

· 共识解读 ·

非骨密度 DXA 测量对骨折风险的预测——骨小梁评分(TBS):ISCD 2015 官方共识(第四部分)

弓健¹ 程晓光^{2*} 徐浩^{1*}

1. 暨南大学附属第一医院核医学科,广东 广州 510630

2. 北京积水潭医院放射科,北京 100035

中图分类号: R445 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 11-1401-04

摘要: DXA 测量骨密度(BMD)是诊断和治疗骨质疏松症的金标准,但是 BMD 只能解释 60% ~ 80% 的骨强度,除 BMD 外还有众多其他骨骼特征与骨强度和骨折风险相关。且可以通过先进的影像技术获得这些骨骼特征。但是与传统的 DXA 相比较,这些技术的费用较高且获取不易。因此,在标准 DXA 测量基础和临床风险因素上,发展能够提升骨折预测的非侵入性检查技术来满足临床实践要求是一个重要的挑战。为此,骨小梁评分(trabecular bone score),一个从腰椎 DXA 图像衍生而来的灰阶结构指数被研究出来。ISCD 专题工作组的目的是复习相关证据并提出如何在临床工作中使用 TBS 的建议。在临床中应用 TBS 来进行骨折风险评估、指导治疗、治疗监测和使用,以及在关于更高骨折风险的情况下如何使用 TBS 被一一列出。我们通过专家组对工作组的建议和证据进行了仔细的评审后推出了此官方立场。

关键词: 骨小梁评分;骨质疏松;共识

Fracture risk prediction by non-BMD DXA measures——trabecular bone score: the 2015 ISCD official positions

GONG Jian¹, CHENG Xiaoguang^{2*}, XU Hao^{1*}

1. Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China

2. Department of Radiology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

* Corresponding author: CHENG Xiaoguang, Email: xiao65@263.net; XU Hao, Email: txh@jnu.edu.cn

Abstract: Bone mineral density (BMD) measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is the gold standard for the diagnosis and management of osteoporosis. However, BMD explains only 60% – 80% of bone strength, and a number of skeletal features other than BMD contribute to bone strength and fracture risk. Advanced imaging modalities can assess some of these skeletal features, but compared to standard DXA, these techniques have higher costs and limited accessibility. A major challenge, therefore, has been to incorporate in clinical practice a readily available, noninvasive technology that permits improvement in fracture-risk prediction beyond that provided by the combination of standard DXA measurements and clinical risk factors. To this purpose, trabecular bone score (TBS), a gray-level textural index derived from the lumbar spine DXA image, has been investigated. The purpose of this International Society for Clinical Densitometry task force was to review the evidence and develop recommendations on how to incorporate TBS in clinical practice. Clinical applications of TBS for fracture risk assessment, treatment initiation, monitoring of treatment, and use of TBS in special conditions related to greater fracture risk, were addressed. We present the official positions approved by an expert panel following careful review of the recommendations and evidence presented by the TBS task force.

Key words: Trabecular bone score; Osteoporosis; Positions

1 骨小梁评分(TBS)

通过双能 X 射线吸收测定法(DXA)测量的骨矿物质密度(BMD)是骨强度和骨折风险的主要决

* 共同通信作者: 程晓光, Email: xiao65@263.net; 徐浩, Email: txh@jnu.edu.cn

定因素。目前,如果绝经后妇女和 > 50 岁男性的 DXA 腰椎 (LS)、全髋 (TH)、股骨颈 (FN) 或桡骨前三分之一部位的 BMD T 评分为 ≤ -2.5 , 可以诊断为骨质疏松症。然而,虽然 DXA BMD 被认为是诊断骨质疏松症的金标准,但大多数脆性骨折患者的 BMD 值位于低骨量 (骨量减少) 甚至是在正常骨量的范围。这一现象提示骨折风险可能取决于 BMD 以外的因素。

BMD 以外的许多骨骼特征,如骨骼几何形状、微结构、矿化、骨重建和微损伤,都会导致骨强度和总体骨折风险。骨骼的这些能够影响抗骨折能力的性能和特征被称为骨质量。骨质量的主要方面包括骨微结构和骨重建,可以通过组织形态学和微计算机断层扫描技术在骨活组织检查中进行评估。然而,髂嵴骨活检是一种侵入性的、不能广泛使用的手术,现在主要用作科学研究的手段。然而,许多非侵入性成像模式,包括定量计算机断层扫描 (QCT),高分辨率外周 QCT (HR pQCT) 和高分辨率磁共振成像,可以测量骨骼的大体几何形状、微结构和骨骼强度,并区分是否具有脆性骨折的个体。然而,与标准的 DXA 技术相比,这些技术具有更高的成本,更强的电离辐射剂量 (QCT) 和有限的使用便利性。

除了这些骨质量方面之外,增加临床骨折的危险因素,如年龄增大、低体质指数 (BMI)、家族或个人的骨折史和长期糖皮质激素的使用,都独立于 DXA 测量的 BMD。更重要的是,与骨折风险因素相结合比单独应用 BMD 能更好的预测脆性骨折。基于这些发现,一种骨折风险评估工具 (FRAX) 可以依据或不依据 FN BMD 来分析临床骨折风险,并对临床的治疗决策提供建议。

因此,一个主要的挑战是,要有一种符合现存的临床可行的非侵入检查并优于常规 DXA 测量和临床风险因素合并的技术。这就需要更准确地确定受检者是否具有更高的骨折风险,提高治疗的费效比。最终,TBS 被研发出来,TBS 是一个从腰椎 DXA 图像衍生而来的灰阶结构指数,并报道其与骨折风险有关,且部分独立于 DXA 测量的 BMD 和临床风险因素。TBS 是由专业软件在与腰椎 DXA BMD 测量相同的感兴趣区内测量的,尽管 FDA 和欧洲管理部门已经准许 TBS 和常规 DXA 测量一起使用,但是尚无相关的临床应用的实践指南。本文的目的就是 ISCD 专题工作组会通过复习文献并得出关于 TBS 如何在临床应用的官方立场。

TBS 是一个评估腰椎 DXA 图像像素灰阶变化

的纹理指数,提供了一个间接的骨小梁结构指标。通过确定感兴趣区的投影图像的变异函数 (在特定距离上的两点像素之间的灰度平方差的总和) 计算这一变异函数的 log-log 转换图的斜率可确定 TBS。密集的小梁结构可产生具有大量小幅变化的像素值差异的 2D 图像,继而产生陡峭变化的变异函数图的斜率和较高的 TBS 值。相反,稀疏的小梁结构可产生具有少量大幅变化的像素值差异的 2D 图像,因此变异函数图的斜率低平且 TBS 值较低。

TBS 可通过专用的软件 (TBS insight; Medimaps, Plan-les-Ouates, Switzerland) 在与腰椎 BMD 测量相同的感兴趣区测量。TBS 可以从使用最新一代 GE Lunar Madison, WI 或 Hologic, Bedford, MA 骨密度仪 (例如 Prodigy 和 iDXA 或 Delphi, Horizon, QDR4500 和 Discovery) 获得腰椎 DXA 图像获得。TBS 可给出每个椎骨和腰椎总体 (L_1 - L_4) 的结果 (无单位)。异常的椎体,包括骨折椎体和具有骨关节炎改变的椎体,可以象 BMD 测量时那样从 TBS 分析中剔除。

在其最初的描述中,TBS 来源于对人类尸骨的 mCT 扫描的二维模拟。TBS 不是直接对骨小梁微结构进行测量,而是在一些小梁微结构测量的小型体外研究中发现 TBS 与连接密度、小梁数量和小梁分离度具有相关性,从而假定其可以改善骨折的预测性能。

有三项小型研究已经在人体上研究了腰椎 TBS 与应用 HR pQCT 对桡骨远端和胫骨测量所得到的骨几何形状,体积密度和骨微结构参数之间的关联。在这些研究中,TBS 参数和微观结构的 HR pQCT 参数之间的相关性在多变量调整后,呈现弱到中等相关以及缺乏相关性。需要进行更大量的尸骨标本研究来评估 TBS 与原位腰椎 DXA 之间的一致性水平,而且也需要进一步直接测量椎体的微观结构参数以更加确定 TBS 是主要通过与小梁微结构信息相关且独立于 BMD 来对骨折风险进行预测。

ISCD 专题工作组审查了 PubMed 上所有的英文文献,使用“Trabecular Bone Score”一词搜索,截止于 2014 年 11 月 26 日,总共有 62 篇文章由 TBS 特别小组确定和审议。为了便于查看所提出的主题,根据需要添加了文章,对于专题及其重要的那些尚未发表或正在发表过程中的文章也被审议,专家小组通过修正的 RAND-UCLA 方法对正式的官方立场进行了表决,在本报告所附带的 PDC 执行摘要文章中进行了充分的描述。

2 关于 TBS 的 ISCD 共识

TBS 与绝经妇女的椎体骨折、髌部骨折以及主要骨质疏松骨折风险有关(等级:Good-B-W)。

TBS 与大于 50 岁的男性的髌部骨折风险有关(等级:Fair-B-W)。

TBS 与大于 50 岁的男性的主要骨质疏松骨折风险有关(等级:Fair-C-W)。

2.1 理由

2.1.1 绝经妇女

在绝经妇女中,十个白人女性的横断面研究,均显示出骨折人群和非骨折人群的腰椎 TBS 具有显著差异。此外,腰椎 TBS 在 4 个大样本白人女性和 1 个日本女性的队列研究中均显示具有预测脆性骨折的能力。在绝经后妇女中,即使经过中轴骨 DXA BMD 和/或 FRAX 临床危险因素校正,如年龄、体重、BMI、既往骨折史、糖皮质激素使用史、类风湿性关节炎病史(RA)、继发性骨质疏松症和高乙醇摄入量,TBS 仍然与骨折风险有关。有研究显示,在绝经妇女中,相比单独使用 BMD,联合腰椎 TBS 和 BMD 能稍稍提高骨折预测能力。

大样本的纵向研究中,骨折人群的 LS TBS 比没有发生骨折的受试者更低。经年龄校正或针对其他临床危险因素进行校正后,LS TBS 是椎体骨折、髌部骨折以及死亡的预测指标。与单独 BMD 相比,任何 BMD 测量(LS, FN 或 TH)与 TBS 联合均可显著改善骨折的预测。但也有部分研究显示,与单独使用 BMD 相比,TBS 和 LS BMD 组合并没有显著改善骨折预测效能。

2.1.2 大于 50 岁的男性

在年龄大于 50 岁的白人男性群中,低 TBS 与椎体和全身脆性骨折的增加以及髌部骨折的发生有关。最近,对来自 14 个前瞻性人群的 17 809 名男性和女性的 Meta 分析显示,TBS 能够预测男性和女性髌关节和骨质疏松性骨折的风险,与 FRAX 的骨折概率无关。在临床实际应用中,TBS 只能在 TBS 软件 2.1 及以上的版本中对男性进行评估,因为旧版本的软件只能优先针对女性。

2.1.3 绝经前妇女和 <50 岁的男性

在这次审查时,没有发现已公开发表的关于绝经前妇女和 <50 岁的男性的 LS TBS 与脆性骨折之间的关系的资料。

2.1.4 非洲裔美国人受试者的 TBS 和骨折风险的关系

尽管 TBS 与骨折风险之间的关联性在白人和较小群体的亚洲个体中被广泛研究,但没有公开的数据研究 TBS 在预测非洲裔美国人骨折风险的能力。最近,出现了一个 210 名非洲裔美国女性与 140 名白人相比的 TBS 小型研究摘要。42 名参与者中由 VFA 评估鉴定出椎骨骨折(2 级和 3 级)。与白人相比,非洲裔美国人年龄较大,BMI 和骨密度 T 分数较高但 TBS 较低。在校正了年龄的模型中,种族间的 TBS 差异被减弱,但是当对 BMI、LS BMD 校正后或者对年龄、BMI 和 LS BMD 联合校正后,其差异更为显著。值得注意的是,在美国非裔妇女中,TBS 无法区分有无脊椎骨折的受试者。这些数据提示 TBS 对骨折风险预测能力可能存在有种族差异,需要进行更多的研究来评估 TBS 在非裔美国人中的价值。

2.2 BMI 对 TBS 的影响

如果在腹部测量感兴趣的区域存在过多的软组织,则可能会低估原始 TBS 值。为了在人体上减弱这种影响干扰,将患者的 BMI 作为组织厚度的不完全替代物对 TBS 进行校正。当受试者的 BMI 超过 15 kg/m^2 且低于 37 kg/m^2 时,TBS 可以通过 BMI 校正后得到优化,因此 BMI 超出此范围的患者不应评估 TBS(制造商对 TBS 软件 2.1 及以上版本的建议,数据尚未发表)。

2.3 讨论

对绝经后妇女和老年男性的研究一致表明,低 TBS 与流行性和意外脆性骨折的增加有关。纵向研究表明,一般而言,TBS 每下降 1SD 使绝经后妇女的椎骨、髌部和全身脆性骨折风险增加 20% ~ 50%,老年男性骨质疏松性髌部骨折和主要骨折风险增加 30% ~ 40%。在其中一些报告中,TBS 与骨折风险之间的联系独立于临床危险因素和中轴 DXA BMD。这些发现支持使用 TBS 评估绝经后妇女的椎骨、髌部和主要骨质疏松性骨折风险,并可评估 50 岁以上男性髌部和主要骨质疏松性骨折的风险。同时,我们不推荐使用 TBS 来评估绝经前妇女和 <50 岁的男性的骨折风险!此外,根据生产商建议,TBS 不应在 BMI 低于 15 kg/m^2 或高于 37 kg/m^2 的患者中进行评估。最后,需要更多的研究来检验 TBS 在预测非洲裔美国人骨折风险方面的价值。

3 TBS 应用中的问题

3.1 临床实践中,在开始治疗时使用 TBS 是否适合?

在临床实践中 TBS 不应单独用于确定治疗建议(等级:Good-A-W)。

TBS 可以与 FRAX 和 BMD 结合使用来对绝经后妇女和老年男性的 FRAX 骨折概率进行校正(等级:Good-B-W)。

没有证据支持使用 LS TBS 作为单一测量来确定治疗建议。虽然低 TBS 值与骨折风险增加相关,但是确定脆性骨折高危人群(可从抗骨质疏松治疗中获益)的 TBS 阈值尚未确定。然而,大样本研究表明,LS TBS 可以独立于中轴骨 DXA BMD 和使用临床危险因素 FRAX 来预测骨折风险,而 LS TBS 可以作为 FRAX 的辅助手段加强骨折预测。在 2014 年 4 月推出了 FRAX 风险在线评估工具的一个新功能。根据 McCloskey 等推导出的模型,通过 FRAX 网站现在可以对 FRAX 的输出进行 TBS 校正。在进行包含 BMD 的骨折概率的计算之后,出现“用 TBS 校正”的选项。通过在线计算器进行 TBS 校正后的骨折概率计算,对可以使用 FRAX 的国家的治疗决策有潜在帮助。

3.2 TBS 可以被用于骨质疏松病人的监测吗?

TBS 对绝经后骨质疏松症妇女的双磷酸盐治疗监测无效(等级:Good-A-W)。

对于临床中用于监测患者的测量来说,必须要求具有良好的精确度以及治疗或临床预期的改变——达到或超过最小显著变化(LSC)的状态。几项研究报告了在相同 DXA 机器上进行的 TBS 测量精确度与 BMD 测量精度的比较。

TBS 具有良好的精度,可与 DXA BMD 相媲美。此外,美国食品和药物管理局已批准使用 TBS 监测治疗患者。然而,为了在临床实践中有效地监测患者个体,预期的变化幅度必须达到或超过每个 DXA 设备所计算的 LSC。尽管在大量人群中,根据横断面研究,TBS 随着年龄的增加而显着下降,在个体患者中,纵向变化很小且小于 LSC。此外,TBS 在抗吸收治疗(主要是双膦酸盐)中的预期变化很小,通常低于 LSC。在一些情况下,TBS 的变化可能是显著的:促进骨生成治疗,如特立帕肽治疗及围绝经期的妇女。然而,现有的研究很少,需要进一步的研究。此外,还没有研究表明 TBS 的改变与骨折风险的变化有关,事实上,绝经后妇女主要用双膦酸盐治疗,TBS 的改善没有显示出明显的抗骨折效果。最后,有证据表明,在不同的扫描仪上 TBS 测量结果是不相同的,这表明需要横向校准来比较不同机器上的

结果。由于这些原因,TBS 用于监测未经治疗的骨质疏松症的作用尚不清楚,目前还不能推荐应用连续 TBS 测量来监测双膦酸盐治疗。需要进一步的研究来评估 TBS 是否可为抗骨吸收或促骨生成药物治疗的受试者提供新的抗骨折有效性的指标。

3.3 TBS 用于评估骨折风险时有无特殊条件?

TBS 与 2 型糖尿病绝经后妇女的主要骨质疏松性骨折风险有关(等级:Fair-B-L)。

TBS 已经被证明对 2 型糖尿病患者有很大的价值,这是一种与骨折风险增加有关的疾病,但 DXA BMD 反而更高。事实上,以前的研究表明,男女性的 LS 和髌部 BMD 都较高,但糖尿病患者 TBS 低于非糖尿病对照者。此外,Leslie 等的大型研究表明,TBS 与绝经后糖尿病妇女以及无糖尿病者的主要骨质疏松骨折相关。这些数据导致建议使用 TBS 来评估绝经后 2 型糖尿病妇女的骨折风险。

TBS 也可在与骨折风险增加相关的其他条件下评估。然而,这些研究要么招募了很少的受试者和骨折病例,或者没有研究 TBS 评估骨折风险的能力。因此,需要进一步的研究来推荐在与骨脆性增加有关的多种病症中使用 TBS 评估。最后,虽然有研究提示骨性关节炎(OA)不影响 LS TBS,但没有数据显示 TBS 可用于评估 OA 患者的骨折风险,因此需要进一步的研究。

4 总结

总而言之,TBS 是一个从 LS DXA 图像导出的灰阶纹理指数,由专用的软件从与 LS BMD 测量相同的感兴趣区域中的测量。大样本的绝经后妇女和老年男性的研究一致表明,低 TBS 与流行性和意外脆性骨折的增加有关。TBS 预测骨折风险的能力部分独立于中轴骨 DXA BMD、临床危险因素和 FRAX 评估的骨折概率。基于这些发现,TBS 可用于评估临床中的骨折风险,并可与 FRAX 和 BMD 相结合使用来校正 FRAX 骨折概率,指导治疗决策。另一方面,不应该单独使用 TBS 来确定治疗建议,而且不能用于在绝经后骨质疏松症女性中监测双膦酸盐治疗。需要进一步的研究来评估 TBS 变化与非双膦酸盐的抗骨质疏松药物治疗的个体骨折风险降低之间的联系。最后,TBS 与各种骨脆性相关疾病的骨折风险相关联,可用于评估绝经后糖尿病妇女骨质疏松性骨折的风险。

(收稿日期:2018-09-01;修回日期:2018-09-20)