

# 比较双能 X 线吸收测量仪与显微 CT 显示 不同时期去卵巢大鼠胫骨骨量和 微结构的特点

范慧洁 戴如春 盛志峰 方玲娜 伍贤平 廖二元

**【摘要】** 目的 应用和比较双能 X 线吸收测量仪(DXA)与显微 CT( $\mu$ CT)观察不同时期去卵巢(OVX)大鼠胫骨骨量及骨微结构的改变特点。方法 40 只 7 个月龄 SD 大鼠以简单随机抽样方法分为 OVX 组和假手术(SHAM)组, 每组 20 只, 于手术后 3 周及 15 周分别处死 10 只。处死后剥离左侧胫骨行 DXA 扫描, 从胫骨近端开始将胫骨按其长度等分为 7 个感兴趣区(ROI1~7), 计算获得各区域及总体骨密度值。然后将胫骨以 4% 多聚甲醛固定 24 h, 10% 蔗糖溶液洗涤后行  $\mu$ CT 扫描, 选取距生长板远端 2.5 mm、层厚 0.4 mm 骨组织为皮质骨感兴趣区域, 选取距生长板远端 0.7 mm、层厚 1.2 mm 骨组织为松质骨感兴趣区域行三维重组。获取二维最大密度投射图像及三维结构图像, 并对感兴趣区的皮质骨和松质骨进行定量分析。所得结果以独立样本 t 检验进行比较。结果 3 周时, OVX 组大鼠胫骨 ROI1 区骨密度为  $(0.2346 \pm 0.0280) \text{ g/cm}^2$ , 显著低于 SHAM 组  $(0.2660 \pm 0.0199) \text{ g/cm}^2$ , ( $P < 0.05$ ); 15 周时, OVX 组大鼠胫骨 ROI1 区及 ROI2 区骨密度分别为  $(0.2527 \pm 0.0161)$  及  $(0.1862 \pm 0.0052) \text{ g/cm}^2$ , 较 SHAM 组  $(0.2793 \pm 0.0229)$  及  $(0.1986 \pm 0.0102) \text{ g/cm}^2$  有明显下降( $P$  值均  $< 0.01$ )。3 周时, OVX 组大鼠骨皮质骨面积、骨髓腔面积、截面总面积、截面惯性矩分别为  $(0.4306 \pm 0.1308)$ 、 $(10.31 \pm 1.98)$ 、 $(10.74 \pm 2.05) \text{ mm}^2$  和  $(4.101 \pm 0.726) \text{ mm}^4$ , 均明显高于 SHAM 组  $(0.3138 \pm 0.0621)$ 、 $(8.44 \pm 1.25)$ 、 $(8.75 \pm 1.26) \text{ mm}^2$  和  $(3.485 \pm 0.373) \text{ mm}^4$  ( $P$  值均  $< 0.05$ )。至 15 周时, 除皮质骨平均厚度 OVX 组大鼠为  $(0.0235 \pm 0.0024) \text{ mm}$ , 低于 SHAM 组  $(0.0285 \pm 0.0052) \text{ mm}$  外 ( $P < 0.05$ ), 其余各参数差异均无统计学意义。15 周 OVX 组大鼠左侧胫骨骨丢失敏感区域内皮质骨平均厚度和皮质骨面积为  $(0.0235 \pm 0.0024) \text{ mm}$  及  $(0.2528 \pm 0.0367) \text{ mm}^2$ , 较 3 周 OVX 组大鼠  $(0.0377 \pm 0.0098) \text{ mm}$  及  $(0.4306 \pm 0.1308) \text{ mm}^2$  有明显下降 ( $P$  值均  $< 0.05$ )。SHAM 组, 15 周大鼠骨内径周长、骨外径周长和截面惯性矩分别为  $(13.38 \pm 0.54)$ 、 $(13.59 \pm 0.56) \text{ mm}$  和  $(4.096 \pm 0.364) \text{ mm}^4$ , 与 3 周大鼠  $(12.41 \pm 0.74)$ 、 $(12.63 \pm 0.75) \text{ mm}$  和  $(3.485 \pm 0.373) \text{ mm}^4$  相比差异有统计学意义 ( $P$  值均  $< 0.05$ )。3 周时, OVX 组大鼠体积骨密度、组织骨密度、骨体积分数和骨小梁数量分别为  $(288.2 \pm 48.2)$ 、 $(604.5 \pm 45.3) \text{ mg/mm}^3$  和  $(25.1 \pm 5.1) \%$ 、 $(6.04 \pm 2.94) \text{ mm}^{-1}$ , 显著低于 SHAM 组  $(408.4 \pm 51.6)$ 、 $(686.7 \pm 40.0) \text{ mg/mm}^3$  和  $(33.6 \pm 4.1) \%$ 、 $(9.85 \pm 2.83) \text{ mm}^{-1}$  ( $P$  值均  $< 0.05$ ), 结构模型指数、骨小梁间隔则分别为  $3.09 \pm 0.27$  及  $(0.186 \pm 0.129) \text{ mm}$ , 明显高于 SHAM 组  $2.63 \pm 0.21$  及  $(0.078 \pm 0.038) \text{ mm}$  ( $P$  值分别  $< 0.01$  和  $< 0.05$ )。至 15 周时, OVX 组体积骨密度、骨体积分数、骨小梁数量、结构模型指数和骨小梁间隔分别为  $(271.2 \pm 50.9) \text{ mg/mm}^3$ 、 $(21.6 \pm 5.2) \%$ 、 $(3.21 \pm 1.92) \text{ mm}^{-1}$ 、 $3.11 \pm 0.36$ 、 $(0.370 \pm 0.215) \text{ mm}$  与 SHAM 组  $(389.8 \pm 77.0) \text{ mg/mm}^3$ 、 $(30.9 \pm 6.0) \%$ 、 $(7.44 \pm 3.53) \text{ mm}^{-1}$ 、 $2.58 \pm 0.36$ 、 $(0.141 \pm 0.104) \text{ mm}$  的差异均有统计学意义 ( $P$  值均  $< 0.01$ ), 但组织骨密度差别消失。15 周 OVX 组大鼠组织骨密度、骨小梁厚度、骨小梁数量、骨小梁间隔分别为  $(691.0 \pm 36.7) \text{ mg/mm}^3$ 、 $(0.040 \pm 0.009) \text{ mm}$ 、 $(3.21 \pm 1.92) \text{ mm}^{-1}$ 、 $(0.370 \pm 0.215) \text{ mm}$  较 3 周 OVX 大鼠  $(604.5 \pm 45.3) \text{ mg/mm}^3$ 、 $(0.030 \pm 0.002) \text{ mm}$ 、 $(6.04 \pm 2.94) \text{ mm}^{-1}$ 、 $(0.186 \pm 0.129) \text{ mm}$  差异有统计学意义 ( $P$  值均  $< 0.05$ )。结论 DXA 是一种应

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30400514); 卫生部临床学科重点建设资助项目(2004-468-50)

作者单位: 410011 长沙, 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所(范慧洁现在郑州市第五人民医院内分泌科, 450000)

通信作者: 戴如春, Email: dairuchun@yahoo.com.cn

用广泛的骨密度测量方法,但可能无法及时准确地反映出大鼠去卵巢后骨量的变化。 $\mu$ CT 是研究骨密度和骨微结构细微改变的较合适的方法。

【关键词】 X 线; 骨密度; 体层摄影术, X 线计算机

The analysis of bone mass and microarchitecture in ovariectomized rat by dual energy X-ray absorptiometry and microCT FAN Hui-jie\*, DAI Ru-chun, SHENG Zhi-feng, FANG Ling-na, WU Xian-ping, LIAO Er-yuan. Institute of Metabolism and Endocrinology, the Second Xiang-Ya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China\* (Present address: the Division of Endocrine in the Fifth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China)

Corresponding author: DAI Ru-chun, Email: dairuchun@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To observe and compare the changes of bone mass and microarchitecture in ovariectomized rat left tibia by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and microCT ( $\mu$ CT). Methods Forty seven-month-old SD rats were randomly divided into ovariectomized (OVX) and sham-operated (SHAM) groups, twenty in each group. After killed at 3 weeks and 15 weeks post-surgery, DXA scanning were performed in the left tibia in vitro. The images of left tibia were divided into seven isometric regions of interest (ROI1—7). When analysis finished, bone density (BD) of each ROI and the total bone were determined. The samples were fixed by 4% paraformaldehyde and then placed in the specimen holder filled with deionized water. The sensitive regions for bone mass changes were selected for scanning by Fluro. After scanning, the regions involving 0.4mm slice thickness and 2.5mm distance far end from tibial growth plate were selected as the ROI of cortical bone analysis. The regions selected as ROI of cancellous analysis, were involved in 1.2mm slice thickness and 0.7mm distance at the far end from tibial growth plate. After three dimension reconstruction, 2D images of the maximum intensity projection and pictures of 3D microarchitecture were obtained, and BD and microarchitectural parameters were quantitatively identified. All data was statistically processed with SPSS for Windows. Results At the 3rd week, BD of ROI1 in rat left tibia in OVX ( $0.2346 \pm 0.0280$ )  $\text{g}/\text{cm}^2$  was much lower than that ( $0.2660 \pm 0.01990$ )  $\text{g}/\text{cm}^2$  in SHAM ( $P < 0.05$ ). While at the 15th week, BD of ROI1 ( $0.2527 \pm 0.0161$ ) and ROI2 ( $0.1862 \pm 0.0052$ )  $\text{g}/\text{cm}^2$  in OVX were both lower than SHAM ( $0.2793 \pm 0.0229$ ) and ( $0.1986 \pm 0.0102$ )  $\text{g}/\text{cm}^2$  respectively,  $P < 0.01$  for both). Compared with SHAM rat [cortical area (Ct-Ar) = ( $0.3138 \pm 0.0621$ )  $\text{mm}^2$ , marrow area (Ma-Ar) = ( $8.44 \pm 1.25$ )  $\text{mm}^2$ , total area (T-Ar) = ( $8.75 \pm 1.26$ )  $\text{mm}^2$ , moment of inertia (Mm) = ( $3.485 \pm 0.373$ )  $\text{mm}^4$ ], there were significant increases in Ct-Ar ( $0.4306 \pm 0.1308$ )  $\text{mm}^2$ , Ma-Ar ( $10.31 \pm 1.98$ )  $\text{mm}^2$ , T-Ar ( $10.74 \pm 2.05$ )  $\text{mm}^2$ , and Mm ( $4.101 \pm 0.726$ )  $\text{mm}^4$  in OVX mice at the 3rd week ( $P < 0.05$  for all). While at the 15th week, only cortical thickness (Ct-Th) ( $0.0235 \pm 0.0024$ ) mm showed a decrease in OVX group ( $P < 0.05$ ). In OVX group, Ct-Th ( $0.0235 \pm 0.0024$ ) mm and Ct-Ar ( $0.2528 \pm 0.0367$ )  $\text{mm}^2$  at 15 weeks were lower than that [Ct-Th = ( $0.0377 \pm 0.0098$ ) mm, Ct-Ar = ( $0.4306 \pm 0.1308$ )  $\text{mm}^2$  at 3 weeks ( $P < 0.01$  for both)]. In SHAM group, inner perimeter (In-Pm) ( $13.38 \pm 0.54$ ) mm, outer perimeter (Ot-Pm) ( $13.59 \pm 0.56$ ) mm and Mm ( $4.096 \pm 0.364$ )  $\text{mm}^4$  at 15 weeks were higher than that [In-Pm = ( $12.41 \pm 0.74$ ) mm, Ot-Pm = ( $12.63 \pm 0.75$ ) mm, Mm = ( $3.485 \pm 0.373$ )  $\text{mm}^4$  at 3 weeks ( $P < 0.01$  for all)]. OVX rats had much lower volume BD (vBD) ( $288.2 \pm 48.2$ )  $\text{mg}/\text{mm}^3$ , tissue BD (tBD) ( $604.5 \pm 45.3$ )  $\text{mg}/\text{mm}^3$ , bone volume fraction (BVF) ( $25.1 \pm 5.1$ )%, and trabecular number (Tb-N) ( $6.04 \pm 2.94$ )  $\text{mm}^{-1}$  ( $P < 0.01$  for all), but higher structure model index (SMI)  $3.09 \pm 0.27$  and trabecular separation (Tb-Sp) ( $0.186 \pm 0.129$ ) mm than SHAM  $2.63 \pm 0.21$  and ( $0.078 \pm 0.038$ ) mm respectively at the 3rd week ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$  respectively). At the 15th week, vBD ( $271.2 \pm 50.9$ )  $\text{mg}/\text{mm}^3$ , BVF ( $21.6 \pm 5.2$ )% and Tb-N ( $3.21 \pm 1.92$ )  $\text{mm}^{-1}$  in OVX were still lower than SHAM [vBD = ( $389.8 \pm 77.0$ )  $\text{mg}/\text{mm}^3$ , BVF = ( $30.9 \pm 6.0$ )%, Tb-N = ( $7.44 \pm 3.53$ )  $\text{mm}^{-1}$  respectively ( $P < 0.01$  for all)], SMI  $3.11 \pm 0.36$  and Tb-Sp ( $0.370 \pm 0.215$ ) mm in OVX were also higher than SHAM  $2.58 \pm 0.36$  and ( $0.141 \pm 0.104$ ) mm ( $P < 0.01$  for both), but no significant difference of tBD could be found. In OVX group, the scores of tBD ( $691.0 \pm 36.7$ )  $\text{mg}/\text{mm}$ , Tb-Th ( $0.040 \pm 0.009$ ) mm, Tb-N ( $3.21 \pm 1.92$ )  $\text{mm}^{-1}$ , Tb-Sp ( $0.370 \pm 0.215$ ) mm in the 15th week were higher than that [tBD = ( $604.5 \pm 45.3$ )  $\text{mg}/\text{mm}$ , Tb-Th = ( $0.030 \pm 0.002$ ) mm, Tb-N = ( $6.04 \pm 2.94$ )  $\text{mm}^{-1}$ , Tb-Sp = ( $0.186 \pm 0.129$ ) mm respectively] in the 3rd week ( $P < 0.05$  for all), while there were no differences between the 3rd and the 15th week in SHAM group. Conclusions DXA is weak in detecting the tiny changes of BD though it is convenient and non-invasive.  $\mu$ CT is suitable to detect the changes of bone mass and microarchitecture.

【Key words】 X-rays; Bone density; Tomography, X-ray computed

在骨质疏松的诊治中,双能 X 线吸收测量仪 (DXA) 作为一种快速、无创、辐射量小的骨密度 (BD) 测量工具,被视为是骨质疏松诊断和病情监测的金标准<sup>[1]</sup>。但随着 DXA 的广泛应用,也出现了许

多单凭 BD 测量不能解释的临床现象,如 DXA 检测为正常 BD 的患者在轻微外力作用下发生骨折;应用氟剂治疗, BD 虽有很大改善,骨强度却反而降低<sup>[2]</sup>。这是因为除 BD 外,骨微结构、骨有机基质、矿物成分、微损伤及其修复状态均影响骨强度,并与骨质疏松性骨折的发生密切相关<sup>[3-5]</sup>。

DXA 由于对理解骨组织的结构、骨转换及骨代谢具有一定的局限性,而显微 CT( $\mu$ CT)的应用就显现出其得天独厚的科学价值。 $\mu$ CT 是指空间分辨率达到 1~100  $\mu$ m 的医学 CT,能够以非常高的分辨率对标本进行检测,不破坏检测对象的内部结构,并在获得显微结构直观的高分辨率三维图像的同时,对其显微结构作出全面的定量分析。目前, $\mu$ CT 也被看作是研究骨立体结构、容量和微结构改变的最佳方法之一<sup>[6]</sup>。DXA 和  $\mu$ CT 都是以 X 线作为放射源进行骨质疏松研究的工具,笔者对两者的优缺点及异同作一初步探讨。

## 资料与方法

### 一、材料

40 只 7 个月龄 Sprague-Dawley 雌性大鼠,平均体重为(292 ± 19) g,由湘雅第二医院动物实验中心提供。以简单随机抽样方法随机分为去卵巢组(OVX 组)和假手术组(SHAM 组),每组 20 只。去卵巢组以 3% 戊巴比妥钠腹腔内麻醉完全后,取俯卧位,从背部切口在输卵管处离断双侧卵巢,假手术组在同样部位剪除一小块脂肪(体积同去卵巢组)。饲养环境温度 25℃,12 h 昼夜照明节律,用普通大鼠标准饲料喂养,饲养食量每只 22 g/d,自由饮水。手术后 3 周及 15 周以 3% 戊巴比妥钠麻醉、腹主动脉放血分别处死 10 只大鼠。去除软组织,剥离左侧胫骨行 DXA 扫描,测定其离体 BD。然后以 4% 多聚甲醛固定 24 h,10% 蔗糖溶液洗涤后即行  $\mu$ CT 扫描。

### 二、研究方法

应用美国 Hologic QDR-4500A 型扇形束 DXA 仪行左侧胫骨离体三维扫描。将胫骨标本沿长轴固定于扫描台上,选择小动物扫描模式,扫描参数:管电压 140/100 kVp,电流 2.5 mA,扫描长度 5.8 cm,扫描宽度 5.0 cm,扫描间距 0.31 mm × 0.31 mm,扫描速度 4.8 s/cm。扫描完成后,另开扫描分析界面,将胫骨按其长度等分为 7 个感兴趣区(ROI)<sup>[7]</sup>,从胫骨近端开始依次排序为 ROI1、ROI2、ROI3、ROI4、ROI5、ROI6、ROI7,计算获得各区域及总体

BD 值。

应用 GE Explore Locus SP 型  $\mu$ CT( GE Health Care Co, London, Ont) 行左侧胫骨离体三维扫描。将处理好的胫骨标本沿长轴垂直固定于样品固定器内,加入去离子水作为扫描介质,充分浸没样品,确保介质内无气泡形成。选择扫描参数:管电压 80 kVp,电流 80  $\mu$ A,360° 旋转,扫描时间 270 min,平均 4 帧,角度增益 0.4°;曝光时间 3000 ms,各向同性分辨率 8.0  $\mu$ m × 8.0  $\mu$ m × 8.0  $\mu$ m 体素(voxel)。以 Fluro 方式选择胫骨近干骺端进行扫描,同时扫描随机器所附标准体模,校正 CT 值。

扫描完成后,手动校正旋转中心及 CT 值,以 41.0  $\mu$ m × 41.0  $\mu$ m × 41.0  $\mu$ m voxel 的各向同性分辨率完成扫描标本的整体结构重建。行皮质骨分析时从重建图像中选取距生长板远端 2.5 mm、层厚 0.4 mm 的骨组织为 ROI 行 8.0  $\mu$ m × 8.0  $\mu$ m × 8.0  $\mu$ m voxel 三维重组,以计算机自动生成阈值,提取图像信息,完成图像二值化。继而选定统一的孔隙及厚度阈值确定皮质骨 ROI,选定 ROI 内呈现三维可视化。获得重组图像后使用  $\mu$ CT 自带的 MicroView 2.0 + ABA( GE Health Care Co) 软件进行定量分析。行松质骨分析时从重组图像中选取距生长板远端 0.7 mm、层厚 1.2 mm 的骨组织为 ROI 行 8.0  $\mu$ m × 8.0  $\mu$ m × 8.0  $\mu$ m voxel 三维重组,以计算机自动生成阈值提取图像信息,完成图像二值化。继而选定 ROI 内松质骨呈现三维可视化。用最大密度投影(maximum intensity projection, MIP) 成像比较各 ROI 区域的二维横断面结构密度特征<sup>[8-9]</sup>。

测量参数包括皮质骨测量参数和松质骨测量参数。其中前者又包括:皮质骨厚度(Ct-Th)、皮质骨内径周长(In-Pm)、皮质骨外径周长(Ot-Pm)、皮质骨面积(Ct-Ar)、骨髓腔面积(Ma-Ar)、截面总面积(Tt-Ar)、截面惯性矩(Mm)和皮质骨 BD(Ct-BD)。截面惯性矩指截面各微元面积与各微元至截面上某一指定轴线距离二次方乘积的积分,其数值反映了骨强度的大小<sup>[10]</sup>。松质骨微结构参数采用体视学算法(stereology)计算,包括体积 BD(vBD)、组织 BD(tBD)、骨体积分数(BVF)和骨小梁数量(Tb-N)、结构模型指数(SMI)、骨小梁间隔(Tb-Sp)、骨小梁厚度(Tb-Th);SMI 用于评价骨小梁的结构形态,理想板状结构为 0,理想杆状结构的结构模型指数为 3,由板状结构向杆状结构转变是松质骨退变的重要特征<sup>[11-12]</sup>。

### 三、统计学方法

所有资料输入 SPSS 11.0 统计软件进行统计分析。结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间均数比较用 t 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

#### 一、DXA 测定大鼠胫骨各区域及总体 BD 值

具体见表 1。由表 1 可知 3 周时, OVX 组大鼠左侧胫骨 ROI1BD 显著低于 SHAM 组, 其余各区及总体 BD 未见明显改变; 15 周时, OVX 组大鼠左侧胫骨 ROI1 及 ROI2 较 SHAM 组有明显下降, 其余各区及总体 BD 仍未见显著改变。

#### 二、 $\mu$ CT 测定大鼠胫骨近端皮质骨微结构参数

具体见表 2。由表 2 可见, 3 周时, OVX 组大鼠胫骨 Ct-Ar、Ma-Ar、T-Ar、Mm 均明显高于 SHAM 组, 差异有统计学意义; Ct-Th、In-Pm、Ot-Pm 和 Ct-BD 未见明显改变。至 15 周时, 原有 Ct-Ar、Ma-Ar、T-Ar、Mm 的差异消失。除 Ct-Th 在 OVX 组显著低于 SHAM 组外, 其余各参数差异均无统计学意义。

在 OVX 组中, 15 周大鼠左侧胫骨骨丢失敏感区域内 Ct-Th 和 Ct-Ar 较 3 周大鼠下降显著 (t 值分

别为 4.452、4.140, P 值均  $< 0.05$ ), 其余 In-Pm、Ot-Pm、Ma-Ar、T-Ar、Mm 和 Ct-BD 无明显变化。在 SHAM 组, 15 周大鼠 In-Pm、Ot-Pm 和 Mm 增大, 与 3 周大鼠相比差异有统计学意义 (t 值分别为 -3.365、-3.249、-3.710, P 值均  $< 0.05$ )。其余参数未见明显改变。

$\mu$ CT 观察皮质骨结构变化见图 1~4。

#### 三、 $\mu$ CT 测定大鼠胫骨近端松质骨微结构参数

具体数据见表 3。由表 3 可见, 对于 3 周的 OVX 组与 SHAM 组大鼠, 前者 vBD、tBD、BVF 和 Tb-N 显著低于后者, SMI 和 Tb-Sp 则明显高于后者, Tb-Th 两者无区别。到 15 周时, OVX 组大鼠 vBD、BVF、Tb-N、SMI 和 Tb-Sp 改变与 SHAM 组差异有统计学意义, 但 tBD 差别消失, Tb-Th 差异仍无统计学意义。

15 周 OVX 大鼠较 3 周 OVX 大鼠 tBD 增加, Tb-Th 增厚, Tb-N 减少, Tb-Sp 增宽 (t 值分别为 -4.597、-3.084、2.507、-2.231, P 值  $< 0.05$ )。vBD、SMI 和 BVF 无明显变化。SHAM 组 15 周大鼠较 3 周大鼠各项松质骨微结构参数均无明显改变。

$\mu$ CT 观察松质骨结构变化见图 5~8。

表 1 DXA 对 40 只大鼠左侧胫骨标本各感兴趣区及总体骨密度 2 组间不同时间的测量比较结果 ( $g/cm^2$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

测量区域	3 周时骨密度				15 周时骨密度			
	OVX 组	SHAM 组	t 值	P 值	OVX 组	SHAM 组	t 值	P 值
ROI1	0.2346 $\pm$ 0.0280	0.2660 $\pm$ 0.0199	-2.894	$< 0.05$	0.2527 $\pm$ 0.0161	0.2793 $\pm$ 0.0229	-2.997	$< 0.01$
ROI2	0.1698 $\pm$ 0.0124	0.1806 $\pm$ 0.0175	-1.592	$> 0.05$	0.1862 $\pm$ 0.0052	0.1986 $\pm$ 0.0102	-3.431	$< 0.01$
ROI3	0.1708 $\pm$ 0.0111	0.1807 $\pm$ 0.0149	-1.681	$> 0.05$	0.1872 $\pm$ 0.0102	0.1890 $\pm$ 0.0072	-0.467	$> 0.05$
ROI4	0.1726 $\pm$ 0.0156	0.1764 $\pm$ 0.0115	-0.662	$> 0.05$	0.1784 $\pm$ 0.0089	0.1841 $\pm$ 0.0078	-1.514	$> 0.05$
ROI5	0.1747 $\pm$ 0.0105	0.1770 $\pm$ 0.0092	-0.523	$> 0.05$	0.1844 $\pm$ 0.0132	0.1894 $\pm$ 0.0079	-1.011	$> 0.05$
ROI6	0.1694 $\pm$ 0.0159	0.1689 $\pm$ 0.0121	0.068	$> 0.05$	0.1891 $\pm$ 0.0221	0.1847 $\pm$ 0.0053	0.613	$> 0.05$
ROI7	0.2115 $\pm$ 0.0226	0.2043 $\pm$ 0.0152	0.842	$> 0.05$	0.2043 $\pm$ 0.0177	0.2018 $\pm$ 0.0075	0.406	$> 0.05$
总体	0.1892 $\pm$ 0.0146	0.1997 $\pm$ 0.0127	-1.722	$> 0.05$	0.2022 $\pm$ 0.0107	0.2103 $\pm$ 0.0075	-1.958	$> 0.05$

注: OVX 组: 去卵巢组; SHAM 组: 假手术组; DXA: 双能 X 线吸收测量仪

表 2  $\mu$ CT 测定 40 只大鼠左侧胫骨近端皮质骨微结构参数 2 组间不同时间结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

皮质骨微结构参数	3 周				15 周			
	OVX 组	SHAM 组	t 值	P 值	OVX 组	SHAM 组	t 值	P 值
Ct-Th (mm)	0.0377 $\pm$ 0.0098	0.0312 $\pm$ 0.0060	1.806	$> 0.05$	0.0235 $\pm$ 0.0024	0.0285 $\pm$ 0.0052	-2.746	$< 0.05$
In-Pm (mm)	13.81 $\pm$ 2.03	12.41 $\pm$ 0.74	2.048	$> 0.05$	13.32 $\pm$ 1.08	13.38 $\pm$ 0.54	-0.150	$> 0.05$
Ot-Pm (mm)	14.14 $\pm$ 2.39	12.63 $\pm$ 0.75	1.911	$> 0.05$	13.49 $\pm$ 1.05	13.59 $\pm$ 0.56	-0.262	$> 0.05$
Ct-Ar ( $mm^2$ )	0.4306 $\pm$ 0.1308	0.3138 $\pm$ 0.0621	2.552	$< 0.05$	0.2528 $\pm$ 0.0367	0.3021 $\pm$ 0.0692	-1.990	$> 0.05$
Ma-Ar ( $mm^2$ )	10.31 $\pm$ 1.98	8.44 $\pm$ 1.25	2.527	$< 0.05$	9.25 $\pm$ 1.27	8.54 $\pm$ 0.94	1.426	$> 0.05$
T-Ar ( $mm^2$ )	10.74 $\pm$ 2.05	8.75 $\pm$ 1.26	2.608	$< 0.05$	9.50 $\pm$ 1.29	8.84 $\pm$ 0.99	1.289	$> 0.05$
Mm ( $mm^4$ )	4.101 $\pm$ 0.726	3.485 $\pm$ 0.373	2.387	$< 0.05$	4.058 $\pm$ 0.391	4.096 $\pm$ 0.364	-0.226	$> 0.05$
Ct-BMD ( $mg/mm^3$ )	1207.9 $\pm$ 46.1	1227.5 $\pm$ 19.9	-1.234	$> 0.05$	1240.2 $\pm$ 19.9	1248.9 $\pm$ 33.4	-0.715	$> 0.05$

注:  $\mu$ CT: 显微 CT; Ct-Th: 皮质骨平均厚度; In-Pm: 骨内径周长; Ot-Pm: 骨外径周长; Ct-Ar: 皮质骨面积; Ma-Ar: 骨髓腔面积; T-Ar: 截面总面积; Mm: 截面惯性矩; Ct-BD: 皮质骨平均骨密度; OVX 组: 去卵巢组; SHAM 组: 假手术组

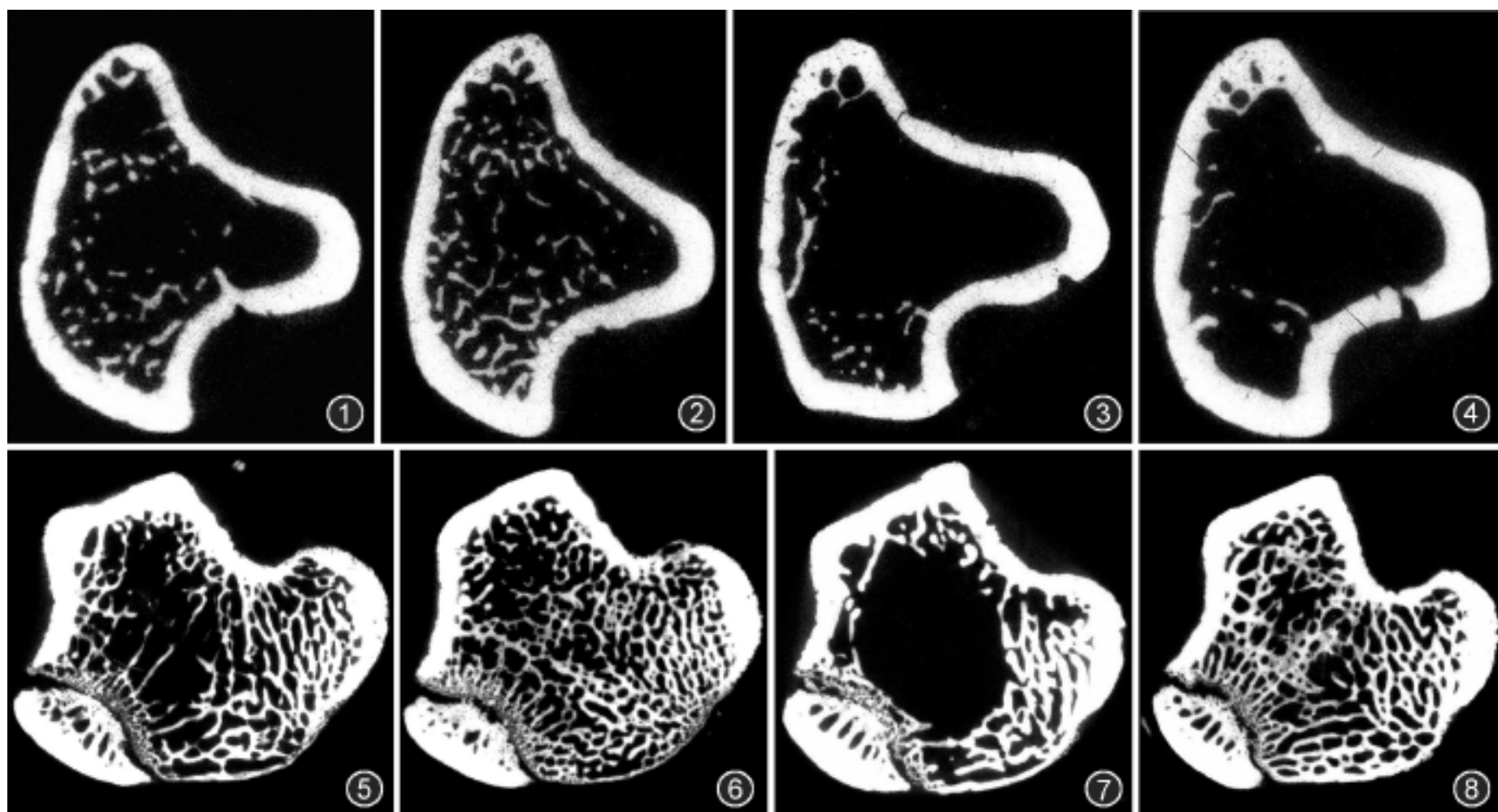


图 1 ~4 图 1 为 3 周时 OVX 组大鼠左侧胫骨骨丢失敏感区域内皮质骨二维微结构变化, 图 2 为 3 周时 SHAM 组大鼠左侧胫骨骨丢失敏感区域内皮质骨二维微结构变化, 图 3 为 15 周时 OVX 组大鼠左侧胫骨骨丢失敏感区域内皮质骨二维微结构变化, 图 4 为 15 周时 SHAM 组大鼠左侧胫骨骨丢失敏感区域内皮质骨二维微结构变化。可见 3 周时, OVX 大鼠胫骨管腔较 SHAM 大鼠稍增大; 至 15 周时, OVX 大鼠皮质骨变薄, 厚度明显低于同龄 SHAM 大鼠。图 5 ~8 图 5 为 3 周时 OVX 组大鼠左侧胫骨骨丢失敏感区域内松质骨二维微结构变化, 图 6 为 3 周时 SHAM 组大鼠左侧胫骨骨丢失敏感区域内松质骨二维微结构变化, 图 7 为 15 周时 OVX 组大鼠左侧胫骨骨丢失敏感区域内松质骨二维微结构变化, 图 8 为 15 周时 SHAM 组大鼠左侧胫骨骨丢失敏感区域内松质骨二维微结构变化。可见 3 周 OVX 大鼠较 SHAM 大鼠骨小梁数目减少, 分布稀疏, 小梁断端增多; 至 15 周时, 上述情况进一步加剧, 并可见部分残余小梁增厚改变。

表 3  $\mu$ CT 测定 40 只大鼠左侧胫骨近端松质骨微结构参数 2 组间不同时间比较结果( 珉 $\pm$ s)

皮质骨微结构参数	3 周				15 周			
	OVX 组	SHAM 组	t 值	P 值	OVX 组	SHAM 组	t 值	P 值
vBMD( mg/mm <sup>3</sup> )	288.2 $\pm$ 48.2	408.4 $\pm$ 51.6	- 5.227	<0.01	271.2 $\pm$ 50.9	389.8 $\pm$ 77.0	- 4.062	<0.01
tBMD( mg/mm <sup>3</sup> )	604.5 $\pm$ 45.3	686.7 $\pm$ 40.0	- 4.205	<0.01	691.0 $\pm$ 36.7	711.7 $\pm$ 50.8	- 1.046	>0.05
SMI	3.09 $\pm$ 0.27	2.63 $\pm$ 0.21	4.115	<0.01	3.11 $\pm$ 0.36	2.58 $\pm$ 0.36	4.127	<0.01
BVF( %)	25.1 $\pm$ 5.1	33.6 $\pm$ 4.1	- 4.024	<0.01	21.6 $\pm$ 5.2	30.9 $\pm$ 6.0	- 3.708	<0.01
Tb-Th( mm)	0.030 $\pm$ 0.002	0.033 $\pm$ 0.004	- 1.721	>0.05	0.040 $\pm$ 0.009	0.036 $\pm$ 0.008	0.790	>0.05
Tb-N( mm <sup>-1</sup> )	6.04 $\pm$ 2.94	9.85 $\pm$ 2.83	- 2.881	<0.05	3.21 $\pm$ 1.92	7.44 $\pm$ 3.53	- 3.330	<0.01
Tb-Sp( mm)	0.186 $\pm$ 0.129	0.078 $\pm$ 0.038	2.528	<0.05	0.370 $\pm$ 0.215	0.141 $\pm$ 0.104	3.036	<0.01

注:  $\mu$ CT: 显微 CT; vBD: 体积骨密度; tBD: 组织骨密度; SMI: 结构模型指数; BVF: 骨体积分数; Tb-Th: 骨小梁厚度; Tb-N: 骨小梁数量; Tb-Sp: 骨小梁间隔; OVX 组: 去卵巢组; SHAM 组: 假手术组

## 讨 论

在骨质疏松的防治中, 骨质量研究正引起普遍的兴趣和重视。有学者逐渐发现除 BD 外, 骨质量(骨微结构、骨有机基质、矿物成分、微小损伤及修复状态)同样影响骨强度, 并与骨质疏松性骨折密切相关<sup>[3-5]</sup>。

DXA 自 1987 年进入商业应用以来, 以其方便、快速、精密度高且放射剂量低的特点而被迅速推广,

目前是应用最广泛的 BD 测量方法。而  $\mu$ CT 则是一种能全面、立体、无创测量骨微结构, 评价骨质量及预测骨强度的新兴技术。既往国内外学者均将其作为研究手段共同应用于特殊疾病和药物的研究中, 而未有将 DXA 与  $\mu$ CT 两种方法具体相比较的报道。

本研究发现 DXA 扫描去卵巢大鼠胫骨的不同区域, BD 的丢失率不同。与正常大鼠相比, 去卵巢大鼠早期胫骨近端 ROI1 BD 显著丢失, 后期则 ROI1

及 ROI2 均有 BD 的明显降低, 其他各区域及总体 BD 未见明显变化, 提示胫骨近端 ROI1 及 ROI2 是 DXA 检测去卵巢后骨丢失的敏感区域。与伍贤平等<sup>[7]</sup> 胫骨近端干骺端是大鼠去卵巢后骨丢失最敏感区域的结论相一致。然后选取 DXA 所测定的去卵巢后骨丢失的敏感部位, 即 ROI1 以  $\mu$ CT 扫描后显示, 在总体骨丢失的前提下, 其皮质骨与松质骨还具有不同的丢失方式和速率。在去卵巢后的早期, OVX 大鼠 vBD 和 tBD 即较正常大鼠降低, Tb-N 减少, 分离度增加, BVF 降低, 小梁结构趋向于杆状结构。随时间推移, 由于小梁数目减少, 残余骨小梁受力明显增加, 因此去卵巢后期大鼠较早期 tBD 增高, Tb-Th 增加, 以适应力学变化。但由于雌激素缺乏的根本原因没有解决, 所以 OVX 大鼠与正常大鼠的松质骨结构参数差距进一步扩大, 表现在 vBD 下降, Tb-N 逐渐减少, 分离度更为增加, BVF 进一步减少, 小梁结构更趋于杆状结构。这种微结构改变可使骨质量下降、骨强度降低、脆性增加, 导致骨折易感性增高<sup>[13]</sup>。对于大鼠胫骨皮质骨, 卵巢切除后 3 周 OVX 大鼠 Ct-Ar、Ma-Ar 和 T-Ar 较正常大鼠明显增高, Mm 也较正常升高, 反映去卵巢初期大鼠为适应力学变化而出现的结构改变, 骨强度的反应性增高。然而随时间推移, 至 15 周时 OVX 大鼠的长骨管腔外径与正常大鼠无异, 皮质厚度却明显变薄, 皮质骨骨密度在观察时间内却一直未有明显变化。

皮质骨与松质骨有着截然不同的结构, 具有不同生物学行为和反应, 对雌激素缺乏的反应也大不相同。在绝经后的早期, 只有小梁骨表现出明显的骨丢失, 然后皮质骨和小梁骨以不同的机制发生骨量丢失, 约绝经后 15 年, 伴随脊柱骨质疏松的出现, 皮质骨才表现出明显 BD 下降<sup>[14]</sup>。皮质骨厚度的减少相较 BD 的下降更多发生于脊柱骨质疏松与老年骨质疏松患者中<sup>[15-17]</sup>。本研究借助  $\mu$ CT 也发现对于绝经后骨质疏松的动物模型, 皮质骨与松质骨的丢失方式不尽相同。在雌激素缺乏早期松质骨即可出现材料水平及微结构水平的相应变化, 而后期的材料密度的变化似乎对骨量丢失发生了代偿改变。对于皮质骨, 似乎其结构的变化先于其材料密度的下降而出现, 皮质骨骨量在观察时间内变化不大。

从 3 周到 15 周, 去卵巢大鼠的松质骨发生了适应性的改变, tBD 有代偿性的增高, 但笔者发现 DXA 所测定的该区域的 BD 却未发生显著性变化。对此现象, 笔者认为可能有以下原因, 当去卵巢大鼠 tBD

应力学改变而适应性增高时, tBD 也因雌激素缺乏而减少, 分离度增宽, 导致单位面积内分布的骨小梁减少。骨矿含量为 tBD 与骨小梁体积的乘积, 当 tBD 的增高程度与骨小梁体积的减少程度相平行时, 其乘积即面积骨密度由于两者相反方向的改变而表现为数值变化不显著或者不变。此外, DXA 无法区分皮质骨和松质骨, 致密而未发生改变的皮质骨的存在, 可能会掩盖松质骨 BD 的细微变化, 一定程度上影响 DXA 监测 BD 变化的敏感性。

DXA 测定 BD 可以区别 VOX 大鼠与正常大鼠, 但对于 VOX 大鼠的纵向变化却不敏感。当骨的微结构已发生适应性改变, 如 vBD 代偿增高, Tb-Th 代偿增加, 小梁数目减少, 分离度增加, 皮质骨厚度变薄, 皮质骨面积减少, 且这种细微的改变可能已导致骨力学性能发生改变, 骨强度降低, 骨折风险增加时, DXA 因其无法区分皮质骨与松质骨的缺陷及其面积骨密度的局限性, 无法及时准确地反映出骨量的变化, 从而可能误导病情的判断和后续的治疗效果评价。尽管 DXA 具有方便、快速、精密度高, 放射剂量低的优点, 在临床上有着无可比拟的优越性, 但其固有的局限性是在科研中不能忽视的。

$\mu$ CT 可从三维图像可直接观察骨皮质和骨小梁的显微结构, 并对皮质骨与松质骨的三维结构参数分别进行定量分析, 及时准确地反映骨量及骨微结构的细微变化。其测量参数体积骨密度和组织骨密度可全面准确地反映骨矿含量, 避免了面积骨密度的局限性, 是目前研究骨密度和骨微结构细微改变的较合适的方法。

#### 参 考 文 献

- [1] Watts NB. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (Review). *Osteoporos Int*, 2004, 15: 847-854.
- [2] Sogaard CH, Mosekilde L, Thomsen JS, et al. A comparison of the effects of two anabolic agents (fluoride and PTH) on ash density and bone strength assessed in an osteopenic rat model. *Bone*, 1997, 20: 439-449.
- [3] Burr DB, Forwood MR, Fyhrie DP, et al. Bone microdamage and skeletal fragility in osteoporotic and stress fractures (Review). *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 6-15.
- [4] Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, et al. Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 13-19.
- [5] Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 60-67.
- [6] Jiang Y, Zhao J, Geusens P, et al. Femoral neck trabecular microstructure in ovariectomized ewes treated with calcitonin: MRI microscopic evaluation. *J Bone Miner Res*, 2005, 20: 125-130.
- [7] 伍贤平, 廖二元, 陆泽元. 双能 X 线吸收法测定大鼠骨量的

- 评价及去卵巢骨丢失敏感区的选择. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16:212-215.
- [ 8 ] McErlain DD, Chhem RK, Bohay RN, et al. Micro-computed tomography of a 500-year-old tooth: technical note. Can Assoc Radiol J, 2004, 55:242-245.
- [ 9 ] Choplin RH, Buckwalter KA, Rydberg J, et al. CT with 3D rendering of the tendons of the foot and ankle: technique, normal anatomy, and disease ( Review ). Radiographics, 2004, 24: 343-356.
- [ 10 ] Wergedal JE, Veskovic K, Hellan M, et al. Patients with van buchem disease, an osteosclerotic genetic disease, have elevated bone formation markers, higher bone density, and greater derived polar moment of inertia than normal. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88:5778-5783.
- [ 11 ] Ito M, Nishida A, Aoyagi K, et al. Effects of risedronate on trabecular microstructure and biomechanical properties in ovariectomized rat tibia. Osteoporos Int, 2005, 16:1042-1048.
- [ 12 ] Jiang Y, Zhao J, Liao EY, et al. Application of micro-CT assessment of 3-D bone microstructure in preclinical and clinical studies. J Bone Miner Metab, 2005, 23 ( Suppl ) :S122-S131.
- [ 13 ] Yang J, Pham SM, Crabbe DL. High-resolution micro-CT evaluation of mid- to long-term effects of estrogen deficiency on rat trabecular bone. Acad Radiol, 2003, 10:1153-1158.
- [ 14 ] Rico H, Hernandez Diaz ER, Seco Duran C, et al. Quantitative peripheral computed tomodensitometric study of cortical and trabecular bone mass in relation with menopause. Maturitas, 1994, 18:183-189.
- [ 15 ] Nøttestad SY, Baumel JJ, Kimmel DB, et al. The proportion of trabecular bone in human vertebrae. J Bone Miner Res, 1987, 2: 221-229.
- [ 16 ] Foldes J, Parfitt AM, Shih MS, et al. Structural and geometric changes in iliac bone: relationship to normal aging and osteoporosis. J Bone Miner Res, 1991, 6:759-766.
- [ 17 ] Uitewaal PJ, Lips P, Netelenbos JC. An analysis of bone structure in patients with hip fracture. Bone Miner, 1987, 3:63-73.

( 收稿日期:2007-06-04 )

( 本文编辑:隋行芳 )

## · 消息 ·

## 全国 CT、MRI 和 X 线综合影像鉴别诊断及新进展学习班通知

中华医学电子音像出版社培训部定于 2008 年 6 月 20—27 日在大连举办“全国 CT、MRI 和 X 线综合影像鉴别诊断及新进展学习班”, 为期 8 天, 并授予中华医学会继续医学教育 类学分。

授课内容: 骨关节病、骨肿瘤的的基本征象; 小儿创伤; 脑血管病及颅内常见肿瘤影像诊断及新技术; 肺部常见基本病变的 CT 表现及其诊断意义; 肺部结节病变的 CT 诊断与鉴别诊断; CT 检查在肺结核诊断、活动性判定及预后评估的价值; 肺间质性病变的 CT 征象与常见疾病诊断; 纵隔病变的 CT、MRI 诊断与鉴别诊断; 小肝癌的 CT、MRI 诊断与鉴别诊断; 肾脏肿瘤的 CT、MRI 诊断与鉴别诊断; 多层螺旋 CT 在

冠脉病变、支架及搭桥随访中应用; 多层螺旋 CT 在心脏与主动脉病变中的诊断价值; 肾上腺影像解剖与常见病变的 CT、MRI 诊断与鉴别; 前列腺、膀胱与输尿管病变的 CT、MRI 诊断。

授课人员: 大连医科大学附属第一医院郎志谨、伍建林、赵力、王照谦教授, 北京积水潭医院屈辉教授, 解放军总医院马林教授。

报名办法: 学费: 850 元; 报名联系电话: ( 010 ) 85158667 ( 兼传真 ), 联系人: 石建军。

( 中华医学电子音像出版社培训部 )