

绝经后妇女骨质疏松风险简易筛选方法

宋亦军 徐苓 张淑兰 吴宜勇

摘要：目的 寻找一种经济、简便、科学、实用并易推广的骨质疏松高危人群的筛查方法，来预测骨质疏松的风险。方法 对 314 例绝经后妇女进行骨质疏松相关危险因素简易问卷调查及髋部骨密度测定。通过单元线性回归分析寻找与股骨颈 BMD 值有显著相关性的变量，并通过多元线性回归分析，将各变量的回归系数标准化。根据筛选指数工作特征曲线（ROC），计算曲线下面积（AUC），找出最有意义的变量，组成最简单的筛选指数模式。结果 经单元线性回归分析找出与股骨颈 BMD 有显著相关性的变量共 12 个，再通过多元线性回归分析，最后进入回归方程的有意义变量共有 2 个，即年龄，目前体重，最后得出筛选指数计算公式为：筛选指数 = $\text{INT}[(2 \times \text{体重}/10) - \text{INT}[(3 \times \text{年龄}/10)] - 6$ 作为筛选指数对骨量异常筛选的临界值，灵敏度为 90.0%，特异度为 49.3%。阳性预测值为 54.5%，阴性预测值为 88.3%。结论 以年龄和体重作为骨质疏松风险的筛选指数筛选效度好，且简单、方便，而又经济。但此方法只能作为骨质疏松高危人群的筛查方法，不能代替骨密度检查作为骨质疏松症的诊断方法。必须考虑是否存在骨质疏松相关危险因素，以确定哪些妇女需要进一步进行骨密度检查，使高危人群得到及时治疗。

关键词：骨质疏松；绝经；筛查

A simple risk screening method for osteoporosis in postmenopausal women SONG Yijun^{*}, XU Ling, ZHANG Shu-lan, et al. ^{*} Department of Obstetrics and Gynecology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract: **Objective** To develop a screening method for high risk populations for osteoporosis, which is economic, simple, scientific, and easy to perform. **Methods** Simple questionnaires had been designed to obtain risk factors associated with osteoporosis and hip BMD were also measured in 314 postmenopausal women. Univariate models were used to define statistically significant variables associated with BMD of the neck. Then multivariate models were constructed starting with all significant variables and the coefficient variables were standardized. The variables in the final linear model were used to develop an index for the purpose of evaluating the risk of having osteoporosis for the subjects. A receiver operating characteristic (ROC) curve was generated and the area under the curve (AUC) was also inspected. **Results** Twelve variables were selected which were significantly associated with the BMD of the neck using univariate models. The final multiple variable models included two significant variables: age and body weight. The formula for final index was: screening index = $\text{INT}[(2 \times \text{Weight}/10) - \text{INT}[(3 \times \text{Age}/10)] - 6$. Using a cut off of -6 yielded a sensitivity of 90.0%, specificity of 49.3%, positive predictive value of 54.5%, and negative predictive value of 88.3%. **Conclusions** The screening index based on only the two variables, age and body weight, is effective in screening for the risk populations of osteoporosis, and simple, convenient and economic. But this index can only be used as a screening test for osteoporosis instead of a diagnostic substitution for BMD measurement. Associated risk factors for osteoporosis must be considered when making a decision on who does need to have the BMD measured, thus proper management can be provided to the high risk ones.

Key words: Osteoporosis; Menopause; Screening

基金项目：科技部十五攻关项目（2001BA702B03）

作者单位：100730 北京 中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院妇产科（宋亦军、徐苓）、北京解放军总医院妇产科（张淑兰）；卫生部北京医院妇产科（吴宜勇）

通讯作者：徐苓，Email: xuling@pumch.cn

我国目前正在快速步入老龄社会,因而面临各种老年疾病的挑战。骨质疏松症就是常见老年疾病之一,其严重后果是造成骨折和再次骨折的发生。对高危人群的早期预警和早期防治是预防骨质疏松性骨折的关键。而当今国际上普遍应用的骨质疏松诊断和筛查方法是用双能 X 线吸收骨密度仪(DXA)进行骨密度测定,该方法安全,能较精确地检测骨量,但价格昂贵、设备庞大,很难在基层普及,不可能在我国用来作为骨质疏松高危人群的筛查方法。因此,寻找一种经济、简便、科学、实用并易推广的骨质疏松高危人群的筛查方法,来预测骨质疏松的风险,使高危人群得到及时治疗,达到预防的目的已成为当务之急。国外有人对骨质疏松简易筛查方法进行了研究,本研究的目的在于探索适合我国绝经后妇女中骨质疏松高危人群的简便筛查方法。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选择 2002 年 9 月到 2003 年 9 月到北京协和医院、北京 301 医院、北京医院妇科和骨科就诊的绝经后妇女进行简易问卷调查。被调查者如有下列任何一项则不参加调查:年龄小于 40 岁且绝经不到 2 年;有骨代谢疾病病史或服用影响骨代谢的药物(类固醇、利尿剂等);有骨骼相关的肿瘤疾病;双侧髌部骨折或手术;肾脏疾病或严重的肝脏疾病;过去曾使用二膦酸盐类药物、氟制剂、降钙素等药物;近期长期卧床超过 3 个月以上。

1.2 研究方法

1.2.1 骨质疏松危险因素调查

通过简易问卷对所有对象进行骨质疏松的一些相关危险因素进行调查。调查员为医技人员及护士或医生,均经过专门培训。问卷内容主要包括:年龄,是否北京居民,北京居住时间,目前身高,最大身高,目前体重,25 岁时体重,文化程度,孕次,产次,哺乳次数,平均喂奶时间,是否服用避孕药,有否闭经,绝经年龄,是否卵巢切除,是否服用雌激素及服用时间,从事职业种类及时间,职业的体力要求,吸烟及饮酒情况,是否发生过骨折及骨折的部位和年龄,服用钙剂、牛奶及豆制品情况,运动及日照情况等。

1.2.2 骨量测定及骨质疏松诊断

用双能 X 线吸收骨密度仪(Prodigy 型,美国 Lunar 公司)测量右侧股骨颈骨密度(BMD),骨质疏松诊断金标准采用 1994 年 WHO 诊断标准,即股骨

颈 BMD T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松, $-2.5 < \text{BMD } T$ 值 ≤ -1 为骨量减少, $\text{BMD } T$ 值 > -1 为骨量正常。BMD T 值计算公式为: T 值 = (测量 BMD - 年轻女性峰值 BMD) / 年轻女性峰值 BMD 的标准差。正常女性股骨颈 BMD 峰值和标准差为 0.971 ± 0.14 , 出现在 20 ~ 29 岁年龄组^[1]。

1.2.3 统计学处理

(1) 单元线性回归分析:将股骨颈 BMD 值作为应变量,每个危险因素作为自变量,进行单变量线性回归分析,选出有显著意义($P < 0.05$)的变量。

(2) 多元线性回归分析:将上述选出的有显著意义的变量进行逐步多元线性回归分析,将各变量相应的回归系数标准化。

(3) 计算权重和筛选指数:再以回归系数最小的变量为参考值,计算各变量的权重(即各变量的回归系数除以最小的回归系数),取整数。将各变量乘上相应的权重,求和得到单一的指数筛选指数。筛选指数 = $\sum(\text{变量} \times \text{权重})$ 。再以灵敏度(真阳性率)为纵坐标,以 1-特异度(假阳性率)为横坐标,绘制筛选指数工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC),计算曲线下面积(area under the curve, AUC),以灵敏度和特异度作为控制因素,找出最少的变量,组成最简单的筛选指数模式。

(4) 确定最佳筛选指数临界值:根据不同筛选指数对骨质疏松筛选的灵敏度和特异度,确定最佳筛选指数的临界值(cut off)。骨质疏松筛查灵敏度是指所有骨质疏松(股骨颈 BMD T 值 ≤ -2.5)妇女中阳性检出率(即筛选指数高于临界值);特异度是指所有没有患骨质疏松的妇女中检出为正常者(即筛选指数低于或等于临界值)。

2 结果

314 例绝经后妇女平均年龄 61.3 ± 8.0 y, 平均体重 60.2 ± 8.7 kg, 平均身高 157.2 ± 5.4 cm, 平均绝经时间 12.7 ± 8.5 y。对股骨颈 BMD 值与骨质疏松相关因素进行单元线性回归分析的结果,共有 12 个变量有显著统计学意义($P < 0.05$),即年龄,身高减少,目前体重,体重指数(BMI),25 岁时体重,孕次,产次,哺乳次数,从事职业时间,有否 45 y 后非暴力性骨折,是否服用钙剂,服用牛奶情况。将股骨颈 BMD 值与上述 12 个变量进行多元线性回归分析,最后进入回归方程的有意义变量共有 3 个,即年龄,目前体重,有否 45 y 后非暴力性骨折。3 个变量回归系数及权重值见表 1。

表 1 绝经后妇女股骨颈 BMD 危险因素
多元回归方程各变量回归系数

变量	校正回归系数	标准误	P 值	权重
常数	0.969	0.069	0.000	
年龄	-0.441	0.001	0.000	-3
目前体重	0.321	0.001	0.000	2
45 岁后非暴力骨折	-0.136	0.022	0.005	-1

根据 3 个变量的筛选指数,作出 ROC 曲线,AUC = 0.805。回归方程中 45 y 后非暴力骨折史回归系数较小,去除该变量后,筛选指数的 AUC 变化很小,AUC = 0.803(图 1),并不影响其筛选效度,但可使计算更为简单。根据 2 个变量(年龄和体重)计算公式为 筛选指数 = INT(2 × 体重/10) - INT(3 × 年龄/10),其中,INT 为取整函数,2 和 3 分别为体重和年龄的权重。

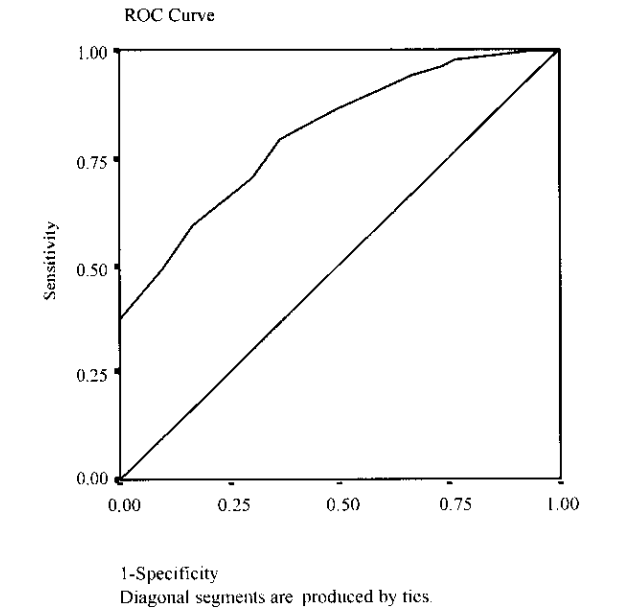


图 1 根据年龄和体重 2 个变量的筛选指数
ROC 曲线,AUC = 0.803

表 2 不同筛选指数临界值对骨质疏松患者筛选的
灵敏度和特异度

筛选指数临界值	灵敏度	特异度
-5	100% (30/30)	37.0% (105/284)
-6	90.0% (27/30)	49.3% (140/284)
-7	83.3% (25/30)	59.5% (169/284)
-8	70.0% (21/30)	70.4% (200/284)
-9	63.3% (19/30)	79.2% (225/284)
-10	50.0% (15/30)	86.3% (245/284)
-11	33.3% (10/30)	94.0% (267/284)
-12	26.7% (8/30)	96.1% (273/284)
-13	23.3% (7/30)	97.5% (277/284)
-14	6.7% (2/30)	99.6% (283/284)

以股骨颈 BMD T 值 ≤ -2.5 作为骨质疏松诊断金标准,计算不同筛选指数对骨质疏松患者筛选的灵敏度和特异度(表 2)。当筛选指数以 -7 作为区分骨量正常和骨量减少的临界值时,与以 -6 为临界值相比,特异度虽增加了 10.2%,但灵敏度却降低了 6.7%,而作为人群中骨量异常的筛选临界值,对灵敏度的要求更高,因为这样可减少漏诊的机率。故以 -6 作为筛选指数临界值,对骨质疏松筛选的灵敏度为 90.0%,特异度为 49.3%,阳性预测值为 15.8% (27/171),阴性预测值为 97.9% (140/143)(表 3),对骨量减少筛选的灵敏度为 69.9% (151/216),特异度为 79.6% (78/98),阳性预测值为 88.3% (151/171),阴性预测值为 54.5% (78/143)(表 4)。选择筛选指数 ≤ -12 作为骨质疏松的高风险临界值,与以 -13 为临界值相比,虽然特异度增加 1.4%,但灵敏度却降低 3.4%,故选择以 -12 作为筛选骨质疏松高风险的临界值,特异度 96.1%,灵敏度为 26.7%。这样,可将研究对象分为骨质疏松低、中、高风险 3 部分,与之相对应的 BMD T 值的分布情况见表 5。

表 3 筛选指数对绝经后妇女骨质疏松的筛选结果
(筛选指数临界值 = -6)

筛选指数	骨密度 T 值 n (%)		合计
	≤ -2.5	> -2.5	
≤ -6	27 (15.8)	144 (84.2)	171
> -6	3 (2.1)	140 (97.9)	143
合计	30	284	314

注:灵敏度 = 27/30 = 90.0% 特异度 = 140/284 = 49.3%

表 4 筛选指数对绝经后妇女骨量减少的筛选结果
(筛选指数临界值 = -6)

筛选指数	骨密度 T 值 n (%)		合计
	≤ -1	> 1	
≤ -6	151 (15.8)	20 (84.2)	171
> -6	6 (2.1)	78 (97.9)	143
合计	216	98	314

注:灵敏度 = 151/216 = 69.9% 特异度 = 78/98 = 79.6%

表 5 根据两个变量(年龄和体重)筛选指数的
骨密度分布情况

筛选指数	骨密度 T 值 n (%)			合计
	> -1	$-2.5 \sim -1$	≤ -2.5	
> -6	78 (54.5)	62 (43.4)	3 (2.1)	143
$-12 \sim -6$	19 (12.5)	114 (75.0)	19 (12.5)	152
≤ -12	1 (5.3%)	10 (52.6)	8 (42.1)	19
合计	98	186	30	314

如表 5 所示,314 例对象中筛选指数 ≤ -12 者 19 例(6.1%),其中骨质疏松占 42.1%,骨量减少占 52.6%,骨量正常占 5.3%,故筛选指数 ≤ -12 者为

骨质疏松高危人群 ,可直接进行治疗 ,不需进行骨密度测定 ; $-12 < \text{筛选指数} \leq -6$ 者 152 例(48.4%) ,其中骨质疏松占 12.5% ,骨量减少占 75.0% ,骨量正常占 12.5% 故 $-12 < \text{筛选指数} \leq -6$ 者为骨质疏松可疑人群 ,对有骨质疏松高危因素者不需进行骨密度测定 ,可直接进行治疗 ;筛选指数 > -6 者 143 例(45.5%) ,其中骨质疏松占 2.1% ,骨量减少占 43.4% ,骨量正常占 54.5% 故筛选指数 > -6 者

为骨质疏松低危人群 ,对有骨质疏松高危因素者需要进行骨密度测定。经 χ^2 检验 ,筛选结果与 WHO 诊断结果有很高的相关性 , $P < 0.001$ 。骨量异常者 (BMD $T \leq -1$) 占 68.8% (216/314) ,其中筛选指数 ≤ -6 者占 69.9% (151/216) ,故以筛选指数为 -6 作为骨量异常筛选标准具有较高的筛选效度。根据筛选指数计算公式制成骨质疏松简易筛查量表 ,见图 2。

		Weight (kg)											
Age (yr)		40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95-99
	41-43	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6
	44-46	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
	47-50	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
	51-53	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3
	54-56	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2
	57-60	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1
	61-63	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
	64-66	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1
	67-70	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2
	71-73	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3
	74-76	-15	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4
	77-80	-16	-15	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5
	81-83	-17	-16	-15	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6
	84-86	-18	-17	-16	-15	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7
	87-90	-19	-18	-17	-16	-15	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8
	91-93	-20	-19	-18	-17	-16	-15	-14	-13	-12	-11	-10	-9
	94-96	-21	-20	-19	-18	-17	-16	-15	-14	-13	-12	-11	-10
	97-100	-22	-21	-20	-19	-18	-17	-16	-15	-14	-13	-12	-11

图 2 根据年龄和体重对骨质疏松的简易筛查表格(表格内数字为筛选指数)(深颜色区(筛选指数 ≤ -12)为骨质疏松高危人群;浅颜色区($-12 < \text{筛选指数} \leq -6$)为患骨质疏松中危人群;无色区(筛选指数 > -6)为骨质疏松低危人群)

3 讨论

疾病的控制在于预防 ,筛查骨质疏松高危人群 ,及时进行干预 ,是预防骨质疏松性骨折的重要措施。目前多采用双能 X 线吸收骨密度仪进行骨密度测定 ,并根据 WHO 标准诊断骨质疏松症。但由于设备庞大及价格昂贵 ,未能在基层广泛使用。因此 ,寻找一种经济、简便、科学、实用并易推广的骨质疏松高危人群的筛查方法就显得尤为重要。

与 WHO 根据 BMD T 值将骨量分为骨量正常、骨量减少和骨质疏松一样 ,我们同样将 Index 对骨质疏松的判别分为骨量正常、骨量减少和骨质疏松

三类。在本资料中 ,当 $\text{Index} \leq -12$ 时 ,骨质疏松者占 42.1% ,骨量减少者占 52.6% ,故 $\text{Index} \leq -12$ 为骨质疏松明确高危人群 ,其中骨质疏松患病率很高 ,一般可不需要进行 BMD 测定而直接进行治疗。在 $-12 < \text{Index} \leq -6$ 者中 ,有 12.5% 为患骨质疏松 ,75.0% 为骨量减少 ,如果经济允许 ,可对这一组人群均进行 BMD 测定 ,以筛选出骨质疏松患者 ,而当经济条件有限时 ,则可对那些具有骨质疏松高危因素的人群选择性进行 BMD 测定 ,如长期服用肾上腺皮质激素、患有骨代谢异常、或活动量少、接受日照少、钙摄入量相对不足者等。而对于 $\text{Index} > -6$ 者 ,本资料显示仅 2.1% 为骨质疏松患者 43.4% 为骨量减

少,其余均为骨量正常,故一般可不需进行 BMD 测定,但对那些有骨质疏松高危因素存在的人群,同样需要选择性 BMD 测定,以便及时治疗以防止骨质疏松及其相关骨折的发生。

年龄和体重是预测骨质疏松风险的两个重要因素。Margolis^[2]报道,当未进行 BMD 测定时,体重是能够很好地预测髌部和其他非椎体骨折的指标。法国一项对 7000 名妇女的研究资料显示^[3],体重对极低 BMD 者有很好的预测效果,体重与根据 6 个危险因素得出的评分同样能够预测出股骨颈 BMD $T < -3.5$ 的骨质疏松患者,对髌部骨折有很好的预测价值,由于该资料中研究对象多为年龄较大者,故可能不能真实反应年龄对骨质疏松的预测价值。我们研究根据年龄和体重的筛选指数得出的筛查量表一目了然,使用简便,仅根据绝经后妇女的年龄和体重相对应位置所在区域,即可大致判定其是否处于骨质疏松高危状态。可方便快捷地找出骨质疏松高危人群,并对这些人群进一步行 BMD 测定以确定其是否患有骨质疏松症。以筛选指数 ≤ -6 作为骨质疏松筛选的阈值,灵敏度为 90.0%,特异度为 49.3%,与 Koh 等^[4]以同样方法对亚洲妇女骨质疏松患者筛选结果相似,该研究所得出的根据年龄和体重对骨质疏松风险筛选的灵敏度为 91%,特异度为 45%。Ben Sedrine 用类似方法对 1303 名欧洲绝经后白人妇女研究得出骨质疏松风险指数(The Osteoporosis Index of Risk, OSIRIS)是根据 4 个变量:年龄、体重、正在使用雌激素治疗和非暴力性骨折史,对骨质疏松症筛选的灵敏度和特意度分别为 78.5% 和 51.4%^[5]。Reginster 采用 OSIRIS 方法对 889 名绝经后妇女骨质疏松风险进行筛选验证,证实其筛选效果良好,可对骨质疏松高危人群进行及早治疗^[6]。加拿大一项对 926 名绝经后妇女的类似研究显示,最后得出骨质疏松风险评估指数(osteoporosis risk assessment index, ORAI)对骨质疏松风险的预测危险因素有 3 个,即年龄、体重和是否正在服用雌激素^[7],其中,使用雌激素的权重仅为 2,而年龄和体重的权重分别为 15 和 9。该资料对骨质疏松(BMD $T \leq -2.5$)筛选的灵敏度为 94%~97%,特意度为 41%。ORAI 对低 BMD 的筛选可使 BMD 测定量减少 38%。上述研究均显示年龄和体重对预测 BMD 可提供很好的信息,这种筛选方法即可有效地筛选出骨质疏松高危人群,又可以明显节省资源。

本资料在进行多元回归分析时,是否服用雌激

素这一变量未能最后进入方程,可能与本资料人群中服用雌激素者人数较少所致。从理论上讲,从绝经早期开始并坚持长期服用雌激素对 BMD 的维持效果最佳,但如果从年龄较大时才开始服用雌激素,即已经出现骨量严重丢失或骨质疏松时,雌激素并不能恢复原有的 BMD 水平。总的来说,我国绝经后妇女服用雌激素补充治疗的比例与欧洲等发达国家相比远远低得多,故在统计分析中可能并不能真正体现出其作用。

本研究也有一定局限性,由于样本数量较少,且仅为北京地区居民,故此结果尚需在大样本人群中进一步验证。一些可能的影响因素,如使用雌激素情况等,在统计分析中可能并未真正体现出其作用。由于问卷对运动、日照及钙剂和牛奶等饮食情况的调查规定比较粗略,也会影响多元回归分析结果。总之,这种仅根据年龄和体重的筛查方法简单、方便而又经济,但需要强调的是,它只能作为骨质疏松高危人群的筛选方法,而不能代替骨密度检查作为骨质疏松症的诊断方法。必须考虑是否存在骨质疏松相关危险因素,以确定哪些妇女需要进行骨密度检查并进行及早治疗,以预防骨质疏松症的发生。

【 参 考 文 献 】

- [1] 余卫,秦明伟,徐苓,等. 正常人股骨近端骨密度变化(附 445 例 DEX 测量分析). 中华放射学杂志,1998,32(1):23-26.
- [2] Margolis KL, Ensrud KE, Schreiner PJ, et al. Body size and risk for clinical fractures in older women. Ann Intern Med, 2000, 133:123-127.
- [3] Dargent-Molina P, Poitiers F, Breart G. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. Osteoporosis Int, 2000, 11:881-888.
- [4] Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, et al. A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. Osteoporos Int, 2001, 11(8):699-705.
- [5] Ben Sedrine W, Chevallier T, Zegels B, et al. Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk to facilitate selection of women for bone densitometry. Gynecol Endocrinol, 2002, 16:245-250.
- [6] Reginster JY, Ben Sedrine W, Viethel P, et al. Validation of OSIRIS, a prescreening tool for the identification of women with an increased risk of osteoporosis. Gynecol Endocrinol, 2004, 18(1):3-8.
- [7] Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, et al. Development and validation of the osteoporosis risk assessment instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. Can Men Assoc J, 2000, 162:1289-1294.

(收稿日期:2006-03-15)