别对新的诊断技术的注意事项、可行性、费用、代价及患者的认可进行了阐述。相信本书的内容能够更好地帮助临床医师更好地理解骨质疏松的病理基础和相关的临床表现联系，并确定诊断治疗方案。书中还有针对性地列举了各种病例，指出了每个病例处理应该注意的问题和解决方法。本书是影像科、骨科、内分泌科等与骨质疏松症相关科室的医师值得借鉴的参考书。

本书译者希望通过本书的出版，能够和国内的同道们就骨质疏松症影像的问题进行更深入的交流。衷心期望大家对本书的翻译和学术内容进行批评指正。在此也对所有参加翻译和审校的专家、同仁表示衷心的感谢！

北京积水潭医院放射科

白荣杰博士

PDG

序

非常荣幸为第2版骨质疏松症影像学作序。

本书在第1版发行后仅4年就推出第2版，表明广大影像医师及相关医学学科的医师对骨质疏松症及其并发症的诊断和治疗十分关注。

本书最大的特色就是囊括了有关骨质疏松症的各方面内容，其中也涉及其形态和功能。

主编 S. Grampp 教授及本书的作者们都具有杰出的资质和高超的专业水平，这是本书内容丰富并能保持与时俱进的坚实基础。

我相信这本书能再次引起影像科医师和所有其他相关学科的临床医学专家的浓厚兴趣，此书将会像第1版那样成功。

Albert L. Baert



前 言

临床医生普遍有着这样的共识，对健康个体进行的骨矿密度测量是评估骨折风险和骨骼状况的唯一方法。对于存在危险因素的患者，骨矿密度的测量实际上就是对骨折风险的评估。相对于每一种测量方法及测量部位，都有大量的科学数据来反映骨密度和骨质量减少与骨折风险增加之间的相关性。

事实上，在大多数骨科的临床工作中，本书提供的所有的检测技术都可以提供有价值的信息，而这些信息是无法通过其他方法得到的。

任何检测方法应用于临床都需要经得起实践的考验，包括它的可行性、费用、代价、时间及付出的努力，当然也包括患者的认可。

我们编写这本书的目的拟通过对矿物质领域科学知识的介绍，进一步指导临床工作，并真心地希望这本书能给日常的临床工作带来帮助。

由于第 1 版的成功，我们决定修订再版，力图增加最新的临床和科学信息 [由于第 1 版发行量非常大，所以我们有信心再次取得成功。我们并不祈求该书在书店获得如某些历史事件，就像西元 532 年（拜占庭）的 Nike 叛乱、哈利·波特的疯狂（欧洲，21 世纪初）或者 Cavalli 时装的致命诱惑（2007 中欧——如果你是男性并对此一无所知，你可以询问一下女性和知情者）一样的家喻户晓，但是，编者仍然希望该书获得成功]。

在骨质疏松症领域学识丰富并成绩斐然的本书编者们，对于你们的努力和贡献，我在此表示深深的感谢！

Stephan Grampp



目 录

- 第 1 章 骨的发育、塑形及修复 /1
- 第 2 章 骨病理生理学与骨老化 /29
- 第 3 章 类风湿关节炎和其他疾病的病理生理学 /51
- 第 4 章 治疗方法及药物作用机制 /63
- 第 5 章 外科手术 /83
- 第 6 章 骨质疏松症的影像学表现 /93
- 第 7 章 双能 X 线吸收检测法 /123
- 第 8 章 脊椎形态测量 /147
- 第 9 章 脊柱定量 CT /161
- 第 10 章 外周定量 CT /169
- 第 11 章 超声定量分析 /195
- 第 12 章 磁共振影像 /207
- 第 13 章 采用高分辨率影像技术做结构分析 /219
- 第 14 章 骨密度测量临床应用 /231
- 第 15 章 病例分析 /241
- 主题索引 /276



骨的发育、塑形及修复

第一节 绪论

骨是一种特殊的矿化结缔组织,由胚胎期及出生后代谢旺盛的多种类型细胞组成。在成人,上述细胞用来维持骨结构及功能的完整,并完成骨损伤后的修复过程。骨不仅具有很强的硬度及稳定性,而且还具有一定的弹性,同时还是人体钙及无机磷酸盐最重要的储存库。骨质疏松症是一种全身性疾病,主要表现为骨强度及稳定性的下降,从而不能维持正常的功能或抵抗轻微的创伤。在妇女绝经后的第1个10年内,将会丢失20%~30%的骨小梁及5%~10%的骨皮质,大量的骨质丢失与短暂的时间是不成比例的。在随后的漫长时间里,不论男性女性均会丢失20%~30%的骨小梁及骨皮质。流行病学数据显示,在人的一生中,白种人女性髋关节骨折的概率为17%,而白种人男性为6%(Cumroings和Melton,2002年;Melton,1995年)。随着医疗水平的进步和教育程度的提高,人类的平均寿命也逐渐延长,然而像骨质疏松症这类年龄相关性疾病的患病危险也会增加。另一方面,诊断骨质疏松症及改变疾病进展的方法也在不断进步,并且可以帮助降低骨折危险的新型有效的药物也正在研发之中(Delmas,2002年;Rodan和Martin,2000年)。随着对骨发育、塑形、修复过程中遗传和分子调节机制及骨质疏松症病理生理学了解的不断增加,使患者护理的改善成为可能。本书的目的是更新骨生物学的基本观点,即骨细胞在骨的发育、塑形、修复过程中的协调运作。下文将概述骨基质的结构及细胞组成,并主要叙述控制骨细胞分化及活动的遗传分子机制。本章将为如下几部分打下科学基础:年龄相关性的骨丢失(第2章),与骨丢失相关的慢性炎症(第3章),骨质疏松症目前的治疗方法(第4章)。

第二节 结构、细胞及基质

一、结构组成及骨强度的参数

在结构水平，骨有两种不同形式：骨皮质或称骨密质，比如长骨的骨干，骨皮质为骨髓腔提供保护。骨小梁，又称网状骨或骨松质，位于长骨端骨髓的位置，并组成了大部分脊椎骨。中轴骨有大约 20% 为骨小梁。骨小梁的孔隙率为 50% ~ 90%，而骨皮质接近 10% (Sikavtsas 等, 2001 年)。骨小梁的表面体积系数与其代谢功能相关，而骨皮质的功能主要为结构和保护。

外层骨通过骨外膜与周围软组织相接触，内层骨内衬骨内膜，与髓腔相接触。骨内膜及骨外膜均为层状结缔组织。生发层直接与矿化结构接触，并使间质细胞具有分化为软骨细胞或骨细胞的潜能。

骨小梁和骨皮质由相同的微结构成分组成：细胞、有机物基质、无机结晶物基质及可溶因子。在成人，骨的钙化基质由多层特殊的胶原纤维叠加而成，因此形成了典型的板层骨结构。在扁骨及骨小梁结构表面，板层骨以同心圆样围绕血管和神经，且各板层之间相互平行。板层骨、血管和神经组成了哈弗斯系统，即骨单位。哈弗斯管通过福尔克曼管（穿通管）连接骨内、外膜。成人骨的血流量为 200 ~ 400 ml/min，说明骨含有丰富的血管。

在某些情况下，新骨需要快速地形成，如幼儿期骨骼生长、骨再生或特殊的代谢性骨病时。此时，板层骨被编织骨（纤维骨）代替，后者的胶原纤维排列是无序的，而且骨盐沉积的程度也相对较低。编织骨也会塑形成机械性能较好的板层骨。这些结构要素的形成和塑形及修复需要成骨细胞、骨细胞、衬细胞及破骨细胞等细胞的协调运作 (Baron, 1993 年; Marks, 2002 年; Schenk 和 Humziker, 1994 年)。

骨的强度是由骨量、几何结构、材料特点及微结构等参数决定的。约 50% 的老年人骨强度的降低可用骨量来解释。骨皮质的直径是骨几何结构的参数。材料特点由骨基质信号复合物的正确合成及矿化晶体调节。骨小梁的直径及其水平和垂直的排列关系共同决定了骨的强度 (Paris 等, 2000; Riggs 和 Parfitt, 2005 年)。

二、骨细胞

骨细胞是存在于编织骨及板层骨矿化基质内的细胞，它们形成于成骨细胞分化的最后阶段，并陷入其矿化基质内。骨细胞位于小而独立的腔隙内，但可以通过伸出的细胞质与相邻的细胞联系，从而形成一个密集的小管网。上述结构可以直接和邻近的骨细胞、衬细胞及骨表面的成骨细胞相联系。这个网络运输营养物质及氧气，并能控制其弥散的距离，此距离约为 100 μm ，相当于小梁结构壁的厚度或骨单位外层直径的厚度。根据 Wolff 定律，骨通过重塑来修复骨基质内微结构的改变以适应功能负荷，而骨细胞则是上述过程中的信号传感器 (Frost, 2004 年)。雌二醇、糖皮质激素等激素水平改变会影响骨细胞的生存率。骨细胞不但形成了骨骼系统里的网络，而且其残留的代谢活动会对骨的转归过程产生影响。

成骨细胞是一种间质细胞，位于负责新骨形成的矿化基质表面，成骨细胞可以合成和调节细胞外基质矿物质的沉积 (图 1-1)。在新骨形成的部位，有 100 ~ 400 成骨细胞组成致密的单细胞层。成骨细胞内可以看到突出的高尔基复合体及分化良好的粗面内质网。成骨细胞

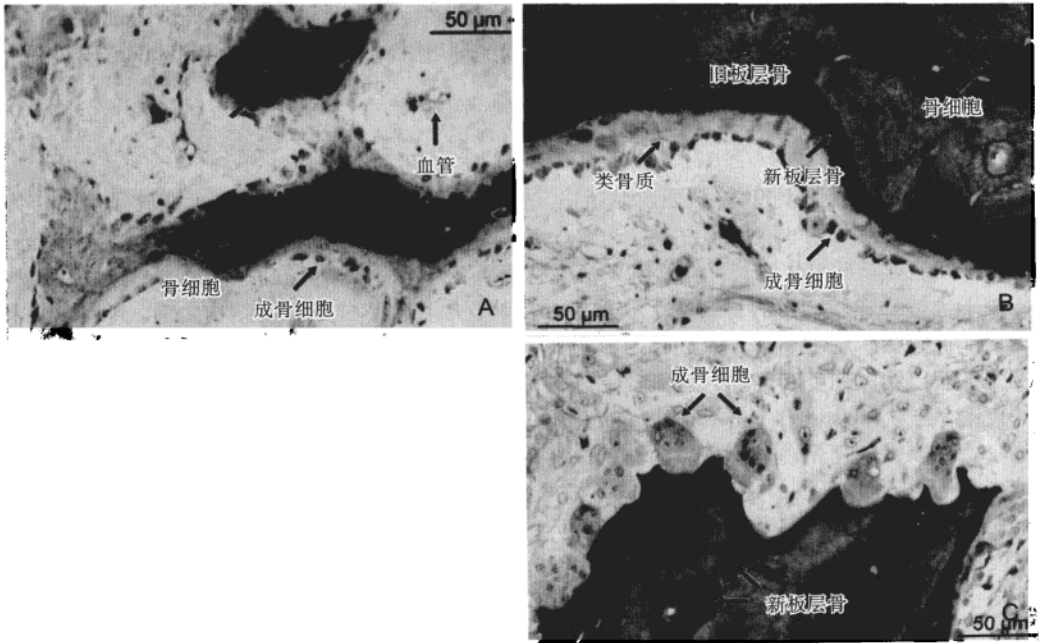


图 1-1 编织骨、成骨细胞和骨细胞及破骨细胞

A. 编织骨(纤维骨)在血管丰富的肉芽组织中形成连接体及支持脊。成骨细胞的来源尚不清楚,可能来源于血管外皮细胞和血液。编织骨为深蓝色; B. 成骨细胞位于骨间质内,被覆于类骨质即骨前体表面。类骨质厚度约为 $10\mu\text{m}$ 。成骨细胞形成了一条线。骨细胞在矿化基质内形成网络,可以感知骨塑形的信号。少量新矿化的骨较旧骨染色深,为深紫色; C. 破骨细胞是造血系多核细胞,也是唯一重吸收骨的细胞。破骨细胞黏附于矿化的骨基质,形成封闭区。骨基质的重吸收是低 pH、组织蛋白酶 K、金属蛋白酶 9 共同作用的结果。氢离子 ATP 酶与碳酸酐酶 II 作用,催化二氧化碳水解成碳酸

主要分泌 I 型胶原蛋白和大量的其他非胶原蛋白。未矿化的那层骨基质称为类骨质,它是矿物质沉积启动及增殖的模板。在骨的发育及再生早期,与矿化的肥大软骨细胞类似,成骨细胞的基质小泡相互挤压形成编织骨(Anderson 等, 2005 年)。成骨细胞生成的板层骨被覆于编织骨前体上,每天 $1\sim 2\text{mm}$ 。类骨质的平均厚度为 $10\mu\text{m}$,说明板层骨矿化的时间为 10 d 左右(Schenk, 1994 年)。在完成基质形成活动后,成骨细胞发生凋亡,最终分化为骨细胞或者以非激活形式存在于骨表面,即衬细胞(Marks, 2002 年)。此外,骨内膜的成骨细胞为造血干细胞分化提供了适宜的微环境。

破骨细胞为多核细胞,每个破骨细胞含有 $3\sim 30$ 个细胞核,它是唯一的骨重吸收细胞。破骨细胞内含有大量的溶酶体、线粒体及巨大的高尔基复合体。破骨细胞位于骨表面的 Howship 陷窝(重吸收陷窝)内。在通常情况下,破骨细胞很难在骨内找到,每立方微米只有 $2\sim 3$ 个。但是在骨代谢活跃的部位可以发现大量的破骨细胞,如正在生长的骨的干骺端及女性绝经后骨质疏松症的骨小梁里。激活的破骨细胞区别于多核巨细胞的特点是:破骨细胞边缘不规则,周围被无细胞器的区域包绕,称为封闭区。通过边缘不规则像手指一样的结构,破骨细胞可以分泌多种蛋白水解酶,包括组织蛋白酶 K、金属蛋白酶 9 及氢离子。破骨细胞

的 pH 约为 4.5, 这种酸性环境为羟磷酸盐的移动及蛋白水解酶降解骨基质提供了最适宜的环境。降解后的基质产物通过胞吐作用释放到周围的环境 (Marks 2002 年, Roodman 1996 年, Salo 等, 1997 年; Temelbaum 2000 年)。

三、有机基质

有机基质包括大约 90% I 型胶原蛋白, 其余 10% 为非胶原复合物。I 型胶原蛋白作为结构要素可以使其他非胶原蛋白连接起来。I 型胶原蛋白包括两个 α_1 链和一个 α_2 链, 它们拥有共同的氨基酸重复序列 (即 Gly-X-Y)。X 表示脯氨酸残基, Y 在大多数情况为羟脯氨酸, Y 对于维持三螺旋结构的稳定性十分重要。在前胶原聚集形成三螺旋结构之前, N- 和 C- 末端前肽被蛋白水解酶裂解, 生成骨形成的代谢标志。单独的三螺旋结构通过共价键结合。相应的裂解产物, 如吡啶诺林、脱氧吡啶诺林、未完全裂解的 N- 和 C- 端的端肽, 是骨重吸收的代谢标志 (Rossert 和 De crombrughe, 2002 年; Swaminathan, 2001 年)。

蛋白多糖和糖蛋白是骨基质的非胶原复合物。蛋白多糖是巨大的多分子复合物, 由黏多糖 (GAGs) 和核心蛋白共价结合而成。根据连接核心蛋白的不同, 其名称也不相同, 如核心蛋白多糖、二聚糖、多聚糖和纤维调节素。每一种黏多糖, 如硫酸软骨素、硫酸肝素, 均由重复的包括硫酸氨基酸糖的二聚糖组成。蛋白多糖不仅为蛋白纤维提供锚定点, 还为生长因子提供了结合位点 (Robey, 2002 年)。二聚糖基因缺失的小鼠会表现出骨生长速度减慢及骨量减少等特点 (Xu 等, 1998 年)。

糖蛋白产生于成骨细胞成熟的各个阶段, 是翻译后的修饰蛋白, 其 N- 或 C- 有寡糖连接。血小板凝集素、纤维连接素、骨桥蛋白及涎蛋白均为含有 RGD (Arg-Gly-Asp) 序列的糖蛋白, 它们组成了整联蛋白家族细胞膜受体的连接域。骨钙素及基质中的 Gla 蛋白 (γ -羧基谷氨酸) 共有的特点为均含有多个对钙离子有高亲和力的 γ -羧基谷氨酸残基。与野生型小鼠比较, 缺少骨钙素的小鼠具有很高的骨量 (Ducy 等, 1996 年)。基质中缺乏 γ -羧基谷氨酸的小鼠在出生时表现正常, 但随着生长其动脉会严重钙化 (Luo 等, 1997 年)。由此可知糖蛋白对基质矿化有影响。碱性磷酸酶和骨钙素是细胞外蛋白, 它们既不含有 RGD 序列, 也不含有 γ -羧基谷氨酸组。缺失非特异性碱性磷酸酶基因的小鼠说明这个酶在骨塑形骨盐沉积时发挥着重要的作用 (Narisawa 等, 1997 年; Waymire 等, 1995 年)。

基质分子的基因表达与成骨分化的不同阶段相关 (Stein 和 Lian, 1993 年)。细胞外基质也是一个很重要的生长因子的储存库, 并在骨的塑形过程中发挥着重要作用 (Robey, 2002 年)。

第三节 骨的发育、塑形及修复

一、骨的发育

骨骼包括 200 多块位置、形态不同的骨头。骨骼的发育主要是以下两个元素相互协调的特殊而短暂的过程: 模式发育和分化。模式发育是决定骨骼形状、大小、位置的过程。分化包括多个步骤: 控制成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞的基因翻译过程被激活, 并产生信号, 间充质干细胞接受此信号。

骨骼的发育分为膜内成骨及软骨内成骨。膜内成骨起始于间充质干细胞分化为骨样成骨细胞，扁骨、颅骨、部分面骨、部分下颌骨和锁骨为膜内化骨，中轴骨的生长也是膜内化骨。成骨细胞来源于骨外膜新骨沉积的外表面，同时旧骨也被骨内膜的破骨细胞重吸收。骨领和上述例子一样，也是膜内化骨。

骨是由软骨内成骨形成的，同时它也是关节的组成部分，因此骨要承受重量负荷。在软骨内成骨的过程中，间充质干细胞浓缩形成牙基，牙基预示着未来骨骼的结构。间充质干细胞可以分化为软骨系细胞，软骨系细胞的特点是表达Ⅱ型胶原蛋白及聚集蛋白聚糖。软骨细胞要经过增殖的过程，然后分化为预肥大或肥大的软骨细胞。肥大的软骨细胞在其凋亡之前，可以表达X型胶原蛋白，产生钙化基质。软骨内骨化和膜内骨化两者之间是有功能联系的。矿化的骨领直接来自于软骨牙基周围的间充质细胞。肥大的软骨细胞可以释放血管生成因子，从而引导源于骨领的血管、成骨细胞及破骨细胞向其侵蚀。肥大的软骨细胞产生的钙化基质形成新骨，成熟的成骨细胞沉积于新骨及破骨细胞挖出的窄腔隙里。破骨细胞与破骨细胞相似，它可以重吸收肥大的软骨细胞产生的矿化基质。在生长板的部位也是软骨内化骨，它可以是骨在骨骺处纵向延长。在软骨内化骨的过程中，所有矿化的软骨结构都被新骨所代替。骨结构对功能的适应称为骨的形成，在骨形成的过程中，骨的形态会发生改变。成骨细胞和破骨细胞的协调运作维持了骨的完整性，称为骨的重塑。

发育成颅面骨的间充质干细胞来源于颅神经管，发育为中轴骨和四肢骨的干细胞分别来源于体节和中胚层旁板。成骨不全是由模式基因突变引起的。骨的来源不同，当负责骨生长和分化的基因突变时就会发生骨软骨发育不良。(Karsenty 和 Wagner, 2002 年; Kronenberg, 2003 年; Zelzer 和 Olsen, 2003 年)

二、骨的重塑

在骨停止生长后，为维持其结构和功能的完整性，每 10 年就会完全更新一次。骨的重塑是负责成骨的成骨细胞和负责重吸收骨的破骨细胞协调运作的结果。成骨细胞和破骨细胞相互作用于一个称为基本多细胞单位 (BMU) 的空间结构。BMU 存在于骨皮质及其类似物内，骨结构单位存在于骨小梁内。在骨的形成及重塑过程中，BMU 是骨发育及生长的基本功能单位。BMU 的组织学结构是破骨细胞在骨小梁上挖出的重吸收陷窝。重吸收的过程需要 2 ~ 4 周。我们猜测：由骨基质和破骨细胞释放的生长因子引导来源于血管的间充质干细胞，使其分化为功能性成骨细胞 (Martin 和 Sim 2005 年)。成骨细胞将类骨质沉积于之前的陷窝处并矿化，这个过程需要 4 ~ 6 个月。在骨皮质，重吸收管内仍然由板层骨填充，并且血管仍然位于其中央。终产物为第二骨单元。BMU 长约 2 ~ 3 mm，直径为 200 ~ 250 μm ，其中有 50 ~ 80 μm 为血管管道，而骨小梁管的平均深度为 50 μm 。由此可推知，成人骨骼约有 100 万个 BMU。BMU 的寿命为 6 ~ 9 个月，比成骨细胞和破骨细胞长很多。因此，为了取代旧的细胞，它们各自的祖细胞必须动员起来并分化为成熟细胞。干细胞潜在的来源为位于每一个 BMU 中心的血管。成骨细胞干细胞可以来源于被覆在血管外层基膜的外周细胞或单核细胞亚群 (Doherty 等, 1998 年; Eghbali-Fatourech 等, 2005 年)。破骨细胞来源于单核细胞系，后者可以接受内皮细胞表达的黏附分子的特殊密码区 (Manolagas, 2000 年; Parfitt, 1998 年, 2000 年, 2002 年)。

BMU 内成骨细胞及破骨细胞的产生、生长及死亡可以帮助我们从根本上了解骨疾病的病理生理学,如骨质疏松症 (Manolagas 2000 年)。成骨细胞、破骨细胞和它们的干细胞暴露于许多可以调节骨重塑的全身性激素及局部因子中。全身激素通过血管进入 BMU,并通过自分泌及旁分泌的形式释放局部因子。局部和全身的因子在某一特定时刻可以影响 BMU 激活的频率,从而决定 BMU 的数量并调节每一个 BMU 中细胞的平衡。某些药物可以使骨丢失,比如糖皮质激素和通过调节骨重塑平衡的骨质疏松症的物理治疗。二磷酸盐化合物疗法可以降低骨重建的速度。比如在更年期后的骨质疏松症,通过降低 BMU 的激活频率和平均寿命,降低破骨细胞的激活,来降低骨重建的速度。双磷酸脂、阿伦膦酸盐可以使 BMU 的激活频率降低 87%,从而使成骨细胞有更多的时间重建之前被挖出的重吸收陷窝,对重塑平衡有积极的作用 (Chavassieux 等, 1997 年)。重吸收的参数降低约 40% ~ 60% 可以反映出骨重塑低 (Delmas 等, 2000 年)。应用二磷酸盐化合物疗法,成骨细胞生成的骨皮质具有高的矿化结构和低的孔隙率,并增加了骨质疏松症的骨强度 (Roschger 等, 2001 年)。骨质疏松症者的骨的机械特点就是 BMU 数量的减少。

另一个治疗骨质疏松症的方法是注射甲状旁腺激素 (PTH),使骨的形成大于骨的重吸收,这种作用可维持 6 个月。骨量在此之后还会继续增长。PTH 疗法增加了 BMU 的激活频率,并对骨的重塑产生积极的影响。积极的骨重塑与激活的成骨细胞数量的增加有关,表明骨皮质及骨小梁有异常的矿化 (Misof 等, 2003 年) 及成骨细胞凋亡的减少 (Jilka 等, 1999 年)。与之相比,糖皮质激素疗法与骨细胞的高凋亡率和成骨细胞病理性骨丢失相关 (Manolagas, 2000 年)。氟化钠通过影响骨嵴结构而增加骨量。骨质疏松症患者患骨折的风险并未增加,表明骨强度不仅与骨的重塑有关,而且还取决于骨的纳米结构 (Meunier 等, 1998 年)。骨的重塑不仅影响骨量,而且还影响骨的几何结构、材料特性及微观结构,而这些均为骨能否承受骨折的参数。骨质疏松症疗法可以改变骨的重塑及骨的质量 (Riggs 和 Parfitt, 2005 年)。

目前关于骨重吸收和骨形成的治疗方法均基于如下的机制:在骨的重吸收过程中,成骨细胞产生的生长因子被释放到骨基质中。骨源性细胞对生长因子及破骨细胞表达的旁分泌因子产生反应,然后激活骨的形成 (Martin 和 Sim, 2005 年)。破骨细胞的形成需要和成骨细胞、基质细胞密切接触。骨的形成和重吸收之间的密切关系说明了无论哪种类型的细胞都受限于 BMU 的原因。

什么是骨重塑的起始信号,什么是新 BMU 的开始?骨细胞被认为是感受器,可以感受到出现于骨功能负荷的小管系统中间质液流动率的改变。骨细胞与成骨细胞、衬细胞相连,所以建立新 BMU 的需要随即就可以传到骨表面。一旦小管网结构被如下因素破坏,如微小骨折、外科介入治疗或循环分子(如糖皮质激素),骨细胞就会死亡。骨细胞可能会释放信号给衬细胞,抑制成骨破骨发生。当小管网被破坏时,上述现象就会消失。衬细胞可以表达胶原酶,并消化细胞外基质,分离矿化结构,允许成骨破骨的发生。衬细胞还可以收缩以留出位置来形成新的 BMU,并可能表达因子吸引破骨干细胞并激活其分化 (Knothe Tate 等, 2004 年; Manolagas, 2000 年; Nijweide, 2002 年)。

三、骨的塑形

骨具有塑形而不留瘢痕的内在能力。除了早期与炎性反应有关，骨塑形的基本机制与骨发育的过程相似。在骨损伤的即刻，骨血管的破坏就引起血栓的形成，临时的富含纤维的细胞外基质填充于缺损部位。骨的破坏包括骨折、外科重建、补牙、整形假体置入术或拔牙。聚集的血小板和移入的中性粒细胞、巨噬细胞提供了生长因子的来源，如血小板生长因子 (PDGF)、血管内皮生长因子 (VEGF)、成纤维细胞生长因子 (bFGF) 和大量其他的具有生物活性的分子。这些因子作用于间充质干细胞，激活其成骨破骨潜能。血管长入血栓的过程称为血管再生 (Carmeliet, 2000 年; Risau, 1997 年)。与前者相似，来源于骨髓的内皮干细胞通过血液的流动转移到血管形成的地方，这个过程称为血管生成 (Asahara 和 Kawamoto, 2004 年)。一旦血栓被富含血管的肉芽组织所代替，间充质干细胞分化为功能性成骨细胞的过程就开始了，在牙拔出及补牙的位置 (Caradaropoli 等, 2003 年) 就可以观察到上述现象 (Berglundh 等, 2003 年)。低氧压和不稳定的骨折，对间充质干细胞分化为软骨系细胞是有益的。稳定缺损部位的软骨组织，随后会被骨化的软骨所代替。板层骨同样会被覆于不成熟的编织骨和先前的骨上，还会被覆于假体或移植物的骨传导表面 (Barnes 等, 1994 年; Gerstenfeld 等, 2003 年; Schenk 和 Hunziker, 1994 年)。

骨的塑形还会牵涉骨的塑形及骨的重塑。这个机制基于机械扩建的传感及力的传导。机械力的改变会影响细胞内的信号。细胞内信号是由拉伸的细胞支架分子和压电潜能诱导产生的。压力和拉力不会超过微破坏的阈值，即接近 3 000 微应变，3 000 微应变代表比原来的骨长度缩短 0.3%。骨的塑形出现在约 1 000 微应变时 (Frost, 1994 年, 2004 年)。生物刺激，如脉冲电磁刺激和低强度脉冲超声波对骨的塑形具有积极影响 (Eisman, 2001 年; Fini 等, 2004 年)。其他治疗观念都是基于生长因子、细胞在骨的塑形中的应用。间充质细胞的生长和分化可以来源于天然的来源，比如自体的富含血小板的血浆 (Mark 等, 1998 年)，也可以来源于生物制剂，(如重组的 BMP-2 或 BMP-7)。这些都是用于治疗不易愈合的骨折和脊柱的融合 (Mont 等, 2004 年)。前列腺素受体 2 或前列腺素受体 4 的代谢产物可以激活骨的塑形 (Paralkar 等, 2003 年; Tanaka 等, 2004 年)。研究血小板生成因子是因为已知骨血管对于骨的塑形是必需的 (Ito 等, 2005 年; Murphy 等, 2004 年)。另一个促进骨塑形的方法是增加缺损部位及来自于自体的骨源性细胞，比如骨髓及抽取物及骨外膜 (Cancedda 等, 2003 年; Caplan 和 Bruder, 2001 年; Schmelzeisen 等, 2003 年)。基因疗法原则是以转染的细胞作为生物反应因子来延长生长因子的存活时间，但是这种方法还没有达到能应用于临床的程度 (Dai 等, 2004 年; Jadlowiec 等, 2003 年; Leach 和 Mooney, 2004 年)。

骨的发育、重塑和塑形基于如下相同的要素：间充质干细胞可以分化为成骨细胞或者软骨细胞，造血干细胞可以产生破骨细胞，局部因素可以吸引这些细胞并且控制它们的增殖和分化为成熟细胞，一个暂时的基质可以为这个动态的过程提供场所 (图 1-2)。在下一节将会解释控制骨细胞分化的基因及分子机制。

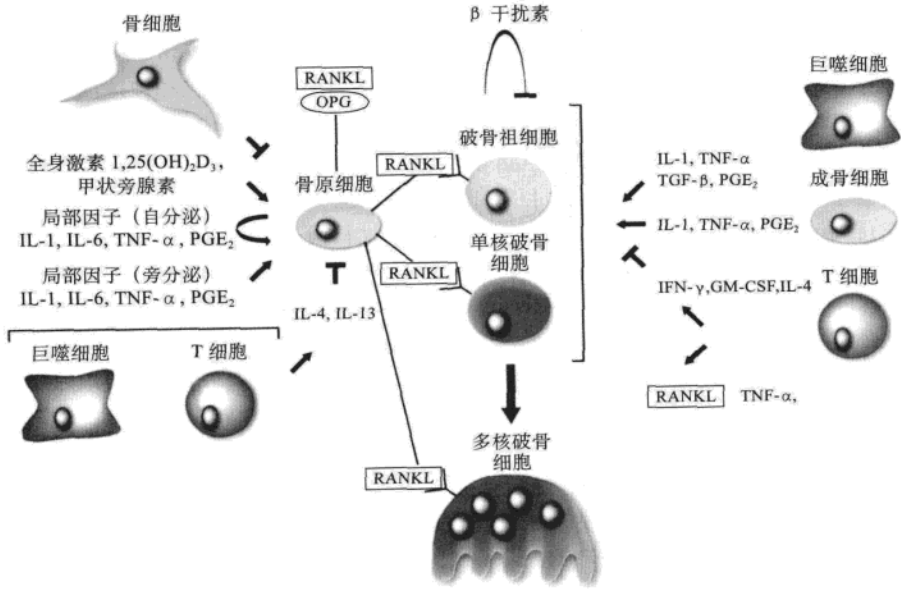


图 1-2 造血干细胞分化为高分化的特异性骨重吸收细胞即破骨细胞的过程，由直接或者间接的机制控制。间接的机制需要骨源系细胞的存在，在全身或自分泌、旁分泌机制的控制下，表达成骨破骨活动的关键因子 RANKL。OPG 可以与中性的 RANKL 结合，作为破骨活动的负性调节因子。直接机制是在许可范围内的 RANKL 可以激活成骨破骨活动。同样的，全身和局部的激素分泌可以调节这个过程。总而言之，成骨破骨过程是破骨细胞形成、激活和存活的一个高度控制的多步骤的过程。在病理情况下，如慢性炎症，可以促进这个过程，增加局部或全身的骨量。PTH，甲状旁腺素；IL，白介素；TNF，肿瘤坏死因子；PGE₂，前列腺素 E₂；IFN，干扰素；GM-CSF，核-巨噬细胞集落刺激因子；RANKL，人核因子 κ B 受体活化因子配基；OPG，骨保护素

第四节 发育和功能的调节机制

骨髓包括大量的间充质干细胞，它们可以分化为多种类型的细胞：成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞及肌细胞等。间充质干细胞分化为各种不同系的细胞是通过种系特异性的翻译因子密码决定的。在这些因子中，C/EBP α 、 β 、 γ (CCAAT-增强子连接蛋白) 和过氧化物酶增值激活受体- γ 决定脂肪形成。肌源性调节因子 (包括 MyoD、肌细胞生成素、肌源性因子 5 和肌源性调节因子 4) 和肌细胞增强因子 2 可以被识别并控制肌原细胞分化 (Harada 和 Rodan, 2003 年; Manolagas, 2000 年)。在下面我们重点讲解调节间充质干细胞分化为软骨系及骨系的过程，这个过程可能在骨的发育、重塑及修复过程中都存在。

一、软骨细胞的调节机制

转录因子 Sox-9 含有高迁移率组合的 DNA 连接蛋白域。在动物模型和人类基因研究中发现，在间充质干细胞过渡到软骨细胞的过程中及在骨骼牙基浓聚过程中均需要上述因子。在 Sox-5 和 Sox-6 基因被敲除的小鼠中，软骨细胞不能肥大，随后生长板的柱形构型也会受到

影响 (Karsenty 和 Wagner, 2002 年; Kronenberg, 2003 年; Provot 和 Schipani, 2005 年)。

基因研究进一步证明成纤维细胞生长因子 (FGF) -18 和 FGF 受体 -3 (FGFR-3) 会影响软骨细胞的增殖。由于基因敲除模型表现出大范围的软骨细胞增殖, 所以 FGFR-3 酪氨酸激酶受体的活性构成会影响肥大软骨细胞的缺失。在增殖的软骨细胞中, 软骨外膜产生的 FGF-18 和 FGFR-3 相连。FGF-18 基因敲除会有类似的结果, 亦可以见到大范围的软骨细胞增殖。上述研究说明 FGF-18 是 FGFR-3 的配体, FGF-18 可以抑制软骨细胞的增殖 (Karsenty 和 Wagner, 2002 年; Kronenberg, 2003 年; Provot 和 Schipani, 2005 年)。

PTHrP/Indian Hedgehog (Ihh) 的反馈调节环可以促进软骨细胞的增殖。在软骨细胞增殖的开始阶段, PTHrP 由关节周围的软骨外膜产生, 并促进软骨细胞增殖及预肥大软骨细胞的有丝分裂。随着与 PTHrP 距离的增加, 促有丝分裂活动减弱, 预肥大的软骨细胞开始发育。预肥大的软骨细胞是可溶性因子 Ihh 的主要来源, Ihh 可以刺激产生 PTHrP, 但机制尚不明确。Ihh 还可以直接促进软骨细胞的有丝分裂或通过 BMP 信号间接促进。因此, Ihh 可以调节 PTHrP 的表达, 控制软骨细胞增殖的范围及转换为预肥大软骨细胞的过程。缺失 Ihh 基因的小鼠会缺失骨领, 因为 Ihh 调节骨源性分化的主基因, 转录因子 Runx-2 (St-Jacques 等, 1999 年)。膜内化骨过程不需要 Ihh。浓聚的、预肥大的和肥大的软骨细胞可以表达 Runx-2。转录因子促进分化为肥大软骨细胞。如果某些生长板部位的肥大软骨细胞缺失功能性 Runx-2, 则它们不能矿化 (Karsenty 和 Wagner 2002 年, Kronenberg, 2003 年; Provot 和 Schipani, 2005 年)。

骨形态蛋白 (BMPs) 属于 TGF 超家族。BMPs 的功能是被非钙化的骨基质识别, 并诱导异位的软骨内化骨 (Urist, 1965 年)。在分子水平我们至少可以区分出 15 种 BMPs。在骨发育过程中, BMPs 可以在浓聚的间充质内 (BMP-5)、软骨外膜 (BMP-2、BMP-4、BMP-5、BMP-7) 和未来形成关节处表达, 并能生长和分化为分化因子 5 (GDF-5)。增殖的软骨细胞可以表达 BMP-7, 肥大的软骨细胞可以表达 BMP-2 和 BMP-6。总的来说, BMPs 可以促进软骨细胞的有丝分裂并对最终分化起负调节作用。BMPs 对骨生长和发育的重要性可以被基因敲除的小鼠进一步证明。缺乏 BMP-2、BMP-4 的小鼠死于宫内, 而缺乏 BMP-7 的小鼠在出生后不久死亡。许多报道均表明合并关节畸形的骨骼疾病都是由于 GDF-5 基因突变造成的 (Francis-West 等, 1999 年, Thomas 等, 1996 年, 1997 年)。BMPs 与丝氨酸或苏氨酸受体结合, 形成 IA 或 IB 型 BMP-受体, 它们都是含有 II 型受体的异二聚体。BMPRIA 通过控制软骨细胞增殖的速度, 继而影响软骨的形成和凋亡 (Zou 等, 1997 年)。在细胞外水平, BMPs 的生物活性由许多拮抗剂调节, 如 noggin、chordin、gremlin 和 follistatin, 其中 noggin、chordin 与 BMP-2 和 BMP-4 高亲和力结合。noggin 缺失的突变表明它对神经管、体节和软骨的形成有影响。成骨细胞系中 noggin 过度表达会导致骨小梁体积的减少和成骨功能的减弱 (Devlin 等, 2003 年; Wu 等, 2003 年)。小鼠模型说明 BMPs 和其受体的表达受控于软骨特异性基因 (Yu 等, 2005 年)。在生后骨折修复时, 可以看到 BMPs 及其相关受体的表达 (Onishi 等, 1998 年)。可以详见以下综述 (Canalis 等, 2003 年, Karsenty 和 Wagner, 2002 年, Kronenberg, 2003 年; Provot 和 Schipani, 2005 年; Reddi, 1998 年)。

一旦软骨细胞开始肥大, 它们就开始表达血管生成因子 VEGF, 对低氧诱导因子 -1 激活的转录产生反应。敲除 VEGF 因子的软骨细胞会导致血管侵入的延迟。破软骨细胞和破骨细胞可以高度表达基质金属蛋白酶 -9 (MMP-9), 从而影响矿化的细胞外基质释放 VEGF。有意思的是, Runx-2 通过调节 VEGF 的表达而影响血管侵入过程。VEGF 在骨折愈合过程中起着

很重的作用 (Carano 和 Filvaroff, 2003 年; Karsenty 和 Wagner, 2002 年; Kronenberg, 2003 年; Povot 和 Schipani 2005 年)。

关于生长激素胰岛素样生长因子 (IGF) 对软骨内化骨的调节机制相关内容, 笔者建议参考如下综述 (Olney, 2003 年; van der Eerden 等, 2003 年; Veldhuis 等, 2005 年)。

二、成骨细胞的调节机制

Runx-2 又被称为 CBFA-1/PEBP2a A/AML2, 为编码一组 runt 家族的转录因子, 此种转录因子的表达先于成骨细胞的出现。此位置的基因缺失突变会影响形成软骨结构, 但不影响骨结构产生 (Komori 等, 1997 年; Otto 等, 1997 年)。在小鼠和人类中, 我们可以看到 Runx-2 杂合变异, 这与锁骨及颅骨的发育不良有关, 如锁骨发育不良, 鼻骨、顶骨、顶间骨和上枕骨的延迟骨化 (Lee 等, 1997 年; Mundlos 等, 1997 年; Otto 等, 1997 年)。在成人, Runx-2 对成骨细胞的活性维持也是很重要的。转录因子对于增殖型软骨细胞转换为肥大型软骨细胞也起作用 (Kronenberg, 2003 年; Zelzer 和 Olsen, 2003 年)。Runx-2 的活性在转录后水平由别构蛋白短暂占据。在骨发育的早期, Runx-2 阳性的细胞中表达为基本的双螺旋转录因子。别构蛋白 C-端的区域与 Runx-2 的 runt 域的交互关系, 阻止了 DNA 的黏附和基因的激活 (Bialek 等, 2004 年)。Runx-2 的活性还受如下因子的调节: 辅助激活核心结合因子 β (CBF β)、Smads、Rb、MAP 激酶和辅助阻碍蛋白因子 (Kronenberg, 2004 年; Kundu 等, 2002 年; Yoshida 等, 2002 年)。BMPs 和 Ihh 也可以控制 Runx-2 (Ducy 等, 1997 年; St-Jacques 等, 1999 年)。另外, BMPs 和 Runx-2 与间充质细胞潜在支持成骨破骨活动有关 (Abe 等, 2000 年; Geoffroy 等, 2002 年; Hoshi 等, 1999 年)。

另一个控制成骨细胞的转录因子叫做 osterix (Nakashima 等, 2002 年)。敲除 osterix 基因的动物会表达 Runx-2, 但是敲除 Runx-2 基因的动物却不能表达 osterix, 这说明 osterix 位于信号传导的末端。Osterix 缺失的小鼠在软骨发育的各个阶段均可以发育为矿化的肥大型软骨细胞。骨代谢的免疫抑制分解反应可以影响激活 T 的核因子 (NFAT) 的减低, 这需要和 osterix 形成一个复合体去激活目标基因 (Koga 等, 2005 年)。远端缺少同源基因 5 (Dlx5)、msh 同源基因 2 (Msx2) 和 Fos 家族的成员也可以调节骨发育的转录因子 (Harada 和 Roman, 2003 年; Karasenty 和 Wagner, 2002 年)。

通过 Wnt 信号通路的信号也和骨的重塑有关。Wnt 的配体与受体复合物相连。受体复合物包括 LRP (低密度脂蛋白受体) 5、LRP6 和卷曲蛋白家族的 7 个跨膜蛋白。卷曲蛋白受体复合物的激活通过占据细胞内 β -联蛋白磷酸化位点, 使其更为稳定。非磷酸化的 β -联蛋白在细胞质内聚集, 并转移到细胞核内, 并与核内的 LEF/TCF 转录因子结合, 控制基因的转录。磷酸化的 β -联蛋白会马上退化。LRP5 基因突变的杂合子与高骨量有关 (Boyden 等, 2002 年; Little 等, 2002 年)。基因变异降低了 LRP5 与抑制子 Dickkopf-1 的亲合力 (Ai 等, 2005 年)。功能突变的缺失导致了骨质疏松症假肿瘤综合征, 其特点是低骨密度 (Gong 等, 2001 年)。上述现象均可以在小鼠模型中观察到并得到确定 (Gong 等, 2001 年)。小鼠模型进一步证明了 β -联蛋白其在间充质干细胞转化为成骨细胞而不是软骨细胞中的重要作用 (Day 等, 2005 年; Hill 等, 2005 年)。动物模型基于成骨细胞中 β -联蛋白的稳定与不稳定, 表明了这种变异对骨的重吸收的影响较骨的形成影响大 (Glass 等, 2005 年)。无论 Wnt 信号传导通路是如何调节的, 例如阻断 Dkk-1 与 LRP-5 的结合, 展示了对骨质疏松症治疗研究的新方向 (参

考综述见 Harada 和 Rodan, 2003 年; He 等, 2004 年; Logan 和 Nusse, 2004 年)。

Sclerostin 是成骨细胞功能的抑制因子, 若其是突变失活, 导致骨质硬化。Sclerostin 与 LRP 5 和 (或) LRP 6 结合, 可以抑制经典的 Wnt 信号传导通路, 表明增加 Wnt 信号传导与骨质硬化有关 (Li 等, 2005 年; Winkler 等, 2003 年)。PTH 可以抑制 Sclerostin 的转录 (Bellido 等, 2005 年; Keller 和 Kneissel, 2005 年)。骨细胞对其独特的表达并作用于成骨细胞表明 Sclerostin 可能骨细胞源因子, 并且可以转移到骨表面的成骨细胞从而调节骨的形成 (Van Bezooien 等, 2004 年)。

三、破骨细胞发育和功能的调节基质

促骨形成的激素可以诱导成骨细胞和基质细胞内膜相关破骨细胞分化因子的表达。这些促骨形成激素包括: 1, 25-二羟维生素 D₃, PTH, 前列腺素和细胞因子 [白介素 (IL) -1, IL-6, IL-11, 肿瘤坏死因子 (TNF)]。破骨细胞前体通过细胞与细胞的接触识别这些因子, 因此获得这些信号对于其分化为成熟的破骨细胞是必需的 (Suda 等, 1992 年)。在破骨细胞分化中起作用的因子主要包括: TNF/TNF 受体超家族成员, 核受体激活因子 - κ B (RANK), Rank 的配体 (RANKL), 骨保护素 (OPG) (Boyle 等, 2003 年; Suda 等, 1999 年)。RANK 表达于单核细胞系或巨噬细胞系的单核破骨细胞前体上, RANKL 可以识别基质细胞、成骨细胞和激活的 T 淋巴细胞表达的破骨细胞分化因子 (图 1-3)。RANK/RANKL 的相互作用及巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 的出现会诱导破骨细胞的形成, 对于其活动和生存也是很重要的。OPG 是 TNF 受体超家族的可溶性成员, 它可以和 RANKL 竞争性结合 RANK (图 1-3), 这就可以解释为什么在 OPG 过度表达的小鼠会导致骨质硬化, OPG 敲除的小鼠却会导致骨质疏松症。同时也阐明了在骨的重塑过程中 RANKL 和 OPG 平衡的重要性。本文中另一个 RANKL 的表述方式为破骨细胞分化因子 (ODF), 骨保护素配体 (OPG-L) 和 TNF 相关激活诱导细胞因子 (TRANCE)。OPG 诱导受体又叫破骨抑制因子 (OCIF) 和 TNF 受体样分子 1 (TR1) (参考综述见 Boyle 等, 2003 年; Suda 等, 1999 年; Teitelbaum, 2000 年)。

RANKL、RANK 和 OPG 被认为是成骨破骨活动的瓶颈, 其代表了控制成骨破骨活动的接近十分之一的基因位点 (Boyle 等, 2003 年)。在基因敲除的模型中, 我们可以描述出控制破骨细胞分化的级联效应。PU.1 基因位于级联效应最早的阶段, 缺少此基因的小鼠缺失破骨细胞核巨噬细胞。PU.1 可以调节单核巨噬细胞系内细胞 M-CSF 受体的表达 (Tondravi 等, 1997 年)。破骨细胞分化的下一步会被缺少细胞质内的肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAF) -2、TRAF-5、TRAF-6 而削弱。TRAF 和细胞内的 RANK 可以相互作用。细胞信号传导通路中最重要的六个因子是 NFATc1、NF- κ B、Akt/PKB 和 3 个有丝分裂原激活蛋白激酶 (MARK) [即 ERK、p38、c-Jun NH(2)-terminal 激酶 (JNK)]。上述因子在破骨细胞的分化、功能和存活方面发挥了重要的作用。细胞内细胞通路是通过干扰素 (IFN) - γ 和 IFN- β 调节的。IFN- γ 可以促进 TRAF-6 的消亡, IFN- β 可以调低成骨破骨基因 c-fos 的表达。Fc 受体 γ 链上的辅助刺激受体 (FcR γ) 的激活和 DNAX- 激活蛋白 12 (DAP-12) 的激活, 可以和免疫受体酪氨酸激活序列结合, 通过激活钙离子信号来调节 NFATc1 的活性 (Takayanagi, 2005 年)。敲除 α v β 3 整合蛋白或酪氨酸激酶 c-Src 基因的小鼠, 其破骨细胞分化正常, 但功能有缺陷。总而言之, 不能产生如下功能蛋白: H⁺-ATP 酶、糖类水解酶 II 或组织蛋白酶 K, 均能使破骨细胞重吸收功能不全。人类这部分基因的突变也显示出同样的特点: 如青少年 Paget 病和编

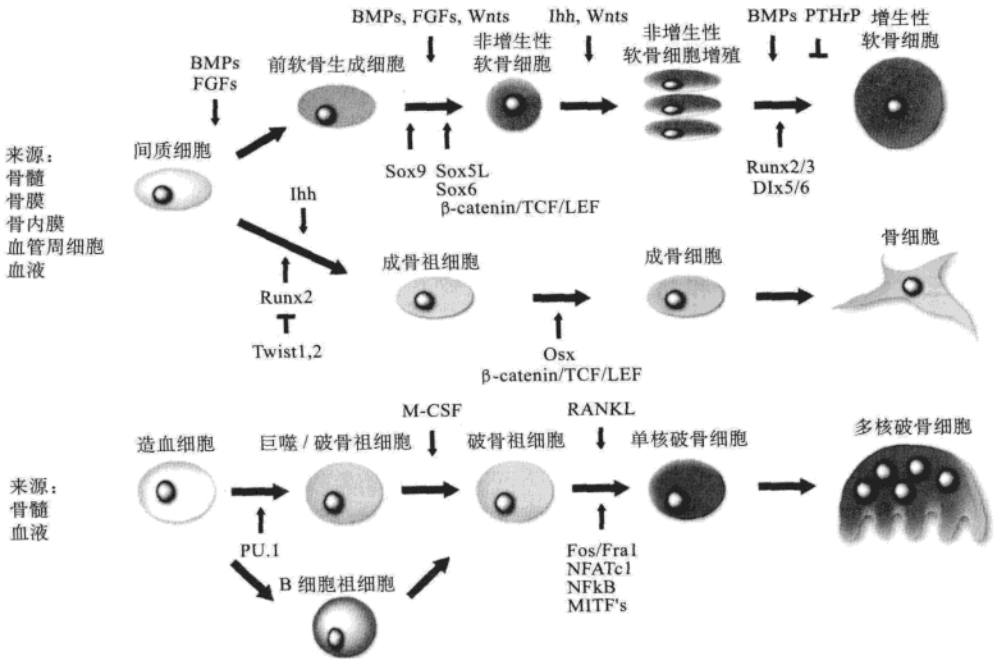


图 1-3 骨在发育、塑形和修复过程中需要间充质干细胞不断地分化为软骨系或骨系的细胞

表型的改变与细胞的特点相关，是一个多步骤的过程。生长因子和分化因子与细胞表面各自的受体结合并发动细胞内信号级联反应来控制上述过程。这些信号可以调节转录因子的表达，其中一些是还控制于细胞分化过程和成熟细胞活动的主要基因。破骨细胞来源于造血干细胞系。M-CSF 和 RANKL 需要有功能的破骨细胞。M-CSF 控制单核巨噬细胞系干细胞的早期转变和成熟细胞的增殖及生存。RANKL 是调节破骨细胞形成、活动和生存的主要因素，它还可以控制下级重要基因的转录因子。这些特殊基因的失活阻止了转变过程中成骨破骨活动和重吸收作用 (Kobayashi 和 Kronenberg)。BMPs，骨形态形成蛋白；FGFs，成纤维细胞生长因子； β -catenin， β -连环蛋白；TCF，胸腺粗提因子；LEF，白细胞移动增强因子；PTHrP，甲状旁腺相关肽；M-CSF，巨噬细胞集落刺激因子（未翻译简写为相关基因翻译产物）

码 OPG 的基因突变有关 (Whyte 等，2002 年)，骨质疏松症是因为碳水化合物水解酶 II 基因突变造成的 (Sly 等，1983 年)。

炎症细胞因子为直接调节成骨破骨活动提供了辅助刺激信号，并能通过增加基质细胞和成骨细胞内 RANKL 的表达而直接调节其活性。因此，在慢性炎症过程中，含有大量的 IL-1 和 TNF- α ，就可以在 RANKL 允许的范围内增强成骨破骨活动 (Lam 等，2000 年，WEI 等，2005 年)。风湿性关节炎时，在骨重吸收过程中的细胞因子和病理因子可以通过注射拮抗剂和抗体来中和它们的生物作用，这是一种有效地治疗方法 (FLEISCHMANN 等，2004 年；MIHARA 等，2005 年)。然而，在小鼠中，无论是为骨发育出现的细胞因子还是细胞因子受体的分裂均会引起系的骨形成 (LORENZO 等，1998 年，PESCHON 等，1998 年)。

二磷酸盐化合物是治疗骨质疏松的症一线药物，起作用的靶细胞也是破骨细胞。二磷酸盐化合物被吸收入骨基质，然后释放并被破骨细胞通过胞吞作用吞入。它们抑制了法基尼氯唑合成酶，使破骨细胞总的吸收率下降，骨的重塑变慢。法基尼氯唑合成酶是用来合成 GTB-

结合蛋白的, 如 Rho、Rab 和 Cdc42, 这些蛋白对于破骨细胞的活性和生存是必要的。其他抑制破骨细胞功能的物质包括: RANKL-RANK-OPG 轴, H^+ -ATP 酶, 碳水化合物水解酶 II, 组织蛋白酶 K, $\alpha v \beta 3$ 整合蛋白受体, c-src 激酶和 p38 (Rodan 和 Martin, 2000 年)。另一个需要考虑的就是破骨细胞还会通过旁分泌影响成骨细胞、干细胞的微环境。新的抗重吸收的观点是不要引发破骨细胞的凋亡, 而仅仅封锁其重吸收活动。

第五节 骨重塑的局部和全身调节

骨重塑的控制是一个复杂的需要很多局部或全身因子协调运作的过程, 它们的表达和释放由调节环控制, 骨细胞的数量和反应性对骨的重建也有影响。局部和全身的因子可以直接或者间接的影响骨的重塑, 其作用于成熟的细胞及各自的干细胞。下文内容将主要介绍一些局部因子的主要活动和全身因子的生理功能, 以及它们调节骨量的情况 (图 1-4 和图 1-5)。

一、生长因子、细胞因子和前列腺素对骨量的局部调节

BMP 家族的成员、Wnt 家族、hedgehog 家族和生长因子, 如转化生长因子- β 、血小板生长因子、成纤维生长因子和胰岛素样生长因子等可以调节成骨破骨过程中的多个步骤。比如调节多能间充质干细胞分化为成骨系, 刺激细胞的迁移和增值及促进其进一步分化为成熟细胞 (Govoni 等, 2005 年; Marie 2003 年; Roelen 和 Dijke 2003 年)。

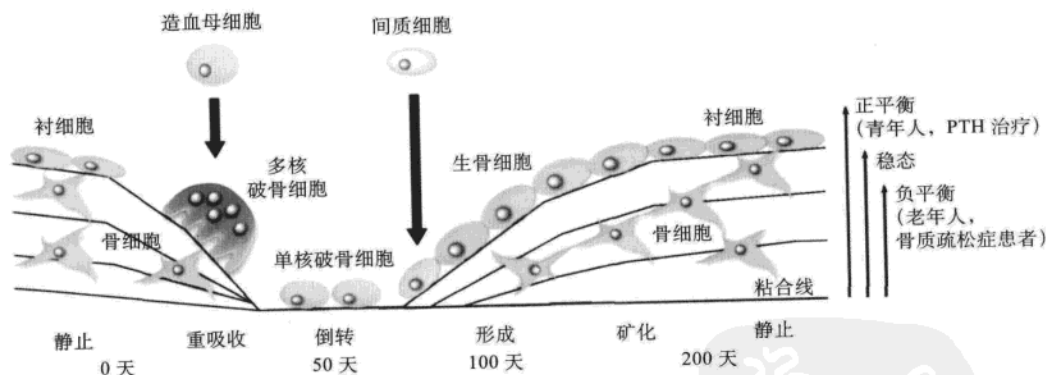


图 1-4 骨的塑形是一个高度协调的过程

在此过程中破骨细胞重吸收的位置会被成骨细胞重建。骨塑形的需求可以通过衬细胞的信号而被骨细胞识别, 衬细胞收缩并消化下层未矿化的基质, 破骨细胞干细胞被吸引并分化为成熟破骨细胞。在骨小梁, 破骨细胞凋亡时, Howship 陷窝大约深 $50 \mu\text{m}$ 。单核细胞的出现会使骨表面变得平滑, 还会刺激结合物的形成, 结合物的形成代表了骨重吸收向骨形成的转化。然后成骨细胞干细胞侵入重塑部位并分化为成熟成骨细胞, 在成骨细胞分化为衬细胞之前, 骨就已被重建为原来的水平, 其他成骨细胞被埋入骨基质内作为骨细胞或者发生凋亡。骨重吸收所需要的时间较重建时间短。重吸收单位的负向平衡会引起骨的丢失并最终形成骨质疏松症。因此, 治疗骨质疏松症时, 试图纠正这个负平衡。二磷酸盐化合物的作用主要是降低骨的重吸收, 而骨的重吸收会降低骨形成的速度。注射 PTH 可以重新激活衬细胞并延长破骨细胞的寿命, 因此会使骨的形成作用大于骨的重吸收

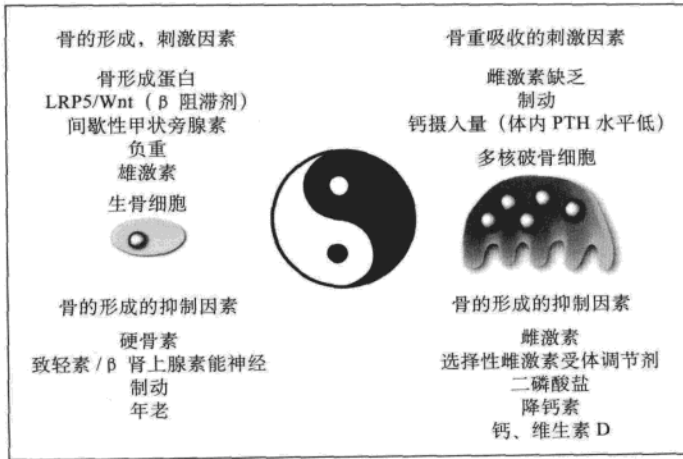


图 1-5 骨的重塑的平衡状态可以由骨的重吸收和骨的形成来调节

治疗骨质疏松症的局部和全身因子以及药物均是作用于此两者，均为抑制或增强两者的作用。骨的止血和骨量需要骨形成和骨重吸收共同作用的反馈调节机制

局部生长因子可以增强或抑制成骨细胞的形成和功能。IL-1、IL-3、IL-6、IL-11、白细胞抑制因子 (LIF)、纤毛中性粒因子 (CNTF)、肿瘤坏死因子 (TNF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、M-CSF 和 c-kit 系均可以增强破骨细胞的活性。IL-4、IL-1、IL-18 和干扰素-γ 可以抑制破骨细胞的发育。原皂苷元通过作用于成骨细胞和破骨细胞影响骨的重塑修复 (Okada 等, 2000 年; Zhang 等, 2002 年)。在多种病理情况下都可以看到细胞因子和生长因子协调表达的偏离。分泌细胞因子和生长因子的细胞要有成骨细胞、基质细胞、单核巨噬细胞、淋巴细胞和恶性细胞。病理情况主要有骨质疏松症, Paget 病, 骨肿瘤和高钙血症。还要明确的就是大部分的局部因子均会影响成骨和破骨系 (Manolagas, 2000 年; Roodman, 1996 年; Takayanagi, 2005 年)。

二、调节骨量的因子

(一) 甲状旁腺激素

甲状旁腺激素 (PTH) 由 84 个氨基酸组成, 是短期调节血钙稳定的主要因子。细胞外的血钙水平为 PTH 的分泌提供了信号, 这个过程是由甲状旁腺细胞上的钙感受受体控制的。PTH 可以提高肾小管对钙的重吸收, 也可以抑制肾小管对磷的重吸收。PTH 可以刺激肾合成 1, 25 二羟维生素 D₃, 从而通过肠道提高对钙、磷的重吸收, 且 PTH 也会增加骨的重吸收。PTH 的生物活性位于其 N- 端, 大部分的临床研究应用的是其前 34 个氨基酸, 即特立帕肽 (Neer 等, 2001 年)。在应用特立帕肽进行一年的合成代谢治疗后, 二磷酸盐化合物可以进一步增加骨盐的密度 (Black 等, 2005 年)。但是在血清中, C 端片段才是 PTH 主要部分。C 端不会和经典的 PTH 受体结合, 存在和 C 端结合的独立受体还是个假说 (Murray 等, 2005 年)。间断给予 PTH 和 N- 端 PTH 肽片段或其类似物也可以增加骨量, 此方法目前已应用于临床治疗骨质疏松症, 其机制主要是基于通过激活之前静止的衬细胞和增加 BMUs 中骨源细胞的活性来增加骨重塑的速度 (Dobnig 和 Turner, 1997 年)。PTH 还可以防止成骨细胞凋亡 (Jilka 等, 1999 年)。特立帕肽治疗后的骨会有如下特征, 有更大的类骨质覆盖于骨表面, 小梁结构的

增加,放射性外表面的增加。合成代谢疗法的临床观点将在 P.M.Bernecker 所写的章节进行具体讲解 (Hodsman 等, 2005 年; Shrader 和 Ragucci, 2005 年)。

(二) 1,25 二羟维生素 D₃

维生素 D 主要有外源性和内源性来源。外源性主要来自于食物,内源性主要来自于紫外线照射表皮产生的 7-脱羟胆固醇。维生素 D 和血液里独特的维生素 D 结合蛋白相结合,并转移到肝。在肝中,于 C-25 位点加氢,形成 25(OH)₂D₃。在肾内,于 C-1 位点加氢,从而形成了有效的代谢产物,1,25(OH)₂D₃。另外,肾外 1-羟化酶的局部产物 1,25(OH)₂D₃ 已经描述过了。当血钙水平高时,肾增加了 24-羟化酶的活性,从而保证非活性代谢产物 24,25(OH)₂D₃ 和 1,24,25(OH)₂D₃ 的合成。在鲑鱼降钙素启动子区段,24-羟化酶和钙结合蛋白 D_{28k} 里都可见到 1,25(OH)₂D₃ 和维生素 D 受体 (VDR) 组成复合体并和维生素 D 敏感元件一起结合于 DNA 上。维生素 D 代谢产物可以通过调节膜受体快速调节活性 (Norman 等, 2004 年)。因为 1,25(OH)₂D₃ 对钙的稳定具有调节作用,所以其产物应该被严格调节。低钙刺激肾内 1-羟化酶活性,造成 PTH 的高水平。与此相反,高水平的钙和 1,25(OH)₂D₃ 可以抑制上述作用。酶的活性和 24-羟化酶是相互调节的。1,25(OH)₂D₃ 经典的靶组织是骨、肠道和肾。在骨组织中,维生素 D 代谢产物的激活可以通过刺激破骨细胞的活性影响成骨细胞,在骨内其还可以增加细胞外基质蛋白的产物 (如骨钙蛋白)。1,25(OH)₂D₃ 可以作用于肠道对钙的吸收,并刺激钙结合蛋白的合成。钙结合蛋白可以和钙结合并逆离子梯度转运钙。在肾内可以找到钙结合蛋白,它与 1,25(OH)₂D₃ 依赖的钙的重吸收作用有关。而且,1,25(OH)₂D₃ 可以抑制甲状旁腺合成和分泌 PTH。应用 1,25(OH)₂D₃ 和钙治疗可以降低老年女性髋关节和非脊柱骨折的可能性。养老院中因髋关节和非脊柱骨折的老年女性分别为 29% 和 24% (Chapuy 等, 1992 年, 1994 年) (可以参考综述 Bouillon 等, 1995 年; Chritakos 等, 2003 年; Deluca 1998 年; Dusso 等, 2005 年)。

(三) 降钙素

降钙素是由甲状腺 C 型细胞分泌的有 32 个氨基酸肽激素。与 PTH 和 1,25(OH)₂D₃ 相反,它会增加矿化基质释放钙,并抑制破骨细胞的活动。当血浆钙浓度接近 95mg/L (9.5 mg/dl) 时才会分泌降钙素。β 肾上腺素能拮抗药,多巴胺和雌二醇可以刺激降钙素的分泌。降钙素可以用来治疗骨质疏松症,但不是一线药物 (Delmas, 2002 年)。然而,人类对于降钙素的生理功能大部分仍不清楚 (Inzerillo 等, 2004 年)。

(四) 雌二醇

雌激素也可以调节钙的水平,这对于胚胎的发育和哺乳期是非常重要的。绝经后和卵巢切除术雌激素的缺乏会增加骨小梁结构的丢失,增加骨皮质穿孔的可能。雌激素的减少会增加骨重建的速度,以至于骨的形成不能补偿骨的重吸收。对于雌激素在骨的转归机制的研究表明,雌激素受体 (ER) 亚型损伤的小鼠模型是发育的。在 ERα 受体缺乏的小鼠,其骨的重建是减低的。在雄性小鼠和雌性小鼠中均表现为骨小梁体积增加,骨皮质变薄。在 ERβ 受体缺乏的模型中,雌性小鼠与 ERα 受体缺乏小鼠一样,但是雄性小鼠的骨没有异常表现。由此可知,ERα 在雄性小鼠中为显性,而在雌性小鼠中 ERα 和其受体对骨的重塑是非常重

要的 (Sim 等, 2002 年)。配体合成的性激素的非生长激素效应可以阻止卵巢切除或睾丸切除术后小鼠骨的丢失, 而不影响生殖器官 (Kousteni 等, 2002 年)。

雄激素受体缺乏的小鼠模型也会增加骨的转归, 这与低睾酮水平有关。有趣的是, 睾酮替代物 (但不是二羟睾酮), 不能通过芳香酶转变为雌二醇, 但却能补偿睾丸切除术后骨的丢失。这再一次证明了 ERs 在雄性小鼠中对骨的储存的重要作用 (Kawano 等, 2003 年)。在人类的骨及脂肪组织中, 睾酮在芳香酶的有效作用下可以转化为雌二醇, 从而使男性的雌二醇水平维持在 30ng/L (30 pg/ml) 左右 (Khosla 等, 2001 年)。

雌二醇对骨的作用是一个复杂而多步骤的过程: 在小鼠中, 雌激素的缺乏与髓内间充质干细胞和破骨细胞干细胞数量的增加有关 (Jilka 等, 1995 年, 1998 年)。绝经后骨质疏松症个体的单核细胞、T 细胞、B 细胞的细胞膜均有很高的 RANKL 密度 (Eghbalifatourechi 等, 2003 年), 其雌激素对 OPG 的表达有正向调节作用 (Hofbauer 等, 1999 年)。雌激素的水平可以调节血和骨髓来源的细胞中细胞因子的表达, 如 IL-1 和 TNF- α 。这些因子可以依次的影响破骨细胞的形成、活性和存活 (Bismar 等, 1995 年; Lam 等, 2000 年; Wei 等, 2005 年; Zhang 等, 1997 年)。雌二醇可能调节的细胞因子和其他生物活性分子协调运作, 控制相互的表达, 并对其靶细胞有协同作用 (Jilka 1998 年)。在卵巢切除术后的小鼠, 阻断 IL-1、IL-6 或 TNF- α 之一就可以抵消其骨丢失作用 (Jilka 等, 1992 年; Kitazawa 等, 1994 年)。在这个模型中, T 细胞来源 TNF- α 是影响骨丢失的主要因子, 并与 TNF- β 介导的机制有关 (Gao 等, 2004 年; Roggia 等, 2001 年)。B 细胞、成骨细胞干细胞亚型和 IL-7 在卵巢切除术后骨的丢失过程中起作用 (Miyaura 等, 1997 年; Toraldo 等, 2003 年)。

雌激素和雄激素还是破骨细胞的前凋亡因子, 表明性激素的缺乏可以延长骨重吸收细胞的生命 (Hughes 等, 1996 年; Kameda 等, 1997 年)。雌二醇的缺乏可以减少成骨细胞和骨细胞的生命, 减少骨重塑的信号传导需求。雌二醇可以作用于干细胞的分化, 使其分化为骨系而不是脂肪系 (Verma 等, 2002 年)。并且在体外, 雌二醇还可以刺激 RUNX-2 的表达, 并同样的使骨系分化增多。然而越来越多的关于激素替代疗法的有效性和安全性的担忧使其不再是骨质疏松症的一线治疗药物。进一步的临床试验综合了雌二醇、黄体酮及其类似物的复杂而多效的作用, 将会回答绝经后激素治疗的问题 (Turgeon 等, 2004 年) (详见综述 Syed 和 Khosla, 2005 年)。

三、交感神经系统

中枢神经系统可以控制骨的重塑。来普汀 (Leptin) 是由脂肪细胞产生的可以调节体重及生殖功能的一种激素。来普汀缺乏 (ob/ob)、来普汀受体缺乏和脂质营养不良的小鼠模型确定了来普汀可以抑制骨的形成 (Ducy 等, 2000a)。来普汀信号缺乏会使骨量增加。有趣的是, 只有在来普汀缺乏时才会导致高骨量和性腺功能减退的共同存在。在野生型和卵巢切除术后的小鼠, 用普萘洛尔阻断 β -肾上腺素能受体可以刺激来普汀缺乏的小鼠的骨保护效应。异丙肾上腺素激活 β -肾上腺素能受体则会导致野生型和来普汀缺乏小鼠骨量的减少 (Takeda 等, 2002 年)。在小鼠模型中, 普萘洛尔可以刺激骨折的愈合 (Minkowitz 等, 1991 年)。与上述观点相同, 在野生型和卵巢切除术后的小鼠, 缺乏 β_2 -肾上腺素能受体或缺乏多巴胺脱氢酶均会引起骨量的增加。多巴胺脱氢酶对于合成和释放神经递质的交感神经元是必需的。对缺乏 β_2 -肾上腺素能受体的小鼠进一步研究证实交感神经系统通过增加 RANKL 的表达来

降低骨形成但增加骨吸收 (Eleftheriou 等, 2005 年)。综合上述结果我们可以想到绝经后雌激素的下降可能和交感神经系统的活性有关。比如卵巢切除术后的小鼠会引起大量神经活性的丢失, 经常是弥漫全骨的 (Burt-Pichat 等, 2005 年)。另外, 用 β 受体阻滞药和噻嗪类利尿药来治疗高血压与骨折风险的降低有关 (Pasco 等, 2004 年; Schlienger 等, 2004 年)。但是一些其他的研究表明 β 受体阻滞药的应用和骨的矿化密度没有相关性, 而且和骨折的风险的相关性也不一致 (Reid 等, 2005 年)。除了来普汀信号还可以通过神经内神经肽 Y 的受体传导 (Baldock 等, 2002 年) 和促甲状腺激素 (TSH) 可以调节骨量 (Abe 等, 2003 年) (详见综述 Ducy 等, 2000b; Harada 和 Rodan, 2003 年; Takeda, 2005 年)。

第六节 现实和前景的讨论

在过去的 10 年中, 我们获得了许多关于骨发育的局部及全身调节的知识。影响骨骼发育的基因变异的动物模型试验和疾病的基因研究为了解这个多步骤的协调过程提供了依据。全身的激素和局部的生长及分化因子调节了转录因子的表达。交界的和主要的调节因素可以控制间充质干细胞和造血干细胞分化为成熟成骨细胞、破骨细胞、骨细胞的行为及分化过程。本书介绍的主要是骨质疏松症的诊断和影像学表现而不是治疗生长的骨。骨重塑过程的控制是整个工作的核心, 因为骨重塑的增加与骨重吸收的过度增加会导致绝经后的骨质疏松症。本章着重介绍了骨发育的控制, 因为有越来越多的证据证明成人机体功能骨重塑的过程和前者具有相同的机制。我们还需要进一步研究骨发育和重塑的一般通路, 以及如何改变这些机制使其影响骨质疏松症的发展。

骨重塑率的改变可以通过生化参数来监测。目前 WHO 对骨质疏松症的定义标准是通过双元 X 线吸收光度法测量骨密度的。但是生化参数和双元 X 线吸收光度法对于预测骨折风险的应用是有限的。在大量研究中, 多应用高分辨率的影像检查手段 (如 CT 或 MRI) 所获得的三维骨结构影像来计算评估骨折风险。此外, 用有限的分析元素组成了数学模型, 其 3D 结构信息为计算骨的承受力提供了基本的计算方法。对于骨重塑过程的了解可以帮助我们解释骨组织学的改变, 并对即将出现的非侵入性高分辨率放射影像技术摄片大有帮助 (Stoketad, 2005 年)。

有效的药物可以帮助降低骨折的风险, 但是骨折仍然会发生。对于骨质疏松症的患者其骨折修复过程并没有得到足够的重视, 目前也只是给予常规治疗手段。基于对骨再生的局部机制的了解, 已经获得了新的治疗方法。上述机制也概括了骨发育的过程。新疗法可以证明骨折发生、愈合或不愈合的自然过程。

骨的重塑是了解全身骨量病理生理学的关键, 因为其可以帮助区分绝经后的骨质疏松症、老年性骨质疏松症、糖皮质激素引起的骨质疏松症、慢性炎症相关性骨质疏松症和器官移植后的骨质疏松。其他原因引起的骨质疏松包括: 肿瘤性骨质疏松, 失用性骨质疏松症, 航空性骨质疏松症和营养不良性骨质疏松症。每种骨质疏松症都有其特殊的病因而影响骨重塑的参数。此外, 治疗药物的选择是为了降低骨质疏松症患者骨折的风险。这些治疗药物包括: 选择性雌二醇受体调节剂 (SERMs), PTH, 锶孟德拉明、激素替代疗法、降钙素、维生素 D

和钙剂等。这些药物都是通过不同的途径影响骨重塑过程而达到治疗目的的。BMU 是骨质疏松症诊断、治疗和新药命名的关键。抗分解代谢不仅表示重吸收的减少，还表示 BMUs 总量的减少，继而引起骨重塑的降低。合成代谢的药物可以增加骨形成大于骨吸收。抗分解代谢和合成代谢这两个名词不仅更清楚的描述了治疗效果，而且在语义上也更恰如其分，因为合成代谢的准确定义是“建立”，而分解代谢的准确定义是“垮塌”（Riggs 和 Parfitt, 2005 年）。

参考文献

- [1] Abe E, Yamamoto M, Taguchi Y, Lecka-Czernik B, O'Brien CA, Economides AN, Stahl N, Jilka RL, Manolagas SC (2000) Essential requirement of BMPs-2/4 for both osteoblast and osteoclast formation in murine bone marrow cultures from adult mice: antagonism by noggin. *J Bone Miner Res* 15:663-673
- [2] Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M (2003) TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 115:151-162
- [3] Ai M, Holmen SL, Van Hul W, Williams BO, Warman ML (2005) Reduced affinity to and inhibition by DKK1 form a common mechanism by which high bone mass-associated missense mutations in LRP5 affect canonical Wnt signaling. *Mol Cell Biol* 25:4946-4955
- [4] Anderson HC, Garimella R, Tague SE (2005) The role of matrix vesicles in growth plate development and biomineralization. *Front Biosci* 10:822-837
- [5] Asahara T, Kawamoto A (2004) Endothelial progenitor cells for postnatal vasculogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 287:C572-C579
- [6] Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M, Enriquez RF, Thomas GP, Gardiner EM, Herzog H (2002) Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation. *J Clin Invest* 109:915-921
- [7] Barnes GL, Kostenuik PJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA (1999) Growth factor regulation of fracture repair. *J Bone Miner Res* 14:1805-1815
- [8] Baron R (1993) Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Raven, New York, pp 3-9
- [9] Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien C A, Manolagas SC, Jilka RL (2005) Chronic elevation of PTH in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 146:4577-4583
- [10] Berglund T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J (2003) De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res* 14:251-262
- [11] Bialek P, Kern B, Yang X, Schrock M, Sosic D, Hong N, Wu H, Yu K, Ornitz DM, Olson EN, Justice MJ, Karsenty G (2004) A twist code determines the onset of osteoblast differentiation. *Dev Cell* 6:423-435
- [12] Bismar H, Diel I, Ziegler R, Pfeilschifter J (1995) Increased cytokine secretion by human bone marrow cells after menopause or discontinuation of estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3351-3355
- [13] Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ (2005) One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 353:555-565
- [14] Bouillon R, Okamura WH, Norman AW (1995) Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 16:200-257
- [15] Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, Wu D, Insogna K, Lifton RP (2002)

- High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 346:1513-1521
- [16] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL (2003) Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423:337-342
- [17] Burt-Pichat B, Lafage-Proust MH, Duboeuf F, Laroche N, Itzstein C, Vico L, Delmas PD, Chenu C (2005) Dramatic decrease of innervation density in bone after ovariectomy. *Endocrinology* 146:503-510
- [18] Canalis E, Economides AN, Gazzerro E (2003) Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev* 24:218-235
- [19] Cancedda R, Dozin B, Giannoni P, Quarto R (2003) Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone. *Matrix Biol* 22:81-91
- [20] Caplan AI, Bruder SP (2001) Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends Mol Med* 7:259-264
- [21] Carano RA, Filvaroff EH (2003) Angiogenesis and bone repair. *Drug Discov Today* 8:980-989
- [22] Cardaropoli G, Araujo M, Lindhe J (2003) Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 30:809-818
- [23] Carmeliet P (2000) Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 6:389-395
- [24] Cecchini MG, Hofstetter W, Halasy J, Wetterwald A, Felix R (1997) Role of CSF-1 in bone and bone marrow development. *Mol Reprod Dev* 46:75-83; discussion 83-84
- [25] Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ (1992) Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 327:1637-1642
- [26] Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ (1994) Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 308:1081-1082
- [27] Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ (1997) Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 100:1475-1480
- [28] Christakos S, Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A (2003) New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem* 88:695-705
- [29] Cummings SR, Melton LJ (2002) Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 359:1761-1767
- [30] Dai J, Rabie AB, Hagg U, Xu R (2004) Alternative gene therapy strategies for the repair of craniofacial bone defects. *Curr Gene Ther* 4:469-485
- [31] Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y (2005) Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev Cell* 8:739-750
- [32] Delmas PD (2002) Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 359:2018-2026
- [33] Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Dain M (2000) Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* 26:553-560
- [34] DeLuca HF (1988) The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J* 2:224-236
- [35] Devlin RD, Du Z, Pereira RC, Kimble RB, Economides AN, Jorgetti V, Canalis E (2003) Skeletal overexpression of noggin results in osteopenia and reduced bone formation. *Endocrinology* 144:1972-1978
- [36] Dobnig H, Turner RT (1997) The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology* 138:4607-4612
- [37] Doherty MJ, Ashton BA, Walsh S, Beresford JN, Grant ME, Canfield AE (1998) Vascular pericytes express osteogenic potential in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 13:828-838
- [38] Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, Smith E, Bonadio J, Goldstein S, Gundberg C, Bradley A, Karsenty G (1996) Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice.

- Nature 382:448-452
- [39] Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G (1997) *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 89:747-754
- [40] Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G (2000a) Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 100:197-207
- [41] Ducy P, Schinke T, Karsenty G (2000b) The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 289:1501-1504
- [42] Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E (2005) Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F8-F28
- [43] Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BE (2003) Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 111:1221-1230
- [44] Eghbali-Fatourehchi GZ, Lamsam J, Fraser D, Nagel D, Riggs BL, Khosla S (2005) Circulating osteoblast-lineage cells in humans. *N Engl J Med* 352:1959-1966
- [45] Eisman JA (2001) Good, good, good..., good vibrations: the best option for better bones? *Lancet* 358:1924-1925
- [46] Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, Starbuck M, Yang X, Liu X, Kondo H, Richards WG, Bannon TW, Noda M, Clement K, Vaisse C, Karsenty G (2005) Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 434:514-520
- [47] Fini M, Giavaresi G, Setti S, Martini L, Torricelli P, Giardino R (2004) Current trends in the enhancement of biomaterial osteointegration: biophysical stimulation. *Int J Artif Organs* 27:681-690
- [48] Fleischmann RM, Iqbal I, Stern RL (2004) Considerations with the use of biological therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 3:391-403
- [49] Francis-West PH, Parish J, Lee K, Archer CW (1999) BMP/GDF-signalling interactions during synovial joint development. *Cell Tissue Res* 296:111-119
- [50] Frost HM (1994) Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod* 64:175-188
- [51] Frost HM (2004) A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. *Angle Orthod* 74:3-15
- [52] Gao Y, Qian WP, Dark K, Toraldo G, Lin AS, Guldberg RE, Flavell RA, Weitzmann MN, Pacifici R (2004) Estrogen prevents bone loss through transforming growth factor beta signaling in T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:16618-16623
- [53] Geoffroy V, Kneissel M, Fournier B, Boyde A, Matthias P (2002) High bone resorption in adult aging transgenic mice overexpressing *cbfa1/runx2* in cells of the osteoblastic lineage. *Mol Cell Biol* 22:6222-6233
- [54] Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA (2003) Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem* 88:873-884
- [55] Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, Taketo MM, Long F, McMahon AP, Lang RA, Karsenty G (2005) Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell* 8:751-764
- [56] Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, Wang H, Cundy T, Glorieux FH, Lev D, Zacharin M, Oexle K, Marcelino J, Suwairi W, Heeger S, Sabatakos G, Apte S, Adkins WN, Allgrove J, Arslan-Kirchner M, Batch JA, Beighton P, Black GC, Boles RG, Boon LM, Borrone C, Brunner HG, Carle GF, Dallapiccola B, De Paepe A, Floege B, Halfhide ML, Hall B, Hennekam RC, Hirose T, Jans A, Juppner H, Kim CA, Keppeler-Noreuil K, Kohlschuetter A, LaCombe D, Lambert

- M, Lemyre E, Letteboer T, Peltonen L, Ramesar RS, Romanengo M, Somer H, Steichen-Gersdorf E, Steinmann B, Sullivan B, Superti-Furga A, Swo-boda W, van den Boogaard MJ, Van Hul W, Vikkula M, Votruba M, Zabel B, Garcia T, Baron R, Olsen BR, Warman ML (2001) LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 107:513-523
- [57] Govoni KE, Baylink DJ, Mohan S (2005) The multi-functional role of insulin-like growth factor binding proteins in bone. *Pediatr Nephrol* 20:261-268
- [58] Harada S, Rodan GA (2003) Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 423:349-355
- [59] He X, Semenov M, Tamai K, Zeng X (2004) LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: arrows point the way. *Development* 131:1663-1677
- [60] Hill TP, Spater D, Taketo MM, Birchmeier W, Hartmann C (2005) Canonical Wnt/beta-catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. *Dev Cell* 8:727-738
- [61] Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, Kendler DL, McClung MR, Miller PD, Olszynski WP, Orwoll E, Yuen CK (2005) Parathyroid Hormone and Teriparatide for the Treatment of Osteoporosis: A Review of the Evidence and Suggested Guidelines for Its Use. *Endocr Rev* 26:688-703
- [62] Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL (1999) Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 140:4367-4370
- [63] Hoshi K, Komori T, Ozawa H (1999) Morphological characterization of skeletal cells in Cbfa1-deficient mice. *Bone* 25:639-651
- [64] Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF (1996) Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med* 2:1132-1136
- [65] Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CL (2004) Calcitonin: physiological actions and clinical applications. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:931-940
- [66] Ito H, Koefoed M, Tiyyapatanaputi P, Gromov K, Goater JJ, Carmouche J, Zhang X, Rubery PT, Rabinowitz J, Samulski RJ, Nakamura T, Soballe K, O'Keefe RJ, Boyce BF, Schwarz EM (2005) Remodeling of cortical bone allografts mediated by adherent rAAV-RANKL and VEGF gene therapy. *Nat Med* 11:291-297
- [67] Jadowiec JA, Celil AB, Hollinger IO (2003) Bone tissue engineering: recent advances and promising therapeutic agents. *Expert Opin Biol Ther* 3:409-423
- [68] Jilka RL (1998) Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency: a 1998 update. *Bone* 23:75-81
- [69] Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC (1992) Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 257:88-91
- [70] Jilka RL, Passeri G, Girasole G, Cooper S, Abrams J, Broxmeyer H, Manolagas SC (1995) Estrogen loss upregulates hematopoiesis in the mouse: a mediating role of IL-6. *Exp Hematol* 23:500-506
- [71] Jilka RL, Takahashi K, Munshi M, Williams DC, Roberson PK, Manolagas SC (1998) Loss of estrogen upregulates osteoblastogenesis in the murine bone marrow. Evidence for autonomy from factors released during bone resorption. *J Clin Invest* 101:1942-1950
- [72] Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC (1999) Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 104:439-446
- [73] Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, Nakamaru Y, Hiroi E, Hiura K, Kameda A, Yang NN, Hakeda Y, Kumegawa M (1997) Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med* 186:489-495
- [74] Karsenty G, Wagner EF (2002) Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal

- development. *Dev Cell* 2:389-406
- [75] Kawano H, Sato T, Yamada T, Matsumoto T, Sekine K, Watanabe T, Nakamura T, Fukuda T, Yoshimura K, Yoshizawa T, Aihara K, Yamamoto Y, Nakamichi Y, Metzger D, Chambon P, Nakamura K, Kawaguchi H, Kato S (2003) Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:9416-9421
- [76] Keller H, Kneissel M (2005) SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone* 37:148-158
- [77] Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM (2001) Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3555-3561
- [78] Kitazawa R, Kimble RB, Vannice JL, Kung VT, Pacifici R (1994) Interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein decrease osteoclast formation and bone resorption in ovariectomized mice. *J Clin Invest* 94:2397-2406
- [79] Knothe Tate ML, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW (2004) The osteocyte. *Int J Biochem Cell Biol* 36:1-8
- [80] Kobayashi T, Kronenberg H. Minireview: transcriptional regulation in development of bone. *Endocrinology* (2005) 146(3):1012-1017
- [81] Koga T, Matsui Y, Asagiri M, Kodama T, de Crombrugge B, Nakashima K, Takayanagi H (2005) NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation. *Nat Med* 11:880-885
- [82] Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, Shimizu Y, Bronson RT, Gao YH, Inada M, Sato M, Okamoto R, Kitamura Y, Yoshiki S, Kishimoto T (1997) Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 89:755-764
- [83] Kousteni S, Chen JR, Bellido T, Han L, Ali AA, O'Brien CA, Plotkin L, Fu Q, Mancino AT, Wen Y, Vertino AM, Powers CC, Stewart SA, Ebert R, Parfitt AM, Weinstein RS, Jilka RL, Manolagas SC (2002) Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. *Science* 298:843-846
- [84] Kronenberg HM (2003) Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 423:332-336
- [85] Kronenberg HM (2004) Twist genes regulate Runx2 and bone formation. *Dev Cell* 6:317-318
- [86] Kundu M, Laved A, Leon JP, Horner A, Shum L, Eckhaus M, Muenke M, Lian JB, Yang Y, Nuckolls GH, Stein GS, Liu PP (2002) Cbfbeta interacts with Runx2 and has a critical role in bone development. *Nat Genet* 32:639-644
- [87] Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL (2000) TNF-alpha induces osteodystogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 106:1481-1488
- [88] Leach JK, Mooney DJ (2004) Bone engineering by controlled delivery of osteoinductive molecules and cells. *Expert Opin Biol Ther* 4:1015-1027
- [89] Lee B, Thirunavukkarasu K, Zhou L, Pastore L, Baldini A, Hecht J, Geoffroy V, Ducy P, Karsenty G (1997) Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia. *Nat Genet* 16:307-310
- [90] Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, Harris SE, Wu D (2005) Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 280:19883-19887
- [91] Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, Dupuis I, Osborne M, Folz C, Manning SP, Swain PM, Zhao SC, Eustace B, Lappe MM, Spitzer L, Zweier S, Braunschweiger K, Benchekroun Y, Hu X, Adair R, Chee L, FitzGerald MG, Tulig C, Caruso A, Tzellas N, Bawa A, Franklin B, McGuire S, Noguez X, Gong G, Allen KM, Anisowicz A, Morales AJ, Lomedico PT, Recker SM, Van Eerdewegh P, Recker RR, Johnson ML (2002) A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet* 70:11-19

- [92] Logan CY, Nusse R (2004) The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 20:781-810
- [93] Lorenzo JA, Naprta A, Rao Y, Alander C, Glaccum M, Widmer M, Gronowicz G, Kalinowski J, Pilbeam CC (1998) Mice lacking the type I interleukin-1 receptor do not lose bone mass after ovariectomy. *Endocrinology* 139:3022-3025
- [94] Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G (1997) Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386:78-81
- [95] Manolagas SC (2000) Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 21:115-137
- [96] Marie PJ (2003) Fibroblast growth factor signaling controlling osteoblast differentiation. *Gene* 316:23-32
- [97] Marks S, Olgren PR (2002) The structure and development of bone. In: Bilezikian JB, Raize LG, Rodan GA (eds). *Principles of bone biology II*. Academic, San Diego, pp 3-15
- [98] Martin TJ, Sims NA (2005) Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med* 11:76-81
- [99] Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR (1998) Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85:638-646
- [100] Melton LJ 3rd (1995) How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 10:175-177
- [101] Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, Loeb G, Rouillon A, Barry S, Evreux JC, Avouac B, Marchandise X (1998) Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOStudy. *Osteoporos Int* 8:4-12
- [102] Mihara M, Nishimoto N, Ohsugi Y (2005) The therapy of autoimmune diseases by anti-interleukin-6 receptor antibody. *Expert Opin Biol Ther* 5:683-690
- [103] Minkowitz B, Boskey AL, Lane JM, Pearlman HS, Vigorita VJ (1991) Effects of propranolol on bone metabolism in the rat. *J Orthop Res* 9:869-875
- [104] Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, Dempster DW, Nieves J, Shane E, Fratzl P, Klaushofer K, Bilezikian J, Lindsay R (2003) Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1150-1156
- [105] Miyaura C, Onoe Y, Inada M, Maki K, Ikuta K, Ito M, Suda T (1997) Increased B-lymphopoiesis by interleukin 7 induces bone loss in mice with intact ovarian function: similarity to estrogen deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:9360-9365
- [106] Mont MA, Ragland PS, Biggins B, Friedlaender G, Patel T, Cook S, Etienne G, Shimmin A, Kilday R, Rueger DC, Einhorn TA (2004) Use of bone morphogenetic proteins for musculoskeletal applications. An overview. *J Bone Joint Surg Am* 86-A Suppl 2:41-55
- [107] Mundlos S, Otto F, Mundlos C, Mulliken JB, Aylsworth AS, Albright S, Lindhout D, Cole WG, Henn W, Knoll JH, Owen MJ, Mertelsmann R, Zabel BU, Olsen BR (1997) Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell* 89:773-779
- [108] Murphy WL, Simmons CA, Kaigler D, Mooney DJ (2004) Bone regeneration via a mineral substrate and induced angiogenesis. *J Dent Res* 83:204-210
- [109] Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR (2005) Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev* 26:78-113
- [110] Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, de Crombrughe B (2002) The

- novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* 108:17-29
- [111] Narisawa S, Frohlander N, Millan JL (1997) Inactivation of two mouse alkaline phosphatase genes and establishment of a model of infantile hypophosphatasia. *Dev Dyn* 208:432-446
- [112] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-1441
- [113] Nijweide PBE, Klein-Nulend J (2002) The osteocyte. In: Bilezikian JP, Raisz CG, Rodan GA (eds) *Principles in bone biology*. Academic, San Diego, pp 93-107
- [114] Norman AW, Mizwicki MT, Norman DP (2004) Steroid-hor-mone rapid actions, membrane receptors and a confor-mational ensemble model. *Nat Rev Drug Discov* 3:27-41
- [115] Okada Y, Lorenzo JA, Freeman AM, Tomita M, Morham SG, Raisz LG, Pilbeam CC (2000) Prostaglandin G/H syn-thase-2 is required for maximal formation of osteoclast-like cells in culture. *J Clin Invest* 105:823-832
- [116] Olney RC (2003) Regulation of bone mass by growth hor-mone. *Med Pediatr Oncol* 41:228-234
- [117] Onishi T, Ishidou Y, Nagamine T, Yone K, Imamura T, Kato M, Sampath TK, ten Dijke P, Sakou T (1998) Distinct and overlapping patterns of localization of bone morphoge-netic protein (BMP) family members and a BMP type II receptor during fracture healing in rats. *Bone* 22:605-612
- [118] Otto F, Thornell AP, Crompton T, Denzel A, Gilmour KC, Rosewell IR, Stamp GW, Beddington RS, Mundlos S, Olsen BR, Selby PB, Owen MJ (1997) Cbfal, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell* 89:765-771
- [119] Paralkar VM, Borovecki F, Ke HZ, Cameron KO, Lefker B, Grasser WA, Owen TA, Li M, DaSilva-Jardine P, Zhou M, Dunn RL, Dumont F, Korsmeyer R, Krasney P, Brown TA, Plowchalk D, Vukicevic S, Thompson DD (2003) An EP2 receptor-selective prostaglandin E2 agonist induces bone healing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:6736-6740
- [120] Parfitt AM (1998) Osteoclast precursors as leukocytes: importance of the area code. *Bone* 23:491-494
- [121] Parfitt AM (2000) The mechanism of coupling: a role for the vasculature. *Bone* 26:319-323
- [122] Parfitt AM (2002) Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression. *Bone* 30:5-7
- [123] Paris O, Zizak I, Lichtenegger H, Roschger P, Klaushofer K, Fratzl P (2000) Analysis of the hierarchical structure of biological tissues by scanning X-ray scattering using a micro-beam. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand)* 46:993-1004
- [124] Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson GC (2004) Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 19:19-24
- [125] Peschon JJ, Torrance DS, Stocking KL, Glaccum MB, Otten C, Willis CR, Charrier K, Morrissey PJ, Ware CB, Mohler KM (1998) TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol* 160:943-952
- [126] Provot S, Schipani E (2005) Molecular mechanisms of endochondral bone development. *Biochem Biophys Res Commun* 328:658-665
- [127] Reddi AH (1998) Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. *Nat Biotechnol* 16:247-252
- [128] Reid IR, Gamble GD, Grey AB, Black DM, Ensrud KE, Browner WS, Bauer DC (2005) Beta-blocker use, BMD, and fractures in the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 20:613-618
- [129] Riggs BL, Parfitt AM (2005) Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform

- nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 20:177-184
- [130] Risau W (1997) Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 386:671-674
- [131] Robey PG (2002) Bone matrix proteoglycans and glycoproteins. In: Bilezikian JB, Raisz LG, Rodan GA (eds) *Principles of bone biology*. Academic, San Diego, *Connect Tissue Res* 35:225-237
- [132] Rodan GA, Martin TJ (2000) Therapeutic approaches to bone diseases. *Science* 289:1508-1514
- [133] Roelen BA, Dijke P (2003) Controlling mesenchymal stem cell differentiation by TGF β family members. *J Orthop Sci* 8:740-748
- [134] Roggia C, Gao Y, Cenci S, Weitzmann MN, Toraldo G, Isaia G, Pacifici R (2001) Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: a key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:13960-13965
- [135] Roodman GD (1996) Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev* 17:308-332
- [136] Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Klaushofer K (2001) Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 29:185-191
- [137] Rossert J, de Crombrughe B (2002) In: Bilezikian JP, Raisz CG, Rodan GA (eds) *Type I collagen: structure, synthesis and regulation*. Principles in bone biology. Academic, San Diego, pp 189-210
- [138] Salo J, Lehenkari P, Mulari M, Metsikko K, Vaananen HK (1997) Removal of osteoclast bone resorption products by transcytosis. *Science* 276:270-273
- [139] Schenk RK (1994) Bone regeneration. In Buser D, Dahlin C, Schenk RK (eds) *Guided bone regeneration in implant dentistr*. Quintessence Publishing, pp 49-100
- [140] Schenk RK, Hunziker EB (1994) Histologic and ultrastructural features of fracture healing. In: Brighton CT, Friedlaender G, Lane JM, eds. *Bone Formation and Repair*. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, IL, pp 117-145
- [141] Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR (2004) Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA* 292:1326-1332
- [142] Schmelzeisen R, Schimming R, Sittinger M (2003) Making bone: implant insertion into tissue-engineered bone for maxillary sinus floor augmentation-a preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg* 31:34-39
- [143] Shrader SP, Ragucci KR (2005) Parathyroid hormone (1-84) and treatment of osteoporosis. *Ann Pharmacother* 39:1511-1516
- [144] Sikavitsas VI, TemenoffJS, Mikos AG (2001) Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials* 22:2581-2593
- [145] Sims NA, Dupont S, Krust A, Clement-Lacroix P, Minet D, Resche-Rigon M, Gaillard-Kelly M, Baron R (2002) Deletion of estrogen receptors reveals a regulatory role for estrogen receptors-beta in bone remodeling in females but not in males. *Bone* 30:18-25
- [146] Sly WS, Hewett-Emmett D, Whyte MP, Yu YS, Tashian RE (1983) Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80:2752-2756
- [147] Stein GS, Lian JB (1993) Molecular mechanisms mediating proliferation/differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast phenotype. *Endocr Rev* 14:424-442
- [148] St-Jacques B, Hammerschmidt M, McMahon AP (1999) Indian hedgehog signaling regulates proliferation and differentiation of chondrocytes and is essential for bone formation. *Genes Dev* 13:2072-2086
- [149] Stokstad E (2005) Bone quality fills holes in fracture risk. *Science* 308:1580
- [150] Suda T, Takahashi N, Martin TJ (1992) Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev* 13:66-80

- [151] Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ (1999) Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 20:345-357
- [152] Swaminathan R (2001) Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta* 313:95-105
- [153] Syed F, Khosla S (2005) Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem Biophys Res Commun* 328:688-696
- [154] Taichman RS (2005) Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. *Blood* 105:2631-2639
- [155] Takayanagi H (2005) Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J Mol Med* 83:170-179
- [156] Takeda S (2005) Central control of bone remodeling. *Biochem Biophys Res Commun* 328:697-699
- [157] Takeda S, Eleftheriou F, Lévassieur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G (2002) Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 111:305-317
- [158] Tanaka M, Sakai A, Uchida S, Tanaka S, Nagashima M, Katayama T, Yamaguchi K, Nakamura T (2004) Prostaglandin E2 receptor (EP4) selective agonist (ONO-4819.CD) accelerates bone repair of femoral cortex after drill-hole injury associated with local upregulation of bone turnover in mature rats. *Bone* 34:940-948
- [159] Teitelbaum SL (2000) Bone resorption by osteoclasts. *Science* 289:1504-1508
- [160] Thomas IT, Lin K, Nandedkar M, Camargo M, Cervenka J, Luyten FP (1996) A human chondrodysplasia due to a mutation in a TGF-beta superfamily member. *Nat Genet* 12:315-317
- [161] Thomas JT, Kilpatrick MW, Lin K, Erlacher L, Lembessis P, Costa T, Tsipouras P, Luyten FP (1997) Disruption of human limb morphogenesis by a dominant negative mutation in CDMP1. *Nat Genet* 17:58-64
- [162] Tondravi MM, McKercher SR, Anderson K, Erdmann JM, Quiroz M, Maki R, Teitelbaum SL (1997) Osteopetrosis in mice lacking haematopoietic transcription factor PU.1. *Nature* 386:81-84
- [163] Toraldo G, Roggia C, Qian WP, Pacifici R, Weitzmann MN (2003) IL-7 induces bone loss in vivo by induction of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and tumor necrosis factor alpha from T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:125-130
- [164] Turgeon JL, McDonnell DP, Martin KA, Wise PM (2004) Hormone therapy: physiological complexity belies therapeutic simplicity. *Science* 304:1269-1273
- [165] Urist MR (1965) Bone: formation by autoinduction. *Science* 150:893-899
- [166] van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, van der Wee-Pals L, de Wilt E, Karperien M, Hamersma H, Papapoulos SE, ten Dijke P, Lowik CW (2004) Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 199:805-814
- [167] van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM (2003) Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev* 24:782-801
- [168] Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Rogol AD, Lovejoy JC, Sheffield-Moore M, Mauras N, Bowers CY (2005) Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocr Rev* 26:114-146
- [169] Verma S, Rajaratnam JH, Denton J, Hoyland JA, Byers RJ (2002) Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *J Clin Pathol* 55:693-698
- [170] Waymire KG, Mahuren JD, Jaje JM, Guilarte TR, Coburn SP, MacGregor GR (1995) Mice lacking tissue non-specific alkaline phosphatase die from seizures due to defective metabolism of vitamin B-6. *Nat Genet* 11:45-51
- [171] Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL (2005) IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 115:282-290

- [172] Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, Mumm S (2002) Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 347:175-184
- [173] Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, Shpекtor D, Jonas M, Kovacevich BR, Staehling-Hampton K, Appleby M, Brunkow ME, Latham JA (2003) Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J* 22:6267-6276
- [174] Wu XB, Li Y, Schneider A, Yu W, Rajendren G, Iqbal J, Yama-moto M, Alam M, Brunet L, Blair HC, Zaidi M, Abe E (2003) Impaired osteoblastic differentiation, reduced bone formation, and severe osteoporosis in noggin-over-expressing mice. *J Clin Invest* 112:924-934
- [175] Xu T, Bianco P, Fisher LW, Longenecker G, Smith E, Goldstein S, Bonadio I, Boskey A, Heegaard AM, Sommer B, Satomura K, Dominguez P, Zhao C, Kulkarni AB, Robey PG, Young MF (1998) Targeted disruption of the biglycan gene leads to an osteoporosis-like phenotype in mice. *Nat Genet* 20:78-82
- [176] Yoshida CA, Furuichi T, Fujita T, Fukuyama R, Kanatani N, Kobayashi S, Satake M, Takada K, Komori T (2002) Core-binding factor beta interacts with Runx2 and is required for skeletal development. *Nat Genet* 32:633-638
- [177] Yu PB, Beppu H, Kawai N, Li E, Bloch KD (2005) Bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor deletion reveals BMP ligand-specific gain of signaling in pulmonary artery smooth muscle cells. *J Biol Chem* 280:24443-24450
- [178] Zelzer E, Olsen BR (2003) The genetic basis for skeletal diseases. *Nature* 423:343-348
- [179] Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas JE, Rosier RN, O'Keefe RJ (2002) Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 109:1405-1415
- [180] Zheng SX, Vrindts Y, Lopez M, De Groote D, Zangerle PF, Collette J, Franchimont N, Geenen V, Albert A, Reginster JY (1997) Increase in cytokine production (IL-1 beta, IL-6, TNF-alpha but not IFN-gamma, GM-CSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 26:63-71
- [181] Zou H, Wieser R, Massague J, Niswander L (1997) Distinct roles of type I bone morphogenetic protein receptors in the formation and differentiation of cartilage. *Genes Dev* 11:2191-2203



骨病理生理学与骨老化

第一节 骨的老化

一、细胞学机制

人的老化是由多基因调控并包括随机事件参与的复杂过程,导致重要细胞功能发生破坏性改变并累积。多项体外研究均表明,老化伴随着蛋白质合成及周转代谢的全面衰退,同时伴有被破坏分子的蓄积(Glowacki, 1999年)。部分学者调查研究了在骨转换方面对人及受试动物成骨细胞产生、成熟及功能的影响。例如,现已证明老年大鼠前成骨细胞向成骨细胞转化时的一种成熟缺陷可导致成骨细胞数量减少10倍以上(Roholl等, 1999年)。Quarto等(1995年)则检测了成年与老年大鼠骨髓中骨祖细胞的数量及分化形成骨的能力,结果显示老年大鼠骨髓细胞中吸附群集形成细胞数量显著低于成年大鼠。Bergman及同事(1996年)发现较高龄小鼠培养出的初级骨髓基质、间充质骨髓干细胞产生的骨祖细胞集落明显少于较年轻小鼠。Pfeilschifter及同事(1993年)研究得出,要与51~60岁骨捐献者类成骨细胞产生同等水平的DNA合成增加,61~70岁骨捐献者明显需要更高浓度的生长因子及生长激素。特别是观察到血小板源性生长因子及生长激素的促有丝分裂效果与年龄明显呈负相关。Battmann及同事(1997年)的研究显示,50岁以上男性的骨内膜细胞生长受损。另外,发现在无性别分组下,经 $1,25-(OH)_2D_3$ 促激后较老供体比较年轻者产生骨钙素量低。总结来说,许多不同模型的结果均表明随年龄的增加,成骨细胞的成熟及功能逐渐受损。

快速老化小鼠P6(SAMP6)是退行性骨质疏松症伴高龄时自发骨折的有趣模型(Matsushita 1986年)。可见到SAMP6小鼠骨髓内成骨细胞生成减少,导致骨生成速度低下与骨密度下降(Jilka等, 1996年)。继发于成骨细胞生成受损,此类小鼠破骨细胞生成也有所减少,但脂肪生成与骨髓组织生成增加了(Kajkenova等, 1997年)。近期数据提示,SAMP6小鼠虽然骨皮质内膜骨形成受损,但其骨膜下骨生成并未受损(Silva等, 2005年)。

Perkins等(1994年)研究了小鼠骨髓成分以评估是否高龄小鼠相较于年轻小鼠存在骨髓内单核细胞,巨噬细胞,破骨细胞前体细胞数量的增加,结果发现老年小鼠长骨骨髓内造血破骨细胞前体池显著增大,而且老龄小鼠骨髓细胞同基质细胞系共同培养产生的类破骨细胞量是年轻小鼠的2倍。Kahn及同事(1995年)亦有类似报道,他们也发现24个月龄的小

鼠比 4 ~ 6 个月龄的小鼠可产生更多数量的破骨细胞的骨髓细胞。Makluf 等 (2000 年) 报道, 人骨髓细胞护骨素 mRNA 表达随年龄增加而下降, 因此可能会提高基质细胞 / 成骨细胞支持破骨细胞生成的能力。Cao 等 (2003 年) 有关年龄对雄性 C57BL/6 小鼠 RANKL 与护骨素 mRNA 水平影响的研究显示, 老年小鼠全骨的 RANKL 水平比年轻小鼠高, 而护骨素水平则随年龄增加而下降。同样, 相较于年轻小鼠, 在所培养的较老小鼠类成骨细胞内, RANKL 表达较高, 而护骨素水平较低。

总而言之, 年龄相关的骨量减少的原因可能是造血破骨细胞前体池增大与生骨基质细胞减少, 同时护骨素产生降低与 RANKL 表达增强可能会促进破骨细胞生成。

二、年龄对骨组织学的影响

可通过骨活检镜下形态计量学分析来研究人体 (及动物) 骨结构及重塑的动、静态标志物。许多研究都已表明无论男女皆存在与年龄相关的骨小梁体积下降 (例如, Vedi 等, 1982 年; Ballanti 等, 1990 年; Clarke 等, 1996 年)。同时也证明年龄对骨皮质量有负性影响 (Brockstedt 等, 1993 年)。另有一些学者提及随年龄增加类骨质体积增加 (Kajkenova 等, 1997 年), 但不被其余学者结论所支持 (Kahn 等, 1995 年)。普遍存在的维生素 D 缺乏程度差异可能可以解释上述分歧, 至少可以部分解释。

曾已清楚确定随年龄增加骨小梁的宽度会减小, 而这种现象反应了骨生成速度下降。因此, 传统认为与年龄相关的骨丢失是成骨细胞活性降低的结果。但是, 这种观念受到了 Eastell 等 (1998 年) 发现的挑战, 他们通过应用髌骨活检计量学及检测骨转换标志物发现在健康妇女群中年龄较长者的骨生成速度更高。

Recker 等 (1988 年) 表明在健康绝经后女性人群, 随年龄增加, 矿质沉积速率 (骨小梁表面新一层矿质形成的速率) 明显下降。但是, 未被另一研究支持 (Kajkenova 等, 1997 年)。

在高龄阶段通过检测反应破骨细胞活性的各类标志物得出的结论同样存在争议。有研究发现相较绝经前女性来说, 绝经后女性的破骨细胞活性增加 (Makluf 等, 2000 年)。但又有学者发现高龄者骨吸收细胞的活性下降, 而吸收深度未变 (Palle 等, 1989 年; Croucher 等, 1991 年)。

综上所述, 人体骨计量学研究均表明高龄者骨小梁体积下降, 同时绝大多数作者发现高龄者骨生成速度下降, 但年龄对破骨细胞骨吸收标志物的影响目前还不一致。

三、骨老化时骨转换生化标志物的变化

以往, 骨转换仅能通过实验室技术来评估, 例如钙平衡与同位素动力学研究, 或如上所述的骨计量学分析; 而现今一项重要的方法学进步则是骨转换生化标志物检测技术的应用。由于本技术属于非侵入性操作, 故检测血尿中的标志物具有简便经济的特点。现今可供利用的骨生成标志物包括: 总碱性磷酸酶 (AKP) 与骨源性 AKP、骨钙素及 I 型胶原末端延长肽 (Pietschmann 和 Peterlik 1999 年; Delmas 和 Garnero 1996 年)。评估骨吸收则可检测尿及血清骨 I 型胶原降解产物水平, 如吡啶交联物、胶原交联物 N- 端肽及 C- 端肽。

不少研究 (Uebelhart 等, 1991 年; Schlemmer 等, 1994 年; Kushida 等, 1995 年; Pietschmann 等, 2003 年) 均报道在绝经后妇女群中, 骨吸收标志物水平升高, 反映了雌激素的缺乏对破骨细胞生成及活性的作用。特别是因为骨生成与骨吸收耦联, 在妇女绝经后检测到骨

生成标志物,如 AKP、骨钙素等水平也随之升高 (Pietschmann 和 Peterlik, 1999 年; Resch 等, 1994 年)。

但是男性骨转换标志物的变化则与年龄的关系不具有一致性。据报道,在年长男性血骨钙素水平可升高 (Epstein 等, 1984 年)、正常 (Delmas 和 Garnero 1996 年; Catherwood 等, 1985 年) 或下降 (Worsfold 等, 1988 年; Blain 等, 2004 年)。骨生成的另一标志物 I 型前胶原肽水平在男性随年龄增加而下降,其在女性则随年龄增加而升高 (Ebeving 等, 1992 年)。在一项基于群体的研究中, Seibel 等揭示男女骨吸收标志物水平皆随年龄逐渐升高。

在研究与年龄相关的骨代谢改变方面,骨转换标志物的测定扩展了我们在此领域的知识,即便是部分病例的个别发现尚欠缺有意义的解释。

四、骨的老化与激素的关系

骨的老化伴随着一系列激素分泌水平的下降,包括参与调节骨代谢的众多激素,如雌激素、雄激素、生长激素等,其中雌激素的缺乏是绝经后女性快速骨丢失的一个主要原因。妇女绝经 10 年后,平均骨丢失可达全骨量的 1/3 ~ 1/2 (Leboff 和 Glowacki 1999 年)。此后,骨丢失速度下降,但低雌激素水平仍是导致骨量减少的原因,同时还有其他的原因参与,具体内容会在本章稍后部分阐述。

对于男性而言,是否存在类似女性绝经的“男性更年期”(andropause) 仍无定论。绝大多数健康老年男性并不存在性腺功能的突然停止。虽然血清睾酮水平个人差异很大,但是一般仍然认为老年男性雄性激素水平会有所下降。Vermeulen (2000 年) 指出,在 < 1% 的 40 岁以下男性可检测到睾酮水平低于正常,而在 60 岁以上男性中检出率则 > 20%。重要的是,相比总的睾酮水平而言,更多被指出的是生物有效性睾酮水平随年龄而下降 (Khosla 等, 1998 年)。

雄性激素是一种重要的骨代谢调节激素,对此最佳的证明即是男性低性腺功能症患者的一个重要特征就是患有骨质疏松症 (Finkelstein 等, 1987 年; Stepan 等, 1989 年; Orwoll 和 Klein 1996 年)。Erben 等在一项有关骨计量学研究中发现,老年雄性大鼠雄激素缺乏可导致高转换型骨质疏松症。另外,一项有关骨代谢生化标志物的研究发现去势男性在睾丸切除后骨转换增加 (Stepan 等, 1989 年)。

但目前尚不清楚的是,健康老年男性雄性激素水平是否对骨丢失有影响。Murphy 等 (1993 年) 发现社区老年男性体内游离雄激素指数同股骨颈骨密度成正相关。Kelly 及同事 (1990 年) 证明游离睾酮值与体重可预测胫骨骨密度 (而非腰椎或股骨颈)。与之相反, Rapadod 等人 (1999 年) 通过基于 140 名健康老年男性的研究发现:血清睾酮水平或性激素结合球蛋白水平同骨密度并无关系。Khosla 等人 (1998 年) 通过多元分析得出生物有效性雌激素水平,而非生物有效性睾酮水平是男性与绝经后女性骨密度一项独立的具有一贯性的预测指标。这些数据同 Slemenda 等 (1997 年) 的报道相一致,显示在老年男性,正常范围内低血浆睾酮水平同低骨密度无关,并且均发现血浆雌二醇浓度同男性骨密度明显成正相关。Rancho Bernardo 研究数据 (Greendale 等, 1997 年) 也表明,在男女体内被检测的各种性激素中,生物有效性雌激素同骨密度相关性最强。在一项纵向研究中,通过随访 200 名老年男性 4 年发现:生物有效性雌激素水平而非睾酮水平是骨转换与骨丢失最一贯的预测指标 (Gennari 等, 2003 年)。总结上述,可见在年长健康男性体内,雄激素水平并非骨丢失的主要决定因素,

并且最近的数据指出雌激素在男性骨骼系统维持动态平衡中发挥着主要作用。

有提示表明脱氢表雄酮 (DHEA) 及硫酸脱氢表雄酮可能对骨代谢有一定影响, 它们是由肾上腺产生的两种主要甾酮。虽然老年人 DHEA 水平下降, 但是其在任何年龄段, 男性体内水平均高于女性。有证据表明健康女性 (硫酸) 脱氢表雄酮的水平同骨密度相关, 可在骨质疏松症患者体内检测出其水平低于正常 (Leboff 和 Glowacki, 1999 年)。

在健康老年人体内, 自发产生与刺激产生的生长激素分泌量同胰岛素样生长因子 I 的水平均有所下降 (Lang 等, 1987 年; Hermann 和 Berger 1999 年)。已证明生长激素 / 胰岛素样生长因子 I 轴可调节骨转换, 其事实证据是生长激素缺乏症患者的骨密度下降 (Rosen 等, 1993 年), 而肢端肥大症患者的骨密度增加了 (Kotzmann 等, 1993 年)。亦有一项横断面研究显示, 男性体内胰岛素样生长因子 I 可引起股骨颈骨密度个体差异的 10% (Blain 等, 2004 年)。但是与年龄相关的骨量丢失同生长激素 / 胰岛素样生长因子 I 轴的缺损之间的关系仍需进一步的研究。

1, 25-二羟维生素 D₃ 是钙磷平衡的主要调节者。但维生素 D 缺乏是普遍存在的, 只不过是缺少的程度有地理差异而已。例如在欧洲老年人中比在北美老年人中更多见, 但是北美很大一部分老年人亦存在维生素 D 水平低的现象 (Omdahl 等, 1982 年; Mckenna 1992 年)。尤其是在接受家庭护理的人群中, 维生素 D 缺乏更为常见且程度严重 (Toss 等, 1980 年; Pietschmann 等, 1990 年; Stein 等, 1996 年)。老年人维生素 D 缺乏的原因有很多, 其中一个主要原因是缺乏光照致维生素 D 储存耗竭, 其他原因还包括摄入不足、所用药物破坏其代谢、共存其他疾病 (如吸收障碍、肾病、重度肝病等)。维生素 D 缺乏可引起继发性甲状旁腺功能亢进症 (Pietschmann 等, 1990 年; Quesada 等, 1992 年)、骨转换与骨丢失增加、肌肉无力及肌痛等。同时许多作者指出与年龄相关的血浆甲状旁腺激素水平升高的原因除相对应的维生素 D 水平外, 还可能包括性别因素、低钙摄入、钙代谢受扰等 (Orwoll 和 Meier, 1986 年; Endres 等, 1987 年; Sherman 等, 1990 年; Eastell 等, 1991 年)。

总结而言, 不论男女, 与年龄相关的骨量丢失的一个主要原因就是雌激素缺乏, 而 1, 25-二羟维生素 D₃ 则是老年骨转换的另一个主要决定因素。

第二节 骨质疏松症的病理生理学表现

骨质疏松症是一种由多因素参与并影响着所有骨骼的病理状态, 其特征是骨松质与骨皮质低骨量伴低骨质量, 尤其是发生在骨松质, 这就增加了中轴骨与外周骨特定部位的脆性。在发达国家, 骨质疏松症是最常见的代谢性骨病, 而且随着年龄增加, 骨质疏松症所致骨折的发生率也逐渐增加。在所有与年龄相关的骨折中, 女性发生概率至少是男性的 2 倍。依据 WHO 对骨质疏松症的定义, Melton (1995 年) 估测 30% 的美国白种女人在绝经后患有骨质疏松症。因此, 骨质疏松症是绝经后妇女的常见疾病, 而且随着未来人类预期寿命的增加此病会更为多见。

从理论而言, 任何致骨吸收速度超过骨生成速度的骨转换失衡均会导致骨丢失。个体骨量由以下 2 个因素决定: 峰值骨量 (骨成熟期骨量) 及随后的骨丢失速度。对于骨质疏松症

的发生来说,除了存在个体差异外,还需考虑到男女在青春期时达到的骨量峰值亦存在重要的性别差异。一般来讲,年轻女性的骨量峰值明显低于年轻男性。

虽然低骨量是骨质疏松性骨折非常重要的决定因素,但是低骨质量也影响着骨的脆性。不过,目前尚缺少关于“骨质量”(bone quality)的精确定义,Mary Boussein 建议将“所有影响骨抗骨折能力的特性”作为其应用定义(Boussein 2003 年)。相应的小梁结构(图 2-1)改变被确认为椎骨骨折发生的一项独立因素(Legrand 等,2000 年; Dempster 2000 年)。而且髌骨骨折患者骨样标本中发现骨松质结构构筑改变(Ciarelli 等,2000 年)。不仅是骨组织的微小结构,就是骨几何形状、骨密度分布状态或胶原性质也是骨抗骨折的决定因素(参见 Boussein, 2003 年; Seeman 2003a, b),且与年龄相关的复杂的骨几何学改变也已被描述。高龄者骨膜成骨与皮质下骨吸收均增加,可致骨皮质外层外移(Ahlborg 等,2003 年; Riggs 等,2004 年)。同皮质下骨吸收不同,骨膜成骨增加有益于骨的承重能力。应用定量背散射电子成像术的诸多研究表明,患骨质疏松症女性的骨钙含量显著低于健康女性(Roschger 等,2001 年)。

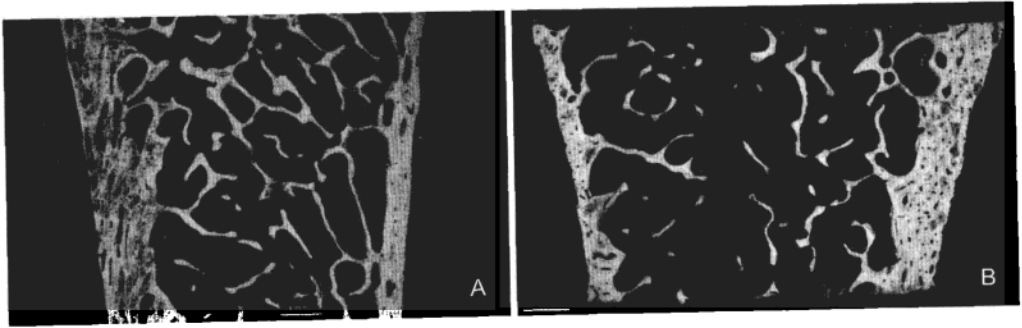


图 2-1 髌骨活检组织的背散射电子图像(活检组织条柱纵切面)

A. 正常 30 岁女性; B. 50 岁骨质疏松症女性患者。图像显示出骨质疏松症骨标本中骨小梁结构有相应改变

一、骨质疏松症的遗传学因素

部分证据强烈提示遗传因素是峰值骨量的主要决定因素。单卵双生子间骨密度值比双卵双生子间明显更具有一致性(Pocock 等,1987 年),而且家系研究也显示母女间的骨量值显著相关(Matkovic 等,1990 年; Wosje 等,2000 年)。不过,虽然双生子与家系研究表明遗传学因素对峰值骨量有影响,但尚未阐明的是,对于绝经后女性及老年人而言,遗传因素在多大程度上引起了骨丢失。另据双生子的骨转换标志物研究显示,遗传因素影响着骨的重塑,如:已证实成年双生子中,80%的血清骨钙素量的不同是由遗传因素决定的(Kelly 等,1991 年)。

1992 年, Morrison 及同事报道澳大利亚女性的维生素 D 受体基因多态性可预测血清骨钙素水平。1994 年, Morrison 及同事的研究显示,骨密度同一个维生素 D 受体等位基因频率有关。此后,骨密度同维生素 D 受体多态性关系的研究逐渐开展,虽然所得结果仍具有争议性(参见 Cooper, 1999 年)。有意思的是,维生素 D 受体多态性不仅影响原发性骨质疏松症患者的

骨密度,也对继发性骨质疏松症(如继发于强直性脊柱炎)的骨密度有影响(Obermayer-Pietsch等,2003年)。骨密度同其他基因间的关系也已被研究,如雌激素受体 α 基因、I α 1型胶原基因、胰岛素样生长因子1基因、转化生长因子 β 及成人耐受乳糖基因(Albaga和Ralston,2003年;Zajickova和Zofkova,2003年;Obermayer-Pietsch,2004年,2006年)。然而,骨质疏松症遗传学的许多问题仍尚未解决,有待进一步研究。

二、峰值骨量

目前,达到骨量峰值的年龄仍存在争议。Rodin等(1990年)应用双光子吸收测定技术发现,年轻女性约在35岁椎骨骨密度达到最高,而在近30岁时股骨颈骨丢失即已开始。Recker等(1992年)应用单光子与双光子吸收测定技术发现健康年轻女性30岁后仍存在骨量增加。与之相反的是,不用光子吸收测定法,改用双能X线吸收法发现,骨量最高峰达到的时间比之远为提早,早在青春后期即已达到(Kroger等,1993年;Matkovic等,1994年)。Lu等(1994年)发现了全身及腰椎骨密度增加停止的时间,男性为17.5岁,女性为15.8岁,且女性股骨颈骨密度达到最高峰值时为14.1岁。因为男性体重大而组织量少,故男性全身骨密度峰值比女性要高。

如上述,峰值骨量的主要决定因素是遗传因素。有意思的是,骨矿量也存在明显的种族差异,例如白种人女性同黑种人女性间(Cohn等,1977年)。并且营养因素(尤其是钙摄入量)、激素、肌肉量、运动及其他环境因素对峰值骨量也有一定影响(Heaney等,2000年;Parfitt,2004年)。在一篇回顾性研究文章中,Tudor-Locke与Mccoll(2000年)得出的结论是:在影响绝经前女性骨密度差异的众多影响因素中,遗传学因素,可能还有初潮年龄是不可调控的决定因素,而闭经、低体重、饮食不当、吸烟则是可调节的危险因素。有益骨量的因素则包括较大体重、钙供给、有目的的承重训练,而月经不调的妇女以口服避孕药最为有益。

三、Riggs、Khosla与Melton的退行性骨质疏松症单一模型

“退行性骨质疏松症”(involutional osteoporosis)是始于中年期的常见骨质疏松症,其患病率随年龄增加而增加(Melton和Riggs,1988年)。1983年,Riggs同Melton提出退行性骨质疏松症存在两种不同的综合征,即I型(绝经后型)、II型(老年型)。I型发生在绝经后的前15~20年内,其特征是骨小梁大量丢失,可引起典型的绝经后骨质疏松性骨折,如椎骨骨折、Colles骨折。根据Riggs同Melton的最初假定,I型骨质疏松症主要是雌激素缺乏所致,是绝经后骨丢失快速期持久进展的主要原因。

II型骨质疏松症的特点是骨小梁和骨皮质丢失,因此最常见的骨折包括股骨近端骨折与脊椎骨折。最初的假设提出,在这种缓慢的骨丢失阶段(老年性骨丢失),维生素D缺乏及随之的继发性甲状旁腺功能亢进症也是引起网状骨吸收的影响因素。

1998年,Riggs及同事提出了退行性骨质疏松症的一种单一模型。在此模型中,女性存在退行性骨吸收的两种阶段(早期快速期与晚期缓慢期),而老年男性则仅存在持续性骨丢失的缓慢期。女性骨丢失的快速期始于绝经后,由雌激素缺乏所致,并引起不均匀的骨小梁骨丢失。雌激素通过特异的雌激素受体阻止破骨细胞的产生(Schiller等,1997年)与破骨细胞性骨吸收(Oursler等,1991年)。近来,Eghbali-Fatourehchi等(2003年)表明,因低雌激素水平,早期绝经后女性骨髓细胞的RANKL上调是引起骨吸收增加的重要决定因素。患骨

骨质疏松症 (I 型) 女性在缺乏雌激素情况下骨吸收反应加强 (Riggs 等, 2003 年)。因此, 雌激素不足导致不受控的骨吸收、骨转换的全面加速以及骨钙动员加强等。一方面引起尿钙排泄增加, 另一方面引起 PTH 释放和肾 $1, 25\text{-}(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 合成轻度受抑, 后者反过来又抑制了肠道钙的吸收 (Heaney 等, 1978 年; Koh 等, 1997 年; Prince 等, 1995 年)。与之相反, 后期的骨丢失缓慢阶段与血清 PTH 水平逐渐升高有关。继发性甲状旁腺功能亢进症对于老年男女缓慢骨丢失的意义可由下列数个现象得出: 血清 PTH 水平与骨转换标志物水平均随年龄增加而升高, 并且经静脉注入钙引起 PTH 分泌受抑, 可消除年轻与老年妇女尿中骨吸收标志物水平存在的差异 (Khosla 等, 1998 年)。前已述及, 老年人, 尤其是闭门不出或接受家庭护理者, 维生素 D 缺乏可能进一步引起继发性甲状旁腺功能亢进症。

亦有证据表明, 不仅是维生素 D 缺乏, 而且雌激素缺乏也可引起继发性甲状旁腺功能亢进症, 因此, 雌激素对骨外钙平衡作用的缺乏引起了缓慢期的骨丢失。Heaney 及同事提出绝经引起的负钙平衡几乎归因于肠道钙吸收下降与肾的钙排泄增加 (Heaney 等, 1978 年)。雌激素对肠道钙吸收的直接促进作用可由下述现象得出: 卵巢切除后雌激素缺乏可消除任何与 $1, 25\text{-}(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 相关的增加肠道钙吸收的作用 (Gennari 等, 1990 年)。Nordin 等 (1991 年) 提供了绝经后妇女早期存在肾性钙漏的证据, 类似地, Mckane 及同事 (1995 年) 发现, 同再给予了雌激素的女性相比, 雌激素缺乏者的 PTH 依赖性肾小管钙重吸收能力下降。Cosman 及同事的研究数据 (1994 年) 强烈提示, 雌激素可直接作用于甲状旁腺, 抑制 PTH 分泌。因此, 雌激素通过其骨外作用对骨量与骨密度存在间接正性作用。

在较高龄的绝经后女性中, 伴可测度以下的血清雌激素浓度和高血清性激素结合蛋白浓度者的髌骨与椎骨骨折危险度增加, 这说明了内源性性激素水平是骨质疏松性骨折的重要影响因素 (Cummings 等, 1998 年)。Rotterdam 研究也有类似的发现 (Goderie-Plomp 等, 2004 年)。在最近已发表的一项研究中发现, 伴髌骨骨折的老年女性髌骨 RANKL/OPG mRNA 升高 (Abdallah 等, 2005 年)。有意思的是, 升高的 RANKL/OPG 比值对髌骨骨密度也有影响。

在最初的骨质疏松症 I / II 模型中, 骨丢失的缓慢期被认为是由骨生成下降同继发性甲状旁腺功能亢进症引起的破骨吸收增多所致 (Riggs 和 Melton, 1983 年)。形态计量学研究发现, 在 II 型骨质疏松症中最主要的是骨生成下降: 如 Lips 等 (1978 年) 发现绝经后妇女后期骨小梁 (trabecular packets) 骨壁厚度下降, 表明在细胞水平上骨生成率下降。然而许多研究有关骨代谢的生化参数分析并未证明低骨生成率是老年性骨质疏松症的唯一原因。Garnero 等 (1994 年) 表明, 绝经后骨质疏松症妇女后期几项骨生成标志物水平比健康未绝经妇女要高。且骨生成标志物骨钙素血清水平位于中位数以上的老年妇女髌骨骨丢失明显快于血清骨钙素水平位于中位数以下者 (Bauer 等, 1999 年)。

在此单一模型中, Riggs 等 (1998 年) 提出雌激素缺乏同样对男性典型的持续性缓慢骨丢失有着强有力的影响。虽然去势后的男性存在快速骨丢失 (Stepan 等, 1989 年), 但健康老年男性并不存在血清睾酮水平的突然下降。部分研究数据提示, 雌激素缺乏才应是男性 (老年) 骨丢失的主要原因。1989 年 Bourdel 等发现患原发性骨质疏松症男性的血清雌激素水平同骨矿量有正性关系。Smith 等 (1994 年) 报道了一例雌激素受体基因突变患者伴有严重的骨质疏松症。Slemenda 等 (1997 年) 发现 65 岁以上男性骨密度与血清雌激素水平明显相关。Rancho Bernardo 研究得出男女体内生物有效性雌激素水平与其骨密度成正相关 (Greendale 等, 1997 年)。类似地, Khosla 及其同事的大样本研究确定血清生物有效性雌激素水平是男

性及绝经后女性骨密度的一项独立预测因素。又有一项干预性研究揭示,在正常老年男性体内虽然雌雄激素在维持骨生成中均有重要作用,但在调节骨吸收方面雌激素是最主要的性激素(Falahati-Nini等,2000年)。已有报道称,泰国男性的骨密度与特定的雌激素受体基因多态性相关(Ongphiphadhanak等,1998年)。我们实验室数据显示,患原发性骨质疏松症的男性体内血清雌激素水平下降(Pietschmann等,2001年)。Gillberg及其同事也报道了类似发现。

总结上述内容,Riggs等(1998年)提出雌激素缺乏不仅是绝经后女性早期快速骨丢失与晚期缓慢骨丢失的原因,也是老年男性持续性骨丢失的一项促成因素。

四、骨质疏松症与骨质疏松性骨折的进一步决定因素

任何阻碍达到足量峰值骨量的因素和(或)可能加速退行性骨丢失速度的因素皆须考虑为骨质疏松性骨病的危险因素。除了遗传因素、自身老化进程、激素失衡(尤其是雌激素缺乏),还有其他一些因素的存在均可表明骨折危险度增加。在一项涉及9500名65岁以上白种人女性的综合性前瞻性研究中,Cumming及同事确认出下述髌骨骨折的危险因素:母亲髌骨骨折史、50岁以后骨折发生史、25岁时的身高、自述健康状态中等或差、甲状腺功能亢进症史、长效苯二氮草类药物或抗惊厥药物治疗史、咖啡因高摄入、每日走或跑少于4h。可增加危险度的体检发现包括:不能从椅子上站起、深度知觉障碍、对比度敏感性差、静息心动过速等。女性25岁体重增加可降低髌骨骨折的危险。具有多项危险因素且伴低跟骨骨密度的女性髌骨骨折危险性尤其高。在Dubbo的骨质疏松症流行病学研究中发现,老年女性股骨颈骨丢失速度的独立预测因素包括:年龄、骨密度基线、体重、体重变化、运动。多因素回归分析表明这些因素综合起来可引起的骨丢失达总量的13%。

吸烟也被确认为是低骨密度的一项危险因素,其对骨骼的负性作用部分可能是因为吸烟者体重下降,还发现吸烟者体内25-羟维生素D与骨钙素水平下降(Hermann等,2000年)。Krall与Dawson-Hughes(1999年)证实,吸烟可加速所检测的几处骨骼部位的骨丢失,如股骨颈。肠道钙吸收受损可能是观察到的骨丢失的原因之一。

一项基于人群的前瞻性研究证明,非创伤性骨折发生率与血清RANKL水平相关(Schett等,2004年)。尤其值得一提的是,发现低水平RANKL是非创伤性骨折的一项独立参数。

最后,尤其是对于老年人而言,摔倒和跌倒同其他非骨骼因素也是骨折发生的重要影响因素(Geusens等,2003年;Suh和Lyles,2003年)。

五、继发性骨质疏松

许多疾病可引起低骨量与低骨密度,但这里只选出部分继发性骨质疏松症的例子进行讨论。

糖皮质激素所致骨质疏松症是继发性骨质疏松症中最为常见的一种。小剂量的口服糖皮质激素和内分泌性皮质醇增多症(库欣综合征)即可能伴发骨丢失和骨折(Shaker和Lukert,2005年)。糖皮质激素引起骨质疏松症的机制不同于绝经后骨质疏松症,在其机制中尤为重要是类固醇对成骨细胞的直接作用,可使得骨基质合成下降及活性成骨细胞寿命缩短(Eastell等,1998年),并且糖皮质激素可破坏基质细胞分化为成骨细胞(Canalís等,2004年)。糖皮质激素对破骨细胞则具有双重作用,达生理浓度时提高晚期破骨细胞的功能与分化能力,在大剂量时,如已有报道称大剂量地塞米松可促进类破骨细胞生成(Lukert,1999年;Shuto等,

1994年)。并且,糖皮质激素可抑制肠道钙吸收,增加肾的钙排泄,减少性激素分泌(Canalis 2004年)。

在甲状腺功能亢进症患者,可观察到一些可能引起骨质疏松性骨折的骨及矿质代谢改变(Lakatos,2003年),包括大量骨降解伴骨重塑增强、高尿钙、肠道钙吸收下降等(Suwanwalaikorn和Baran,1996年)。在器官培养中,甲状腺激素可促进骨吸收(Klaushofer等,1989年)。我们的实验室数据显示 T_3 可加速 $1,25-(OH)_2D_3$ 介导的破骨细胞生成(Schiller等,1998年),且 T_3 可促进成骨细胞分化(Varga等,1997年)。

酗酒是骨质疏松性骨折的高危因素,尤其对于男性来说。骨转换生化标志物测定结果显示乙醇致骨丢失原因是骨生成下降。大量饮酒引起的其他致病因素包括性腺功能障碍(男性)与维生素D缺乏等(Seeman,1996年;Turner,2000年)。

部分炎性风湿病亦同骨质疏松有关。风湿性关节炎的炎性过程可作用于部分或全身性骨重塑。在风湿性关节炎患者可观察到炎性关节旁骨质疏松症,以及在影像上可见的骨坏死及广泛的中轴骨与外周骨骨质疏松症(Goldring,1999年;Lernbass等,2002年;Inaba,2004年)。骨丢失也可能同样是系统性红斑狼疮(Redlich等,2000年)与强直性脊柱炎患者(Grisar等,2002年;Elmaghraoui,2004年)的一项显著临床问题。

移植后骨病(可见于肾、心脏、肝、骨髓、肺移植后)的病因十分复杂,目前尚未得到完全阐释(Cunningham,2005年;Kerschan-Schindl等,2004年)。许多等待移植的患者或伴有与疾病相关的骨质疏松症高危因素、或所用药物可致骨丢失(如糖皮质激素、抗凝药、利尿药)、或原已存在骨病(例如肾性骨营养不良)。移植后的骨丢失初步是由糖皮质激素和其他免疫抑制药(尤其是应用环孢素A)及性腺功能低下、维生素缺乏等引起的(Aringer等,1998年;Shane 1999年;Kerschan-Schindl等,2003年)。

六、男性骨质疏松症

一般认为骨质疏松症见于绝经后女性,但是相当多的男性亦可能伴有此病。欧洲脊椎骨骨质疏松症研究(european vertebral osteoporosis study)检测到研究所涉及的男性中有12%伴脊椎疾病(O'Neill等,1996年),1/3的髓骨骨折发生在男性身上。与女性不同,男性骨质疏松症多为继发,仅有1/2左右骨质疏松症患者所患为原发性骨质疏松症(Francis等,1989年;Resch等,1992年;Graninger等,1998年)。长期酗酒、应用糖皮质激素、低性腺功能是其最常见的继发原因。

有关男性原发性骨质疏松症骨组织形态计量学研究方面,部分学者述及其存在骨生成受损(Devernejoul等,1983年;Jackson等,1986年;Hills等,1989年;Zerwekh等,1992年;Chavassieux和Meunier,2001年),而另有部分学者发现骨吸收增加(Perry等,1982年;Nordin等,1984年)。因此,从形态计量学方面而言,至少可以认为男性原发性骨质疏松综合征的原因是多元性的。在两个互相独立的研究中,我们均发现患原发性骨质疏松症男性的骨吸收生化标志物升高(Resch等,1992年;Pietschmann等,2001年)。

如前所述,许多数据表明雌激素缺乏是老年男性骨丢失的原因之一,而且文献中也已报道男性原发性骨质疏松症病理生理学的其他方面。一些独立研究发现,原发性骨质疏松症男性血清性激素结合球蛋白水平上升(Gillberg等,1999年;Pietschmann等,2001年;Lormeau等,2004年)。Ljunghall及同事发现,原发性骨质疏松症男性血浆胰岛素样因子1

水平低。Need 等 (1998 年) 表明, 骨质疏松症的男性钙吸收低, 其中约 50% 是由于血清 $1, 25\text{-}(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 水平低, 但是在肠道钙吸收方面也出现了对维生素 D_3 作用的部分抵抗。肾性钙丢失及高尿钙可能是男性骨质疏松症的进一步因素, 在一些原发性骨质疏松症男性患者系列中, 有相当多的患者存在高尿钙 (Peris 和 Guanabens, 1996 年)。并且已有报道原发性肾结石患者的骨密度下降 (Pietschmann 等, 1992 年)。另外, Pacifici 等 (1987 年) 显示, 一组原发性骨质疏松症男女患者体内血单核细胞 IL-1 的释放增加。

七、绝经前女性的骨质疏松症

极少数的绝经前女性患有骨质疏松症, 绝大多数年轻女性患者有明确致病原因, 如应用糖皮质激素、饮食不当或是怀孕 (Mitringer 和 Pietschmann, 2002 年)。但是对于绝经前女性患原发性骨质疏松症的病因研究特别少, 最近一项组织形态计量学调查显示为成骨细胞功能障碍, 伴有骨生成与吸收失衡 (Donovan 等, 2005 年)。

第三节 其他代谢性骨病的病理生理学

这里将会论及选出的一些其他代谢性骨病的病理生理因素, 而关于此类疾病及其他骨病 (如肿瘤、感染或缺血性骨病) 的进一步叙述见于其他相关章节。

一、Paget 病

Paget 病是局灶性骨重塑异常病变 (图 2-2), 起初是破骨细胞参与的骨吸收增加, 继之新骨生成相应增加, 在所累及骨骼处形成编织骨与板层骨的杂乱嵌合 (Siris, 1999 年; Sieghart, 2004 年)。本病具有显著遗传特性, 15% ~ 30% 的患者具有该病家族史。

在 Paget 病中, 破骨细胞的数量增多, 体积增大。患者骨髓培养中类破骨细胞多核细胞形成加快, 产生 IL-6 增多 (Reddy 等, 1999 年)。而且, 其破骨细胞前体对 $1, 25\text{-}(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 与 RANKL 高度敏感 (Menaar 等, 2000 年; Neale 等, 2000 年)。另有数据支持 Paget 病具有病毒感染病因学特点 (Singer, 1999 年; Roodman 和 Windle, 2005 年), 例如, Mee 及同事 (1998 年) 应用原位反转录酶多聚酶链反应技术在其所有 Paget 病病例中检测出了狂犬病病毒。

二、原发性甲状旁腺功能亢进症

原发性甲状旁腺功能亢进症是一相对常见的内分泌疾病, 是引起高钙血症的最常见原因之一。大多数是由良性单发性甲状旁腺腺瘤引起, 而由 4 个甲状旁腺腺体均增大引起者则相对少见 (Bilezikian, 1999 年)。典型重度甲状旁腺功能亢进症伴有泛发性纤维囊性骨营养不良 Von Recklinghausen 病 (osteodystrophia fibrosa generalisata cystica), 但目前尚不确定轻度无症状性原发性甲状旁腺功能亢进症对骨骼有无负性影响。不过, Khosla 及同事 (1999 年) 清楚表明, 社区非选择原发性甲状旁腺功能亢进症患者脊椎骨折、Colles 骨折、肋骨及骨盆骨折发生率显著增加。有关生化标志物及骨形态计量学研究显示, 原发性甲状旁腺功能亢进症一般伴有骨转换加快 (Pietschmann 等, 1991 年; Christiansen 等, 1999 年; Eriksen, 2002 年)。



图 2-2 40 岁女性，右侧胫骨 Paget 病患者的全身骨扫描

可见其病灶处活动强烈 (Courtesy of Univ. Doz. Dr. P Mikosch 2nd Department of Medicine, State Hospital Klagenfurt, Klagenfurt.) [引自 Mikosch (2004)]

三、软骨病与佝偻病

软骨病以骨矿质化受损为主要特征 (图 2-3)，“佝偻病”则是指儿童骨及软骨生长板矿质化缺乏。其原因可能是摄入不足、吸收不良、紫外线暴露等所致的维生素 D 利用减少。重度肝病、肾功能不全等疾病所致维生素 D 代谢改变也可导致软骨病。佝偻病/软骨病的其他原因包括磷缺乏、酸中毒、低磷酸酯酶症、服用抑制矿质化的药物 (如氟化物或依替膦酸钠) 及肿瘤 (肿瘤性软骨病) (Leboff, 1997 年, Carpenter, 2003 年)。



图 2-3 软骨病的镜下表现，显示出骨小梁表面有异常宽的骨缝 (Goldner 染色)

(Courtesy of Univ. Prof. Dr. I Sulzbacher, Clinical Institute of Pathology, Medical University of Vienna, Vienna)

四、肾性骨营养不良

肾性骨营养不良是多因素介导的骨重塑异常疾病，见于肾病晚期患者。据组织学表现，可将之分为纤维性骨炎、软骨症、混合性骨病、轻度骨病、或无力型肾性骨病，其中最常见的类型是纤维性骨炎（Hutchinson 等，1993 年）。肾性骨病的病因包括：1, 25-(OH)₂D₃ 缺乏、低钙血症、继发性甲状旁腺功能亢进症、骨 PTH 抵抗、高磷血症及铝中毒等（Hruska 和 Teitelbaum, 1995 年；Elder, 2002 年）。

第四节 小结

本章回顾了骨老化的机制、骨质疏松症及其他代谢性骨病的发病机制。述及到骨转换一系列局灶性或全身性调节改变所致骨吸收与骨生成失衡产生了上述疾病。并且，对于绝经后女性及老年男性而言，骨丢失的主要原因是雌激素缺乏与维生素 D 不足。

鸣谢：在此感谢 Ms Maria Steiner，并感谢 Ms Brigitte Freudhofmeier 对本文准备工作的帮助。

参考文献

- [1] Abdallah BM, Stilgren LS, Nissen N, Kassem M, Jorgensen HRI, Abrahamsen B (2005) Increased RANKL/OPG mRNA ratio in iliac bone biopsies from women with hip fractures. *Calcif Tissue Int* 76:90-97
- [2] Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK (2003) Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 349:327-334
- [3] Albarga OM, Ralston SH (2003) Genetic determinants of susceptibility to osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:65-81
- [4] Aringer M, Kiener HP, Koeller MD, Artemiou O, Zuckermann A, Wieselthaler G, Klepetko W, Seidl G, Kainberger F, Bernecker P, Smolen JS, Pietschmann P (1998) High turnover bone disease following lung transplantation. *Bone* 23:485-488
- [5] Ballanti P, Bonucci E, Della-Rocca C, Milani S, Lo-Cascio V, Lo-Imbibo B (1990) Bone histomorphometric reference values in 88 normal Italian subjects. *Bone Miner* 11:187-197
- [6] Battmann A, Battmann A, Jundt G, Schulz A (1997) Endosteal human bone cells (EBC) show age-related activity in vitro. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105:98-102
- [7] Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, Black DM, Nevitt MC, Ensrud KE, Arnaud CD, Genant HK, Garnero P, Delmas PD, Lawaetz H, Cummings SR (1999) Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 14:1404-1410
- [8] Bergmann RJ, Gazit D, Kahn AJ, Gruber H, McDougall S, Hahn TJ (1996) Age-related changes in osteogenic stem cells in mice. *J Bone Miner Res* 11:568-577
- [9] Bilezikian JP (1999) Primary hyperparathyroidism. In: Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic bone*

- diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 187-192
- [10] Blain H, Vuillemin A, Blain A, Guillemin F, De Talance N, Doucet B, Jeandel C (2004) Age-related femoral bone loss in men: evidence for hyperparathyroidism and insulinlike growth factor-1 deficiency. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59:1285-1289
- [11] Bourdel A, Mahoudeau JA, Guadyier-Souquières, Leymarie P, Sabatier JP, Loyau G (1989) Etude de la fonction gonadique au cours de l'ostéoporose masculine en apparence primitive. *Presse Med* 34:1691-1694
- [12] Bouxsein ML (2003) Bone quality: where do we go from here? *Osteoporos Int* 14:118-127
- [13] Brockstedt H, Kassem M, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F (1993) Age- and sex-related changes in iliac cortical bone mass and remodeling. *Bone* 14:681-691
- [14] Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A (2004) Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 34:593-598
- [15] Cao J, Venton L, Sakata T, Halloran BP (2003) Expression of RANKL and OPG correlates with age-related bone loss in male C57BL/6 mice. *J Bone Miner Res* 18:270-277
- [16] Carpenter TO (2003) Oncogenic osteomalacia - a complex dance of factors. *N Engl J Med* 348:1705-1708
- [17] Catherwood BD, Marcus R, Madvig P, Cheung AK (1985) Determinants of bone gamma-carboxyglutamic acid containing protein in plasma of healthy aging subjects. *Bone* 6:9-13
- [18] Chavassieux P, Meunier PJ (2001) Histomorphometric approach of bone loss in men. *Calcif Tissue Int* 69:209-213
- [19] Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hessov I, Melsen F, Heickendorff L, Mosekilde L (1999) Primary hyperparathyroidism: short-term changes in bone remodeling and bone mineral density following parathyroidectomy. *Bone* 25:237-244
- [20] Ciarelli TE, Fyhrie DP, Schaffler MB, Goldstein SA (2000) Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. *J Bone Miner Res* 15:32-40
- [21] Clarke BL, Ebeling PR, Jones JD, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL, Fitzpatrick LA (1996) Changes in quantitative bone histomorphometry in aging healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2264-2270
- [22] Cohn SH, Abesamis C, Yasumura S, Aloia JF, Zanzi I, Ellis KJ (1977) Comparative skeletal mass and radial bone mineral content in black and white women. *Metabolism* 26:171-178
- [23] Cooper GS (1999) Genetic studies of osteoporosis: what have we learned? *J Bone Miner Res* 14:1646-1648
- [24] Cosman F, Nieves J, Horton J, Shen V, Lindsay R (1994) Effects of estrogen on response to edetic acid infusion in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 78:939-943
- [25] Croucher PI, Garrahan NJ, Mellish RW, Compston JE (1991) Age-related changes in resorption cavity characteristics in human trabecular bone. *Osteoporosis Int* 4:257-261
- [26] Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B (1998) Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 339:733-738
- [27] Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM (1995) Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 332:767-773
- [28] Cunningham J (2005) Posttransplantation bone disease. *Transplantation* 79:629-634
- [29] Delmas PD, Garnero P (1996) Utility of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds) *Osteoporosis*. Academic, San Diego, pp 1075-1088
- [30] Dempster DW (2000) The contribution of trabecular architecture to cancellous bone quality. *J Bone*

Miner Res 15:20-23

- [31] DeVernejoul MC, Bielakoff J, Herve M, Gueris J, Hott M, Modrowski D, Kuntz D, Miravet L, Ryckewaert A (1983) Evidence for defective osteoblastic function. *Clin Orthop Rel Res* 179:107-115
- [32] Donovan MA, Dempster D, Zhou H, McMahon DJ, Fleischer J, Shane E (2005) Low bone formation in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3331-3336
- [33] Eastell R, Delmas PD, Hodgson SF, Eriksen EF, Mann KG, Riggs BL (1988) Bone formation rate in older normal women: concurrent assessment with bone histomorphometry, calcium kinetics, and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 67:741-748
- [34] Eastell R, Yergey AL, Vieira NE, Cedel SL, Kumar R, Riggs BL (1991) Interrelationship among vitamin D metabolism, true calcium absorption, parathyroid function, and age in women; evidence of an age-related intestinal resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D action. *J Bone Miner Res* 6:125-132
- [35] Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston SH, Reeve J, Russell RGG, Stevenson JC, Torgerson DJ (1998) AUK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 244:271-292
- [36] Ebeling PR, Peterson JM, Riggs BL (1992) Utility of type I procollagen propeptide assays for assessing abnormalities in metabolic bone diseases. *J Bone Miner Res* 7:1243-1250
- [37] Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL (2003) Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 111:1120-1122
- [38] Elder G (2002) Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 17:2094-2105
- [39] Endres DB, Morgan CH, Garry PJ, Omdahl JL (1987) Age-related changes in serum immunoreactive parathyroid hormone and its biological action in healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 65:724
- [40] El Maghraoui A (2004) Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 71:291-295
- [41] Epstein H, Poser J, Mc Clintock R, Johnston CC, Bryce G, Hui S (1984) Differences in serum bone GLA protein with age and sex. *Lancet* i:307-310
- [42] Erben RG, Eberle J, Stahr K, Goldberg M (2000) Androgen deficiency induces high turnover osteopenia in aged male rats: a sequential histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 15:1085-1098
- [43] Eriksen EF (2002) Primary hyperparathyroidism: lessons from bone histomorphometry. *J Bone Miner Res* 17:N95-N97
- [44] Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S (2000) Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 106:1553-1560
- [45] Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Greenspan SL, Rosenthal DI, Crowley WF (1987) Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med* 106:354-361
- [46] Francis RM, Peacock M, Marshall DH, Horsman A, Aaron JE (1989) Spinal osteoporosis in men. *Bone Miner* 5:347-357
- [47] Gallagher JC, Kinyamu HK, Fowler SE, Dawson-Hughes B, Dalsky GP, Sherman SS (1998) Calcitropic hormones and bone markers in the elderly. *J Bone Miner Res* 13:475-482
- [48] Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD (1994) Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1693-1700
- [49] Gennari C, Agnusdei D, Nardi P, Civitelli R (1990) Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1288-1293

- [50] Gennari L, Merlotti D, Martini G, Gonnelli S, Franci B, Campagna S, Lucani B, Dal Canto N, Valenti R, Gennari C, Nuti R (2003) Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5327-5333
- [51] Geusens P, Milisen K, Dejaeger E, Boonen S (2003) Falls and fractures in postmenopausal women: a review. *J Br Meno-pause Soc* 9:101-106
- [52] Gillberg P, Johansson AG, Ljunghall S (1999) Decreased estradiol levels and free androgen index and elevated sex hormone-binding globulin levels in male idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 64:209-213
- [53] Glowacki J (1999) Cellular models of human aging. In: Rosen CJ, Glowacki J, Bilezikian JP (eds) *The aging skeleton*. Academic, San Diego, pp 59-73
- [54] Goderie-Plomp HW, van der Klift M, de Ronde W, Hofman A, de Jong FH, Pols HAP (2004) Endogenous sex hormones, sex hormone-binding globulin, and the risk of incident vertebral fractures in elderly men and women: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3261-3269
- [55] Goldring SR (1999) Osteoporosis and rheumatic diseases. In: Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 313-315
- [56] Graninger M, Dirnberger E, Kainberger F, Bernecker P, Graninger W, Smolen J, Pietschmann P (1998) Comparison of spinal and femoral dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in men with primary and secondary osteoporosis. *Osteologie* 7:48-52
- [57] Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E (1997) Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 12:1833-1843
- [58] Grisar J, Bernecker PM, Aringer M, Redlich K, Sedlak M, Wolozczuk W, Spitzauer S, Grampp S, Kainberger F, Ebner W, Smolen IS, Pietschmann P (2002) Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol* 29:1430-1436
- [59] Heaney RP, Recker RR, Saville PD (1978) Menopausal changes in calcium balance performance. *J Lab Clin Med* 92:953-963
- [60] Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C (2000) Peak bone mass. *Osteoporos Int* 11:985-1009
- [61] Hermann M, Berger P (1999) Hormone replacement in the aging male? *Exp Gerontol* 34:923-933
- [62] Hermann AP, Brot C, Gram J, Kolthoff N, Mosekilde L (2000) Premenopausal smoking and bone density in 2015 peri-menopausal women. *J Bone Miner Res* 15:780-787
- [63] Hills E, Dunstan CR, Wong SYP, Evans RA (1989) Bone histology in young adult osteoporosis. *J Clin Pathol* 42:391-397
- [64] Hruska KA, Teitelbaum SL (1995) Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 333:166-174
- [65] Hutchinson AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ, Gokal R (1993) Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 44:1071-1077
- [66] Inaba M (2004) Secondary osteoporosis: thyrotoxicosis, rheumatoid arthritis, and diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab* 22:287-292
- [67] Jackson JA, Kleerekoper M, Parfitt M, Rao DS, Villanueva AR, Frame B (1986) Bone histomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 65:53-58
- [68] Jilka RL, Weinstein RS, Takahashi K, Parfitt AM, Manolagas SC (1996) Linkage of decreased bone mass with impaired osteoblastogenesis in a murine model of accelerated senescence. *J Clin Invest* 97:1732-1740

- [69] Kahn A, Gibbons R, Perkins S, Gazit D (1995) A hypothesis and initial assessment in mice. *Clin Orthop* 313:69-75
- [70] Kajkenova O, Lecka-Czernik B, Gubrij I, Hauser SP, Taka-hashii K, Parfitt AM, Jilka RL, Manolagas SC, Lipschitz DA (1997) Increased adipogenesis and myelopoiesis in the bone marrow of SAMP6, a murine model of defective osteoblastogenesis and low turnover osteopenia. *J Bone Miner Res* 12:1772-1779
- [71] Kelly P], Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA (1990) Dietary calcium, sex hormones, and bone mineral density in men. *Br Med J* 300:1361-1364
- [72] Kelly P], Hopper LJ, Macaskill NA, Pocock PN, Sambrook PN, Eisman JA (1991) Genetic determinants of collagen synthesis and degradation: further evidence of genetic regulation of bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1461-1466
- [73] Kerschhan-Schindl K, Strametz-Juranek J, Heinze G, Grampp S, Bieglmayer C, Pacher R, Maurer G, Fialka-Moser V, Pietschmann P (2003) Pathogenesis of bone loss in heart transplant candidates and recipients. *J Heart Lung Transplant* 22:843-850
- [74] Kerschhan-Schindl K, Mitterbauer M, Fureder W, Kudlacek S, Grampp S, Bieglmayer C, Fialka-Moser V, Pietschmann P, Kalhs P (2004) Bone metabolism in patients more than five years after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 34:491-496
- [75] Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL (1998) Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2266-2274
- [76] Khosla S, Melton LJ III, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon WM, Riggs BL (1999) Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 14:1700-1707
- [77] Klaushofer K, Hoffmann O, Gleispach H, Leis H J, Czerwenka E, Koller K, Peterlik M (1989) Bone resorbing activity of thyroid hormones is related to prostaglandin production in neonatal mouse calvaria. *J Bone Miner Res* 4:305
- [78] Koh LKH, Bauer DC, Forsyth BA, Gore LR, Vogt MT, Cummings SR (1997) PTH in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 12:S166
- [79] Kotzmann H, Bernecker P, Hübsch T, Pietschmann P, Woloszczuk W, Svoboda T, Geyer G, Luger A (1993) Bone mineral density and parameters of bone metabolism in patients with acromegaly. *J Bone Miner Res* 8:459-465
- [80] Krall EA, Dawson-Hughes B (1999) Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 14:215-220
- [81] Kroger H, Kotaniemi A, Kroger L, Alhava E (1993) Development of bone mass and bone density of the spine and femoral neck - a prospective study of 65 children and adolescents. *Bone Miner* 23:171-182
- [82] Kushida K, Takahashi M, Kawana K (1995) Comparison of markers for bone formation and resorption in premeno-pausal and postmenopausal subjects, and osteoporosis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2447-2450
- [83] Lakatos P (2003) Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone? *Calcif Tissue Int* 73:205-209
- [84] Lang I, Schernthaner G, Pietschmann P, Kurz R, Stephenson JM, Templ H (1987) Effects of sex and age on growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in healthy individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 65:535-540
- [85] LeBoff MS (1997) Metabolic bone disease. In: Kelley WN, Harry ED, Ruddy S, Sledge CB (eds) *Textbook of rheumatology*. Saunders, Philadelphia, pp 1563-1580
- [86] LeBoff MS, Glowacki J (1999) Sex steroids, bone and aging. In: Rosen C], Glowacki J, Bilezikian JP (eds) *The aging skeleton*. Academic, San Diego, pp 159-174
- [87] Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Krebs S, Rohmer V, Basle MF, Audran M (2000)

- Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. *J Bone Miner Res* 15:13-19
- [88] Lernbass I, Wutzl A, Grisar J, Schett G, Redlich K, Spitzauer S, Grampp S, Imhof H, Peterlik M, Pietschmann P (2002) Quantitative ultrasound in the assessment of bone status of patients suffering from rheumatic diseases. *Skeletal Radiol* 31:270-276
- [89] Lips P, Courpron P, Meunier PJ (1978) Mean wall thickness of trabecular bone packets in the human iliac crest: changes with age. *Calcif Tissue Res* 26:13-17
- [90] Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kållimpe O, Lindh E, Karlsson FA (1992) Low plasma levels of insulin-like growth factor (IGF-I) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med* 232:59-64
- [91] Lormeau C, Soudan B, d'erbomez M, Pigny P, Duquesnoy B, Cortet B (2004) Sex hormone-binding globulin, estradiol, and bone turnover markers in male osteoporosis. *Bone* 34:933-939
- [92] Lu PW, Briody JN, Ogle GD, Morley K, Humphries IR, Allen J, Howman-Giles R, Sillence D, Cowell CT (1994) Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Res* 9:1451-1458
- [93] Lukert BP (1999) Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 292-296
- [94] Makluf HA, Mueller SM, Mizuno S, Glowacki J (2000) Age-related decline in osteoprotegerin expression by human bone marrow cells cultured in three dimensional collagen sponges. *Biochem Biophys Res Commun* 268:669-672
- [95] Matkovic V, Fontana D, Tominac C, Goel P, Chesnut CH III (1990) Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 52:878-888
- [96] Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT, Heaney RP (1994) Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest* 93:799-808
- [97] Matsushita M, Tsuboyama T, Kasai R, Okumura H, Yamamuro T, Higuchi K, Higuchi K, Kohno A, Yonezu T, Utani A, et al. (1986) Age-related changes in bone mass in the senescence-accelerated mouse (SAM). SAM-R/3 and SAM-P/6 as new murine models for senile osteoporosis. *Am J Pathol* 125:276-283
- [98] McKane WR, Khosla S, Burritt MF, Kao PC, Wilson DM, Ory SJ, Riggs BL (1995) Mechanism of renal conservation with estrogen replacement therapy in women in early postmenopause - a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3458-3464
- [99] McKenna MJ (1992) Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 93:69-77
- [100] Mee AP, Dixon JA, Hoyland JA, Davies M, Selby PL, Mawer EB (1998) Detection of canine distemper virus in 100% of Paget's disease samples by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Bone* 23:171-175
- [101] Melton LJ III, Riggs BL (1988) Clinical spectrum. In: Riggs BL, Melton LJ III (eds) *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. Raven Press, New York, pp 155
- [102] Melton LJ III (1995) How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 10:175-177
- [103] Mena C, Barsony J, Reddy SV, Cornish J, Cundy T, Roodman GD (2000) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ hypersensitivity of osteoclast precursors from patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 15:228-236
- [104] Mikosch P (2004) Die Knochenszintigraphie in der Diagnostik metabolischer Knochenkrankungen. *Wien Med Wochenschr* 154:119-126

- [105] Mitringer A, Pietschmann P (2002) Osteoporose bei prämenopausalen Frauen. *Wien Med Wochenschr* 152:586-590
- [106] Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA (1992) Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:6665-6669
- [107] Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts TV, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA (1994) Prediction of bone density by vitamin D receptor alleles. *Nature* 367:284-287
- [108] Murphy S, Khaw K, Cassidy A, Compston JE (1993) Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Miner* 20:133-140
- [109] Neale SD, Smith R, Wass JA, Athanasou NA (2000) Osteoclast differentiation from circulating mononuclear precursors in Paget's disease is hypersensitive to 1,25-dihydroxyvitamin D(3) and RANKL. *Bone* 27:409-416
- [110] Need AG, Morris HA, Horowitz M, Scopacasa F, Nordin BEC (1998) Intestinal calcium absorption in men with spinal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48:163-168
- [111] Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA (1998) Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res* 13:1458-1467
- [112] Nordin BEC, Aaron J, Speed R, Francis RM, Makins N (1984) Bone formation and resorption as the determinants of trabecular bone volume in normal osteoporotic men. *Scott Med J* 29:171-175
- [113] Nordin BEC, Need AG, Morris HA, Horowitz M, Robertson WG (1991) Evidence for a renal calcium leak in postmeno-pausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 72:401-407
- [114] Obermayer-Pietsch BM, Lange U, Tauber G, Fruhauf G, Fahrleitner A, Dobnig H, Hermann J, Aglas F, Teichmann J, Neeck G, Leb G (2003) Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 14:995-1000
- [115] Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A, Goessler W, Stephan V, Dobnig H, Leb G, Renner W (2004) Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Miner Res* 19:42-47
- [116] Obermayer-Pietsch BM (2006) Genetics of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 156:162-167
- [117] Omdahl JL, Garry PJ, Hunsaker LA, Hunt WC, Goodwin JS (1982) Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin D. *Am J Clin Nutr* 36:1225-1233
- [118] O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ (1996) The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 11:1010-1018
- [119] Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L (1998) Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49:803-809
- [120] Orwoll ES, Klein RE (1996) Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and clinical characterization. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds) *Osteoporosis*. Academic, San Diego, pp 745-784
- [121] Orwoll ES, Meier DE (1986) Alterations in calcium, vitamin D, and parathyroid hormone physiology in normal men with aging: relationship to the development of senile osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 63:1262
- [122] Oursler MJ, Osodoby P, Pyfferoen J, Riggs PL, Spelsberg TC (1991) Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:6613-6617
- [123] Pacifici R, Rifas L, Teitelbaum S, Slaptopolsky E, McCracken R, Bergfeld M, Lee W, Avioli LV, Peck WA (1987) Spontaneous release of interleukin 1 from human blood monocytes reflects bone formation in idiopathic osteoporosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:4616-4620

- [124] Palle S, Chappard D, Vico L, Riffat G, Alexandre C (1989) Evaluation of the osteoclastic population in iliac crest biopsies from 36 normal subjects: a histoenzymologic and histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 4:501-506
- [125] Parfitt AM (2004) The attainment of peak bone mass: what is the relationship between muscle growth and bone growth? *Bone* 34:767-770
- [126] Peris P, Guanabens N (1996) Male osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 8:357-364
- [127] Perkins SL, Gibbons R, Kling S, Kahn AJ (1994) Age-related bone loss in mice is associated with an increased osteoclast progenitor pool. *Bone* 15:65-72
- [128] Perry HM III, Fallon MD, Bergfeld M, Teitelbaum SL, Avioli LV (1982) Osteoporosis in young men: a syndrome of hypercalciuria and accelerated bone turnover. *Arch Intern Med* 142:1295-1298
- [129] Pfeilschifter J, Diel I, Pilz U, Brunotte K, Naumann A, Ziegler R (1993) Mitogenic responsiveness of human bone cells in vitro to hormone and growth factors decreases with age. *J Bone Miner Res* 8:707-717
- [130] Pietschmann P, Peterlik M (1999) Pathophysiologie der Osteoporose. *Wien Med Wochenschr* 16/17:454-462
- [131] Pietschmann P, Woloszczuk W, Pietschmann H (1990) Increased serum osteocalcin levels in elderly females with vitamin D deficiency. *Exp Clin Endocrinol* 95:275-278
- [132] Pietschmann P, Niederle B, Anvari A, Woloszczuk W (1991) Serum osteocalcin levels in primary hyperparathyroidism. *Klin Wochenschr* 69:351-353
- [133] Pietschmann F, Breslau NA, Pak CY (1992) Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 7:1383-1388
- [134] Pietschmann P, Kudlacek S, Grisar J, Spitzauer S, Woloszczuk W, Willvonseder R, Peterlik M (2001) Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis. *Eur J Clin Invest* 31:444-451
- [135] Pietschmann P, Gollob E, Brosch S, Hahn P, Kudlacek S, Willheim M, Woloszczuk W, Peterlik M, Tragl KH (2003) The effect of age and gender on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells and markers of bone metabolism. *Exp Gerontol* 38:1119-1127
- [136] Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S (1987) Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 80:706-710
- [137] Prince R, Dick I, Devine A, Price R, Gutteridge D, Kerr D, Criddle A, Garcia-Webb P, St John A (1995) The effects of menopause and age on calcitropic hormones: a cross-sectional study of 655 healthy women aged 35-90. *J Bone Miner Res* 10:835-842
- [138] Quarto R, Thomas D, Linag CT (1995) Bone progenitor cell deficits and the age-associated decline in bone repair capacity. *Calcif Tissue Int* 56:123-129
- [139] Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, Aljama P, Jans I, Bouillon R (1992) Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 75:494-501
- [140] Rapado A, Hawkins F, Sobrinho L, Diaz-Curiel M, Galvao-Telles A, Arver S, Melo Gomes J, Mazer N, Garcia e Costa J, Horcajada C, Lopez-Gavilanes E, Mascarenhas M, Papapietro K, Lopez Alvarez MB, Pereira MC, Martinez, G, Valverde I, Garcia JJ, Carballal JJ, Garcia I (1999) Bone mineral density and androgen levels in elderly males. *Calcif Tissue Int* 65:417-421
- [141] Recker RR, Kimmel DB, Parfitt AM, Davies KM, Keshawaraz N, Hinders S (1988) Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmeno-pausal females. *J Bone Miner Res* 3:133-144
- [142] Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB (1992) Bone gain in young adult women. *JAMA* 268:2403-2408
- [143] Reddy SV, Menaa C, Singer FR, Demulder A, Roodman GD (1999) Cell biology of Paget's disease. *J*

Bone Miner Res 14:3-8

- [144] Redlich K, Ziegler S, Kiener HP, Spitzauer S, Stohlawetz P, Bernecker P, Kainberger F, Grampp S, Kudlacek S, Woloszczuk W, Smolen JS, Pietschmann P (2000) Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 59:308-310
- [145] Resch H, Pietschmann P, Woloszczuk W, Krexner E, Bernecker P, Willvonseder R (1992) Bone mass and biochemical parameters of bone metabolism in men with spinal osteoporosis. *Eur J Clin Invest* 22:542-545
- [146] Resch H, Pietschmann P, Kudlacek P, Woloszczuk W, Krexner E, Bernecker P, Willvonseder R (1994) Influence of sex and age on biochemical bone metabolism parameters. *Miner Electrolyte Metab* 20:117-121
- [147] Riggs BL, Melton LJ III (1983) Evidence for two distinct syndromes of involuntional osteoporosis. *Am J Med* 75:899-901
- [148] Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III (1998) A unitary model for involuntional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 13:763-773
- [149] Riggs BL, Khosla S, Atkinson EJ, Dunstan CR, Melton LJ III (2003) Evidence that type I osteoporosis results from enhanced responsiveness of bone to estrogen deficiency. *Osteoporos Int* 14:728-733
- [150] Riggs BL, Melton LJ III, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Peterson JM, Rouleau PA, McCollough CH, Bouxsein ML, Khosla S (2004) Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 19:1945-1954
- [151] Rodin A, Murby B, Smith MA, Caleffi M, Fentiman I, Chapman MG, Fogelman I (1990) Premenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur: a study of 225 Caucasian women. *Bone* 11:1-5
- [152] Roholl PJM, Blauw E, Zurcher C, Dormans JAMA, Theuns HM (1994) Evidence for a diminished maturation of pro-osteoblasts into osteoblasts during aging in rats: an ultrastructural analysis. *J Bone Miner Res* 9:355-366
- [153] Roodman GD, Windle JJ (2005) Paget disease of bone. *J Clin Invest* 115:200-208
- [154] Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Klaushofer K (2001) Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 29(2): 185-191
- [155] Rosen T, Hansson T, Granhed H, Szucs J, Bengtson BA (1993) Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129:201-206
- [156] Schett G, Kiechl S, Redlich K, Oberhollenzer F, Weger S, Egger G, Mayr A, Jocher J, Xu Q, Pietschmann P, Teitelbaum S, Smolen J, Willeit J (2004) Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture. *JAMA* 291:1108-1113
- [157] Schiller C, Gruber R, Redlich K, Ho GM, Guber HJ, Katzgraber F, Willheim M, Hoffmann O, Pietschmann P, Peterlik M (1997) 17β estradiol antagonizes effects of $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D_3 on interleukin-6 production and osteoclast-like cell formation in mouse bone marrow primary cultures. *Endocrinology* 138:4567-4571
- [158] Schlemmer A, Hassager C, Pedersen BJ, Christiansen C (1994) Posture, age, menopause, and osteopenia do not influence the circadian variation in the urinary excretion of pyridinium crosslinks. *J Bone Miner Res* 9:1883-1888
- [159] Seeman E (1996) The effects of tobacco and alcohol use on the bone. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds) *Osteoporosis*. Academic, San Diego, pp 577-597

- [160] Seeman E (2003a) Periosteal bone formation - a neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med* 349:4
- [161] Seeman E (2003b) Bone quality. *Osteoporos Int* 14:3-7
- [162] Seibel MJ, Woitge H, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, Duncan A, Nicol P, Ziegler R, Robins SP (1994) Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen in population-based screening for overt vertebral osteoporosis: results of a pilot study. *J Bone Miner Res* 9:1433-1440
- [163] Shaker JL, Lukert BP (2005) Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34:341-356
- [164] Shane E (1999) Transplantation osteoporosis. In: Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 296-301
- [165] Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD (1990) Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab* 71:405-413
- [166] Shuto T, Kukita T, Hirata M, Jimi E, Koga T (1994) Dexamethasone stimulates osteoclast-like cell formation by inhibiting granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production in mouse bone marrow cultures. *Endocrinology* 134:1121-1126
- [167] Sieghart S (2004) Osteitis deformans-Paget's disease. *Wien Med Wochenschr* 154:97-101
- [168] Silva MJ, Brodt MD, Ko M, Abu-Amer Y (2005) Impaired marrow osteogenesis is associated with reduced endocortical bone formation but does not impair periosteal bone formation in long bones of SAMP6 mice. *J Bone Miner Res* 20:419-427
- [169] Singer FR (1999) Update on the viral etiology of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 14:29-33
- [170] Siris E (1999) Paget's disease of bone. In: Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 415-425
- [171] Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui, SL, Peacock M, Johnston CC (1997) Sex steroids and bone mass in older men. *J Clin Invest* 100:1755-1759
- [172] Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS (1994) Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in man. *N Engl J Med* 331:1056-1061
- [173] Stein MS, Scherer SC, Walton SL, Gilbert RE, Ebeling PR, Flicker L, Wark JD (1996) Risk factors for secondary hyperparathyroidism in a nursing home population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 44:375-383
- [174] Stepan JJ, Lachmann M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink DJ (1989) Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 69:523-527
- [175] Suh TT, Lyles KW (2003) Osteoporosis considerations in the frail elderly. *Curr Opin Rheumatol* 15:481-486
- [176] Suwanwalaikorn S, Baran D (1996) Thyroid hormone and the skeleton. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds) *Osteoporosis*. Academic, San Diego, pp 855-861
- [177] Toss G, Almqvist S, Larsson L, Zetterqvist H (1980) Vitamin D deficiency in welfare institutions for the aged. *Acta Med Scand* 208:87-89
- [178] Tudor-Locke C, McColl RS (2000) Factors related to variation in premenopausal bone mineral status: a health promotion approach. *Osteoporos Int* 11:1-24
- [179] Turner RT (2000) Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 24:1693-1701
- [180] Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen JS, Gineyts E, Christiansen K, Delmas PD (1991) Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium cross-links. *J Clin Endocrinol Metab* 72:367-373
- [181] Varga F, Rumpler M, Luegmayer E, Fratzl-Zelman N, Glantschnig H, Klaushofer K (1997) Triiodothyronine, a regulator of osteoblastic differentiation: depression of histone H4, attenuation of

- c-fos/c-jun, and induction of osteocalcin expression. *Calif Tissue Int* 61:404-411
- [182] Vedi S, Compston JE, Webb A, Tighe JR (1982) Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of normal British subjects. *Metab Bone Dis Relat Res* 4:231-236
- [183] Vermeulen A (2000) Der senile Hypogonadismus beim Mann und seine hormonelle Substitutionstherapie. *Acta Med Aust* 27:11-17
- [184] Worsfold M, Sharp CA, Davie MJ (1988) Serum osteocalcin and other indices of bone formation: an 8-decade population study in healthy men and women. *Clin Chim Acta* 178:225-236
- [185] Wosje KS, Binkley TL, Fahrenwald NL, Specker BL (2000) High bone mass in a female Hutterite population. *J Bone Miner Res* 15:1429-1436
- [186] Zajickova K, Zofkova I (2003) Osteoporosis: genetic analysis of multifactorial disease. *Endocr Regul* 37:31-44
- [187] Zerwekh JE, Sakhae K, Breslau NA, Gottschalk F, Park CYC (1992) Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis: further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria. *Osteoporosis Int* 2:128-134



类风湿关节炎和其他疾病的 病理生理学

第一节 概述

类风湿关节炎 (RA) 是一种病因不明的慢性系统性疾病, 其临床表现多样, 但 RA 的典型特征是慢性滑膜炎, 通常对称性累及外周关节。虽然对家族的研究显示有明显的遗传倾向, 但必须强调遗传危险性不是全部引起疾病发生的原因, 如环境因素也是 RA 病因中的重要因素。虽然原发刺激因素不具特征性, 但是病理生理学表现和细胞因子的产生提示 RA 是一种免疫因素介导性疾病。这种疾病最典型的特征是滑膜的炎性病变更过程, 导致软骨破坏和骨侵蚀, 继发关节完整性的改变。RA 的分型有很多种 (表 3-1)。一些患者可能只有轻度的少关节型疾病, 伴有轻微的关节损伤, 其他患者可能是进行性多关节炎并伴有严重的关节损伤和系统性表现。

基本的治疗目的是应用非甾体类抗炎药和镇痛药物控制患者的临床症状和局部炎症。二线治疗涉及适用甾类药物, 三线药物包括已分级的减缓症状的试剂。这些试剂有助于减缓患者急性期的高水平反应物, 从而降低疾病的危害。其他药物还有免疫抑制药和细胞毒素类药物, 可以改善部分患者的疾

表 3-1 1987 年修订版类风湿关节炎诊断标准
(Arnett 等, 1988)

1. 分类指南
a. 符合以下 7 项诊断标准中的 4 项, 可诊断为类风湿关节炎
b. 除外其他关节炎
2. 诊断标准^a
a. 晨僵: 关节及其周围僵硬感至少持续 1 h (直至完全缓解)
b. 3 个或 3 个以上区域关节部位的关节炎: 医师观察到 14 个区域 (左侧或右侧的近端指间关节、掌关节、腕、肘、膝、踝及跖趾关节) 中累及 3 个, 且同时软组织肿胀或积液 (不是单纯骨隆起)
c. 手关节炎: 腕、掌指或近端指间关节炎中, 至少有一个关节肿胀
d. 对称性关节炎: 两侧关节同时受累 (双侧近端指间关节、掌指关节及跖趾关节受累时, 不一定绝对对称)
e. 类风湿结节: 医师观察到在骨突部位, 伸肌表面或关节周围有皮下结节
f. 类风湿因子阳性: 任何检测方法证明血清类风湿因子含量异常, 而该方法在正常人群中的阳性率 < 5%
g. 放射学改变: 在手和腕的后前位相上有典型的类风湿关节炎放射学改变, 必须包括骨质侵蚀或受累关节及其邻近部位有明确的骨质脱钙

^a 诊断标准 a ~ d 病程持续 6 周以上

诊断标准 b ~ e 需由有经验的医师观察得出

病进程。使用这些药物导致病死率增加的情况常见于伴有多关节严重疾病患者，并且与感染和胃肠道出血有很大关系。药物治疗与这些患者病死率的增加相关。导致早期死亡的因素包括残疾、疾病持续时间和严重性、使用糖皮质激素、发病年龄轻和较低的社会经济和教育水平。

第二节 流行病学

RA 的发病率接近人群的 0.8% (0.3% ~ 2.1%)；女性是男性的 3 倍。发病率和年龄的增长之间有明显的相关性，高年龄组性别差异减小。RA 在全世界均有发病，累及各个种族。类风湿关节炎的肌骨状况引起的经济和社会效应是很重要的，这种状况需要大量的健康护理并导致大量残疾，影响患者及其家庭的心理状况 (Yelin 和 Callahan, 1995 年)。40 ~ 50 岁的人群发病率最高，80% 的患者在 35 ~ 50 岁期间发病。RA 在 60 ~ 64 岁女性中的发病率是 18 ~ 29 岁女性的 6 倍 (Van Schaardenburg 和 Breedveld, 1994 年)。

第三节 遗传学

家族研究显示 RA 有明显的遗传倾向 (Weyand 等, 1995 年; Winchester 和 Gregersen, 1998 年)。例如，严重的 RA 患者的一级亲属其自身抗体风湿因子接近预期率的 4 倍；接近 10% 的 RA 患者一级亲属受累。单卵双生的双胞胎同时患 RA 的概率是双卵双生双胞胎的 4 倍，其发生 RA 的概率是其他非孪生同胞的 4 倍 (Jawaheer 等, 1994 年)。RA 在遗传学里的一个重要因素是 II 级主要组织相容性抗原复合物 (MHC) 基因产生 HLA-DR4 (Nepon 等, 1987 年)，其在 70% 的 RA 患者中表达，在 28% 的对照者中表达。据报道，很多人群与 HLA-DR4 相关 (Moxey, 1989 年)；然而，以色列犹太人、亚洲印度人和北美雅吉瓦印第安人的 RA 发病和 HLA-DR4 之间没有相关性 (Mcdaniel 等, 1995 年)。这些人群的 RA 和 HLA-DR1 以及 HLA-Dw16 有关。HLA-DR 的抗原分子学分析已经证实了这些明显不同的表现。HLA-D 复合体的附加基因也表达了对 RA 易感性的改变。HLA-D 的等位基因 (Zanelli 等, 1995 年)，包括 HLA-DR5 (DRb1*1101)、HLA-DR2 (DRb*1501)、HLA-DR3 (DRb*0301) 和 HLA-DR7 (DRb*0701)，可以阻止 RA 的发展，因而和对照者相比它们在 RA 患者中的发现概率较低。疾病的表现也和 HLA 的表型有关。因此，早期的侵袭性疾病和关节外的表现在 DRb*0401 和 DRb*0404 中更多见 (Weyand 等, 1992 年)，而进展缓慢的疾病多为 DRb*0101。DRb*0401 和 DRb*0404 同时表达者关节侵犯和关节外病变的风险均有所升高。已经证实，HLA 基因对 RA 的遗传敏感性仅起到部分作用，因此 HLA 复合体以外的基因也起作用，包括基因控制 T 细胞抗原受体以及免疫球蛋白重链和轻链的表达 (Firestein 和 Zvaifler, 1990 年)。

必须强调，遗传风险因素不是 RA 发生的全部原因，环境因素也是疾病的重要病因。亚洲的病因学研究 (Mcdaniel 等, 1995 年) 强调，同样基因背景的 RA 患者，气候和城市化对其发生率和严重性有重要作用。

第四节 病因学

RA 的病因尚不明确, 仍有待研究。有人提出 RA 可能是遗传易感性宿主对感染源的免疫反应的表现。有人提出一些可能的诱发物质, 包括支原体、EB 病毒、巨细胞病毒、细小病毒组和风疹病毒, 但是这些病毒或其他感染因素都还没有令人信服的证据能证明导致 RA。此外, 感染因素导致的慢性关节炎具有特征性分布的说法仍有非议。究竟是关节结构的持续感染或者滑膜组织内微生物的滞留导致了炎性反应, 还是微生物本身对关节内成分产生的免疫反应仍有待研究。已经证实的是对 II 型胶原和热休克蛋白的反应 (Wooley 等, 1997 年)。另一种可能的机制是微生物的感染可能使宿主产生“模仿性”交叉反应, 最终表现在关节上。革兰阴性杆菌的产物和 HLA-DR 分子本身的相似性是支持这一理论的最新证据。最终, 被微生物感染的产物导致疾病 (Albani 等, 1995 年)。最新的研究工作聚焦于大量微生物的“超抗原”产物可能起到的作用, 包括葡萄球菌、链球菌和 M. 关节炎, 然而超级抗原在 RA 病因学中的作用仍然只是推测。

第五节 病理生理学

微血管的破坏和滑膜内皮细胞的增生 (Cush 和 Lipsky, 1991 年) 是风湿性滑膜炎的最早损害。此外, 滑膜内皮细胞的增生伴有血管周围单核细胞浸润 (Colvillenash 和 Schott, 1992 年)。随着病程进展, 滑膜水肿呈绒毛状突起突入关节腔 (Zvaifler 和 Firestein, 1994 年, Firestein, 1992 年)。

光学显微镜下可见类风湿滑膜的内皮细胞表现为淋巴器官的高内皮微静脉并被暴露的细胞因子改变, 类风湿滑膜的内皮细胞各种有关的黏合分子的表达数量增加。这种 RA 中典型的病理图亦见于其他类型的慢性关节炎。起主导作用的浸润细胞是 T 淋巴细胞。CD4+T 细胞较 CD8+T 更具有主导作用, 并经常出现在 HLA-DR+ 巨噬细胞和树突细胞周围附近。类风湿滑膜中最主要的 T 细胞是 CD4+ 记忆 T 细胞, 构成聚集在毛细血管后小静脉周围的主要细胞。CD4+T 细胞表达的 T 细胞受体的分析 (来自 RA 患者的滑液和血液) 提示滑膜中 CD4+T 细胞的比例非常高并随常规抗原的扩大而扩大 (Striebich 等, 1998 年)。除了 T 细胞的聚集, 类风湿关节炎的特征还表现为大量 B 细胞浸润, 聚集在产生抗体的浆细胞周围。这些细胞产生多克隆抗体免疫球蛋白和风湿因子自身抗体, 导致局部免疫复合物的形成。最后, RA 的滑膜成纤维细胞 (纤维母细胞) 还产生酶类, 如胶原酶和组织蛋白酶, 这些酶将减低关节基质的成分。这些具有活性的成纤维细胞在内层和骨与软骨的交接面尤其多见 (Bromley 等, 1984 年)。在骨侵蚀部位破骨细胞也很活跃。

类风湿滑膜的特征 (Cope 等, 1992 年) 是大量有活性的淋巴细胞、巨噬细胞、成纤维细胞的分泌的物质的出现有关, 这些细胞活性物质是导致类风湿滑膜炎特征性表现的原因 (Cush 和 Lipsky 等, 1991 年)。这些效应物分子包括 T 淋巴细胞的衍生物, 如白细胞介素 (IL-2)、

干扰素 (IFN)、IL-6、IL-10、粒细胞-巨噬细胞、菌落刺激因子 (GM-CSF)、肿瘤坏死因子 (TNF) 和转化生长因子 (TGF)；起源于活性巨噬细胞的有 IL-1、TNF、IL-6、IL-8、IL-10、GM-CSF、巨噬细胞 CSF、血小板衍生生长因子、类胰岛素生长因子和 TGF；滑膜内其他类型的细胞，如成纤维细胞和内膜细胞，其分泌物包括 IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、GM-CSF、巨噬细胞 CSF。这些趋化因子和细胞活性物质的活性是导致类风湿滑膜炎特征的重要原因，如滑膜组织的炎症、滑液的炎症、滑膜增生、骨和软骨的破坏以及 RA 的系统性表现 (Yanni 等, 1993 年)。效应物分子使炎症过程扩散，而局部因子的产物则趋向于使炎症减缓，如 TGF α 阻止 T 细胞的活性和增殖、B 细胞的分化和细胞向炎性部位迁移。这些发现提示 RA 是一种免疫因素介导事件，虽然还没有确定特征性的原发性刺激物。

有一些证据可以证明在滑膜中占主导地位的 CD4⁺ T 细胞介导炎性反应的过程，关于这一点，活性 T 细胞的产物——可溶解的 IL-2 有所增加。此外，通过外周淋巴细胞提取法去除 T 细胞或通过环孢素降低其功能可以使疾病得到改善。T 淋巴细胞也产生各种细胞因子，导致巨噬细胞的活性增加、促进 B 细胞的增殖和分化成为抗体形成细胞，还有可能促进局部 B 细胞刺激性。免疫球蛋白和风湿因子的生成物导致免疫复合物的形成及补体的激活，并加剧了由于过敏毒素和趋化因子的产生所致的炎性过程。T 细胞活性的持续存在是否因为外源性抗原持续存在或自身抗原的转变 (如胶原、免疫球蛋白和某种热休克蛋白) 尚不明确。另一方面，EB 病毒的感染或对外来抗原的持续反应或滑膜组织的超抗原有可能引起自体细胞的激活，从而表现为持续的反应性。另外，类风湿炎症可能反映出 T 细胞的持续刺激，即滑膜介导的抗原与由于接触外来抗原或微生物的感染而产生的决定因素发生了交叉反应。

大量微生物起到了刺激滑液分泌的作用。局部产生的免疫复合物可激活补体，产生过敏毒素和趋化因子。如同补体的活化产物，单核吞噬细胞产生的因子，如 IL-1、TNF、白细胞三烯 B₄ 能够刺激毛细血管后小静脉的内皮细胞有效捕捉循环细胞，而 TNF、IL-8、C5a 和白细胞三烯 B₄ 能刺激多形核白细胞迁移至炎性部位。此外，作用于血管的介质，如肥大细胞产生的组胺，浸润类风湿滑膜，会加速炎性细胞产生滑液。局部产生的前列腺素 E₂ 所致的血管扩张作用也会促使炎症细胞向炎性部位迁移。局部产生的细胞因子和趋化因子，如 TNF α 、IL-8 和 GM-CSF 可增加对多形核白细胞的刺激。大量环氧合酶和脂肪氧化酶的产生途径导致滑液和组织内细胞的花生四烯酸的酸代谢，进一步加重了炎症的征象和症状。

骨和软骨破坏的精确机制尚不明确 (Fassbender, 1983 年)。虽然滑液包含很多种酶，有可能会破坏软骨，但是主要的破坏发生在炎性滑膜的邻近部位或血管翳附近，后者延伸覆盖关节软骨。血管肉芽组织由增生的成纤维细胞、小血管和大量单核细胞组成，产生大量降解酶，包括胶原酶和基质降解酶，可能会加速组织破坏。细胞因子 IL-1 和 TNF α 对刺激血管翳细胞产生胶原酶和其他中性蛋白酶起到了重要作用。这两种细胞因子在原位活化软骨细胞，刺激软骨细胞产生蛋白水解酶破坏局部的软骨。

最后，IL-1、TNF 以及成纤维细胞和巨噬细胞产生前列腺素 E₂ 激活骨母细胞导致局部骨质去矿化 (Kotake 等, 1999 年)。

RA 的系统表现包括不适、疲劳和急性期血清反应物水平升高，后者是由于滑膜释放 IL-1、TNF 和 IL-6 引起。此外，滑膜产生的免疫复合物进入血液循环可能是引起疾病其他特征的原因，如系统性血管炎。

第六节 临床表现

约60%的RA患者初始症状表现为疲劳、厌食、全身无力、肌骨不适,之后出现滑膜炎。早期阶段可能会持续数月而难以诊断。特殊的体征通常逐渐明显起来,如手、腕、膝、足关节对称性发病。约10%的患者起病急,逐渐发展为多关节炎,常伴有全身性反应,如发热、淋巴结肿大、脾大。虽然25%~30%的患者表现为关节的不对称受累,但是对称性受累为更典型的表现。

一、关节病的临床征象

在疾病的初始阶段局部关节可出现疼痛、肿胀和触痛,但较少见。疼痛的关节活动后加重,这是确认的RA患者最常见的表现。不活动、制动一段时间后出现全身发僵。晨僵是炎性关节炎的最典型特征,有助于区别于其他非炎性的关节疾病。体温常升高至38℃,提示并发感染。

临床上,关节炎导致肿胀、触痛和活动受限。疼痛主要起源于关节囊的纤维,因其对伸缩非常敏感。关节肿胀是因为滑液的集聚和关节囊增厚,最初因为疼痛而活动受限。RA常对称性累及特殊的关节,如近侧指间关节和掌指关节。腕关节的滑膜炎几乎是RA的一致特征,导致活动受限、变形和正中神经受压(腕管综合征)。膝关节也常受累,伴有滑膜肥大、慢性渗出,并常出现韧带松弛。前足、踝和距下关节的关节炎在行走时出现剧烈疼痛,并且很多伴有畸形。中轴骨受累通常限于上颈椎,尚没有腰椎区域类风湿关节炎的证据。偶尔,炎症过程导致寰枢椎脱位,进而导致脊髓受压。

随着炎症的持续,可以出现各种特征性的畸形,包括:①桡腕分离和指骨尺偏,常伴近侧掌指关节脱位("Z"字畸形);②近节之间关节过伸,远侧指间关节代偿性屈曲(天鹅颈畸形);③近侧指间关节屈曲畸形,远侧指间关节过伸(钮孔状畸形);④第一指间关节过伸且第一掌指关节屈曲,导致拇指活动性丧失、疼痛。此外,特征性的畸形也见于足,包括后足外翻(距下关节)、跖骨头脱位、前足增宽、跖趾外翻,趾骨侧偏、背侧脱位。

二、关节外表现

因为RA是全身性疾病,所以可能发生各种关节外表现,且不一定都有临床意义。20%~30%患者的关节结构旁、伸肌表面或其他受到机械压力的区域可出现大小不等的类风湿结节(很少出现在胸膜和脑脊膜),尤其是类风湿因子阳性的患者(Vollersten, 1986年)。组织学上,类风湿结节的中心区是坏死物质,包括胶原纤维、非胶原细丝和细胞碎片;中间带是栅栏状巨噬细胞分泌HLA-DR抗原;外周带是肉芽样组织。结节早期检查提示最初的原因可能是血管炎。

具有高循环风湿因子滴度的患者其类风湿血管炎会影响各器官系统,血管炎最终导致多发性神经病变和多神经炎、皮肤溃疡和真皮坏死、指(趾)坏疽和内脏梗死。表皮的血管炎表现为甲床、甲褶和指(趾)垫内成批的小棕色点,也可见大范围的缺血溃疡,多发生于下肢。

胸膜、肺的病变表现以男性多见,包括胸膜病变、间质纤维化、胸膜,肺结节、肺炎和动脉炎(Jurik等, 1982年)。肺纤维化可导致弥漫性肺功能受损。肺结节可以单发或多发。

临床上类风湿导致的心脏疾病罕见，但是可以见到无症状的心包炎。15% ~ 20% 的 RA 患者出现干燥性角结膜炎 (Sjögren 综合征)。合并脾大、中性粒细胞减少症，或偶尔合并贫血、血小板减少症时称 Felty 综合征 (Rosenstein 和 Kramer, 1991 年)，常见于病程长、风湿因子滴度高的患者。白细胞计数减少是一种选择性中性粒细胞减少症，白细胞计数有时少于 1 000 个 / μl 。目前多认为脾大是由白细胞减少所引起的，此时合并感染的概率增加。Felty 综合征患者感染的概率增加和多形核白细胞功能缺陷及细胞数量减少有关。

风湿所致的骨质疏松症很常见，应用糖皮质激素治疗后会加重。因为糖皮质激素治疗可导致严重骨量减少，尤其在治疗的早期阶段，即使使用低剂量也如此。

三、临床过程

第一年疾病的活动性多会减缓。很多特征与有可能发生发展成为关节异常或残疾，包括 20 个以上关节的关节炎、红细胞沉降率增快、典型的放射学表现、出现类风湿结节、血清风湿因子滴度升高以及功能障碍。以上各特征出现一个或一个以上时提示疾病更具侵袭性，更有可能发展为关节异常或残疾 (Van Zeben 等, 1992 年)。RA 患者的一些特征对预后有重要意义。白种人女性较男性患者倾向于持续性的滑膜炎和进行性侵袭性疾病。风湿因子滴度、C 反应蛋白和结合珠蛋白高的患者预后也不佳，在疾病初期有皮下结节或放射学侵蚀性表现的患者预后也不佳。据观察，关节的渐进性破坏率在第一年比第二年和第三年要高。70% 病程在 3 年以内的患者有放射学关节破坏的表现；超过 50% 的患者第一年就有侵蚀破坏的表现。足部关节较手部更易受累。

第七节 实验室表现

虽然风湿因子对诊断 RA 没有特异性，但是这种由 IgGfc 蛋白产生的自身抗原见于 60% 以上的类风湿患者 (Baum, 1993 年)。应用更广泛的实验来检测 IgM 风湿因子。普通人群的风湿因子水平 (Shimerling 和 Delbanco, 1991 年) 随着年龄的增长而升高，10% ~ 20% 的人超过 65 岁时呈实验阳性。此外，很多其他的疾病也和风湿因子的出现有关，包括系统性红斑狼疮、Sjögren 综合征、慢性肝脏疾病、结节病、肺间质纤维化、传染性单核细胞增多症、B 型肝炎、结核、麻风病、梅毒、亚急性细菌性心内膜炎、内脏利什曼原虫病、血吸虫病和疟疾。

虽然风湿因子的出现不能确立 RA 的诊断，但是其对疾病的预后有重要意义，因为高滴度的患者倾向于有更严重的、渐进性病变和关节外表现。伴有结节和血管炎的患者均有风湿因子。这项实验对筛查没有用，但是对有临床表现可疑患者的确诊有一定作用，对滴度高的患者可提示严重系统性疾病的风险。

正常色素性贫血和正常红细胞性贫血常见于 RA 活动期，反应了红细胞不能生成，骨髓内大量铁储存。通常贫血和血小板增多与疾病的活动性有关。白细胞计数通常正常，但是可表现为轻微的白细胞增多。

RA 活动期几乎所有的患者均有红细胞沉降率增快。各种其他急性期反应物，包括血浆铜蓝蛋白和 C 反应蛋白的血浆水平也增高。滑液的分析证实了关节炎的存在，虽然任何一种发

现均没有特异性。

第八节 治疗

基本的用药方法是使用非甾类抗炎药 (NSAIDs) 和单纯用镇痛药控制临床症状及局部炎症。二线治疗涉及使用甾类药物, 三线药物包括已分级的缓解疾病类药物。这些药物在治疗时可以降低急性期反应物的水平从而缓解疾病的破坏能力。其他药物有免疫抑制药和细胞毒素类药物, 已显示这些药物可以减缓部分患者疾病的进程。第四种方法是使用关节内糖皮质激素, 在系统性药物治疗消炎无效时, 这种治疗可以起到暂时缓解的作用。最后的方法是使用各种研究的治疗, 包括联合使用缓解疾病的抗风湿药物 (DMARDs) 和其他试验性药物 (抗 TNF- α R α)。

一、非甾类 (非类固醇类) 抗炎药物

NSAIDs 阻断了环氧合酶的活性, 进而阻断了前列腺素、前列腺环素和促凝血素; 它有止痛、抗炎和解热的作用 (Brooks 和 Day, 1991 年)。然而, 这些药物都有很宽的药谱和不良反应。如胃刺激、氮质血症、血小板功能异常、加重急性过敏性鼻炎, 与抑制环氧合酶的活性有关。新的 NSAIDs 相对于其他传统药物没有显著的治疗优势。最新证据显示, 两种分离的酶——环氧合酶 1 和环氧合酶 2 与花生四烯酸初始代谢成各种炎性介质有关。前者出现于很多种细胞和组织, 如胃和血小板, 而后者特异性诱导了炎性刺激物。环氧合酶 2 的抑制是导致 NSAIDs 有抗炎作用的原因, 而环氧合酶 1 的抑制诱导了很多毒性机制基础。现有的 NSAIDs 可以抑制两种酶, 期待新的特异性环氧合酶 2 抑制剂可以增加治疗的益处, 并减少毒性反应 (Simon 等, 1998 年)。

塞来考昔是一种 NSAID, 它可以通过抑制环氧合酶 2 而抑制前列腺素综合物。塞来考昔能减轻关节疼痛、触痛和肿胀, 与其他抑制环氧合酶 1 和环氧合酶 2 的 NSAIDs 具有同样的疗效。结合塞来考昔对环氧合酶 2 的选择性抑制, 在塞来考昔治疗期间, 内镜下观察胃肠道的溃疡情况与使用安慰剂的对照组一致, 但是明显低于使用其他 NSAID 药物组。

二、缓解疾病的抗风湿药物

缓解疾病的抗风湿药物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) 包括金化合物、D-青霉胺、抗疟药和柳氮磺吡啶。虽然化学成分不同, 但是在实际应用中这些药物有很多相同的特征 (Kavanaugh 和 Lipsky, 1992 年)。这些药物在最小剂量直接使用时没有特殊的抗炎和止痛作用, 因此必须同时使用 NSAIDs。除了药物的临床效应有些延迟, 疾病活动期的血清学表现常有改善, 风湿因子滴度和 C 反应蛋白以及红细胞沉降率常有下降。这其中任何一种药都有一定毒性, 因此有必要密切监测患者。哪种 DMARD 是药物首选尚有争议 (Boers 和 Ramsden, 1991 年)。

现在常用的 DMARD 是间断给予低剂量的叶酸的对抗物甲氨蝶呤 (每周用量为 7.2 ~ 20 mg) (Kremer 等, 1994 年)。最近的试验证明了甲氨蝶呤功效, 并显示甲氨蝶呤比其他

DMARDs 显效更快 (Weinblatt 等, 1992 年)。由于临床效果好、毒性小, 和其他 DMARD 相比, 患者更倾向于使用甲氨蝶呤治疗。通常治疗 6 个月后可观察到最佳效果, 此后疗效不再有明显进展。主要的毒性反应包括胃肠道不适、口腔溃疡和与剂量相关的肝功能异常, 后者显示为可逆性 (Kremer 等, 1994 年)。药物诱导的肺炎也有所报道。

最近, 来氟米特——异噁唑啉的衍生物, 也被用作 RA 的治疗。来氟米特是一种细胞生长抑制药, 它可以抑制二氢乳清酸脱氢酶和酪氨酸激酶 (Fox, 1998 年)。药物延缓了疾病的进程, 因而被认为是一种 DMARD。有学者做了来氟米特和柳氮磺吡啶的对比试验 (Smolen 等, 1999 年)。另外两个临床试验进行了来氟米特和甲氨蝶呤的对比。第一个试验中, 两种药物的反应有可比性; 而第二个试验发现对甲氨蝶呤的反应率显著增高。在 12 个月的研究周期中, 通常用药后 1 个月有所改善, 3 ~ 6 个月反应最强烈。使用来氟米特最常见的不良反应包括胃肠道症状、体重减轻、变态反应、出疹、可逆性脱发和肝功能一过性增高 (Mladenovic 等, 1998 年)。同时药物还有致畸的可能, 服用来氟米特期间的育龄期妇女不能怀孕。希望怀孕的妇女在停用来氟米特后服用考来烯胺 10 d 可以迅速清除体内药物。

三、糖皮质激素治疗

系统性糖皮质激素治疗对 RA 患者可提供有效的对症治疗。低剂量 (少于 7.5 mg/d) 泼尼松被认为是控制症状的很有用的附加治疗 (Kirwan, 1995 年)。每月使用大剂量糖皮质激素冲击可能对部分患者有效, 且可以加速 DMARD 的初始治疗。

四、免疫抑制药治疗

免疫抑制药物硫唑嘌呤和环磷酰胺对治疗 RA 有效, 其治疗的不良反应同 DMARDs。其毒性作用也各种各样, 环磷酰胺表现为导致患者易患恶性肿瘤。因此这类药物仅用作明确的患者对 DMARDs 治疗失败的预备药物。最近的研究提示, 环孢素可能对治疗 RA 同样有效。虽然大剂量用药可能会很快见效, 但是也会导致急性肾和胃肠道中毒。然而低剂量 (Tugwell 等, 1995 年) 的环孢霉素 [$< 5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$] 起效慢, 但是对疾病活动期有明显改善 (Dougada 等, 1988 年), 且毒性反应小, 此时可进一步降低剂量。此外, 联合应用甲氨蝶呤和环磷酰胺也许更有益 (Tugwell 等, 1995 年)。

肿瘤坏死因子 (TNF) 对于 RA 的炎性病理作用而言是一种重要的介质。已经有了以阻断 TNF 的效应为目的的治疗 (O' Dell, 1999 年)。英夫利昔单抗是一种 IgG 抗 - TNF 抗体。联合应用甲氨蝶呤对治疗 RA 和克罗恩病有很好的临床作用 (Maini 等, 1998 年)。另一种阻断 TNF 的途径是使用依那西普, 是 p75TNF 受体和人 IgG1Fc 蛋白重组体的混合物。依那西普单独使用或联合甲氨蝶呤使用治疗 RA 已显示出临床效果 (Weinblatt 等, 1999 年)。

参考文献

- [1] Albani S, Keystone EC, Nelson JL, Ollier WER, La Cava A, Montemayor AC, Weber DA, Montecucco C, Martini A, Carson DA (1995) Positive selection in autoimmunity: abnormal immune responses to a bacterial dnaJ antigenic determinant in patients with early rheumatoid arthritis. *Nat Med* 1:448-452

- [2] Arnett FC, Edworthy St M, Bloch DA, et al (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315-324
- [3] Baum J (1993) Laboratory tests in rheumatoid arthritis. *J Musculoskel Med* 10:55
- [4] Boers M, Ramsden M (1991) Long-acting drug combinations in rheumatoid arthritis: a formal overview. *J Rheumatol* 18:316-324
- [5] Bromley M, Fischer WD, Wooley DE (1984) Mast cells at sites of cartilage erosions in the rheumatoid joint. *Ann Rheum Dis* 43:76-79
- [6] Brooks PM, Day RO (1991) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: differences and similarities. *N Engl J Med* 324:1716
- [7] Colville-Nash PR, Schott DL (1992) Angiogenesis and rheumatoid arthritis: pathogenic and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis* 51:919-925
- [8] Cope AP, Aderka D, Doherty M, et al (1992) Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 35:1160
- [9] Cush J, Lipsky PE (1991) Cellular basis for rheumatoid inflammation. *Clin Orthop* 265:9-22
- [10] Dougada M, Awada H, Amor B (1988) Cyclosporine in rheumatoid arthritis: a double-blind placebo controlled study in 52 patients. *Ann Rheum Dis* 47:127-113
- [11] Fassbender HG (1983) Histomorphologic basis of articular cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Coll Relat Res* 3:141-155
- [12] Firestein GS (1992) Mechanisms of tissue destruction and cellular activation in rheumatoid arthritis. *Curt Opin Rheumatol* 4:348-354
- [13] Firestein GS, Zvaifler NJ (1990) How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? *Arthritis Rheum* 33:768-773
- [14] Fox RI (1998) Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 53:20-26
- [15] Iawaheer D, Thomson W, MacGregor A], Carthy D, Davidson J, Dyer PA, Silman AJ, Ollier WER (1994) "Homozygosity" for the HLA-DR shared epitope contributes the highest risk for rheumatoid arthritis concordance in identical twins. *Arthritis Rheum* 37:681-686
- [16] Jurik AG, Davidsen D, Graudal H (1982) Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. *Scand J Rheumatol* 11:217-224
- [17] Kavanaugh AF, Lipsky PE (1992) Gold, penicillamine, antimalarials, and sulfasalazine. In: Gallin JJ, Goldstein IM, Snyderman R (eds) *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, 2nd edn. Raven, New York, pp 1083-1101
- [18] Kirwan JR (1995) The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 333:142-146
- [19] Kotake S, Udagawa N, Takahashi Net al (1999) IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 103:1345-1352
- [20] Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, Dent PB, Weinblatt ME (1994) Methotrexate for rheumatoid arthritis: suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 37:316-328
- [21] Lipsky PE, Davis LS, Cush JJ, Oppenheimer-Marks N (1989) The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 11:123-162
- [22] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al (1998) Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41:1552-1563
- [23] McDaniel DO, Alarcon GS, Pratt PW, Reveille (1995) Most African-American patients with rheumatoid arthritis do not have the rheumatoid antigenic determinant (epitope). *Ann Intern Med* 123:181-187

- [24] Mladenovic V, Domljan Z, Rozman Bet al (1998) Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a random-ized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 38:1595-1603
- [25] Moxley G (1989) Immunoglobulin kappa genotype confers risk of rheumatoid arthritis among HLA-DR4 negative individuals. *Arthritis Rheum* 32:1365-1370
- [26] Nepom GT, Hansen JA, Nepom BS (1987) The molecular basis for HLA class II associations with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol* 7:1-7
- [27] O'Dell JR (1999) Anticytokine therapy: a new era in the treatment of rheumatoid arthritis? *N Engl J Med* 340:310-312
- [28] Rosenstein ED, Kramer N (1991) Felty's and pseudo-Felty's syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 21:129-142
- [29] Shimerling RH, Delbanco TH (1991) The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med* 91:528
- [30] Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, et al (1998) Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cy-clooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet ef- fects. *Arthritis Rheum* 41:1591-1602
- [31] Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al (1999) Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasala-zine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 353:259-266
- [32] Striebich CC, Falta MT, Wang Y, et al (1998) Selective accumulation of related CD4+ T cell clones in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Immunol* 161:4428-4436
- [33] Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al (1998) Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:8227-8232
- [34] Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, McKendry R, Tesser J, Baker P, Wells G (1995) Combina-tion therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 333:137-141
- [35] van Schaardenburg D, Breedveld FC (1994) Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 23:367-378
- [36] van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, et al (1992) Clinical significance of rheumatoid factors in early rheuma-toid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* 51:1029-1035
- [37] Vollersten RS (1986) Rheumatoid vasculitis: survival and associated risk factors. *Medicine (Baltimore)* 65:365-375
- [38] Weinblatt ME, Weissmann BN, Holdsworth DE, et al (1992) Long-term prospective study of methotrexate in the treat-ment of rheumatoid arthritis: 84-month update. *Arthritis Rheum* 35:129-137
- [39] Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al (1999) A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis fac-tor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340:253 -259
- [40] Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ (1992) The in-fluence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheu-matoid arthritis. *Ann Intern Med* 117:801-806
- [41] Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ (1995) Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 95:2120-2126
- [42] Winchester RJ, Gregersen PK (1988) The molecular basis of susceptibility to rheumatoid arthritis: the conformational equivalence hypothesis. *Springer Semin Immuno-pathol* 10:119-139
- [43] Wooley DE, Crossley MJ, Evanson JM (1977) Collagenase at sites of cartilage erosion in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum* 20:1231-1239

- [44] Yanni G, Whelan A, Feighery C, Fitzgerald O, Bresnihan B (1993) Morphometric analysis of synovial membrane blood vessels in rheumatoid arthritis: associations with the immunohistochemical features, synovial fluid cytokine levels and the clinical course. *J Rheumatol* 20:634-638
- [45] Yelin E, Callahan LF (1995) The economic costs and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum* 38:1351-1362
- [46] Zanelli E, Gonzalez-Gay MA, David CS (1995) Could HLA-DRB1 be the protective locus in rheumatoid arthritis? *Immunol Today* 16:274-278
- [47] Zvaifler NJ, Firestein GS (1994) Pannus and pannocytes: alternative models of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:783-789



治疗方法及药物作用机制

骨质疏松症的治疗策略主要是防止骨质疏松性骨折的发生。因骨质疏松症是多年逐渐进展的疾病，治疗方案需要针对该病的不同阶段和患者的危险因素而做相应的调整。在绝经后早期阶段，采取一些预防性方法，如给予激素替代治疗似已足够，但对于年龄较大者及存在极低骨量者，则需要在初始阶段即给予更进一步的治疗。

目前一些用药已清楚显示出对骨及在防止骨质疏松性骨折可产生正面作用，但关键的一点是诊断确定即实施治疗的策略仍然延迟了骨质疏松症的治疗，不过在世界范围内使用准确的诊断方法，如密度测量及提高公众意识等，有望缩短这一延迟过程，使医师能尽早开始特殊治疗，以减低社会及个人对骨质疏松性骨折的负担。

第一节 治疗原则

骨丢失的病理生理学机制包括骨吸收增加与骨生成减少，而且两者常相伴发生，故已成为治疗干预的靶点。同时在个体化选择正确药物时，患者当前并可随时间变化的骨骼状态也需考虑在内。

由于药物对骨代谢的作用不同，一般将药物分为抗骨吸收药物，如，可通过影响破骨细胞活性以阻碍骨吸收的药物，及可刺激成骨细胞成骨的药物。

再次说明，治疗骨质疏松症患者的最终目的是防止新发骨折发生。部分药物（如雌激素）可能具有防骨折发生的效果，但仍未在大型前瞻性安慰剂对照试验中予以研究，虽有间接证据确切表明有效，但其证明尚未确立。因雌激素与激素替代疗法并非是骨的特异性治疗，因此将之纳入基础治疗中予以阐述。

第二节 基础治疗方法

一、补充钙与维生素 D

补足量的钙及维生素 D 是预防骨质疏松症的最基本方法。

随着年龄增加，肠道钙吸收下降，但这可通过增加钙的摄入来弥补（Ireland 和 Fordtran,

1973年)。一项新的前瞻性研究中调查了5000名患者肠道钙吸收与骨折发生率的关系(Ensrud等,2000年),结果显示低肠道钙吸收并低肠道钙摄入者骨折高发,而低肠道钙吸收联合高钙摄入者骨折发生危险比高肠道钙吸收者并无显著增高。骨折发生危险最低的是高肠道钙吸收伴高钙摄入组。另外,高钙摄入可明确减缓绝经后女性骨密度下降(Aloia等,1994年)。

维生素D缺乏在欧洲及美国很常见,尤其是在冬季时期(Bettica等,1994年)。其与继发性甲状旁腺功能亢进症同低骨量及高骨转换相关(Mezquitaraya等,2001年)。钙与维生素D不仅可作用于骨,还对肌肉力量及其协调功能有影响。在老年患者,其易摔跤倾向同低水平维生素D和PTH升高高度相关(Stein等,1999年)。在一项有关老年人的前瞻性研究中,短程(8周)每日供补口服钙1200mg与维生素D800U可显著减少身体不稳,服用1年则可减少累积摔倒次数的40%(Pfeifer等,2000年)。

补钙与维生素D可获益的最有力的证据见于老年患者治疗中,Chapuy等,(1992年)在一项前瞻性、安慰剂对照的研究中,调查了3000多名平均84岁女性的髌骨骨折发生率,发现日供给1200mg钙与800U维生素D18个月可大幅度降低其骨折发生率(可降低髌骨骨折数的42%,其他非脊椎骨骨折的32%)。Dawson-Hughes等(1997年)也证实了这一发现,不同的是他们的研究用剂量为每日给予500mg钙与700U维生素D,且所涉及患者的年龄相对较轻(平均年龄为71岁),并且1/3为男性,观察期是36个月,但结果显示了类似的骨折发生下降率。以这些发现为基础可以看出,补充钙及维生素D以防止老年人摔跤及相关骨折是一项符合循证医学标准的治疗措施。

二、体育锻炼

体育锻炼是每一种骨质疏松症治疗方案的必需组成部分,没有这一项,药物治疗可能是无效的。已有报道称,卧床时间延长(Uebelhart等,1995年;Holm和Hedricks,1989年;Schoutens等,1989年;Krolner和Toft,1983年)及飞行器内失重状态(Hughes-Fulford等,1998年;Bikle等,1997年;Oganov等,1991年;Vico等,2000年)对骨具有负性作用。制动可致快速骨丢失,这可能会超过药物壮骨的作用。目前已有许多报道证实了锻炼可使骨量增加,并增强身体平衡能力(Mayoux-Benhamou等,1997年;Heinonen等,1996年;Etherington等,1996年;Kronhed和Moller,1998年)。然而当前还未有仅采用锻炼的方法即可降低骨折发生率的有力证据(Preisinger等,2001年)。

不过,锻炼对骨有益是明显正确的,强烈推荐在骨质疏松症治疗中采取药物治疗与体育锻炼相结合的方法。

三、雌激素与激素替代疗法(HRT)

在很长一段时间内,雌激素是防治绝经后女性骨质疏松症的首选。其可防治绝经后开始的骨丢失(Pepi Trial,1996年),在65岁时给予雌激素可增加6%~10%的骨量(Lindsay和Tohme,1990年),但是一旦停用,则骨量迅速下降(Lindsay等,1978年),因此,雌激素治疗需持续很长一段时间以维持已达到的对骨的益处。

尽管有这些正面作用,然而2002年发表的妇女健康倡议研究(Women's Health Initiative, WHI)结果显示,长时间的激素替代疗法会极大地增加乳腺癌、冠心病、脑卒中、血栓栓塞事件发生。

(一) 作用机制

虽然雌激素缺乏同骨质疏松症的关系为人熟知约已 40 年,但雌激素作用于骨的机制尚未完全阐明。雌激素同靶细胞的核内受体结合,启动反应基因 (Turner 等, 1994 年)。它可能通过多种途径来抑制破骨细胞骨吸收,如通过影响细胞因子与生长因子的产生。雌激素也可作用于成骨细胞,但并无清楚证据说明可刺激骨生成。并且雌激素可通过作用于肾与肠道而影响血钙平衡,对肾与肠道的作用可能是改变了二者对趋钙激素的反应性 (Prince, 1994 年)。另外,雌激素似乎可加强骨重塑单位对机械力的敏感性 (Schiessl 等, 1998 年)。

而且目前仍对治疗所需雌激素的最佳剂量、转运方法、达到最佳效果时所需血浆浓度不甚清楚。

(二) 治疗效果

如上所述,雌激素可增加骨密度。一项大的荟萃分析显示,若伴以补钙,则骨量增加量明显增大 (Nieves 等, 1998 年),表明足量钙摄入是必需的。

绝经期雌激素的缺失可致骨转换增加。绝经后 6 个月到 3 年的女性应用激素替代疗法治疗 1 年可降低骨吸收生化标志物量的 25% ~ 50%,骨生成标志物的 15% ~ 25% (Lufkin 等, 1992 年; Chesnut 等, 1997 年)。

一些研究调查了 HRT 对骨折发生率的影响。在 100 名卵巢切除术后妇女 10 年治疗干预期内,雌激素可减少身高缩减及椎骨骨折发生率 (Lindsay 等, 1980 年)。另一对照研究显示,在 10 年内,接受 HRT 治疗的 164 名妇女无骨折发生,而对照组有 7 例骨折发生 (Nachtigall 等, 1979 年)。另一项研究中,75 名曾发生椎骨骨折的妇女经皮给予雌激素治疗 1 年,发现新发骨折发生率下降 (Lufkin 等, 1992 年)。还有一些大的纵向队列研究为 HRT 可有效防治骨折发生提供了更多的依据。一项 9 000 余名 65 岁以上绝经后妇女参与的研究,显示目前应用的雌激素疗法可显著减少腕骨及其他非椎骨骨折发生 (CAULEY 等, 1995 年)。WHI 研究 (2002 年) 涉及 16 000 名参与者,是第一项证明 HRT 可降低髌骨骨折与结肠癌发生率的前瞻性研究,然而研究结果也显示,本疗法增加了乳腺癌、脑卒中、冠心病与血栓栓塞事件的发生。此后,许多国家的监管当局开始限制 HRT 的应用。HRT 的弊 / 利性价比就使得其在当前骨质疏松症防治方面已不再被推荐。

第三节 抗骨吸收药物

一、降钙素

(一) 化学性质

降钙素是肽类激素的一种,一般由甲状腺的 C 细胞分泌产生,可见于哺乳动物、鸟类、双栖类及鱼类动物。然而在许多组织,甚至是单细胞生物如大肠埃希菌或白色念珠菌也可产生降钙素 (Mcintyre 和 Craig, 1982 年),可见钙的动态平衡在所有细胞体系及进化的所有阶

段均是非常重要的。降钙素相对分子量一般为 3.5 kDa, 由 32 个氨基酸残基组成, 典型为 1 位与 7 位半胱氨酸残基以二硫键相连, 在 N- 末端形成一个含有 7 个氨基酸残基的环, 链的 C- 末端为脯氨酸, 中间结构则具有物种特异性, 且特异性抗体的产生主要源于这些特异性改变。

内源性降钙素主要受血中离子钙水平的调节, 血清钙升高时刺激其分泌, 离子钙水平下降时则其分泌受抑。其他因素, 如食物摄入 (Austin 和 Heath, 1981 年)、妊娠 (Whitehead 等, 1981 年)、泌乳 (Toverud 等, 1978 年)、及雌激素缺乏 (Greenberg 等, 1986 年) 等也可使内源性降钙素水平升高。

目前用于治疗的降钙素有人降钙素、鳗鱼降钙素及鲑降钙素。为免注射应用, 一种可直接经鼻吸入的鲑降钙素也已开发出来。人降钙素的作用期似乎短于鲑降钙素 (Newsonme 等, 1973 年)。

(二) 作用机制

降钙素直接作用于破骨细胞抑制骨吸收 (Chambers 和 Dunn, 1983 年), 拮抗体内 PTH 的溶骨作用, 因此可减缓骨重塑。它可减弱破骨细胞的活性及活动, 减少生成破骨细胞的数量及减缓生成速度, 这些改变是因为降钙素可引起破骨细胞内部结构改变, 即抑制其胞质运动, 因此影响了骨吸收发生的基本机制 (Chambers 和 Dunn, 1983 年)。降钙素对骨吸收抑制作用持续时间较长, 但是在体外培养 12 ~ 48 h 后可观察到一种逃逸现象 (Wener 等, 1972 年)。另外一种发生在继发性无反应者 (secondary nonresponders), 体内降钙素效果减弱的情况可能是因其体内抗体生成而影响了治疗效果。原发性无反应者也有, 但不多见。

在达到其治疗剂量时, 降钙素除了对骨产生作用外, 还对其他细胞体系有作用, 现已知其可产生中枢镇痛效果, 可能是通过调节 5- 羟色胺能系统, 作用于特异的中枢受体, 升高 β - 内啡肽水平来实现的 (Laurian 等, 1986 年; Ormazabal 等, 1999 年, 2001 年; Fischer 等, 1981 年)。另外, 降钙素亦具抗炎效果 (Strettle 等, 1980 年), 还可引起血管舒张, 导致眩晕等不良反应。一些报道提出静脉血量不足的症状可能会被注射降钙素所掩盖。

(三) 治疗效果

自 20 世纪 70 年代始, 降钙素即已用于骨质疏松症的治疗 (Jowsey 等, 1978 年), 一般采用皮下注射, 剂量在每日 200 U 至每星期 120 U 间。在 20 世纪 80 年代, 第一项前瞻性、安慰剂对照研究发表 (Mazzuoli 等, 1986 年; Cibitelli 等, 1988 年), 结果显示其可使骨量轻度增加, 双光子骨密度测量或双能量 X 线骨密度测量、及骨代谢生化标志物水平测定结果显示高转换骨重塑速度下降。在许多联合治疗中也调查了降钙素的作用, 如联用人生长激素 (Aloia 等, 1985 年)、联用维生素 D (Palmieri 等, 1989 年; Ushiroyama 等, 2001 年)、联用雌激素 (Meschia 等, 1993 年)、联用 PTH (Hesch 等, 1989 年; Hodzman 等, 1997 年)。另有部分前瞻性研究报告降钙素对糖皮质激素所致骨质疏松症有效 (Luengo 等, 1994 年), 对其他继发性骨质疏松症亦有效。

几乎所有发现均是基于骨密度测定与生化标志物评估, 仅有少部分文献提供了前瞻性的骨折发生数据。前面引述的 Palmieri 及同事所做的工作是最早报道有关骨折的研究之一, 然而他们的病例数太小, 难以提供可靠依据。在 2000 年, 发表了第一项将骨折作为临床观察目标的长期双盲安慰剂对照的研究 (the PROOF study) (Chesnut 等, 2000 年), 结果显示绝经

后骨质疏松妇女每日应用鼻吸鲑降钙素 200 U, 联用钙 1 000 mg、维生素 D 400 U, 应用 5 年后可显著降低新发椎骨骨折发生。但并未显著降低非椎骨性骨折, 如髌骨、腕骨骨折, 且骨折发生率下降程度明确不如应用双磷酸盐或选择性雌激素受体调节剂 (SERMs) 的研究。因此降钙素已被视为骨质疏松症治疗的二线药物。

二、二磷酸盐化合物

(一) 化学性质

二磷酸盐化合物是焦磷酸盐类似物, 两个磷酸基团结合在一个 C 原子上, 形成中心为 P-C-P 的结构。P-C-P 结构中的磷酸基团使双磷酸盐结合于骨表面, 而中心 C 原子可抑制药物的酶降解。中心 C 原子所连侧链不同, 可被修饰, 能改变药物抗吸收及吸附在骨表面的能力 (Fleisch, 1998 年)。例如含有一个氨基末端的第二代二磷酸盐化合物阿仑膦酸钠 (alendronate) 抗骨吸收能力是第一代二磷酸盐化合物依替膦酸钠 (etidronate) 的 100 ~ 1 000 倍。第三代药物如利塞膦酸钠 (risedronate)、伊班膦酸钠 (ibandronate) 含有环状侧链, 其抗骨吸收能力更高, 是依替膦酸钠的 1 000 ~ 10 000 倍, 且减少了不良反应, 增强了药物耐受性。口服用药时, 二磷酸盐化合物在胃肠道的吸收量很少, 循环中剂量少于口服剂量的 5%, 而且若是同时摄入钙或食物, 或饮用除普通水外的其他液体, 二磷酸盐化合物则基本上不被吸收。故此, 口服二磷酸盐化合物时需要空胃、普通水送服, 其后至少 30 min, 最好是更长时间内不经口饮食。另外, 二磷酸盐化合物可激惹食管 (degroen, 1996 年), 因此, 建议口服用药后保持上半身直立。

用药 24 h 后, 循环中药量的 30% ~ 50% 即可结合于骨表面, 在此发挥其对破骨细胞的作用, 其余未结合到骨表面的药物则不经代谢直接由肾排出。药物结合骨表面后, 即被包埋于骨, 在此药物可被保留很长时间 (几个月甚或是几年), 直到被骨吸收过程重新释放出来才具有活性 (Kasting 和 Francis, 1992 年)。Kasting 与 Francis (1992 年) 测出持续治疗 10 年后骨释放出的双磷酸盐量可达日口服剂量吸收量的 25%。

目前, 阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠口服 (伊班膦酸钠也可经静脉给予) 已被广泛应用于骨质疏松症治疗中。它们的有效性 & 非常小的不良反应发生率使得此类药可以安全有效地应用于骨质疏松症的长期治疗中。

(二) 作用机制

二磷酸盐化合物可通过作用于破骨细胞系细胞而快速有效地降低骨吸收。药物结合于骨表面, 尤其是重塑部分, 在重塑部位被局部释放。首先, 通过结合质子, 降低破骨细胞皱褶处产生的溶酶体酶量来干涉骨吸收过程 (Rodan 和 Fleisch, 1996 年)。其次, 药物可被吞噬入破骨细胞发挥细胞毒性作用, 引起破骨细胞凋亡。另外, 本类药物还具有其他作用, 如抑制破骨细胞前体分化为成熟破骨细胞, 干扰破骨细胞同骨表面的附着 (Lowik 等, 1986 年; Van Beek 等, 2002 年)。二磷酸盐化合物可能还可间接作用于成骨细胞参与的骨吸收 (Vitte 等, 1996 年), 或可直接作用于成骨细胞, 引起成骨细胞分化与数量增加 (Giuliani 等, 1998 年)。

因为二磷酸盐化合物可抗骨吸收, 降低了新的骨重塑单位的形成速度 (the activation frequency, 激活频率), 因此降低了骨转换。该类药物最大的益处是可在人体骨重塑部位维持正性骨平衡, 因为

活化的破骨细胞不足以产生深的吸收腔隙，故此新生成骨量多于被吸收的骨量 (MILLER 等, 1997)。

(三) 临床应用

在现今骨质疏松症临床治疗中，二磷酸盐化合物是研究最清楚的药物。依替膦酸钠是此类药物中最早应用于临床的，但因其抗骨吸收能力差，现在已很少应用，并可能很快被弃用。

当联合应用标准剂量的钙及维生素 D 时，阿仑膦酸钠对绝经后女性骨质疏松症有效。阿仑膦酸钠可增加骨密度，降低骨转换，并可显著降低所有骨骼部位的骨折发生率 (Liberman 等, 1995 年; Black 等, 1996 年)。在 FIT (骨折干预试验) 研究中，给予 2 027 名绝经后女性阿仑膦酸钠 5 ~ 10 mg，治疗 3 年，结果显示阿仑膦酸钠可降低 50% 的椎骨、髌骨、腕骨骨折发生率。还有一项调查已发生骨折患者应用阿仑膦酸钠后新发骨折发生率下降程度的研究，由于其结果同 FIT 类似，因此将这两项总共涉及 3 658 名患者的研究放在一块分析 (Black 等, 1996 年, 2000 年)。还有研究调查了小于 60 岁的绝经后女性应用阿仑膦酸钠的效果，并将之同 HRT 相比较，发现该药可阻止绝经所引起的快速骨丢失，但在增加骨密度方面效果不如 HRT (Hosking 等, 1998 年)。

有关第三代二磷酸盐化合物利塞膦酸钠的研究显示了类似的结果。利塞膦酸钠在增加骨密度、减少骨折发生危险方面，效果基本与阿仑膦酸钠相同 (Mortensen 等, 1998 年; Harris 等, 1999 年)。另外，也研究了利塞膦酸钠应用于具有已发生髌骨骨折或极低骨量伴高摔跤倾向的大样本人群及 80 岁以上妇女的效果 (McClung 等, 2001 年)，所得结果目前仍处于讨论中，因为发现 3 886 名 80 岁以上患者的骨折发生率并无明显下降。但对于 5 445 名 70 ~ 79 岁患者给予利塞膦酸钠每日 5 mg，维持用药 3 年后，发现骨折发生率可下降 30%。目前还未在类似人群中 (如 80 岁以上女性人群中) 研究阿仑膦酸钠的效果。

在接受糖皮质激素治疗的患者中，阿仑膦酸钠及利塞膦酸钠均可成功阻止骨丢失与降低骨折发生危险 (Wallach 等, 2000 年; Reid 等, 2000 年; Cohen 等, 1999 年; Adachi 等, 2001 年)。而且，利塞膦酸钠还可降低接受中高剂量糖皮质激素治疗的男性病人的骨折发生危险，并可增加骨密度 (Reid 等, 2001 年)。

对于男性原发性骨质疏松症，应用阿仑膦酸钠也有效 (Orwoll 等, 2000 年)，由于男性骨质疏松症的治疗数据稀少，因此虽然本研究的统计学强度不足以提供坚实的证据，这项研究仍然引起了很大的临床关注，即使骨折不是其最初观察目标，但其数据显示出骨密度有所增加，骨折发生率下降了 80%。

二磷酸盐化合物给药可按日、按周、按月给予，伊班膦酸钠间隔 3 个月静脉给予 1 次也是有效的。同时设计成经静脉给药的只需 1 年 1 次的唑来膦酸也即将投入使用。

目前，二磷酸盐化合物联合钙与维生素 D 供给已成为严重骨质疏松症 ($T < -2.5$ 或已有骨折) 患者的治疗选择方案，且对于预防相对年轻的绝经后妇女骨质疏松症也有效。

三、选择性雌激素受体调节剂 (SERMs)

(一) 化学性质

SEEMs 并非新的化合物，如起初被称为“抗雌激素剂”的他莫昔芬早已广泛应用于临床多年，作为雌激素受体阳性乳腺癌的辅助治疗。

SERMs 中最早应用于绝经后骨质疏松症治疗的药物是他莫昔芬, 另一类似物——拉索昔芬 (lasofoxifene) 现正处于临床试验阶段。从化学性质上讲, 雷洛昔芬是一种非甾体类苯并噻吩化合物, 发挥组织特异性激动药与拮抗药的作用。在骨骼系统, 雷洛昔芬作为雌激素激动药发挥作用, 而在子宫、乳腺方面, 则作为雌激素拮抗药而发挥作用。

应用批准剂量 60 mg/d 时, 雷洛昔芬可降低血清 LDL 水平约 10%, 降低总胆固醇水平 6% (Delmas 等, 1997 年)。但是即使是对于糖尿病其亦不影响血清三酰甘油水平 (Mosca 等, 2001 年)。雷洛昔芬不同于雌激素, 其并不影响 HDL 水平。另有报道称, 应用雷洛昔芬 2 年后心血管危险因素减少程度比雌激素似乎稍弱, 但基本上是类似的 (de Valk-de Roo 等, 1999 年)。还显示雷洛昔芬可直接影响 NO 合成酶的活性, 使上皮细胞释放 NO 增加, 可能会有一种血管保护作用 (Simoncini 和 Genazzani, 2000 年)。

7 500 名绝经后女性参与的 MORE (multiple outcomes of raloxifene evaluation, 雷洛昔芬多重转归评估) 研究结果显示出的雷洛昔芬在降低乳腺癌发生率方面的效果令人印象深刻, 应用雷洛昔芬治疗 4 年后, 侵袭性雌激素受体阳性乳腺癌进展的危险下降 > 80%, 笔者总结了 93 例骨质疏松症妇女应用雷洛昔芬 4 年可预防侵袭性乳腺癌 1 例。这些结果给人很大的希望, 但是尚需更长时间来确认这一初步观察结果 (Cauley 等, 2001 年)。

雷洛昔芬并不引起子宫内膜增厚, 因此不会导致阴道出血。与 HRT 相比较, 应用雷洛昔芬子宫内癌发生率是否会减少还需进一步观察。不过从该药的化学性质及对子宫缺乏作用上来讲, 逻辑上会比 HRT 要少。

同雌激素一样, 雷洛昔芬可增加血栓栓塞事件发生率, 因此不能用于长期卧床并有深静脉血栓形成或肺栓塞史的患者 (Ettinger 等, 1999 年)。

该药最常见的不良反应是潮热, 发生率可高达 25%, 即使是绝经多年且没接受过 HRT 治疗的患者也是如此。

(二) 作用机制

同雌激素一样, SERMs 对骨组织与骨细胞的作用机制尚未完全明白。因为 SERMs 结合于雌激素受体发挥作用, 所以估计其作用的分子机制类似于雌激素。

(三) 疗效

联合应用钙与维生素 D, 雷洛昔芬可防止早期绝经后妇女的骨丢失, 并可使骨密度增加 2% ~ 3%。该药还可降低骨吸收与骨生成的生化参数 (Delmas 等, 1997 年), 但不同于雌激素, 它并不降低激活频率 (activation frequency), 且骨密度增加程度显著不如应用雌激素或阿仑膦酸钠者 (Ettinger 等, 1999 年; Prestwood 等, 2000 年)。

MORE 研究的骨折数据显示本药可显著降低椎骨骨折新发生率。给予雷洛昔芬 60 mg/d, 治疗 3 年后, 骨折发生率可降低 30% ~ 40%, 而另一组用药 120 mg/d 的患者骨折发生率可降低近 50%。但是应用雷洛昔芬并未降低非椎骨性骨折发生率, 同安慰组相同, 两者的骨折发生率都很低。这些数据显示该药疗效是显著的, 但需注意到此项研究所涉及群体相对年轻且总的骨折发生率低于高危人群。

目前, MORE 已进行了 5 年, 还需更多的研究数据来评价雷洛昔芬的效果, 因为其对骨的益处 (通过骨密度测定与生化改变评估来评价) 在量上比应用雌激素治疗者要小, 因此当前

在早期绝经后女性伴有中度骨折发生危险且不适用HRT治疗的情况下可选用雷洛昔芬。不久评价其与乳腺癌、心血管危险因素间关系的数据发表后也许会改变对雷洛昔芬的这种临床评估。

第四节 刺激骨生成的药物

一、氟化钠

在美国，氟化钠并未被批准使用，但在欧洲，氟化钠应用于骨质疏松症治疗中已有很长时间。氟化钠是一种有效刺激骨生成的药物，不过有时会引起骨矿化不足及类骨软化表现（如骨小梁内骨折，类似于压力骨折）。在1995年，美国FDA咨询委员会批准氟化物的缓释制剂可用于治疗绝经后骨质疏松症，但对于其壮骨有效性仍正在审查。

在已批准将氟化物用于骨质疏松症治疗的国家中，应用多的是氟化物的缓释肠溶片或为含单氟磷酸钠的泡腾片。绝大多数研究显示氟离子用量20~30 mg/d时可增加骨量，但其治疗窗口窄，而且个体吸收率差异很大，故此药物应用剂量是本类药物的主要问题（Resch和Bernecker, data on file）。

（一）作用机制

氟化物可被胃快速吸收，但当伴有食物或钙时，氟化钠生物利用度可下降20%~50%，但未观察到单氟磷酸化物具有这种现象。氟化物经肾排出，其半衰期约为3h。体内剩余者绝大多数以氟羟基磷灰石结晶形式储存于骨。

氟化物是有效的成骨细胞促有丝分裂剂，可能是因为它改变了酪氨酸磷酸化（Caverzasio等，1997年）。抗骨吸收药物一般是初始可增加骨密度，然后即达到平台期，与此不同的是，氟化物可引起椎骨骨密度持续性增加，4年内平均每年增加9%（Riggs等，1990年）。虽然其增加椎骨骨密度的效果很明显，但是一些研究提出其他部位的骨皮质的骨密度可能反而减少了，最终可增加外周骨折（Riggs等，1990年，1994年）。可能摄入钙与维生素D，或采用间断氟化物治疗可降低从骨皮质骨密度向骨小梁骨密度的这种转换，不过，目前仍处于讨论中。

Riggs及同事的研究显示，氟化钠应用剂量<30 mg/d时则未检测出对骨有益，但是如果>80 mg/d则会产生严重异常骨，有时在影像中为氟中毒表现（图4-1）。

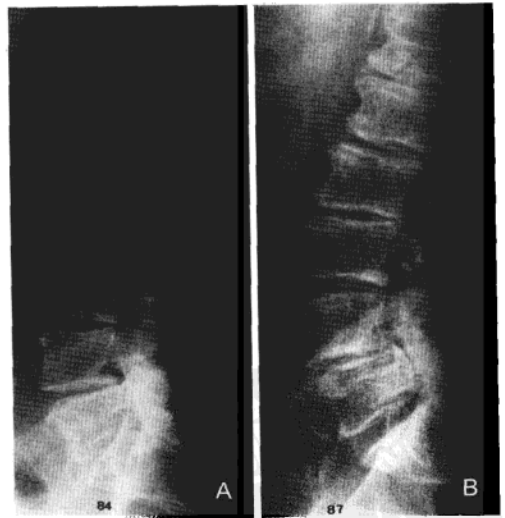


图4-1 氟化物治疗前后腰椎侧位片

A. 腰椎侧位平片显示了骨质疏松症的骨疏松表现；
B. 同一患者高剂量氟化物治疗3年后的椎骨侧位X线平片，可见明显的氟中毒表现，骨小梁结构粗糙模糊且骨密度高，类似于骨软化表现（Photographs kindly supplied by Dr. G.Seidl, Vienna）

(二) 临床应用

目前,即使是在过去采用氟化物标准治疗的国家中,氟化物也已不常用。原因:一方面是可用更新更安全的药物(如二磷酸盐化合物);另一方面是怀疑氟化物可增加非椎骨性骨折。虽然氟化物降低椎骨骨折的有效性无可置疑(Rubin等,2001年;Pak等,1996年),但是如上所述,Riggs等研究发现其可显著增加非椎骨性骨折。不过,这些发现仍处于被讨论中,因为Riggs及其同事得出的结论是采用氟化物标准治疗中相对高的剂量(75 mg/d),而Pak及同事的研究采用的是氟化钠的缓释剂并且相对小剂量(50 mg/d)的应用,因此,所得出的结论并不支持Riggs研究的发现。

在氟化物作用下生成骨的机制还不清楚。Fratzl等(1994年,1996年)报道在应用氟化钠治疗的人与小型猪研究中发现,结晶结构严重异常,结晶结构缺乏定向导向,估计丧失了其生物力学性能。另一项研究报道了应用氟化物患者的骨脆性增加(Sogaard等,1994年)。

应用氟化物治疗的不良反应很常见,应用氟化钠治疗常见的不良反应有胃刺激,由胃内生成氢氟酸所致。当应用单氟磷酸化物或肠溶剂型时,这些不良反应相对少见。大剂量应用或长期应用可致末端肢节痛,常见于踝关节,这与压力性微小骨折或快速骨重塑有关(O'Duffy等,1986年)。上文已提及,应用氟化物最大的问题是其治疗窗口窄:剂量低时无效果,剂量高时引起氟中毒,引起组织学上不正常的骨生成、骨矿化不足、密度增加,但明显伴有生物力学方面的低质量,可能导致髌骨及腕骨骨折增加。

若是不能充分解决氟化物的安全性、最佳剂量控制、所致生物力学性质改变等问题,则不推荐将氟化物用于骨质疏松症的治疗中。

二、外源性甲状旁腺激素或其活性片段(PTH、PTH 1-34)

大约75年前,即已有报道称每日1次PTH应用于大鼠可增加骨量(Bauer等,1929年;Selye,1932年)。但由于这项发现同近来已清楚阐释PTH可促进骨吸收及甲状旁腺功能亢进症的临床表现等发现相矛盾,因此这项报道被忽视了几十年。

在20世纪80年代,因为PTH活性片断,重组PTH1-34的商品化应用,一个德国研究小组重新考虑利用PTH可能存在的合成代谢作用而将其用于骨质疏松症治疗中。出于安全考虑,Hesch研究的所有治疗方案中包括有一种抗骨吸收药物,即降钙素或依替膦酸钠,以防止PTH可能会产生的骨丢失。现今,在间断使用PTH治疗方法中,我们见到了一种新的有效治疗骨质疏松症的药物。

(一) 作用机制

持续增高的PTH水平可致骨矿物质含量降低,引发骨折,如同在持续未治疗甲状旁腺功能亢进症病例中所见。

然而,PTH也是骨细胞的促合成代谢剂,间断小剂量给予时可发挥其促合成代谢的能力。PTH在骨内主要的靶细胞是成骨细胞,因为破骨细胞并不表达PTH受体。间断给予rPTH(1-34)可通过其对成骨细胞前体的作用及启动内层细胞再分化为原来具有活性的成骨细胞表型的途径来增加骨中成骨细胞的数量(Schmidt等,1995年;Dobnig等,1995年)。也有报道称采用这种治疗方式可使原已静止的骨表面再次发生骨生成(Hodsman和Steer,1993年)。组织

形态计量学研究显示可极大增加新生成骨小梁的大小与厚度 (Brakbeer 等, 1992 年), 而无骨皮质变薄, 接受 PTH 联合 HRT 治疗的女性的骨皮质厚度也增加了 (Dempster 等, 2001 年), 据此可推测骨的生物力学性质也有所改善。而且, Dempster 及同事的研究也显示增加了骨小梁的连接。因此, PTH 疗法可能不仅增加骨量, 还可改善骨的微观结构。

重组人 PTH (1-34) 也用于临床, 有关其剂量的研究提示最佳有效剂量是 20 ~ 40 μg , 1/d, 皮下注射。同时加入钙及维生素 D 并非禁忌, 而且至今为止, 各项试验中高钙血症也并不常见。常见不良反应为头晕、腿部肌肉抽搐痛。在大鼠体内所做的长期毒性研究发现, 治疗组的骨肉瘤发生率增高, 不过其所用剂量比临床试验所用剂量大, 但是这方面仍需进一步研究以明确。

(二) 疗效

Neer 等 (2001 年) 调查了 1 600 名已有至少一处椎骨骨质疏松性骨折的绝经后女性, 并除外了近 5 年有尿结石形成病史者, 所调查人群均每日服用基础量的钙 1 000 mg 与维生素 D 400 ~ 1 200 U, 自行皮下注射 rhPTH (1-34) 20 ~ 40 $\mu\text{g}/\text{d}$, 严密监测其血浆与尿中钙浓度, 同时如果出现轻度高钙血症或高尿钙则相应调整钙的摄入。平均试验时间为 21 个月。结果发现, 腰椎骨密度增加了 9% ~ 13%, 股骨颈骨密度增加了 3% ~ 6%。应用 40 μg rhPTH 者可观察到桡骨中干骨皮质骨丢失约 2%, 而应用 20 μg rhPTH 者未观察到皮质变化。并且骨折发生率有极显著的降低: 椎骨骨折发生率约下降了 70%, 非椎骨性骨折发生率下降了近 50%。不良反应中最常见的是恶心、头痛、腿部抽搐痛。

另一项研究 (Cosman 等, 2001 年) 将 rhPTH 添加至已开始雌激素干预 (应用 HRT 至少 2 年并联用钙与维生素 D) 的绝经后骨质疏松症女性治疗方案中以调查 rhPTH (1-34) 的作用。所给 rhPTH (1-34) 剂量为 25 $\mu\text{g}/\text{d}$, 联用 3 年后停用 PTH, 但继续维持 HRT 治疗多于 1 年。结果显示 PTH 联用 HRT 可增加腰椎骨密度 13%, 髌骨骨密度 4.5%。PTH 组患者血清骨代谢标志物水平升高, 直至 6 个月后达到高峰, 然后一直保持高于正常值的水平, 直到开始 PTH 治疗后 30 个月, 才降至基线水平。同单用 HRT 相比, 联用 PTH 使骨折发生率降低了 75% ~ 100%。而且停用 PTH 1 年多后 HRT 可持续增加骨密度。

一项有关绝经后妇女患皮质醇所致骨质疏松症的试验得到了同样显著的结果 (Lane 等, 1998 年)。该试验所有参与者均接受 HRT 治疗, 其中一组同时加用 PTH 25 $\mu\text{g}/\text{d}$, 同上述 Cosman 研究方案相类似。观察目标是骨密度的变化, 但未评估有关骨折情况。在 PTH/HRT 组中, 仅 1 年时间骨密度增加即 > 35%, 而只用 HRT 组骨密度增加才近 4%。

应用甲状旁腺激素 (TOP) 治疗骨质疏松症研究 (Greenspan 等, 2007 年) 显示, 完整重组人 PTH (1-84) 可产生类似阳性作用。

将重组人甲状旁腺激素添加入基础治疗是有意义的, 它可能降低已有多处椎骨骨折的重度骨质疏松症患者或伴极低骨量患者的骨折发生率, 间断小剂量给予时可有力地促进骨生成。然而应用 PTH 治疗花费甚巨, 而且不良反应 (尤其是恶心) 多见。另外, 对于应用 PTH 治疗的患者建议监测血钙、尿钙水平。

三、合成维生素 D 类似物 (骨化三醇、骨化醇 α)

1, α 位含有一个羟基的维生素 D 类似物被应用于治疗骨软化症、伴继发性甲状旁腺功能亢进症的肾性骨萎缩已有 20 余年。

在骨质疏松症方面,还没有坚实的证据表明此类化合物确实有效。虽已有调查其对骨质疏松症作用的研究,但其样本数、研究设计说服力常太弱。这类药物被认为可以刺激骨生成,但还观察到其在体内促合成及刺激骨吸收作用均存在。因为这些化合物的治疗地位还不清楚,因此,不能将本类药物视为已经验证的骨质疏松症疗法而推荐采用,必须仍将之视为试验性应用。

1987年,Orimo等研究了61名老年性骨质疏松症患者应用骨化醇 α ($1\mu\text{g}/\text{d}$),合用或不合用钙($1000\text{mg}/\text{d}$)的治疗效果,平均治疗时间约为1.75年。结果观察到骨化醇 α 合用钙组比单用钙组椎骨粉碎性骨折发生减少。

Ott与Chesnut(1989年)研究了伴椎骨骨折的86名绝经后女性的治疗情况,一组患者应用安慰剂联合日摄入钙 1000mg ,另一组患者应用骨化三醇联合日摄入钙 1000mg 。若出现高钙血症、高尿钙则相应调整钙与骨化三醇的用量,骨化三醇的平均用量为 $0.43\mu\text{g}/\text{d}$ 。2年后,发现两组间骨密度并无差别,骨化三醇组骨折发生比安慰剂组高10%,骨穿刺活检也无差异,因此,其作者得出结论认为骨化三醇治疗绝经后骨质疏松症是无效的。

1990年,Gallagher同Goldgar(1990年)设计了一项前瞻性、安慰剂对照、双盲的研究,调查了伴椎骨骨折的50名绝经后妇女应用骨化三醇联用钙或安慰剂的治疗情况。2年后,安慰剂组腰椎骨密度下降了约4%,而在骨化三醇组上升了1.9%。但其作者报道两组间骨折发生率无差别。另外,骨化三醇与钙的剂量需减少约40%以防止出现高钙血症或高尿钙。

Tilyard等(1992年)的研究是一项前瞻性单盲试验,涉及600名已发生椎骨骨折的绝经后妇女。参与者被给予药物或为骨化三醇($0.25\mu\text{g}2/\text{d}$)或为钙($100\text{mg}/\text{d}$),应用3年。新发骨折发生率是其主要观察目标。其作者发现接受骨化三醇治疗组的患者新发生椎骨骨折显著减少,但是这种效果只在原已有少于5处椎骨骨折的患者中观察到,另外,非椎骨性骨折也减少了。

Orimo等(1994)报道了另一项80名日本绝经后骨质疏松症妇女参与的研究,此研究应用骨化醇 α $1\mu\text{g}/\text{d}$ 联合钙 $300\text{mg}/\text{d}$,治疗1年。结果显示,治疗组的腰椎骨密度增加了0.65%,而安慰剂组则下降了1.14%;股骨颈骨密度未见差异;椎骨骨折发生在骨化醇 α 组相对低(2名患者:7名患者)。

两年后,同一研究小组发表了类似设计的研究结果(Shikari等,1996年),此次涉及113名女性骨质疏松症患者,骨化醇 α 应用量为 $0.75\mu\text{g}/\text{d}$,治疗2年。结果再次显示骨化醇 α 组的骨密度轻微增加,而安慰剂组的骨密度下降,两组间骨折数据无差异。

Peginster等(1999年)发表了一项评价骨化醇 α 对防止糖皮质激素所致骨质疏松症效果的研究。在145名患者中,显示在骨密度方面可获益。

在移植后骨质疏松方面,Sambrook等(2000年)的研究显示应用骨化三醇可获益。他们研究了65名接受心脏或肺移植患者或日用骨化三醇 $0.5\sim 0.75\mu\text{g}$ 联合钙 600mg 或用安慰剂联合钙治疗1年后与2年后的骨密度变化。其作者得出结论,骨化三醇可降低移植后股骨颈骨丢失,但声明因为样本数小,有关骨折方面的数据不可靠。

Ebeling等(2001年)的研究涉及42名伴骨质疏松症男性,患者或接受骨化三醇($0.25\mu\text{g}2/\text{d}$)治疗,或接受钙($1000\text{mg}/\text{d}$)治疗。2年后,2组间椎骨骨折发生次数无差别,作者称述将骨化三醇作为单一的治疗剂治疗男性骨质疏松症效果不佳。

由以上数据可知,还需进一步研究以阐明维生素D类似物治疗骨质疏松症的可能性。

第五节 同时作用于骨生成与骨吸收的药物

雷奈酸锶

在欧洲,雷奈酸锶已被批准应用于绝经后骨质疏松症治疗中,但在美国未被批准应用。其中类钙的二价离子锶是其活性成分,以雷奈酸盐的形式被摄入。锶被认为可通过同时影响骨吸收与骨生成两方面来发挥其对骨的作用。

(一) 作用机制

锶可刺激成长中大鼠的骨生成(Arlot等,1995年),增加骨祖细胞生成(Canalis等,1996年)。在卵巢切除大鼠体内,骨吸收被锶抑制,而骨生成仍保持在高水平(Marie等,1993年),而且锶似乎也可增加骨量缺乏动物的骨量及正常动物的骨强度(Marie等,2001年)。不过这些作用的分子机制目前尚未完全清楚。其对骨的促合成作用可能是因其可增加成骨细胞的分化与活性,对骨吸收的抑制可能是由成骨细胞表达护骨素增加所介导。

锶在一定程度上以含锶羟基磷灰石结晶的形式被包埋于骨基质中。因为其分子质量比钙更大,所以具有更高的X线衰减性能,故此对应用锶治疗的患者行骨密度测定不准确,所测值比实际值要高,因而不用密度测定随访患者。

(二) 临床应用

两项大的临床试验检测了雷奈酸锶的应用效果。脊柱骨质疏松症干预治疗研究(spinal osteoporosis therapeutic intervention study, SOTI)(Meunier等,2005年)观察到仅治疗1年后,椎骨骨折即下降了49%,3年试验时间完成后,应用锶治疗组(新发)椎骨骨折发生率降低了41%。周围骨质疏松症治疗研究(treatment of peripheral osteoporosis study, TROPOS)(Reginster等,2005年)显示锶对于防止非椎骨性骨折显著有效,例如锶可降低髌骨骨折发生率>30%,并且对于髌骨骨折高危人群的治疗有效(尤其是对于80多岁妇女人群)。

另外还应注意到在这些临床试验中,锶治疗组血栓栓塞事件发生增加,因此对于有深静脉血栓形成或肺栓塞史的患者,除非有新的数据表明可用锶治疗,否则不能应用雷奈酸锶。

参考文献

- [1] Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, Lane NE, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Go mes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice M P, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A (2001) Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving gluco-corticoids: a randomized, double-blind, placebo-control-led extension trial. *Arthritis Rheum* 44:202-211
- [2] Aloia JF, Vaswani A, Kapoor A, Yeh JK, Cohn SH (1985) Treatment of osteoporosis with calcitonin,

- with and with-out growth hormone. *Metabolism* 34:124-129
- [3] Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ross PL, Flaster E, Dilmanian FA (1994) Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med* 120:97-103
- [4] Arlot ME, Roux JP, Boivin G, Perrat B, Tsouderos Y, Deloffre P, Meunier PJ (1995) Effects of strontium salt (S 12911) in both tibial metaphysis and epiphysis in normal growing rats. *J Bone Miner Res* 10 (S1):M415
- [5] Austin LA, Heath H (1981) Calcitonin: physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 304:269-278
- [6] Bauer W, Aub JC, Albright F (1929) Studies of calcium phosphorus metabolism. V. A study of the bone trabeculae as a readily available reserve supply of calcium. *J Exp Med* 49:145-162
- [7] Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G (1999) High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 9:226-229
- [8] Bikle DD, Halloran BP, Morey-Holton E (1997) Space flight and the skeleton: lessons for the earthbound. *Endocrinologist* 7:10-22
- [9] Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348:1535-1541
- [10] Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR (2000) Fracture Intervention Trial: fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4118-4124
- [11] Bradbeer JN, Arlot ME, Meunier PJ, Reeve J (1992) Treatment of osteoporosis with parathyroid peptide (hPTH 1-34) and oestrogen: increase in volumetric density of iliac cancellous bone may depend on reduced trabecular spacing as well as increased thickness of packets of newly formed bone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37:282-289
- [12] Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ (1996) The divalent salt S 12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 18:517-523
- [13] Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR (1995) Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 122:9-16
- [14] Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, Farrerons J, Karasik A, Mellstrom D, Ng KW, Stepan JJ, Powles TJ, Morrow M, Costa A, Silfen SL, Walls EL, Schmitt H, Muchmore DB, Jordan VC (2001) Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 65:125-134
- [15] Caverzasio J, Palmer G, Suzuki A, Bonjour JP (1997) Mechanism of the mitogenic effect of fluoride on osteoblast-like cells: evidences for a G protein-dependent tyrosine phosphorylation process. *J Bone Miner Res* 12:1975-1983
- [16] Chambers TJ, Dunn CJ (1983) Pharmacologic control of osteoclast mobility. *Calcif Tissue Int* 35:566-570
- [17] Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ (1992) Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 327:1637-1642
- [18] Chesnut CH III, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnson CC Jr, Notelovitz M, Rosen C, Cain DF, Flessland KA, Mallinak NJ (1997) Hormone replacement therapy in postmenopausal women:

- urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 102:29-37
- [19] Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D (2000) A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 109:267-276
- [20] Civitelli R, Gonnelli S, Zacchei F, Bigazzi S, Vattimo A, Avioli LV, Gennari C (1988) Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment. *J Clin Invest* 82:1268-1274
- [21] Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, Zizic TM, Wallach S, Sewell KL, Lukert BP, Axel-rod DW, Chines AA (1999) Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 42:2309-2318
- [22] Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R (2001) Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 16:925-931
- [23] Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE (1997) Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337:670-676
- [24] De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Pryor-Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK (1996) Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 335:1016-1021
- [25] De Valk-de Roo GW, Stehouwer CD, Meijer P, Mijatovic V, Kluit C, Kenemans P, Cohen F, Watts S, Netelenbos C (1999) Both raloxifene and estrogen reduce major cardio-vascular risk factors in healthy postmenopausal women: a 2-year, placebo-controlled study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2993-3000
- [26] Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C (1997) Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337:1641-1647
- [27] Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, Shane E, Plavetic K, Muller R, Bilezikian J, Lindsay R (2001) Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 16:1846-1853
- [28] Dobnig H, Turner RT (1995) Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology* 136:3632-3638
- [29] Ebeling PR, Wark JD, Yeung S, Poon C, Salehi N, Nicholson GC, Kotowicz MA (2001) Effects of calcitriol or calcium on bone mineral density, bone turnover, and fractures in men with primary osteoporosis: a two-year randomized, double blind, double placebo study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4098-4103
- [30] Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, Cummings SR (2000) Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 132:345-353
- [31] Etherington J, Harris PA, Nandra D, Hart DJ, Wolman RL, Doyle DV, Spector TD (1996) The effect of weight-bearing exercise on bone mineral density: a study of female ex-elite athletes and the general population. *J Bone Miner Res* 11:1333-1338
- [32] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli

- LV, Lips P, Cummings SR (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282:637-645
- [33] Fischer JA, Sagar SM, Martin JB (1981) Characterization and regional distribution of calcitonin binding sites in the rat brain. *Life Sci* 29:663-671
- [34] Fleisch H (1998) Bisphosphonates. Mechanisms of action. *J Clin Endocrinol Metab* 19:80-100
- [35] Fratzl P, Roschger P, Eschberger J, Abendroth B, Klaushofer K (1994) Abnormal bone mineralization after fluoride treatment in osteoporosis: a small-angle X-ray-scattering study. *J Bone Miner Res* 9:1541-1549
- [36] Fratzl P, Schreiber S, Roschger P, Lafage MH, Rodan G, Klaushofer K (1996) Effects of sodium fluoride and alen-dronate on the bone mineral in minipigs: a small-angle X-ray scattering and backscattered electron imaging study. *J Bone Miner Res* 11:248-253
- [37] Gallagher JC, Goldgar D (1990) Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 113:649-655
- [38] Giuliani N, Pedrazzoni M, Negri G, Passeri G, Impicciatore M, Girasole G (1998) Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors and mineralized nodules in murine and human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo. *Bone* 22:455-461
- [39] Greenberg C, Kukreja SC, Bowser EN, Hargis GK, Henderson WJ, Williams GA (1986) Effects of estradiol and progesterone on calcitonin secretion. *Endocrinology* 118:2594-2598
- [40] Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, Blosch CM, Mathisen AL, Morris SA, Marriott TB; Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group (2007) Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146:326-339
- [41] Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH III, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD (1999) Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282:1344-1352
- [42] Heinonen A, Kannus P, Sievanen H, Oja P, Pasanen M, Rinne M, Uusi-Rasi K, Vuori I (1996) Randomised controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. *Lancet* 348:1343-1347
- [43] Hesch RD, Busch U, Prokop M, Delling G, Rittinghaus EF (1989) Increase of vertebral density by combination therapy with pulsatile 1-38hPTH and sequential addition of calcitonin nasal spray in osteoporotic patients. *Calcif Tissue Int* 44:176-180
- [44] Hesch RD, Busch U, Prokop M, Delling G, Rittinghaus EF (1989) Increase of vertebral density by combination therapy with pulsatile 1-38hPTH and sequential addition of calcitonin nasal spray in osteoporotic patients. *Calcif Tissue Int* 44:176-180
- [45] Hodsman AB, Steer BM (1993) Early histomorphometric changes in response to parathyroid hormone therapy in osteoporosis: evidence for de novo bone formation on quiescent cancellous surfaces. *Bone* 14:523-527
- [46] Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, Ostbye T, Stitt LW, Adachi JD, Taves DH, Drost D (1997) A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 82:620-628
- [47] Holm K, Hedricks C (1989) Immobility and bone loss in the aging adult. *Crit Care Nurs Q* 12:46-51
- [48] Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson

- D, Daley M, Yates AJ (1998) Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med* 338:485-492
- [49] Hughes-Fulford M, Tjandrawinata R, Fitzgerald J, Gasuad K, Gilbertson V (1998) Effects of microgravity on osteoblast growth. *Gravit Space Biol Bull* 11:51-60
- [50] Ireland P, Fordtran JS (1973) Effect of dietary calcium and age on jejunal calcium absorption in humans studied by intestinal perfusion. *J Clin Invest* 52:2672-2678
- [51] Jowsey J, Riggs BL, Kelly PJ, Hoffman DL (1978) Calcium and salmon calcitonin in treatment of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 47:633-639
- [52] Kasting GB, Francis MD (1992) Retention of etidronate in human, dog and rat. *J Bone Miner Res* 7:513-522
- [53] Krolner B, Toft B (1983) Vertebral bone loss: an unheeded side effect of therapeutic bed rest. *Clin Sci (Lond)* 64:537-540
- [54] Kronhed AC, Moller M (1998) Effects of physical exercise on bone mass, balance skill and aerobic capacity in women and men with low bone mineral density, after one year of training - a prospective study. *Scand J Med Sci Sports* 8:290-298
- [55] Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD (1998) Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 102:1627-1633
- [56] Laurian L, Oberman Z, Graf E, Gilad S, Hoerer E, Simantov R (1986) Calcitonin induced increase in ACTH, beta-endorphin and cortisol secretion. *Horm Metab Res* 18:268-271
- [57] Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M (1995) Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 333:1437-1443
- [58] Lindsay R, Tohme JF (1990) Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 76:290-295
- [59] Lindsay R, Hart DM, MacLean A, Clark AC, Kraszewski A, Garwood J (1978) Bone response to termination of oestrogen treatment. *Lancet* 1:1325-1327
- [60] Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C (1980) Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 2:1151-1154
- [61] Lowik CW, Boonekamp PM, van de Pluym G, van de Wee-Pals L, Bloys van Treslong-de Groot H, Bijvoet OL (1986) Bisphosphonates can reduce osteoclastic bone resorption by two different mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 208:275-281
- [62] Luengo M, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Picado C (1994) Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. *Thorax* 49:1099-1102
- [63] Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, Judd HL, Caplan RH, Riggs BL (1992) Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 117:1-9
- [64] MacIntyre I, Craig RK (1982) Molecular evolution of the calcitonins. In: Fink G, Whalley LJ (eds) *Neuropeptides: basic and clinical aspects. Proceedings of the eleventh Pfizer international symposium, September 1981. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 255-258*
- [65] Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, Tsouderos Y (1993) An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 8:607-615
- [66] Marie PJ, Amman P, Boivin G, Rey C (2001) Mechanisms of action and therapeutic potential of

strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 69:121-129

- [67] Mayoux-Benhamou MA, Bagheri F, Roux C, Auleley GR, Rabourdin JP, Revel M (1997) Effect of psoas training on postmenopausal lumbar bone loss: a 3-year follow-up study. *Calcif Tissue Int* 60:348-353
- [68] Mazzuoli GF, Passeri M, Gennari C, Minisola S, Antonelli R, Valtorta C, Palummeri E, Cervellin GF, Gonnelli S, Francini G (1986) Effects of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a controlled double-blind clinical study. *Calcif Tissue Int* 38:3-8
- [69] McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY (2001) Hip Intervention Program Study Group: effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344:333-340
- [70] Meschia M, Brincat M, Barbacini P, Crossignani PG, Albisetti W (1993) A clinical trial on the effects of a combination of elcatonin (carbocalcitonin) and conjugated estrogens on vertebral bone mass in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 53:17-20
- [71] Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY (2004) The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 350:459-468
- [72] Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, Escobar-Jimenez F (2001) Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 16:1408-1415
- [73] Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Ross PD, Jackson RD, Hoseyni MS, Schoenfeld SL, Valent DJ, Chesnut CH III (1997) Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 103:468-476
- [74] Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC Jr (1998) Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 83:396-402
- [75] Mosca L, Harper K, Sarkar S, O'Gorman J, Anderson PW, Cox DA, Barrett-Connor E (2001) Effect of raloxifene on serum triglycerides in postmenopausal women: influence of predisposing factors for hypertriglyceridemia. *Clin Ther* 23:1552-1565
- [76] Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM (1979) Estrogen replacement therapy I: a 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis. *Obstet Gynecol* 53:277-281
- [77] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-1441
- [78] Newsome FE, O'Dor RK, Parkes CO, Copp DH (1973) A study of the stability of calcitonin biological activity. *Endocrinology* 92:1102-1106
- [79] Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R (1998) Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 67:18-24
- [80] O'Duffy JD, Wahner HW, O'Fallon WM, Johnson KA, Muhs JM, Beabout JW, Hodgson SF, Riggs BL (1986) Mechanism of acute lower extremity pain syndrome in fluoride-treated osteoporotic patients. *Am J Med* 80:561-566
- [81] Oganov VS, Rakhmanov AS, Novikov VE, Zatsepin ST, Rodionova SS, Cann C (1991) The state of human bone tissue during space flight. *Acta Astronaut* 23:129-133
- [82] Orimo H, Shiraki M, Hayashi T, Nakamura T (1987) Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1 alpha (OH)-vitamin D₃. *Bone Miner* 3:47-52

- [83] Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, Hoshino T, Onaya T, Miyazaki S, Kurosawa H, Nakamura T, Ogawa N (1994) Effects of 1 alpha-hydroxyvitamin D₃ on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with post-menopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 54:370-376
- [84] Ormazabal MJ, Goicoechea C, Alfaro MJ, Sanchez E, Martin MI (1999) Study of mechanisms of calcitonin analgesia in mice. Involvement of 5-HT₃ receptors. *Brain Res* 845:130-138
- [85] Ormazabal MJ, Goicoechea C, Sanchez E, Martin MI (2001) Salmon calcitonin potentiates the analgesia induced by antidepressants. *Pharmacol Biochem Behav* 68:125-133
- [86] Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A (2000) Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 343:604-610
- [87] Ott SM, Chesnut CH III (1989) Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 110:267-274
- [88] Pak CY, Adams-Huet B, Sakhaee K, Bell NH, Licata A, Johnston C, Rubin B, Bonnick S, Pizlak V, Graham H, Ballard J, Berger R, Fears W, Breslau N, Rubin C (1996) Comparison of nonrandomized trials with slow-release sodium fluoride with a randomized placebo-controlled trial in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11:160-168
- [89] Palmieri GM, Pitcock JA, Brown P, Karas JG, Roen LJ (1989) Effect of calcitonin and vitamin D in osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 45:137-141
- [90] PEPI Trial Writing Group (1996) Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmeno-pausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 276:1389-1396
- [91] Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C (2000) Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 15:1113-1118
- [92] Preisinger E, Kerschanchindl K, Wober C, Kollmitzer J, Ebenbichler G, Hamwi A, Bieglmayer C, Kaider A (2001) The effect of calisthenic home exercises on postmeno-pausal fractures - a long-term observational study. *Maturitas* 40:61-67
- [93] Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, Lu Y, Wong M, Raisz LG (2000) A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2197-2202
- [94] Prince R (1994) Counterpoint: estrogen effects on calcitropic hormones and calcium homeostasis. *Endocr Rev* 15:301-309
- [95] Reginster JY, de Froidmont C, Lecart MP, Sarlet N, Defraigne JO (1999) Alphacalcidol in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 65:328-331
- [96] Reginster JY, Seeman E, DeVernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ (2005) Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2816-2822
- [97] Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer JP (2000) Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 15:1006-1013
- [98] Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA (2001) Rise-dronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 69:242-247
- [99] Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ III (1990) Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J*

Med 322:802-809

- [100] Riggs BL, O'Fallon WM, Lane A, Hodgson SF, Wahner HW, Muhs J, Chao E, Melton LJ III (1994) Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis. *J Bone Miner Res* 9:265-275
- [101] Rodan GA, Fleisch H (1996) Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 97:2692-2696
- [102] Rubin CD, Pak CY, Adams-Huet B, Genant HK, Li J, Rao DS (2001) Sustained-release sodium fluoride in the treatment of the elderly with established osteoporosis. *Arch Intern Med* 161:2325-2333
- [103] Sambrook P, Henderson NK, Keogh A, MacDonald P, Glanville A, Spratt P, Bergin P, Ebeling P, Eisman I (2000) Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res* 15:1818-1824
- [104] Schiessl H, Frost HM, Jee WS (1998) Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 22:1-6
- [105] Schmidt IU, Dobnig H, Turner RT (1995) Intermittent parathyroid hormone treatment increases osteoblast number, steady-state messenger ribonucleic acid levels for osteocalcin, and bone formation in tibial metaphysis of hypophysectomized female rats. *Endocrinology* 136:5127-5134
- [106] Schoutens A, Laurent E, Poortmans JR (1989) Effects of inactivity and exercise on bone. *Sports Med* 7:71-81
- [107] Selye H (1932) On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. *Endocrinology* 16:547
- [108] Shikari M, Kushida K, Yamazaki K, Nagai T, Inoue T, Orimo H (1996) Effects of 2 years' treatment of osteoporosis with 1 alpha-hydroxy vitamin D₃ on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study. *Endocr J* 43:211-220
- [109] Simoncini T, Genazzani AR (2000) Raloxifene acutely stimulates nitric oxide release from human endothelial cells via an activation of endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2966-2969
- [110] Sogaard CH, Mosekilde L, Richards A, Mosekilde L (1994) Marked decrease in trabecular bone quality after five years of sodium fluoride therapy - assessed by biomechanical testing of iliac crest bone biopsies in osteoporotic patients. *Bone* 15:393-399
- [111] Stein MS, Wark ID, Scherer SC, Walton SL, Chick P, Di Carlantonio M, Zajac ID, Flicker L (1999) Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *I Am Geriatr Soc* 47:1195-1201
- [112] Strettle R J, Bates RF, Buckley GA (1980) Evidence for a direct anti-inflammatory action of calcitonin: inhibition of histamine-induced mouse pinnal oedema by porcine calcitonin. *I Pharm Pharmacol* 32:192-195
- [113] Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S (1992) Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 326:357-362
- [114] Toverud SU, Cooper CW, Munson PL (1978) Calcium metabolism during lactation: elevated blood levels of calcitonin. *Endocrinology* 103:472-479
- [115] Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC (1994) Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev* 15:275-300
- [116] Uebelhart D, Demiaux-Domenech B, Roth M, Chantaine A (1995) Bone metabolism in spinal cord injured individuals and in others who have prolonged immobilisation. A review. *Paraplegia* 33:669-673
- [117] Ushiroyama T, Ikeda A, Sakai M, Higashiyama T, Ueki M (2001) Effects of the combined use of calcitonin and 1 alpha-hydroxycholecalciferol on vertebral bone loss and bone turnover in women with postmenopausal osteopenia and osteoporosis: a prospective study of long-term and continuous administration with low dose calcitonin. *Maturitas* 40:229-238

- [118] Van Beek ER, Lowik CW, Papapoulos SE (2002) Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogencontaining bisphosphonates on osteoclast precursors. *Bone* 30:64-70
- [119] Vico L, Collet P, Guignandon A, Lafage-Proust MH, Thomas T, Rehaillia M, Alexandre C (2000) Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet* 355:1607-1611
- [120] Vitte C, Fleisch H, Guenther HL (1996) Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 137:2324-2333
- [121] Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA (2000) Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 67:277-285
- [122] Wener JA, Gorton SJ, Raisz LG (1972) Escape from inhibition or resorption in cultures of fetal bone treated with calcitonin and parathyroid hormone. *Endocrinology* 90:752-759
- [123] Whitehead M, Lane G, Young O, Campbell S, Abeyasekera G, Hillyard CJ, MacIntyre I, Phang KG, Stevenson JC (1981) Interrelations of calcium-regulating hormones during normal pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 283:10-12
- [124] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 288:321-333



外科手术

第一节 概述

骨科医师与人们一生相伴。从出生后新生儿的筛查开始，到青春期脱位的检查和矫形鞋的使用，再到老年人对于退行性疾病的非手术和手术治疗，都伴随着骨科方面的诊疗。

骨科医师所提供的这种终身诊疗意义重大，这是由于他们所作决定的后果并不能在此决定当时就能表现出来。然而，这种长期的护理措施很大程度上是针对那些有临床表现、可以诊断的患者——如果必要的话——早期就会开始进行治疗。

家族史及患者的病史有助于专家确定患骨质疏松症的风险，有时从患者的工作和运动情况可以获得额外的信息。对于任何可疑患者都应随访。

在骨质疏松症的诊断与治疗中，所有年龄组及男女患者都可以进行骨科手术（Dbrant, 1998年；Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy, 2001年）。对于骨质疏松症患者，骨科手术治疗的预后与患者的基本情况和并发症有关（Dobbs等，1999年；Fithian和Page，1999年；Freedman 1999年；Lang和Nydyck，1999年；Tosi and Lang，1998年）。

一、骨质疏松症的定义

骨质疏松症（Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001年）是人类最常见的代谢性骨病。它被定义为“一种骨骼系统疾病，其特征是骨强度下降，使人发生骨折的风险增加。骨强度主要反映骨密度和骨质量的整合表现（Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001年）。这一系列改变都可以通过进行无创性的骨密度（BMD）测量所间接评估。骨密度在最终的骨组织强度中占75%~85%（Melton等，1998年），并且与骨骼在体外所承受的负重密切相关。

事实上，这种疾病是按照中间结果定义的，而非按照人类的健康结局。这个定义考虑了骨密度（BMD）与发生骨折的可能性的强关联。然而，另外一些因素也会影响发生骨折的风险。

在对骨质疏松症患者的调查中，骨科手术发现最常见的骨折是椎骨、髌部以及前臂的骨折（Colles骨折）。脊柱骨折导致畸形，Colles骨折产生功能障碍，而髌部骨折会严重影响

患者最终的生活质量甚至将危及生命。股骨近端的骨折虽然只占到骨质疏松性骨折的 20%，但是这种骨折是最具破坏性的，耗费的医疗成本也最高。

股骨近端骨折患者术后一年的病死率大约是 20%，病人的 2/3 活动量不能恢复到术前水平。较早的手术干预可以降低围手术期的发病率，并可以获得较好的长期预后。

二、骨质疏松症的预防

无论是在诊所或门诊部以及在检查单名运动员或多名运动员时，骨科医生在各种情况下接诊儿童和青少年患者时，都有机会发现骨代谢障碍并采取一些诊疗措施。

任何队医在照顾运动员时，特别是在照顾女运动员时，都应该清楚“运动员三联征”（Drinkwater, 1984 年），即过度运动所导致的无月经、神经性厌食以及骨量减少。在年轻的女孩中，应当特别关注月经周期的规律性，如果出现月经不规律，应该请妇科内分泌学家会诊（Balogh 和 Bettembuk, 1997 年）。并且，占身体体重一定比例的脂肪含量对于初潮的发生是必需的。

因骨质疏松症导致的脊柱疾病是一巨大的医学难题。研究表明，1/4 的人口到 60 岁时，都会诉脊柱疼痛和身高下降。每年，20% 的 70 岁以上人口遭受脊柱骨折，90% 的 75 岁以上患者的脊柱 X 线表现提示有骨质疏松改变。

三、骨质疏松症的病理

骨骼塑形是一个伴随一生的过程，由骨质吸收和骨质形成组成。青少年时骨质形成起主导作用，直到成人时达到峰值骨量，而进入老年时则以骨质吸收为主。

随着年龄的增加，在组织学上可以观察到椎体骨小梁微结构在数量和质量上的变化，这种变化会引起除沿张力方向以外的骨小梁数量减少并被板状结构替代。这种板状结构最终被破骨细胞破坏变薄，从而形成杆状骨小梁（Recker, 1993 年）。

显微骨折常发生在 45 岁以上的年龄，主要是脊椎的骨小梁，特别是在椎体的终板附近。溶骨灶的组织学检查与放射表现相一致也提示这一点，即椎体的终板可能是脊椎的问题之所在。

研究表明： L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 椎体分别承受身体总重量的 50%、53%、56%、58%，并且骨矿物质含量也随着椎体承受来自头向压力的增加而增加。这至少部分解释了下段胸椎和上段腰椎较高的骨折发生率。在动物实验中，椎体楔形骨折主要发生在骨盐含量低的椎体。椎体退变的程度很可能并不影响其承受压力的能力。

有文献报道，骨质疏松性骨折可能由多种原因引起。总体上，到目前为止得出的结论显示骨盐含量与椎体骨折的发生率具有很高的相关性（Mirsky 和 Einhorn, 1988 年）。

四、骨质疏松症的诊断

桡骨远端和股骨近端的骨折会立即引起剧痛及骨折断端不能负重，需紧急入院治疗，而脊柱骨折也会导致同样程度的剧痛，但是大多数病例并没严重到需要住院治疗。因此，在这里就椎体的骨质疏松性骨折做全面的说明。

椎体压缩性骨折患者的病史常提示患者有过跌倒或轻微外伤史，常因举起一重物导致，紧接着有急剧的后背痛。典型的 X 线片显示椎体的前部骨折，形成楔形椎体。当单一椎体受累，

患者对按压或叩击棘突感到明确的局限性疼痛，同时与影像学表现相一致时，就可以明确诊断新鲜骨折。

然而，在大多数病例中，X线片显示多个楔形椎体和脊柱的后凸畸形，患者又述身高变矮及多节段疼痛症状。如果治疗医生认识患者很长一段时间，因而可能明确诊断为骨质疏松症，不需要进一步了解临床情况。

如果不是这种病例，鉴别诊断时一定要除外炎症性、代谢性和肿瘤性的疾病。另外，影像学方法，如CT、MRI及核素扫描对于判断骨折时间和排除转移瘤很有帮助。由于溶骨性过程不能通过锝标核素扫描探测出来，在进行鉴别诊断时应该应用血清蛋白电泳检查，以除外浆细胞瘤。

五、骨质疏松性骨折的物理防护

一般的，髌关节防护具可以对髌关节区起机械保护作用。通过在髌关节区放置保护垫，在跌倒时直接作用于股骨近端的暴力会被吸收分散掉。如果保护器用坏，就会产生直接后果。如果危险人群都使用髌关节防护具（所有患者都使用），则50%的髌关节骨折可以避免。临床研究表明髌关节保护器可以减少骨折发生率（Kannus等，2000年）。

目前使用的髌关节防护具的主要缺点在于材料和塑形方面，它们要么是有僵硬笨重的结构，要么是覆盖有用布做成的运动服的巨大物品，这也是为什么大多数人不愿意长期使用髌关节防护具的原因。

但是一些新的进展，如应用高科技材料加上综合有医学上的考虑的新设计（AHIP—防护具，Astromed, Vienna），这些应用并没有减少防护具的机械作用（Holzer和Holzer，2006年），这将增加穿戴的舒适性，从而可以长期使用髌关节防护具（图5-1）。



图5-1 患者穿戴一个内置有可以覆盖股骨大转子的高科技保护垫的（AHIP—防护器）（侧外观）

第二节 骨质疏松症的外科治疗

一、非手术治疗

对于大多数桡骨和椎体骨折患者，非手术治疗是最安全和有效的治疗。下文将对骨质疏松症的治疗做一简单的介绍：基本的治疗包括补钙和维生素D治疗；在对于确诊为骨质疏松症的患者，是否进行降钙素、雌激素替代治疗和额外双磷酸盐治疗应取决于疾病的严重性。

具有骨折高风险的患者特别是严重低钙摄取患者，应该建议其保持充足的钙盐饮食。维生素 D 适用于较少进行户外运动的患者。随后的双能 X- 线吸收仪、定量 CT 以及可能的髌骨穿刺检查，可以进行附加治疗。

降钙素鼻腔用喷雾剂证明是治疗骨质疏松症的有效治疗方式，其含有止痛药成分，较少的不良反应以及具有良好的患者配合度。最近，除了雌激素替代疗法，选择性雌激素受体调节剂 (SERMs) 治疗可用于女性患者，双磷酸盐治疗则对于男女患者都适用。这些治疗方法极大地扩展了治疗的范围。每年一次的骨密度检查可以指导治疗方案的调整。

治疗常常以镇痛开始，可以持续动员患者。按照对神经肌肉协调方面有无不良反应选择合适的镇痛药和精神性药物是非常重要的，因为这些药物在老年人中能够明显增加摔倒及骨折的风险 (Nordell, 2000 年)。

骨科观点认为用支架治疗是一种快速缓解疼痛的方法，合适的矫形器能够支持腹肌的功能从而可以促进脊柱的生长。脊柱的稳定可以防止脊柱变形的进一步恶化。支具可以使患者避免一些动作，例如向前弯屈以及采取驼背的姿势。连同进行理疗训练，可以有效减少疼痛。

相反，一些研究表明 (Snyder 等, 1995 年)：支架和矫形器的固定可以导致骨量减少。在患者中进行的肌电研究显示矫形器——至少那些起到支架作用的矫形器——并没有减少脊柱在轴线上的压力。尽管有这些不良效果，然而现在没有一种——至少目前还没有找到替代支具治疗的方法。全面接触支架，如波士顿支架，它把轴向负重传递给髌嵴，有可能达到实验中显示的效果。然而，由支架引起的运动限制的主要结果是疼痛的减少，而这是治疗的目的。

选择的矫形器应该较轻并且患者可以自行穿戴。当三点需要固定时，如胸椎中上段的骨折所要求的，一定建议使用高支撑的支架 (图 5-2 和图 5-3)。但是，每一个治疗骨质疏松症经验很丰富的专家均知道老年患者拒绝使用这种支架。正如已经指出的那样，这些矫形器在起到止痛作用不久可能就被穿坏了。

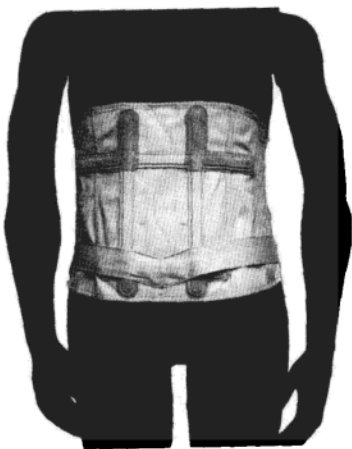


图 5-2 腰椎和下段胸椎的矫形器在模型的演示 (后面观)



图 5-3 腰椎和胸椎的矫形器在模型的演示 (后面观)

二、急性疼痛

骨质疏松症患者的急性疼痛主要是由于发生骨质疏松性骨折。急诊手术是否施行，取决于骨折的部位 (Korovessis 等, 1994 年), 或是在椎体的压缩骨折病例中, 立即以所谓的 K 形姿势卧床休息连同注射镇痛药物。当仅卧床休息不能有效时, 脊柱受累部分的疼痛可以用石膏背心或者管型石膏固定来缓解。

理疗锻炼是一种决定性因素。一般认为, 骨质密度与肌肉量呈正相关 (Sinaki 等, 1989 年)。机械负重通过感应电位刺激成骨细胞产生新骨来影响肌肉活性。另外, 肌肉活动可以增强已萎缩的肌肉, 因而能够使脊柱保持在合适的位置。

一旦患者疼痛消失或至少减轻, 应该谨慎地开始进行带石膏支具活动。特别是在年轻患者中, 老年患者也一样, 当其疼痛明显缓解, 一定要特别注意拆除支具。仅当患者想加强背伸或打算外出时, 再建议戴上支具。持续的使用支具将会使已软弱的背肌萎缩。骨质疏松性骨折患者在愈合后长期使用支具使其无法离开支具进行移动。

三、慢性疼痛

当急性疼痛消失后, 尽管之前针对原因做了药物和物理治疗, 也会逐渐感受到慢性疼痛。这类患者常常为了使疼痛获得彻底缓解而不得不到疼痛门诊进行治疗。正如先前提到的, 向患者提供支具——以一种批判的态度看待——一定是有益处的。

第三节 骨质疏松症的外科治疗

大多数的骨折是不复杂的。在恢复到骨折前的功能水平之前会有一段时间的疼痛和部分功能障碍。然而, 在一些案例中, 骨折会导致畸形、残疾、依赖、提前申请退学以及心理社会问题甚至是死亡 (Pal 等, 1998 年; Perlaky 等, 1994 年, Sheehan 等, 2000 年)。

一般的, 在老年人骨折治疗时应遵循以下几个原则 (Lang 等, 1998 年)。

1. 老年患者最好使用快速和牢靠的骨折固定方法, 并紧接着恢复负重和活动。在大多数病例中, 在事故当日就非常适宜手术, 尽管他们还患有一些其他应该被准确区分的疾病。为了减少手术持续时间、失血量, 并将心理压力减至最小, 手术应该尽可能简单。

2. 骨科手术应该提供牢靠的骨折固定来确保正常的功能, 在下肢的病例中意味着承重。在关节内骨折的病例中, 解剖复位是至关重要的, 而在干骺端和骨干骨折中, 稳定性比解剖复位更重要。

3. 内固定失败主要是骨骼本身的原因, 仅在少数病例里才是由于固定的原因。骨的强度和骨密度直接相关 (Carter 和 Hayes, 1977 年)。骨质疏松症的骨骼缺少螺钉和钢板固定所需要的强度, 而且通常骨质疏松症患者的骨折是更广泛的。内固定材料的选择应该着眼于避免使骨折断端相撞击的应力和应力遮挡现象, 由于这种原因, 滑动钉板装置和髓内钉最适合这类病例。

骨质疏松症患者最常见骨折部位是桡骨远端、股骨近端和椎体。下面再讨论一下这些部位骨折的治疗原则。

一、桡骨远端骨折

桡骨远端骨折（Colles 骨折）在绝经后妇女中非常常见，特别是在冬季。有时仅仅是轻微的外伤，诸如当患者坐下时用手支撑身体就可能引起这些部位骨折。大多数病例采取非手术治疗，常用塑料夹板。若患者仍可以活动，只要他们能够自己照顾自己，不是独自一人生活，就不必住院治疗。

二、髌部骨折

髌部骨折对于骨质疏松症患者来说非常严重，常合并很多并发症。美国技术评估协会（us congress office of technology assessment）分析显示股骨近端骨折危害最大（us congress office of technology assessment 1995）。

在大多数病例中，跌倒时，大转子着地就可以导致髌部骨折。外科手术采用闭合复位和用钢钉或螺钉固定，或采用半关节成形术。大转子骨折的外科治疗最大问题是非常高的假关节和股骨头缺血坏死发生率。

大转子骨折的 Garden 分型也提出手术方式选择：对于 Garden I 型和 Garden II 型骨折，选择螺钉固定；对于 Garden III 型和 Garden IV 型骨折，选择半关节成形术。尽管手术时间较长及更高的费用，但选择半关节成形术或全髌置换术（图 5-4）者越来越多，特别是对于病理性和不稳定骨折。

对于转子间的骨折应选择置入滑动螺钉钢板（图 5-5）。带有大头的螺钉适用于骨质疏松症的骨骼。



图 5-4 传统 X 线片前后位示右侧全髌置换术



图 5-5 传统 X 线片前后位示左侧股骨近端滑动螺钉钢板置入术

三、椎体的骨折

一般来说,椎体骨折对于健康、功能和生活质量的危害性被低估了。这类骨折可以增加死亡率。单个骨折的发生可以增加未来发生骨折和进行性脊柱后凸的风险。由于骨质疏松性骨骼的重塑较困难,开放性手术只限于那些少见的有神经缺陷或脊柱不稳的病例(Baba等,1995年)。

尽管如此,除了上文提到的类型,大多数骨质疏松症患者的椎体骨折是不需要手术治疗的,并且外科手术治疗只限于对此领域较专业的部门。随着内固定的新设备和置入物的发展以及在术中和围手术期麻醉和重症监护领域的进展,这些措施证明是有效的。

手术指征,如椎管减压(Shikata等,1990年)、椎体重建和稳定性是神经病学并发症如截瘫,在骨质疏松性椎体骨折的病例中呈典型的进行性发展或者尽管治疗也会持续性疼痛。无稳定性的减压小手术,如椎板切除术或者肋骨横突切除术被推荐用于治疗疼痛、闲置不动和进行性骨量减少的恶性循环(Ray,1987年)。如果额外需要建立稳定性,需要Cotrel-Dubousset, Kostuik-Harrington、Zielke、Kaneda,或者Steffee等工具来进行减压。

近年来,治疗急性椎体骨折的两个微创手术越来越受人关注:椎体成形术(Belkoff等,2000年;Wenger和Markwalder,1999年)和椎体后凸矫形成形术,即往骨折椎体内注射聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥。这两种技术的个案报道都宣称可以迅速止痛,然而现在还缺少证明这类手术方法与已有手术方法的优缺点的对照试验。另外,一个或更多椎体通过骨水泥加强后对其周围邻近椎体的长期影响还不清楚。

对于急性骨质疏松性骨折的外科治疗,下面一些问题是十分重要的。首先,应避免这种观点:手术是急性骨质疏松性骨折的唯一可能治疗措施。对于长期住院患者围手术期处理包括预防深静脉血栓形成,避免接触影响骨折愈合的物质(尼古丁,皮质类固醇),经常的额外高能饮食。最后,急性骨折的发生应被看作是进行额外的诊疗措施的机会,从而避免进一步的手术。骨科医生应该给患者做出骨质疏松的诊断并制定治疗计划。

是手术治疗还是非手术治疗,患者都应该绝对卧床,时间尽可能短,并且一旦诊断为椎体的骨质疏松性骨折,药物治疗就应该立即开始。

第四节 骨质疏松症作为并发症

骨质疏松症主要是一种年龄相关性疾病。在未来几十年里,随着社会经济的变化和人类预期寿命的延长,意味着骨质疏松症患者的数目会急剧增加。

有很多危险因素增加形成骨质疏松症的机会。直到最近,一些不同的疾病和它们的治疗措施一直忽视:糖皮质激素导致骨质疏松(GIOP);化疗导致骨质疏松(CIOP),主要见于乳腺癌和骨肉瘤患者(Holzer等,2003年)。

很多老人患有退行性疾病,如骨性关节炎,置换假体可以帮助这类患者中的很大一部分。选择性全髋和膝关节置换可以使这些关节无痛,并且可以延长寿命。然而,在置入假体后,骨质疏松症就会是一种并发症,因为骨质疏松给置入物提供了更差的环境,因而假体部分必须

置入骨水泥。以上给出的关于髌或膝关节假体置入的信息同样适用于其他能动部位的手术,如足或脊柱 (Hirano 等, 1988 年, Lim 等, 1995 年)。

参考文献

- [1] Anonymous (2001) Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 285:785-795
- [2] Baba H, Maezawa Y, Kamitani K, Furusawa N, Imura S, Tomita K (1995) Osteoporotic vertebral collapse with late neurological complications. *Paraplegia* 33:281-289
- [3] Balogh A, Bettembuk P (1997) Hormone replacement therapy and prevention of osteoporosis: risk assessment and practical advice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 71:189-191
- [4] Belkoff SM, Mathis JM, Erbe EM, Fenton DC (2000) Biomechanical evaluation of a new bone cement for use in vertebroplasty. *Spine* 25:1061-1064
- [5] Carter DR, Hayes WC (1977) The compressive behavior of bone as a two-phase porous structure. *J Bone Joint Surg* 59:954-962
- [6] Dobbs MB, Buckwalter J, Saltzman C (1999) Osteoporosis: the increasing role of the orthopaedist. *Iowa Orthop J* 19:43-52
- [7] Drinkwater BL, Nilson K, Chesnut CH III, Bremner WJ, Shainholtz S, Southworth MB (1984) Bone mineral content of amenorrhoeic and eumenorrhoeic athletes. *N Engl J Med* 311:277-281
- [8] Fithian DC, Page AE (1999) Osteoporosis prevention and the orthopaedic surgeon: when fracture care is not enough. *J Bone Joint Surg [Am]* 81:1653-1654
- [9] Freedman KB (1999) Osteoporosis prevention and the orthopaedic surgeon: when fracture care is not enough. *J Bone Joint Surg [Am]* 81:1652-1653
- [10] Healey JH, Vigorita VJ, Lane JM (1985) The coexistence and characteristics of osteoarthritis and osteoporosis. *J Bone Joint Surg [Am]* 67:586-592
- [11] Hirano T, Hasegawa K, Washio T, Hara T, Takahashi H (1998) Fracture risk during pedicle screw insertion in osteoporotic spine. *J Spinal Disord* 11:493-497
- [12] Holzer L, Holzer G (2006) Mechanical protection of hip fractures by the use of hip protectors - review and mechanical comparison *Wien Med Wschr* (in press)
- [13] Holzer G, Krepler P, Koschat MA, Grampp S, Dominkus M, Kotz R (2003) Bone mineral density in long-term survivors of highly malignant osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 85:231-237
- [14] Kannus kP, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Jarvinen M, Vuori I (2000) Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med* 343:1506-1513
- [15] Korovessis P, Maraziotis T, Piperos G, Spyropoulos P (1994) Spontaneous burst fracture of the thoracolumbar spine in osteoporosis associated with neurological impairment: a report of seven cases and review of the literature. *Eur Spine J* 3:286-288
- [16] Lane JM, Nydick M (1999) Osteoporosis: current modes of prevention and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 7:19-31
- [17] Lane JM, Cornell CN, Healey JH (1988) Orthopaedic consequences of osteoporosis. In: Riggs BL, Melton LJ III (eds) *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. Raven, New York, pp 443-455
- [18] Levitz CL, Lotke PA, Karp JS (1995) Long-term changes in bone mineral density following total knee replacement. *Clin Orthop* 321:68-72
- [19] Lim TH, An HS, Evanich C, Hasanoglu KY, McGrady L, Wilson CR (1995) Strength of anterior vertebral screw fixation in relationship to bone mineral density. *J Spinal Disord* 8:121-125
- [20] Melton LJ, Chao EYS, Lane J (1988) Biochemical aspects of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ (eds)

Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management. Raven, New York, p 111-131

- [21] Mirsky EC, Einhorn TA (1998) Bone densitometry in orthopaedic practice. *J Bone Joint Surg [Am]* 80:1687-1698
- [22] Nordell E, Jarnlo GB, Jetsen C, Nordstrom L, Thorngren KG (2000) Accidental falls and related fractures in 65-74 year olds: a retrospective study of 332 patients. *Acta Orthop Scand* 71:175-179
- [23] Obrant KJ (1998) Prevention of osteoporotic fractures-should orthopedic surgeons care? *Acta Orthop Scand* 69:333-338
- [24] Pal B, Morris J, Muddu B (1998) The management of osteoporosis-related fractures: a survey of orthopaedic surgeons' practice. *Clin Exp Rheumatol* 16:61-62
- [25] Perlaky G, Szendroi M, Varga PP (1994) Osteoporosis-a modifying factor of surgical treatment. *Acta Med Hung* 50:245-256
- [26] Ray CD (1987) Extensive lumbar decompression. In: White A, Rothman R, Ray C (eds) *Lumbar spine surgery*. Mosby, St Louis, p 165-184
- [27] Recker RR (1993) Architecture and vertebral fracture. *Calcif Tissue Int* 53 [Suppl 1]:S139-S142
- [28] Sheehan J, Mohamed F, Reilly M, Perry IJ (2000) Secondary prevention following fractured neck of femur: a survey of orthopaedic surgeons practice. *Ir Med J* 93:105-107
- [29] Shikata J, Yamamuro T, Iida H, Shimizu K, Yoshikawa J (1990) Surgical treatment for paraplegia resulting from vertebral fractures in senile osteoporosis. *Spine* 15:485-489
- [30] Sinaki M, Wahner HW, Offord KP, Hodgson SF (1989) Efficacy of nonloading exercises in prevention of vertebral bone loss in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc* 64:762-769
- [31] Snyder BD, Zaltz I, Breitenbach MA, Kido TH, Myers ER, Emans JB (1995) Does bracing affect bone density in adolescent scoliosis? *Spine* 20:1554-1560
- [32] Tosi LL, Lane JM (1998) Osteoporosis prevention and the orthopaedic surgeon: when fracture care is not enough. *J Bone Joint Surg [Am]* 80:1567-1569
- [33] US Congress Office of Technology Assessment (1995) Effectiveness and costs of osteoporosis screening and hormone replacement therapy, vol 2. Evidence on benefits, risks and costs, OTA-BP-H-144. US Government Printing Office, Washington DC
- [34] Vahl AC, Dunki-Jacobs PB, Patka P, Haarman HJ (1994) Hemiarthroplasty in elderly, debilitated patients with an unstable femoral fracture in the trochanteric region. *Acta Orthop Belg* 60:274-279
- [35] Wenger M, Markwalder TM (1999) Surgically controlled, transpedicular methyl methacrylate vertebroplasty with fluoroscopic guidance. *Acta Neurochir (Wien)* 141:625-631



骨质疏松症的影像学表现

“骨质疏松症”这个术语在临床上已广泛应用，是指全身骨量的减少，可伴脊柱、腕骨、髌骨及肋骨的非创伤性骨折。由于其放射学表现缺乏特异性，通常用“骨量减少”来描述骨密度下降的 X 线平片所见。由于很多因素都可引起骨质疏松症，如绝经后、老年性、内分泌性、遗传性、获得性等（表 6-1），所以在临床上几乎每天都可遇到“骨质疏松”或“骨量减少”的患者。无论病因机制有何不同，组织学上都表现为骨组织数量的缺少。传统 X 线平片（有时可联合其他影像技术）广泛应用于骨质疏松症和并发症的诊断、鉴别诊断以及随访。骨同位素扫描、CT、MRI 等检查技术有助于骨质疏松症的鉴别诊断。

表 6-1 与骨质疏松症有关的因素

原发性骨质疏松症	
1. 老年性骨质吸收（绝经后和老年人）	2. 青少年骨质吸收
继发性骨质疏松症	
1. 内分泌	(4) 免疫抑制药
(1) 肾上腺皮质（Cushing 病）	(5) 酒精（并营养不良）
(2) 生殖腺疾病（性腺功能减退）	4. 慢性疾病
(3) 垂体（垂体功能减退症）	(1) 慢性肾病
(4) 胰腺（糖尿病）	(2) 肝功能不全
(5) 甲状腺（甲状腺功能亢进症）	(3) 胃肠吸收不良
(6) 甲状旁腺（甲状旁腺功能亢进症）	(4) 慢性感染性多关节病
2. 髓腔替换和扩大	(5) 长期制动
(1) 骨髓瘤	5. 缺乏状态
(2) 白血病	(1) 维生素 D
(3) 转移性疾病	(2) 维生素 C（坏血病）
(4) Gaucher 病	(3) 钙
(5) 贫血（镰状细胞贫血，地中海贫血）	(4) 营养不良
3. 药物及成分	6. 先天代谢异常
(1) 皮质类固醇	(1) 成骨不全
(2) 肝素	(2) 高胱氨酸尿症
(3) 抗癫痫药	

第一节 骨量减少和骨质疏松症的影像学表现

对生物组织吸收 X 线的物理特点，以及骨质疏松症组织病理学改变的认识，有助于理解骨质疏松症的 X 线平片表现。组织吸收 X 线的量取决于 X 线束的特性以及组织的原子构成、物理密度以及厚度。X 线吸收的量决定 X 线投影在胶片上的密度。原子数越高，X 线吸收越多。钙原子数较高，因此钙含量是影响骨 X 线吸收的主要因素。骨质疏松症患者单位矿化骨质中钙含量约为 35%。(Albright 等，1941 年；Legeros, 1994 年)。矿化骨量的下降将导致骨中钙含量下降，引起 X 线吸收减少，在 X 线平片上表现为骨的透过性增加。

当骨量减少时，X 线平片上可显示骨的结构发生改变(图 6-1)。骨由两部分结构组成：骨皮质和骨松质。骨皮质的结构改变表现为不同位置的骨吸收(如皮质内外表面，Harversian 和 Volkmann 管内的皮质)。骨内膜、皮质内以及骨膜对不同代谢物刺激有不同的反应，因此对这三个部位进行仔细观察，有助于对骨代谢类疾病的鉴别诊断。

骨皮质的重建多发生在骨内膜(envelope)，临床上很难发现这层微小的变化。随着年龄的增加，由于骨内膜的形成和吸收不平衡，导致骨皮质小梁化，骨髓腔将增宽。在骨的高转换状态，如反射性交感神经营养不良，由于皮质内表面的骨质吸收，可见骨内膜呈齿状。

皮质内骨吸收将引起骨皮质内纵向条纹，主要发生在骨内膜下，见于骨高转换状态的代谢疾病，如甲状旁腺功能亢进症、骨软化、肾性骨营养不良，以及由于失用性或反射性交感神经营养不良引起的急性骨质疏松症，也见于绝经后的骨质疏松症。皮质内的纵向条纹是骨高转换状态的标志，在骨低转换状态下几乎不出现，如老年性骨质疏松症。当骨内膜及皮质内骨质吸收加速，伴有皮质内纵向条纹以及皮质内表面模糊时，高分放射技术有助于诊断。皮质内纵向条纹需与骨滋养孔鉴别，后者孤立且为斜形走行。皮质内骨吸收也表明骨是存活的，不见于骨坏死和移植骨。



图 6-1 手部 X 线平片

A. 健康妇女，B. 骨质疏松症患者除手部透过度增高外，还表现出皮质变薄，骨髓腔扩大

骨膜下骨吸收表现为骨外表面的模糊不清。主要见于骨高转换状态，如原发或继发的甲状腺功能亢进症，罕见于其他疾病。大多成年人骨质疏松症，骨内膜骨吸收引起皮质变薄、髓腔扩大，也会累及骨膜下骨质。在骨质疏松症晚期，皮质为纸样薄，骨内膜表面多较光滑。

与骨皮质相比，骨松质有更大的表面积，因此对机体代谢改变更敏感（Frost, 1964年）。这种改变在中轴骨以及附肢骨长骨和管状骨骨端更明显（近关节），如股骨近端、桡骨远端，这些位置骨松质含量相对多。非负重骨松质最先发生改变，负重骨松质相对显示明显，其他骨松质在X线平片上显示也相对明显。例如，椎体骨质疏松早期发生在水平走行的骨松质，垂直水平骨松质相对密度增高，在X线平片上表现为骨质的垂直带。随着骨松质密度的下降，皮质环相对密度增高，显示为“相框征”（图6-2）。接下来皮质变薄。骨质改变的部位有助于各种疾病的鉴别诊断。高分辨率平片以及几何放大技术有助于微细骨吸收的诊断（Genant等，1977年）。

不同病因骨质疏松症的解剖分布不同。骨质疏松症通常可累及全身或局部骨骼；有时只累及骨的一部分，如四肢骨。全身性骨质疏松症常见于老年性和绝经后骨质疏松症，还包括内分泌异常引起的骨质疏松症，如甲状腺功能亢进症、甲状旁腺功能亢进症、骨质软化以及性腺功能减退。局限性骨质疏松症的病因常累及骨的局部，如失用性、反射性交感神经综合征以及大关节一过性骨质疏松。不同病因导致骨质疏松症的分布变化很大，这对鉴别诊断有一定帮助。局限性骨质疏松症多有特定病因，如感染、骨折或肿瘤。

传统X线平片可显示骨质疏松症的很多特点。但由于曝光、胶片、软组织厚度等因素的影响，传统X线平片对骨质疏松症的诊断难以准确（表6-2）。研究显示：当侧位胸椎或腰椎X线平片发现骨质密度减低时，骨量已至少减少20%~40%（Lachmann和Whelan, 1936年）。另外，传统X线平片对骨质疏松症的诊断依赖医生的经验，具有主观性（Jergas等，1994a）。

总之，一张X线平片能反应受检骨骼的骨质含量、组织学和形态学的大体改变。骨质疏松症的主要表现是放射线透过度的增高，骨质微细结构的改变，如骨松质减少，皮质变薄，以至大体骨形态，即骨形状的改变及骨折。

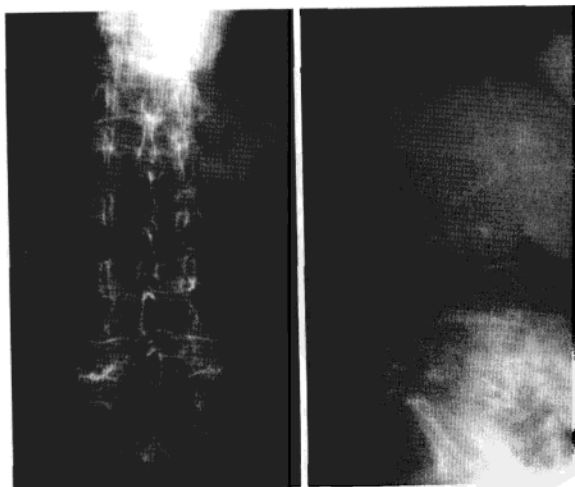


图6-2 严重骨质疏松症

椎体密度类似椎间隙，终板多发骨折，导致椎体双凹变形以及L₁的骨折

表 6-2 影响个体 X 线平片表现的因素 (Heuck 和 Schmidt, 1960 年)

因素	射线方面	个体	胶片和屏幕	显像过程
	曝光时间	骨质厚度	胶片颗粒性	显影时间
	片焦点距离	骨矿物质含量	胶片乳剂	显影剂温度
	阳极特性	软组织成分	曝光速度	显影剂类型
	电压	散射	屏幕特性	定影剂类型
	电子束滤过			显像类型 (自动或手动)

第二节 引起全身骨质疏松症的疾病

一、老年性骨质疏松症

老年性骨质疏松症是最常见的全身性骨骼疾病。分为 I 型或绝经后骨质疏松症, II 型或老年性骨质疏松症 (Albright, 1947 年; Riggs 和 Melton, 1983 年)。Gallagher (1990 年) 增加了第 III 型, 即继发性骨质疏松症 (表 6-3)。尽管雌激素缺乏是绝经后骨质疏松症的重要原因, 但前两种骨质疏松症并无明显差别。绝经后及老年性骨质疏松症的鉴别有时比较武断, 但根据骨折的部位来区分也不确切。绝经后骨质疏松症发生在绝经后妇女, 典型年龄在 50 ~ 65 岁。雌激素缺乏导致骨质的加速吸收, 骨折主要累及脊椎以及腕骨。老年性骨质疏松症的骨皮质和松质骨成比例丢失, 骨折特点为发生在髌骨、肱骨近端、胫骨以及年长者的骨盆 (多为 75 岁以上)。老年性骨质疏松症的病因主要为年龄相关成骨的减少、肾上腺功能减低、小肠钙吸收的减少以及继发性甲状旁腺功能减退。

老年性骨质疏松症 X 线平片表现包括上述全身性骨质疏松症表现。老年性骨质疏松症发病率高, 放射学平片表现典型, 可用于诊断和定量骨质疏松。

表 6-3 Albright、Riggs、Melton 和 Gallagher 的骨质疏松症分类 (改编自: Gallagher, 1992 年)

类型	I 型 (绝经后)	II 型 (老年)	III 型 (继发)
年龄 (岁)	55~70	75~90	任何年龄
绝经时间 (年)	5~15	25~40	—
性别比例 (女性: 男性)	20:1	2:1	1:1
骨折部位	脊椎	髌骨、脊椎、骨盆和肱骨	脊椎、髌骨、外周骨骼
骨质减少			
骨松质	+++	++	+++
骨皮质	+	++	+++
诱因			
绝经	+++	++	++
年龄	+	+++	++

中轴骨骨质疏松

中轴骨骨质疏松的 X 线平片表现包括脊柱的透过性增加，椎体密度类似椎间盘的密度。另外，由于椎体骨质疏松早期发生在水平走行的骨松质，垂直水平骨松质相对密度增高，在 X 线平片上表现为骨质的垂直带。随着骨松质密度的下降，皮质环相对密度增高，显示为“相框征”或“空盒子征”；椎体终板呈双凹状改变（图 6-3）。椎体双凹状改变是由于终板突进薄弱的椎体所致。骨质疏松分级可参见 Saville 评分指数（表 6-4）（Saville, 1967 年）。然而由于此评分依赖诊断医生，主观性较强，因而并未受到广泛认可。Doyle 及其同事（1967 年）认为：上述骨质疏松症的 X 线平片表现并不能反映个体矿物盐含量状态，不能用于骨质疏松症的随访。因此，骨密度的测量仪在临床的应用更广泛，骨密度的测量仪可发现 X 线平片不能显示的骨质疏松症。然而，上述骨质疏松症的 X 线平片所见为典型的骨质疏松症表现；有时 X 线平片显示特征性改变，而骨密度测量值显示为假阴性（Jergas 等，1994b；Ahmed 等，1998 年）。

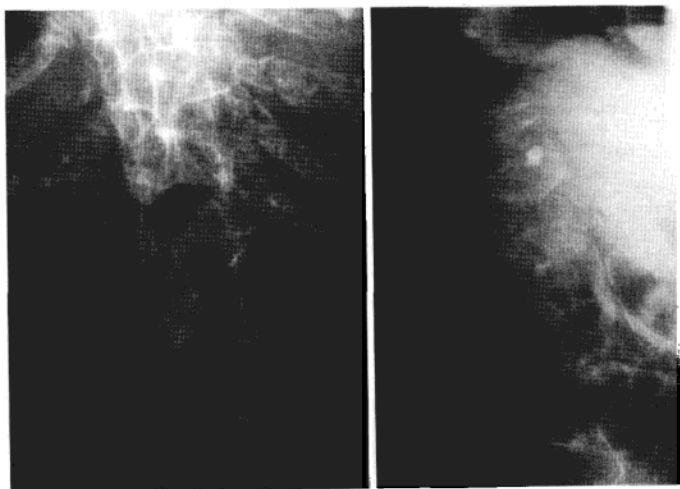


图 6-3 长期严重骨质疏松症病例
多个椎体变形，由于骨质密度明显降低，其与软组织难以区分

表 6-4 椎体骨质疏松评分（Saville 1967）

分级	椎体平片表现
0	正常骨密度
1	密度轻度减低；终板突出，“镂空”效应
2	垂直带明显，终板变薄
3	骨密度减低更明显，终板难以显示
4	空壳椎体；椎体密度类似软组织；骨小梁消失

二、椎体骨折及诊断

椎体骨折是骨质疏松症的标志，尽管脊柱 X 线平片并不是诊断骨质疏松症的可靠检查方法，但其在诊断和随访椎体骨折中依然有重要价值 (Genant 等, 1993 年)。而且，除了密度减低，椎体骨折是未来骨质疏松性骨折的最危险因素 (Ross 等, 1991 年, 1993 年, Kotowicz, 1994 年)。美国骨质疏松症基金会把脊椎骨折作为评价的主要因素 (美国骨质疏松症基金会 2000 年, Lenchik 等, 2004 年)。IOF 已着手对内科医生进行相关教育，使其认识到脊椎骨折的重要性，从而有效预防未来骨折 (Delmas 等, 2005 年)。

从终板凹度增加到椎体解剖结构的彻底破坏，椎体压缩性骨折大体形态多样。临床上，有经验的医生常通过胸腰部侧位 X 线平片，来诊断椎体变形或骨折，有时辅以前后位或斜位平片。骨密度测量、CT (图 6-4) 或 MRI (图 6-5) 有时也用于帮助诊断 (Mcafee 等, 1983 年, Ballock 等, 1992 年, Campbell 等, 1995 年, Tehrazadeh 和 Tao, 2004 年)。

在进行骨质疏松症的流行病学和临床药物试验研究中，椎体骨折是一个重要评价指标，它的诊断需密切结合临床 (Kleerekoper 等, 1992 年)。在实际工作中，受检查的患者常无特殊表现、无临床详细病史，医生只依靠胸腰椎侧位 X 线平片对众多患者进行评价。诊断骨折依赖医生的经验，如果诊断医生水平参差不齐，没有经过特殊的训练，诊断结果将有很大差异 (Jensen 等, 1984 年, Deyo 等, 1985 年, Genant 等, 1995 年)。

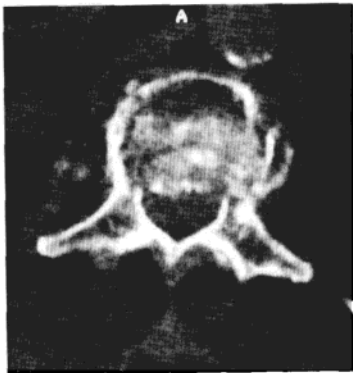


图 6-4 CT 显示骨质疏松症骨折累及椎体后缘，继发椎管狭窄

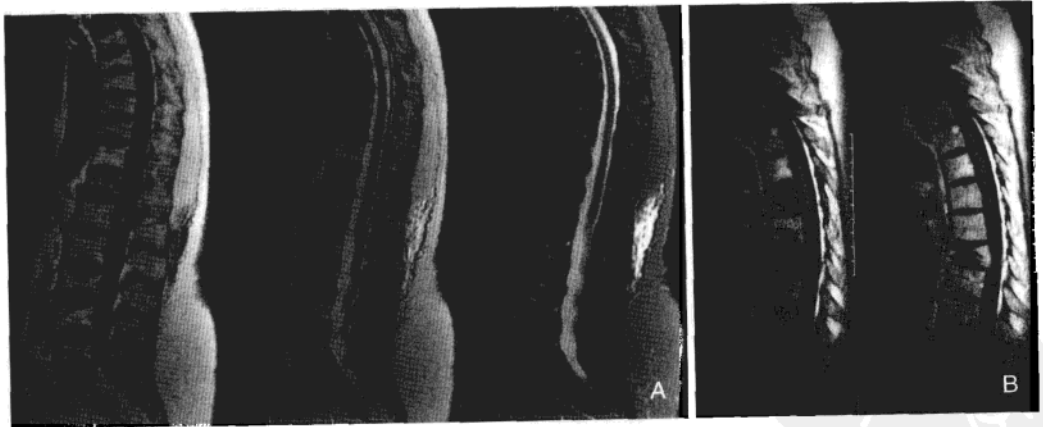


图 6-5 良性椎体压缩 (A) 以及乳腺癌脊椎转移 (B)

压缩椎体无软组织肿块，非骨折椎体无异常信号，是良性椎体压缩的表现。弥散成像有助于鉴别良、恶性椎体压缩，前者为低信号，后者为高信号

因此,一些临床研究致力于标准化视觉定量读片。最初,Smith及其同事根据最严重的椎体变形情况来确定分级(正常、不确定以及骨质疏松症),并进行标准化分析(Smith等,1960年)。这种方法以患者为基础进行评价,而不是评价每一个椎体;其局限性在于不利于椎体骨折的随访以及难以评价骨质疏松症的严重程度。另一种标准化视觉评价方法是基于对每一个变形的椎体进行评价,这样可以更准确地评价骨折情况,易于骨折的随访。Meunier等(1978年)根据每一个椎体的形状和变形程度进行分级。1级椎体正常无变形;2级椎体双凹改变,4级终板骨折、椎体楔形变或压缩。 T_7-T_4 分级的总和称放射线椎体指数(RVI)。但这种方法也有局限性:因其只考虑椎体变形的类型(双凹或骨折),并没有评估骨折的严重程度。如某处骨折,无论是微细还是严重,都将有相同的RVI评分;进行随访时,是否为陈旧骨折的再次骨折,根本无法区分。虽然这种评价方法可以区分双凹和骨折,但是很难区分非骨折性椎体变形(如老年性骨质重建)和真正的骨折。

Kleerekoper及其同事(1984年)修改了Meunier的RVI,他们用椎体变形评分(VDS)(Nielsen等,1991年;Olmez等,2005年),即 T_4-T_5 根据椎体变形的类型,做出0-3级的个体评分。通过评价椎体前中后三个方向高度的减小(Ha,Hm,Hp),做出分级。如果任一高度减少至少4mm或15%,诊断为椎体变形(1-3级)。正常椎体为0级。VDS1级为终板变形,而Ha、Hp保持正常。Ha减小,Hm轻度减低的楔形变为VDS2级。Ha、Hm、Hp3个高度减小的压缩为VDS3级。 T_4-T_5 VDS的总和,最小为0,即所有椎体正常;最大为42,即所有椎体都有压缩骨折。VDS仍然依靠变形的类型,椎体形状的改变对X线平片随访椎体骨折很重要。通过测量椎体的高度,VDA评分值可描述椎体骨折的特点。

椎体骨折的半定量评价可帮助医生对骨折进行诊断和鉴别诊断,并评估骨折的严重性(Genant,1990年;Genant等,1993年)。通过视觉判断椎体高度减小的程度以及形态学改变,作出骨折与非骨折性变形的鉴别诊断。不像其他标准化视觉评价方法,此种技术中变形的类型(楔形、双凹、或压缩)与骨折分级无关。 T_4-L_4 ,0级为正常;1级为轻度变形[前中和(或)后高度减少20%~25%;椎体投影面积减少10%~20%];2级为中度变形[前中和(或)后高度减少约20%~45%;椎体投影面积减少约20%~40%];3级为严重变形[前中和(或)后高度以及椎体投影面积减少40%以上](图6-6)。作为一种半定量的评价方法,所有椎体分级指数的总和称为脊椎骨折指数。除了高度的减少,还应观察椎体形态的改变。这些方法都是定性分析,因此结果不十分可靠。不过,一些研究也显示:经过专业训练后,进行规范化的诊断以增加诊断者间的可重复性,这种方法也能达到半定量的程度(Genant等,1993年;Wu等,1995年)。

为获得可靠、重复性高的客观诊断方法评价椎体骨折,各种定量的形态学测量方法被探索。早期的研究直接在侧位X线平片测量椎体大小(Fletcher,1946年;Hurxthal,1968年;Jensen和Tougaard,1981年;Kleerekoper,1984年),是一种定性评价。

一种先进的形态学测量方法,通过把椎体分割为4-10个点,以便更准确地测量椎体的高度(Nelson等,1990年;Spencerdeng,1990年;Jergas和SanValentin,1995年)(图6-7)。通常在侧位X线片上测量Ha、Hm、Hp。更新的方法是通过数字化平片进行测量(Kalidis等,1992年;Evans等,1993年;Wu等,2000年),也是依靠手工标记点,然后自动或半自动测量椎体高度。

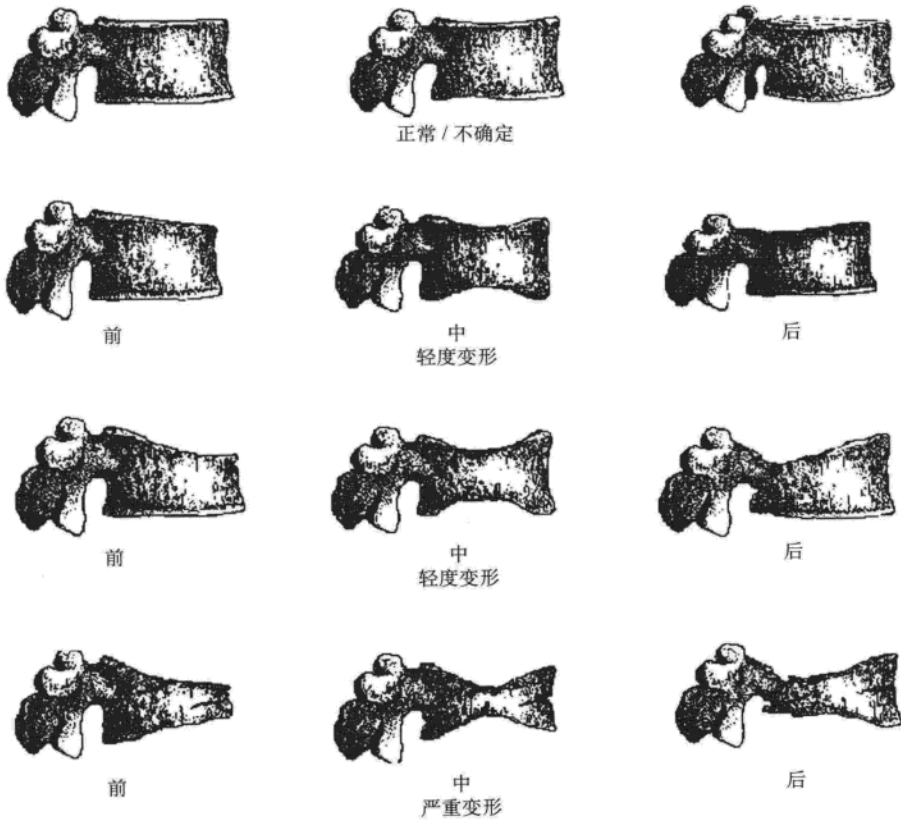
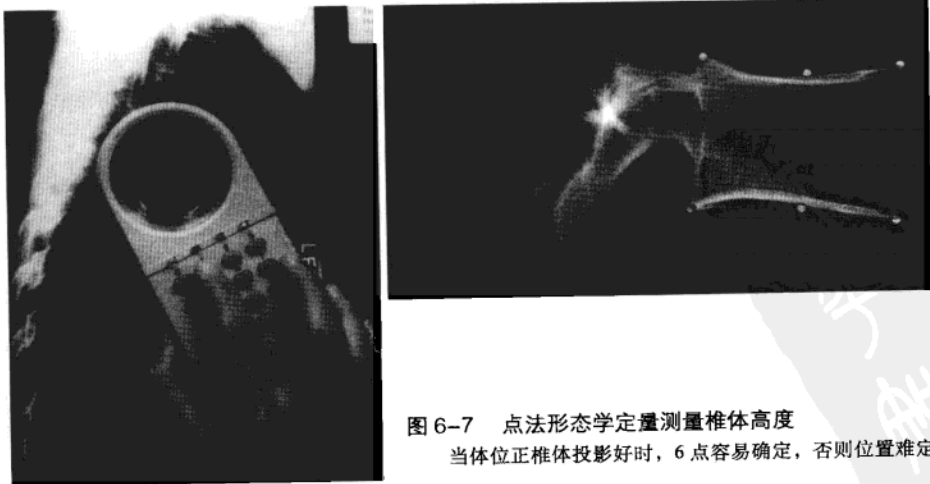


图 6-6 椎体变形半定量评价分级表 (Genant)
显示不同变形级别椎体高度的减少



Hedlund 和 Gallagher (1998 年) 使用椎体高度减少的百分比、楔形变的角度以及面积等进行综合评价。Davies 等 (1993 年) 应用 2 个不同的形态学测量阈值诊断椎体压缩和骨折楔形变, 即通过椎体变形计算椎体高度比率。Smith-Bindman 等 (1991 年) 应用椎体前中后高度的减少率 (与正常椎体比较) 来评价。Melton 等 (1989 年) 也应用这种方法。接下来, Eastell 等作出改进, 应用标准差, 而不是百分比, 即测量计算每一个椎体高度的平均值和标准差。Minne 等 (1998 年) 提出了一种方法, 椎体高度测量以 T_4 标准化, 测量结果与正常人群对比。Black 等 (1991 年) 通过对非选定人群进行椎体高度的形态学测量, 去除高斯分布的双尾, 建立起一套规范化数据。McCloskey 等 (1993 年) 应用椎体高度比率并引入额外参数, 即预期后缘高度。Ross (1993 年) 通过对特定椎体高度以及患者全部椎体高度减少的标准差进行联合评价, 进一步细化了骨折的形态学测量标准。

一些综合研究对比了不同方法对不同患者、不同椎体骨折评价的影响, 观察其敏感性和特异性。Smith-Bindm 等报道: 不同方法对骨折的评价有 2 ~ 4 倍的差异, 差或一般的 Kappa 分值 (Smith-Bindm 等, 1991 年; Sauer 等, 1991 年; Hansen 等, 1992 年; Adami 等, 1992 年)。因此, 尽管有些方法综合而客观, 但对结果的解释变异很大。遗憾的是, 对骨折的评估没有金标准。然而, 通过一些技术可以逐一评估每个椎体, 通过有经验的医师对比视觉评估和形态学分析, 得出较一致的结果, 因而成为一种较准确的方法 (Genant 等, 1996 年)。这将有助于理解矛盾结果产生的原因, 因此应该充分利用各种方法的优越之处。但是, 定量形态学评估并不能区分非骨折性变形以及因骨质疏松引起的骨折。投照体位、评估方法以及观察者间的差异, 可能会对椎体骨折的流行病学评估结果影响较大, 而对发病率影响较小。

很多研究显示标准化视觉评估和定量形态学测量这两种方法有很大不同, 半定量方法的准确性已达到共识 (Genant 等, 1993 年; Wu 等, 1995 年; Hansen 等, 1992 年; Leidig-Bruckner 等, 1994 年)。对临床药物试验中椎体骨折的诊断, 标准化视觉评估和定量形态学测量联合应用较为可靠 (Genant 等, 1996 年; Cummings 等, 1995 年; Grados 等, 2001 年)。

双能 X 线吸收测量仪通过对胸腰椎的评估, 进行骨质疏松症的诊断。最初这种技术称为 X 线形态学分析, 或 MXA (Steiger 等, 1993 年, 1994 年)。其减少了体位和放大效应对诊断的影响, 使放射剂量减少到最低, 有利于对骨折的评价; 克服了其他技术影像分辨率不佳、噪声相对高等局限性 (Ferrari 等, 2001 年, 2005 年) (图 6-8)。许多 DXA 装

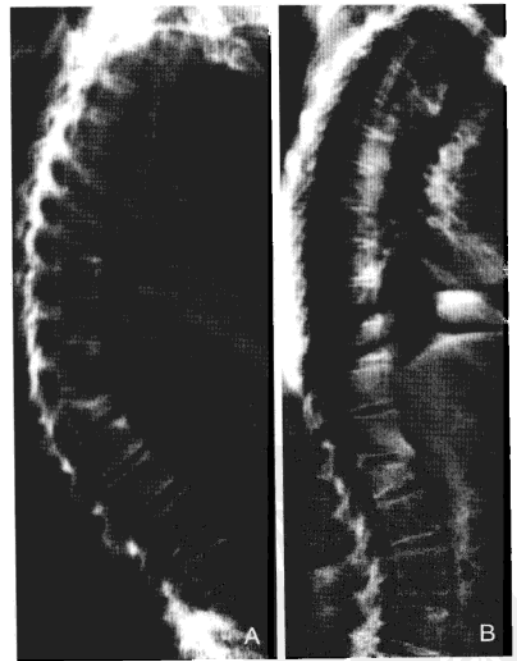


图 6-8 双能 X 线吸收测量仪评估椎体变形 (椎体骨折评价 VFA)

采集到的影像可对椎体变形进行形态学分析, 也可进行椎体骨折的诊断

置中应用双 X 线吸收测量仪（也称椎体骨折评估 VFA、计算机辅助骨折评估 CADfx 或双能椎体评估），优化成像采集，利于椎体骨折的评价。一些定量或半定量技术也应用到双能 X 线吸收测量仪检查中。在椎体变形的评价中，骨折的诊断很重要，这仍然需要有经验医生的仔细诊断（Chappard 等，1998 年；Ferrari 等，2000 年；Rea 等，2000 年；Guermazi 等，2002 年；Jacobs-Kosmin 等，2005 年）。目前椎体骨折评价技术对鉴别中度或严重的椎体变形是有效工具（Schwartz 和 Steinberg，2005 年）。因此，VFA 对临床高危患者进行评估和筛选有重要价值。

骨骼其他部位骨量减少和骨质疏松

中轴骨并不是 X 线平片所能显示骨量减少或骨质疏松的唯一部位。X 线平片也能显示四肢骨皮质、骨松质的改变。长骨和管状骨骨端的海绵状结构发生改变最明显。老年人骨内膜吸收显著，长期将引起髓腔增宽，皮质变薄；晚期皮质薄如纸，骨内膜表面平滑。绝经后骨内膜和皮质内骨质加速吸收，在高分辨率平片上可清晰显示。相关技术可用于外周骨骼骨质疏松的定量评价（即 Singh 指数，放射照片测量法）（Singh 等，1970 年；Branett 和 Nordin，1961 年；Meema，1981 年）。以传统 X 线平片为基础，更复杂的研究可对骨质更多的方面进行精细评价，如分形、分析或快速 Fourier（傅里叶）转换（Benhamou 等，1994 年；Geraets 等，1998 年；Link 等，1997 年；Lespessailles 等，1998 年）。这些技术已用于 MRI 或 CT 高分辨影像的研究中（Majumdar 等，1998 年，1999 年；Millard 等，1998 年；Link 等，1998 年；Laib 和 Ruegsegger，1999 年；Cortet 等，1999 年）。

三、骨量减少的鉴别诊断

除老年和绝经后原因，很多其他情况也可出现全身性骨质疏松症。除了 X 线平片上共同的表现外，还会出现与老年性骨质疏松症不同的特点。

（一）内分泌疾病相关骨质疏松症

由于甲状旁腺腺瘤或增生引起的功能亢进将导致血清甲状旁腺素浓度增高（原发性甲状旁腺功能亢进症）。长期低钙血症也将导致甲状旁腺增生，引起继发性甲状旁腺功能亢进症（图 6-9）。低钙血症多由慢性肾衰竭引起偶尔由吸收不良引起。长期甲状旁腺功能亢进症将导致自主功能和高钙血症（第三种甲状旁腺功能亢进症）。当伴血清甲状旁腺素和钙浓度增高时可作出诊断，X 线平片可显示疾病的严重程度和病程。甲状旁腺功能亢进症会导致骨吸收增加和骨形成，累及骨表面，引起骨膜下、皮质内、骨内膜、软骨下、骨骺下、韧带下、肌腱下以及骨松质的吸收（Genant 等，1973 年，1974 年；Richardson 等，1986 年）。

甲状旁腺功能亢进症特征性 X 线平片表现为骨膜下骨吸收（Camp 和 Ochsner，1931 年）。手部表现尤为明显，腕骨和足次之。X 线平片上，骨外缘模糊，晚期皮质成齿孔状或小梁化。骨组织矿化不良，平片出现肢端骨质溶解的表现（Resnick 和 Niwayama，1995 年）。皮质内吸收导致纵向线样带（皮质隧道），骨内膜吸收导致皮质内缘齿孔状，皮质变薄髓腔增宽（Memma 和 Memma，1972 年）。皮质隧道为非特异性表现，也出现在其他骨异常，包括甲状旁腺功能亢进症、反射性交感神经营养不良，急性弥漫性骨质疏松和 Paget 病。

软骨下骨吸收常累及中轴骨的关节，引起 Tela 骨的矿化不良。例如，骶髂关节可显示假性增宽（Hayes 和 Conway，1991 年）。骨表面可塌陷，类似软骨下感染病灶。骨量减少常发

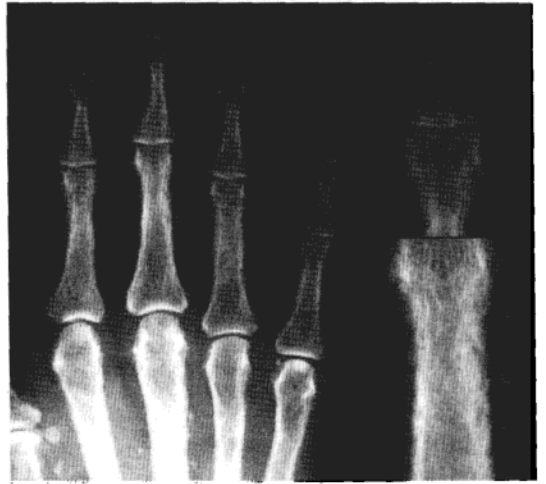


图 6-9 继发性甲状旁腺功能亢进症手部 X 线平片

放大像显示骨膜骨吸收，皮质外缘清晰。由于骨质矿化不良，远端指骨溶骨性改变

生于甲状旁腺功能亢进症，多骨都可受累。甲状旁腺功能亢进症 X 线平片表现还包括局部骨病灶（棕色瘤），二羟焦磷酸钙结晶沉积症（Pyrophosphate dehydrate crystals, CPPD）CPPD 沉积引起的软骨钙化，以及骨硬化（Steinbach 等，1961 年）。骨松质增多导致的骨硬化常见于肾骨营养不良和继发性甲状旁腺功能亢进症，主要发生于中轴骨，有时致椎体软骨下骨质沉积，表现为椎体上或下缘高密度带，椎体中心密度正常或减低（即夹心蛋糕样椎体）（Resnick，1981 年）。

骨质疏松症是指正常矿化的骨样组织减少，而骨质软化指非矿化骨样组织增多，矿化的骨量减少。骨质软化表现为骨质减少，骨小梁、皮质边缘模糊（非矿化骨样组织沉积），骨骼变形，不全骨折以及骨折（骨质变软薄弱）（Reginato 等，1999 年）。变形包括长骨弯曲、椎体双凹（Kienbock，1940 年）。假骨折或 Looser 区（皮质内骨样组织沉积，与骨干垂直）常双侧且对称发生，对骨质软化有诊断价值。超过 50 种疾病可引起骨质软化，慢性肾功能不全，血液透析及肾移植是最常见的原因（Pitt，1991 年；Kainberger 等，1992 年）。医疗技术水平的提高使得典型骨质疏松症 X 线平片越来越少见。慢性肾功能不全致维生素 D 缺乏可引起骨质疏松症和佝偻病。继发甲状旁腺功能亢进症可有骨质软化的表现（Sundaram，1989 年），其 X 线平片表现称为肾骨营养不良。肾骨营养不良继发的甲状旁腺功能亢进症常表现为骨质硬化，椎体典型表现为夹心蛋糕样椎体（Pitt，1991 年）。其他异常（图 6-10）还包括淀粉沉积、破坏性脊柱关节病、感染性改变、血管硬化、软组织钙化以及动脉硬化（Kriegshausner 等，1987 年；Murphey 等，1993 年）。

继发甲状旁腺功能亢进症是一种高代谢疾病，表现为骨质吸收和成骨的增加（Mosekilde 等，1990 年）。由于骨吸收大于成骨，骨质快速丢失，导致全身骨质疏松，尤其表现在皮质方面（Greenspan，1999 年），在甲状腺毒症或有此病史的患者尤为明显（Toh 等，1985 年）。据报道，TSH 抑制剂量降低，对骨密度没有影响（Nuzzo 等，1998 年）。继发甲状旁腺功能亢进症所致骨质疏松 X 线平片表现类似退行性或老年性骨质疏松症，包括全身骨质减少，皮质变薄及皮质孔洞。骨折时可累及脊柱、髌骨以及桡骨远端。

(二) 药物相关骨质疏松症

皮质醇增多症也许是药物相关全身骨质疏松症的最常见原因，然而内源性皮质醇增多症，如 Cushing 综合征，所致相对少见 (Laan 等, 1993 年; Saito 等, 1995 年; Adachi 等, 1993 年)。皮质醇增多症表现为成骨减少，骨吸收增加，其原因可能为成骨受到抑制，破骨活跃或甲状腺素分泌增加。类固醇所致骨质疏松症典型 X 线平片表现为全身性，主要位于骨松质的骨密度减低，中轴骨或四肢骨骨折。特征性表现为大量骨痂增生引起的椎体边缘的密度增高。另一并发症为骨缺血坏死，最常累及股骨头，有时累及肱骨头及股骨髁 (Heimann 和 Freiburger, 1969 年; Hurel 和 Kendall-Taylor, 1997 年)。不同于关节的骨缺血坏死，骨梗死多无临床症状。

高剂量肝素治疗过的患者可出现全身骨质疏松 (Griffith 等, 1965 年; Rupp 等, 1982 年; Nelson-Piercy, 1998 年) (图 6-11)，其 X 线平片特点为全身骨量减少，椎体压缩骨折 (Sachler 和 Liu, 1973 年)。病理机制可能为治疗结束后激素的长期影响 (Walenga 和 Bick, 1998 年; Shaughnessy 等, 1999 年)。



图 6-10 肾骨营养不良
椎体终板硬化，上位胸椎骨折导致脊椎后凸畸形

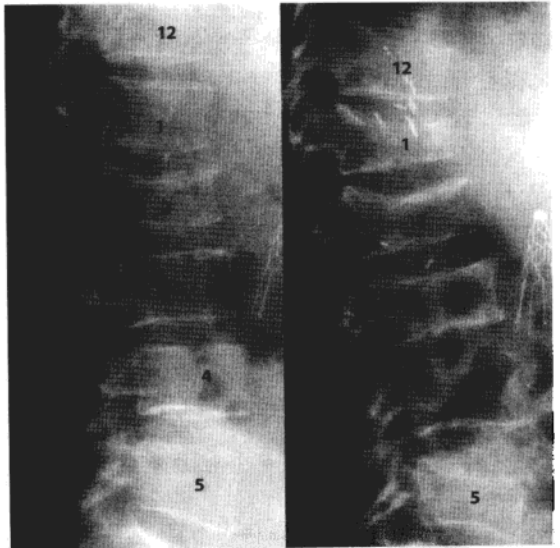


图 6-11 肝素所致骨质疏松症
随访 X 线平片 (右) 显示 L₁、L₂、L₃ 椎体新发骨折

(三) 其他因素所致全身骨质疏松症

其他导致全身骨质疏松症的因素包括：营养不良、慢性酒精中毒 (导致营养不良时)、吸烟、吸毒、马方综合征以及妊娠等 (Seeman 等, 1992 年; Kohlmeyer 等, 1993 年; Smith 等, 1985 年; Hopper 和 Seeman, 1994 年; Diez 等, 1994 年)。贫血 (镰状细胞贫血、地中海贫血)、

浆细胞性骨髓瘤、白血病、戈谢病 (Gaucher 病) 以及糖原贮积病都可引起骨髓质异常 (Resnick, 1995 年 a, b) (图 6-12, 图 6-13)。很多疾病可致全身骨质疏松, 上述疾病是主要原因。CT、MRI、临床信息等都有助于查找病因, 作出鉴别诊断 (Stabler 等, 1996 年; Baur 等, 1998 年; Mouloupoulos 和 Dimopoulous, 1997 年; Lecouvet 等, 1997 年 a, b)。

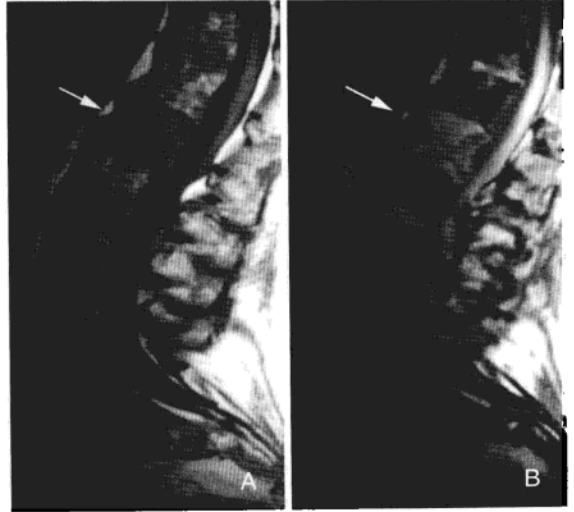


图 6-12 平片难以鉴别多发骨髓瘤和骨质疏松症, MRI 可显示骨髓瘤骨髓的受累, 有助于鉴别诊断

本患者 T₁WI 椎体广泛髓质信号不均 (椒盐征), 为骨髓瘤特征表现。L₁ 椎体骨折

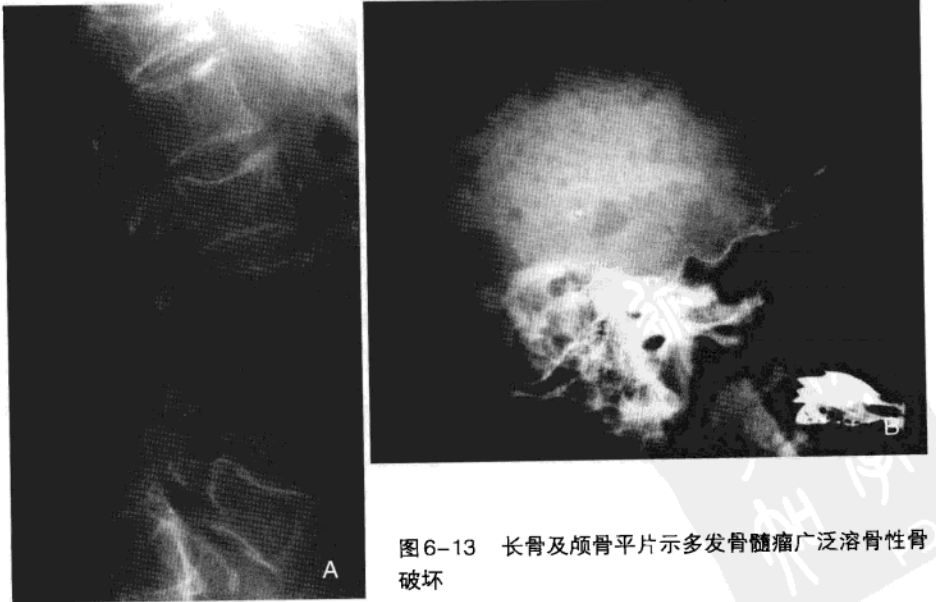


图 6-13 长骨及颅骨平片示多发骨髓瘤广泛溶骨性骨破坏

一些原因可引起青少年全身骨质疏松症。佝偻病时骨基质矿化减少,平片表现类似骨质软化(Molpus等,1991年)。生长板增宽,干骺端呈杯口状,干骺端边缘密度降低、不规则(Pitt,1995年)。骨骺骨化中心延迟骨化,边缘模糊(Steinbach等,1954年)。透明软骨的过度生长将导致肋骨软骨结合部的膨大(串珠肋)。儿童发病年龄决定骨变形的类型,婴儿和幼儿长骨弯曲更明显,年长儿椎体变形以脊柱侧变更多见(Rosenberg,1991年)。严重的变形见于佝偻病,包括假性骨折,颅底凹陷,三叶草样骨盆。

特发性青少年的骨质疏松症是一种自限性疾病,至青春期末会有所好转(Smith,1995年)。典型特点为干骺端薄弱甚至膝踝的干骺端损伤。特发性青少年的骨质疏松症需与成骨不全相鉴别,后者平片表现为全身的骨质疏松(Smith,1995年)。成骨不全发病机制为I型胶原的质或量的异常。成骨不全骨质疏松的程度与其分型密切相关,主要包括4种类型(Minch和Kruse,1998年),突变类型决定了各型的临床特点。胶原的异常成熟导致骨基质的缺陷。再加上矿化异常,导致骨密度的整体降低,同时累及中轴及外周骨骼。Ⅲ型骨密度减低尤为明显,表现为全身的骨质疏松,皮质变薄,长骨及肋骨骨折以及骨痂形成过度引起骨变形(Hanscom等,1992年)。骨量减少的程度各异,甚至平片无阳性所见(Zionts等,1995年)。

第三节 局限性骨质疏松症

身体某一部位的骨质疏松称为局限性骨质疏松症,病因多为四肢骨的病变。由于制动或矢用引起的骨质疏松症主要见于骨折和中枢神经系统疾病引起的瘫痪、外伤、骨或关节的感染(Kiratli,1996年)。慢性或急性病变的X线平片表现多样,可表现为弥漫骨质疏松、线样或星芒状透明带,以及骨皮质的吸收。

反射性交感神经营养不良(也称Sudeck萎缩或algodystrophy)为高转换的平片表现。最常见于外伤患者,如Colles骨折,也见于肌骨相关的神经心血管病变,如偏瘫、心肌梗死等(Sudeck,1901年;Oyen等,1993年;Sarangi等,1993年)。主因为交感神经过度兴奋,引起血流增加,受累肢体血氧饱和度增加(Gellman等,1992年;Schwartzman和McLellan,1987年)。X线平片表现为软组织肿胀,局限性带状、片状或关节周围的骨质疏松。还包括骨膜下骨吸收,皮质内隧道,骨内膜吸收,初期凹陷,表面齿孔状,继而重塑。骨髓腔增宽,软骨下或关节旁的侵蚀(Resnick和Niwayama,1995年)。尤其在疾病早期,骨同位素扫描有助于诊断(Todorovic Tirnanic等,1995年;Leitha等,1996年)。

一些自限性疼痛病例可出现短暂性局限骨质疏松症,X线平片表现为一个或几个关节的骨量减少,最常见于髌骨。典型病例发生在中年男性或妊娠前3个月的女性。病初起时X线平片多正常,几周内出现髌骨的骨质疏松,有时累及髌臼。部分患者发展至对侧髌骨或其他关节,称为局限性游走性骨质疏松症。短暂性局限骨质疏松症病因不明,可能与反射性交感神经营养不良有关。部分患者磁共振检查显示短暂局限骨髓水肿(Hayes等,1993年;Boos等,1993年)。虽然有相同的临床表现以及短暂的骨髓水肿,但不是所有这样的患者都会进展至局限骨质疏松症。骨质疏松症诊断的敏感性,骨质疏松症与短暂骨髓水肿相关性等问题已被质疑(Palit等,2006年)。短暂骨髓水肿与骨缺血性坏死似乎明显相关,有必要制

定标准以鉴别短暂骨髓水肿以及骨质疏松相关水肿 (Trepman 和 King, 1992 年; Froberg 等, 1996 年; Guerra 和 Steinberg, 1995 年; Gil 等, 2006 年)。

第四节 传统 X 线平片的骨矿物质定量

一、传统 X 线平片的标准评价

过去因为没有客观的方法评价骨密度, 研究者应用 X 线平片表现对骨质疏松症进行分级和分类, 如 Saville 评分 (Saville, 1967 年)。Doyle 等人对 X 线平片诊断骨质疏松症标准进行研究, 发现除外椎体的双凹改变, 其他标准对骨质疏松症的诊断都没有临床意义。随访中双凹征的进展, 对诊断也没有帮助。“到底放射医师可否通过平片诊断骨质疏松?” Garton 等人 (1994 年) 提出这样的疑问, 并认为尽管 Saville 评分重复性中等, 但骨密度值与其明显相关。除了单一标准, 脊椎整体 X 线平片表现可提示骨密度的减低 (Ahmed 等, 1998 年)。因此, X 线平片依然是诊断骨质疏松症的重要检查方法, 并可用于骨质疏松症的鉴别诊断以及椎体变形的随访。

Barnett、Nordin (1960 年, 1961 年) Dent (1953 年) 等人试图定量骨质疏松症, 提出通过判断椎体双凹程度, 诊断和随访骨质疏松症。Barnett、Nordin 还提出椎体中部和前部高度的比值的概念。不过, 仅测量 L_3 来计算评分, 并不能代表整个椎体矿化状态 (Jergas 等, 1994 年)。而且, 在骨质疏松症的进展过程中, 仅通过一个椎体进行评价也是有争议的。

Urist (1960 年) 报道: 在髌骨骨折的妇女中, 由于其他部位骨小梁的吸收, 股骨近端主要应力性骨小梁变得明显。由此, Singh (1970 年) 对进展期骨质疏松症妇女进行研究, 认为骨质疏松时, 股骨近端骨小梁依其厚度按顺序消失, 因此提出用股骨指数诊断骨质疏松症的观点 (图 6-14)。其认为压力大小决定不同组骨小梁 (主要压力组, 次要压力组, 大结节组, 主要张力组以及次要张力组) 的厚度和分布。随着骨量减少、骨小梁变薄, 平片上骨小梁不同程度不显示。Singh 等人 (1970 年) 根据骨质减少的程度, 提出四级的分类标准, 即 VI 级为正常组, 各组骨小梁可见。I 级为骨小梁明显减少, 甚至累计主要压力组。后来, Singh 等人 (1972 年) 又加上 VII 级, 即 Ward 三角的骨小梁与周围骨小梁密度一致 (Ward 三角见图 6-14 所示), 其报道了相对好的方法鉴别有无椎体骨折。X 线平片是否定性、骨质疏松的程度以及观察者的经验对 Singh 指数的判定影响很大。Singh 指数的左右对比一致性为 80%。Singh 指数已被应用于很多研究中, 不同研究中骨量与椎体形态的关系结果不一致 (Griffiths 和 Virtama, 1990 年; Peacock 等, 1995 年; Koot 等, 1996 年)。近年来研究结果表明, Singh 指数中骨小梁依次丢失的假设是不成立的, 压力性骨小梁和张力性骨小梁是同时丢失的。Jhamaria (1983 年) 等也对距骨骨量减少进行了类似的分级。

二、放射照片测量法

放射照片测量法是一种简单易行的测量管状骨皮质厚度的方法, 用卡钳及放大镜即可完成。单纯皮质测量可通过几种方式 (图 6-15): ① 计算双侧皮质厚度的总和作为骨量指数; ② 骨宽度除以联合皮质厚度作为密度测量; ③ 通过测量横截面环状骨的宽度和皮质厚度, 而后

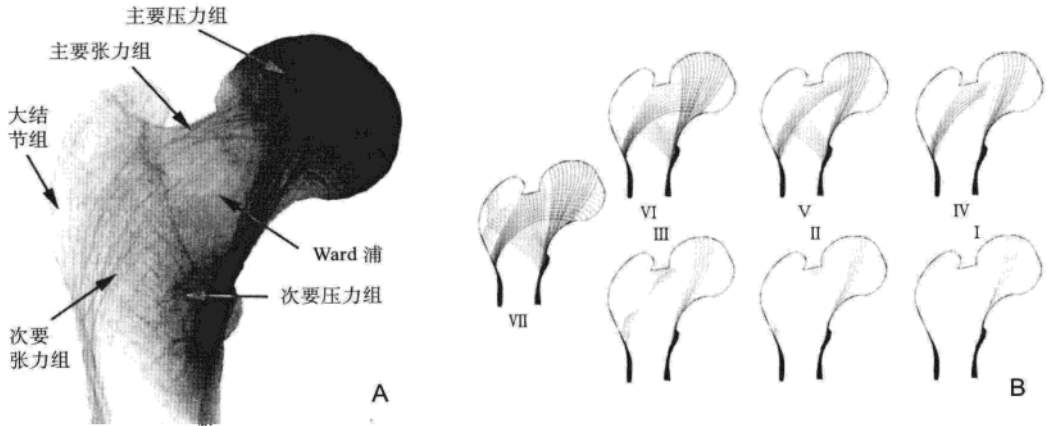


图 6-14 依据股骨近端骨小梁吸收程度计算的 Singh 指数

A、B. 根据骨减少的程度分 VI 级（正常、各组骨小梁可见）、至 I 级（甚至主要应力骨小梁也明显减少）

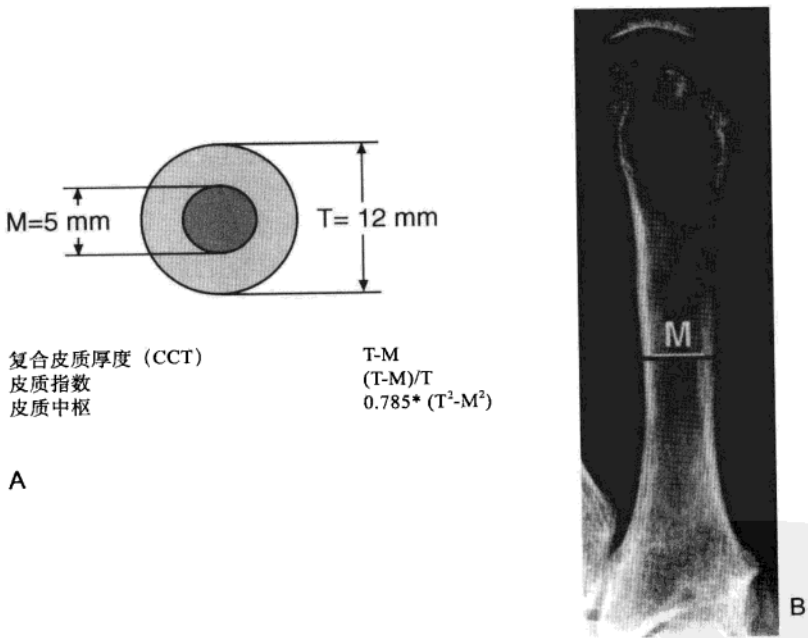


图 6-15 运用放射照片测量方法检查皮质骨厚度

长久以来，运用放射照片测量检查皮质骨的厚度，是评价骨密度改变的惟一有效方法。其测量结果中包含了复合皮质厚度，皮质指数，甚至还有臆测的皮质中枢

图 B 为此测量技术在第 2 掌骨的应用，较有代表性

转换成面积,结果最接近实际骨量。放射照片测量法最常应用于掌骨(Kalla等,1989年)。使用卡钳,测量多个掌骨或对一个掌骨进行多次测量;数字化技术的应用可在平片上自动识别边缘,可减少微细的误差(Horsman和Simpson,1975年;Bloom等,1983年;Rico和Hernandez,1989年)。软组织厚度的变异以及平片的几何尺寸会引起系统错误。由于上述缺陷,放射照片测量法测量不同部位骨密质的值只是中度相关,左右侧骨的测量值高度相关(Helela和Virtama,1970年;Bloom,1980年;Plato和Purifoy,1982年)。Meema和Meindok报道,放射照片测量法和放射线吸收检测法结果有很好的相关性,但与其他测量方法的相关性不高(Guesens等,1986年;Rosenthal等,1987年)。

与单独测量某一个体相比,单纯测量某一解剖部位,会为临床提供更多有用信息。例如,群体中掌骨测量资料显示:随着年龄增长,骨量减少(Geusens等,1986年;Dequeker,1976年;Evans等,1978年;Garn等,1967年;Falch和Sandvik,1990年;Maggio等,1997年)。原发甲状旁腺功能亢进症、风湿性关节炎和系统性红斑狼疮的研究显示:与正常对照比较,这些患者皮质厚度明显减少(Genant等,1973年;Kalla等,1992年)。Meema(1991年,1987年)发现:放射照片测量法可有效鉴别绝经妇女有无椎体骨折。上述研究都应用平片放射照片测量法;Crespo等人(1998年)报道应用CT测量皮质,发现皮质骨量减少与绝经期妇女Colles骨折相关。

在几年前又提出了衍化的放射照片测量法,称为数字化放射照片测量法,或DXR。即对手及前臂进行用高分辨率成像,在第2至第4掌骨确定3个感兴趣区分析前臂图像。BMD即DXR骨密度由计算这些骨皮质厚度得出,应用影像重建算法计算其他参数,条纹或孔(Malich等,2004年)。最初结果显示:这种方法较精确,与年龄和骨折病史密切相关(Jorgensen等,2000年;Toledo和Jergas,2006年)。在骨质疏松性骨折的大规模流行病学研究中,数字化放射照片测量可预测腕关节、髌部以及脊椎外伤性骨折(Bouxein等,2002年)。

X线摄片测量法(DXR)主要局限性在于不能测量皮质内骨吸收、孔道形成或不规则骨膜下侵蚀。皮质内或骨松质吸收表明骨高转换状态,不能通过此方法检测到。尽管不应用于单一个体,放射照片测量法仍为重要检查技术,尤其针对于研究骨皮质的异常(Van Rijn等,2004年,2006年;Goerres等,2007年;Botcher等,2005年)。

三、放射线吸收检测法

众所周知,X线平片只能粗略估计骨量情况,在平片上出现视觉异常时,骨矿物含量改变已很明显(Lachmann和Whelan,1936年;Virtama,1960年)。一些研究者提出建立标准手或脊椎平片(Steven,1947年;Nordin等,1962年)。许多研究者试图通过平片定量骨量,他们在成像部位加入楔形物作为对照物(Hodge等,1935年;Stein,1937年;Mack等,1939年;Cosman等,1991年;Trouerbach等,1987年)(图6-16)。楔形物多为铝或羟基磷灰石,在不同曝光技术条件下作为对照,使骨密度的研究具有可重复性。成像后,用图像密度计同时对骨和对照物进行评价。长期以来,这种技术有多种命名,如放射密度测量法、放射线吸收检测法、Rontgen定量测量法或数字成像技术。其测量过程基本相同。

放射线吸收检测法是一种低剂量经济的测量方法,能同时测量骨松质和骨皮质。而且,简单易行。然而也存在问题,如由于多个放射源引起X线束非一致性,以及成像过程胶片的敏感程度不同。由于软组织的不均一性,放射线吸收检测法应用只限于外周骨骼。文献中报



图 6-16 放射线吸收检测法

楔形物多为铝或羟基磷灰石，在不同曝光技术条件下作为对照，使骨密度的研究具有可重复性。通过对比参照物的衰减值，可确定感兴趣区的密度

道了上下肢各种部位的测量，掌骨和趾骨是常用部位。Heuck 和 Schmint (1960 年) 报道了股骨颈及跟骨测量 5% ~ 10% 的准确度。一些研究应用较为高级的放射线吸收检测法，对掌骨和趾骨的结果显示精确度在 1% ~ 3.5% (Trouerbach 等, 1987 年; Hayashi 等, 1990 年; Meema, 1969 年)。

Hagiwara 等 (1993 年) 发现，掌骨放射线吸收检测法和尸体骨密度的相关系数为 0.95 (CV% = 3.4%)。活体手的放射线吸收检测法测量数值与其他骨差别明显。应用双能质子吸收检测技术测量脊椎 BMD，与放射线吸收检测法测量手部，二者结果中度相关。与其他测量部位的相关性也类似 (Cosman 等, 1991 年)。

早期的研究显示 (Meema, 1976 年)，在各年龄阶段，女性的骨皮质都比男性少，女性与年龄相关的骨质流失更早、更多，进展更快 (Trouerbach 等, 1987 年, 1993 年)。一些学者对放射线吸收检测法测量掌骨 BMD 与骨折的危险因素的相关性进行研究，结果显示二者明显相关 (Ross 等, 1995 年; Takada 等, 1997 年; Hagiwara 等, 1998 年; Versluis 等, 2000 年)。Mussolino 等 (1997 年) 一项进行了 16 年随访的前瞻性的研究中，对女性掌骨密度与未来髌骨骨折危险的相关性进行分析。结果发现，掌骨密度基线与髌骨骨折的危险存在明显相关。对男性的研究取得同样的结果 (Mussolino 等, 1998 年)。然而, Ekman 的研究 (2001 年) 显示超声和放射线吸收检测法都不能诊断女性有无髌骨骨折。但毕竟这项技术成本低且易操作，其对外周骨质疏松症的诊断，以及对髌骨和椎体骨折的预计价值还值得进一步研究。

由放射线吸收检测法衍生出很多技术，用于测量中轴骨骨密度。由于数量较多且周围软组织的不均一性，传统放射线吸收检测法不能测量中轴骨骨密度。Krokowski 和 Schlungbaum，于 1959 年报道了放射线吸收检测法测量骨的矿物质含量。他们在使用 2 个不同条件下 (62 kV 和 250 kV) 脊椎侧位 X 线平片，计算感兴趣区骨密度。这种方法显示了测量中轴骨骨密度的基本原理，即双能放射线吸收检测法 (DPA, DXA)。

参考文献

- [1] Adachi JD, Bensen WG, Hodsman AB (1993) Corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthr Rheum* 22:375-384
- [2] Adami S, Gatti D, Rossini M, Adamoli A, James G, Girardello S, Zamberlan N (1992) The radiological assessment of vertebral osteoporosis. *Bone* 13[Suppl]:S33-S36
- [3] Adams JE (1999) Renal bone disease: radiological investigation. *Kidney Int Suppl* 73:S38-S41
- [4] Ahmed AIH, Ilic D, Blake GM, Rymer JM, Fogelman I (1998) Review of 3530 referrals for bone density measurements of spine and femur: evidence that radiographic osteopenia predicts low bone mass. *Radiology* 207:619-624
- [5] Albright F (1947) Osteoporosis. *Annals of internal medicine*. 27:861-882
- [6] Albright F, Smith PH, Richardson AM (1941) Postmenopausal osteoporosis. Its clinical features. *JAMA* 116:2465-2474
- [7] Ballock RT, Mackersie R, Abitbol JJ, Cervilla V, Resnick D, Garfin SR (1992) Can burst fractures be predicted from plain radiographs? *J Bone Joint Surg [Br]* 74:147-150
- [8] Barnett E, Nordin BEC (1960) The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol* 11:166-174
- [9] Barnett E, Nordin BEC (1961) Radiological assessment of bone density. I. The clinical and radiological problem of thin bones. *Br J Radiol* 34:683-692
- [10] Baur A, Stabler A, Steinborn M, Schnarkowski P, Pistitsch C, Lamerz R, Bartl R, Reiser M (1998) Magnetresonanztomographie beim Plasmozytom: Wertigkeit verschiedener Sequenzen bei diffuser und lokaler Infiltrationsform. *RöFo Fortschr Röntgenstr* 168:323-329
- [11] Benhamou CL, Lespessailles E, Jacquet G, Harba R, Jennane R, Loussot T, Tourliere D, Ohley W (1994) Fractal organization of trabecular bone images on calcaneus radiographs. *J Bone Miner Res* 9:1909-1918
- [12] Black DM, Cummings SR, Stone K, Hudes E, Palermo L, Steiger P (1991) A new approach to defining normal vertebral dimensions. *J Bone Miner Res* 6:883-892
- [13] Bloom RA (1980) A comparative estimation of the combined cortical thickness of various bone sites. *Skeletal Radiol* 5:167-170
- [14] Bloom RA, Pogrud H, Libson E (1983) Radiogrammetry of the metacarpal: a critical reappraisal. *Skeletal Radiol* 10:5-9
- [15] Boss S, Sigmund G, Huhle P, Nurbakhsch I (1993) Magnetresonanztomographie der sogenannten transitorischen Osteoporose. Primärdiagnostik und Verlaufskontrolle nach Therapie. *Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 158:201-206
- [16] Böttcher J, Pfeil A, Rosholm A, Petrovitch A, Seidl BE, Malich A, Schäfer ML, Kramer A, Mentzel HJ, Lehmann G, Hein G, Kaiser WA (2005) Digital X-ray radiogrammetry combined with semiautomated analysis of joint space widths as a new diagnostic approach in rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Rheum* 52:3850-3859
- [17] Bouxsein ML, Palermo L, Yeung C, Black DM (2002) Digital X-ray radiogrammetry predicts hip, wrist and vertebral fracture risk in elderly women: a prospective analysis from the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 13:358-365
- [18] Camp JD, Ochsner HC (1931) The osseous changes in hyperparathyroidism associated with parathyroid tumor: a roentgenologic study. *Radiology* 17:63
- [19] Campbell SE, Phillips CD, Dubovsky E, Cail WS, Omary RA (1995) The value of CT in determining potential instability of simple wedge-compression fractures of the lumbar spine. *AJNR Am J*

Neuroradiol 16:1385-1392

- [20] Chappard C, Kolta S, Fechtenbaum J, Dougados M, Roux C (1998) Clinical evaluation of spine morphometric X-ray absorptiometry. *Br J Rheumatol* 37:496-501
- [21] Chew FS (1991) Radiologic manifestations in the musculo-skeletal system of miscellaneous endocrine disorders. *Radiol Clin North Am* 29:135-147
- [22] Cortet B, Dubois P, Boutry N, Bourel P, Cotten A, Marchan-dise X (1999) Image analysis of the distal radius trabecular network using computed tomography. *Osteoporos Int* 9:410-419
- [23] Cosman F, Herrington B, Himmelstein S, Lindsay R (1991) Radiographic absorptiometry: a simple method for determination of bone mass. *Osteoporosis Int* 2:34-38
- [24] Crespo R, Revilla M, Usabiago J, Crespo E, Garcia-Arino J, Villa LF, Rico H (1998) Metacarpal radiogrammetry by computed radiography in postmenopausal women with Colles' fracture and vertebral crush fracture syndrome. *Calcif Tissue Int* 62:470-473
- [25] Cummings SR, Melton III LJ, Felsenberg D (1995) National Osteoporosis Foundation Working Group on Vertebral Fracture. Report: Assessing vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 10:518-523
- [26] Davies KM, Recker RR, Heaney RP (1993) Revisable criteria for vertebral deformity. *Osteoporosis Int* 3:265-270
- [27] Delmas PD, Genant HK, Adams JE (2005) Vertebral fracture initiative. [cited 2007; Available from: <http://www.iofbonehealth.org/vfi/index-flash.html>]
- [28] Dent RV, Milne MD, Roussak NJ, Steiner G (1953) Abdominal topography in relation to senile osteoporosis of the spine. *Br Med J* 2:1082-1084
- [29] Dequeker J (1976) Quantitative radiology: radiogrammetry of cortical bone. *Br J Radiol* 49:912-920
- [30] Deyo RA, McNiesh LM, Cone III RO (1985) Observer variability in the interpretation of lumbar spine radiographs. *Arthritis Rheum* 28:1066-1070
- [31] Diez A, Puig J, Serrano S, Marinoso M-L, Bosch J, Marrugat J (1994) Alcohol-induced bone disease in the absence of severe chronic liver damage. *J Bone Miner Res* 9:825-831
- [32] Doyle FH, Gutteridge DH, Joplin GF, Fraser R (1967) An assessment of radiological criteria used in the study of spinal osteoporosis. *Brit J Radiol* 40:241-250
- [33] Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ III (1991) Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 6:207-215
- [34] Ekman A, Michaelsson K, Petren-Mallmin M, Ljunghall S, Mallmin H (2001) DXA of the hip and heel ultrasound but not densitometry of the fingers can discriminate female hip fracture patients from controls: a comparison between four different methods. *Osteoporos Int* 12:185-191
- [35] Evans RA, McDonnell GD, Schieb M (1978) Metacarpal cortical area as an index of bone mass. *Br J Radiol* 51:428-431
- [36] Evans SF, Nicholson PHF, Haddaway MJ, Davie MWJ (1993) Vertebral morphometry in women aged 50-81 years. *Bone Mineral* 21:29-40
- [37] Falch JA, Sandvik L (1990) Perimenopausal appendicular bone loss: a 10-year prospective study. *Bone* 11:425-428
- [38] Ferrar L, Jiang G, Barrington NA, Eastell R (2000) Identification of vertebral deformities in women: comparison of radiological assessment and quantitative morphometry using morphometric radiography and morphometric X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 15:575-585
- [39] Ferrar L, Jiang G, Eastell R (2001) Short-term precision for morphometric X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 12:710-715
- [40] Ferrar L, Jiang G, Adams J, Eastell R (2005) Identification of vertebral fractures: an update. *Osteoporos Int* 16:717-728
- [41] Fletcher H (1947) Anterior vertebral wedging - frequency and significance. *AJR Am J Roentgenol*

57:232-238

- [42] Froberg PK, Braunstein EM, Buckwalter KA (1996) Osteo-necrosis, transient osteoporosis, and transient bone marrow edema: current concepts. *Radiol Clin North Am* 34:273-291
- [43] Frost HM (1964) Dynamics of bone remodelling. In: Frost HM (ed) *Bone biodynamics*. Little Brown, Boston, pp 315-334
- [44] Gallagher JC (1990) The pathogenesis of osteoporosis. *Bone Miner* 9:215-227
- [45] Garn SM, Rohmann CG, Wagner B (1967) Bone loss as a general phenomenon of man. *Fed Proc* 26:1729-1736
- [46] Garton MJ, Robertson EM, Gilbert FJ, Gomersall L, Reid DM (1994) Can radiologists detect osteopenia on plain radiographs? *Clin Radiol* 49:118-122
- [47] Gellman H, Keenan MA, Stone L, Hardy SE, Waters RL, Stewart C (1992) Reflex sympathetic dystrophy in braininjured patients. *Pain* 51:307-311
- [48] Genant HK, Heck LL, Lanzl LH, Rossmann K, Vander Horst J, Paloyan E (1973) Primary hyperparathyroidism. A comprehensive study of clinical, biochemical and radiographic manifestations. *Radiology* 109:513-519
- [49] Genant HK, Vander Horst J, Lanzl LH, Mall JC, Doi K (1974) Skeletal demineralization in primary hyperparathyroidism. In: Mazess RB (ed) *Proceedings of international conference on bone mineral measurement*. National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Diseases, Washington, DC, p 177
- [50] Genant HK, Doi K, Mall JC, Sickles EA (1977) Direct radiographic magnification for skeletal radiology. *Radiology* 123:47-55
- [51] Genant HK (1990) Radiographic assessment of the effects of intermittent cyclical treatment with etidronate. In: Christiansen C, Overgaard K (eds) *Third International Conference on Osteoporosis*, Osteopress ApS, Copenhagen, p 2047-2054
- [52] Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt M (1993) Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 8:1137-1148
- [53] Genant HK, Jergas M, van Kuijk C (1995) *Vertebral fracture in osteoporosis*. Radiology Research and Education Foundation, San Francisco
- [54] Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, San Valentin R, Black D, Cummings SR (1996) Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11:984-996
- [55] Geraets W, Van der Stelt P, Lips P, Van Ginkel F (1998) The radiographic trabecular pattern of hips in patients with hip fractures and in elderly control subjects. *Bone* 22:165-173
- [56] Geusens P, Dequeker J, Verstraeten A, Nijs J (1986) Age-, sex-, and menopause-related changes of vertebral and peripheral bone: population study using dual and single photon absorptiometry and radiogrammetry. *J Nucl Med* 27:1540-1549
- [57] Gil HC, Levine SM, Zoga AC (2006) MRI findings in the subchondral bone marrow: a discussion of conditions including transient osteoporosis, transient bone marrow edema syndrome, SONK, and shifting bone marrow edema of the knee. *Semin Musculoskelet Radiol* 10:177-186
- [58] Goerres GW, Frey D, Hany TF, Seifert B, Hauselmann HJ, Studer A, Hauser D, Zilic N, Michel BA, Hans D, Uebelhart D (2007) Digital X-ray radiogrammetry better identifies osteoarthritis patients with a low bone mineral density than quantitative ultrasound. *Eur Radiol* 17:965-974
- [59] Grados F, Roux C, de Vernejoul MC, Utard G, Sebert JL, Fardellone P (2001) Comparison of four morphometric definitions and a semiquantitative consensus reading for assessing prevalent vertebral fractures. *Osteoporos Int* 12:716-722
- [60] Greenspan SL, Greenspan FS (1999) The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern*

Med 130:750-758

- [61] Griffith GC, Nichols G, Ashey JD, Flannagan B (1965) Heparin osteoporosis. *JAMA* 193:85-88
- [62] Griffiths HJ, Virtama P (1990) Cortical thickness and trabecular pattern of the femoral neck as a measure of osteopenia. *Invest Radiol* 25:1116-1119
- [63] Guerhazi A, Mohr A, Grigorian M, Taouli B, Genant HK (2002) Identification of vertebral fractures in osteoporosis. *Semin Musculoskelet Radiol* 6:241-252
- [64] Guerra JJ, Steinberg ME (1995) Distinguishing transient osteoporosis from avascular necrosis of the hip. *J Bone Joint Surg* 77:616-624
- [65] Hagiwara S, Yang S-O, Dhillon MS et al (1993) Precision and accuracy of photodensitometry of metacarpal bone (digital image processing). *J Bone Miner Res* 8[Suppl 1]:S 346
- [66] Hagiwara S, Engelke K, Takada M, Yang SO, Grampp S, Dhillon MS, Genant HK (1998) Accuracy and diagnostic sensitivity of radiographic absorptiometry of the second metacarpal. *Calcif Tissue Int* 62:95-98
- [67] Hanscom DA, Winter RB, Lutter L, Lonstein JE, Bloom BA, Bradford DS (1992) Osteogenesis imperfecta. Radio-graphic classification, natural history, and treatment of spinal deformities. *J Bone Joint Surgery* 74:598-616
- [68] Hansen M, Overgaard K, Nielsen V, Jensen G, Gotfredsen A, Christiansen C (1992) No secular increase in the prevalence of vertebral fractures due to postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2:241-246
- [69] Hayashi Y, Yamamoto K, Fukunaga M, Ishibashi T, Takahashi K, Nishii Y (1990) Assessment of bone mass by image analysis of metacarpal bone roentgenograms: a quantitative digital image processing (DIP) method. *Radiation medicine* 8:173-178
- [70] Hayes CW, Conway WF (1991) Hyperparathyroidism. *Radiol Clin North Am.* 29:85-96
- [71] Hayes CW, Conway WF, Daniel WW (1993) MR imaging of bone marrow edema pattern: transient osteoporosis, transient bone marrow edema syndrome, or osteonecrosis. *Radiographics* 13:1001-1011
- [72] Hedlund LR, Gallagher JC (1988) Vertebral morphometry in diagnosis of spinal fractures. *Bone Mineral* 5:59-67
- [73] Heimann WG, Freiburger RH (1969) Avascular necrosis of the femoral and humeral heads after high-dosage corticosteroid therapy. *N Engl J Med* 263:672-674
- [74] Helela T, Virtama P (1970) Cortical thickness of long bones in different age groups. *Symposium ossium*. Livingstone, London, pp 238-240
- [75] Heuck F, Schmidt E (1960) Die quantitative Bestimmung des Mineralgehaltes des Knochens aus dem Röntgenbild. *Fortschr Röntgenstr* 93:523-554
- [76] Hodge HC, Bale WF, Warren SL, van Huysen G (1935) Factors influencing the quantitative measurement of the roentgen-ray absorption of tooth slabs. *Am J Roentgenol* 34:817-838
- [77] Hopper JL, Seeman E (1994) The bone density of twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 330:387-392
- [78] Horsman A, Simpson M (1975) The measurement of sequential changes in cortical bone geometry. *Br J Radiol* 48:471-476
- [79] Hurel SJ, Kendall-Taylor P (1997) Avascular necrosis secondary to postoperative steroid therapy. *Br J Neurosurg* 11:356-358
- [80] Hurxthal L (1968) Measurement of anterior vertebral compressions and biconcave vertebrae. *AJR Am J Roentgenol* 103:635-644
- [81] Jacobs-Kosmin D, Sandorfl N, Murray H, Abruzzo JL (2005) Vertebral deformities identified by vertebral fracture assessment: associations with clinical characteristics and bone mineral density. *J Clin Densitom* 8:267-272
- [82] Jensen GF, McNair P, Boesen J, Hegedtis V (1984) Validity in diagnosing osteoporosis. *Europ J Radiol*

4:1-3

- [83] Jensen KK, Tougaard L (1981) A simple X-ray method for monitoring progress of osteoporosis. *Lancet* 2:19-20
- [84] Jergas M, San Valentin R (1995) Techniques for the assessment of vertebral dimensions in quantitative morphometry. In: Genant HK, Jergas M, van Kuijk C (eds) *Vertebral fracture in osteoporosis*. Radiology Research and Education Foundation, San Francisco, pp 163-88
- [85] Jergas M, Uffmann M, Escher H, Schaffstein J, Nitzschke E, Köster O (1994a) Visuelle Beurteilung konventioneller Röntgenaufnahmen und duale Röntgenabsorptiometrie in der Diagnostik der Osteoporose. *Z Orthop Grenzgeb* 132:91-98
- [86] Jergas M, Uffmann M, Escher H, Glüer CC, Young KC, Grampp S, Köster O, Genant HK (1994b) Interobserver variation in the detection of osteopenia by radiography and comparison with dual X-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine. *Skeletal Radiol* 23:195-199
- [87] Jhamaria NL, Lal KB, Udawat M, Banerji P, Kabra SG (1983) The trabecular pattern of the calcaneum as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg* 65-B:195-198
- [88] Jorgensen JT, Andersen PB, Rosholm A, Bjarnason NH (2000) Digital X-ray radiogrammetry: a new appendicular bone densitometric method with high precision. *Clin Physiol* 20:330-335
- [89] Kainberger F, Traindl O, Baldt M, Helbich T, Breitenseher M, Seidl G, Kovarik J (1992) Renale Osteodystrophie: Spektrum der Röntgensymptomatik bei modernen Formen der Nierentransplantation und Dauerdialysetherapie. *Fortschr Röntgenstr* 157:501-505
- [90] Kalidis L, Felsenberg D, Kalender W, Eidloth H, Wieland E (1992) Morphometric analysis of digitized radiographs: description of automatic evaluation. In: Ring EFG (ed) *Current research in osteoporosis and bone mineral measurement II: 1992*. British Institute of Radiology, Bath, pp 14-16
- [91] Kalla AA, Meyers OL, Parkyn ND, Kotze TJvW (1989) Osteoporosis screening - radiogrammetry revisited. *Br J Rheumatol* 28:511-517
- [92] Kalla AA, Kotze TJvW, Meyers OL (1992) Metacarpal bone mass in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 11:475-482
- [93] Kienböck R (1940) Osteomalazie, Osteoporose, Osteopsathyrose, porotische Kyphose. *Fortschr Röntgenstr* 61:159
- [94] Kiratli BJ (1996) Immobilization osteopenia. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds) *Osteoporosis*. Academic Press, San Diego, pp 833-853
- [95] Kleerekoper M, Parfitt AM, Ellis BI (1984) Measurement of vertebral fracture rates in osteoporosis. In: Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA, Riggs BL (eds) *Copenhagen International Symposium on Osteoporosis June 3-8, 1984; Department of Clinical Chemistry, Glostrup Hospital, Copenhagen*, p 103-108
- [96] Kleerekoper M, Nelson DA, Peterson EL, Tilley BC (1992) Outcome variables in osteoporosis trials. *Bone* 13:S29-S34
- [97] Kohlmeyer L, Gasner C, Marcus R (1993) Bone mineral status of women with Marfan syndrome. *Am J Med* 95:568-572
- [98] Koot VC, Kesselaer SM, Clevers GJ, de Hooge P, Welts T, van der Werken C (1996) Evaluation of the Singh index for measuring osteoporosis. *J Bone Joint Surg Br* 78:831-834
- [99] Kotowicz MA, Melton III LJ, Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs LB (1994) Risk of hip fracture in women with vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 9:599-605
- [100] Kriegshäuser JS, Swee RG, McCarthy IT, Hauser MF (1987) Aluminum toxicity in patients undergoing dialysis: radiographic findings and prediction of bone biopsy results. *Radiology* 164:399-403
- [101] Krokowski E, Schlungbaum W (1959) Die Objektivierung der röntgenologischen Diagnose "Osteoporose". *Fortschr Röntgenstr* 91:740-746

- [102] Laan RF, Buijs WC, van Erning LJ, Lemmens JA, Corstens FH, Ruijs SH, van de Putte LB, van Riel PL (1993) Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 52:5-9
- [103] Lachmann E, Whelan M (1936) The roentgen diagnosis of osteoporosis and its limitations. *Radiology* 26:165-177
- [104] Laib A, Ruegsegger P (1999) Comparison of structure extraction methods for in vivo trabecular bone measurements. *Comput Med Imaging Graph* 23:69-74
- [105] Lecouvet F, Vande Berg B, Maldague B, Michaux L, Laterre E, Michaux J, Ferrant A, Malghem J (1997a) Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part I. Distribution and appearance at MR imaging. *Radiology* 204:195-199
- [106] Lecouvet F, Malghem J, Michaux L, Michaux J, Lehmann F, Maldague B, Jamart J, Ferrant A, Vande Berg B (1997b) Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part II. Assessment of fracture risk with MR imaging of spinal bone marrow. *Radiology* 204:201-205
- [107] LeGeros RZ (1994) Biological and synthetic apatites. In: Brown PW, Constantz B (eds) *Hydroxyapatite and related materials*. CRC Press, Boca Raton, pp 3-28
- [108] Leidig-Bruckner G, Genant HK, Minne HW, Storm T, Thamsborg G, Bruckner T, Sauer P, Schilling T, Soerensen OH, Ziegler R (1994) Comparison of a semiquantitative and a quantitative method for assessing vertebral fractures in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 4:154-161
- [109] Leitha T, Staudenherz A, Korpan M, Fialka V (1996) Pattern recognition in five-phase bone scintigraphy: diagnostic patterns of reflex sympathetic dystrophy in adults. *Eur J Nucl Med* 23:256-262
- [110] Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK (2004) Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 183:949-958
- [111] Lespessailles E, Roux JP, Benhamou CL, Arlot ME, Eynard E, Harba R, Padonou C, Meunier P (1998) Fractal analysis of bone texture on os calcis radiographs compared with trabecular microarchitecture analyzed by histomorphometry. *Calcif Tissue Int* 63:121-125
- [112] Link T, Majumdar S, Konermann W, Meier N, Lin J, Newitt D, Ouyang X, Peters PE, Genant HK (1997) Texture analysis of direct magnification radiographs of vertebral specimens: correlation with bone mineral density and biomechanical properties. *Acad Radiol* 4:167-176
- [113] Link TM, Lin JC, Newitt D, Meier N, Waldt S, Majumdar S (1998) [Computer-assisted structure analysis of trabecular bone in the diagnosis of osteoporosis]. *Der Radiologe* 38:853-859
- [114] Mack PB, O'Brian AT, Smith JM, Bauman AW (1939) A method for estimating degree of mineralization of bones from tracings of roentgenograms. *Science* 89:467
- [115] Maggio D, Pacifici R, Cherubini A, Simonelli G, Luchetti M, Aisa MC, Cucinotta D, Adami S, Senin U (1997) Agerelated cortical bone loss at the metacarpal. *Calcif Tissue Int* 60:94-97
- [116] Majumdar S, Kothari M, Augat P, Newitt DC, Link TM, Lin JC, Lang T, Lu Y, Genant HK (1998) High-resolution magnetic resonance imaging: three-dimensional trabecular bone architecture and biomechanical properties. *Bone* 22:445-454
- [117] Majumdar S, Link TM, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane NE, Genant HK (1999) Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group. Osteoporosis Int* 10:231-239
- [118] Malich A, Boettcher J, Pfeil A, Sauner D, Heyne JP, Petrovitch A, Hansch A, Linss W, Kaiser WA (2004) The impact of technical conditions of X-ray imaging on reproducibility and precision of digital computer-assisted X-ray radio-grammetry (DXR). *Skeletal Radiol* 33:698-703
- [119] McAfee PC, Yuan HA, Fredrickson BE, Lubicky JP (1983) The value of computed tomography in

- thoracolumbar fractures. An analysis of one hundred consecutive cases and a new classification. *J Bone Joint Surg [Am]* 65:461-473
- [120] McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS, Fern ED, O'Rourke N, Vasikaran S, Kanis JA (1993) The assessment of vertebral deformity: a method for use in population studies and clinical trials. *Osteoporosis Int* 3:138-147
- [121] Meema HE (1991) Improved vertebral fracture threshold in postmenopausal osteoporosis by radiographic measurements: its usefulness in selection for preventative therapy. *J Bone Miner Res* 6:9-14
- [122] Meema liE, Meema S (1969) Cortical bone mineral density versus cortical thickness in the diagnosis of osteoporosis: a roentgenologic densitometric study. *J Am Geriat Soc* 17:120-141
- [123] Meema HE, Meema S (1972) Microradioscopic and morpho-metric findings in the hand bones with densitometric findings in the proximal radius in thyrotoxicosis and in renal osteodystrophy. *Investigative Radiol* 7:88
- [124] Meema S, Meema HE (1976) Menopausal bone loss and estrogen replacement. *Isr J Med Sci* 12:601-606
- [125] Meema liE, Meema S (1981) Radiogrammetry. In: Cohn SH (ed) *Non-invasive measurements of bone mass*. CRC Press, Boca Raton, pp 5-50
- [126] Meema HE, Meema S (1987) Postmenopausal osteoporosis: simple screening method for diagnosis before structural failure. *Radiology* 164:405-410
- [127] Meema liE, Meindok H (1992) Advantages of peripheral radiogrammetry over dual-photon absorptiometry of the spine in the assessment of prevalence of osteoporotic vertebral fractures in women. *J Bone Miner Res* 7:897-903
- [128] Melton III LJ, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL (1989) Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 129:1000-1011
- [129] Meunier PJ, Bressot C, Vignon E et al (1978) Radiological and histological evolution of postmenopausal osteoporosis treated with sodium fluoride-vitamin D-calcium. Preliminary results. In: Courvoisier B, Donath A, Baud CA (eds) *Fluoride and bone*. Hans Huber Publishers, Bern, 263-276
- [130] Millard J, Augat P, Link TM, Kothari M, Newitt DC, Genant HK, Majumdar S (1998) Power spectral analysis of vertebral trabecular bone structure from radiographs: orientation dependence and correlation with bone mineral density and mechanical properties. *Calcif Tissue Int* 63:482-489
- [131] Minch CM, Kruse RW (1998) Osteogenesis imperfecta: a review of basic science and diagnosis. *Orthopedics* 21:558-567
- [132] Minne HW, Leidig G, Wfister C, Siromachkostov L, Baldauf G, Bickel R, Sauer P, Lojen M, Ziegler R (1988) A newly developed spine deformity index (SDI) to quantitate vertebral crush fractures in patients with osteoporosis. *Bone Mineral* 3:335-349
- [133] Molpus WM, Pritchard RS, Walker CW, Fitzrandolph RL (1991) The radiographic spectrum of renal osteodystrophy. *Am Fam Physician* 43:151-158
- [134] Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P (1990) Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19:35-63
- [135] Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA (1997) Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood* 90:2127-2147
- [136] Murphey MD, Sartoris DJ, Quale JL, Pathria MN, Martin NL (1993) Musculoskeletal manifestations of chronic renal insufficiency. *Radiographics* 13:357-379
- [137] Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, Edelstein D, Walker RE, Lydick E, Epstein RS, Yates AJ (1997) Phalangeal bone density and hip fracture risk. *Arch Intern Med* 157:433-438
- [138] Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, Langlois JA, Orwoll ES (1998) Risk factors for hip fracture

- in white men: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Bone Miner Res* 13:918-924
- [139] National Osteoporosis Foundation (NOF) (2000) Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington DC
- [140] Nelson D, Peterson E, Tilley B, O'Fallon W, Chao E, Riggs BL, Kleerekoper M (1990) Measurement of vertebral area on spine X-rays in osteoporosis: reliability of digitizing techniques. *J Bone Miner Res* 5:707-716
- [141] Nelson-Piercy C (1998) Heparin-induced osteoporosis. *Scand J Rheumatol Suppl* 107:68-71
- [142] Nielsen VAH, Podenphant J, Martens S, Gotfredsen A, Riis BJ (1991) Precision in assessment of osteoporosis from spine radiographs. *Europ J Radiol* 13:11-14
- [143] Nordin BEC, Barnett E, MacGregor J, Nisbet J (1962) Lumbar spine densitometry. *Br Med J* 1:1793-1796
- [144] Norman ME (1996) Juvenile osteoporosis. In: Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic diseases and disorders of mineral metabolism*, 3rd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 275-278
- [145] Nuzzo V, Lupoli G, Esposito Del Puente A, Rampone E, Carpinelli A, Del Puente AE, Oriente P (1998) Bone mineral density in premenopausal women receiving levothyroxine suppressive therapy. *Gynecol Endocrinol* 12:333-337
- [146] Olmez N, Kaya T, Gunaydin R, Vidinli BD, Erdogan N, Memis A (2005) Intra- and interobserver variability of Kleerekoper's method in vertebral fracture assessment. *Clin Rheumatol* 24:215-218
- [147] Oyen WJ, Arntz IE, Claessens RM, Van der Meer JW, Corstens FH, Goris RJ (1993) Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain* 55:151-157
- [148] Palit G, Kerremans M, Gorissen J, Jacquemyn Y (2006) Transient bone marrow oedema of the femoral head in pregnancy - case report. *Clir Exp Obstet Gynecol* 133:244- 245
- [149] Peacock M, Turner CH, Liu G, Manatunga AK, Timmerman L, Johnston CC Jr (1995) Better discrimination of hip fracture using bone density, geometry and architecture. *Osteoporos Int* 5:167-173
- [150] Pitt MJ (1991) Rickets and osteomalacia are still around. *Radiol Clin North Am* 29:97-118
- [151] Pitt MJ (1995) Rickets and osteomalacia. In: Resnick D (ed) *Diagnosis of bone and joint disorders*, 3rd edn. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 1885-1922
- [152] Plato CC, Purifoy FE (1982) Age, sex and bilateral variability in cortical bone loss and measurements of the second metacarpal. *Growth* 46:100-112
- [153] Rea JA, Chen MB, Li J, Blake GM, Steiger P, Genant HK, Fogelman I (2000) Morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent vertebral deformity identification. *J Bone Miner Res* 15:564-574
- [154] Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A (1999) Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 28:287-304
- [155] Resnick D (1981) The "rugger jersey" vertebral body. *Arthritis Rheum* 24:1191-1194
- [156] Resnick D (1995a) Hemoglobinopathies and other anemias. In: Resnick D (ed) *Diagnosis of bone and joint disorders*, 3rd edn. WB Saunders Company, Philadelphia, pp 2107-2146
- [157] Resnick D (1995b) Plasma cell dyscrasias and dysgamma-globulinemias. In: Resnick D (ed) *Diagnosis of bone and joint disorders*, 3rd edn. WB Saunders Company, Philadelphia, pp 2147-2189
- [158] Resnick D, Niwayama G (1995a) Parathyroid disorders and renal osteodystrophy. In: Resnick D (ed) *Diagnosis of bone and joint disorders*, 3rd edn. WB Saunders, Philadelphia, pp 2012-2075
- [159] Resnick D, Niwayama G (1995b) Osteoporosis. In: Resnick D (ed) *Diagnosis of bone and joint disorders*, 3rd edn. WB Saunders Company, Philadelphia, pp 1783-1853
- [160] Richardson ML, Pozzi-Mucelli RS, Kanter AS, Kolb FO, Ettinger B, Genant HK (1986) Bone mineral changes in primary hyperparathyroidism. *Skeletal Radiol* 15:85-95
- [161] Rico H, Hernandez ER (1989) Bone radiogrametry: caliper versus magnifying glass. *Calcif Tissue Int*

45:285-287

- [162] Riggs BL, Melton LJ (1983) Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med* 75:899-901
- [163] Rosenberg AE (1991) The pathology of metabolic bone disease. *Radiol Clin North Am* 29:19-35
- [164] Rosenthal DI, Gregg GA, Slovik DM, Neer RM (1987) A comparison of quantitative computed tomography to four techniques of upper extremity bone mass measurement. In: Genant HK (ed) *Osteoporosis Update 1987*. Radiology Research and Education Foundation, San Francisco, pp 87-93
- [165] Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD (1991) Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 114:919-923
- [166] Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD (1993a) Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporosis Int* 3:120-126
- [167] Ross PD, Yhee YK, He Y-F, Davis JW, Kamimoto C, Epstein RS, Wasnich RD (1993b) A new method for vertebral fracture diagnosis. *J Bone Miner Res* 8:167-174
- [168] Ross PD, Huang C, Davis JW, Imose K, Yates J, Vogel J, Wasnich RD (1995) Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound. *Bone* 16:325-332
- [169] Rupp WM, McCarthy HB, Rohde TD, Blackshear PJ, Goldenberg FJ, Buchwald H (1982) Risk of osteoporosis in patients treated with long-term intravenous heparin therapy. *Curt Surg* 39:419-422
- [170] Sackler Jp, Liu L (1973) Heparin-induced osteoporosis. *Br J Radiol* 46:548-550
- [171] Saito JK, Davis JW, Wasnich RD, Ross PD (1995) Users of low-dose glucocorticoids have increased bone loss rates: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 57:115-119
- [172] Sarangi PP, Ward AJ, Smith EJ, Staddon GE, Atkins RM (1993) Algodystrophy and osteoporosis after tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 75:450-452
- [173] Sauer P, Leidig G, Minne HW, Duckeck G, Schwarz W, Siromachkostov L, Ziegler R (1991) Spine deformity index (SDI) versus other objective procedures of vertebral fracture identification in patients with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 6:227-238
- [174] Saville PD (1967) A quantitative approach to simple radiographic diagnosis of osteoporosis: its application to the osteoporosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 10:416-422
- [175] Schwartz EN, Steinberg D (2005) Detection of vertebral fractures. *Curr Osteoporos Rep* 3:126-135
- [176] Schwartzman RJ, McLellan TL (1987) Reflex sympathetic dystrophy: a review. *Arch Neurol* 44:555-561
- [177] Seeman E, Szmukler GI, Formica C, Tsalamandris C, Mestrovic R (1992) Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise. *J Bone Miner Res* 7:1467-1474
- [178] Shaughnessy SG, Hirsh J, Bhandari M, Muir JM, Young E, Weitz JI (1999) A histomorphometric evaluation of heparin-induced bone loss after discontinuation of heparin treatment in rats. *Blood* 93:1231-1236
- [179] Singh YM, Nagrath AR, Maini PS (1970) Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg* 52-A:457-467
- [180] Singh YM, Riggs BL, Beabout JW, Jowsey J (1972) Femoral trabecular-pattern index for evaluation of spinal osteoporosis. *Ann Int Med* 77:63-67
- [181] Smith R (1995) Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *Br J Rheumatol* 34:68-77
- [182] Smith RW, Eyles WR, Mellinger RC (1960) On the incidence of senile osteoporosis. *Ann Int Med* 52:773-781

- [183] Smith R, Stevenson JC, Winearls CG, Woods CG, Wordsworth BP (1985) Osteoporosis of pregnancy. *Lancet* 1:1178-1180
- [184] Smith-Bindman R, Cummings SR, Steiger P, Genant HK (1991) A comparison of morphometric definitions of vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 6:25-34
- [185] Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD (1993) Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid* 3:17-23
- [186] Spencer NE, Steiger P, Cummings SR, Genant HK (1990) Placement for points for digitizing spine films. *J Bone Miner Res* 5[Suppl 2]:S247
- [187] Stabler A, Baur A, Bartl R, Munker R, Lamerz R, Reiser MF (1996) Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MR imaging of multiple myeloma: assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates. *AJR Am J Roentgenol* 167:1029-1036
- [188] Steiger P, Weiss H, Stein JA (1993) Morphometric X-ray absorptiometry of the spine: a new method to assess vertebral osteoporosis. In: Christiansen C, Riis B (eds) *Proceedings of the 4th International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference, 1993, Hong Kong*, p 292
- [189] Steiger P, Cummings SR, Genant HK, Weiss H (1994) Morphometric X-ray absorptiometry of the spine: correlation in vivo with morphometric radiography. *Osteoporosis Int* 4:238-244
- [190] Stein I (1937) The evaluation of bone density in the roentgenogram by the use of an ivory wedge. *AJR Am J Roentgenol* 37:678-682
- [191] Steinbach HL, Kolb FO, Gilfillan R (1954) A mechanism of the production of pseudofractures in osteomalacia (Milkman's syndrome). *Radiology* 62:388
- [192] Steinbach HL, Gordan GS, Eisenberg E, Carne JT, Silverman S, Goldman L (1961) Primary hyperparathyroidism: a correlation of roentgen, clinical, and pathologic features. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 86:239-243
- [193] Steven GD (1947) "Standard bone". A description of radiographic technique. *Ann Rheum Dis* 6:184-185
- [194] Sudeck P (1901) Über die akute (reflectorische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Verletzungen an den Extremitäten und ihre klinischen Erscheinungen. *RöFo* 5:277
- [195] Sundaram M (1989) Renal osteodystrophy. *Skeletal Radiol* 18:415-426
- [196] Takada M, Engelke K, Hagiwara S, Grampp S, Jergas M, Gltier CC, Genant HK (1997) Assessment of osteoporosis: comparison of radiographic absorptiometry of the phalanges and dual X-ray absorptiometry of the radius and the lumbar spine. *Radiology* 202:759-763
- [197] Tehranzadeh J, Tao C (2004) Advances in MR imaging of vertebral collapse. *Semin Ultrasound CT MR* 25:440-460
- [198] Todorovic Tirnanic M, Obradovic V, Han R, Goldner B, Stankovic D, Sekulic D, Lazic T, Djordjevic B (1995) Diagnostic approach to reflex sympathetic dystrophy after fracture: radiography or bone scintigraphy? *Eur J Nucl Med* 22:1187-1193
- [199] Toh SH, Claunch BC, Brown PH (1985) Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. *Arch Intern Med* 145:883-886
- [200] Toledo VA, Jergas M (2006) Age-related changes in cortical bone mass: data from a German female cohort. *Eur Radiol* 16:811-817
- [201] Trepman E, King TV (1992) Transient osteoporosis of the hip misdiagnosed as osteonecrosis on magnetic resonance imaging. *Orthop Rev* 21:1089-1091, 1094-1098
- [202] Trouerbach WT, Birkenhäger JC, Collette BJA, Drogendijk AC, Schmitz PIM, Zwamborn AW (1987) A study on the phalanx bone mineral content in 273 normal pre-and post-menopausal females (transverse study of age-dependent bone loss). *Bone Miner* 3:53-62

- [203] Trouerbach WT, Vecht-Hart CM, Collette HJA, Slooter GD, Zwamborn AW, Schmitz PIM (1993) Cross-sectional and longitudinal study of age-related phalangeal bone loss in adult females. *J Bone Miner Res* 8:685-691
- [204] Urist MR (1960) Observations bearing on the problem of osteoporosis. In: Rodahl K, Nicholson JT, Brown EM Jr (eds) *Bone as a tissue*. McGraw-Hill, New York, pp 18-45
- [205] van Rijn RR, Grootfaam DS, Lequin MH, Boot AM, van Beek RD, Hop WC, van Kuijk C (2004) Digital radiogrammetry of the hand in a pediatric and adolescent Dutch Caucasian population: normative data and measurements in children with inflammatory bowel disease and juvenile chronic arthritis. *Calcif Tissue Int* 74:342-350
- [206] van Rijn RR, Boot A, Wittenberg R, van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Lequin MH, de MuinckKeizer-Schrama SM, Van Kuijk C (2006) Direct X-ray radiogrammetry versus dual-energy X-ray absorptiometry: assessment of bone density in children treated for acute lymphoblastic leukaemia and growth hormone deficiency. *Pediatr Radiol* 36:227-232
- [207] Versluis RGJA, Petri H, Vismans FJFE, van de Ven CM, Springer MP, Papapoulos SE (2000) The relationship between phalangeal bone density and vertebral deformities. *Calcif Tissue Int* 66:1-4
- [208] Virtama P (1960) Uneven distribution of bone mineral and covering effect of non-mineralized tissue as reasons for impaired detectability of bone density from roentgenograms. *Ann Med Int Fenn* 49:57-65
- [209] Walenga JM, Bick RL (1998) Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other side-effects of heparin therapy. *Med Clin North Am* 82:635-658
- [210] Wu CY, Li J, Jergas M, Genant HK (1995) Comparison of semiquantitative and quantitative techniques for the assessment of prevalent and incident vertebral fractures. *Osteoporosis Int* 5:354-370
- [211] Wu C, van Kuijk C, Li J, Jiang Y, Chan M, Countryman P, Genant HK (2000) Comparison of digitized images with original radiography for semiquantitative assessment of osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 11:25-30
- [212] Zions LE, Nash JP, Rude R, Ross T, Stott NS (1995) Bone mineral density in children with mild osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 77:143-147



双能 X 线吸收检测法

第一节 概述

骨质疏松症是最常见的代谢性骨病。特征性表现是骨量减少、骨的结构改变以及由于轻微或无创伤所致骨折（轻微创伤所致骨折，或功能不全型骨折）为临床结局。这些骨折好发于富含骨小梁的部位：手腕、脊柱和髌部，其中髌部骨折发病率和病死率最高。但是所有的骨质疏松性骨折都会使患者遭受疼痛，一般会对医疗卫生系统和整个社会产生巨大的社会经济影响。在西方，50岁以上的人群中，有1/2的女性和1/5的男性在他们的一生中会遭受一次骨折（Van Staa, 2001年）。在过去20年里，骨质疏松症的流行病学、病理生理学知识和治疗有了长足进展（Sambrook和Cooper, 2006年）。这些治疗措施使骨密度增加了5%~12%，更为重要的是，降低了未来发生骨折的风险（降低了30%~70%）（Royal College of Physicians 1999年, 2000年; Meunier, 2001年; Compston 2005; Poole和Compston, 2006年; Keen, 2007年）。治疗包括二磷酸盐化合物（依替膦酸盐, 胺丁羟膦酸盐, 利塞膦酸盐, 伊班膦酸盐, 唑来膦酸盐），选择性雌激素受体调节药（SERMs），雷尼酸锶和合成甲状旁腺激素，以及保证充足的钙和维生素D的摄取（Prince, 2007年）。这些进展已使得准确判断患者患有骨质疏松症的风险更有意义，进而在骨折之前采取这些措施。

当存在多发骨折时，或者存在典型的骨质疏松结构变化（骨密度和骨小梁数量减少，骨皮质变薄，椎体出现明显的垂直骨小梁），影像学就可以明确诊断为骨质疏松症（Quek和Peh, 2002年; Adams, 2008年）。然而，通过X线片判断骨密度是不准确的，因为在技术方面会因体格大小、曝光量、校正参数而影响骨骼出现的比度。虽然患者是否会骨折取决于多种因素（年龄、摔倒的机会、自身情况以及对于跌倒时的反应），但骨骼强度的60%~70%以及决定是否发生骨折都与骨密度（BMD）相关（Blake等, 2006a年; Engelke和Gluer, 2006年）。这些因素导致选择可行的、精确的、具有可重复性的测量骨密度的方法非常重要，原因如下。

1. 诊断骨质疏松症。
2. 预测骨折发生风险。
3. 决定治疗措施。

4. 监测疗效或者随时间而来的变化。

这些也是骨密度检查的诊断和处理原则。

骨骼的骨盐含量的定量测量开始于1963年,利用单光子吸收测定法(SPA)进行外周骨骨密度测量(Cameron和Sorenson,1963年)。应用中心骨(腰椎和股骨近端)时,双光子源(DPA)需要校正,因为重叠有软组织(Dunn等,1980年)。这类技术使用放射性核素源产生光子;这些核素源会衰变,需要经常替换,并且扫描需要很长一段时间(15~30min),因为光子流量很低。因此,患者在扫描时可能会动,致使图像质量很差;这几种原因限制了可重复性(准确性)。

然而,通过这些方法收集了很多非常有用的临床数据。在20世纪80年代中期,这类扫描仪的放射性核素源被低剂量的X线球管替代。这类扫描仪有更高的光子流量,因此可以允许快速扫描(10~15min),并且提高了空间分辨率(更好的图像质量)(Kelly等,1980年;Cullum等,1989年)。这随即就衍生出单能或双能X线吸收测量法(SXA,DXA),它们具有更高的精确度,分别用于测量外周和中心骨骼。

第二节 技术方面

20世纪80年代后期,第一台DXA扫描仪问世,现在DXA是骨密度测量仪器中使用最广泛的仪器(Faulkner等,1991年;Grampp等,1993年;Peei和Eastell,1993年;Blake和Fogelman,2007a),尽管在不同国家可用性变化很大(European Communities/European Foundation for Osteoporosis,1998年)。双能X线束需要校正骨密度测定因为有软组织重叠,这些X线束是由很多不同公司生产的机器产生(Blake和Fogelman,1997年;Adams,1998年)。使用的能量选择应使待检测骨骼中矿化组织和软组织明显区分开来。由Hologic公司生产的扫描仪使用能量转换系统,X线管球电压可以快速的从70kVp转换到140kVp,每秒转换60次。通常由于X线球管产生的多色光束引起的光束变硬的问题(在定量应用时),可以通过同步校准以及用参照骨与软组织等同的磁盘来校正,从而进行克服,这种磁盘与X线脉冲同步旋转。由General Electric/Lunar公司、Norl和Medical Systems公司和Sophia公司生产的扫描仪,使用直流电X线源结合稀土元素滤波器,这种滤波器具有吸收特定能量的特性,这种特性是由于元素的电子结构的K边效应。K边效应滤波器可以把X线分布分成两个独立的部分:高能光子和低能光子部分(70keV和40keV用铈,45keV和80keV用钐滤波器)(Blake等,1999年)。如果使用单能光子束(仅适用于外周骨骼部位),检测部位要放入水中进行校正,因为有软组织重叠。

一、技术的发展

早期的DXA扫描仪使用一束X线束和一个单一探测器,并且以直线型的扫描通过待查部位。每个部位扫描时间为10~15min,对于体格较大患者全身扫描总共需要30~40min。DXA的技术进展主要发生于最近几年(Genant等,1996年;Blake等,1999年;Fogelman和Blake,2005年;Engelke和Gluer,2006年)。这些进展包括扇形束X线源和一排探测器

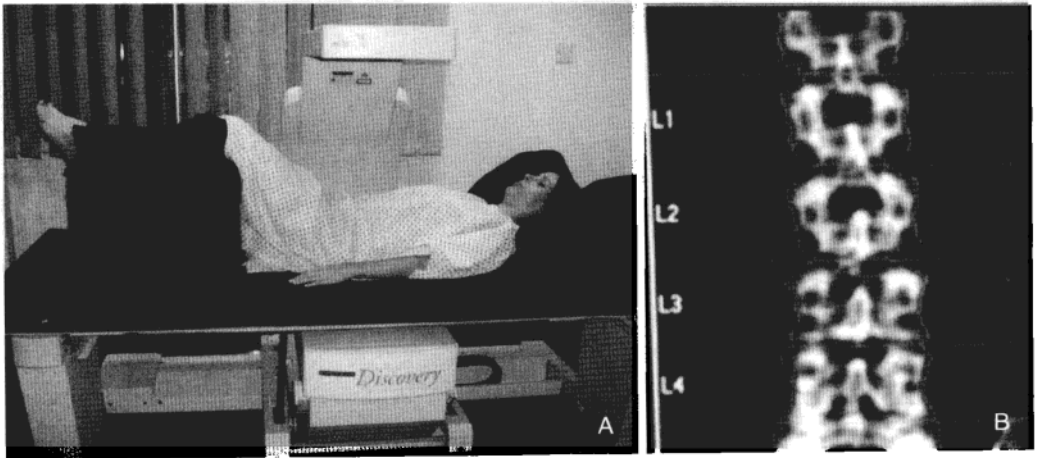


图 7-1 腰椎的 DXA

A. 患者以后前位 (PA—X 线源在桌子下面, 探测器在扫面臂里) 躺在 DXA 扫描仪 (带有 C 形臂) 上扫描腰椎 (L₁-L₄)。下肢屈髋屈膝, 以休息位放在塑料垫上, 消除腰椎生理曲度; B. 正常腰椎 L₁-L₄ 的 DXA。提供每个椎体的骨盐含量 (g) 和面积 (cm²) 值。每个椎体的结果通常表达呈一个平面的密度 (BMD_a; g/cm²)。为了解释必须有一个适当的种族和性别匹配参考数据库可以利用 (通常由扫描仪的生产厂家提供) 并以标准差 (SD) 表示, 这个标准差来自每个峰值骨量的平均值 (T 值) 或年龄匹配的 BMD a (Z 值)

的应用 (图 7-1)。这可以进行快速扫描 (每个部位约 1 min; 全身扫描时间相同), 并且提高了图像质量和空间分辨率 (Eiken 等, 1994 年)。DPA 的空间分辨率是 3 mm; 早期的 DXA 扫描仪的分辨率约为 1 mm; 第三代 DXA 扫描仪的分辨率是 0.5 mm (Kastl 等, 2002 年)。使用扇形扫描仪在水平面上会有放大效应 (约 7%), 而在头尾面上没有放大。这种放大效应并不影响骨密度 (BMD), 但是骨盐含量 (BMC)、骨面积和髌部几何参数有很大的不同。这可以通过两次与 X 线球管不同距离的扫描进行校正 (Griffiths 等, 1997 年)。有些扫描仪有 C 形臂, 这样就可以进行侧位的 BMD 扫描, 患者仍可保持仰卧, 而不必改变成侧卧位。后者在临床应用中并不经常, 因为重新摆位需要增加额外的时间。侧位扫描能够看到胸椎和腰椎。根据上述内容, 就可以评估椎体的骨折 (Rea 等, 1998 年, 2000 年, 2001 年; Genant 等, 2000 年; Ferrar 等, 2003 年; 2005 年; Link 等, 2005 年; Vokes 等, 2006 年)。

二、检查部位和 DXA 的检查方法

DXA 可以应用到骨质疏松性骨折发生的骨骼部位, 中心骨骼里包括腰椎 (L₁ ~ L₄) (图 7-1)、股骨近端 (全髌, 股骨颈, 转子和 Ward 区) (图 7-2)。DXA 也能用于外周骨骼 (前臂和跟骨), 要么使用全轮廓, 要么使用专门的外周 DXA 扫描仪 (图 7-3)。腰椎、股骨颈和全髌的中心 DXA 测量是当今临床根据骨密度测量诊断骨质疏松症的金标准 (图 7-1 和图 7-2)。

DXA 给出的测量值是骨盐含量 (g) 和骨面积 (BA)。X 线的衰减值换算成骨矿含量 (BMC, 单位是 g); 骨面积 (BA, 单位是 cm²) 是计算骨边缘内的像素总和; 软件会探测骨边缘。平面骨密度 (BMD_a, 单位是 g/cm²) 是通过公式 BMC/BA 计算出来的 (Blake 等, 1999 年; Engelke 和 Gluer, 2006 年)。因为 DXA 图像是三位实物的二维图像, 这是

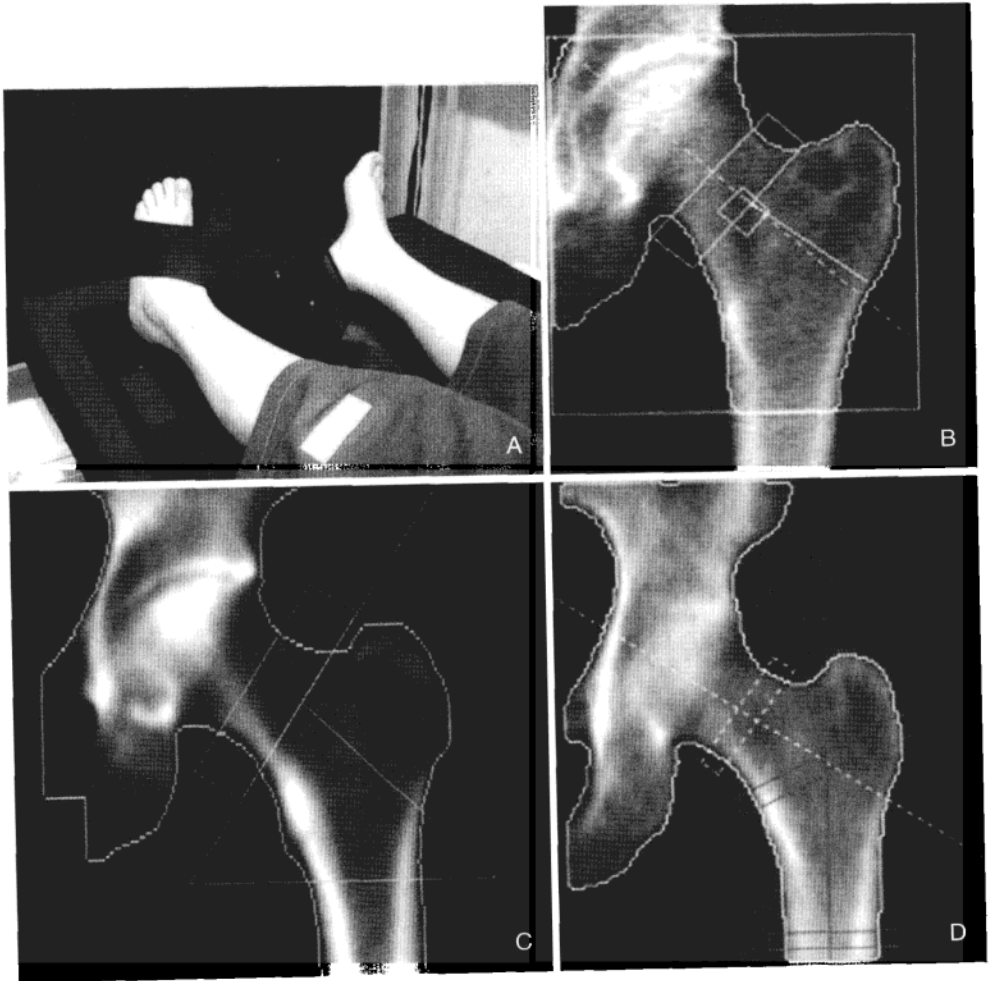


图 7-2 左髋的 DXA

A. 腿的位置放好，足稍内旋轻轻固定在生产厂家提供的定位器上。这会使前倾的股骨颈与桌子平行，从而避免股骨颈的缩短（不能明显的看到小转子）；B、C. 位置放正的髋部分别在 Hologic (B) 及 General Electric Lunar (C) 扫描仪扫描得出的 DXA 图像，注意扫描仪之间分析的区域不完全一样。尽管平面的骨密度 (g/cm^2) 可以在很多不同部位得出（股骨颈，长方形盒子，Ward 区，小盒子，转子和全髋），但是对于临床诊断骨质疏松症（WHO 标准 T 值 < -2.5 ）会用股骨颈和全髋。因为 BMD_t 的变化，全髋是最佳测量部位，只要在这个部位的测量很精确 ($CV = 1\%$)。平行与股骨颈边缘并在两边边缘之间的直线，这条直线与骨性骨盆内侧缘的交点到与股骨外侧缘的交点，这两点之间的长度就是髋部的形态学测量 [髋轴长度 (HAL)]。这个长度变长，提示有髋部骨折。这个测量在一些扇形束 DXA 中可能会被放大；D. 髋关节强度分析 (HAS) 就是对于股骨颈、转子和股骨近端（长方形盒子）的骨量分布进行数学推论

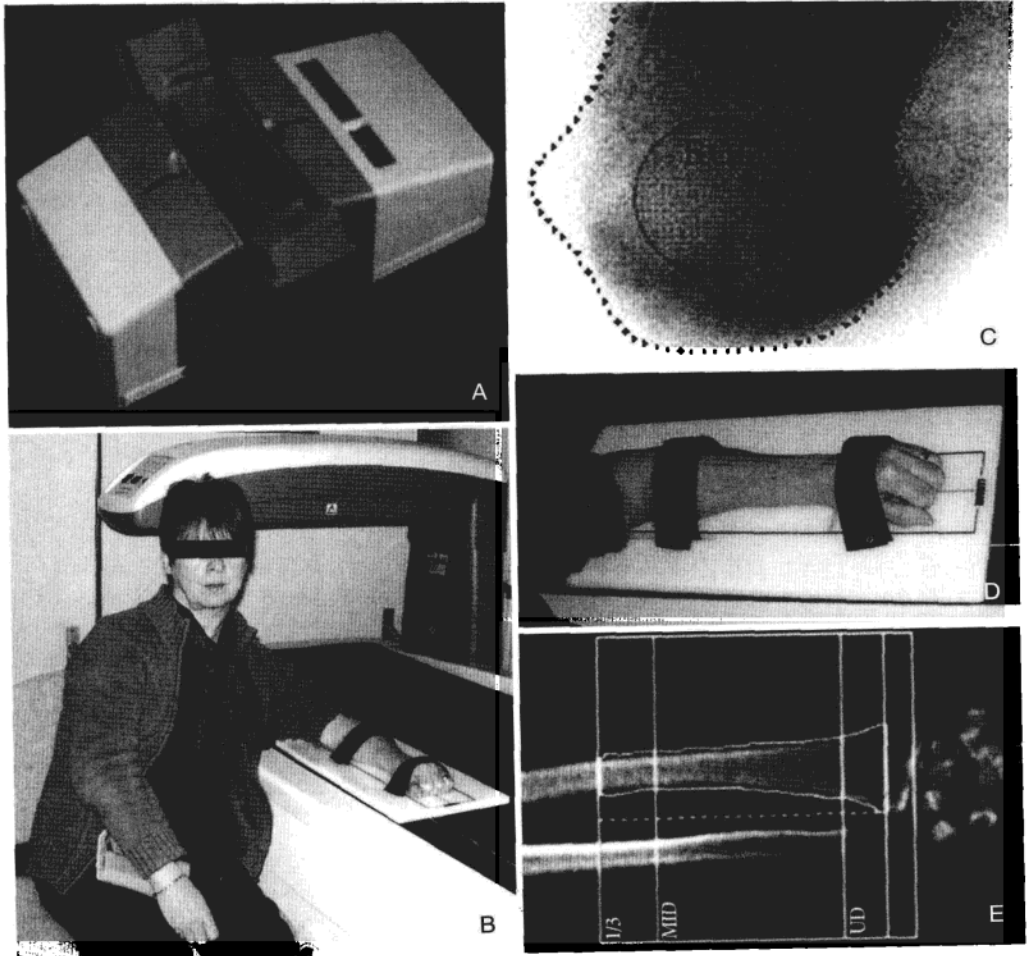


图7-3 外周骨的DXA

A. 小型DXA扫描仪已经应用于外周解剖部位,如跟骨(和前臂),它们比中心骨DXA扫描仪价格便宜,因而具有在社区使用的潜能,而不仅仅局限于医院里使用;B. 跟骨的DXA,测量的感兴趣区(ROI)已被标明。跟骨主要是小量骨(达95%),在老年人中,比脊柱DXA更适合于预测髌部骨折,老年人中伪影(退行性和骨肥厚性的脊柱疾病)会混淆中心骨的DXA。世界卫生组织对于骨质疏松症的定义(T 值 < -2.5)并不适用于这些部位;C. 外周骨的检查可以在中心骨的DXA扫描仪上进行;D. 非惯用手的前臂放于扫描仪生产商提供的平板上;E. 不同生产厂家生产的扫描仪检查的部位及其名称会有差别,但是基本上是远端[如图所示MID(中央区),主要是皮质骨,最精确的测量, $CV = 1\%$]和在最远端的部位(主要是骨小梁,较低的精确度, $CV = 2.5\%$)。这种外周骨皮质测量特别适用于患有甲状旁腺亢进症的患者(原发性或继发性),也可以用于由于患者过大或过重不能做中心骨DXA者。世界卫生组织对于骨质疏松症的定义(T 值 < -2.5)仅适用于中心区(远端)部位

平面性的密度而非真正意义上的体积密度；单一的后前位（PA）投照不能得出骨骼的厚度。这就导致了DXA的限制，因为这项检查依赖于部位的实际大小。尤其在儿童这是一个问题，因为儿童在生长过程中骨骼的大小和形状变化很大，特别是在青春期，还有在那些由于某些疾病导致身材矮小或骨骼细小的患者这也是个问题。

使用合适的软件，就可以进行全身的扫描，进而得出全身和局部骨矿含量（BMC，单位g）以及全身和局部组成成分[瘦的（肌肉）和脂肪含量]（图7-4）（Pietrobelli等，1996年，Tohill和Hannan，2000年，Kim等，2006年）。

三、精确度与准确度

1. 精确度 评价一个骨密度检查方法的可重复性，通常用变异系数（CV）或者标准CV，后者考虑了特殊方法的测量范围（Gluer等，1995年）。从临床实用性来讲，需要达到理想的精确度，即 $CV = 1\%$ ，可能达到 3% 更好。全髌和腰椎的精确度接近 1% ；对于股骨颈和转子 $CV = 2.5\%$ ，对于Ward区 $CV = 2.5\% \sim 5\%$ 。在外周部位，如前臂远端，精确度达 1% ，前臂最远端为 2.5% ，跟

骨为 1.4% （Sievanen等，1992年；Grampp等，1993年；Pacheco等，2002年）。因而在临床诊断中（对比或研究）一般会选用腰椎（ L_1-L_4 ）、股骨颈和全髌（Kanis和Gluer，2000年），如果怀疑有甲状旁腺功能亢进症（原发或继发），应该测量前臂，因为在这个部位的骨皮质最先丢失。测量精确度可以用模拟物、正常个体或骨质疏松症患者。使用模拟物，精确度最好，骨质疏松症患者没有正常人群好，这是因为在前者人群中摆位存在一定问题。精确度可以通过对同一个体从新摆位后重复（通常最小次数为10，但是最好为30名个体或患者）测量BMD计算出来。每个骨密度室应该都计算他们自己的精确度。精确度的测量最好使用选择最少数目的、专业的、有热情的、受过良好培训的技术员，让很多在不同部门轮转的人员进行骨密度测量是不明智的。

2. 准确度 是测量仪测得的骨密度与骨骼真实钙盐含量（灰重）的接近程度。DXA的准确度在 $3\% \sim 8\%$ 。错误与骨髓脂肪和DXA以软组织为参照相关。

3. 敏感度 是检查区分患者有没有骨折的能力和测量随时间、治疗所带来的变化的能力。有明显统计学意义的骨密度变化是按照在某个部位测量时测量方法精度的2.77倍计算出来的。每年骨密度的变化通常都比较小，甚至在绝经后妇女的早期阶段，此时骨质丢失最大，每年

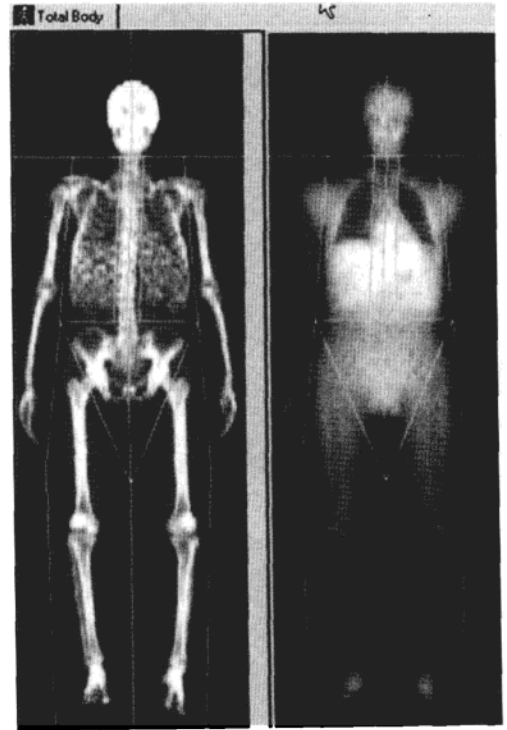


图7-4 在扇形束扫描仪上全身DXA需要1min的时间,可以获得全身和局部的骨骼(左图)(BMC,单位g; BMD_a ,单位 g/cm^2)和身体组分(肌肉和脂肪含量)(右图)的信息

骨密度减少也只在1%~2%。因此,对患者随访骨密度时,使2次测量时间间隔足够长是非常重要的,通常在18~24个月。

患者是否发生骨折除取决于骨密度外,还有多种因素(年龄,是否会跌倒,跌倒的情况以及患者对跌倒的反应),所以骨密度测量方法不可能完全区分是否会发生骨折。然而,DXA骨密度越低,患者发生骨折的风险也就越高(Melton等,1993年;Kroger等,1995年;Marshall等,1996年;deLaet等,1998年;Schott等,1998年)。

四、相关性

DXA给出的是整个骨骼(骨皮质和骨小梁)平面骨密度(g/cm^2)。在不同部位,骨皮质/骨小梁比值差异较大。

1. 50/50, 后前位的腰椎。
2. 10/90, 侧位的腰椎扫描。
3. 60/40, 全髋。
4. 80/20, 全身。
5. 5/95, 跟骨。
6. 95/5, 桡骨远端。
7. 40/60, 桡骨最远端(取决于感兴趣区的位置)。

由于在不同部位的骨骼具有不同的组成成分和变化率,对于同一患者不同部位的测量不会得出相同的结果就不足为奇了(Eastell等,1989年)。同一患者的骨密度测量间的相关性在 $r = 0.4 \sim 0.9$;所以根据一个部位测得的骨密度值预测用DXA或其他骨密度测量方法测量同一个患者的另一部位的骨密度结果是不太可能的(Grampp等,1997年)。在研究领域,在不同部位的骨密度测量值和通过不同测量方法(DXA, QCT, QUS)测得的结果可以相互补充。

五、放射剂量

这种定量光子吸收测量方法应用很低的放射剂量,与自然条件下的放射剂量相近(每年 $2400 \mu\text{Sv}$; 大约每天 $7 \mu\text{Sv}$) (Kalender, 1992年; Huda和Morin, 1996年; Blake等, 2006年), 见表7-1。第一代束状扫描仪扫描每个部位的剂量是 $1 \mu\text{Sv}$, 但是对于绝经前的妇女髋部扫描可以达到 $7 \mu\text{Sv}$, 因为卵巢可能被包括在扫描野内。这个剂量比扇形扫描仪的剂量(一般为 $3 \sim 6 \mu\text{Sv}$)稍高, 但是使用某些扫描仪(Lunar Expert—已停产)可能达到 $62 \mu\text{Sv}$ (Eiken等, 1994年; Njeh等, 1996年)。扫描前臂和跟骨的放射性剂量很低(分别为 $0.5 \mu\text{Sv}$ 和 $0.3 \mu\text{Sv}$)。这种DXA剂量一般比一张X线胸片剂量的 $1/10$ 还低, 比其他诊断骨质疏松症的放射性检查所用的剂量也低得多(如侧位脊柱X线片每次为 $700 \sim 2000 \mu\text{Sv}$, 取决于患者的体格和暴露因素)。通过侧位椎体评估(LVA™)或者即时椎体评估(LVA™)使用DXA设备评估脊柱椎体骨折情况比传统的低剂量放射检查更有优势($1/100$, $12 \mu\text{Sv}$, 后前位和侧位单能图像, $42 \mu\text{Sv}$ 双能图像)。

表 7-1 DXA 的放射剂量和一些对照研究

检查	部位	EDE (uSv)	NBR	FC
DXA	脊柱	2.4-4	13 h	< 数百万分之一
	股骨	2.4-5.4	20 h	< 数百万分之一
	全身	0.01-3.4	11 h	< 数百万分之一
椎体评估	脊柱			
	单能	12	2 d	百万分之一
	双能	42	6 d	百万分之一
X线片	手	< 1	< 1 h	< 数百万分之一
	胸	20	3 d	百万分之一
	腰椎	700~1 000	7个月	二十万分之一
英国和美国的返程飞行		80	12 d	
本底辐射		每天7~20 (每年 2 400~7 300)		

第三节 适应证

关于骨密度测量的合理应用有很多争议，特别是在绝经期妇女中的应用 (Melton 等, 1990 年)，还没有这个计划的成本效益评估 (Tostestan 等, 1990 年)。然而，有一点共识：中心骨的 DXA 骨密度测量是评估骨折风险以及用骨密度的形式做出骨质疏松症诊断的金标准的检查方法 (Peci 和 Eastell, 1993 年; Compston 等, 1995 年; Kanis 等, 1997 年; Blake 和 Fogelman, 2007a)。骨密度检查有很高的特异性，但是敏感性较低。选择合适的患者做骨密度检查是基于发现病例策略：选择那些有过脆性骨折（低创伤）或其他强烈的危险因素病例 (表 7-2) (Royal College of physicians, 1999 年)，可能有不同的这类推荐指南。

表 7-2 提示需要进行骨密度检查的因素

<p>存在高度危险因素</p> <p>雌激素 (丙酸睾丸甾酮) 缺乏</p> <p>停经年龄过早, < 45岁</p> <p>过长的继发性闭经 (>1 年)</p> <p>原发性性腺功能减退</p> <p>糖皮质激素治疗 (氢化泼尼松 >7.5 mg/d, >3 个月)</p> <p>低体重指数 (< 19 kg/m²)</p> <p>年龄 (女性为 65 岁以上, 男性为 70 岁以上)</p>	<p>双亲的髌部骨折史</p> <p>已知的可以继发骨质疏松症的疾病 (如类风湿关节炎, 腹部疾病, 甲状旁腺功能亢进症, 库欣综合征等)</p> <p>骨量减少和 (或) 椎体骨折的影像学证据</p> <p>成人的轻微创伤性骨折史, 特别是在髌部、腕部和脊柱</p> <p>变矮, 胸椎后凸畸形 (在影像学确诊骨折后)</p> <p>监测治疗的反应</p>
--	---

第四节 体位、伪影和误差

一、患者体位

患者进行腰椎检查时，仰卧在扫描床上，双下肢屈髋屈膝，小腿安放于正方形垫子上（图 7-1）。这样可以去除腰椎的生理曲度，腰椎可以平放于扫描床上。扫描股骨近端时，腿部内旋轻轻固定在生产厂家提供的定位器上（图 7-2）。这会确保股骨颈与桌面平行，避免股骨颈的缩短导致骨密度的假增高（在减少区有同样多的钙盐含量），股骨的不良位置会导致股骨颈的 BMD 误差在 0.95% ~ 4.5%（Wilson 等，1991 年；Goh 等，1995 年）。在全身 DXA 扫描中，技术员应该确保身体的所有部位包括胳膊和手都在扫描床上的标志线以内。

扫描前臂时，手掌向下，手臂和手平直的放在扫描床上（图 7-3）。在某些小的外周骨扫描仪里，前臂以水平位扫描，手垂直的握住一根短棒，从而保证体位的可重复性。常常扫描非惯用手前臂，除非有禁忌证（例如已骨折等）时，才扫描惯用手。测量跟骨时，应将足如同设备的说明书指导的那样放正。

二、伪影

在 DXA 测量中，图像伪影会导致错误，在腰椎扫描中最为常见，特别是在老年人群。所有在 X 线束路径上的钙盐都会影响测量的骨密度。如果存在带有骨赘的椎间盘退变性疾病和带有小关节骨质增生或椎体骨折（骨量减少的椎体含有在骨折之前等量的骨矿含量）的骨性关节炎时，BMD 就会出现假增高。其他一些病因也会引起 DXA 测量的 BMD 假增高或减低（表 7-3 和图 7-5）。因此仔细查找 DXA 图像里的伪影非常重要。在分析时应该排除伪影影响非常严重的椎体。脊柱的节段异常是非常常见的（16.5%），可能会导致识别错椎体。雷尼酸锶是一种相对较新的口服治疗骨质疏松症的药物，与其他药物（如双磷酸盐药物）相比，它能极

表 7-3 DXA 伪影引起的 BMD 的错误估计

伪影引起的 BMD 过高估计	伪影引起的 BMD 过低估计
脊柱退行性变和骨质增生（骨赘）	椎板切除术
椎体骨折	溶骨性转移
其他部位的钙化（淋巴结、动脉钙化）	低体重
成骨性转移	
椎体血管瘤	
强直性脊柱炎	
重叠有金属（脐戒、手术棒或外科盘、碘苯酯）	
股骨颈位置不正（没有充分内旋）	
超体重	
雷尼酸锶的治疗	
椎体成形术/脊柱后凸成形术	

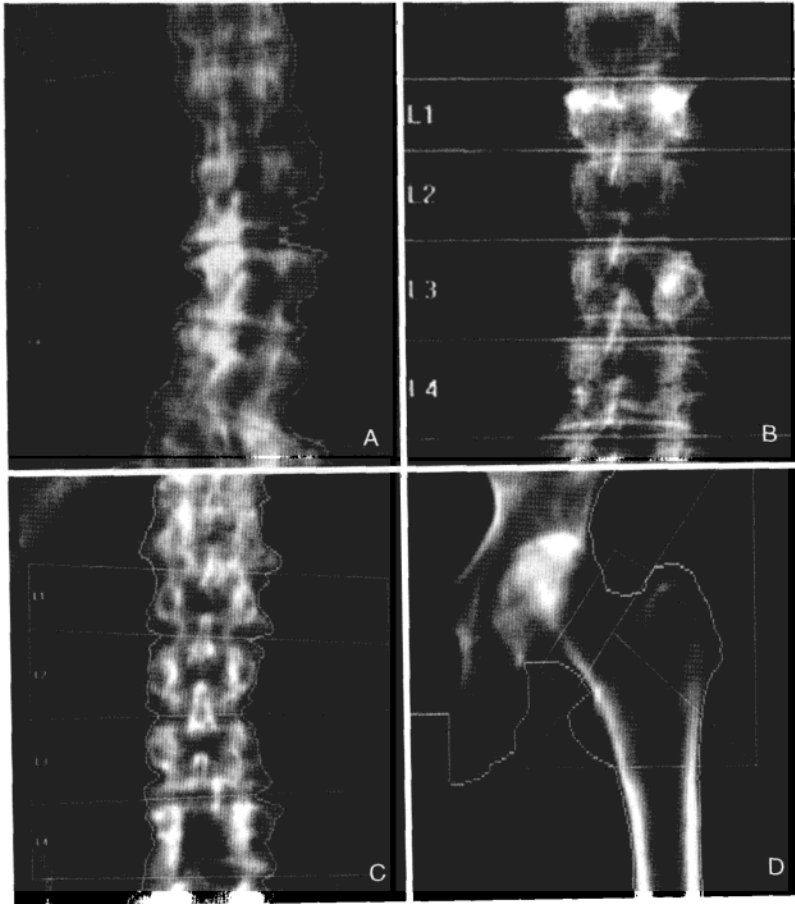


图 7-5 腰椎在 DXA 上的伪影

A. 退行性椎间盘疾病和 L₂/L₃、L₃/L₄ 右侧边缘骨赘形成，导致在这些层面 BMD 假性增高；B. L₁ 的椎体骨折，在这个层面的 BMD 会假性增高（与非骨折椎体具有相同的 BMC，但是在较小的投影区域，可以获得明显增高的 BMD）；C. L₄ 椎板切除术。椎板和棘突的切除导致这个椎体的 BMD 假性减小。DXA 图像必须仔细观察，看有无此类伪影，受此影响的椎体应在分析时去除。如果椎体骨折发生在连续检查的之间，在计算 BMD 的变化时应把这个椎体的所有扫描结果去除掉。用于诊断时，必须至少有两个椎体可供分析，不应该以一个椎体的结果做出诊断；D. 股骨近端：小转子显示很明显，提示股骨的内旋不充分。这会导致股骨颈的缩短，从而得出过高的 BMD（和位置较好的股骨颈有相同的 BMC，但是投影面积较小）

大地增加骨密度。然而，一些这类明显的增高是不真实的，与高原子序数的铈在骨的堆积有关，导致 X 线的衰减。校正这类伪影的方法已经在上文中有所提及，在此不再赘述。

为了解决在脊柱后前位 DXA 中退行性椎间盘疾病和骨质增生的影响，开发了侧位 DXA 检查（图 7-6）。利用扫描仪上的 C 形臂，患者仍然保持仰卧位进行侧位扫描，否则患者不得不重新改变体位呈侧卧位，这就会限制了它的临床应用和精确度（侧卧位时 CV = 2.8% ~ 5.9%，仰卧位时 1.6% ~ 2%）（图 7-6）。在侧位 DXA 扫描时，L₃ 可能是唯一能够被测量的

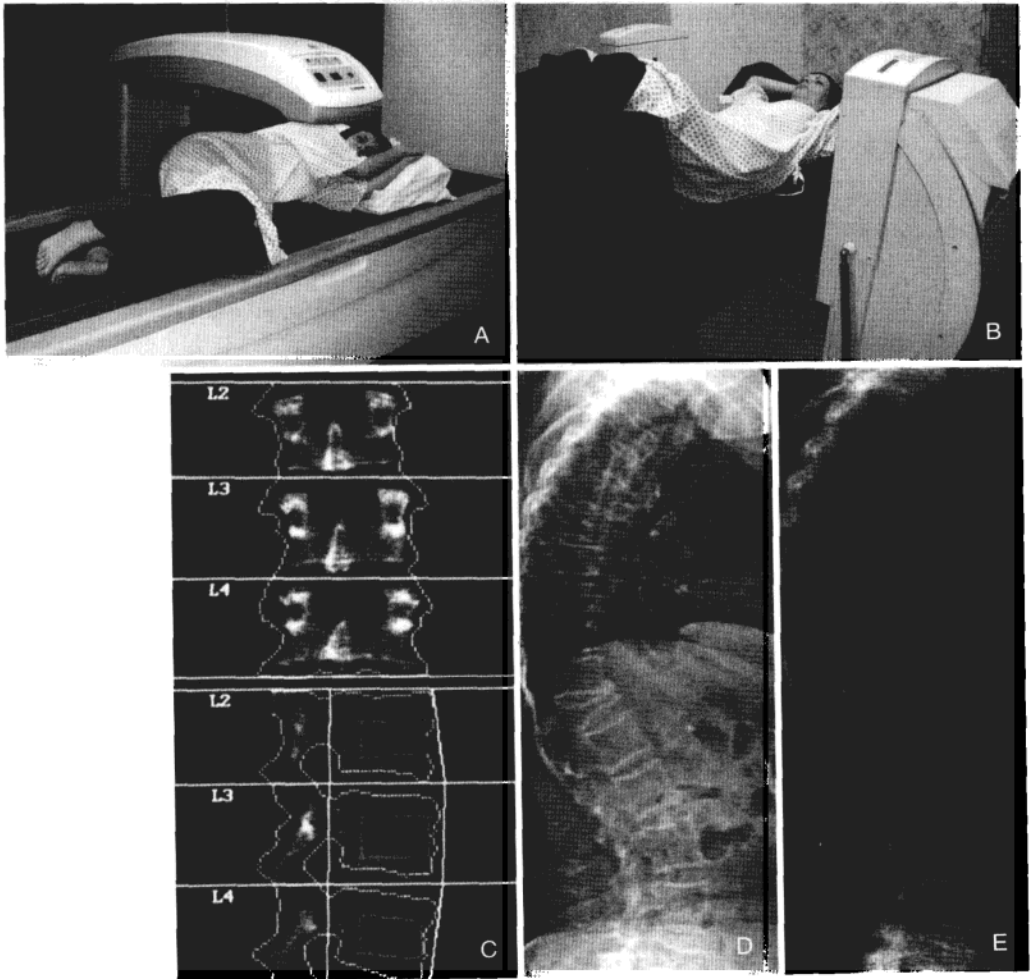


图 7-6 脊柱的侧位 DXA 检查

A. 使用带有固定臂的扫描仪，患者不得不重新摆位，改为侧卧位，B. 使用带有 C 形臂的扫描仪，病人仍保持呈仰卧位，因为扫描仪的 C 形臂可以旋转 90° ，C. 容积性的骨密度 (g/cm^3) (骨矿表面密度 BMAD) 可以通过在两个平面 (后前位和侧位投照) 的骨密度测量结果计算出来。侧位的 DXA 测量的主要是骨小梁 (长方形的盒子)，因而并不像后前位扫描一样容易受脊柱退行性改变影响。然而，肋骨可能与 L_1 和 L_2 重叠，髂窝可能与 L_4 重叠，只剩下一个椎体 (L_3) 可以分析。脊柱侧位 DXA 得出的骨密度的精度比后前位 DXA 差，因此在临床应用中很少使用，D. E. 椎体骨折评估：可以通过单能 (D) 和双能 (E) 图像 (T_{12} 的 3 级急性骨折) 在 DXA 扫描仪上进行，扫描时使用的剂量比正常脊柱 X 线片少很多的剂量 ($1/50 \sim 1/100$)，一些胸椎在双能图像上看起来更好，可以进行六点形态学测量 (MXA) 和椎体的视觉评估

椎体，因为 L_1 、 L_2 和肋骨重叠， L_4 和髂窝重叠。因此，虽然侧位 DXA 在预测椎体骨折时比后前位 DXA 更敏感，但是它的有限的精确度和不切实际，意味着它在临床上的应用不会很广泛 (Gugliemi 等，1994 年；Del Rio 等，1995 年；Jergas 等，1995 年)。

因为腰椎的后前位 DXA 扫描时的这些伪影, 在老年人群 (65 岁以上) 中, 只建议扫描股骨近端 (股骨颈, 全髌) (Kanlis 和 Gluer, 2000 年)。然而, 如果没有伪影的话, 监测骨密度的变化最佳选择是腰椎 (Gluer, 1999 年)。

三、误差来源

脊柱侧弯畸形可能使得脊柱的 DXA 扫描很难分析, 并且如果患者不能平躺在扫描床上 (如患者有心力衰竭, 有严重的慢性阻塞性气道疾病或有胸椎后凸急性), 或者由于疼痛或畸形摆位困难时, 也就不可能进行扫描。

因为 DXA 用软组织做参考, 如果患者太胖或太瘦, 骨密度的误差就会增加。一些生产厂家 (GE/Lunar) 曾经对给出的结果 (Z 值) 进行了体重校正, 尽管这样会更好些, 但是现在并没有应用。

第五节 结果分析

当患者的骨密度结果出来后, 需要分析是正常还是不正常, 阐述这份结果的报告应该提交给临床医生 (Milier 等, 1996 年)。为此, 具有可用的年龄、性别和种族相匹配的数据库是非常重要的。扫描仪生产厂商会提供这样的参照数据库。这类数据库主要是 (并不是全部) 从美国高加索白种人人群 (基于 7 000 ~ 10 000 个个体) 得出的。有很少量的适合儿童和特定少数民族 (特别是亚洲人) 的参考范围。一个患者的结果要么以性别匹配的峰值骨量 (PBM) 平均值的标准差 (T 值) 形式进行分析, 要么以年龄相匹配的骨密度值的平均值的标准差 (Z 值) (Parfitt, 1990 年) 的形式进行分析。可供选择的分析方法是峰值骨量 (PBM) 的期望值百分数或百分点, 要么是性别和年龄相匹配的, 要么仅仅是性别相匹配的。

世界卫生组织 (WHO) 已经以骨密度的形式定义了骨质疏松症, $T \text{ 值} < -2.5$ 的定义为骨质疏松症。作为绝经后妇女骨密度的水平, 这是一个武断的定义。已经证明约 30% 的绝经后妇女在其一生中会有骨质疏松症 (这被认为是绝经后妇女在其一生中遭受椎体骨折的百分数)。这个定义将 DXA 测量应用腰椎、股骨近端和前臂远端 1/3, 这个定义并没有提及及其他检查方法 (如定量 CT 检查 QCT, 定量超声 QUS) 和其他解剖部位 (如跟骨) (Grampp 等, 1997 年, Faulkner 等, 1999 年; Milier, 2000 年), 也没有明确说明是否适用于年轻人。在达到峰值骨量 (PBM) 之前 (如在儿童和年轻人到 25 岁左右), 只能用年龄匹配的平均值 (Z 值) 来进行分析 (Faulkner 等, 1993 年; National Osteoporosis Society, 2004 年; International Society for Clinical densitometry, 2005 年)。参考范围的平均值和标准差的变化可能会使确诊为骨质疏松症患者的数目发生改变 (Ahmed 等, 1997 年); 在髌关节的 DXA 检查中, 使用的是 NHANES 参考数据库, 其更适合于高加索白种人 (Looker 等, 1998 年)。

在计算随着时间的变化时, 会用到 BMD 绝对值 (g/cm^2)。有明显统计学意义的骨密度 (BMD) 变化是机器的精度乘以 2.77; 在对一名患者纵向随访研究中发现, 如果不出现可以预见的 BMD 较大变化, 如在器官移植后使用大剂量的糖皮质激素时可能出现, 要想看到明显的变化, 连续 2 次检查的间隔时间至少需要 18 ~ 24 个月 (Gluer, 1999 年)。

第六节 应用

一、临床应用

(一) 骨质疏松症的诊断

骨质疏松症被定义为“以骨量减少和骨结构退化为特征的状态”，是最常见的代谢性骨病。尽管在不同国家其适应性存在差异，但 DXA 是现有的诊断骨质疏松症运用最广泛的骨质密度测量方法。中心骨 DXA 扫描仪价格为 8 万~16 万欧元，取决于扫描功能的多样性；专用的外周骨 DXA 扫描仪价格便宜很多（约需 30 000 欧元），更小更轻便，有可以在社区使用的潜能，而并非仅仅在医院里使用。用于临床诊断时，可以扫描腰椎和股骨近端；前臂的扫描既可以在中心骨密度扫描仪也可以在专用外周骨密度扫描仪上进行。尽管 DXA 扫描仪的电离辐射非常低，也应该按照电离辐射制度进行安装和操作。接受过良好培训的专注的、有高度热情的技术委员会确保患者扫描时摆位的质量和结果的高精度。

在测量髋关节时，不同的生产商使用不同的边缘探测软件，分析不同的感兴趣区 (ROI) (图 7-2)。由于这种原因，不同扫描仪的结果不可以互相转换。在纵向随访研究中，使用相同的扫描仪和软件程序是非常重要的。随着技术的发展，可能有必要更换扫描仪。为了交叉校准新旧机器，需要扫描患者（大约 100 人，骨密度从高到低分布）和校准体模（扫描仪生产厂家提供或欧洲脊柱校准体模）后进行计算 (Genant 等, 1994 年, Kalender 等, 1995 年; Hui 等, 1997 年)。

(二) 骨折的预测

在任何骨骼部位（中央性的和外周性的）的 DXA 骨密度检查结果都可以预测骨折发生风险，BMD 越低的患者发生骨折的风险也就越高。年龄校正后的平均 BMD 值每减少一个标准差 (SD)，在不同部位发生骨折的相对危险度 (RR) 在一个综合分析研究中发表 (表 7-4) (Marshal 等, 1996 年)。BMD 的减少预测骨折发生风险与血压升高一倍标准差预测脑卒中发生率及胆固醇升高一倍标准差预测心肌梗死发生率一样好。特定部位的测量在预测此部位的骨折发生风险最好。

表 7-4 低于年龄校正后的平均值的 BMD 每减少一个标准差 (SD)，发生骨折的相对危险度 (RR)

BMD 部位	前臂	髌部	椎体	全部
桡骨远端	1.8	2.1	2.2	1.5
桡骨最远端	1.7	1.8	1.7	1.4
髌部	1.4	2.6	1.8	1.6
腰椎	1.5	1.6	2.3	1.5
跟骨	1.6	2.0	2.4	1.5
全部	1.6	2.0	2.1	1.5

(三) 治疗决策

在以骨密度测量的方式定义骨质疏松症 (WHO 示 T 值 < -2.5) 没有争议，但还没有就以 BMD 的水平判断有效益的治疗措施是否合理达成一致。这并不惊奇，因为是患者在接受治疗，而不是骨密度结果，年龄也是骨折的非常强的独立预测指标 (Royal College of

Physicians, 2000年)。另外一些因素(如年龄,50岁以上及之前有过轻微创伤所致骨折的历史,父母有过髌关节骨折史,糖皮质激素治疗,类风湿关节炎,吸烟,酗酒)都能够帮助预测骨折风险;世界卫生组织将为患者简短公布计算10年发生骨折风险的公式,以便决定对患者采取更有效益的治疗措施(Kanis, 2002年; Borgstrom等, 2006年; Kanis等, 2006年)。

(四) 监测随着时间和治疗引起的变化

DXA被用于监测BMD的变化,从而评估疾病的进展和治疗的效果。由于在大多数情况下,BMD的变化速率相对很慢,因此在两次检查间有充足的时间是非常重要的(Gluer, 1999年)。有明显统计学意义的BMD变化必须是比机器精度的2.77倍大。不同部位的变化速率存在差异,受骨皮质和骨小梁比值的影响,因为骨小梁的代谢活性是骨皮质的8倍(Eastell等, 1998年)。前臂远端主要是骨皮质,因而就不是监测BMD变化的敏感部位;然而,当患有甲状旁腺功能亢进时,这个部位的骨质最先丢失(Wtshart等, 1990年)。腰椎和全髌的DXA检查常用于监测骨密度的变化,如果不怀疑有骨质的快速丢失,两次检查的间隔时间应为2年。在检查之间体重的过度变化可能会混淆BMD的变化(Patel等, 1997年)。

二、临床应用中的研究与进展

有一些其他的扫描设备在中心骨扫描仪上,目前这些还处在研究阶段。包括全身扫描获得全部和局部骨矿含量(BMC),肌肉和脂肪含量(Pietrobelli等, 1996年; Tothill和Hannan, 2000年)。髌和膝关节成形术后软件程序可以帮助测量骨密度(BMD)(Soininvaara等, 2000年; Wilkinson等, 2001年)。越来越多的要求开发应用于现在可行的骨标本和小动物的DXA测量的专用软件程序(Griffin等, 1993年; Kastl等, 2002年)。已经提过将DXA应用到其他新部位(如手部,下颌骨)(Horner等, 1996年; Haugeberg和Emery, 2005年; Drage等, 2007年)。扫描这些部位没有专门的商业软件,可以使用扫描传统部位的软件,分析时使用手动选择感兴趣区(ROI);这和自动选择的ROI相比不够精确。

可以从DXA检查得出解剖学测量。研究发现髌关节轴线长度(HAL)可以预测髌关节骨折,绝经后妇女的正常HAL是 (10.5 ± 0.62) cm; 11.0 cm的HAL使髌关节骨折风险增加2倍, 11.5 cm的HAL使髌关节骨折风险增加4倍。HAL是股骨颈中心长轴线与骨性骨盆内侧缘的交点到股骨颈长轴线与股骨外侧缘的交点之间的距离(Faulkner等, 1994年)。使用扇形扫描仪对髌关节进行测量会有放大作用,因此需要进行校正(Young等, 2000年)。股骨近端的结构性特点(大小和形状)结合BMD可以提高预测骨折风险的能力(Gregory等, 2004年, 2005年)。通过计算DXA断面上在股骨颈、转子区、股骨干近端钙盐的分布,髌关节结构分析(HAS)方法能够从髌关节DXA检查中得出强度信息(图7-2),并被许多大的研究进行回顾性应用(Beck, 2007年)。它在临床应用的应用有待进一步的界定。

胸腰椎(T_4-L_4)的侧位X线片可以通过使用扇形束扫描仪进行双能或单能扫描得到,患者可以是仰卧位(C形臂扫描仪)也可以是侧卧位(图7-6)。根据这些侧位X线片,可以直观判断是否有椎体骨折存在,并且还有可能对椎体形状进行形态学评估(Rea等, 1998年, 2000年, 2001年; Genant等, 2000年; Link等, 2004年; Ferrar等, 2005年)。目前来看,后者是相当耗时的,需要相当大的操作员相互作用,因此在临床中不经常应用。这种形态学分析有可能应用计算机分析技术(如主动形变模型)自动进行,这使得在临床机构使用更具

实用性 (Smyth 等, 1999 年; Roberts 等, 2007 年)。如果证明 DXA 能够进行椎体形状和椎体骨折的评估, 这就比传统 X 线片有很多优势, 包括患者暴露于低剂量的电离辐射, 避免由于 X 线束的散射带来的问题, 如扭曲椎体是形状、引起终板明显的双凹现象 (Lewis 和 Blake, 1995 年)。DXA 用侧位扫描投射方法, X 线源和探测器沿着脊柱同步移动, 因而 X 线束总是和椎体终板平行, 由于 X 线片的平行效应, 就避免了椎体终板的“豆瓣罐”状伪影。

研究工作会涉及多中心不同的扫描仪, 为了使结果具有可比性, 在扫描仪间用校准体模 (扫描仪生产厂商提供的校准体模或欧洲脊柱模型) 进行交叉校正是非常有必要的。为了联合不同扫描仪的结果, 标准骨密度 (sBMD) 由大多数生产厂家提供, 或经过计算得出 (Nord, 1992 年; Genant 等, 1994 年; Kalender 等, 1995 年; Hui 等, 1997 年)。一般的, 在骨密度测量领域特别是在研究工作中, 质量控制工作一定要严格 (Faulkner 和 Mcclung, 1995 年)。

第七节 外周骨 DXA 检查 (pDXA)

很多小型、便携式 DXA 扫描仪适合用于外周部位, 一般是前臂和跟骨 (图 7-3)。在这些部位的骨密度测量和更传统的中心骨密度测量 (表 7-4) 一样可以对所有部位的骨折进行预测。前臂的测量特别适合预测腕关节骨折; 跟骨的测量特别适合预测脊柱骨折, 甚至是在老年人也如此, 老年人的脊柱 DXA 检查常受退行性疾病干扰 (Marshall 等, 1996 年; Cheng 等, 1997 年; National Osteoporosis Society, 2001 年)。

尽管 WHO 的骨质疏松症诊断标准 (T 值 < -2.5) 适合于前臂的远侧 1/3, 但是不适于跟骨。跟骨的骨密度的 T 值在 $-1.5 \sim -1.0$, 但是诊断用的最权威的阈值有待决定, 设备是特异性的 (Pacheco 等, 2002 年)。

有人建议 pDXA 测量使用设备特异性的阈值作为筛查方法, 其敏感性和特异性都是 90% (National Osteoporosis society, 2001 年; Patel 等, 2004 年), 这样的设备特异性的阈值也已公布 (Blake 等, 2005 年)。然而, 这种方法可能是没有效益的 (Harrison 和 Adams, 2006 年)。

对于监测骨密度的变化, 前臂部位因为主要含有骨皮质, 所以不是敏感部位; 跟骨 95% 是骨小梁, 更有可能达到此目的。

第八节 DXA 检查在儿童中的应用和大小依赖性

由于 DXA 具有低放射剂量和高精度, 是研究骨骼生长的良好工具 (Blake 等, 2006b)。然而, 这项检查也有一些局限性, 包括缺少合适的参考数据库和 DXA 的大小依赖性 (Gilsanz, 1998 年; van Rijn 等, 2003 年)。在儿童这是一个特殊问题, 因为儿童在生长过程中骨骼的大小形状变化很明显, 特别是在青春期, 另外, 在某些患有可以导致身材矮小或骨骼细长的疾病 (如慢性疾病, 囊肿性纤维化, 生长激素缺陷, Turner 综合征) 的患者, 这也是特殊的问题 (Holmes 等, 1994 年; Gilsanz, 1998 年; Fewtrell 等, 2003 年; National osteoporosis

society, 2004 年; Bachrach, 2005 年; Bachrach, 2005 年; Sanch 和 Gilsanz, 2005 年; Brennan 等, 2005 年; Sawyer 等, 2006 年)。为了克服这些限制, 在某种程度上, 脊柱的骨矿表面骨密度 (BMAD) 可以通过计算得出 (Katzman 等, 1991 年)。一种计算骨矿表面密度 (BMAD) 的方法是 BMC 除以三维骨容积, 骨容积可以通过二维的投射骨面积 (BA) 得来。腰椎 (LS) 的 BMAD 可以被估算出来, 通过假定其是立方体 ($BMAD_{LS} = BMC_{LS}/BA_{LS}^{1.5}$) (Carter 等, 1992 年) 或圆柱体 ($BMAD_{LS} = BMC_{LS} \times [4/(\pi \times \text{腰椎骨骼宽度})]$) (Kroger 等, 1992 年)。使用 Hologic 4500 Discovery 扫描仪获得的 6 ~ 17 岁儿童的 BMAD 参考数据库已公布。假定股骨干中段和股骨颈是圆柱体, 当数据以 BMAD 的方式表示时, 股骨干中段和股骨颈的 BMDa 的年龄和身高相关性消失了 (Lu 等, 1996 年)。

另外一种以大小校正 DXA 的方法是估算“大小调整过的 BMC”, 使用回归或多变量统计分析模型根据影像因素调整 BMC (Prentice 等, 1994 年), 这些因素包括投射骨面积、身高和体重 (代表骨骼的大小)、性发育的 Tanner 阶段 (Warner 等, 1998 年)。“大小调整后的 BMC” 经常在研究中应用, 例如当比较患病儿童组和健康对照组的 BMC 的差异。然而, 身高和体重不能够完全控制感兴趣区骨骼的大小和形状的所有相关变化。骨骼大小和形状的差异与骨强度有很强的关联性, 调整或未调整的 BMC/BMDa 则独立地影响。

Mølgaard 等 (1997 年) 提出了三步方法去评估儿童全身 BMC, 试图确定: ① 儿童的身高和年龄是否相称? (短骨); ② 骨骼的大小 (骨面积) 和高度是否相称? (细骨); ③ BMC 和骨面积是否相称? (轻的, 矿化低的骨骼)。这些分析用于计算标准差值, 参考当地特定性别和种族数据库获得这些参数。这种方法允许医生分别地判断儿童骨骼脆弱是否由于骨骼大小或骨包膜内 BMC 量的减少, 或是两者都是。另外一种方法是将骨矿含量 (BMC) 与瘦组织 (肌肉) 含量 (LTM) 相比, 瘦组织含量 (LTM) 是 BMC 的主要预测指标。用四步法解释全身 DXA 扫描的计算方法也已经公布 (Hogler 等, 2003 年): BMD 或 BMC 与年龄, 身高与年龄; LTM 与身高; BMC/LTM 比值与身高。应用标准化的数据库, 因为使用的是 Lunar DPX-L 扫描仪。Crabtree 等 (2001 年) 提出了相似的方法。

对于儿童, 定量 CT 有一些重要的优点, 因为它分开测量骨皮质和骨小梁, 是真正的容积密度 (mg/cm^3), 也不是大小依赖性的。因此定量 CT 是评估生长阶段的骨骼的骨密度非常重要的工具, 适用于中心骨骼 ($T_{12} - L_3$) 和外周骨骼 (通常是前臂, 但也可以是胫骨) (National Osteoporosis Society, 2004 年; Ward 等, 2006 年)。

有很多脊柱的 DXA 参考数据, 但是大多数是基于实足年龄的, 并没有考虑儿童的青春期。

在骨骼生长中, 大小和密度变化是至关重要的 (Faulkner 等, 1993 年)。由于这些原因, DXA 在儿童的应用仍应该看为研究工具, 而不是已成熟的临床检查。那些推荐儿童做骨密度测量、进行测量操作、提供结果分析解释的人必须在这个领域有很多的经验, 深知这项技术的缺陷。虽然如此, 这种方法在儿童骨骼研究中的应用逐渐增加, 包括在婴儿中的应用 (Salle 等, 1992 年; Koo 等, 2004 年)。

第九节 结论

在测量中心骨和外周骨的 BMD 方面, DXA 是精确的和相当准确的检查方法, 并且使用非常低剂量的放射线 (在自然本底辐射水平内)。DXA 是目前诊断骨质疏松症, 对骨密度进行测量的金标准。然而, 它仍有一些局限性 [平面性的密度, 大小依赖性, 整体骨 (骨皮质和骨松质) 的测量], 这些都是使用者和操作者需要知道的。高精度依赖于技能熟练的受过良好培训的员工操作扫描仪及进行严格的质量控制。DXA 可以被用于按照 WHO 阈值范围 (T 值 - 2.5 或低于 - 2.5, 腰椎 L₁-L₄, 股骨颈和全髌) 诊断骨质疏松症, 预测骨折发生风险, 帮助做出患者管理和治疗干预的决策, 检查 BMD 的变化 (除了在前臂)。可以初步判断是否有椎体骨折存在, 非常重要的因素决定对有骨质疏松症风险的患者做出合适的处理。无论是在人体上还是在动物体上的研究, 逐渐增多的、各式各样的 DXA 检查正在应用于新的部位。

参考文献

- [1] Adams JE (1998) Single- and dual-energy X-ray absorptiometry. In: Genant HK, Guglielmi G, Jergas M (eds) Bone densitometry and osteoporosis. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 305-334
- [2] Adams JE (2008) Metabolic and endocrine skeletal disease. In: Grainger & Allison's Diagnostic Radiology, 5th Edition. Vol 2, Sect 5 Musculoskeletal Chap 49. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, p 1083-1113
- [3] Ahmed AIH, Blake GM, Rymer JM, Fogelman I (1997) Screening for osteoporosis and osteopenia: do the accepted normal ranges lead to overdiagnosis? *Osteoporos Int* 7:432-438
- [4] Bachrach LK (2005) Assessing bone health in children: who to test and what does it mean? *Pediatr Endocrinol Rev* 2(S3):332-336
- [5] Beck TJ (2007) Extending DXA beyond bone mineral density: understanding hip structure analysis. *Curr Osteoporos Rep* 5:49-55
- [6] Blake GM, Fogelman I (1997) Technical principles of dual energy X-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med* 27:210-228
- [7] Blake GM, Fogelman I (2007a) The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J* 83:509-517
- [8] Blake GM, Fogelman I (2007b) The correction of BMD measurements for bone strontium content. *J Clin Densitom* 10:259-265
- [9] Blake GM, Wahner HW, Fogelman I (1999) The evaluation of osteoporosis: dual energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. Martin Dunitz, London
- [10] Blake GM, Chinn DJ, Steel SA, Patel R, Panayiotou E, Thorpe J, Fordham JN, National Osteoporosis Society Bone Densitometry Forum (2005) A list of device-specific thresholds for the clinical interpretation of peripheral X-ray absorptiometry examinations. *Osteoporos Int* 16:2149-2156
- [11] Blake GM, Knapp KM, Spector TD, Fogelman I (2006a) Predicting the risk of fracture at any skeletal site: are all bone mineral density measurement sites equally effective? *Calcif Tiss Int* 78:9-17
- [12] Blake GM, Naeem M, Boutros M (2006b) Comparison of effective dose to children and adults from dual energy X-ray absorptiometry examinations. *Bone* 38:935-942

- [13] Borgstrom F, Johnell O, Kanis JA, Jonsson B, Rehnberg C (2006) At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 17:1459-1471
- [14] Bouxsein ML, Parker RA, Greenspan SL (1999) Forearm bone mineral densitometry cannot be used to monitor response to alendronate. *Osteoporos Int* 10:505-509
- [15] Brennan BM, Mughal Z, Roberts SA, Ward K, Shalet SM, Eden TO, Will AM, Stevens RF, Adams JE (2005) Bone mineral density in childhood survivors of acute lymphoblastic leukaemia treated without cranial irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 90:689-694
- [16] Cameron JR, Sorenson J (1963) Measurement of bone mineral density in vivo: an improved method. *Science* 142:230-232
- [17] Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R (1992) New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 7:137-145
- [18] Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, Laukkanen P, Avikainen V, Heikkinen E (1997) Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five-year follow-up study in elderly people. *J Bone Miner Res* 12:1075-1082
- [19] Compston J (2005) Guidelines for the management of osteoporosis: the present and the future. *Osteoporos Int* 16:1173-1176
- [20] Compston JE, Cooper C, Kanis IA (1995) Bone densitometry in clinical practice. *Br Med J* 310:1507-1510
- [21] Cooper C (1996) Epidemiology and definition of osteoporosis. In: Compston JE (ed) *Osteoporosis: new perspectives on causes, prevention and treatment*. Royal College of Physicians of London p 1-10
- [22] Crabtree NJ, Kibirige MS, Fordham J, Banks LM, Muntoni F, Chinn D, Boivin CM, Shaw NJ (2004) The relationship between lean body mass and bone mineral content in paediatric health and disease. *Bone* 35:965-972
- [23] Cullum ID, Ell PJ, Ryder JP (1989) X-ray dual photon absorptiometry: a new method for the measurement of bone density. *Brit J Radiol* 62:587-592
- [24] De Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HA (1998) Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 13:1587-1593
- [25] Del Rio L, Pons F, Hugueta M, Setoain FJ (1995) Anteroposterior versus lateral bone mineral density of spine assessed by dual X-ray absorptiometry. *Eur J Radiol* 22:407-412
- [26] Drage NA, Palmer RM, Blake GM, Wilson R, Crane F, Fogelman I (2007) A comparison of bone mineral density in the spine, hip and jaw of edentulous subjects. *Clin Oral Implants Res* 18:496-500
- [27] Dunn WL, Wahner HW, Riggs BL (1980) Measurement of bone mineral content in human vertebrae and hip by dual photon absorptiometry. *Radiology* 136:485-487
- [28] Eastell R, Wahner HW, O'Fallon WM, Amadio PC, Melton LJ 3rd, Riggs BL (1989). Unequal decrease in bone density of the lumbar spine and ultradistal radius in Colles' and vertebral fracture syndromes. *J Clin Invest* 83:168-174
- [29] Engelke K, Gluer CC (2006) Quality and performance measures in bone densitometry: part 1: errors and diagnosis. *Osteoporos Int* 17:1283-1292
- [30] Engelke K, Gluer CC (2006) Quality and performance measures in bone densitometry: part 2: fracture risk. *Osteoporos Int* 17:1449-1458
- [31] Eiken P, Kolthoff N, Barenholdt O, Hermansen F, Pors Nielsen S (1994) Switching from pencil-beam to fanbeam. II. Studies in vivo. *Bone* 15:671-676
- [32] European Communities/European Foundation for Osteoporosis (1998) Building strong bones and preventing fractures. Summary report on osteoporosis in the European Community - action for prevention. European Communities/European Foundation for Osteoporosis, Germany, p 3-12

- [33] Faulkner KG, McClung MR (1995) Quality control of DXA instruments in multicenter trials. *Osteoporos Int* 5:218-227
- [34] Faulkner KG, Gluer CC, Majumdar S, Lang P, Engelke K, Genant HK (1991) Non-invasive measurements of bone mass, structure and strength: current methods and experimental techniques. *Am J Radiol* 157:1229-1237
- [35] Faulkner RA, Bailey DA, Drinkwater DT, Wilkinson AA, Houston CS, McKay HA (1993) Regional and total body bone mineral content, bone mineral density, and total body tissue composition in children 8-16 years of age. *Calcif Tissue Int* 53:7-12
- [36] Faulkner KG, McClung M, Cummings SR (1994) Automated evaluation of hip axis length]for predicting hip fracture. *J Bone Miner Res* 9:1065-1070
- [37] Faulkner KG, von Stetten E, Miller P (1999) Discordance in patient classification vuing T-score. *J Clin Den siton z*: 343-350
- [38] Ferrar L, Jiang G, Eastell R, Peel NF (2003) Visual identification of vertebral fractures in osteoporosis using morphometric x-ray absorptiometry *J Bone Miner Res* 18:933-938
- [39] Ferra L, Jiang G, Adams J, Eastell R (2005) Identification of vertebral fractures: an update. *Osteoporos Int* 16:717-728
- [40] Fewtrell MS; British Paediatric and Adolescent Bone Group (2003) Bone densitometry in children assessed by dual X-ray absorptionerty: use and pitfalls. *Arch ois child* 88:795-798
- [41] Fogelman I, Blake GM (2005) Bone densitometry: an update. *Lancet* 366(9503):2068-2070
- [42] Franck H, Munz M, Scherrer M (1995) Evaluation of dualenergy X-ray absorptiometry bone mineral measurement - comparison of a single-beam and fan beam design: the effect of osteophytic calcification on spine bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 56:192-195
- [43] Frohn J, Wilken T, Falk S, Strutte HJ, Kollath J, Hor G (1991) Effect of aortic sclerosis on bone mineral measurements by dual-photon absorptiometry. *J Nucl Med* 32:259-262
- [44] Genant HK, Grampp S, Glueer CC, Faulkner KG, Jergas M, Engelke K, Hagiwara S, van Kuijk C (1994) Universal standardisation for the dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* 9:1503-1514
- [45] Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M (1996) Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 11:707-730
- [46] Genant HK, Li Y, Wu CY, Shepherd JA (2000) Vertebral fractures in osteoporosis: a new method for clinical assessment. *J Clin Densitom* 3:281-290
- [47] Gilsanz V (1998) Bone density in children: a review of the available techniques and indications. *Eur J Radio*126:177-182
- [48] Gluer CC (1999) Monitoring skeletal changes by radiological techniques. *J Bone Miner Res* 14:1952-1962
- [49] Gluer CC, Blake G, Blunt BA, Jergas M, Genant HK (1995) Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int* 5:262-270
- [50] Goh JC, Low SL, Bose K (1995) Effect of femoral rotation on bone mineral density measurements with dual energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 57:340-343
- [51] Grampp S, Jergas M, Gluer CC, Lang P, Brastow P, Genant HK (1993) Radiologic diagnosis of osteoporosis: current methods and perspectives. *Radiol Clin North Am* 31(5):1131-1145
- [52] Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, Gluer CC, Lu Y, Chavez M (1997) Comparisons of non-invasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination and diagnostic classification. *J Bone Miner Res* 12:697-711
- [53] Gregory JS, Testi D, Stewart A, Undrill PE, Reid DM, Aspden RM (2004) A method of assessment of

- the shape of the proximal femur and its relationship to osteoporotic hip fracture. *Osteoporos Int* 15:5-11
- [54] Gregory JS, Stewart A, Undrill PE, Reid DM, Aspden RM (2005) Bone shape, structure and density as determinants of osteoporotic hip fracture: a pilot study investigating the combination of risk fracture. *Invest Radiol* 40:591-597
- [55] Griffin MC, Kimble R, Hopfer W, Pacifici R (1993) Dualenergy X-ray absorptiometry of the rat: accuracy, precision and measurement of bone loss. *J Bone Miner Res* 8:795-800
- [56] Griffiths MR, Noakes KA, Pocock NA (1997) Correcting the magnification error of fan beam densitometers. *J Bone Miner Res* 12:119-123
- [57] Guglielmi G, Grimston SK, Fischer KC, Pacifici R (1994) Osteoporosis: diagnosis with lateral and posteroanterior dual X-ray absorptiometry compared with quantitative CT. *Radiology* 192:845-850
- [58] Harrison EJ, Adams JE (2006) Application of a triage approach to peripheral bone densitometry reduces requirement for central DXA, but is not cost effective. *Calc Tiss Int* 79:199-206
- [59] Haugeberg G, Emery P (2005) Value of dual-energy X-ray absorptiometry as a diagnostic tool in early rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 31:715-728
- [60] Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM (1994) Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 78:669-674
- [61] Hogler W, Briody J, Woodhead HJ, Chan A, Cowell CT (2003) Importance of lean mass in the interpretation of total body densitometry in children and adolescents. *J Pediatr* 143:81-88
- [62] Horner K, Devlin H, Alsop CW, Hodgkinson IM, Adams JE (1996) Mandibular bone mineral density as a predictor of skeletal osteoporosis. *Br J Radiol* 69:1019-1025
- [63] Huda W, Morin RL (1996) Patient doses in bone densitometry *Br J Radiol* 69:422-425
- [64] Hui SL, Gao S, Zhou XH, Johnston CC Jr, Lu Y, Gluer CC, Grampp S, Genant HK (1997) Universal standardisation of bone density measurements: a method with optimal properties for calibration among several instruments. *J Bone Miner Res* 12:1463-1470
- [65] International Society for Clinical Densitometry (2005) 342 North Main Street, West Hartford CT06117-2507 USA; www.ISCD.org
- [66] Jaovisidha S, Sartoris DJ, Martin EM, De Maeseneer M, Szollar SM, Deftos LJ (1997) Influence of spondylopathy on bone densitometry using dual energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 60:424-429
- [67] Jergas M, Breitenseher M, Gluer CC, Black D, Lang P, Grampp S, Engelke K, Genant HK (1995) Which vertebrae should be assessed using lateral dual-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine. *Osteoporos Int* 5:196-204
- [68] Kalender WA (1992) Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. *Osteoporos Int* 2:82-87
- [69] Kalender WA, Felsenberg D, Genant HK, Dequeker J, Reeve J (1995) The European Spine Phantom: a tool for standardisation and quality control in spinal bone mineral measurement by DXA and QCT. *Eur J Radiol* 20:83-92
- [70] Kanis JA (2002) Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 359(9321):1929-1936
- [71] Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D (1997) Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis: EFO report. *Osteoporos Int* 7:390-406
- [72] Kanis JA, Gluer C, for the Committee of the Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation (2000) An update in the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 11:192-202
- [73] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Honkanen R, Melton LJ Jr, O'Neill T, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2006) The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 17:527-534

- [74] Kastl S, Sommer T, Klein P, Hohenberger W, Engelke K (2002) Accuracy and precision of bone mineral density and bone mineral content in the excised rat humeri using fan beam dual-energy X-ray absorptiometry. *Bone* 30:243-246
- [75] Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R (1991) Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 73:1332-1339
- [76] Kelly TL, Slovick DM, Schoenfeld DA, Neer RM (1988) Quantitative digital radiography versus dual photon absorptiometry of the lumbar spine. *J Clin Endocrinol Metab* 67:839-844
- [77] Keen R (2007) Osteoporosis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21:109-122
- [78] Kim J, Shen W, Gallagher D, Jones A Jr, Wang Z, Wang J, Heshka S, Heymsfield SB (2006) Total-body skeletal muscle mass: estimation by dual-energy X-ray absorptiometry in children and adolescents *Am J Nutr* 84:1014-1020
- [79] Koo WW, Hockman EM, Hammami M (2004) Dual energy X-ray absorptiometry measurements in small subjects: conditions affecting clinical measurements. *J Am Coll Nutr* 23:212-219
- [80] Kroger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E (1992) Bone densitometry of the spine and femur in children by dualenergy X-ray absorptiometry. *Bone Miner* 17:75-85
- [81] Kroger H, Huopio J, Honkanen R, Tuppurainen M, Puntilla E, Alhava E, Saarikoski S (1995) Prediction of fracture risk using axial bone mineral density in a perimenopausal population: a prospective study. *J Bone Miner Res* 10:302-306
- [82] Laskey MA, Crisp AJ, Compston JE, Khaw KT (1993) Heterogeneity of spine bone density. *Br J Radiol* 66:480-483
- [83] Lewis MK, Blake GM (1995) Patient dose in morphometric X-ray absorptiometry *Osteoporos Int* 5:281-282
- [84] Lewis MK, Blake GM, Fogelman I (1994) Patient doses in dual X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 4:11-15
- [85] Link TM, Guglielmi G, van Kuijk C, Adams JE (2005) Radiologic assessment of osteoporotic fracture: diagnostic and prognostic implications. *Eur Radiol* 15:1521-1532
- [86] Lu PW, Cowell CT, Lloyd-Jones SA, Briody J, Howman-Giles R (1996) Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. *J Clin Endocrinol Metab*; 81:1586-1590
- [87] Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Johnston CC Jr, Lindsay R (1998) Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 8:468-489
- [88] Lu PW, Cowell CT, Lloyd-Jones SA, Briody JN, Howman-Giles R (1996) Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27years. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1586-1590
- [89] Marshall D, Johnell O, Wedel H (1996) Meta-analysis of how well measures of bone density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 312:1254-1259
- [90] Melton LJ, Eddy DM, Johnson CC (1990) Screening for osteoporosis. *Ann Intern Med* 112:516-528
- [91] Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL (1993) Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 8:1227-1233
- [92] Meunier PJ (2001) Anabolic agents for treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Spine* 68:576-581
- [93] Miller P (2000) Controversies in bone mineral density diagnostic classification. *Calcif Tissue Int* 66:317-319
- [94] Miller P, Bonnick SL, Rosen C (1996) Consensus of an international panel on the clinical utility of bone mass measurements in the detection of low bone mass in the adult population. *Calcif Tissue Int* 58:207-214
- [95] Molgaard C, Thomsen BL, Prentice A, Cole TJ, Michaelsen KF (1997) Whole body bone mineral

- content in healthy children and adolescents. *Arch Dis Child* 76:9-15
- [96] National Osteoporosis Society (2001) Position statement on the use of peripheral X-ray absorptiometry in the management of osteoporosis. National Osteoporosis Society, Camerton, Bath, UK, p 1-15
- [97] National Osteoporosis Society (2004) A practical guide to bone densitometry in children. National Osteoporosis Society, Camerton, bath, BA2 0P], UK
- [98] Njeh CF, Apple K, Temperton DH, Boivin CM (1996) Radiological assessment of a new bone densitometer: the Lunar expert. *Br J Radiol* 69:335-340
- [99] Nord RH (1992) Work in progress: a cross-calibration study of four DXA instruments designed to culminate in intermanufacturer standardization. *Osteoporos Int* 2:210-211
- [100] Orwoll ES, Oviatt SK, Mann T (1990) The impact of osteophytic and vascular calcifications on vertebral mineral density measurements in men. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1202-1207
- [101] Pacheco EM, Harrison EJ, Ward KA, Lunt M, Adams JE (2002) Detection of osteoporosis by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) of the calcaneus: is the WHO criterion applicable? *Calcif Tissue Int* 70:475-482
- [102] Parfitt AM (1990) Interpretation of bone densitometry measurements: disadvantages of a percentage scale and a discussion of some alternatives. *J Bone Miner Res* 5:537-540
- [103] Patel R, Blake GM, Herd RJM, Fogelman I (1997) The effect of weight change on DXA scans in a 2 year prospective clinical trial of cyclical etidronate therapy. *Calcif Tissue Int* 61:393-399
- [104] Patel R, Blake GM, Fogelman I (2004) An evaluation of the United Kingdom Osteoporosis Society position statement on the use of peripheral dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 15:497-504
- [105] Peel N, Eastell R (1993) Measurement of bone mass and turnover. *Baillieres Clin Rheumatol* 7:479-498
- [106] Peel N, Johnson A, Barrington NA, Smith TW, Eastell R (1993) Impact of anomalous vertebral segmentation on the measurements of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 8:719-723
- [107] Poole KE, Compston JE (2006) Osteoporosis and its management. *BMJ* 333(7581):1251-1256
- [108] Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB (1996) Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol* 271(6 Pt 1) E941-951
- [109] Prentice A, Parsons TJ, Cole TJ (1994) Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to sizelated artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Clin Nutr*; 60:837-842
- [110] Prince RL (2007) Calcium and vitamin D - for whom and when. *Menopause Int* 13:35-37
- [111] Quek ST, Peh WC (2002) Radiology of osteoporosis. *Semin Musculoskelet Radiol* 6:197-206
- [112] Rea JA, Steiger P, Blake GM, Fogelman I (1998) Optimizing data acquisition and analysis of morphometric X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 8:177-183
- [113] Rea JA, Li J, Blake GM, Steiger P, Genant HK, Fogelman I (2000) Visual assessment of vertebral deformity by X-ray absorptiometry: a highly predictive method to exclude vertebral deformity. *Osteoporos Int* 11:660-668
- [114] Rea JA, Chen MB, Li J, Marsh E, Fan B, Blake GM, Steiger P, Smith IG, Genant HK, Fogelman I (2001) Vertebral morphometry: a comparison of long-term precision of morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography in normal and osteoporotic subjects. *Osteoporos Int* 12:158-166
- [115] Roberts MG, Cootes TF, Pacheco EM, Adams JE (2007) Quantitative fracture detection on Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) images using shape and appearance models. *Acad Radiol* 14:1166-1178
- [116] Royal College of Physicians (1999) Osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. Royal College of Physicians, London, UK, p 63-70

- [117] Royal College of Physicians (2000) Osteoporosis: clinical guidelines for prevention and treatment. Update on pharmacological interventions and an algorithm for management. Royal College of Physicians, London, UK, pp 1-16
- [118] Salle BL, Braillon P, Glorieux FH, Brunet J, Cavero E, Meunier PJ (1992) Lumbar bone mineral content measured by dual energy X-ray absorptiometry in newborns and infants. *Acta Paediatr* 81:953-958
- [119] Sambrook P, Cooper C (2006) Osteoporosis. *Lancet* 367 (9527):2010-2018
- [120] Sawyer AJ, Bachrach LK, Fung EB (Eds) (2006) *Bone densitometry in growing patients; guidelines for clinical practice*. Humana Press <http://www.humanapress.com>
- [121] Sanchez MM, Gilsanz V (2005) Pediatric DXA measurements *Pediatr Endocrinol Rev* 2 Suppl 3:337-341
- [122] Schott AM, Cormier C, Hans D, Favier F, Hausherr E, Dargent-Molina P, Delmas PD, Ribot C, Sebert JL, Breart G, Meunier PJ (1998) How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* 8:247-254
- [123] Sievanen H, Oja P, Vuori I (1992) Precision of dual energy x-ray absorptiometry in determining bone mineral density and content of various skeletal sites. *J Nucl Med* 33:1137-1142
- [124] Smyth PP, Taylor CJ, Adams JE (1999) Vertebral shape: automatic measurement with active shape models. *Radiology* 211:571-578
- [125] Soininvaara T, Kroger H, Jurvelin JS, Miettinen H, Suomalainen O, Alhava E (2000) Measurement of bone density around total knee arthroplasty using fan-beam dual energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 67:267-272
- [126] Tothill P, Hannan WJ (2000) Comparison between Hologic QDR 1000 W, QDR 4500A, and Lunar Expert dual-energy X-ray absorptiometry scanners for measuring total bone and soft tissues. *Ann N Y Acad Sci* 904:63-71
- [127] van Rijn RR, van der Sluis IM, Link TM, Grampp S, Guglielmi G, Imhof H, Glüer C, Adams JE, van Kuijk C (2003) Bone densitometry in children: a critical appraisal. *Eur Radiol* 13:700-710
- [128] van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C (2001) Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 29:517-522
- [129] Vokes T, Bachman D, Bairn S, Binkley N, Broy S, Ferrar L, Lewiecki EM, Richmand B, Schousboe J; International Society of Clinical Densitometry (2006) Vertebral fracture assessment: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 9:37-46
- [130] Ward KA, Mughal Z, Adams JE (2006) Tools for measuring bone in children and adolescents. In: *Bone densitometry in growing patients; guidelines for clinical practice*. Editors: Sawyer AJ, Bachrach LK, Fung EB Humana Press <http://www.humanapress.com> pp 15-40
- [131] Ward KA, Ashby RL, Roberts SA, Adams JE, Mughal MZ (2007) UK reference data for the Hologic QDR Discovery dual energy X-ray absorptiometry scanner in healthy children aged 6-17 years. *Arch Dis Child* 92:53-59
- [132] Warner JT, Cowan FJ, Dunstan FD, Evand WD, Webb DK, Gregory JW (1998) Measured and predicted bone mineral content in healthy boys and girls aged 6-18 years: adjustment for body size and puberty. *Acta Paediatr* 87:244-249
- [133] Wilkinson JM, Peel NF, Elson RA, Stockley I, Eastell R (2001) Measuring bone mineral density of the pelvis and proximal femur after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 83:283-288
- [134] Wilson CR, Fogelman I, Blake GM, Rodin A (1991) The effect of positioning on dual-energy X-ray absorptiometry of the proximal femur. *Bone Miner* 13:69-76
- [135] Wishart J, Horowitz M, Need A, Nordin BE (1990) Relationship between forearm and vertebral mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*

150:1329-1331

- [136] World Health Organisation Study Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organisation, Geneva, Switzerland (WHO Technical Report Series 843)
- [137] Young JT, Carter K, Marion MS, Greendale GA (2000) A simple method of computing hip axis length using fanbeam densitometry and anthropomorphic measurements. *J Clin Densitom* 3:325-331



脊椎形态测量

第一节 介绍

脊椎骨折是由骨质疏松症导致的最常见的骨折，约占50岁以上人群的25%，美国每年发病人数超过40万，欧洲约超过100万（Cooper, 1995年；Cummings和Melton, 2002年；Davies等, 1996年；Finnern和Sykes, 2003年；Ismail等, 1999年；Jackson等, 2000年；Melton LJ III 1997年；O' Neill等, 1996年；Roy等, 2003年）。脊椎骨折导致病死率上升（Center等, 1999年；Kado等, 1999年）及丧失自理能力、降低生活质量（Burger等, 1997年；Fink等, 2003年；Nevitt等, 1998年；Schlaich等, 1998年）。

即使无症状的脊椎骨折也可能引起患者的临床后果，因为其以后发生骨折的危险性将增加大约5倍，从而出现症状（Lindsay等, 2001年）。基于此原因，对于防止脊椎骨折的患者将来可能发生的骨折，已被认为是骨质疏松症临床治疗的最终目的（Chesnut III等, 2004年；Ettinger等, 1999年；Lieberman等, 2001年；Reid等, 2000年）。精确诊断无症状的脊椎骨折也许是放射科医师对于骨质疏松症患者治疗的最大贡献。日常工作中，脊柱X线片的定性分析仍然是诊断脊椎骨折的标准方法。放射科医师通过胸椎和腰椎正、侧位X线平片很容易评价中到重度脊椎骨折，如楔形、盘状（双凹变形）及压缩骨折（图8-1）。由于大多数脊椎骨折只有轻度脊椎变形，而看不到骨结构的不变

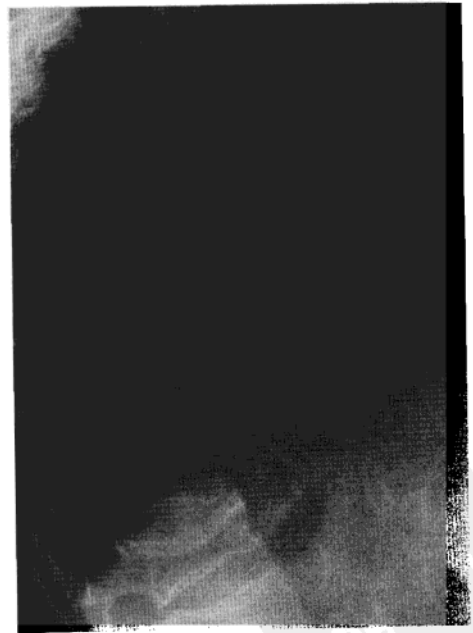


图8-1 多发椎体骨折：压缩，楔形及双凹变形

续，通常又无特殊外伤史及无症状，因此单从 X 线片判断有无骨折就会有不同意见 (Hedlund 和 Gallagher, 1988 年)。为了提高脊椎骨折诊断的正确率，半定量评价 (SQ) 及定量测量脊椎高度 (脊椎形态等) 的方法已在 10 多年前开始应用于临床。

第二节 半定量读片 (SQ) 法

这种方法多由骨放射或高年资临床医师直接评价常规 X 线片，以确定脊椎是否骨折及分级 (Genant 等, 1993 年)。直接观察 T₄-L₄ 椎体，无需测量，分为正常 (0 级)、轻微但“确定”骨折 (1 级，椎体前、中部和 (或) 后部高度减少 20% ~ 25% 及面积减少 10% ~ 20%，中度骨折 (2 级，椎体任何一部分高度减少 25% ~ 40% 及面积减少 20% ~ 40%)，重度骨折 (3 级，高度和面积减少 40% 及以上) (图 8-2)。此外，0.5 级被用于定义脊椎的临界变形，不认为是确定骨折 (表 8-1)。

脊椎新发骨折定义为 X 线随访片中椎体较以往变形严重。SQ 法是一种虽简单，但标准的方法，有很好的可重复性、敏感性和特异性，对诊断普通及新发脊椎骨折，不同观察者间有很好的 consistency (Genant 等, 1996 年)。

然而，这种方法也有一定局限性。如一些轻微变形 (某些中段胸椎的轻度楔形变和腰椎的双凹变形) 病例，区别临界的变形 (0.5 级) 与确定的轻度骨折 (1 级) 有时就很困难和武断 (图 8-3)。另一个不足相对不重要，即区别 3 级普通脊椎骨折时可重复性及一致性差。

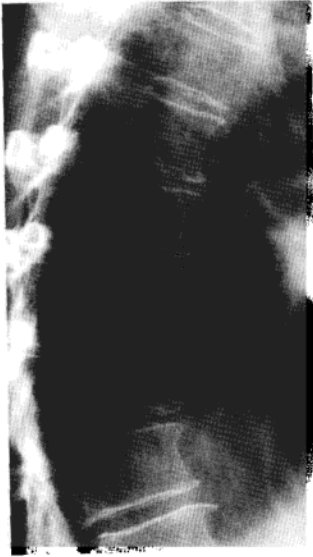


图 8-2 半定量读片法评价椎体骨折：T₉ 中度楔形变 (2 级，前部高度减少 25% ~ 40%)

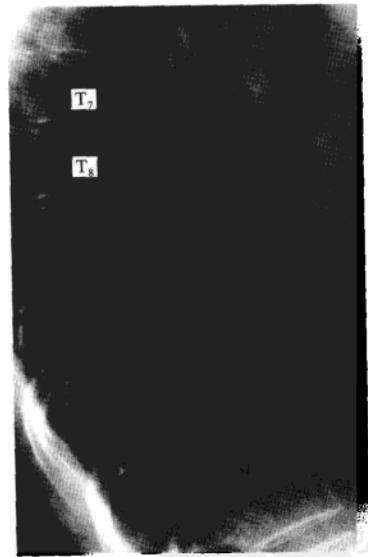


图 8-3 半定量读片法的缺点：T₇ 和 T₈ 椎体临界变形 (0.5 级) 还是确定的轻度骨折 (1 级 前部高度减少 20% ~ 25%)?

表 8-1 半定量 (SQ) 分级表

骨折	分级	椎体高度	面积
无	0	正常	正常
不确定	0.5	“临界”	“临界”
轻度	1	减少20%~25%	减少10%~20%
中度	2	减少25%~40%	减少20%~40%
重度	3	减少>40%	减少>40%

第三节 脊椎形态测量

定量椎体形态测量包括椎体高度测量的方法。实际上, 这些方法可能源于常规脊柱 X 线片 (MRX, 形态测量 X 线摄影) 或 (MXA, 形态学 X 线吸收测量法)。

一、形态测量 X 线摄影 (MRX)

这项技术早在 1960 年由 Barnett 及 Nordin 提出, 他们用透明的刻度尺测量胸腰椎侧位 X 线片上椎体的高度。测量之前, 要确定椎体水平, 这很容易, 因为 T_{12} 和 L_1 在正侧位 X 线片上都应当显示。标记椎体以便他人读片或随访之用。在侧位片上标注 6 个点, 这是最常用的技术 (Jergas 和 San Valentin, 1995 年), 其中 4 个点标在 T_4-L_5 椎体 (或 L_4 椎体, 由于 L_5 形态变异很多) 四角上, 其余 2 个点分别标在椎体上下终板的中点 (图 8-4)。

二、数字化形态测量 X 线摄影 (MRX)

十多年前, 一些研究者应用计算机化方法通过脊椎数字化 X 线片评估椎体尺寸。后处理数字化图像能更清晰显示终板及椎体 4 个角, 从而更精确放置标志点。X 图像数字化以后, 操作者手动选择椎体 4 个角。软件自动选定终板前后和上下的中点。而后操作者选择沿着椎体终板垂线的卡尺精确中点位置。每一点的 x 和 y 坐标被存储于计算机中, 进而计算出 T_4 至 L_5 每个椎体后、中级前部 (Hp, Hm, Ha) 的高度, 以及精确显示由脊椎变形导致的高度。近来很多基于统计学模型的半自动软件已经商业化了 (MorphoXpress, P&G Pharmaceuticals, Rusham Park, Egham, UK) (图 8-5)。这个系统具有很多优点, 其中之一是统计学形态模型通过简单的限定参数, 能生成用于描述与机体潜在联系影像的图形 (Smyth 等, 1999 年; Cootes 和 Taylor, 2001 年)。另一个优势是这一方法通过提高工作流和总体阳性率而提高诊断正确率 (2.1% CV, CV 是变异系数) 及精确度 (1.68% CV) (未出版数据)。

三、MRX 的局限性

MRX 定量评价胸腰椎有相对较好的可重复性, 但重要的一点是 X 线片要有统一标准 (Banks 等, 1995 年), 以达到好的质量, 才能评价区别不同患者间以及同一患者多次 X 线片的椎体尺寸。首先, 重要的是胶片的恰当曝光, 因为影像的质量会对手动放置标记点产生重要影响。此外, 由于椎体变形导致的锥形束几何变形, X 线束应当使用同一中心位置 (T_7-L_1

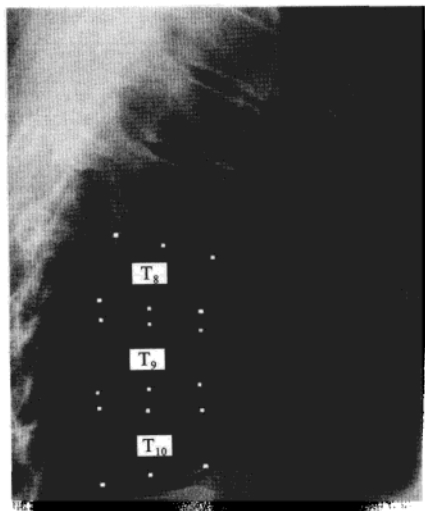


图 8-4 MRX: 椎体高度测量显示 T₈ (前/后 = 0.8)、T₉ (前/后 = 0.78) 及 T₁₀ (前/后 = 0.74) 轻度楔形变

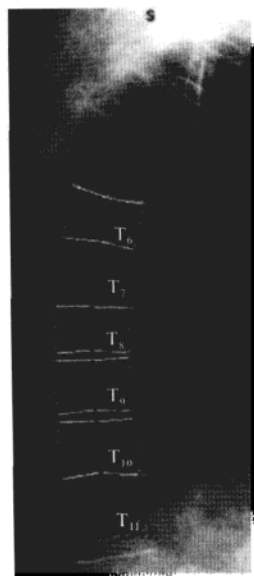


图 8-5 形态测量报告

L₃ 等)。有时在 X 线片上确定胸椎或腰椎的位置是困难的 (如腰骶椎移行或胸腰椎融合等)。手动放置标志点遵照 Hurxthal (1968 年) 提出的方法, 即椎体测量时要避免胸椎后上的钩状边缘、许莫结节及骨赘。当终板外缘显示不清时 (患者体位不当或有严重脊柱侧弯), 将中点置于上下边缘的中心位置。

当使用连续 X 线投照时, 焦点至胶片的距离保持一致很重要, 以避免减小椎体高度。事实上, 每增加 10.2 cm 球管至胶片的距离, 就会减小椎体后部高度 6.4%、前部 5.5% 以及面积 3.5% (Gallagher 等, 1988 年)。

因此, 首要的是 X 线片质量优良, 而且, 脊椎形态测量观察者要经过训练, 以保证观察者之间良好一致性 (Gardner 等, 2001 年)。

四、形态学 X 线吸收测量法 (MXA)

为了克服 MRX 的局限性, 研究者开发了形态学 X 线吸收测量法 (MXA) 这一新技术, 这两者也是双能 X 线吸收测量法 (DXA) 装置的主要研制者: Hologic, Inc (Waltham, Mass) 及 General Electric/Lunar (Madison, Wis.) (Adams, 1997 年; Aterger 和 Wahner, 1994 年)。在 Hologic 系统里, 可以获得胸椎及腰椎的后前位和侧位两幅图像。后前位是为观察脊椎的解剖异常, 如脊柱侧弯而进行中心线定位。侧位像时, 为保持脊柱中心与 X 线球管的位置不变, 而不论患者体位或脊椎侧弯程度如何, 从而消除几何变形 (Blake 等, 1994 年)。每一幅侧位像包括 L₄-T₄, 长约 46 cm。GE/Lunar 扫描仪通过髂嵴上方 1 cm 激光点的位置确定侧位像的起始点。GE/Lunar 系统的扫描范围通过测量髂嵴和腋窝距离确定。侧位扫描可由单能 X 线束在很短时间内完成 (12 s)。但图像分析可能受由肺组织为主的软组织伪影影响。双能

扫描能去除这些伪影,但耗时在 6 min (阵列模式)到 12 min (快速及高分辨模式)。扫描完成后自动确定椎体位置及中心。六个标志点的位置为半自动完成。操作者用鼠标点击从 L₄ - T₄ 前下中心的 13 个位置,而后, MXA 软件计算出剩余 5 个点的位置。为了指导操作者随访的图像分析,此次终板标志点位置与既往位置一致,从而提高了精确性。分析完成后,最终报告亦将显示。包括椎体的高度和面积,已经基于标准数据的患者骨折情况和使用定量形态测量的不同模型的信息(图 8-6)。

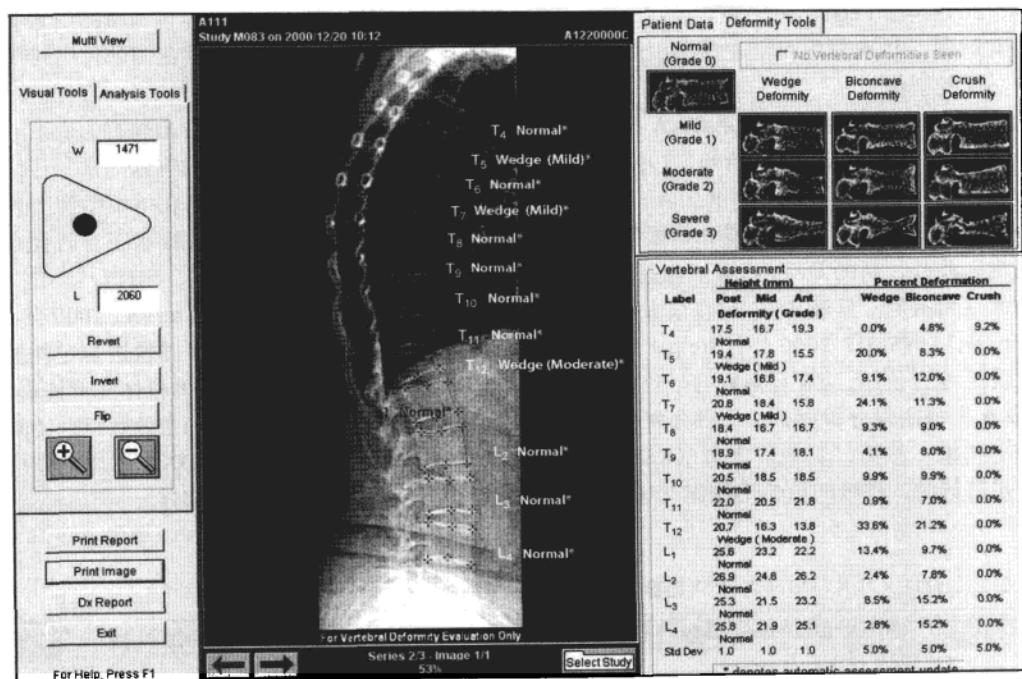


图 8-6 MXA 扫描报告显示椎体高度测量的数据

五、MXA 的局限性

MXA 最主要的局限是应用 DXA 技术得到的椎体侧位像的空间分辨率,低于传统 X 线片,后者使用速屏空间分辨率可达 5 lp/mm。然而由 Discovery (Hologic, Inc) 和 Prodigy (GE/Lunar, Inc) 研制的新 DXA 扫描仪,通过成倍增加探测器的数目及应用更好的 X 线准直器使空间分辨率得以提高。单能 MXA 图像另一个主要的缺点是上胸椎 (T₄ 和 T₅) 及胸腰段重叠了过多软组织及骨结构 (肋骨、肩胛骨) 而影响观察。双能图像虽然能够显示全脊柱,但噪声过大而不能清晰辨别解剖结构。脂肪含量多的患者 MXA 图像也许能减低噪声,因为软组织厚度增加相应地减少了光子的量。

第四节 MRX 与 MXA 比较

MRX 与 MXA 都有很好的精确性,各研究者内部的变异率为从 MXR 1.2% 至 MXA 3.4%,研究者间的变异率范围为从 MXR 1.9% 至 MXA 5.3% (Adams, 1997 年; Blake 等, 1997 年; Harvey 等, 1998 年)。对 Hologic 及 GE/Lunar 系统得到的 MXA 精确性,两者相似 (Crabtree 等, 2000 年; Ferrar 等, 2001 年)。MXA 克服了传统 X 线平片中某些患者体位和暴露因素等固有问题,并且一些光密度计模型的扫描臂能旋转 90°,患者侧位扫描时可在仰卧位进行而不必重新摆位。

MXA 的优势还在于使用 DXA 扫描时其扇形光束装置避免了常规 X 线技术固有的变形和放大效应 (Kalender 和 Eidloth, 1991 年)。MXA 最主要的吸引力在于患者的有效剂量与传统 X 线片相比相当低 (Lewis 和 Blake, 1995 年; Njeh 等, 1999 年)。MXA 能在单幅图像上评价全脊柱,而传统 X 线片能分别显示胸椎和腰椎,因而使用 MXR 来辨识脊椎水平有时会有困难。此外,新的 DXA 扫描仪能提高图像的空间分辨率 (Rea 等, 1998 年)。MRX 与 MXA 的优点和不足,见表 8-2。已有很多对照研究 (Edmondston 等, 1999 年; Ferrar 等, 2000 年; Rea 等, 1998 年, 2000 年; Steiger 等, 1994 年) 显示了使用扇形双能 DXA 图像进行定性与定量 X 线评价时,两者有很好的—致性,尤其是对骨质疏松症人群中度和重度的椎体变形评价。MXA 扫描图像分析中,一大部分脊椎未完全包括,这样就减少了脊椎骨折确定的数目,特别是上胸椎。然而,其他研究者 (Rea 等, 1998 年) 的研究显示,高速扇形 DXA 图像临床应用是可行的,呼吸间歇使用快速 (10 s) 单能图像模式能够观察到脊椎的大部分。

表 8-2 脊柱 X 线片与扇形束 DXA 图像特点比较

参数	X 线片	扇形束 DXA
图像分辨率	5 lp/mm	0.5~1 lp/mm
放射剂量	800 μSv	<10 μSv
侧位图像	2	1
影像准直器	锥形束	扇形束
锥形伪影	有	无
患者体位	侧位	仰卧位
患者解剖 (脊柱侧弯, 肥胖)	有可能补偿	不可能
脊椎可见范围	L ₄ -L ₅ 均可见	T ₄ -T ₆ 显示差

第五节 脊椎骨折的形态测量

由于没有变形的“金标准”，有时区别骨质疏松性椎体骨折与脊椎形态正常变异及多年前发生的椎体变形很困难（Kleerekoper 和 Nelson, 1992 年）。

而且，脊柱不同水平椎体大小和形态可能发生变异；从 T_3-L_2 椎体前和后部高度增加，而 L_3-L_5 后部则低于前部（Djoumessi 等, 2004 年）。脊椎的大小也因人而异：体型越大椎体就可能越大（Johnell 等, 1997 年）。因此，为了确定脊椎骨折，就需要与椎体高度的正常值进行比较。

一、形态测量的参考值

许多方法被用于确定椎体高度的正常值。一些研究者用绝经前女性作为参照标准，因为这一人群脊椎骨折发生率很低（Smith-Bindman 等, 1991 年）。在很多研究中，这一方法也许不可行，因为它包含了生育期妇女的射线防护问题。而且，已有研究显示了椎体高度随着年龄变化而显著变化，年递减 1.2 ~ 1.3 mm（Cline 等, 1989 年；Diacinti 等, 1995 年；Nicholson 等, 1993 年）。由于与年龄相关的椎体高度减少影响了椎体形态的正常值测量，故年轻人群中椎体变形超过均值两个标准差限定在 20 年以后。其他研究者（Evans 等, 1993 年；Melton 等, 1989 年）选择绝经后女性为小样本研究对象，其脊椎 X 线片经专家判读为正常（未骨折）。第三种定义正常脊椎大小的方法是用包括有和无骨折的绝经后女性的值（Blake 等, 1991 年）。

同样，一个大样本研究（Rea 等, 1998 年）显示基于 MRX 研究的椎体高度正常值也许不适用于 MXA，因其得到的 MXA 均值与其以往报道的 MRX 均值不同（Gallagher 和 Hedlund, 1989 年；Hermannn 等, 1993 年）。不同的观察结果导致了 MXA 标准值偏低的趋势，而提示采用特殊技术参考值。但是由于脊椎大小差别太大及一些真正的骨折可能在普通人群发现，因而还没有各人群、性别或年龄段参考值范围（O' Neill 等, 1994 年）。一项意大利的多中心研究（Diacinti 等, 2005 年）的初步结果显示，应用 GE 健康护理 VFA 系统测得 569 名正常意大利女性 T_4-L_4 椎体高度显著小于“正常”美国女性。

基于以上原因，参考值范围应当采用同一技术获得，同时源于“正常”个体或人群相关样本的“处理数据”。

二、脊椎骨折的形态测量算法

如何精确区分脊椎骨折、变形及正常椎体高度的阈值，还存在争议（Ziegler 等, 1996 年）。因此产生了定义脊椎骨折的各种形态测量算法。

Melton 等（1989 年）提出了通过分析调整因素计算椎体高度比例的“修正算法”，如果椎体三部分任一部分的比例，即前比后的高度比（ H_a/H_p 楔形变）、中比后的高度比（ H_m/H_p 双凹变形）以及后部与邻近椎体后部高度比（ $r H_p$ 压缩）比此水平正常值减少 15%，就可认为有骨折。这一方法由 Eastell 等（1991 年）发展为脊椎骨折变形的分类（楔形、双凹及压缩），及以低于同一水平椎体高度 3 或 4 个标准差为准，进一步将变形程度分为 1 级或 2 级。

但此方法不适用于有3个或更多连续椎体后部变形时的情况，所以 McCloskey 等（1993年）建议采用预示椎体后部高度（Hpp）的方法来表示此椎体以上4个椎体后部高度的均值。这样由于没有定义脊椎骨折的“金标准”，就不可能精确估算其真或假阳性率。实际上，研究者对结果显示脊椎骨折发病率尚有广泛的非一致性，范围从33%~85%（Smith-Bindman 等，1991年），临床试验结果也说明估计绝经后骨质疏松症者新发骨折的发病率变异显著，从每100人6例到83例（Nevitt 等，1999年；Lunt 等，2002年；Hochberg 等，1999年）。尤其是，缺少严格的标准（-2倍标准差）将导致过多的假阳性结果，因为这样定义的骨折中许多变形是发育异常。与此相对应的是，过多的严格筛选，如4倍标准差，会导致低假阳性率（Melton 等，1998年）。

三、脊椎的形态测量能提示骨折吗？

脊椎骨折的数目也许不能代表骨质疏松症的严重程度，尤其是双凹变形的骨折，它仅代表终板的变形。由于此原因，出现了评价全部胸椎和腰椎变形的办法。Minne 等（1998年）及 Sauer 等（1991年）提出了脊柱形态测量索引（SDI）来评价脊椎变形及其随访。其他学者（Mazzuoli 等1998年）介绍了新的形态测量方法以定量脊柱变形，即将L₄-L₅ 14个椎体的前、中级后部高度的分别相加（AHS, MHS, PHS）。这些指数与腰椎骨矿物质密度间（L-BMD）有很强的相关性，可用于预测骨折发生的风险。

脊柱曲度的不规则可通过计算相邻椎体前和后部椎体高度的比率的均值来定量分析。脊柱曲度不规则索引（SCII）是测量脊柱曲度的“平滑程度”。大 SCII 与椎体变形相关（Zebaze 等，2004年）。

第六节 脊椎骨折的半定量读片法（SQ）与定量形态测量比较

脊椎变形不代表骨折，反之，脊椎骨折总伴随椎体变形。椎体变形有很多原因，最精确区别两者的方法是通过观察及由专家对X线片分析得出。定量形态测量不能鉴别骨质疏松性骨折与其他原因所导致的椎体变形，如脊柱退行性变及椎间盘病变。这是任何一种定量形态测量方法的不足之处，而MXA中DXA图像有限的空间分辨率可能增加这个问题（Genant 和 Jergas，2003年）。另一方面，MRX由于其良好的图像质量业已成为潜在的X线片定性及鉴别诊断的助手。事实上，尽管观察解释X线片被认为是主观的，但专家的眼睛对鉴别真正的脊椎骨折与解剖变异还是要优于定量形态测量。比如，区别终板骨折与许莫结节导致的终板变形只能依靠有经验的医师，这种情况下诊断楔形变是由于椎间盘的退变导致的椎体的再塑形（Lenchik 等，2004年）。

一些对比研究（Genant 等，1996年；Blake 等，1995年；Wu 等，2000年）发现，不同定量形态测量法与半定量读片法在评价普通中度，到重度脊椎骨折方面有很强相关性。在这些情况下，其与临床很多参数也联系紧密（骨矿物质密度，椎体高度减低，背痛，未来发生变形的发生率）。

第七节 双能 X 线吸收测量法 (DXA) 瞬时评价脊椎

最近,用半定量读片法 (SQ) 评价脊椎骨折可采用扇形光束 DXA 装置获取图像。这种方法 Hologic 称为“瞬时脊柱评价”(IVA),GE/Lunar 称作“脊椎骨折评价”(VFA)(图 8-7)。在 1978 年 2 093 例脊椎运用 DXA 扫描与传统 X 线片分析比较中,IVA 被认为与 SQ 法显示很好的一致性 (96.3%, $k = 0.79$) (Rea 等, 2000 年)。在确定中/重度骨折方面,IVA 显示很高的敏感性 (91.9%) 及非常好的阴性预测值 (98%), 以区别预示个体脊椎骨折的风险大小。IVA 与 SQ 的不一致之处在于其劣质的图像质量,尤其是显示上胸椎显示率的不足。尽管 IVA 漏诊了一些脊柱骨折,但几乎所有普通脊椎骨折都能发现。因此,对于骨折患者的评价,DXA 扫描的读片法有 100% 的敏感性和特异性 (Ferrari 等, 2003 年)。

这就意味着如果 IVA 能被用于初次评价的扫描前诊断,所有普通脊椎骨折的患者将会得到正确的摄片和诊断。同时,“正常”个体将被优先排除,从而省去进一步脊椎变形的传统 X 线检查,已经由有经验的放射医师进行的半定量读片法 (SQ) 和 (或) 定量形态测量。因此,由于 IVA 的低剂量和高精确性,其可能被用于确定不同原因的骨质疏松症的脊椎骨折患者,而非高脊椎骨折风险者,如肝或肾移植患者 (Giannini 等, 2001 年; Mazzaferro 等, 2005 年)。

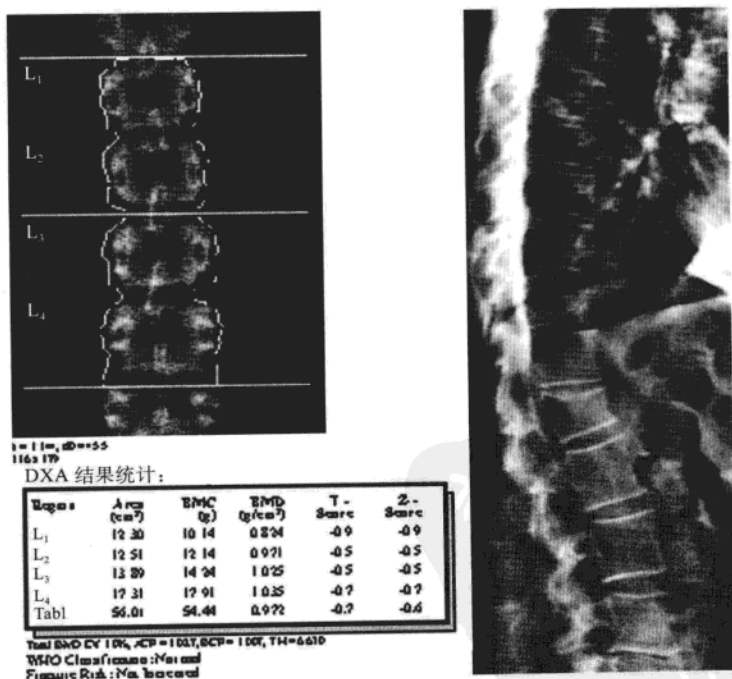


图 8-7 联合 BMD 评价骨质疏松症及 IVA 评价椎体骨折

患者,女性,57 岁, BMD 正常 (腰椎 T 评分为 -0.7, 股骨 T 评分为 -0.8), L₂ 椎体中度骨折

第八节 结 论

如美国国家骨质疏松症基金会 (National Osteoporosis Foundation) 及 Kanis 等 (2002 年) 所建议, 联合半定量读片法及定量形态测量法是确定骨折最好的途径。目前还没有统一的形态测量技术, 或评价患者骨质疏松症的方法。MRX, 基于传统 X 线片, 而不像 MXA, 对于有经验的放射或临床医师而言, 有可能定性评价鉴别脊椎变异和真正的骨折, 而胶片上的伪影也许会增加定量形态测量的错误率。

尽管半定量读片法 (SQ) 在区别脊椎变形方面有低辐射剂量及极好一致性的优势, 但 DXA 脊柱侧位图像读片或形态测量评价仍可能成为扫描前的评价工具。如果所有椎体在 DXA 图像上全部显示, 并且通过 IVA 或 MXA 分类为正常, 患者即可定义为正常。反之, 如果不是椎体在 DXA 图像上均可显示, 而且 IVA 及 MXA 显示一个或更多变形, 则需传统 X 线片进一步检查变形的情况和性质。采用快速、低剂量的方法评价脊椎骨折是有益的, 应用先进的扇形光束 DXA 装置, 为联合评价骨矿物质密度及脊椎骨折状态提供了实用的途径。这一方法能够确定大多数的骨质疏松性骨折, 即使是无症状者, 如果患者骨矿物质密度低, 更增加了治疗适应证。

参考文献

- [1] Adams JE (1997) Single and dual energy X-ray absorptiometry. In: Guglielmi G, Passariello R, Genant HK (eds) Bone densitometry: an update. Eur Radiol 7[Suppl 2]:20-31
- [2] Banks LM, van Kuijk C, Genant HK (1995) Radiographic technique for assessing osteoporotic vertebral fracture. In: Genant HK, Jergas M, van Kuijk C (eds) Vertebral fracture in osteoporosis. University of California Osteoporosis Research Group, San Francisco, pp 131-147
- [3] Barnett E, Nordin BEC (1960) Radiographic diagnosis of osteoporosis: new approach. Clin Radiol 11:166-174
- [4] Black DM, Cummings SR, Stone K et al (1991) A new approach to defining normal vertebral dimensions. J Bone Miner Res 6:883-892
- [5] Black DM, Palermo L, Nevitt MC et al (1995) Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 10:890-902
- [6] Blake GM, Rea JA, Fogelman I (1997) Vertebral morphometry studies using dual-energy X-ray absorptiometry. Semin Nucl Med 27:276-290
- [7] Blake GM, Jagathesan T, Herd RJM, Fogelman I (1994) Dual X-ray absorptiometry of the lumbar spine: the precision of paired anteroposterior/lateral studies. Br J Radiol 67:624-630
- [8] Burger H, Van Daele PLA, Gashuis K et al (1997) Vertebral deformities and functional impairment in men and women. J Bone Miner Res 12:152-157
- [9] Center JR, Nguyen TV, Schneider D et al (1999) Mortality after all major types of osteoporotic fractures in men and women: an observational study. Lancet 353:878-882
- [10] Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C et al (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 19:1241-1249

- [11] Cline MG, Meredith KE, Boyer JT et al (1989) Decline in height with age in adults in a general population sample: estimating maximum height and distinguishing birth cohort effect from actual loss of stature with aging. *Hum Biol* 61:415-425
- [12] Cooper C (1995) Epidemiology of vertebral fractures in western populations. *Spine*: 8 State of art reviews 8:1-11
- [13] Cootes TF, Taylor CJ (2001) Statistical models of appearance for medical image analysis and computer vision. *Proc SPIE Medical Imaging* 3:138-147
- [14] Crabtree N, Wright J, Walgrove A et al (2000) Vertebral morphometry: repeat scan precision using the Lunar Expert-XL and the Hologic 4500A. A study for the 'WISDOM' RCT of hormone replacement therapy. *Osteoporos Int* 11:537-543
- [15] Cummings SR, Melton LJ (2002) Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 359:1761-1767
- [16] Davies KM, Stegman MR, Heaney RP et al (1996) Prevalence and severity of vertebral fracture: The Saunders County Bone Quality Study. *Osteoporos Int* 6:160-165
- [17] Diacinti D, Acca M, D'Erasmo E et al (1995) Aging changes in vertebral morphometry. *Calcif Tissue Int* 57:426-429
- [18] Diacinti D, Acca M, Tomei E (1995) Metodica di radiologia digitale per la valutazione dell'osteoporosi vertebrale. *Radiol Med* 91:1-5
- [19] Diacinti D, Francucci C, Fiore C et al (2005) Italian preliminary reference data of normal vertebral dimensions for Morphometric X-ray Absorptiometry (MXA): Normal Morphometric DEXA (NORMODEXA) Study. *Bone* 36[Suppl 2]:S351
- [20] Djoumessi RMZ, Maalouf G, Wehbe Jet al (2004) The varying distribution of intra- and intervertebral height ratios determines the prevalence of vertebral fractures. *Bone* 35:348-356
- [21] Eastell R, Cedel SL, Wahner H et al (1991) Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 6:207-215
- [22] Edmondston SJ, Price RI, Valente B et al (1999) Measurement of vertebral body height: ex vivo comparison between morphometric X-ray absorptiometry, morphometric radiography and direct measurements. *Osteoporosis Int* 10:7-13
- [23] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomised clinical trial - Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282:637-645
- [24] Evans SF, Nicholson PHF, Haddaway MJ et al (1993) Vertebral morphometry in women aged 50-81 years. *Bone Miner* 21:29-40
- [25] Ferrar L, Jiang G, Barrington NA et al (2000) Identification of vertebral deformities in women: comparison of radiological assessment and quantitative morphometry using morphometric radiography and morphometric X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 15:575-585
- [26] Ferrar L, Jiang G, Eastell R (2001) Short-term precision for morphometric X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 12:710-715
- [27] Ferrar L, Jiang G, Eastell R et al (2003) Visual identification of vertebral fractures in osteoporosis using morphometric X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 18:933-938
- [28] Fink HA, Ensrud KE, Nelson DB et al (2003) Disability after clinical fracture in postmenopausal women with low bone density: The Fracture Intervention Trial (FIT). *Osteoporos Int* 14:69-76
- [29] Finnern HW, Sykes DP (2003) The hospital cost of vertebral fractures in the EU: estimates using national datasets. *Osteoporos Int* 14:429-436
- [30] Gallagher JC, Hedlund LR, Stoner S et al (1988) Vertebral morphometry: normative data. *Bone Miner* 4:189-196

- [31] Gardner JC, von Ingersleben G, Heyano SL et al (2001) An interactive tutorial-based training technique for vertebral morphometry. *Osteoporosis Int* 12:63-70
- [32] Genant HK, Jergas M (2003) Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporosis Int* 14 [Suppl 3]:S43-S55
- [33] Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al (1993) Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8:1137-1148
- [34] Genant HK, Jergas M, Palermo L et al (1996) Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11:984-996
- [35] Giannini S, Nobile M, Dalle Carbonare L et al (2001) Vertebral morphometry by X-ray absorptiometry before and after liver transplant: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13:1201-1207
- [36] Grados F, Roux C, de Vernejoul MC et al (2001) Comparison of four morphometric definitions and a semiquantitative consensus reading for assessing prevalent vertebral fractures. *Osteoporosis Int* 12:716-722
- [37] Harvey SB, Hutchinson KM, Rennie EC et al (1998) Comparison of the precision of two vertebral morphometry programs for the Lunar Expert-XL imaging densitometer. *Br J Radiol* 71:388-398
- [38] Hedlund LR, Gallagher JC (1988) Vertebral morphometry in diagnosis of spinal fractures. *Bone Miner* 5:59-67
- [39] Hermann AP, Brixen K, Andresen J et al (1993) Reference values for vertebral heights in Scandinavian females and males. *Acta Radiologica* 34:48-52
- [40] Hochberg MC, Ross PD, Black D et al (1999) Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Fracture Interventional Trial Research Group. Arthritis Rheum* 42:1246-1254
- [41] Hurxthal LM (1968) Measurement of vertebral heights. *AJR Am J Roentgenol* 103:635-644
- [42] Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D et al (1999) Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *European Vertebral Osteoporosis Study Group. Osteoporosis Int* 9:206-213
- [43] Jackson SA, Tenenhouse A, Robertson L and the CaMos Study Group (2000) Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporosis Int* 11:680-687
- [44] Jergas M, San Valentin R (1995) Techniques for the assessment of vertebral dimensions in quantitative morphometry. In: Genant HK, Jergas M, van Juijk C (eds) *Vertebral fracture in osteoporosis*. University of California Osteoporosis Research Group, San Francisco, pp 163-188
- [45] Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D et al (1997) Anthropometric measurements and vertebral deformities. *European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. Am J Epidemiol* 146:287-293
- [46] Kado DM, Browner WS, Palermo L et al (1999) Vertebral fractures and mortality in older women: study of osteoporotic fractures research group. *Arch Intern Med* 159:1215-1220
- [47] Kalender WA, Eidloth H (1991) Determination of geometric parameters and osteoporosis indices for lumbar vertebrae from lateral QCT localizer radiographs. *Osteoporosis Int* 1:197-200
- [48] Kanis JA, Black D, Cooper C et al (2002) A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 13:527-536
- [49] Kleerokoper M, Nelson DA. (1992) Vertebral fracture or vertebral deformity? *Calcif Tissue Int* 50:5-6
- [50] Lenchik LL, Rogers LF, Delmas PD et al (2004) Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 183:949-958
- [51] Lewis MK, Blake GM. (1995) Patient dose in morphometric X-ray absorptiometry (letter). *Osteoporosis*

Int 5:281-282

- [52] Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al (1995) Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 333:1437-1443
- [53] Lindsay R, Silverman S, Cooper C et al (2001) Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 285:320-323
- [54] Lunt M, Ismail AA, Felsenberg D et al (2002) Defining incident vertebral deformities in population studies: a comparison of morphometric criteria. *Osteoporos Int* 13:809-815
- [55] Mazzaferro S, Diacinti D, Proietti E et al (2006) Morphometric X-ray absorptiometry in the assessment of vertebral fractures in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 21:466-471
- [56] Mazzuoli GF, Diacinti D, Acca M et al (1998) Relationship between spine bone mineral density and vertebral body heights. *Calcif Tissue Int* 62:486-490
- [57] Mc Closkey EV, Spector TD, Eyres KS et al (1993) The assessment of vertebral deformity: a method for use in population studies and clinical trials. *Osteoporos Int* 3:138-147
- [58] Mc Closkey E, Selby P, de Takats D et al (2001) Effects of clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a 1 year interim analysis. *Bone* 28:310-315
- [59] Melton LJ III (1997) Epidemiology of spinal osteoporosis. *Spine* 22[Suppl 1]:2S-11S
- [60] Melton LJ III, Kan SH, Frye MA et al (1989) Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 129:1000-1010
- [61] Melton LJ III, Egan KS, O'Fallon WM et al (1998) Influence of fracture criteria on the outcome of a randomized trial of therapy. *Osteoporos Int* 8:184-191
- [62] Minne HW, Leidig C, Wuster CHR et al (1988) A newly developed spine deformity index (SDI) to quantitative vertebral crush fractures in patients with osteoporosis. *Bone Miner* 3:335-349
- [63] National Osteoporosis Foundation (1998) Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 8 [Suppl 4]:S1-S85
- [64] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-1441
- [65] Nevitt MC, Ettinger B, Black DM et al (1998) The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 128:793-800
- [66] Nevitt MC, Ross PD, Palermo L et al (1999) Association of prevalent vertebral fractures, bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures. *Bone* 25:613-619
- [67] Nicholson PHF, Haddaway MJ, Davie MWJ et al (1993) A computerized technique for vertebral morphometry. *Physiol Meas* 14:195-204
- [68] Nicholson PHF, Haddaway MJ, Davie MWJ et al (1993) Vertebral deformity, bone mineral density, back pain and height loss in unscreened women over 50 years. *Osteoporos Int* 3:300-307
- [69] Njeh CF, Fuerst T, Hans D et al (1999) Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot* 50:215-236
- [70] O'Neill T.W., D.Felsenberg D, Varlow J et al (1996) The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 11:1010-1018
- [71] O'Neill TW, Varlow J, Felsenberg D et al (1994) Variation in vertebral heights ratios in population studies. *J Bone Miner Res* 9:1895-1907
- [72] Rea JA, Steiger P, Blake G et al (1998) Optimizing data acquisition and analysis of morphometric X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 8:177-183
- [73] Rea JA, Chen MB, Li J et al (2000a) Morphometry X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent vertebral deformity identification. *J Bone Miner Res* 15:564-574

- [74] Rea JA, Li J, Blake GM et al (2000b) Visual assessment of vertebral deformity by X-ray absorptiometry: a highly predictive method to exclude vertebral deformity. *Osteoporos Int* 11:660-668
- [75] Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM et al (2000) Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 15:1006-1013
- [76] Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ et al (2003) Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 14:19-26
- [77] Sauer P, Leidig G, Minne HW et al (1991) Spine Deformity Index (SDI) versus other objective procedures of vertebral fracture identification in patients with osteoporosis: a comparative study. *J Bone Miner Res* 6:227-238
- [78] Schlaich C, Minne HW, Bruckner T et al (1998) Reduced pulmonary function in patient with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 8:261-267
- [79] Smith-Bindman R, Cummings SR, Steiger P et al (1991) A comparison of morphometric definitions of vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 6:25-34
- [80] Smyth PP, Taylor CJ, Adams JE (1999) Vertebral shape: automatic measurement with active shape models. *Radiology* 211:571-578
- [81] Steiger P, Cummings SR, Genant HK, Weiss H and the Study of Osteoporotic Fractures Research Group (1994) Morphometric X-ray absorptiometry of the spine: correlation in vivo with morphometric radiography. *Osteoporos Int* 4:238-244
- [82] Steiger P, Wahner H (1994) Instruments using fan-beam geometry. In: Wahner H, Fogelman I (eds) *The evaluation of osteoporosis. Dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice*. Martin Dunitz, Ltd., London; pp 281-288
- [83] Wu C, van Kuijk C, Jiang Yet al (2000) Comparison of digitized images with original radiography for semiquantitative assessment of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 11:25-30
- [84] Zebaze R, Maalouf G, Maalouf N, Seeman E (2004) Loss of regularity in the curvature of the thoracolumbar spine: a measure of structural failure. *J Bone Miner Res* 19:1099-1104
- [85] Ziegler R, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G (1996) What is a vertebral fracture? *Bone* 18:169-177



脊柱定量 CT

第一节 介绍

自 1973 年 Godfrey N. Hounsfield (1919-2004 年) 及 Allan M. Cormack (1924—1998 年) 发明 CT 以来, 它已经迅速成为放射诊断中一项广泛应用的影像技术 (Cormack, 1973 年; Hounsfield, 1973 年)。目前, CT 已广范应用于临床工作中。CT 不仅能显示人体解剖的横断面图像, 还能提供三维资料, 从而进行多平面或者三维影像重建及分析。随着现代多排螺旋 CT (MDCT) 系统及其辅助软件的应用, 全面立体观察人体解剖结构已成为可能。

在骨放射方面, CT 被用于从创伤病变到骨肿瘤的骨病理研究。除了形态学信息, CT 还能提供关于组织衰减研究的信息。组织衰减可通过使用对比剂得到增强, 而通过此方法能获得额外的信息。衰减值能通过原始 CT 影像重建数据测量, 这些值也能用于估算组织的密度。在脊柱定量 CT (QCT) 方面, 这些数据在评估骨矿密度 (BMD) 方面起着重要作用 (Cann 和 Genant, 1980 年; Kalender 等, 1987 年)。QCT 检查价格相对低廉, 校准体模及影像分析软件大约 \$20 000, 可在大多数 CT 系统上使用。

第二节 技术

一、基本原理

当 CT 机的 X 线球管围绕人体旋转时, 可以通过采集数据重建出二维的衰减数值图。在各个方向上测量这些衰减值, 通过以下公式换算成 Hounsfield 单位 (Hu):

$$\text{Hu} = 1000 \times (\mu_T - \mu_w) / \mu_w$$

Hu 代表 Hounsfield 单位的 CT 值, μ_T 是组织的线性衰减系数, μ_w 为水的线性衰减系数。

定义水的值为 0Hu , 衰减系数低于水的组织的 CT 值为负值, 如脂肪和空气 (空气的 CT 值定为 -1000)。骨的 CT 值, 由于衰减系数高, 为正值。

脊柱 QCT 校准标准是相对于骨矿物等效值换算的 CT 值。通常, 要使用一个由不同浓度

的羟磷酸钙溶于等效塑料中的校准模体。测量不同化合物的平均 CT 值，利用线性衰减绘制浓度曲线。测量感兴趣区物质 CT 值，能够对骨矿物等效值进行换算，常用每毫升羟磷酸钙的毫克数表示。

二、脊柱 QCT 扫描方案

(一) QCT 专用技术

患者仰卧于 CT 扫描床上，在膝关节下放置垫子以减少脊柱前凸。校准体模置于腰椎下方。侧位扫描定位像，约平 T_{12} - S_1 水平（图 9-1）。用 3 ~ 4 个连续腰椎椎体的中间层面扫描，应避免骨折椎体。轴位扫描应垂直于椎体轴（图 9-2）。通常采用低剂量扫描（80 kVp，140 mAs），层厚 10 mm。



图 9-1 腰椎侧位扫描定位像, L_1 - L_3 水平扫描位置

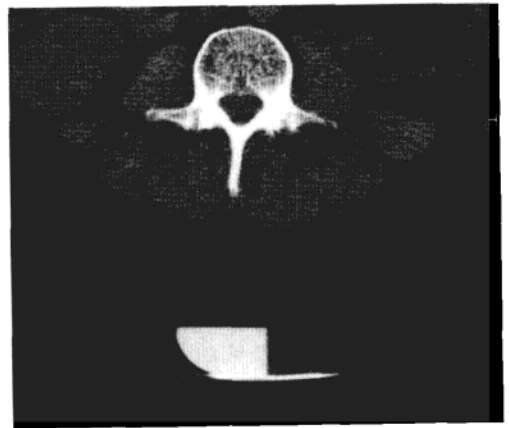


图 9-2 患者背侧校准装置轴位图

(二) 分析

轴位图像能用商用软件在线或离线自动分析。定义感兴趣区，换算成骨矿物含量等效值。感兴趣区通常定义为椎体内部包含单独骨小梁骨的部分（图 9-3），这是由于这部分骨小梁代谢率高，矿化作用或骨的数量变化更易于测量。这使得 QCT 成为评估真正意义上骨矿物质密度 (BMD) 的一项技术。

脊柱 QCT 检查，包括图像获取及分析，短于 10 min，且患者扫描时间更短。与常规胸部 X 线检查相比，有效剂量当量为 60 ~ 100 mSv。

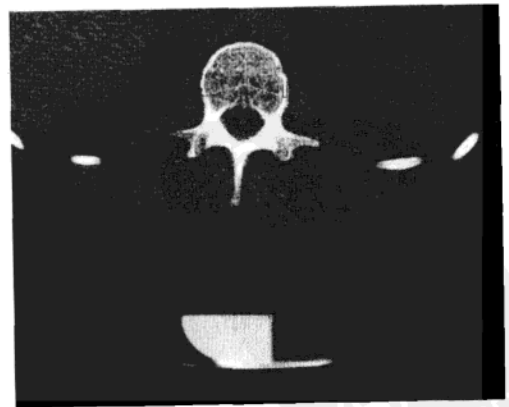


图 9-3 放置于椎体内及皮质边缘的感兴趣区轴位图

(三) 临床应用

除骨密度测定以外,临床上需进行CT检查的患者量持续增加。因此,能否利用这些非专用CT进行骨密度测定成为多数研究者(Boden等,1989年;Gudmundsdottir等,1993年;Hopper等,2000年;Link等,2004年)关注的焦点。应用多排螺旋CT(MDCT)进行腹部扫描得到容积数据已成为常规检查。这些容积数据能提供完整椎体的三维重建图像,同时也得到部分椎体二维图像。它与专用QCT主要的不同点包括以下两点。第一,球管角度—机架不会倾斜以获得垂直于脊柱的轴位扫描图像。第二,对大多数临床CT检查,球管的条件较高,成人使用120 kV,180~260 mAs。使用临床CT进行QCT检查应在增强扫描前进行,由于增强后造血骨髓会强化,增加CT值,因此,增强后CT会显著提高BMD。

无论应用何种扫描技术,最重要的一点是扫描方案不变,但检查时间很长,因此需患者的制动。

(四) 分析

1989年,Boden等建议在临床行腹部CT检查时,使用肌肉和脂肪等自体参照物来评估BMD(Boden等,1989年)。由于肌肉和皮下脂肪的线性衰减一致性,因而能够校准CT值。几年后,Gudmundsdottir等(1993年)报道了187名健康女性使用这些自体参照物的方法。尽管这一方法已经显示其与外部参照体模的显著相关性($r = 0.96$),但仍未被广泛采用。

Link等(2004年)发表了20例尸体脊柱的研究结果,发现QCT与螺旋CT的BMD值显著不同。然而,他们发现这两种方法有非常显著地相关性,并且提出了BMD-QCT与螺旋CT的转换系数。在他们的活体研究中,QCT常规使用校准体模。此体模相对较薄,适合标准CT的床垫,而不会引起患者不适。螺旋CT的数据分析结果与QCT一致,同样也能适用于自动软件在线或离线使用。

(五) 容积QCT

1999年,Lang等提出使用三维椎体数据以消除扫描体位及椎体旋转因素影响,后者见于脊柱侧弯患者单层QCT的BMD评价。运用专用软件生成椎骨的三维影像(图9-4)。使用3D数据可减少Z轴方向上的影响,而且能计算包含椎体70%体积的容积BMD。

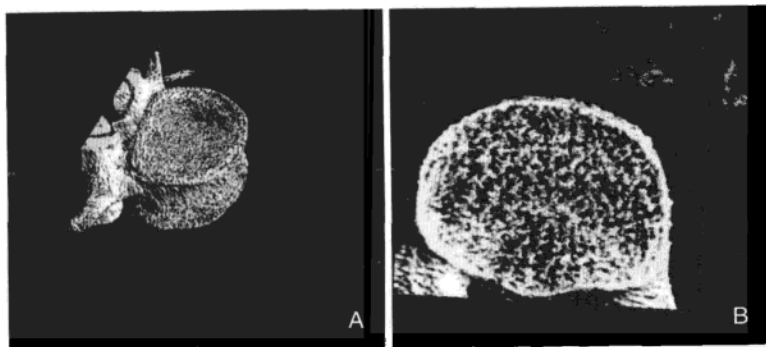


图9-4 腰椎三维重建
(A) 剪切层面 (B) 显示椎体骨皮质和骨小梁结构

第三节 数据分析

QCT 的结果显示了骨矿物的等效值，常用每毫升羟基磷灰石的毫克数表示（图 9-5）。显示每个椎体对所有测量椎体的平均值，这些数值是相对于标准值而言的（图 9-6）。测量结果常用绝对值形式表示，也可表示为相对于标准值的 Z 和 T 评分等形式。对于骨质疏松者的 T 评分，使用 WHO 的指南(T 评分 < - 2.5 为骨质疏松症，- 2.5 ~ - 1.0 分为骨质减少，> - 1.0 分为正常)。

标准数据有性别、种族特异性，两者都可影响 BMD 的准确性 (Yu 等, 1999 年)。与男性相比，老龄女性有不同的 BMD 曲线。女性自绝经开始，其骨量的丢失加速，也有正常生理性丢失，而正常生理性丢失在男性和女性衰老过程中都有。BMD 的绝对正常值有种族差异，与白种人相比黑种人的 BMD 值高，而亚洲人的 BMD 值较低。

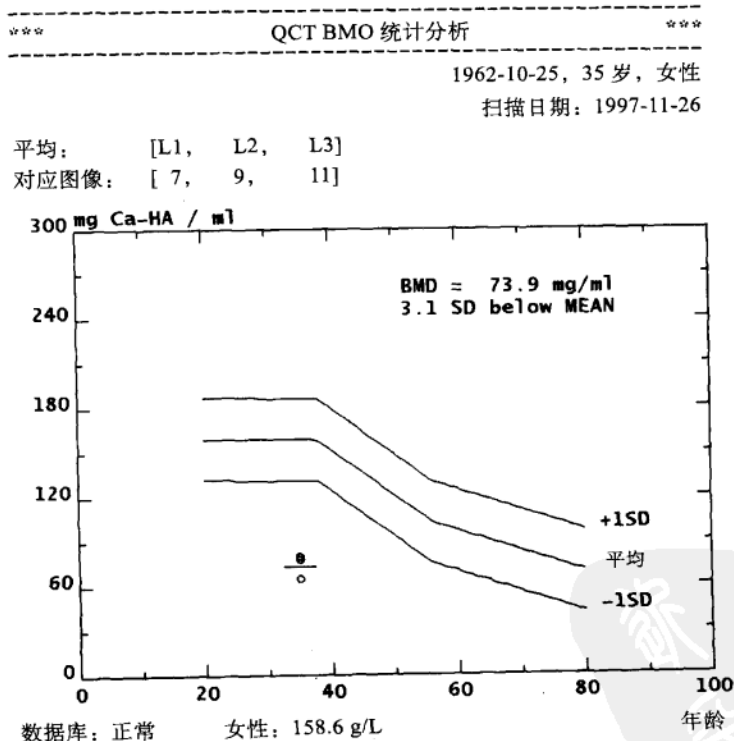


图 9-5 QCT 测量结果表

QCT BMO 评价结果			
1962-10-25, 35 岁, 女性			
扫描日期: 1997-11-26			
骨矿物质密度 [mg Ca-HA / ml]:			
对应图像		骨小梁	骨皮质
[T ₁₂]			
{ L ₁ }	7	79.3	235.4
[L ₂]	9	77.6	272.5
[L ₃]	11	64.6	288.2
{ L ₄ }			
[L ₅]			
平均		73.9 + - 8.1	265.4 + - 27.1

图 9-6 QCT 测量结果正常图

已有研究显示低骨密度会增加骨折风险。在离体生化试验及临床活体研究中, 有无骨质疏松症患者作为对照, 结果显示低骨矿物质含量是骨折的高危因素。(Haidekker 等, 1999 年)。

研究显示 QCT 测量的可重复性为 2% 左右。基于这个水平的准确率, 个体患者随着时间变化出现的 5.6% 或更高的 BMD 差异是显著的。使用脊柱 QCT 测量绝经后妇女立即出现骨量丢失的加速值在第一个 10 年中为 5% ~ 10%。某些治疗显示增加骨密度为 5% ~ 10% (Wimalawansa 等, 2000 年)。使用 QCT 检出这些骨量丢失与增加的值较其他方法为多, 如 X 线单能或双能吸光测定法 (DXA, SXA)。这是由于使用 QCT 选择性测量骨小梁, 使之对其变化更为敏感, 且随访时间相对较短。

CT 扫描的变化影响具有可重复性 (这就是扫描技术需要标准化的原因), 这其中可能由于操作者的变化 (即分析应自动完成而最小限度受到操作者干扰), 或者患者的变化引起 (扫描期间患者不应移动)。由于选择不同的校准材料及椎体内骨髓成分不可预知的变化, 而影响到测量的精确性 (Kuiper 等, 1996 年)。另外, 我们应该知道, 骨髓纤维化及造血骨髓的紊乱都会影响测量结果。

第四节 与其他技术比较

与其他骨光密度测定法相比, 脊柱 QCT 已经显示了在区别有无骨质疏松症患者间的优越性 (Bergot 等, 2001 年; Genant 等, 1985 年; Grampp 等, 1997 年; Ito 等, 1997 年)。其原因在于脊柱 QCT 选择性骨小梁的测量对于骨密度的变化非常敏感。这就意味着使用 QCT 能为临床提供骨质疏松症治疗有效性的早期评价, 使之延长或改变治疗方案以及促使患者就

医（由于骨质疏松症与患者健康状况的无直接因果关系，因此采取治疗的很少）（McCombs 等，2004 年）。

此外，对于像脊柱退变性疾病及脊柱外的钙化（主动脉粥样硬化）等影响 DXA 的扫描数据准确的因素，QCT 对其不敏感（Guglieimi 等，2005 年）。类似 DXA，不像 SXA，而且较少延伸定量光束，QCT 能测量哪些骨质疏松症易于骨折，如椎体及远侧尺桡骨等部位骨折。

尽管脊柱 QCT 广泛应用于全世界，但仍未达到 DXA 在骨质疏松症研究及指导治疗方面的影响力。一方面，在目前状况下，CT 用于解决临床各种状况和问题，额定的时间限制了应用，而且大多数放射科会选择临床适应证的检查而非骨密度。另一方面，DXA 进行骨密度测定相对廉价（尽管未证明优越）。

第五节 双能 QCT

以上讨论了广泛用于的 CT 技术是单能 CT。然而，已经证实单能 CT 不够准确，这是由于椎体内脂肪含量的差异降低了平均衰减，而影响骨矿物质含量的估算。基于这个原因，双能 CT 技术已经得到发展，应用于后处理前、后的方法以提高处理的准确性，而减少重复率。但这些技术还没有广泛应用（van Kuijk 等，1990 年）。

参考文献

- [1] Bergot C, Laval-Jeantet AM, Hutchinson K, Dautraix L, Caulin F, Genant HK (2001) A comparison of spinal quantitative computed tomography with dual energy X-ray absorptiometry in European women with vertebral and nonvertebral fractures. *Cacif Tissue Int* 68:74-82
- [2] Boden SD, Goodenough D, Stockham CD, Dina T, Allman RM (1989) Precise measurement of vertebral bone density using computed tomography without the use of an external reference phantom. *J Digit Imaging* 2:31-38
- [3] Cann CE, Genant HK (1980) Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 4:493-500
- [4] Cormack AM (1973) Reconstruction of densities from their projections, with applications in radiological physics. *Phys Med Biol* 18:195-207
- [5] Genant HK, Ettinger B, Cann CE, Reiser U, Gordan GS, Kolb FO (1985) Osteoporosis: assessment by quantitative computed tomography. *Othop Clin N Amer* 16:557-568
- [6] Grampp s, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, Gluer CC, Chavez M (1997) Comparison of noninvasive bone mineral measurements in assessing age related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res* 12:697-711
- [7] Gudmundsdottir H, Jonsdottir B, Kristinsson S, Johannesson A, Goodenough D, Sigurdsson G (1993) Vertebral bone density in Icelandic women using quantitative computed tomography without an external reference phantom. *Osteoporosis Int* 3:84-89
- [8] Guglielmi G, Floriani I, Torri V, van Kuijk C, Genant HK, Lang TF (2005) Effect of spinal degenerative changes on volumetric bone mineral density of the central skeleton as measured by quantitative

- computed tomography. *Acta Radiol* 46:269-275
- [9] Haidekker MA, Andresen R, Werner HJ (1999) Relationship between structural parameters, bone mineral density and fracture load in lumbar vertebrae, based on highresolution computed tomography, quantitative computed tomography and compression tests. *Osteoporosis Int* 9:443-440
- [10] Hopper KD, Wang MP, Kunselman AR (2000) The use of clinical CT for baseline bone density assessment. *J Comp Assist Tomogr* 24:869-899
- [11] Hounsfield GN (1973) Computerized transverse axial scanning (tomography). *Br J Radiol* 46:1016
- [12] Ito M, Hayashi K, Ishida Y, Uetani M, Yamada M, Ohki M, Nakamu T (1997) Discrimination of spinal fractures with various bone mineral measurements. *Calcif Tiss Int* 60:11-15
- [13] Kalender WA, Klotz E, Suess C (1987) Vertebral bone mineral analysis: an integrated approach with CT. *Radiology* 164:419-423
- [14] Kuiper JW, van Kuijk C, Grashuis JL, Ederveen AGH, Schitte HE (1996) Accuracy and the influence of marrow fat on quantitative CT and dual-energy X-ray absorptiometry measurements of the femoral neck in vitro. *Osteoporosis Int* 6:23-30
- [15] Lang TF, Li J, Harris ST, Genant HK (1999) Assessment of vertebral bone mineral density using volumetric quantitative CT. *J Comp Assist Tomogr* 23:130-137
- [16] Link TM, Koppers BB, Bauer J, Lu Y, Rummeny EJ (2004) In vitro and in vivo spiral CT to determine bone mineral density: initial experience in patients at risk for osteoporosis. *Radiology* 231:805-811
- [17] McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J (2004) Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 48:271-287
- [18] van Kuijk C, Grashuis JL, Steenbeek JM, Schitte HE, Trouerbach WT (1990) Evaluation of postprocessing dual-energy methods in quantitative computed tomography. Part II: Practical aspects. *Invest Radiol* 25:882-889
- [19] Wimalawansa SJ (2000) Prevention and treatment of osteoporosis: efficacy of combination of hormone replacement therapy with other antiresorptive agents. *J Clin Densitom* 3:187-201
- [20] Yu W, Qin M, van Kuijk C, Meng X, Cao J, Genant HK (1999) Normal changes in spinal bone mineral density in a Chinese population: assessment by quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporosis Int* 9:179-187



外周定量 CT

第一节 引言

在计算机断层摄影 (CT) 应用于医学成像后不久, 脊柱定量 CT 发展的前几年, 外周定量 CT pQCT 就已应用于前臂 (Genant 和 Boyd, 1977 年; Röegsegger, 1974 年), 作为骨质测量 X 线摄影技术的一种容积延伸方法 (Cameron 和 Sorenson, 1963 年)。与单光子吸收测量技术 (SPA) 相比较, pQCT 的优势很明显: 独立评估骨小梁和骨皮质, 测定真正的骨体积密度, 而非一个面的骨密度 (BMD)。

然而, 尽管有发展早的时间优势和不断完善的技术优势, 如取代放射性核素源 X 射线球管, 但是 pQCT 在骨质疏松症等领域中的临床影响还是远远小于诸如 SPA、DXA 等摄影技术或脊柱定量 CT 的容积评估等。这可能是 pQCT 较晚商业化的部分原因。特别是在美国, pQCT 很少用于骨质疏松症的患者。因此, 关于 pQCT 的数据很有限。

因此, pQCT 从未投入大规模的前瞻性研究。但通过 DXA 测定前臂骨密度来推断前臂及腕部骨折已得到公认。目前通过 pQCT 推测是否骨折只能从横断面数据来进行。用 DXA (Tucci 等, 1996 年) 或 pQCT (Schneider 等, 1999 年) 进行的几项研究显示: 对于治疗效果, 前臂没有脊柱和股骨敏感。众所周知, 四肢骨松质的新陈代谢不如中轴骨活跃, 这可以通过四肢骨的造血组织更低来解释。

另一方面, 容积 pQCT 不受骨的形态和大小的影响, 因为其测定的是一定面积的骨密度。当测量生长骨中的骨密度、评估横断面的惯性运动之类的生化参数时, 测定骨皮质的厚度显得很重要。这些参数对骨折风险评估的作用还未完全阐明, 但是骨密质的重要性在过去被低估了, 最近在介绍如甲状旁腺激素之类的合成代谢治疗药物时, 它的作用才引起人们的注意。在分类评估 SXA、DXA 及 pQCT 这几种方法对骨皮质及骨小梁的影响中, pQCT 具有明显的优势。

最近这项技术有两项发展进一步增加了对前臂骨测量的兴趣。第一项发展, 为了补充密度信息, 一种新型的体内超高空间分辨率的设备被用于评估骨小梁网的结构参数。第二项发展, 在全身临床 CT 中采用多排探测器技术, 同时增加了探测器的空间分辨率, 这为 pQCT 提供了可供选择的强大武器。pQCT 这个术语仍被用于表示更小型的专用于前臂及小腿远端的设

备。全身扫描机器虽被广泛使用，并且获取真正的容积数据的扫描时间很短，但是具有代表性的数据还是要依靠离线工作站的第三方软件。

首先简单地介绍一下当今被广泛使用的设备及 pQCT 技术。然后将集中介绍 pQCT 的诊断功能，强调传统的骨密度测定仪器。最后还将讨论 pQCT 的即将问世的新设备。同时还着重介绍（应用 pQCT）从骨小梁中分离皮质的优势。在大多数章节中，还将对比诸如 DXA 之类的方法。本章还将讨论最新的发展，尽管相关文献较少。

pQCT 的另一个应用是对实验小鼠的骨质疏松症研究，其被广泛用于临床前研究，用于发展治疗策略和药物研究（Capozza 等，1995 年；Lalla 等，1998 年；Sato 等，1995 年；Srivastava 等，2000 年）。这种微型仪器是为小动物设计的，其应用超出了本章的范围，并且限制了对人类的研究。

第二节 应用 pQCT 测定骨密度

一、概述和扫描程序

pQCT 代表定量 CT，用于外周骨，通常用于前臂远端，对尺骨、桡骨的骨小梁及骨皮质的骨密度进行评估。也有报道称，将 pQCT 用于胫骨及股骨近端。相对于应用全身 CT 和特殊的分析软件的脊髓 QCT，pQCT 应用更加专业，其有小巧的扫描机架。和脊髓 QCT 一样，都需测定感兴趣区的平均容积骨密度。骨密度结果以 mg/cm^3 表示，根据校正标准计算出 CT 值来估计。就 pQCT 而言，骨密度的测定因人而异。

检查患者时，开始用投影定位扫描（定位像扫描）。球管和探测器固定在 A-P 位，而肢体放入扫描架内。定位像用于单层 CT 的准确定位，或是构成多层 CT 的扫描范围。这个断层常被用于自动分析通过划分皮质和骨小梁区域，分别计算它们各自的及公共区域的骨密度结果。尽管多层图像成像增加了测量时间及辐射量，但此模式更加精确，因为骨密度的结果是很大的容积范围的平均值。两组具有代表性的 pQCT 图像，见图 10-1。

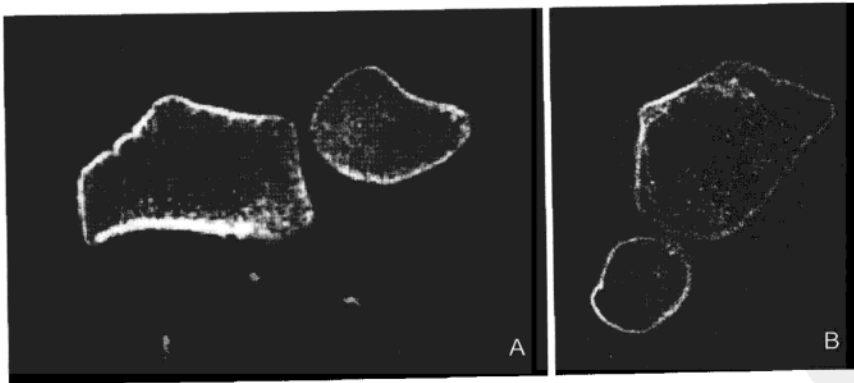


图 10-1 两张有代表性的 pQCT 断层图像

A. XCT-2000, B. DensiScan 100

为了合理评估单层模式下的骨小梁,扫描应该定位距离尺骨近端到径向终板的 4%,也就是在鹰嘴的近极端和尺骨茎突的远端边缘之间。在大多数的机器中,操作者必须指明径向终板的正确位置,并且使用软件来推测定位的准确性。多层扫描的半径通常为尺骨长度的 4%~10%。在一些扫描机器中,将选择更近的定位区。

二、操作的设备和模式

最初的 pQCT 设备以 ^{125}I 光子源作为放射源 (Hangartner 等, 1987 年; Rüeggsgger, 1974 年)。虽然现在的扫描机器都使用 X 射线球管,但有些扫描机器现在仍在使用 ^{125}I 光点源。和 DXA 不同, pQCT 是一种单能技术。用于区分脂肪/水和骨质之间的衰减时,要选用最佳的 X 射线能量。油冷管 X 射线管主要在 45~60 kV 操作,在预滤波减少光束的硬化效应后,有效能量为 30~45 keV。在此能量范围内,软组织与骨吸收比率相对较低。球管电流为 0.2~0.4 mA。

临床常规使用的设备和一些具有重要特点的研究用设备的技术参数,见表 10-1。表中列举的所有设备都已或即将上市。在特别应用中也有一些专门的实验设备被优先选用,比如用于极高精度或薄层高分辨率研究的。此表还列举了临床研究的 pQCT 数据及相应的设备型号,尤其是 XCT-960。这些机器中大约有 1 000 多种同型号的但校准不同的 XCT-960 如今正在使用,不过大多都在欧洲国家。科学文献中主要报道 XCT-960 的两种类型及最近的 XCT-2000。我们将详实记录引文是以哪种设备为基础的。

表 10-1 中列举的所有的扫描仪器都属于第二代小角度扇形束,并且检测元件的数量有限,其用于逐层转换旋转扫描序列。尽管比全身 CT 速度慢,但是对于外周骨来说,扫描时间还是可以接受的,并且通过对手臂或腿的准确定位可以轻易减少运动伪影。

一些 pQCT 扫描机器,如密度扫描-1000,也可用于下肢骨的成像,尤其是胫骨。但是由于骨骼定位涉及到与年龄和治疗有关的骨密度的慢性改变,这个扫描模式还没有发现有更

表 10-1 应用最广泛的几款 pQCT 扫描仪的技术参数 (出厂数据)

型号	DensiScan 1000	XCT 900/960 ^a	XCT 2000/2000L ^d	XCT 3000	XtremeCT
管电压 (kV)	50	45~49	45~49	45~60	60
管电流 (μA)	300	140	180	200~400	1000
像素值大小 (μm)	80~300	300 ^b	200~800	200~2000 ^b	20~250 ^c
吸收剂量/每层 (μSv)	125	30	60	90	0.05 ^c
扫面时间 (每层) (min)	1~3	3	1.5	1.5	0.03
层厚 (mm)	1~1.5	2.4	2.1	2.2	0.08
是否已使用	否	否	是	是	是
制造厂商	Scanco	Stratec	Stratec	Stratec	Scanco

a. XCT900/960 生产线的某些产品像素点更小,并具有连续扫描功能

b. 参考自 BRAUN et. al, 1998)

c. 100 μm 以 10% 调制传递函数

d. 相较 XCT 2000, 现已投入使用的 XCT 2000L 定位性能更强

e. 由于扫描层薄

多的用处, 相关文献很少 (Groll 等, 1999 年; Rittweger 等, 2000 年; Sievänen 等, 1998 年)。XCT-3000 可用于对肱骨的评估 (Braun 等, 1998 年), 可能在瘦小人群的股骨骨折成像具有潜在的优势。但是定位在股骨近端及肥胖人群则有难度。

pQCT 中应用的有效剂量很低, 与轴扫 DXA 相当。操作员接受的辐射剂量可以忽略。在目前大多数国家的职业剂量限值内, 额外的辐射屏蔽都不需要。

尽管“pQCT”这个专业术语在上文中都是结合专业设备讨论的, 但是全身 CT 也可用于外周骨的测量。对比 pQCT 而言, 全身 CT 具有很多优势, 尤其是它的球管强度很高, 具有多排探测器, 可以同时扫描多层图像, 因此获得真正的 3D 数据以秒计算。例如, 用 1 mm 进行扫描, 扫完前臂远端 10 cm 的范围还用不到 30 s。在多数扫描中, 层厚可以减小到 0.5 ~ 0.7 mm。CT 扫描的主要优势在于可以不断分析从超远端到 1/3 位点的骨质及形状的改变。有效剂量值增加不足 1 μ Sv, 就 pQCT 而言, 完成此类扫描的有效剂量值为 20 ~ 50 μ Sv, 但是相对欧美国家规定的年平均辐射剂量 250 μ Sv 来说, 这些值仍然可以忽略。

因为全身 CT 扫描不是专门用于量子骨密度分析, 所以在用于脊椎及股骨近端扫描时, 患者和扫描校准幻影必须同步扫描, 以便校正发送给骨密度值的 Hu 值。到目前为止, 全身 CT 并未广泛用于外周骨密度测量, 这是因为厂家未提供配套的分析软件, 同时客户也只对中轴骨的评估有浓厚的兴趣。第三部方案要求成像必须转换到外部分析工作站, 而到目前为止, 还没有开发出完整的具有强大功能的程序。相比具有完整配套软件的 pQCT 来说, 这是全身 CT 最明显的劣势。

XtremeCT 是 pQCT 的创新, 因为它具有超高的空间分辨率: 100 μ m 以 10% 调制传递函数 (MTF) (见下文)。它不仅可用于评估骨密度及几何参数, 还接近前臂及胫骨的骨小梁的形态计量学当量参数。和其他微 CT 设备一样, 它带有微聚焦球管的锥形束扫描, 可以发出 1-mA 输出电压 60 kVp, 同时还能够在 3 min 内扫描感兴趣区, 并且有效剂量低于 5 μ Sv。

三、空间分辨率及其对评估骨皮质的影响

对与年龄有关的改变及药物干预对骨皮质及骨小梁参数的不同影响的研究、对儿童的骨发育情况的研究以及对骨骼生物力学的研究中, 将骨皮质作为感兴趣靶点用于 pQCT 分析。然而, 精确的分割和分析骨皮质要求 pQCT 达到足够的空间分辨率。

理解重建图像中的像素大小及空间分辨率是两个不同的概念是很重要的。不幸的是, 科学文献以及厂家常把像素大小作为空间分辨率。原因有三: ①像素大小可能比特定的空间分辨率参数更容易理解; ②像素大小容易被测定; ③像素大小总比空间分辨率小。但是它们之间不当的使用很容易导致错误地确定检查系统的分辨率。

空间分辨率可当作成像系统中点扩散函数的整个宽度的最大值的 1/2, 大约是 MTF 的傅立叶变换值的 2%、5%、10% (Webb, 1998 年)。相反, 在图像重建中任意选择的像素大小并不代表空间分辨率。进程中的三维空间分辨率也取决于层厚。只有少数 CT 具有各向同性分辨率, 而 pQCT 基本不具有各向同性分辨率。所以重建图像中的分辨率常报道要与垂直分辨率区别开来。这在超长半径中显得非常重要, 由于它的锥形几何图像 (Schlenker 和 Von Seggen, 1976 年)。层厚不够低很容易导致骨皮质定位中出现空间容积效应。

如果空间分辨率太低, 皮质的厚度及密度就不能被精确测量。此外, 其无法判定观察到的皮质密度的改变是由真正的骨密度还是因骨皮质厚度的改变引起的。Prevrhal 等指出, 只

要厚度大约大于空间分辨率的 4 倍, 皮质密度就能被精确测定。只有骨皮质厚度小于空间分辨率时, 测定皮质厚度才是精确的 (Prevrhal 等, 1999 年)。

在 pQCT 系统中, 光密度的测定, 平板像素从 $80 \sim 100 \mu\text{m}$ (Densi Scan 1000, XCT 2000) 到大约 $300 \mu\text{m}$ (XCT 900/960) 变化。厂家并没报道更具意义的 MTF 值, 因此表 10-1 仅列举了像素大小。层厚变化范围在不足 $1 \sim 2.5 \text{mm}$ 之间变化。具有更好的空间分辨率的实验用机器目前还只用于研究 (Müller 等, 1996 年)。

XCT-960 中, 采用模型精确性研究显示测量出的骨皮质密度值要比真实的骨皮质厚度值低 4 mm (Augat 等, 1998b); XCT-2000 要低 2 mm (Binkley 和 Specker, 2000 年)。在 XCT-960 中, 皮质厚度每低 1 mm, 测定的骨密度要比实际密度低 40%。然而在同样的模型中, 骨皮质矿物沉积量 (BMC) 仅减少 6%, 这表明存在着切割影响。确实, 在 pQCT 中调整总的阈值的方法是将骨皮质和骨小梁从软组织中分割出来。明显改变阈值可以改变骨皮质厚度及骨密度结果 (Hasequwa 等, 2000 年), 但是又没有客观的策略来选择一或多个特定的阈值。新的 XCT 软件提供给用户不同的选择, 可以用轮廓调查模式来分割骨皮质和骨小梁, 可以预测的是, 选择模式的准确度是除了阈值以外的又一个必不可少的因素。然而在同样的检查中, 我们发现系统中的阈值下限太低 (Ashe 等, 2006 年)。此外, 总的空间容积修正计划主要依赖于某些对物体形状和密度的推测不总是准确的 (Rittweger 等, 2009 年), 特别是物体的大小接近于扫描的空间分辨率时。有些更好的方法, 如用局部相对阈值或者梯度技术分割骨皮质已有报道 (Prevrhal 等, 1999 年)。

在空间分辨率的限制可能可以解释一些有争议的发现, 比如说与不同年龄有关的骨皮质及骨小梁的骨质流失。在具有代表性的研究中, 对健康妇女的研究中, 一些作者报道骨小梁的流失比 (Boonen 等, 1997 年; Nijs 等, 1998 年; Qin 等, 2000 年) 骨皮质及其他类似的骨流失多 (Gatti 等, 1996 年; Grampp 等, 1995 年; Hasegawa 等, 1997 年)。但是在一个纵向研究中观察到骨小梁流失比骨皮质多 (Hernandez 等, 1997 年)。

四、标准化与质量控制

当升级设备时, 对从不同机器上扫描的个体患者进行结果比较时, 或当使用各种不同设备进行多中心临床试验进行结果比较时, 扫描仪的可比性很重要。前臂交叉校准密度包括外周定量 CT、DXA 和 SPA 仪, 已经有报道 (Pearson 等, 1994 年) 说利用 EFP 以及前臂骨密度 (Rüeggsegger 和 Kalender, 1993 年) 的一个共同的规范数据库已经出版 (Reeve 等, 1996 年) (图 10-2)。然而, 前臂交叉校准比脊椎交叉校准要困难得多。即使只考虑 DXA 设备, 分析结果也有很大的差别, 因为在共同的感兴趣区没有定义或协议用于所有扫描仪。因此, 直接比较个体患者在不同制造商的设备上扫描的前臂结果是不可取的 (Shepherd 等, 2000 年 a, b)。

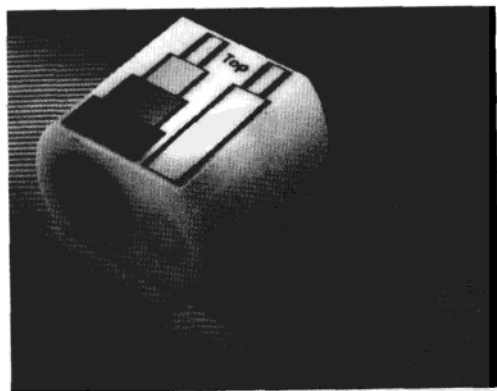


图 10-2 用作前臂密度标准值的欧洲前臂模型 (EFP)

外周定量 CT 的机器通常足够稳定，以保证在工厂的基础线定标使用一个标准模型，例如 EFP 是充足的。尽管使用者需要通过扫描一个特殊的模型进行日常质量保证，这些值只是进行简易的监控，并作为服务维修的一部分可能引发再度校准，但并不用于日常重新校准。

五、精密性与准确度

pQCT 精密性与准确度的数据，见表 10-2 和表 10-3。精度误差是系统性误差，它描述了实际测量和真实的物理值之间的差别。在密度计量学中，它们有时交换地使用术语“偏倚”。精度误差可以表示为绝对或相对值。精密性，一种有重复性的同义词，是由随机误差决定，并描述在未改变的测量条件的情况下一贯实现同样结果的系统的能力。精密性是常见的作为均方根标准差，或作为重复测量的变异系数。

在评估或比较精确度数据时，重要的是要了解在密度计量学中精度的性质。我们必须区分模型之间，体外和体内的精度，所有这些都可以通过重复扫描测量有或没有定位的模型或主题，也可测量短期和长期的精度。没有典型改变位置的连续模型扫描能测出极小的（短期）精度误差，但更多的实际误差是可以从改变位置的短期体内研究得出的。体内短期精度是通过重复测量一组患者数的均方根 SD 或 CV 得出的。为了达到足够的统计力量，应该至少扫描 27 名患者两次（或等价的，扫描 3 次，每次 14 人）。

活体内长期精度的测量更为复杂，因为它的定量与在测量的过程中可能因为受试者而改变有关，如 BMD。机器的不精确性把这个作用分开的一种策略是分别拟合每个单独的数据回归线，然后合并剩余错误（Glüer 等，1995 年）。体内的精度也受到被扫描的个体选择的影响。例如，它可能会误导仅把工具的精确性建立在年轻正常标准的基础上，因为定位误差在老年人和病患者中较大。代替 SD 值的 CV 值的出现，促进了不同设备的比较，但也自动增加了体内 BMD 精度误差的出现，测出老年人体内 BMD 要低于年轻人。如果 SD 是恒定的，绝对的骨密度降低，则 CV 增加，因此在比较不同的设备或技术的 CV 值时必须注意。例如，健康绝经前组群、健康绝经后和骨质疏松症的妇女发现了显著不同的精度错误（Grampp 等，1995 年）。因此，我们在表 10-3 中总结了人口样本的平均年龄。

在临床实践中，高准确度和精密性都是重要的，前者是对诊断而言，后者则是为了疾病进展的监测。精密性决定了两个重要特点：最不显著的变化 (LSC) 和监测的时间间隔 (MTI)。LSC 应该通过一种技术的长期变异系数 (CV_{long}) 来计算：

$$LSC = 1.96 \cdot (\sqrt{2} \cdot CV_{long})$$

最不显著的变化是指一位患者的真正的最低骨密度的变化，它可以由具有 95% 置信度的密度计测量。换句话说，如果患者的变化小于 LSC，则没有检测到的概率将超过 5%。如果因为技术正在研究中而 CV_{long} 未知，则可能被体内精密性短期替代。MTI 解释了两次测量之间的时间问题，因此患者骨密度的改变至少等于 LSC。MTI 由以下公式计算：

$$MTI = LSC / (\% \text{ 每年骨丢失率})$$

为了保持一致，损失的百分数和精确值必须从同一批获得。与 LSC 和 MTI 的计算最相关的是健康的绝经后人群，但所发表的精确数据的事实往往是依据年轻的健康的志愿者得出的，这是一个潜在的隐患。MTI 应谨慎地解释为随着在一组人群中骨流失率可能改变而改变。由于确定骨丢失很快的患者很重要，那么使用的测量时间间隔比 MTI 短可能是适当的。对外周定量 CT 与其他光密度技术的 LSC 和 MTI 的值，见表 10-4。

表 10-2 已公布 pQCT 数据的准确性 (采集前臂标本数据)

作者	仪器	标本数量	参数	对照方式	结果
Takada 等, 1996 年	XCT-960	7	BMC (骨矿物质含量)	骨灰质量	$r = 0.87 \sim 0.95$, $cv = 9.7\% \sim 15.5\%$ (随切片数变化)
Louls 等, 1995b, 1996 年	XCT-960	27	皮质厚度 皮质厚度, 总 BMC	对照摄影 中子活度分析,	$r = 0.88$
Augat 等, 1998 ^a	XCT-960	14	BMD (骨矿物质密度)	火焰原子吸收光谱法	$r = 0.86 \sim 0.96$, $SEE = 7\% \sim 18\%$
Ashe 等, 2006 年	XCT-2000	20 ^b	BMC	全身 QCT 骨灰质量	$r^2 > 0.96$, $RMSE = 6.2\%$ 随分辨率以及边缘探测增强效应改变

^a 10 位志愿者的配对样本



表 10-3 已发表前臂 pQCT 值的准确数据 (体内)

作者	仪器	样本数据	短期准确性 (复位) ^a		长期准确性 ^a	
			体外	体内	体外	体内
Butz 等, 1994 年	XCT 900	n = 179 年龄 = 20~79	-/-/0.2-0.7	0.9/1.5/1.1	-/-/0.27	1.7/0.9/0.8
Guglielmi 等, 1997 年	XCT 900/960	n = 386 年龄 = 51				
Guglielmi 等, 2000 年	XCT 960	n = 20 年龄 = 31				1.6/0.9/0.8
Grampp 等, 1995 年	XCT 960	n = 20 年龄 = 20				
Grampp 等, 1995 年	XCT 960	n = 20 年龄 = 62				
Groll 等, 1999 年	XCT 2000	n = 86, 尸体前臂, 年龄 = 80	桡骨远端 1.8/-/2.5 桡骨近端 -/0.4-0.8/1.0-1.4 桡骨中段 -/0.5/1.2		1.8/1.7/2.2	
Takada 等, 1996 年	XCT 960	n = 9, 尸体前臂	桡骨远端/近端 3.6/-/4.0			
Sievänen 等, 1998 年	XCT 3000	n = 19 年龄 = 32	1.9/-/2.8 2.2/6.5/-			
Müller 等, 1989 年	DensiScan 1 000				-/-/0.3	
Boutroy 等, 2005 年	XtremeCT ^b	n = 15 年龄 = 21~47			0.9/1.7/1.0 3.0/3.2/2.8/1.2	

TAKADA (前臂标本) 和 SIEVÄNEN (体内测量股骨, 胫骨) 的研究有所例外

a. 骨小梁/骨皮质/总 BMD 值的单位为 %CV

b. 在 XtremeCT 上, TbN, TbTh, cTh 的单位也为 %CV

表 10-4 pQCT 与其他骨密度测量技术在最小可视改变 (LSC) 和测量间隔时间 (t) 方面的对比

应用技术及引用文献	准确性 (%)		LSC (%)		流失比 (%/每年)	MTI (每年)	
	最小值	最大值	最小值	最大值		最小值	最大值
pQCT (trab. BMD) (Grampp 等, 1995 年; Guglielmi 等, 2000 年; Reeve 等, 1997 年)	1.6	1.8	4.4	5.0	1.0	4.4	5.0
Guglielmi 等, 1994 年; Kalender 等, 1989 年	1.4	4	5.5	11.1	2.6	1.5	4.3
Spinal DXA (LI-4, PA) (Guglielmi 等, 1994 年)	0.5	1.5	1.4	4.2	0.78	1.8	5.3
Femoral neck DXA (Looker 等, 1998 年; Patel 等, 2000 年)	2.2	2.5	6.1	6.9	0.7	8.5	9.6

所有数据均取自绝经后的健康个体, 时间足够长则更精确, 否则欠精确。基于 50 ~ 70 岁病例和 50 岁病例的平均值, 骨流失的单位定为 %/年。本表列出数据可能与引用数据不同

六、年龄相关变化

在健康人口中，年龄相关的 BMD 的变化是一个重要的参考，用于与个体患者测量结果进行比较。个体偏移于参考人口的数值表示为一个 Z 值（这些差异来自于人口标准差单位中与年龄相匹配的人群），或者为一个 T 值（30 岁年轻的健康人群差异，同样在 SD 组）。

公布的女性的 pQCT 标准数据见图 10-3，它是与前臂、脊柱和臀部的 DXA 相比较。除了图 10-3 显示的数据，一些其他学者也发表了不同组群的年龄相关变化，这些数据见表 10-5。

骨小梁和骨皮质分开测量的重要性受到一项纵向研究的支持，这项研究是由 Ito 等人通过使用 DensiScan 设备而进行的。前臂 DXA 测量的年龄相关变化可以媲美 pQCT 总 BMD 的变化，但被 pQCT 骨小梁 BMD 超过。正如脊髓定量 CT 观察到的，后者几乎可以媲美脊柱骨小梁 BMD 的变化。如表 10-5 显示，在检测年龄相关变化时，设备的敏感性可能是不尽相同的。

关于骨皮质，Russo 等随着胫骨的老化调查骨皮质结构的变化，发现在两性孔隙度均增加。在男性，随着年龄的增加，总面积和髓质横截面积同样增加，因而使骨皮质区和转动惯量不变。在女性，骨髓质截面积增加至更大的程度上，从而减少骨皮质区和转动惯量（Russo 等，2006 年）。月经初潮年龄也可能会影响对桡骨骨髓腔大小（Rauch 等，1999 年）。

七、骨折鉴别和对治疗的反应

骨折鉴别和对治疗的反应数据相对较少。关于脊柱骨折的鉴别，pQCT 已经与其他几个光密度技术做了比较。在一个小横断面研究中，包括年轻正常、绝经后和骨质疏松症（通过脊柱骨折下的定义）的女性，骨质疏松症对象的骨小梁和骨皮质 BMD 与年轻正常人有很大差异，但与绝经后的正常人差异不大（Grampp 等，1995 年）。多中心骨质疏松症研究的欧洲定量发现了不同的结果（Kröger 等，1999 年），这项研究是使用 Stratec 和 DensiScan 设备进行的，利用 EFP 进行交叉校准。ROC 分析表明，用外周定量 CT BMD 测量以及脊髓定量 CT 鉴别妇女脊柱骨折（32 例骨折和 84 例受控病例）。其作者指出，世界卫生组织规定的 T 评分为 -2.5 的诊断界限的应用将使得在那些人群中 pQCT 对于骨折不敏感，然而脊柱定量 CT 显示高度的敏感性以牺牲其特异性作为代价。这个问题也反映在图 10-3B 中。必须牢记，世界卫生组织提出的阈值既不适用于定量 CT，也不适用于 pQCT。Nijs 等还发现，在有或无脊柱骨折女性，骨小梁超远端的 BMD 鉴别优于其他 pQCT 参数，但在他们的研究中不包括其他光密度设备（Nijs 等，1998 年）。

前臂骨折鉴别很少有专门的 pQCT 研究（Pludowski，1998 年；Wapniarz，1997 年；Schneider 等，2001 年）。在横断面研究中，Schneider 等用 XCT 900 设备研究了 214 例女性，其中 107 例有 Colles 骨折。他们分别报告了对于鉴别骨折来说，骨小梁 BMC 和 BMD 类似的优势比。经 SD 减少，皮质参数中的 OR 值在 3 以下（Schneider 等，2001 年）。像 SPA 这样的其他前臂技术已被证明是对 Colles 骨折的高度预测。SPA 测量还显示了对髌部骨折的长期预测能力。在用 DXA 测定 8 岁儿童股骨颈骨折 BMD 的时候，每下降 1 个 SD，骨折的相对风险为从 2.4 下降到 1.66（Melton 等，1993 年）。应当指出，绝对 OR 值不能跨越技术比较，因为需要标准化的优势比（Gluer 等，2006 年）；但是，这些并没有在上述研究中公布。

表 10-5 女性与年龄相关的骨矿物质

样本数据	样本平		骨小梁骨矿物质密度		骨皮质骨矿物质密度		总骨矿物质密度		仪器	扫描类型	种族背景	引白
	样本数	均在龄	骨矿物质密度 (mg/cm ³)	变化率 (%/年)	骨矿物质密度 (mg/cm ³)	变化率 (%/年)	骨矿物质密度 (mg/cm ³)	变化率 (%/年)				
绝经前												
29	36	195	-0.74	696	-0.65	442	-0.84	XCT 960	CS	高加索人?	GATTI 等, 1996 年	
40	31	192	-0.22	695	-0.22	360	-0.30	XCT 960	CS	?	GRAMPP 等, 1995 年	
91	-	191	0.38	-	-	374	0.35	XCT 960	CS	高加索人	GUGLIELIMI 等, 1997 年	
59	46	316	-1.46	1 544	-0.51	701	-0.85	DensiScan	CS	中国人	QIN 等, 2000 年	
19	39	-	1.22 ^a	-	-	-	2.83 ^a	DensiScan	Lg.(4 年)	日本人	ITO 等, 1999 年 ^b	
27	35	398	-	1 180	-	398	-	XCT 3000	CS	日本人	HORIKOSHI 等, 1999 年	
围绝经期												
169	-	186	0.63	-	-	363	0.04	XCT 960	CS	高加索人	GUGLIELIMI 等, 2000 年	
17	52	-	-4.92	-	-	-	-2.87	DensiScan	Lg.(4 年)	日本人	LTO 等, 1999 年 ^b	
绝经后												
53	63	173	-1.52	612	-1.42	417	-1.48	XCT 960	Lg.(1.8)	高加索人?	HERNANDEZ 等, 1997 年	
129	75	171	-1.63	715	-1.72	-	-	XCT 960	CS	高加索人?	BOONEN 等, 1997 年	
241	62	138	-0.77	517	-0.68	295	-0.89	XCT 960	CS	高加索人?	GATTI 等, 1996 年	
40	62	178	-0.21	665	-0.21	335	-0.29	XCT 960	CS	?	GRAMPP 等, 1995 年	
126	-	187	-0.46	-	-	356	-0.44	XCT 960	CS	高加索人	GUGLIELIMI 等, 2000 年	
275	68	188	-0.87	731	-0.38	-	-	XCT 960	CS	高加索人?	NIUS 等, 1998 年	
59	54	214	-2.21	1358	-0.85	548	1.77	DensiScan	CS	-	-	
12	56	-	-3.53	-	-	-	-2.63	DensiScan	Lg.(4 年)	日本人	ITO 等, 1999 年 ^b	
38	62	-	-2.45	-	-	-	-1.58	DensiScan	Lg.(4 年)	日本人	ITO 等, 1999 年 ^b	
33	64	126	-1.39 ^b	1070	-0.29 ^b	306	-0.85 ^b	XCT 3000	CS	日本人	HORIKOSHI 等, 1999 年	

为了便于进行对比, 样本数据已按照 30 岁的绝经前女性和 50 岁的围绝经期、绝经后女性重新计算

a. 不明显

b. 数据来源包括绝经前和绝经后

CS 横断面

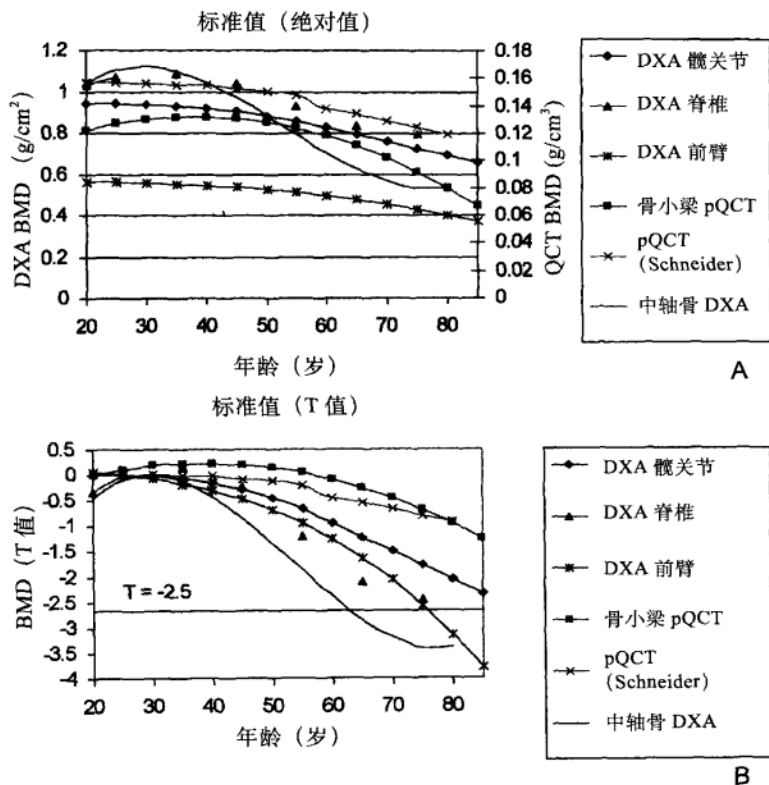


图 10-3 基于总 BMD 标准数据的年龄对比

A. 绝对值, pQCT 和轴向 QCT 为右侧腕部测量值, DXA 曲线为左侧腕部测量值; B. T 值。如图示, pQCT 数据引自 Reeve 等 (1996 年) 和 Schnllder 等 (1995 年)。腰椎 (L_5-L_4) 和前臂 (尺+桡) DXA 数据引自 Helogic 推荐值。总髌部 BMD NHANESO 数据被引用轴向 QCT 的标准值引自 Block (1989 年)

为监测骨质疏松症的治疗效果, 髌关节和脊柱是最重要的部位。因此, 以此为目的的使用前臂是有争议的 (Baran 等, 1997 年; Bouxsein 等, 1999 年; Eastell 等, 1998 年; Hosking 等, 1998 年)。然而, pQCT 已用于一些早期研究, 以监测治疗效果 (Dambacher 等, 1986 年; Hangartner 等, 2001 年; Medici 和 Rügsegger, 1990 年)。最近, Schneider 等证明, 在 FOSIT 试验中一个亚组的患者, 由 pQCT 决定的除了骨小梁的 BMD 随着治疗显著增加, 而对照组没有变化。数据由六个中心汇集形成, 全部使用的是 XCT - 900 扫描仪 (Schneider, 1996 年)。

串行前臂 DXA 测量已经公布了不一致的结果。在另一个大型多中心的二磷酸盐化合物干预试验的一个亚组, 前臂 DXA 不能用于监测治疗 (Bouxsein 等, 1999 年)。磷酸盐 (Rava 等, 1996 年)、替勃龙、降钙素 (Nielsen, 1994 年) 和特立帕肽 (Zanchetta 等, 2003 年) 报告了阳性的治疗效果 (Rava 等, 1996 年)。骨折干预试验的结果显示, 在二磷酸盐化合物治疗组, 50% 的腕部骨折复位伴随着远端前臂 BMD 1.5% 的增加对照 DXA 测定的受控人群。然而, 在同一试验中, 50% 的髌部骨折减少伴随着全部股骨 BMD 4.7% 的增长, 也由 DXA 决定 (Black 等, 1996 年)。Ito 等用 pQCT 监测患者髌部术后愈合, 发现在胫骨皮质类固醇治疗有重要影响 (Ito 等, 1999a)。

第三节 新应用

一、测定骨骼强度和结构

骨骼的强度取决于其内含组织成分的性质和骨内矿物质的空间分布。因为密度计设备在空间分辨率上的限制，骨小梁结构不能作出评估。如 DXA 投射技术对于平均骨量或者平均骨骼的空气密度，或者至少有大部分的骨骼很难测定。定量 CT 技术测出的真正体积骨密度以及分离骨皮质和骨松质的测量结果都可以用于计算结构参数。为了解释他们的主要作用，让我们用一个统一的均密度空心圆柱中半径来模拟长骨骨干进行测定（图 10-4）。根据扭转定律，失败扭矩 T_f 与极性横断面惯性矩的外半径 r_0 是成正比的。对于图 10-4 皮层厚度的圆筒 Δ ，可以用下式计算：

$$CSMI = \pi/2 [r_0^4 - (r_0 - \Delta)^4]$$

由于皮质变薄（ Δ 减少），骨骼的强度由恒定的骨膜扩张来保持（ r_0 增加）。由 PQCT 测定的容积不会受到影响皮质骨密度测量，尽管如 DXA 测定空气骨密度会减少，但是错误地显示减少了骨骼的强度。考虑到骨质密度不均匀和现实的骨骼形状，这类参数由结合骨皮质密度和极性交叉惯性断面力矩定义，例如骨骼强度指数和类似的计算应力应变指数（Nijs 等，1998 年）。骨骼强度指数（BSI）显示，当大鼠的骨折负荷 $r = 0.94$ 则有良好的相关性。在同一动物之间 DXA 的骨折负荷的相关性只有 $r = 0.7$ （Ferretti，1995 年）。已经有报道称应力应变指数显示肌肉力量的产物和尺骨长度的相关性为 $r = 0.94$ （Adami 等，1999 年）。类似的高相关性已显示在尸体前臂 30% 位置的皮质区和骨折负荷（Augat 等，1996 年）。

虽然这些是令人印象深刻的数据，但必须记住他们几乎都是在骨皮质区被推断出来的而不是骨小梁。然而，骨质疏松性骨折通常在骨小梁丰富的地方发生，如桡骨远端。在上述文件，Augat 等研究表明在皮质区，骨远端 10% 的位置比接近骨远端 30% 的位置（ $r = 0.71$ 与 $r = 0.89$ ）与骨折负荷的相关性要低，但骨小梁骨密度增加（10% 的位置为： $r = 0.72$ ；30% 的位置为： $r = 0.55$ ）。Hudelmaier 等研究报道有类似的趋势，在另一项体外研究的前臂，Spadaro 等研究出 SPA 和定量 CT 与骨折负荷相关。在骨远端和 1/3 的位置与 SPA 骨密度的相关性均高于 0.9。对于定量 CT 皮质区，相关性结果为 $r = 0.83$ （远端）和 $r = 0.9$ （1/3）。CT 测定的骨皮质密度与骨折负荷在任何位置没有相关性，但骨小梁密度与之有关。相反，Wu 等发现骨折负荷与由 pQCT 测出的骨皮质密度的相关性为 $r = 0.61 - 0.67$ （Wu 等，2000 年），Louis 等研究发现，祛除骨内膜骨后，皮质骨密度的相关性 $r = 0.78$ ，与皮质厚度相关性为

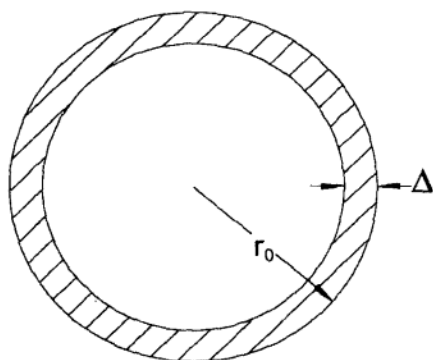


图 10-4 用近似于长骨的均密度圆桶状模型示例横断面惯性矩（SMI）

$r = 0.74$ ，和最大压缩应力的骨皮质矿物质含量的相关性为 $r = 0.87$ (Louis 等, 1995a)。这些研究在生物力学测试程序中表现的不同并且合并直接比较。Spadaro 的研究可以使 CT 设备空间分辨率的不足进一步的受阻，这类 CT 设备在骨密度上的应用比骨皮质厚度有更好的效果。PQCT 与其他使用尸体标本范围来预测未负荷范围的骨密度测定技术之间的对照相比 DXA、定量 CT 或定量超声的体外测量有明显的优势，但没有和前臂 DXA 相比较 (Ashe 等, 2006 年; Lochmüller 等, 2002 年)。对骨结构参数提供数据的仔细观察，如厚度或在另一尸体前臂的样本应变指数 (Hudelmair 等, 2004 年)，数据显示对于 PQCT 来说，与骨折负荷结构的相关性并不比与骨矿物质含量的相关性高。同样，骨折负荷和 PQCT 之间的相关系数和 DXA 表现出同样的密切。然而，与弯矩的相关性 ($r = 0.85-0.96$) 相比，未负载 ($r = 0.6-0.85$) 的相关性更高 (pQCT 和前臂 DXA 一样)，这显示了再次强调在体外包括骨骼强度测量的比较研究中骨骼大小的影响是不同的，而结果应该解释清楚。在体外研究中，适当的调整或骨骼大小的更正都需要被用到，部分原因是生活中有较大的骨头的患者更重，而且患者的骨架还需要承担更大的重量。

Lochmüller 等还出版了一些与非前臂骨折 PQCT 变量相关的体外研究著作，以及有关于比较骨折负载相关系数的各种方法，但详细的讨论超出了这些研究著作的范围 (Lochmüller 等, 2002 年, 2003 年)。在体内研究中，应用于骨皮质结构和矿物分布的指数 BSI 和 SSI (Adami 等, 1999 年)，显示出测量中类似的依赖就像在体外研究讨论中的那样。Nijs 等在一个横截面的研究中发现，在近端桡骨的 SSI，对辨别普遍性椎体骨折的诊断敏感度和桡骨超远端的骨小梁及总骨骨密度几乎一样 (ROC = 0.72 VS 0.75)。然而，应力应变指数在超远端位置显示出要弱得多的诊断能力 (Nijs 等, 1998 年)。Augat 等测量了髌部骨折情况下的超远端 4% 处，控制和发现 SSI 则排在所有其他 PQCT 参数后面，但没有一个是明显分歧的比例 (Augat 等, 1998a)。在前文已经提到 Schneider 等人研究过相同的位置 (Schneider 等, 2001 年)，结构参数如横断面力矩惯量和骨皮质区域的区别不如有无 Colles 骨折的患者之间的骨小梁 BMC 和 BMD。在接受双膦酸钠治疗的患者中，BSI 的边缘显著增加了 4.7% ($P = 0.04$)，与基准相比，24 个月后骨密度大幅增加了 6.8% (Schneider 等, 1999 年)。

为了预测骨折需要更多的数据来更好地判断结构参数值。如前所述，骨皮质密度和厚度计算对骨皮质的准确分割是至关重要的。这也适用于对 CSMI、BSI、SSI 和其他结构参数的确定。到目前为止，这些参数都没有表明比 BMD 更有效。潜在不足的空间分辨率的影响应该被彻底研究调查。

在不断发展的骨架测量中，在骨密度和几何运算的不同影响已经作了相关的报道，这将在下文“三、儿童骨发育的研究”和运动医学研究中讨论。例如，运动网球选手相对于非网球手有骨骼大小的增加，而在 BMC 没有相应增加，但在体积骨密度中存在变化。在举重运动员中，与对照组相比，前臂的皮质面积增加，从而在骨强度上发生变化，而在股骨骨小梁骨密度中，则没有增加骨大小的变化 (Heinonen 等, 2001 年)。

另一个新兴的研究领域是研究骨 - 肌肉的相互作用。据 Wolff 定律和由 Frost 引入的力学调控的概念 (Frost, 1987 年, 1996 年)，骨模和重塑是对骨骼的作用后外部势力的反应。力是通过重力或通过肌肉被应用，这一概念已演变成肌肉 - 骨骼单位 (Schoenau, 2005a)。肌肉的力量并不能用定量 CT 直接测量，但是肌肉的面积或肌肉的体积可以利用肌肉和脂肪以及肌肉和骨骼的吸收 X 线的差异被三维体积 CT 扫描来进行确定。随着 pQCT 的发展，肌肉

面积可以进行相关测量 (Hasegawa 等, 2001 年; Neu 等, 2002 年), 但是肌肉面积仅仅是肌肉力量的一个替代参数。这两项措施的典型相关性是适度的 ($r = 0.5 \sim 0.8$) (Hakkinen 和 Hakkinen, 1991 年; Hakkinen 等, 1996 年)。此外, 如果公正的全球阈值是用来区分周围肌肉的脂肪和骨骼, 它们之间区别的误差会导致测量大小的准确性出现误差。有关骨面积指数 (Rittweger 等, 2004 年) 或者肌肉面积 (Schoenau 等, 2002a) 骨矿含量的附加指标已经发展起来了; 但是, 他们至今并没有被广泛使用。大部分与之相关的研究还是在儿童中完成的, 因此, 将在下文“三、儿童骨发育的研究”中进行讨论。

二、骨小梁结构评估

在体内对骨小梁结构的评估非常困难, 因为不同人的骨小梁有微小差别。在前臂远端, 骨小梁厚度范围从 $60 \sim 150 \mu\text{m}$, 骨小梁缺口从 $300 \sim 1\,000 \mu\text{m}$ (Schnitzler 等, 1996 年)。为了量化的骨小梁网, 两种基本方法可以查明: ①提高空间分辨率成像设备, 以评估该网络中的单个骨小梁; ②利用目前的高端全身扫描仪和适用于使用统计骨小梁纹理的方法或不依赖于解决个别骨小梁断层分组的方法。

第一种方法已由 Rügsegger 和他的同事成功地推行, 他们建立了薄层高分辨率实验室 pQCT 扫描仪, 在各向同性体素为 $170 \mu\text{m}^3$ 大小的体内中应用 (Müller 等, 1994 年)。Müller 等人报道高度的体内重复性, 大约有 1% (Müller 等, 1996 年) 是通过仔细匹配获得三维空间数据集合所得到的 (Münch 和 Rügsegger, 1993 年)。当体外 pQCT 结构测量与 uCT 比较的时候, 尽管是低分辨率 pQCT 系统, 多数三维结构参量的交互作用在二个系统间仍然是 $r^2 > 0.9$ 。因此, 对于 pQCT 来说, 一个专门的分割阈值可通过校准 pQCT 骨体积分数和 μCT 骨体积分数来获得 (Laib 和 Rügsegger, 1999 年)。该系统也推出了一些新的量化骨小梁网的参数, 如边缘计数密度 (Laib 等, 1997 年)。通过从 XCT-960 扫描器测定出图像所决定的结构参量也被用于预测从脊椎 (Jiang 等, 1998 年) 和股骨采集出小梁标本的机械力量 (Wachter 等, 2001 年)。在两项研究中, 在骨密度的测量中 XCT-960 要比 pQCT 弱, 这并不奇怪, 因为 XCT-960 的空间分辨率太低以至于不能提取所需的结构参量。

新的极限 CT 是提供在所有三个维度的空间分辨率的第一台扫描器, 它需要分辨出不同的骨小梁 (没有它们的厚度, 必须推断)。当有使用这个设备的少量研究报道时, Khosla 等人发现, 年轻人中男人比女人在桡骨最远端的组织体积中有更加厚实的骨小梁, 但是骨小梁数几乎相同。骨量下降相似率在男女都会出现, 但在男性是由于小梁宽度的减少, 而不是数量, 而在女性是骨小梁数减少, 而不是厚度。这很有趣, 因为它提出了关于参与这种相似的骨量丢失机制的疑问 (Khosla 等, 2006a)。在男性方面, 骨小梁变薄似乎是由胰岛素样生长因子 1 所推动, 而在所有人中, 性激素则支配着所有的骨小梁结构 (Khosla 等, 2006b)。

二维结构分析, 是一种估计骨小梁结构的方法, 这种方法是空间分辨率不足以分辨个别的骨小梁, 但足够可以测出他们的总体方向和密度, 这种方法已经在一些出版物中描绘出了商用 pQCT 与 pCT 扫描仪的前臂图像。Gordon 等从 XCT-960 扫描器获得的 2.5 mm 厚实的切片概略记述了骨小梁纹理, 并且计算了骨小梁孔洞面积计算和连接性指数 (Gordon 等, 1996 年)。Cortet 等使用来自临床 CT 的 1 mm 厚实的图像得到 9 个参量描述结构, 在它们之中有欧拉数, 有骨小梁结构因子和分形维度的参数 (Cortet 等, 1999 年)。不同于 Gordon, Cortet 等直接地从灰度图像获得了参量, 而不是使用总体阈值来对图像进行二进制化。

这些新的方法报道的少数临床结果是令人鼓舞的，但是要更多的建立它们的临床相关性，需要活体内的数据，特别是通过纵向研究所得出的。骨结构技术已成功地应用于两个较小的横断面研究，这项研究对位置的误差比较不敏感 (Cortet 等, 1998 年; Gordon 等, 1996 年)。然而，当连续测量进行时，特别是二维分析采用单一切片时，可能非常容易犯这些错误。此外，结构分析之前的二进制图像计算中阈值的使用可能也很困难。

对 18 名健康的绝经后女性的一个纵向研究报道了使用上述被描述的薄片实验室扫描仪 (Laib 等, 1998 年)。在这个明显相同类型研究的小组中，发现在骨质的流失上存在着相当大的差异 (没有骨皮质厚度、骨小梁厚度、骨小梁数量或组合的流失和减少)。该装置也被用于在桡骨远端，通过使用高分辨率有限要素模型进行活体荷载传递分析 (Ulrich 等, 1999 年)。

pQCT 不是在前臂远端结构分析中唯一有前途的方法。如上节讨论中 QCT 和 MR 使用的临床扫描仪在这个层面上挑战 pQCT 的未来。虽然采用高分辨率轴向 CT 的研究才刚刚开始令人信服，但它更倾向于用于评估骨骼结构 (Patel 等, 2005 年)。一份小横断面研究表明，CT 表现出来的骨髓结构就像骨髓骨密度一样，与骨折是紧密联系的 (Gordon 等, 1998 年)。此外，最新一代的多层扫描仪提供了远远好于前型号的空间分辨率。图 10-6 显示图上的四个切片都是从全三维活体内扫描提取，在 Somatom VZ 上获得的 (Siemens Erlangen)。MR 也正在加入该领域。尽管这种想象中的困难是由这一规模磁场的均匀性引起的，但最近报道指出，在四肢骨上由高分辨率 MR 所评估的结构参量，在一项控制截面的研究中给骨密度增加有差别的力度 (图 10-5B) (Majumdar 等, 1999 年)。随着 3.0T 设备可用性的拓宽，由于在外围骨架有更高的分辨率和达到股骨近端的潜力，MRI 可以在骨小梁结构的评估中发挥更大的研究作用 (Krug 等, 2005 年)。

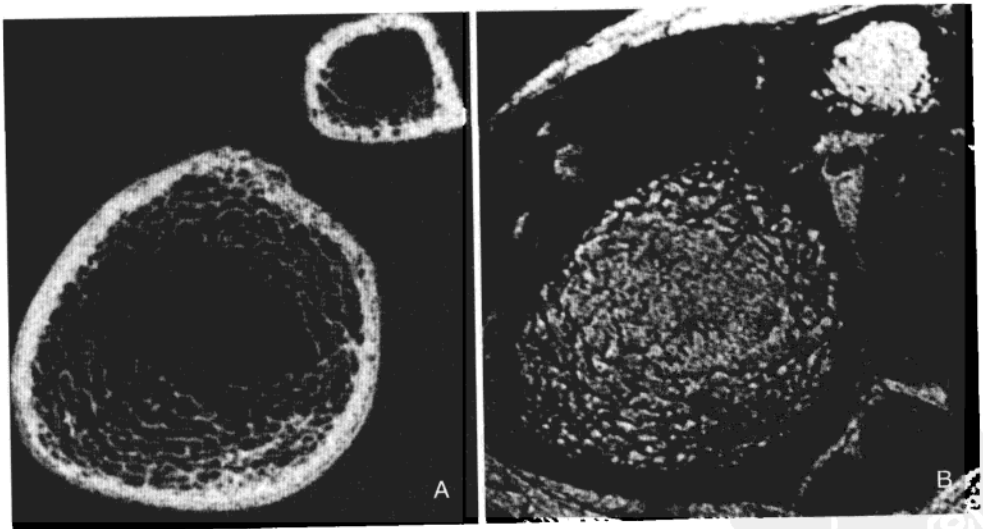


图 10-5 三维 pQCT 扫描图像

A. 三维 pQCT (Xtreme CT) 扫描得到的骨小梁影像; B. 相同部位, 使用 micro-MR 扫描

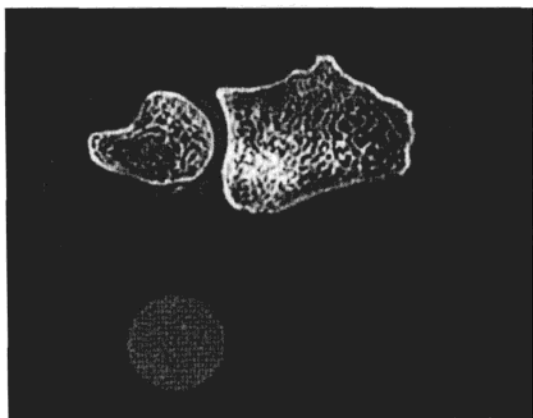


图 10-6 4 排轴位 CT 扫描活体远端桡骨 (Siemens Somatom VolumeZ00m, Siemens, Erlangen Germany; 120 KV, 超高分辨型号, 视野大小 10 cm)。前臂置于一永久性前臂 QCT 等值模体上, 该模体内含圆柱型水及等价骨 ($200 \text{ mg/cm}^3 \text{ HA}$) 材料上 (ORM) Möhrendorf, Germany

三、儿童骨发育的研究

因为低峰骨密度是骨质疏松性骨折的一种危险因素, 这对理解和优化骨骼生长很重要的。现在 DXA 被广泛应用于很多儿童的透气度测定研究。为了满足相对小体型和重量的个体, 一些有关 DXA 扫描和分析协议上开始适用于婴幼儿和儿童 (Leonard 等, 1998 年; Rupich 等, 1996 年), 虽然纵向骨密度测定采用的 DXA 是由骨骼大小和形状复杂决定的, 但不是一成不变的 (Schonau, 1998b)。这里 pQCT 提供了超过 DXA 的明显优势。在儿童 pQCT 一些跨截面以及一些纵向研究的调查中, 其中有几个问题, 特别是骨上文中已经讲到的相关肌肉 (Schoneau 2005a, b; Schonau 等, 1996 年)。处于青春期和青年期的男孩和女孩的桡骨远端和胫骨体 (Neu 等, 2001b; Schonau 等, 2002 年; Sumik 等, 2006 年) 在增长模式中显示出来的不同效果 (Wang 等, 2005 年), 证明了 pQCT 在真正容积评估上的能力。

在利用儿童前臂的两项横断面研究中 (Fujita 等, 1999 年; Schonau, 1998a), 包括成年人在内, 发现骨小梁和骨皮质的 pQCT 密度与年龄无关, 骨小梁密度直到 25 岁都没有改变 (Fujita 等, 1999 年)。这两项研究进一步显示, 在整个童年和青春期中骨总区域和骨皮质区域都显著增加。结果支持这个论点, 增加骨密度测量技术和投射双能 X 线骨密度仪至少在一定程度上导致骨骼大小的变化, 而不仅在立方体骨密度。在一个有关前臂骨的主要网站上, NEU 等, 在他们的研究中加入成人 (Neu 等, 2001b), 显示在 6、7 岁和成年之间的男孩骨密度增量为 23%, 而女孩的骨密度增量为 48%; 骨矿物质含量的变动是不同的: 女孩为 111%, 男孩为 140%, 这再次强调了骨骼形状上变化的作用而不仅是分析骨密度的重要性。肌肉横截面积和有关儿童的骨骼肌指数都已经被报道 (MacDonald 等, 2005 年; Schoenau 等, 2000 年, 2001 年)。

在这个部分提出的大多数数据来源于一个主要前臂骨皮质网站, 但是它仍然需要被证明基于这些结果骨头成长的概念是否可以作为其他的骨骼推断, 或者是不由 pQCT 提供数据评价的其他机制所证明。以前所强调的骨皮质研究被空间分辨率所困扰的, 这在儿童中表现的特别明显。在 15% 来自桡骨远端结束的位置, 儿童的骨皮质有个厚度值, 大约为 1.7 mm (Fujita

等, 1999年) 这些由大多数现代机器测出接近空间分辨率极限的值是危险的, 也可能是一个皮质密度过高的评估造成的 (Prevrhal 等, 1999年)。作为结果, 皮质密度数据的公布应谨慎审查 (Fujita 等, 1999年)。

皮质密度测量的限制性在非常年轻的儿童 (Binkley 和 Specker, 2000年) 和青春期儿童使用 XCT 2000 扫描仪的时候被证实 (Schoenau 等, 2002b)。平均皮质厚度是 1.2 mm。这个研究发现横向面积、总半径的皮质区、皮质厚度和重量存在明显相关性, 但性别上不存在。在儿童中的 pQCT 测量也被用于评估成骨不全 (Miller 和 Hangartner, 1999年)。

虽然 pQCT 提供了三维数据采集, 但纵向骨生长需要加以说明, 而且在应用于持续整个研究人群的时候可能很难去确定一个参考点, 这在纵向研究的情况中也可被套用。因此, Neu 等必须确定不同的基准线扫描, 以适应儿童胫骨生长板仍然开放的情况 (Neu 等, 2001a)。

第四节 结 论

pQCT 为前臂骨密度的研究提供了良好的准确度和精密度, 现在也适用于小腿。然而, 在长的时间间隔监测表明, 这些解剖部位骨骼密度只显示出了非常微弱的老化效应。此外, 四肢骨骼不如腰椎和股骨近端精确, 而这两个部位是骨质疏松症的临床评估中重要的骨折位置, 以此来评价骨骼的状态, 全面诊断完全基于 pQCT 测量。pQCT 提供了分别评估骨皮质和骨小梁的能力, 并已成功探索出一些横断面和纵向研究结果。除 DXA 之外, 运用其他技术对于药理学研究或对两个部分之间不同效应的比较令人关注。在不久的将来, 使用 pQCT 评估周边位置的骨密度有望成为轴向 CT 的补充, 这种轴向 CT 作为最新一代的机器可为 pQCT 设备提供较高的空间分辨率。带有增量空间分辨率的最新发展将要达到市场化并提高 pQCT 准确性, 以评价皮质骨密度和骨结构。

参考文献

- [1] Adami S, Gatti D, Braga V, Bianchini D, Rossini M (1999) Sitespecific effects of strength training on bone structure and geometry of ultradistal radius in postmenopausal women [see comments]. *J Bone Miner Res* 14:120-124
- [2] Ashe MC, Khan KM, Kontulainen SA, Guy P, Liu D, Beck T], McKay HA (2006) Accuracy of pQCT for evaluating the aged human radius: an ashing, histomorphometry and failure load investigation. *Osteoporos Int* 17:1241-1251
- [3] Augat P, Reeb H, Claes LE (1996) Prediction of fracture load at different skeletal sites by geometric properties of the cortical shell. *J Bone Miner Res* 11:1356-1363
- [4] Augat P, Fan B, Lane NE, Lang TF, LeHir P, Lu Y, Uffmann M, Genant HK (1998a) Assessment of bone mineral at appendicular sites in females with fractures of the proximal femur. *Bone* 22:395-402
- [5] Augat P, Gordon CL, Lang TF, Iida H, Genant HK (1998b) Accuracy of cortical and trabecular bone measurements with peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Phys Med Biol* 43:2873-2883

- [6] Baran DT, Faulkner KG, Genant HK, Miller PD, Pacifici R (1997) Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry. *Calcif Tissue Int* 61:433-440
- [7] Binkley TL, Specker BL (2000) pQCT measurement of bone parameters in young children: validation of technique. *J Clin Densitom* 3:9-14
- [8] Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C (1996) Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2419-2422
- [9] Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348:1535-1541
- [10] Block JE, Smith R, Giliier CC, Steiger P, Ettinger B, Genant HK (1989) Models of spinal trabecular bone loss as determined by quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res* 4:249-257
- [11] Boonen S, Cheng XG, Nijs J, Nicholson PH, Verbeke G, Lesaffre E, Aerssens J, Dequeker J (1997) Factors associated with cortical and trabecular bone loss as quantified by peripheral computed tomography (pQCT) at the ultradistal radius in aging women. *Calcif Tissue Int* 60:164-170
- [12] Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD (2005) In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6508-6515
- [13] Bouxsein ML, Parker RA, Greenspan SL (1999) Forearm bone mineral density cannot be used to monitor response to alendronate therapy in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 10:505-509
- [14] Braun M], Meta MD, Schneider P, Reiners C (1998) Clinical evaluation of a high-resolution new peripheral quantitative computerized tomography (pQCT) scanner for the bone densitometry at the lower limbs. *Phys Med Biol* 43:2279-2294
- [15] Butz S, Weuster C, Scheidt-Nave C, Geotz M, Ziegler R (1994) Forearm BMD as measured by peripheral quantitative computed tomography pQCT in a German reference population. *Osteoporos Int* 4:179-184
- [16] Cameron JR, Sorenson JA (1963) Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science* 142:230-232
- [17] Capozza R, Ma YF, Ferretti JL, Meta M, Alippi R, Zanchetta J, Jee WS (1995) Tomographic (pQCT) and biomechanical effects of hPTH(1-38) on chronically immobilized or overloaded rat femurs. *Bone* 17:233S-239S
- [18] Cortet B, Bourel P, Dubois P, Boutry N, Cotten A, Marchandise X (1998) CT scan texture analysis of the distal radius: influence of age and menopausal status. *Rev Rhum Engl Ed* 65:109-118
- [19] Cortet B, Dubois P, Boutry N, Bourel P, Cotten A, Marchandise X (1999) Image analysis of the distal radius trabecular network using computed tomography. *Osteoporos Int* 9:410-419
- [20] Dambacher MA, Ittner J, Ruegsegger P (1986) Long-term fluoride therapy of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 7:199-205
- [21] Duppe H, Gardsell P, Nilsson B, Johnell O (1997) A single bone density measurement can predict fractures over 25 years. *Calcif Tissue Int* 60:171-174
- [22] Eastell R (1998) Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 338:736-746
- [23] Eastell R, Riggs BL, Wahner HW, O'Fallon WM, Amadio PC, Melton LJD (1989) Colles' fracture and bone density of the ultradistal radius. *J Bone Miner Res* 4:607-613
- [24] Ferretti JL (1995) Perspectives of pQCT technology associated to biomechanical studies in skeletal research employing rat models. *Bone* 17:353S-364S
- [25] Frost HM (1987) Bone mass and the mechanostat: a proposal. *Anat Rec* 219:1-9
- [26] Frost HM (1996) Perspectives: a proposed general model of the mechanostat (suggestions from a new

- skeletal-bio-logic paradigm). *Anat Rec* 244:139-147
- [27] Fujita T, Fujii Y, Goto B (1999) Measurement of forearm bone in children by peripheral computed tomography. *Calcif Tissue Int* 64:34-39
- [28] Gatti D, Rossini M, Zamberlan N, Braga V, Fracassi E, Adami S (1996) Effect of aging on trabecular and compact bone components of proximal and ultradistal radius. *Osteoporos Int* 6:355-360
- [29] Genant HK, Boyd D (1977) Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography. *Invest Radiol* 12:545-551
- [30] Gluer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK (1995) Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int* 5:262-270
- [31] Gluer CC, Lu Y, Engelke K (2006) Quality and performance measures in bone densitometry: part 2. Fracture risk. *Osteoporos Int* 17:1449-1748
- [32] Gordon C, Lang T, Augat P, Genant H (1998) Image-based assessment of spinal trabecular bone structure from high-resolution CT images. *Osteoporos Int* 8:317-325
- [33] Gordon CL, Webber CE, Adachi JD, Christoforou N (1996) In vivo assessment of trabecular bone structure at the distal radius from high-resolution computed tomography images. *Phys Med Biol* 41:495-508
- [34] Grampp S, Lang P, Jergas M, Gluer CC, Mathur A, Engelke K, Genant HK (1995) Assessment of the skeletal status by peripheral quantitative computed tomography of the forearm: short-term precision in vivo and comparison to dual X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 10:1566-1576
- [35] Groll O, Lochmuller EM, Bachmeier M, Willnecker J, Eckstein F (1999) Precision and intersite correlation of bone densitometry at the radius, tibia and femur with peripheral quantitative CT. *Skeletal Radiol* 28:696-702
- [36] Guglielmi G, Grimston SK, Fischer KC, Pacifici R (1994) Osteoporosis: diagnosis with lateral and posteroanterior dual X-ray absorptiometry compared with quantitative CT. *Radiology* 192:845-850
- [37] Guglielmi G, Cammisa M, De Serio A, Giannatempo GM, Bagni B, Orlandi G, Russo CR (1997) Long-term in vitro precision of single slice peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT): multicenter comparison. *Technol Health Care* 5:375-381
- [38] Guglielmi G, De Serio A, Fusilli S, Scillitani A, Chiodini I, Torlontano M, Cammisa M (2000) Age-related changes assessed by peripheral QCT in healthy Italian women. *Eur Radiol* 10:609-614
- [39] Haapasalo H, Kontulainen S, Sievanen H, Kannus P, Jarvinen M, Vuori I (2000) Exercise-induced bone gain is due to enlargement in bone size without a change in volumetric bone density: a peripheral quantitative computed tomography study of the upper arms of male tennis players. *Bone* 27:351-357
- [40] Hakkinen K, Hakkinen A (1991) Muscle cross-sectional area, force production and relaxation characteristics in women at different ages. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 62:410-414
- [41] Hakkinen K, Kraemer WJ, Kallinen M, Linnamo V, Pastinen UM, Newton RU (1996) Bilateral and unilateral neuromuscular function and muscle cross-sectional area in middle-aged and elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51:B21-B29
- [42] Hangartner TN (1993) The OsteoQuant: an isotope-based CT scanner for precise measurement of bone density. *J Comput Assist Tomogr* 17:798-805
- [43] Hangartner TN, Overton TR, Harley CH, van den Berg L, Crockford PM (1985) Skeletal challenge: an experimental study of pharmacologically induced changes in bone density in the distal radius, using gamma-ray computed tomography. *Calcif Tissue Int* 37:19-24
- [44] Hangartner TN, Battista JJ, Overton TR (1987) Performance evaluation of density measurements of axial and peripheral bone with x-ray and gamma-ray computed tomography. *Phys Med Biol* 32:1393-1406
- [45] Hasegawa Y, Kushida K, Yamazaki K, Inoue T (1997) Volumetric bone mineral density using peripheral

- quantitative computed tomography in Japanese women. *Osteoporos Int* 7:195-199
- [46] Hasegawa Y, Schneider P, Reiners C, Kushida K, Yamazaki K, Hasegawa K, Nagano A (2000) Estimation of the architectural properties of cortical bone using peripheral quantitative computed tomography [In Process Citation]. *Osteoporos Int* 11:36-42
- [47] Hasegawa Y, Schneider P, Reiners C (2001) Age, sex, and grip strength determine architectural bone parameters assessed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) at the human radius. *J Biomech* 34:497-503
- [48] Heinonen A, Sievanen H, Kannus P, Oja P, Vuori I (2002) Site-specific skeletal response to long-term weight training seems to be attributable to principal loading modality: a pQCT study of female weightlifters. *Calcif Tissue Int* 70:469-474
- [49] Hernandez ER, Revilla M, Seco-Durban C, Villa LF, Cortes J, Rico H (1997) Heterogeneity of trabecular and cortical postmenopausal bone loss: a longitudinal study with pQCT. *Bone* 20:283-287
- [50] Horikoshi T, Endo N, Uchiyama T, Tanizawa T, Takahashi HE (1999) Peripheral quantitative computed tomography of the femoral neck in 60 Japanese women. *Calcif Tissue Int* 65:447-453
- [51] Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ (1998) Prevention of Bone Loss with Alendronate in Postmenopausal Women under 60 Years of Age. *N Engl J Med* 338:485-492
- [52] Hudelmaier M, Kuhn V, Lochmuller EM, Well H, Priemel M, Link TM, Eckstein F (2004) Can geometry-based parameters from pQCT and material parameters from quantitative ultrasound (QUS) improve the prediction of radial bone strength over that by bone mass (DXA)? *Osteoporos Int* 15:375-381
- [53] Ito M, Matsumoto T, Enomoto H, Tsurusaki K, Hayashi K (1999a) Effect of nonweight bearing on tibial bone density measured by QCT in patients with hip surgery. *J Bone Miner Metab* 17:45-50
- [54] Ito M, Nakamura T, Tsurusaki K, Uetani M, Hayashi K (1999b) Effects of Menopause on Age-Dependent Bone Loss in the Axial and Appendicular Skeletons in Healthy Japanese Women. *Osteoporos Int* 10:377-383
- [55] Jensen GF, Christiansen C, Boesen J, Hegedus V, Transbol I (1982) Epidemiology of postmenopausal spinal and long bone fractures. A unifying approach to postmenopausal osteoporosis. *Clin Orthop* 166:75-81
- [56] Jiang Y, Zhao J, Augat P, Ouyang X, Lu Y, Majumdar S, Genant HK (1998) Trabecular bone mineral and calculated structure of human bone specimens scanned by peripheral quantitative computed tomography: relation to biomechanical properties. *J Bone Miner Res* 13:1783-1790
- [57] Kalender WA, Felsenberg D, Louis O, Lopez P, Klotz E, Osteaux M, Fraga J (1989) Reference values for trabecular and cortical vertebral bone density in single and dual-energy quantitative computed tomography. *Eur J Radiol* 9:70-80
- [58] Khosla S, Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL (2006a) Hormonal and biochemical determinants of trabecular microstructure at the ultradistal radius in women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 91:885-891
- [59] Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, Peterson JM, Melton LJ 3rd (2006b) Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res* 21:124-131
- [60] Kröger H, Lunt M, Reeve J, Dequeker J, Adams JE, Birkenhager JC, Diaz Curiel M, Felsenberg D, Hyldstrup L, Kotzki P, Laval-Jeantet A, Lips P, Louis O, Perez Cano R, Reiners C, Ribot C, Ruegsegger P, Schneider P, Braillon P, Pearson J (1999) Bone density reduction in various measurement sites in men and women with osteoporotic fractures of spine and hip: the European quantitation of osteoporosis study. *Calcif Tissue Int* 64:191-199

- [61] Krug R, Banerjee S, Han ET, Newitt DC, Link TM, Majumdar S (2005) Feasibility of in vivo structural analysis of high-resolution magnetic resonance images of the proximal femur. *Osteoporos Int* 16:1307-1314
- [62] Laib A, Ruegsegger P (1999) Calibration of Trabecular Bone Structure Measurements of In Vivo Three-Dimensional Peripheral Quantitative Computed Tomography With 28-mm-resolution Microcomputed Tomography. *Bone* 24:35-39
- [63] Laib A, Hildebrand T, Heuselmann HJ, Ruegsegger P (1997) Ridge number density: a new parameter for in vivo bone structure analysis. *Bone* 21:541-546
- [64] Laib A, Hauselmann HJ, Ruegsegger P (1998) In vivo high resolution 3D-QCT of the human forearm. *Technol Health Care* 6:329-337
- [65] Lalla S, Hothorn LA, Haag N, Bader R, Bauss F (1998) Lifelong administration of high doses of ibandronate increases bone mass and maintains bone quality of lumbar vertebrae in rats. *Osteoporos Int* 8:97-103
- [66] Leonard MB, Feldman HI, Zemel BS, Berlin JA, Barden EM, Stallings VA (1998) Evaluation of low density spine software for the assessment of bone mineral density in children. *J Bone Miner Res* 13:1687-1690
- [67] Lochmuller EM, Burklein D, Kuhn V, Glaser C, Muller R, Gluer CC, Eckstein F (2002a) Mechanical strength of the thoracolumbar spine in the elderly: prediction from in situ dual-energy X-ray absorptiometry, quantitative computed tomography (QCT), upper and lower limb peripheral QCT, and quantitative ultrasound. *Bone* 31:77-84
- [68] Lochmuller EM, Lill CA, Kuhn V, Schneider E, Eckstein F (2002b) Radius bone strength in bending, compression, and falling and its correlation with clinical densitometry at multiple sites. *J Bone Miner Res* 17:1629-1638
- [69] Lochmuller EM, Muller R, Kuhn V, Lill CA, Eckstein F (2003) Can novel clinical densitometric techniques replace or improve DXA in predicting bone strength in osteoporosis at the hip and other skeletal sites? *J Bone Miner Res* 18:906-912
- [70] Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Johnston CC Jr, Lindsay R (1998) Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 8:468-489
- [71] Louis O, Boulpaep F, Willnecker J, Van den Winkel P, Osteaux M (1995a) Cortical mineral content of the radius assessed by peripheral QCT predicts compressive strength on biomechanical testing. *Bone* 16:375-379
- [72] Louis O, Willnecker J, Soykens S, Van den Winkel P, Osteaux M (1995b) Cortical thickness assessed by peripheral quantitative computed tomography: accuracy evaluated on radius specimens. *Osteoporos Int* 5:446-449
- [73] Louis O, Soykens S, Willnecker J, Van den Winkel P, Osteaux M (1996) Cortical and total bone mineral content of the radius: accuracy of peripheral computed tomography. *Bone* 18:467-472
- [74] MacDonald HM, Kontulainen SA, Mackelvie-O'Brien KJ, Petit MA, Janssen P, Khan KM, McKay HA (2005) Maturity- and sex-related changes in tibial bone geometry, strength and bone-muscle strength indices during growth: a 20-month pQCT study. *Bone* 36:1003-1011
- [75] Majumdar S, Link TM, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane NE, Genant HK (1999) Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Magnetic Resonance Science Center and Osteoporosis and Arthritis Research Group. Osteoporos Int* 10:231-239
- [76] Maughan RJ, Watson JS, Weir J (1984) Muscle strength and cross-sectional area in man: a comparison of strength-trained and untrained subjects. *Br J Sports Med* 18:149-157
- [77] Medici TC, Ruegsegger P (1990) Does alternate-day cloprednol therapy prevent bone loss? *A*

- longitudinal doubleblind, controlled clinical study. *Clin Pharmacol Ther* 48:455-466
- [78] Melton LJd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL (1993) Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 8:1227-1233
- [79] Miller ME, Hangartner TN (1999) Bone density measurements by computed tomography in osteogenesis imperfecta type I. *Osteoporos Int* 9:427-432
- [80] Müller A, Rügsegger E, Rügsegger P (1989) Peripheral QCT: a low-risk procedure to identify women predisposed to osteoporosis. *Phys Med Biol* 34:741-749
- [81] Müller R, Hildebrand T, Rügsegger P (1994) Non-invasive bone biopsy: a new method to analyse and display the three-dimensional structure of trabecular bone. *Phys Med Biol* 39:145-164
- [82] Müller R, Hildebrand T, Hauselmann H J, Rügsegger P (1996) In vivo reproducibility of three-dimensional structural properties of noninvasive bone biopsies using 3D-pQCT. *J Bone Miner Res* 11:1745-1750
- [83] Münch B, Rügsegger P (1993) 3-D repositioning and differential images of volumetric CT measurements. *IEEE Trans Med Imag* 12:509-514
- [84] Neu CM, Manz F, Rauch F, Merkel A, Schoenau E (2001a) Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: a study using peripheral quantitative computed tomography. *Bone* 28:227-223
- [85] Neu CM, Rauch F, Manz F, Schoenau E (2001b) Modeling of cross-sectional bone size, mass and geometry at the proximal radius: a study of normal bone development using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 12:538-547
- [86] Neu CM, Rauch F, Rittweger J, Manz F, Schoenau E (2002) Influence of puberty on muscle development at the forearm. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E103-E107
- [87] Nijs J, Westhovens R, Joly J, Cheng XG, Borghs H, Dequeker J (1998) Diagnostic sensitivity of peripheral quantitative computed tomography measurements at ultradistal and proximal radius in postmenopausal women. *Bone* 22:659-664
- [88] Nordin BE, Chatterton BE, Walker CJ, Wishart J (1987) The relation of forearm mineral density to peripheral fractures in postmenopausal women. *Med J Aust* 146:300-304
- [89] Patel PV, Prevrhal S, Bauer JS, Phan C, Eckstein F, Lochmuller EM, Majumdar S, Link TM (2005) Trabecular bone structure obtained from multislice spiral computed tomography of the calcaneus predicts osteoporotic vertebral deformities. *J Comput Assist Tomogr* 29:246-253
- [90] Patel R, Blake GM, Rymer J, Fogelman I (2000) Long-term precision of DXA scanning assessed over seven years in forty postmenopausal women. *Osteoporos Int* 11:68-75
- [91] Pearson J, Rügsegger P, Dequeker J, Henley M, Bright J, Reeve J, Kalender W, Felsenberg D, Laval-Jeantet AM, Adams JE et al (1994) European semi-anthropomorphic phantom for the cross-calibration of peripheral bone densitometers: assessment of precision accuracy and stability. *Bone Miner* 27:109-120
- [92] Phan CM, Matsuura M, Bauer JS, Dunn TC, Newitt D, Lochmueller EM, Eckstein F, Majumdar S, Link TM (2006) Trabecular bone structure of the calcaneus: comparison of MR imaging at 3.0 and 1.5 T with micro-CT as the standard of reference. *Radiology* 239:488-496
- [93] Prevrhal S, Engelke K, Kalender W (1999) Accuracy limits for the determination of cortical width and density: the influence on object size and ct imaging parameters. *Phys Med Biol* 44:751-764
- [94] Qin L, Au SK, Chan KM, Lau MC, Woo J, Dambacher MA, Leung PC (2000) Peripheral volumetric bone mineral density in pre- and postmenopausal Chinese women in Hong Kong [In Process Citation]. *Calcif Tissue Int* 67:29-36
- [95] Rauch F, Klein K, Allolio B, Schonau E (1999) Age at menarche and cortical bone geometry in premenopausal women. *Bone* 25:69-73

- [96] Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C (1996) The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 19:527-533
- [97] Reeve J, Kroger H, Nijs J, Pearson J, Felsenberg D, Reiners C, Schneider P, Mitchell A, Ruegsegger P, Zander C, Fischer M, Bright J, Henley M, Lunt M, Dequeker J (1996) Radial cortical and trabecular bone densities of men and women standardized with the European Forearm Phantom. *Calcif Tissue Int* 58:135-143
- [98] Rittweger J, Belier G, Ehrig J, Jung C, Koch U, Ramolla J, Schmidt F, Newitt D, Majumdar S, Schiessl H, Felsenberg D (2000) Bone-muscle strength indices for the human lower leg. *Bone* 27:319-326
- [99] Rittweger J, Michaelis I, Giehl M, Wusecke P, Felsenberg D (2004) Adjusting for the partial volume effect in cortical bone analyses of pQCT images. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 4:436-441
- [100] R uegsegger P (1974) An extension of classical bone mineral measurements. *Ann Biomed Eng* 2
- [101] Ruegsegger P, Kalender WA (1993) A phantom for standardization and quality control in peripheral bone measurements by pQCT and DXA. *Phys Med Biol* 38:1963-1970
- [102] Rupich RC, Specker BL, Lieuw AFM, Ho M (1996) Gender and race differences in bone mass during infancy. *Calcif Tissue Int* 58:395-397
- [103] Russo CR, Lauretani F, Seeman E, Bartali B, Bandinelli S, Di Iorio A, Guralnik J, Ferrucci L (2006) Structural adaptations to bone loss in aging men and women. *Bone* 38:112-118
- [104] Sato M, Kim J, Short LL, Slemenda CW, Bryant HU (1995) Longitudinal and cross-sectional analysis of raloxifene effects on tibiae from ovariectomized aged rats. *J Pharmacol Exp Ther* 272:1252-1259
- [105] Schlenker RA, VonSeggen WW (1976) The distribution of cortical and trabecular bone mass along the lengths of the radius and ulna and the implications for in vivo bone mass measurements. *Calcif Tissue Res* 20:41-52
- [106] Schneider P, Butz S, Allolio B, B rner W, Klein K, Lehmann R, Petermann K, Tysarczyk-Niemeyer G, Wfister C, Zander C et al (1995) Multicenter German reference data base for peripheral quantitative computer tomography. *Technol Health Care* 3:69-73
- [107] Schneider P, Reiners C, COUNTRY GR, Capozza RF, Ferretti JL (2001) Bone quality parameters of the distal radius as assessed by pQCT in normal and fractured women. *Osteoporos Int* 12:639-646
- [108] Schneider PF, Fischer M, Allolio B, Felsenberg D, Schroder U, Semler J, Ittner JR (1999) Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 14:1387-1393
- [109] Schnitzler CM, Biddulph SL, Mesquita JM, Gear KA (1996) Bone structure and turnover in the distal radius and iliac crest: a histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 11:1761-1768
- [110] Schoenau E (2005a) From mechanostat theory to development of the Functional Muscle-Bone-Unit. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 5:232-238
- [111] Schoenau E (2005b) The functional muscle-bone unit: a twostep diagnostic algorithm in pediatric bone disease. *Pediatr Nephrol* 20:356-359
- [112] Schoenau E, Neu CM, Mokov E, Wassmer G, Manz F (2000) Influence of puberty on muscle area and cortical bone area of the forearm in boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1095-1098
- [113] Schoenau E, Neu CM, Rauch F, Manz F (2001) The development of bone strength at the proximal radius during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 86:613-618
- [114] Schoenau E, Neu CM, Beck B, Manz F, Rauch F (2002a) Bone mineral content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *J Bone Miner Res* 17:1095-1101
- [115] Schoenau E, Neu CM, Rauch F, Manz F (2002b) Gender-specific pubertal changes in volumetric cortical bone mineral density at the proximal radius. *Bone* 31:110-113

- [116] Schonau E (1998a) The development of the skeletal system in children and the influence of muscular strength. *Horm Res* 49:27-31
- [117] Schonau E (1998b) Problems of bone analysis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 12:420-429
- [118] Schonau E, Werhahn E, Schiedermaier U, Mokow E, Schiessl H, Scheidhauer K, Michalk D (1996) Influence of muscle strength on bone strength during childhood and adolescence. *Horm Res* 45 [Suppl 1]:63-66
- [119] Shepherd JA, Lu Y, Cheng X, Engelke K, Njeh C, Toschke J, Fuerst T, Genant HK (2000) Universal standardization of forearm bone densitometry: densitometry relationships. *J Bone and Miner Res* 17:734-745
- [120] Sievänen H, Koskue V, Rauhio A, Kannus P, Heinonen A, Vuori I (1998) Peripheral quantitative computed tomography in human long bones: evaluation of in vitro and in vivo precision [see comments]. *J Bone Miner Res* 13:871-882
- [121] Spadaro JA, Werner FW, Brenner RA, Fortino MD, Fay LA, Edwards WT (1994) Cortical and trabecular bone contribute strength to the osteopenic distal radius. *J Orthop Res* 12:211-218
- [122] Srivastava AK, Bhattacharyya S, Castillo G, Wergedal J, Mohan S, Baylink DJ (2000) Development and application of a serum C-telopeptide and osteocalcin assay to measure bone turnover in an ovariectomized rat model. *Calcif Tissue Int* 66:435-442
- [123] Sumnik Z, Land C, Coburger S, Neu C, Manz F, Hrach K, Schoenau E (2006) The muscle-bone unit in adulthood: influence of sex, height, age and gynecological history on the bone mineral content and muscle cross-sectional area. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 6:195-200
- [124] Takada M, Engelke K, Hagiwara S, Grampp S, Genant HK (1996) Accuracy and precision study in vitro for peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 6:207-212
- [125] Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC 2nd (1996) Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 101:488-501
- [126] Ulrich D, Rietbergen BV, Laib A, Ruegsegger P (1999) The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone* 25:55-60
- [127] Wachter NJ, Augat P, Mentzel M, Sarkar MR, Krischak GD, Kinzl L, Claes LE (2001) Predictive value of bone mineral density and morphology determined by peripheral quantitative computed tomography for cancellous bone strength of the proximal femur. *Bone* 28:133-139
- [128] Wang Q, Alen M, Nicholson P, Lyytikäinen A, Suuriniemi M, Helkala E, Suominen H, Cheng S (2005) Growth patterns at distal radius and tibial shaft in pubertal girls: a 2-year longitudinal study. *J Bone Miner Res* 20:954-961
- [129] Webb S (1998) The mathematics of image formation and image processing. In: Webb S (ed) *The physics of medical imaging*. Institute of Physics Publishing, London, pp 534-566
- [130] Wu C, Hans D, He Y, Fan B, Njeh CF, Augat P, Richards J, Genant HK (2000) Prediction of bone strength of distal forearm using radius bone mineral density and phalangeal speed of sound. *Bone* 26:529-533
- [131] Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, Gaich GA, Dalsky GP, Myers SL (2003) Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18:539-543

超声定量分析

第一节 引言

将超声波作为测量方法用于材料测试及医学诊断已经经历了很长时间。和医学超声不同，QUS 方法不是主要从人体获得图像，而是通过组织的定量变化以评估组织特性。QUS 较双能 X 线骨密度仪以及定量 CT 价格便宜、体积小，而且不需要使用电离辐射。这些优点解释了 QUS 设备用来分析骨质疏松症的动机，设定此方法具有可比性。但是，QUS 不仅是骨密度测定的一种廉价替代方法。超声的传播较复杂，而且和 X 线一样也受组织特性的影响。超声波不仅受材料的数量影响，还受其弹性和结构所影响，正因为这个原因，QUS 可以获得有关骨质脆性的附加信息。

目前，QUS 大多应用在骨质疏松症患者身上以预测骨折的风险。评估骨折发生可能性的能力已经形成了很多使用方法。除了在原发性骨质疏松症，QUS 在其他方面也有广泛的应用，比如类风湿关节炎、类固醇激素或者血液透析的影响、儿童生长发育异常。由于采用了不同的 QUS 方法以及一组不同的商业设备使得这种情况很复杂。

本章将对已出现的 QUS 方法的原理进行综述，而不是尝试着在超声传播和骨组织特性方面之间的联系给出一个深奥的物理解释。模拟声波传播的计算方法对于超声与骨骼之间反应过程的检测是有用的。在这些不同的方法里，诸如超声传播速度和衰减等大量可变量的出现都考虑到了，以及不同技术方法的影响（比如水洗 / 凝胶，定位，不同的计算方法等）。验证方法不同：自然的，新设备是建立在新技术的基础上，因而它的价值高过那些旧设备。然而不管什么新技术，规范足够的质量控制是必须采用的，使用者也必须认识到其局限性和错误的原因。随着这些规章被记住和负责地执行，QUS 可在骨质疏松症上的诊断中起着越来越重要的作用。因为超声传播的复杂，所以超声设备的改进和新方法的应用也值得我们期待可以对接收到的信号做更精确的分析，甚至可以对评估骨密度之外的骨质其他方面提供可能性。

第二节 超声在骨骼传导的基本原理

声波是一种机械波,与 X 线不同的是声波的传播需要介质。比如,人的声音在空气中传播,鲸鱼通过海水进行交流。频率范围大于 20 kHz 的声波才能应用于超声。声波的传播速度与介质密切相关,在气体中速度最低,比如空气;在固体中的传播速度最高;在液体和生物软组织中的传播速度介于两者之间。声波在骨质中的传播速度跨度很大,在骨密质中的传播速度和固体相似,在骨松质中的传播速度和生物软组织相似,在较疏松的骨骼中的传播是由于拥有较多的骨髓。

QUS 分析技术是一种参数化方法,一般不用于图像的重建。即通过分析骨质与声波之间的关系来获取与骨质的特性(如密度、结构及强度)相关的定量变量。即使是成像设备,图像也不能用于诊断,可用于寻找感兴趣区的正确的解剖定位。除了研究分析装置,所有的设备至少包括独立的一个发射装置和接收装置。由于高频率超声在骨骼中的强烈衰减,尤其在骨小梁中,所以频率范围局限在 0.1 ~ 2 MHz。

与以 X 线成像为基础的骨密度测量技术不同的是, QUS 运用不同的方法提供不同的变量,这些变量不仅受物质数量的影响还受物质的弹性和结构影响,这些变量中,常用的是超声波的速度和衰减。超声波的速度,通常称为声速(SOS),它是探头的距离与声波在两个探头之间的时间之比。大多数情况下,在骨骼中的速度是一个混合值,超过了在软组织中的速度,而且也超过了在水中的速度。骨骼中的声速主要受密度和弹性所影响(Katz 和 Meunier, 1987 年)。声波的衰减主要是依靠非均匀性散射以及在介质中的吸收(Njeh 等, 1999b)。在骨松质中,随着频率增加强烈衰减。在骨质疏松症的应用中随着频率增加呈线性衰减,称为超声振幅衰减(broad band ultrasound attenuation, BUA)。然后不巧的是,在骨骼这样不均匀的组织中,材料变量和超声变量之间的联系在理论上是很复杂的。由于机械和声学的各向异性,这种情况不仅表现在骨松质,而且在骨密质中也一样(Katz 和 Meunier, 1987 年)

直到现在,在理论上还没有一种方法能够正确地描述超声在骨松质中的传播,准确地测量变量。用一些方法来模拟超声在骨骼中的传播是非常成功的(Wave 2000 pro, Cyberlogic Inc, NY, NY, USA),这样能帮助我们正确描述超声在骨骼中的传播,将有助于解释被称作黑匣子的骨骼超声(Brakmann 等, 2000a)。

第三节 超声定量分析方法

目前在商业可用设备中才有以下不同的 3 种方法:骨皮质的横向传播,骨松质的横向传播,骨皮质的轴向传播(Barkmann 等, 1999 年; Glüer, 1997 年)。在下文中,将描述此 3 种方法及 QUS 与骨质的相互特殊作用。

一、骨松质的横向传播

骨松质的横向传播(包括通过一个很小的骨皮质外壳)是一种最常用的方式,随着 1984

年 Langton 等人介绍了一种通过人体跟骨测量超声传播的方法，一系列的仪器现在已经被开发出来。所有的这些仪器都测量跟骨，但是所有的技术都与超声进入人体的耦合以及选择测量部位密切相关。其基本原理，见图 11-1。

此技术现已发展出几种不同的方法，包括以下几种。

1. 用凝胶代替水作为耦合剂，这样使储水器没有必要。这种方法要求不同的技术来确保进正确的耦合进入皮肤。一种解决的办法就是在橡胶垫的帮助下用几个分离的探头紧压皮肤 (Cuba Clinical, McCue; Sahara, Hologic, Bedford, MA, USA)。另外一种方法是把探头放入一个小的储水器中，在水和皮肤之间放一个隔膜，由于水的压力增加，覆盖了凝胶的隔膜也就紧压了皮肤 (Achilles Express, Lunar/GE, Madison, WI, USA)。

2. 扫描探头随着图像生成代替了固定的探头，从图像断层来看，感兴趣区能够被自动计算 (图 11-2)。这种方法能避免因足的大小不同引起的位置变化而带来的误差。另外一种虽不能够得出图像，但是能够检测跟骨的后部和底部边缘，并且能够计算出跟骨里最合适的位置。

3. 聚焦传感器能够用于增加横向分辨率，提高图像质量。它比不聚焦传感器更好，它们仅仅用在二次成像设备里。

4. 代替一个单独的传感器，为了得到一幅图像往往使用一个阵列作为接收器 (InSight, Lunar/GE)。在前面的设备中，于相似的区域分开放这些传感器，我们能够得到相似的结果。这个区域用于检测正确位置的传感器阵列，可以用于描述跟骨的图像 (图 11-3)。

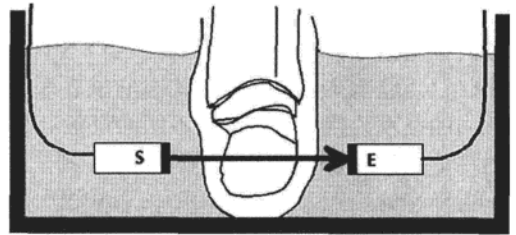


图 11-1 在跟骨中的横向传播原理

足和传感器都浸在水里，箭头表示传播方向从传感器 S 到接收器 E。水是被用来确保进入皮肤的声波进行正确的耦合

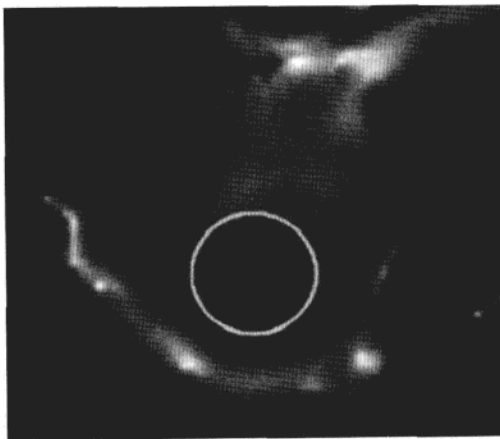


图 11-2 UBIS5000 得到一幅跟骨的声学图像 (圆圈表示自动获得的感兴趣区)

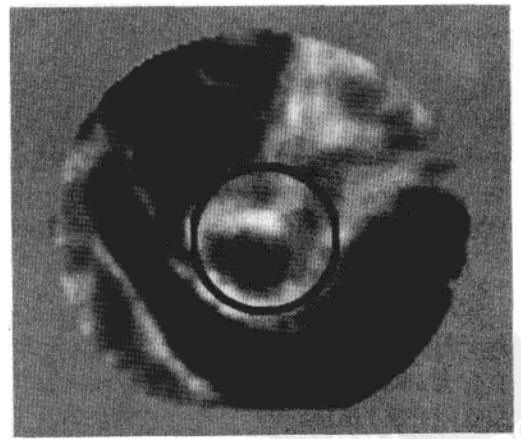


图 11-3 这是 InSight 通过传感器阵列所获得的跟骨图像 (圆圈表示所测量的区域)

由于高频率的超声受到强劲的骨松质的阻抗,通常频率在 2MHz 以上的不能用,一个标准的范围在骨松质中被定为 0.2 ~ 0.8 MHz, SOS 和 BUA 是最常用的变量。SOS (单位 m/s) 不仅仅是超声传播的速率,而且它被表面的软组织以及耦合的介质所影响。另外,由于用了不同的技术,这也防止了在不同的设备上 SOS 进行的价值比较。这是一个没必要的缺点,在随后的骨质疏松症患者的检查中考虑到了各种检测技术的影响以及灵敏的方法的误差来源。不同频率的超声波在骨松质中的衰减程度不相同。声波随着频率成线性衰减,衰减的曲线斜率与频率之比称为 BUA (单位 dB/MHz)。BUA 在骨质疏松症患者中比正常人低,骨松质在跟骨中占有的体积仅为 10% ~ 20%。单独的骨小梁会轻微影响频率的衰减,进而得到低的 BUA。随着骨量的增加,频率越高,衰减越大,进而容易引起图像诊断误差,因而得到一个高的 BUA。声波通过骨松质的传播变化,见图 11-4。

SOS 和 BUA 都受软组织的特性所影响 (Barkmann 和 Glüer, 1999 年),最大的误差来源是温度和水肿的存在。软组织越厚, SOS 就越不受足的温度影响,因此,测量 SOS 时,患者的足温度不应该过低。BUA 的影响因素不那么明显。因而,由于温度影像的部分补偿,结合变量更能提供精确的数据,但是我们应用它来认识骨质疏松症的能力并没有提高,而且水肿对 SOS 和 BUA 的影响也不能得到改善。

许多研究已经探讨了 QUS 变量和跟骨组织的特性联系,超声传播不仅仅被密度所影响,其骨小梁自身结构及它的弹性横量、断裂强度都是影响因子。联系上下文,我们应该清楚地知道,骨质不同的地方,骨密度也不相同。固体密度骨,譬如跟骨和骨皮质的骨量占有大部分的体积。这仅仅涉及坚实的骨骼材料,而没有提及骨髓分布情况。骨骼的表观密度当然与骨量的体积有关,所以实际中我们把它和骨髓分布都加以考虑,这才是实际的骨质密度。毫无疑问,这个变量不仅仅取决于骨骼密度,而且还与骨松质中骨髓与骨量的比例密切相关。DXA 所测量的骨密度,不是真正的体积密度,只是其中骨量的一部分,是一个骨质表面变量。这同时也与被测量的骨骼宽度大小相关联。骨密度和超声变量之间的依赖性并不是很强,它们与所测量区域的跟骨的部位密切相关。然而,当在同一部位进行测量时,它们之间的相关性增加到 90% (Chappard 等, 1997 年)。与 DXA 不同, QUS 依赖于传感器的排列整齐程度。SOS 和 BUA 在前后方向测量这些变量,若方向不同则测量结果出入很大 (Strelitzki 等, 1997 年)。我们在测量体内时,仅仅使用从侧面这个方向。骨密度与结构密切相关,在 BMD 和 QUS 中只能发现极少数与结构有关系 (Nicholson 等, 2001 年)。在 Nicholson 和 Bouxsein 最近的研究中 (Nicholson 和 Bouxsein, 2000 年),在一些地区,从人类跟骨标本中发现骨松质弹性结构大幅压缩减少。除了这个变化,我们还没有在 QUS 中发现其他的变化,这表明在如跟骨这种包含复合材料组成的骨骼中,超声速率和它本身的弹性具有相关性。考虑到这些结果, QUS 和 DXA 在跟骨的测量结果很可能是一样的。

用一个跟骨的矩形件模拟器我们能够了解超声波在骨小梁中的传导 (图 11-4A)。超声波从左侧向右侧传导,对以下 3 个阶段做了很好的描述,不受干扰的波在振荡器里 (图 11-4B)。波在骨骼里 (图 11-4C) 随后声波在传导后通过骨骼 (图 11-4D),声波通过骨骼后的速度比在骨髓中的速度快得多,而且波长也增加了。波长的增加相当于频率的降低,或者是高频率的强烈衰减。BUA 我们定义为超声的衰减,所以当穿过骨骼后,它的数值明显增加。通常情况是, SOS 和 BUA 随着穿透的骨小梁数量增加而增加。

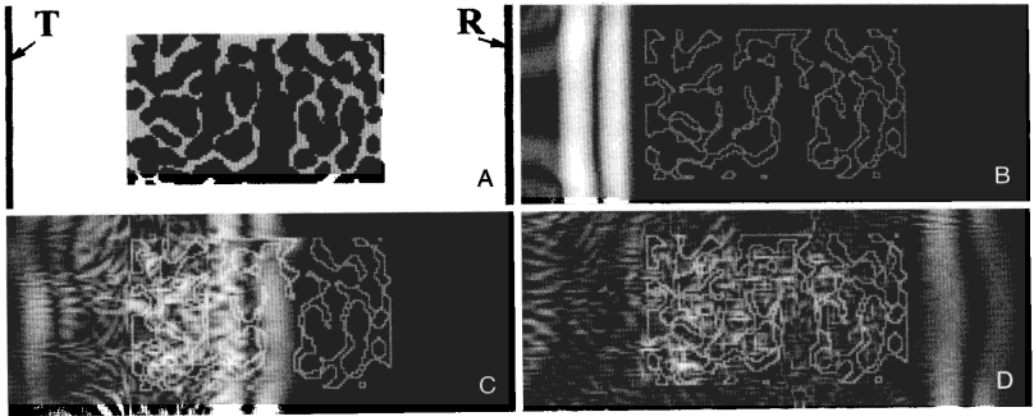


图 11-4 声波在骨小梁中的传播

A. 以人类的跟骨标本作为模拟，声波从 T 发射器传向接收器 R；B. 声波在软组织中的传播，两个灰色条纹相当于振荡器；C. 声波与骨小梁的相互作用，一部分声波高速穿过骨小梁，另外一部分再次进入骨髓；D. 结果表明，声波传播得越快，衰减越多，波长也越大

二、声波在骨皮质中的横向传播

仅仅有一种设备用了这种方法，而且对近端手指骨的第 2 ~ 4 指骨进行了检测。用一个手持的卡尺，两个传感器（一个发射，一个接收），放在骨骼干骺端的两侧进行测量（Wuster 等，2000 年）。这种方法的详细描述，见图 11-5。

标准的变量振幅是依赖于声速的 (AD-SOS)。我们从传感器的距离以及声波在它们之间的传播时间的比率可以得出结果。开始发出的信号（图 11-6 A），到接收传感器收到持续不断的信号（图 11-6 B），这两者之间的时间间隔就是声波的传导时间。在骨受损的情况下，AD-SOS 变低，而且声波的振幅也减低，因而，触发水平在达到某一个时间点后，引起 AD-SOS 的进一步降低。因此，这个变量与信号接收时的振幅，声波传播速度的减少，以及在受

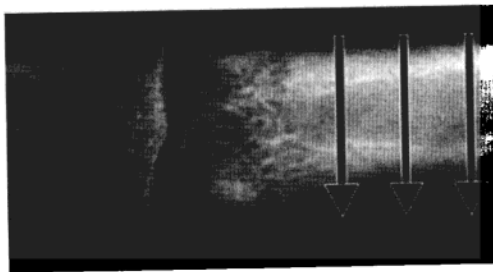


图 11-5 超声波通过指骨的区域

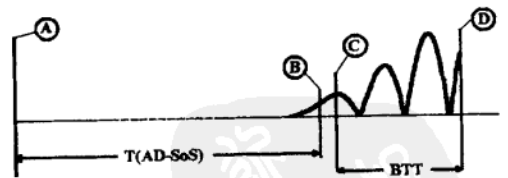


图 11-6 骨探测仪所测得的振幅与时间关系的典型曲线

A. 是发射信号的时间，B. 是用于计算 AD-SOS 的时间，时间 C 是用于进行骨质传播时间 BTT 的计算。当声波完全穿过软组织时得到的时间是 D，假设在软组织中的速率是 1570 m/s，信号接受在时间 D 停止。这个信号停止接收，因为主要的信息已经在部分到达的第一部分声波中得到

损骨中的声波振幅这些因素有关。但是，在一些实际应用中，这些因素组合很可能是一个缺点。举个例子，我们在对一名儿童进行测量的时候，振幅是没有变化的，而且列入的振幅给一个精确的错误提供了余地。在跟骨的测量中，在骨质中和在软组织中的声速，也可能出现类似的错误。因而软组织的厚度是这种错误的根源，改变厚度可以提高这种方法的精确率。在振幅和软组织厚度的影响下，我们最新提出一种新的变量，称为超声的骨传播时间 (BTT) (Mauloni 等, 2000 年; Wuster 等, 2000 年)。信号到达的第一个高峰 (C)，如果没有骨骼存在，仅仅由于软组织的存在我们可以通过传感器进行有效的测量，这样由于时间的不同，我们可以计算出 BTT。BTT 仅仅依赖于骨组织，如果没有骨骼的存在，它的数值相当于 0。

Barkmann 等 (2000a) 比较了骨组织内的超声几何变量，正如采用磁共振图像来进行评估。协会也进行了测试和幻影超声传播模拟。在超声速率和骨皮质的横断面积之间，在接收到的信号振幅与通过的骨髓腔的横断面积之间，我们发现了这两个显著的相关因素。骨骼的宽度只是一个最小的误差因素。速率这个参数与 AD-SOS 在使用上是不同的，它与 BTT 密切相关。在老龄化或者骨质受损时，骨皮质的面积减少，而骨髓面积增加，所以 SOS 和振幅也相应地减少。AD-SOS 这种结合变量受到这种同一方向的减少影响，而且骨皮质的面积、密度及它的疏松性也决定了它的变化 (Barkmann 等, 2000 年; Sakata 等, 2004 年)。

在模拟中，声波在骨皮质和髓质中的传播明显不同 (图 11-7)。声波从发射器中发出到左侧，分成了两部分，第一部分穿过了骨密质 (FW)，第二部分声波 (SW) 穿过髓质。第一部分到达的较早，这个设备很好的就能评价它，而第二部分到达较晚，通常晚于截止信号的接受。

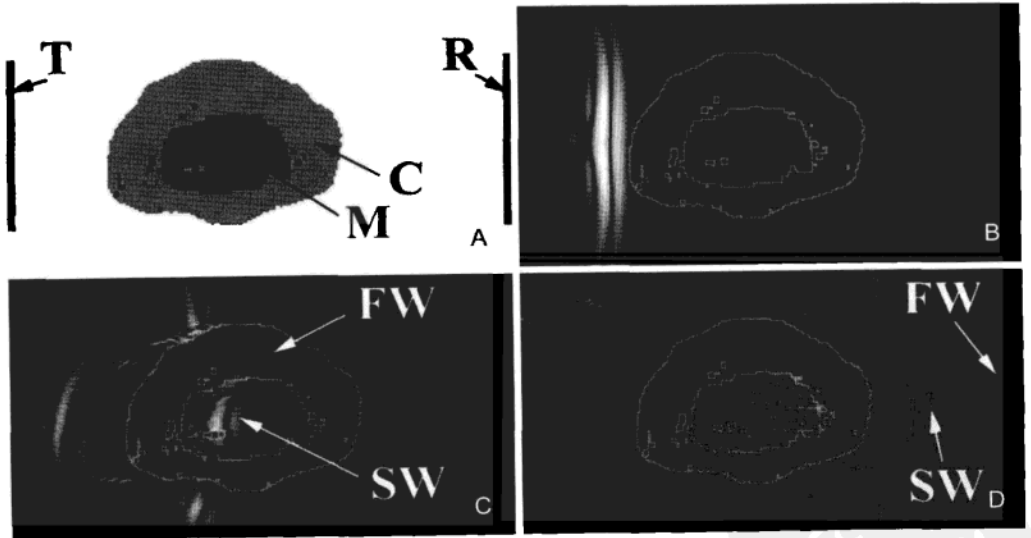


图 11-7 声波通过包含了致密骨组织的手指指骨 (C) 以及充满了骨髓的骨髓腔 (M)

A. 通过包括骨皮质的手指指骨横断面 (C)、髓腔 (M) 以及传感器的图像 (发射器 T, 接收器 R); B. 声波在进入骨质之前的传播; C. 声波分为通过骨皮质的部分 (FW) 和通过髓腔的部分 (SW); D. 在探测器接受之前重新发射声波

三、声波在骨皮质的轴向传播

这是超声设备检查的另外一种方法，相比较于用一系列的传感器不同，它只采用一个传感器，通过细小的骨表面薄层来进行测量（Barkmann 等，2000b；Hans 等，1999 年）。与其他的方法不同，这种检测方法在检查各种骨组织时只能从一侧进行测量。传感器的布局以及声波传播的原理见图 11-8。

声速和传导时间通过分开的传感器进行测量，传导时间被覆盖在骨组织表面的软组织所影响。但是，我们能够通过安装传感器阵列，并且在不同的通道上进行计算，我们能最大限度地消除软组织存在的这种误差，从而得到在纯粹的骨组织中的声速。

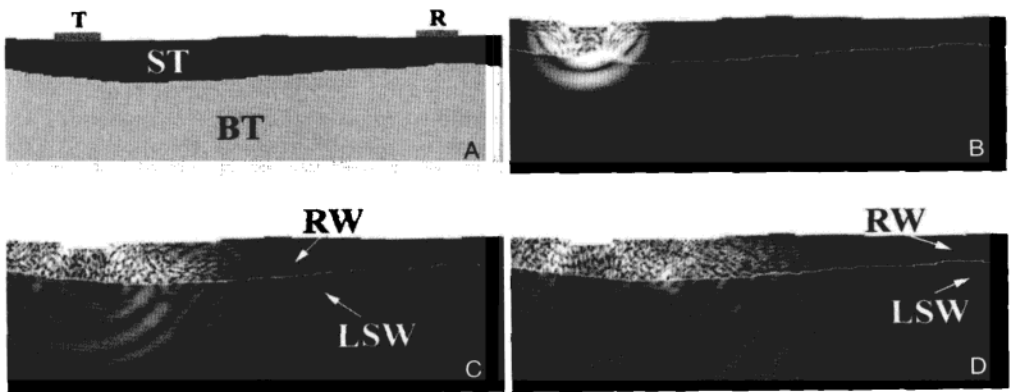


图 11-8 声波在骨皮质的轴向传播

A. 骨的横断面图像 (BT)，覆盖软组织的 (ST)，测量到的声波 (白色箭头所示)，发射器 (T)，接收器 (R)；B. 声波穿透骨组织；C. 声波在表面的平行传播 (LSW)，进入软组织后再次发射的波 (RW)；D. 再次发射的波到达接收器

由于声波频率和骨皮质厚度的影响，在骨组织中传导存在不同类型的声波（Nicholson 等，2002 年）。如果骨皮质厚度远大于波长（3 ~ 4 mm）时，那么正如我们预料的那样，它对平行传导的速率完全没有影响（Njeh 等，1999c）。骨皮质的厚度和皮质的密度在胫骨中有不同的影响。SOS 与测量骨皮质密度最外层的声波最佳相关（Prevhal 等，2001 年），但是骨皮质的厚度和皮质的骨密度都各自影响着 SOS 的测量。在理论上，骨皮质的疏松程度和组成应该都对 SOS 的测量造成影响，但是在这方面我们没有做充分具体的研究。

四、技术方法的总结

这 3 种技术方法区别很大，它们应用在不同的部位和不同性质的骨组织中。正因为如此，一种类型的仪器获得的结果与其他的可能并不相符，即使是在同一类型，也有不同点存在。仪器用不同的方法测量跟骨体现了成像功能，水耦合，凝胶型耦合，温度的控制，信号的处理等。这些方面和 QUS 中存在的不同的参数都要考虑到。

近些年,我们已经了解了关于 QUS 参数和骨组织特性之间的关系。我们能够意识到超声在骨组织中的传播,并且对这种复杂的关系加强了研究。虽然超声传导和骨特性之间不是 100% 的关联,并且不同的参数问题也并没有最终解决,但是我们能够明确超声传导和骨骼的这些变量存在关系。在诊断范围的应用上,我们主要用 SOS 和 BUA 测量的跟骨的骨密度与 DXA 所获得的图像基本无异。在手指指骨中,AD-SOS 测量对应于相对的骨组织横断面(Barkmann 等,2000a)。然而,骨组织的密度在很小的范围内变化,所以用 DXA 所测量的数据与对应的骨组织横断面密切相关。正因如此,AD-SOS 在测量成人的骨密度时和 DXA 所测得结果差不多。SOS 在应用轴向传导这个方法的时候,它受表面的骨皮质密度、弹性结构、皮质厚度所影响(Njeh 等,1999c)。

尽管有上述这些关系,还是有一些不同的疾病能够改变 QUS 参数,我们用轴向超声传导来检测畸形性骨炎对骨密度测量的影响是一个例子(Pande 等,2000 年)。这个疾病的典型特征是骨组织的增加伴随着骨质量的恶化。我们在胫骨上进行研究,发现用 DXA 所测得骨密度增加了,相反,我们用 SOS 来测量的结果减小了。这表明用 DXA 没有测量到骨组织质量的变化。

第四节 超声定量分析的临床应用

目前我们缺乏使 QUS 适合骨质疏松症的诊断的诊断标准。已经证实了世界卫生组织的诊断标准不能简单地使用 QUS。不同的 QUS 方法可能会显示十分不同的年龄相关的下降。因此,在这些测量中所测得的 T 值减低了 - 2.5 左右,然后确定不同的百分比。比如骨质疏松症,它完全不符合一个固定的百分率。另外,在测量外周骨密度时进一步限制了 QUS 作为诊断的用途。我们在测量脊柱和股骨主要的断裂位点时,大量的数据不能够得到。

QUS 主要的用途是预测骨折的风险。几个相关研究都表明 QUS 在评价骨质疏松症患者的骨折风险时是很好的方法。但是,几种方法的不同点必须要考虑到。而且,我们还要认识到不同的设备用相同的方法时可能会以不同的方式来使用。迄今为止,几个预期的 QUS 研究已经在跟骨和手指骨的研究中取得了很大的成果。在这两个最大的研究中,我们用了 6 000 ~ 10 000 个女性标本,研究显示,QUS 在跟骨方面的测量可以用于预测老年妇女髋关节骨折的风险系数。

在 EPIDOS 的研究中(Hans 等,1996 年),Qus (Lunar Achilles) 和 DXA 所测得的相关风险是相似的。在 SOF 的研究中(Bauer 等,1997 年),BUA 测得的跟骨骨折的风险系数是 2.0 和 2.2,而股骨颈的骨折风险系数是 2.6。然而,这种设备只能用在研究中而不能在市场中投入。用相同的设备,BUA 来检查骨质疏松症,我们发现脊柱-股骨颈骨密度风险之比率是 1.8 ~ 2.3。我们在一个较小的研究中发现,椎体的骨折风险系数是 1.5,而非脊柱骨折的风险系数是 1.9(Huang 等,1998 年)。在 Epidos 研究的推测数据中,Hans 和他的同事们从 Achilles 的测量变量中计算出髌部骨折的风险性显著增加至 7.5 年(从股骨颈的骨密度中得出为 10 年)(Hans 等,2004 年)。我们通过声波在指骨中的传导,有研究数据表明非脊柱骨折的相对风险为 1.5。

这些有用的研究能够变成有用的设备来预测骨折的风险。然而,这需要很多年并且要求

很多人员参与。在骨折和非骨折中进行研究的几个相关的关于横断面的独立文献以及用一些验证设备进行了相关结果的验证, 提供了很多数据用来作为证据。在一个大的瑞士的研究机构中, Gelunar Achilles 和 Hologic Sahara (Krieg 等, 2003 年) 在非椎体和无非椎体骨折之间的研究表现同样出色。在以人口为基础的欧洲多中心的研究中, 跟骨的 QUS 设备 Achilles+ (Gelunar)、DTU-1 (Osteometer/QSI)、QUS-2、UBIS5000 (DMS) 和 DXA 在区别女性有和没有非椎体骨折方面起着同样的作用, 在 BUA, AD-SOS 测量指骨, BUA 在测量跟骨的时候, SOS 的应用相对要好一些。Hartl 等在 2002 年报道了在多椎体骨折的患者之间出现的相似结果。在纵向传播测量中, 同一受试组在额外比值上有时比骨密度低得多 (Knapp, 2001 年)。

在超声定量分析中, 尤其在跟骨的测量中, 似乎与 DXA 测量执行着骨折发生预测的作用。我们在几个仪器的使用中已经发现相似的结果, 可能在使用不同变量上仅仅出现微小的不同。与 DXA 测量股骨颈骨折相比, QUS 在诊断髌关节骨折的性能要差点。但是在预测所有的不同类型的骨折的情况下, QUS 可能更有优势。联合所有的 QUS 变量看起来似乎也不可能提供任何有用之处。一些问题在它用在临床之前必须澄清证明。质量控制方案方面必须要明确定义, 举个例子, 标准体位的缺乏, 还有在不同的仪器诊断出来的标准也应当标准化 (Glüer 等, 1997 年)。将来, 计算出绝对 5 年或 10 年的骨折风险来标准化 QUS 结果或各个仪器和变量的特殊性是很重要的 (Kanis 等, 2005 年)。一旦这些数据可用了, 骨折风险的评估与 DXA 进行比较也是可能的, 至少要用严谨的方法来得出结果。

第五节 前 景

QUS 方法在许多骨骼的横断面图像上来预测骨折风险有广泛的前景。应用领域主要在骨折风险的预测上, 当然, 这其中也有一部分风险因素并存。一旦 QUS 的应用价值得到体现, 那么在诊断骨折风险度的治疗方面, 不需要 DXA 检查的情况下会变得真实有效。在治疗方案上, 一旦 QUS 的误差来源得到更好的有效控制, 那么它的质量方面会得到很好的保证, 并且我们知道更多关于 QUS 参数和治疗变化之间的关系。这些研究已经表明了有个有前途的方法。举个例子, 在测量手指指骨时, QUS 和 DXA 用于测量阿仑膦酸钠和雌二醇 (Ingle, 2005 年) 的治疗上的变化, QUS 在测量跟骨用阿仑膦酸钠治疗上有一些变化 (Gonnelli, 2002 年)。QUS 由于没有电离辐射的影响, 使它在测量青少年的不规律成长上有很好的优势, 在指骨和跟骨的超声传导测量上还有测量的标准出版 (Barkmann 等, 2001 年; Baroncelli 等, 2001 年; Vanden Bergh 等, 2000 年; Drozdowska 等, 2005 年)。

骨骼结构和组成影响着超声的传导。在跟骨中, 结构和骨密度是密切相关的, 并且在临床应用上微小结构图像也是有关系的。在骨皮质的测量部位, 因为骨髓的影响, 我们在这方面获得了更多更具体的信息。对于骨皮质的超声传导速率, 骨皮质的特性有明显的影 响, 譬如层状小结构 (Hasegawa 等, 1995 年)、声阻抗 (Raum 等, 2005 年)、疏松性 (Raum 等, 2005 年; Sakata 等, 2004 年) 等。进一步完善的科技要求, 特别是定制 QUS 超声变量的精确度来反映骨骼的组成成分, 主要是为了用 QUS 应用来对不同的骨疾病上有特别的治疗效果。相应地研究在横向传播和轴向传播上正在进行 (Nicholson 等, 2002; Moilanen 等, 2004 年;

Tatarinov 等, 2005 年)。

参考文献

- [1] Barkmann R, Glüer CC (1999) Error sources in quantitative ultrasound measurement. In: Njeh CF, Hans D, Fuerst T, Glüer CC and Genant HK (eds) Quantitative ultrasound: assessment of osteoporosis and bone status. Martin Dunitz, London, pp 101-108
- [2] Barkmann R, Scheffzyk R (2000) Extended measurement procedures of transverse quantitative ultrasound techniques for an improved assessment of cortical structure of the phalanges. Osteoporosis Int 11:S3
- [3] Barkmann R, Glüer CC, Heller M (1999) Methoden der in vivo-Ultraschallmesstechnik am Skelett: Grundlagen und technische Realisierung. J Miner Stoffwechs 6:22-27
- [4] Barkmann R, Lüsse S, Stampa B et al (2000a) Assessment of the geometry of human finger phalanges using Quantitative Ultrasound in vivo. Osteoporos Int 11:745-755
- [5] Barkmann R, Kantorovich E, Singal C et al (2000b) A new method for quantitative ultrasound measurements at multiple skeletal sites: first results of precision and fracture discrimination. J Clin Densitometry 3:1-7
- [6] Barkmann R, Rohrschneider W, Vierling M et al (2002) German pediatric reference data for quantitative transverse transmission ultrasound of finger phalanges. Osteoporos Int 13:55-61
- [7] Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S et al (2001) Bone quality assessment by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand in healthy subjects aged 3-21 years. Pediatr Res 49:713-718
- [8] Bauer DC, Glier CC, Cauley JA et al (1997) Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women: a prospective study. Arch Intern Med 157:629-634
- [9] Chappard C, Laugier P, Fournier B et al (1997) Assessment of the relationship between broadband ultrasound attenuation and bone mineral density at the calcaneus using BUA imaging and DXA. Osteoporos Int 7:316-322
- [10] Drozdowska B, Pluskiewicz W, Halaba C et al (2005) Quantitative ultrasound at the hand phalanges in 2850 females aged 7 to 77 yr: a cross-sectional study. J Clin Densitom 8:216-221
- [11] Evans JA, Tavakoli MB (1990) Ultrasonic attenuation and velocity in bone. Phys Med Biol 35:1387-1396
- [12] Gluer CC (1997) Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. J Bone Miner Res 12:1280-1288
- [13] Gluer CC, Eastell R, Reed DM et al (2004) Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. J Bone Miner Res 19:782-793
- [14] Gonnelli S, Cepollaro C (2002) The use of ultrasound in the assessment of bone status J Endocrinol Invest 25:389-397
- [15] Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C et al (1996) Ultrasound parameters in osteoporotic patients treated with salmon calcitonin: a longitudinal study. Osteoporos Int 6:303-307
- [16] Gonnelli S, Montagnani A, Cepollaro C et al (2000) Quantitative ultrasound and bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgical treatment. Osteoporos Int 11:255-260
- [17] Hans D, Dargent-Molina P, Schoott AM et al (1996) Ultrasonographic heel measurements to predict hip

- fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 348:511-514
- [18] Hans D, Srivastav SK, Singal C et al (1999) Does combining the results from multiple bone sites measured by a new quantitative ultrasound device improve discrimination of hip fracture? *J Bone Miner Res* 14:644-651
- [19] Hans D, Schott AM, Duboeuf F et al (2004) Does follow-up duration influence the ultrasound and DXA prediction of hip fracture? The EPIDOS prospective study *Bone* 35:357-363
- [20] Hartl F, Tyndall A, Kraenzlin Met al (2002) Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: results of the Basel Osteoporosis Study, *J Bone Miner Res* 17:321-330
- [21] Hasegawa K, Turner CH, Recker RR et al (1995) Elastic properties of osteoporotic bone measured by scanning acoustic properties. *Bone* 16:85-90
- [22] Huang C, Ross PD, Yates AJ et al (1998) Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 63:380-384
- [23] Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM et al (1999a) Changes in bone mass and bone turnover following ankle fracture. *Osteoporos Int* 10:408-415
- [24] Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM et al (1999b) Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture. *Osteoporos Int* 10:399-407
- [25] Ingle BM, Machado AB, Pereda CA et al (2005) Monitoring alendronate and estradiol therapy with quantitative ultrasound and bone mineral density *J Clin Densitom* 8:278-286
- [26] Kanis J, Glüer CC (2000) An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int* 11:192-202
- [27] Kanis JA, Johnell O, Oden A et al (2005) Ten-year probabilities of clinical vertebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography, *Osteoporos Int* 16:1065-1070
- [28] Katz J, Meunier A (1987) The elastic anisotropy of bone. *J Biomechanics* 20:1063-1070
- [29] Knapp KM, Blake GM, Spector D et al (2001) Multisite quantitative ultrasound: precision, age and menopause-related changes, fracture discrimination, and T-score equivalence with dual-energy X-ray absorptiometry, *Osteoporos Int* 12:456-464
- [30] Krieg MA, Jacquet AF, Bremgartner Met al (1999) Effect of supplementation with vitamin D₃ and calcium on quantitative ultrasound of bone in elderly institutionalized women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 9:483-488
- [31] Krieg M, Cornuz J, Ruffieux C et al (2003) Comparison of three bone ultrasounds for the discrimination of subjects with and without osteoporotic fractures among 7562 elderly women. *J Bone Miner Res* 18:1261-1266
- [32] Langton CM, Palmer SB, Porter RW (1984) The measurement of broadband ultrasound attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 13:89-91
- [33] Laugier P, Giat P, Berger G (1994) Broadband ultrasonic attenuation imaging: a new imaging technique of the os calcis. *Calcif Tiss Int* 54:83-86
- [34] Mauloni M, Rovati LC et al (2000) Monitoring bone effect of transdermal hormone replacement therapy by ultrasound investigation at the phalanx: a four-year follow-up study. *Menopause* 7:402-412
- [35] Mele R, Masci G, Ventura Vet al (1997) Three-year longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a female population. *Osteoporos Int* 7:550-557
- [36] Moilanen P, Kilappa V, Nicholson PH et al (2004) Thickness sensitivity of ultrasound velocity in long bone phantoms. *Ultrasound Med Biol* 30:1571-1521
- [37] Nicholson PH, Bouxsein ML (2000) Quantitative ultrasound does not reflect mechanically induced damage in human cancellous bone.[In Process Citation]. *J Bone Miner Res* 15:2467-2672
- [38] Nicholson PH, Muller R, Cheng XG et al (2001) Quantitative ultrasound and trabecular architecture in

- the human calcaneus. *J Bone Miner Res* 16:1886-1892
- [39] Nicholson PH, Moilanen P, Karkkainen T et al (2002) Guided ultrasonic waves in long bones: modelling, experiment and in vivo application. *Physiol Meas* 23:755-768
- [40] Njeh CF, Boivin CM, Cough A et al (1999a) Evaluation of finger ultrasound in the assessment of bone status with application of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 9:82-90
- [41] Njeh CF, Hans D, Fuerst T et al (1999b) Quantitative ultrasound: assessment of osteoporosis and bone status. Martin Dunitz, London
- [42] Njeh CF, Hans D, Wu C et al (1999c) An in vitro investigation of the dependence on sample thickness of the speed of sound along the specimen. *Med Eng Phys* 21:651-659
- [43] Njeh CF, Saeed I, Grigorian Met al (2001) Assessment of bone status using speed of sound at multiple sites. *J Ultrasound Med* 20:1219-1228
- [44] Pande KC, Bernard J, McCloskey EV et al (2000) Ultrasound velocity and dual-energy X-ray absorptiometry in normal and pagetic bone. *Bone* 26:525-528
- [45] Prevrhal S, Fuerst T, Fan B et al (2001) Quantitative ultrasound of the tibia depends on both cortical density and thickness. *Osteoporos Int* 12:28-34
- [46] Raum K, Leguerney I, Chandelier F et al (2005) Bone microstructure and elastic tissue properties are reflected in QUS axial transmission measurements *Ultrasound Med Biol* 31:1225-1235
- [47] Roben P, Barkmann R, Ullrich S et al (2001) Assessment of phalangeal bone loss in patients with rheumatoid arthritis by quantitative ultrasound. *Ann Rheum Dis* 60:670-677
- [48] Rosenthal L, Caminis J, Tenhouse A (1999) Calcaneal ultrasonometry: response to treatment in comparison with dual X-ray absorptiometry measurements of the lumbar spine and femur. *Calcif Tissue Int* 64:200-204
- [49] Sakata S, Barkmann R, Lochmuller EM et al (2004) Assessing bone status beyond BMD: evaluation of bone geometry and porosity by quantitative ultrasound of human finger phalanges. *J Bone Miner Res* 19:924-930
- [50] Sievänen H, Cheng S, Ollikainen S et al (2001) Ultrasound velocity and cortical bone characteristics in vivo. *Osteoporos Int* 12:399-405
- [51] Strelitzki R, Nicholson PHF, Evans JA (1997) Low-frequency ultrasound velocity measurements in human calcaneal trabecular bone. *Physiol Meas* 18:119-127
- [52] Tatarinov A, Sarvazyan N, Sarvazyan A (2005) Use of multiple acoustic wave modes for assessment of long bones: model study, *Ultrasonics* 43:672-680
- [53] van den Bergh JP, Noordam C, Ozyilmaz A et al (2000) Calcaneal ultrasound imaging in healthy children and adolescents: relation of the ultrasound variables BUA and SOS to age, body weight, height, foot dimensions and pubertal stage. *Osteoporos Int* 11:967-976
- [54] Wuster C, Albanese C, De Aloysio D et al (2000) Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. The Phalangeal Osteosonogrammetry Study Group [In Process Citation]. *J Bone Miner Res* 15:1603-1614

磁共振影像

第一节 引言

骨密度 (BMD) 是评估骨强度和骨折风险的最重要因子之一,但是研究显示:除骨密度外,骨质量和骨结构这两种因素亦可独自对骨强度和骨折风险大小构成影响。这两种因子可以对骨矿测量中所观察到的伴或不伴骨质疏松性骨折的重叠部分做出部分解释。因此,除骨密度外,一些新技术已经将目标锁定在定量测量骨小梁结构上来。近年在众多科研中, MRI 被用于研究骨小梁和骨质量。以下两种 MRI 技术已被广泛应用于骨质疏松症的研究。

1. 高分辨率 MRI (HR-MRI)。
2. T_2^* 衰退特性。

目前,通过计算机结构分析软件,直接定量测定骨小梁结构的高分辨率技术逐步得以应用。这种技术需要高场扫描仪,使用快速梯度和表面线圈,拥有高的信噪比。骨髓与骨的交界处敏感性不同,造成场的不均一性, T_2^* 衰退特性通过测定这种不均一性, 定量化矿物质成分, 从而提供骨密度和骨结构的相关信息。但是 T_2^* 衰退特性技术目前很少应用。

第二节 高分辨率 MRI

在骨的不同解剖部位, 骨小梁的平均直径从 0.05 ~ 0.2 mm。现代临床高场 (1.5T 和 3T) 扫描仪使用快速和优化线圈, 可以提供 0.15mm 的平面空间分辨率和最小 0.3mm 的层厚, 这种空间分辨率已经在体外骨标本以及活体的指骨、桡骨远端和跟骨扫描中获得 (Kuehn 等, 1997 年; Link 等, 1998a; Majumdar 等, 1999 年; Wehrli 等, 2001a)。然而, 在使用 HR-MRI 中, 一些 MRI 和技术参数所固有的影像问题不得被考虑。由于骨和骨髓间敏感性的影响, 梯度回波影像中的骨小梁可能比自旋回波影像中的骨小梁厚度要厚。TE 的变化也能改变骨小梁的大小, 因此 Majumdar 等人 (1995 年) 建议使用尽可能小的 TE ($TE < 10ms$)。除此之外, TR 和带宽也可能对空间分辨率产生实质性影响。为了获得可比较的影像, 必须要影

像参数标准化。

以往的研究使用梯度回波和自旋回波获取可视的骨小梁结构图像。梯度回波序列的优点是采集时间相对较短，但是伪影多；自旋回波序列采集时间长，信噪比低，但是伪影少 (Majumadar 等, 1996 年, 1999 年; Wehrli 等, 2001a, Link 等, 2002b)。梯度回波对于骨小梁大小的特殊增厚是更加显著的 (Link 等, 2003a)。应用梯度回波和自旋回波获取的典型骨小梁影像, 见图 12-1。

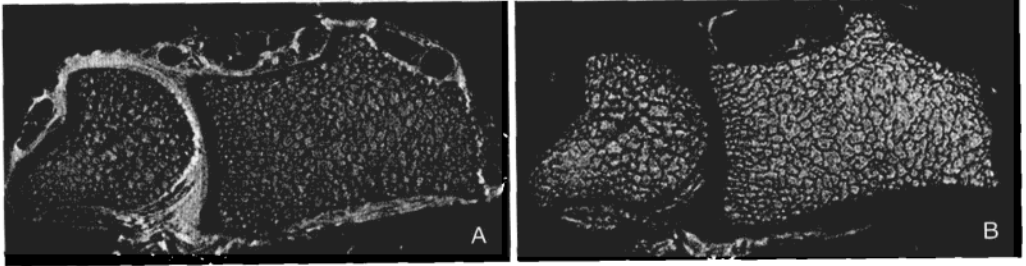


图 12-1 1.5T 磁场桡骨远端高分辨率 MRI

A. 梯度回波序列; B. 自旋回波序列。图 A 显示了增加的磁敏感伪影, 骨小梁增厚

通过影像推导量化参数里, 影响定量测量的基本因素之一是骨与骨髓成分的准确分离。因为影像分辨率的降低及部分容积效应, 骨和骨髓的分离变得更加复杂。在骨与骨髓之间, 骨松质边缘的密度轮廓处有过渡带。当影像分辨率可以对骨小梁大小进行比较时, 此过渡带的大小是可以忽略不计的。结果, 由骨松质和骨髓构成的区域, 其强度直方图不是双峰的, 作为人们所期待的两相模型中, 体素是由单一成分构成的。在成像中, 没有任何固有的技术来测量分离方案的准确性。每一种阈值方案都存在一定的主观因素: 可能是操作者带来的, 也可能是算法中自带的某种特别标准。一些技术可能会被应用于高分辨率影像中分界骨与骨髓。强度衍生阈值法已经得以应用, 其以信号强度直方图和内在的校准技术为基础 (Majumadar 等, 1996 年, 1997 年; Ouyang 等, 1997 年), 但是上述结果的获取源于单一的评价, 从而导致骨小梁的显著增厚, 或者在同一图像中丢失较薄的骨小梁。一种以边界探查方案为基础, 额外的或者局部阈值的算法或许可以发现小梁空间内的骨髓异质性, 从而将骨与骨髓正确分类。已经提出的 Bayesian 假设技术, 其相对的优点和分辨率仍需进一步评价 (Wu 等, 1993 年)。图像被分做双相之后, 通过标准的组织形态学测量法, 例如骨松质面积分数 (BV/TV)、骨小梁宽度 (Tb, Th)、骨小梁数量 (Tb.N), 可以计算出形态学参数; 也可以通过使用长度分析方法或更加复杂的结构测量法, 例如分形维度, 得到骨小梁空间或分隔 (Tb.Sp)。

影响骨松质面积分数、骨小梁宽度和间隔绝对量化的一个重要因素是影像的空间分辨率, 如果所测结构的大小具有可比性, 该影响因素可能导致其结构大小的错误评估。当图像分辨率与骨小梁维度相等效时, 无论何种分界方案, 其所测骨小梁结构大小的准确性都具有明显的误差倾向。例如, 如果图像分辨率是 0.1 mm, 骨小梁的厚度在 0.1 mm 等级, 当评估骨小梁宽度时, 每个像素可能潜在 100% 的误差。同样的, 一个 0.05 ~ 0.1 mm 厚度的骨小梁将被列入 0.1 mm 等级的结构。因为骨髓所占空间比个体骨小梁宽, 所以测量骨小梁间隔时的误

差并不显著。正因如此，这种基于 MR 图像的标准组织形态学测量法所反应的空间分辨率是平均的、既定而有限的，所以他们被称为“表观”测量：即表观 BV/TV，表观 Tb.Th，表观 Tb.N 和表观 Tb.Sp。

一、技术验证

Hipp 等人认为：从空间分辨率为 0.092 mm、8.6T MR 影像中获取的结构参数，与光学图像中得到的真实的组织形态学测量值有高度的相关性：（例如 BV/TV $R^2 = 0.81$ ，Tb.N $R^2 = 0.53$ ，Tb.Sp $R^2 = 0.73$ ）（Hipp 等，1996 年）。低空间分辨率（0.156 mm × 0.156 mm × 0.3 mm）也可以应用于活体，Majumdar 等人认为：与真实的组织形态学测量相比，MR 影像的部分容积效应高估了骨小梁面积分数和小梁的宽度（近似为 3 倍），同时，低估了小梁间距（近似为 1.6 倍）（Majumdar 等，1996 年）。Link 等人（2003b）比较了通过临床 1.5T HR-MRI 及标本切片获取的桡骨远端标本的骨小梁结构参数（图 12-2）。其作者发现，MRI 和大体病理切片获得的结构参数间有着显著的相关性，其 r 值达到了 0.75 ($P < 0.01$)。最高的相关性是表观 BV/TV 和 Tb.Sp。

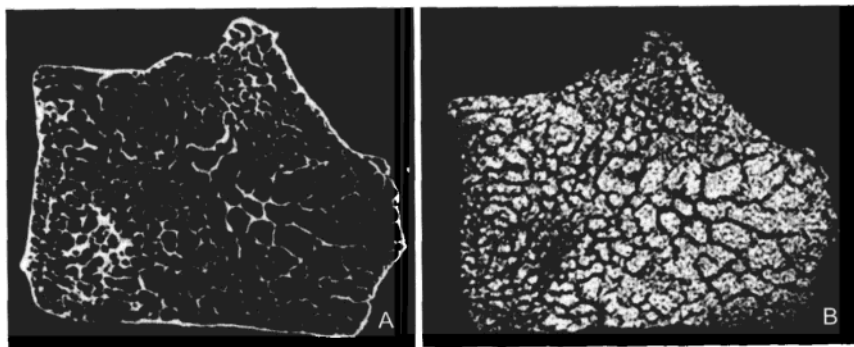


图 12-2 桡骨远端标本微切片 X 线图 (A) 和相应断面高分辨率 MR 影像 (层厚 0.9 mm) (B)，二者显示了相似的骨小梁结构 [影像来自 Link 等人, (2003b)]

二、临床应用

HR-MRI 用于活体的缺点是采集时间相对较长，达到 6 ~ 15 min。另外，快速梯度需要同时应用专用线圈，使用小的 FOV 和高的信噪比 (SNR)。由于上述限制以及在轴位骨骼中的运动伪影，目前 HR-MRI 的应用还仅限于外周部位，如跟骨和桡骨远端。

然而，应用于股骨近端的最新 MR 技术正在进行中。

以前对跟骨和桡骨远端的研究已经证实：高分辨率 MR 影像对结构的分析得到了比 BMD 更多的信息，这有助于鉴别诊断是否为骨质疏松性骨折；一些研究甚至发现了高分辨率 MR 影像对于结构参数的研究比 BMD 具有更好的优势 (Link 等，1998a, 2002b; Wehrli 等，1998 年，2001a)。骨质疏松性骨折患者和正常同龄对照组间结构的差异，见图 12-3 和图 12-4。

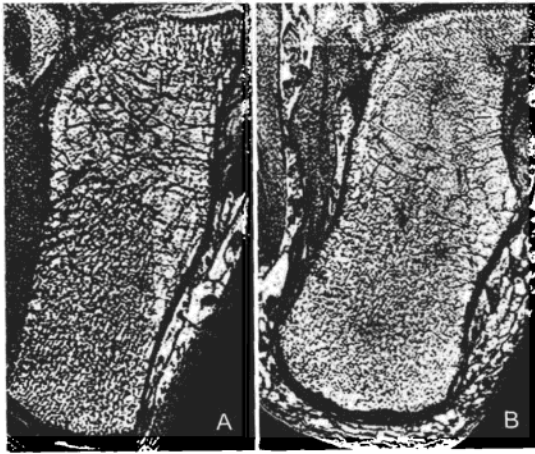


图 12-3 两个年龄相近的绝经后女性受试者跟骨轴位高分辨率 MR 图像

A. 无骨质疏松性骨折的绝经后女性骨小梁结构, B. 发生右侧腕骨质疏松性骨折的女性骨小梁结构。此二图清晰地显示了两位受试者在骨小梁网密度上的不同。在骨折受试者的图像中, 骨小梁间的骨髓间隙显得更加宽阔。而且, 骨折受试者骨小梁的数目和厚度都较正常受试者差

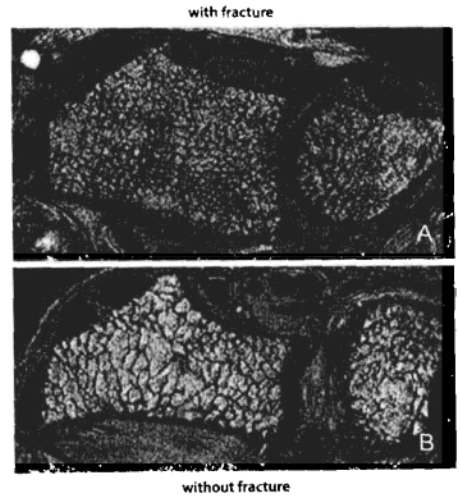


图 12-4 桡骨远端轴位高分辨率 MR 影像

A. 无骨质疏松性骨折的绝经后受试者, B. 伴髌部骨质疏松性骨折的绝经后受试者。图像清晰显示了两位受试者在骨小梁结构上质的不同 [图像来自于 Majumdar 等人, (1999 年)]

经研究证实, 应用 MRI 结构分析技术对评估心脏移植前后患者有或无脊柱的骨质疏松性骨折是有用的 (Link 等, 2000 年)。这项研究的目的是, 通过使用 HR-MRI 分析心脏移植前后患者跟骨骨小梁的结构, 并且比较该技术和 BMD 在预测治疗诱发骨量丢失和椎体骨折情况中的作用。心脏移植前后患者的结构测量和 BMD 有着显著的差异。研究发现 36% (16/44) 的心脏移植后患者存在椎体骨折。然而结构测量对于有无椎体骨折显示出明显的差异 (图 12-5), BMD 对于此差异的显示则是不显著的。在鉴别患者有无椎体骨折上, ROC 分析也拥有较高的诊断率。结构测量与心脏移植后时间的相关性是比较显著的, 然而对于 BMD 来讲, 其相关性则是非显著的。

也有学者在对肾衰竭、肾移植患者 (Link 等, 2002a) 以及慢性血液透析的患者 (Wehrli 等, 2004 年) 进行研究。这些研究结果显示, 由 HR-MR 影像获得的结构测量可以特别用来表示肾移植患者的骨折发病率; 而且 micro-MRI 可能具有潜在的功用, 特征性的显示代谢性骨病与结构的关联, 从而有可能为肾性营养不良患者提供一种无创的评价疗效的方法。

三、随访研究

在活体, 源于 MR 影像的结构测量会出现 2%~6% 的精确度错误, 这与脊柱定量 CT 出现的错误概率相同 (Quyng 等, 1997 年; Newitt 等, 2002 年)。然而, 分析抗骨质疏松药物对骨小梁结构影响的随访研究项目开展较少 (van Rietbergen 等, 2002 年; Pothuaud 等, 2004 年)。Rietbergen 等人通过对患者治疗前及治疗后 1 年跟骨 HR-MR 影像研究, 分析碘昔

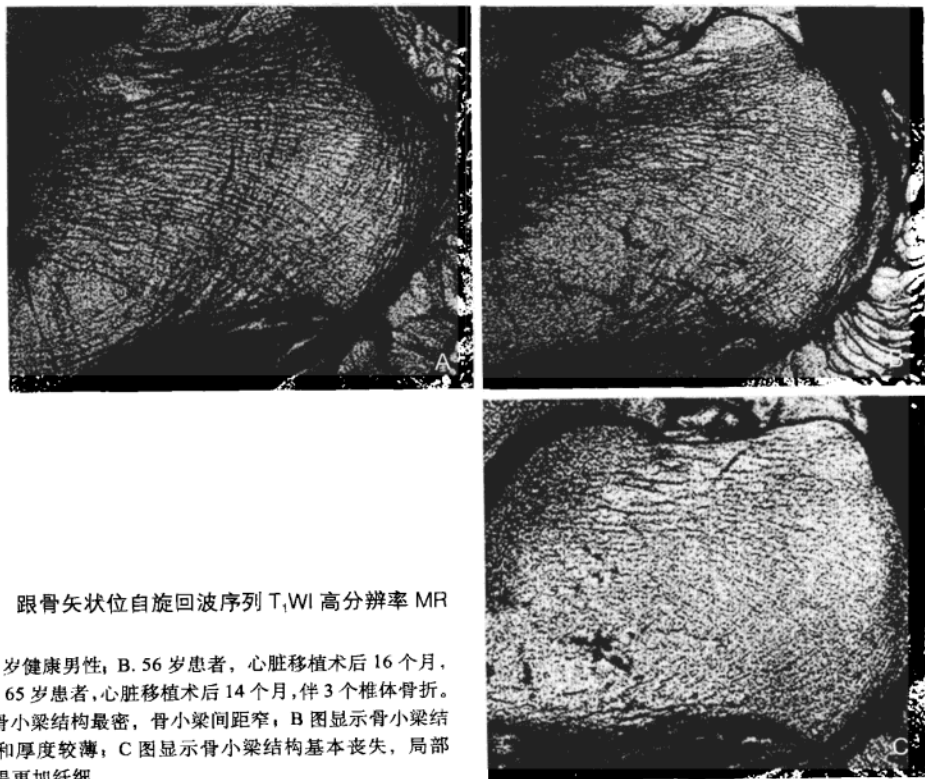


图 12-5 跟骨矢状位自旋回波序列 T₂WI 高分辨率 MR 影像

A. 40 岁健康男性, B. 56 岁患者, 心脏移植术后 16 个月, 无骨折, C. 65 岁患者, 心脏移植术后 14 个月, 伴 3 个椎体骨折。A 图显示骨小梁结构最密, 骨小梁间距窄, B 图显示骨小梁结构较稀疏和厚度较薄, C 图显示骨小梁结构基本丧失, 局部骨小梁显得更加纤细

芬对患者骨小梁的作用。通过微小一有限组份分析法, 计算跟骨感兴趣区的小梁体积力学参数。虽然治疗组和安慰剂组两者间的平均改变没有显著性差异, 但是治疗后 1 年组与治疗前组比较有显著的改变。这项研究首次论证了在骨的力学特性中, 由于骨小梁微结构的改变, 其长度的变化在长期临床研究中可以被量化。总而言之, 这些技术的应用对于实验药剂学有着重要的临床意义。

第三节 新技术的发展

随着 3T MRI 的到来, 骨松质影像的获取变得更加容易。与 1.5T MRI 相比, 其更高的场强增加了 2 倍的信噪比, 减少了成像时间和 (或) 增加了空间分辨率 (由于骨松质的高分辨率影像)。一项对尸检跟骨标本的研究显示, 通过使用 Micro-CT 作为参考标准, 3T MRI 比 1.5T MRI 在骨松质的可视性上具有显著性差异 ($P < 0.05$) (Phan 等, 2005 年)。骨结构的真实值 (BV/TV 和 Tb.Sp) 与应用高分辨率 MRI 所得值 (BV/TV 和 Tb.Sp) 的相关性是 $r = 0.68 \sim 0.72$ (1.5T MRI) 和 $r = 0.87$ (3T MRI)。1.5T 与 3T 在结构显示上的不同, 见图 12-6。然而, 除

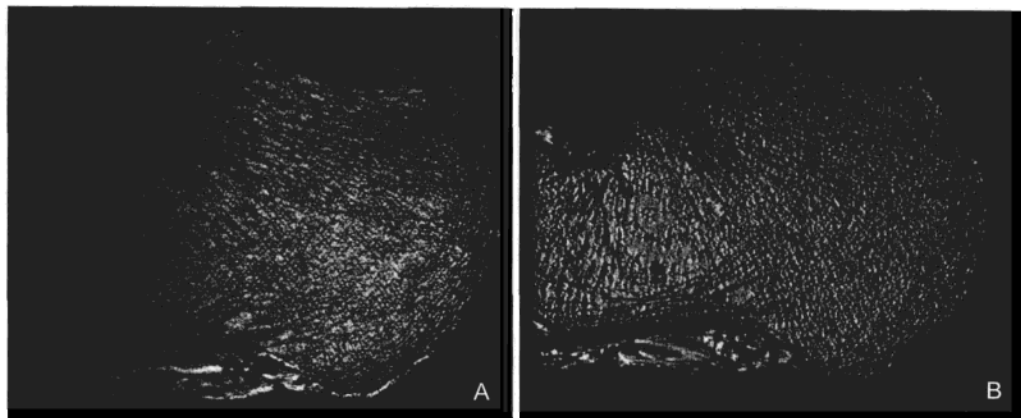


图 12-6 跟骨标本矢状位 MR 影像

A. 为 1.5T MR; B. 为 3T MR。可以看到 3T 的影像骨小梁显示更加清晰, 细节展示更加明了, 但同时由于敏感伪影的增加导致骨小梁增厚

了骨结构显示更加清晰外, 我们也能注意到, 3T 中的骨小梁体积被放大了, 即与 Micro-CT 所测值相比, 3T 中的骨小梁是其 2 倍, 而 1.5T 的为 1.6 倍。这是由于高场强的敏感性增加所致。目前该领域的发展主要目标是对中心骨骼的成像。因为股骨近端骨质疏松性骨折对患者的危害性特别大, 所以此部位的成像就尤为重要。在一项对 6 名健康志愿者进行的前瞻性研究中, 比较了 1.5T 和 3T 的骨松质骨结构, Krug 等人 (2005 年) 发现股骨近端骨结构在 3T 上显示更好。但是, 影像的空间分辨率限制了 3D 结构分析的应用, 使得该评估类似于 2D 结构测量, 这可能是一种与组织形态学测量相关却又并不相同的测量法 (图 12-7)。这一可行性研究进一步证实了 MRI 在股骨近端结构成像上的潜能, 但是, 在技术和空间分辨率方面需要进一步改进。

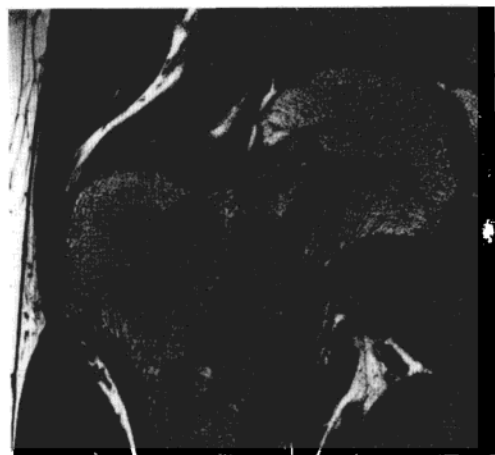


图 12-7 3TMR 右膝关节冠状位影像

转子区骨小梁结构清晰可见, 股骨头和股骨颈区的骨小梁显示不清 [影像来自于 Krug 等人, (2005 年)]

除了新的 3T MR 扫描仪外, 第一个 7T 全身 MR 扫描仪现在也已可以使用, 研究者们正在开始挖掘这些设备的应用前景。所以, 未来的研究将致力于通过使用这样的设备, 摆脱骨质疏松质成像的种种限制。

第四节 结构参数

目前,许多分析骨松质结构的结构测量法是可行的,而且研究的焦点集中在发展并优化这些测量法,从而更好的预测体外生物力学强度和活体的骨折风险。接下来我们将讲述一些标准的参数,以及一些有望诊断骨质疏松症的最新参数。

一、基于骨组织形态学测定法的形态学参数

目前使用的标准结构测量以骨组织形态测量法为基础,并且需要 MR 的二维影像。阈值技术因为拥有高的可重复性,被用来获取这些数据。强度衍生阈值技术以信号强度为基础,而且内在的校准技术以前就得以应用(Majumdar 等, 1996 年, 1997 年; Ouyang 等, 1997 年)。利用上述这些二元数据,形态学参数被计算出来。亮化像素的总数有助于二元的骨骼状态,与感兴趣区的像素总量有关,并且用来计算表观 BV/TV。黑白像素边缘以 θ 角度交叉为一组平行线穿过图像,其总数被计算,然后,平均截距长度被计算出来,即亮化像素的总面积与 $1/2$ 半数边缘数量的比值。截距长度的平均值为所有角度提供了亮化像素的宽度,并且定义为表观 Tb.Th。从这些测量中,另外两种形态学参数被计算:表观 Tb.N = 亮化像素的数量 / 表观 Tb.Th, 以及表观 Tb.Sp = $(1/\text{表观 Tb.N}) - \text{表观 Tb.Th}$ 。形态学 2D 和 3D 测量目前被用于定量计算骨松质的结构。

除了上述标准测量外,由 Euler 数量决定的小梁网状结构的连接性,或者以箱体计算技术为基础分形延伸决定的网状结构的复杂性,都可以用于特征性的从 MR 影像中表示骨松质的结构。然而,这些后来出现的测量法还没有证据显示在 MR 影像中是特别有用的(Link 等, 2000 年)。

二、数字拓扑分析(DTA)

以前曾经有两组学者使用 DTA 来分析骨小梁的结构(Gomberg 等, 2000 年, 2001 年, 2003 年, 2004 年, Wehrli 等, 2001b)。这项技术利用的数据由骨架化程序获取,该程序可将小梁支撑转变为曲线,将小梁板转变为平面。使用数字拓扑分析(DTA)法,VOI 内的每一体素的拓扑级可通过查找表格的方式获取(该表曾由 Wehrli 等人描述, 2002 年)。拓扑级是平面、曲线、二者的相互结合以及体素是否位于结构的内部或其边缘。VOI 除以每级中的所有体素,可以得到拓扑级密度,如平面、曲线或结合密度,这被默认为标准化骨大小。两个综合参数可被计算,特征性反映整体网络的完整性:表面曲线率(SCR)和拓扑侵蚀指数(TEI)。各种标准化拓扑级密度包括表面内部(S)、曲线内部(C)、表面边缘(SE)、曲线边缘(CE)、表面-表面结合(SS)和曲线-曲线结合(CC)。外形因素(PE)是一种特殊的曲线级,包括 2 个体素宽的平面,这在板层骨到棒状骨质丢失的病因中,代表一种介于平面和曲线间的结构类型。平面曲线比是在容积分析中,板层与棒状的比值。拓扑侵蚀指数定义为所有预期骨小梁侵蚀增加的拓扑参数(C, CC, CE, SE 和 PE)之和与所有预期骨小梁侵蚀减少的拓扑参数(S 和 SS)之和的比值。这些测量曾经被用于区分椎体骨折和非骨折(Wehrli 等, 2001a)以及应用于鉴别男性性腺功能良好与减退中(Benito 等, 2003 年)。

三、3D 标度指数法 (SIM)

标度指数法作为一种工具,用来评价高维度中点分布的局部维度特性。通过分析这些维度特性,使鉴别点分布中不同结构成分成为可能(例如类棒状、类板状结构)。通过分析点分布的三维断层影像数据,并根据影像的不同结构成分,我们可见使用 SIM 将影像分解。在一项既往的体外研究中,复合 3D SIM 已经证实可以很好的描述骨小梁的结构,并能预判生物力学强度(Boehm 等,2003 年)。这一方法论已经被很好的应用于鉴别绝经后女性是否伴有骨质疏松性椎体骨折的活体内数据中来(Mueller 等,2002 年)。

第五节 其他的 MR 基本技术

一、 T_2^* 弛豫特性

Davis 等人(1986 年),Ford 和 Wehrli (1991 年),Ford 等人(1993 年),Wehrli 等人(1989 年,1991 年,1995 年),Majumdar (1991 年),上述学者通过研究指出,骨髓 T_2^* 弛豫时间可以用于研究骨小梁网的密度和质量。这种方法使用标准的 MRI 技术,可以用于手腕、跟骨、脊柱和股骨的检查。这一技术基于骨小梁和骨髓交界面的磁敏感性不同,这种磁敏感性不同使局部磁场不均匀,从而导致横向弛豫失相位,进而骨髓的 T_2^* 值减小。 T_2^* 值的减小以及它的弛豫特性提供了周围骨小梁网的密度和结构信息。

一位绝经后正常患者的左股骨近端冠状位梯度回波 MR 影像,回波时间是 40 ms (图 12-8A)。随着回波时间的延长,近端股骨的信号为之减低。白色矩形为感兴趣区,用于分析股骨颈。图 12-8B 显示了随回波时间的增加,其信号强度呈指数递减。与斑点曲线相比,更低的黑色曲线有着更快的 T_2^* 弛豫,这符合致密骨的骨髓和小梁间拥有更显著的敏感性效应。这样,骨质疏松症患者的曲线将位于斑点曲线的上方,有着慢的 T_2^* 弛豫。

Link (1998b) 和 Funke (1994 年) 等人发现了股骨和脊柱 T_2^* 值和骨矿密度间的显著相关系数,此系数显示了两种测量的相似性。Grampp 等人(1996 年)在桡骨远端获得了相似的结论,显示 $1/T_2^*$ 有着大约 50% 的差异率,可能是由骨小梁的骨矿密度造成的。因此,另外一些因素就占据了其余 50% 的差异率,包括相关的骨小梁结构、方向,以及小梁网的连接性。

几项研究显示(Wehrli 等,1991 年;Funke 等,1994 年;Grampp 等,1996 年) T_2^* 值随着年龄的增大而增加。Link 等人(1998b)指出:在股骨近端, T_2^* 与年龄的相关性比骨矿密度与年龄的相关性更加显著。这些发现也被桡骨远端的结果证实(Grampp 等,1996 年);与由双能 X 线吸收仪(DXA)和周围定量 CT 测定的骨矿密度相比, T_2^* 是预测该项研究中年龄相关性改变的更加敏感的参数。但是,笔者在对健康受试者与绝经后椎体骨折的骨质疏松症患者桡骨远端的研究中,并没有发现 T_2^* 在二者间有显著的差异。Link 等人的研究结果显示,通过股骨近端 T_2^* 的测量,可以鉴别出正常受试者与髋关节骨折的绝经后骨质疏松症患者。然而,与骨矿密度被用于预测骨折风险相比,是否 T_2^* 检查可以提供额外有用的信息仍不是十分明确。目前在这一领域的研究是有限的,这一技术被用于临床实践似乎是不可能的。

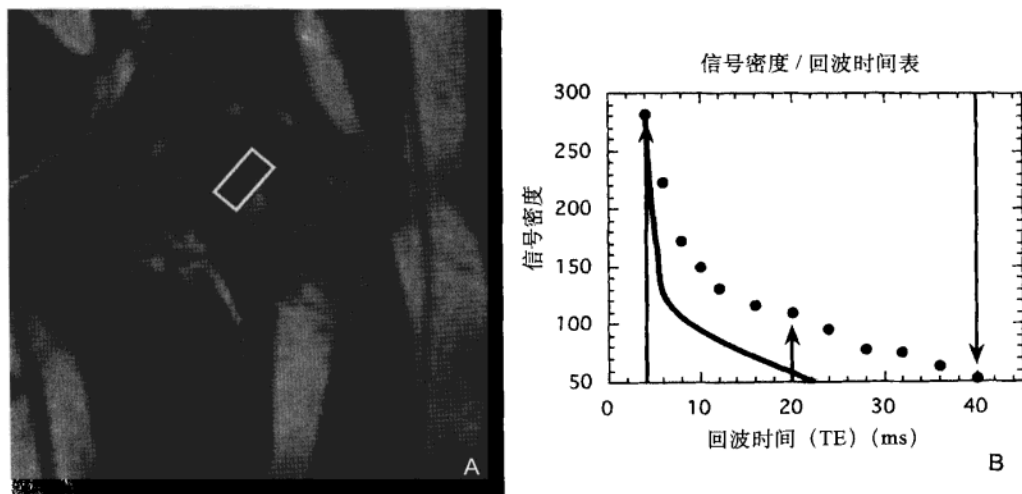


图 12-8 绝经后正常女性股骨梯度回波 MR 影像

A. 为绝经后正常女性左股骨近端冠状位梯度回波 MR 影像，回波时间是 40 ms。图中长方形的感兴趣区用来分析股骨颈；B. 显示随着回波时间的延长，其信号强度呈指数递减。与斑点曲线相比，更低的黑色曲线有着更快的 T_2^* 弛豫，这符合致密骨的骨髓和小梁间拥有更显著的敏感性效应 [影像来自于 Link 等人 (1998 年)]

二、骨髓灌注

一项新的评估骨质疏松症和潜在骨折风险的方法是骨髓动态 MR 显像，众所周知，骨髓拥有再生能力，这对维持骨骼的正常状态以及减小骨折的风险起到了很大作用。一些研究椎体血流灌注的研究已经开展 (Chen 等, 2001 年; Shih 等, 2004a, b)。Chen 等 (2001 年) 检测非骨折、正常表现的椎体，并且研究与性别和年龄有关的骨灌注。研究显示：大于 50 岁的受试者，其椎体骨髓灌注率有明显的下降。小于 50 岁的人中，女性骨髓灌注率高于男性，而大于 50 岁者，女性骨髓灌注率与男性相比下降非常明显 (Chen 等, 2001)。在另一项研究中，前瞻性评估腰椎骨髓灌注动态 MR 影像，灌注与女性受试者的骨矿密度 (BMD) 存在相关性 (Shih 等, 2004b)。实验发现，腰椎 BMD 与峰值强度率间存在显著正相关，其中在所有受试者中为 ($r = 0.63, P < 0.001$)，在绝经后女性中为 ($r = 0.50, P < 0.001$)，在没有激素替代治疗的绝经后女性中为 ($r = 0.61, P < 0.001$)。BMD 和峰值强度率与年龄呈反相关。笔者认为，骨髓灌注可能发现了一种骨质疏松的病理机制，即血管因素 (Shih 等, 2004a, b)。

第六节 总结和前景展望

随着 MRI 成像技术的发展，MRI 有希望应用于活体内，来研究骨小梁结构及其与生物力学的相关性、评估骨质疏松症和对骨折风险的预判。MRI 具有无创性、3D 特性，以及拥有预测骨小梁结构的能力，因此 MRI 对于活体内研究是特别有用的。然而，这需要 MRI 软件

及硬件的支持和发展。这种情况下,骨小梁结构的 HR-MRI 作为一种有用的工具,被用于临床实践中的患者,并基于此建立了骨质量和骨量测量的原则,这些检查项目以前是用 DXA 和 QCT 来检测的。目前, T_2^* 测量法尚无相关的临床原则,然而,最近的有关研究显示,动态 MRI 获取的骨髓灌注对骨质疏松症的发病机制研究提供了新的课题。

参考文献

- [1] Benito M, Gomberg B, Wehrli FW, Weening RH, Zemel B, Wright AC, Song HK, Cucchiara A, Snyder PJ (2003) Deterioration of trabecular architecture in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1497-1502
- [2] Boehm H, Raeth C, Newitt D, Majumdar S, Link T (2003) Local 3D scaling properties -- a new structure parameter for the analysis of trabecular bone in high resolution MRI: comparison with BMD in the prediction of biomechanical strength in vitro. *Invest Radiol* 38:269-280
- [3] Chen WT, Shih TT, Chen RC, Lo SY, Chou CT, Lee JM, Tu HY (2001) Vertebral bone marrow perfusion evaluated with dynamic contrast-enhanced MR imaging: significance of aging and sex. *Radiology* 220:213-218
- [4] Davis CA, Genant HK, Dunham JS (1986) The effects of bone on proton NMR relaxation times of surrounding liquids. *Invest Radiol* 21:472-477
- [5] Ford J, Wehrli F (1991) In vivo quantitative characterization of trabecular bone by NMR interferometry and localized proton spectroscopy. *Magn Res Med* 17:543-551
- [6] Ford J, Wehrli F, Chung H (1993) Magnetic field distribution in models of trabecular bone. *Magn Res Med* 30:373-379
- [7] Funke M, Bruhn H, Vosschenrich R, Rudolph O, Grabbe E (1994) Bestimmung der T_2^* -Relaxationszeit zur Charakterisierung des trabekulären Knochens. *Fortschr Roentgenstr* 161:58-63
- [8] Gomberg BR, Saha PK, Song HK, Hwang SN, Wehrli FW (2000) Topological analysis of trabecular bone MR images. *IEEE Trans Med Imaging* 19:166-174
- [9] Gomberg BR, Saha PK, Song HK, Hwang SN, Wehrli FW (2001) Three-dimensional digital topological analysis of trabecular bone. *Adv Exp Med Biol* 496:57-65
- [10] Gomberg BR, Saha PK, Wehrli FW (2003) Topology-based orientation analysis of trabecular bone networks. *Med Phys* 30:158-168
- [11] Gomberg BR, Wehrli FW, Vasilic B, Weening RH, Saha PK, Song HK, Wright AC (2004) Reproducibility and error sources of micro-MRI-based trabecular bone structural parameters of the distal radius and tibia. *Bone* 35:266-276
- [12] Grampp S, Majumdar S, Jergas M, Newitt D, Lang P, Genant H (1996) Distal radius: in vivo assessment with quantitative MR imaging, peripheral quantitative CT and dual X-ray absorptiometry. *Radiology* 198:213-218
- [13] Hipp J, Jansujwicz A, Simmons C, Snyder B (1996) Trabecular Bone Morphology from Micro-Magnetic Resonance Imaging. *J Bone Miner Res* 11:286-292
- [14] Krug R, Banerjee S, Han ET, Newitt DC, Link TM, Majumdar S (2005) Feasibility of in vivo structural analysis of highresolution magnetic resonance images of the proximal femur. *Osteoporos Int* 16:1307-1314
- [15] Kuehn B, Stampa B, Heller M, Glueer C (1997) In vivo assessment of trabecular bone structure of the human phalanges using high resolution magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 7:291

- [16] Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin J, Newitt D, Lu Y, Lane N, Genant H (1998a) In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients. *J Bone Miner Res* 13:1175-1182
- [17] Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin J, Newitt D, Lu Y, Lane N, Genant H (1998b) MRI T2* decay characteristics of the proximal femur for assessment of osteoporosis and fracture discrimination. *Radiology* 209:531-536
- [18] Link TM, Lotter A, Beyer F, Christiansen S, Newitt D, Lu Y, Schmid C, Majumdar S (2000) Post-cardiac transplantation changes in calcaneal trabecular bone structure: a magnetic resonance imaging study. *Radiology* 217:855-862
- [19] Link TM, Saborowski S, Kisters K, Kempkes M, Kosch M, Newitt D, Lu Y, Waldt S, Majumdar S (2002a) Changes in calcaneal trabecular bone structure assessed with high resolution MRI in patients with kidney transplantation. *Osteoporos Int* 13:119-129
- [20] Link TM, Vieth V, Matheis J, Newitt D, Lu Y, Rummeny E, Majumdar S (2002b) Bone structure of the distal radius and the calcaneus versus BMD of the spine and proximal femur in the prediction of osteoporotic spine fractures. *Eur Radiol* 12:401-408
- [21] Link TM, Ross C, Nägele E, Bauer J, Kuhn V, Eckstein F (2003a) Spinecho or gradient echo sequences for high resolution MRI of trabecular bone - which sequence performs better in the assessment of osteoporosis and the prediction of bone structure? RSNA. Scientific Meeting Program, p 572
- [22] Link TM, Vieth V, Stehling C, Lotter A, Beer A, Newitt D, Majumdar S (2003b) High resolution MRI versus multislice spiral CT -- which technique depicts the trabecular bone structure best? *Eur Radiol* 13:663-671
- [23] Majumdar S (1991) Quantitative study of the susceptibility difference between trabecular bone and bone marrow: computer simulations. *Magn Reson Med* 22:101-110
- [24] Majumdar S, Newitt D, Jergas M, Gies A, Chiu E, Osman D, Keltner J, Keyak J, Genant H (1995) Evaluation of technical factors affecting the quantification of trabecular bone structure using magnetic resonance imaging. *Bone* 17:417-430
- [25] Majumdar S, Newitt D, Mathur A, Osman D, Gies A, Chiu E, Lotz J, Kinney J, Genant H (1996) Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure in the distal radius: relationship with X-ray tomographic microscopy and biomechanics. *Osteoporos Int* 6:376-385
- [26] Majumdar S, Newitt D, Kothari M, Link T, Augat P, Lin J, Lang T, Genant H (1997) Measuring 3D trabecular structure and anisotropy using magnetic resonance. *Osteoporos Int* 7:272
- [27] Majumdar S, Link T, Augat P, Lin J, Newitt D, Lane N, Genant H (1999) Trabecular bone architecture in the distal radius using MR imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Osteoporos Int* 10:231-239
- [28] Mueller D, Link T, Bauer J, Morrill G, Rummeny E, Raeth C (2002) A newly developed 3D-based scaling index algorithm to optimize structure analysis of trabecular bone in patients with and without osteoporotic spine fractures. *Radiology* 225(p):603
- [29] Newitt DC, van Rietbergen B, Majumdar S (2002) Processing and analysis of in vivo high-resolution MR images of trabecular bone for longitudinal studies: reproducibility of structural measures and micro-finite element analysis derived mechanical properties. *Osteoporos Int* 13:278-287
- [30] Ouyang X, Selby K, Lang P, Majumdar S, Genant H (1997) High resolution MR imaging of the calcaneus: age-related changes in trabecular structure and comparison with DXA measurements. *Calcif Tissue Int* 60:139-147
- [31] Phan C, Matsuura M, Bauer J, Dunn TC, Newitt D, Lochmuller EM, Eckstein F, Majumdar S, Link TM (2006) Trabecular bone structure of the calcaneus: comparison of high resolution MR imaging at 3.0 and 1.5 Tesla using microCT as a standard of reference. *Radiology* 239:488-496

- [32] Pothuaud L, Newitt DC, Lu Y, MacDonald B, Majumdar S (2004) In vivo application of 3D-line skeleton graph analysis (LSGA) technique with high-resolution magnetic resonance imaging of trabecular bone structure. *Osteoporos Int* 15:411-419
- [33] Shih TT, Chang CJ, Tseng WY, Hsiao JK, Shen LC, Liu TW, Yang PC (2004a) Effect of calcium channel blockers on vertebral bone marrow perfusion of the lumbar spine. *Radiology* 231:24-30
- [34] Shih TT, Liu HC, Chang CJ, Wei SY, Shen LC, Yang PC (2004b) Correlation of MR lumbar spine bone marrow perfusion with bone mineral density in female subjects. *Radiology* 233:121-128
- [35] van Rietbergen B, Majumdar S, Newitt D, MacDonald B (2002) High-resolution MRI and micro-FE for the evaluation of changes in bone mechanical properties during longitudinal clinical trials: application to cal caneal bone in postmenopausal women after one year of idoxifene treatment. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 17:81-88
- [36] Wehrli FW, Ford JC, Gusnard DA, Listerud J (1989) The inhomogeneity of magnetic susceptibility in vertebral body bone marrow. *Proceedings of the 8th Annual Meeting SMRM* I:217
- [37] Wehrli F, Ford J, Attie M, Kressel H, Kaplan F (1991) Trabecular structure: preliminary application of MR interferometry. *Radiology* 179:615-621
- [38] Wehrli F, Ford J, Haddad J (1995) Osteoporosis: clinical assessment with quantitative MR imaging in diagnosis. *Radiology* 196:631-641
- [39] Wehrli F, Hwang S, Ma J, Song H, Ford J, Haddad J (1998) Cancellous bone volume and structure in the forearm: noninvasive assessment with MR microimaging and image processing. *Radiology* 206:347-357
- [40] Wehrli F, Gomberg B, Saha P, Song H, Hwang S, Snyder P (2001a) Digital topological analysis of in vivo magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 16:1520-1531
- [41] Wehrli FW, Gomberg BR, Saha PK, Song HK, Hwang SN, Snyder PJ (2001b) Digital topological analysis of in vivo magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 16:1520-1531
- [42] Wehrli FW, Saha PK, Gomberg BR, Song HK, Snyder PJ, Benito M, Wright A, Weening R (2002) Role of magnetic resonance for assessing structure and function of trabecular bone. *Top Magn Reson Imaging* 13:335-355
- [43] Wehrli FW, Leonard MB, Saha PK, Gomberg BR (2004) Quantitative high-resolution magnetic resonance imaging reveals structural implications of renal osteodystrophy on trabecular and cortical bone. *J Magn Reson Imaging* 20:83-89
- [44] Wu Z, Chung H, Wehrli F (1993) Sub voxel tissue classification in NMR microscopic images of trabecular bone. *Proceedings of the SMRM, New York*, p 451



采用高分辨率影像技术 做结构分析

第一节 介绍

美国国立卫生署共识发展小组在 2001 年研究认为：患骨质疏松症时，骨强度与骨量和骨质相关（2001 年美国国立卫生署共识发展小组关于骨质疏松症的预防）。骨质量中重要的部分是骨的微观和宏观结构。目前，一些对测量骨量和药学方面感兴趣的研究团队，开始利用这些测量数据作为生物指标，并用于药物试验。

骨质疏松症应用最广泛的诊断技术是骨量测量，如用双能 X 线吸收测量法（DXA）或定量计算机断层摄影法（QCT）测量骨矿密度。患有骨质疏松症时，骨量可以很好地预测骨折的危险性。然而，研究显示，仅用骨量确定骨松质的强度可能有局限性，此外，骨小梁的结构是评价骨强度和骨折危险性的另外一个重要因素（Vesterby 等，1991 年；Wallach 等，1993 年；Wigderowitz 等，2000 年）。到目前为止，集中于非侵袭性的骨结构研究技术发展甚微，并且很难标准化。近年来一些学者致力于骨小梁高分辨图像的研究，他们通过一系列 2D 和 3D 的结构分析技术显示骨小梁的特征。

一些图像技术用于检测骨小梁的结构，如：常规的，投影、高分辨计算机断层摄影（CT）、高分辨磁共振成像（MRI）。不同的图像和结构分析技术适用于不同的影像技术，见表 13-1。

表 13-1 骨质疏松症的骨小梁高分辨图像技术和结构分析算法特征

影像技术	结构分析技术
传统 X 线摄影	
体外	
股骨、脊柱和脊柱标本（Lespessailles 等，1998a,b；Millard 等，1998 年；Ouyang 等，1998 年）	形态学参数，分维。数字骨骼，数学滤过技术（《White Top Hat》），同时发生基质

表 13-1 骨质疏松症的骨小梁高分辨图像技术和结构分析算法特征

(续 表)

影像技术	结构分析技术
传统 X 线摄影 (续)	
活体	
腰椎 (Caligiuri 等, 1993 年, 1994 年)	快速傅里叶转换, 分维
掌指骨 (Geraet 等, 1990 年; Veenland 等, 1994 年)	数字骨骼, 数学滤过技术 (《White Top Hat》), 同时发生基质
桡骨远端 (Geraets 等, 1990 年; Wigderowitz 等, 2000 年)	形态学参数, 数字骨骼, 神经网络
跟骨 (Benhamou 等, 1993 年; Pothuaud 等, 1998 年)	分维
高分辨 CT	
体外	
脊柱、跟骨、桡骨远端、股骨和髌骨标本 (Ito 等, 1998 年; Link 等, 1998 年 d, 2003 年 a, Patel 等, 2005 年; Ruegsegger 等, 1996 年; Waldt 等, 1999 年; Issever 等, 2002 年)	分维, 2D 和 3D 骨组织形态学测定标准模拟参数
活体	
脊柱 (Chevalier 等, 1992 年; Ito 等, 1995 年, 2005 年; Munding 等, 1993 年) 和桡骨远端 (Muller 等, 1996 年)	数字骨骼, “行程长度”法, 分维, 2D 和 3D 组织形态学测定模拟参数
高分辨 MRI	
体外	
股骨、跟骨、桡骨远端和脊柱标本 (Hipp 等, 1996 年; Link 等, 1998 d, 2003 a, Lin 等, 2003 b; Majumdar, 1996 年; Vieth, 2001 年; Issever, 2002 年)	2D 和 3D 组织形态学测定模拟参数, 分维, 数字骨骼, 自动连接功能
活体	
桡骨远端 (Majumdar 等, 1999 年; Link 等, 2002 b; Wehrli 等, 1998 年, 2001 年)	形态学参数, 分维和数字骨骼, 自动连接, 管状, 数字局部解剖分析
胫骨远端 (Wehrli 等, 2004 年)	
跟骨 (Link 等, 2002 a, b)	
(Link 等, 1998 a)	

第二节 高分辨影像技术

要分析骨小梁结构, 高分辨影像是必需的。影像技术被用于不同的骨骼部位。①普通 X 线用于跟骨、桡骨远端、指骨、脊柱和股骨 (Geraets 等, 1990 年; Benhamou 等, 1997b; Veenland 等, 1997 年; Lespessailles 等, 1998a, b; Millard 等, 1998 年; Ouyang 等, 1998 年)。②高分辨 CT 用于脊柱 (Laval-Jeantet 等, 1989 年; Ito 等, 1995 年; Meier 等, 1995 年; Gordon 等, 1998 年; Link 等, 1998b; Cortet 等, 1999 年, 2000a, 2002 年)。③高分辨 MRI 用于跟骨、桡骨远端、胫骨远端和股骨近端 (Chung 等, 1995 年; Majumdar 和 Genant 等, 1995 年; Majumdar 等, 1999 年; Genant 等, 1996 年; Hipp 等, 1996 年; Link 等, 1998a, 1999 年; Newitt 等, 2002b; Gomberg 等, 2004 年; Pothuaud, 2004 年)。

一、普通 X 线摄影

普通 X 线摄影的空间分辨率高达 0.04 mm, 此分辨率可以在四肢骨获得而不是中轴骨, 骨小梁的直径范围为 0.05 ~ 0.02 mm。X 线摄影可以显示骨小梁结构的投影。这些图像可以精确反应四肢骨骨小梁的结构, 如跟骨、桡骨远端, 甚至在一定程度上反应股骨近端的结构。下面将有两幅跟骨的图像, 一幅是正常的, 另一幅是伴有脊柱骨折的患有骨质疏松症患者的图像, 其骨小梁结构稀疏 (图 13-1)。

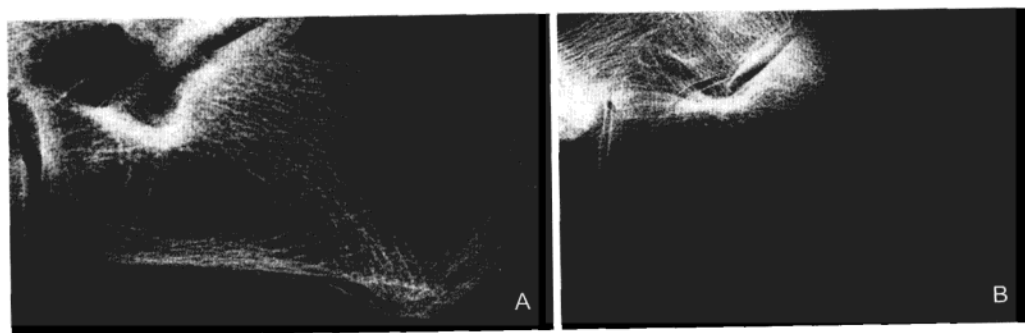


图 13-1 一正常青年女性志愿者 (A) 和绝经后骨质疏松症伴有骨折的患者 (B) 的跟骨侧位 X 线片, 可以清楚显示二者骨结构的不同

(一) 体外试验影像

一些试验试图将骨标本的生物力学和从相同标本的 X 线影像获得的组织参数联系起来。Ouyang 等, (1998 年) 分析了人体脊椎骨的立方体, 三个垂直的解剖方向由切割标本得到。先取得立方体骨标本三个方向的接触摄影的影像, 然后计算立方体标本三个垂直方向的相应的弹性系数。用 QCT 测量脊椎骨的骨密度 (BMD)。采用专门设计的数字影像处理程序评估脊柱骨结构, 还用整体灰度级阈值和局部阈值算法来得到骨小梁网状结构。可以测量表观

骨小梁比例 (ABV/TV)、平均交接长度 (I.Th)、平均交接分割 (I.Sp)、结节数 (N.Nd)。骨组织所占比例也可用方格计数测得。采用配对 t 检验结果: 结构参数平均值 (除了 ABV/TV) 和上下方向的弹性模量与左右和前后方向有显著性差异 ($P < 0.05$)。骨小梁结构参数和 BMD、弹性系数联系密切有相关性。这些系数也反映了骨小梁结构的各向异性。

Lin 等 (1999 年) 采用普通 X 线分析人股骨近端标本, 通过分形分析, 对骨小梁结构形态进行定量, 并且用测量结果和 BMD 联合预测骨强度。X 线影像取自 59 位个体股骨标本, 影像分析采用三种不同的统计分形技术, 即不完全方差分析、表面面积和傅里叶分析。最大压力 (MCS) 和剪切力 (MSS) 由材料测试仪测定, BMD 由 QCT 测定。MCS、MSS 与 BMD 均有相关性。(MCS: $R = 0.49 \sim 0.56$; MSS: $R = 0.47 \sim 0.54$)。采用多因素回归分析法, BMD 与力学特性有相关性 (MCS: $R_{\text{adj}} = 0.66 \sim 0.72$; MSS: $R_{\text{adj}} = 0.77 \sim 0.83$)。其作者的结论是: BMD 和骨强度之间的相关性有统计学意义。分形技术比 BMD 能提供更多的关于几何力学特性的信息。

Wigderowitz 等 (2000 年) 作了另一项研究, 通过计算机化光谱分析 X 线影像和测试标本能承受的最大压力研究桡骨标本的骨小梁结构。多层感知器神经网络结构用于整合反映周期性和骨小梁空间分布的各种图像参数并预测标本的机械强度。每个图像参数和骨强度之间的相关性均有显著意义, 但是相关性弱。但是通过神经网络结构预测的机械参数和骨强度之间的相关性非常高, 分别是 $r = 0.91$ (导致骨折的强度) 和 $r = 0.93$ (临界强度); 此相关性分别高于双能 X 线吸光度测量法 ($r = 0.87$) 和 CT 扫描交叉层区域法 ($r = 0.49$)。

(二) 活体研究

Pothuaud 等 (1998 年) 的活体研究采用形态学结构参数, 对 39 名绝经后椎体骨折患者以及匹配年龄的 39 名没有骨质疏松症的患者的跟骨影像进行分析。两组之间有显著差异。ROC 分析显示, 骨形态结构分析较 BMD 测量能更好地区分骨折和非骨折患者。

脊柱的活体研究更复杂一些。因为图像质量的变化和剂量的减少有关, 患者体形体重的不同也需要考虑。另一方面, 一些学者对有和没有骨质疏松症而骨折的患者进行了腰椎 X 线摄影与 BMD 两种方法的比较, 获得了比较理想的结果 (Caligiuri 等, 1993 年; Ishida 等 1993 年; Caligiuri 等, 1994 年)。采用常规 X 线摄影进行结构分析, 要求将胶片和增感屏相结合, 并将曝光参数标准化, 应用校准模型有助于结构分析的标准化, 提高可重复性 (Chen 等, 1994 年; Veenland 等, 1996a, b)。

二、高分辨计算机断层成像

与常规 X 线成像不同, CT 是一种断层成像技术, 可以获得骨小梁结构的 3D 图像。应用高分辨 CT (HR-CT) 进行活体临床扫描时, 空间分辨率采用 0.4 mm, 层厚采用 1 mm。此时, 由于容积效应而致骨小梁结构和单独的骨小梁图像显示不清。随着多层螺旋 CT (MSCT) 的出现, 空间分辨率在平面 (空间分辨率高达 0.25 mm) 和层厚 (0.5 mm) 方面都有所提高, 但是应用这项技术后, 部分容积效应却仍然存在。另一方面, 已有用生物力学测量骨强度和小梁结构后的报道, 发现上述图像中有假小梁结构 (Link 等, 1998c; Waldt 等, 1999 年; Issever 等, 2002 年; Link 等, 2003a)。

此外, 各向同性的空间分辨率达到 0.028 ~ 0.25 mm 已应用于微-CT 系统。大多数这种

系统只能用于体外的小块组织样本或小动物 (Ruegsegger 等, 1996 年, Laib 等, 2000 年, Engelke 等, 2001 年)。最新研制的扫描系统各向同性的空间分辨率达到 $80\ \mu\text{m}$, 可应用于活体的人体四肢 (桡骨和胫骨远端)。应用微-CT 和 MSCT 采集得到的关于骨质疏松症伴有或不伴椎体骨折供体的数据集, 见图 13-2。结构的不同可以清晰显示, 但是仍然可以看出微-CT 和 MSCT 图像的空间分辨率不同 (图 13-2)。

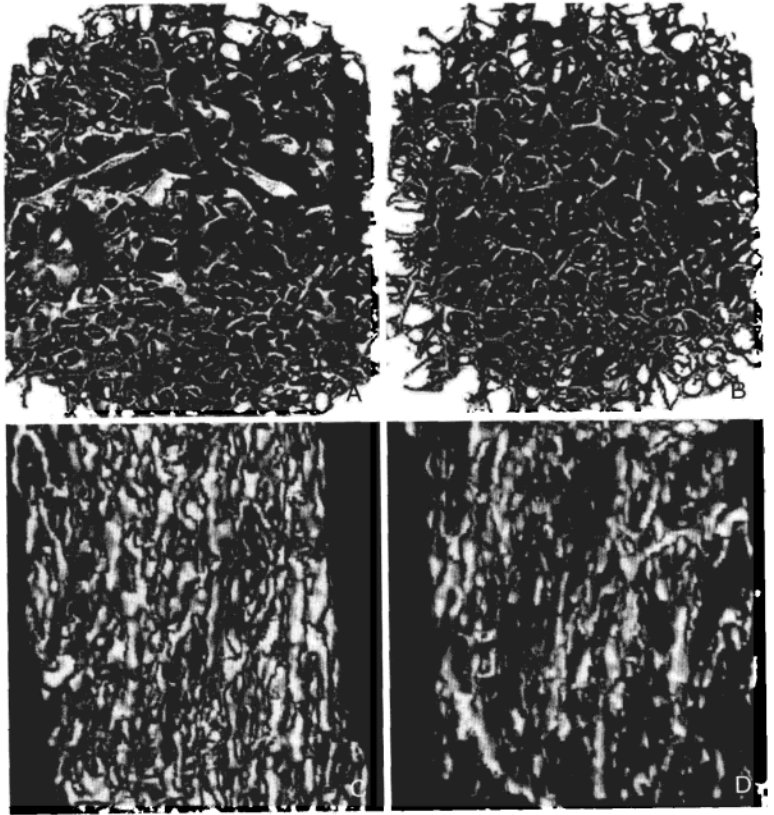


图 13-2 脊柱椎体标本的微-CT 图像不伴 (A) 和伴有 (B) 脊柱骨质疏松性骨折

A 的结构更接近片状, B 的结构像杆状, C、D 为相应标本的多层螺旋 CT 图像, 显然结构难以描述, 但是非骨折和骨折的结构很容易区分

(一) 体外研究

学者们用 CT 在体外进行了骨强度的生物力学测量和 CT 证实性测量的大量研究。早期的实验研究 (Link 等, 1997a) 采用 $1\ \text{mm}$ 层厚和 4 种不同的结构分析方法得到骨小梁立方体的高分辨 CT 图像, 这 4 种方法分别是骨组织形态测定参数分析法、数字骨结构、立体分形和发生阵列法。上述作者还分析了不同图像的后处理算法 (整体和局部阈值技术) 和不同的曝光剂量。此外, 还进行了 QCT 和生物力学中弹性系数的比较。弹性系数和 BMD 之间的 R^2 为 0.78 ($P < 0.01$)。弹性系数 R^2 和多数结构测量比较也有显著性意义。结构测量及 BMD 的测量采用多变量回归模式, 则 R^2 为 0.87。结构测量得到的最佳结果是三种形态学参数 (表观骨片段,

骨小梁分离、厚度)和同时发生阵列法相同(能量和均数)。其作者总结说结合结构测量和BMD提高了对生物力学显著性的预测。

Waldt等(1999年)研究了新鲜椎体标本的活动部分,得到了结构测量和最大压缩力之间的相关性大于BMD和力之间相关性的结论。最好的结果来自盒式测量模式的分维测量,为一种复合性结构测量。Bauer等(2004年)进行了另一个椎体标本的类似研究,比较了单层和多层螺旋CT(SSCT和MSCT)进行的结构测量,发现MSCT图像计算的生物力学和结构测量之间的相关性高于SSCT得到的结构测量和QCT得到的BMD之间的相关性。同一椎体标本的SSCT和MSCT图像,见图13-3。MSCT显示的结构已被用于股骨近端和桡骨远端的微-CT以及层状标本的X线片证实(Issever等,2002年;Link等,2003a)。MSCT结构测量和真实结构测量之间有很高的显著性意义,但略低于高分辨MR结构测量。桡骨远端的MSCT图像和相同层状标本的X线图像,见图13-4;图像显示了相同的结构,但也显示了空间分辨率的局限性,使得CT图像看起来模糊不清。

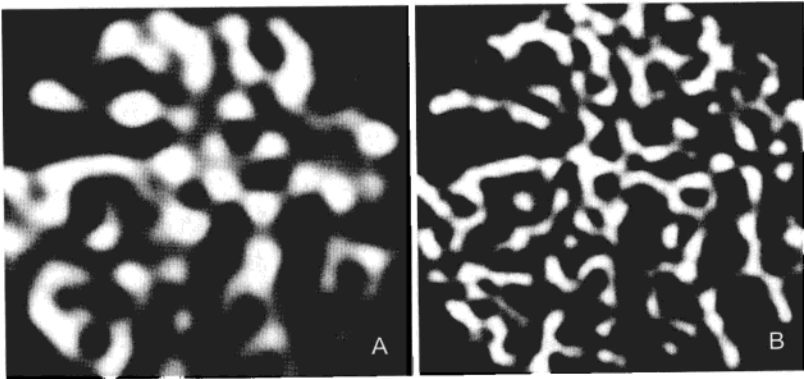


图13-3 同一骨标本的单层(A)和多层(B)螺旋CT图像
显示出两种扫描技术所致空间分辨率的不同,多层螺旋CT可以更清晰地显示骨结构

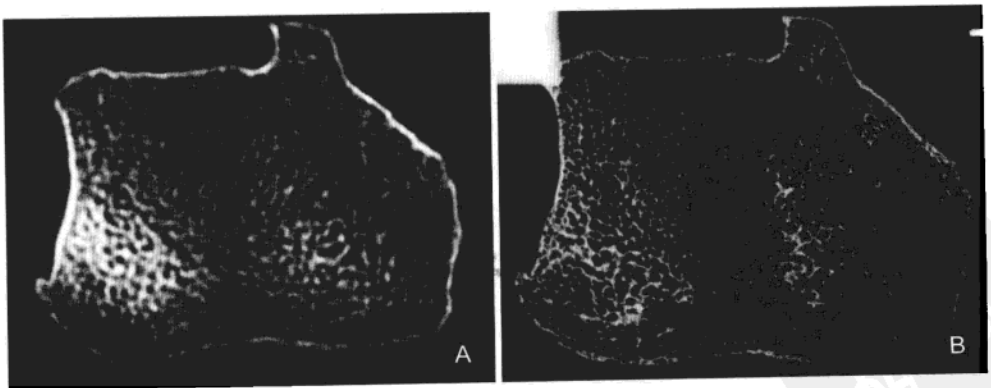


图13-4 桡骨远端高分辨多层螺旋CT图像(A)和相应的层状标本接触X线摄影(B)
A图中骨小梁结构显像较粗,但是可以清晰显示相似的骨结构

Patel 等 (2005 年) 对尸体的研究显示, 通过高分辨 MSCT 图像得到的跟骨骨小梁的结构参数可用于区分伴有或不伴骨质疏松症的椎体结构 (图 13-5)。理论上, 这种预测性的显示技术可以用于活体研究。

应用微-CT 系统虽然可以得到很高的空间分辨率, 但是应用于体外研究或临床用于桡骨和胫骨远端的研究却受到限制。微-CT 目前被认为是评估骨松质及其结构的无创性金标准。这项技术也许对分析活检标本很有用。微-CT 可以显示各种动物模型的 3D 结构特征,

骨的完整的纵向 3D 微结构在绝经期有所改变, 这已被 HRCT 证实, 绝经后妇女经 PTH 治疗后有所好转 (Jiang 等, 2005 年)。各向同性空间分辨率达 $28\ \mu\text{m}$ 时也能显示微结构和微骨痂结构。微骨痂的发生率、患病率和骨小梁的损伤积聚以及修复机制有重要关系, 从而可以理解骨质疏松症的病理生理机制。

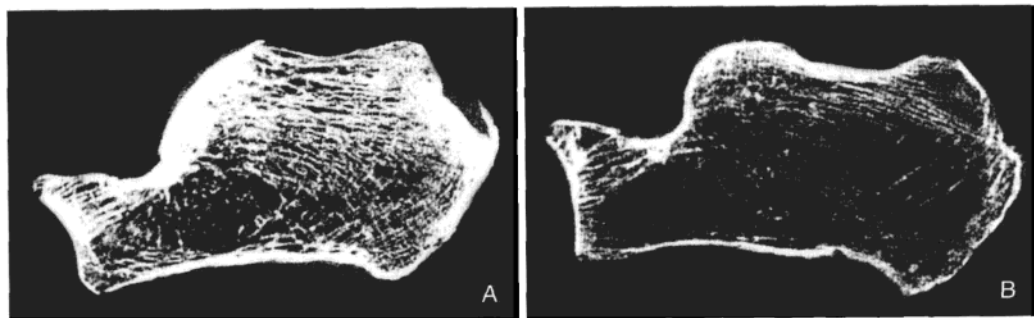


图 13-5 不伴 (A) 和伴有 (B) 骨质疏松性椎体骨折尸体的全跟骨高分辨多层螺旋 CT 图像

(二) 活体研究

过去大多数研究采用单层螺旋 CT, 数据显示: 在鉴别伴有或不伴骨质疏松症患者的研究中, 单层螺旋 CT 的数据与 BMD 所得数据形同或低于后者 (Chevalier 等, 1992 年; Mundinger 等, 1993 年; Ito 等, 1995 年)。结合两种测量方法比单独结构测量或 BMD 法的相关性高 (Mundinger 等, 1993 年)。这样的研究结果也许可以归因于这种图像的分辨率低, 结构参数和阴影技术对于 CT 图像和 2D 图像分析不是最优选择。Ito 等发现的一个有意思的现象是全部患者的结构参数均不如 BMD 好, 但是老年患者 (70 ~ 79 岁) 的结构参数比 BMD 好。最初对椎体骨结构的研究采用多层螺旋 CT, 其结果对区分骨折和非骨折患者有一定意义 (Ito 等, 2005 年)。采用此技术得到的结构参数对区分伴有或不伴椎体骨折的绝经后患者很有意义。

微-CT 系统对桡骨和胫骨远端的活体研究也采用空间分辨率 $0.08\ \text{mm}$ 的多层螺旋 CT, 并采用 3D 结构分析, 可以更精确的分析骨小梁结构 (图 13-6)。采用这种仪器的初始研究工作正在进行中。

三、高分辨 MRI

高分辨 MRI 技术在第 11 章里有详细的描述, 在此不再赘述。随着硬件和软件的改进, 同样可以从活体获得很高的分辨率, MRI 也许会成为分析骨小梁结构的一项新技术。因为没有放射线, 这项技术对临床研究更有吸引力。骨小梁立方体的 3D 高分辨 MRI 数据集, 见图 13-7。

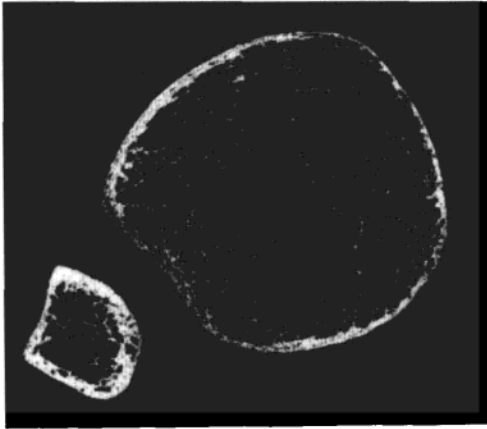


图 13-6 志愿者桡骨远端的高分辨 CT 图像, 该志愿者进行了桡骨和胫骨远端的活体微-CT 扫描

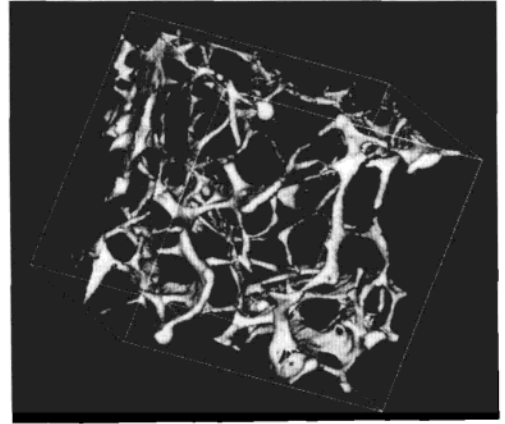


图 13-7 人尸体椎骨立方体的 3D MR 图像 (12 mm × 12 mm × 12 mm), 空间分辨率达 0.117 mm × 0.156 mm × 0.3 mm

第三节 结构分析技术

很多种结构分析技术用于评价高分辨 X 线影像的骨小梁结构, 前面的章节已有详细描述。最常用的是基于标准形态计量学的形态学参数 (Parfitt 等, 1987 年; Parfitt 等, 1988 年), 包括小梁厚度、分离性和数量。分形测量的计算也采用不同的算法 (Majumdar 等, 1993 年; Benhamou 等, 1994 年; Veenland 等, 1996a, b; Lespessailles 等, 1998 b; Link 等, 1998 b, 1999 年; Waldt 等, 1999 年)。其他技术包括数学滤过技术和同时存在基质技术 (Veenland 等, 1994 年, 1997 年; Link 等, 1997a)。另一项现在备受关注的技术是骨小梁图像的微有限元素模型, 用于生物力学的替代测量 (Newitt 等, 2002a)。这些参数的详细描述见其他章节, 在此不再叙述。

第四节 结论及未来发展

骨结构分析的骨量研究是诊断骨质疏松症的一个新领域。体外研究显示高分辨断层技术可以显示骨小梁结构并测量骨力度。采用此项技术可以区分骨质疏松症和非骨质疏松症的患者。然而, 最佳的结果是结合结构测量和 BMD 获得的。未来的发展包括图像硬件的最优化和高分辨断层数据 3D 分析技术的改进。采用先进的硬件也是临床的需求。

参考文献

- [1] Bauer JS, Issever AS, Fischbeck M, Burghardt A, Eckstein F, Rummeny EI, Majumdar S, Link TM (2004) MehrschichtCT zur Strukturanalyse des trabekulären Knochens -- Vergleich mit Mikro-CT und biomechanischer Festigkeit. *Rofo* 176:709-718
- [2] Benhamou C, Lespessailles E, Touliere D, Jacquet G, Harba R, Jennane R (1993) Fractal evaluation of trabecular bone microarchitecture: comparative study of calcaneus and ultradistal radius. *J Bone Miner Res* 8:263
- [3] Benhamou C, Lespessailles E, Jacquet G, Harba R, Jennane R, Lousso T, Tourliere D, Ohley W (1994) Fractal organization of trabecular bone images on calcaneus radiographs. *J Bone Miner Res* 9:1909-1918
- [4] Caligiuri P, Giger M, Favus M, Jia H, Doi K, Dixon L (1993) Computerized radiographic analysis of osteoporosis: preliminary evaluation. *Radiology* 186:471-474
- [5] Caligiuri P, Giger ML, Favus M (1994) Multifractal radiographic analysis of osteoporosis. *Med Phys* 21:503-508
- [6] Chen J, Zheng B, Chang Y, Shaw C, Towers J, Gur D (1994) Fractal analysis of trabecular patterns in projection radiographs. An assessment. *Invest Radiol* 29:624-629
- [7] Chevalier F, Laval-Jeantet A, Laval-Jeantet M, Bergot C (1992) CT image analysis of the vertebral trabecular network in vivo. *Calcif Tissue Int* 51:8-13
- [8] Chung HW, Wehrli FW, Williams JL, Wehrli SL (1995) Three dimensional nuclear magnetic resonance micro-imaging of trabecular bone. *J Bone Miner Res* 10:1452-1461
- [9] Cortet B, Dubois P, Boutry N, Bourel P, Cotten A, Marchandise X (1999) Image analysis of the distal radius trabecular network using computed tomography. *Osteoporos Int* 9:410-419
- [10] Cortet B, Boutry N, Dubois P, Bourel P, Cotten A, Marchandise X (2000a) In vivo comparison between computed tomography and magnetic resonance image analysis of the distal radius in the assessment of osteoporosis. *J Clin Densitometry* 3:15-26
- [11] Cortet B, Dubois P, Boutry N, Varlet E, Cotten A, Marchandise X (2000b) Does high-resolution computed tomography image analysis of the distal radius provide information independent of bone mass? *J Clin Densitometry* 3:339-351
- [12] Cortet B, Dubois P, Boutry N, Palos G, Cotten A, Marchandise X (2002) Computed tomography image analysis of the calcaneus in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 13:33-41
- [13] Dalstra M, Huiskes R, Odgaard A (1993) Mechanical and textural properties of pelvic trabecular bone. *J Biomech* 27:375-389
- [14] Engelke K, Suss C, Kalender W (2001) Stereolithographic models simulating trabecular bone and their characterization by thin-slice- and micro-CT. *Eur Radiol* 11:2026-2040
- [15] Genant H, Engelke K, Fuerst T, Glueer C, Grampp S, Harris S, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M (1996) Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 11:707-730
- [16] Geraets W, van der Stelt P, Netelenbos C, Elders P (1990) A new method for automatic recognition of the radiographic trabecular pattern. *J Bone Miner Res* 5:227-232
- [17] Gomberg BR, Wehrli FW, Vasilic B, Weening RH, Saha PK, Song HK, Wright AC (2004) Reproducibility and error sources of micro-MRI-based trabecular bone structural parameters of the distal radius and tibia. *Bone* 35:266-276
- [18] Gordon C, Lang T, Augat P, Genant H (1998) Image-based assessment of spinal structure bone from high-resolution CT images. *Osteoporos Int* 8:317-325

- [19] Hipp J, Jansujwicz A, Simmons C, Snyder B (1996) Trabecular bone morphology from micro-magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res* 11:286-292
- [20] Ishida T, Kazuya Y, Takigawa A, Kariya K, Itoh H (1993) Trabecular pattern analysis using fractal dimension. *Jpn J Appl Phys* 32:1867-1871
- [21] Issever AS, Vieth V, Lotter A, Meier N, Laib A, Newitt D, Majumdar S, Link TM (2002) Local differences in the trabecular bone structure of the proximal femur depicted with high-spatial-resolution MR imaging and multisection CT. *Acad Radiol* 9:1395-1406
- [22] Ito M, Ohki M, Hayashi K, Yamada M, Uetani M, Nakamura T (1995) Trabecular texture analysis of CT images in the relationship with spinal fracture. *Radiology* 194:55-59
- [23] Ito M, Nakamura T, Matsumoto T, Tsurusaki K, Hayashi K (1998) Analysis of trabecular microarchitecture of human iliac bone using microcomputed tomography in patients with hip arthrosis with or without vertebral fracture. *Bone* 23:163-169
- [24] Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, Shindo H, Uetani M, Hosoi T, Orimo H (2005) Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. *J Bone Miner Res* 20:128-1836
- [25] Jiang Y, Zhao J, Liao EY, Dai RC, Wu XP, Genant HK (2005) Application of micro-CT assessment of 3-D bone microstructure in preclinical and clinical studies. *J Bone Miner Metab* 23[Suppl]:122-131
- [26] Laib A, Barou O, Vico L, Lafage-Proust M, Alexandre C, Rugseger P (2000) 3D micro-computed tomography of trabecular and cortical bone architecture with application to a rat model of immobilisation osteoporosis. *Med Biol Eng Comput* 38:326-332
- [27] Laval-Jeantet A, Chevalier F, Pellet C, Bergot C (1989) CT imaging and the quest for information on the vertebral structure. *Seventh International Workshop on Bone Densitometry*, p 11
- [28] Lespessailles E, Jullien A, Eynard E, Harba R, Jacquet G, Ildefonse J, Ohley W, Benhamou C (1998a) Biomechanical properties of human os calcanei: relationships with bone density and fractal evaluation of bone microarchitecture. *J Biomech* 31:817-824
- [29] Lespessailles E, Roux J, Benhamou C, Arlot M, Eynard E, Harba R, Padonou C, Meunier P (1998b) Fractal analysis of bone texture on os calcis radiographs compared with trabecular microarchitecture analyzed by histomorphometry. *Calcif Tissue Int* 63:121-125
- [30] Lin J, Grampp S, Link T, Kothari M, Newitt D, Felsenberg D, Majumdar S (1999) Fractal analysis of proximal femur radiographs: correlation with biomechanical properties and bone mineral density. *Osteoporos Int* 9:516-524
- [31] Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin J, Newitt D, Genant H (1997a) Trabecular bone structure using texture analysis of high resolution MR images versus biomechanically determined bone strength in an experimental model. *Osteoporosis Int* 7:289
- [32] Link TM, Majumdar S, Konermann W, Meier N, Lin JC, Newitt D, Ouyang X, Peters PE, Genant HK (1997b) Texture analysis of direct magnification radiographs: correlation with bone mineral density and biomechanical properties. *Academic Radiology* 4:167-176
- [33] Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin J, Newitt D, Lu Y, Lane N, Genant H (1998a) In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients. *J Bone Miner Res* 13:1175-1182
- [34] Link TM, Majumdar S, Lin J, Augat P, Gould R, Newitt D, Ouyang X, Lang T, Mathur A, Genant H (1998b) Assessment of trabecular structure using high-resolution CT images and texture analysis. *J Comput Assist Tomogr* 22:15-24
- [35] Link TM, Majumdar S, Lin J, Augat P, Gould R, Newitt D, Ouyang X, Lang T, Mathur A, Genant H (1998c) Assessment of trabecular structure using high-resolution CT images and texture analysis. *J Comput Assist Tomo* 22:15-24
- [36] Link TM, Majumdar S, Lin J, Newitt D, Augat P, Ouyang X, Mathur A, Genant H (1998d) A

- comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT. *J Bone Miner Res* 13:122-132
- [37] Link TM, Majumdar S, Grampp S, Guglielmi G, van Kuijk C, Imhof I, Glueer C, Adams J (1999) Imaging of trabecular bone structure in osteoporosis. *Eur Radiol* 9:1781-1788
- [38] Link TM, Saborowski S, Kisters K, Kempkes M, Kosch M, Newitt D, Lu Y, Waldt S, Majumdar S (2002a) Changes in calcaneal trabecular bone structure assessed with high resolution MRI in patients with kidney transplantation. *Osteoporos Int* 13:119-129
- [39] Link TM, Vieth V, Matheis J, Newitt D, Lu Y, Rummeny E, Majumdar S (2002b) Bone structure of the distal radius and the calcaneus versus BMD of the spine and proximal femur in the prediction of osteoporotic spine fractures. *Eur Radiol* 12:401-408
- [40] Link TM, Vieth V, Stehling C, Lotter A, Beer A, Newitt D, Majumdar S (2003a) High resolution MRI versus Multislice spiral CT -- which technique depicts the trabecular bone structure best? *Eur Radiol* 13:663-671
- [41] Link TM, Vieth V, Langenberg R, Meier N, Lotter A, Newitt D, Majumdar S (2003b) Structure analysis of high resolution magnetic resonance imaging of the proximal femur: in vitro correlation with biomechanical strength and BMD. *Calcif Tissue Int* 72:156-165
- [42] Majumdar S, Genant H (1995) Magnetic resonance imaging in osteoporosis. *Eur J Radiol.* 20:193-197
- [43] Majumdar S, Link T, Augat P, Lin J, Newitt D, Lane N, Genant H (1999) Trabecular bone architecture in the distal radius using MR imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Osteoporos Int* 10:231-239
- [44] Majumdar S, Weinstein R, Prasad R (1993) The fractal dimension of trabecular bone: a measure of trabecular structure. *Calcif Tissue Int* 52:168
- [45] Meier N, Link T, Fiebich M, Bick U, Lenzen H, Peters P (1995) Digital bone structure analysis from computer tomographs of the human lumbar spine. *CAR 1995, conference proceedings, Berlin, Springer*
- [46] Millard J, Augat P, Link T, Kothari M, Newitt D, Genant H, Majumdar S (1998) Power spectral analysis of trabecular bone structure from radiographs: correlation with bone mineral density and biomechanics. *Calcif Tissue Int* 63:482-489
- [47] Muller R, Hildebrand T, Hauselmann H, Ruegsegger P (1996) In vivo reproducibility of three-dimensional structural properties of noninvasive bone biopsies using 3D-pQCT. *J Bone Miner Res* 11:1745-1750
- [48] Munding A, Wiesmeier B, Dinkel E, Helwig A, Beck A, Schulte-Moenting J (1993) Quantitative image analysis of vertebral body architecture-improved diagnosis in osteoporosis based on high-resolution computed tomography. *Osteoporos Int* 3:138-147
- [49] Newitt DC, Majumdar S, van Rietbergen B, von Ingersleben G, Harris ST, Genant HK, Chesnut C, Garnero P, MacDonald B (2002a) In vivo assessment of architecture and micro-finite element analysis derived indices of mechanical properties of trabecular bone in the radius. *Osteoporos Int* 13:6-17
- [50] Newitt DC, van Rietbergen B, Majumdar S (2002b) Processing and analysis of in vivo high-resolution MR images of trabecular bone for longitudinal studies: reproducibility of structural measures and micro-finite element analysis derived mechanical properties. *Osteoporos Int* 13:278-287
- [51] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285:785-795
- [52] Ouyang X, Majumdar S, Link T, Lu Y, Augat P, Lin J, Newitt D, Genant H (1998) Morphometric texture analysis of spinal trabecular bone structure assessed using orthogonal radiographic projections. *Medical Physics* 25:2037-2045
- [53] Parfitt M (1988) Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Summary of a proposed system. *Bone and Mineral* 4:1-5

- [54] Parfitt M, Drezner M, Glorieux F, Kanis J, Malluche H, Meunier P, Ott S, Recker R (1987) Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Report of the ASBMR histomorphometry nomenclature committee. *J Bone Miner Res* 2:595-610
- [55] Patel PV, Prevrhal S, Bauer JS, Phan C, Eckstein F, Lochmuller EM, Majumdar S, Link TM (2005) Trabecular bone structure obtained from multislice spiral computed tomography of the calcaneus predicts osteoporotic vertebral deformities. *J Comput Assist Tomogr* 29:246-253
- [56] Pothuau L, Lespessailles E, Harba R, Jennane R, Royant V, Eynard E, Benhamou C (1998) Fractal analysis of trabecular bone texture on radiographs: discriminant value in post menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 8:618-625
- [57] Pothuau L, Newitt DC, Lu Y, MacDonald B, Majumdar S (2004) In vivo application of 3D-line skeleton graph analysis (LSGA) technique with high-resolution magnetic resonance imaging of trabecular bone structure. *Osteoporos Int* 15:411-419
- [58] Ruegsegger P, Koller B, Muller R (1996) A microtomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture. *Calcif Tissue Int* 58:24-29
- [59] Veenland J, Grashuis J, Mer van der F, Beckers A, Gelsema E (1996a) Estimation of fractal dimension in radiographs. *Med Phys* 23:585-594
- [60] Veenland J, Link T, Konermann W, Meier N, Grashuis J, Gelsema E (1996b) Comparison of two fractal dimension estimation methods in predicting fracture risk in vertebrae. *Osteoporosis Int* 6, S1:146
- [61] Veenland J, Link T, Konermann W, Meier N, Grashuis J, Gelsema E (1997) Unraveling the role of structure and density in determining vertebral bone strength. *Calcif Tissue Int* 61:474-479
- [62] Veenland JF, Grashuis JL, Gelsema ES, Beckers ALD, van Kujik C (1994) Texture analysis of trabecular bone in radiographs to detect osteoporosis. *Symposium for Computer Assisted Radiology*, pp 77-82
- [63] Vesterby A, Mosekilde L, Gundersen H J, Melsen F, Mosekilde L, Holme K, Sorensen S (1991) Biologically meaningful determinants of the in vitro strength of lumbar vertebrae. *Bone* 12:219-224
- [64] Waldt S, Meier N, Renger B, Lenzen H, Fiebich M, Rummeny E, Link T (1999) Strukturanalyse hochauflösender Computertomogramme als ergänzendes Verfahren in der Osteoporosedagnostik: in vitro Untersuchungen an Wirbelsäulensegmenten. *Rofo* 171:136-142
- [65] Wallach S, Feinblatt J, Avioli L (1992) The bone quality problem. *Calcif Tissue Int* 51:169-172
- [66] Wehrli F, Hwang S, Ma J, Song H, Ford J, Haddad J (1998) Cancellous bone volume and structure in the forearm: noninvasive assessment with MR microimaging and image processing. *Radiology* 206:347-357
- [67] Wehrli FW, Gomberg BR, Saha PK, Song HK, Hwang SN, Snyder PJ (2001) Digital topological analysis of in vivo magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 16:1520-1531
- [68] Wehrli FW, Leonard MB, Saha PK, Gomberg BR (2004) Quantitative high-resolution magnetic resonance imaging reveals structural implications of renal osteodystrophy on trabecular and cortical bone. *J Magn Reson Imaging* 20:83-89
- [69] Wigderowitz C, Paterson C, Dashti H, McGurty D, Rowley D (2000) Prediction of bone strength from cancellous structure of the distal radius: can we improve on DXA? *Osteoporos Int* 11:840-846

骨密度测量临床应用

第一节 简介

影像学检查的作用主要在于早期诊断骨矿盐含量情况、检出高危患者以及准确预测疗效。双能 X 线吸收测量法 (DXA) 与定量 CT (QCT) 是最常用的检查方法, 其与常规 X 线平片共同组成基本的诊断方法, 这些在前面的章节已有详细叙述。此外, 还应当考虑临床危险因素, 如低体重、骨折病史等。通常, 将每位患者的检测结果与年龄、性别、种族相匹配的标准人群数据进行比较, 后者常规由诊断设备软件提供。骨矿盐含量测量可以预测患者将来发生骨折的风险, 并且可以在未发生骨折的情况下诊断骨质疏松症。何种检查方法最适合, 可能因每位患者的情况不同而各异。各种基础和补充检查方法在临床工作中的应用应当基于对其优点和不足的认识。

骨质疏松症的定义是骨矿盐含量减低伴组织结构改变, 致使骨强度减低, 并最终导致发生骨折的风险增高。后者也是临床医生希望放射科医生提供的最重要的信息。骨强度与多个因素有关, 如骨密度、骨结构和大小、弹性横量、骨髓与微骨折愈合能力。骨密度与弹性横量高度相关, 并且均受骨小梁结构、生物力学参数和疲劳损害的影响。二者的检测都反映了骨松质的生物力学参数 (Ashman 与 Rho, 1988 年; Ceder 等, 1981 年; Glüer, 1997 年; Greenfield 等, 1975 年; Jergas 等, 1995b)。本文中, 影像学检查所定义的骨密度 (BMD) 是骨脆性和骨折风险最重要的决定因素 (Cummings 等, 1993 年, 1995 年; Genant 等, 1996 年; Miller 等, 1996 年)。由于工业国家人群寿命的延长, 老年人骨折的发病率已经有所增高 (Boyce 和 Vessey, 1985 年)。骨质疏松症的早期诊断以及质量效果的评估也因此具有巨大的临床与科研重要性。主要由骨松质组成的骨骼通常为骨密度测量的推荐测量部位 (Adams 1997 年; Genant 等, 1996 年; Glüer 等, 1996 年; Grampp 等, 1997a; Guglielmi 等, 1995 年, 1997 年; Link 等, 1998 年)。这是因为骨松质对代谢刺激的反应比骨皮质约快 8 倍, 相应的骨矿盐改变可以最先在骨松质区域测得。此外, 骨折的发病率在含骨松质较多的部位更高 (如椎体、股骨颈及桡骨远端) (Frost, 1964 年; Jones 等, 1987 年)。如前面的章节中所述, 目前已可通过各种方法测量四肢骨或中轴骨或二者均测, 亦可测量骨松质或骨皮质, 具有很高的准确度和精确度, 并有一定的确定骨强度和预测骨折风险的能力 (Genant 等, 1996 年; Adams,

1997年; Guglielmi等, 1997年)。一般来说, 采用的检查方法越多, 所得到的患者骨骼情况信息就越复杂、越准确。

第二节 诊断与疗效预测

在几乎所有的病例中, 诊断检查都是从常规X线平片开始的 (Grampp等, 1997b)。骨密度测量常常要与年龄、性别及种族相匹配的对照人群进行比较, 这是由于骨密度随年龄增长而减低, 不同性别及种族人群的骨密度也存在差异。标准数据库 (如制造商在其设备系统软件中提供的那种) 用于骨密度的解释 (图 14-1)。通常, 测得的骨密度以 T 值和 Z 值表示。T 值是与正常年轻成年人的峰值骨矿盐的比较, 其计算与 Z 值相似。Z 值显示患者结果为年龄匹配人群的平均值除以其标准差, 代表生物变异性。T 值和 Z 值有助于预测患者发生骨折的风险。基本原则之一在于骨质疏松性骨折的预防可以降低人群的发病率和病死率, 从而减少医疗费用。为适当预防, 应当识别出有高风险但尚未发生骨折的患者。有以下几个临床原因。首先, 无症状的骨密度减低患者较正常人有更高的骨折风险。其次, 常可发现人群中非老化性的低骨量的原因, 在大多数病例中显示其伴有不活动的生活方式。如果低骨含量的患者被检出并受到适当治疗, 可避免其更进一步的骨质丢失和骨折风险的增高 (Lindsay 与 Tohme 1990年; Ross等, 1991年, 1993年; Watts等, 1990年)。如果此类患者未被检出, 其骨质丢失将无限制的继续加重。

同样的术语并不适用于儿童。儿童 BMD 与 BMC 测量仅在某些选择的病例中有帮助, 如营养不良综合征或神经性厌食, 或因肿瘤及其他恶性疾病正在接受治疗 (Gordon, 2000年; Harke, 1999年; Resch等, 2000年; Seeman等, 2000年)。T 值对于 18 ~ 20 岁以下的患者并无帮助。此时, 使用 Z 值对患者的测量结果与年龄匹配人群进行比较是可选的方法。一些制造商在其默认的数据库中提供了自出生开始不同年龄的正常值 (图 14-2)。至于其解释、价值以及测量技术的可行性, 笔者认为应参照 Milier 等于 1996 年出版的“骨密度测量在成年人群低骨量中的临床应用的国际专家共识”。这份共识反映了目前诊断过程方方面面的进展, 并可用于和解释日常操作。

骨密度测量是患者未来发生骨折风险的指示物。骨密度测量是准确评估骨矿盐含量和估计骨折风险的唯一直接和客观的方法。绝不可能在缺乏基线测量的情况下开始治疗。适当治疗的决定应当不仅仅是基于影像学检查结果, 还应包括测量部位、患者年龄以及骨折风险评估。

通常, 即便在缺乏广泛骨折情况下, 骨密度测量也可满足诊断。其基本原理是: BMD 与可用于量化个体风险的骨折风险之间存在联系。T 值每降低一个标准差 (据峰值骨量不同而有所不同), 骨折风险增高 1.5 ~ 2.5 倍 (Cummings等, 1993年; Hui等, 1988年; Ross等, 1991年, 1993年)。T 值为 -1 时骨折风险加倍, T 值为 -2 时骨折风险增加 4 倍, T 值为 -3 时, 骨折风险增加 8 倍。

世界卫生组织 (WHO) 对未发生骨折的白种人女性骨质疏松患者进行了定义 (Kanis, 1994年)。如果其 T 值低于峰值骨密度 2.5 标准差以上, 则认为其有骨质疏松症。将会发生骨折的人群中有 95% 低于此阈值。另一方面, 检出尚未发生这样严重的骨密度减低但其骨折风

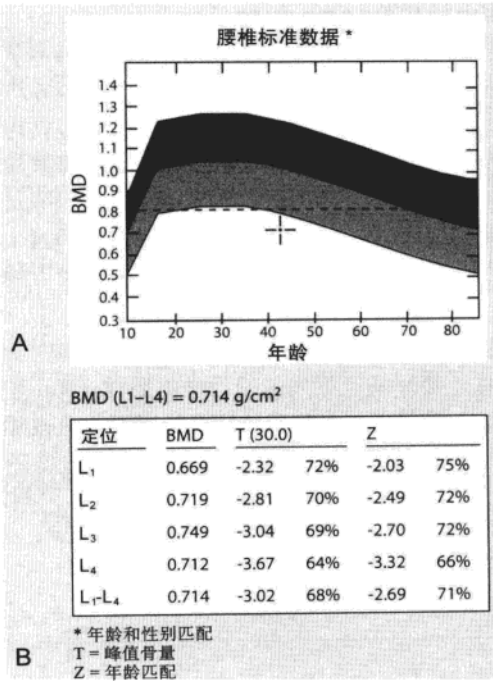


图 14-1 标准 BMD 图表示例 (成年女性腰椎)

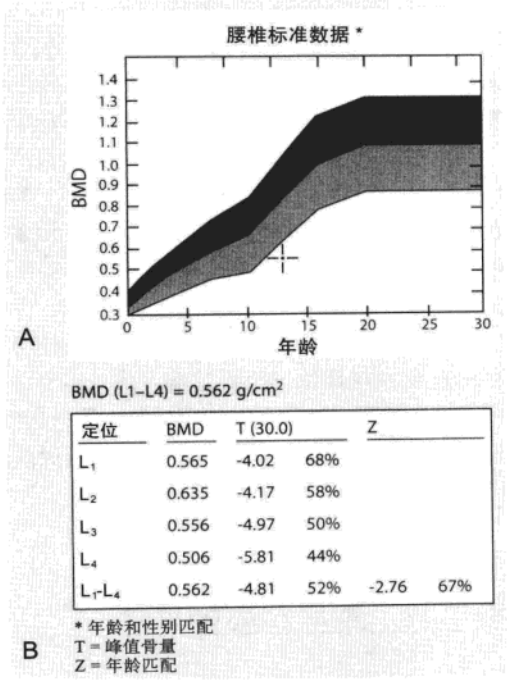


图 14-2 标准 BMD 图表示例 (未成年女性腰椎)

已增高的人群也很重要。WHO 将此类人群称为低骨量。其 T 值介于 -1.0 与 -2.5 之间。并非所有此类病例都需要立即干预治疗，但其至少应随访监测。

根据 WHO 诊断标准，测量部位应选择腰椎和（或）髌关节，因为大多数骨质疏松性骨折均发生于这两个部位。如前所述，T 值仅被推荐用于女性。但直到有确凿的数据库可用于男性为止，这个值在男性的诊断中也最为常用（Grampp 等，1999b，2001 年；Krestan 等，2001 年）。

骨密度评估是患者处理的主要因素。有几个骨密度与骨折风险的知识决定临床处理的临床标准情况，现详述如下。

1. 伴 1 项骨质疏松症危险因素 50 岁以上的女性。
2. 65 岁以上的女性（即便无其他骨质疏松危险因素）。
3. 患有导致高骨质丢失率疾病的患者。
4. 长期接受导致高骨质丢失率药物（如糖皮质激素）治疗者。
5. 雌激素缺乏者。
6. 常规 X 线平片怀疑骨密度低者。
7. 原发性甲状旁腺功能亢进症患者。
8. 无相应外伤史，发生脊椎、股骨、桡骨或其他部位骨折后。

应采用随访检查对此类情况进行评估，并评价治疗效果。

测量部位与方法应根据患者个人情况选择。骨密度测量常被用于量化常规 X 线片上观察到的骨质丢失。在此类病例中，如果可能的话，应对骨骼的可疑部位进行测量。大多数骨折发生于腰椎或股骨近端，因此，这些部位被推荐为基本检查部位 (Melton 等, 1992 年)。由于股骨骨折按其发病率和死亡率可导致最严重的后果，这一特殊部位被认为最具临床重要性 (Alffram, 1964 年; Ceder 等, 1981 年; Thomas 与 Steven, 1974 年; Wallace, 1983 年)。在老年患者中 (> 65 岁)，腰椎 DXA 测量常常被退行性改变明显歪曲 (Ito 等, 1993 年; Rand 等, 1997 年; Yu 等, 1995 年)。准确诊断可通过 QCT 测量脊柱或 DXA 测量股骨近端获得。

所有测量的基本目的均在于获得个体骨折风险的信息。为全面评估骨骼的骨折风险，所有检查技术与部位 (桡骨远端、跟骨、脊柱、股骨近端) 具有相当的统计学重要性 (Hui 等 1988 年; Ross 等, 1991 年; Seeley 等, 1990 年)。但特殊部位的特殊风险最好通过测量该部位评估。如果测量脊柱或股骨发现骨折风险增高，则即可确立诊断，并且没有必要再进行随访测量。

第三节 检查方法的选择

临床工作中，各种检查方法的选择取决于其优点与不足。

无数研究表明，腰椎 QCT 灵敏度最高，被许多学者认为是诊断的金标准 (Grampp 等, 1996 年, 1997a, 2001a; Guglielmi 等, 1994 年; Pacifici 等, 1990 年; Reinbold 等, 1986 年; Van Berkum 等, 1989 年; Yu 等, 1995 年)。四肢部测量通常对这些特殊部位骨折风险的评估灵敏度最高 (Cumplings 等, 1993 年; Glüer 等, 1996 年)。

检查方法的选择必须基于检查目的以及患者的解剖和病理情况。相关标准包括影像学表现和患者的病史 (骨折史, Sudeck 骨萎缩, 退行性变)。

检查部位与检查方法的确定是影像学努力的关键。目前, DXA 是临床最常用的检查方法, 因为其检查时间短, 费用合理, 并且 X 线剂量低。先进行脊柱常规 X 线摄影后, 即应行腰椎 (65 岁及以下的无明显脊柱退行性变的所有患者) 和 (或) 髌 (65 岁以上或已有明显脊柱退行性变的患者) DXA 检查。若因特殊要求, 或有条件行 CT 检查 (许多机构无此条件), 腰椎 QCT 可作为首选检查 (Grampp 等, 2001a)。除基本的脊柱和髌的定量检查之外, 还有许多四肢骨骼状态的定量检查方法 (Genant 等, 1996 年)。目前可将这些方法作为辅助检查手段。如果仅进行了四肢骨, 如指 (趾) 骨、跟骨或桡骨的一个检查, 则不能将其作为个体治疗决策的基础。

近年来, 许多文章讨论了诊断骨质疏松症和评价骨折风险最精确、廉价、可靠和方便的方法 (Genant 等, 1996 年; Grampp 等, 1997a, 1999b)。定量超声检查——检查部位通常为跟骨——已成为科学讨论的焦点。仅就评价个体骨骼状态而言, 这种检查方法似乎价值并不大 (Grampp 等, 1999b; Krestan 等, 2001 年), 但最近的研究表明, 跟骨定量超声检查可非常有效地用于筛查或预筛查, 并将用于临床 (Grampp 等, 2001b)。经此检查筛检出的患者应进一步行下述“基本检查”。

诊断骨质疏松症的基本检查方法包括：①腰椎 QCT (Grampp 等, 1997a; Guglielmi 等 1997 年)；②腰椎和股骨近端 DXA (Guglielmi 等, 1994 年; Jergas 等, 1995a)；③常规 X 线平片 (Grampp 等, 1997b)。

可用于某些特殊要求或随访 (如非诊断目的, 但需提供其他骨骼状态信息的患者) 的辅助检查方法包括如下几种。

1. 桡骨及其他四肢骨 CT 扫描 (Grampp 等, 1995 年; Guglielmi 等, 1997 年)。
2. 桡骨及全身 DXA (Herd 等, 1993 年; Mazess 等, 1998 年; Steiger 等, 1992 年)。
3. 跟骨、指 (趾) 骨或其他部位定量超声 (Grampp 等, 1996 年, 2001b; Guglielmi 等, 1999 年; Krestan 等, 2001 年; Resch 等, 1990 年)。
4. 骨小梁结构 MRI (Link 等, 1999 年)。
5. 椎骨 DXA 形态学测量 (Smyth 等, 1999 年)。

在所有病例中, 应适当选择随访间隔时间。临床常规应用的所有检测骨矿盐的方法 (DXA, QCT), 其准确性均存在 1% ~ 3% 误差 (Genant 等, 1996 年)。根据检查部位和技术, 健康绝经后妇女平均每年骨量丢失 0.2% ~ 1.2% (Grampp 等, 1997a)。与前述的检查准确性误差相比, 这种年度间的变化是非常小的 (Glüer 等, 1994 年)。所以, 检查结果间的差别达到其准确性误差的 2.8 倍以上时才被认为是真实的 (Verheij 等, 1992 年)。因此, 随诊复查的间隔期应较长, 从而可以诊断出真实的变化。随诊复查应间隔 2 年以上。但糖皮质激素治疗或器官移植早期应作为例外, 因为已观察到在这种情况下其每年的骨量变化可高达 15%。此时, 随诊复查应于 6 个月后进行。

对内科医生而言, 随访复查是其在患者处置过程中的重要手段, 因为骨量变化的信息可能会影响患者的依从性。从这一点出发, 部分病例可能会需要更频繁的随访检测。

基线检查的理想时间为更年期末或期间。作为第一次评估, 推荐进行腰椎和股骨近端检查。如果有条件的话, 可同时测量其他部位, 如桡骨远端或跟骨, 以完善全身骨骼状态评估, 因为测量不同部位其标准之间存在明显的差异 (Grampp 等, 1996 年, 1997a)。对大多数已确诊的患者来说, 其随访复查仅检测一个部位就足够了。

骨密度检测结果应当辅以临床解释。定量数据应当辅以特异性诊断及对骨骼状态的概述, 以保证这些复杂信息在放射科医生与申请检查的临床医生之间的快速沟通 (Grampp 等, 2001a)。

应当包括下列信息: 采用的检查手段 (QCT, pQCT, DXA, QUS); 检查部位 (腰椎, 股骨近端); 射线方向 (后前位, 侧位, 轴位); 检查部位一般情况 (退行性变, 骨折病史); 绝对值 (附测量单位, 如: 1.049 g/cm^2); T 值 (标准差); Z 值 (标准差); 诊断和骨骼状态 (骨质疏松 / 骨量减少——WHO 标准) 及与年龄匹配数据比较 (Z 值)。

第四节 结 论

患者的诊断检查方案有多种不同的可能, 取决于目标人群与可用的设备。根据我们的经验并结合文献, 诊断方案中应包括上述基本检查方法中的至少一种。“辅助检查方法”可根据

个体或患者群体情况以及需要某部位骨骼的何种特殊信息而增加。

我们认为 T 值的诊断价值可能有限,因为在某些情况下(如脊柱 QCT,其年龄依赖性的倾斜度的正常值在数据库人群中较大),其可能高估了个体的病理情况,或者将相当年轻的人群都诊断为骨质疏松症。此时,辅助使用 Z 值(如:对 60 岁或 65 岁以上的人群)可以提供有价值的患者信息。

诊断分数考虑到了比年龄和骨密度更有影响力的因素,如“终生骨折风险”或其他因素,目前已成为热烈进行的科学讨论的焦点。但是,其在应用及临床价值方面尚未达成共识,笔者目前推荐继续使用被大多数国内外学者所接受的 T 值作为最低的常用标准。

参考文献

- [1] Adams JE (1997) Single and dual X-ray absorptiometry. *Eur Radiol* 7:20-31
- [2] Alffram P (1964) An epidemiological study of cervical and trochanteric fractures of the femur in an urban population. *Acta Orthop Scand [Suppl]* 65:1-114
- [3] Ashman RB, Rho JY (1988) Elastic modulus of trabecular bone material. *J Biomech* 21:177-181
- [4] Boyce WJ, Vessey MP (1985) Rising incidence of fracture of the proximal femur. *Lancet* 175:150-151
- [5] Ceder L, Elmquist D, Svensson SE (1981) Cardiovascular and neurologic function in elderly patients sustaining a fracture of the neck or the femur. *J Bone Joint Surg (Br)* 63B:560-566
- [6] Choi K, Kuhn JL, Ciarelli MJ, Goldstein SA (1990) The elastic moduli of human subchondral, trabecular, and cortical bone tissue and the size-dependency of cortical bone modulus. *J Biomech* 23:1103-1113
- [7] Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K et al (1993) Bone density at various sites for prediction of hip fractures: the study of osteoporotic fractures. *Lancet* 341:72-75
- [8] Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox K, Ensrud K, et al (1995) Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* 332:767-773
- [9] Frost HM (1964) Dynamics of bone remodelling. In: Frost H (ed) *Bone biodynamics*. Little Brown, Boston, pp 315-334
- [10] Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST et al (1996) Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 11:707-730
- [11] Glüer CC (1997) Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The international quantitative ultrasound consensus group. *J Bone Miner Res* 12:1280-1288
- [12] Glüer CC, Blunt B, Engelke K, Jergas M, Grampp S, Genant HK (1994) "Characteristic follow-up time" - a new concept for standardized characterization of a technique's ability to monitor longitudinal changes. *Bone Miner* 25 [Suppl 2]:S40
- [13] Glüer CC, Cummings SR, Bauer DC, Stone K, Pressman A, Mathur A et al (1996) Osteoporosis: association of recent fractures with quantitative US findings. *Radiology* 199:725-732
- [14] Gordon CM (2000) Bone density issues in the adolescent gynecology patient. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 13:157-161
- [15] Grampp S, Lang P, Jergas M, Glüer CC, Mathur A, Engelke K, Genant HK (1995) Assessment of the skeletal status by peripheral quantitative computed tomography of the forearm: short-term precision in vivo and comparison to dual X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 10:1566-1576
- [16] Grampp S, Jergas M, Lang P, Steiner E, Fuerst T, Glüer CC, Genant HK (1996) Quantitative CT

- assessment of the lumbar spine and radius in patients with osteoporosis. *Am J Roentgenol* 1167:133-140
- [17] Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada Met al (1997a) Comparisons of non-invasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res* 12:697-711
- [18] Grampp S, Steiner E, Imhof H (1997b) Radiological diagnosis of osteoporosis. *Eur Radiol* 7:11-19
- [19] Grampp S, Dobnig H, Willvonseder R (1999a) Empfehlung zur klinischen Anwendung und Relevanz der densitometrischen Verfahren. *J Mineralstoffwechsel* 6:19-21
- [20] Grampp S, Henk CB, Fuerst TP, Lu Y, Bader TR, Kainberger F., Imhof H (1999b) Diagnostic agreement of quantitative ultrasound of the calcaneus with dual X-ray absorptiometry of the spine and femur. *Am J Roentgenol* 173:329-334
- [21] Grampp S, Dobnig H, Willvonseder R, Leb G (2001a) Leitlinien zur Anwendung densitometrischer Verfahren. *J Mineralstoffwechsel* 8:50-51
- [22] Grampp S, Henk CB, Lu Y, Krestan C, Resch H, Kainberger, Yousseffzadeh S, Imhof H (2001b) Cut-off levels for quantitative ultrasound of the calcaneus in the distinction of healthy and osteoporotic individuals. *Radiology* 220:400-405
- [23] Greenfield MA, Craven JD, Wishko DS, Huddleston AL, Friedman R, Stern R (1975) The modulus of elasticity of human cortical bone: an in-vivo measurement and its clinical implications. *Radiology* 115:163-166
- [24] Guglielmi G, Grimston SK, Fischer KC, Pacifici R (1994) Osteoporosis: diagnosis with lateral and posteroanterior dual X-ray absorptiometry compared with quantitative CT. *Radiology* 192:845-850
- [25] Guglielmi G, Glüer CC, Majumdar S, Blunt BA, Genant HK (1995) Current methods and advances in bone densitometry. *Eur Radiol* 5:129-139
- [26] Guglielmi G, Schneider P, Lang TF, Giannatempo GM, Cammisia M, Genant HK (1997) Quantitative computed tomography at the axial and peripheral skeleton. *Eur Radiol* 7:32-42
- [27] Guglielmi G, Cammisia M, De Serio A, Scillitani A, Chiodini I, Carnevale Vet al (1999) Phalangeal US velocity discriminates between normal and vertebrally fractured subjects. *Eur Radiol* 9:1632-1637
- [28] Harke HT (1999) Pediatric bone densitometry: technical issues. *Semin Muskuloskel Radiol* 3:371-378
- [29] Herd RJM, Blake G.M, Parker JC, Ryan PJ, Fogelman I (1993) Total body studies in normal British women using dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Radiol* 66:303-308
- [30] Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC (1988) Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 81:1804-1809
- [31] Ito M, Hayashi K, Yamada M, Uetani M, Nakamura T (1993) Relationship of osteophytes to bone mineral density and spinal fracture in men. *Radiology* 189:497-502
- [32] Jergas M, Breitenseher M, Glier CC, Yu W, Genant HK (1995a) Estimates of volumetric bone density from projectional measurements improve the discriminatory capability of dual X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 10:1101-1110
- [33] Jergas MD, Majumdar S, Keyak JH, Lee IY, Newitt DC, Grampp S et al (1995b) Relationships between Young modulus of elasticity, ash density, and MRI derived effective transverse relaxation T2* in tibial specimens. *J Comput Assist Tomogr* 19:472-479
- [34] Jones CD, Laval-Jeantet AM, Laval-Jeantet MH, Genant HK (1987) Importance of measurement of spongyous vertebral bone mineral density in the assessment of osteoporosis. *Bone* 8:201-206
- [35] Kanis JA (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int* 4:368-381
- [36] Krestan C, Grampp S, Resch-Holeczke A, Henk CB, Imhof H, Resch H (2001) Diagnostic agreement of imaging ultrasonometry of the calcaneus with dual-energy X-ray absorptiometry of the spine and femur. *Am J Roentgenol* 177:213-216

- [37] Lindsay R, Tohme JF (1990) Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 76:290-295
- [38] Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lane N, Genant HK (1998) Proximal femur: assessment for osteoporosis with T2* decay characteristics at MR imaging. *Radiology* 209:531-536
- [39] Link TM, Majumdar S, Grampp S, Guglielmi G, van Kuijk C, Imhof H, Glier CC, Adams J (1999) Imaging of trabecular bone structure in osteoporosis. *Eur Radiol* 9:1781-1788
- [40] Mazess RB, Barden H, Ettinger M, Schultz E (1988) Bone density of the radius, spine, and proximal femur in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 3:13-18
- [41] Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL (1992) Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 7:1005-1010
- [42] Miller PD, Bonnicksen SL, Rosen CJ (1996) Consensus of an international panel on the clinical utility of bone mass measurements in the detection of low bone mass in the adult population. *Calcif Tissue Int* 58:207-214
- [43] Pacifici R, Rupich R, Griffin M, Chines A, Susman N, Avioli LV (1990) Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 70:705-710
- [44] Rand T, Schneider B, Grampp S, Wunderbaldinger P, Migits H, Imhof H (1997) Influence of osteophytic size on bone mineral density measured with dual X-ray absorptiometry. *Acta Radiol* 37:210-213
- [45] Reinbold W, Genant HK, Reiser U, Harris S, Ettinger B (1986) Bone mineral content in early-postmenopausal and postmenopausal osteoporotic women: comparison of measurement method. *Radiology* 160:469-478
- [46] Resch H, Pietschmann P, Bernecker P, Krexner E, Will von Seder R (1990) Broadband ultrasound attenuation: a new diagnostic method in osteoporosis. *Am J Radiol* 155:825-828
- [47] Resch H, Nwerkla S, Grampp S, Resch A, Zapf S, Piringer S (2000) Ultrasound and X-ray based bone densitometry in patients with anorexia nervosa. *Calcif Tissue Int* 66:338-341
- [48] Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD (1991) Preexisting fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 114:919-923
- [49] Ross PD, Genant HK, Davis JW, Wasnich RD (1993) Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporos Int* 3:120-126
- [50] Seeley DG, Browner WS, Cummings SR, Genant HK (1990) Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? *Ann Intern Med* 115:128
- [51] Seeman E, Karlsson MK, Duan Y (2000) On exposure to anorexia nervosa, the temporal variation in axial and appendicular skeletal development predisposes to site specific deficits in bone size and density: a cross sectional study. *J Bone Miner Res* 15:2259-2265
- [52] Smyth PP, Taylor CJ, Adams JE (1999) Vertebral shape: automatic measurement with active shape models. *Radiology* 211:571-578
- [53] Steiger P, Cummings SR, Black DM, Spencer NE, Genant HK (1992) Age-related decrements in bone mineral density in women over 65. *J Bone Miner Res* 7:625-632
- [54] Thomas TG, Steven RS (1974) Social effects of fractures of the neck of the femur. *Br Med J* 3:456-458
- [55] Van Berkum FN, Birkenhäger JC, Van Veen LC, Zeelenberg J, Birkenhäger-Frenkel DH, Trouerbach WT (1989) Noninvasive axial and peripheral assessment of bone mineral content: a comparison between osteoporotic women and normal subjects. *J Bone Miner Res* 4:679-685
- [56] Verheij LF, Blokland JA, Papapoulos SE, Zwinderman AH, Pauwels EKJ (1992) Optimization of follow-up measurements of bone mass. *J Nucl Med* 33:1406-1410
- [57] Wallace W (1983) The increasing incidence of fractures of the proximal femur: an orthopedic epidemic. *Lancet* 2:1413-1414

- [58] Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD (1990) Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 323:73-79
- [59] Yu W, Glüer CC, Grampp S, Jergas M, Fuerst T, Wu CY, Genant HK (1995) Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporosis Int* 5:433-439



病例分析

病例 1

女性，68 岁，绝经后骨质疏松症（21 年前绝经）。

[检查]

X 线平片：腰椎侧位、骨盆前后位。双能 X 线吸收骨密度测量（DXA）：腰椎（L₁-L₄）后前位、右侧近端股骨。

[表现]

脊椎：侧位 X 线片显示多发骨质疏松性椎体骨折（T₁₂-L₄）、椎关节强硬、骨软骨病（图 15-1）。

骨盆：骨盆前后位（图 15-2），见右侧近端股骨骨小梁结构中度减少，据 Singh 指数为 III 期（Singh 等，1970 年）。左侧近端股骨已换为全髋假体。



图 15-1 脊椎侧位



图 15-2 骨盆前后位

双能 X 线吸骨密度测量：因腰椎已发生多段骨折，DXA (图 15-3) 给出的骨密度 (BMD) 值比实际值要高，因此不可信，不能用于分析。定量 CT (QCT) 也是因为存在椎体骨折而不适宜应用。右侧近端股骨 DXA 测量也是没有意义的 (15-4)，这是因为其存在严重的骨密度降低，使得解剖软件推算不出所要测量的部位或识别不出骨的轮廓。

BMD (L ₁ -L ₄) = 0.789 g/cm ²					
定位	骨密度值	T (30.0)		Z	
L ₁	0.731	-1.76	79%	+0.02	100%
L ₂	0.784	-2.22	76%	-0.23	97%
L ₃	0.853	-2.10	79%	-0.01	100%
L ₄	0.779	-3.06	70%	-0.91	89%
L ₁ -L ₄	0.789	-2.34	75%	-0.33	96%

T = 峰值骨量
Z = 年龄匹配

图 15-3 双能 X 线吸骨密度测量

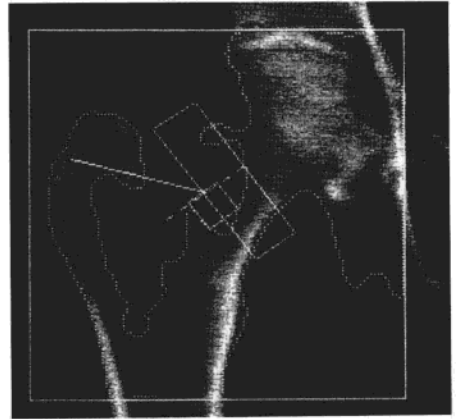


图 15-4 右侧近端股骨 DXA 测量

[诊断]

对于伴多节段椎体骨折的显著骨质疏松症，DXA 或 QCT 不能客观评价骨矿含量或骨密度。右侧近端股骨严重骨质疏松也使 DXA 测量不出其 BMD。因此，本病例，应用标准方法来实现量化是不可能的。

病例 2

女性，56 岁，3 个月前曾行心肺联合移植，此前曾应用糖皮质激素数年。

[检查]

X 线平片：腰椎侧位、骨盆正位。双能 X 线吸骨密度测量 (DXA)：腰椎后前位 (L₁-L₄)、左侧近端股骨。

[表现]

脊椎：下胸段椎体 (L₁₁-L₁₂) 楔形变；所有椎体骨小梁结构显著减少，骨皮质变薄。此二者符合骨质疏松症表现 (Saville, 1967 年, Grampp 等, 1997 年) (图 15-5)。

骨盆：髋关节中度退变、关节间隙变窄及中度关节面硬化，近端股骨骨小梁结构减少，相当于 Singh 指数分级Ⅲ级 (图 15-6)。

DXA：腰椎平均骨密度是 0.508 g/cm²，相当于 T 值 - 4.9、Z 值 - 3.73 (图 15-7)。

左股骨颈骨密度平均为 0.543 g/cm²，相当于 T 值 - 3.52、Z 值 - 2.13 (图 15-8)。



图 15-5 腰椎侧位



图 15-6 骨盆前后位

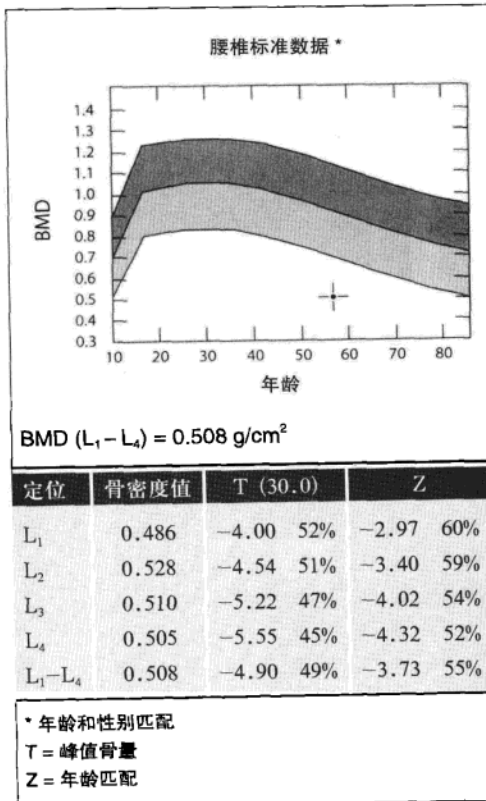


图 15-7 腰椎 DXA 测量

BMD (Neck[L]) = 0.543 g/cm²

定位	骨密度值	T	Z
股骨颈	0.543	-3.52 61% (22.0)	-2.13 72%
股骨粗隆	0.481	-2.68 67% (30.0)	-1.85 74%
股骨转子 间	0.786	-2.58 68% (29.0)	-1.78 76%
全部	0.632	-2.86 65% (28.0)	-1.99 73%
Ward角	0.538	-2.34 68% (20.0)	-0.21 96%

T = 峰值骨量
Z = 年龄匹配

图 15-8 股骨颈 DXA 测量

[诊断]

X 线平片显示下段胸椎显著骨质疏松伴椎体变形、腰椎骨质疏松。据 WHO 定义，腰椎与左侧股骨颈骨密度已达骨质疏松症诊断范围。就该患者年龄而言，此二值均在正常范围以内。

病例 3

女性，61岁，可疑骨质疏松症。

[检查]

X线平片：腰椎正侧位、骨盆正位。DXA：腰椎（L₁-L₄）后前位、左侧近端股骨。

[表现]

脊椎：正位见L₃/L₄间侧方移位约1cm（图15-9）。L₃-S₁椎间隙轻度变窄。并可见腰椎增生，L₃/L₄可见明显终板硬化、L₃硬化，类半球型骨质增生（图15-10）。

骨盆：骨盆正位未见异常（图15-11）。

DXA：因L₃/L₄侧方移位及硬化，此二椎体在DXA测量分析时要除外。L₁-L₂平均骨密度为0.669 g/cm²，T值为-2.82、Z值为-1.40（图15-12）。股骨颈骨密度为0.647 g/cm²，T值-2.47、Z值为-0.76（图15-13）。



图 15-9 腰椎正位



图 15-10 腰椎侧位



图 15-11 骨盆正位



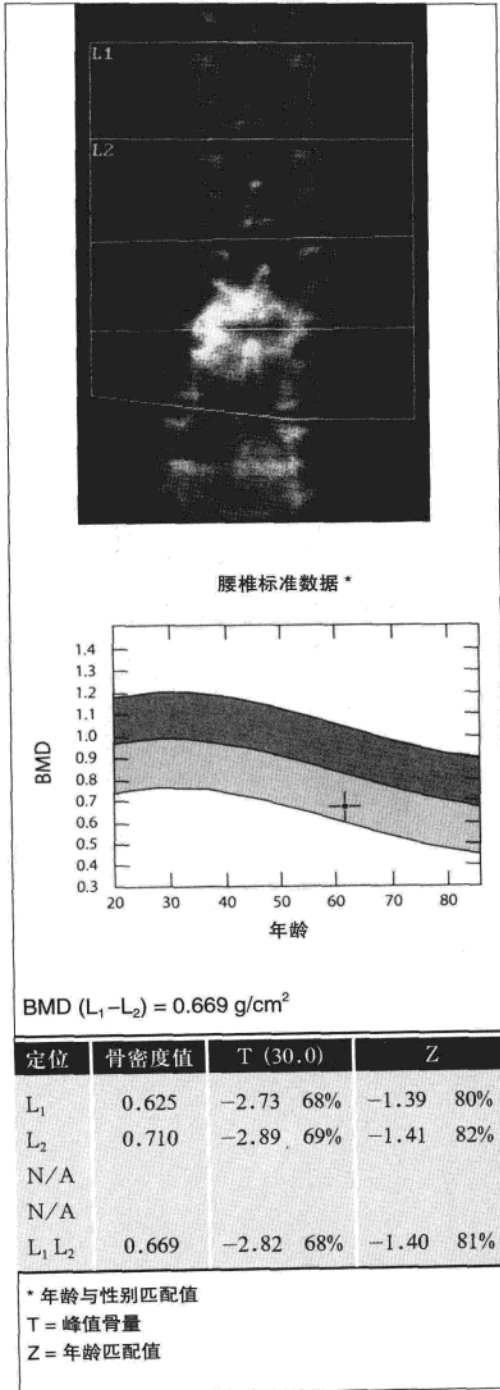


图 15-12 腰椎 DXA 测量

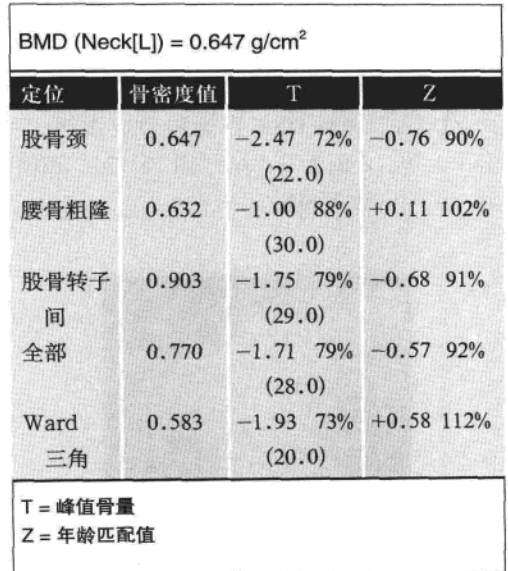


图 15-13 股骨颈 DXA 测量

[诊断]

腰椎 DXA 数据符合骨质疏松症标准。因 L₃/L₄ 侧方移位及 L₃ 半球型骨质增生，相应椎体在 DXA 测量分析时必须除外。据 WHO 定义，左侧股骨颈骨密度值可以诊断低骨量。但年龄调整值结果表明，两项数据均在正常范围。

病例 4

男性，42 岁，既往 1 年前曾行双肺移植，有大剂量激素治疗史，1 年前曾行淋巴系统造影术。

[检查]

X 线平片：腰椎及下部胸椎正侧位、骨盆正位。DXA：腰椎 (L₁-L₄) 后前位、左侧近端股骨。

[表现]

脊椎：侧位见腰椎前凸减小，椎体形态、

高度正常，但骨小梁结构明显减少（图 15-14）。1 年前行淋巴系统造影术后，现仍可见左侧造影剂残留影（图 15-15）。

骨盆：骨盆片可见残余造影剂影，与右侧近端股骨重叠（图 15-16）。

DXA：腰椎 DXA 因为残余造影剂的存在而不能用于。其骨密度值为 0.894 g/cm^2 ，T 值为 -1.79 、Z 值为 -1.64 （图 15-17）。左侧近端股骨骨密度为 0.044 g/cm^2 ，T 值 -4.9 、Z 值为 -4.04 （图 15-18）。



图 15-14 腰椎侧位

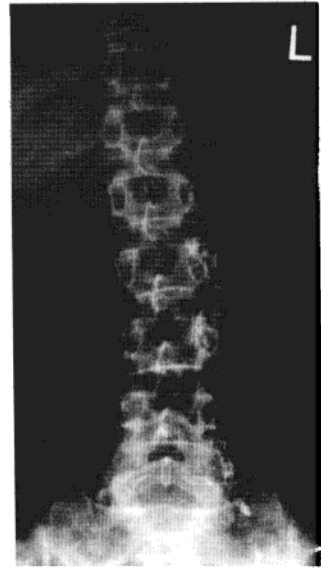


图 15-15 腰椎正位



图 15-16 骨盆正位

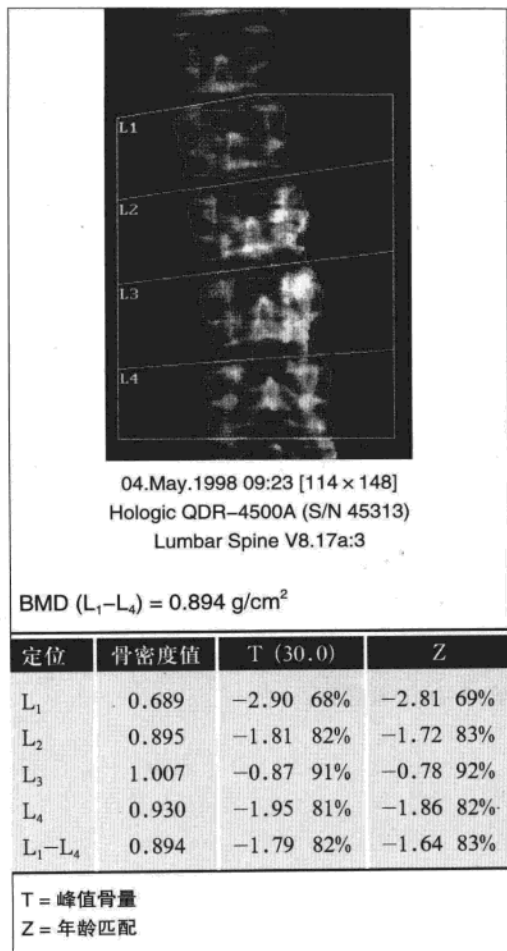


图 15-17 腰椎 DXA 测量

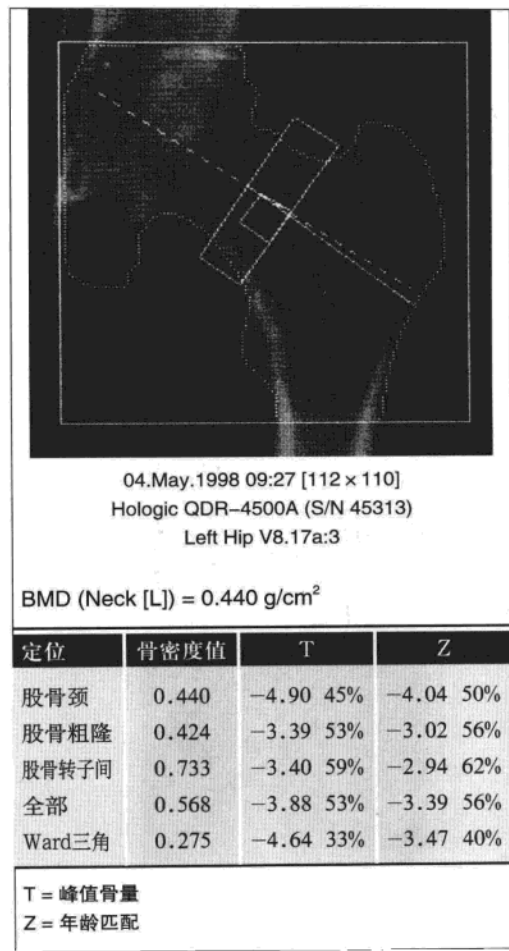


图 15-18 股骨近端 DXA 测量

[诊断]

左侧股骨颈骨密度值在骨质疏松症诊断范围，进行年龄调整后的数据亦低于正常。腰椎 DXA 数据则因重叠有残余造影剂而不能测。

病例 5

男性，52 岁，既往脂泻病史。

[检查]

X 线平片：腰椎侧位、骨盆正位。DXA：腰椎 (L₁-L₄) 后前位、左侧近端股骨。

[表现]

脊椎：侧位显示 T₁₂ 椎体楔形变，前缘高度减低约 30% (图 15-19)，骨小梁结构明显减少，呈条柱样。皮质厚度变薄。

骨盆：见皮质厚度正常，中到重度骨小梁结构减少 (Singh III - IV) (图 15-20)。

DXA：腰椎 (L₁-L₄) (图 15-21) 骨密度为 0.697 g/cm²，T 值为 -3.59、Z 值为 -3.18。股骨 (颈) 兴趣区骨密度为 0.717 g/cm²，T 值 -2.38、Z 值为 -1.14 (图 15-22)。

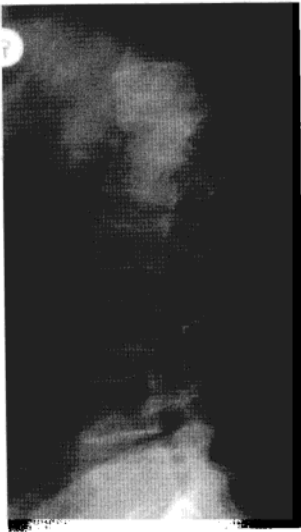


图 15-19 腰椎侧位



图 15-20 骨盆正位

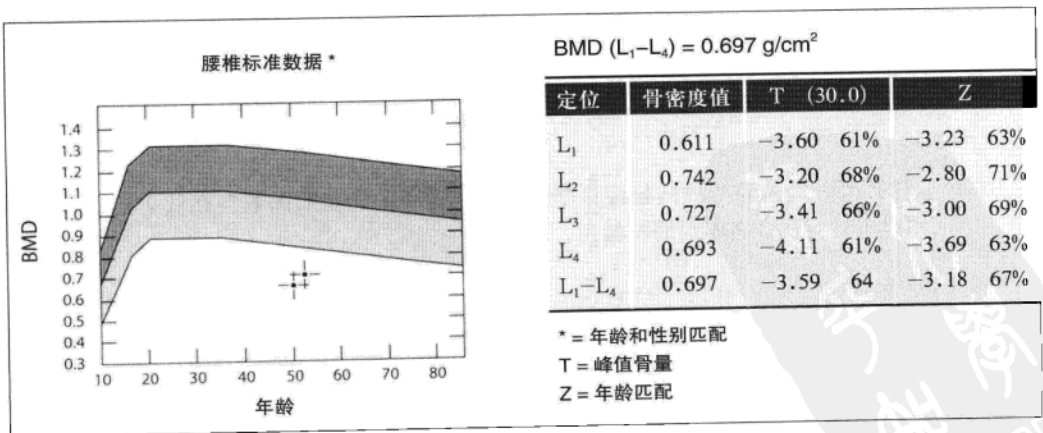


图 15-21 腰椎 DXA 测量

BMD (Neck[L]) = 0.717 g/cm ²				
定位	骨密度值	T (20.0)	Z	
股骨颈	0.717	-2.38 73%	-1.14	85%
股骨粗隆	0.590	-1.88 74%	-1.35	80%
股骨转子间	0.865	-2.52 70%	-1.86	76%
全部	0.758	-2.41 71%	-1.71	77%
Ward三角	0.383	-3.82 45%	-2.13	59%

T = 峰值骨量
Z = 年龄匹配

图 15-22 左股骨颈 DXA 测量

[表现]

脊椎：未见椎体骨折或变形，但是骨小梁结构明显减少（图 15-23）。腰骶椎轻度骨增生，且 L₅-S₁ 椎间隙变窄伴中度皮质下硬化。

骨盆：见皮质厚度正常，但双侧近端股骨骨小梁结构减少（Singh III）（图 15-24）。

DXA：腰椎（图 15-25）骨密度为 0.696 g/cm²，T 值为 -3.19、Z 值为 -2.48。股骨颈（图 15-26）骨密度为 0.569 g/cm²，T 值 -3.26、Z 值为 -2.3。

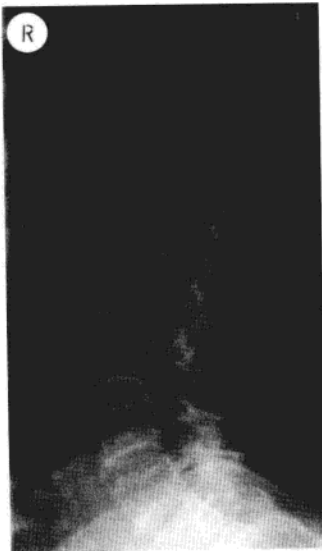


图 15-23 腰椎侧位



图 15-24 骨盆正位

[诊断]

显著骨质疏松症，腰椎结果在骨质疏松症范围（WHO）且年龄调整后亦低于正常。股骨颈结果在低骨量范围，年龄调整数据显轻度减少。

病例 6

女性，49 岁，疑似绝经后骨质疏松症。

[检查]

X 线平片：腰椎侧位、骨盆正位。DXA：腰椎（L₁-L₄）后前位、左侧近端股骨（颈）。

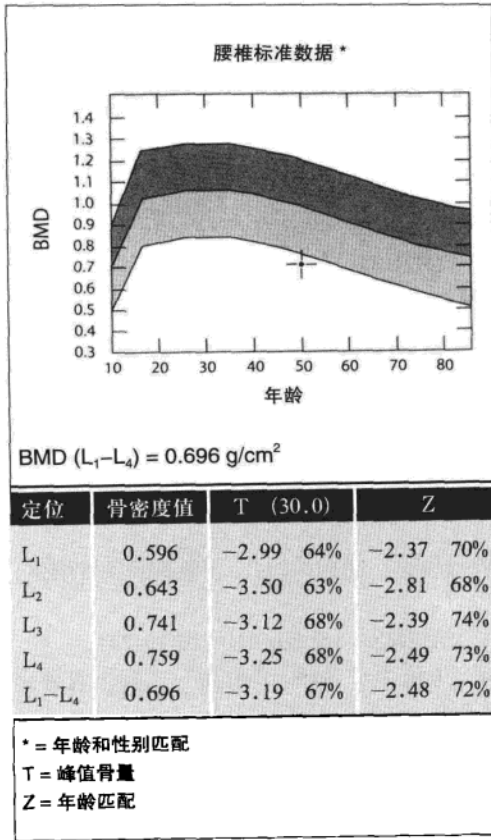


图 15-25 腰椎 DXA 测量

病例 7

男性，50 岁，骨质疏松症。

[检查]

X 线平片：腰椎侧位、骨盆正位。DXA：腰椎 (L₁-L₄) 后前位、左侧近端股骨。

[表现]

脊椎：脊柱生理弯曲减少，L₁ 椎体高度下降约 35%。骨皮质变薄，骨小梁呈柱状，符合 Saville 分级中第 2 级 (Saville, 1967 年) (图 15-27)。

骨盆：未见明显髌关节退变征象，骨小梁中到重度减少 (Singh III - IV) (图 15-28)。

DXA：腰椎骨密度为 0.775 g/cm²，T 值为 -2.47、Z 值为 -1.38 (图 15-29)。股骨颈骨密度为 0.723 g/cm²，T 值为 -1.72、Z 值为 -0.73 (图 15-30)。

BMD (Neck[L]) = 0.569 g/cm²

定位	骨密度值	T	Z
股骨颈	0.569	-3.26 64% (22.0)	-2.30 71%
股骨粗隆	0.582	-1.56 81% (30.0)	-1.06 86%
股骨转子间	0.989	-1.13 86% (29.0)	-0.66 91%
全部	0.788	-1.56 81% (28.0)	-1.03 86%
Ward三角	0.489	-2.79 61% (20.0)	-1.17 79%

T = 峰值骨量
Z = 年龄匹配

图 15-26 股骨颈 DXA 测量

[诊断]

腰椎及股骨颈影像学表现符合骨量减少 / 骨质疏松症表现。按 WHO 定义，此两部位 DXA 值均在骨质疏松症定义范围，年龄调整后数据亦低于正常。



图 15-27 腰椎侧位

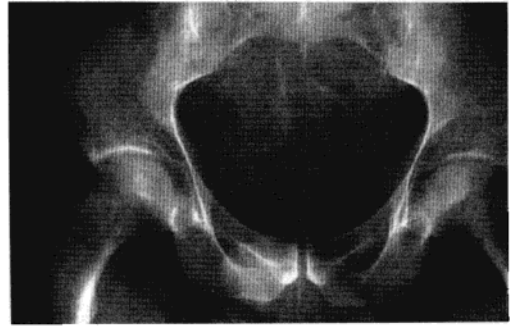


图 15-28 骨盆正位

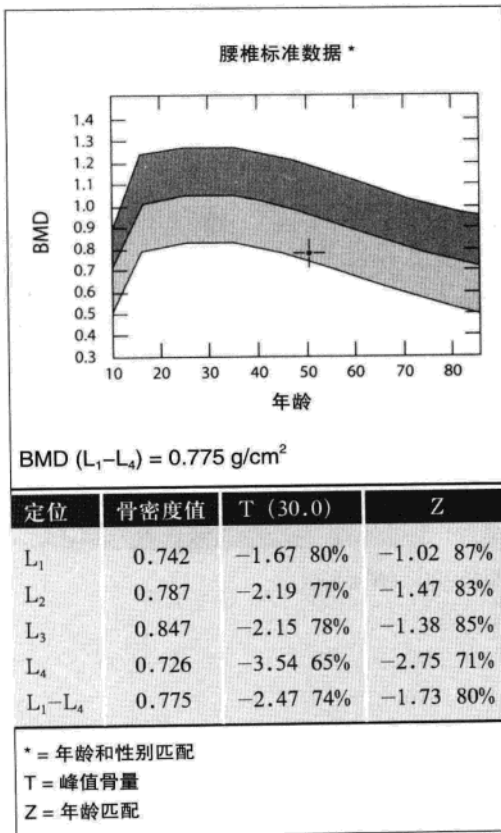


图 15-29 腰椎 DXA 测量

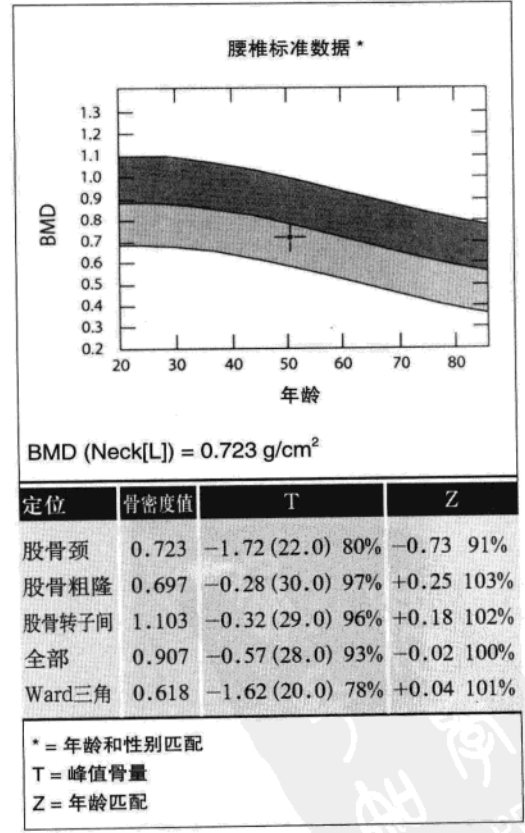


图 15-30 股骨颈 DXA 测量

[诊断]

据 WHO 标准, 腰椎骨密度处于骨量减少与骨质疏松症交界处, 股骨颈骨密度在低骨量范围之内, 据骨密度与 X 线平片, 可诊为骨质疏松症。

病例 8

女性, 46 岁, 已知患有 Wilson 病, 疑似骨质疏松症。

[检查]

X 线平片: 胸椎、腰椎 (后前位、侧位)、骨盆正位。DXA: 腰椎 (L_1-L_4) 后前位、左侧近端股骨。

[表现]

脊椎: 胸腰椎高度及外形在正常范围, 但存在骨松质密度减少 (图 15-31)。椎体皮质变薄, L_1 与 L_4 皮质改变尤为明显。

骨盆: 双侧髋关节承重轴向正常, 骨盆与近端股骨皮质厚度在正常范围, 但双侧股骨骨小梁结构显著减少 (Singh II) (图 15-32)。

DXA: 腰椎平均骨密度为 0.739 g/cm^2 , T 值为 -2.8 、Z 值为 -2.29 (图 15-33)。左侧股骨颈骨密度为 0.678 g/cm^2 , T 值 -2.17 、Z 值为 -1.41 (图 15-34)。



图 15-31 腰椎侧位



图 15-32 骨盆正位

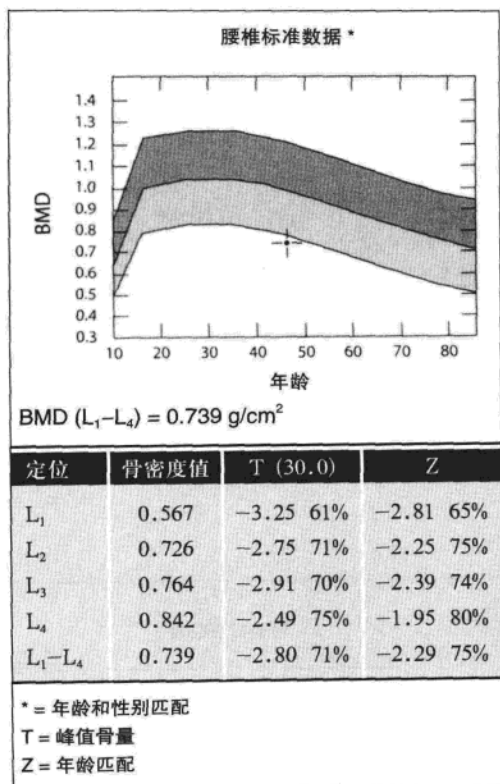


图 15-33 腰椎 DXA 测量

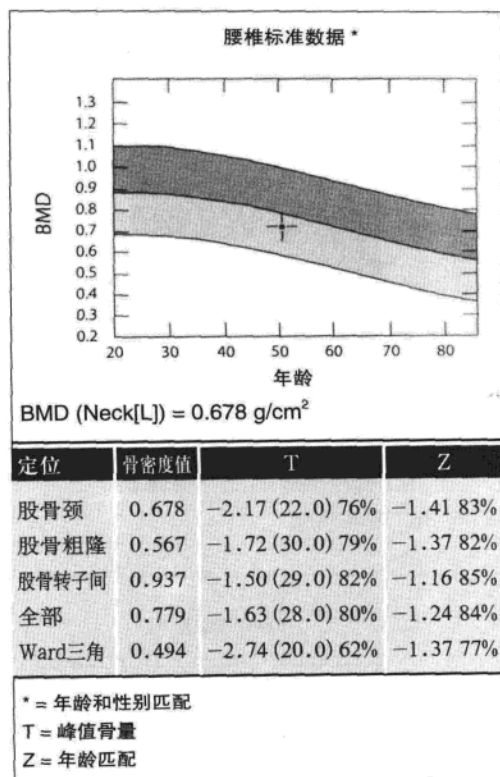


图 15-34 股骨颈 DXA 测量

[诊断]

据 WHO 标准, 腰椎兴趣区骨密度在骨质疏松症范围, 左侧股骨颈骨密度在低骨量范围。腰椎数据低于年龄调整后的正常范围, 股骨颈数据处于正常下限。

病例 9

女性, 25 岁, 系统性红斑狼疮病史。

[检查]

X 线平片: 腰椎侧位、骨盆正位。DXA: 腰椎 (L₁-L₄) 后前位、左侧近端股骨。

[表现]

脊椎、骨盆: 腰椎与骨盆平片未见明显异常, 骨皮质与骨小梁未见异常 (图 15-35 和图 15-36)。

DXA: 腰椎骨密度为 1.040 g/cm², T 值为 -0.06、Z 值为 0 (图 15-37)。股骨颈骨密度为 0.923 g/cm², T 值 0.28、Z 值为 0.29 (图 15-38)。



图 15-35 腰椎侧位

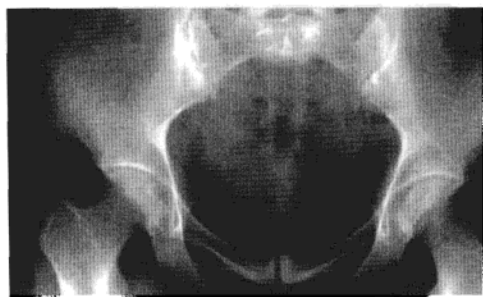


图 15-36 骨盆正位

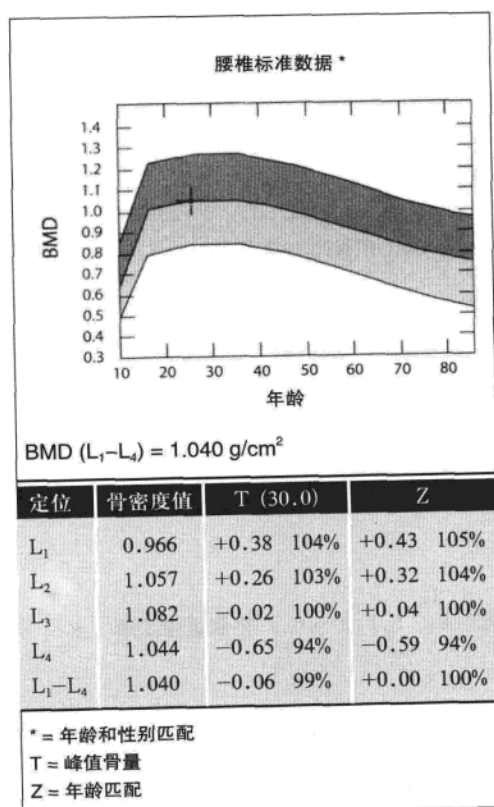


图 15-37 腰椎 DXA 测量

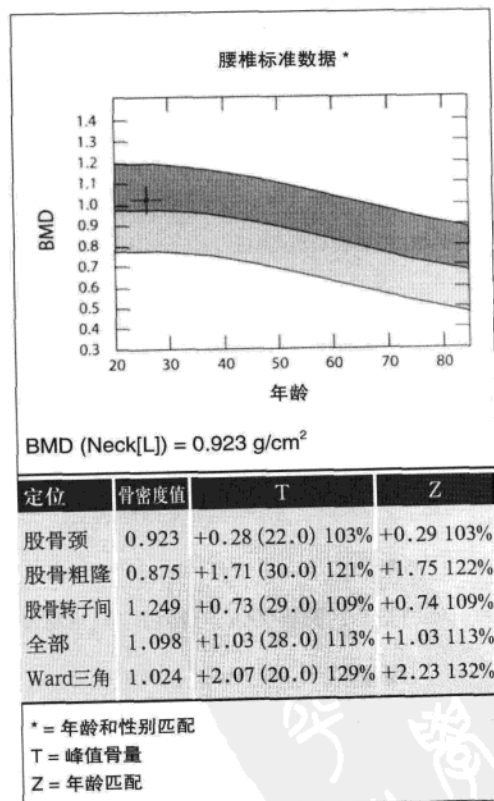


图 15-38 股骨颈 DXA 测量

[诊断]

腰椎与骨盆平片未见异常，两者骨密度测量值在正常范围。

病例 10

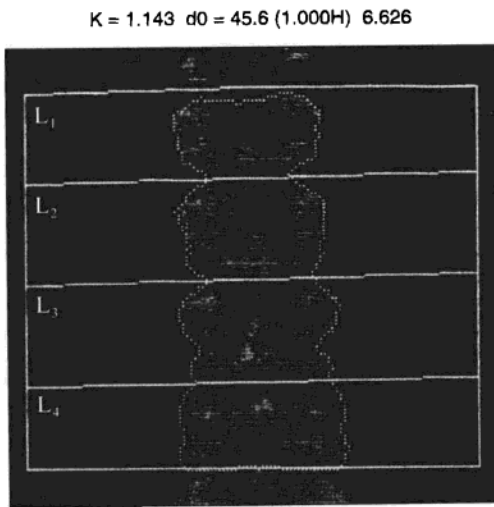
女性，13 岁，身高 147 cm，体重 48 kg，有胚胎型骨骼肌肉瘤病史，8 个月前行手术治疗，术后行放疗和化疗。

[检查]

DXA：腰椎（L₁-L₄）后前位（图 15-39）。

[表现]

DXA：腰椎平均骨密度为 0.613 g/cm²，T 值为 -3.95、Z 值为 -2.55（图 15-40）。



09.Aug.1999 08:04 [116 x 103]
 Holgic QDR-4500A (S/N 45313)
 Lumbar Spine V8.17a:3

图 15-39 腰椎正位

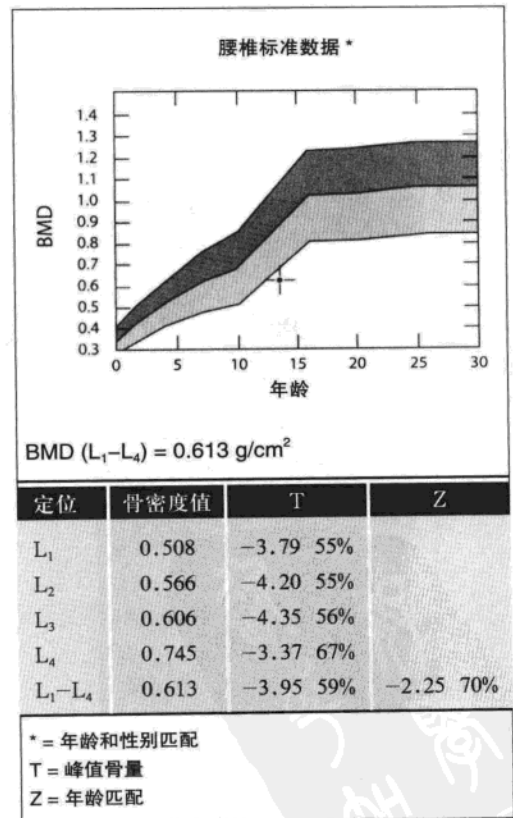


图 15-40 腰椎 DXA 测量

[诊断]

因为成年前尚未达到峰值骨量，故此参数中可评估新生儿至成人骨量情况的只有 Z 值。Z 值是 - 2.55，低于年龄调整后的正常骨量。

病例 11

女性，63 岁，已知患有皮炎，疑似骨质疏松症。

[检查]

X 线平片：胸椎、腰椎（后前位、侧位）、骨盆正位。DXA：腰椎（L₁-L₄）后前位、左侧近端股骨。

[表现]

腰椎：10 天前曾行钡剂灌肠，现仍可见肠管内有残留钡剂（图 15-41）。腰椎侧位中骨结构未见明显异常，L₅ 相对 S₁ 向前滑脱（1 度）。

骨盆：骨盆结构投影与直肠内钡剂影重叠（图 15-42），双侧髋关节与骶髂关节具轻度关节病，皮质下可见硬化增加。

DXA：因残留钡剂的干扰，腰椎 DXA 不能用于分析（图 15-43）。左侧近端股骨（颈）处无造影剂重叠，骨密度为 0.793 g/cm²，T 值为 - 1.02、Z 值为 0.81（图 15-44）。



图 15-41 腰椎侧位（钡剂残留）

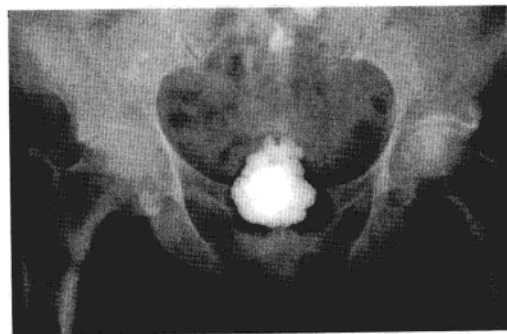


图 15-42 骨盆正位（钡剂残留）



图 15-43 腰椎正位

[诊断]

股骨颈兴趣区骨密度值介于正常与低骨量之间，年龄调整后数据在正常范围。因为肠管内残余造影剂与骨结构重叠，故此腰椎 DXA 数据不能用。

病例 12

女性，81 岁，后背痛，疑似骨质疏松症。

[检查]

X 线平片：腰椎侧位。DXA：腰椎（L₁-L₄）后前位。

[表现]

脊柱：腰椎平片见 L₁ 椎体内明显硬化、高度明显减小（图 15-45 至图 15-46）（DXA，后前位）。T₁₂-L₁ 与 L₁-L₂ 椎间隙变窄，椎小关节强硬。腰椎棘突软骨下硬化明显增加（Baastrup 病）。

DXA：L₁ 骨密度 T 值为 + 1.2、Z 值为 + 3.61，由于患有 Paget 病造成异常骨密度情况（图 15-47）。其他椎体骨密度介于 0.843 g/cm² ~ 0.950 g/cm²，T 值介于 - 1.15 ~ - 2.48、Z 值介于 0.42 ~ 1.6。

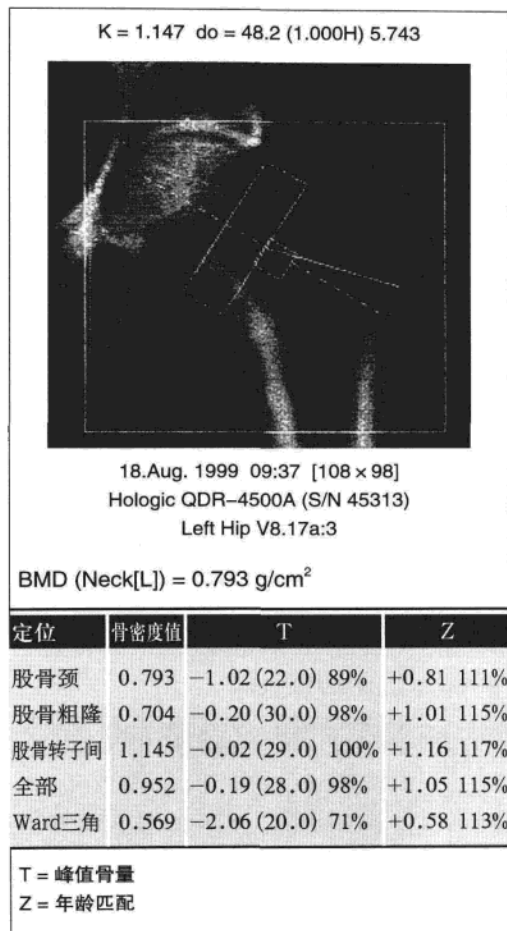


图 15-44 股骨颈 DXA 测量



图 15-45 腰椎侧位

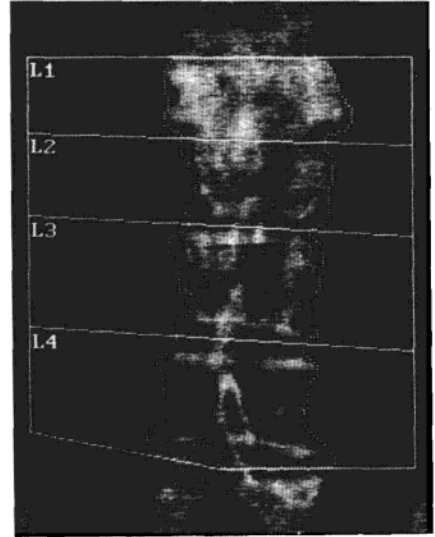


图 15-46 腰椎正位

BMD (L ₁ -L ₄) = 0.933 g/cm ²				
定位	骨密度值	T (30.0)	Z	
L ₁	1.058	+1.21 114%	+3.61	160%
L ₂	0.902	-1.15 88%	+1.53	123%
L ₃	0.950	-1.22 88%	+1.60	123%
L ₄	0.843	-2.48 76%	+0.42	106%
L ₁ -L ₄	0.933	-1.03 89%	+1.69	125%

T = 峰值骨量
Z = 年龄匹配

图 15-47 腰椎 DXA 测量

[诊断]

L₁ 椎体患 Paget 病，其他椎体 T 值介于 -2.48 ~ -1.15，依据 WHO 定义，此数据在低骨量定义范围，但是高于年龄调整后的正常数据（必须除外 L₁）。

病例 13

男性，28 岁，患风湿性关节炎 4 年，有应用小剂量皮质激素治疗史。

[检查]

DXA：腰椎 (L₁-L₄) 后前位 (图 15-48)、左侧近端股骨 (图 15-49)、双侧桡骨 (图 15-50 和图 15-51)。

[表现]

DXA：腰椎平均骨密度为 1.251 g/cm²，T 值为 1.64、Z 值为 1.46，左侧股骨颈平均骨密度为 1.093 g/cm²，T 值 1.04、Z 值为 1.36；左侧桡骨最末端骨密度为 0.493 g/cm²，T 值 -0.29、Z 值为 -0.2；右侧桡骨最远端骨密度为 0.507 g/cm²，T 值 -0.04、Z 值为 0.05。

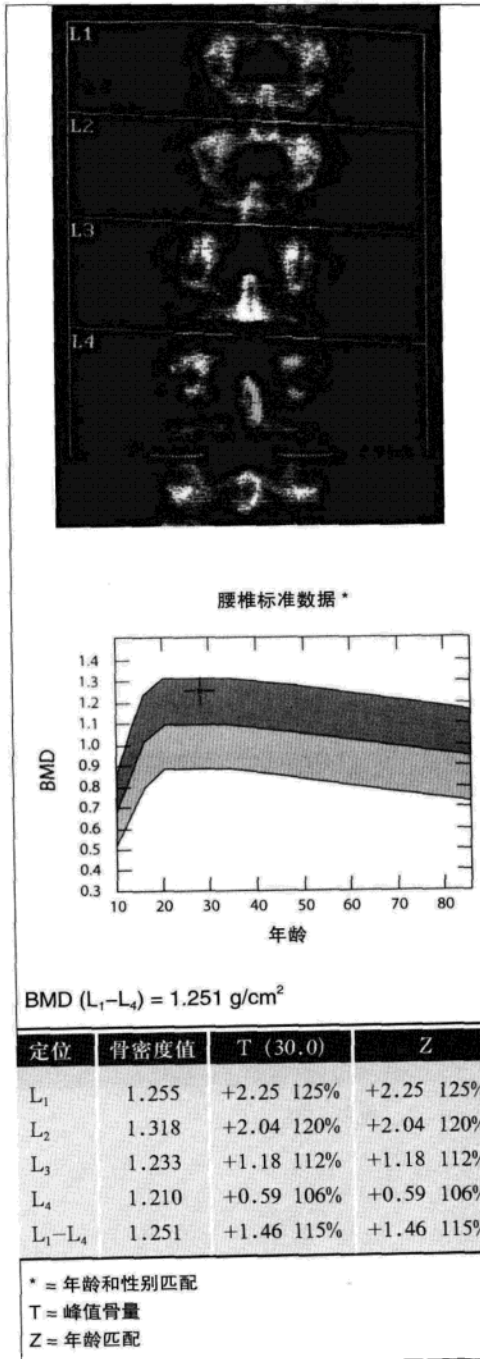


图 15-48 腰椎正位 DXA 测量

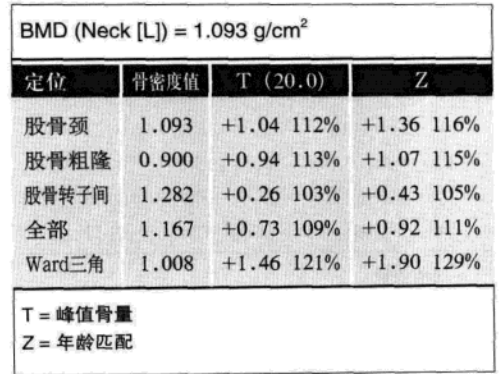


图 15-49 左侧股骨颈 DXA 测量

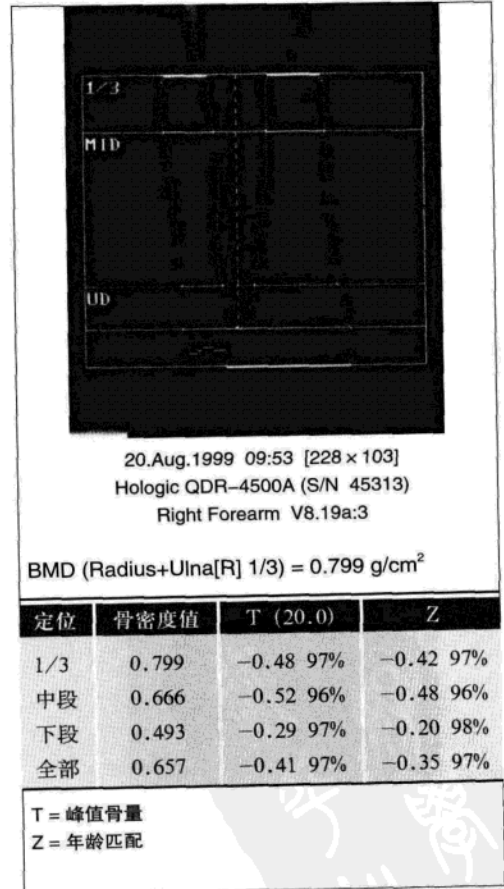


图 15-50 右侧桡骨 DXA 测量

BMD (Radius+Ulna[R] 1/3) = 0.807 g/cm ²				
定位	骨密度值	T (20.0)	Z	
1/3	0.807	-0.34 98%	-0.28	98%
中段	0.658	-0.68 95%	-0.64	95%
下段	0.507	-0.04 100%	+0.05	101%
全部	0.658	-0.40 97%	-0.34	97%

T = 峰值骨量
Z = 年龄匹配

图 15-51 左侧桡骨 DXA 测量

[表现]

脊椎：椎体高度与形状未见明显改变，但是骨小梁结构严重减少，骨皮质厚度严重变薄 (图 15-52)。

骨盆：髋关节未见明显异常，股骨颈中度骨量丢失 (Singh III) (图 15-53)。

DXA：腰椎骨密度为 0.664 g/cm²，T 值为 - 4.55、Z 值为 - 3.21 (图 15-54)。股骨颈骨密度为 0.440 g/cm²，T 值 - 4.55、Z 值为 - 4.03 (图 15-55)。

[诊断]

所有兴趣区骨密度轻到中度，高于年龄调整后数据。据 WHO 定义，所有部位测量值均在正常范围。

病例 14

女性，41 岁，子宫与卵巢均已切除。

[检查]

X 线平片：腰椎侧位、骨盆正位。DXA：腰椎 (L₁-L₄) 后前位、左侧近端股骨。



图 15-52 腰椎侧位



图 15-53 骨盆正位

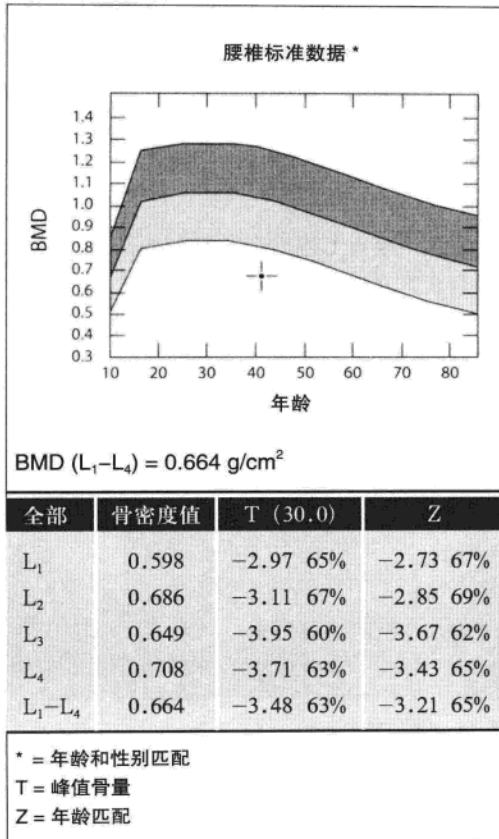


图 15-54 腰椎 DXA 测量

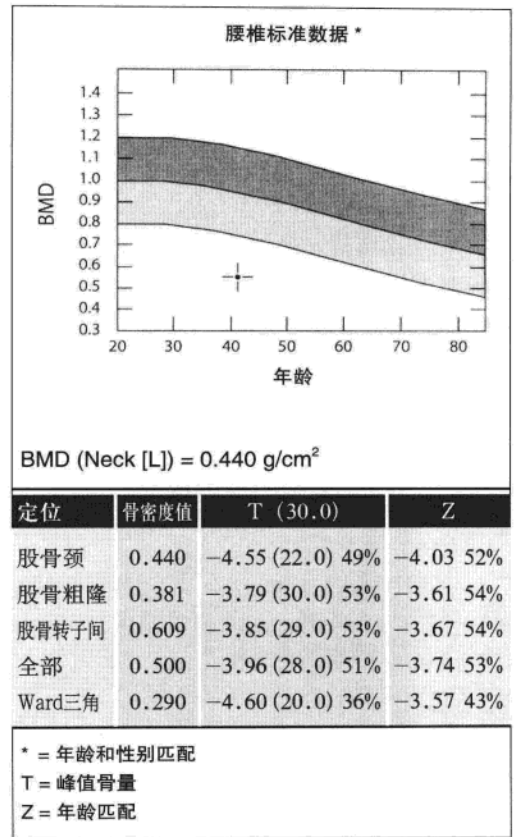


图 15-55 股骨颈 DXA 测量

[诊断]

X 线平片见骨结构丢失, 但未见骨折, 支持低骨量 / 骨质疏松症的诊断。依据 WHO 定义, 腰椎与股骨颈骨密度数据在骨质疏松症范围, 并低于正常的年龄调整后数据。

病例 15

女性, 58 岁, 绝经后骨质疏松病、多椎体骨折。

[检查]

X 线平片: 腰椎侧位、骨盆正位。DXA: 腰椎 (L₁-L₄) 后前位、左侧近端股骨。

[表现]

脊椎: 平片可见多椎体骨折 (T₁₂、L₁、L₂、L₄) (图 15-56), 并有中度腰椎小关节强硬。骨小梁结构严重减少、骨皮质厚度变薄, 腰椎棘突软骨下硬化明显增加 (Baastrup 病)。并可见中度大动脉退变性钙化。

骨盆：双侧股骨颈骨小梁结构中度减少 (Singh III) (图 15-57)。骶髂关节退行性变，可见关节面下硬化、椎体骨质增生。

DXA：腰椎因存在多椎体骨折、动脉钙化、椎关节强硬，所得数据会比正常增加，不能用于评估骨密度 (图 15-58)。股骨颈骨密度为 0.556 g/cm^2 ，T 值为 -3.38 、Z 值为 -1.84 (图 15-59)。

[诊断]

骨小梁结构与多椎体骨折可诊断为严重骨质疏松症。因为上述提到的不同部位的钙化重叠腰椎 DXA 不可用。依据 WHO 标准，左侧股骨颈骨密度在骨质疏松症诊断范围，年龄调整后数据位于正常下限。



图 15-56 腰椎侧位



图 15-57 骨盆正位

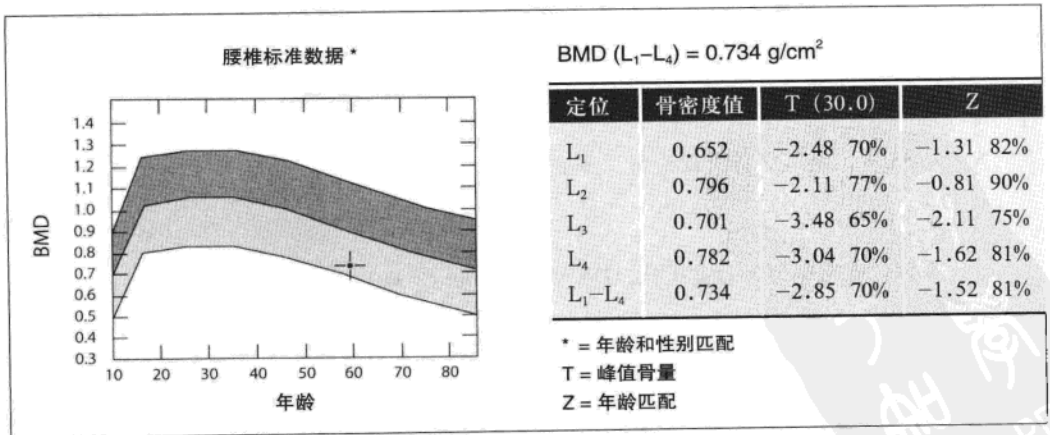


图 15-58 腰椎 DXA 测量

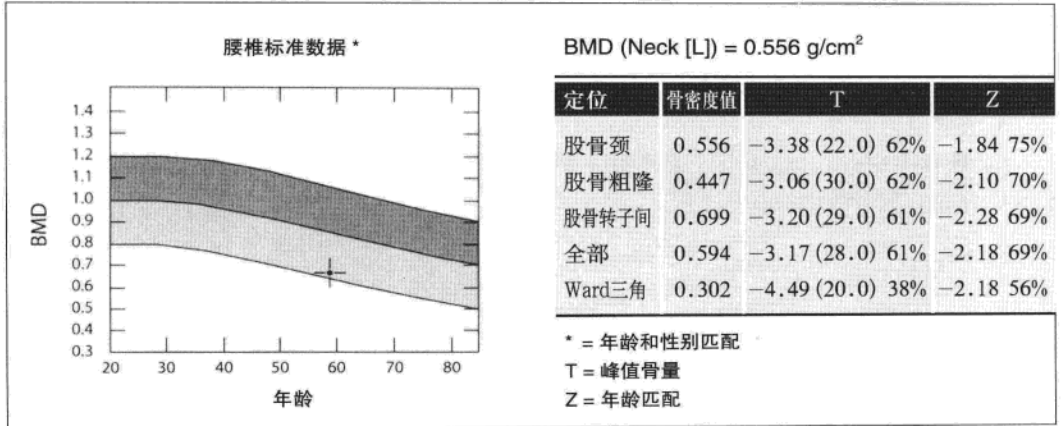


图 15-59 股骨颈 DXA 测量

病例 16

男性，56 岁，肩关节韧带病变，X 线平片可见骨质疏松症征象。

[检查]

X 线平片：腰椎侧位、骨盆正位。DXA：腰椎 (L₁-L₄) 后前位、左侧近端股骨 (颈)。

[表现]

脊椎：腰椎骨小梁结构减少，小梁结构呈柱状，轻度椎关节僵硬 (图 15-60)。

骨盆：骨皮质正常，股骨颈骨小梁结构减少 (Singh III - VI) (图 15-61)。



图 15-60 腰椎侧位



图 15-61 骨盆正位

DXA: 腰椎骨密度为 0.695 g/cm^2 , T 值为 -3.6 、Z 值为 -3.0 (图 15-62)。股骨颈骨密度为 0.653 g/cm^2 , T 值 -2.97 、Z 值为 -1.54 (图 15-63)。

[诊断]

依据 WHO 标准, 这两个区域的测量数据在骨质疏松症范围。年龄调整后数据, 腰椎的低于正常值, 股骨颈的在正常下限。

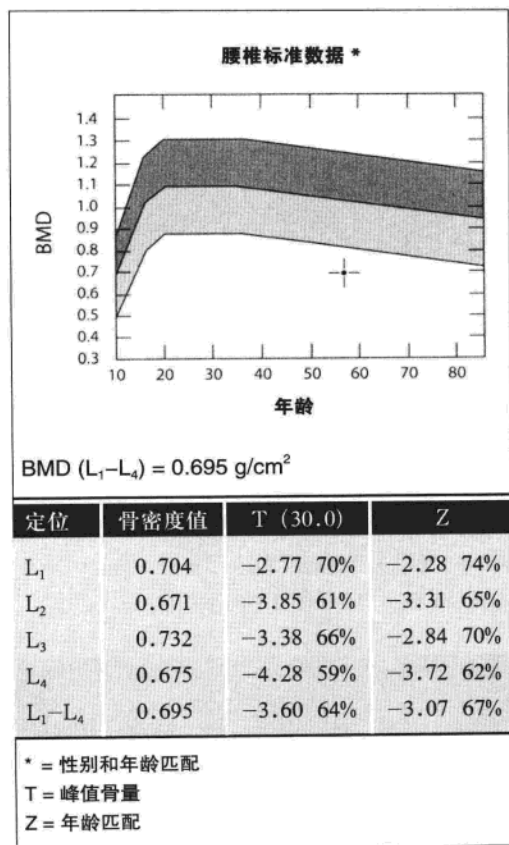


图 15-62 腰椎 DXA 测量

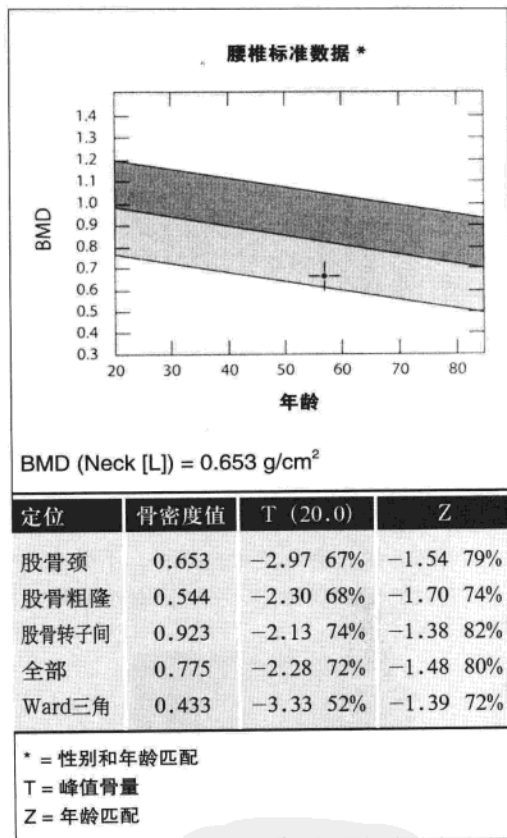


图 15-63 股骨颈 DXA 测量

病例 17

男性, 55 岁, 疑似骨质疏松症。

[检查]

X 线平片: 腰椎侧位、骨盆正位。DXA: 腰椎 (L_1-L_4) 后前位、左侧近端股骨。

[表现]

脊椎：腰椎骨小梁轻度减少，形态呈柱状，并可见中度椎关节强硬（图 15-64）。

骨盆：见皮质边界正常，右侧髋关节轻度退变。近端股骨骨小梁结构中度减少（Singh III）（图 15-65）。

DXA：腰椎骨密度为 0.871 g/cm^2 ，T 值为 -2.0 、Z 值为 -1.51 （图 15-66）。左侧股骨颈骨密度为 0.762 g/cm^2 ，T 值 -1.97 、Z 值为 -0.6 （图 15-67）。



图 15-64 腰椎侧位



图 15-65 骨盆正位

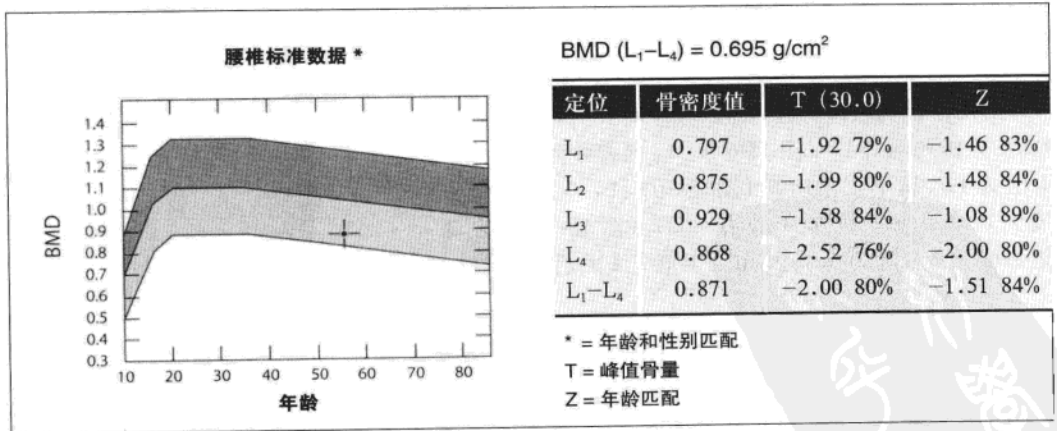


图 15-66 腰椎 DXA 测量

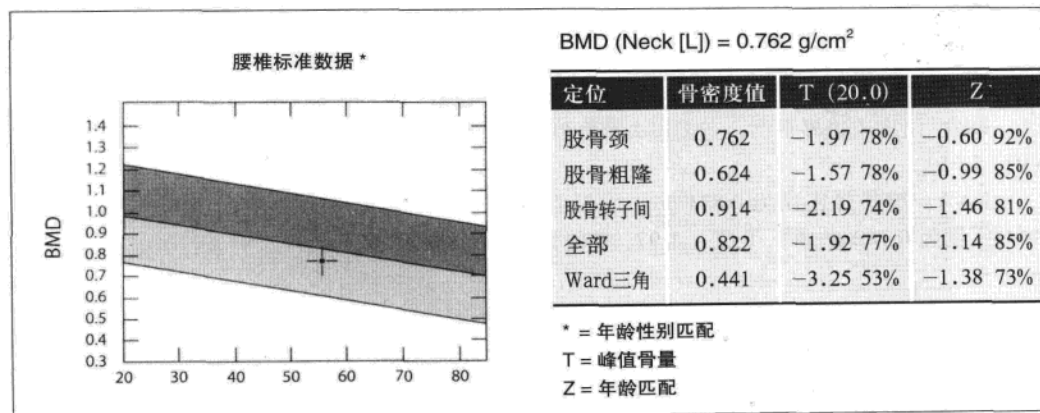


图 15-67 股骨颈 DXA 测量

[诊断]

腰椎与骨盆 X 线平片所见符合骨质疏松症表现。两个区域的 DXA 数据符合低骨量的诊断，年龄调整后数据在正常范围。

病例 18

男性，39 岁，曾因心肌炎行心脏移植，3 年以来一直应用皮质激素与免疫抑制药治疗。

[检查]

X 线平片：腰椎正位。DXA：腰椎 (L₁-L₄) 后前位、左侧近端股骨。

[表现]

脊椎：正位 L₁、L₂ 椎旁可见起搏器 (图 15-68)。

DXA：因为软件将起搏器区域计入了 L₂ 测量，因此 DXA 分析要除外 L₂ (图 15-69)。L₁ 也要除外，因为其 T 值为 1.7，属不正常增高 (图 15-70)。L₃-L₄ 平均骨密度为 0.83 g/cm²，相应 T 值为 -2.7 (图 15-70)。左侧近端股骨骨密度为 0.67 g/cm²、T 值 -1.9 (图 15-71)。

[诊断]

左髋 BMD 数据符合低骨量范围，腰椎数据符合骨质疏松症范围。

诊断结果是骨质疏松症伴高骨折危险。L₁-L₂ 附近起搏器使所得 BMD 数据高于实际，故此分析要除外 L₁、L₂。L₃、L₄ 数据足以获得本病例的正确诊断。

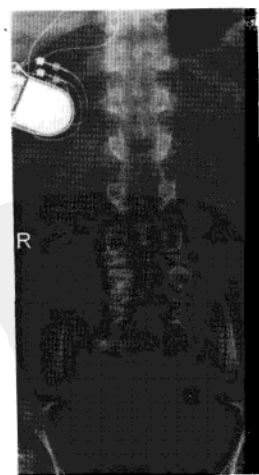


图 15-68 脊柱 L₁、L₂ 椎旁起搏器

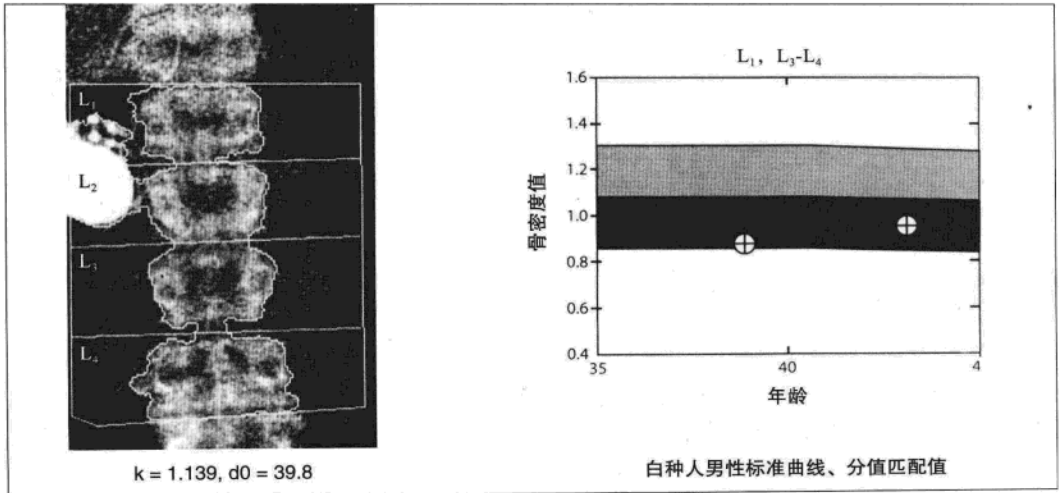


图 15-69 腰椎正位 DXA 测量 (L₁₂ 旁起搏器)

定位	面积 (cm ²)	骨量 (BMC) (g)	骨密度值 (BMD)(g/cm ²)	T 值	标准峰值 (PR)	Z 值	年龄匹配值 (AM)
L ₁	18.26	21.86	1.197	1.7	119	1.8	120
L ₂	19.89	39.47	1.985	8.1	181	8.2	184
L ₃	14.73	10.49	0.712	-3.6	65	-3.4	65
L ₄	18.53	17.11	0.923	-2.0	81	-1.9	82
总值	71.40	88.93	1.245	114	114	1.6	116

Total BMD CV 1.0%, ACF = 0.998, BCF = 0.965

定位	面积 (cm ²)	骨量 (BMC) (g)	骨密度值 (BMD)(g/cm ²)	T 值	标准峰值 (PR)	Z 值	年龄匹配值 (AM)
L ₃	14.73	10.49	0.712	-3.6	65	-3.4	65
L ₄	18.53	17.11	0.923	-2.0	81	-1.9	82
总值	33.26	27.60	0.830	-2.7	74	-2.5	75

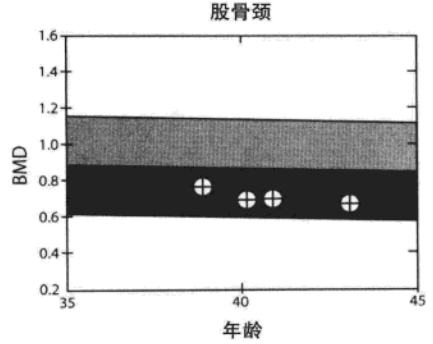
Total BMD CV 1.0%, ACF = 0.998, BCF = 0.965

骨折风险, 高; 分级, 骨质疏松

图 15-70 腰椎 DXA 分析表



k = 1.444. d0 = 45.3



白种人男性标准曲线、分值匹配值

定位	面积 (cm ²)	骨量 (BMC) (g)	骨密度值 (BMD)(g/cm ²)	T 值	标准峰值 (PR)	Z 值	年龄匹配值 (AM)
股骨颈	5.76	3.86	0.670	-1.9	72	-1.3	79
股骨粗隆	10.25	6.32	0.617	-1.3	79	-1.0	83
股骨转子间	26.69	29.16	1.093	-0.6	91	-0.5	93
全部	42.70	39.34	0.921	-0.7	89	-0.5	92
Ward三角	1.14	0.61	0.535	-1.8	68	-0.8	82

扫描日期	年龄	骨密度	T 值	与基线相较BMD值改变量	与预测值相较BMD值改变量
03.07.2006	43	0.670	-1.9	-12.2%	-3.9%
22.04.2004	40	0.697	-1.7	-8.6%	0.5%
30.07.2003	40	0.693	-1.7	-9.1%	-9.1%
24.04.2002	39	0.762	-1.2		

图 15-71 左侧股骨近端 DXA 测量值

病例 19

男性，48 岁，多椎体骨折病史，L₂ 已行椎体成形术。

[检查]

X 线平片：腰椎正侧位。DXA：腰椎 (L₁-L₄) 后前位与侧位、左侧近端股骨。

[表现]

DXA：L₂ 投影处可见骨水泥影 (图 15-72)，L₂ 的骨密度值增加，因此要除外 L₂。腰椎骨密度为 0.832 g/cm²，T 值为 -2.3 (图 15-73)。

X 线平片：见 L₂ 成形术后楔状椎体内所充骨水泥，L₁-L₄ 椎体骨折 (图 15-74 和图 15-75)。

左侧近端股骨骨密度为 0.832 g/cm²，T 值为 -1.0 (图 15-76，图 15-77)。

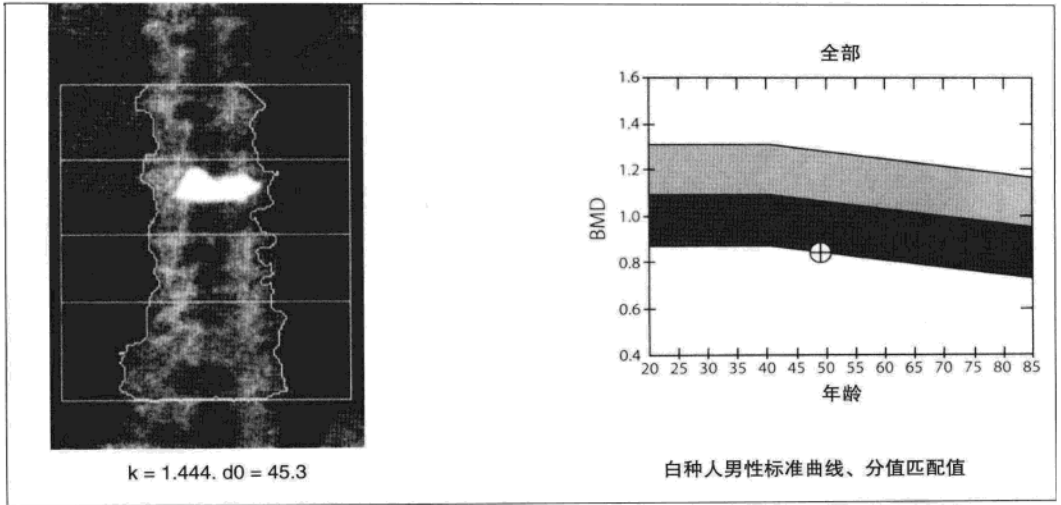


图 15-72 腰椎正位 DXA 测量 (L₂ 可见骨水泥影)

定位	面积 (cm ²)	骨量 (BMC) (g)	骨密度值 (BMC) (g)	T 值	标准峰值 (PR)	Z 值	年龄匹配值 (AM)
L ₁	13.07	10.97	0.840	-1.5	83	-1.2	86
L ₃	12.70	11.07	0.871	-2.1	79	-1.8	82
L ₄	23.61	19.07	0.808	-3.1	71	-2.7	73
总值	49.38	41.11	0.832	-2.3	76	-2.0	79

图 15-73 腰椎 DXA 测量值



图 15-74 腰椎侧位



图 15-75 腰椎正位

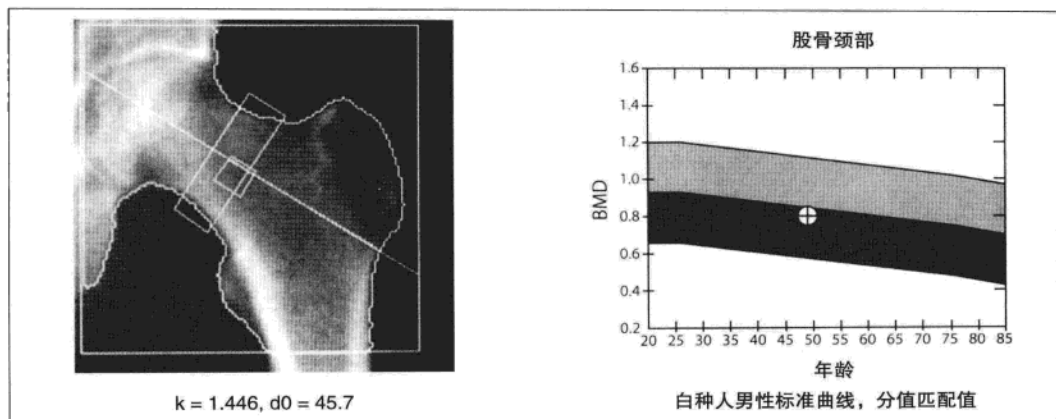


图 15-76 左股骨颈 DXA 测量

定位	面积 (cm ²)	骨量 (g)	骨密度值 (g/cm ²)	T 值	标准峰值 (PR)	Z 值	年龄匹配值 (AM)
股骨颈	5.54	4.43	0.799	-1.0	86	-0.2	96
股骨粗隆	17.23	12.39	0.719	-0.5	93	-0.2	97
股骨转子间	22.31	26.15	1.172	-0.1	98	0.1	101
全部	45.08	42.96	0.953	-0.5	92	-0.2	97
Ward 三角	1.15	0.74	0.644	-1.0	82	0.2	105

图 15-77 左股骨值 DXA 测量值

[诊断]

腰椎明显骨质疏松。由于椎体骨折，造成了 L₁、L₃、L₄ BMD 值升高的假象，因此不能根据腰椎 BMD 值作出诊断。左侧髋部骨质减少。

病例 20

男性，78 岁，15 年前曾因缺血性心肌病行心脏移植术。长期应用皮质激素及免疫抑制药治疗。

[检查]

X 线平片：腰椎正侧位。DXA：腰椎 (L₁ - L₄) 后前位、左侧近端股骨。

[表现]

X 线平片：见腰椎侧弯，L₂ - L₃ 严重骨软骨病，腹动脉钙化 (图 15-78 和图 15-79)。

DXA：L₂ - L₃ 因存在骨软骨病，使其密度增加，因此 BMD 测量时将之排除之外 (图 15-80)。L₁、L₄ 平均骨密度为 0.949 g/cm²，T 值为 -1.2 (图 15-81)。左侧近端股骨骨密度为 0.598 g/cm²，T 值 -2.4 (图 15-82 和图 15-83)。



图 15-78 腰椎正位



图 15-79 腰椎侧位



图 15-80 腰椎正位 DXA 测量

定位	面积 (cm ²)	骨量 (g)	骨密度值 (g/cm ²)	T 值	标准峰值 (PR)	Z 值	年龄匹配值 (AM)
L ₁	16.77	13.48	0.840	-1.9	80	-0.8	90
L ₄	20.07	21.49	1.070	-0.7	93	0.5	105
总值	36.85	34.97	0.949	-1.2	88	-0.1	98

图 15-81 腰椎 DXA 测量值

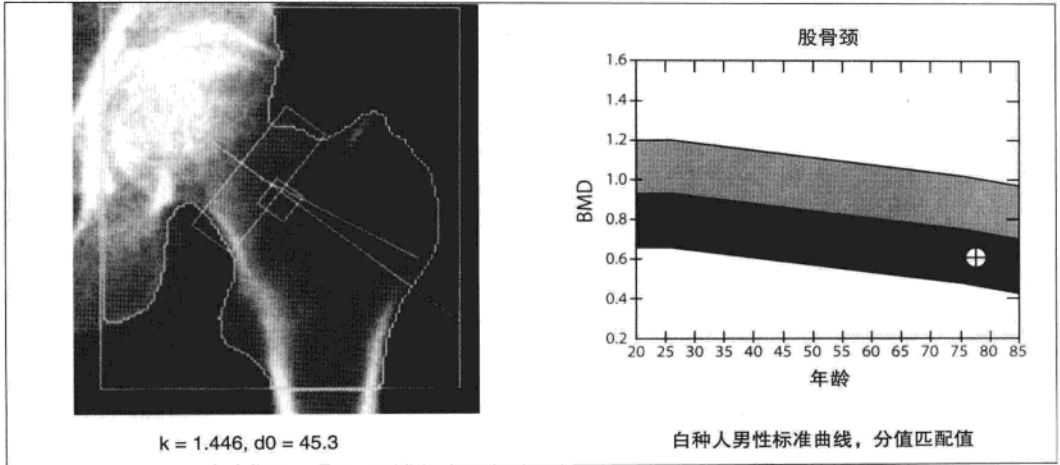


图 15-82 左侧股骨颈 DXA 测量

定位	面积 (cm ²)	骨量 (g)	骨密度值 (g/cm ²)	T 值	标准峰值 (PR)	Z 值	年龄匹配值 (AM)
股骨颈	6.25	3.74	0.598	-2.4	64	-1.0	81
股骨粗隆	14.25	6.07	0.426	-2.8	55	-2.1	61
股骨转子间	25.46	20.32	0.798	-2.2	67	-1.3	77
全部	45.96	30.13	0.656	-2.5	63	-1.6	74
Ward 三角	1.12	0.39	0.345	-3.1	44	-0.9	73

Total BMD CV 1.0%, ACF = 0.998, BCF = 0.965

图 15-83 左侧股骨近端 DXA 测量值

[诊断]

腰椎及股骨颈数据符合低骨量范围。腰椎 BMD 数据要除外 L₂ - L₃，因为腹动脉硬化产生叠加信息，使得数据值增高，因此不能用。

病例 21

女性，80 岁，曾应用抗骨吸收药物治疗数年。

[检查]

X 线平片：腰椎正侧位。DXA：腰椎 (L₁ - L₄) 后前位、左侧近端股骨。

[表现]

X 线平片：腰椎多节段骨软骨病变，T₁₂ 与 L₁ 椎体骨折 (25%) (图 15-84 和图 15-85)。

DXA: L₁ 上端终板可见密度明显增高。BMD 测量显示 BMD 增加约 19.4%，然而这大部分可由腰椎的进行性退变解释（图 15-86）。左侧近端股骨骨密度为 0.546 g/cm²，T 值为 -2.7，比 1999 年提高了 13.6%（图 15-86 至图 15-89）。

〔诊断〕

腰椎低 BMD 数据与 L₁、T₁₂ 骨折支持为显著骨质疏松症。因为患者腰椎进行性退变，因此不可用于 BMD 分析。而股骨颈处无退变，可经由股骨颈情况得出诊断与 BMD 变化情况。经既往有效的抗重吸收治疗后 BMD 提高了 13.6%。

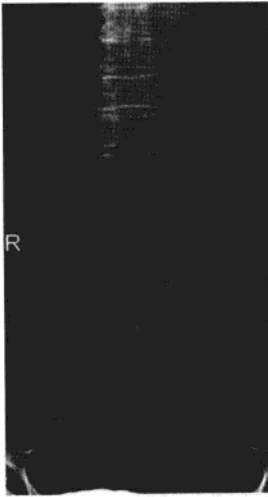


图 15-84 腰椎正位



图 15-85 腰椎侧位

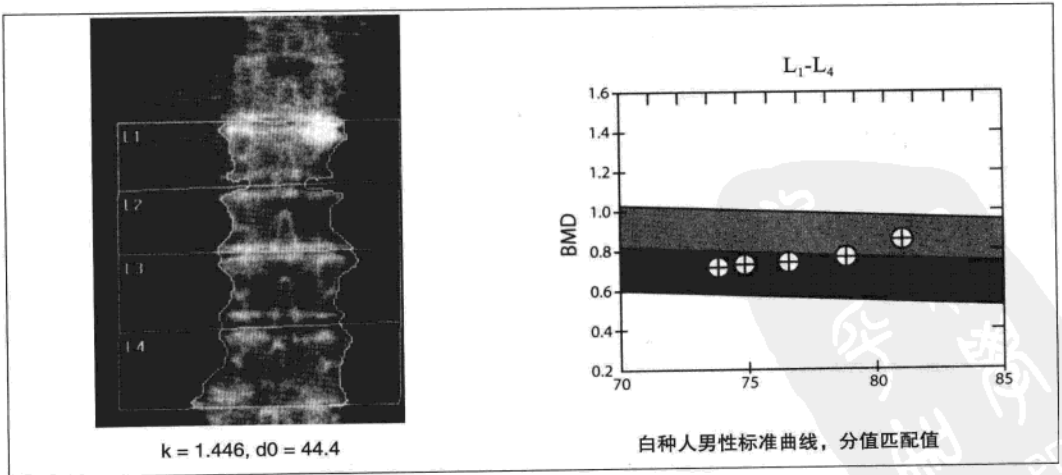


图 15-86 腰椎正位 DXA 测量

记录结果

定位	面积 (cm ²)	骨量 (g)	骨密度值 (g/cm ²)	T 值	标准峰值 (PR)	Z 值	年龄匹配值 (AM)
L ₁	11.53	9.86	0.865	-0.6	92	1.8	129
L ₂	12.14	9.74	0.802	-2.1	78	0.6	109
L ₃	15.01	12.18	0.811	-2.5	75	0.3	105
L ₄	17.99	16.42	0.913	-1.8	82	1.1	115
全部	56.67	48.19	0.850	-1.8	81	0.9	114

Total BMD CV 1.0%, ACF = 0.988, BCF = 0.965

记录时间

扫描日期	年龄	骨密度	T 值	与基线相较, BMD值改变量	与预测值相较, BMD值改变量
04.07.2006	81	0.850	-1.8	19.4%	11.6%
15.04.2004	78	0.762	-2.6	7.0%	3.7%
18.01.2002	76	0.735	-2.8	3.2%	0.6%
12.04.2000	74	0.730	-2.9	2.5%	2.5%
09.04.1999	73	0.714	-3.0		

图 15-87 骨折可能性: 上升; WHO 分级; 骨质减少

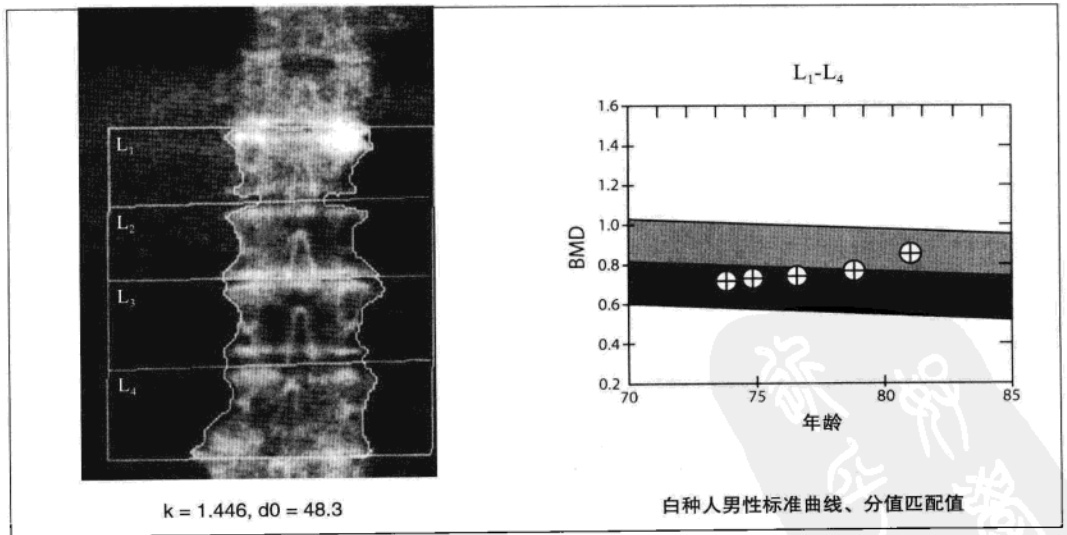


图 15-88 腰椎正位 DXA 测量

记录结果

定位	面积 (cm ²)	骨量 (g)	骨密度值 (g/cm ²)	T 值	标准峰值	Z 值	年龄匹配值 (Age matched)
股骨颈	5.67	3.09	0.546	-2.7	64	-0.4	93
股骨粗隆	11.27	6.27	0.556	-1.5	79	0.4	107
股骨转子间	23.77	16.90	0.711	-2.5	65	-0.6	88
全部	40.71	26.26	0.645	-2.4	68	-0.3	94
Ward三角	1.12	0.37	0.332	-3.4	45	-0.4	88

Total BMD CV 1.0%, ACF = 0.988, BCF = 0.965

记录日期

扫描日期	年龄	骨密度	T 值	与基线相较, BMD值的改变量	预测值相较, BMD 值改变量
04.07.2006	81	0.546	-2.7	13.6%	5.8%
15.04.2004	78	0.516	-3.0	7.4%	-2.5%
18.01.2002	76	0.529	-2.9	10.1%	9.1%
12.04.2000	74	0.485	-3.3	0.9%	0.9%
09.04.1999	73	0.481	-3.3		

图 15-89 左侧股骨近端 DXA 测量值

参考文献

- [1] Grampp S, Steiner E, Imhof H (1997) Radiological diagnosis of osteoporosis. *Eur Radiol* 7:11-19
- [2] Saville PD (1967) A quantitative approach to simple radiographic diagnosis of osteoporosis: its application to the osteoporosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 10:416-422
- [3] Singh M, Nagrath AR, Maini PS (1970) Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg [Am]* 52 (3):457-467

主题索引

- (FGFR - 3) 9
(WHO 诊断标准) 233
I 型胶原蛋白 4, 106
- ABV/TV, 表观骨小梁分数
AR, 见雄激素受体
BA, 骨面积 125
bFGF, 见成纤维细胞生长因子
BMAD, 表观骨密度 138
BMC, 骨矿含量 125
BMD, 骨密度 109
BMP, 见骨形成蛋白
BMU, 见基本多细胞单位
BSI, 见骨强度指数 181
BTT, 见骨传播时间 200
BUA, 见超声振幅衰减 196
BV/TV, 见骨小梁面积分数 208
CADfx, 见计算机辅助骨折评定
CCAAT - 增强子连接蛋白 8
c-Jun NH (2) - 末端激酶 (JNK) 11
CNTF, 睫状神经营养因子
CPPD, 二羟焦磷酸钙结晶沉积症 103
CSMI, 横断面惯性矩
CT, 计算机 X 线断层扫描
CV, 变异系数 128
DHEA, 脱氢表雄酮 32
DMARD, 见缓解疾病的抗风湿药物
DPA, 双光子源 124
DTA, 见数字化局部解剖学分析
DVA, 双能椎体评定
DXA, 双能 X 线吸收测量法 110
DXR, 数字化 X 线摄影测量 109
D - 青霉素 57
EB 病毒 53
- EFP, 见欧洲前臂模型
EPIDOS 研究 202
ERK, 见细胞外信号调节激酶
FIT 研究 68
Garden 分型 88
GM - CSF, 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 14
HAL, 髌关节轴线长度 136
Hounsfield 单位 (Hu) 161
Hpp, 预测后的高度 154
HR - CT, 见高分率 CT
HU, Hounsfield 单位 161, 172
IFN, 干扰素 11, 54
ITAM, 见免疫受体酪氨酸活化基序
IVA, 见快速椎体评估
JNK, 见 c-jun NH (2) - 末端激酶
LIF, 白细胞抑制因子 14
Looser 区 103
LSC, 见最不显著的改变
LTM, 见无脂肪组织肿块
LVA, 见横向椎体评估
MAPK, 促分裂原活化蛋白激酶 11
M - CSF 受体 11
MDCT, 多排探测器 CT 161
MHC, 见主要组织相容性抗原复合物
MIT, 见检测时间间隔
MRX, 形态 X 线摄影检测法 149
MSCT, 多层螺旋 CT 222
MTF, 见调制传递函数
MXA, 形态 X 线吸收测量法 / 分析 101, 150
NHANES 参考数据库 134
NSAID, 见非甾体抗炎药
OCIF, 见破骨细胞形成抑制因子
ODF, 见破骨细胞分化因子
OPG, 骨保护素 11

Osterix 因子 10
 Paget 病 38
 - 青少年 12
 PDGF, 见血小板来源的生长因子
 PE, 见轮廓单元
 pQCT, 周围 QCT 170
 PTH, 甲状旁腺激素 14
 QCT, 见定量计算机 X 线断层摄影
 RA, 见 X 线吸收测定法 / 类风湿关节炎
 RANK 11
 RANKL 11, 12, 16, 30, 34, 36
 ROC, 接受者操作特性 222
 ROI, 见感兴趣区
 RVI, 放射线椎体指数 99
 SAMP6, 见快速老化小鼠
 Saville
 - 指数 97
 - 评分 107
 SC II, 见脊柱弯曲不规则指数
 SCR, 表面到曲线比例 213
 SDI, 见脊柱畸形指数
 SERM, 见选择性雌激素受体调节剂
 SFI, 见脊柱骨折指数
 SIM, 标度指数法 214
 Singh 指数 102, 107
 Sjögren 综合征 56
 SOF 研究 202
 SOS, 声速 196
 Sox-9 8
 SPA, 单光子吸收测量法 124
 SQ, 半定量评估 148
 SXA, 单能 X 线吸收测量法 124
 TBPF, 见骨小梁模型因子
 TEI, 局部解剖的侵蚀指数 213
 TGF, 转化生长因子 54
 TRANCE, 见肿瘤坏死因子相关激活诱导因子
 T 值 178, 232
 V, Recklinghausen 38
 VDS, 椎体畸形分数 99
 VEGF, 见血管内皮生长因子
 VFA, 见椎体骨折评估
 Wolff 定律 2
 Xtreme CT 172
 X 线吸收 94
 Z 值 178, 232

B

白血病 105
 白细胞抑制因子 (LIF) 14
 边缘计数密度 183
 变化率 136
 变异系数 (CV) 128, 172
 标度指数法 (SIM) 214
 标准数据库 232
 表观骨小梁比例 (ABV/TV) 222
 表面到曲线比例 (SCR) 213
 病死率 84
 波长

C

参考数据 134
 测量部位 231
 差异 164
 超高空间分辨率 169
 超声
 - 传播 195
 - 波 195
 超声振幅衰减 (BUA) 198, 196
 衬细胞 2
 成骨不全 106
 成骨细胞 2, 4
 成纤维细胞生长因子 (FGF) - 18/FGF 受体 3
 (FGFR-3) 7
 尺骨长度 171
 传播
 - 轴向 196
 - 横向 196
 传统 X 线片 95
 创伤后骨萎缩
 雌二醇 15
 - 受体 15
 雌激素 64
 促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 11

D

单光子吸收测量法 (SPA) 124
 单能 X 线吸收测量法 (SXA) 124
 弹性模量 198, 222, 231
 蛋白多糖 4
 低剂量扫描 162
 地中海贫血 104

- 调制传递函数 (MTF) 172
- 定量计算机 X 线断层摄影 (QCT) 161
- 定位像 162
- 断裂强度 198
- 多层螺旋 CT (MSCT) 222
- 多发性骨髓瘤 105
- 多排螺旋 CT (MDCT) 161
- E**
- 二磷酸盐化合物 6, 12, 67
- 二膦酸盐 67
- F**
- 反射性交感神经营养不良 106
- 放射剂量 129
- 放射线吸收测量法 (RA) 109
- 放射线椎体指数 (RVI) 99
- 放射照片测量法 107
- 飞行时间 199 (传导时间), 201
- 非甾体抗炎药 (NSAID) 57
- 分形 (纹理) 183, 226
 - 尺度 (维度) 183
 - 测量 226
- 分辨率 169
- 氟化钠 6, 70
- 福尔克曼管 2
- G**
- 钙 63
 - 羟基磷灰石 164
 - 二羟基磷酸钙结晶沉积症 (CPPD) 103
- 干扰素 (IFN) 54
- 感兴趣区 (ROI) 170
- 高度比率 153
- 高尔基体 2
 - CT (HR - CT) 222
- 高内皮微静脉 (HEV) 53
- 戈谢病 105
- 跟骨 197
- 佝偻病 39, 106
- 佝偻病性串珠 106
- 股骨指数 107
 - 骨面积 (BA) 125
 - 骨松质 2
 - 水泥 89
 - 致密骨 2
- 皮质骨 2
- 板层骨 2
- 矿物质的
 - - 表观骨密度 (BMAD) 138
 - - 含量 (BMC) 128, 125
 - - 密度 (BMD) 125
- 形态蛋白 (BMP) 9, 13
- 肌肉指数 181
- 海绵状的 (网络的) 2
- 结构 231
- 小梁 2
- 传播时间 (BTT) 200
- 骨保护素 (OPG) 11
 - 配体 (OPG - L) 11
- 骨单位 2
- 骨化
 - 软骨内 5
 - 膜内 5
- 骨内膜 2
- 骨强度指数 (BSI) 181
- 骨软化症 103
- 骨髓纤维化 165
- 骨外膜 2
- 骨细胞 2
- 骨形态发生蛋白抑制物 11
- 骨营养不良, 肾性 103
- 骨折
 - 无症状的 147
 - 鉴别 178
 - 前臂 83
 - 将来 147
 - 髌 83
 - 发病率 101
 - 流行率 101
 - 风险 123, 232
 - 椎骨 83
- 骨折的预测 135
- 骨质疏松症
 - 青少年特发性 106
 - I / II 型 96
- H**
- 哈弗斯系统 2
- 横的 (侧位的)
 - 扫描 125
 - 椎体评估 (LVA) 129

横断面惯性矩 (CSMI) 181
 化疗导致的骨质疏松 (CIOP) 89
 环磷酰胺 58
 缓解疾病的抗风湿药物 (DMARD) 57
 灰度级阈值 221

J

肌肉面积 183
 肌源性调节因子 8
 基本的
 - 成纤维细胞生长因子 (bFGF) 7
 - 多细胞单位 (BMU) 5
 脊柱
 - 脊柱弯曲不规则指数 (SCII) 154
 - 骨折指数 (SFI) 99
 - 脊柱侧弯 134
 脊柱畸形指数 (SDI) 154
 计算机辅助骨折评定 (CADfx) 102
 夹心椎 103
 甲氨蝶呤 58
 甲状旁腺功能亢进症 102
 - 继发性 35
 甲状旁腺激素 (PTH) 6, 71, 169
 甲状腺功能亢进症 38
 假关节 88
 假象 (伪影) 131
 剪切力 (MSS) 222
 检测时间间隔 174
 浆细胞性骨髓瘤 105
 降钙素 15, 65
 焦点到胶片距离 150
 结构
 - 分析 226
 - 测量 183
 结构参量 183
 结节数 (N.Nd) 222
 睫状神经营养因子 (CNTF) 14
 截瘫 89
 精密度 128
 精确度 128
 局部解剖的侵蚀指数 (TEI) 213

K

空间分辨率 207
 快速老化小鼠 P6 (SAMP6) 29
 快速梯度 207

髓

- 轴线长度 (HAL) 136
 - 保护器 85

L

来氟米特 58
 来普汀 16
 雷洛昔芬 69
 雷奈酸锶 74
 类风湿的
 - 关节炎 (RA) 37, 51
 - 因子 52
 类胰岛素样生长因子 1
 粒巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 14,54
 镰状细胞性贫血 104
 硫唑嘌呤 58
 外形因素 (PE) 213

M

马方综合征 104
 免疫受体酪氨酸激活序列 (ITAM) 11
 敏感度 128

N

内质网 2

O

欧拉数 183
 欧洲脊柱模型 137

P

皮质醇增多症 104
 皮质的
 - 比值 129
 - 厚度 181
 频率范围 196
 平均截距
 - 长度 (I.Th) 222
 - 间距 (I.Sp) 222
 平片椎体指数 (RVI) 99
 破骨细胞 3
 - 分化因子 (ODF) 11
 破骨细胞形成抑制因子 (OCIF) 11

Q

前臂模型 (EFP) 173

前列腺素 11, 13
青少年特发性骨质疏松症 106
全身

- DXA 128
- 扫描 131
缺血的 (缺血性)
- 坏死 88
- 骨坏死 104

R

软骨细胞 5

S

塞来考昔 57
射束硬化效应 171
射线透射性 94
肾性骨营养不良 40, 103
生发层 2
声速 (SOS) 196
声学的
- 波 195
瘦组织含量 (LTM) 138
数字化
- 局部解剖学分析 (DTA) 213
- X 线摄片测量 (DXR) 109
双重的
- 能量
-- 椎体评定 (DVA) 10
-- X 线吸收测量法 (DXA) 124
- 光子源 (DPA) 124
瞬时脊柱评价 (IVA) 155
隧道 94 (纵向条纹)

T

探查性图像 (定位像) 170
糖蛋白 4
糖皮质激素导致骨质疏松 (GIOP) 89
糖原贮积病 105
体育锻炼 64
脱氢表雄酮 (DHEA) 32

W

微骨折 84, 231
微结构改变 211
维生素 D 63, 72
- 1, 25 - 二羟维生素 D₃ 11, 15, 32

- 缺乏 64
- 补充给药法 63

X

细胞外信号调节激酶 (ERK) 11
细胞因子 12
纤维囊性骨营养不良 38
纤维性骨炎 40
显微 CT 211, 222
箱体计算技术 213
小梁
- 骨 95
- - 面积分数 (BV/TV) 209
- 测量 164
- 数量 (Tb.N) 208
- 比率
- 空间 (Tb.Sp) 208
- 厚度
- 横向传播 (BUA)
- 宽度 (Tb.Th) 208
校准标准 161
信噪比 208
形态测定 X 线
- 吸收测量法 / 分析 (MXA) 101, 150
- 放射线摄影 (MRX) 149
雄激素受体 (AR) 16
许莫结节 154
选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 17, 68, 86
血管内皮生长因子 (VEGF) 7
血小板生长因子 (PDGF) 7
伊班膦酸钠 67
预测后的高度 (Hpp) 154 (预示椎体后部高度)

K

阈值算法 208

Y

原发性甲状旁腺功能亢进症 38
运动员三联征 84

Z

振幅依赖超声速度 (AD-SOS) 199
镇痛 86
支具 86
质量控制 173
终生骨折风险 236

- 肿瘤坏死因子 (TNF) 11, 14, 54, 58
肿瘤坏死因子相关激活诱导因子 (TRANCE) 11
重吸收陷窝 3
周围 QCT (pQCT) 170
主要组织相容性抗原复合物 (MHC) 52
转化生长因子 (TGF) 54
椎体
- 骨折评估 (VFA) 102, 155
- 骨髓成分 165
椎体成形术 89
椎体变形评分 (VDS) 99
自旋回波序列 207
棕色瘤 103
组织特性 195
最不显著的变化 (LSC) 174
最大压力 (MCS) 222



[General Information]

书名=骨质疏松症影像学

作者=(澳) 格兰普原著

页码=281

ISBN=281

SS号=12759641

dxNumber=000008067195

出版时间=2011.01

出版社=该引擎未能查询到

定价：98.00

试读地址=<http://book.duxiu.com/bookDetail.jsp?dxNumber=000008067195&d=F305089EC95E0D97FACA221D8091DB6C&fenlei=16091001&sw=%B9%C7%D6%CA%CA%E8%CB%C9%D6%A2%D3%B0%CF%F1%D1%A7>

全文地址=<http://nsst.5read.com/image/ss2jpg.dll?did=b59&pid=E9811FDE8BE38517F7DC8D1BAED601584A52DEB9D7C33DF7721FF7C616930F95D2574E1A83785811189C972F30F8715FCF45CCC58A6F84146AAE17E3D4A038CCE50837F92936226C1FAED9B6D2BC6E8EE2ABF737FAA21031E65C7293AEE81530EE1E87557D20B1C71A8824702C75C7A079F&jid=/>

封面

书名

版权

前言

目录

第1章 骨的发育、塑形及修复

第2章 骨病理生理学与骨老化

第3章 类风湿关节炎和其他疾病的病理生理学

第4章 治疗方法及药物作用机制

第5章 外科手术

第6章 骨质疏松症的影像学表现

第7章 双能 \times 线吸收检测法

第8章 椎体形态测量

第9章 脊柱定量CT

第10章 外周定量CT

第11章 超声定量分析

第12章 磁共振影像

第13章 采用高分辨率影像技术做结构分析

第14章 骨密度测量临床应用

第15章 病例分析

主题索引