

· 综述 ·

# 骨质疏松性骨折风险预测方法的研究进展

俞海燕<sup>1</sup> 唐伟<sup>1</sup> 王尧<sup>2\*</sup> 审校

1. 东南大学医学院附属江阴医院内分泌科, 江苏 江阴 214400

2. 东南大学附属中大医院内分泌科, 江苏 南京 210009

中图分类号: R683 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 03-0372-04

**摘要:** 骨质疏松性骨折(Osteoporosis fracture, OF)是一种随着年龄增加而增加的疾病,其预后不佳。因此,及早进行骨质疏松骨折风险预测显得至关重要。骨质疏松骨折预测方法有以下几种:骨密度检查、FRAX工具、Garvan nomogram评估法、ORAI、OSTA、定量骨超声、骨代谢标志物等。研究表明,FRAX工具可预测个体10年内发生髌部骨折及任何重要的OF的概率,优于其他方法。

**关键词:** 骨质疏松症;骨质疏松性骨折;骨折风险预测方法;FRAX

## The progress of osteoporotic fracture risk prediction methods

YU Haiyan<sup>1</sup>, TANG Wei<sup>1</sup>, WANG Yao<sup>2</sup>

1. Department of Endocrinology, The Affiliated Jiangyin People's Hospital of Dongnan Medical University, Jiangyin 214400

2. Department of Endocrinology, The Affiliated Zhongda Hospital of Dongnan Medical University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: WANG Yao, Email: wang\_yao100@163.com

**Abstract:** Osteoporosis fracture (OF) is an age-related disease and its prognosis is poor. Therefore, early osteoporotic fracture risk prediction is crucial. Osteoporotic fracture prediction methods include bone mineral density (BMD), FRAX (fracture risk assessment tool), Garvan nomogram Assessment Act, ORAI, OSTA, quantitative ultrasound (QUS), and bone turnover markers. Studies have shown that FRAX tool can evaluate the 10-year probability of hip fractures and a major OF, which is superior to other methods.

**Key words:** Osteoporosis; Osteoporosis fracture; Osteoporotic fracture risk prediction methods; FRAX

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是以骨强度下降、骨折风险增加为特征的一种退化性骨骼疾病<sup>[1]</sup>,随着年龄的增长,患病风险逐渐增加。随着人类寿命延长、老龄化社会的到来,OP已成为老年人群常见的慢性病。2003-2006年一次全国性大规模流行病学调查显示,50岁以上人群以椎体及股骨颈骨密度值为基础的OP总患病率女性为20.7%,男性为14.4%,约有6944万人患有骨质疏松症,约2亿1千万人存在低骨量<sup>[2]</sup>。60岁以上的人群中OP的患病率明显增高,女性尤其突出。Looker等人对美国第三健康与营养调查研究数据库(Third National Health and Nutrition Examination Survey Database)进行了分析,发现在超过50岁的美国人中,大约有200万的人存在骨质疏松,而存在骨

量减少的人大约有1300万<sup>[3]</sup>。

骨质疏松症的严重后果是发生骨质疏松性骨折(Osteoporosis fracture, OF),又称脆性骨折,即在受到轻微创伤或日常活动中即可发生骨折<sup>[2]</sup>。北美流行病学研究显示:超过50岁的白种女性,一生中常见OF发生的风险为髌部骨折17.5%,临床诊断的椎体骨折15.6%,前臂远端骨折16.9%;男性相对应的风险分别为6%、5%和3%<sup>[4]</sup>。近年来我国OF的发生率也有明显上升趋势。OF的危害很大,导致病死率和死亡率的增加。以髌部骨折为例,一年内死亡率约20%-25%,幸存者中50%以上会留下残疾,生活质量明显下降,也给家庭和社会带来沉重的负担。因此,早期发现OF的高危人群,预防骨折的发生,无疑是骨质疏松防治策略的重要目标。骨质疏松性骨折高风险人群的早期发现将为该疾病的早期防治提供帮助。

\*通讯作者: 王尧, Email: wang\_yao100@163.com

## 1 骨密度与骨折风险

1994年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)公布了OP的诊断标准,该标准将患者骨密度与同种族同性别年轻成人参考人群骨密度进行对比,如果T值 $\leq -2.5$ SD则定义为OP<sup>[5]</sup>。并同时把骨密度作为诊断OP的金标准和预测OF风险的主要指标。在临床中却发现单以骨密度测定结果评估骨折风险存在一些局限与困惑:比如,有些人骨密度虽不是很低却发生了骨折,而另一些人,骨密度已经很低却没有骨折。又比如,从50岁到90岁骨密度会下降4倍,根据骨密度和骨折风险的关系推测,90岁时随年龄增加的骨折风险应当比50岁时增加7倍,而实际上的骨折风险增加了30倍<sup>[6]</sup>。这些现象说明骨密度不能全面评估骨折的风险。如前所述,OP与骨强度降低有关,而骨强度由骨密度和骨质量共同体现的,骨密度约可反映骨强度的70%,骨质量包括骨骼的结构大小、骨转换模式、骨骼内的微损伤、骨矿化以及骨基质的状况。骨密度虽然是反映OF风险的重要指标,但单纯应用骨密度预测OF风险的准确性仍不足。而且,通过骨密度与骨折风险的相关性预测骨折风险只是一种相对危险,即一种总体风险,不能体现个体的绝对风险,即每位患者发生骨折的可能性。很显然,低骨密度之外的其它危险因素在OF的发生中也起了重要作用。

## 2 FRAX骨折风险预测工具

2008年英国谢菲尔德大学的Kanis教授等人研发了一种计算骨折风险评估工具,即FRAX<sup>TM</sup>(fracture risk assessment tool)模型,该模型是根据股骨颈测量的BMD和骨折危险因素,通过一系列大样本循证医学原始数据计算,建立的用来评价骨质疏松性骨折风险的一个计算机评估软件<sup>[7]</sup>。FRAX模型纳入了年龄、性别、身高、体重、及其他7个骨折临床危险因素:既往脆性骨折史、双亲髋部骨折史、吸烟史、皮质醇激素使用史、类风湿性关节炎、其他原因导致的继发性骨质疏松、每日饮酒 $\geq 3$ 个单位。(3个单位相当于一杯标准啤酒285ml,一个量度烈酒30ml,一个中杯葡萄酒120ml,或者一个量度的开胃酒60ml)。同时可以选择输入股骨颈骨密度测量值。目前可在互联网上直接访问,网址:<http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>。FRAX使用了包括中国大陆、香港、台湾在内的全世界范围内9个

队列人群的研究数据,这些研究来源于北美、欧洲、亚洲、澳洲的多个研究中心。目前FRAX模型可被应用于包括中国在内的31个国家和地区,并提供包括中文在内的13种语言支持<sup>[8]</sup>。

利用FRAX骨折风险预测工具评估患者的骨折风险,在临床上简单易行,只要输入OF临床危险因素信息就可以计算出该个体10年内发生髋部骨折及任何重要的OF的概率。根据此概率的大小决定是否应当开始临床干预措施。而且FRAX系统也可以在没有测量BMD的情况下对骨折风险进行评估,在没有DXA检查设备的地区也能应用<sup>[9-10]</sup>。该方法自2008年被世界卫生组织推荐作为骨折发生可能性的评估工具以来成为使用最广泛的骨折风险评估工具<sup>[11]</sup>。欧美等国家相关指南中均建议使用FRAX来早期发现骨折高危人群并做出治疗决策<sup>[12-13]</sup>。我国2011年制定的原发性骨质疏松症诊治指南也推荐使用该工具来筛查骨质疏松症人群骨折的风险<sup>[2]</sup>。

FRAX尚存在很多局限性:①FRAX仅适用于未经治疗的患者;②跌倒是骨折相关的重要的危险因素,其作为一个变数不能被标准量化而未被纳入目前的FRAX模型中,然而,跌倒被认为是独立于骨骼相关危险以外的骨折危险因子,尤其是对于髋部骨折<sup>[14-15]</sup>;③既往骨折史与以后发生骨折的风险相关,FRAX考虑到既往骨折史,但没有考虑剂量-效应关系,如既往骨折的次数、严重程度和类型<sup>[16]</sup>。④这一计算模型没有在以FRAX数据为入组标准的骨折干预随机临床试验中得到证实。⑤FRAX尚未包括其他多种骨折危险因子,如继发性骨质疏松的病因及种类、糖皮质激素使用的剂量及疗程、糖尿病、骨转换标志物、维生素D缺乏等<sup>[17-18]</sup>。

## 3 Garvan nomogram 评估法

Garvan nomogram 评估法是澳大利亚新南威尔士大学加尔文研究所基于国际著名的Dubbo骨质疏松症流行病学调查数据建立的<sup>[19]</sup>。此研究开始于1989年,包括2500名60岁以上的男性和女性,经过长达16年的临床流行病学调查研究出的一种简便易行的骨质疏松性骨折个体化绝对风险筛查方法。临床医生可通过互联网登陆<http://fractureriskcalculator.com>直接访问。可评估个体5年和10年发生骨折的绝对风险,但只基于60岁以上的澳大利亚人群的数据<sup>[20]</sup>。此方法提供了2种模型, Garvan nomogram I(模型I)需要录入4个参数

(年龄,骨密度,既往骨折史和摔倒次数),Garvan nomogram II(模型 II)需要录入4个参数(年龄,体重,既往骨折史和摔倒次数),计算机自动计算出个体5年和10年主要骨质疏松性骨折和髌部骨质疏松性骨折的风险<sup>[21]</sup>。Garvan nomogram 评估法中骨折相关危险因素仅是通过澳大利亚人群研究得出。因此,其在澳大利亚以外地区应用前,应进行有效性的研究,以证实此方法是否可应用于该地区人群。澳大利亚研究人员 Sandhu SK 等对 Garvan nomogram 评估法预测骨折风险的准确性和 FRAX 法进行了比较<sup>[22]</sup>,结果发现,对于澳大利亚女性两种方法准确性相当,对于男性 Garvan nomogram 评估法优于 FRAX 法。新近的一项研究表明, Garvan nomogram 评估法同样适用于加拿大人群<sup>[23]</sup>。

## 4 其他骨折风险因子评估工具

### 4.1 加拿大的 ORAI (the Osteoporosis Risk Assessment Instrument)

ORAI 工具由 Cardette 等人开发,使用加拿大骨质疏松症多中心的研究数据,选择年龄、体重、是否使用雌激素三项临床数据来进行风险评估,适用于加拿大的妇女<sup>[24]</sup>。

### 4.2 美国的 SCORE (the Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation)

SCORE 工具由美国的 Lydick 等人开发的,其选择了种族、年龄、体重、是否有风湿性关节炎、是否使用雌激素、是否存在非外力性骨折及骨折发生的次数来评估骨折风险<sup>[25]</sup>。

### 4.3 亚洲人骨质疏松自我筛选工具 (Osteoporosis Selfassessment Tool for Asians, OSTA)

OSTA 工具基于亚洲8个国家和地区绝经后妇女的研究,收集多项骨质疏松危险因素并进行骨密度测定,从中筛选出11个与骨密度具有显著相关的危险因素,再经多变量回归模型分析,得出能最好体现敏感度和特异度的二项简易筛查指标,即年龄和体重。计算方法是:OSTA 指数 = (体重 - 年龄) × 0.2,结果评定如下:OSTA 指数 < -4, 风险高;OSTA 指数在 -4 及 -4 之间, 风险中等;OSTA 指数 > -1, 风险低<sup>[26]</sup>。

临床使用这些评估工具,仍存有争议。2008年 Gourlay 教授<sup>[27]</sup>发表文章指出,OSTA 基本上可以在大多数地区使用,敏感度在85%以上,特异性却小于48%,而 ORAI,SCORE 的准确性比较低,事实上与使用体重指标评估骨质疏松的准确性差不多。

## 5 骨转换标志物

成骨细胞和破骨细胞是骨代谢过程中重要的核心细胞,前者形成新骨,后者吸收旧骨。这种骨质的新陈代谢称为“骨转换”。骨转换标志物是骨骼重建过程中存在于血液或尿液中的产物,可用于评价骨吸收和骨形成率是否正常,提示潜在的骨骼疾病。通过检测血、尿标本中骨转换标志物的变化,可间接反映骨骼代谢的状况。与骨密度检测相比,骨转换标志物检测可更早评估骨质疏松疗效。骨密度检测一般在起始治疗后1-3年出现较显著的变化,而骨转换标志物检测在起始治疗后数日-3个月就可快速反映疗效。同时,骨转换标志物检测还可早期发现对于治疗无应答的患者,成为骨质疏松疗效监测的重要指标。国际骨质疏松症基金会 (IOF) 推荐 I 型胶原原 N-端前肽 (PINP) 和血清 I 型胶原交联 C-末端肽 ( $\beta$ -CTX) 敏感性较好,这项推荐也被纳入《2011年中国原发性骨质疏松症诊治指南》<sup>[2]</sup>。骨转换标志物可以对骨量丢失和骨折风险进行预测<sup>[28]</sup>。但目前临床中尚未广泛开展,且哪种特异性的骨转换标志物可以更敏感地提示骨折风险还未知,骨转换标志物受昼夜节律、节食等因素影响,同时骨转换标志物的个体差异也限制了它在临床中的广泛应用。

## 6 定量骨超声技术

定量骨超声技术 (quantitative ultrasound, QUS) 是90年代末建立的一种诊断骨质疏松症的新技术,QUS 根据超声波在骨组织中传导时受骨量的影响这一原理,通过检测超声波在组织中传导速度 (Speed of sound, SOS) 的变化和振幅衰减 (Broadband ultrasound attenuation, BUA) 可以同时反映骨密度和骨的微结构、脆性及几何形态。主要用于根骨、桡骨、胫骨、指骨等外周骨的测量<sup>[29]</sup>,研究表明,其中根骨 QUS 对骨折风险的评价更高<sup>[30]</sup>。由于 QUS 便携、成本低、操作方便、检查快速,能用于大量人群筛查,无创伤无辐射,可用于孕妇及儿童,也可用于临床预测骨折风险。但 QUS 不能测定脊柱及股骨等较大的骨骼,且目前的 QUS 仪器由于采用具体技术及测量部位的不同,所检测的指标存在很大的差异<sup>[31]</sup>,无法进行统一质控<sup>[32]</sup>,检测结果的可重复性也比较差,这些限制了 QUS 在临床上的推广应用。

综上所述,在众多评估骨折风险的工具中,FRAX

作为 WHO 推荐的骨折风险评估工具, 尽管还存在一定缺陷, 但通过临床易获得的一些风险因素联合或不联合骨密度对个体进行 10 年内发生髌部骨折及任何重要的 OF 的风险进行评估, 因此可以对骨折风险高危人群进行早期药物干预, 为临床抗骨质疏松治疗提供一定的理论依据。该方法简便易用, 将成为我国骨质疏松骨折防治工作中强有力的武器。

### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Consensus NH. Development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. JAMA, 2001, 285:787-795.
- [ 2 ] The Chinese Medical Association of osteoporosis and bone mineral disease. Diagnosis and treatment of primary osteoporosis guidelines(2011). *Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res* Vol. 4 No. 1 March 20, 2011
- [ 3 ] Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U. S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res*. 1997; 12:1761-8.
- [ 4 ] Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of Osteoporosis [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008, 22 ( 5 ) : 671-685.
- [ 5 ] Kanis JA, Melton LJ 3 rd, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1994, 9:1137-1141.
- [ 6 ] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture according to World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone*, 2000, 27:585-590
- [ 7 ] Kanis JA, Borgstrom F, De Lact C, et al. Assessment of Fracture risk. *Osteoporos Int*, 2005, 16:581-589.
- [ 8 ] Kanis JA, Oden A, Johnell O et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*, 2007, 18:1033-1046
- [ 9 ] Leslie WD, Morin S, Lix LM, et al. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. *Osteoporos Int*, 2012, 23:75-85.
- [ 10 ] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. FRAX<sup>®</sup> with and without BMD. *Calcif Tissue Int*, 2012, 90:1-13.
- [ 11 ] Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level (R). WHO Collaborating Center, University of Sheffield, UK. 2008 (2012-01-19). <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>.
- [ 12 ] National Osteoporosis Foundation: Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis[M]. Washington DC: National Osteoporosis Foundation, 2008.
- [ 13 ] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19 ( 10 ) : 1395-1408.
- [ 14 ] Geusens P. Strategies for treatment to prevent fragility fractures in postmenopausal women [J]. *Best Pract Resclin Rheumatol*, 2009, 23 ( 6 ) : 727-740.
- [ 15 ] Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E, et al. Ten-year probability of osteoporotic fracture in 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al. -Conformity between methods and their clinical utility [J]. *Bond*, 2010, 46 ( 6 ) : 1661-1667.
- [ 16 ] Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications to clinical practice [J]. *Bone*, 2009, 44 ( 5 ) : 734-743.
- [ 17 ] Giangregoris LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27 ( 2 ) : 301-308.
- [ 18 ] Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures [J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149 ( 4 ) : 242-250.
- [ 19 ] Zhu K, Devine A, Lewis JR, et al. "Time Up and Go" test and bone mineral density measurement for fracture prediction. *Archintern Med*, 2011, 171:1655-1661.
- [ 20 ] Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, et al. Risk factors for fracture in nonosteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, 92 ( 3 ) : 955-962.
- [ 21 ] 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.
- [ 22 ] Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR, et al. Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX algorithm and Garvan nomogram *Osteoporos Int*. 2010, 21 ( 5 ) : 863-871
- [ 23 ] Langsetmo L, Nguyen TV, Nguyen ND, et al. Independent external validation of nomograms for predicting risk of low-trauma fracture and hip fracture. *CMAJ*. 2011, 183 ( 2 ) : E107-E114
- [ 24 ] Cadarette S, Jaglal S, Kreiger N, et al. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ*. 2000. 162: 1289-1294.
- [ 25 ] Lydick E, Cook K, Turpin J, et al. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Man Care*, 1998, 4:37-48.
- [ 26 ] Boonsong O, Suwannee C, Penpan P, et al. The implication of assessing a polymorphism in estrogen receptor alpha gene in the risk assessment of osteoporosis using a screening tool for osteoporosis in Asians. *Osteoporos Int*, 2003, 14:863-867
- [ 27 ] Gourlay ML, Powers JM, Lui LY, et al. Clinical performance of osteoporosis risk assessment tools in women aged 67 years and older. *Osteoporos Int*, 2008, 19:1175-1183.
- [ 28 ] Biver E, Chopin F, Coiffier G, et al. Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis. *Joint Bone Spine*, 2011, 1:16-23.
- [ 29 ] MA Lingying, LIU Jianming. The clinical application of bone quantitative ultrasound. *J Diagn Concepts Pract* 2010, Vol. 9, No. 6:618-621.
- [ 30 ] Guglielmi G, de Terlizzi F, Scalzo G, et al. Cortical thickness and medullary canal dimensions of the bone phalanx are predicted by quantitative ultrasound parameters [J]. *J Clin Densitom*, 2010, 13 ( 2 ) : 219-227.
- [ 31 ] Boyanov M, Shinkov A, Nestorova R. Bone density measurement: quantitative ultrasound of the calcaneus and distal radius. A comparison with dual spectrum X-ray absorptiometry [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2007, 132 ( 16 ) : 869-873.
- [ 32 ] Li Chao, QI Qing, DONG Jian. The application and evaluation of quantitative ultrasound in osteoporosis. *Chin J Osteoporos*, October 2011, Vol 17, No. 10:933-936.