

文章编号:1004-7220(2011)04-0315-06

## 利用生物力学方法评价 振动在骨质疏松康复过程中的作用

高甲子<sup>1</sup>, 宫赫<sup>1</sup>, 方娟<sup>1</sup>, 朱东<sup>2</sup>, 樊瑜波<sup>3</sup>

(1. 吉林大学 机械学院, 长春 130021; 2. 吉林大学第一医院, 长春 130025; 3. 北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 北京 100191)

**摘要:** 目的 通过研究基于 Micro CT 数据的大鼠股骨皮质骨材料性质与力学性能的关系, 探讨振动在对抗骨量丢失过程中的生物力学评价方法。方法 Wistar 大鼠 35 只, 尾部悬吊建立废用性骨质疏松模型, 随机分为间歇振动 1、3、5、7 d 和持续振动组。实施 35 Hz、0.3 g 的机械振动, 8 周后处死, 取其左侧股骨行 Micro CT 扫描, 建立皮质骨三维有限元模型, 计算获得其表观和组织水平的力学参数。通过主元素分析法从材料分布、间歇振动天数、体积分数中提取主元素。结果 提取出了能够全面反映振动下皮质骨材料性质的 3 个主元素, 并建立起主元素与表观和细观力学参数之间的回归方程。影响皮质骨力学性能的主要因素为材料分布, 体积分数与间歇振动天数的影响次之。结论 皮质骨的材料性质能够反映其力学性能的变化, 通过材料性质与力学性能的关系可以评估骨强度, 为骨质疏松的振动防治及其康复过程的评价提供理论依据。

**关键词:** CT 扫描; 振动; 皮质骨; 材料分布; 力学性能; 有限元分析; 康复

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

## Biomechanical assessment for effects of vibration on the rehabilitation process of osteoporosis

GAO Jia-zi<sup>1</sup>, GONG He<sup>1</sup>, FANG Juan<sup>1</sup>, ZHU Dong<sup>2</sup>, FAN Yu-bo<sup>3</sup> (1. College of Machinery and Engineering, Jilin University, Changchun 130025, China; 2. No. 1 Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; 3. School of Biological and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China)

**Abstract: Objective** To explore biomechanical assessment for the effects on vibration against bone loss by investigating the relationship between material distribution and mechanical properties of rat femur cortical bone based on Micro CT. **Methods** 35 rats were randomly divided into intermittent vibration groups with the interval of 1, 3, 5, 7 days, and continuous vibration group, respectively. Tail suspended model of disuse osteoporosis was set up. All rats were loaded with mechanical vibration of 35 Hz and 0.3 g, and killed after 8 weeks. Micro CT scanning of the left femur of each rat was performed. Three-dimensional finite element model of the cortical bone was established to calculate the apparent and tissue-level mechanical parameters. Principal components (PCs) were extracted from material distribution, intermittent days and volume fraction by principal components analysis (PCA). **Results** The PCA revealed the three independent components that could fully explain the variability of cortical bone characteristics under vibration. The linear regression equations were also created between the material property and the apparent and tissue-level mechanical properties, respectively. Mechanical properties of the cortical bone were influenced by material distribution mostly, and the volume fraction and intermittent days were next in importance. **Conclusions** The cortical bone material distribution can reflect changes in its mechanical properties, and the bone strength could be assessed by establishing the linear relationship, which could provide a theoretical basis for osteoporosis prevention and treatment as well as the assessment on its rehabilitation process.

收稿日期:2011-07-01; 修回日期:2011-07-20

基金项目:国家自然科学基金资助项目(10972090, 10832012, 10872078), 吉林大学科学前沿与交叉学科创新项目(200903169)。

通讯作者:宫赫, E-mail: gonghe1976@yahoo.com; 朱东, E-mail: swyxgc@126.com。

**Key words:** CT scans; Vibration; Cortical bone; Material distribution; Mechanical properties; Finite element analysis; Rehabilitation

骨骼是人体的重要组成器官,对人体起到支撑和保护的作用。骨骼质量和功能的下降,严重影响人们的正常生活。失重状态下的宇航员或长期卧床的病人,由于处于微重力或者无负荷的状态,其正常骨代谢平衡遭到破坏,致使骨转换增加,骨吸收大于骨形成,导致骨量流失,引发废用性骨质疏松<sup>[1-2]</sup>。

研究显示,振动载荷可以提高骨骼对力学刺激的敏感性<sup>[3]</sup>,改善由于雌激素减少或废用引起的骨量下降<sup>[4-5]</sup>,促进骨形成<sup>[6-7]</sup>。Gilsanz等<sup>[8]</sup>通过对低骨量年轻妇女实施0.3 g、30 Hz的振动治疗,其结果显示:患者腰椎松质骨及股骨中段皮质骨的骨量分别增加2.1%和3.4%,增加幅度明显高于对照组;Rubin等<sup>[9]</sup>研究认为:0.3 g、30 Hz的振动刺激可使绵羊股骨近端松质骨密度、骨小梁体积、骨小梁数量显著增加;Verschuereen等<sup>[10]</sup>通过实验发现:振动训练(2.28~5.09 g,35~40 Hz)可显著提高髌部骨密度;Flieger等<sup>[11]</sup>实验认为:频率50 Hz、加速度2 g,每天30 min,每周5 d的振动方案可促进皮质骨形成,防止去卵巢大鼠的早期骨丢失,提高骨密度及骨的机械性能;钟菁等<sup>[12]</sup>将频率(32±3) Hz、加速度0.5~2.94 g的振动施加于站立在振动平台上的人体,其结果显示:治疗组与对照组比较,下肢肌肉力量、股骨颈骨密度及抗骨折能力均明显上升。

由此可见,振动在对抗骨质疏松、防治骨丢失的疗效上已经得到了国内外研究者的肯定。在此基础上,本研究组考虑持续振动对细胞的影响,即长时间的振动是否会造成细胞敏感疲劳,并基于此想法提出间歇振动的设计,即在振动治疗期间加入间歇时间,其结果显示:无论在骨骼力学性能上还是微观结构形态上,间歇振动在对抗骨质疏松、改善骨微结构的破坏等方面均优于持续振动<sup>[13-15]</sup>。

基于CT影像的三维有限元建模可以充分利用CT数据所提供的信息,建立精确的三维有限元模型<sup>[16]</sup>。Micro CT主要是针对小型骨骼或小型动物的扫描设备,其精度高,可对标本进行三维显微结构形态分析<sup>[17]</sup>。将Micro CT扫描得到的影像学数据转化为显微有限元模型,可以计算微观层面上不同方向、不同部分的应力应变分布情况,讨论微观结构

与力学性能的关系<sup>[18-19]</sup>。国内外研究表明,利用显微有限元可以直观、准确地分析对比骨强度<sup>[20-22]</sup>,并对骨强度和性能进行预测<sup>[20-21]</sup>。本研究组已通过大鼠尾吊建立废用性骨质疏松模型<sup>[23]</sup>,分别实施持续与间歇式的高频低载振动<sup>[14]</sup>。在本研究中,对实验后离体大鼠股骨进行Micro CT扫描,对其皮质骨进行显微有限元分析,考虑细观水平固体骨质分布的不均匀性,计算其力学性能与材料性质的关系,力求找到与力学性能最密切相关的影响因素,为更好地评估振动对骨质疏松的作用提供方法和理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 分组和振动试验

6月龄雌性Wistar大鼠35只,随机分为5组:依次为间歇振动1、3、5、7 d和持续振动组(其中间歇振动n天=振动n天+休息n天)<sup>[14]</sup>,每组6只,5只备用。

采用尾部悬吊法建立废用性骨质疏松模型,大鼠分笼饲养,尾部悬吊,后肢处无负重状态,身体长轴与水平成30°<sup>[14, 24-25]</sup>,大鼠可于笼内自由活动,自由进食进水。

大鼠悬吊1周后,根据不同组别施加振动。选取振动频率35 Hz,加速度0.3 g的机械振动<sup>[13-15]</sup>,每天振动15 min,试验实施8周后,过麻处死大鼠,取大鼠左侧股骨行Micro CT扫描。

### 1.2 Micro CT扫描

通过Skyscan Micro CT机(北京航空航天大学),对离体的大鼠股骨沿长轴方向进行扫描,扫描电压70 kV,电流142 μA,滤波器Al 1.0 mm,图像分辨率18 μm,扫描得到连续的CT图像,选取股骨小粗隆下5 mm至股骨远端滑车移行部,建立三维显微有限元模型。

### 1.3 股骨皮质骨的材料分布

依照材料灰度分布将材料平均划分为250个区间。图1为一个典型皮质骨的灰度范围与单元数量的分布图,横坐标为灰度值,纵坐标为单元数量。由于每个样本的最大弹性模量约在12 GPa左右,故计

算每隔 1 GPa 区间内的单元数百分比, 将骨材料共计划分为 13 个区间, 统计每个弹性模量区间内的单元数量占总单元数量的百分比。图 2 为一个典型大鼠股骨皮质骨材料分布的单元百分比图。

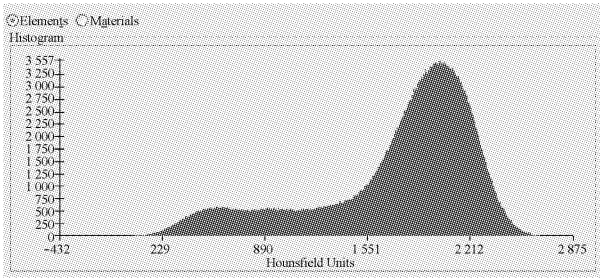


图 1 典型皮质骨结构单元灰度分布  
Fig.1 A typical cortical bone HU distribution

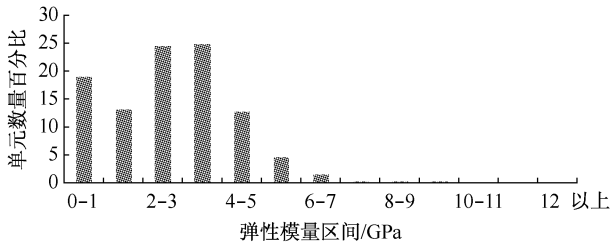


图 2 一个典型大鼠股骨皮质骨材料分布的单元百分比图  
Fig.2 A typical percentage sketch of material distribution of the rat femur cortical bone

### 1.4 显微有限元计算

将 Micro CT 扫描得到的图片导入 Mimics 软件, 建立三维模型, 划分 4 节点 4 面体单元 (平均最大边长 50  $\mu\text{m}$ , 体单元个数 2 392 331 ~ 3 351 039), 根据灰度 (HU) 将骨结构的材料离散为 250 种 (见图 3), 分别根据以下公式设置材料属性。

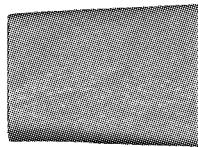


图 3 带材料属性分布的皮质骨三维模型  
Fig.3 Three-dimensional model of the cortical bone with material distribution

通过密度校正, 线性插值得到 HU 与密度线性公式为:

$$\rho = -0.0926 + 0.000631\text{HU} \quad (1)$$

皮质骨内部弹性模量与密度的关系<sup>[26]</sup>:

$$E = 2065\rho^{3.09} \quad (2)$$

取泊松比为  $\nu = 0.3$ <sup>[26]</sup>。

在 Abaqus 软件中建立 X - Y 轴平行于骨截面的局部坐标系, 将已得到的带有材料属性的有限元模型在局部坐标系下施加 5% 应变, 静态线性计算得到样本截面支反力  $F$ 。图 4 给出了一个典型的皮质骨干研究区域的有限元模型, 及显微有限元计算模拟沿垂直方向压缩时的边界条件。

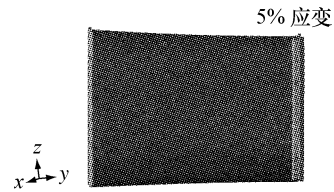


图 4 皮质骨三维有限元模型及边界条件  
Fig.4 Three-dimensional model of the cortical bone and its boundary condition

分别计算骨组织总体积和皮质骨体积, 得到皮质骨体积百分数。计算皮质骨横截面平均面积  $A$ , 在有限元分析结束后, 通过以下公式计算得到表观弹性模量。

$$\sigma = F/A \quad (3)$$

$$E = \sigma/\varepsilon \quad (4)$$

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件, 通过主元素分析法, 对材料分布等可能对弹性模量或单元平均应力产生影响的各个因素进行主元素提取, 建立主元素与表观弹性模量、及单元平均应力的关系, 显著性水平取为 0.05。

## 2 结果

### 2.1 不同振动组间表观弹性模量, 体积分数和单元平均 Von Mises 应力

显微有限元计算得到的持续与间歇振动载荷下悬吊大鼠股骨皮质骨宏观和细观力学参数见表 1。

### 2.2 材料性质的主元素分析及线性回归

将体积分数、振动间歇天数与材料分布纳入主元素分析范围, 以便通过少量互不相关的变量去解释力学性能的大部分变异。提取 3 个主元素 PC1、PC2、PC3。他们对材料属性的贡献率分别为

表1 不同振动组间弹性模量,体积分数和单元平均 Von Mises 应力( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Apparent elastic modulus, volume fraction and Von Mises stress of different vibration groups

	间歇1 d组	间歇3 d组	间歇5 d组	间歇7 d组	持续振动组
表观弹性模量 E/GPa	2.9475 ± 0.1316	3.0396 ± 0.3585	2.9262 ± 0.3245	2.8148 ± 0.1793	2.7358 ± 0.1476
体积分数/%	0.6121 ± 0.0327	0.5812 ± 0.0553	0.6198 ± 0.0369	0.6309 ± 0.0613	0.5881 ± 0.0377
单元平均 Von Mises 应力/MPa	134.1409 ± 26.2097	131.7482 ± 15.1443	134.2341 ± 12.1486	122.1304 ± 5.1071	123.3979 ± 7.0495

49.613%、17.941%、10.863%,其累计贡献率为78.417%,详见表2。

表2 主元素变量解释

Tab.2 Total variance of principle components explained

主元素	初始特征值		
	特征值	变量贡献率/%	累计贡献率/%
PC1	7.442	49.613	49.613
PC2	2.691	17.941	67.554
PC3	1.629	10.863	78.417

统计各主成分对每组数据的解释权重矩阵,标记各组权重绝对值最大值,考察主元素影响(见表3)。由表3可知:主元素 PC1 主要包括材料分布的大部分变异,而PC2则主要包含材料分布在0~

表3 主元素权重矩阵

Tab.3 Component matrix

	主元素		
	PC1	PC2	PC3
0~1	-0.370	<b>0.606</b>	0.000
1~2	-0.657	<b>0.689</b>	-0.006
2~3	<b>-0.838</b>	0.238	0.112
3~4	-0.225	<b>-0.811</b>	0.111
4~5	<b>0.798</b>	-0.531	-0.024
5~6	<b>0.895</b>	-0.297	-0.138
6~7	<b>0.949</b>	-0.046	-0.159
7~8	<b>0.968</b>	0.160	-0.086
8~9	<b>0.926</b>	0.279	-0.039
9~10	<b>0.871</b>	0.374	0.046
10~11	<b>0.846</b>	0.392	0.159
11~12	<b>0.692</b>	0.463	0.361
>12	0.140	0.140	<b>0.689</b>
体积分数/%	0.098	-0.097	<b>0.635</b>
振动间歇天数/d	-0.076	-0.348	<b>0.718</b>

注:每组参数在4个主元素中的权重最大值已标记为黑体字

1 GPa, 1~2 GPa 和 3~4 GPa 3个弹性模量区间上的单元百分比的影响,PC3 主要包含材料分布在单元弹性模量大于12 GPa的单元百分比、体积分数和振动间歇天数的影响。

对已提取出的主元素与表观弹性模量进行回归分析,得到关系式为

$$E(\text{GPa}) = 2.896 + 0.211\text{PC1} - 0.049\text{PC2} - 0.01\text{PC3} \quad (5)$$

其回归相关系数  $R^2 = 0.707$  ( $P = 0.000$ ),故通过主元素线性拟合表观弹性模量具备统计学意义,即可利用主元素来解释表观弹性模量的变化。

对主元素与单元平均 Von Mises 应力进行回归分析,得到关系式为

$$\text{Von Mises}(\text{MPa}) = 129.156 + 11.619\text{PC1} - 4.8\text{PC2} - 1.773\text{PC3} \quad (6)$$

回归相关系数  $R^2 = 0.759$  ( $P = 0.000$ ),线性回归具备统计学意义,即可通过主元素分析解释单元平均 Von Mises 应力的变化。

### 3 讨论

皮质骨是骨骼的重要组成部分,对维持机体形状,承受载荷具有重大意义。探索振动载荷如何抑制废用性骨丢失,对于预防废用性骨质疏松具有重要意义。

本研究通过建立振动载荷下悬吊大鼠股骨骨干的三维显微有限元模型,探讨了皮质骨内部材料性质、振动方法与表观和细观力学参数的关系。结果显示,提取出的3个主元素与表观弹性模量和单元平均 Von Mises 应力均具备显著相关性,即通过对骨结构性能的观察可以反映骨骼的力学性质,对骨强度进行预测,为骨疾病的预防和康复提供依据。

本实验受样本数量所限,各组间显著性差异不明显,但仍能看到间歇振动优于持续振动的趋势。Rubin 等<sup>[27]</sup>对已绝经的56位老年妇女实施了为期

1 年的高频低载振动(频率 30 Hz, 加速度 0.2 g, 10 min/d), 其股骨颈和腰椎的骨丢失速率明显低于对照组, 骨密度则高于对照组 2.73%, 同时为期 1 年的该项研究也证实了振动治疗的有效性和安全性。Gilsanz 等<sup>[8]</sup>在对低骨量年轻女性(15~20 岁)实施 1 年的高频低载振动治疗后, 证实了该振动疗法的有效性, 以及将其推广至用于老龄妇女骨质疏松防治的可行性。本研究中的间歇振动方式也有望从动物实验阶段推展到人体实验阶段。因此, 希望在今后的研究过程中, 进一步建立振动载荷作用下松质骨的显微结构形态与力学性能的关系, 更全面地探索振动在骨质疏松的预防和康复治疗过程中的作用。在后期人体实验中, 可以利用此方法来评价间歇振动效果, 为其在临床合理应用提供理论依据。

#### 参考文献:

- [1] Turner RT. What do we know about the effects of spaceflight on bone [J]. *J Appl Physiol*, 2000, 89(2): 840-847.
- [2] 郭宏, 刘洪臣. 骨重建的生物力学调控[J]. *中华口腔医学研究杂志(电子版)*, 2008, 2(3): 290-294.
- [3] Tanaka SM, Alam IM, Turner CH. Stochastic resonance in osteogenic response to mechanical loading [J]. *Faseb*, 2003, 17(2): 313-314.
- [4] Judex S, Lei X, Han D, *et al.* Low-magnitude mechanical signals that stimulate bone formation in the ovariectomized rat are dependent on the applied frequency but not on the strain magnitude [J]. *J Biomech*, 2007, 40(6): 1333-1339.
- [5] Rubin C, Turner AS, Bain S, *et al.* Anabolism. Low mechanical signals strengthen long bones [J]. *Nature*, 2001, 412(6847): 603-604.
- [6] 叶超群, 纪树荣, 史清钊. 低频振动对成骨作用的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2007, 13(1): 53-55.
- [7] 宋李军, 胡志毅, 张宁, 等. 多频振动治疗胫腓骨干骨折疗效观察[J]. *现代康复*, 2001, 5(8): 91-92.
- [8] Gilsanz V, Wren TA, Sanchez M, *et al.* Low-level, high-frequency mechanical signals enhance musculoskeletal development of young women with low BMD [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(9): 1464-1474.
- [9] Rubin C, Turner AS, Bain S, *et al.* Extremely low level mechanical signals are anabolic to trabecular bone [J]. *Nature*, 2001, 412: 603-604.
- [10] Verschuere SM, Roelants M, Delecluse C, *et al.* Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: A randomized controlled pilot study [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3): 352-359.
- [11] Flieger J, Karachalios T, Khaldi L, *et al.* Mechanical stimulation in the form of vibration prevents postmenopausal bone loss in ovariectomized rats [J]. *Calcif Tissue Int*, 1998, 63(6): 510-514.
- [12] 钟菁, 邱波, 徐惠明, 等. 应力式振动对下肢肌力、骨密度、抗骨折能力及体成分的影响[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(22): 4521-4523.
- [13] Zhu D, Li CS, Dong X, *et al.* Effects of different period of continuous and intermittent vibration on the mechanical properties in prevention of osteoporosis [C]// WACBE World Congress on Bioengineering. Hong Kong: World Association for Chinese Biomedical Engineers, 2009: 226.
- [14] Zhu D, Zhang R, Huang X, *et al.* Research on the rat model of disused osteoporosis after continuous and short periodical intermittent vibration [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 16(增刊): 92.
- [15] 朱东, 谷贵山, 高甲子. 间歇 1-7 天高频低载振动对抗骨质疏松的实验研究[J]. *医用生物力学*, 2009, 24(增刊): 30.
- [16] 彭亮, 曾小丽, 白净. 基于 CT 数据的股骨三维有限元建模方法[J]. *清华大学学报(自然科学版)*, 2007, 47(3): 416-419.
- [17] D'Elia G, Caracchin G, Cavalli L, *et al.* Bone fragility and imaging techniques [J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2009, 6(3): 234-246.
- [18] 宫赫, 张明, 朱东, 等. 62 岁和 69 岁椎体松质骨表观弹性模量与骨量的关系[J]. *清华大学学报(自然科学版)*, 2007, 47(8): 1393-1396.
- [19] Bevil G, Easley SK, Keaveny TM. Side-artifact errors in yield strength and elastic modulus for human trabecular bone and their dependence on bone volume fraction and anatomic site [J]. *J Biomech*, 2007, 40(15): 3381-3388.
- [20] Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, *et al.* High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis [J]. *Radiol Clin North Am*, 2010, 48(3): 601-621.
- [21] Boccaccio A, Ballini A, Pappalettere C. Finite element method (FEM), mechanobiology and biomimetic scaffolds in bone tissue engineering [J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(1): 112-132.
- [22] Ladd AJ, Kinney JH, Haupt DL, *et al.* Finite-element modeling of trabecular bone: Comparison with mechanical testing and determination of tissue modulus [J]. *J Orthop Res*, 1998, 16(5): 622-628.
- [23] Morey-Holton ER, Globus RK. Hindlimb unloading of growing rats: A model for predicting skeletal changes during space flight [J]. *Bone*, 1998, 22(5 suppl): 83-88.
- [24] 陈杰, 马进, 丁兆平, 等. 一种模拟长期失重影响的大鼠尾

- 部悬吊模型 [J]. 空间科学学报, 1993, 13(2): 159-162.
- [25] 史晓, 王翔, 杜修东, 等. 大鼠尾悬吊骨质疏松模型初探 [J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(3): 341-343.
- [26] 彭亮, 尚禹, 刘加成, 等. 有限元分析评估尾部悬吊大鼠股骨力学性能的研究 [J]. 中国生物医学工程学报, 2007, 26(3): 421-425.
- [27] Rubin C, Recker R, Cullen D, *et al.* Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: A clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3): 343-351

· 信 息 ·

## 南京工业大学高技术研究院生物医学工程研究所招聘博士后

南京工业大学生物医学工程研究所是一个集科学研究、技术转化和产业化为一体的新型研究机构, 瞄准国际生物医学工程的科技前沿, 紧密围绕我国经济社会发展的实际需求, 跨学科跨领域开展研发以及国际合作, 实现产业化。研究所依托材料化学工程国家重点实验室 (<http://mce.njut.edu.cn>) 以及江苏省工业装备数字制造及控制技术重点实验室 (<http://dmlab.njut.edu.cn>), 从事新一代医疗器械的产品开发工作。

研究所涉及 6 大方向, 分别是新一代人工器官与外科植入物、计算机辅助设计与制造个性化医疗产品、核磁导航医疗系统、医疗机器人、先进传感器、生物芯片。现招聘脱产博士后 2 名、在职博士后 2 名: 40 岁以下, 已经或即将获得工科/医科/牙科专业博士学位, 符合研究所主要研究开发方向。博士后分 2 种进站形式, 脱产博士后需要将档案调入南京工业大学, 在职博士后则不需要提供档案。脱产博士后需要拥有相关发明专利、英文熟练, 待遇: 月薪 8,000 元左右, 签订技术劳动合同, 并提供相应产品研发经费。

有意者, 请发送详细中英文简历至如下联系方式:

江苏省南京市新模范马路 5 号 128 信箱创新大厦 A310-312 室 (邮编: 210009)

南京工业大学高技术研究院生物医学工程研究所

电话: 15150693677

传真: 025-83172211

E-mail: gengjp@njut.edu.cn