

· 临床研究 ·

骨密度测量的精确度及其重要性

王立 张智海 李茂廷

中图分类号: R816 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)04-0317-05

摘要: 骨密度测量用于跟踪骨密度的变化,因此通过精确度研究为骨密度测量的精确度定量,才能反映骨密度的真实变化。通过标准差的均方根(RMS-SD)或百分变异系数的均方根(RMS-% CV)定量骨密度测量的精确度,计算骨密度最小显著性改变(LSC),LSC能够确定进行跟踪测量的最小时间间隔。后前位的腰椎和近端股骨的全股骨区域最适宜作为骨密度的监测位点,它们能够提供骨密度改变幅度和精确度的最佳结合。

关键词: 精确度; 骨密度测量; 重要性

Precision and importance of bone mineral density measurement WANG Li, ZHANG Zhihai, LI Maoting. Department of Orthopedic Surgery, Center Hospital of Aviation Industry, Beijing 100012, China
Corresponding author: WANG Li, Email: tigerwli@yahoo.com

Abstract: Objective Bone mineral density (BMD) measurement is used to follow changes in bone density over time. In order to evaluate the real changes of the bone density, the precision of BMD measurement must be quantified by performing a precision study. The precision, expressed as the root-mean-square standard deviation (RMS-SD) or the root-mean-square percent coefficient of variation (RMS-% CV), is then used to determine the least significant change (LSC) in bone density. LSC can be used to determine the minimal interval of the follow-up time. Measurements of the PA lumbar spine and the total proximal femur region are the optimum sites for monitoring the changes of bone density. The combination is the best for monitoring the magnitude of BMD change and the precision.

Key words: Precision; Bone density testing; Importance

随着人类平均寿命的不断提高,人类已经进入老龄化社会,骨质疏松症的发病率显著增加。因为骨质疏松导致的腰椎骨折、髌部骨折、桡骨远端骨折发病率也明显上升。国际公认的诊断骨质疏松的金标准是双能X线测量仪(DEXA)测量出的骨密度值小于正常青年峰骨量均值2.5个标准差。因此,骨密度测量的精确度对于诊断骨质疏松、评估骨折风险和评估骨质疏松治疗效果均有重要作用。

1 精确度的概念

精确度是一种定量测量技术(例如:骨密度测量)的属性,即对于被测量物在无真正生物学改变,在相同模式重复测量中,能够取得相同数量的结果。同临床上所有的定量测量一样,没有一种骨密度测

量技术具有完美的可重复性。如果技师不能根据生产厂商的建议以稳定的模式定位患者和分析数据,技术就变得没有可重复性。

因为骨密度测量用于跟踪骨密度的变化,所以我们认为骨密度测量的精确度非常重要。即使患者的骨密度没有发生真正的改变,任何患者每次的测量结果也不可能是相同的。真正重要的是,医生能够知道什么时候发生了超过测量精确度误差的真正的生物学改变。这意味着必须通过精确度研究为精确度定量。精确度——用标准差的均方根(RMS-SD)或百分变异系数的均方根(RMS-% CV)表示——是用来计算真正生物学改变的骨密度最小变化量。它被称作最小显著性改变(LSC),而LSC能够用来确定进行跟踪测量的最小时间间隔。

2 骨密度测量的精确度研究

以患者B的三次后前位腰椎骨密度测量为例,

作者单位: 100012 北京,航空工业中心医院骨科

通讯作者: 王立, Email: tigerwli@yahoo.com

三次测量结果分别为 1.011g/cm²、1.030 g/cm²、1.022 g/cm²,三次测量的均数为三次测量之和除以 3,为 1.021g/cm²。因为骨密度测量的精确度不完美,三次测量的值并不一致,即使由同一名技师定位患者 B 并按照生产厂家的操作规程分析测量结果。三次测量的标准差(SD)为 0.010 g/cm²,计算公式如公式(1),其中 n_B 为患者 B 的测量次数, X_{ib} 第 i 次的测量值, $\bar{X}_B$ 为均数。

$$SD_B = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_B} (X_{ib} - \bar{X}_B)^2}{n_B - 1}} \tag{1}$$

变异系数(CV)和百分比变异系数(%CV)计算公式见公式(2)和公式(3)。

$$CV = SD/\bar{X} \tag{2}$$

$$\% CV = (SD/\bar{X}) \times 100 \tag{3}$$

SD、CV 和 % CV 虽然能够用于确定患者 B 后前位腰椎骨密度测量的显著性改变,根据上述方法计算每一个患者的个体精确度是不实际的。需要建立用于骨密度测量仪检测的每一个骨位点的代表性精确度值,这就需要我们进行短期的精确度研究。

2.1 短期精确度研究

每一个用于跟踪患者骨密度变化的骨位点都应该进行独立的精确度研究。表 1 列出了短期精确度研究中患者人数与每一名患者扫描次数之间的关系。计算均数时,独立起作用的测量次数称作测量的自由度(df)。统计学中,推荐短期精确度研究的自由度为 30^[1]。

表 1 短期精确度研究中患者人数与每一名患者扫描次数之间的关系(自由度为 30)

患者人数	每一名患者扫描次数
1	31
5	7
10	4
15	3
30	2

自由度为 30 可以确保计算出的精确度值在 95% 可信度区间(CI)的上限不超过计算出的精确度值的 34%。短期精确度研究应该在 2 周至 1 个月内完成。如果可能,每一个患者的全部扫描应该在同一天完成。

精确度的统计学变量是标准差的均方根和变异系数的均方根,计算公式见公式(4)和(5)^[2], m 是患者人数。以标准差和变异系数为精确度的统计学变量容易低估高斯误差。

$$SD_{RMS} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (SD^2)}{m}} \tag{4}$$

$$CV_{RMS} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (CV^2)}{m}} \tag{5}$$

如果骨骼进行性矿物质含量下降、骨密度下降,计算出的精确度不可能与骨密度值较高水平的个体取得的精确度一致。理想环境下,精确度研究应该针对不同的人群,其平均骨密度值跨越正常至骨质疏松。

Shepherd 等^[3]认为短期精确度误差由被测量的骨位点和骨密度仪生产厂家决定。

变异系数作为短期精确度研究的指标有其局限性:短期精确度研究通常在理想条件下进行,可能低估真实误差;在纵向研究中,考虑到精确度误差和治疗效果的变化范围同等重要。标准化变异系数(SCV)是反映临床测量灵敏性更为现实的指标,见公式(6)。

$$SCV = (RMS-SD/\text{临床范围}) \times 100\% \tag{6}$$

2.2 长期精确度研究

长期精确度误差反映了数年或数月随机测量产生的误差,研究中患者需要跟踪测量至少一年以上。长期精确度比短期精确度研究更可取更有用,但长期精确度值在计算上更加困难。因为长期精确度误差与重复测量的时间间隔明显相关^[2],而且较长的时间间隔内可能已经发生了生物学改变,所以长期精确度值是通过线性回归方程计算出的。

长期精确度的统计学变量为估计标准误(SEE)^[4]。因为时间的干扰,试验的其他误差可能增加,例如:设备的细小损耗、被检查者体重改变和操作者技术上的差异。因此,长期精确度误差数值上比短期精确度误差大。虽然,长期精确度比短期精确度更能够恰当反映临床工作中的相关情况,但计算上的困难限制了长期精确度研究的实施。Patel 等^[5]估计后前位腰椎骨密度的长期精确度误差为 1.5%,股骨颈骨密度的长期精确度误差为 2.5%。

2.3 精确度值应用于平面骨密度测量(骨密度仪测量为平面骨密度测量)

一旦确定了任何已知骨位点的精确度,预示骨位点真正生物学改变的骨密度的变化范围也可以确定了,它被称作最小显著性改变(LSC)。为了确定 LSC,必须确定统计学可信度水平和基础测量、跟踪测量的次数。理论上,可信度选择 95%;但临床上,

80% 的可信度就够用了。 LSC 计算公式见公式(7), Z' 为希望达到的可信度水平, 通常 Z' 的值可以在统计学书籍中查到; Pr 为精确度值, 用标准差的均方根或变异系数的均方根表示; n_1 为基础测量次数; n_2 为跟踪测量次数。不同可信度水平 Z' 值的变化见表 2。

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

(7)

表 2 不同可信度水平 Z' 值的变化

可信度水平	Z' 值
99	2.58
95	1.96
90	1.65
85	1.44
80	1.28

根据公式(7)和表 2, ${}_{1 \times 1}LSC^{95} = 2.77(Pr)$ (基础测量为 1, 跟踪测量为 1, 可信度 95%)

$${}_{1 \times 1}LSC^{80} = 1.81(Pr)$$

$${}_{2 \times 2}LSC^{95} = 1.96(Pr)$$

$${}_{2 \times 2}LSC^{80} = 1.28(Pr)$$

根据 LSC 确定跟踪测量的时间, 只有被测量对象出现了最小显著性改变 (LSC), 进行跟踪测量才有意义。基础测量与跟踪测量的时间间隔公式见公式(8), 各种治疗药物或疾病变化的年均预期变化率由相关的文献确定。时间间隔不仅依靠测量位点的精确度, 而且依靠位点的预期变化率。如果精确度非常好, 但是预期变化率非常低, 时间间隔可能太长以至于临床工作中不能选用。后前位的腰椎、股骨近端、桡骨远端和足跟有较低的精确度值, 而这些位点的变化率有很大的差别。监测特定治疗或疾病可以选用的骨骼位点应该有极好的精确度和最大的变化率。表 3 列出了 ${}_{1 \times 1}LSC^{95}$ 不同精确度和预期变化率对应的测量时间间隔。

$$\text{时间间隔} = LSC / \text{年均预期变化率}$$

(8)

2.4 针对测量变化可信度更复杂的内容

国际临床骨密度测量协会 (ISCD) 2002 年报告中建议 LSC 应该按照 95% 可信度计算; 只有达到或超过这个值, 骨密度的变化才被认为有显著性。但是, 影响临床决定的可信度通常不需要达到 95%, 80% 就足够了。如果骨密度的变化没有达到或超过 95% 甚至 80% 可信度的 LSC , 我们需要确定骨密度的真正变化是否可信。根据公式(7), 任何已知测量的精确度、基础测量次数、跟踪测量次数和骨密度

万方数据

变化, 可以计算出 Z' 。

表 3 ${}_{1 \times 1}LSC^{95}$ 不同精确度和预期变化率对应的测量时间间隔

精确度 (% CV)	年均预期变化率 (%)	测量的时间间隔月 (年)
0.5	1	16.7(1.39)
	3	5.60(0.46)
	5	3.30(0.28)
1.0	1	33.2(2.77)
	3	11.0(0.92)
	5	6.70(0.55)
1.5	1	50.0(4.16)
	3	16.6(1.39)
	5	10.0(0.83)
2.0	1	66.5(5.54)
	3	22.2(1.85)
	5	13.3(1.11)
2.5	1	83.2(6.93)
	3	27.7(2.31)
	5	16.6(1.39)

2.5 两次测量期间骨密度改变的可信度范围

因为基础测量和跟踪测量在统计学上存在不确定性, 测量到的变化范围也存在不确定性。表 4 列出了两次测量在不同精确度水平和可信度水平骨密度改变的范围, 该范围是在真实测量值基础上加減表中列出的相应的精确度水平和可信度水平的值。确认测量变化的统计学显著性比确定这些范围更重要。

表 4 两次测量在不同精确度水平和可信度水平骨密度改变的范围

可信度	精确度 (% CV)				
	1	1.25	1.5	1.75	2.0
99	±3.65	±4.56	±5.48	±6.39	±7.30
95	±2.77	±3.46	±4.16	±4.85	±5.54
90	±2.33	±2.91	±3.50	±4.08	±4.66
85	±2.04	±2.55	±3.06	±3.57	±4.08
80	±1.81	±2.26	±2.72	±3.17	±3.62

3 骨密度测量精确度的重要性

如果操作适当, 骨密度测量是目前关于骨质疏松药物治疗效果最精确的定量测量。一些骨密度仪生产厂商已经将设备精确度基础上计算出的 LSC 加入到他们的分析软件中, 因此骨密度的显著改变可以在结果分析中得到明确表述。

精确度研究不需要规律性进行,但至少应该进行一次。如果新的技师参加操作或主要设备发生了改变,应该重新进行精确度研究。为使精确度研究的数据用于临床,参与研究的患者应该在患者群体中具有代表性。如果任意的某一天都有两个或更多的技师平等的参与骨密度仪的使用(实际工作中比较常见的情况),那么所有的技师都应该参与精确度研究。以健康年轻的成年人的正常骨骼大小和正常骨密度为对象进行精确度研究非常普遍,但这类精确度研究单纯检测技师的定位和分析技术,所取得的精确度值不能当做仪器的代表性精确度值使用。骨密度仪的生产厂商已经大幅度提高了骨密度数据的自动分析水平,但是患者的定位和获取数据过程中的仔细监测仍然依赖技师的控制。如果没有正确和稳定的操作,不可能取得这项技术中的可能达到的超级精确度。

以下四点原则可以帮助我们选择用于监测疾病或药物对骨骼影响效果的骨位点。

①疾病进程或治疗应该能够被骨位点或骨组织类型(松质骨或皮质骨)的变化反映出来。

②该位点应该有最大的骨密度改变(骨密度变化显著的骨骼通常松质骨比例较高,因为松质骨的代谢率高于皮质骨)。

③该位点应该有最佳的骨密度测量精确度。

④肢端骨骼不应该用于任何监测技术(肢端骨骼通常有较好的测量精确度,但是出现 LSC 的时间间隔过长,所以不能用于临床骨密度监测)。

脊柱(腰椎)是中轴骨,近端股骨是附肢骨,它们都是承重骨,它们都符合上述四点原则,最常用于骨密度改变的监测。通常较大的骨骼,其骨密度测量精确度越好。腰1至腰4椎体或腰2至腰4椎体为一个整体能够提供最大的扫描区域,近端股骨首选全股骨区域,其次为粗隆部。

Faulkner 等^[6]通过多中心试验研究认为后前位腰椎、股骨粗隆和全股骨区域最合适用作骨密度测量的监测骨位点。Preston^[7]和 Takada^[8]认为在髌部股骨粗隆和全股骨区域是测量的最佳位点。ISCD 在 2002^[9]年和 2004^[10]年的报告中也指出:后前位的腰椎最适宜作为骨密度的监测,它能够提骨密度改变幅度和精确度的最佳组合。当后前位腰椎因为某种原因(如骨折或骨性关节炎)不能用于监测时,可以选择全股骨区域。在股骨近端,全股骨区域有良好的测量精确度,但是骨密度变化出现比

较缓慢。粗隆部的松质骨比例与腰椎相似,它的骨密度变化率与后前位腰椎相近,因此可以替代后前位腰椎进行骨密度监测。

跟踪测量应该在出现 LSC 以后进行,如前面讨论过的,出现 LSC 的时间间隔由预期骨密度改变、精确度、测量改变的可信度水平,以及基础测量和跟踪测量的次数决定。ISCD 在 2002 年报告中指出:连续骨密度测量中,后前位腰椎跟踪测量与基础测量时间间隔至少 1 年,全股骨区域出现 LSC 应该在 2 年。新型 DXA 设备在股骨粗隆部跟踪测量的时间间隔与后前位腰椎相似也是 1 年。

4 其他问题

理想条件下,基础测量和跟踪测量应该由同一个技师进行。用不同生产厂家的仪器进行连续测量,测量结果不能用来解释任何水平的临床精确度。各种转换公式不能用于上述目的,因为误差太大。即使使用相同生产厂家的不同设备进行跟踪测量也会增加精确度误差和 LSC。2004 年 ISCD 的精确度评估指南^[4]中指出:每一个 DXA 测量中心都应该进行自身的精确度研究和计算每一个骨位点的 LSC;精确度用 RMS-SD 表达,并以此计算 95% 可信度的 LSC;多个技师进行骨密度测量,精确度值要平均以确定团队的精确度值。无论在研究中还是在实际工作中,一个熟练技师的测量精确度总是优于多个技师共同参与的测量精确度。

另外,骨密度测量中的精确度误差受到被测量者体位、生产厂家自动分析软件、骨密度测量设备长期和短期震动等因素的影响^[2]。

【参考文献】

- [1] Assessment of instrument performance: precision, installation of new equipment and radiation dose, in *The Evaluation of osteoporosis* (Blake, G. M., Wahner, H. W., Fogelman, I.), Martin Dunitz, London, 1999:147-172.
- [2] Gluer C-C, Blake GM, Lu Y, et al. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int*, 1995, 5:262-270.
- [3] Shepherd JA, Fan B, Lu Y, et al. Comparison of BMD precision for Prodigy and Delphi spine and femur scans. *Osteoporos Int*, 2006, 17:1303-1308.
- [4] Verheij LF, Blokland JAK, Papapoulos SE, et al. Optimization of follow-up measurements of bone mass. *J Nucl Med*, 1992, 33: 1406-1410.

(下转第 369 页)

- [13] Glavaski-Joksimovic A, Virag T, Mangatu TA, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor-secreting genetically modified human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote recovery in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res*, 2010,88(12):2669-2681.
- [14] Ables JL, Decarolis NA, Johnson MA, et al. Notch1 is required for maintenance of the reservoir of adult hippocampal stem cells. *J Neurosci*, 2010,30(31):10484-10492.
- [15] Watanabe K, Ikeda K. Osteoblast differentiation and bone formation. *Nippon Rinsho*, 2009,67(5):879-886.
- [16] Zanolli S, Smerdel-Ramoya A, Stadmeier L, et al. Notch inhibits osteoblast differentiation and causes osteopenia. *Endocrinology*, 2008,149(8):3890-3899.
- [17] Tao J, Chen S, Lee B. Alteration of Notch signaling in skeletal development and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2010,1192:257-268.
- [18] Engin F, Yao Z, Yang T, et al. Dimorphic effects of Notch signaling in bone homeostasis. *Nat Med*, 2008,14(3):299-305.
- [19] Tao J, Chen S, Yang T, et al. Osteosclerosis owing to Notch gain of function is solely Rbpj-dependent. *J Bone Miner Res*, 2010,25(10):2175-2183.
- [20] Zanolli S, Smerdel-Ramoya A, Stadmeier L, et al. Notch inhibits osteoblast differentiation and causes osteopenia. *Endocrinology*, 2008,149(8):3890-3899.
- [21] Meier-Stiegen F, Schwanbeck R, Bernoth K, et al. Activated Notch1 target genes during embryonic cell differentiation depend on the cellular context and include lineage determinants and inhibitors. *PLoS One*, 2010,5(7):e11481.

(收稿日期: 2010-11-15)

(上接第 320 页)

- [5] Patel R, Blake GM, Rymer J, et al. Long-term precision of DXA scanning assessed in forty postmenopausal women followed over seven years. *Osteoporos Int*, 1997, 7:288.
- [6] Faulkner KG, McClung MR, Ravn P, et al. Monitoring skeletal response to therapy in early postmenopausal women: which bone to measure? *J Bone Miner Res*, 1996, 11:S96.
- [7] Monitoring skeletal response to therapy using DXA: which site to measure in the femur? in *Current Research in osteoporosis and Bone Mineral Measurement V*; 1998 (Preston NG, Blake GM, Patel R et al.), Ring EFJ, London, pp:35-36.
- [8] Takada M, Grampp S, Ouyang X, et al. A new trabecular region of interest for femoral dual X-ray absorptiometry: short-term precision, age related bone loss and fracture discrimination compared with current femoral regions of interest. *J Bone Miner Res*, 1997,12:832-838.
- [9] Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom*, 2002;5:S29-S38.
- [10] The Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Technical standardization for dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom*, 2004,7:27-36.

(收稿日期: 2010-09-08)

(上接第 372 页)

- [20] 王树强, 陈永强. 免疫系统调节破骨细胞功能研究进展. *国际骨科学杂志*, 2010,31(1):47-48.
- [21] Romas E, Gillespie MT. Inflammation-induced bone loss: can it be prevented. *Rheum Dis Clin North Am*, 2006,32(4):759-773.
- [22] 于世荣, 普雄明. T 细胞活化因子与银屑病. *中国麻风皮肤病杂志*, 2008,24(3):211-213.
- [23] Lockhart E, Green am, Flynn JL. IL-17 production is dominated by gamma delta T cell rather CD4 T cells during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol*, 2006,177(7):4662-4669.
- [24] 王继文, 秦士德, 彭永年, 等. 银屑病患者的血清骨钙素水平的临床意义. *前卫医药杂志*, 1995,12(5):267-268.
- [25] Michael J, Power, Patrick F, et al. Osteocalcin: diagnostic methods and clinical Applications. *Criti Rev Clin Lab Sci*, 1991, 28:287.
- [26] Vena GA, Vestita M, Cassano N. Psoriasis and cardiovascular disease. *Dermatol Ther*, 2010,23(2):144-151.

(收稿日期: 2010-11-15)

骨密度测量的精确度及其重要性

作者: [王立](#), [张智海](#), [李茂廷](#), [WANG Li](#), [ZHANG Zhihai](#), [LI Maoting](#)
作者单位: [航空工业中心医院骨科, 北京, 100012](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年, 卷(期): 2011, 17 (4)

参考文献(10条)

1. [The Writing Group for the ISCD Position Development Conference Technical standardization for dual-energy X-ray absorptiometry](#) 2004
2. [Lenchik L;Kiebzak GM;Blunt BA What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management](#) 2002
3. [Takada M;Grampp S;Ouyang X A new trabecular region of interest for femoral dual X-ray absorptiometry:short-term precision,age related bone loss and fracture discrimination compared with current femoral regions of interest](#)[外文期刊] 1997
4. [Preston NG;Blake GM;Patel R Monitoring skeletal response to therapy using DXA:which site to measure in the femur? in Current Research in osteoporosis and Bone Mineral Measurement V:1998](#)
5. [Faulkner KG;McClung MR;Ravn P Monitoring skeletal response to therapy in early postmenopausal women; which bone to measure](#) 1996
6. [Patel R;Blake GM;Rymer J Long-term precision of DXA scanning assessed in forty postmenopausal women followed over seven years](#) 1997
7. [Verheij LF;Blokland JAK;Papapoulos SE Optimization of follow-up measurements of bone mass](#) 1992
8. [Shepherd JA;Fan B;Lu Y Comparison of BMD precision for Prodigy and Delphi spine and femur scans](#)[外文期刊] 2006(9)
9. [Ciller C-C;Blake CM;Lu Y Accurate assessment of precision errors; how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques](#) 1995
10. [Blake, G. M;Warmer, H. W;Fogelman, I Assessment of instrument performance; precision, installation of new equipment and radiation dose, in The Evaluation of osteoporosis](#) 1999

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201104008.aspx