

预测骨质疏松性髋部骨折风险的研究进展

冯柏涵¹, 张文龙^{2*}

(1. 包头医学院研究生院, 内蒙古 包头 014040; 2. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院创伤二科, 内蒙古 包头 014017)

摘要: 骨质疏松性髋部骨折是所有脆性骨折中最为严重的一种, 也被称为人生中的最后一次骨折, 如何治疗骨质疏松性髋部骨折一直是医学工作者们关注的焦点, 但在关注其治疗的同时, 如何准确预测骨质疏松性髋部骨折的发生也同样是临床治疗的当务之急。现就目前各种预测工具, 如骨密度、骨折风险评估工具 (FRAX)、髋关节结构分析 (HSA)、骨小梁评分 (TBS) 等阐述骨折疏松性髋部骨折发生风险的预测方法, 为尽早预防骨质疏松性髋部骨折提供理论参考。

关键词: 骨质疏松; 髋部骨折; 骨折风险评估工具; 骨密度; 骨小梁评分

中图分类号: R683

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.19.0124.04

骨质疏松作为最为常见的骨骼疾病已被人们熟知, 骨量降低、骨皮质变薄、骨微结构改变是该疾病的特点。骨质疏松性骨折又被称为低能量性骨折、脆性骨折, 是指在骨质疏松的基础上, 遭受非致伤因素所致的骨折。随着年龄的增加, 发生骨质疏松性骨折的风险也随之升高。其中骨质疏松性髋部骨折以其高致残率与高死亡率成为骨质疏松性骨折中的头号健康杀手^[1]。在研究如何对骨质疏松性髋部骨折进行行之有效的治疗的同时, 如何准确预测进而预防其发生也成为医学界亟待解决的问题。本文就现今主流预测骨质疏松性髋部骨折的方法进展进行综述, 介绍骨密度、骨折风险评估工具 (FRAX)、髋关节结构分析 (HSA)、骨小梁评分 (TBS) 等预测方法及应用现状, 旨在为减少骨质疏松性髋部骨折的发生提供理论依据。

1 骨密度

骨密度可以应用于评估骨骼强度, 又是评价骨质疏松的重要指标之一, 也是较早的骨质疏松性骨折的预测工具, 其具有简洁性、基础性等特点, 可反映骨量的流失, 也可预测骨折发生风险程度。目前, 世界上所公认的检测骨密度的方法是双能 X 线吸收 (DXA) 法, 这种方法虽是近 10 年才被应用于临床工作, 但其实已被医学界研究了近 30 年, 其工作原理是将从 X 线球管释放的 X 线通过高 kedge 材料吸收过滤, 分成高、低两种 X 线, 从而测定骨矿含量和骨密度, DXA 具有精度高, 不受检查部位限

制, 对人体危害小等优点^[2]。有研究采用 DXA 测量 6 000 余名腰椎骨折、股骨颈骨折、骨质疏松性髋部骨折患者骨折部位的骨密度, 并进行骨质疏松治疗, 5 年后, 再次对骨密度进行疗效评估, 结果发现, 通过骨密度上升、下降数值的变化, 可对骨折患者复发风险进行评估^[3]。虽然临床可通过测量骨密度来预测骨质疏松, 但其诊断的准确率只有 65%^[4]。而且近期的研究也发现, 髋部骨质疏松骨折与骨密度的关联目前还存在一定的争议, 如果从时间轴上看, 年龄的增加所导致的骨质疏松性髋部骨折的风险与相应年龄段骨密度值下降测算得出的骨质疏松性髋部骨折风险的上升程度相差较大^[5]。在骨密度与骨折类型方面, 业界存在争议较大, 有研究提示, 发生粗隆间骨折患者的骨密度值较股骨颈骨折更低^[6]; 也有研究提示, 骨密度与髋部骨折类型无相关性^[7]。故骨密度不宜用作对髋部骨折的评估。

2 FRAX

2.1 FRAX 简介 自 2007 年问世, FRAX 以其简便的操作方法, 较长的可预测时间 (其可预测被测试者 10 年内发生骨质疏松性髋部骨折的风险), 一步步成为当今最主流的骨质疏松性骨折预测工具。FRAX 将年龄、性别、身高、发生过脆性骨折、父母发生过脆性骨折、吸烟、使用糖皮质激素、患有类风湿关节炎、患有继发性骨质疏松、大量饮酒史、患有可导致骨质疏松的疾病作为骨质疏松性髋部骨折的危险因素, 在 FRAX 网站中选择地

作者简介: 冯柏涵, 2020 级在读硕士生, 研究方向: 骨科疾病的诊疗。

通信作者: 张文龙, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向: 骨科疾病的诊疗。E-mail: zwlmike@126.com

[19] 马旭, 沈婧蕾, 杨华元. 针刺手法参数采集及量效关系分析 [J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(11): 1479-1482.

[20] 王东岩, 杨海永, 董旭, 等. 针刺量效关系研究进展与评述 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5014-5017.

[21] 刘玉良. 《黄帝内经》量效关系和治疗法度思想探微 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4410-4412.

[22] 吴松, 梁凤霞, 王华, 等. 试论针刺治疗量 [J]. 中国针灸, 2015, 35(5): 465-468.

区,填写危险因素后,便可得到 10 年内发生骨质疏松性髌部或其他重要部位骨折的概率。美国国家骨质疏松基金会 (NOF) 根据 FRAX 评估结果提出绝对性骨折风险阈值:10 年内发生骨质疏松性髌部骨折概率 $\geq 3\%$,从侧面肯定了 FRAX 对预测骨质疏松性髌部骨折发生的准确性^[8]。

2.2 FRAX 的局限性 CLARK 等^[9]在研究拉丁美洲七国评估阈值时指出,各个国家之间数据存在异质性,各个国家特定的 FRAX 模型(干预阈值)比全球 FRAX 模型更合适本国的预测。与此同时 65 个国家先后根据本国实际情况修改干预阈值,中国也是其中的一员。赵国阳等^[10]于中国江苏镇江地区进行的研究证实,中国 FRAX 模型可预测骨质疏松性骨折的危险性,尤其适用于预测骨质疏松性股骨颈骨折。但就目前对 FRAX 的研究与应用程度来说,仍存在一定的局限性。当今 FRAX 主要应用地是美国、英国、西班牙等国家。中国虽也构建并完善、修订了本国的 FRAX 干预阈值,但目前并没有使其发挥出应有的作用。分析原因在于,一方面由于幅员辽阔,这对形成一种普适于本国人民的干预阈值存在不利影响;另一方面 FRAX 在国内还远未得到重视^[11]。

2.3 提高 FRAX 准确性的相关意见 FRAX 理论上是一种可以脱离 DXA 的简便预测工具,可选择不输入骨密度,但有研究指出,输入骨密度的 FRAX 预测结果低于不输入骨密度,且相较于女性患者,男性更为推荐输入骨密度^[12]。因此尤其在缺乏 DXA 的基层医院,更加需要另一种简便易行的方法辅助提高 FRAX 预测的准确性。黄佳涌等^[13]筛选 101 例发生骨质疏松性髌部骨折患者为试验组,92 例未发生骨质疏松性髌部骨折患者为对照组,进行病例对照研究,结果显示,试验组患者股骨颈骨密度与血清睾酮水平均明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。在之后的研究中,筛选 220 例男性骨质疏松性髌部骨折患者为试验组,300 例未发生骨质疏松性髌部骨折男性患者为对照组,进行病例对照研究,结果显示,血清睾酮是骨质疏松性髌部骨的危险因素,差异有统计学意义 ($OR=2.140, P<0.05$),低水平的血清睾酮可能是骨质疏松性髌部骨折的危险因素之一,这种方法可以通过检测患者血清睾酮水平早期判断股骨、颈骨密度,与 FRAX 结合可以在简便操作的同时提高预测精度。但如何将血清睾酮水平与 FRAX 科学结合仍需进一步研究。

3 HSA

HSA 是一种远离骨密度的骨质疏松性髌部骨折预测工具,其更侧重于骨骼本身的几何结构,伴随着年龄增长与骨量的流失,骨结构将发生重构,髌部骨几何结构也会相应改变,这种变化在高龄老人中尤为明显。HSA 的

原理是通过 DXA 得到骨几何结构的各种重要参数,带入 HSA 软件中进行计算,得到脆性骨折分析参数数据,进而预测脆性骨折的发生。CARLOS 等^[14]使用 CT 还原了股骨近端三维模型,又通过有限元 (FE) 分析计算风险因子 (RF),最后应用多元线性回归分析与 Akaike 信息准则 (AIC) 确定最优回归模型,并使用另两组模型代入最优回归模型中,验证了 HSA 的预测能力。临床工作中 HSA 的预测能力与预测精度还有待商榷, CARLOS 研究中的最优回归模型中仅含有屈曲比 (BR) 和颈干角 (NSA) 两个分析参数。经过后来的相关研究增加了 3 个分析参数:骨横截面积 (CSA)、横截面惯性矩 (CSMI)、骨外径 (DO)^[15]。也有研究表明,截面模量 (SM) 也与髌部骨折相关^[16],但此方面的研究较少,且无研究表明 HSA 的预测能力优于骨密度,由于缺乏统一评判标准,导致 HSA 的预测效果不明确,尚不能独立预测骨质疏松性髌部骨折。

4 TBS

在使用骨密度预测脆性骨折时,部分脆性骨折患者骨密度值级别仅为“骨量减少”,甚至处于正常骨量范围,说明骨密度并不能完整的涵盖大部分影响骨折预测的因素。TBS 应运而生,其是一种依赖 DXA 的独立骨折风险预测因子,可从 DXA 图像所得到的灰阶结构指数发展而来,不但可以从宏观角度显示骨量,还可以从微观角度间接反映骨小梁,且 TBS 不会受退行性改变和重叠钙化的影响,有潜力成为一种有价值的预测方法。已有研究提及 TBS 与骨折具有明显相关性^[17]。2018 年发表的一篇专家共识中表示,TBS 值每下降 1 SD,绝经后女性骨质疏松性髌部骨折的风险会增加 20%~50%,而老年男性脆性髌部骨折发生风险也会增加 30%~40%,且此共识中 TBS 与“绝经后女性骨质疏松性髌部骨折风险”“大于 50 岁男性髌部骨折发生风险”有关,推荐等级分别达到了 Good-B-W 和 Fair-B-W^[18]。但 TBS 在国内的研究并不广泛,病例对照研究所调查的群体多为白种人,Meta 分析与专家共识中所纳入的数据与研究结果同样多为白种人,这便导致了在国内使用 TBS 所得出的结论与真实情况可能出现偏差。其次,目前世界卫生组织 (WHO) 对于 TBS 尚未确定分类截点,此前进行的研究所使用的为未标准化的 TBS 阈值,故 TBS 目前尚不能对其进行预测。

5 跌倒对骨质疏松性髌部骨折的影响

查阅骨质疏松性髌部骨折患者病历时,病史中往往可以发现跌倒史,多项研究中也证实了髌部脆性骨折与跌倒息息相关,甚至可以作为骨折的独立危险因素存在^[19-20]。在北京海淀区进行的一次调查中发现,121 例脆性骨折患者致病因素中,跌倒占到了 60.33%,髌部骨折组患者中,

这一比例更是达到了 91.30%^[21]。相反,也有研究提及,从跌倒这一事件总体来看,低暴力骨折虽大多发生于站立高度甚至低于站立高度的跌倒,但跌倒后发生骨折的概率仅为 5%~10%^[22]。从结果来看,旨在减少跌倒的干预措施预防骨折通常并不成功。FRAX 将脆性骨折病史、父母脆性骨折病史作为危险因素,却未将跌倒作为危险因素。一是因为“跌倒”并不是仅仅只有一种情况,很难将“跌倒”这一因素标准化;二是因为表面上看跌倒虽然确实与骨折息息相关,但没有资料可以明确表示通过药物干预治疗可以减少跌倒所致骨折的患者再发生跌倒骨折的风险。而危险因素是基于“可以通过治疗而被减少”所定义和选择的,所以并未将“跌倒”纳入危险因素中。且目前各类预测工具多没有将“跌倒”,以及易引发跌倒的基础疾病(如缺血性脑卒中后遗症期、眩晕症、短暂性脑缺血发作等)纳入预测工具中^[23]。但研究中也表示,存在跌倒史却可以作为预测未来骨折的危险因素之一,由于 FRAX 未考虑跌倒史,在预测存在跌倒史的个体骨折风险时可能会受此影响,长远来看,将“跌倒”这一因素标准化后作为危险因素加入 FRAX 中或许是解决这一问题的理想方法,在标准化未完成之前,则应该在用户使用 FRAX 时指导用户如何将跌倒史考虑其中^[24]。FRAX-小组委员会已经审查了相关证据,并就如何将“跌倒”纳入 FRAX 中提出了一些建议,目前 FRAX 官方称,尽管仍未将“跌倒”作为危险因素,但在算法中已将跌倒考虑在内。

6 小结与展望

骨质疏松作为目前最为常见的骨骼疾病,骨质疏松性髋部骨折作为威胁生命健康的重大疾病,在世界范围内得到了广泛的关注,对于骨质疏松症或骨质疏松性骨折,最佳的评价方法是测量骨强度,但目前临床上缺乏无创测量骨强度的方法,因而产生了各类预测工具,从精确且对患者危害性较小的 DXA 测骨密度到整合各类危险因素综合测算,可以预测十年内骨折风险的 FRAX,从宏观显示骨量、微观反映骨小梁又不会受到退行性改变及重叠钙化影响 TBS 到另辟蹊径,从骨骼肌本身肌肉质量和功能出发预测骨折的身体表现与肌肉力量分析,虽然目前各工具均具有一定局限性,但业界研究人员从未停止改进的脚步。故本文通过对各种预测骨质疏松性髋部骨折工具的介绍,概述了目前主流预测工具的特点与局限性,就预测工具本身局限性及我国临床实际情况提出改善意见,为准确预测骨质疏松性髋部骨折,并采取相关措施减少骨质疏松性髋部骨折风险作出贡献。

参考文献

[1] 于亚晶.原发性骨质疏松性髋部及椎体骨折住院患者临床特点

及相关因素分析[D].济南:山东大学,2018.

- [2] 王钰,彭静娴,程晓光,等. DXA 与 QCT 预测骨折风险的进展:非骨密度测量指标[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(5):561-566.
- [3] LESLIE W D, MAJUMDAR S R, MORIN S N, et al. Change in bone mineral density is an indicator of treatment-related antifracture effect in routine clinical practice: A registry-based cohort study[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(7): 465-471
- [4] 李长洲,庞炎旭,于利,等.骨密度在髋部骨质疏松性骨折风险评估中的价值[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(7):1023-1027.
- [5] 庞炎旭.骨密度在评估老年髋部骨质疏松性骨折风险中的价值[D].大连:大连医科大学,2018.
- [6] 刘路辉.老年髋部骨折类型与股骨近端骨密度及血清学指标的关系[D].合肥:安徽医科大学,2017.
- [7] 汪曾荣,周序玲,郑汉雄,等.老年妇女骨密度和髋部骨折的相关性分析[J].创伤外科杂志,2016,18(6):355-357.
- [8] OLENGINSSKI T P, DANCEA S, NEWMAN E D, et al. Assessing fracture risk with DXA: comparing 2008 to 1998 NOF guidelines - The Influence of FRAX[J]. J Clin Densitom, 2010, 13(1): 120.
- [9] CLARK P, DENOVA-GUTIERREZ E, ZERBINI C, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries[J]. Osteoporos Int, 2017, 29(3): 707-715.
- [10] 赵国阳,许家亮. FRAX 评估江苏镇江地区中老年人群骨折风险的回顾性研究[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(1):96-100.
- [11] 邱峰,张贤,刘英杰. FRAX 在国内骨质疏松性骨折风险评估中的应用进展[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(5):767-770.
- [12] 张新菊,孙燕,李雁,等. FRAX 联合 DXA 对骨质疏松症患者骨折的预测效果研究[J].重庆医科大学学报,2019,44(9):1171-1175.
- [13] 黄佳涵,郑博,胡良聪,等.血清睾酮水平与老年男性骨质疏松性髋部骨折的相关性[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2019,12(4):362-368.
- [14] CARLOS R W, ANDY L O, TASSANI S, et al. 3D patient-specific finite element models of the proximal femur based on DXA towards the classification of fracture and non-fracture cases[J]. Bone, 2019, 121(1): 89-99.
- [15] 任晓静,蔡思清,吕国荣,等.髋部结构分析在预测髋部脆性骨折的意义[J].中国医学物理学杂志,2017,34(5):513-520.
- [16] 叶云金,李健阳,葛继荣,等.髋部几何力学结合骨折风险预测简易工具预测中老妇女的骨折风险[J].中国组织工程研究,2020,24(26):4101-4105.
- [17] 丁树芹,沈芸.骨小梁评分在骨质疏松性骨折中的应用进展[J].中国老年保健医学,2017,15(2):79-81.
- [18] 弓健,程晓光,徐浩.非骨密度 DXA 测量对骨折风险的预测:

核素显像与生物标志物对乳腺癌骨转移 早期诊断价值的研究进展

崔微¹, 魏振恒¹, 顾虹^{2*}

(1. 内蒙古医科大学第三临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010080; 2. 内蒙古包钢医院核医学科, 内蒙古 包头 014017)

摘要: 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 易发生远处转移, 其中骨骼是乳腺癌最易发生远处癌细胞转移的部位。乳腺癌骨转移的晚期患者最常表现为病理性骨折、脊髓受压、剧烈疼痛和高钙血症等骨骼相关不良事件, 因此, 确定有无恶性骨转移对肿瘤患者的临床分期、治疗方法及预后评估具有重要的临床价值。目前主要用于乳腺癌骨转移诊断的有锝亚甲基二膦酸盐(^{99m}Tc-MDP)骨显像核素显像检查, 血清肿瘤标志物、骨代谢标志物、生长因子等生物标志物。现就核素显像与生物标志物在乳腺癌骨转移诊断中的价值作一综述, 以期为临床诊治提供参考。

关键词: 乳腺癌; 骨转移; 核素显像; 生物标志物; 诊断价值

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.19.0127.04

乳腺癌不仅是全球女性, 尤其是绝经前后中老年女性最易患的一种癌症疾病, 也是全球女性因癌症死亡的第二大原因^[1]。有关乳腺癌的早期研究证实, 乳腺癌发生骨转移的概率较高, 骨骼是乳腺癌远处转移最高发的部位^[2]。乳腺癌与其他类型的恶性肿瘤一样, 乳腺癌骨转移的晚期临床预后通常与骨骼相关事件有关, 如病理性骨折、脊髓受压、剧烈疼痛及高钙血症, 均可降低患者的生存质量和缩短预期寿命, 因此早期发现乳腺癌骨转移可有效减少由于骨转移导致的骨骼相关不良事件的发生, 并通过早期干预来提高患者的生活质量。锝亚甲基二膦酸盐(^{99m}Tc-MDP)核素显像诊断恶性肿瘤骨转移的灵敏度非常高, 生物标志物如癌胚抗原(CEA)、癌胚抗原 125(CA125)、癌胚抗原 153(CA153)、骨型碱性磷酸酶(B-ALP)、抗酒石酸盐酸性磷酸酶 5b(TRACP 5b)、微小核糖核酸(miRNAs)等近年来在肿瘤远处转移的预测与诊断中也发挥着重要的作用。本文就核素显像和生物标志

物在乳腺癌骨转移诊断中的价值进行如下综述, 以期帮助临床达到早预防、早诊断、早治疗的目的。

1 核素显像在乳腺癌骨转移诊断中的价值

^{99m}Tc-MDP 全身骨显像是现阶段诊断恶性肿瘤骨转移的一种影像学检查方法, 其可监测乳腺癌患者治疗前后骨转移灶和骨破坏情况。放射性核素骨显像为功能影像检查, 骨显像剂 ^{99m}Tc-MDP 通过血液循环能到达骨表面, 通过化学吸附方式与骨骼中的羟基磷灰石晶体表面结合, 并应用单光子发射计算机断层成像术使骨骼成像, 骨骼各部位聚集骨显像剂的多少与其血流灌注量、代谢活跃程度有关, 当骨骼出现异常病变, 如炎症、肿瘤、外伤等引起局部组织血流量和(或)骨骼无机盐代谢的变化, 均会在对应的区域显示显像剂的异常浓聚和(或)稀疏、缺损区。故 ^{99m}Tc-MDP 全身骨显像较 CT 或 MRI 可更早发现乳腺癌骨转移病变^[3]。此外, 张建媛等^[4]研究报道中提出, 联合组(二氯化锝联合 ⁹⁹Tc-MDP)患者的骨痛缓解率为 88.57%,

作者简介: 崔微, 2020 级在读硕士生, 研究方向: 影像医学与核医学。

通信作者: 顾虹, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 影像医学与核医学。E-mail: guhong@163.com

骨小梁评分(TBS): ISCD 2015 官方共识(第四部分)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(11): 1401-1404.

[19] 朱秀芬, 彭志坚, 马大年, 等. 骨质疏松性骨折人群跌倒风险、骨密度、肌力和体脂的相关性[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(1): 53-57.

[20] 曹威, 朱秀芬, 陈新, 等. 老年人群骨质疏松性骨折与跌倒风险的相关性[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(4): 353-358.

[21] 梁俊刚, 李宝, 张智海, 等. FRAX 软件评估北京地区中老年人

骨折风险的预测价值[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(6): 762-767.

[22] 王晓晨, 李惠敏, 陶东霞. 运动认知风险综合征对跌倒和反复跌倒及跌倒后骨折影响的前瞻性队列研究[J]. 中国实用护理杂志, 2020, 36(8): 583-587.

[23] 曾雅琳, 李鑫, 胡世弟, 等. FRAX 对骨质疏松性骨折防治的利与弊[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2014, 34(1): 67-70.

[24] 滕艳华, 马宁. 跌倒危险因素评估的研究进展[J]. 护士进修杂志, 2016, 31(19): 1748-1750.