

双能 X 线吸收法测量膝关节骨密度及其影响因素分析

顾新丰 段敬瑞 郑昱新 钱齐荣

摘要 **目的** 探讨双能 X 线吸收法 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 测定膝关节骨密度 (bone mineral density, BMD) 的可行性, 并评价该测量方法的影响因素。**方法** 自 2016 年 1 月 ~ 2017 年 5 月对上海中医药大学附属曙光医院受试者分别进行膝关节伸膝、屈膝 10° 扫描, 用 A、B、C 3 种不同的感兴趣区 (regions of interest, ROI) 选取方法进行 BMD 测量, 评价膝关节伸屈、ROI 选取方法对 BMD 测定的影响, 评估短期的复测信度。**结果** 所有受试者均完成膝关节的骨密度扫描。膝关节伸、屈对 BMD 测量结果在 ROI A 组和 B 组均有明显影响, 对 C 组影响不显著。ROI C 组的复测信度均较高。**结论** 考虑到本研究中 BMD 测量法的较高的可重复性, 标准化后的膝关节的 BMD 测量法有望进入临床使用。

关键词 膝关节 骨密度 双能 X 线吸收法

中图分类号 R681

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.007

Analysis of DXA and Influential Factors for Bone Mineral Density of the Knee. Gu Xinfeng, Duan Jingrui, Zheng Yuxin, et al. Department of Joint Surgery, Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Abstract **Objective** To measure method of BMD by dual energy X-ray absorptiometry, as well as the influence factors. **Methods** We measured the bone mineral density (BMD) of the knees in different flex angle and analyzed with three different regions of interest method (ROI). The influence of flex angle, ROI, and intra and inter-observer reproducibility was evaluated. **Results** All the subjects finished the BMD measurement. The result was influenced by the flex angle significantly in group A and B, not as well as in group C. Group C had high intra and inter-observer reproducibility. **Conclusion** The reproducibility of the BMD measurement is high. It can be used in clinic if it is standardized.

Key words Knee; Bone mineral density; Dual energy X-ray absorptiometry

骨密度是临床诊断骨质疏松的重要指标, 目前常用检测部位为髌部和腰部^[1]。膝关节作为下肢负重的重要关节, 虽然不是骨质疏松性骨折的好发部位, 但它是骨关节炎、运动损伤等疾病最常见的发病部位^[2]。但目前的髌部和腰椎的骨密度测量结果不能反映膝关节局部骨密度情况^[2]。而对于行人工膝关节置换及交叉韧带重建患者来说, 膝关节局部的骨密度的测量尤为重要, 是疾病进展、围手术期随访的重要指标, 对一些膝关节局部的骨质疏松也能起到早期诊断的作用。因此, 对膝关节进行骨密度测定具有相当重要的临床意义^[3~6]。但目前还没有商业化应用于膝关节骨密度的测定的标准模块和测量方法。

目前常用的骨密度测定方法有双能 X 线吸收检测 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA)、定量计

算机断层照相术 (quantitative computed tomography, QCT)、定量超声 (quantitative ultrasound, QUS) 等。由于 DEXA 法具有方法简单, 结果可靠, 有可参考的正常值范围等诸多优点, 该测量方法的结果是目前公认的骨质疏松症的诊断标准^[1,7,8]。现有的关于膝关节骨密度的测定的少量报道也均采用该方法^[9~11]。但各家报道的方法各不相同, 包括测量采用的测量软件、测量时膝关节体位、感兴趣区 (regions of interest, ROI) 的选择等均有差别很大。而这些差别对骨密度测量结果是否有影响, 也未见详细报道。

本研究试图对采用 DXA 方法测量膝关节骨密度的影响因素分析, 从而确定合适的膝关节骨密度具体测量方法, 为该方法的标准化提供依据, 以期早日用于临床。

对象与方法

1. 研究对象: 自 2016 年 1 月 ~ 2017 年 5 月共纳入上海中医药大学附属曙光医院健康受试者 30 例, 其中女性 17 例, 平均年龄 34.5 ± 3.3 (28 ~ 43) 岁, 平均身高 161.7 ± 5.6 (151 ~ 177) cm, 平均体重 $56.8 \pm$

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (8170090144)

作者单位: 200003 上海, 第二军医大学附属长征医院关节外科 (顾新丰、钱齐荣); 201203 上海中医药大学附属曙光医院骨关节科 (顾新丰、段敬瑞、郑昱新)

通讯作者: 钱齐荣, 电子信箱: qianqr@163.com

9.4(45~75) kg, 平均体重指数 23.6 ± 3.2 (20.7~30.1) kg/m^2 。男性 13 例, 平均年龄 36.7 ± 10.3 (26~66) 岁, 平均身高 175.0 ± 7.0 (161~189) cm, 平均体重 69.4 ± 13.6 (54~86) kg, 平均体重指数 24.2 ± 4.4 (21.1~31.5) kg/m^2 。参与者均自愿参与, 排除膝关节疾病, Kellgren - Lawrence (K - L) 分级 ≤ 1 级。0 级: 正常; 1 级: 有可疑骨赘; 2 级: 有明确骨赘, 关节间隙可疑狭窄; 3 级: 中等量骨赘, 关节间隙明确变窄; 4 级: 大量骨赘形成, 关节间隙明显变窄。本研究经笔者医院伦理学委员会批准。

2. 放射学测量: 取左膝负重屈膝位 X 线。为了达到良好的精确度, 使用跖趾关节位片 (metatarso-phalangeal, MTP)。使膝关节前方与第 1 跖趾关节平齐, 能更好的观察关节间隙。使用 65kV 和 20mAs 摄 X 线片。对 X 线片进行 K - L 分级^[12]。

3. 膝关节骨密度测量: 仰卧位测量膝关节骨密度, 使用 GE 公司的 Prodigy Advanced 骨密度仪, 该骨密度仪有髌部、腰椎和小动物 3 个模块, 前两者 ROI 不能随意选择, 不适用于膝关节测量, 因而选用小动物模块测量。该模块能自定义 ROI, 同时测量结果以骨密度绝对值 (g/cm^2) 来表示, 后期可以考虑开发出专门用于膝关节骨密度测量的模块。同时, 由于目前也没有膝关节骨密度的金标准测量方法, 只能测量该方法的测量者间及测量者内的重测信度, 无法通过设立金标准测量方法的对照组进行效度测量。以左膝关节线为扫描中心, 扫描长度 120mm, 包括股骨髁及胫骨结节。保持小腿与扫描床面平行, 使用下肢固定器固定足于髌关节内旋 15° , 保持髌骨向上。分别于伸膝位和屈膝 10° 位各扫描 1 次。1 周后, 由同一位研究者再用相同方法, 于屈膝 10° 复测 1 次。扫描后, 保存数据, 协同另一位研究者采用 3 种 ROI 选择方法分别进行 ROI 选择测量^[13]。ROI A 方法采用内、外侧髌间隆突的最高点向远端延伸 20mm, 内外侧达胫骨髁边缘; ROI B 方法采用内、外侧髌间隆突的最高点向远端延伸 10mm, 内外侧达胫骨髁边缘; ROI C 方法采用紧贴胫骨平台内、外关节面, 向下延伸 10mm 范围, 内外侧达胫骨髁边缘 (图 1~图 3)。从而得到两批独立数据。研究流程见图 4。负责测试分析的研究者均具备国际临床骨密度测量学会 (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) 审核的技术员证书, 在正式开始研究之前, 研究者按照前述 3 种方法经过 >10 个样本的测量分析练习以保证具有较好的熟练度。

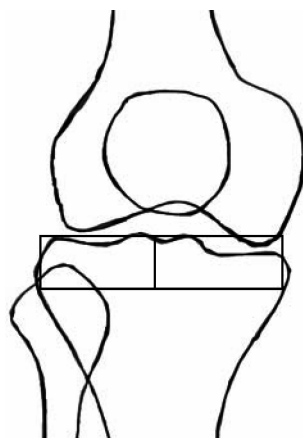


图 1 ROI A 内、外侧髌间隆突的最高点向远端延伸 20mm, 内外侧达胫骨髁边缘

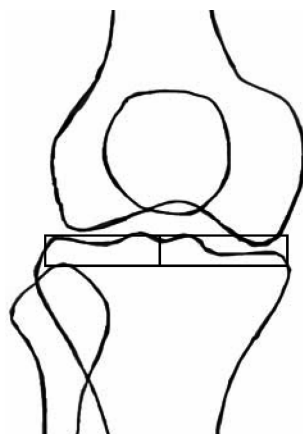


图 2 ROI B 内、外侧髌间隆突的最高点向远端延伸 10mm, 内外侧达胫骨髁边缘



图 3 ROI C 紧贴胫骨平台内、外关节面, 向下延伸 10mm 范围, 内外侧达胫骨髁边缘

4. 统计学方法: 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析: 比较第 1 次伸、屈膝位扫描的骨密度值, 用

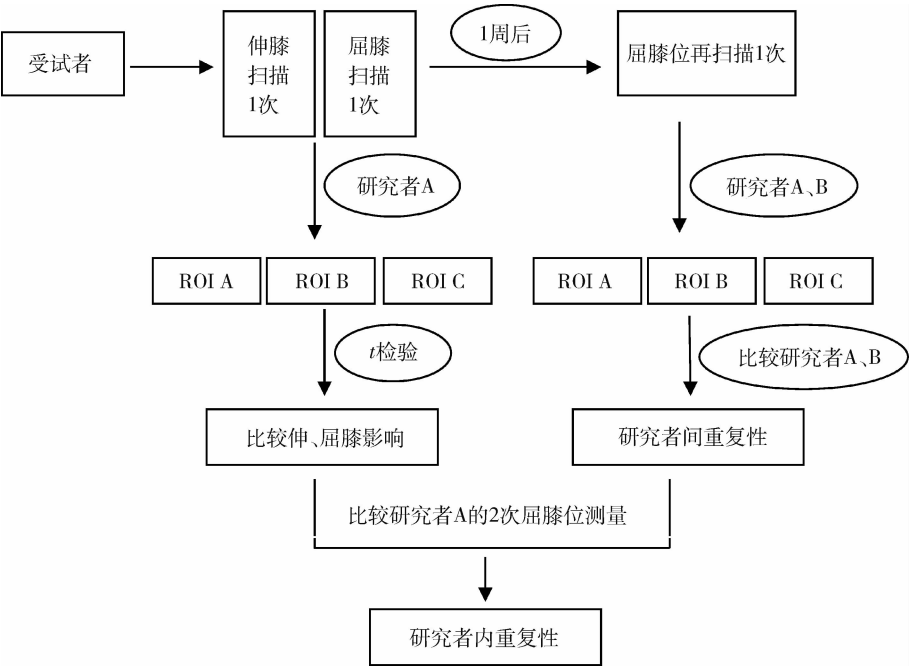


图 4 研究流程图

配对 *t* 检验,分析伸、屈膝对 3 种 ROI 骨密度测量的影响,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计算第 1、2 次扫描的短期内重复测量的组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC),评价由于重新放置体位及 ROI 选择等因素造成的观察者内可重复性。计算第 2 次扫描的两位研究者间独立选择 ROI 后两组骨密度间的 ICC,评价观察者间可重复性。ICC 等于个体的变异度除以总的变异度,通常认为 $ICC > 0.80$ 为一致性较好。

结 果

所有受试者均完成了第 1 次的伸、屈膝扫描及 1 周后的第 2 次屈膝位扫描。经 3 种 ROI 分析显示,膝关节伸屈对 BMD 测量结果在 ROI A 和 B 均有明显影响,对 C 组影响不显著,详见表 1。

表 1 伸、屈膝对骨密度测定的影响($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)					
选择方法		屈膝组 BMD	伸膝组 BMD	<i>t</i>	<i>P</i>
ROI A	内侧	1.21 ± 0.12	1.12 ± 0.19	2.91	0.007
	外侧	1.16 ± 0.12	1.09 ± 0.17	2.43	0.022
ROI B	内侧	1.07 ± 0.10	0.98 ± 0.15	2.57	0.015
	外侧	1.14 ± 0.12	1.06 ± 0.17	2.05	0.049
ROI C	内侧	1.17 ± 0.11	1.15 ± 0.18	1.81	0.072
	外侧	1.06 ± 0.14	1.07 ± 0.11	1.99	0.059

同一观察者为屈膝位 3 种 ROI 的复测 ICC,除 ROI A 组的内侧 ICC 值 < 0.8 ,其余组均 > 0.8 ,其中 ROI C 内、外侧的 ICC 均 > 0.9 。说明 ROI C 的选取

方法可重复性最高。观察者间复测 ICC,所有 ICC 值均 > 0.8 ,说明均具有较好的可重复性,其中 ROI B 组相关性稍差,ROI C 组 ICC 值最高,详见表 2。

表 2 观察者内、观察者间复测重复性

ICC	ROI A		ROI B		ROI C	
	内侧	外侧	内侧	外侧	内侧	外侧
观察者内	0.792	0.860	0.901	0.897	0.947	0.935
观察者间	0.832	0.821	0.873	0.805	0.929	0.951

讨 论

通过膝关节 BMD 的测定能了解膝关节局部的骨质疏松情况,最近文献报道的二磷酸盐治疗一些老年患者的膝痛,该类患者可能是以膝关节骨密度减少为首要表现的骨质疏松患者^[14]。而 BMD 测定既能起到早期诊断作用,还能对治疗效果起监测作用。另外,膝关节骨密度测定经常用于膝关节手术后的局部骨量变化,如膝关节置换、前交叉韧带重建术后。而 Akamatsu 等^[15]研究表明,内侧/外侧髌 BMD 比值与内外侧骨赘、关节间隙狭窄程度、膝痛程度呈正比,因而他们认为该 BMD 比值是监测膝关节内侧 OA 患者严重程度的一个重要的潜在指标。

目前,膝关节 BMD 测定没有标准的测量方法,包括测量软件、测量部位、ROI 的选择、正常人群的参考值、骨质疏松的判定均无标准。同时,测量方法也受多方面影响。DXA 是检测诊断骨质疏松的重要标

准。其利用 X 线球管发射高、低两种不同能量的 X 线穿透身体后,获得两种不同的线性衰减值,从而换算成相当于羟基磷灰石的骨密度,即为骨矿密度克数,其与被测骨面积的比值即为每平方厘米的骨骼上羟基磷灰石的克数。此种检测法可有效地评估被测者的骨密度,低于正常值 2.5 个标准值即可诊断为骨质疏松^[1,6,16]。DXA 是目前临床使用最广泛的骨密度测量方法。具有放射剂量少、测量方便快捷、检测数据精确、可重复性好等诸多优点,因而被作为骨密度测量的金标准方法。因此,本研究也采用 DXA 方法进行膝关节骨密度的测定。但鉴于目前还没有商业化的膝关节 BMD 测量软件,本研究使用小动物模型测量软件,其具有可自定义 ROI 的优点,也有研究者使用腰椎、前臂、髌关节假体测量软件等测量软件,但该类软件无法完全自定义 ROI,因而测量比较困难^[4,9-11,13]。

对于膝关节 BMD 测量时屈膝角度目前尚存争议,大多文献不提测量时屈膝的角度问题。Stilling 等^[17]研究表明不同的屈膝角度对骨密度测量结果影响较大。这在本研究中也得到证实,但对 ROI C 影响不明显。因此考虑伸屈膝影响 BMD 的主要原因可能与股骨的体位变化有关,在 ROI C 中,未涉及股骨侧,因而影响不大。一些研究者采用完全伸膝位,也有研究者采用屈膝 5°~30°不等。由于很多 OA 患者存在一定程度的屈曲挛缩,无法完全伸直^[15]。而且胫骨平台有一定后倾,屈膝一定角度后不仅能观察和测量膝关节间隙,而且更能确保 BMD 测量的信度。因此笔者建议适当屈膝 10°左右,并且确保每次测量的屈膝角度相同。

ROI 的选择是 BMD 测量的核心问题^[18]。对髌、腰椎来说,有现成的软件进行选择测量。但对膝关节来说,必须要手动进行选择。确定一种简单、重复性好而又能精确反映 BMD 变化的 ROI 选择方法,显得尤为重要。腓骨、髌骨以及一些内植物如人工关节等的存在,又增加了 ROI 的选择难度。目前,ROI 的选择的争议主要集中在大小、是否包括关节间隙和关节软骨、是否测量股骨、是否测量侧位等方面。Murphy 等^[19]的 ROI 选择不包括关节间隙,以胫骨近端和股骨远端开始分别向远、近端各 7mm 选取 7 个 ROI,分别测定 BMD,该选取方法简便,但未分内、外侧分别测量而且股骨测量时未考虑髌骨的影响。Akamatsu 等^[15]将胫骨近端分成 5 个正方形区域,取内侧 2 个 ROI 代表胫骨内侧骨密度,外侧 2 个 ROI 代表外侧骨

密度。紧贴股骨内外侧髌远端各取 1 个相同的 ROI,分别代表股骨内、外侧髌骨密度。该方法虽然避开了髌骨,但存在着画线困难,不能大批量测量的缺点。本研究仅测量胫骨侧 BMD,3 种 ROI 选择方法均具有画线简单、可重复性高的特点。但 ROI C 组受伸屈膝及股骨侧影响小,在观察者内和观察者间重复性更高,因而更适合临床应用。

当然本研究也存在一定的缺点,首先受试者病例数不多,对年龄也未分层,因此无法确定出正常参考值。考虑到临床应用的易推广性,本研究仅选取胫骨侧正位 ROI,还不够全面。而且 DXA 法不能测量体积骨密度。

由于 DXA 法测量膝关节骨密度具有廉价、快捷、重复性好等诸多优点,如果能标准化操作流程及方法,制定出正常参考值,膝关节 BMD 测量方法有望进入临床。

参考文献

- 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,2017,5: 413-443
- Kim YH, Lee JS, Park JH. Association between bone mineral density and knee osteoarthritis in Koreans: the Fourth and Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys[J]. Osteoarthritis Cartilage,2018,26(11): 1511-1517
- Ishii Y, Noguchi H, Sato J, et al. Posterior cruciate ligament retention or substitution during total knee arthroplasty does not affect long-term bone mineral density or quality[J]. J Arthroplasty,2017,32(4): 1148-1152
- Ishii Y, Noguchi H, Sato J, et al. Association between body weight and proximal tibial bone mineral density after bilateral total knee arthroplasty[J]. Knee,2017,24(5): 1153-1159
- Gundry M, Hopkins S, Knapp K. A review on bone mineral density loss in total knee replacements leading to increased fracture risk[J]. Clin Rev Bone Miner Metab,2017,15(4): 162-174
- Linde KN, Puhakka KB, Langdahl BL, et al. Bone mineral density is lower in patients with severe knee osteoarthritis and attrition[J]. Calcif Tissue Int,2017,101(6): 593-601
- 何玉宝,任龙喜,王洁颖,等. 骨质疏松性椎体压缩骨折的多学科保守治疗[J]. 医学研究杂志,2018,47(8):171-176
- 石钢,翁科迪,张新根,等. 老年髌部骨折术后早期抗骨质疏松治疗的临床研究[J]. 医学研究杂志,2017,46(7): 97-100
- Winther N, Jensen C, Petersen M, et al. Changes in bone mineral density of the proximal tibia after uncemented total knee arthroplasty. A prospective randomized study[J]. Int Orthop,2016,40(2): 285-294
- Jaroma A, Soininvaara T, Kroger H. Periprosthetic tibial bone mineral density changes after total knee arthroplasty[J]. Acta Orthop,

2016,87(3): 268 – 273

- 11 Sepriano A, Roman – Blas JA, Little RD, *et al.* DXA in the assessment of subchondral bone mineral density in knee osteoarthritis——a semi – standardized protocol after systematic review[J]. *Semin Arthritis Rheum*,2015,45(3): 275 – 283
- 12 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. *中华骨科杂志*,2018, 38(12): 705 – 715
- 13 Suzuki T, Sukezaki F, Shibuki T, *et al.* Teriparatide administration increases periprosthetic bone mineral density after total knee arthroplasty:a prospective study[J]. *J Arthroplasty*,2018,33(1):79 – 85
- 14 Varenna M, Manara M, Rovelli F, *et al.* Predictors of responsiveness to bisphosphonate treatment in patients with complex regional pain syndrome type I: a retrospective chart analysis[J]. *Pain Med*,2017, 18(6): 1131 – 1138
- 15 Akamatsu Y, Mitsugi N, Taki N, *et al.* Medial versus lateral condyle bone mineral density ratios in a cross – sectional study: a potential marker for medial knee osteoarthritis severity[J]. *Arthritis Care Res*

(Hoboken),2012,64(7): 1036 – 1045

- 16 Teichtahl AJ, Wang Y, Wluka AE, *et al.* Associations between systemic bone mineral density and early knee cartilage changes in middle – aged adults without clinical knee disease: a prospective cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*,2017,19(1): 98
- 17 Stilling M, Soballe K, Larsen K, *et al.* Knee flexion influences periprosthetic BMD measurement in the tibia. Suggestions for a reproducible clinical scan protocol[J]. *Acta Orthop*,2010,81(4): 463 – 470
- 18 孙长贵, 陈凤喜, 周建清, 等. 腰椎定量 CT 骨密度测定与双能 X 线骨密度测量在老年男性骨质疏松症中的应用效果对比[J]. *临床骨科杂志*,2018,5: 542 – 544
- 19 Murphy E, Bresnihan B, FitzGerald O. Validated measurement of periarticular bone mineral density at the knee joint by dual energy X ray absorptiometry[J]. *Ann Rheum Dis*,2001,60(1): 8 – 13

(收稿日期:2018 – 11 – 10)

(修回日期:2018 – 11 – 29)

RanBPM 调控 IFN – λ R1 – STAT5 通路分子机制研究

张俊文 赵乔佳杰 杨 霞 马 雯 黄秉仁 刘福生

摘 要 **目的** 研究 RanBPM 调控 IFN – λ R1 – STAT 信号通路的分子机制。**方法** 利用免疫共沉淀和双荧光素酶报告基因等方法检测 IFN – λ R1 中与 STAT5A 结合的位点,RanBPM 与 STAT5A 的相互作用和相互作用的结构域,以及相互作用后对 STAT5A 报告基因活性的影响。**结果** IFN – λ R1 中含有两个与 STAT5A 结合的位点;STAT5A 能与 RanBPM 相互作用,RanBPM 的氨基酸和羧基端有与 STAT5A 相互作用的位点;RanBPM 增强了 STAT5A 双荧光素酶报告基因活性。**结论** RanBPM 能分别与 IFN – λ R1 和 STAT5A 相互作用,参与调控 IFN – λ R1 – STAT5 通路。

关键词 RanBPM 相互作用 IFN – λ R1 STAT5A

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j. issn. 1673-548X. 2019. 08. 008

Molecular Mechanism of RanBPM Regulating IFN – λ R1 – STAT5 Signaling Pathway. *Zhang Junwen, Zhao Qiaojiajie, Yang Xia, et al. Beijing Neurosurgical Institute, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100070, China*

Abstract Objective To investigate the molecular mechnism of RanBPM regulating IFN – λ R1 – STAT5A signalling pathway. **Methods** Cell culture, cell transfection, immunoprecipitation and dual – luciferase reporter assay were peformed to check the interaction of IFN – λ R1 and TRAF6, RanBPM and STAT5A, the interacting domain and the consequence of STAT5A reporter activity. **Results** IFN – λ R1 harbored two STAT5A – binding sequence. RanBPM can interact with STAT5A and the interaction motif was located in amino terminus and the carboxy terminus, respectively. After interaction, RanBPM enhanced the STAT5A dual – luciferase reporter gene activity. **Conclusion** RanBPM interacts with IFN – λ R1 and STAT5A, respectively, and is involved in the regulation of the IFN – λ R1 – STAT5 pathway.

Key words RanBPM; Interaction; IFN – λ R1; STAT5A

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81672478);北京市自然科学基金资助项目(7151002);生物医用材料北京实验室基金资助项目(京教函[2013]133号)

作者单位:100070 北京市神经外科研究所脑肿瘤研究中心、首都医科大学附属北京天坛医院(张俊文、刘福生);100005 中国医学科学院基础医学研究所/北京协和医学院基础学院(张俊文、赵乔佳杰、杨霞、马雯、黄秉仁)

通讯作者:刘福生,电子信箱:liufushengs@hotmail.com;黄秉仁,电子信箱:hbr541@163.com