

TBS 在监测及诊断骨质疏松方面的应用价值

韩晓清 金晖* 王春雷 钟钰
东南大学附属中大医院内分泌科,南京 210009

中图分类号: R445.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 06-0749-04

摘要: 利用 DXA(dual energy X-ray absorptiometry, 双能 X 线吸收法)测得的单位面积骨密度值(areal bone mineral density, BMD)是诊断骨质疏松的金标准。骨质疏松患者骨量减少的同时通常存在骨微结构的退化,表现为骨小梁数量减少、间距增加以及骨小梁间连接性下降,而 BMD 仅能显示骨量的变化,不能提供关于骨结构的信息。因此,仅靠 BMD 来诊断或排除骨质疏松是不全面的。骨小梁分数(trabecular bone score,TBS)是一种可由 DXA 图像获得的反映图像上灰阶变化的结构参数,能有效评估骨的微结构、描述骨的质量。本文将从 TBS 的检测方法、与其他检测骨折风险指标之间的关系以及 TBS 的有效性和不足等方面来介绍 TBS 在监测及诊断骨质疏松方面的应用价值。

关键词: 骨小梁分数;骨质疏松;骨密度;骨微结构

The use of TBS in the monitor and diagnose of osteoporosis

HAN Xiaoqing, JIN Hui, WANG Chunlei, ZHONG Yu
Department of Endocrinology, The Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, China
Corresponding author:JIN Hui, Email: jinhuison@126.com

Abstract: Areal bone mineral density (BMD) measured with dual energy X-ray absorptiometry (DXA) is the gold standard for the diagnosis of osteoporosis. An osteoporotic patient who has low bone mass usually has degenerated microarchitecture, including the decrease of trabecular number, the increase of space between trabecular bone, and decreased connection between the trabeculae. BMD is only an assessment of bone mass. It does not provide information of bone microarchitecture. Therefore, relying on BMD to diagnose or to exclude osteoporosis is not comprehensive. Trabecular bone score (TBS) is a texture parameter that evaluates pixel gray-level variation in DXA images of the lumbar spine. TBS can assess bone microarchitecture and describe the quality of bone. This paper introduces the ability of TBS to monitor and to diagnose osteoporosis from the aspects of TBS detection method, the relationship with other bone fracture risk detection methods, and the efficacy and shortcome of TBS.

Key words: Trabecular bone score; Osteoporosis; Bone mineral density; Bone microarchitecture

骨质疏松是以骨量减少以及骨微结构退化为特点的骨骼疾病。我国 2006 年相关资料显示骨质疏松患病人数约为 8800 万,女性发病率是男性 6 ~ 8 倍。骨质疏松患者易于发生脆性(低创伤性)骨折,从而导致患者出现疼痛、功能下降,住院率增加,生活质量受损,致残率和致死率明显增加,给家庭和社会带来巨大的负担,早期筛查,及早进行防治,对预防骨折的发生有重要意义。

1 目前监测及诊断骨质疏松的主要方法

1.1 骨密度值

利用 DXA 测量的 BMD 值是目前诊断骨质疏松

的金标准。而事实上,BMD 仅能解释 70% ~ 75% 的骨强度变化,其余影响骨强度的因素包括微小骨折的聚集、骨微结构的改变、骨重建障碍、骨的矿化等。BMD 只能评估骨量,不能直接反映骨微结构的变化,且骨折与非骨折病人之间的 BMD 值存在部分重叠,表明仅依赖 BMD 来诊断骨质疏松,尤其是单靠 BMD 来排除骨质疏松是不全面的。

1.2 其他影像学检查方法

de Jong 等^[12]对 80 名 50 岁以上桡骨远端骨折的妇女进行研究,分别在她们骨折后第 1 ~ 2、3 ~ 4、6 ~ 8、12 周时用 HR-pQCT 结合 μ FEA 来评估桡骨骨密度、骨结构和机械性能。结果证明了 HR-pQCT 在评估桡骨远端骨折愈合过程中的骨密度、骨微结构和硬度的有效性。但是,由于 HR-pQCT 的界定阈

*通讯作者: 金晖,Email: jinhuison@126.com

值未定,且价格昂贵、射线暴露相对较多,以及在某些部位的可行性不高等原因,不作为常规临床使用,而较适合应用于科学研究。QCT、MRI、 μ CT 等存在与之相同的问题。

1.3 生物学标记物

目前研究发现的与骨形成有关的生物学标记物包括骨钙素、骨碱性磷酸酶、PINP(前胶原 1 型 N 端前肽)等,与骨吸收有关的生物学标记物包括 1 型胶原 C/N 端肽。它们在判断骨形成或骨吸收方面有一定的参考价值,但由于实用性不大、价格较高和可重复性低等原因,这些生物学标记物不常规在无特殊骨病的病人身上进行。

1.4 形态学指标

利用形态学指标预测骨小梁破坏时,通常假设骨样本存在很高的同质性,但在单个骨样本中骨体积分数(BV/TV)的变化相对较大($CV = 9.07\% \sim 28.23\%$)。Martin Stauber, Ara Nazarian 等研究表明^[14],对于均质、同向的骨小梁样本,形态学指标预测骨小梁破坏的能力尚可;但对于非均质、非等向的骨样本,其预测能力有限。因此,仍需发展能预测非同质的骨样本的指标。

1.5 椎体骨折评估分析 (Vertebral fracture assessment, VFA)

椎体压缩性骨折是最常见的临床骨折,无论 BMD 值的高低,发生过椎体骨折的病人其椎体及其他地方未来骨折的风险均明显增加。但是,有调查显示,人群中高达 70% 的椎体骨折是无症状的,因此积极进行椎体骨折评估分析很有必要。Michael Maricic 研究表明^[10],在使用 DXA 检测 BMD 时应用 VFA 软件,可以快速、精确地识别椎体骨折,VFA 在评估椎体高度减少 20% ~ 25% 的一级骨折和存在脊柱侧凸的病人椎体情况时价值有限,但它存在很高的特异度和阴性预测值,能较好地识别不存在椎体骨折的患者,且 VFA 还有助于发现腹主动脉钙化等情况,总之,VFA 在预测椎体骨折方面有一定的应用价值。

2 骨小梁分数(TBS)

TBS 是一个结构指标,能评估脊柱 DXA 图像中的灰阶变化,是提供骨小梁微结构的间接指标。TBS 不是直接进行物理测量所得,而是骨的 3D 结构投射到 2D 平面后,得到骨小梁投射图像的试验变异函数,计算特定距离和角度上像素之间的每平方灰阶变化的总量,也就是说 TBS 是作为该试验变

异函数 log-log 转换形式的斜率,该斜率以一个给定距离和角度上的骨小梁的灰阶振幅变化率为特征。一个陡峭的斜率表示高的 TBS 值,表明骨微结构是致密的、骨小梁的连接性好、骨小梁间空隙小;相反,较为低平的斜率表示 TBS 值较低,意味着骨微结构是不完整的、骨小梁的连接性差且间距大。目前,TBS 值可在获得脊柱 DXA 图像后,由 TBS iNsight 软件(Med-Imaps)计算所得。TBS 主要应用于腰椎,测量的部位与 BMD 测量部位相同,以便于比较。虽然每个腰椎都有自己独立的 TBS 结果,但所报告的 TBS 值代表了第 1 ~ 4 腰椎的平均值。目前,临床建议绝经后妇女 TBS 的阈值是:TBS 值大于或等于 1.350 表示正常,TBS 值介于 1.200 和 1.350 之间表示骨微结构有部分退化,TBS 值小于或等于 1.200 表示骨微结构退化。以上 TBS 阈值仅供参考,WHO 尚未界定标准的 TBS 阈值。

2.1 TBS 与其他用来预测未来骨折风险指标之间的关系

目前,在以绝经后妇女为研究对象进行的多项研究均显示^[1,2,4-6,8],TBS 与 BMD 之间没有明显联系,它们是两个相互独立的参数。结合 BMD 与 TBS 能改进对未来骨折风险的预测能力,加强对骨折的识别。Diane Krueger 等^[4]利用现有的腰椎 DXA 图像对 429 名绝经后女性进行研究发现,由 BMD 诊断为骨质疏松的妇女中,有 73% 的女性发生过骨折,且这些妇女中有 72% 的 TBS 值低于中位数,意味着她们的骨折风险增加。这项研究表明 TBS 加强了 DXA 对骨小梁微结构的评估,加强了对存在骨折风险但未被 BMD 归为骨质疏松的绝经后妇女的识别。该研究表明,将骨质疏松(即 BMD T 值小于或等于 -2.5SD)和未诊断为骨质疏松但 TBS 值低于中位数这两项相结合,能正确识别约 78% 的骨折患者。

糖尿病患者骨折风险增加,但 BMD 值却常常较高。Dhaliwal 等^[9]以糖尿病患者为研究对象发现,糖尿病患者的 TBS 值降低,且较低的 TBS 值可能与血糖控制不佳有关,表明 TBS 是能独立于 BMD 预测未来骨折风险的相关指标。但由于样本量较少,TBS 是否可以作为监测血糖控制情况的工具,以及血糖控制情况是否对骨小梁质量产生较大的影响还未知,仍需进一步的研究。

Albrecht 等^[15]对 72 名健康绝经前妇女行 HR-pQCT 及 DXA 检查发现,HR-pQCT 与由 DXA 所测得的 TBS 评估骨微结构的能力相当。在很多以绝经后骨质疏松妇女为研究对象的研究中显示腰椎

TBS 与 BMD 互相独立,没有联系或联系甚微。但在该项以绝经前健康妇女为研究对象的研究中,显示腰椎 TBS 与 BMD 显著相关,表明正常未改变的骨量与均质的骨微结构可能高度相关。

Nassar 等^[8]对 362 名患有骨折的病人(77.3% 为女性,年龄为 74.3 ± 11.7 岁)研究发现,TBS 与腰椎骨折明显相关,而腰椎 BMD 与腰椎骨折无明显相关性,表明 TBS 比 BMD 更能有效进行腰椎骨折的预测,在 BMD 基础上结合 TBS 能改进对脆性骨折的识别。

William 等^[6]对 29,407 名 50 岁以上的加拿大妇女行髋部及脊柱 DXA 检查发现,降低的腰椎 TBS 值与近期使用糖皮质激素、先前骨折史、高酒精摄入、高 BMI 以及患有类风湿性关节炎、慢性阻塞性肺病等有关,而 TBS 值升高可能与近期进行骨质疏松治疗有关。这些与骨折风险增加有关的临床危险因素属于 FRAX 系统,且它们预测骨折的能力是相互独立的,并能间接获得一些骨质量方面的信息。如果 TBS 可以直接评估这些独立于 BMD 的危险因素,那么 TBS 是否可以替代一个或多个这些危险因素,或者增加至 FRAX 系统用于未来骨折风险的计算,这还有待于进一步研究。该研究中,还发现腰椎 TBS 与 BMI 呈负相关,BMD 与 BMI 呈正相关,而排除掉 BMI 大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的肥胖个体后,TBS 与 BMI 的负相关性下降了。这可能是由于肥胖个体存在大量软组织覆盖了目标区域,从而增加了信号干扰,使 TBS 值表面上出现了降低。有研究建议^[1],使用 TBS 行骨微结构评估时,要求 BMI 值介于 $15 \sim 35\text{kg}/\text{m}^2$ 。所以,仍需进一步研究来提高 TBS 在肥胖人群中评估的准确性。

Dufour 等^[11]对 5,942 名法国女性(45 ~ 85 岁)进行调查研究发现,腰椎 TBS 值减少的程度与年龄呈分段线性相关,平均减少率为 14.5%,65 岁之后 TBS 值减少率增加了 50%,表明 65 岁之后女性骨微结构退化明显增加。该研究中显示,腰椎 TBS 随着年龄的增加而下降,且 65 岁之后下降明显,与 BMI、体重联系较小,与身高无联系。另外,在该研究中,腰椎 BMD 在有骨关节炎的第四腰椎椎体上显示比其他腰椎增加了 19%,而第四腰椎椎体的 TBS 值与没有骨关节病等其他腰椎相比并没有明显的不同,表明 TBS 不受脊柱骨关节病的影响,即使面对存在骨关节病的患者,TBS 也能很好的显示骨微结构的变化。

2.2 TBS 在监测骨质疏松治疗方面的能力

Senn 等^[3]对 187 人进行为期两年的药物研究发现,使用特立帕肽治疗的患者 BMD 与 TBS 均明显增加,两者增加程度之比为 2:1;使用伊班膦酸盐治疗的患者 BMD 有所增加,TBS 无明显变化,两者增加程度之比为 9:1。结果表明,使用两年的特立帕肽治疗在腰椎 BMD 与 TBS 增加方面优于伊班膦酸盐,特立帕肽对改进骨微结构有一定的作用。在该研究中,BMD 与 TBS 之间的变化无联系,两者相互独立,腰椎 BMD 比 TBS 对药物更敏感,TBS 在特立帕肽组增加程度明显更大,表明比起监测抗骨吸收药物,TBS 可能更适合监测骨合成代谢药物的治疗影响,也就是说 TBS 可能对骨代谢药物更敏感。

Matthias Kalder 等^[7]在观察性激素受体阳性乳腺癌患者对他莫昔芬的反应时发现,使用他莫昔芬治疗的患者腰椎 BMD 与 TBS 均明显增加,且 TBS 增加程度大于 BMD 增加程度,但差异无统计学意义。该研究表明,腰椎 BMD 与 TBS 之间的变化无明显联系,两者相互独立,表明 TBS 可能是反映不同于 BMD 的骨的其他性能。该研究指出,腰椎 TBS 联合 BMD 检查可增加对老年人骨折风险的评估,且无需再行 uCT 检查。

另外,还有一些研究^[5]显示分别使用唑来膦酸或雷奈酸锶等药物治疗骨质疏松时,腰椎 TBS 均有明显的升高。

2.3 关于 TBS 的不足

TBS 在应用 DXA 获取图像时,可能由于 X 线管老化或传感器缺陷等产生各种噪声,这样获得的图像清晰度降低,导致 TBS 平均值下降。另外,骨组织及身体软组织均会吸收 X 线,所以对于软组织过多的肥胖病人来说,所获得的 TBS 值可能会降低,因此有研究限定行 TBS 检查的患者 BMI 值最好介于 $15 \sim 35\text{kg}/\text{m}^2$,故如何有效地对肥胖病人行 TBS 检查是将来需要探讨的问题之一。

现有的临床上有关 TBS 的研究对象多为女性,且以绝经后女性为主,关于男性的 TBS 方面的数据很少,所以 TBS 在男性身上能否有效应用也是将来需要探讨的问题。

目前 WHO 尚未确定 TBS 的分类截点,研究中使用的 TBS 阈值并未标准化,所以有关 TBS 阈值的确定仍需以后进一步的研究确定。

3 总结

TBS 是可由 DXA 图像获得的一种新型的测量
(下转第 756 页)

product-mediated damages in diabetes [J]. *Mediators Inflamm*, 2013,2013;591056.

[28] Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2010,391 (3) : 1405.

[29] 张楠. 降糖药物与骨质疏松[J]. *中国骨质疏松杂志*,2013, 19(7):744.

Zhang N. Antidiabetic drugs and osteoporosis [J]. *Chinese*

Journal of Osteoporosis,2013,19(7):744.

[30] 张勤凤,武晓泓. 降糖药物对糖尿病患者骨质疏松的影响 [J]. *国际内分泌代谢杂志*,2011,31(5):307.

Zhang QF, Wu XH. Effects of antidiabetic drugs for osteoporosis in patients with diabetes mellitus [J]. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2011,31(5):307.

[31] Guillaume Mabilieu, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Journal of Diabetes*,2014,6(2014):260.

(收稿日期:2014-09-14,修回日期:2015-02-22)

(上接第 751 页)

灰阶变化的结构参数,它能用于评估骨的微结构,描述骨的质量。TBS 能在使用 DXA 检测 BMD 时通过 TBS iNsight 软件计算得到,所以它可以回顾性地应用到现有的 DXA 图像中,减少患者的射线暴露,而且由于是同一部位,可以直接与 BMD 相比较。研究表明,绝经后妇女腰椎 TBS 值与 BMD 之间没有明显联系,TBS 是独立于 BMD 反映骨的其他特性的参数。TBS 可以预测未来骨折风险,能结合 BMD 检测加强对骨折风险评估的可靠性,能改善对继发性骨质疏松患者的监督管理(此类患者骨的质量变化对骨折风险的影响远大于骨量),可用于对骨小梁的变化进行随访评估,还能用于骨质疏松患者应用药物治疗后的疗效评价。

【 参 考 文 献 】

[1] Cormier C, Lamy O, Poriau S. TBS in routine clinical practice: proposals of use[J]. *Atlas of TBS Use*. Edition, 2012.

[2] Bousson V, Bergot C, Sutter B, et al. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects[J]. *Osteoporosis International*, 2012, 23 (5) : 1489-1501.

[3] Senn C, Günther B, Popp AW, et al. Comparative effects of teriparatide and ibandronate on spine bone mineral density (BMD) and microarchitecture (TBS) in postmenopausal women with osteoporosis: a 2-year open-label study [J]. *Osteoporosis International*, 2014; 1-7.

[4] Krueger D, Fidler E, Libber J, et al. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women [J]. *Journal of Clinical Densitometry*, 2014, 17(1): 60-65.

[5] Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2014, 29(3): 518-530.

[6] Leslie W D, Krieg M A, Hans D. Clinical factors associated with trabecular bone score [J]. *Journal of Clinical Densitometry*, 2013, 16(3): 374-379.

[7] Kalder M, Hans D, Kyveritakis I, et al. Effects of exemestane and tamoxifen treatment on bone texture analysis assessed by TBS in comparison with bone mineral density assessed by DXA in women with breast cancer[J]. *Journal of Clinical Densitometry*, 2014, 17(1): 66-71.

[8] Nassar K, Paternotte S, Koltz S, et al. Added value of trabecular bone score over bone mineral density for identification of vertebral fractures in patients with areal bone mineral density in the non-osteoporotic range[J]. *Osteoporosis International*, 2014, 25(1): 243-249.

[9] Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, et al. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus [J]. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2014.

[10] Maricic M. Use of DXA-based technology for detection and assessment of risk of vertebral fracture in rheumatology practice [J]. *Current Rheumatology Reports*, 2014, 16(8): 1-7.

[11] Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, et al. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women [J]. *Osteoporosis International*, 2013, 24(11): 2837-2846.

[12] de Jong JJA, Willems PC, Arts JJ, et al. Assessment of the healing process in distal radius fractures by high resolution peripheral quantitative computed tomography [J]. *Bone*, 2014, 64: 65-74.

[13] Chevalley T, Bonjour JP, van Rietbergen B, et al. Fracture history of healthy premenopausal women is associated with a reduction of cortical microstructural components at the distal radius[J]. *Bone*, 2013, 55(2): 377-383.

[14] Stauber M, Nazarian A, Müller R. Limitations of global morphometry in predicting trabecular bone failure[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2014, 29(1): 134-141.

[15] Popp A W, Buffat H, Eberli U, et al. Microstructural parameters of bone evaluated using HR-pQCT correlate with the DXA-derived cortical index and the trabecular bone score in a cohort of randomly selected premenopausal women[J]. *PloS one*, 2014, 9 (2): e88946.

(收稿日期:2014-08-19,修回日期:2014-12-03)