

应用 FRAX 筛查骨质疏松高危人群的方法研究

唐松涛 刘安银 章秋 沈馨茹

中图分类号: R681.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)11-0984-05

摘要:目的 应用骨折风险评估工具(FRAX)预测不同骨质疏松性骨折危险因子及股骨颈骨密度(BMD)情况下10年骨折风险性的差异,探讨筛查骨质疏松高危人群的方法。方法 应用FRAX的中国大陆子模型软件,综合年龄、性别、体重指数,计算单一危险因子或多重危险因子在联合或不联合BMD的条件下预测骨折风险性。结果 随着BMD下降、骨折危险因子增多,10年骨质疏松性骨折风险增大。不同骨折危险因子和BMD配对时骨折风险性不同,当BMD未达骨质疏松诊断标准而合并部分危险因子时的骨折风险性大于BMD的T值达 $-2.5SD$ 但无危险因子时的骨折风险性。结论 FRAX模型使原来单凭BMD转向综合各类危险因子评估长期骨质疏松性骨折风险性,在无条件行BMD检测地区可用以筛查骨质疏松高危人群。

关键词: 骨质疏松性骨折; 危险因子; 骨密度; 骨折风险性; FRAX

Screening of high risk population of osteoporosis using FRAX method TANG Songtao, LIU Anyin, ZHANG Qiu, et al. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: ZHANG Qiu, Email: aynfmk@163.com

Abstract: **Objective** To predict different risk factors for osteoporotic fracture using fracture risk assessment (FRAX) tool and to predict 10-year fracture risk of the femoral neck with different bone mineral density (BMD), and to explore screening methods for high risk group of osteoporosis. **Methods** Single or multiple risk factors combined with or without BMD were calculated using Chinese FRAX model, including age, gender, and body mass index. **Results** Fracture risk factors increased following the decrease of BMD. The risk of osteoporosis fracture increased in 10 years. The fracture risk was different in the combination of different fracture risk factors and BMD. The fracture risk was higher in BMD under the standard of osteoporosis diagnosis with partial risk factors than in BMD T value under $-2.5SD$ without risk factors. **Conclusion** FRAX model can evaluate long-term osteoporotic fracture risk rather than using BMD alone. It can screen the high risk population of osteoporosis in the area without BMD equipment.

Key words: Osteoporotic fracture; Risk factors; Bone mineral density; Fracture risk; FRAX

目前,骨质疏松的诊断和评估仍然依赖于双能X线(Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)测定骨密度(bone mineral density, BMD),且多数用于临床症状明显或继发性骨质疏松人群,而对于具有骨质疏松高危因素,如骨折家族史、抽烟、类风湿关节炎等人群往往忽视其骨质疏松性骨折的危险性。骨密度仅能反映70%的骨强度,研究表明部分患者BMD未达到诊断骨质疏松的标准仍然发生了骨质疏松性

骨折^[1],说明单独依赖BMD不能有效防治骨质疏松性骨折的发生。因此,WHO推荐使用骨折风险性评估工具(Fracture risk assessment tool, FRAX)代替单独测量骨密度来评估患者长期的骨折风险。WHO合作单位英国谢菲尔德大学骨代谢疾病研究中心整合欧洲、北美、亚洲和澳大利亚9个中心的超过190000名研究对象股骨颈BMD和骨折风险因子情况,通过一系列大样本循证医学原始数据统计,建立用来评价骨折风险的一个计算机评价软件-FRAX^[2],目前可在互联网上直接访问(<http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>),该系统比单独运用BMD更精确科学地达到预测的目的。我们通

基金项目:安徽省卫生厅医学科研重点项目(编号:2010B006)

作者单位:230022 安徽医科大学第一附属医院内分泌科(唐松涛、章秋、沈馨茹)230009 合肥工业大学校医院(刘安银)

通讯作者:章秋,Email: aynfmk@163.com

过 FRAX 的中国大陆子模型软件,借助假设的不同性别、BMD、骨折危险因子等的人群,计算单一危险因子或多重危险因子在联合或不联合 BMD 的条件下预测骨折风险性的差异,探讨筛查及预测中国骨质疏松性骨折高危人群的方法。

1 材料与方法

应用 FRAX 统计工具综合多种骨折风险相关因素,包括年龄、性别、体重指数、吸烟、饮酒(每日 >3 单位)、既往脆性骨折史(包括 X 线发现的脊柱压缩性骨折)、父母髌骨骨折史、既往或目前服用糖皮质激素(泼尼松龙每日 >5mg 且超过 3 月或同等剂量其他糖皮质激素)、风湿性关节炎、继发性骨质疏松病史以及股骨颈 BMD 值,计算出假设的不同特性人群 10 年髌骨和总体(腰椎、股骨、前臂、肱骨)骨折的可能性。

风湿性关节炎是独立于 BMD 和服用糖皮质激素的影响而增加骨折发生的风险因素^[3],其他继发性骨质疏松疾病是否独立于 BMD 增加骨折发生可

能性仍存在争论。FRAX 模型在联合 BMD 的情况下显示风湿性关节炎和其他继发性骨质疏松疾病具有同样的致骨折风险,故本文中只列出风湿性关节炎,而省略继发性骨质疏松疾病。

2 结果

2.1 伴单个危险因子的 10 年骨折风险性

中国大陆地区的 FRAX 模型中,设定年龄 65 岁, BMI = 25kg/m² 的人群,在未联合 BMD、无骨折危险因子的条件下,男女 10 年骨折风险性分别为 1.5% 和 2.8% (基础值),表 1 中的数据说明各种骨折危险因子都增加了男女 10 年总骨折风险性。其中患者有既往脆性骨折史和父母髌骨骨折史这两个危险因子的 10 年总骨折风险性最大,男女均达到基础值的 2 倍左右。在 BMD 的 T 值为 -2.5SD,无骨折危险因子的条件下,男女 10 年总骨折风险性分别为 3.3% 和 4.2% (基础值),同样,不同的骨折风险因子均增加了 10 年总骨折风险性,男女的最大值分别为 5.6% 和 7.5%。

表 1 单骨折风险因子的总体和髌骨 10 年骨质疏松性骨折风险性 (%)

危险因子	未联合 BMD				T 值 = -2.5SD			
	男		女		男		女	
	总体	髌骨	总体	髌骨	总体	髌骨	总体	髌骨
无	1.5	0.3	2.8	0.6	3.3	1.5	4.2	1.3
目前抽烟	1.6	0.4	3.1	0.8	3.9	2.3	4.9	2.2
饮酒 >3 单位/天	1.9	0.5	3.5	0.9	4.4	2.2	5.4	2.0
风湿性关节炎	2.2	0.6	3.9	1.0	4.5	2.1	5.6	1.9
服糖皮质激素	2.4	0.6	4.6	1.2	5.2	2.5	6.9	2.4
既往脆性骨折	3.1	0.8	5.6	1.4	5.6	2.4	7.1	2.2
父母髌骨骨折史	2.9	1.4	5.3	0.7	5.5	1.5	7.5	1.4

注:选择人群特征为年龄是 65 岁, BMI = 25kg/m²

男女人群的骨折风险性都随着 BMD 下降而上升,见表 2。在无骨折危险因子且 BMD 的 T 值为 -2.5SD 需要行骨质疏松治疗的条件下,65 岁女性人群的 10 年总骨质疏松性骨折风险为 4.2%, 低于 BMD 的 T 值为 -2.0SD 且合并类风湿性关节炎、既往或目前服用糖皮质激素、既往脆性骨折史(包括 X 线发现的脊柱压缩性骨折)、父母髌骨骨折史中任意一个危险因子的女性,同时也低于 BMD 的 T 值为 -1.0SD 且父母有髌骨骨折史的女性。同样,在无骨折危险因子以及 BMD 的 T 值为 -2.5SD 需要行骨质疏松治疗的条件下,65 岁男性人群的 10 年总骨折风险性为 3.3%, 与 BMD 的 T 值为 -1.0SD 且父母有髌骨骨折史的男性 10 年总骨折风险性相似。

2.2 伴骨折多重危险因子的 10 年骨折风险性

在未测定 BMD 时,年龄 65 岁, BMI = 25kg/m²

且合并所有设定的骨折风险因子的男性人群的 10 年总骨折风险性(16%)是无骨折风险因子人群(1.5%)的 10.7 倍,女性为 11.1 倍。当 BMD 的 T 值为 -2.5SD 时,合并所有设定的骨折风险因子女性人群的 10 年总骨折风险性与未联合 BMD 时相似(32% vs. 31%),而男性差别则较为显著(24% vs. 16%),说明 BMD 对于骨折风险性的评估可能与性别有关。见表 3。

对于年龄为 65 岁, BMI = 25kg/m², 长期口服糖皮质激素的人群,10 年总骨折风险性最低为 2.4% (男)和 4.6% (女),而部分骨折危险因子配对后的风险性大于长期口服糖皮质激素。见表 4。如前所述,65 岁、 BMI = 25kg/m² 的人群当 BMD 的 T 值为 -2.5SD 时需要治疗的最低 10 年骨折风险性为男(3.3%)、女(4.2%),然而当 BMD 的 T 值为 -

1.0SD时,部分配对骨折危险因子的骨折风险性却 大于3.3%和4.2%,见表4。

表2 联合股骨颈BMD和单骨折风险因子的总体10年骨质疏松性骨折风险性(%)

总体骨折风险性	-4.0SD	-3.0SD	-2.5SD	-2.0SD	-1.5SD	-1.0SD	0.0SD	1.0SD	未联合BMD
男									
无	8.6	4.5	3.3	2.6	2.0	1.7	1.3	1.1	1.5
目前抽烟	11.0	5.4	3.9	2.9	2.2	1.7	1.2	1.0	1.6
饮酒>3单位/天	12.0	6.0	4.4	3.3	2.6	2.1	1.5	1.3	1.9
风湿性关节炎	12.0	6.0	4.5	3.4	2.7	2.2	1.6	1.4	2.2
服糖皮质激素	13.0	7.0	5.2	4.0	3.2	2.6	1.9	1.6	2.4
既往脆性骨折	14.0	7.4	5.6	4.3	3.4	2.8	2.1	1.8	3.1
父母髌骨骨折史	12.0	6.9	5.5	4.5	3.7	3.1	2.5	2.2	2.9
女									
无	11.0	5.6	4.2	3.3	2.6	2.3	1.9	1.6	2.8
目前抽烟	14.0	6.8	4.9	3.6	2.8	2.3	1.8	1.5	3.1
饮酒>3单位/天	15.0	7.3	5.4	4.1	3.3	2.8	2.2	1.9	3.5
风湿性关节炎	14.0	7.5	5.6	4.4	3.5	3.0	2.4	2.0	3.9
服糖皮质激素	18.0	9.2	6.9	5.4	4.3	3.7	3.0	2.5	4.6
既往脆性骨折	17.0	9.3	7.1	5.6	4.5	3.9	3.2	2.7	5.6
父母髌骨骨折史	16.0	9.4	7.5	6.2	5.1	4.6	3.9	3.3	5.3

注:选择人群特征为年龄是65岁,BMI=25kg/m²

表3 多重骨折风险因子的总体和髌骨10年骨质疏松性骨折风险性(%)

危险因子	未联合BMD		T值=-2.5SD		T值=-1.0SD	
	总体	髌骨	总体	髌骨	总体	髌骨
男						
无	1.5	0.3	3.3	1.5	1.7	0.3
目前抽烟	1.6	0.4	3.9	2.3	1.7	0.5
+ 饮酒>3单位/天	2.1	0.7	5.3	3.4	2.2	0.8
+ 风湿性关节炎	3.0	1.2	7.2	4.8	2.9	1.2
+ 服糖皮质激素	4.8	2.2	11.0	7.8	4.5	2.0
+ 既往脆性骨折	10.0	5.4	18.0	13.0	7.4	3.3
+ 父母髌骨骨折史	16.0	7.0	24.0	13.0	12.0	3.4
女						
无	2.8	0.6	4.2	1.3	2.3	0.3
目前抽烟	3.1	0.8	4.9	2.2	2.3	0.4
+ 饮酒>3单位/天	3.9	1.3	6.4	3.3	2.9	0.7
+ 风湿性关节炎	5.6	2.2	8.6	4.7	3.8	1.0
+ 服糖皮质激素	9.6	4.5	14.0	8.2	6.2	1.7
+ 既往脆性骨折	20.0	11.0	23.0	13.0	10.0	2.9
+ 父母髌骨骨折史	31.0	14.0	32.0	14.0	18.0	3.1

注:选择人群特征为年龄是65岁,BMI=25kg/m²,"+"代表依次增加一个危险因子

表4 配对骨折风险因子的总体10年骨质疏松性骨折风险性(%)

	未联合BMD							T值=-2.5SD							T值=-1.0SD													
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7							
男																												
1	1.5						3.3								1.7													
2		1.6						3.9							1.7													
3			2.1	1.9					5.3	4.4					2.2	2.1												
4				2.3	2.8	2.2				5.3	5.9	4.5			2.2	2.7	2.2											
5					2.5	3.0	3.4	2.4			6.0	6.9	7.0	5.2		2.6	3.2	3.4	2.6									
6						3.3	3.9	4.5	4.9	3.1			6.5	7.3	7.5	8.7	5.6		2.9	3.5	3.7	4.3	2.8					
7							3.0	3.6	4.0	4.4	5.8	2.9			5.8	6.9	7.2	8.4	9.2	5.5		3.0	3.8	4.1	4.8	5.3	3.1	
女																												
1	2.8														2.3													
2		3.1							4.9						2.3													
3			3.9	3.5						6.4	5.4				2.9	2.8												
4				4.4	5.0	3.9					6.5	7.2	5.6			3.1	3.7	3.0										
5					5.1	5.8	6.6	4.6				8.0	8.9	9.1	6.9		3.8	4.5	4.8	3.7								
6						6.3	7.1	8.0	9.3	5.6				8.1	9.0	9.3	11.0	7.1		4.0	4.7	5.1	6.3	3.9				
7							5.6	6.5	7.3	8.5	10.0	5.3				7.9	9.2	9.8	12.0	13.0	7.5		4.5	5.5	5.9	7.3	7.7	4.6

注:选择人群特征为年龄是65岁,BMI=25kg/m²

1为无危险因子,2为目前抽烟,3为饮酒>3单位/天,4为风湿性关节炎,5为服糖皮质激素,6为既往脆性骨折,7为父母髌骨骨折史。

3 讨论

根据目前的骨质疏松诊断方法,许多患者随着骨质疏松性骨折风险性逐渐增加却不能准确的发现和及时的治疗,有研究发现部分发生脆性骨折的患者 BMD 的 T 值高于 $-2.5SD$ ^[4]。现在广泛应用的 DXA 检测 BMD 不能早期准确地评估发生骨折的风险性,必须结合其他骨折危险因子以提高预测能力。曾有研究研发出相似的结合骨折危险因子和 BMD 的评估软件^[5-7],但其局限性是没有进行多中心临床研究,使用范围较小,而 FRAX 综合多中心的大样本量进行统计分析,因此更全面准确,其问世为临床医师提供了一个相对完善的 10 年骨质疏松性骨折风险评估工具,可以辅助临床医师做出决策,判断具有多大骨折风险性的患者需要及时的防治,对部分无条件行骨密度检测的地区也可以借其筛查出骨质疏松高危人群。

单凭基线 BMD 值的确发现了许多具有高度骨折风险性的患者,但是在没有综合考虑骨折危险因子的条件下也漏诊了部分具有相似或更高的骨折风险性但从 BMD 角度没有进行防治的患者。FRAX 并不仅仅局限于 BMD,而是更科学合理地综合各类危险因子,保证了危险因子不同但具有相似高骨折风险性的患者及时接受相似的治疗。骨质疏松治疗方案通常是以骨质疏松性骨折为终点事件而制定的,但大多数该领域研究都是以低 BMD、目前或既往腰椎、髌骨骨折史为参考依据^[8-10],这些研究中也并没有指出综合各种危险因子与否对评估骨折风险的功效差异。目前,已有研究发现根据 FRAX 评估的高骨折风险人群,采用药物干预具有早诊断、高疗效的特点^[11-12]。

我们应用 FRAX 发现,在 BMD 的 T 值未达 $-2.5SD$ 但合并有既往或目前服用糖皮质激素或既往脆性骨折史等危险因子时的 10 年骨折风险性可能大于 BMD 的 T 值达 $-2.5SD$ 但无危险因子时的骨折风险性,说明仅仅依靠 BMD 判断患者日后骨折风险可能并不准确,需要同时结合骨折危险因子综合考虑。此外,我们观察到既往或目前服用糖皮质激素、既往脆性骨折史、父母髌骨骨折史是显著增加骨折风险性的三个危险因子,应引起重视。通过预测分析,我们发现 FRAX 模型中合并所有骨折危险因子的 65 岁女性患者,当预测时联合 BMD 的 T 值为 $-2.5SD$,患者的 10 年总骨折风险性未明显增加。原因可能是 65 岁且合并所有骨折危险因子的女性,

其 BMD 的 T 值多数已达到 $-2.5SD$,因此在预测时 BMD 增加骨折风险的作用并不显著。但是同等条件下的男性患者,当联合 BMD 的 T 值为 $-2.5SD$ 时患者的 10 年总骨折风险性明显增加,可能因为多数该类男性人群的 BMD 尚未达到 $-2.5SD$ 。

FRAX 是目前相对完善的评估 10 年骨折风险性的统计工具,具有显著的优势。但是也存在需要进一步改进的方面:(1)采用的骨折危险因子种类可能相对保守,一些必要的因素未包括。如活动能力即平衡能力、维生素 D3 的水平、骨转换指标、多次骨密度的动态变化^[13-14]。未加入跌倒因素的理由是缺乏跌倒标准的评价方法以及跌倒预防措施的资料,但是跌倒是导致骨折的独立危险因素,如脑梗死后遗症、糖尿病患者视网膜病变视力下降等,容易跌倒。(2)未考虑量的因素,如使用糖皮质激素的剂量和病程,每天抽烟根数,喝酒的量和持续时间;也没有考虑既往跌倒几次、严重程度和跌倒的方式^[13-15]。(3)在 FRAX 系统中认为一旦发生首次脆性骨折后,之后的骨折会按照一个稳定的概率发生,但是是一些观察性研究发现,在第一次骨折后的 5 年是骨折再发的高峰期,以后骨折发生的可能性会下降^[16]。(4)FRAX 的使用对象可能最好是未接受过治疗的病人^[17]。(5)FRAX 只整合股骨颈的骨密度,而对于股骨颈骨密度正常而腰椎骨密度减少的人来说可能计算有误差^[17]。(6)对于继发性骨质疏松,FRAX 的定义并不全面,例如 2 型糖尿病 BMD 可能升高,还有其他导致骨折风险增加但骨密度不低的疾病也是如此;(7)对于 BMI 与骨折的关系,FRAX 认为各种族之间是相似的,均随 BMI 增高骨折风险下降,但没有足够证据说明亚洲、非洲等是否符合该规律^[17]。(8)计算的骨折风险性主要局限于脊柱、股骨、近端肱骨、前臂远端部位骨折。(9)因中国人群和高加索人群的年轻人骨密度峰值不同,因此在 T 值的计算方面存在差异,所以采用中国大陆模型计算时建议进行 T 值的转化,以符合 FRAX 参考的美国 NHANES III。

综上所述,FRAX 较为精确地预测合并各种骨折危险因子时患者长期骨质疏松性骨折风险性,使我们认知合并不同危险因子可能具有相似的骨折风险性,需要同等干预治疗。FRAX 的应用使我们从目前仅凭借 DXA 测定 BMD 来防治骨质疏松性骨折转向综合各类危险因子评估长期骨质疏松性骨折风险性,可在广大的基层医疗社区中应用 FRAX 软件筛查出骨质疏松高危人群。但是 FRAX 也存在如上

所述的缺陷,当其与一些具有地区特异性且研究中考虑到跌倒及平衡能力等因素的流行病学研究如 Dubbo 或 MrOs 研究比较时发现 FRAX 低估了骨质疏松性骨折的风险性,尤其是亚洲人群的脊柱骨折。在今后的研究中我们需要进一步结合中国人群的特点,通过大样本量的统计分析探究 FRAX 在使用中的误差,建立更加符合中国人群的评估模型。

【参 考 文 献】

- [1] Suhm N, Lamy O, Lippuner K. Management of fragility fractures in Switzerland: results of a nationwide survey. *Swiss Med Wkly*, 2008, 138:674-683.
- [2] Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*, 2005, 16:581-589.
- [3] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*, 2004, 19:893-899.
- [4] Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*, 2001, 286:2815-2822.
- [5] van Staa T-P, Leufkens H-GM, Cooper C. Utility of medical and drug history in fracture risk prediction among men and women. *Bone*, 2002, 31:508-514.
- [6] van Staa T-P, Geusens P, Pols HA, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *Quart J Med*, 2005, 98:191-198.
- [7] Nguyen ND, Frost SA, Center JR, et al. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int*, 2008, 19:1431-1444.
- [8] Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*, 1998, 280:2077-2082.
- [9] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, 356:1809-1822.
- [10] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1~34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2001, 344:1434-1441.
- [11] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX®. *Bone*, 2009, 44:1049-1054.
- [12] McCloskey EV, Johansson H, Oden A, et al. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy—additional results from a double blind, placebo-controlled randomised study. *Osteoporos Int*, 2009, 20:811-817.
- [13] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*, 2008, 19:385-397.
- [14] Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone*, 2009, 44:734-743.
- [15] Lewiecki EM, Watts NB. New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. *South Med J*, 2009, 102:175-179.
- [16] Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res*, 2009, 24:1-3.
- [17] Silverman SL, Calderon AD. The Utility and Limitations of FRAX: A US Perspective. *Curr Osteoporos Rep*, 2010, 8:192-197.

(收稿日期:2011-06-30)

应用FRAX筛查骨质疏松高危人群的方法研究

作者: 唐松涛, 刘安银, 章秋, 沈馨茹

作者单位: 唐松涛, 章秋, 沈馨茹 (230022, 安徽医科大学第一附属医院内分泌科), 刘安银 (230009, 合肥工业大学校医院)

刊名: 中国骨质疏松杂志 

英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis

年, 卷(期): 2011, 17(11)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201111012.aspx