

骨密度测量应用中的几个问题

杨定焯 安珍

摘要 病人的骨密度测量要求方法选择合理,结果判断准确,否则缺乏科学性。为此,本文对科研样本大小的估计、方法的选择、提高准确度的措施、精度应用的方法及克服椎骨退变对骨密度的影响进行了研究。

关键词 骨密度测量 精度 准确性 双能 X 线吸收法

Some problems on application of bone densitometry

Yang Dingzhuo, An Zhen

The Fourth Teaching Hospital, West China University of Medical Science, Chengdu 610041, China

Abstract Bone density ometry in patients requires reasonable selection of measurement method and accurate interpretation of results. For this reason, we researched on estimation of sample size, selection of measurement method, improvement of accuracy and precision, and keeping away from effect of vertebral degeneration on bone density.

Key words Bone density measurement Precision Accuracy Dual energy x-ray absorptiometry

80 年代中期我国单光子骨密度仪 (SPA) 在成都研制成功,是基层应用最多的骨密度仪。1990 年北京引进第一台 DXA 骨密度仪,由于它的高精度、无创伤、高准确度、快速,既可以测量全身又可以测量局部骨密度,人体对放射线的吸收剂量仅为定量 CT (QCT) 的 1/100,是近

年来发展最快的一种骨密度测量方法。为了有利于 DXA 和 SPA 的恰当准确的应用,探讨其应用中的问题是必要的。

1 骨密度测量方法的比较和选择

1.1 方法的比较

表 1 最常用三种骨密度测量技术的比较^[1]

技术	测量部位	敏感性	重复精度	准确性	测量速度/分	吸收剂量
SPA	桡骨远端、跟骨 (积分)	2X	1~2	5	10~20	5~100
DXA (AP)	脊椎髂、全身 (积分)	2X	1~2	3~5	5 或更快	10~30
DXA	脊椎侧位	3X	2~3	5~10	15	100~500
QCT-A	椎体松质骨	4~3X	2~4	5~10	10	1000~3000

作者单位: 610041 华西医科大学附属第四医院骨质疏松科。

杨定焯, 1958 年毕业于华西医科大学,《中国骨质疏松杂志》副主编, 卫生部老年卫生工作领导小组专家委员会成员, 研制国内第一台单光子骨密度仪, 主编《骨质疏松指南》等两书, 主研代谢性骨病。

DXA 的上述优点, 不管对原发性还是继发性骨质疏松、是全身还是局部、对人还是动物、对诊断还是观察药效, 研究生理问题还是病理问题, 都以 DXA 用得最多; 但排除脊椎周围的高密度重叠和观察骨小梁形态学, 则唯一的只

有用QCT。SPA只能用于四肢的骨密度测量,一般用于前臂和跟骨。近年来螺旋CT和hrQCT的出现可作骨小梁的定量诊断,类似骨计量学。超声估计骨密度无射线、轻便,常用在孕妇、儿童和普查。

1.2 方法的选择

从骨丢失率的不同,原发性骨质疏松(OP)测量以腰椎为最敏感,DXA测量腰椎能早发现病人,Cummings^[4]发现有髋关节骨折的病人和无髋关节骨折的病人配对的骨密度相互重叠,而有和无脊椎骨折者配对,虽然仍有重叠,但重叠度较轻,差别较明显,脊椎骨密度测量反应骨质疏松比股骨颈优越。

Heuck(1989)^[5]用X线、QCT、DXA、SPA4种方法测量骨密度进行比较;这批共68例绝经以后的妇女,先用X线分为有楔形畸形(20%~25%的楔形变)及有压缩骨折(>25%的楔形变)两组;SPA法测量该两组骨密度没有显著性差别,腰椎正位的QCT和DXA测量的BMD的均值两组有显著性差别,但DXA法两组骨密度重叠更多。骨折组和非骨折组相比骨密度均值减少,QCT减少20%、($P=0.003$),DXA减少11%($P=0.002$),SPA减少6%、 P 值无显著性。QCT、DXA和SPA的敏感性以T-Score表示,分别为3.15、($P=0.001$),2.54、($P=0.006$),1.37、($P=0.05$),所以QCT的敏感性较DXA的AP位高。

Lang(1991)^[1]对35例正常停经前和后的妇女用QCT和DXA测量腰椎的正位和侧位,发现停经后骨密度分别减少25%、8.45%、39.9%、所以QCT与腰椎DXA的侧位敏感性基本相同。

2 精确性和准确性在临床上的应用^[4,5]

2.1 精确性的临床应用^[5]

或精确度、精确度误差、重复精度,在群体纵向观察的前瞻性研究中和重复测量同一个体的骨密度比较研究时,精确度具有重要的意义。

当重复测量同一个体的骨密度判断治疗效果时,仪器的精确度为1%,取95%的可信区间(或5%的显著性水平),该病人的骨密度变化超过 $\pm 2.8\%$ 以上才有意义,否则变化在 $\pm 2.8\%$ 以内应属仪器本身误差所致,不能判断有效或无效。这个骨密度有意义的变化值,可以由以下的公式得到,设有意义的骨密度变化值为 V

$$V = t_{0.05, n-1} \cdot CV \cdot X$$

式中 t 为 t 检验的 t 值,0.05是显著性水平,在这种情况下定为0.05或0.1均可用,用0.05则取测量数据的95%的可信区间,若用0.1则取90%的可信区间,CV是仪器的精确度, $n-1$ 是自由度,查 t 值表 $t_{0.05, 4} = 2.776$,代入上式

$$V = 2.776 \cdot CV \cdot X, \text{如 } CV = 0.01$$

$$V = 2.776 \cdot 0.01 \cdot X = 0.028 \cdot X$$

X 为骨密度基线值

意义为取测量数据的95%的可信区间,当骨密度仪的精确度为0.01时,同个病人前后两次骨密度测量,后一次测量值与前次相比,有临床意义的最小骨密度变化为 $> \pm 2.8\%$;如采取90%的可信区间,仪器精度不变,则有临床意义的最小骨密度变化为 $> \pm 2.0\%$ 。绝经后每年骨丢失3%,这样,一年内的骨丢失能用精确度误差为1%仪器测量出来,精确度更差的仪器则测不出来。

表2 有临床意义的最小骨密度变化(%)

仪器的 精确度(%)	取95%的可信区间的 骨密度	取90%的可信区间的 骨密度
1	± 2.8	± 2.1
2	± 5.5	± 4.3
3	± 8.3	± 6.3
4	± 11.1	± 8.5

注意:90%的可信区间足够临床上作出判断

2.2 骨质疏松药物试验中观察例数的推算

临床上观察药物的疗效,常需多组对象进行观察,已知骨密度仪的精度,设计应观察多少

例才能达到要求,这种科研既省人力又省经费。设需要 n 例进入观察,用下式可以求得, α 一般取 0.05 的显著性水平,自由度用 ∞ (无穷大),查 t 值表 $t_{0.05(\infty)} = 1.96$; t_3 为把握度,一般取 0.2 的显著性水平,即 80% 的把握度,自由度用 ∞ ,查表 $t_{0.2(\infty)} = 1.282$; SD (标准差) = $CV \cdot X$, CV 为仪器精确度,若为 1%; 设要发现骨密度增高 0.5% 的变化,则 $\delta = 0.5\% \cdot X$, X 为骨密度基线值,代入下式

$$n = \left[\frac{(t_{\alpha} + t_{\beta}) \cdot SD}{\delta} \right]^2$$

$$n = \left[\frac{(1.96 + 1.282) \times 0.01 \cdot X}{0.5\% \cdot X} \right]^2 = 42$$

意思是在 0.05 的显著性水平上,按 80% 的把握度,用 0.01 精确度的骨密度仪,抗骨质疏松治疗后,要发现骨密度增高 0.5% 的变化,需要有 42 例投入观察组试验。

2.3 准确度(accuracy)^[4]

准确度又称准确性、准确度误差,准确度误差越大则准确度越低,准确度误差小则准确度高。准确度误差是在估计真值时仪器产生的误差,或指骨密度测量值与真值的符合程度。一般真值以仪器本身的人体模型为标准,真值的大小由厂家给出,已换算成羟磷灰石的 g/cm^2 ,本仪器对该人体模型的测量值可能大于真值或小于真值。如欧洲中密度腰椎体模的真值为 $1.0g/cm^2$,而仪器测量值仅为 $0.88g/cm^2$,测量值小于真值 0.12,仪器的精确度为 0.014,所以将测量值乘一个校正系数 1.136 予以纠正(J. Pearson et al. Osteoporosis Int. 1995, 5: 174)。准确度误差大于真值诊断出现假阴性,小于真值出现假阳性。真值也可以用尸骨测量骨密度后烧灰称灰值求得,一般用马弗炉 800℃ 烧 24 小时即可。如测量值偏离真值可乘一个校正值纠正。

$$\text{校正值} = \frac{\text{真值}}{\text{测量值}}$$

3 影响测量值的技术因素

3.1 DXA 方法

3.1.1 椎骨模型置水底,则不同水深对 BMD 影响甚微。

表 3 测量在不同水浴深度中腰椎 g/cm^2 偏离的 %

水深度 (cm)	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅
5	-4.5	-1.6	1.9	0.4	0.9
10	0.16	-1.6	1.0	0.21	0.5
15	0.15	2.0	0.48	3.2	2.0
20	2.7	2.4	5.0	5.8	4.4

3.1.2 椎骨模型置于距水底有一定距离,距水底 > 10 cm 时,则距离越远骨 BMD 越小,所以病人只能仰卧测量,不能俯卧测量;股骨的影响甚小,因距水底在 10 cm 以内。

表 4 体模距水底不同距离测量腰椎 g/cm^2 偏差的 %

体模距水底(cm)	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅
5	-2.2	5.6	6.2	2.3	4.6
10	-0.2	1.2	5.4	-0.4	1.8
15	-30.9-28	-22.1	-22.0	-24.7	

3.1.3 对小动物测量时,准置孔越大扫描速度越快,则测量骨密度异常偏高,表 5 中第四次测量值高于第一次值 23%,应按说明书上的要求行事,不要盲目求快。

3.1.4 小动物(鼠兔)肢体骨放置方式的影响

有股胫骨互相垂直或平行两种方式放置进行测量,以平行放置更好,当放射线和探头扫描方向垂直于骨的长轴时,效果比平行于长轴扫描效果更好(表 6)。经实验证明通过骨的扫描点越多精度越高。用精确度指标作评价何种放置最佳。

CV 值越小的方式越佳,以股胫骨平行放置方式为最佳。

3.2 SPA——前臂测量中基线不同的影响^[6]

基线是作为软组织的基础密度,基线高了计算骨密度偏低,基线低了,则计算骨密度偏高,当基线定在尺桡骨的外侧的皮下脂肪上则测量骨密度偏高,是因脂肪低密度而出现低基线的原因;基线定在尺桡骨之间,则骨密度测量符合实际(表 8)。

表 5 同一只大鼠在不同条件下测量结果

试验	准置孔大小 mm			扫描速度			测量结果 g/cm ² 试验和第一次比较	
	0.6 × 0.3	0.6 × 1.2	1.2 × 2.4	慢	中	快	g/cm ²	%
第一次	*			*			0.286	100
第二次		*			*		0.266	93
第三次			*			*	0.348	122
第四次			*			*	0.352	123

表 6 6 只动物股胫骨的精确度 (BMD, n=6)

指标		股胫骨垂直放置			平行式放置		
		股骨	胫骨	股+胫	股骨	胫骨	股+胫
白兔 BMD:	M	0.342	0.350	0.347	0.341	0.364	0.352
	CV	0.034	0.039	0.013	0.0077	0.0077	0.0057
大白鼠:	M	0.203	0.195	0.201	0.206	0.173	0.190
	CV	0.029	0.068	0.032	0.019	0.034	0.021

表 7 41 位自愿者用不同的基线测量结果

基线在桡骨外侧	基线在尺桡骨之间	P
1.410±0.37g/cm	1.054±0.26g/cm	<0.0005
高于实际值 34%	符合实际值	
由于皮下脂肪的影响		

4 影响测量值的人体因素

4.1 腰椎退变至 L2—4 假性骨密度增高:大

于 70 岁者常见,由于腰椎松质骨丰富,诊断骨质疏松敏感性高,且治疗后的效果也以腰椎反应较其他部位灵敏,所以不得不用该部位。

表 8 国内外腰椎退变至 L₂₋₄ 骨密度增高的报告

年龄组	余卫 ^[7] (男)	朱汉民 ^[8] (女)	解放军 301 医院 ^[9] (女)	杨定坤 (男)
60~69	1.087±0.22	0.76±0.14	0.940±0.13	1.006±0.16
70~79	1.177±0.24	0.791±0.14	0.907±0.15	0.957±0.18
80~89	0.904	0.790±0.10	0.801±0.13	0.980±0.16
90~		0.756±0.08	0.940±0.22	

表 9 美国男性 L₂₋₄ 骨密度值 (g/cm²)

年龄	BMD ^[10]
40~49	1.174±0.12
50~59	1.161±0.12
60~69	1.183±0.12
70~79	1.178±0.12

注:作者 Genant HK

4.2 消除腰椎退变所至假性密度增高的方法:

4.2.1 大于 70 岁者建议改用股骨上端判断骨质疏松的有无

4.2.2 从 DXA 腰椎图像上发现骨质增生,减去增生值后作诊断,以下介绍 Masako^[11]的方法,Masako 将骨突的严重程度分 4 度:

0 度:无骨突

I 度:小骨突
II 度:大骨突
III 度:大骨突,有骨桥形成

用 QDR-1000 测量有骨突者脊椎前后骨密度
建议对腰椎正位有骨质增生者,应参考上

表 10 选择 50~69 岁男性测量结果(腰椎)

骨突分度	平均年龄	DXA 测量值 (g/cm ²)	OCT 测量值 (mg/ml)	
			单能	双能
0(n=10)	55.4±7.3	0.862±0.069	91.3	95.3
1(n=32)	58.9±5.9	0.879±0.131	94.9	97.8
2(n=21)	59.8±6.1	1.030±0.130	106.4	106.4
3(n=13)	41.9±5.9	1.228±0.253	110.6	112.2

述资料予以校正后再确定是否正常。按上述资料,中度骨突增生平均引起骨密度增加为 0.14 g/cm²,重度骨突增生平均引起骨密度增加为 0.366 g/cm²。减去增生的骨密度再进行诊断。

4.3 骨横径大小对 SPA 测量骨密度的影响

SPA 诊断骨质疏松一般用 BMD(g/cm²)判断有否 OP,由于 BMD=BMC(g/cm)÷骨横径,所以 BMD 与骨横径呈反比,当骨横径>M+2SD,用 BMD 诊断常出现假阳性,当骨横径小于 1.0 cm 时,用 BMD 诊断常出现假阴性。这两种情况都建议用 BMC(g/cm)诊断则不至误诊。

例:四川女性汉族的桡骨峰值骨密度(BMD)为 0.726±0.074,BMC0.826±0.119。

一妇女桡骨 BMC 为 0.553 g/cm,有骨质疏松。骨横径为 0.8 cm,BMD 为 0.691g/cm² 正常(为假阴性)。

另一例桡骨 BMC 为 0.830g/cm,正常,骨横径为 1.45 cm,BMD 为 0.572g/cm²,有骨质疏松(假阳性)

参 考 文 献

1 Long P. Osteoporosis current techniques and recent developments in quantitative bone densitometry. Radiol Clin North Am. 1991,29(1):49-75.

2 Cummings S. Are patients with hip fractures more osteoporosis? Am J Med 1985;7:487-494.

3 Heuck A et al. Mild versus definite osteoporosis, comparison of bone densitometry techniques using different statistical models. J Bone Miner Res 1989;4:891-900.

4 侯灿:医学科学研究入门,上海科学技术出版社,1983,第一版,第二次印刷,312-314.

5 Cawte SA, Pearson D, Green DG et al. Cross-calibration, precision and patient dose measurements in preparation for clinical trials using dual energy x-ray absorptiometry of the lumbar spine. Br. J. Radiol 1999;72:354-362.

6 杨定坤、张纪淮、李秀钧,骨密度测定及临床应用,四川辞书出版社,1992. 95-100.

7 余卫、秦明伟、徐苓、等,正常腰椎骨密度变化(附 445 例双能 X 线骨密度仪测量分析). 中华放射学杂志,1996,30(9):625-629.

8 朱汉民、朱晓颖、陈小平、等,老年骨质疏松的发生率探讨,第三届全国骨代谢及骨密度测量会议记录,上海,1996. 9.

9 吴青、陶国枢、刘晓玲、等,北京地区 1333 人双能 X 线骨密度测量及骨质疏松症患病情况调查,中国骨质疏松杂志,1995,1:76.

10 Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res, 1993, 8: 1137.

11 Masako Ito et al. Relationship of osteophytes to bone mineral density and spinal fracture in man. Radiology, 1993, 189: 497-502.