

【编者按】

本刊于 2011 年 4 卷 1 期刊发了“中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会”关于“原发性骨质疏松症防治指南”一文<sup>[1]</sup>，该文被多方引用，起到了应有作用及良好影响。该指南“（三）抗骨质疏松药物临床关注问题”一节中，给出了干预疗效监测注意事项的原则意见，即（1）在治疗过程中，应注意患者的依从性；（2）在判断药效时，应充分考虑骨密度测量和骨转换标志物检测的最小有意义变化值；（3）在用药后骨密度及骨转换标志物发生有意义变化时间的明显差别。

关于疾病的防治指南，对每一主要项目的关注点及所提规范或建议，均是基于循证医学给出的原则性意见，疗效监测指南也不例外。但随时间推移和学术进步，加之临床实践经验的不断积累及科学总结，对骨质疏松的疗效监测和评估已引起业界越来越多的关注，因为这关乎每一位接受治疗的骨质疏松患者的切身利益。为此，在中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会主任委员廖二元教授主持下，学会常委们群贤毕至，集思广益，撰成下述“原发性骨质疏松症干预的疗效监测与评估专家意见”一文，该文充分体现出对原发性骨质疏松症如何正确干预、细致监测及科学评估的患者第一、与时俱进及细节耕耘的思想，希望该文的刊出，能与指南一起对业界骨质疏松防治工作的进一步深入和提高发挥重要推动作用。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2015.01.001

• 专家共识 •

## 原发性骨质疏松症干预的疗效监测与评估专家意见

廖二元<sup>1</sup>，徐苓<sup>2</sup>，朱汉民<sup>3</sup>，夏维波<sup>2</sup>，章振林<sup>4</sup>，余卫<sup>2</sup>，林华<sup>5</sup>，金小岚<sup>6</sup>，王以朋<sup>2</sup>，付勤<sup>7</sup>，  
刘建民<sup>8</sup>，朱梅<sup>9</sup>，吴文<sup>10</sup>，李玉坤<sup>11</sup>，李明全<sup>12</sup>，沈霖<sup>13</sup>，陈林<sup>14</sup>，陈德才<sup>15</sup>，  
林建华<sup>16</sup>，侯建明<sup>17</sup>，唐海<sup>18</sup>，徐又佳<sup>19</sup>，程晓光<sup>20</sup>，袁凌青<sup>1</sup>

原发性骨质疏松症是一种“静悄悄的流行病”，大部分患者早期并没有特异性症状，直至出现脆性骨折，最终给家庭和社会带来沉重的医疗和经济负担。诊治骨质疏松症的目的主要是为了预防初次骨折的发生或降低再次骨折的风险<sup>[1-2]</sup>。

通常需要较长时间有效的抗骨质疏松药物治疗才可以显著降低临床或影像学骨折的发生率。但在临床实践中，由于对疾病的病理生理和治疗目的认识不足，患者不依从治疗的情况非常普遍<sup>[3]</sup>。据统计，美国 1 年内骨质疏松症患者终止治疗率达

作者单位：1. 410011 长沙，中南大学湘雅二医院；2. 100730 北京，北京协和医院；3. 200040 上海，上海复旦大学华东医院；4. 200233 上海，上海交通大学附属第六人民医院；5. 210008 南京，南京大学医学院附属鼓楼医院；6. 610083 成都，成都军区总医院；7. 110004 沈阳，中国医科大学附属盛京医院；8. 200025 上海，上海交通大学医学院附属瑞金医院；9. 300052 天津，天津医科大学总医院；10. 510080 广州，广东省人民医院；11. 050051 石家庄，河北医科大学第三医院；12. 710054 西安，解放军第 323 医院；13. 430022 武汉，华中科技大学同济医学院附属协和医院；14. 400042 重庆，第三军医大学大坪医院野战外科研究所；15. 610041 成都，四川大学华西医院；16. 350005 福州，福建医科大学附属第一医院；17. 350001 福州，福建省立医院；18. 100050 北京，首都医科大学附属北京友谊医院；19. 215004 苏州，苏州大学附属第二医院；20. 100035 北京，北京积水潭医院

通信作者：廖二元，E-mail: eyliao@21cn.com

45.2%<sup>[4]</sup>；上海的一项调查显示，虽然具体原因不同，但患者 1 年内累积停药率高达 35%<sup>[5]</sup>；而对广东省惠州市 2006 年至 2008 年调查的结果显示，药物依从性差的比例高达 68.6%<sup>[6]</sup>。

抗骨质疏松药物治疗虽然可以降低骨折发生的风险，但由于骨折风险的降低在个体不易监测，而且部分患者临床症状不明显，无法直观地观察治疗效果，因此通过合适的临床评估和监测方法确定药物疗效是增加医生和患者信心、改善患者依从性的重要手段<sup>[3]</sup>。目前常用的疗效监测与评估内容包括随访（不良反应、规范服药、基础措施以及骨折风险因子再评估等），新发骨折评估（临床骨折、身高降低和影像学检查）、骨密度（bone mineral density, BMD）测量和骨转换生化标志物（bone turnover markers, BTM）检测，以及基于这些数据的综合再评估等<sup>[3,7]</sup>。

2012 年底至 2013 年 8 月，在北京、上海、广州、长沙、重庆等城市召开了多场以“骨质疏松干预的疗效监测与评估”为主要议题的骨质疏松专家讨论会。与会专家基于循证医学证据和临床实践进行了充分讨论并形成了广泛的专家意见。在此基础上又召开了全国专家讨论会，对其进行审阅并产生最终的专家意见。

## 疗效监测与评估相关问题

### 关于新发骨折的疗效监测与评估

如何看待新发骨折：骨折风险降低是抗骨质疏松治疗的最终目标，也是骨质疏松药物 III 期临床研究的主要疗效评价终点。影响骨折的因素复杂，既有骨骼本身因素也有骨外作用因素，所以不能简单地将骨折发生和治疗失败等同。应在全面评估各种因素并与其他检测指标相互印证的前提下，做出综合判断。

髌部、椎体和前臂等部位发生新的骨折，意味着相同部位或者其他部位再发骨折风险明显升高<sup>[8]</sup>。目前的抗骨质疏松药物治疗不能消除而只能降低骨折风险，相关药物的临床研究显示药物治疗只能降低 40%~70% 的骨折风险，而且通常需要使用较长时间才能达到该效果，因此不能仅由一次骨折的发生推断治疗的失败<sup>[9]</sup>。另外，无论骨

折发生与否，绝大部分患者均可能从治疗中获益，对于在治疗过程中出现骨丢失的患者，不治疗将可能导致更多的骨量丢失；对于治疗中发生新发骨折的患者，不治疗可能导致更早发生骨折或多次骨折<sup>[9]</sup>。因此发生新发骨折后，应首先评估药物依从性，继发性骨丢失因素，及其他药物或疾病的影响<sup>[10]</sup>，排除其他因素后才考虑调整治疗方案。

随访中新发骨折的评估：通过紧密随访，关注患者临床骨折以及影像学骨折。椎体骨折不同于髌部和前臂等骨折，发生时往往无临床症状，以及明确的跌倒史，极易漏诊。椎体影像学检查是发现椎体骨折的有效方法<sup>[2]</sup>。

即使没有测量 BMD 或 BMD 结果没有达到骨质疏松标准，在排除其他代谢性骨病和肿瘤骨转移等的前提下，出现脆性骨折就可诊断骨质疏松症。脆性骨折是独立于 BMD、年龄和其他临床危险因素的新发骨折预测因子，可以提示骨质量及骨强度下降，可能改变诊断分级，改变未来骨折发生风险和随后治疗策略的制定<sup>[11]</sup>。开始治疗前，应仔细记录患者基线时已发生骨折的影像学证据。随访时应评估新发骨折（椎体和非椎体）和原有骨折的加重<sup>[11]</sup>。

### 关于 BMD 的疗效监测与评估

BMD 在疗效监测与评估中的意义：BMD 检测是目前应用最广泛的疗效监测和评估方法，可在一定程度上反映治疗后骨折风险降低情况。双能 X 线骨密度仪（dual energy x-ray absorptiometry, DXA）和定量 CT（quantitative computed tomography, QCT）测量的骨密度与骨骼的生物力学强度之间存在显著正相关性<sup>[12]</sup>，抗骨质疏松治疗后骨折风险减低程度也与 BMD 上升显著相关<sup>[13]</sup>。

治疗后 BMD 上升或稳定，BTM 有预期变化（抗吸收药物出现 BTM 下降，促骨形成药物出现 BTM 上升），同时治疗期间无骨折发生，可认为治疗反应良好<sup>[12]</sup>。如果出现骨密度明显下降，首先要判断是否是“真性”的骨量丢失，如 BMD 降低是否超过最小有意义变化（least significant change, LSC）。很多患者报告的骨密度“下降”其实是由于检测操作误差造成的。如果是真性的骨量丢失，应寻找造成骨量丢失的原因，例如不规范服药、吸

收障碍、钙和维生素 D 摄入不足以及合并有其他内分泌代谢疾病等。大部分骨量丢失的患者都能找到一项或多项影响治疗结果的因素,需要找出这些因素并加以纠正,最后才考虑是否需要改变治疗方案<sup>[14]</sup>。

BMD 的检测方法和时间间隔: DXA 检测是目前最常用的疗效监测方法。QCT 测量的是体积 BMD,并可选择性测量椎体松质骨 BMD,较 DXA 能更敏感地反映治疗后 BMD 变化。中轴骨 DXA 或腰椎松质骨 QCT 可用于骨质疏松疗效监测<sup>[15]</sup>。目前尚无足够证据支持外周 BMD 测量方法用于疗效监测。

治疗开始后可每年检测 1 次 BMD,在 BMD 达到稳定后可以适当延长间隔,例如 2 年监测 1 次。对于特殊病例,如糖皮质激素引起的骨质疏松等可以每 6 个月监测 1 次。

最好使用同一台机器进行疗效监测的 BMD 随访,随访监测的扫描条件,感兴趣区应与以前保持一致,便于前后结果比较。使用 QCT 检测腰椎小梁骨密度,也可用于监测治疗相关的骨密度变化<sup>[15]</sup>。在含松质骨成分越多的部位 BMD 提高越为明显,典型的 BMD 升高程度依次为腰椎 > 全髋 > 股骨颈 > 前臂远端,治疗开始后的前 6~12 个月升高最快,随后趋于缓慢<sup>[16]</sup>。

关于最小有意义变化值 LSC: LSC 是除去操作误差、仪器误差等因素后评判骨密度真正有变化的阈值,是指同一位技术人员在某一个特定的时间里在同一台机器上进行评估的结果。每个操作人员的 LSC 范围不同,对于结果解读可能带来影响。要加强整个检测团队内部培训,提高精确度,减少操作人员之间的精确度差异,使团队 LSC 最低化,每个检测中心需要在随访的骨密度报告中注明相应的 LSC 值。

BMD 精确度评估及 LSC 计算方法如下<sup>[15]</sup>:

(1) 测量 15 例患者 3 次或 30 例患者 2 次,每次测量都应重新摆位。

(2) 计算这组人群标准差的平方根 (root mean square standard deviation, RMS-SD)。

(3) 根据 (2) 的结果,计算在 95% 置信区间的 LSC。

$$\text{LSC} = - \text{SD} = 1.96 \times \sqrt{2} \times \text{RMS} = - \text{SD} = 2.77 \times \text{RMS} = - \text{SD}$$

$$\text{变异系数 (coefficient of variation, CV)} = [\text{标准差 (SD)} \div \text{平均值 (Means)}] \times 100\%$$

$$\text{LSC} = - \text{CV} = 1.96 \sqrt{2} \times \text{CV}\% = 2.77 \times \text{CV}\%$$

国际临床骨密度测量学会 (International Society of Clinical Densitometry, ISCD) 推荐 BMD 的精确度及 LSC 的可接受范围分别为: 腰椎 1.9% (LSC = 5.3%); 全髋 1.8% (LSC = 5.0%); 股骨颈 2.5% (LSC = 6.9%), 如果测量的精确度不能满足以上最低标准, BMD 测定人员应该接受再培训<sup>[15]</sup>。

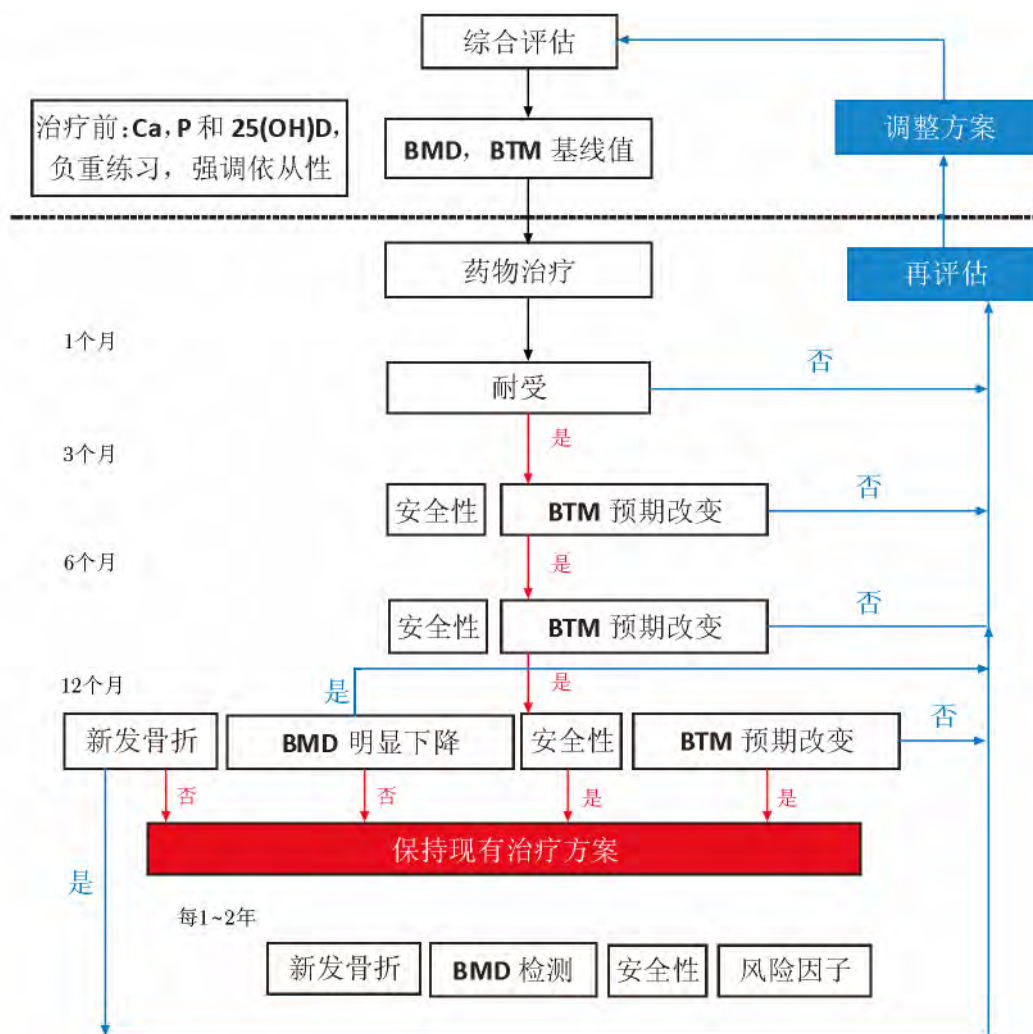
### 关于 BTM

BTM 检测的临床意义: 首先, BTM 可以辅助诊断和鉴别诊断骨质疏松症,如判断高、低转换类型; 其次, 早期疗效监测, 确定预期的治疗反应是否出现; 第三, 辅助判断依从性, 依从性高的患者, 监测结果与预期治疗反应契合度更高; 最后, 可作为更换治疗方案的辅助参考。BTM 变化的重要意义是了解药物是否起作用, 而不是作为最终疗效的判断, 其可以帮助在 BMD 还未出现明显变化前提高患者的依从性, 保证治疗的进行。

BTM 能够提供骨骼的动态信息, 在作用和功能上独立于 BMD, 同时也与 BMD 成为互为补充的监测手段<sup>[17]</sup>, 两者结合起来综合诊疗具有更高的临床价值<sup>[18]</sup>。推荐的监测与评估流程见图 1。

目前推荐的主要骨转换标志物及检测时间: 考虑到变异系数, 目前推荐血清学指标中较多使用的骨形成指标是血清 1 型原胶原 N 端前肽 (procollagen type 1 n-terminal propeptide, PINP), 骨吸收指标是血清 1 型原胶原 C 末端肽 (serum C-terminal telopeptide, S-CTX)。根据研究进展, 适时调整更合理的检测指标。应在开始治疗前检测基线值, 应用促形成药物治疗后 3 个月、应用抑制吸收药物治疗后 3~6 个月时进行检测。

检测流程: 获得符合骨质疏松诊断患者的 BMD 和 BTM 基线值, 应用药物治疗后, 在一定时限内复查 BTM, 如改变百分比超过 LSC, 认为治疗有效, 继续治疗。结果解读: BTM 改变小于 LSC,

图1 监测与评估流程<sup>[7,19]</sup>

并不一定需要停药或更换治疗方案,而是应该首先评估患者的依从性,其次排除继发性因素,此外还要考虑钙和维生素D补充是否充足、患者消化吸收功能、前后检测的试验条件是否相同等。

关于质量控制和最小有意义变化值 LSC: BTM 检测标准化非常重要,需要对检测人员、检测方法、试剂盒等进行质控,并嘱患者注意空腹、避免食用或服用可干扰检测的饮食和药物,每次在相同时间段检测等。此外,还应注意检测结果的 LSC,以双磷酸盐为例,生化标志物的降低,如果是血清指标至少要超过 30%,尿液指标则需要超过 50%。应用 LSC 之前需评估患者的依从性、维生素 D 状况、营养状况、并发症与合并症、生化指标、风险因素以及用药时间是否够长等。LSC 变化范围很

大,若使用抗骨吸收药物的患者骨吸收指标的降低大于 50%、使用促骨形成药物的患者骨形成指标的升高大于 30%,则说明治疗有效。

BTM 的质量控制包括分析前和分析中的质量控制<sup>[20]</sup>。分析前质量控制包括:检测样品标准化采样、处理和储存。最好在清晨空腹状态下采样,确保检测条件一致,有助于连续检测间的可比性,尤其是骨吸收指标,相比骨形成指标影响不明显<sup>[20]</sup>。分析质量控制包括:检测方法的精确性、准确度和标准化都非常重要<sup>[21]</sup>。为提高精确性,通过同时检测对照样本和患者样本的质量控制程序监控批间误差和批内误差<sup>[20]</sup>。而检测的准确性则通过等级水平测试实现,从而能同时保证检测方法短期和长期一致性<sup>[20]</sup>。

### 关于长期疗效监测

长期治疗的监测: 骨质疏松干预时间的长短由干预方案和干预目标决定。骨折风险的降低是判断疗效的最终也是最重要的指标。应根据不同药物大型随机对照临床研究的疗效和安全性数据决定治疗时间: 如一般主张采用双膦酸盐治疗需 3~5 年, 采用甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 治疗需 1~2 年, 此后再进行评估。

基础干预措施没有疗程问题, 需要长期甚至终身持续。药物治疗的时间由患者骨折风险和药物最长使用证据 (疗效、安全性和经济学) 决定<sup>[22]</sup>。采用双膦酸盐治疗 3~5 年后重新评估。满足以下所有条件的患者, 可以考虑暂停治疗, 但需要定期追踪: 治疗期间无新发骨折, 无新的风险因子, 无 BMD 明显下降 (与治疗前基线相比), 有严重脆性骨折史的患者还需要股骨颈 T 值 > -2.5。

停药期间的监测: 停药期间要规律随访。需要监测是否有新发骨折和 BMD 下降, 前者特别需要重视椎体影像学的评估<sup>[7]</sup>。停药 1~2 年后进行再评估, 评估内容包括临床风险因素 (年龄、身高、新发骨折、其他新的风险因素), BMD 以及椎体形态等<sup>[2]</sup>, 依评估结果判断是否重新开始治疗<sup>[2, 7, 22]</sup>。

### 其他评估推荐

其他实验室检查指标: 除 BTM 和 BMD, 在治疗开始前还推荐检测血清 25 羟基维生素 D (25-hydroxyvitamin D, 25OHD)、PTH、血常规、血钙、尿钙、肾功能和身高等指标。基础治疗很重要, 补充钙和维生素 D 要充足。目前判断维生素 D 补充是否充足的主要指标是血清 25OHD 水平。

维生素 D 对于骨骼的发育和维持有重要的作用<sup>[23]</sup>, 骨质疏松症患者, 尤其是髋部骨折患者的维生素 D 缺乏相当普遍。检测 25OHD 是确定个体维生素 D 水平最有价值的指标<sup>[24]</sup>。但要注意 25OHD 水平受检测方法影响, 必要时需要重复测定。有条件的地方可以通过检测 PTH 以评估维生素 D 水平是否合适。

其他临床指标 (疼痛与活动受限): 临床症状及其改善是不能忽略的, 但是应注意疼痛症状不一

定是由骨质疏松引起的。解决疼痛并不能改变骨质疏松的预后。应该在规范完整的骨质疏松疾病管理前提下缓解症状, 从而做出全面判断和确定综合治疗方案。有条件的地方, 还可以利用生活质量评估量表评价生活质量的改善情况。

### 提高治疗依从性的推荐

随访的质量控制很重要, 随访不仅包括药物使用情况, 还应包括生活方式管理、营养管理、运动管理以及防跌倒措施等, 并依据以上结果进行生活质量评价, 从而确定综合疗效。应设置专职的联络人员, 鼓励患者定期随访, 有利于医护人员和患者之间建立有效沟通, 及时了解和指导患者用药过程中遇到的各种问题, 从而改善患者的依从性<sup>[6]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南 (2011 年) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4: 12-17.
- [2] Cosman F1, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [J]. Osteoporos Int. 2014, 25: 2359-2381.
- [3] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. Osteoporos Int, 2013, 24: 23-57.
- [4] Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications [J]. Arch Intern Med, 2005, 165: 2414-2419.
- [5] 杜艳萍, 朱汉民, 李慧林, 等. 绝经后妇女使用抗骨质疏松症药物的依从性及其影响因素分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18: 302-306.
- [6] 张慧茹. 老年骨质疏松病人用药依从性调查分析与护理对策 [J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8: 123-124.
- [7] Briot K, Cortet B, Thomas T, et al. 2012 update of french guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Joint Bone Spine, 2012, 79: 304-313.
- [8] Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis

- [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 721-739.
- [9] Confavreux CB, Paccou J, David C, *et al.* Defining treatment failure in severe osteoporosis [J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77 ( Suppl 2): S128-S132.
- [10] Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Endo Prac*, 2010, 16 ( Suppl 3): 1-37.
- [11] Division of Metabolic and Endocrine Drug Products Food and Drug Administration. Guidelines for preclinical and clinical evaluation of agents used in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis [EB/OL]. [1994-03-28]. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCK-ETS/98fr/04d-0035-gdl0001.pdf>
- [12] Cheng XG, Nicholson PH, Boonen S, *et al.* Prediction of vertebral strength in vitro by spinal bone densitometry and calcaneal ultrasound [J]. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 1721-1728.
- [13] Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 231-236.
- [14] Lewiecki EM, Watts NB. Assessing response to osteoporosis therapy [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19: 1363-1368.
- [15] International Society for Clinical Densitometry. 2013 ISCD Official Positions-Adult [EB/OL]. [2013-08-15]. <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>
- [16] Lewiecki EM. Monitoring pharmacological therapy for osteoporosis [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010, 11: 261-273.
- [17] Brown JP, Albert C, Nassar BA *et al.* Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis [J]. *Clin Biochem*, 2009, 42: 929-942.
- [18] 中华人民共和国卫生部. 骨代谢标志物临床应用指南 [EB/OL]. [2011-12-28]. <http://www.nhfp.gov.cn/zwgkzt/s9492/201112/53784.shtml>.
- [19] Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2027-2035.
- [20] Bauer D, Krege J, Lane N, *et al.* National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23: 2425-2433.
- [21] Brown JP, Albert C, Nassar BA, *et al.* Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club [J]. *Int Clin Pract*, 2009, 63: 19-26.
- [22] Compston J, Bowring C, Cooper A, *et al.* Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013 [J]. *Maturitas*, 2013, 75: 392-396.
- [23] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, *et al.* Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Arch Intern Med*. 2009, 169: 551-561.
- [24] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 1911-1930.

(收稿日期: 2014-07-18)