

血清脂肪因子水平与骨质疏松症相关性的荟萃分析

李丹 敬华

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)04-0244-04

摘要: 目的 综合评价血清脂肪因子瘦素、脂联素水平与骨质疏松症的相关性。方法 采用 Cochrane 系统评价的方法,检索 Medline (1966 ~ 2009)、EMbase (1966 ~ 2009)、Cochrane 图书馆 (2009) 及中国生物医学文献数据库 CBM (1979 ~ 2009),按照纳入和排除标准收集所有相关临床对照研究,进行文献质量评价后,使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan4.2 统计软件进行 Meta 分析,以获得上述血清脂肪因子水平与骨质疏松症相关性的证据。结果 共纳入相关临床对照研究 7 项,共计研究对象 2203 例。7 项研究中存在异质性 ($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),采用随机效应模型将纳入的研究结果进行 Meta 分析。结果显示,骨质疏松症患者血清瘦素水平明显高于对照组 [WMD 4.54 ng/ml, 95% CI (1.01, 8.08)],血清脂联素水平明显低于对照组 [WMD -3.37 μ g/ml, 95% CI (-6.18, -0.56)]。结论 现有研究结果显示,骨质疏松症与瘦素水平升高、脂联素水平降低有关。由于纳入研究存在选择偏倚、混杂偏倚的中高度可能性,影响到 Meta 分析结果的可靠性,期待更高质量的临床对照实验提供证据。

关键词: 脂肪因子; 瘦素; 脂联素; 骨质疏松症; Meta 分析

Meta-analysis of relationship between serum adipokine level and osteoporosis LI Dan, JING Hua.
Department of Clinical Laboratory Medicine, No. 306 Hospital of PLA, Beijing 100101, China

Abstract: Objective To evaluate the relationship between adipokine (leptin and adiponectin) and osteoporosis. **Methods** According to evaluation guidelines of Cochrane collaboration, clinical controlled trials (CCTs) observing serum adipokine level in osteoporosis group and control group were searched using Medline, EMbase, the Cochrane Library and CBM. Methodology qualities of literatures were performed by experienced researchers. RevMan 4.2 offered by Cochrane was used to do the meta-analysis. **Results** Only 7 literatures came into meta-analysis (2203 cases). The result of analysis showed that osteoporosis group has higher serum leptin [WMD 4.54 ng/ml, 95% CI (1.01, 8.08)] and lower serum adiponectin [WMD -3.37 μ g/ml, 95% CI (-6.18, -0.56)] than control group. **Conclusion** Meta-analysis shows that there may be some relationship between serum adipokine level and osteoporosis. However, to elucidate this relationship, more CCTs with higher quality should be carried out.

Key words: Adipokine; Leptin; Adiponectin; Osteoporosis; Meta-analysis

研究表明,约 30% 的绝经期妇女和约 10% 的 50 岁以上的男性均患有骨质疏松症,主要表现为骨量减少、微结构退变及骨力学强度下降^[1]。骨质疏松症相关的骨折严重影响此人群的生活质量。近年研究表明,瘦素 (leptin)、脂联素 (adiponectin) 等脂肪因子 (adipokine) 可能通过多种途径影响骨代谢平衡^[2]。本文拟通过 Cochrane 系统评价的方法,从循

证医学的角度进一步探讨上述脂肪因子与骨质疏松症的相关性,为骨质疏松症的早期诊断及发现新的治疗靶点提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 资料收集方法

1.1.1 纳入标准: (1) 国内外于 1966 年至 2009 年 6 月发表与未发表的确诊为骨质疏松症的患者作为研究对象,参照 WHO 诊断标准: 双能 X 线吸收法测

作者单位: 100101 北京,解放军 306 医院检验科

通讯作者: 李丹, Email: mananlidan@sina.com

定骨密度值低于同性别、同种族健康成人的骨峰值 2.5 个标准差以上; (2) 结果观察至少包括以下指标之一: 血清脂联素、瘦素水平; (3) 研究例数不低于 20 例。

1.1.2 排除标准: (1) 原始文献未对治疗的有效性进行评价; (2) 原始文献临床研究设计不合理 (如对照组设计不合理、样本资料交代不全、诊断或疗效判断不规范等); (3) 重复发表的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 Medline (1966 年至 2009 年 7 月)、EMbase (1966 年至 2009 年 7 月)、Cochrane 图书馆 (2009 年第二期)、中国生物医学文献数据库 CBM (1979 年至 2009 年 7 月)。手工检索中、英文已发表的资料和会议论文, 向本领域专家索要未发表文献, 查阅文章所附参考文献。文献检索无语种限制。

1.3 资料提取及质量评价

由有经验的两名评价员独立选择临床研究并提取资料, 主要包括: (1) 一般资料: 题目、作者、日期和文献来源; (2) 研究特征: 研究对象的一般资料、检测方法和质量控制; (3) 结果测量: 血清瘦素、脂联素水平。

质量评价: 如对两组研究对象采用分层随机抽样、条件配对原则, 则发生选择性偏倚的可能性低, 反之则有发生选择性偏倚的较高可能性; 如两组研究对象影响瘦素、脂联素表达的混杂因素具有可比性, 或对混杂因素进行了充分控制和调整, 则发生混杂性偏倚的可能性低, 反之则有发生混杂性偏倚的较高的可能性; 测量方法严格经诊断性试验评价合格、测量结果时采用盲法, 则发生测量性偏倚的可能性低, 反之则有发生测量性偏倚的较高可能性。

1.4 统计学处理

阅读文献, 按 Meta 分析要求整理数据, 建立数据库并核校数据。对纳入文献进行异质性检验, 若纳入的各研究无异质性 (即 $P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$), 采用固定效应模型进行分析, 反之则用随机效应模型。Meta 分析采用 RevMan4.2 进行, 血清瘦素、脂联素水平属计量资料, 以加权均数差 (WMD) 作为效应尺度, 提取各组资料的均数和标准差进行综合; 采用 u 检验, 用 P 值表示, 即 $P < 0.05$ 时接受骨质疏松症患者与对照组相应脂肪因子水平的差异具有统计学意义, 提示骨质疏松症与该脂肪因子水平存在相关性。敏感性分析采用排除一至二项低质量研究后重新分析的方法, 发表性偏倚采用倒漏斗图 (funnel plot) 表示。

2 结果

2.1 纳入的研究概况

按资料收集方法和检索策略初检得到相关文献 287 篇, 发表时间 (未发表文献为研究时间) 为 1998 年至 2009 年。经阅读题名、摘要、全文后, 280 篇由于研究目的与本系统评价不符、重复发表或为动物实验等原因而被排除, 最终纳入 7 篇临床对照研究文献进行系统评价^[3-9]。纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

研究名称	例数* (O/C)	检测方法** (瘦素/脂联素)	有无描述试剂盒的敏感度、特异度	有无描述批内、批间检测的 CV 值
Vondracek 2009	23 (9/14)	ELISA/ELISA	有	无
Agbaht 2009	84 (25/59)	IRMA/RIA	有	有
Aguilar 2009	130 (32/98)	ELISA/—	有	有
Yilmazi 2005	90 (36/54)	ELISA/—	有	无
Zoico 2008	36 (20/16)	RIA/RIA	有	有
Richards 2007	1735 (265/1470)	RIA/ELISA	有	有
Ozkurt 2009	105 (37/68)	—/ELISA	有	无

注: * O = 骨质疏松症组; C = 对照组, ** ELISA = 酶联免疫吸附法; IRMA = 免疫放射分析法; RIA = 放射免疫法

2.2 纳入研究的质量评价

所有纳入的研究均有发生选择性偏倚、混杂性偏倚和测量性偏倚的可能性, 以选择性偏倚和混杂性偏倚更为突出。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 瘦素: 有 6 个研究^[3-8] 报告了骨质疏松症组和对照组的血清瘦素水平, 异质性检验统计值 $I^2 = 97.6\%$, $P < 0.00001$, 为异质性研究。采用随机效应模型分析, 结果表明骨质疏松症组血清瘦素水平与对照组的差异具有统计学意义, $P = 0.01$ 。骨质疏松症组血清瘦素水平明显高于对照组, 合并分析后的加权均数差为 4.54 ng/ml, 95% CI (1.01, 8.08), 见图 1。

2.3.2 脂联素: 有 5 个研究^[3,4,6-8] 报告了骨质疏松症组和对照组的血清脂联素水平, 异质性检验统计值 $I^2 = 99.7\%$, $P < 0.00001$, 为异质性研究。采用随机效应模型分析, 结果表明骨质疏松症组血清脂联素水平与对照组的差异具有统计学意义, $P = 0.02$ 。骨质疏松症组血清脂联素水平明显低于对照组, 合并分析后的加权均数差为 -3.7 $\mu\text{g/ml}$, 95% CI (-6.18, -0.56), 见图 2。

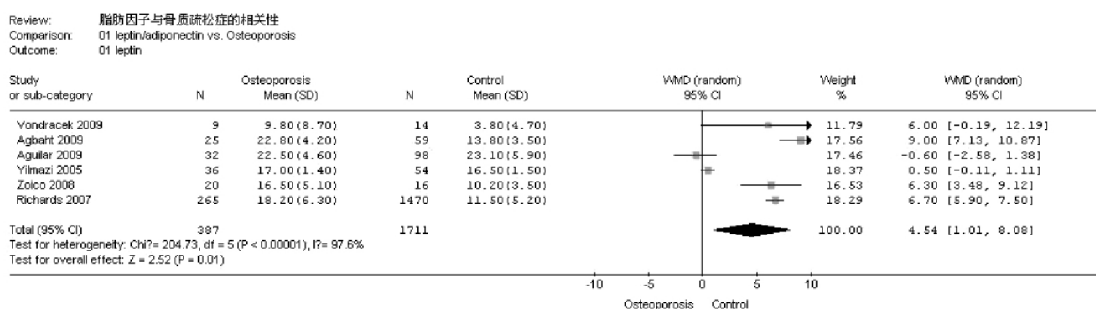


图1 骨质疏松组及对照组血清瘦素水平的 Meta 分析

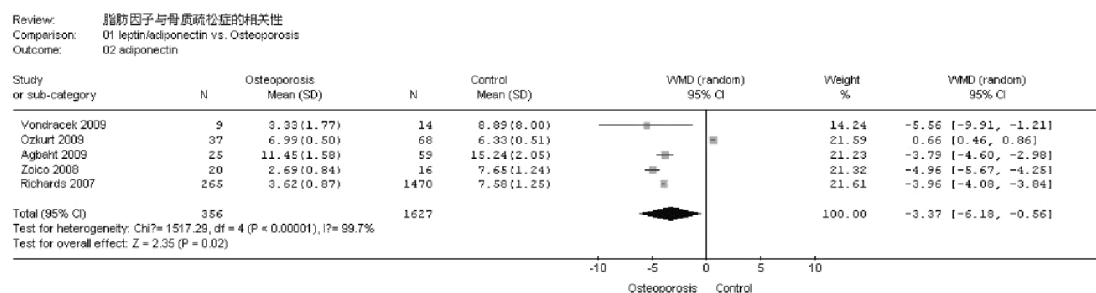


图2 骨质疏松组及对照组血清脂联素水平的 Meta 分析

2.4 敏感性分析

分别删除质量评价结果较低的一个研究^[5]后,重新进行 Meta 分析。以血清瘦素水平作为指标,采用随机效应模型分析, $P = 0.001$, 骨质疏松组血清瘦素水平平均高于对照组 5.45 ng/ml, 95% CI (2.12, 8.77); 以血清脂联素水平为指标,采用随机效应模型分析, $P < 0.00001$, 骨质疏松组血清脂联素水平平均低于对照组 4.22 μ g/ml, 95% CI (3.63, 4.81)。此结果与删除前结果近似,显示本评价结果较稳定。

2.5 潜在的发表性偏倚

分别以血清瘦素、脂联素水平为指标,作倒漏斗图,因入选研究的个数较少,分布趋势不明显,但倒漏斗图显示趋势对称,发表性偏倚不大(见图3、4)。

3 讨论

骨代谢平衡是机体诸多复杂的代谢平衡中的重要一员,研究发现,成年人的骨组织不是一成不变的,而是由成骨细胞与破骨细胞二者维持的一个动态平衡决定。一方面,核因子 κ B 受体活化因子配体 RANKL、卵泡刺激素、巨噬细胞集落刺激因子等信号通路激活破骨细胞的骨吸收功能,白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 促进破骨细胞前体分化为破骨细胞,使破骨细胞周围的骨组织被吸收;另一方面,

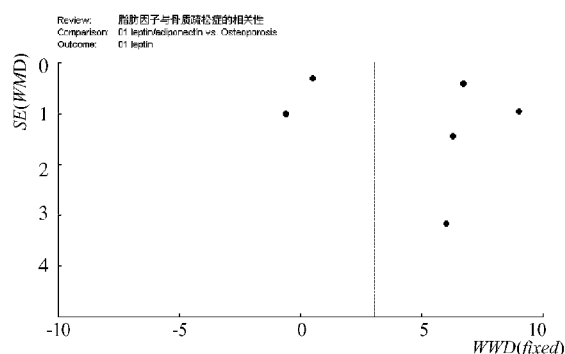


图3 发表性偏倚的倒漏斗图(瘦素)

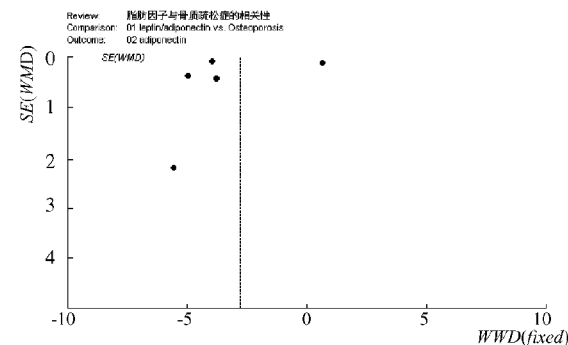


图4 发表性偏倚的倒漏斗图(脂联素)

Wnt、骨形态发生蛋白-2、转化生长因子- β 等信号通路激活成骨细胞的骨形成功能,胰岛素样生长因子促进成骨细胞前体分化为成骨细胞,使新的骨组织

在成骨细胞周围形成^[10,11]。当骨形成大于骨吸收时,机体骨量增加,反之则减少。骨质疏松症患者骨矿密度明显低于同性别、同种族健康人群的峰值,主要原因就是由骨代谢失衡、骨形成水平低于骨吸收水平。

脂肪因子属于细胞因子的一种,是由脂肪细胞、骨骼肌细胞、骨髓组织等分泌的一类小分子多肽的总称,包括瘦素、脂联素、抵抗素等。脂肪因子通过自分泌、旁分泌以及内分泌的形式,与细胞表面的脂肪因子受体结合,参与机体糖代谢等复杂的代谢平衡调节。自 Klein 等在 1998 年、Yokota 等在 2002 年分别首次报道血清瘦素水平、脂联素水平与骨矿密度存在相关性以来,多家研究中心在更大规模的临床对照研究中观察了血清瘦素及脂联素水平与骨质疏松症的相关性,多数研究结果表明血清瘦素水平与骨质疏松症存在正相关、血清脂联素水平与骨质疏松症存在负相关,但也有研究表明二者不存在相关性^[12,13]。近年研究发现,脂肪因子受体在机体的成骨细胞和破骨细胞表面高表达,在分子水平上支持了脂肪因子可能参与机体骨代谢平衡调节的理论。

Meta 分析是对一系列目的相同的独立研究结果进行综合评价的分析方法,此方法可以提高原研究结果的统计效能,解决研究结果的不一致性,改善效应估计值。本文检索了国内外研究脂肪因子与骨质疏松症的相关性的临床对照研究,在对文献进行异质性检验的基础上进行了效应合并分析,结果表明,骨质疏松症患者血清瘦素水平明显高于对照组,加权均数差为 4.54 ng/ml, 95% CI (1.01, 8.08); 血清脂联素水平明显低于对照组,加权均数差为 -3.7 μg/ml, 95% CI (-6.18, -0.56)。提示低血清瘦素水平和高血清脂联素水平可以在一定程度上反映患有骨质疏松症的风险,丰富了骨质疏松症的早期诊断的依据,并为将来发现新的治疗靶点提供依据。

另外,由于本次 Meta 分析纳入的研究较少,仅 7 个临床对照研究满足标准,而且所纳入的研究存在选择性偏倚、混杂性偏倚和测量性偏倚的可能性,一定程度上影响了所得结论的可靠性,有待于更多高质量的多中心大样本临床对照研究充实。

【参 考 文 献】

- [1] Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*, 2005, 115 (12) :3318-3325.
- [2] Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2008, 23 (1) :17-29.
- [3] Vondracek SF, Voelkel NF, McDermott MT, et al. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2009, 4 (2) :267-277.
- [4] Ağbaht K, Gürlek A, Karakaya J, et al. Circulating adiponectin represents a biomarker of the association between adiposity and bone mineral density. *Endocrine*, 2009, 35 (3) :371-379.
- [5] Aguilar-Chavez EA, Gamez-Nava JI, Lopez-Olivo MA, et al. Circulating leptin and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2009, 36 (3) :512-516.
- [6] Yilmazi M, Keles I, Aydin G, et al. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr Res*, 2005, 31 (2) :133-138.
- [7] Zoico E, Zamboni M, Di Francesco V, et al. Relation between adiponectin and bone mineral density in elderly post-menopausal women: role of body composition, leptin, insulin resistance, and dehydroepiandrosterone sulfate. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31 (4) :297-302.
- [8] Richards JB, Valdes AM, Burling K, et al. Serum adiponectin and bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (4) :1517-1523.
- [9] Ozkurt B, Ozkurt ZN, Altay M, et al. The relationship between serum adiponectin level and anthropometry, bone mass, osteoporotic fracture risk in postmenopausal women. *Ekleml Hastalik Cerrahisi*, 2009, 20 (2) :78-84.
- [10] Walsh MC, Kim N, Kadono Y, et al. Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism. *Annu Rev Immunol*, 2006, 24 (1) :33-63.
- [11] Sun L, Peng Y, Sharrow AC, et al. FSH directly regulates bone mass. *Cell*, 2006, 125 (2) :247-260.
- [12] Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, et al. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (10) :3469-3475.
- [13] Yokota T, Meka CS, Medina KL, et al. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest*, 2002, 109 (10) :1303-1310.

(收稿日期: 2009-12-11)