

骨代谢生化指标诊断骨质疏松症的价值

徐伟 杨蕊敏 王吉耀 朱继珩 诸骏仁



摘要 测定114例骨质疏松症患者和正常对照老年人的尿羟脯氨酸/肌酐、血清骨钙素,并计算羟脯氨酸/肌酐与骨钙素的比值。应用受试者工作特性曲线计算各指标曲线下面积,分别为69.3%,69.2%和76.9%,羟脯氨酸/肌酐与骨钙素比值的最佳临界点 ≥ 4.30 。按不同区间羟脯氨酸/肌酐与骨钙素比值计算拟然比,能敏感反映骨质疏松症患病概率的增减。

关键词 受试者工作特性曲线 拟然比 骨质疏松症 骨钙素 羟脯氨酸

Evaluation of biochemical markers of bone in diagnosis of osteoporosis

Xu Wei, Yang Ruimin, Wang Jiyao, et al

Department of Internal Medicine, Zhong Shan Hospital, Shanghai Medical University, Shanghai 200032, China

Abstract Hydroxyprolin/creatinine (HOP/Cr) and serum osteocalcin (BGP) were determined in 114 patients with osteoporosis and controls. The ratio between HOP/Cr and BGP was calculated. The areas under the receiver operating characteristic curve were 69.3%, 69.2% and 76.9%, respectively. The best cutoff value for HOP/Cr:BGP was ≥ 4.30 . When the likelihood ratios of different regions of HOP/Cr:BGP were calculated, the probability of osteoporosis could be reflected more sensitively. Therefore, HOP/Cr:BGP is more valuable in the evaluation of the relationship between bone resorption and bone formation.

Key words Receiver operating characteristic curve Likelihood ratio Osteoporosis Osteocalcin Hydroxyprolin

本文应用受试者工作特性曲线(ROC曲线)和拟然比的分析方法,评价骨代谢生化指标对原发性骨质疏松症的诊断价值,旨在探讨和促进骨代谢生化指标的临床应用。

1 对象和方法

1.1 对象 按随机表数字随机选择本院体检对象和门诊患者114例,根据腰椎和/或股骨上段

骨密度测定结果分成3组,即(1)骨质疏松症组59例,年龄 71.0 ± 5.8 岁(60~79岁),男性23例,女性36例;(2)对照组39例,年龄 72.1 ± 5.0 岁(60~78岁),男性18例,女性21例;(3)骨量减少组16例。骨质疏松症组的诊断标准是骨密度低于同年龄和同性别均值2个标准差并除外肝肾疾病、内分泌疾病等引起的继发性骨质疏松症。骨质疏松症组与对照组比较,年龄和性别均无

作者单位:200032 上海医科大学中山医院老年病科

作者简介:徐伟,男,1984年上海医科大学医学系毕业后在上海医科大学中山医院工作至今,1989年起从事老年医学临床和研究工作,1998年获得临床流行病学硕士学位。目前为老年病科主治医师、中华医学会老年医学学会会员、中国临床流行病学网络成员。有多篇论文在杂志上发表,大会交流和获奖。

显著性差异。骨量减少组的骨密度低于同年龄和同性别均值1个标准差。

1.2 方法:采用 Hologic 2000型双能 X 线骨密度测定仪测量所有受检对象骨密度(BMD),采用生化法测定并计算空腹尿羟脯氨酸与肌酐比值(HOP/Cr),试前素食3天,放免法测定血清骨钙素(BGP),并计算 HOP/Cr 与 BGP 的比值(HOP/Cr:BGP)。试剂盒购自美国 Peninsula Lab 的 BGP-C 末端片段,批内差异4.2%,批间差异7.1%。

1.3 统计学处理:本项课题属于诊断试验评价,评价试验的正确性是与金标准比较而言的。我们以骨密度低于同年龄和同性别均值2个标准差作为骨质疏松症诊断标准,比较 HOP/Cr、BGP、HOP/Cr:BGP 等各骨代谢生化指标的诊断价值。由于各骨代谢指标呈连续性数据,故每个骨代谢指标分别选取15个左右不同的数值作为区别阳性和阴性的临界点,计算其敏感度和特异度。敏感度系指由金标准确诊有病的病例组内诊断试验检出阳性病例数的比率,即该试验的真阳性率。敏感度=1-假阴性率。特异度系指由金标准确诊无病的对照组内诊断试验检出阴性结果人数的比率,亦即该试验的真阴性率。特异度=1-假阳性率。以1-特异度为横坐标作 ROC 曲线,按 Hanley 等^[1]推荐的方法计算曲线下面积。

阳性结果拟然比系指真阳性率和假阳性率之比,以骨密度作为比较的标准计算不同区间 HOP/Cr 与 BGP 比值的拟然比。验前概率定义为试验前患骨质疏松症的概率,验前比=验前概率/(1-验前概率),验后比=验前比×拟然比,验后概率即试验后患骨质疏松症的概率=验后比/(1+验后比)^[2]。

2 结果

骨质疏松症组和对照组全身骨密度和骨代谢生化指标见表1。对照组 HOP/Cr 与 BGP 的比值为2.76±0.83;骨质疏松症组 HOP/Cr:BGP 的资料呈偏态分布,其中位数为7.34。

表1 两组全身骨密度和骨代谢生化指标比较(±s)

指标	单位	骨质疏松症组 (n=59)	对照组 (n=39)
BMD	(g/cm ²)	0.69±0.10*	0.96±0.09
HOP/Cr	(μg/mg)	19.67±8.71*	14.41±2.82
BGP	(μg/L)	3.06±2.00*	5.47±1.29

注:组间比较 *P<0.01

HOP/Cr、BGP 和 HOP/Cr 与 BGP 的比值诊断原发性骨质疏松症的 ROC 曲线见图1。各骨代谢生化指标的敏感度、特异度、最佳临界点和 ROC 曲线下面积见表2,最佳临界点即 ROC 曲线最靠近左上角那一点。以骨密度作为标准计算不同区间 HOP/Cr 与 BGP 比值的拟然比,结果见表3。

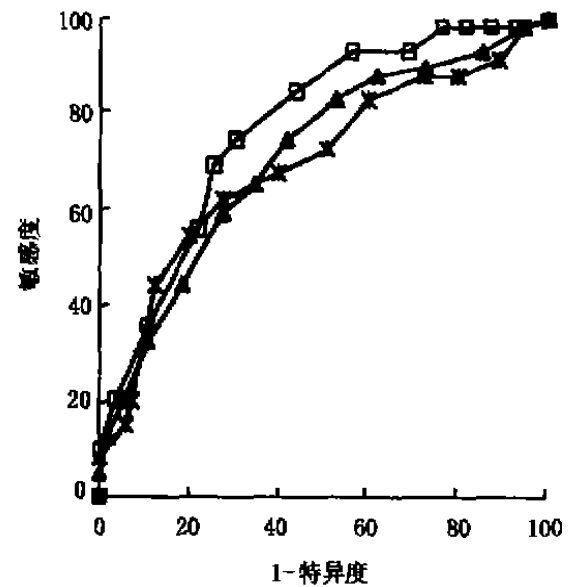


图1 骨代谢生化指标诊断骨质疏松症 ROC 曲线
—□—HOP/Cr:BGP; —*—HOP/Cr; —▲—BGP

表2 骨代谢生化指标敏感度、特异度、最佳临界点和 ROC 曲线下面积

指标	敏感度 %	特异度 %	最佳临界点	曲线下面积 %
HOP/Cr	54.4	80.0	17.50	63.3
BGP	59.3	72.7	3.33	69.0
HOP/Cr:BGP	69.5	75.5	4.30	76.9

表3 不同区间 HOP/Cr 与 BGP 比值的拟然比

HOP/Cr:BGP	OS 例数(%)	非 OS 例数(%)	拟然比
≥ 10.00	21(35)	2(4)	8.75
6.00~9.99	12(20)	2(4)	5.00
4.30~5.99	8(14)	5(9)	1.56
2.77~4.29	14(24)	21(38)	0.63
≤ 2.76	4(7)	25(45)	0.16
总数	59(100)	55(100)	

注:OS 骨质疏松症

3 讨论

骨代谢或骨转换的过程是成骨细胞形成新骨和破骨细胞吸收旧骨的过程,骨量多少取决于同一骨重建单位中骨形成与骨吸收的平衡。原发性骨质疏松症正是这一平衡的破坏,骨吸收大于骨形成而产生。与骨形成有关的代谢指标有骨钙素、骨碱性磷酸酶等,与骨吸收有关指标包括尿羟脯氨酸/肌酐、尿吡啶酚等。高转换型的骨质疏松症骨形成或骨吸收的指标常高于正常,而低转换型的骨质疏松症骨形成和骨吸收的指标多正常或减少。本课题分别将 HOP/Cr 和 BGP 代表骨吸收和骨形成指标,HOP/Cr 与 BGP 的比值用来反映骨吸收和骨形成之间的关系。HOP/Cr:BGP 越高,则存在骨丢失或快速骨丢失。

老年对照组的 HOP/Cr 为 $(14.41 \pm 2.82) \mu\text{g}/\text{mg}$,BGP 为 $(5.47 \pm 1.29) \mu\text{g}/\text{L}$,与国内报道相似^[3,4]。据此推算的 HOP/Cr 与 BGP 比值为 2.76 ± 0.83 ,按均数 ± 1.96 倍标准差,参考值范围为 $1.13 \sim 4.39$,而根据 ROC 曲线决定的最佳临界点 ≥ 4.30 。评价诊断试验的基本指标是敏感度和特异度,ROC 曲线可表示敏感度和特异度之间的关系,常用来决定最佳临界点,以该点作为区别正常或异常的临界点其敏感度和特异度都比较高,而假阳性或假阴性之和最少。

ROC 曲线也可用来比较两种或两种以上诊断试验的价值,曲线下面积更能直观表示敏

感度和特异度指标。一般认为,曲线下面积 $< 50\%$ 其诊断价值不大,面积在 $50\% \sim 70\%$ 之间可供参考,面积 $70\% \sim 90\%$ 之间准确性较高,而面积 $> 90\%$ 以上则更准确^[5]。HOP/Cr 或 BGP 在不同类型的原发性骨质疏松症中可有不同变化。本项研究 HOP/Cr 和 BGP 的曲线下面积分别为 69.3% 和 69.2% ,而 HOP/Cr 与 BGP 比值的曲线下面积为 76.9% ,因此比单纯 HOP/Cr 或 BGP 测定更可靠。

由于试验结果呈连续变量,故按不同区间 HOP/Cr 与 BGP 比值计算拟然比,当验前概率为 20% 时,则验前比 $= 0.25$,如果某患者 HOP/Cr:BGP 位于 $2.77 \sim 4.29$ 区间,那么验后比 $= 0.16$,验后概率为 13.8% ,即计算 HOP/Cr 与 BGP 比值后,患骨质疏松症的概率降低。而如果某患者 HOP/Cr:BGP 位于 $6.00 \sim 9.00$ 区间,则算得验后概率为 55.5% ,即计算 HOP/Cr 与 BGP 比值后,患骨质疏松症的概率增高。敏感度和特异度是表示诊断试验特征较好的方法,但是当试验数据呈连续变量时,不同区间拟然比更能描述诊断试验结果。因为拟然比的结果比敏感度和特异度更稳定,更不受患病率的影响。

骨代谢生化指标反应灵敏、无创伤性,与骨密度测定相结合能全面、合理评价骨转换,有利于原发性骨质疏松症的治疗。

参 考 文 献

- 1 Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 1982, 143:29-36.
- 2 Sackett DL, et al. *Clinical Epidemiology*. 2nd ed. Boston, Toronto, Little, Brown and Company, 1991. 119.
- 3 褚为增,贾维维,张海文,等.尿羟脯氨酸与/肌酐比值测定及其对骨质疏松症诊断的意义. *北京医学*, 1995, 17(6): 362.
- 4 王大申,尹滩,尹伯元,等.血清骨钙素放射免疫分析的临床初步应用. *中华内分泌代谢杂志*, 1992, 8(1):5-7.
- 5 Swets JA. Measuring the diagnostic systems. *Science*, 1988, 240:1285.