

椎体CT值对原发性骨质疏松症 唑来膦酸钠疗效的评价价值

雷礼辉¹ 李峰³ 罗光平¹ 刘洪¹ 杨骐彰² 吴涛¹ 翁睿¹

【摘要】目的 探讨椎体CT值变化对原发性骨质疏松症(OP)唑来膦酸钠疗效的评价价值。**方法** 选取2018年5月至2021年4月医院收治的152例原发性OP患者为研究对象,所有患者均采用唑来膦酸钠治疗,统计治疗后12个月疗效。收集患者临床资料,采用Logistic回归分析影响原发性OP患者唑来膦酸钠治疗疗效的因素,用受试者工作特征(ROC)曲线分析影响因素对原发性OP唑来膦酸钠疗效的评价价值。**结果** 152例原发性OP患者脱落2例,剩余150例患者中59例患者疗效满意,91例患者疗效不佳。将单因素分析有统计学意义的LDLC水平、25-羟维生素D、腰椎体骨松质L₁ ΔCT值为自变量进行Logistic回归分析,结果显示腰椎体骨松质L₁ ΔCT值($OR=4.084, 95\% CI: 1.680, 9.925$)、25-羟维生素D($OR=3.640, 95\% CI: 1.498, 8.847$)是影响原发性OP唑来膦酸钠疗效的独立因素($P<0.05$)。ROC曲线显示腰椎体骨松质L₁ ΔCT值评价原发性OP唑来膦酸钠疗效的AUC高于25-羟维生素D($P<0.05$)。**结论** 原发性OP患者存在唑来膦酸钠治疗疗效不佳风险,椎体CT值变化、25-羟维生素D水平与原发性OP唑来膦酸钠疗效有关,且二者评价原发性OP唑来膦酸钠疗效效能良好。

【关键词】 原发性骨质疏松症; 椎体CT值; 唑来膦酸钠疗效; 评价价值

Predictive value of changes in CT value of vertebral body for the efficacy of zoledronate sodium in primary osteoporosis Lei Lihui¹, Li Feng³, Luo Guangping¹, Liu Hong¹, Yang Qizhang², Wu Tao¹, Weng Rui¹.

¹Department of Spine Surgery, Huaihua First People's Hospital, Huaihua 418000, China; ²Department of Imaging, Hunan Medical College, Huaihua 418000, China; ³Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Hunan Medical College, Huaihua 418000, China

Corresponding author: Li Feng, Email: lfnagna@163.com

【Abstract】Objective To explore the predictive value of CT value changes of vertebral body for the efficacy of zoledronate sodium in primary osteoporosis (OP). **Methods** 152 patients with primary OP who were admitted to the hospital from May 2018 to April 2021 were selected as the research objects. All patients were treated with zoledronic acid, and the curative effect was calculated 12 months after treatment. Patient clinical data were collected. Logistic regression was used to analyze the factors that affect the efficacy of zoledronate in patients with primary OP. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the evaluation value of influencing factors on the efficacy of zoledronate in primary OP. **Results** 2 patients dropped out. Among the remaining 150 patients, 59 patients had satisfactory curative effects, and 91 patients had poor curative effects of the 152 patients with primary OP. Logistic multivariate regression analysis showed that lumbar vertebral body cancellous bone L₁ ΔCT value ($OR=4.084, 95\% CI: 1.680, 9.925$), 25-hydroxyvitamin D ($OR=3.640, 95\% CI: 1.498, 8.847$) were the influencing factors Independent factors for the efficacy of zoledronate sodium in patients with OP. The ROC curve showed that the AUC of lumbar vertebral cancellous bone L₁ ΔCT value in evaluating the efficacy of primary OP zoledronate was higher than that of 25-hydroxyvitamin D. **Conclusions** Patients with primary OP are at risk of poor efficacy of zoledronate treatment. The changes of vertebral CT value and 25-hydroxyvitamin D level are related to the efficacy of zoledronate in primary OP. OP zoledronate has good efficacy.

【Key words】 Primary osteoporosis; CT value of vertebral body; Efficacy of zoledronate sodium; Predictive value

原发性骨质疏松症(osteoporosis, OP)是临床常见的增龄骨骼疾病,50岁以上女性OP患病率在20%左右,男性在14%左右,60岁以上老年人群患病率尤为突出^[1-3]。临床针对原发性OP主要采取药物治疗,唑来膦酸钠是临床常用药物之一,但仍有部分OP患者出现唑来膦酸钠疗效不佳情况^[4]。早期有效评价原发性OP患者唑来膦酸钠治疗疗效,便于临床及时更换药物,避免延误治疗时间是临床上迫切需要解决的问题。目前临床缺乏早期有效评价原发性OP患者唑来膦酸钠治疗疗效的指标,积极寻找安全、高效评价指标十分重要。

近期研究显示^[5-6],OP患者腰椎体CT值与骨密度关系密切。目前临床常用骨密度作为原发性OP患者治疗疗效重要评价指标之一,基于前人研究,我们推测腰椎体CT值与原发性OP患者唑来膦酸钠治疗疗效同样有关,短期腰椎体CT值变化可以有效评价原发性OP患者唑来膦酸钠的治疗疗效。但目前国内尚未见椎体CT值与原发性OP患者唑来膦酸钠疗效的关系及关系验证的相关报道,也未见原发性骨OP患者短期椎体CT值变化量对唑来膦酸钠治疗疗效评价的相关报道,既往多侧重报道唑来膦酸钠等药物治疗原发性OP的疗效^[7-8]。鉴于此,本研究将原发性OP患者纳入研究,通过前瞻性研究探讨椎体CT值变化对原发性OP患者唑来膦酸钠疗效的评价价值(即短期疗效评价治疗后12个月疗效价值),以便为临床提供参考,详情如下。

资料与方法

一、一般资料

选取2018年5月至2021年4月医院收治的152例原发性OP患者为研究对象,其中男72例(47.37%),女80例(52.63%),年龄50~80岁,平均(62.15±7.96)岁,平均体质指数为(23.67±2.90)kg/m²,吸烟史48例,饮酒史31例。所有患者均符合以下纳入及排除标准。本研究已经医院伦理委员会审批通过(2015JJ4037)。

纳入标准:①符合《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》^[9]中关于原发性OP诊断标准者;②年龄≥50岁者;③首次使用唑来膦酸钠治疗且能动态追踪临床疗效者;④自愿签署研究知情同意书。

排除标准:①合并胸腰椎骨折、心肝肾等重要脏

器功能障碍、恶性肿瘤等疾病者;②继发性OP、特发性OP;③伴有免疫缺陷、严重心血管疾病及传染性疾病者;④合并其他骨代谢疾病者;⑤伴有精神性疾病或认知功能障碍者;⑥依从性差者;⑦自然失访者。

二、治疗方案

所有患者常规补钙,并静脉滴注唑来膦酸钠(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20041953),5 mg/次,滴注15 min以上,静脉滴注前后分别给予0.9%氯化钠溶液(湖南金健药业有限责任公司,湖南金健药业有限责任公司)500 mL水化,每年给药1次。

三、收集资料

收集所有患者基本资料及治疗前生化指标,包括性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC),血清骨碱性磷酸酶、血钙、血磷、25-羟维生素D、腰椎体L₁CT值等。

四、腰椎体L₁CT值测定方法

所有患者治疗前、治疗后6个月分别进行飞利浦Brilliance 64层螺旋CT扫描,CT扫描层厚为3 mm,间距为1.5 mm,管电压为120 kVp,管电流为150 mA,选取腰椎1~4椎体中间层绘制最大的感兴趣区域(ROI),避开椎体静脉丛、骨皮质、骨质增生、伪影等。分别测量腰椎L₁骨皮质、骨松质CT值(取平均值)。所有参数均由两位具有3年以上CT诊断经验的医师进行双盲法测量,意见不同时协商解决。腰椎体骨皮质或骨松质L₁ΔCT值=治疗后6个月的腰椎体骨皮质或骨松质L₁CT值减去治疗前腰椎体骨皮质或骨松质L₁CT值的绝对值,详见图1、图2。

五、临床疗效判定方法^[10]

所有患者治疗后随访12个月,将治疗后12个月腰椎L₁骨密度比治疗前升高2%以上,腰膝酸软、下肢麻木、全身骨痛或腰脊疼痛等症状消失记为疗效满意,纳入疗效满意组,否则记为疗效不佳组。

六、统计学处理

采用SPSS18.0(美国IBM公司)行数据分析,采用Kolmogorov-Smirnov检验是否符合正态分布,符合正态分布的资以 $\bar{x} \pm s$ 表示,TC、TG、HDLC、LDLC、骨碱性磷酸酶、血钙、血磷、25-羟维生素D和腰椎体L₁ΔCT值的比较采用 t 检验。性别、年龄、体质指数、吸烟史和饮酒史的比较以“例/%”表示计

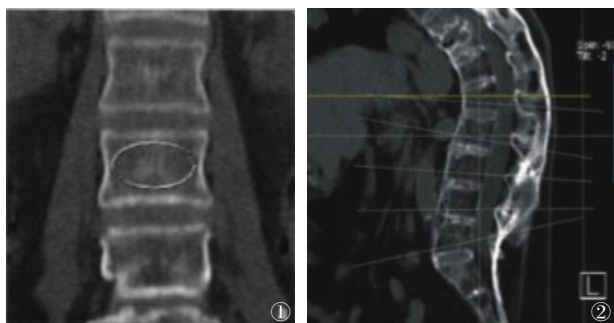


图1 椎体CT图像 图2 椎体CT值测量

数资料,并 χ^2 检验。将单因素分析结果有统计学差异的因素纳入Logistic多因素回归模型。以受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评价评价价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、疗效不佳者及疗效满意者临床资料比较

治疗后随访12个月,152例原发性OP患者脱落2例,剩余150例患者中59例(39.33%,59例/150例)

患者疗效满意,91例(60.67%,91/150)患者疗效不佳。疗效不佳者LDLC水平高于疗效满意者,25-羟维生素D水平低于疗效满意者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。疗效不佳者腰椎体骨松质 $L_1 \Delta CT$ 值低于疗效满意者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

二、影响原发性OP唑来膦酸钠疗效的Logistic多因素分析

以原发性OP唑来膦酸钠疗效为因变量(疗效满意=0,疗效不佳=1),LDLC水平、25-羟维生素D、腰椎体骨松质 $L_1 \Delta CT$ 值为自变量进行Logistic回归分析,结果显示腰椎体骨松质 $L_1 \Delta CT$ 值、25-羟维生素D是影响原发性OP唑来膦酸钠疗效的独立因素($P<0.05$),见表2。

三、腰椎体骨松质 $L_1 \Delta CT$ 值和25-羟维生素D评价原发性OP唑来膦酸钠疗效的价值分析

ROC曲线结果显示,腰椎体骨松质 $L_1 \Delta CT$ 值评价原发性OP唑来膦酸钠疗效的AUC高于25-羟维生素D($P<0.05$),见图3和表3。

表1 疗效不佳者及疗效满意者临床资料比较[例(%)]

因素	疗效不佳者(n=91)	疗效满意者(n=59)	t/χ^2 值	P值
性别			1.059	0.304
男性	40(43.96)	31(52.54)		
女性	51(56.04)	28(47.46)		
年龄(岁)			0.186	0.666
≥ 60	34(37.36)	20(33.90)		
< 60	57(62.64)	39(66.10)		
体质量指数(kg/m ²)			0.040	0.841
< 25	76(83.52)	50(84.75)		
≥ 25	15(16.48)	9(15.25)		
吸烟史	30(32.97)	18(30.51)	0.099	0.753
饮酒史	20(21.98)	11(18.64)	0.243	0.622
TC(mmol/L)	4.70 \pm 0.81	4.51 \pm 0.62	1.533	0.127
TG(mmol/L)	2.26 \pm 0.37	2.31 \pm 0.33	0.843	0.401
HDLC(mmol/L)	1.43 \pm 0.22	1.46 \pm 0.21	0.830	0.408
LDLC(mmol/L)	2.35 \pm 0.39	1.99 \pm 0.35	5.746	< 0.001
骨碱性磷酸酶(U/L)	82.35 \pm 12.30	81.21 \pm 11.65	0.566	0.572
血钙(mmol/L)	2.19 \pm 0.28	2.21 \pm 0.32	0.404	0.687
血磷(mmol/L)	1.27 \pm 0.21	1.29 \pm 0.23	0.549	0.584
25-羟维生素D(ug/l)	19.32 \pm 3.24	21.97 \pm 3.56	4.706	< 0.001
腰椎体 $L_1 \Delta CT$ 值(HU)				
骨皮质	1.06 \pm 0.17	1.11 \pm 0.19	1.680	0.095
骨松质	3.04 \pm 0.42	5.09 \pm 0.71	22.214	< 0.001

表2 影响原发性OP唑来膦酸钠疗效的Logistic多因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
腰椎体骨松质 L_1 Δ CT值	1.407	0.235	35.847	<0.05	4.084	1.680, 9.925
25-羟维生素D	1.292	0.304	18.063	<0.05	3.640	1.498, 8.847

表3 腰椎体骨松质 L_1 Δ CT值和25-羟维生素D评价疗效的效能分析

指标	截断值	AUC	95% CI	灵敏度	特异度
腰椎体骨松质 L_1 Δ CT值	4.08 HU	0.754	0.656, 0.852	74.19%	70.00%
25-羟维生素D	20.86 ug/l	0.703	0.565, 0.813	78.90%	62.19%

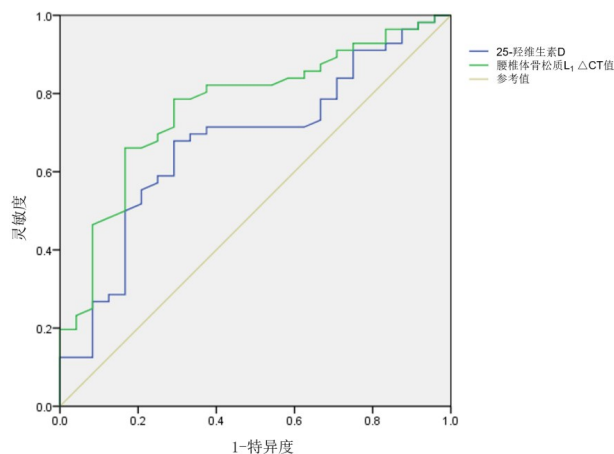


图3 腰椎体骨松质 L_1 Δ CT值和25-羟维生素D评价原发性OP唑来膦酸钠疗效的ROC曲线

讨 论

一、评价唑来膦酸钠疗效的必要性

原发性OP是主要影响老年、绝经后妇女的骨骼疾病之一,目前已有多种药物应用于临床治疗原发性OP。双膦酸盐药物是临床应用较为广泛的药物,其中唑来膦酸钠具有促进骨愈合、增强骨矿物质密度、减少骨吸收、预防病理性骨折、抑制骨转换和调节骨重塑重要作用^[11-13]。唑来膦酸钠属于双膦酸盐家族一员,是治疗原发性OP常用药物之一,每年仅使用1次,其疗效需在用药1年后方可获取,部分OP患者存在唑来膦酸钠疗效不佳情况^[14-15]。笔者认为依据原发性OP患者唑来膦酸钠治疗早期疗效评价1年后唑来膦酸钠治疗疗效十分重要,有助于临床及时更换药物,避免延误治疗时机。但目前临床缺乏早期有效评价原发性OP患者唑来膦酸钠治疗疗效的指标。

二、腰椎体骨松质 L_1 Δ CT值对唑来膦酸钠疗效评价的价值

近期研究显示^[5-6]OP患者腰椎体CT值与骨密度

有关。我们推测短期腰椎体CT值变化可以有效评价原发性OP患者唑来膦酸钠的治疗疗效,但目前国内尚未见相关报道,故本研究特通过前瞻性研究探讨上述问题,以便为临床提供参考。

本研究显示,150例患者中59例(39.33%, 59例/150例)患者疗效满意,91例(60.67%, 91/150)患者疗效不佳,提示原发性OP患者存在唑来膦酸钠治疗疗效不佳风险,临床需高度重视原发性OP患者治疗疗效,及时调整药物,侧面提示开展本研究意义重大。Logistic多因素回归分析显示腰椎体骨松质 L_1 Δ CT值、25-羟维生素D是影响原发性OP唑来膦酸钠疗效的独立因素,说明椎体CT值、25-羟维生素D变化与原发性OP唑来膦酸钠疗效有关。腰椎体CT是可动态检查三维空间结构骨密度变化的技术,CT值表示组织密度高低程度,周围组织对CT值影响较小,可直观观察腰椎体皮质骨、松质骨CT值变化情况^[16]。腰椎体以松质骨为主,骨皮质相对较薄,骨松质多且集中,松质骨代谢转化率在20%~25%^[17],是骨皮质的8倍^[18],松质骨代谢、骨丢失反应或年龄相关骨丢失率较为敏感,相较于骨皮质,患者骨密度变化情况可早期呈现,更早反映原发性OP组织学状态、唑来膦酸钠治疗效果,为腰椎体CT评价原发性OP唑来膦酸钠治疗效果提供了解剖学基础。骨基质的主要成分是羟基磷灰石,磷与钙会直接参与骨形成,当机体血清中的磷、钙水平发生变化时,会影响骨形成与骨吸收的平衡性,进而引发骨质疏松^[19]。原发性OP患者骨量丢失,黄骨髓、脂肪成分增加,一系列病理变化致使骨密度减低,椎体松质骨CT值降低,唑来膦酸钠通过增强骨矿物质密度、减少骨吸收、调节骨重塑等途径提高骨密度,治疗后椎体松质骨CT值增高。

三、腰椎体骨松质 L_1 Δ CT值评价唑来膦酸钠疗效的价值优于25-羟维生素D

25-羟维生素D是维生素D在机体内的主要存

在形式,参与肠道对钙的吸收过程,以便有足量钙用于骨矿化,在维持骨骼健康方面也起着至关重要的作用^[20]。25羟维生素D通过作用于成骨细胞或直接作用于破骨细胞前体来刺激破骨细胞生成、发育分化,可能增加成骨细胞活性、降低破骨细胞活性,促进骨形成及骨矿化过程。低水平25羟维生素D的原发性OP患者可能存在骨量丢失情况。腰椎体骨松质 L_1 Δ CT值小、25-羟维生素D变低,提示唑来膦酸钠改善原发性OP患者治疗疗效不佳。ROC曲线结果显示,腰椎体骨松质 L_1 Δ CT值评价原发性OP唑来膦酸钠疗效的AUC高于25-羟维生素D,提示椎体CT值变化评价原发性OP唑来膦酸钠疗效能良好。

四、结论

综上,原发性OP患者存在唑来膦酸钠治疗疗效不佳风险,椎体CT值变化、25-羟维生素D水平与原发性OP唑来膦酸钠疗效有关,二者评价原发性OP唑来膦酸钠疗效效能良好。本研究存在以下局限性:疗效不佳者与疗效满意者腰椎体骨松质 L_1 Δ CT值的差异仅约为2HU,虽存在统计学差异,但数值受扫描机器及扫描条件的影响,因此推广价值可能受限。另外,本研究样本量过小、随访时间短,后续可开展多中心、大样本量研究,并延长随访时间进一步验证本研究结论。

参 考 文 献

- 1 Bouvard B, Annweiler C, Legrand E. Osteoporosis in older adults [J]. Joint Bone Spine, 2021, 88(3): 105135.
- 2 Sleeman A, Clements JN. Abaloparatide: a new pharmacological option for osteoporosis [J]. Am J Health Syst Pharm, 2019, 76(3): 130-135.
- 3 Reid IR. A broader strategy for osteoporosis interventions [J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(6): 333-339.
- 4 Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. Osteoporos Int, 2008, 19(4): 399-428.
- 5 Da Z, Li WS, Chao D, et al. The use of CT Hounsfield unit values to identify the undiagnosed spinal osteoporosis in patients with lumbar degenerative diseases [J]. European Spine Journal, 2019, 28(8): 1758-1766.
- 6 Wang P, She W, Mao Z, et al. Use of routine computed tomography scans for detecting osteoporosis in thoracolumbar vertebral bodies [J]. Skeletal Radiol, 2021, 50(2): 371-379.
- 7 Mochizuki T, Yano K, Ikari K, et al. Safety and efficacy of zoledronic acid treatment with and without acetaminophen and eldecalcitol for osteoporosis [J]. Intern Med, 2021, 60(16): 2585-2591.
- 8 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疗指南(2017) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 1674-2591.
- 9 Graffy PM, Lee SJ, Ziemlewicz TJ, et al. Prevalence of vertebral compression fractures on routine CT scans according to L1 trabecular attenuation: determining relevant thresholds for opportunistic osteoporosis screening [J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 209(3): 491-496.
- 10 Anthamatten A, Parish A. Clinical update on osteoporosis [J]. J Midwifery Womens Health, 2019, 64(3): 265-275.
- 11 Anam AK, Insogna K. Update on Osteoporosis Screening and Management [J]. Med Clin North Am, 2021, 105(6): 1117-1134.
- 12 Arceo-Mendoza RM, Camacho PM. Postmenopausal Osteoporosis: Latest Guidelines [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2021, 50(2): 167-178.
- 13 Slaton RM, Boyd K, Iranikhah M. Romosozumab and sequential therapy in postmenopausal osteoporosis [J]. Sr Care Pharm, 2020, 35(7): 297-308.
- 14 Fink HA, Macdonald R, Forte ML, et al. Long-term drug therapy and drug discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review [J]. Ann Intern Med, 2019, 171(1): 37-50.
- 15 Irie TY, Irie T, Espinoza OA, et al. Three-dimensional distribution of CT attenuation in the lumbar spine pedicle wall [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1709.
- 16 Trémollières F. Assessment and hormonal management of osteoporosis [J]. Climacteric, 2019, 22(2): 122-126.
- 17 He J, Xu S, Zhang B, et al. Gut microbiota and metabolite alterations associated with reduced bone mineral density or bone metabolic indexes in postmenopausal osteoporosis [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(9): 8583-8604.
- 18 Xue F, Zhao Z, Gu Y, et al. 7,8-Dihydroxyflavone modulates bone formation and resorption and ameliorates ovariectomy-induced osteoporosis [J]. Elife, 2021, 10: e64872.
- 19 Al-Daghri NM, Yakout S, Ghaleb A, et al. Iron and 25-hydroxyvitamin D in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Am J Transl Res, 2022, 14(3): 1387-1405.

(收稿日期:2022-03-15)

(本文编辑:吕红芝)

雷礼辉, 李峰, 罗光平, 等. 椎体CT值对原发性骨质疏松症唑来膦酸钠疗效的评价价值 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2022, 8(5): 285-289.