

## · 综述 ·

## FRAX 对骨质疏松性骨折防治的利与弊

曾雅琳 李鑫 胡世弟 戴如春

**【摘要】** 骨折危险因子评估(FRAX)是世界卫生组织最新推出的预测骨折危险的评估工具。根据 FRAX, 低骨量和 10 年内髌骨骨折  $\geq 3\%$  或骨质疏松引起的主要骨折  $\geq 20\%$  的患者, 应及时进行药物干预。其作为一种在全球大量荟萃分析基础上建立的网络评估工具, 易于获取, 并能简便有效的帮助临床医生判断出需要药物治疗的患者。然而, FRAX 也受某些因素的限制, 如没有考虑跌倒等骨折独立危险因子、没有重视剂量-效应关系、不能对已经接受治疗的患者进行评估、不能监测治疗效果等。目前 FRAX 不能代替已有的临床危险评估方法, 还需进一步完善。

**【关键词】** FRAX; 骨质疏松性骨折; 骨密度

**The benefits and limitations of FRAX in prevention of osteoporotic fracture** Zeng Yalin\*, Li Xin, Hu Shidi, Dai Ruchun. \*Institute of Metabolism and Endocrinology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: Dai Ruchun, Email: dairuchun@qq.com

**【Abstract】** Fracture risk factor assessment (FRAX) is the latest assessment tool for fracture risk which is recommended by World Health Organization. According to it, patients with low bone density and hip fracture of  $\geq 3\%$  or a  $\geq 20\%$  ten-year risk of a major osteoporosis-related fracture should be treated with drug timely. FRAX is an assessment model which is based on a series of meta-analysis around the world, as a network tool, it is easy to obtain and can help physicians to identify the patient who need a treatment effectively. However, FRAX is also limited by some factors, it does not take into account some independent risk factors for fracture such as falls and it does not pay attention to dosage-effect relationships as well. FRAX may only be used in untreated patients and it can not monitor the effect of treatment and so on. At present, FRAX can not take place of the existing clinical assessment methods, it still need to be perfected further.

**【Key words】** FRAX; Osteoporotic fracture; Bone density

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 67-70)

骨质疏松是最常见的骨代谢性疾病, 40% 以上的绝经后妇女会受其影响。其又是一个“静悄悄”的疾病, 因为骨质流失时没有任何体征和症状, 约 2/3 的椎体骨折没有任何症状。多项研究表明骨密度与骨折风险密切相关, 但其预测骨折危险的敏感性并不高。2008 年 2 月, 世界卫生组织推出骨折危险评估工具(FRAX), 旨在增强医生对骨质疏松的防治意识, 并对高危人群给予及时的防治, 同时也强调避免对低危人群的过度治疗。本文将 FRAX 在骨质疏松性骨折方面应用的利弊作一综述。

## 1 FRAX 简介

FRAX 由 John Kanis 教授指导创建和验证<sup>[1]</sup>。FRAX 是根据骨折危险因子情况结合或不结合股骨颈骨密度, 通过一系列大样本循证医学原始数据计算, 建立的评价骨折危险的一个计算机软件, 目前可在互联网上直接访问网址 (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) 进行骨折危险评价。这些骨折危险因子包括: 年龄、性别、种族、身高、体重、体重指数、既往脆性骨折史、父母髌部骨折史、使用口服肾上腺皮质激素(目前正口服肾上腺皮质激素, 或曾经口服过肾上腺皮质激素超过 3 个月, 且每日泼尼松龙剂量为 5mg 或以上, 或同等剂量其他肾上腺皮质激素)、类风湿性关节炎、继发性骨质疏松(1 型糖尿病、成年成骨不全症、未治疗的长期甲状腺功能亢进症、性腺功能减退或过早绝经、慢性营养不良或吸收不良以及慢性肝病)、现阶段吸烟和大量饮酒(每日摄取酒精量达 3 个单位或以上, 相当于一杯标准啤酒 285 ml、烈

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.01.019

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81070695, 81270960); 教育部“新世纪优秀人才支持计划”(NCET-11-0507)

作者单位: 410011 长沙, 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所(曾雅琳, 胡世弟, 戴如春); 411100 湘潭市第二人民医院内分泌科(李鑫)

通信作者: 戴如春, Email: dairuchun@qq.com

酒 30 ml、一中杯葡萄酒 120 ml 或开胃酒 60 ml)。输入资料后其自动计算出测评者在未来 10 年内髋骨骨折的概率和骨质疏松引起的主要骨折(临床性脊椎、前臂、髌骨或肩部骨折)概率。FRAX 同骨密度测量结合使用将提高对骨质疏松性骨折危险的预测,使临床医生更好地把握哪些患者需要进行药物干预治疗而哪些不需要。目前已有 51 个国家有相应的 FRAX 模型。其应用范围之广,使用之简易,能使全球更多的测评者粗略评估其骨折危险,更好地认识骨折危险因子,从而尽可能避免骨折危险因子而减少骨折的发生。

## 2 FRAX 的应用及优势

**2.1 FRAX 的临床应用** FRAX 的适应人群:(1)年龄 40~90 岁,40 岁以下或 90 岁以上的个体可分别按 40 岁或 90 岁计算。(2)骨密度(部位:脊柱、股骨颈、髌部)T 值介于 -2.5 标准差(SD)~-1.0 SD 的患者,通过评估提醒预防和治疗。对于有脊柱和髌部骨折病史、已经进行药物治疗的骨质疏松患者、T 值 $\leq$ -2.5 SD(尤其是脊柱骨密度偏低而不是髌部)、T 值 $>$ -1.0 SD 的患者则不推荐使用<sup>[2,3]</sup>。FRAX 可以计算出未来 10 年内骨折发生概率,那么如何根据 FRAX 结果决定临床治疗阈值?根据美国国家骨质疏松基金会 2008 年推荐,建议以下患者接受药物治疗:(1)有髌部或椎体骨折史的所有绝经后妇女及年龄 $\geq$ 50 岁的男性。(2)股骨颈或椎体骨密度 T 值 $\leq$ -2.5 SD(包括继发性因素)的患者。(3)股骨颈或椎体骨密度 T 值 -2.5 SD~-1.0 SD 的患者,用 FRAX 评估是否未来 10 年的髌部骨折率 $\geq$ 3%,或者主要骨质疏松相关性骨折 $\geq$ 20%<sup>[4]</sup>。Zhang 等<sup>[5]</sup>通过对 778 名中国南方城市绝经后妇女进行的横断面研究建立假说,认为此人群中 10 年内主要骨质疏松相关性骨折 $\geq$ 4.0%或髌部骨折 $\geq$ 1.3%者建议接受治疗,然而仍应综合考虑其健康状况及经济能力予以合理的药物治疗。总之,目前我国尚缺乏系统的药物经济学研究,所以暂无统一的依据 FRAX 计算结果而定的治疗阈值。同时值得注意的是 FRAX 计算 10 年内骨折发生概率仅是治疗决策的一个指南,不同个体的治疗方案不同。

**2.2 FRAX 的优势** FRAX 是当今国际上评估骨质疏松性骨折危险方面的主要成就。它是目前唯一一个以大量人群队列研究数据为基础,结合或不结合骨密度测量的评估模型,可在世界范围内广泛使用,目前共有 28 种语言。FRAX 可计算出每位患者未来 10 年内发生骨折的可能性,临床医生可据此作出最

适合该患者的预防和治疗方案,是临床决策的重要进步。该评估系统利用原始数据加权得出临床骨折危险因子,再结合不同国家和地区骨折发生率、人口死亡资料和药物卫生经济学资料,产生了适合该国家和地区的 FRAX 模型和治疗阈值<sup>[1]</sup>。目前越来越多的国家和地区根据本地情况将 FRAX 校正后得出相应的评估工具,既能有效识别骨折中、高危患者并加以预防及药物治疗,又能有效避免过度医疗和卫生经济资源的浪费。Alzahouri 等<sup>[6]</sup>研究显示,法国 70 岁以上女性患者在使用 FRAX 测得未来 10 年内髌部骨折 $\geq$ 10%时予以阿仑膦酸钠(福善美,70 mg/周,口服)加钙剂和维生素 D 连续 5 年,是最具治疗成本效益的(cost-effectiveness),其治疗花费均低于其他将阈值定为髌部骨折 $\geq$ 3%或 $\geq$ 7%的欧洲国家。另外,FRAX 易于从网上获取,故在没有骨密度测量仪的地区或基层医院也方便使用。

## 3 FRAX 的局限

**3.1 某些骨折危险因子缺失** 一些重要的骨折危险因子没有被纳入此模型内,如缺钙、维生素 D 的缺乏、骨转换生化指标、日常机体活动、药物治疗(如芳香酶抑制剂和雄激素剥夺治疗、抗癫痫药物的使用)等<sup>[7-8]</sup>。Trémollières 等<sup>[9]</sup>进行一项前瞻性研究发现,对于围绝经与绝经期妇女而言,FRAX 与其他骨折危险评估工具一样,对骨折预测的敏感度较低,与单独使用髌部骨密度预测骨折危险相比没有明显提高,并考虑与其缺少某些重要的独立骨折危险因子有关。例如跌倒,作为骨质疏松性骨折的一个独立危险因子也没有被列在其内,原因一方面是用来开发评估工具的队列研究数据对跌倒的报告形式不一致,难以标准化,而另一方面则是没有明确证据表明药物的干预可减少跌倒患者的骨折危险。然而,跌倒是非椎体骨折包括髌部骨折相关危险的独立因素。最近有研究表明,行走速度、从座椅上起立一行走计时测试可以反映跌倒危险,与非脊柱骨折事件相关<sup>[10]</sup>。Schwartz 等<sup>[11]</sup>研究显示,在 FRAX 计算值、骨密度和年龄相同的情况下,糖尿病患者的骨折危险高于非糖尿病者。Giangregorio 等<sup>[12]</sup>的一项临床研究结果表明,FRAX 低估了糖尿病患者主要骨质疏松性骨折和髌骨骨折危险(在校正死亡率后),但能较好地评估非糖尿病者的骨折危险。因此,糖尿病也可能是独立于 FRAX 相关危险因子及骨密度的危险因子之一。

**3.2 剂量-效应关系缺失** FRAX 没有体现剂量-效应关系。例如,FRAX 中没有区分是单处还是多处

骨折,没有区分糖皮质激素的用量和使用时间,没有区分饮酒和吸烟的量和持续时间,没有考虑既往骨折的次数、类型、严重程度<sup>[7-8,13]</sup>。这些因素程度/频率不同,其骨折危险系数也应当出现相应的差异。而在 FRAX 中则都假设成一个平均暴露时间和剂量。此外,在 FRAX 中,把发生初次骨折后再发骨折危险设为一个常数。然而,有研究表明,再骨折的危险随时间的推移会有波动,在首次骨折后的 5 年内再次发生骨折的危险最高<sup>[14]</sup>。Gehlbach 等<sup>[15]</sup>一项全球女性绝经后骨质疏松纵向研究显示,既往骨折部位与新发的骨质疏松性骨折部位有明显关系,不同骨折部位发生再次骨折的危险不同。由此可见,FRAX 中某些指标加权像应该更加细分,考虑不同情况下的骨折危险,而不是简单的一个统一指标。

**3.3 评估人群受限** FRAX 只适合应用于没有接受治疗的患者。其原因与 FRAX 中没有考虑抗骨质疏松治疗减少的骨折危险有关<sup>[16]</sup>。Leslie 等<sup>[17]</sup>将 1996—2007 年在 Manitoba 地区检测过骨密度的 35 764 名年龄  $\geq 50$  岁的女性回顾性进行 FRAX,并将其分为非治疗组和治疗组(高依从性组、低依从性组、过去治疗组),同时观察骨折发生率及抗骨质疏松治疗情况,平均随访 5.3 年。结果显示,无论是非治疗组还是各治疗组,FRAX 评估预测和观察所得 10 年内主要骨质疏松性骨折及髌部骨折的概率是一致的。仅在治疗高依从性组(坚持服用双膦酸盐药物治疗至少 5 年以上),观察到的髌部骨折危险明显低于 FRAX 预测。这项研究表明,尽管 FRAX 不能用来评估治疗后骨折危险降低值,但是其仍能为是否需要继续治疗提供参考。因此还需要更多数据来证明 FRAX 是否适合用于评估已接受抗骨质疏松治疗的患者。

**3.4 疗效评估有限** FRAX 不能用于评估药物干预疗效。Donaldson 等<sup>[18]</sup>利用骨折干预试验的数据来评估 FRAX 评分和阿仑膦酸钠治疗的相互关系,结果显示阿仑膦酸钠治疗效果不随 FRAX 评分改变。Kanis 等<sup>[19]</sup>进行的荟萃分析发现,雷诺昔芬能够有效防治临床骨折,然而并没有证据表明使用 FRAX 评分(结合与不结合骨密度)所预测的骨折概率与疗效之间有显著关系。

**3.5 受骨密度的影响** FRAX 中使用的骨密度值仅来自测量的股骨颈骨密度,然而有临床数据显示有些已发生了腰椎骨折的患者其股骨颈骨密度正常,说明 FRAX 不能准确预测腰椎 T 值降低但股骨颈 T 值正常个体的骨折危险。同时,FRAX 计算的

骨折概率与实际观察的骨折概率在不引入骨密度的情况下是否会低估骨质疏松性骨折危险还不确定。西班牙一项前瞻性研究显示,FRAX 低估了主要骨质疏松性骨折危险,但对髌部骨折危险的预测则与所观察到的骨折概率相近<sup>[20]</sup>。但 Gadam 等<sup>[21]</sup>研究显示,FRAX 单独使用与其结合骨密度使用对于评估髌部及主要部位骨质疏松性骨折危险无显著差异,而且越年轻的患者差异越小。这些说明在使用 FRAX 评估骨折危险时,骨密度引入与否、引入相应部位骨密度是否会改变其评分值均存在一定争议,还需要更多此方面数据以便做出选择。

**3.6 受继发性因素的影响** 目前继发性骨质疏松的定义不明确,且有多种危险因素可导致继发性骨质疏松<sup>[13]</sup>。FRAX 没有考虑同时存在多重继发性骨质疏松危险因子的情况。如同时存在甲状腺功能亢进症和营养吸收不良患者计算的骨折危险与仅有甲状腺功能亢进症或仅有营养吸收不良的患者一样。而在 FRAX 中,如果输入了骨密度 T 值,无论继发性骨质疏松存在与否,计算出的骨折危险均不会发生变化<sup>[14]</sup>。

## 4 总结

骨质疏松性骨折是常见且最严重的骨质疏松并发症之一,如果能有效地识别有骨折危险的患者,则可及时施以预防来减少骨折的发生。尽管骨密度已经用来诊断和评估骨折危险,但是其只能反映某一位骨强度且对骨折危险敏感性不高<sup>[22]</sup>。2008 年,在临床骨折危险因子和股骨颈骨密度基础上建立了 FRAX,用来计算特定年龄男性和女性骨折发生概率。但 FRAX 不能评估已经接受骨质疏松治疗的患者也不能对治疗效果进行评估。骨转换生化指标的测定能弥补这一不足,目前其已成为评估药物疗效的有效方法,同时可帮助患者选择治疗方案。目前还需要进一步完善 FRAX,尽可能改善上述所提及的 FRAX 局限条件,同时结合有效、特异的骨代谢生化指标,以期大大提高对患者骨折危险和治疗效果的评估。

## 参 考 文 献

- [1] Silverman SL, Calderon AD. The utility and limitations of FRAX: A US perspective[J]. Curr Osteoporos Rep, 2010, 8(4): 192-197.
- [2] 赵红燕, 刘建民. 骨折风险评估工具 FRAX 的临床应用[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(1): 21-24.
- [3] van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, et al. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond[J]. Curr Osteoporos Rep, 2010, 8(3): 131-137.



- [4] Watts NB. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX(R)): applications in clinical practice[J]. J Womens Health (Larchmt), 2011, 20(4):525-531.
- [5] Zhang Z, Ou Y, Sheng Z, et al. How to decide intervention thresholds based on FRAX in central south Chinese postmenopausal women[J]. Endocrine, 2013, [Epub ahead of print].
- [6] Alzahouri K, Bahrami S, Durand-Zaleski I, et al. Cost-effectiveness of osteoporosis treatments in postmenopausal women using FRAX™ thresholds for decision [J]. Joint Bone Spine, 2013, 80(1):64-69.
- [7] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(4):385-397.
- [8] Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications to clinical practice[J]. Bone, 2009, 44(5):734-743.
- [9] Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, et al. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool[J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(5):1002-1009.
- [10] Bauer DC. FRAX, falls, and fracture prediction: predicting the future[J]. Arch Intern Med, 2011, 171(18):1661-1662.
- [11] Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes[J]. JAMA, 2011, 305(21):2184-2192.
- [12] Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(2):301-308.
- [13] Lewiecki EM, Watts NB. New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis[J]. South Med J, 2009, 102(2):175-179.
- [14] Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX facts[J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(6):975-979.
- [15] Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(3):645-653.
- [16] McClung MR. To FRAX or not to FRAX[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(6):1240-1242.
- [17] Leslie WD, Lix LM, Johansson H, et al. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction?[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(6):1243-1251.
- [18] Donaldson MG, Palermo L, Ensrud KE, et al. Effect of alendronate for reducing fracture by FRAX score and femoral neck bone mineral density: the Fracture Intervention Trial[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(8):1804-1810.
- [19] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX[J]. Bone, 2010, 47(4):729-735.
- [20] González-Macías J, Marin F, Vila J, et al. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort[J]. Bone, 2012, 50(1):373-377.
- [21] Gadam RK, Schlauch K, Izuora KE. Frax prediction without BMD for assessment of osteoporotic fracture risk [J]. Endocr Pract, 2013, 19(5):780-784.
- [22] Adams JE. Advances in bone imaging for osteoporosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(1):28-42.

(收稿日期:2013-08-10)

## · 消息 ·

### 2014 年《国际内分泌代谢杂志》征稿暨征订启事

《国际内分泌代谢杂志》原刊名《国外医学内分泌学分册》，是由中华人民共和国国家卫生与计划生育委员会主管，中华医学会、天津医科大学主办的国内外公开发行的国家级医学学术期刊，是中华医学会系列杂志之一。本刊为中文核心期刊，中文科技核心期刊。主要栏目设有述评、专家论坛、临床热点话题、综述、论著、报道与交流、临床病例讨论、争鸣园地、短篇报道、新药介绍、网上快讯、会议精粹等。

除综述类文章，本刊还欢迎具有独创性和包含重大研究成果的论著文章。已在国外核心期刊发表的研究成果可以中文形式在本刊二次发表，以促进国内研究人员对该研究工作的深入了解。另外，如果您有内分泌方面的常见但易于误诊、误治或疑难、罕见病例，也欢迎您投稿。

《国际内分泌代谢杂志》中国标准连续出版物号：CN 12-1383/R，ISSN 1673-4157。

本杂志印刷版为大 16 开 72 页，双月刊，逢单月 20 日出版，每册定价 12 元，全年 6 期，共计 72 元。国外代号：BM6694。国内邮发代号：6-53，全国邮局均可订阅，也可直接向编辑部订阅。

地址：300070 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学院内《国际内分泌代谢杂志》编辑部

电话：022-83336730

本刊编辑部