

· 综 述 ·

骨质疏松性骨折预测方法的研究进展

王耿杰¹, 倪连红², 马良赞¹

[摘要] 跌倒的低能量创伤造成的骨折往往是骨密度降低所致的骨折, 也称为骨质疏松性骨折。骨质疏松性骨折是骨密度降低和骨的微观结构退化的结果。老年人的跌倒风险与平衡能力、骨质疏松程度、年龄等相关。骨量和骨质量的致病、药物、BMI、营养状况、维生素 D 的摄入、新近的骨折病史、最近吸烟史、酒精的摄入量、运动情况、最近是否使用糖皮质激素、是否有类风湿性关节炎以及其他导致继发性骨折的危险因素, 均为骨质疏松性骨折的危险因素。文章就骨质疏松性骨折常见的骨折因素进行分析, 并对目前国内外预测骨折的工具进行综述。

[关键词] 骨质疏松; 骨折预测; 骨折风险

[中图分类号] R195 [文献标志码] A [文章编号] 1672-271X(2017)05-0513-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.05.016

骨质密度降低, 骨微观结构改变, 是骨质疏松的表现。年龄, 性别, BMI, 既往骨折史, 糖皮质激素的使用, 酒精及吸烟, 基础疾病均为骨质疏松性骨折的危险因素。目前国内外预测方法较多, 使用最为广泛的是英国谢菲尔德大学教授开发的骨折危险评估工具(fracture risk assessment tool)。合理有效地对骨折倾向患者进行评估, 具有重要意义。

1 跌倒导致的骨质疏松性骨折

1987 年, kellogg 国际老年跌倒预防工作组将跌倒定义为: 无意图的摔倒在地或更低的平面上, 但不包括暴力、意识丧失、偏瘫或癫痫发作所导致的跌倒。跌倒是老年人骨折的主要诱因, 而骨质疏松是老年人骨折的一个关键因素, 除少数情况下, 如脊椎的骨折可能是由于自身重力作用、咳嗽或用力排便而发生椎体压缩性骨折。在大多数情况下, 骨质疏松性的老年人, 一旦发生跌倒, 往往预示着骨折的发生。低能量的创伤, 或生活活动导致的骨折, 称之为脆性骨折。对于老年人, 骨质密度明显降低, 骨质微观结构退化, 轻微的损伤甚至在平地行进中的跌倒均可诱发骨折。老年人的跌倒和骨质疏松性骨折的发生被认为是衰老的标志, 跌倒和

骨折往往互为因果关系, 即可因为跌倒而骨折, 亦有可能因为骨折而发生跌倒或既往骨折史导致跌倒的频发。骨质疏松性骨折是骨功能衰竭的一个重要表现^[1]。

跌倒所致的骨折部位与跌倒时的体位, 常见的骨折部位包括: ①股骨颈骨折和股骨粗隆间骨折, 也称髋部骨折; ②腕部骨折; ③脊柱压缩性。骨骼功能的衰退, 常有骨质疏松症或者骨质减少, 发生骨质疏松性骨折的概率较高, 而在跌倒性骨折中, 主要是下肢骨折^[2]。在所有发生骨折的部位中, 髋部骨折是最受人重视且后果最为严重的一种骨折。

对衰老的骨骼功能, 可用骨强度进行评估。而骨强度的评价指标包括: 骨密度, 骨几何学(骨的大小和形状), 骨矿化程度, 骨微观结构以及骨转化。骨密度的检测是目前用来评估骨骼强度的最好方法, 其代表了 70% 的骨骼强度。骨几何学可用平片来评估, 在骨折患者中或疑似骨折的患者中, 需对患者的几何学进行评估。骨矿化程度及骨微观结构的评估需要生化指标检测、骨活检、微观 CT 或 MRI 检查, 而这些因特异性不高、有创性检查及价格较为昂贵等在临床上不易推广。骨转化可由骨转化生化标志物包括骨吸收标志物和骨形成标志物, 对于绝经后的女性骨质疏松的患者, 绝经前的骨吸收标志物超过正常上限, 已被认为是独立的骨折危险因素^[2]。除此, 其他能够增加骨折的危险因素包括: 年龄的增加, 既往骨折史, 接受糖皮质激素治疗, 家族的骨折史, 当前的吸烟史, 饮酒史以及类风湿性关节炎史等。因而, 治疗措施干预的时间以及干预方式会随之进行改变。

作者单位: 362000 泉州, 解放军第 180 医院, 1. 胸外科, 2. 眼科

通信作者: 倪连红, E-mail: nilianhong@126.com

引用格式: 王耿杰, 倪连红, 马良赞. 骨质疏松性骨折预测方法的研究进展[J]. 东南国防医药, 2017, 19(5): 513-516.

2 骨密度与骨折风险

无论涉及到怎样的检测技术,骨密度的降低均直接关系着骨折风险的增加。如上文所述,骨密度代表着 70% 的骨强度,在临床上,双能 X 线骨吸收测定(dualenergy X-ray absorptiometry, DXA)是用来对骨质疏松进行诊断分类的检测技术。DXA 是测定骨密度应用最为广泛的一种方法,能够直接提供与临床相关的骨骼部位较为准确的测量结果。1994 年,世界卫生组织(WHO)公布了骨质疏松的诊断标准,定义为患者与同性别同种族年轻成年人参考人群的骨密度之间的标准差 T 值 ≤ -2.5 , $-2.5 \leq T$ 值 ≤ -1 诊断为骨含量减少, T 值 ≥ -1 为正常^[3]。

近期的一些研究认为,全身骨骼中,骨密度变化最为敏感的部位是股骨颈,因此,骨质疏松的诊断标准也应基于股骨颈的 T 值。Kanis 等^[4]研究显示,每降低 1SD $\approx 10\% \sim 12\%$ 的骨量丢失,因而建议骨密度低于 -2.5 SD 或减少 30% 的以上者诊断为骨质疏松。骨密度每下降 1SD,被检测骨骼区域的骨折风险增加 1.5~3 倍^[5]。且 WHO 目前对骨密度无“骨折阈值”等标准。反复 DXA 骨密度检测对于骨密度进行性降低的高龄患者预测骨折风险意义较小^[6]。通过骨密度与骨折风险的相关性预测骨折风险仍然是一种相对的危险,即一种总体的风险,不能体现个人的绝对风险。所以,需在测定骨密度外引入其他因素,这些因素在老年人跌倒性骨折中也在产生重要的作用,目前国内临床上,考虑到骨密度的价格因素,较少使用骨密度考虑骨折的风险,但将其作为骨质疏松的一种评估工具。

3 骨质疏松性骨折的临床风险因素评估

3.1 年龄 韩国的一项前瞻性研究发现,年龄对于骨折风险的骨密度有独立贡献的因素,年龄改变的重要性相当于 7 倍的 BMI、新近骨折史、吸烟饮酒史、类风湿关节炎史、激素用药史等^[7]。既往研究认为, T 值相同的人骨折风险随着年龄的增加而增加,如 T 值为 -2.5 的女性患者, 80 岁患者的骨折风险 50 岁患者的 5 倍^[8]。但是, Kannus 等^[9]的研究发现男性高发期为 50~59 岁,而非年龄越高,骨折风险越大。另有研究发现,绝经年龄越晚的女性患者,首次髌部意外骨折发生的危险越高^[10]。

3.2 性别 Alswat 等^[11]评估了 8262 例患者的一项回顾性研究发现男性的骨折疏松的概率低于女性。而在其另外一项研究发现,相比于女性,男性的髌部骨密度(BMD)较高。且男性较女性失去骨

质的年龄更晚,速度更慢。与男性相比,50 岁以上的女性骨质疏松症发生率高出 4 倍,骨质减少率高出 2 倍,5~10 年的骨折往往较早^[12]。

3.3 BMI 有研究表明, BMI 是仅次于年龄之后第二重要的影响因素^[9]。BMI 被认为是老年人骨质疏松性骨折的独立危险因素。低体重(≤ 58 kg)与老年人的骨质疏松性骨折风险增加相关。女性 50 岁的身高缩短会增加老年髌部骨折的风险,而增加体重能减小风险^[11]。无论男女均可用身高简单而有效的预测髌部骨折的风险,身高降低 5 cm 以上者,男性髌部骨折的风险增加 50%,女性增加 34%,具有较强的相关性^[13]。

3.4 既往骨折史 既往低能量骨折史(跌倒性骨折)在临床上有着非常重要的意义,尤其是 50 岁以上患者的骨折,是独立于骨密度的骨折危险预测因子。Kains 等^[14]在 meta 分析中表明既往骨折会增加骨折的风险,这个风险超过了 BMD 所能解释的范围。在 4005 名澳大利亚男性和女性随访 16 年的一项前瞻性研究中,既往存在低能量骨折史的女性和男性,其再次骨折发生风险的相对比率分别为 20% 和 35%^[15]。

3.5 高酒精量的摄入与吸烟 过量的饮酒和吸烟均会引起跌倒性骨折的风险性增加。Kim 等^[7]研究发现,过量饮酒会引起骨折的风险,但是过量饮酒引起的骨折风险中,男女无明显差异。既往研究发现,吸烟会使骨密度降低,并引起跌倒性骨折的概率增高,吸烟时间越长,每天吸烟或被动吸烟的量越大,跌倒引起的骨折的风险越大。既往的研究认为,老年男性吸烟导致骨折的概率 > 女性,但在 Kim 等^[7]的研究发现,韩国男性因吸烟导致的骨折风险显著低于女性。亚洲人吸烟导致的男女性别差异目前还无相关证据,需要后继的研究进一步探讨。

3.6 基础疾病 类风湿性关节炎在任何类型的骨折中已被认为是一个显著的危险因素。但是在 kim 等^[7]的研究中发现,湿性关节炎导致的骨质疏松性骨折中,只有男性显著,而女性则不明显。其他如甲亢、炎症性肠病,糖尿病、慢性肾功能不全等可能的原因是因为这些潜在因素,导致机体的内分泌功能紊乱、破骨细胞活跃、大量破坏骨质、骨密度下降。也有可能是吸收障碍,肾对维生素 D 的转化利用障碍导致的对钙离子的排泄障碍。但具体的研究机制目前尚无文献报道。

3.7 激素的应用 激素的使用会明显增加骨折的危险性。美国的一项纳入 244 235 名患者的回顾性分析表明,强的松 7.5 mg/d 或以上与高骨折风险

相关^[16]。Fujiwara 等^[17]发现开始口服糖皮质激素 (GC) 治疗后的早期, 易发生骨丢失, 骨折的风险在 3~6 个月内迅速增加。停止 GC 治疗后, 骨折风险迅速下降。而 De Vries 等^[17]却发现间接使用大剂量口服 GC (每日剂量 ≥ 15 mg, 累积暴露 ≤ 1 gm) 可能导致骨质疏松性骨折风险小。而 GC 也会导致儿童骨折疏松^[18]。笔者认为, 骨质疏松性骨折的风险大小可能与激素的服用剂量以及规律有关。

3.8 其他可能性因素 相关研究表明, 运动、受教育情况, 婚姻, 职业, 季节变化、药物使用情况 (干扰代谢的药物, 免疫抑制剂, 抗凝药, 抗抑郁药, 安眠药等), 均是骨质疏松性骨折的影响因素^[19-24]。

4 骨折的风险评估工具

4.1 FRAX 当骨折发生时, 过去常常使用骨密度来预测骨折发生的概率, 由于骨密度无明确的骨折阈值, 且骨质疏松和骨质低下用骨密度 T 值来测定时, 骨质低下的患者远多于骨质疏松的个体^[25]。缺乏骨密度测量的地区及骨密度测量费用较高, 明显不能使用骨密度来评估骨折的风险, 甚至影响治疗的进展及展开。所以需要一种相对普遍而且费用合适的评估工具预测骨折。

FRAX 是可用于评估患者 10 年骨折发生可能性的工具。FRAX 模型使用了年龄, 身高, 性别, 体重, 脆性骨折史 (骨质疏松性骨折史), 家族性骨折史, 目前吸烟行为, 激素治疗史曾服用肾上腺皮质激素, 类风湿性关节炎史, 继发性骨质疏松症和每日饮酒超过 3 单位 (包括 3 单位), 最后再加入股骨颈骨密度。根据 FRAX 推荐, 低骨量和 10 年内髌骨骨折 $\geq 3\%$ 和骨质疏松引起的主要骨折 $\geq 20\%$ 的患者应及时进行药物的干预。而目前我国缺乏大规模的流行病学调查数据。研究显示, 尽可能多的纳入临床因素, 预测跌倒性骨折风险的概率准确性一定程度上可提升。当然 FRAX 缺乏某些重要危险因素, 如基础疾病情况, 骨转化指标, 个人受教育程度, 只适用于未接受治疗的患者, 且严重受到继发因素的影响^[26]。所以目前仍需要进一步完善 FRAX 骨折预测工具。尽管如此, FRAX 预测工具已经在世界普遍使用, 世界大部分国家和地区可根据所在的地区通过检索相关网页, 输入相关数据, 获取髌部及其他重要部位骨折的风向。

4.2 Garvan nomogram 该法是澳大利亚新南威尔士大学的加尔文研究所基于国际著名的 Dubbo 骨质疏松症的流行病学数据调查建立的。可评估个体 5-10 年发生骨折的绝对风险, 但此方法只是基于

60 岁以上的澳大利亚人群。Sandhu 等^[27]对 GarVan 量表法和 FRAX 法进行了比较, 发现虽然两种预测方法在女性评价中均较为准确, 但是对于男性 Garvan nomogram 评估法优于 FRAX 法。新近的一项研究表明, Garvan nomogram 法同样适用于挪威人群^[28], 但目前国内关于 Garvan nomogram 法的使用尚无研究报道。

4.3 韩国骨折风险评分 (Korean Fracture Risk Score, KFRS) Kim 等^[7]基于亚洲人种用来估计骨质疏松性骨折的模型很少, 提出通过临床危险因子的韩国骨折预测模型。共 18 306 名 50~90 岁的韩国人纳入到这项研究中, 并随访了 7 年。此模型纳入的临床因素包括年龄, BMI, 新近脆性骨折史, 缺乏规则的锻炼, 最近使用口服的激素, 类风湿性关节炎, 以及其他原因造成的二次型骨质疏松症。在这个模型中, 影响韩国人最主要的 3 个临床因素是年龄, 新近骨折史, 以及口服激素。目前国内外尚无关于这个模型的最新进展。

4.4 骨转换标志物 (Bone turnover markers, BTMs) 成骨细胞和破骨细胞在骨代谢过程中起着重要的核心细胞作用。成骨细胞是骨形成的主要功能细胞, 负责骨基质的合成、分泌和矿化。这种骨质新陈代谢的过程称为“骨转化”。骨转换标志物 (BTMs) 反应的是骨转换的总体速率, 其提供了一种研究骨折的非侵入性方法, 且易精确测量。更年期妇女, BTMs 增加, 而高的 BTMs 水平意味着更快的骨丢失, 因而这些人也具有更大的骨折风险^[29]。然而, BTMs 用作骨折预测的证据基础尚不够充分, 因此 BTM 尚未纳入骨折预测模型^[30]。

5 结 语

合理的运用适当的骨质疏松性骨折的预测方法对预防骨折具有重要的意义^[31]; 可指导临床进行有效的治疗骨质疏松和预警骨折事件的发生。充分利用骨密度、FRAX 等预测骨折风险, 同时注意防跌倒, 从而使骨质疏松性骨折的风险和严重后果得到最大限度的降低。通过危险因素的分析, 可发现跌倒和骨折的危险人群, 对高危人群的监护和干预是有效降低跌倒和骨折风险的有效途径。

【参考文献】

- [1] 李泽佳, 蒋宜伟, 宋 敏. 骨质疏松性脊柱骨折的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2014, 27 (10): 1099-1102.
- [2] Chopin F, Biver E, Funck-Brentano T, et al. Prognostic interest of bone turnover markers in the management of postmenopausal

- osteoporosis[J]. *Joint Bone Spine*, 2012,79(1):26-31.
- [3] Wood WA, Muss H. Quantitation of individual risk for osteoporotic fracture[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2010,24(8):753-755.
- [4] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, *et al.* A reference standard for the description of osteoporosis[J]. *Bone*, 2008,42(3):467-475.
- [5] Melton LR, Thamer M, Ray NF, *et al.* Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation [J]. *J Bone Miner Res*, 1997,12(1):16-23.
- [6] Hillier TA, Stone KL, Bauer DC, *et al.* Evaluating the value of repeat bone mineral density measurement and prediction of fractures in older women: the study of osteoporotic fractures [J]. *Arch Intern Med*, 2007,167(2):155-160.
- [7] Kim HY, Jang EJ, Park B, *et al.* Development of a Korean Fracture Risk Score (KFRS) for Predicting Osteoporotic Fracture Risk: Analysis of Data from the Korean National Health Insurance Service[J]. *PLoS One*, 2016,11(7):e158918.
- [8] Siris ES, Chen YT, Abbott TA, *et al.* Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures [J]. *Arch Intern Med*, 2004,164(10):1108-1112.
- [9] Kannus P, Niemi S, Sievanen H, *et al.* Fall-induced fractures of the calcaneus and foot in older people: nationwide statistics in Finland between 1970 and 2013 and prediction for the future[J]. *Int Orthop*, 2016,40(3):509-512.
- [10] Chen FP, Hsu KH, Fu TS, *et al.* Risk factor for first-incident hip fracture in Taiwanese postmenopausal women [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2016,55(2):258-262.
- [11] Alswat K, Adler SM. Gender differences in osteoporosis screening: retrospective analysis[J]. *Arch Osteoporos*, 2012,7:311-313.
- [12] Alswat KA. Gender Disparities in Osteoporosis [J]. *J Clin Med Res*, 2017,9(5):382-387.
- [13] 黄公怡. 跌倒与骨质疏松性骨折[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011,4(3):149-154.
- [14] Kanis JA, Johnell O, De Laet C, *et al.* A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk [J]. *Bone*, 2004,35(2):375-382.
- [15] Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, *et al.* Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women [J]. *JAMA*, 2007,297(4):387-394.
- [16] Kung AW, Lee KK, Ho AY, *et al.* Ten-year risk of osteoporotic fractures in postmenopausal Chinese women according to clinical risk factors and BMD T-scores: a prospective study [J]. *J Bone Miner Res*, 2007,22(7):1080-1087.
- [17] Fujiwara S. Glucocorticoid and Bone. Fracture risk of steroid-induced osteoporosis [J]. *Clin Calcium*, 2014,24(9):1295-1300.
- [18] 杨晓,夏正坤,樊忠民,等. 糖皮质激素所致儿童骨质疏松的诊断和治疗[J]. *医学研究生学报*, 2014,27(2):203-206.
- [19] De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, *et al.* Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy [J]. *Arthritis Rheum*, 2007,56(1):208-214.
- [20] Tveit M, Rosengren BE, Nilsson JA, *et al.* Exercise in youth: High bone mass, large bone size, and low fracture risk in old age [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2015,25(4):453-461.
- [21] Pluskiewicz W, Adamczyk P, Czekajlo A, *et al.* Influence of education, marital status, occupation, and the place of living on skeletal status, fracture prevalence, and the course and effectiveness of osteoporotic therapy in women in the RAC-OST-POL Study [J]. *J Bone Miner Metab*, 2014,32(1):89-95.
- [22] Solbakken SM, Magnus JH, Meyer HE, *et al.* Impact of comorbidity, age, and gender on seasonal variation in hip fracture incidence. A NOREPOS study [J]. *Arch Osteoporos*, 2014,9:191.
- [23] van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Utility of medical and drug history in fracture risk prediction among men and women [J]. *Bone*, 2002,31(4):508-514.
- [24] 徐若男,王丁丁,朱小蔚. 预防和治疗骨质疏松症的常用药物[J]. *东南国防医药*, 2011,13(6):540-541.
- [25] 方岩,朱涛,刘文斌,等. 影响骨质疏松性骨折的危险因素和评估方法[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2011,17(10):925-932.
- [26] 俞海燕,唐伟,王尧. 骨质疏松性骨折风险预测方法的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015,3:372-375.
- [27] Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR, *et al.* Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX algorithm and Garvan nomogram [J]. *Osteoporos Int*, 2010,21(5):863-871.
- [28] Ahmed LA, Nguyen ND, Bjornerem A, *et al.* External validation of the Garvan nomograms for predicting absolute fracture risk: the Tromso study [J]. *PLoS One*, 2014,9(9):e107695.
- [29] 张进城,肖占森. 绝经妇女全身骨密度与慢性牙周炎的关系探讨[J]. *东南国防医药*, 2015,17(3):278-280.
- [30] Vilaca T, Gossiel F, Eastell R. Bone Turnover Markers: Use in Fracture Prediction [J]. *J Clin Densitom*, 2017. pii: S1094-6950(17)30113-0.
- [31] 王桂华,赵建宁. 骨质量的影响因素及其检测方法[J]. *医学研究生学报*, 2011,24(10):1095-1098.

(收稿日期:2017-03-28; 修回日期:2017-07-05)

(本文编辑:刘玉巧)