

骨密度测量的质量控制及重要性

杨定焯 尚家芸 杨惠

骨密度测量是由不同厂家生产的不同仪器进行的,不管多么精密的仪器,都必然有一定的测量误差,为减少这些误差,保证测量结果的可靠性和一致性,骨密度测量中必须有严格的质量控制(QC)^[1,2]。在此基础上进行骨质疏松的流调、诊断、疗效评价、药物试验和实验研究等,方能保证资料的客观和真实。

一、骨密度测量的误差

QC的实质是控制仪器的测量误差,仪器的误差包括系统误差(准确度误差)、随机误差(精确度误差)和操作误差(测量操作者形成的误差,包含在准确度和精确度误差中)^[1-4]。

1. 系统误差:又称准确度或准确度误差(accuracy error),指的是仪器的骨密度测量值反映与真值的一致程度^[3],应首先校正。在测量干骨的骨密度后,600℃ 24 h 烧灰称量可代表真值,也有人用合金铝(L_{Ca}型号)或 K₂HPO₄ 溶于水里的浓度代表真值,近年则在一种能代替软组织密度的塑料内加入一定量的羟磷灰石作骨体模,其中羟磷灰石的量代表真值^[5]。目前羟磷灰石体模有欧洲腰椎体模, Hologic 的腰椎、髌和前臂体模,我们自己也做成了 QCT 羟磷灰石体模。校正时连续测体模 10 次,以测量值和真值,求回归方程校正误差或仪器之间进行交叉校正误差。据 Pearson 报导,该种误差不到 3 个月监控不作校正的回归方程^[4]。

2. 随机误差:与精确度关系密切,又叫精确度、精密度、精度或精确度误差(Precision error),是对同一个骨体模或被测人的某一个部位在相同仪器、相同条件下重复测量后求变异系数(CV=标准差÷平均值,或称相对精确度误差)和标准差(绝对精确度误差);多用短期精确度误差(连续测五日),一般短期精确度误差为 1~2%,也有用长期精确度误差^[1-3]。

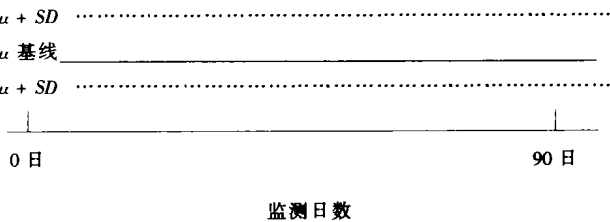


图 1 Shewhart 图(纵向质量控制用)

理想的精确度质控扫描应每日对体模进行 1 次,第 1 次

作者单位: 610041 成都,四川大学华西第四医院(杨定焯、尚家芸);四川大学华西第二医院(杨惠)

应连续测量体模的骨密度 25 次的均值为基线,然后作 shewhart 图(图 1)观察, shewhart 图是监测仪器纵向重复稳定性的工具,μ 是均值(基线)、SD 是标准差^[2]。

Shewhart 法则见表 1。

表 1 Shewhart 法则

标准差定界	率(%)定界
① 1 个测量点偏离基线 > 3 个 SD	① 一个测量点偏离基线 > 1.5%
② 连续 3 个点中的 2 点偏离基线 > 2SD	② 连续 2 测量值偏离基线 > 1.0%
③ 连续 5 个点中的 4 点偏离基线 > 1SD	③ 连续 4 次测量值偏离基线 > 0.5%
④ 连续 9 个点偏于基线的一侧	④ 连续 10 个测量值偏离基线一侧
	⑤ 连续 2 次之间测量值差 > 2%

遇到上述偏离 Shewhart 法则现象,应立即连续 5~10 次扫描,差异不超过 1SD 还可以接受,可以减少或避免假警报,否则应由生产厂家处理。笔者对一个 DXA 仪器作一个月的观察,发现有不连续的两个点偏离基线 3 个标准差以上,超出 Shewhart 法则可以接受的水平,不到 1 个月换 1 个零件;如果服药 1 年仅有 2.0% 骨密度上升,则骨密度升高可能被精度误差淹没而看不出来。

观察仪器的精确度误差,用体模监测(而不是活的人骨);观察仪器和测量操作的精确度误差,则应用不同骨密度的生活人群作试验(表 3);应用体模有 4 类(表 2),理想的人体骨模型具有 4 个特性:①代表骨矿成分 ②骨矿含量恒定有线性梯度 ③对射线吸收系数同于骨矿 ④可长期保存。

表 2 4 种人工骨体模各具有的特性

理想的应具有特性	4 种体模			
	羟磷灰石	人干骨	合金铝(L _{Ca})	K ₂ HPO ₄ 溶液
代表骨矿成分	✓	✓	(不)	(不)
骨量恒定,有线性梯度	✓	(有限)	✓	✓
射线的吸收系数(μ)同于骨	✓	✓	(接近)	(接近)
可长期保存	✓	(烧掉)	✓	(产气泡)

注:以羟磷灰石体模最优越

表 3 骨体模与活体骨精度试验的差异

误差种类	羟磷灰石体模	活人体骨
DXA 仪器精度误差	有	有(相同)
被测体引起误差	微	有
①几何形状误差	微	有
②体位的误差	无(微)	有
③软组织误差(量和成分)	无	有
④骨外附加密度影响(软组织钙化,食入高密度物质,衣物上高密度物)	无	有
⑤增龄误差	无	有(BMD↓和退变的影响)

注:活体作精度试验,误差大于体模,测量活体可以观察操作误差

3. 操作误差:是骨密度测量者,在操作准备、体位设置和扫描分析过程中出现的误差,并且融合在系统误差和随机误差中,通过培训可以减少到最小^[2,6]。

1)准备工作误差 ①体内、体表及衣物的高密度物质,放射性物质的影响,骨畸形、增生和减少的影响。②尽可能给被测者盖上床单,移开衣服测量。

2)体位放置的误差 ①腰椎轴线倾斜、偏移,人为侧弯。②髋部测量中股内旋角不准、不稳定,股轴线设置不标准。③前臂测量放置不标准化。④测量应为非优势侧(有报道优势侧的 BMD 高 3%)。⑤测量过程中未制动。

3)扫描分析误差 ①腰椎分析图的分椎线和边缘线不准,有明显硬化、增生应改测股骨颈。②所测腰椎序列错误。笔者对 50 例青年女性统计,下移一个椎骨平均 BMD 增高 6%。③股骨颈轴线放置不标准,股骨颈 ROI 位置不稳定或/和坐骨相重。

二、骨密度测量中存在的 QC 问题

目前骨密度测量方法多种(SPA、SXA、DXA、QCT、QUS 和 X 射线片),都存在质控问题,我们将注意力集中在 DXA 方法,是因为笔者统计了半年主要杂志的关于骨密度测量与流调文章 25 篇,DXA 约占 50%,SPA 占 24%。其他 4 种方法很少,再则当研究骨密度测量存在的误差时,DXA 出现的问题较 QCT 测量的更多^[4];因此国内首先应当建立 DXA 的多中心正常参考值和诊断标准,质量控制(QC)必须进行。QC 对骨质疏松的研究可多方面发生影响,以下仅从测量骨密度的系统误差、随机误差和操作误差方面举例说明 QC 的重要性。

1)药物临床试验测量操作中的 QC:半年期间笔者对 46 例绝经后骨质疏松患者测量两次骨密度,BMD 的变化 > ± 5%者,腰椎有 7 例,股骨颈 15 例,经分析,部分与测量误差有关,由不同因素引起(见表 4)。

2)DXA 的准确度误差

①Pearson 用欧洲腰椎体模(ESP)监测 27 台欧洲的 DXA 仪器的准确度^[4]:ESP 体模分大、中、小 3 个椎体,骨密度分别为 1.5 g/cm²,1.0 g/cm² 和 0.5 g/cm²,其监测结果如表 5。Hologic 仪器大、中、小 3 种体模的测量值都小于真值 6 ~ 17.4%,Norland 仪器大、中、小 3 种体模测量值都小于真值

5.4 ~ 16%,Lunar 仪器的中、小体模测量值大于真值 8 ~ 9%,大体模小于真值 0.7%。

表 4 不同因素引起测量误差

问题类型	发生数量(%)
PA 腰椎分椎线差异	8 例(17)
两次边缘线差异	16 例(35)
股骨两次内旋程度不同	8 例(17)
股骨颈 ROI 放置不同	3 例(6.5)
股骨颈 ROI 区内含有坐骨结节	1 例(2)

表 5 Pearson 用欧洲腰椎体模监测 27 台 DXA 仪的准确度误差

ESP 腰椎体模 (真值) (g/cm ²)	测量值					
	Hologic		Lunar		Norland	
	M	与 ESP % 差 %	M	与 ESP % 差 %	M	与 ESP % 差 %
高 1.5	1.24	< 17.4	1.49	< 0.7	1.42	< 5.4
中 1.0	0.9	< 10	1.09	> 9.0	0.91	< 9.0
低 0.5	0.47	< 6	0.54	> 8.0	0.42	< 16.0

②笔者用股骨中段作 4 台 Lunar DXA 仪器的准确度试验:取股骨中段干骨(长 7 cm),置于 15 cm 深水浴中,分别用 4 台 DXA 仪测量后,600℃24 h 烧灰称灰重计算 BMD 值并与测量值比较,4 台测量值分别大于灰重值 5.8 ~ 10.8%。Morita 也报导同一厂家生产的同型号仪器测量的结果有差异^[9]。

3)不同地区峰值骨量的差异难免有 QC 问题(表 6)

表 6 几个医院非质控的峰值骨量的差异

材料来源	男			女		
	n	M	SD	n	M	SD
301 医院	47	1.213	0.148	53	1.153	0.132
北京协和医院	28	1.180	0.140	38	1.202	0.140 ^[7]
上海华东医院	30	1.032	0.165	29	1.004	0.107
华西医大附四院	60	1.076	0.114	58	1.106	0.113 ^[8]

国内不同的地区的 4 家医院的峰值骨量的均值,男女间的差异最高达 17.5% 和 19.7%,根据 Pearson 和国内的准确度试验的误差,可能完全或部份由仪器测量误差引起。男女的峰值骨量的 SD 差异最高达 45% 和 31%,用其 - 2.5SD 的诊断界值。流调的患病率,发病率差异甚大,有待 QC 下作研究处理。

(4)精确度误差对科研的影响

方氏^[1]报导精确度控制后试验样本可减少 6.3 ~ 74.4%。当骨密度仪的精确度为 1% 时,一个病人前后两次的骨密度测量值变化 > ± 2.8% 方有临床意义,当 < ± 2.8%,则属于仪器本身的误差。如果仪器精确度为 3%,则同样一个病人前后两次骨密度变化要大于 8.4% 才有临床意义,许

(下转第 323 页)

第 1 年上升较快,分别达 5% 及 4% 以上。Tucci 等^[12]连续应用阿仑磷酸钠 3 年,腰椎和髌部 BMD 分别增加约 10.0% 及 3.8%。均不及本 DASRR 方案中各部位 BMD 上升的幅度大、用药量少。

4. DASRR 防治骨质疏松性骨折

Shikari 等^[10]用 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 为 113 名女性骨质疏松病人治疗 2 年,每年新骨折率为 1.75%。Black 等^[13]对 3 658 例病人进行阿仑磷酸钠 3~4 年的治疗,其总骨折率比对照组减少 70%。本研究治疗过程中骨折人数少,并呈下降趋势。

参 考 文 献

- 1 Parfitt AM. The quantitative approach to bone morphology. A critique of current methods and their interpretation. In: Frame B. Clinical aspects of metabolic bone disease. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973, 86-94.
- 2 Rasmussen H, Bordier P, Marie L, et al. Effect of combined therapy with phosphate and calcitonin on bone volume in osteoporosis. *Metab Bone Dis Relat Res*, 1980, 2: 107-111.
- 3 徐栋梁, 李佛保, 杨忠汉, 等. DASRR 程序治疗原发性骨质疏松症的临床研究. *中国骨质疏松杂志*, 1998, 4(3): 8-10, 23.
- 4 Heaney RP. Design considerations for osteoporosis trials. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Chapter 59: Osteoporosis. Academic Press, 1996, 1125-1143.
- 5 Mosekilde L, Brixen K, Stenicke T. ADFR-the concept and its performance. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Chapter 60: Osteoporosis. Academic Press, 1996, 1145-1158.
- 6 Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med*, 1993, 95: 557-567.
- 7 Lyritis GP, Tsakalakos N, Paspatis I, et al. The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: a four-year study. *Clin Rheumatol*, 1997, 16: 354-360.
- 8 Pitt P, Li F, Todd P, et al. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long-term oral corticosteroid treatment. *Thorax*, 1998, 53: 351-356.
- 9 Filippini P, Cristallini S, Policani G, et al. Intermittent versus continuous clodronate administration in postmenopausal women with low bone mass. *Bone*, 2000, 26: 269-274.
- 10 Shikari M, Kushida K, Yamazaki K, et al. Effects of 2 years' treatment of osteoporosis with 1 alpha-hydroxy vitamin D_3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study. *Endocr J*, 1996, 43: 211-220.
- 11 Chesnut III CH, McClung MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of postmenopausal osteoporotic women: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med*, 1995, 99: 144-152.
- 12 Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J med*, 1996, 101: 488-501.
- 13 Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture intervention trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 4118-4124.