

# 骨密度测量中精密度的重要性

Sydney Lou Bonnick, MD, C. Conrad Johnston, Jr. MD, Michael Kleerekoper, MD, Robert Lindsay, MB, CHB, PhD, Paul Miller, MD, Louis Sherwood, MD, and Ethel Siris MD

周琦 程晓光译

**【摘要】** 骨密度测定,不论采取何特殊技术,即使严格地按照厂家建议的操作程序,也常常不能达到完美的重复性。必须确定每台骨密度仪不同骨骼部位的精确度。精密度,如标准差平均方根或变异系数平均方根,被用来确定骨密度的变化,即精密度决定最小显著性变化值和随访需要的至少时间间隔。除非确定了精密度,否则就不能确定任何水平的统计可信度最小显著性变化值,使得随访的研究结果难以解释。

**【关键词】** 精密度; 骨密度; 系列测定法

## 简介

精密度是反应定量测定技术如骨密度的指标之一,即按相同的操作方法重复测量,在未发生真正生理变化时得到相同数据结果的重复性。像所有的医学临床定量测试一样,即使是在每次检测按照厂方要求的情况下,没有一种骨密度技术有完美的重复性。如果操作者不按同一方式摆位位和分析数据那么重复性就更差。在临床实践中,骨密度仪的精密度即反映了仪器的系统误差和由于不一致或不准确摆位及分析引起的误差。精密度的确定是为了让医生了解何时技术的精密度误差太大,超出了真正生物变化。精密度,可用与测量相同单位的标准差(standard deviation, SD)或变异系数百分数(coefficient of variation, CV%)来表示,可根据精密度来计算骨密度的最小显著变化值(least significant change, LSC)和最短随访时间所需的变化。

## 一、精密度研究

表1是患者B女士3次DXA腰椎前后位骨密度测量的结果。B女士的测量均在几分钟内完成,在每次测量间仅留下足够B女士离开检查床以及技术员重新摆放体位的时间。以上3次检查均由同一位技术员定位并按厂方要求分析结果。就此而言,有充分理由假定技术员的操作是完美并且一

作者单位: Texas Woman's University, Denton TX (Sydney Lou Bonnick, MD); Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN C. Conrad Johnston, Jr. MD; Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI Michael Kleerekoper, MD; Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York, NY Robert Lindsay, MB, CHB, PhD; University of Colorado Health Science Center, Denver, CO Paul Miller, MD; Merck & Co. West Point, PA Louis Sherwood, MD; Columbia University, New York Presbyterian Hospital, New York, NY Ethel Siris MD

上海第六人民医院骨质疏松中心(周琦)、北京积水潭医院(程晓光)

原载: Journal of Clinical Densitometry, 2001; 4: 105-110

致的。

即使当操作完美,并且短时间内B女士无生理变化,我们注意到3次检查结果数据不完全一样。这反映出骨密度的精确性不够完美。事实上,在临床医学中没有一种定量检测技术有完美的重复性的。由于骨量测定的重复性不好,对精密度的定量变得非常重要。以便可以让医生知道什么时候,精密度的误差超出病人真正发生的变化。

表1 B女士的精密度研究结果

DXA 腰椎前后位扫描	数值
第一次测量	1.011 g/cm <sup>2</sup>
第二次测量	1.030 g/cm <sup>2</sup>
第三次测量	1.022 g/cm <sup>2</sup>
均值	1.021 g/cm <sup>2</sup>
标准差	1.010 g/cm <sup>2</sup>
变异百分数	1.0

当我们看B女士在表1中的检查结果时,首先会问,3次结果的均值是多少?这个结果可由3次结果总和除以3得到,这3次检查平均值1.021 g/cm<sup>2</sup>。下一个问题,每一次检查结果与均值差多少?可以由它们与均值的差得到,如等式1~3。

$$\text{第一次测量 \# 1: } 1.021 \text{ g/cm}^2 - 1.011 \text{ g/cm}^2 = 0.010 \text{ g/cm}^2 \quad (1)$$

$$\text{第二次测量 \# 2: } 1.021 \text{ g/cm}^2 - 1.030 \text{ g/cm}^2 = -0.009 \text{ g/cm}^2 \quad (2)$$

$$\text{第三次测量 \# 3: } 1.021 \text{ g/cm}^2 - 1.022 \text{ g/cm}^2 = -0.001 \text{ g/cm}^2 \quad (3)$$

于是我们会问,那么这些测量离平均值最具代表性的变化或偏差是多少?我们可以简单地将3个差相加再除以3来得到平均差。这种算法是不对的,因为如果将3个差值相加,和为0。而应以公式4来计算。3个差数取平方后去掉

了负号,相加后除以测量次数减1(在此例中为2),在取平方根。得到B女士3次测量的标准差SD。它的单位是测量单位即g/cm<sup>2</sup>,同时是B女士3种测量结果的离均差的适当表示方法。

$$SD_n = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_B} (X_{iB} - \bar{X}_B)^2}{n_B - 1}} \quad (4)$$

在公式4中,n<sub>B</sub>是B女士的测量次数,X<sub>iB</sub>女士第i次测量的实际值, $\bar{X}_B$ 表示骨密度(BMD)的均值。方差和除以n-1而不是n。是因为此例中,3次测定中事实上只有两次独立的与计算均值相关。换一句话说,如果知道均值和用来计算均值的3次中的两次测量值,你就可以计算出第3次测定值。在此例中,B女士3次测定SD为0.010 g/cm<sup>2</sup>,见表1。

现在我们知道B女士的SD和均值分别为0.010和1.021 g/cm<sup>2</sup>。接下来问,SD占均值的比例或百分比?这可以由SD除以均值得到,见公式5。所得的值称为变异系数(CV),当再乘以100表示百分比,即%CV,见公式6。CV和%CV均用来表示测量的精密性。

$$CV = \frac{SD}{\bar{X}} \quad (5)$$

$$\%CV = \frac{SD}{\bar{X}} (100) \quad (6)$$

虽然SD,CV,%CV被用来表示B女士前后位腰椎骨密度变化是否显著,但是对每一位要随访的病人都逐个计量精密性是不现实的。于是确定骨密度仪每一个测量部位具有代表性的精密性值是十分必要的。这可以由短期精密性实验得到。

二、短期精密性实验

为了医生随访病人的需要,对每一个骨骼部位都应独立地作精密性计算。需要的病人数和每位病人检查次数的建议在表2中给出。记住每个个体中的一次检查在均值的计算中是不独立的。研究中无关联的个数被称作自由度(df)。统计学中的一般要求精密性研究自由度为30df<sup>[1]</sup>。如果仅研究一位病人,要得到自由度为30必须做31次测定,因为有1次测定在计算均值时不是独立的。如果研究10个病人,每个病人必须作4次测定,同样是因为每位病人作的4次测定中只有3次是独立的(13×3=30)。以30为自由度是为了保证计算得的精密性值95%可信区间值上限不超过所算得的精密性值34%。短期精密性研究需在2星期到1个月的时间内完成。如果需要任何一位病人可以在同一天内完成所有扫描。

以10个病人每人4次扫描为例,均值、SD和CV由10组4次测定得到,就如对B女士3次扫描计算方法。精密性的算法是求SD的平均方根(RMS-SD)或CV的平均方根(RMS-CV),而不是求10个SD和10个CV的算术均数。见等式7和8<sup>[2]</sup>。

表2 短期精度研究病人个数和每位病人扫描次数的组合建议如下

病人个数	扫描次数
1	31
5	7
10	4
15	3
30	2

$$SD_{RMS} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (SD^2)}{m}} \quad (7)$$

$$CV_{RMS} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (CV^2)}{m}} \quad (8)$$

在等式7和8中,m是病人的个数。按照等式10个SD或10个CV平方后求和,再除以病人的个数10。然后取平方根,结果即是10个病人的RMS-SD或RMS-CV。骨密度仪的短期精度可以用RMS-SD或RMS-CV表示。

三、长期精密性研究

长期精密性研究对人的随访过程至少为1年。它比起短期精密性研究更加重要,但是逻辑上很难以做到。精密性的计算也较困难,由于在长时间后会发发生理变化因此需要用线性回归来矫正。表示精密性的是以估计的标准误而不是标准差<sup>[3]</sup>。在研究中其他一些误差因素也会因为研究历时较长可能更多,例如仪器漂移产生的误差和更换超作者的误差。因而,长期精密性比短期精密性差。虽然在临床实践中长期精密性更重要,但是实际做起来的可行性不大。

四、最小显著变化值的确定

一旦得出某一部位的测量精密性,那一部位的骨密度变化多少才意味着真正的生理变化就是可定的,即最小显著变化(LSC)。要确定LSC,医生首先要决定以多大的统计学可信度和病人首次及随访的检测次数。95%的统计学可信度是理想的要求,但是80%的统计学可信度通常已经满足临床判断的需要。

LSC的计算公式如下:

$$LSC = Z'(Pr) \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \quad (9)$$

公式中Z'是基于所需的统计可信度水平,Pr是RMS-SD或RMS-CV所取的精密性值,n<sub>1</sub>是初诊时的测量次数,n<sub>2</sub>是随访时的测量次数。Z'值是通过查表或数学计算所得。Z'值对应于不同的可信度给出见表3。

对任意精密性和任意次数的初诊和随访测量次数,统计可信限低时,LSC也小。任意水平的可信度相应的LSC的大小同样可以由增加初诊和随访测量次数来降低。在临床实践中,初诊和随访测量次数常为一次。将1代入公式9,平方

根内的和为2,见等式10:

表3 Z'对应于不同的可信度

统计可信性水平	Z'值
99	2.58
95	1.96
90	1.65
80	1.28

$$LSC = Z'(Pr)\sqrt{\frac{1}{T} + \frac{1}{T}} = Z'(Pr)\sqrt{2} \quad (10)$$

于是初诊测量1次和随访测量1次,变换等式10到等式11,<sub>1,1</sub>LSC的计算如下:

$${}_{1,1}LSC = Z'(Pr)1.414 \quad (11)$$

如果初诊和随访测量次数常为两次时,等式9中平方根下的和为1,<sub>2,2</sub>LSC的计算如等式12:

$${}_{2,2}LSC = Z'(Pr)\sqrt{\frac{1}{2} + \frac{1}{2}} = Z'(Pr)\sqrt{1} \quad (12)$$

<sub>2,2</sub>LSC的计算等式可以变换如下:

$${}_{2,2}LSC = Z'(Pr)1 = Z'(Pr) \quad (13)$$

可见,任意统计水平LSC的大小,初诊和随访测量重复比仅单测一次小。因为由Z'值乘以1.414而不是1得到,LSC减少约为30%。

如果95%和80%的Z'值如表3给出,带入等式<sub>1,1</sub>LSC、<sub>2,2</sub>LSC可表示为:

$${}_{1,1}LSC^{95} = 1.96(Pr)1.414 = 2.77(Pr) \quad (14)$$

$${}_{1,1}LSC^{80} = 1.28(Pr)1.414 = 1.81(Pr) \quad (15)$$

$${}_{2,2}LSC^{95} = 1.96(Pr)1 = 1.96(Pr) \quad (16)$$

$${}_{2,2}LSC^{80} = 1.28(Pr)1 = 1.28(Pr) \quad (17)$$

例如,如果RMS-SD表示的DXA前后位腰椎的精密度为0.015g/cm<sup>2</sup>。如果是95%的可信度并且初诊和随访测量数为1次,则带入等式14。这样可得等式18和19:

$${}_{1,1}LSC^{95} = 2.77(Pr) = 2.77(0.015 \text{ g/cm}^2) \quad (18)$$

$${}_{1,1}LSC^{80} = 0.042 \text{ g/cm}^2 \quad (19)$$

80%的可信度,精密度为0.015 g/cm<sup>2</sup>带入等式15,得到LSC为0.027。同样可把以%CV表示的精密度值带入等式14~17算出LSC在不同的可信度水平和检测次数相应的百分比变化。

#### 五、临床实践中什么时候需复查?

要知道骨密度是否发生了显著性变化,随访必须在LSC已发生了变化后。因此一旦LSC确定后,测量需间隔的时间为:

$$\text{测量间隔时间} = LSC \div \text{预期的变化率/年} \quad (20)$$

预期的变化率/年对于不同的治疗年龄或疾病状态可以参考文献。例如,知道治疗1年骨密度均值增加0.03g/cm<sup>2</sup>和LSC,则通过等式19得到测量间隔时间为:

$$\text{测量间隔时间} = \frac{0.042 \text{ g/cm}^2}{0.03/(\text{cm}^2 \cdot \text{yr})} = 1.4 \text{ yr} \quad (21)$$

复查前医生应该至少等待1.4年,预计足够时间让LSC可以或已经发生。LSC和预期的变化率也可表示为百分比。作为较基础值变化的百分比计算LSC,用%CV值表示精密度而不是SD。

#### 六、用哪一骨骼部位监测骨密度变化呢?

很明显,间隔多长时间才能观察到显著性变化不仅取决于特定部位的预期变化率,而且取决于这一部位的精密度。这样,如果特定部位的精密度非常好,但是预期变化率慢,所需间隔时间可能使临床上难以接受。表4是精密度、变化率和95%水平可信限间隔时间的分布<sup>[4]</sup>。

表4 精密度和预计变化率之间的关系决定了获得LSC所需的时间间隔

精密度%CV	变化率/yr(%)	时间间隔(yr)
1.0	1	2.77
	3	0.92
	5	0.55
1.5	1	4.16
	3	1.39
	5	0.83
2	1	5.54
	3	1.85
	5	1.11

精密度值在前后位腰椎、股骨近端、尺骨近端和跟骨较好。因此常通过系列的前后位腰椎检测来评估治疗效果。对监测任意治疗或疾病都是最好的骨骼部位,应该是最好的精密度和最大的变化率的组合。

#### 七、测量BMD变化是实际的BMD变化吗?

一旦初诊和复诊骨密度完成后,并且BMD的变化的大小和明显程度确定后,实际变化有多少的范围可以计算出。因为在出诊和复诊中存在一些统计不确定和测量变化大小不确定。例如,如果初诊和复诊各测1次,仪器的精密度在测定中为1.5%,95%的可信限的<sub>1,1</sub>LSC<sup>95</sup>为4.16%。如果基础值为0.854 g/cm<sup>2</sup>,随访测值为0.905 g/cm<sup>2</sup>,骨密度变化0.051 g/cm<sup>2</sup>,或者说6%。由于6%已远远大于<sub>1,1</sub>LSC<sup>95</sup>的4.16%,在95%的可信限上显著变化了,但不能确切的说变化了6%。变化95%的可信限指变化为6%±2.77%,或3.23%~8.7%。认识到测量出的变化是否有统计学意义比确定这个变化范围更重要。表5中列出了当出诊和复诊各测1次时,BMD测量的变化的可信限相应的不同的精密度。

表5 BMD测量的变化的可信限相应的不同的精密度

可信限水平 (%)	精密度(%CV)				
	1%	1.25%	1.5%	1.75%	2.0%
95	±2.77	±3.46	±4.16	±4.85	±5.54
90	±2.33	±2.91	±3.50	±4.08	±4.66
80	±1.81	±2.26	±2.27	±3.12	±3.62

(下转第89页)

测量法比较可以解释他们之间的不同。

仅依靠测量则无法区分骨质疏松骨折与其他原因骨折,还有X光照相的放大、精密度等。所有这些因素都影响椎体骨折发生率的评价。最主要的是要与脊柱骨性关节炎引起的椎体塑形相鉴别。一般骨性关节炎引起的椎体塑形,椎体密度高,常有骨赘形成。这种椎体变形常为轻度楔形变形。而且,常为多个椎体逐渐移行。读片法与测量法的结果有明显差别。但另一方面两者之间在确定椎体骨折和再骨折方面,又有一定的一致性。我们认为在目前测量法只能与读片法一起使用。

除普通X光平片外,现在的另一个发展是利用高分辨率DXA侧位扫描得到脊柱侧位影像,用这种影像做椎体形态测量和读片以确定有无骨折<sup>[16]</sup>。虽然DXA影像的清晰度比不上X光平片,但DXA是扫描,没有平片的放大变形问题。他们各有优缺点,DXA在这方面的应用值得进一步研究。

#### 参 考 文 献

- Melton LJ, Lane QW, Cooper C, et al. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporosis Int*, 1993, 3:113-119.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*, 1996, 11:1010-1018.
- Xu L, Cummings SR, Qin MW. Vertebral fractures in Beijing, China: the Beijing osteoporosis project. *J Bone Miner Res*, 2000, 15:2019.
- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med*, 1991, 114:919-923.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res*, 1993, 8:1137-1148.
- Meunier PJ, Brasset C, Vignon E, et al. Radiological and histological evolution of post-menopausal osteoporosis treated with sodium fluoride-vitamin D-calcium, preliminary results. In: Courvoisier B, Donath A, Baud CA (eds.) *Fluoride and bone*. Bern: Hans Huber Publishers, 1978, 263-276.
- Kleerekoper M, Parfitt AM, Ellis BI. Measurement of vertebral fracture rates in osteoporosis. In: Christiansen C, Azmand CD, Nordin BEC, et al (eds). *Copenhagen International symposium on osteoporosis 1984*. 1. Department of clinical chemistry, Glostrup Hospital, Copenhagen, 1984, 103-108.
- Jergas M, Lang TF, Fuerst T. Morphometric X-ray absorptiometry. In: Genant HK, Jergas M, van Kuijk C (eds). *Vertebral fracture in osteoporosis*. San Francisco: Radiology Research and Education Foundation, 1995, 331-348.
- Hedlund LR, Gallagher JC. Vertebral morphometry in diagnosis of spinal fractures. *Bone Miner*, 1988, 5:59-67.
- Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Revisable criteria for vertebral deformity. *Osteoporos Int*, 1993, 3:265-270.
- Smith-Bindman R, Cummings SR, Steiger P, et al. A comparison of morphometric definitions of vertebral fracture. *J Bone Miner Res*, 1993, 6:25-34.
- Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, et al. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res*, 1991, 6:207-215.
- Minne HW, Leidig G, Wuster C, et al. A newly developed spine deformity index (SDI) to quantitate vertebral crush fractures in patients with osteoporosis. *Bone Miner*, 1988, 3:335-349.
- Black DM, Cummings SR, Stone K, et al. A new approach to defining normal vertebral dimensions. *J Bone Miner Res*, 1991, 6:883-892.
- Genant HK, Jergas M, Palermo L, et al. Comparison of semi-quantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1996, 11:984-996.
- Rea JA, Steiger P, Blake GM, et al. Morphometric X-ray absorptiometry: reference data for vertebral dimensions. *J Bone Miner Res*, 1998, 13:464-474.