

生物体视学在骨科领域中的运用进展*

杨再清 综述, 苏云鹏 审校

(云南省保山市人民医院骨外一科 678000)

[摘要] 生物体视学是随着计算机与图像分析技术的发展而产生的一门新兴的边缘学科,其基本原理是通过定量分析二维切片图像与组织结构的关系,用数学方法准确地揭示这种关系以实现对微观组织三维结构的定量分析。由于生物体视学不仅能准确、客观地表征组织的三维结构,而且还能定量表达组织结构的变化,有助于揭示病理现象与病变本质的关系。所以,其在医学领域的各个方面几乎都有应用。在骨科方面,其被用于研究骨科疾病的诊断、治疗,评估预后等,本文主要总结近年来国内外运用生物体视学在代谢性骨病、骨折愈合及骨肿瘤研究方面所取得的成就,并就其做一综述。

[关键词] 生物体视学;代谢性骨病;骨折愈合;骨肿瘤

[中图分类号] R681.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)15-2068-03

在过去的三十年中,生物体视学被广泛地运用于临床与实验研究的各个领域,并且取得了一系列的重大成果^[1]。其在骨科疾病研究中发挥着重要作用,本文主要查阅近年来国内外有关生物体视学在代谢性骨病、骨折愈合及骨肿瘤研究方面的运用,进行总结。

1 代谢性骨病的生物体视学研究

代谢性骨病是指机体因先天或后天因素破坏或干扰了正常骨代谢和生化状态,导致骨生化代谢障碍而发生的骨疾患。代谢性骨病的发病机制包括骨吸收、骨生长和矿物质沉积 3 个方面的异常。运用体视学,可以更直观、更形象地对骨质进行定量分析,评价骨转换与骨结构,动态分析其发病机制及治疗效果。

1.1 骨质疏松 骨质疏松是一种以骨量低下、骨微结构损坏,骨强度下降,骨折风险增加为特征的全身性骨骼系统疾病^[2]。影响因素包括骨量及骨质量两方面,骨量反映了骨的数量及容积,其测定方法主要是进行骨密度的测定,并且骨密度的测定作为目前临床上骨质疏松症的主要诊断标准。骨质量反映了骨微结构、骨有机基质、矿物成分、微小损伤及修复能力,其中骨微结构和微损伤是影响骨质量的重要因素。因此,对其检测方法已成为研究热点。在各种检测方法中,体视学中的骨组织形态计量学成为骨质疏松骨结构与质量检测的客观指标。通过相关研究,不但在二维水平获得的大量研究骨质疏松的相关计量参数^[3],同时取得了骨小梁的三维立体结构图像,而且还获得了骨微损伤的三维空间分布^[4],从而更准确地阐述骨质疏松的发病机理。但骨组织形态计量学是一种有创检测方法,需破坏检测对象的完整性,并且对技术操作要求相当严格,限制了其在临床与实验中的运用。随着体视学及图像分析技术的发展,新的

无创检测方法被广泛运用,尤其是显微 CT(Micro-CT)的运用。

Micro-CT 技术是以体素为单元,在微米级水平超清晰地扫描骨小梁,能全面、精确、立体地测定骨微结构的三维形态参数,所获得的图像分辨率高,能区分皮质骨与松质骨,能够早期发现骨质疏松症骨小梁骨微结构的变化^[5]。在 micro-CT 的基础上,使用硫酸钡做对比剂增强 micro-CT,能够无创地显示微损伤的三维空间分布和积累过程^[6],使用同步辐射光源(SRuCT)能够表征松质骨及皮质骨破坏时微裂纹积累、发展过程,骨小梁的各种微裂纹从最简单的线性裂纹到较复杂的交叉裂纹均能够展现,并用三维成像定量地量化^[7-8];在三维重建图像上能够显示骨小梁表面的吸收陷窝,而它的二维扫描图像可以反映骨结构中不同位置的矿化程度,为骨质疏松的诊断提供了更准确的依据^[9]。

1.2 肾性骨病(ROD) ROD 是慢性肾脏病患者钙、磷及维生素 D 代谢障碍,继发甲状旁腺机能亢进引起的骨骼病变,可表现为骨质疏松、骨软化、纤维囊性骨炎、骨硬化及转移性钙化。依骨组织形态改变分为高转化性骨病、低转化性骨病和混合性骨病。

利用骨活检及骨形态计量学方法,一方面静态参数可以反映骨结构、形态和再吸收,另一方面动态参数可以反映骨转化和骨形成等,在肾性骨病确诊及分型中具有重要作用。钱莹等^[10]通过对 40 例慢性肾病 5 期维持性血液透析的患者行髂前上棘骨活检术获得骨标本,对骨病理进行骨形态计量学分析,证实高转化性骨病骨病理以破骨细胞活化形成骨吸收陷窝伴或不伴骨矿化不全为特点。常安瑾等^[11]通过使用显微 CT 对肾性骨病患者的松质骨进行三维形态学测

量,指出显微 CT 能够非常细致地观测到不同肾性骨病患者单个骨小梁的厚度、数量、空间分布及整个骨小梁的三维空间结构,弥补组织形态计量学的不足,对研究肾性骨病病理生理,评估骨质量的改变具有十分重要的意义。

1.3 佝偻病和骨质疏松症 两者是以维生素 D 缺乏导致钙、磷代谢紊乱和临床以骨骼的钙化障碍为主要特征的疾病。发生在婴幼儿和儿童骨骺生长板闭合以前者称佝偻病,发生在成人骨骺生长板闭合以后者称骨质疏松症。目前其检查手段主要依赖于骨代谢生化指标测定、骨密度测量及 X 线片检查等,但相应的检查措施无法微观阐述疾病的病理变化过程。萧彦等^[12]利用骨形态计量学研究佝偻病和骨质疏松症发现其平均骨小梁板增厚、密度降低、间隙变大,单位体积骨小,单位体积骨小梁所占的骨小梁表面积减小;骨小梁类骨质表面、皮质骨和小梁骨的平均类骨质缝宽度增加,骨小梁空间排列稀疏,骨矿化前沿缩小和不规则,矿化成熟延迟,矿化障碍造成类骨质堆积。进一步阐明了软骨病的病理特点,为疾病的诊断提供了体视学依据。

1.4 氟中毒性骨病(简称氟骨症) 长期摄入过量氟化物会对中枢神经系统、内分泌系统、心血管系统、消化系统、运动系统等产生不利影响^[13],当累及骨组织时可引起骨质疏松、骨软化、骨硬化等骨骼疾病。高剂量氟可以抑制成骨细胞的增殖、分化,破骨细胞活性增强导致骨质疏松,当氟在体内与血中钙或者磷结合形成难溶的氟化钙沉积于骨中,能够引起骨硬化。另外,氟对软骨内成骨的过程产生抑制作用,延缓骨骼的生长发育。骨形态计量学研究发现氟铝联合中毒骨软化畸形儿童的骨小梁胶原纤维排列紊乱,骨内出现软骨细胞,小梁边缘大量类骨质,且其周长和面积参数明显增加,骨吸收陷窝明显增加,骨矿化障碍、骨吸收增加,骨代谢严重失衡,出现大量质量低下的骨质^[14];氟骨症患者与正常参考值比较脂肪细胞容积明显减少,骨小梁容积明显增加,生血细胞容积减少^[15]。郭生琼等^[16]利用显微 CT 技术检测发现,大鼠染氟后四肢骨的骨矿物质密度、组织骨密度、骨小梁厚度、骨小梁分离度、各向异性、骨小梁与全部骨组织体积比有升高趋势;反映骨小梁的形态、数目、间距与骨连接密度的指标-结构模型指数、骨表面积与体积比、骨小梁连接密度、骨小梁数目有下降趋势。分析认为由于氟化物在大鼠体内促使骨转换加速,即骨形成和骨吸收均显活跃,但骨形成程度大于骨吸收,从而形成大量未成熟的交联骨,导致大鼠体内骨量大量增加,骨硬化形成。利用体视学原理及图像分析技术,可以观察分析氟骨症的骨微结构变化,为氟对骨骼损伤机制的研究提供依据。

1.5 甲状旁腺疾病 在甲状腺疾病中,无论是甲状

旁腺激素增高还是降低,均可影响骨质量及骨转换,导致骨病形成^[17]。利用 Micro-CT 扫描和三维重建,可以从骨微环境层面阐述甲状旁腺激素对骨形成及骨吸收的双重效应:大剂量持续给予可以诱发骨吸收,小剂量间断给予可以刺激骨生成^[18]。RUBIN 等^[19]通过对甲状旁腺功能低下症患者进行研究,发现患者松质骨体积、骨小梁宽度和皮质宽度增加,而类骨质宽度与类骨质表面有显著减少,矿化表面的百分比、矿化沉积率和骨形成率也显著降低。

2 骨折愈合的体视学研究

骨折愈合是一个复杂而连续的过程,临床上评价骨折愈合主要依赖于临床症状、体征和 X 线片,但受主观性、X 线片显示的局限性等影响,无法客观量化描述骨折愈合的动态进程。体视学及图像分析技术的发展,为骨折愈合的研究鉴定提供了新方法,使得对骨折愈合的认识更加细微、客观、立体。有研究发现骨组织形态计量学参数结果能准确地反映出骨折结构重建的演变^[20]。骨折端早期血肿机化以纤维连接相续,骨小梁稀疏、数量少,骨小梁体积小,至中期编织骨大量形成,骨小梁数量增加和骨小梁体积改变至高峰,骨痂塑型期因板层骨逐渐取代编织骨,骨小梁致密度增加,骨痂在力线外的部分吸收,骨小梁数目和体积减少。通过行 Micro-CT 技术能够精确测定骨折区骨痂组织体积、骨体积、骨体积分数等三维形态参数,并且可以高分辨率图像,对骨痂形成和改建规律进行超微分析^[21]。而且,微血管灌注造影结合 Micro-CT 扫描三维重建可无创提供直观的高分辨率三维微血管像,并精确地定量描述微血管形成的质与量,从微血管变化层面研究骨折的愈合过程^[22-23]。

3 骨肿瘤的生物体视学研究

利用图像分析技术,可以对骨肿瘤进行鉴别,可以从三维层面表征骨肿瘤细胞形态,可以定量描述转移性骨肿瘤的血管密度,揭示不同骨肿瘤的特异性变化特征,有助于早期发现侵袭性和恶性肿瘤^[24-26]。虽然,生物体视学在骨肿瘤的诊断、预后、发生机制等方面有诸多优势,但就目前相关文献检测结果显示,这方面的研究发展缓慢,有待于继续扩展。

4 展 望

综上所述,鉴于生物体视学能够更直观、准确地表征骨组织的三维结构,定量表达代谢性骨病、骨折愈合及某些骨肿瘤的结构变化,客观揭示疾病发生发展过程,所以其在骨科实验及临床研究中具有重要作用,其他任何研究方法不可代替。虽然在运用方面仍然存在取材困难、硬组织切片制作技术要求高、费用较贵等挑战,但随着生物体视学及图像分析的自我完善,其在骨科疾病研究甚至在所有人类疾病研究中将有一定发展前景。

参考文献

- [1] Bolender R P. Biological stereology: History, present state, future directions[J]. *Microsc Res Tech*, 2010, 21(4):255-261.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011, 4(1):2-17.
- [3] DEMPSTER D W, COMPSTON J E, DREZNER M K, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(1):2-17.
- [4] GOFF M G, LAMBERS F M, SORNA R M, et al. Finite element models predict the location of microdamage in cancellous bone following uniaxial loading[J]. *J Biomech*, 2015, 48(15):4142-4148.
- [5] 王芳洁, 赵小兰. 骨质疏松检查方法的研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(8):1137-1139.
- [6] TURNBULL T L, BAUMANN A P, ROEDER R K. Fatigue microcracks that initiate fracture are located near elevated intracortical porosity but not elevated mineralization[J]. *J Biomech*, 2014, 47(12):3135-3142.
- [7] OKAZAKI N, CHIBA K, TAGUCHI K, et al. Trabecular microfractures in the femoral head with osteoporosis: analysis of microcallus formations by synchrotron radiation micro CT[J]. *Bone*, 2016, 89(7):82-87.
- [8] LARRUE A, RATTNER A, PETER Z A, et al. Synchrotron radiation micro-CT at the micrometer scale for the analysis of the three-dimensional morphology of microcracks in human trabecular bone[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e21297.
- [9] ITO M, EJIRI S, JINNAI H, et al. Bone structure and mineralization demonstrated using synchrotron radiation computed tomography (SR-CT) in animal models: preliminary findings[J]. *J Bone Miner Metab*, 2003, 21(5):287-293.
- [10] 钱莹, 陈晓农, 朱萍, 等. 25 例高转换型肾性骨病的骨组织学研究[J]. *中国血液净化*, 2013, 12(10):534-537.
- [11] 常安瑾, 钱莹, 陈晓农, 等. 维持性血液透析患者不同骨转换类型下松质骨微观结构的研究[J]. *中国血液净化*, 2017, 16(1):48-53.
- [12] 萧彦, 谢丹, 邱明才. 软骨病与佝偻病的骨形态计量学研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18(5):376-377.
- [13] KURDI M S. Chronic fluorosis: The disease and its anaesthetic implications[J]. *Indian J Anaesth*, 2016, 60(3):157-162.
- [14] 朱觉新, 陈艳, 李海玲, 等. 地方性铝氟联合中毒儿童的骨组织形态计量学分析[J]. *微量元素与健康研究*, 2014, 31(4):43-45.
- [15] 张永利, 邓廉夫, 陈克敏, 等. 氟骨症椎板组织形态计量学与 MRI 信号强度的相关性研究[J]. *中华骨科杂志*, 2016(1):20-27.
- [16] 郭生琼, 喻茂娟, 申惠鹏, 等. 复方中药对慢性氟中毒大鼠氟骨症的骨形态计量学影响[J]. *现代预防医学*, 2016, 43(8):1471-1475.
- [17] TSOURDI E, RIJNTJES E, KÖHRLE J, et al. Hyperthyroidism and hypothyroidism in male mice and their effects on bone mass, bone turnover, and the Wnt inhibitors sclerostin and dickkopf-1[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(10):3517-3527.
- [18] 轩诗杰. 甲状旁腺激素对去势大鼠骨髓间充质干细胞生物学特性影响的研究[D]. 西安:第四军医大学, 2017.
- [19] RUBIN M R, DEMPSTER D W, ZHOU H, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(12):2018-2024.
- [20] 潘晓华. 骨折愈合影像定量评价的研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2009.
- [21] TANG P, DUAN C, WANG Z, et al. NPY and CGRP inhibitor influence on ERK pathway and macrophage aggregation during fracture healing[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4):1457-1467.
- [22] MACDONALD W, SHEFELBINE S J. Characterising neovascularisation in fracture healing with laser Doppler and micro-CT scanning[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2013, 51(10):1157-1165.
- [23] 刘洪鹏, 宋祥胜, 周晓中, 等. 灌注造影显微 CT 三维重建研究骨痂微血管新生[J]. *中华实验外科杂志*, 2012, 29(7):1245-1247.
- [24] LANGHEINRICH A C, STOLLE C, KAMPSCHULTE M, et al. Diagnostic value of ex-vivo three-dimensional micro-computed tomography imaging of primary nonhematopoietic human bone tumors: osteosarcoma versus chondrosarcoma[J]. *Acta Radiologica*, 2008, 49(49):940-948.
- [25] FRÎNCU D L, FRÎNCU L L, CHIRANA A, et al. Quantitative histopathological criteria in predicting the giant bone cell tumors' s grading[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2003, 106(1):147-153.
- [26] CROSS N A, FOWLES A, REEVES K, et al. Imaging the effects of castration on bone turnover and hormone-independent prostate cancer colonization of bone[J]. *The Prostate*, 2008, 68(15):1707-1714.

(收稿日期:2017-11-04 修回日期:2018-01-12)