

骨折风险评估工具FRAX[®]评分判定上海社区老年人群实际骨质疏松性椎体骨折(OVF)效用的研究

洪 维^{1,2,3} 郑松柏³ 李慧林^{1,2,3} 杜艳萍^{1,2,3} 唐雯菁^{1,2,3}
陈敏敏^{1,2,3} 余维佳^{1,2,3} 乔文龙⁴ 程 群^{1,2,3,△}

(¹复旦大学附属华东医院骨质疏松科, ⁴放射科 上海 200040; ²上海市老年医学研究所骨代谢研究室 上海 200040;

³复旦大学老年医学中心 上海 200040)

【摘要】 目的 探讨骨折风险评估工具FRAX[®]评价社区老年人群实际骨质疏松性椎体骨折(osteoporotic vertebral fracture, OVF)的效用。**方法** 按年龄分布进行分层抽样,入组上海5个社区60岁以上老人2 809例,所有研究对象测量身高、体重,并行问卷调查,选择中国模式FRAX[®]评分,计算出每位患者未来10年内发生主要部位骨质疏松性骨折(major osteoporotic fracture, MOF)的概率,并同时行胸腰椎侧位X线摄片,按Genant半定量法进行分度。**结果** 老年女性中,椎体骨折组的年龄、既往骨折史比例、FRAX[®]MOF值均显著高于非骨折组($P<0.001$);老年男性中,椎体骨折组既往骨折史、长期饮酒比例、类风湿关节炎比例和FRAXMOF值均高于非骨折组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。老年女性椎体骨折率随FRAX[®]MOF值增高而升高,组间差异有统计学意义($P<0.001$);老年男性椎体骨折率随FRAX[®]MOF值增长而升高,但到Q4组下降($P=0.035$)。FRAX[®]MOF值评价老年女性椎体骨折、中重度椎体骨折、多发骨折的敏感性和特异性分别为81.9%和53.9%,91.7%和56.8%,64.7%和65.5%($P<0.001$)。FRAX[®]MOF值评价老年男性椎体骨折和中重度椎体骨折的敏感性和特异性分别为67.8%和45.9%($P<0.001$),69.2%和53.6%($P=0.003$),无法判定是否为多发骨折。**结论** 对于判定社区老年女性患者椎体骨折,尤其是中重度椎体骨折,FRAX[®]是一项简便有效的工具。

【关键词】 骨质疏松性椎体骨折(OVF); 骨折风险评估工具; FRAX[®]; 老年人; 敏感性; 特异性

【中图分类号】 R592,R683.2 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2020.01.014

Validation of osteoporotic fracture risk assessment tool FRAX[®] in identifying osteoporotic vertebral fractures (OVF) of community-dwelling elderly people in Shanghai

HONG Wei^{1,2,3}, ZHEN Song-bai³, LI Hui-lin^{1,2,3,△}, DU Yan-ping^{1,2,3}, TANG Wen-jing^{1,2,3},
CHEN Min-min^{1,2,3}, YU Wei-jia^{1,2,3}, QIAO Wen-long⁴, CHENG Qun^{1,2,3,△}

(¹Department of Osteoporosis and Bone Metabolism Disease, ⁴Department of Radiology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ²Research Section of Geriatric Metabolism Bone Disease, Shanghai Geriatric Institute, Shanghai 200040, China; ³Research Center of Aging and Medicine, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Objective To investigate the validation of fracture risk assessment tool FRAX[®] in identifying osteoporotic vertebral fracture (OVF) in community-dwelling elderly people in Shanghai. **Methods** Stratified sampling was performed according to the age distribution of the population in communities in Shanghai. Totally 2809 elderly aged over 60 years from 5 communities were enrolled.

上海市卫计委面上课题(201740028,201840176);上海市科委科技创新行动计划(16411954600)

[△]Corresponding author E-mail: quncheng_2014@163.com

网络首发时间:2020-01-14 11:27:38 网络首发地址:https://kns.cnki.net/KCMS/detail/31.1885.r.20200113.1623.004.html

Questionnaires and clinical physical examination (height and weight) were recorded. The estimated 10-year absolute risks of major osteoporotic fractures (MOF) were calculated with the FRAX[®] algorithms for China. OVF were ascertained from X-radiographs of thoracic and lumbar spine. The results were assessed according to the semi-quantitative technique of Genant. **Results** In females, age, proportion of previous fracture history and FRAX[®]MOF value of OVF group were higher than that of non-OVF group ($P < 0.001$). In males, the proportion of previous fracture history, alcohol intake, rheumatoid arthritis and FRAX[®]MOF value of OVF group were higher than that of non-fracture group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The prevalence of OVF increased with the rising of FRAX[®]MOF value according to the quartile groups (Q1 to Q4) in females ($P < 0.001$). The prevalence of OVF increased with the rising of FRAX[®]MOF value according to the quartile groups (Q1 to Q3) and declined in Q4 in males ($P = 0.035$). The sensitivity and specificity for FRAX[®]MOF to identify OVF was 81.9% and 53.9%, to identify moderate-severe OVF was 91.7% and 56.8%, and to identify multiple OVF was 64.7% and 65.5% in females ($P < 0.001$); the sensitivity and specificity for FRAX[®]MOF to identify OVF was 67.8% and 45.9% ($P < 0.001$), and to identify moderate-severe OVF was 69.2% and 53.6% in males ($P = 0.003$). **Conclusions** FRAX[®] may be a simple and effective tool for identifying the risk of OVF, especially for moderate-severe OVF in community-dwelling elderly women.

【Key words】 osteoporotic vertebral fractures (OVF); fracture risk assessment tool; FRAX[®]; elderly people; sensitivity; specificity

* This work was supported by the General Program of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission (201740028, 201840176) and the Action Plan for Science and Technology Innovation of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (16411954600).

椎体骨折是骨质疏松性骨折中最常见的类型, 据统计全球 50 岁以上人群中椎体患病率可达 18%~26%^[1]。在我国 50~59 岁女性中椎体骨折患病率为 13.4%, 80 岁以上则高达 58.1%^[2]。和髋部骨折不同, 2/3 到 3/4 的椎体骨折无明显临床症状^[1], 不足 10% 的患者接受住院治疗^[3], 很容易被忽视。有椎体骨折史是患者再发椎体骨折和非椎体的独立危险因素^[4], 因此早期预测和评估风险的意义重大。FRAX[®] 是 WHO 推荐的骨折风险评估工具^[5], 可以在骨密度未知的情况下预测患者 10 年内主要部位骨折风险, 在社区筛查和骨质疏松性骨折的一级预防中被广泛应用。在中国人群中缺乏大规模的 FRAX[®] 研究数据, 更缺乏其评估社区老年人群实际骨质疏松性椎体骨折 (osteoporotic vertebral fracture, OVF) 效用的研究, 其评估实际骨折的价值值得探讨。本研究是以社区老年人群为研究对象的横断面研究, 计算 FRAX[®] 评分的同时行胸腰椎 X 线摄片, 并对结果按照 Genant 半定量法进行分度^[6-7], 判定 FRAX[®] 在老年人群 OVF 中的效用和应用价值, 以期在社区早期诊断和预防椎体骨

折提供客观依据。

资 料 和 方 法

研究对象 根据文献报道的椎体骨折患病率确定样本量后, 按各区人口分布特征及年龄构成比进行分层抽样, 入选上海地区城郊共 5 个社区 (长宁区周家桥、北新泾、虹桥, 闵行区颛桥, 嘉定区江桥) 60 岁以上长住老人。排除标准: 脊柱手术史、暴力性椎体骨折史或严重椎体畸形; 患有严重影响骨代谢性疾病, 包括甲状旁腺功能亢进、畸形性骨炎、休门氏病等; 患有严重的肝肾疾病、晚期肿瘤或多发性骨髓瘤。最终纳入受试者 2 809 例, 其中女性 889 例, 男性 1 920 例。本研究经复旦大学附属华东医院伦理委员会审批通过 (2014K028), 所有研究对象均签署知情同意书。

样本量计算 文献报道女性椎体骨折患病率 15%~20%, 男性椎体骨折患病率 8%~15%^[1], 依据预期现患病率公式 $n = \mu^2 \pi (1 - \pi) / \delta^2$, 计算出所需最小样本量: 女性 566 例, 男性 1 233 例。考虑到

涉及社区较多及城乡差异等,按照最小样本量的150%估计每个社区至少筛查女性849例,男性1 850例,再按照每个社区人口年龄结构分布进行分层抽样,最终入组符合入排标准且问卷有效的女性889例,男性1 920例。

一般资料收集 由经过培训的社区全科医师对入组患者进行身高和体重测量,计算体重指数(body mass index, BMI)。进行一对一的问卷调查:性别、年龄、是否有既往骨折史(成年后自然发生的骨折,或外伤而引发的、在骨质健康的个体内不应发生的骨折)、父母是否有髋部骨折史、是否吸烟(大于1支/天,累积或连续超过6个月)、是否长期饮酒(每日酒精摄入量达3个单位)、是否长期肾上腺皮质激素使用史(正在口服肾上腺皮质激素,或曾经口服过肾上腺皮质激素3个月以上,并且每日泼尼松龙剂量为5 mg或以上,或同等剂量其他肾上腺皮质激素)、是否有类风湿性关节炎、是否有其他继发性骨质疏松症[I型糖尿病、成年成骨不全症、未治疗的长期甲状腺机能亢进、性腺机能减退或过早绝经(小于45岁)、慢性营养不良或吸收不良以及慢性肝病]。

FRAX®评分的计算 将以上问卷信息录入http://www.sheffield.ac.uk/FRAX,选择中国模式(未录入骨密度),计算出每位患者未来10年内发生主要部位骨质疏松性骨折(major osteoporotic fracture, MOF)的概率,根据结果按四位数间距分为Q1、Q2、Q3、Q4共4个组。

胸腰椎X线摄片 各社区都由一名放射科专

业技师进行胸腰椎(T4~L5)的X线侧位摄片,靶片距1 m。胸腰椎侧位X线影像结果由华东医院同一位放射科主任医师读片,并采用Genant目视半定量^[8],依据压缩椎体最明显处的上下高度与同一椎体后高之比为轻、中、重度,其判定标准分别为椎体压缩20%~25%、25%~40%及40%以上。骨折数目判定:1个椎体骨折计为单发骨折,2个及以上椎体骨折计为多发骨折。

统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行统计分析。符合近似正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,偏态分布采用四分位间距描述,计数资料采用百分比(%)描述。符合近似正态分布的计量资料采用独立样本 t 检验,偏态分布的资料采用秩和检验,各组间骨折率的比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)及曲线下面积(area under the curve, AUC)评估效用,同时计算cut-off值、敏感性和特异性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

椎体骨折组和非骨折组的一般资料和FRAX®评分 骨折组老年女性的年龄、既往骨折史比例及FRAX®MOF值均显著高于非骨折组(P 均 < 0.001);骨折组老年男性的长期饮酒比例和类风湿关节炎史比例高于非骨折组(P 均 < 0.05),骨折组的既往骨折史比例和FRAX®MOF值均显著高于非骨折组(P 均 < 0.001 ,表1)。

表1 上海社区老年人群椎体骨折组和非骨折组的一般资料和FRAX®评分

Tab1 The characteristics and FRAX® score of OVF group and non-OVF group in community-dwelling elderly people

[$n(\%)$ or $\bar{x} \pm s$]

Parameter	Female			P	Male			P
	OVF ($n=166$)	Non-OVF ($n=723$)	$t/\chi^2/z$		OVF ($n=238$)	Non-OVF ($n=1\ 682$)	$t/\chi^2/z$	
Age (y)	80.2 \pm 7.3	75.7 \pm 6.9	-7.757 ^a	<0.001	76.8 \pm 7.1	76.0 \pm 7.0	-1.638 ^a	0.103
BMI (kg/m ²)	24.42 \pm 4.05	24.29 \pm 3.49	-0.428 ^a	0.671	24.26 \pm 2.88	23.96 \pm 3.08	-1.430 ^a	0.186
Previous fracture	74 (44.6)	170 (23.5)	40.51 ^b	<0.001	52 (21.8)	220 (13.1)	13.185 ^b	<0.001
Parent fracture	11 (6.6)	30 (4.1)	1.883 ^b	0.215	7 (2.9)	24 (1.4)	3.010 ^b	0.095
Current smoking	2 (1.2)	8 (1.1)	0.012 ^b	1.000	59 (24.7)	344 (20.5)	2.366 ^b	0.126
Alcohol	2 (1.2)	9 (1.3)	0.002 ^b	1.000	58 (24.3)	316 (18.8)	4.143 ^b	0.045
Glucocorticoids	4 (2.4)	11 (1.5)	0.642 ^b	0.499	4 (1.7)	19 (1.1)	0.535 ^b	0.517
Rheumatoid arthritis	20 (12.0)	86 (11.9)	0.003 ^b	0.956	31 (13.0)	149 (8.9)	4.261 ^b	0.039
Secondary osteoporosis	7 (4.2)	38 (5.3)	0.303 ^b	0.582	3 (1.3)	32 (1.9)	0.188 ^b	0.664
FRAX®MOF (%)	8.3 (7.3, 13.0)	7.1 (5.0, 9.7)	-6.399 ^c	<0.001	3.4 (2.8, 4.5)	3.1 (2.6, 3.8)	-4.136 ^c	<0.001

^a t ; ^b χ^2 (Pearson); ^c Z (Mann-Whitney U). OVF: Osteoporotic vertebral fracture; MOF: Major osteoporotic fracture.

FRAX®MOF 值按四分位数法分组后的 OVF 患病率 老年女性 FRAX®MOF 值按四分位数法分为 4 组: Q1<5.2, Q2 为 5.2~7.5(含 7.5), Q3 为 7.5~10, Q4>10, 椎体骨折的患病率随着 FRAX®MOF 值增高而升高, 4 组差异有显著统计学意义(P 均<

0.001)。老年男性 FRAX®MOF 值按四分位数法分为 4 组: Q1<2.6, Q2 为 2.6~3.2(含 3.2), Q3 为 3.2~3.9, Q4>3.9, 椎体骨折患病率随 FRAX®MOF 值增加而升高, 但到 Q4 组下降, 4 组差异有显著统计学意义($P=0.002$, 表 2)。

表 2 FRAX®MOF 值按四分位数分组后的 OVF 患病率比较

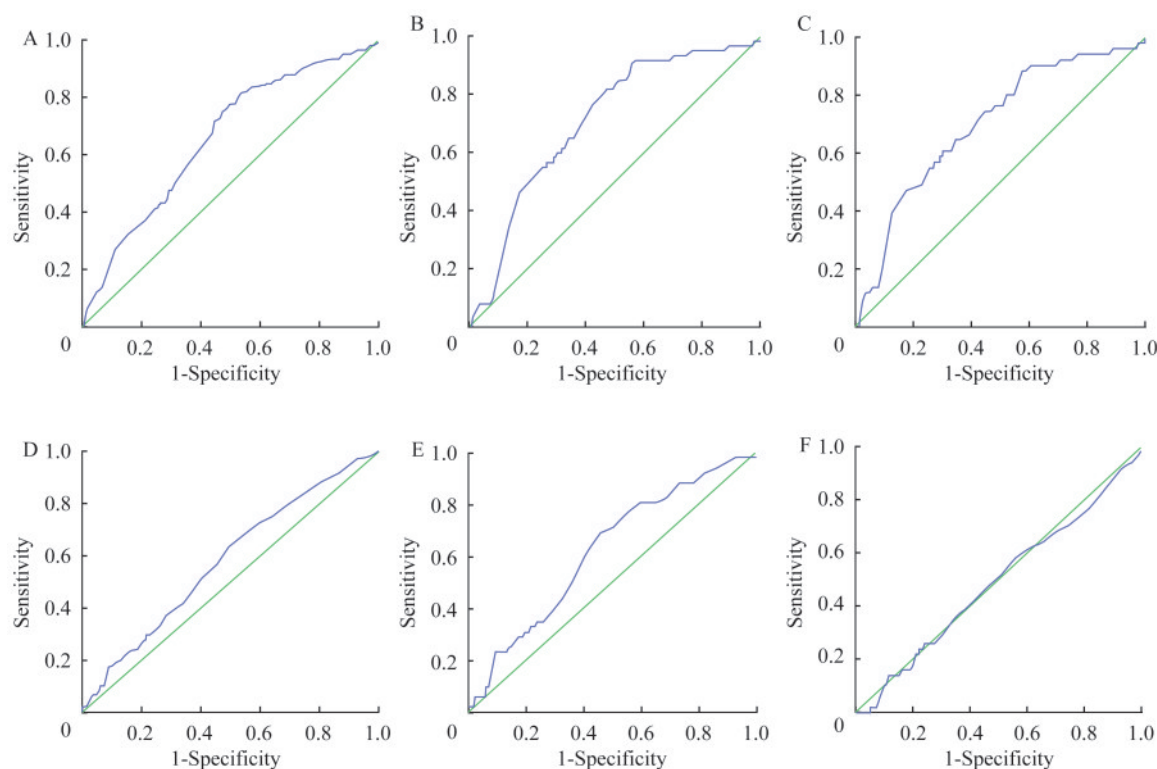
Tab 2 The prevalence of OVF in quartile groups of FRAX®MOF

[n (%)]

Gender	Q1	Q2	Q3	Q4	χ^2	P
Female	20 (8.8)	27 (12.3)	57 (25.3)	62 (28.7)	41.536	<0.001
Male	50 (10.0)	50 (10.0)	68 (15.5)	64 (13.8)	8.592	0.035

FRAX®MOF 判定 OVF 的效用和 cut-off 值 FRAX®MOF 判定老年女性 OVF 有一定的效用 ($AUC=0.659$), 判定中重度椎体骨折和多发椎体骨折的效用较好 (AUC 均>0.7, P 均<0.001), 其中判定中重度椎体骨折的敏感性为 91.7%, 特异性为 56.8% ($P<0.001$, 表 3, 图 1)。FRAX®MOF 判定老

年男性 OVF 的效用较差 ($AUC=0.582$, $P<0.001$), 而对判定中重度骨折有一定的效用 ($AUC=0.621$), 敏感性和特异性分别为 69.2% 和 53.6%, 略低于女性 ($P=0.003$), 但无法判断是否为多发骨折 ($P>0.05$, 表 3, 图 2)。



A: OVF; B: Moderate to severe fracture; C: Multiple fracture. A-C: Female; D-F: Male.

图 1 FRAX®MOF 判定上海地区老年人群 OVF、中重度骨折及多发骨折的 ROC 曲线

Fig 1 ROC of FRAX®MOF for identifying OVF, moderate-severe fracture and multiple fracture of community-dwelling elderly people in Shanghai

表3 FRAX®MOF判定上海地区老年人群实际OVF的效用和cut-off值

Tab 3 Effectiveness and cut-off values of FRAX®MOF for identifying OVF of community-dwelling elderly people in Shanghai

Gender/Fracture	AUC	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P
Female					
OVF	0.659	6.75	81.9	53.9	<0.001
Moderate-severe OVF	0.710	6.85	91.7	56.8	<0.001
Multiple OVF	0.700	8.15	64.7	65.5	<0.001
Male					
OVF	0.582	3.05	67.8	45.9	<0.001
Moderate-severe OVF	0.621	3.25	69.2	53.6	0.003
Multiple OVF	0.489	—	—	—	0.759

AUC: Area under the receiver operating characteristic curve.

讨 论

随着人口老龄化,人群中骨质疏松性骨折的患病率显著升高,其中椎体骨折是最常见的部位,不仅会引起腰背部疼痛、身高缩短、驼背、脊柱变形等,更是预测未来骨折的独立危险因素,早期发现、早期预防和药物治疗可有效减少椎体骨折的发生^[8]。临床上评估椎体骨折的方法主要推荐椎体X线侧位片摄片^[6],但有一定的辐射和医疗费用,且Genent目视半定量法对放射科医师有较高的专业要求,并未能社区一线筛查中推广^[7,9]。FRAX®是WTO联合英国谢菲尔德大学Kanis教授等研发的一种评估患者骨折概率的软件。FRAX®是根据人口数量,通过对来自欧洲、北美、亚洲和澳大利亚患者的临床循证医学研究大数据而开发的。根据患者提供的精准信息表格,通过电脑建模而得到的FRAX®测评系统在网站中开放给用户使用,可评估未来10年内患者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)和髌部骨折的概率。由于操作简便,FRAX®在欧美国家被广泛应用,也被中国指南推荐作为基本的初筛工具^[5]。但FRAX®的cut-off值在中国人群中的适用性一直存在争议^[10],美国指南建议FRAX®预测MOF概率≥20%时,为骨质疏松性骨折高危患者,建议给予治疗。本研究中FRAX®MOF在老年女性中判定椎体骨折的cut-off值为6.75%,老年男性中为3.05%,远低于美国指南引用的20%。另一项国内研究也指出,目前的FRAX®预测结果可能低估了中国人群的骨折风险,在绝经后妇女中FRAX®MOF值为4.0%是相对合理的cut-off值^[11]。最近北京一项研

究^[12]发现,对于50岁以上男性患者既往6个月有临床症状且在医院就诊的新发椎体骨折,FRAX®MOF值在2.9%可较好预测新发椎体骨折,这与本研究结果(3.05%)相似;而AUC为0.738,敏感性为82%,特异性为62%,均略高于本研究。可能是由于研究人群差异,社区抽样调查采用调查现场椎体X线摄片直接进行骨折判定,因此涵盖较多无症状的老年骨折患者。本研究中FRAX®MOF诊断椎体骨折有一定的效能:女性中AUC为0.659,男性为0.582。虽然效能不甚满意,但与国际上大型骨质疏松性骨折流行病学调查中FRAX®预测10年内主要骨折风险的AUC平均值0.61(0.57~0.64)相近^[13]。本研究中,骨折组的FRAX®MOF值显著高于非骨折组,且随着FRAX®MOF值升高,女性骨折发生率增加,但在男性中FRAX®MOF在Q4组反而下降:这一方面可能是由于人群选择上的偏倚,入组的是能自主活动到社区参加问卷和X线摄片的患者,而Q4组骨质疏松严重的老人可能因卧床在家而不能参加研究;另一方面,Q4组老人因骨质疏松严重,活动量少、体力劳动少,以静养为主,所以不易出现椎体压缩。而Q4组老年女性骨折率仍高,考虑到中国老年女性的家务劳动相对男性较多,所以在老年女性中FRAX®评分能更真实地反映椎体骨折发生率。

在椎体骨折分级方面,若把GenantⅠ级归为非骨折患者,Ⅱ级和Ⅲ级归为椎体中重度骨折组,无论男女,AUC较单纯椎体骨折分组(Ⅰ~Ⅲ级均为骨折组)更大:女性为0.710,男性为0.621;且敏感性更高:女性为91.7%,男性为69.2%,提示FRAX®判定重度椎体骨折的效用更佳。Maghraoui等^[14]对908例绝经后妇女的椎体骨折研究也得到相似的结果。

果,FRAX®判定 Genant II~III级骨折的效用比 I 级骨折要高,AUC要大。实际上,椎体骨折的判断主要是靠读片者的主观目测,虽然 Genant半定量法有判定椎体骨折及其程度的标准,但实际目测中,尤其是 I 度椎体骨折的判定一直是临床难题,甚至放射科医师都难以区分 I 级骨折和非椎体骨折^[15]。除了结果判定的技术问题,也有学者认为 I 级的椎体高度改变与椎间盘变性相关,而与骨质疏松相关性不高,易出现假阳性,因此有研究以 II 级及以上的椎体高度改变才判定为椎体骨折^[16]。

我们进一步采用FRAX®对椎体骨折单发和多发进行判定,在老年女性中FRAX®MOF能判定是否为多发骨折,AUC为0.7,敏感性和特异性均在60%左右,临床上对判断病情严重程度有一定的参考意义;而在男性中则无法判定,因此其有效性还需要更大样本量的研究来证实。

本研究的不足之处:首先,在人群选择上采用抽样普查,并未排除有既往椎体骨折史的患者,因此判定椎体骨折的特异性偏低。其次,本研究是横断面研究,利用FRAX®进行风险评估相比前瞻性研究的可信度较差,需进一步随访以验证其效用。第三,在FRAX®评分时未纳入骨密度检测结果,在判定椎体骨折时椎体骨密度比髌部骨密度的效用更好。韩国一项横断面研究显示,60岁以上因腰椎骨折或退行性变住院的老年人群FRAX®MOF值(纳入椎体骨密度)为 $16.40\% \pm 20.87\%$,AUC可达0.759^[17]。我们在采集病史中也发现,FRAX®问卷中是否有椎体骨折病史、父母是否有髌部骨折病史以及对类风湿关节炎的判断,有些患者不能做出可靠的回答,这些对评分结果有一定影响。最后,本研究中读片由同一位资深放射科医师完成,也有学者建议至少经过两人判定才能得出可靠结果^[18]。

综上所述,FRAX®评分对于判定上海社区老年女性患者的OVF,尤其是中重度椎体骨折,是一项简便有效的工具,值得在社区OVF初级筛查中推广。

参 考 文 献

- [1] BALLANE G, CAULEY JA, LUCKEY MM, *et al.* Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(5): 1531-1542.
- [2] CUI L, CHEN L, XIA W, *et al.* Vertebral fracture in postmenopausal Chinese women: a population-based study[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(9): 2583-2590.
- [3] CUMMINGS SR, MELTON LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures[J]. *Lancet*, 2002, 359(9319): 1761-1767.
- [4] LINDSAY R, SILVERMAN SL, COOPER C, *et al.* Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture[J]. *JAMA*, 2001, 285(3): 320-323.
- [5] KANIS JA, JOHNNELL 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.
- [6] 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): 413-443.
- [7] GENANT HK, WU CY, VANKUIJK C, *et al.* Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique[J]. *J Bone Miner Res*, 1993, 8(9): 1137-1148.
- [8] 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组. 骨质疏松性骨折诊疗指南[J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(1): 1-10.
- [9] SCHOUSBOE JT, LIX LM, MORIN SN, *et al.* Prevalent vertebral fracture on bone density lateral spine (VFA) images in routine clinical practice predict incident fractures[J]. *Bone*, 2019, 121: 72-79.
- [10] KANIS JA, HARVEY NC, COOPER C, *et al.* A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: a report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation[J]. *Arch Osteoporos*, 2016, 11(1): 25.
- [11] ZHANG Z, OU Y, SHENG Z, *et al.* How to decide intervention thresholds based on FRAX in central south Chinese postmenopausal women[J]. *Endocrine*, 2014, 45(2): 195-197.
- [12] LIN J, YANG Y, FEI Q, *et al.* Validation of three tools for identifying painful new osteoporotic vertebral fractures in older Chinese men: bone mineral density, osteoporosis self-assessment tool for Asians, and fracture risk assessment tool[J]. *Clin Interv Aging*, 2016, 22(11): 461-469.
- [13] MARQUES A, FERREIRA RJ, SANTOS E, *et al.* The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11): 1958-1967.
- [14] MAGHRAOUI AEL, SADNI S, JBILI N, *et al.* The discriminative ability of FRAX, the WHO algorithm, to identify women with prevalent asymptomatic vertebral fractures: a cross-sectional study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, 4(15): 365.

- Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(6):1398-404.
- [27] ORG E, MEHRABIAN M, PARKS BW, *et al.* Sex differences and hormonal effects on gut microbiota composition in mice[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(4):313-322.
- [28] BAARS A, OOSTING A, LOHUIS M, *et al.* Sex differences in lipid metabolism are affected by presence of the gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):13426.
- [29] WILSON ID, NICHOLSON JK. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity[J]. *Transl Res*, 2017, 179:204-222.
- [30] 崔祥, 陶金华, 江曙, 等. 小檗碱与肠道菌群的相互作用研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(12):1373-1377.
- [31] ZUO F, NAKAMURA N, AKAO T, *et al.* Pharmacokinetics of berberine and its main metabolites in conventional and pseudo germ-free rats determined by liquid chromatography/ion trap mass spectrometry [J]. 2006, 34(12):2064-2072.
- [32] TANGERMAN A, NAGENGAST FM. A gas chromatographic analysis of fecal short-chain fatty acids, using the direct injection method[J]. *Anal Biochem*, 1996, 236(1):1-8.
- [33] OLTMER S, VONENGLHARDT W. Absorption of short-chain fatty acids from the *in-situ*-perfused caecum and colon of the guinea pig. [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1994, 29(11):1009-1016.

(收稿日期:2019-03-04; 编辑:张秀峰)

(上接第82页)

- [24] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU DELVYS, GADGEEL S, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *NEJM*, 2018, 378(22):2078-2092.
- [25] MEHTA R, SHAH A, ALMHANNA K. Pembrolizumab for the treatment of patients with recurrent locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: an evidence-based review of place in therapy [J]. *OncoTargets Ther*, 2018, 11:6525-6537.
- [26] KATO K, SHAH MA, ENZINGER P, *et al.* KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(10):1057-1066.
- [27] KUDO T, HAMAMOTO Y, KATO K, *et al.* Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5):631.
- [28] KANG Y, BOKU N, SATOH T, *et al.* Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10111):2461-2471.
- [29] BOKU N, RYU MH, KATO K, *et al.* Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2):250-258.

(收稿日期:2019-02-14; 编辑:王蔚)

(上接第88页)

- [15] OEI L, KOROMANI F, BREDA SJ, *et al.* Osteoporotic vertebral fracture prevalence varies widely between qualitative and quantitative radiological assessment methods: the rotterdam study [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(4):560-568.
- [16] SZULC P, MUNOZ F, MARCHAND F, *et al.* Semiquantitative evaluation of prevalent vertebral deformities in men and their relationship with osteoporosis: the MINOS Study [J]. *Osteoporos Int*, 2001, 12(4):302-310.
- [17] LEE HS, LEE SH, CHUNG YS, *et al.* Usefulness of fracture risk assessment tool using lumbar bone mineral density in prediction of osteoporotic vertebral fracture [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015, 58(4):346-369.
- [18] JIANG G, EASTELL R, BARRINGTON NA, *et al.* Comparison of methods for the visual identification of prevalent vertebral fracture in osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2004, 15(11):887-896.

(收稿日期:2019-03-14; 编辑:段佳)