

文章编号:1004-7220(2019)05-0555-05

# 基于髋部骨骼属性预测骨折风险研究进展

崔洋洋, 宫赫, 关夏莉, 侯艾琦, 樊瑜波

(北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 生物医学工程高精尖创新中心, 生物力学与力生物学教育部重点实验室, 北京 100191)

**摘要:**随着人口寿命不断延长,老年人口所占比例不断增加,老年骨质疏松患者易发生髋部骨折,给家庭和社会带来沉重的经济负担。从股骨近端几何结构、骨密度(bone mineral density, BMD)、骨折风险评估工具(fracture risk assessment tool, FRAX)和基于CT影像的有限元分析(finite element analysis, FEA)等方面阐述髋部骨折风险预测的研究进展,旨在了解骨折风险的影响因素,提高老年人髋部骨折风险预测的准确性,尽量在早期发现易骨折的高危人群,并通过及时干预降低骨折发生概率,同时也为髋部骨折的预防和治疗方法提供理论参考。

**关键词:**骨折风险;股骨结构;骨密度;骨折风险评估工具;有限元分析

**中图分类号:** R 318.01 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2019.05.016

## Advances in Predicting Fracture Risk Based on Hip Bone Properties

CUI Yangyang, GONG He, GUAN Xiali, HOU Aiqi, FAN Yubo

(Key Laboratory of Biomechanics and Mechanical Biology, Ministry of Education, and Center for High Precision Innovation in Biomedical Engineering, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University Beijing 100191, China)

**Abstract:** With the increasing life span of the population and the increasing proportion of the elderly population, the elderly with osteoporosis are prone to hip fractures, which brings heavy economic burdens to the family and society. The progress in predicting hip fractures from the aspects of the proximal femur geometry, bone mineral density (BMD), fracture risk assessment tool (FRAX) and finite element analysis (FEA) based on computed tomography (CT) imaging was reviewed, in order to understand the influencing factors of fracture risk, improve the accuracy of hip fracture risk prediction for the elderly, detect the high fracture risk group at an early stage, and hence to reduce the occurrence of fractures with appropriate preventing measures, and provide theoretical references for the prevention and treatment of hip fractures.

**Key words:** fracture risk; femur geometry; bone mineral density (BMD); fracture risk assessment tool (FRAX); finite element analysis (FEA)

随着人口老龄化日益显著,骨质疏松性骨折已成为继心脏病、高血压和糖尿病后又一威胁人类健康的慢性疾病。国际骨质疏松基金会(National Osteoporosis Foundation)预计,2050年全球骨质疏松

性骨折患者数量将会达到15.5亿人<sup>[1]</sup>。而中国2003年约有2.02亿老人患有骨质疏松症性骨折,2050年预计将达到4亿人<sup>[2]</sup>。据统计,2015年我国约有269万例骨质疏松性骨折,花费约4484亿元,

收稿日期:2018-06-28; 修回日期:2018-08-14

基金项目:国家自然科学基金项目(81471753,11432016)

通信作者:宫赫,教授,博士生导师,E-mail: bmgonghe@buaa.edu.cn

预计到2025年全球每年发病人数将达到300~460万人<sup>[3]</sup>。髌部骨折是骨质疏松性骨折中危害最为严重、所占比例最高的骨折类型,1年内死亡率可达8.4%~36%<sup>[4]</sup>,骨质疏松及其并发的髌部骨折已经成为一种高危害性疾病,对人们(特别是老年人)的身体健康及生活质量产生严重危害,同时也给社会带来巨大的经济负担。因此,髌部骨折风险预测评估对髌部骨折的预防和治疗具有重要意义,本文针对近年来髌部骨折风险预测评估手段进行综述。

## 1 测量骨密度预测髌部骨折风险

骨密度(bone mineral density, BMD)可以反映骨量流失,并能预示骨折风险程度,是目前临床比较常用的评估骨质疏松症的无创方法,又被作为临床预测骨质疏松性骨折风险的“金标准”<sup>[5]</sup>。国际健康卫生组织(World Health Organization, WHO)诊断骨质疏松的标准是BMD值低于正常人平均值的2.5个标准差。BMD每下降1个标准差,约等于10%~12%骨量丢失,骨折风险将增加1.5~3.0倍<sup>[6]</sup>,故可以根据BMD的变化趋势在骨质疏松性骨折发生前判断骨折的风险,从而预防骨折的发生<sup>[7-8]</sup>。例如,有研究采用双能X线测量仪(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)测量6 629名骨质疏松症患者髌部、股骨颈、腰椎等部位BMD,并进行骨质疏松治疗,5年后通过再次测量BMD进行疗效评估;结果表明,BMD是反映治疗效果的重要指标,通过BMD数值上升、下降、平稳等变化,能有效地预测患者骨折风险概率的变化<sup>[8]</sup>。

虽然临床测量BMD是诊断骨质疏松症的主要指标,但依据BMD指标对骨质疏松诊断的正确率只有65%,实际上很多骨折发生在BMD高于骨质疏松症阈值的患者身上,并且某些具体部位的BMD仅对该部位骨折预测具有较高预测率,而不同部位的BMD测定值对其他特定部位的骨折预测率仅为20%~30%<sup>[9-10]</sup>。因此,虽然可通过测量BMD评估髌部骨折风险,但BMD不宜作为单一手段或单一指标用于髌部骨折风险的评估。

## 2 股骨近端几何结构预测髌部骨折风险

近年来,大量研究通过分析股骨近端几何结构与髌部骨折风险之间的相关性发现,近端股骨几何

结构也与髌部骨折密切相关<sup>[11-12]</sup>。研究表明,股骨颈皮质宽度减少1 mm,颈干角增加1个标准差,分别会使骨质疏松性髌部骨折风险增加2.7倍和3.48倍<sup>[13-14]</sup>;进一步的研究也证实了股骨近端几何结构是骨强度(bone strength, BS)的重要影响因素<sup>[15]</sup>,髌关节轴长度、股骨颈角度和颈部宽度等是髌部骨折的危险因素,可以在一定程度上准确预测髌部骨折风险<sup>[16-17]</sup>。因此,股骨近端结构中的股骨颈皮质宽度、颈干角、髌关节轴长度和颈部宽度等几何形态参数的变化均会显著影响髌部骨折风险。研究股骨近端几何结构与骨折风险的相关性仍具有重要的意义。

但Juhász等<sup>[18]</sup>认为,股骨近端结构和髌部骨折危险性没有直接关系<sup>[18]</sup>。对日本200个髌部骨折患者的统计数据表明,髌关节轴长度不可以被视为髌部骨折危险因素<sup>[19]</sup>;而对日本人群股骨近端形态的研究也发现,股骨颈干角的大小与髌部骨折风险没有明显的相关性<sup>[20]</sup>。因此,目前单独采用股骨近端几何结构分析预测髌部骨折风险仍存在很大争议,未获得学术界的一致认可。

## 3 BMD结合股骨近端几何结构预测髌部骨折风险

BMD和股骨近端结构均可单独作为预测髌部骨折风险的主要指标,但预测髌部骨折风险的准确率不高。而近年来研究表明,将BMD与股骨近端几何结构相结合,可以极大地提高骨质疏松性髌部骨折风险的预测能力<sup>[21]</sup>,对骨折的预防有积极意义。

Bousson等<sup>[21]</sup>研究发现,BMD与股骨近端几何参数结合能够提高预测BS的能力,其中股骨近端几何参数可以反映43%股骨BS变化,BMD可以反映72%股骨BS变化,两者结合预测骨折风险的能力高于单独使用BMD预测骨折风险的能力。Crabtree等<sup>[22]</sup>也通过一系列研究证明了预测髌部骨折风险的最佳变量组合是BMD结合股骨颈皮质宽度、颈干角和股骨颈宽度等,特异度是82%,灵敏度是93.0%;结果显示,BMD结合几何参数预测髌部骨折比单纯用BMD预测具有更高的灵敏度和特异度,可见BMD结合股骨近端几何参数更能够提高预测髌部骨折的准确性<sup>[22]</sup>。

## 4 骨折风险评估工具预测髋部骨折风险

不同 DXA 仪所设定的正常参考数据库不尽相同,以及测量结果受到被测部位骨质增生、骨折、骨外组织钙化和位置旋转等影响。国际专家考虑到 DXA 的上述局限性,提出了骨折风险评估工具(fracture risk assessment tool, FRAX)方法。FRAX 是由英国 Kanis 教授等人在 2008 年研发的一种骨折风险评估工具,该工具是根据骨折危险因素和股骨颈 BMD,通过一系列医学原始数据计算建立,用来评价未来 10 年骨质疏松性骨折风险的一个计算机软件<sup>[24]</sup>,并在同年被 WHO 推荐应用于预测骨质疏松骨折风险。目前为止,FRAX 已通过 9 个国家的 26 项研究验证;近年来,有关 FRAX 的应用研究也越来越精细化、深入化,许多学者研究并探讨了 FRAX 在不同疾病患者中的适用性<sup>[25]</sup>。例如,类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的常见并发症是低 BMD,进而引起骨质疏松或骨量减少,早在 2000 年国外就有报道发现 RA 患者中骨质疏松的发生率是正常人的 2 倍<sup>[26]</sup>,RA 患者的骨折风险也会逐年增加,而应用 FRAX 工具可以在 RA 患者中筛选出高危骨折人群并对其进行针对性的检查及治疗<sup>[27]</sup>;使用 FRAX 还可以对患者在未来 10 年内髋部骨质疏松性骨折发生的概率进行预测,因为 FRAX 对于髋部骨质疏松性骨折的风险预测具有较高的敏感性,其对于骨质疏松性骨折预测具有一定指导价值<sup>[28]</sup>。

但是,FRAX 目前尚存在很多局限性。首先,FRAX 仅适用于未经治疗的患者;其次,FRAX 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。在氯屈麟酸二钠(clodronate)和巴多昔芬(bazedoxifene)的干预研究中发现,无论 BMD 结果如何,FRAX 计算出的每位个体未来 10 年处于高骨折风险的患者均对抗骨吸收治疗有较好的反应<sup>[29-30]</sup>。最后,多种骨折危险因素尚未包括在 FRAX 中,如糖皮质激素应用的剂量和疗程、继发性骨质疏松的病因和种类、骨转换标志物、维生素 D 缺乏、糖尿病等<sup>[31]</sup>,这些局限使其应用范围受到限制。

## 5 有限元分析预测髋部骨折风险

BS 是发现与评价骨质疏松及骨折最重要且直

接的参考指标,但该指标只能由破坏性的检测方式获得,临床尚难对骨质疏松患者的骨力学性能做出直接评估<sup>[30]</sup>。因此,如何开展无创性股骨强度测量,以及准确有效地预测 BS 已成为研究者关注的热点问题。

目前,有限元分析(finite element analysis, FEA)估算髋部、脊柱和桡骨远端 BS 已经成为预测骨折风险的重要手段。近年来,也有大量研究采用电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)数据的 FEA 预测髋部骨折风险<sup>[33]</sup>。2015 年,国际 BMD 测量协会(the International Society for Clinical Densitometry, ISCD)提出:FEA 有可能替代 BMD 成为预测骨质疏松性髋部骨折风险的黄金标准<sup>[34]</sup>。基于 CT 有限元分析模型可以纳入 BMD、材料分布和几何形态<sup>[11]</sup>等因素,并能获得股骨干中的加载应力分布<sup>[35]</sup>,因此在评估无创性髋部骨折风险方面具有较大的临床潜力。Rezae 等<sup>[36]</sup>为探讨基于 CT 的 FEA 模型能否比 DXA 测量的 BMD 更好地预测髋部骨折风险,对 100 个尸体样本进行研究,分别采用 DXA 测量 BMD 和基于 CT 的 FEA 模型评估股骨 BS,并将其与力学测试获得的 BS 进行对比;结果发现,基于 CT 的 FEA 模型评估的 BS 与力学测试获得的 BS 更加接近,能够更准确地预测髋部骨折风险,而进一步的研究也得到了相同的结论<sup>[37-38]</sup>。

基于 CT 的 FEA 模型虽可助于骨质疏松症的诊断和治疗,但一些缺陷仍然限制了它们的预测能力。因为在目前的很多研究中,从 CT 图像的 FEA 得到身高、身体质量、股骨头直径、股骨颈直径等特征参数通常采用独立分析<sup>[11]</sup>,或只做统计上分析,没有将所有的特征参数有机地结合起来。事实上,各个参数之间有着密切的联系,需要综合考虑所有参数来得到全局最优解。单一的特征参数并不能在任何情况下都能区分出骨质疏松症和非骨质疏松症。采用特征参数区分骨质疏松症和非骨质疏松症是一个典型的二分类问题,对于这类问题,目前最佳的方法是采用机器学习。机器学习可以利用提供的训练样本得到一个优化的分类器,进而对测试数据给出一个最佳的解。目前也有一些采用机器学习的研究,大多数采用神经网络,也有个别利用遗传算法<sup>[37]</sup>和决策树,并得到了对髋部骨折风险预测高达 92.9% 的准确率<sup>[38]</sup>。因此,将机器学习

方法与FEA结合预测BS,对于提高髌部骨折风险预测的准确性具有重大意义。

## 6 总结

BMD、BS的降低均会使得髌部骨折风险增加,而髌部几何结构是影响髌部强度的重要因素,股骨颈皮质宽度的减小、颈干角以及股骨颈宽度的增大等都会显著降低股骨近端的强度。因此,合理运用预测髌部骨折的方法对预防骨折具有重要的意义,充分利用BMD、股骨近端结构、FRAX以及FEA等预测骨折风险,从而使骨质疏松性髌部骨折的风险和严重后果得到最大程度的降低。本文总结目前临床常用以及研究中所使用的髌部骨折预测手段和方法,并分析各自的相对局限性,指出机器学习方法用于骨折风险预测将成为一个新思路,会极大提高骨折风险预测的准确率。通过文献回顾和总结经验,能够帮助后续学者进行深入研究,同时为髌部骨折的预防和治疗方法提供理论参考。

## 参考文献:

- [ 1 ] KANIS JA, COOPER C, RIZZOLI R, *et al.* Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture; Outcomes of an ESCEO expert consensus meeting [J]. *Osteoporosis Int*, 2017, 28(7): 2023-2034.
- [ 2 ] LIN X, XIONG D, PENG YQ, *et al.* Epidemiology and management of osteoporosis in the People's Republic of China: Current perspectives [J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10(1): 1017-1033.
- [ 3 ] Si L, WINZENBERG TM, JIANG Q, *et al.* Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050 [J]. *Osteoporosis Int*, 2015, 26(7): 1929-1937.
- [ 4 ] WILK R, SKRZYPEK M, KOWALSKA M, *et al.* The 13-year observation of hip fracture in Poland; Worrying trend and prognosis for the future [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2018, 30(1): 61-69.
- [ 5 ] LEE JE, KIMM, KIM LK, *et al.* Comparisons of TBS and lumbar spine BMD in the associations with vertebral fractures according to the T-scores; A cross-sectional observation.[J]. *Bone*, 2017, 105(12): 269-275.
- [ 6 ] MELTON LJ, THAMER M, RAY NF, *et al.* Fractures attributable to osteoporosis: Report from the National Osteoporosis Foundation [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 12(1): 16-23.
- [ 7 ] YI C, WANG M, WEI J, *et al.* Preoperative QCT assessment of femoral head for assessment of femoral head bone loss [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4): 1470-1474.
- [ 8 ] LESLIE WD, MAJUMDAR SR, MORIN SN, *et al.* Change in bone mineral density is an indicator of treatment-related antifracture effect in routine clinical practice: A registry-based cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 165(7): 465-471.
- [ 9 ] STOJANOVIC OI, VUCELJIC M, LAZOVIC M, *et al.* Bone mineral density at different sites and vertebral fractures in Serbian postmenopausal women [J]. *Climacteric*, 2017, 20(1): 37-43.
- [ 10 ] EDMONDSON CP, SCHWARTZ EN. Non-BMD DXA measurements of the hip [J]. *Bone*, 2017, 104(11): 73-83.
- [ 11 ] GONG H, ZHANG M, FAN Y, *et al.* Relationships between femoral strength evaluated by nonlinear finite element analysis and BMD, material distribution and geometric morphology [J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(7): 1575-1585.
- [ 12 ] IOLASCON G, MORETTI A, CANNAVIELLO G, *et al.* Proximal femur geometry assessed by hip structural analysis in hip fracture in women [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2015, 27(1): 17-21.
- [ 13 ] VASEENON T, LUEVITONVECHKIJ S, NAMWONGPHROM S, *et al.* Proximal femoral bone geometry in osteoporotic hip fractures in Thailand [J]. *J Med Assoc Thai*, 2015, 98(1): 77-81.
- [ 14 ] JIN YL, MIAO Q, LIU T, *et al.* Effect of the proximal femur geometry on the risk of fracture in female patients with osteoporotic hip fracture [J]. *J Traumatic Surg*, 2018, 20(3): 194-197.
- [ 15 ] JOHANNESDOTTIR F, THRALL E, MULLER J, *et al.* Comparison of non-invasive assessments of strength of the proximal femur [J]. *Bone*, 2017, 105(1): 93-102.
- [ 16 ] FAJAR JK, TAUFAN T, AZHARUDDIN A. Hip geometry and femoral neck fractures: A meta-analysis [J]. *J Orthop Transl*, 2018, 13(1): 1-6.
- [ 17 ] HAN J, HAHN MH. Proximal femoral geometry as fracture risk factor in female patients with osteoporotic hip fracture [J]. *J Bone Metab*, 2016, 23(3): 175-182.
- [ 18 ] JUHÁSZ K, BONCZ I, KANIZSAI P, *et al.* Analysis of mortality and its predictors in patients with contralateral hip fracture after femoral neck fracture [J]. *Orvosi Hetilap*, 2017, 158(20): 783-790.
- [ 19 ] YAMAUCHI K, NAOFUMI M, SUMIDA H, *et al.* Comparison of morphological features in the femur between femoral neck fractures and femoral intertrochanteric fractures [J]. *Surg Radiol Anat*, 2016, 38(7): 1-6.
- [ 20 ] NAKANISHI Y, HIRANAKA T, SHIRAHAMA M, *et al.* Ideal screw positions for multiple screw fixation in femoral

- neck fractures: Study of proximal femur morphology in a Japanese population [J]. *J Orthop Sci*, 2018, 23(3): 521-524.
- [21] ROY S, KUNDU R, MEDDA S, *et al.* Evaluation of proximal femoral geometry in plain anterior-posterior radiograph in eastern-Indian population [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(9): 1-3.
- [22] BOUSSON V. Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: relationships linking geometric and densitometric variables to bone strength. Role for compact bone [J]. *Osteoporosis Int*, 2006, 17(6): 855-864.
- [23] CRABTREE NJ, KROGER H, MARTIN A, *et al.* Improving risk assessment: Hip geometry, bone mineral distribution and bone strength in hip fracture cases and controls. The EPOS Study [J]. *Osteoporosis Int*, 2002, 13(1): 48-54.
- [24] TAN F, WU LB, LIU G, *et al.* Application of FRAX tools to evaluate osteoporotic fracture risk in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Hainan Med*, 2018, 29(4): 485-487.
- [25] DAGAN N, COHENSTAVI C, LEVENTERROBERTS M, *et al.* External validation and comparison of three prediction tools for risk of osteoporotic fractures using data from population based electronic health records: Retrospective cohort study [J]. *Brit Med J*, 2017, 356(11): 1-15.
- [26] DU LC, GUO C, RU ZC. Relationship between type 2 diabetes and osteoporosis [J]. *China Med Pharm*, 2017, 7(12): 192-195.
- [27] LU YH, ZHANG YF, ZHANG ZG, *et al.* Bone mineral density analysis of incipient type 2 diabetes [J]. *J Jilin Med*, 2015, 36(17): 3753-3785.
- [28] VAISHYA R, VIJAY V, AGARWAL A K, *et al.* Assessment of osteoporotic fracture risk in urban Indian population using quantitative ultrasonography & FRAX tool [J]. *J Indian Med Res*, 2017, 146(S): S51-S56.
- [29] HOLLOWAY KL, MOHEBBI M, BETSON AG, *et al.* Prediction of major osteoporotic and hip fractures in Australian men using FRAX scores adjusted with trabecular bone score [J]. *Osteoporosis Int*, 2018, 29(1): 101-108.
- [30] ADAMS AL, FISCHER H, KOPPERDAHL DL, *et al.* Osteoporosis and hip fracture risk from routine computed tomography scans: The fracture, osteoporosis, and CT utilization study (FOCUS) [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(7): 1-11.
- [31] WALLACE B, SAAG KG, CURTIS JR, *et al.* Just the FRAX: Management of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(3): 748-750.
- [32] JIMENEPALOMAR I, SHIPOV A, SHAHAR R, *et al.* Mechanical behavior of osteoporotic bone at sub-lamellar length scales [J]. *Front Mater*, 2015, 2(9): 1-7.
- [33] STERNHEIM A, GILADI O, GORTZAK Y, *et al.* Pathological fracture risk assessment' in patients with femoral metastases using CT-based finite element methods. A retrospective clinical study [J]. *Bone*, 2018, 110(5): 215-220.
- [34] ZYSSET P, QIN L, LANG T, *et al.* Clinical use of quantitative computed tomography-based finite element analysis of the hip and spine in the management of osteoporosis in adults: The 2015 ISCD official positions.Part II [J]. *J Clin Densitom*, 2015, 18(3): 359-392.
- [35] OH Y, FUJITA K, WAKABAYASHI Y, *et al.* Location of atypical femoral fracture can be determined by tensile stress distribution influenced by femoral bowing and neck-shaft angle: A CT-based nonlinear finite element analysis model for the assessment of femoral shaft loading stress [J]. *INJURY*, 2017, 48(12): 2736-2743.
- [36] REZAEI A, GIAMBINI H, ROSSMAN T, *et al.* Are DXA/aBMD and QCT/FEA stiffness and strength estimates sensitive to sex and age? [J]. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45(12): 1-10.
- [37] VICECONTI M, QASIM M, BHATTACHARYA P, *et al.* Are CT-based finite element model predictions of femoral bone strengthening clinically useful? [J]. *Curr Osteoporosis Rep*, 2018, 16(3): 216-223.
- [38] TORNER F, SEGUR J M, ULLOT R, *et al.* Non-invasive expandable prosthesis in musculoskeletal oncology paediatric patients for the distal and proximal femur. First results [J]. *Orthopaedics Int*, 2016, 40(8): 1683-1688.
- [39] JENNANE R, ALMHADIE-IMAJABBER A, Hambli R, *et al.* Genetic algorithm and image processing for osteoporosis diagnosis [C]//Proceedings of International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology. Buenos Aires; IEEE, 2010: 5597.
- [40] GAO Z, HONG W, XU Y, *et al.* Osteoporosis diagnosis based on the multifractal spectrum features of micro-CT images and C4.5 decision tree [C]// Proceedings of First International Conference on Pervasive Computing Signal Processing and Applications. Harbin: IEEE, 2010: 1043-1047.