

男性骨密度与冠状动脉粥样硬化关系的 Meta 分析

孙哲 刘正 王其飞 张光武*

北京大学首钢医院骨科, 北京 100144

中图分类号: R589.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 08-1022-05

摘要: **目的** 从循证医学的角度探究男性骨密度改变与冠状动脉粥样硬化之间的关系。**方法** 首先根据研究的目的制定检索策略, 利用 Pubmed、Embase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普信息资源系统、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库等检索截至目前已发表的相关文献, 对符合纳入标准的文献进行数据的提取, 利用 Review Manager 5.3 Meta 分析软件对提取的数据进行分析。**结果** 本研究最终纳入 5 篇文献, 包含骨密度降低组 (骨量减少和骨质疏松) 325 名患者, 对照组 259 名患者。Meta 分析显示 5 项研究之间的异质性检验结果为 $I^2 = 62\%$, $Chi^2 = 10.56$, $P = 0.03$, 说明各研究之间存有异质性, 因此采用随机效应模型进行分析, 合并后的效应量为 $OR = 1.79$, 95% CI 为 (0.79, 4.03), $P = 0.16$; 经灵敏度分析剔除 1 篇样本量较小的研究后, 异质性检验结果显示 $I^2 = 35\%$, $Chi^2 = 4.64$, $P = 0.20$, 表明各研究之间的异质性较小并且可以接受, 因此采用固定效应模型进行分析, 合并后的效应量为 $OR = 1.22$, 95% CI 为 (0.76, 1.96), $P = 0.41$, 最后所得的合并效应量与样本量较小的研究删除之前的合并效应量相比, 结果基本一致, 说明此次 Meta 分析的结果比较稳定。**结论** 男性骨密度的降低与冠状动脉粥样硬化之间没有显著的相关性。

关键词: 骨密度; 冠状动脉粥样硬化; Meta 分析

The relationship between bone mineral density and coronary atherosclerosis in men: a meta-analysis

SUN Zhe, LIU Zheng, WANG Qifei, ZHANG Guangwu*

Department of Orthopaedics, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China

Corresponding author: ZHANG Guang-wu, Email: zhgw730@vip.sina.com

Abstract: Objective To evaluate the relationship between bone mineral density and coronary atherosclerosis in men. **Methods**

First we established the searching strategy, then we searched related publications in Pubmed, EMbase, Cochrane Library, CBM, VIP, CNKI, Wanfang Data, etc. Data were extracted from the literatures that met the requirement and were analyzed using Review Manager 5.3. **Results** Five studies that met the inclusion criteria were included, including 325 patients from the low bone mineral density group (low bone mass or osteoporosis) and 259 patients from the control group. Meta-analysis indicated that the heterogeneity of the outcomes were $I^2 = 62\%$, $Chi^2 = 10.56$, and $P = 0.03$. We therefore adopted the random effects model because the heterogeneity of the studies was significant and got the merged effect quantity: $OR = 1.79$, 95% $CI = 0.79 - 4.03$. After sensitivity analysis a small sample-size study were excluded, and the heterogeneity of the result were $I^2 = 35\%$, $Chi^2 = 4.64$, $P = 0.20$. The heterogeneity of the studies was small, so we adopted the fixed effects model and got the merged effect quantity of $OR = 1.22$, 95% $CI = 0.76 - 1.96$, $P = 0.27$. Compared to the first P value, the second result was basically consistent, indicating the result of the Meta-analysis was stable. **Conclusion** The reduction of bone mineral density in men is not significantly related to coronary atherosclerosis.

Key words: Bone mineral density; Coronary atherosclerosis; Meta analysis

最近几年, 骨质疏松与冠状动脉粥样硬化二者之间的关系已引起国内外越来越多的学者关注。有不少研究显示骨密度的降低与心血管事件风险的增加有关, 并且低骨量及骨折风险的增加更容易引发

与临床相关的心血管疾病^[1-3]。

截至目前, 越来越多的文献^[4-7]报道了绝经后女性骨密度与冠状动脉粥样硬化之间的关系, 且都发现绝经后女性骨密度的降低与冠状动脉粥样硬化的发生具有相关性。阙文君等^[8]做了一项关于女性

*通讯作者: 张光武, Email: zhgw730@vip.sina.com

绝经后骨密度与冠状动脉粥样硬化关系的 Meta 分析,显示绝经后女性骨密度的降低与冠状动脉粥样硬化的发生有显著相关性,并且指出骨量减少和骨质疏松可能是冠状动脉粥样硬化的危险因素。

但是关于男性骨密度与冠状动脉粥样硬化关系的研究却很少且存在争议。故本文总结各数据库中有关男性骨密度降低与冠状动脉粥样硬化关系的病例对照研究,对其作一 Meta 分析,以探究二者之间的关系。

1 材料和方法

1.1 资料来源

检索数据库包括 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普信息资源系统、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库。另外辅以文献追踪等方法。英文检索词:bone mineral density, osteoporosis, coronary artery disease, atherosclerosis, men; 中文检索词:骨密度,骨质疏松,冠状动脉粥样硬化,男性。收集所有公开发表的相关文献,共检索到相关文献 210 篇。

1.2 方法

1.2.1 文献资料纳入标准 ①国内外公开发表的关于骨密度变化与冠状动脉粥样硬化的病例对照研究;②骨密度的检测方法采用双能 X 线骨密度仪测量;③冠状动脉粥样硬化患者定义为冠脉造影确诊的冠状动脉粥样硬化性心脏病;④文献资料提供了低骨密度组(骨量降低和骨质疏松)与正常骨密度组病例总数及冠状动脉粥样硬化组人数;⑤根据 1994 年 WHO 定义的骨质疏松诊断标准^[9]:骨量正常: $T \geq -1.0$; 骨量减少: $-2.5 < T < -1.0$; 骨质

疏松: $T \leq -2.5$ 。故骨密度降低为 $T < -1.0$, 包含骨量减少和骨质疏松。

1.2.2 文献排除标准 ①数据不完整无法利用的文献;②文献语言不是英语或汉语。

1.2.3 文献资料筛选 首先删除重复的文献,然后通过阅读剩余文献的摘要进行第一次筛选,再通过阅读第一次筛选合格文献的全文进行第二次筛选,最后按照上述纳入以及排除标准剔除不合格的文献。资料筛选分别由 2 名研究者独立完成,如果二人存有分歧而难以取舍时,通过与第 3 位研究者共同讨论至意见一致。最终本研究纳入的文献共 5 篇。

1.3 统计学处理

异质性分析:使用 Review Manager 5.3 软件对上述 5 篇文献进行 Meta 分析。对得到的 OR 值用 Q 统计量检验和 I^2 检验进行异质性检验,若存在异质性,则使用随机效应模型计算总的效应量;若不存在异质性,则使用固定效应模型($P > 0.1$, 且 $I^2 < 50\%$)。

灵敏度分析:剔除小样本研究,重新计算合并效应量,再与之前的合并效应量加以比对,若结果基本一致则说明 meta 分析结果比较稳定。

发表偏倚分析:通过绘制漏斗图,检验其对称性。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况

纳入的 5 篇文献发表年份为 2006 年至 2014 年,CAD 病例组和对照组人员均来自研究者所在的医疗机构^[10-14]。见表 1。

表 1 纳入文献的基本情况
Table 1 Basic information of the included literatures

作者 Author	年份 Year	国家 Country	CAD 诊断方法 Diagnosis of CAD	BMD 测量方法 Measuring method of BMD	样本量 Sample size
Dunajska, K	2006	波兰 Poland	冠脉造影 Coronary angiogram	美国 Lunar-DPX(+)型 Lunar-DPX(+), America	140
Erbilen, E	2007	土耳其 Turkey	冠脉造影 Coronary angiogram	美国 GE-Lunar DPX-NTPRO 型 GE-Lunar DPX-NTPRO, America	79
Iranpour, D	2014	伊朗 Iran	冠脉造影 Coronary angiogram	法国 MEDILINK-OSTEOCORE2 型 MEDILINK-OSTEOCORE2, France	179
Varma, R	2008	美国 America	冠脉造影 Coronary angiogram	型号未知 Unknown	88
李洁	2010	中国 China	冠脉造影 Coronary angiogram	美国 Hologic 型 Hologic, America	98

2.2 结果分析

分析纳入的 5 篇研究,骨密度降低组男性共有 325 名,合并冠状动脉粥样硬化者有 130 名,患病率为 40.00%;对照组男性共 259 名,合并冠状动脉粥样硬化患者共 95 名,患病率为 36.68%。异质性检验显示: $I^2 = 62\%$, $Chi^2 = 10.56$, $P = 0.03$,表明上述

研究之间存有异质性,因此使用随机效应模型。结果显示男性骨密度降低与冠状动脉粥样硬化的发生无相关性,合并效应量 $OR = 1.79$, 95% CI 为 (0.79, 4.03), $P = 0.16$, Meta 分析结果差异不具有统计学意义(图 1)。

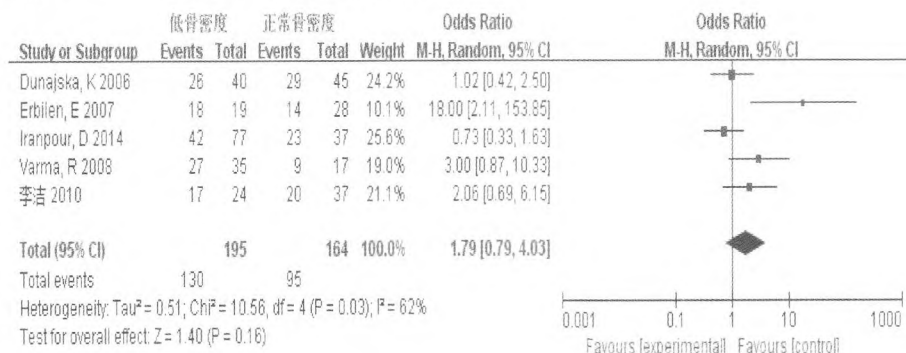


图 1 骨密度与冠状动脉粥样硬化关系的 Meta 分析

Fig. 1 The result of the Meta-analysis on bone mineral density and coronary atherosclerosis in men

灵敏度分析:剔除 1 篇小样本研究后,异质性检验结果显示: $I^2 = 35\%$, $Chi^2 = 4.64$, $P = 0.20$,说明各研究间的异质性较小,因此使用固定效应模型,结

果显示, $OR = 1.22$, 95% CI 为 (0.76, 1.96), $P = 0.41$,所得结果与删除前的合并效应量相比,结果相似,表明这次分析结果比较稳定(图 2)。

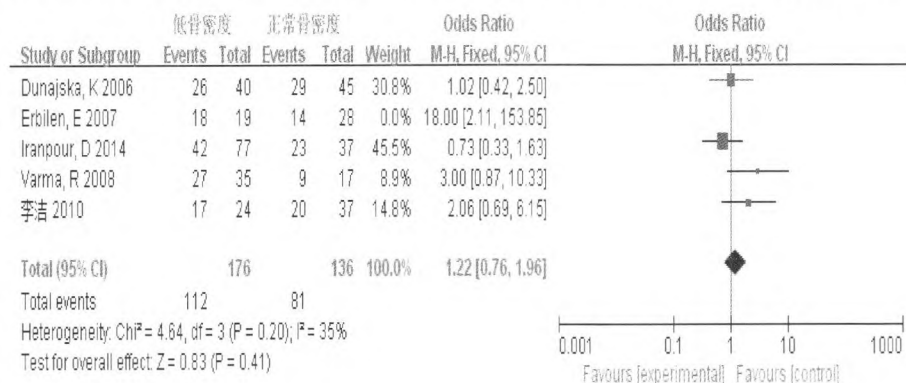


图 2 剔除样本量小的 1 篇文献后重新分析合并效应量

Fig. 2 Reanalysis of the merged effect size after excluding a small sample study

发表偏倚分析:根据图 3、4,漏斗图上的点大致对称分布,故纳入文献的发表偏倚较小,分析结果比较可靠。同时图 3 中有一个点是落在倒置“漏斗”的外面,说明其可能是异质性的来源;剔除该文献后(图 4)所有点都落在倒置“漏斗”中,则说明不存在异质性。

3 讨论

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨的有机含量及矿物含量等比例地减少,骨小梁变细甚至

断裂,从而导致骨骼的脆性增加,从而容易发生骨折的一种全身性骨病。有研究表明,全球大约有 1/5 的男性在其 50 岁以后会存在骨质疏松性骨折的风险^[15],骨质疏松性骨折主要发生在男性患者生命的后十年中^[16],从而给患者以及社会带来沉重的经济负担。除此之外,冠状动脉粥样硬化亦在老年性疾病的发病率和死亡中占据着重要的位置。近年来,越来越多的研究表明骨质疏松与冠状动脉粥样硬化之间有着密切的联系,但是绝大部分研究均为绝经后女性中二者有明显关系,在男性患者中,二者的关

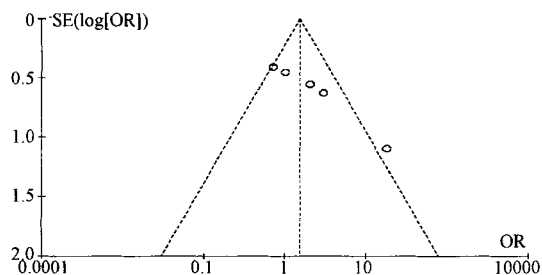


图3 骨密度与冠状动脉粥样硬化关系的漏斗图
Fig.3 Funnel plot of the relationship between bone mineral density and coronary atherosclerosis in men

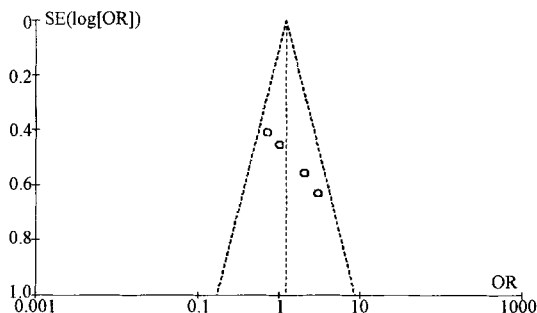


图4 骨密度与冠状动脉粥样硬化关系的漏斗图
(剔除样本量小的研究后)
Fig.4 Funnel plot after excluding a small sample-size study

系尚具争议。

本研究分析了截止到 2015 年所有骨质疏松与冠状动脉粥样硬化关系的病例对照研究,研究主要通过搜索各数据库核心期刊已发表的文献获得,资料可信度较高。由于以男性为研究对象的文献数量有限,且各研究中对冠状动脉粥样硬化的判定标准各不相同,故此次分析只将经冠脉造影确诊的冠心病归为冠状动脉粥样硬化组进行分析;各研究中骨密度降低组与骨密度正常组的分组均按照 1994 年 WHO 关于骨质疏松的诊断标准进行分组,纳入标准较可靠。最终有 5 篇研究纳入此次 Meta 分析,且分析结果显示纳入研究的男性人群其骨密度与冠状动脉粥样硬化的发生不存在相关性,合并效应量 $OR = 1.79$, 95% CI 为 (0.79, 4.03), $P = 0.16$ 。然而研究之间存有异质性,经剔除研究样本量最小的研究进行灵敏度分析后,发现异质性显著下降且达到可以接受的范围,同时研究结果与之前基本一致,表明结果较稳定。文中漏斗图上的点大致对称分布,说明纳入文献的发表偏倚较小,分析结果比较可靠。

该 Meta 分析结果显示成年男性低骨密度组冠状动脉粥样硬化的发生率是骨密度正常组的 1.79

倍,但是男性骨密度的降低与冠状动脉粥样硬化之间并没有统计学上的相关性 ($P > 0.05$)。

【参考文献】

- [1] Pinheiro MM, Castro CM, Szejnfeld VL. Low femoral bone mineral density and quantitative ultrasound are risk factors for new osteoporotic fracture and total and cardiovascular mortality: a 5-year population-based study of Brazilian elderly Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006,61A:196-203.
- [2] den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LHD, et al. (Sub) clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther*, 2011,13(R5):1-19.
- [3] Gerber Y, Melton III LJ, Weston S, et al. Association between myocardial infarct and fractures: an emerging phenomenon. *Circulation*, 2011,124:297-303.
- [4] Tekin GO, Kekilli E, Yagmur J, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors and bone mineral density in postmenopausal women undergoing coronary angiography. *Int J Cardiol*, 2008,131(1): 66-69.
- [5] Shokry M, Hassan AA, Ibrahim G, et al. Relation between postmenopausal osteoporosis and coronary and peripheral arterial disease. *Middle East Fertility Society Journal*, 2012,17(3):181-186.
- [6] Celik C, Altunkan S, Yildirim MO, et al. Relationship between decreased bone mineral density and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women. *Climacteric*, 2010,13(3): 254-258.
- [7] Seo SK, Cho S, Kim HY, et al. Bone mineral density, arterial stiffness, and coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Menopause*, 2009, 16(5): 937-943.
- [8] 阙文君, 冯正平, 李晓宇, 等. 绝经后女性骨密度与冠状动脉粥样硬化关系的 Meta 分析. *中国骨质疏松杂志*, 2015, (05):575-578.
Kan WJ, Feng ZP, Li XY, et al. Meta-analysis of the relationship between bone mineral density and coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *Chin J Osteoporosis*, 2015,21(5):575-578. (in Chinese)
- [9] Kanis JA, Melton LR, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1994, 9(8):1137-1141.
- [10] Dunajska K, Milewicz A, Jóźków P, et al. Sex steroids concentrations in relation to bone mineral density in men with coronary atherosclerosis. *Maturitas*, 2006,55(2): 142-149.
- [11] Erbilin E, Yazici S, Ozhan H, et al. Relationship between angiographically documented coronary artery disease and low bone mass in men. *Circ J*, 2007,71(7):1095-1098.
- [12] Iranpour D, Pourbehi M, Afrozandeh M, et al. Bone mineral density is not related to angiographically diagnosed coronary artery disease. *Hell J Nucl Med*, 2014,17(2): 111-115.

(下转第 1074 页)

状、头痛、关节疼痛等^[1,13]。本研究第 1 次输注后出现不良反应的发生率为 62%，多数为发热，给予解热镇痛药（如洛索洛芬钠）后多数患者可于发热后 1~2 天体温恢复正常；数例患者治疗后出现骨痛，临床中发现用药前、后预防性注射数次葡萄糖酸钙可明显减少骨痛的发生几率；研究中未出现房颤、下颌骨坏死、肾功能损伤等少见不良反应。与 HORIZON 研究相似，在第 2、3 次输注唑来膦酸后不良反应发生率明显减少，且不良反应症状明显减轻。

综上所述，连续 3 年应用密固达能够持续提升骨密度、明显改善疼痛症状，总体安全性高，相对于口服类双膦酸盐药物患者依从性好。

【参 考 文 献】

- [1] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, 356(18):1809-1822.
- [2] McClung MR, Geusens R, Miller PD, et al. The effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*, 2001, 344(22):333-340.
- [3] Reid IR, Brown JP, Burkhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*, 2002, 346(9):653-61.
- [4] Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(7):1185-1194.
- [5] Catley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*, 2000, 11(7):556-

561.

- [6] Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(7):856-861.
- [7] Silverman SL, Schousboe JT, Gold DT. Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? *Osteoporos Int*, 2011, 22(1):21-26.
- [8] Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, et al. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(10):1569-1575.
- [9] Kanis JA, Cooper C, Hilgsmann M, et al. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2011, 22(10):2565-2573.
- [10] Michael Lewiecki E. Intravenous zoledronic acid for the treatment of osteoporosis: The evidence of its therapeutic effect. *Core Evidence*, 2009, 4:13-23.
- [11] Compston JE, Seeman E. Compliance with osteoporosis therapy is the weakest link. *Lancet*, 2006, 368(9540):973-974.
- [12] 孙敬华, 徐晓峰, 迟晓飞, 等. 连续注射唑来膦酸两年治疗绝经后骨质疏松疗效观察. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(6):619-640.
Sun JH, Xu XF, Chi XF, et al. Efficacy of 2-year continuous injection of zoledronic acid on postmenopausal osteoporosis. *Chin J Osteoporos*, 2013, 19(6):619-640. (in Chinese)
- [13] Nelson B, Watts NB, Dims L, et al. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *JCEM*, 2010, 95(4):1555-1565.

(收稿日期: 2016-10-21; 修回日期: 2016-12-04)

(上接第 1025 页)

- [13] Varma R, Aronow WS, Basis Y, et al. Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease. *American Journal of Cardiology*, 2008, 101(8):1103-1104.
- [14] 李洁, 杨希立, 郭晋爱, 等. 老年冠心病与骨质疏松的相关性研究. *中国实用内科杂志*, 2010, (S1):20-23.
Li J, Yang XL, Guo JA, et al. Research on relationship of coronary heart disease and osteoporosis in elderly people. *Chinese Journal of Practical Internal*, 2010, (S1):20-23. (in Chinese)

- [15] Geusens P, Dinant G. Integrating a gender dimension into osteoporosis and fracture risk research. *Gend Med*, 2007, 4 Suppl B: p. S147-161.
- [16] Demontiero O, Vidal C, Duque G. Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012, 4(2):61-76.

(收稿日期: 2016-07-04; 修回日期: 2016-09-04)