

· 论著 ·

成人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与骨密度降低及骨质疏松相关性的 Meta 分析

王艳 申勤勤 程洋 张运剑 戴丽 夏国光*

北京积水潭医院呼吸与危重症医学科, 北京 100035

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 02-0190-09

摘要: **目的** 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 与骨密度降低及骨质疏松之间的相关性。**方法** 从 PubMed、EMBASE、Web of Science、the Cochrane Library、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang data) 和维普数据库 (VIP) 检索 OSAHS 与骨密度及骨质疏松相关性的研究。采用纽卡斯尔-渥太华量表 (the Newcastle-Ottawa scale, NOS) 对纳入研究进行质量评价。所有数据的合并、亚组分析采用 Review manager 5.3 软件, 敏感性分析和发表偏倚检测采用 Stata 15.1 软件。**结果** 检索到 1 091 篇文献, 1 074 篇文献被排除, 17 篇全文文献里的 17 项研究所包含的 113 460 位研究对象的数据被提取。OSAHS 组与对照组相比, 骨质疏松症的发生率高 ($OR = 1.74, 95\% CI: 1.43 \sim 2.13, P < 0.000 01$); 性别、年龄的亚组分析显示, 男性 ($OR = 1.90, 95\% CI: 1.33 \sim 2.72, P = 0.000 4$)、女性 ($OR = 2.56, 95\% CI: 1.96 \sim 3.34, P < 0.000 01$)、大于 65 岁老年人 ($OR = 2.62, 95\% CI: 1.86 \sim 3.71, P < 0.000 01$)、40~65 岁中年人 ($OR = 1.73, 95\% CI: 1.31 \sim 2.28, P = 0.000 1$) 骨质疏松症的发生率均高。OSAHS 组与对照组相比, 腰椎骨密度显著降低 ($MD = -0.12, 95\% CI: -0.18 \sim -0.06, P = 0.000 1$)。性别的亚组分析显示, 男性腰椎骨密度显著降低 (一般人群: $MD = -0.08, 95\% CI: -0.15 \sim -0.01, P = 0.02$; 无伴随疾病人群: $MD = -0.12, 95\% CI: -0.19 \sim -0.05, P = 0.000 8$); 女性腰椎骨密度略低 ($MD = -0.08, 95\% CI: -0.21 \sim 0.06, P = 0.27$), 但差异无统计学意义。OSAHS 组与对照组相比, 股骨颈骨密度显著降低 ($MD = -0.12, 95\% CI: -0.19 \sim -0.05, P = 0.000 7$)。男性亚组股骨颈骨密度显著降低 (一般人群: $MD = -0.09, 95\% CI: -0.17 \sim -0.02, P = 0.02$, 无伴随疾病人群: $MD = -0.11, 95\% CI: -0.19 \sim -0.03, P = 0.006$); 女性亚组股骨颈骨密度略低 ($MD = -0.10, 95\% CI: -0.33 \sim 0.12, P = 0.37$), 但差异无统计学意义。各项分析纳入的研究无明显发表偏倚。**结论** OSAHS 组与对照组相比, 骨质疏松症的发生率高, 腰椎骨密度、股骨颈骨密度均有所降低。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停; 骨质疏松; 骨密度; Meta 分析**A meta-analysis of association between obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and low bone mass in adults**

WANG Yan, SHEN Qinqin, CHENG Yang, ZHANG Yunjian, DAI Li, XIA Guoguang*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

* Corresponding author: XIA Guoguang, Email: guoguangxia1958@sina.com

Abstract: **Objective** To assess the association between obstructive sleep apnea and low bone mass in adults. **Methods** Studies relevant to obstructive sleep apnea (OSA) and bone mass were identified through the databases including PubMed, EMBASE, Web of Science, the Cochrane Library, CBM, CNKI, Wanfang data and VIP. Selected studies were appraised based on the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing risk of bias in observational studies. Analysis of data was performed with Review manager (Version 5.3), publication bias and sensitivity were performed with Stata (Version 15.1). **Results** 1 091 articles were retrieved, 1 074 articles were excluded, 17 studies ($n = 113 460$) met our inclusion criteria. Meta-analysis showed that OSA was a significant risk factor for osteoporosis (odds ratio (OR) = 1.74, 95% CI : 1.43-2.13, $P < 0.000 01$); males had an OR of 1.90 (95% CI : 1.33-2.72, $P = 0.000 4$) while the OR in females was 2.56 (95% CI : 1.96-3.34, $P < 0.000 01$); elderly (>65 years old) had an OR of 2.62 (95% CI : 1.86-3.71, $P < 0.000 01$) while middle-aged people in their 40 s and 65 s had an OR of 1.73 (95% CI : 1.31-

2.28, $P=0.0001$). There was a significant lower bone mineral density (BMD) at the lumbar spine in the OSA group with a pooled mean difference (MD) of -0.12 (95 % CI: $-0.18 - -0.06$, $P=0.0001$) compared with controls. Males had an MD of -0.08 (95 % CI: $-0.15 - -0.01$, $P=0.02$, subgroup of males without comorbidities: MD = -0.12 , 95 % CI: $-0.19 - -0.05$, $P=0.0008$) while the MD in females was -0.08 (95 % CI: $-0.21 - -0.06$, $P=0.27$). There was a significant lower BMD at the femur neck in the OSA group with a pooled MD of -0.12 (95 % CI: $-0.19 - -0.05$, $P=0.0007$) compared with controls. Males had an MD of -0.09 (95 % CI: $-0.17 - -0.02$, $P=0.02$, subgroup of males without comorbidities: MD = -0.11 , 95 % CI: $-0.19 - -0.03$, $P=0.006$) while the MD in females was -0.10 (95 % CI: $-0.33 - -0.12$, $P=0.37$). No obvious publication bias was detected in all analysis. **Conclusion** Obstructive sleep apnea is a significant risk factor for osteoporosis. There is a significant lower BMD at the lumbar spine and femur in the OSA group compared with the control group.

Key words: obstructive sleep apnea; osteoporosis; bone density; meta-analysis

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是常见的睡眠紊乱, 以睡眠过程中反复上气道塌陷伴气流减弱或暂停为特点^[1]。骨质疏松症是以骨量减少和骨微结构被破坏、易发生骨折为特点的骨代谢紊乱^[2]。目前已有若干研究探讨了 OSAHS 与骨密度降低及骨质疏松症之间的关系, Chen 等^[3]的研究表明, OSAHS 是骨质疏松症的促进因素, 因为低氧减慢了成骨细胞的生长, 促进了破骨细胞的活化。Sforza 等^[4]的研究表明, 考虑到年龄相关的骨密度下降之后, 间断的缺氧发挥了保护性角色, 降低了 OSAHS 老年人中的骨密度降低及骨质疏松的发生率。这些研究的结果并不一致。本研究旨在对现有的临床研究进行 Meta 分析, 探讨 OSAHS 与骨质疏

松症的发生及骨密度改变之间的关系, 从而为 OSAHS 患者及早预防骨质疏松症提供循证医学证据。

1 资料和方法

1.1 资料

通过 PubMed、EMBASE、Web of Science、the Cochrane Library、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang data) 和维普数据库 (VIP) 检索关于 OSAHS 与骨密度及骨质疏松症相关性的研究。检索时限均为从建库至 2020 年 3 月 1 日。研究设计的类型不限, 语言限定为中文和英文。检索策略见图 1。

PubMed/MEDLINE, Web of Science, the Cochrane Library 检索策略	EMBASE 检索策略	中文数据库检索策略
#1 sleep apnea, obstructive[MeSH Terms]	#1 'sleep disordered breathing'/exp	#1 "睡眠呼吸暂停, 阻塞性"[不加权扩展]
#2 Obstructive Sleep Apnea[Title/Abstract] OR Sleep Apnea Hypopnea Syndrome[Title/Abstract] OR sleep-related breathing disorder[Title/Abstract]	#2 'nocturnal apnea'ab,ti OR 'sleep apnea'ab,ti OR 'sleep-disordered breathing'ab,ti	#2 "睡眠呼吸暂停"[摘要:智能] OR "睡眠呼吸紊乱"[摘要:智能]
#3 #1 OR #2	#3 #1 OR #2	#3 #1 OR #2
#4 osteoporosis[MeSH Terms]	#4 'osteoporosis'/exp	#4 "骨质疏松"[不加权扩展]
#5 bone density[Title/Abstract] OR bone mass[Title/Abstract] OR bone loss[Title/Abstract] OR osteop[Title/Abstract]	#5 'bone density'ab,ti OR 'bone mass'ab,ti OR 'bone loss'ab,ti OR 'osteop'ab,ti	#5 "骨量减少"[摘要:智能] OR "骨密度"[摘要:智能] OR "骨质丢失"[摘要:智能]
#6 #4 OR #5	#6 #4 OR #5	#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6	#7 #3 AND #6	#7 #3 AND #6

图 1 检索策略

Fig.1 Search strategies

1.2 方法

1.2.1 文献选择: 文献纳入标准: ①研究对象为 ≥ 18 岁的成年人; ②经多导睡眠监测仪或便携式睡眠监测仪诊断为 OSAHS, 严重程度由呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 评价, AHI 是平均每小时呼吸暂停与低通气的次数之和^[5]; ③经双能 X 线密度仪测量腰椎 (L_{1-4}) 和 (或) 股骨颈的骨密度 (计量单位为 g/cm^2) 和 (或) T 值; 骨质疏松症定义为骨密度 (bone mineral density, BMD) 的 T 值 < -2.5 SD^[6]。排除标准: ①未设立对照组的研究; ②综述、信件、个案报道; ③未提供骨密度或 T

值的具体数值或未提供骨质疏松患病人数的研究; ④应用糖皮质激素等影响骨密度的药物的研究。文献由 2 名研究者同时独立筛选, 对纳入和排除文献有分歧时则进行讨论, 由第三方作出裁决。

1.2.2 文献质量评价: 对纳入的队列研究、横断面研究采用纽卡斯尔-渥太华量表 (the Newcastle-Ottawa scale, NOS) 进行质量评价^[7]。NOS 为研究满足的每一个标准分配一颗 ★, 反之, 若不满足标准, 则分配一颗 ☆, 评价后星数 (★) 越多质量越好, 最好为 9 颗 ★, 一般认为 5 颗 ★ 及以上, 研究质量为中至高等。质量评价由 2 名研究人员同时独立进行,

意见不一致时经讨论后由第三方作出裁决。

1.2.3 数据提取和分析:在数据提取之前,由研究小组成员共同制定适合不同研究类型数据提取的 Excel 表格,由 2 名研究人员同时独立提取。提取的数据包括:第一作者姓名、发表时间、研究设计类型、地区、样本量、年龄、OSAHS 诊断标准、研究对象特征。数据提取后,将两份数据进行核对,不一致处重新提取,核对无误后进行数据分析。

1.2.4 结局指标:以 OSAHS 组及对照组中骨质疏松症的发生率、骨密度水平为结局指标。以 OSAHS 组与对照组骨质疏松症的发生率不同,说明 OSAHS 与骨质疏松的相关性;以 OSAHS 组与对照组相比骨密度的水平不同,说明 OSAHS 对骨密度的影响。

1.3 统计学方法

所有数据的合并、亚组分析采用 Review manager 5.3 软件,敏感性分析和发表偏倚检测采用 Stata 15.1 软件。研究间异质性以 χ^2 检验进行分

析, $I^2 > 50\%$, $P < 0.1$ 为具有异质性。具有异质性时,采用随机效应模型,反之,具有同质性时,采用固定效应模型^[8]。出现异质性时进行亚组分析和敏感性分析寻找异质性来源。用 Begg 法检测发表偏倚^[9]。计数资料采用相对危险度 (OR) 及其 95% CI 进行分析;计量资料采用加权均数差 (WMD) 及其 95% CI 进行分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献纳入

从 8 个数据库共检索到 1 091 篇相关文献,按照研究制定的纳入、排除标准进行筛选,先后剔除不满足纳入标准文献共 1 074 篇,最终纳入 17 篇文献^[3-4,10-24](图 2),涉及 113 460 位研究对象。所纳入研究的基本情况见表 1。

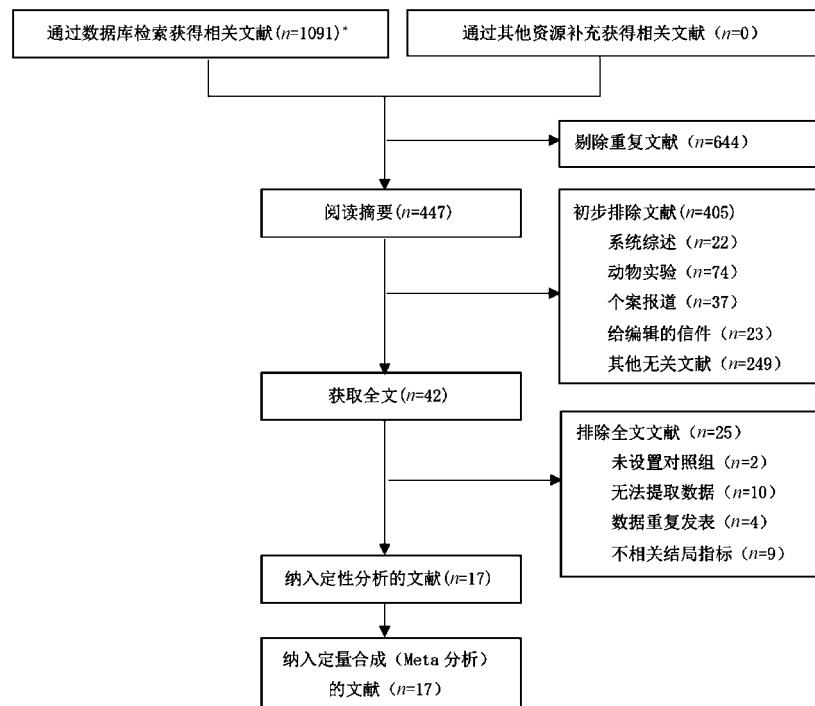


图 2 文献检索流程图

注: *: PubMed ($n=242$)、EMBASE ($n=282$)、The Cochrane Library ($n=24$)、Web of Science ($n=287$)、CNKI ($n=65$)、WanFang Data ($n=74$)、VIP ($n=54$)、CBM ($n=63$)。

Fig.2 The flow chart of literature retrieval

2.2 纳入研究的质量评价

使用 NOS 量表对纳入的观察性研究进行质量评价,队列研究的 NOS 量表见表 2,横断面研究的

NOS 量表见表 3。最低总体评价为 6★,最高总体评价为 9★,均为中至高质量,偏倚风险低至中度,没有研究因质量欠佳 ($< 5★$) 而被排除。

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic features of the included studies

纳入研究	研究设计类型	国家/地区	样本量/ <i>n</i>	年龄/岁	OSA 的诊断标准	研究对象特征
Yen 2014 ^[10]	回顾性队列	中国台湾	90 226	48.9±14.5	ICD-9-CM	伴发糖尿病、高血压、慢性肾脏病、脂代谢紊乱、COPD、中风、癌症、焦虑、抑郁
Chen 2014 ^[3]	回顾性队列	中国台湾	21 032	大于 40 岁	ICD-9-CM	伴发糖尿病、高血压、脂代谢紊乱、慢性肾脏病、冠心病、中风、痛风、肥胖
Sforza 2013 ^[4]	横断面研究	法国	832	68.6 ± 0.03	AHI ≥ 15/h	年龄大于 65 岁,伴发糖尿病、高血压、脂代谢紊乱
Yuceege 2015 ^[11]	横断面研究	土耳其	85	35.5 ± 5.7	AHI ≥ 15/h	小于 45 岁,无伴随疾病
Aslan 2015 ^[12]	横断面研究	土耳其	46	48.50 (40~68)	AHI ≥ 6/h	男性,40~68 岁,无伴随疾病
Terzi 2015 ^[13]	横断面研究	土耳其	50	52.37 ± 8.58	AHI ≥ 5/h	男性,伴发高血压病
Chen 2017 ^[14]	横断面研究	中国福建	84	42.44 ± 11.84	AHI ≥ 10/h	男性,无伴随疾病
Qiao 2018 ^[15]	横断面研究	中国山西	119	49.68 ± 8.85	AHI ≥ 5/h	男性,30~65 岁,肥胖,无伴随疾病
柯亭羽 2015 ^[16]	横断面研究	中国昆明	126	53.76 ± 11.45	AHI ≥ 5/h	男性,无伴随疾病
金嫦娥 2015 ^[17]	横断面研究	中国广东	102	55.34 ± 7.13	AHI ≥ 5/h	无伴随疾病
谷君 2016 ^[18]	横断面研究	中国河北	62	48 ± 8	AHI ≥ 5/h	男性,无伴随疾病
马伟 2016 ^[19]	横断面研究	中国江苏	85	51.22 ± 7.99	AHI ≥ 5/h	男性,无伴随疾病
杨栋梁 2017 ^[20]	横断面研究	中国江西	130	54.3 ± 10.4	AHI ≥ 5/h	伴发冠心病、高血压、糖尿病
陈双杰 2017 ^[21]	横断面研究	中国广东	155	60.24 ± 6.11	AHI ≥ 5/h	无伴随疾病
王贻 2017 ^[22]	横断面研究	中国江西	118	56.14 ± 8.11	AHI ≥ 5/h	男性,无伴随疾病
张玮 2019 ^[23]	横断面研究	中国江苏	60	53.90 ± 6.69	AHI ≥ 5/h	男性,无伴随疾病
郭建梅 2019 ^[24]	横断面研究	中国天津	148	63.21 ± 5.06	AHI ≥ 5/h	女性,绝经后,无伴随疾病

表 2 队列研究的 NOS 量表

Table 2 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for cohort studies

队列研究的 NOS 评价标准		研究	
栏目	条目	Yen 2014	Chen 2014
研究人群选择	暴露组的代表性如何(1★)	★	★
		★	★
	暴露因素的确定方法(1★)	★	★
组间可比性	确定研究起始时尚无要观察的结局指标(1★)	★	★
	设计和统计分析时考虑暴露组和未暴露组的可比性(2★)	★★	★★
	结果测量		
	研究对于结果的评价是否充分(1★)	☆	★
	结果发生后随访是否足够长(1★)	★	★
	暴露组和非暴露组的随访是否充分(1★)	★	★
总计(最多 9★)		8	9

表 3 横断面研究的 NOS 量表

Table 3 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for cross-sectional studies

横断面研究的 NOS 评价标准		研究													
栏目	条目	Sforza 2013	Yuceege 2015	Terzi 2015	Chen 2017	Qiao 2018	柯亭羽 2015	金嫦娥 2015	谷君 2016	马伟 2016	杨栋梁 2017	陈双杰 2017	王贻 2017	张玮 2019	郭建梅 2019
研究人群选择	病例确定是否恰当(1★)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
	病例的代表性(1★)	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
	对照的选择(1★)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
	对照的确定(1★)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
组间可比性	设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性(2★)	★☆	★☆	★☆	★☆	★☆	★★	★☆	★★	★★	★☆	★☆	★★	★★	★☆
暴露因素的测量															
	采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素(1★)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
	无应答率(1★)	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
总计(最多 9★)		6	6	6	6	6	7	6	7	7	6	6	7	7	6

2.3 OSAHS 与骨密度及骨质疏松症的关系

2.3.1 OSAHS 与骨质疏松症: 仅有 6 项研究^[3,4,10,12,17,20] 提供了研究对象中骨质疏松患者的具体数目。5 项研究^[3,10,12,17,20] 被纳入分析(图 3), 因 Sforza E 等^[4] 的研究对象为年龄大于 65 岁的老年人, 与其他研究对象的年龄相差较大, 故未纳入分析。结果显示 OSAHS 组与对照组相比, 骨质疏松症的发生率高 ($OR = 1.74, 95\% CI: 1.43 \sim 2.13, P < 0.000 01$), 研究之间的统计学异质性低 ($I^2 = 18\%$, $P = 0.30$), 故应用固定效应模型。仅有 2 项研

究^[3,10] 提供了男性、女性、老年人 (> 65 岁)、中年人 ($40 \sim 65$ 岁) 患骨质疏松症的具体数量。分别进行性别(图 4)、年龄(图 5)的亚组分析。结果显示, OSAHS 组与对照组相比, 男性 ($OR = 1.90, 95\% CI: 1.33 \sim 2.72, P = 0.000 4$)、女性 ($OR = 2.56, 95\% CI: 1.96 \sim 3.34, P < 0.000 01$)、老年人 (> 65 岁) ($OR = 2.62, 95\% CI: 1.86 \sim 3.71, P < 0.000 01$)、中年人 ($40 \sim 65$ 岁) ($OR = 1.73, 95\% CI: 1.31 \sim 2.28, P = 0.000 1$) 骨质疏松症发生率均较高。

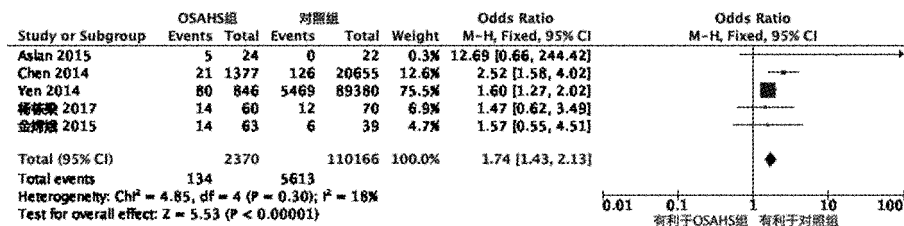


图 3 OSAHS 组与对照组骨质疏松发生率的森林图

Fig.3 Forest plot of risk of osteoporosis in OSAHS vs. controls

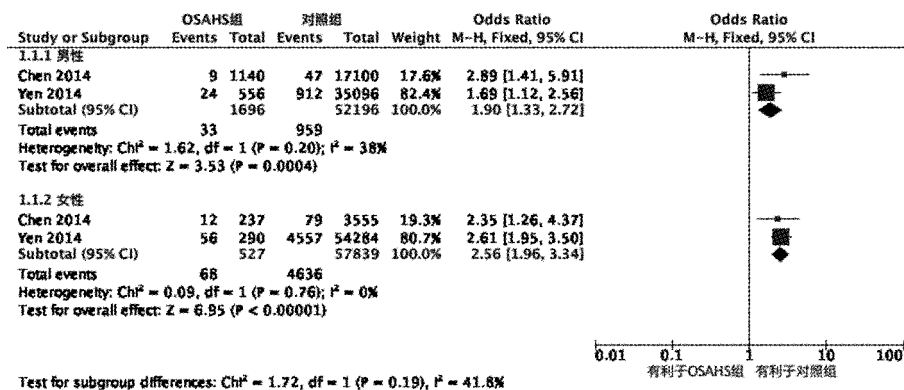


图 4 男性、女性亚组骨质疏松发生率的森林图

Fig.4 Forest plots of risk of osteoporosis in OSAHS vs. sex-matched control patients

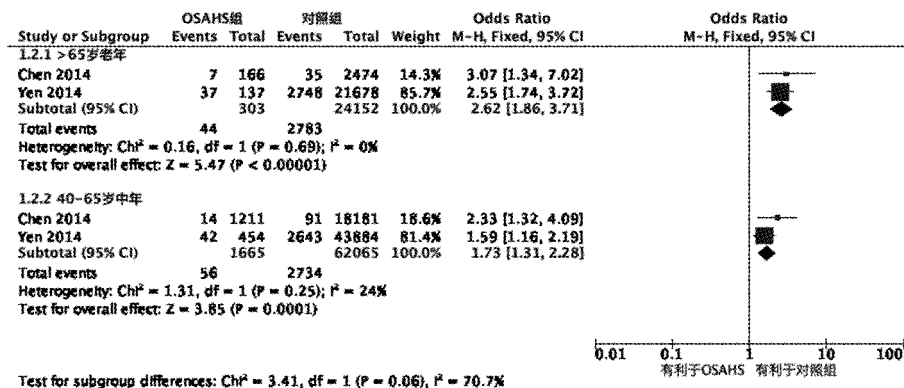


图 5 老年 (> 65 岁)、中年 ($40 \sim 65$ 岁) 亚组骨质疏松发生率的森林图

Fig.5 Forest plots of risk of osteoporosis in OSAHS vs. age-matched control patients

2.3.2 OSAHS 与骨密度

2.3.2.1 OSAHS 与腰椎骨密度: 14 项横断面研究^[4,11,13-24]被纳入腰椎骨密度的 Meta 分析(图 6)。OSAHS 组与对照组相比,腰椎骨密度显著降低($MD = -0.12, 95\% CI: -0.18 \sim -0.06, P = 0.0001$)。研究之间异质性较高($I^2 = 91\%, P < 0.00001$),故采用随机效应模型。进行男性、女性、男性无伴随疾病组的亚组分析(图 7),结果显示,OSAHS 组与对照

组相比,男性腰椎骨密度显著较低($MD = -0.08, 95\% CI: -0.15 \sim -0.01, P = 0.02$),女性腰椎骨密度略低($MD = -0.08, 95\% CI: -0.21 \sim 0.06, P = 0.27$),但差异无统计学意义。为进一步减少研究对象的临床异质性,进行无伴随疾病的男性的亚组分析,结果显示其腰椎骨密度显著较低($MD = -0.12, 95\% CI: -0.19 \sim -0.05, P = 0.0008$)。

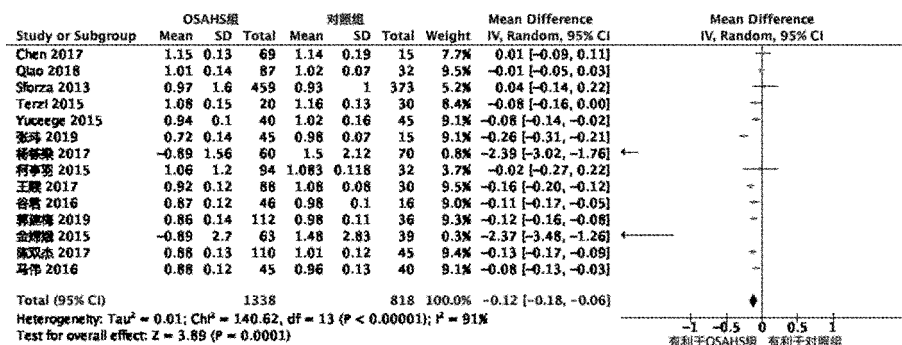


图 6 OSAHS 组与对照组腰椎骨密度的森林图

Fig.6 Forest plot of BMD at the lumbar spine in the OSAHS vs. controls

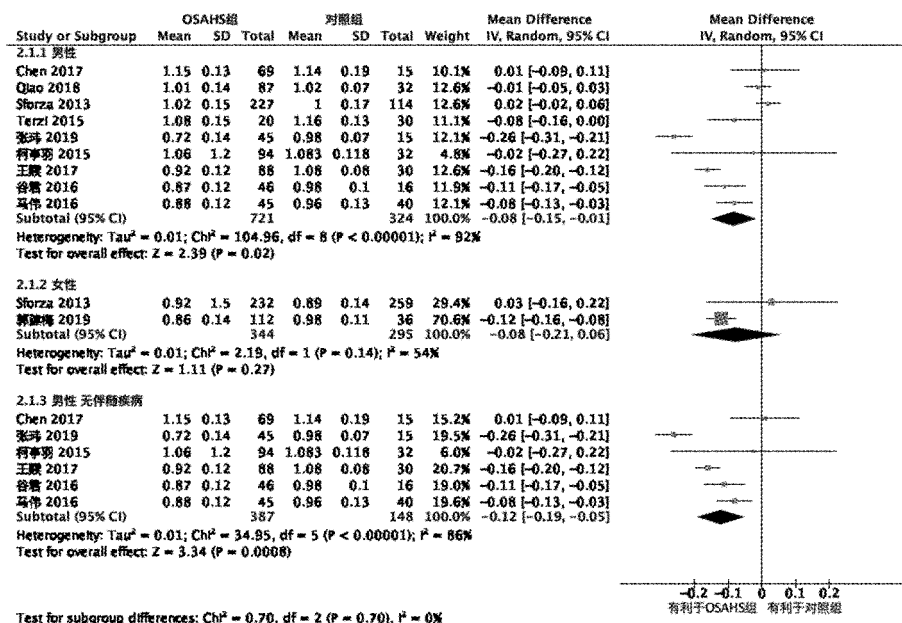


图 7 男性、女性、男性无伴随疾病亚组腰椎骨密度的森林图

Fig.7 Forest plots of BMD at the lumbar spine in male and female and males without comorbidities

2.3.2.2 股骨颈骨密度: 13 项研究^[4,11,13-14,16-24]被纳入股骨颈骨密度的 Meta 分析(图 8)。OSAHS 组与对照组相比,股骨颈骨密度显著降低($MD = -0.12, 95\% CI: -0.19 \sim -0.05, P = 0.0007$)。研究之间异质性较高($I^2 = 92\%, P < 0.00001$),故采用随机效应模型。进行男性、女性、男性无伴随疾病组的亚组分析(图 9),

OSAHS 组与对照组相比,男性股骨颈骨密度显著降低($MD = -0.09, 95\% CI: -0.17 \sim -0.02, P = 0.02$)。女性股骨颈骨密度略低($MD = -0.10, 95\% CI: -0.33 \sim 0.12, P = 0.37$),但差异无统计学意义。为进一步减少临床异质性,进行无伴随疾病的男性的亚组分析,结果显示其股骨颈骨密度显著降低($MD = -0.11,$

95 % CI: -0.19 ~ -0.03, $P = 0.006$)。

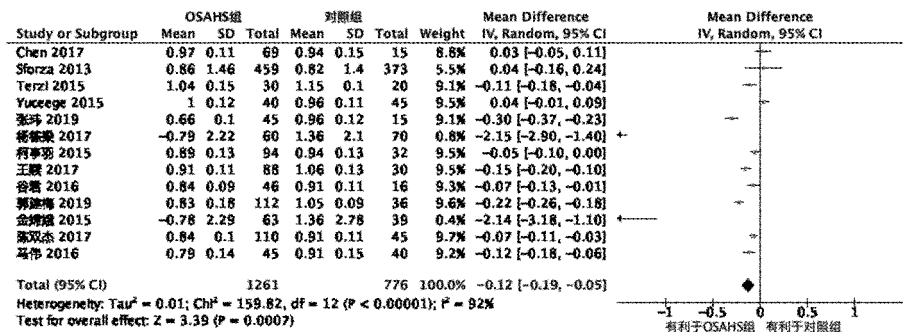


图 8 OSAHS 组与对照组股骨颈骨密度的森林图

Fig.8 Forest plot of BMD at the femur neck in the OSAHS vs. controls

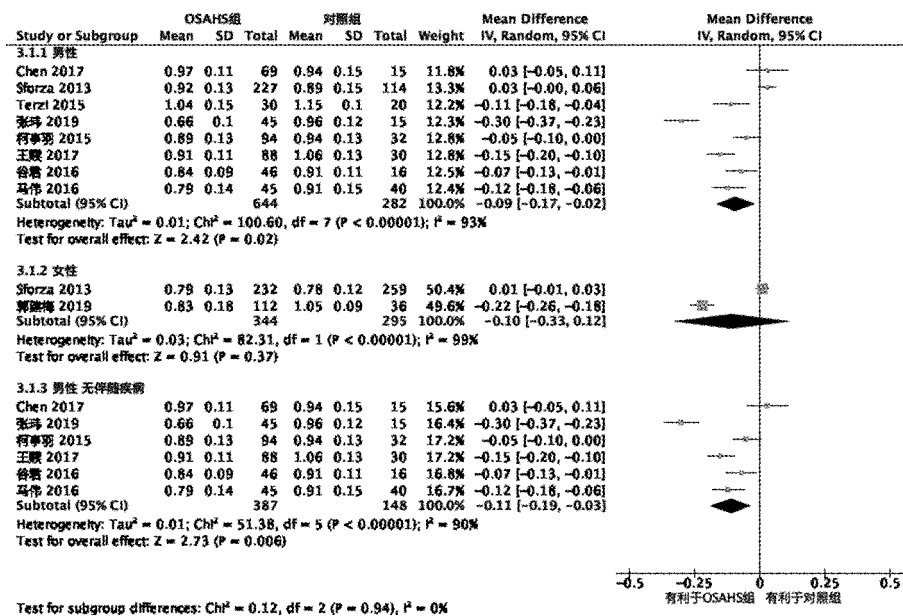


图 9 男性、女性、男性无伴随疾病亚组股骨颈密度的森林图

Fig.9 Forest plots of BMD at the femur in male and female and males without comorbidities

2.4 敏感性分析

本研究对异质性高的结果进行了敏感性分析,在 OSAHS 组与对照组腰椎骨密度、股骨颈骨密度的敏感性分析中,排除任何一篇文献后合并结果和研究间异质性都无明显改变。

2.5 发表偏倚

使用 Begg 法评估是否存在发表偏倚 (见图 10)。OSAHS 与对照组骨质疏松发生率相关文献共 5 篇, $P = 0.462 > 0.05$; OSAHS 与对照组腰椎骨密度相关文献共 14 篇, $P = 0.511 > 0.05$; OSAHS 与对照组股骨颈骨密度相关文献共 13 篇, $P = 0.428 > 0.05$ 。结果提示均不存在发表偏倚。

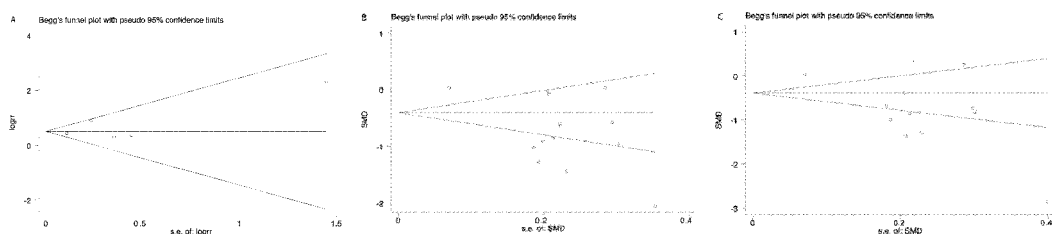


图 10 Begg 法评估骨质疏松发生率(A)、腰椎骨密度(B)、股骨颈骨密度(C)的发表偏倚的漏斗图

Fig.10 Funnel plot for publication bias of risk of osteoporosis and BMD at the lumbar spine and BMD at the femur with Begg test

3 讨论

Tomiyama 等^[25]于 2008 年首次报道了 OSAHS 与骨代谢异常的相关性,他们研究了 50 位 OSAHS 患者骨代谢异常的情况,发现与对照组相比,骨吸收的标志物(尿 I 型胶原交联 C 末端肽)在 OSAHS 组显著升高,经过 3 个月持续气道正压治疗后,升高的骨吸收标志物水平有所回落。此后,不断有临床研究及模仿 OSAHS 的慢性间歇缺氧的动物模型探讨 OSAHS 与骨质疏松及骨密度的相关性以及其可能的发生机制,但结果不尽相同。

本次 Meta 分析纳入了 17 项研究,其中 2 项为回顾性队列研究,15 项为横断面研究,8 篇为英文研究,9 篇为中文研究,涉及 113 460 位研究对象。使用 NOS 量表对纳入的观察性研究进行方法学的质量评价,提示均为中至高质量。Meta 分析的结果显示,在男性、女性、中年(40~65 岁)以及老年(>65 岁)OSAHS 患者中骨质疏松症的发生率高。因只有 1 项研究^[10]提供了研究对象为青年人(<40 岁)的骨质疏松症患者的数量(OSAHS 组 1/255,对照组 78/23 818),故未进行亚组分析。但 Yücege 等^[11]的研究显示,青年人(<45 岁)中 OSAHS 与腰椎骨密度降低相关。

本次 Meta 分析显示,OSAHS 组与对照组相比,腰椎、股骨颈骨密度均显著降低,进一步进行亚组分析显示男性、女性腰椎、股骨颈骨密度均降低,但在女性中比较差异无统计学意义,可能是因为只有 2 篇研究纳入分析,且研究人群的月经状况、地域、伴发疾病不同所致。为进一步减少临床异质性,进行无伴随疾病的男性的亚组分析,结果提示腰椎、股骨颈骨密度均显著降低。笔者使用 Begg 法检验是否存在发表偏倚,结果证实纳入的文献不存在发表偏倚,说明本研究结论较为可靠。

除本研究所纳入的 17 项探讨 OSAHS 与骨密度下降及骨质疏松之间相关性的观察性研究之外,模仿 OSAHS 的慢性间歇缺氧的动物模型也探讨了 OSAHS 与骨密度之间的关系,但这些研究的结果并不一致。Song 等^[26]的研究显示暴露于间断缺氧(模拟 OSAHS)5 周(相当于人类的 8.3 年)之后卵巢切除的雌性 Sprague-Dawley 大鼠,与暴露于正常氧气水平的对照组相比,腰椎和股骨的骨密度均有所下降,这与本次纳入 Meta 分析的大部分研究结果相同^[3,10-11,13,16-24]。Torres 等^[27]的研究表明,14 周大的 C57BL/6 的雄性、雌性和去势雄性大鼠,暴露间

断缺氧(模拟 OSAHS)32 d 之后,与非暴露组相比,骨小梁的骨密度无变化。这可能是因为一方面骨髓成熟的间充质干细胞活化之后进一步分化为成骨细胞^[28],另一方面 32 d 的时间相当于人类的 4.2 年,而大部分 OSAHS 患者未诊断或未治疗的时间可能都更长一些。总之,目前仍缺乏研究明确阐明 OSAHS 与骨密度及骨质疏松症之间的关系。

当然,本次 Meta 分析也存在一定的局限性。首先,只有 5 篇研究(2 篇回顾性队列研究和 3 篇横断面研究)纳入 OSAHS 组与对照组骨质疏松发生率的 Meta 分析,纳入研究的数量少,可能影响结果的可靠性,但使用 Begg 法评估提示未存在发表偏倚;其次,分析的结果是基于观察性的研究,没有随机对照试验被检索到,所以研究对象可能不能代表普遍人群,可能存在选择偏倚;第三,文章中未纳入全髋 BMD 分析,仅以股骨颈 BMD 反映髋部骨密度的水平,可能对结果造成一定的影响。

综上所述,本次 Meta 分析结果显示,OSAHS 患者的骨质疏松发生率较高,腰椎及股骨颈骨密度均有所降低,为了解 OSAHS 患者骨质疏松症的发病情况及 OSAHS 对骨密度的影响提供了循证医学证据。但仍需同质、大样本的进一步校正了年龄、BMI、体力活动水平等因素的前瞻性研究,来明确 OSAHS 是否为骨质疏松症的危险因素以及 OSAHS 对骨密度的影响。

【参 考 文 献】

- [1] Labarca G, Cruz NR, Descalzi F. Multisystemic involvement in obstructive sleep apnea[J]. *Revista Medica De Chile*, 2014, 142(6): 748-757.
- [2] Guiglia R, Di Fede O, Lo Russo L, et al. Osteoporosis, jawbones and periodontal disease[J]. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 2013, 18(1): e93-99.
- [3] Chen YL, Weng SF, Shen YC, et al. Obstructive sleep apnea and risk of osteoporosis: a population-based cohort study in Taiwan[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, 99(7): 2441-2447.
- [4] Sforza E, Thomas T, Barthelemy JC, et al. Obstructive sleep apnea is associated with preserved bone mineral density in healthy elderly subjects[J]. *Sleep*, 2013, 36(10): 1509-1515.
- [5] Thornton AT, Singh P, Ruehland WR, et al. AASM criteria for scoring respiratory events: interaction between apnea sensor and hypopnea definition[J]. *Sleep*, 2012, 35(3): 425-432.
- [6] Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk[J]. *The Lancet*, 2002, 359(9321): 1929-1936.

(下转第 207 页)

- [5] Park MY, Kwon HJ, Sung MK. Dietary aloin, aloesin, or aloe-gel exerts anti-inflammatory activity in a rat colitis model [J]. *Life Sci*, 2011,88(11-12): 1-492.
- [6] Silva MA, Trevisan G, Hoffmeister C, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of aloe saponaria haw in a model of UVB-induced paw sunburn in rats [J]. *Journal of Photochemistry & Photobiology Biology*, 2014,133: 47-54.
- [7] Pengjam Y, Madhyastha H, Madhyastha R, et al. Anthraquinone glycoside aloin induces osteogenic initiation of MC3T3-E1 cells: involvement of MAPK mediated wnt and bmp signaling [J]. *Biomolecules & therapeutics*, 2016,24(2): 123.
- [8] Zhang P, Wu Y, Jiang Z, et al. Osteogenic response of mesenchymal stem cells to continuous mechanical strain is dependent on ERK1/2-Runx2 signaling[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2012,29(6): 1083-1089.
- [9] Bruderer M, Richards R, Alini M, et al. Role and regulation of RUNX2 in osteogenesis [J]. *Eur Cell Mater*, 2014, 28: 269-286.

(收稿日期: 2020-02-27;修回日期: 2020-03-27)

(上接第 197 页)

- [7] Wells GB, O'Connell D, Peterson J, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [EB/OL]. [http://www.ohri.ca/search.asp?q=The %20Newcastle-Ottawa %20Scale %20 \(NOS\) %20](http://www.ohri.ca/search.asp?q=The%20Newcastle-Ottawa%20Scale%20(NOS)%20).
- [8] Cumpston M, Li T, Page M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the cochrane handbook for systematic reviews of interventions [J]. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 2019, 10: Ed000142.
- [9] Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Statistics In Medicine*, 2002,21(11):1539-1558.
- [10] Yen CM, Kuo CL, Lin MC, et al. Sleep disorders increase the risk of osteoporosis: a nationwide population-based cohort study [J]. *Sleep Medicine*, 2014, 15(11): 1339-1344.
- [11] Yücege M, Dülgeroğlu DE, Fırat H, et al. Can sleep apnea be a secondary cause of osteoporosis in young people? [J]. *Sleep and Biological Rhythms*, 2015, 13(2): 189-194.
- [12] Aslan SH, Yosunkaya S, Kiyici A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome may be a risk factor for the development of osteoporosis in men at an early age? [J]. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2015, 61(3): 216-222.
- [13] Terzi R, Yilmaz Z. Bone mineral density and changes in bone metabolism in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2016, 34 (4): 475-481.
- [14] Chen DD, Huang JF, Lin QC, et al. Relationship between serum adiponectin and bone mineral density in male patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Sleep and Breathing*, 2017, 21(2): 557-564.
- [15] Qiao Y, Wang B, Yang JJ, et al. Bone metabolic markers in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Chinese Medical Journal*, 2018, 131(16): 1898-1903.
- [16] 柯亭羽, 杜娟, 卢果成, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者骨密度改变[J]. *昆明医科大学学报*, 2015, 36(5): 61-64.
- [17] 金常娥, 吴迪, 何正强, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与骨质疏松症的相关性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015,21(1): 63-66.
- [18] 谷君, 权玉玲, 宁改君, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者骨密度变化及其意义[J]. *中国临床医生*, 2016, 44(7): 25-27.
- [19] 马伟, 殷敏, 关兵. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者骨转换标志物及骨密度的变化[J]. *实用临床医药杂志*, 2016,20(9): 147-148.
- [20] 杨栋梁. 骨质疏松症与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关性的研究分析[J]. *当代医学*, 2017, 23(31): 113-115.
- [21] 陈双杰. 社区老年人群鼾症发病情况及与骨质疏松症的关系研究[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2017, 23(4): 322-326.
- [22] 王斌, 蔡新勇, 刘焕兵, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者骨密度及血清 OPC、RANKL 的变化[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(9): 1121-1125.
- [23] 张玮, 蔡伟, 朱文艳, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 IGF-1、OPC、RANKL 及骨密度变化[J]. *江苏医药*, 2019, 45(5): 457-460.
- [24] 郭建梅, 赵季红, 张晶, 等. 绝经后女性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血脂与骨密度的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(5): 479-482.
- [25] Tomiyama H, Okazaki R, Inoue D, et al. Link between obstructive sleep apnea and increased bone resorption in men[J]. *Osteoporosis International*, 2008, 19(8): 1185-1192.
- [26] Song L, Liang X, Zhou Y. Estrogen-mimicking isoflavone genistein prevents bone loss in a rat model of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2014,7(4):1687-1694.
- [27] Torres M, Montserrat JM, Pavía J, et al. Chronic intermittent hypoxia preserves bone density in a mouse model of sleep apnea [J]. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2013,189(3): 646-648.
- [28] Carreras A, Almendros I, Acerbi I, et al. Obstructive apneas induce early release of mesenchymal stem cells into circulating blood[J]. *Sleep*, 2009,32(1):117-119.

(收稿日期: 2020-04-02;修回日期: 2020-06-11)