

绝经后骨质疏松症影响因素的 Meta 分析

张亚军 毕力夫 刘忠厚

中图分类号: R336 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)10-0745-05

摘要:目的 系统评价绝经后骨质疏松症的危险因素及保护因素。方法 以电子检索结合手工检索及索引检索的方式检索所有绝经后骨质疏松症影响因素的病例对照研究、队列研究的中英文研究文献,对纳入的文献进行质量评价后提取数据信息,采用专用软件 RevMan 5.0 完成系统评价过程。结果 共纳入 13 篇临床研究。家族骨折史、个人骨折史、绝经年限(≥ 5 年)、经常吸烟、文化程度低、体重指数(≥ 25)、激素替代疗法、补充钙剂、少量饮酒、经常运动等与绝经后骨质疏松症的发生有关。结论 初步得出家族骨折史、个人骨折史、绝经年限(≥ 5 年)、经常吸烟、文化程度低能够促进绝经后骨质疏松症的发生,而体重指数(≥ 25)、激素替代疗法、补充钙剂、少量饮酒、经常运动等有助于预防绝经后骨质疏松症的发生。

关键词: 绝经后骨质疏松症; Meta 分析; 影响因素

doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.10.007

Meta-analysis of affecting factors on postmenopausal osteoporosis ZHANG Yajun, BI Lifu, LIU Zhonghou.
Inner Mongolia Medical College, Huhhot 010059, China

Abstract: **Objective** To evaluate the risk factors and protective factors of postmenopausal osteoporosis (PMOP).

Methods Studies were obtained from computerized searches of multiple electronic bibliographic databases, supplemented by hand searches of selected journals, and consultation with experts in the research field of PMOP. All relevant case-control studies and cohort studies about PMOP were included. The studies were searched to extract the data messages after evaluation of the quality of internalized studies. RevMan software 5.0 was used for meta-analysis. **Results** 13 studies were included, family history of fracture, personal fracture history, menopausal age (≥ 5 years), regular smoking, low education level, BMI (≥ 25), HRT, calcium supplement, a little drinking and regular exercise were related to postmenopausal osteoporosis. **Conclusion** The systematic evaluation made the possibility that family history of fracture, personal fracture history, menopausal age (≥ 5 years), regular smoking, low education level can promote the occurrence of PMOP, BMI (≥ 25), HRT, calcium supplement, a little drinking and regular exercise can help to prevent the occurrence of PMOP.

Key words: Postmenopausal osteoporosis; Meta-analysis; Influence factor

根据对文献的研究,影响绝经后骨质疏松症发病的因素有遗传、环境、膳食等,了解这些影响因素对预防骨质疏松症的发生有重要的作用,所以对骨质疏松症影响因素的研究日益成为医学界研究的热点。国内外学者对绝经后骨质疏松症的病因学进行了广泛的流行病学调查,通过队列研究、病例对照研究、横断面研究等统计学手段已经筛选出一些影响因素,但由于这些研究各自独立,标本来源受限,并

且设计方案有许多不明确或不一致之处,研究中的各种倚倚对结果的影响也各不相同,降低了结果的论证强度,从而导致研究结果存在许多争议。比如 Hannan 等^[1]进行了一项长达 4 年的队列研究,该研究结果发现低蛋白摄入与股骨和椎骨骨量的丢失成显著的正相关,膳食中低蛋白质的摄入增加了骨量的丢失;而 Feskanich 等^[2]通过研究认为高蛋白质摄入是骨质疏松症的膳食影响因素。

为此,我们采用系统评价(Systematic Review)的方法,对近年来国内外有关绝经后骨质疏松症的影响因素的文献研究结果综合评价,以便更准确地探索它的危险因素及保护因素,为预防治疗绝经后骨

作者单位: 010059 呼和浩特,内蒙古医学院(张亚军、毕力夫);中国老年学学会骨质疏松委员会(刘忠厚)

通讯作者: 张亚军, Email: z. yjnm@163.com

质疏松症提供依据。

1 材料和方法

1.1 文献的选择标准

1.1.1 文献纳入标准 :①研究类型 :所有绝经后骨质疏松症影响因素的病例对照研究、队列研究的中英文研究。②研究对象 :均为绝经后的妇女,符合 WHO 关于骨质疏松症的诊断标准,任何病程的绝经后骨质疏松症的患者。③统计指标 :文献能够提供可以转化为 OR 值、RR 值的原始数据。④有 2 篇以上文献出现并讨论相同的影响因素即可纳入。⑤必须是原始独立的研究。⑥样本量大于或等于 30 例^[3]。

1.1.2 文献排除标准 :①研究类型 :排除绝经后骨质疏松症横断面调查有关影响因素的研究。②研究对象 :排除由甲状旁腺功能亢进、糖尿病、骨软化症、类风湿性关节炎、痛风、多发性骨髓瘤等引起的继发性骨质疏松症者;排除有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者。③排除重复报道、质量差以及报道信息太少等无法利用的文献。④排除无法得到原始数据的文献。⑤排除与 Revman 统计软件所要求的数据录入格式不符的文献。⑥样本量过小的文献因难于统计予以剔除。

1.2 文献检索范围

1.2.1 计算机检索 :①The Cochrane Library(2008 年第 4 期);②PubMed(1966 ~ 2008 年);③中国期刊网全文数据库医药卫生专辑(CNKI,1980 ~ 2008 年);④中文科技期刊全文数据库(维普 VIP,1989 ~ 2008 年);⑤中国生物医学文献光盘数据库(CBM,1978 ~ 2008 年);⑥万方《中国学术会议论文库》;⑦万方《中国学位论文数据库》。题名或关键词为绝经后骨质疏松症、原发性骨质疏松症、女性骨质疏松症、postmenopausal osteoporosis、Postmenopausal Bone Losses 等,然后通过文献的纳入及排除标准进行筛选。

1.2.2 手工检索 :手工检索 1995 第 1 期至 2008 年第 12 期的《中国骨质疏松杂志》,通过文献的纳入及排除标准进行筛选。

1.2.3 索引检索 :查阅所获的研究报道附录的参考文献,以获取遗漏的研究。

1.3 研究的方法学质量评价

1.3.1 文献的选择 :由两名评价员独立地进行文献检索,首先从题目和摘要中根据文献的纳入标准和排除标准进行初次筛选,如果在题目和摘要中没有明显的纳入或排除信息,则需要进一步获取全文进

行鉴别。对于文献鉴别中存在的分歧,讨论协商解决。

1.3.2 文献质量评价

1.3.2.1 病例对照研究 :文献质量评价采用积分的方法^[4]定量评价。具体包括以下几个方面 :是否详细描述分组方法、测量结果时是否采用盲法、是否有失访/退出报道、研究对象基线资料描述是否恰当、病例诊断是否为“金标准”诊断、混杂因素如何控制等。

1.3.2.2 队列研究 :对诊断标准是否正确、是否描述有退出或失访、是否进行两组间基线资料的可比性、两组相关的暴露因素是否相似、随访时间、是否有防止偏倚的方案、样本量是否合适等进行定性评价。

1.4 资料提取

两名研究人员使用自制的资料提取表独立对纳入文献的信息进行提取,对文献中不清楚或未提供的资料,以通信方式或电子邮件与第一作者联系并获取信息,若联系 2 次仍未能获得答复,作为资料缺失处理。具体的资料提取表包括以下几个方面的内容 :①基本信息 :题目、作者、来源、国家、出版语言、发表时间(年、卷、期、页)等。②合格性鉴定 :文章设计类型、有无统计指标、样本量、研究目的是否以病因探索为目的、鉴定结果、排除理由等。③方法学质量评价 :主要围绕病例对照研究和队列研究的评价而进行。④研究对象 :样本来源、样本量、年龄、病程及病情严重程度等。⑤结局指标 :病例对照文献统计量原始数据的详细说明或队列研究文献统计量原始数据的详细说明。

1.5 资料分析方法

如果有至少两篇临床试验有绝经后骨质疏松症相同影响因素的指标,可采用 Cochrane 协作网提供的软件包(RevMan5.0)进行统计学处理。二分类资料用相对危险度 OR 值或绝对危险度 RR 值和 95% 的可信区间表示,连续变量资料使用权重的均差和标准化均差。异质性检验使用卡方检验,当研究结果存在统计学异质性($P < 0.05$, $I^2 > 50\%$)时,采用随机效应模型,反之采用固定效应模型。如纳入研究的数量充足,将采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 资料收集

本系统评价共检索出 4404 篇文献,其中 4226

篇来自计算机检索 ,178 篇来自手工检索。通过阅读标题和摘要 ,有 4191 篇文献因重复或属于非观察性研究或与本研究目的不符的文献被排除 ;然后阅读 213 篇文献的全文 ,再次筛选出 42 篇以中、英文发表的文章用于评估 ;其中 3 篇英文文献^[5-7]因年代久远无法获取全文和联系作者 ,26 篇文献所研究指标不能获得四格表数据或报道信息太少等无法利用 ,最终纳入 13 篇文献^[8-20]进行 Meta 分析。

2.2 纳入研究的方法学质量

纳入分析的 13 篇文献研究分别在美国、英国、

中国、瑞典、南韩、伊朗、加拿大、摩洛哥、西班牙等 9 个国家完成 2 篇以中文发表 ,11 篇为英文发表。文献研究设计类型中 ,病例对照研究 9 篇 ,队列研究有 4 篇。13 篇文章样本量均大于 100 例 ,并作了 Logistic 回归的多因素分析 ,结果基本可靠。有 12 篇采用金标准 DEXA 仪器进行诊断 ,1 篇利用 QUS 仪器诊断。通过表 1 可知 ,病例对照研究的方法学质量评分范围在 4 ~ 10 分 ,其中 6 ~ 8 分占多数 ,说明纳入病例对照研究的文献质量一般 ;通过表 2 可知 ,队列研究的文献质量参差不齐。

表 1 纳入的病例对照研究文献方法学质量评价表

作者-编号	时间	文献出处	国家	诊断仪器	样本来源	样本含量		方法学质量						
						病例组	对照组	分组方法	盲法	所有研究病例纳入	研究基线	诊断标准	控制混杂因素	合计
朱冰-01	2005	中南大学学位论文	中国	DEXA	社区	101	102	1	0	0	2	2	1	6
Jeongseon-02	2008	Asia Pac J Clin Nutr	South Korea	DEXA	医院	134	137	2	0	1	1	2	1	7
Afsaneh-03	2008	BioMed Central	Iran	DEXA	健康中心	381	336	2	0	2	2	2	2	10
王海清-04	2007	宜春学院学报	中国	DEXA	社区	110	220	1	0	0	1	2	0	4
Marjorie-05	2008	JANUARY	USA	DEXA	医院	190	298	2	0	1	2	2	1	8
Fadoua-06	2006	BMC Public Health	Morocco	DEXA	社区	178	178	2	0	0	2	2	2	8
Akkus Z-07	2005	Saudi Med J	Turkey	DEXA	医院	225	126	2	0	1	1	2	1	7
Mallmin-08	1994	Osteoporosis Int	Sweden	DEXA	医院	300	299	2	0	1	0	2	1	6
Susan B-09	1993	American Journal of Epidemiology	Canada	DEXA	医院	381	1138	1	0	1	1	2	1	6

表 2 纳入的队列研究文献方法学质量评价表

作者-编号	时间	文献出处	国家	诊断仪器	样本来源	样本含量		方法学质量						
						暴露组	非暴露组	诊断标准	失访退出	基线可比	随访时间	暴露因素	防止偏倚	统计方法
Díez-Pérez-10	2007	Osteoporos Int	Spain	QUS	社区	311	4835	正确	无	正确	未提	相似	无	正确
M. Naves-11	2005	Osteoporos Int	Spain	DEXA	社区	31	219	正确	有	正确	合适	相似	有	正确
Donna-12	2007	Public Health Nutrition	USA	DEXA	人口普查	171	1694	正确	有	未提	合适	相似	有	正确
Torgerson ,DJ-13.	1996	J Bone Miner Res	UnitedKingdom	DEXA	社区	44	1739	正确	无	正确	合适	相似	无	正确

2.3 各因素的 Meta 分析结果

根据资料提取表将 13 篇文献编号为 1-13(详见表 1、表 2) ,其中 3 号文献采用病例对照的设计方案研究两个国家的绝经后骨质疏松症影响因素的关系。在各影响因素中 ,研究家族骨折史、个人骨折史、绝经年限、体重指数、激素替代疗法(HRT)、补充钙剂、吸烟、运动、饮酒、喝茶、文化程度等的文献均超过两篇以上 ,适合 Meta 分析 ,而其余如哺乳月份、生产次数、氟化物、服用避孕药、蔬菜、怀孕次数、面纱服饰、城市农村差异、绝经年龄、初潮年龄、骨关节病、大豆及豆制品、咖啡、高盐饮食、日照等表述只有 1 次、或者由于因素标准差异不能合并者 ,未能进行 Meta 分析。13 篇文献所涉及影响因素的异质性检

验和 Meta 分析结果见表 3 和表 4。

表 3 异质性检验(汇总)

影响因素	合并研究类型	I ² 值(%)	P 值	模型
家族骨折史	队列研究	76	0.01	随机效应
个人骨折史	病例对照	0	0.51	固定效应
个人骨折史	队列研究	0	0.84	固定效应
绝经年限(≥5 年)	病例对照	7	0.30	固定效应
BMK ≥25)	病例对照	78	0.01	随机效应
HRT(是/否)	病例对照	81	0.001	随机效应
补充钙剂	病例对照	74	0.003	随机效应
经常吸烟	病例对照	29	0.24	固定效应
经常运动	病例对照	90	<0.0001	随机效应
经常喝茶	病例对照	88	0.003	随机效应
文化程度低	病例对照	67	0.05	随机效应
少量饮酒	病例对照	0	0.72	固定效应

以上汇总结果发现 ,相关危险因素的强弱依次

为家族骨折史 > 绝经年限 (≥ 5 年) > 文化程度低 > 个人骨折史 > 经常吸烟 , 相关保护因素的强弱依次为激素替代疗法 > 体重指数 (≥ 25) > 补充钙剂 > 少量饮酒 > 经常运动。

表 4 Meta 分析结果(汇总)

影响因素	合并研究类型	合并后的 OR 值	95% CL
家族骨折史	队列研究	2.57	(1.31 5.04)
个人骨折史	病例对照	2.27	(1.76 2.92)
个人骨折史	队列研究	1.76	(1.32 2.35)
绝经年限 (≥ 5 年)	病例对照	2.34	(1.71 3.21)
BMI (≥ 25)	病例对照	0.53	(0.29 0.97)
HRK (是/否)	病例对照	0.54	(0.31 0.97)
补充钙剂 (是/否)	病例对照	0.41	(0.28 0.59)
经常吸烟	病例对照	1.41	(1.11 1.78)
经常运动	病例对照	0.30	(0.14 0.64)
经常喝茶	病例对照	1.20	(0.34 4.29)
文化程度低	病例对照	2.30	(1.36 3.89)
少量饮酒	病例对照	0.38	(0.26 0.57)

3 讨论

本研究按照系统评价的原则和要求 , 采用明确的检索策略和严格的文献纳入及排除标准 , 全面广泛地检索了国内外有关数据库 , 对可能引起绝经后骨质疏松症的一些影响因素做出评价。根据 Meta 分析获得的数据提示 , 家族骨折史、个人骨折史、绝经年限 (≥ 5 年)、经常吸烟、文化程度低能够促进绝经后骨质疏松症的发生 , 而体重指数 (≥ 25)、激素替代疗法、补充钙剂、少量饮酒、经常运动等有助于预防绝经后骨质疏松症的发生。

由于以下几方面的原因 , 下结论时需慎重 : ①试验设计 : 纳入研究的试验类型是病例对照研究及队列研究。其设计的严谨性、论据的可靠性、结论的准确性等偏低 , 说服力远不如完全随机对照试验强。研究人群许多来源于医院 , 且为回顾性研究 , 使得研究易出现观察性研究难以避免的一些偏倚 , 如选择偏倚、信息偏倚等 , 增加了研究结果的误差。②样本量估算 : 用 Revman 软件将某些试验的样本量扩大之后 , 容易使阴性结果转变为阳性结果 , 而高估了疾病的影响因素。比如饮酒对于绝经后骨质疏松症的影响由于样本量的扩大 , 而成为了绝经后骨质疏松症的保护因素 ; 另外 , 关于饮酒与骨质疏松症的关系有两种意见 : 长期过量饮酒发生骨质疏松症的危险性增大^[21] , 适量饮酒会促进骨密度的升高^[22]。因此 , 要想明确饮酒和骨量的关系 , 需要更加深入研究骨质疏松症的机理以及精确的饮酒量化研究。③结局指标 : 在本次评价纳入的 13 篇试验中 , 所涉及的因素标准不统一 , 合并也会增加研究结果的误差 ; 同

时 , 涉及哺乳月份、产次、氟化物、服用避孕药、蔬菜、怀孕次数、面纱服饰等因素文献的数量仅各自有 1 篇 , 而不能进行 Meta 分析 , 所以可能漏掉一些真正有意义的影响因素 ; 此外 , 本次研究由于受到信息来源的限制 , 某些影响因素如牛奶的摄入、蛋白质摄入、经济状况等数据缺失 , 所以在进行合并分析时 , 可能会影响综合结果的全面性及完整性。④由于搜索来源的限制 , 本系统评价仅检索了中英文文献 , 而没有其他语种的文献 ; 另由于本研究所分亚组较多 , 在每一亚组内的文章数量较少 , 达不到进行“倒漏斗”图形分析的要求 , 对纳入试验是否存在发表偏倚无法以“倒漏斗”图形进行评价。因此存在语种偏倚、发表偏倚的高度可能。

通过本次研究 , 我们发现下面几方面的问题需要注意 : ①观察性研究的方法学质量有待提高 , 如病例组对照组的设立、样本量的计算、随访的情况、防止偏倚的措施、研究对象退出/失访的情况及原因等均应进行规范化 ; ②应统一绝经后骨质疏松症的影响因素的测量标准 , 如规范吸烟的种类、频率 , 饮酒的种类、剂量 , 运动的种类、频率等 , 以加强效应指标合并的力度。

【 参 考 文 献 】

[1] Hannan MT , Tucker KL , Dawson-Hughes B , et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women ; the Framingham osteoporosis study. J Bone Miner Res 2000 , 15 :2504-2512.

[2] Feskanich D , Willett WC , Stampfer MJ , et al. Protein consumption and bone fractures in women. Am J Epidemiol , 1996 , 143 :472-479.

[3] 李强 . 循证医学 : 临床证据的产生、评价与利用 . 科学出版社 , 2002 , 14-19.

[4] 刘建平 . 非随机研究的系统评价方法 . 中国循证医学 , 2001 , 1 (4) 240.

[5] Ill PO , Alexandre C. Tobacco as risk factor of osteoporosis , myth or reality ? Rev Rhum Ed Fr , 1993 , 60 (4) :280-286.

[6] Maini M , Brignoli E , Felicetti G , et al. Correlation between risk factors and bone mass in pre-and postmenopause. Minerva Med , 1996 , 87 (9) 385-399.

[7] Khan KM , Green RM , Saul A. Retired elite female ballet dancers and nonathletic controls have similar bone mineral density at weightbearing sites. J Bone Miner Res , 1996 , 11 (10) :1566-1574.

[8] 朱冰 . 101 例绝经后骨质疏松症影响因素的病例对照研究 . 中南大学 , 2005.

[9] Jeongseon Kim PhD , Sun-Young Lim MPH , Joo-Hak Kim MD PhD. Nutrient intake risk factors of osteoporosis in postmenopausal women. Asia Pac J Clin Nutr , 2008 , 17 (2) 270-275.

(上接第 748 页)

- [10] Afsaneh Keramat ,Bhushan Patwardhan ,Bagher Larijani ,et al. The assessment of osteoporosis risk factors in Iranian women compared with Indian women. BMC Musculoskeletal Disorders 2008 (9) :28.
- [11] 王海清 ,陈冀 . 女性原发性骨质疏松症可控影响因素研究 . 宜春学院学报 (自然科学) 2007 29(6) :139-141.
- [12] Marjorie R Jenkins ,MD , Anne V. Smoking Status as a Predictor of Hip Fracture Risk in Postmenopausal Women of Northwest Texas. Prev Chronic Dis 2008 5(1) :1-9.
- [13] Fadoua Allali ,Siham El Aichaoui ,Bouchra Saoud. The impact of clothing style on bone mineral density among postmenopausal women in Morocco : a case-control study. BMC Public Health 2006 6(135) :1-6.
- [14] Akkus Z , Handan Camdeviren , Fatma Celik. Determination of osteoporosis risk factors using a multiple logistic regression model in postmenopausal Turkish women. Saudi Med J , 2005 , 26(9) :1351-1359.
- [15] Mallmin H , Ljunghall S , Persson I ,et al. Risk Factors for Fractures of the Distal Forearm : A Population-Based Case-Control Study. Osteoporosis Int , 1994 , 4 :298-304.
- [16] Susan B Jaglal ,Nancy Kreiger. Gerarda Darlington ,Past and Recent Physical Activity and Risk of Hip Fracture. American Journal of Epidemiology ,1993 ,138(2) :107-118.
- [17] Díez-Pérez A , González-Macías J , Marín F. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. Osteoporosis Int , 2007 , 18(5) :629-639.
- [18] Naves M , Díaz-López JB , Gómez C. Determinants of incidence of osteoporotic fractures in the female Spanish population older than 50. Osteoporosis Int 2005 , 16(12) :2013-2017.
- [19] Thorpe DL , Knutsen SF , Beeson WL , et al. Effects of meat consumption and vegetarian diet on risk of wrist fracture over 25 years in a cohort of peri-and postmenopausal women. Public Health Nutr , 2008 , 11(6) :564-572.
- [20] Torgerson DJ , Campbell MK , Thomas RE. Prediction of Perimenopausal Fractures by Bone Mineral Density and Other Risk Factors. J Bone Miner Res , 1996 , 11(2) :293-297.
- [21] Ganry O ,Baudoin C ,Fardellone P ,et al. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women : the EPIDOS study. Am J Epidemiol 2000 , 151 :773-780.
- [22] Holbrook L , Barrett-Conner. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. BrMed J , 1993 , 306 :1506-1509.

(收稿日期 2009-07-09)