

血清铁蛋白含量与骨密度相关性的 Meta 分析

孟景¹, 于波²

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014;

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

摘要 目的:系统评价血清铁蛋白含量与骨密度的相关性。**方法:**应用计算机检索中国知网、万方数据库、PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library 中关于血清铁蛋白含量与骨密度相关性研究的文献,检索时限为建库至 2021 年 12 月。由 2 名研究人员独立筛选文献、提取数据、评价文献质量。采用 Stata15.0 软件进行 Meta 分析。**结果:**共检索到 459 篇文献,通过逐层筛选,最终纳入 4 篇文献,涉及 24 953 名受试者。Meta 分析结果显示,血清铁蛋白含量与腰椎骨密度、股骨颈骨密度、股骨骨密度均无相关性 [$I^2 = 85.9\%$, $P = 0.000$, $ES = -0.01$, 95% $CI(-0.02, 0.01)$; $I^2 = 42.7\%$, $P = 0.065$, $ES = -0.00$, 95% $CI(-0.01, 0.00)$; $I^2 = 47.5\%$, $P = 0.040$, $ES = -0.00$, 95% $CI(-0.01, 0.00)$]。提取中高龄女性的数据进行亚组分析,结果显示,血清铁蛋白含量与腰椎骨密度、股骨颈骨密度、股骨骨密度均无相关性 [$I^2 = 90.7\%$, $P = 0.000$, $ES = -0.02$, 95% $CI(-0.05, 0.01)$; $I^2 = 66.2\%$, $P = 0.031$, $ES = -0.01$, 95% $CI(-0.02, 0.00)$; $I^2 = 57.1\%$, $P = 0.072$, $ES = -0.01$, 95% $CI(-0.02, 0.01)$]。基于血清铁蛋白含量和腰椎骨密度相关性的发表偏倚漏斗图呈对称分布,提示不存在发表偏倚。**结论:**现有证据表明,血清铁蛋白含量与骨密度无相关性。

关键词 铁蛋白类;骨密度;因素分析;统计学;专题 Meta 分析

Correlations between serum ferritin level and bone mineral density: a meta - analysis

MENG Jing¹, YU Bo²

1. The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China

2. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China

ABSTRACT Objective: To systematically review the correlations between serum ferritin (s - ferritin) level and bone mineral density (BMD). **Methods:** All articles about the correlations between s - ferritin level and BMD included from database establishing to December 2021 were retrieved from the China National Knowledge Internet, Wanfang Database, PubMed, Embase, Web of Science and Cochrane Library through computer. The articles were screened and the information was extracted independently by two researchers according to the inclusion and exclusion criteria. The methodological quality of research in the articles was evaluated by two researchers according to the quality assessment scale for cross - sectional study recommended by agency for health care research and quality (AHRQ) and a Meta - analysis was conducted by using Stata15.0 software. **Results:** Four hundred and fifty - nine articles were searched out. After screening, 4 articles (24 953 subjects) were included in the final analysis. The results of Meta - analysis revealed that the s - ferritin level had no correlations with the BMDs of lumbar vertebrae, femur neck and femur ($I^2 = 85.9\%$, $P = 0.000$, $ES = -0.01$, 95% $CI(-0.02, 0.01)$; $I^2 = 42.7\%$, $P = 0.065$, $ES = -0.00$, 95% $CI(-0.01, 0.00)$; $I^2 = 47.5\%$, $P = 0.040$, $ES = -0.00$, 95% $CI(-0.01, 0.00)$). The results of subgroup analysis on the data of middle - aged and elderly females showed that the s - ferritin level had no correlations with the BMDs of lumbar vertebrae, femur neck and femur ($I^2 = 90.7\%$, $P = 0.000$, $ES = -0.02$, 95% $CI(-0.05, 0.01)$; $I^2 = 66.2\%$, $P = 0.031$, $ES = -0.01$, 95% $CI(-0.02, 0.00)$; $I^2 = 57.1\%$, $P = 0.072$, $ES = -0.01$, 95% $CI(-0.02, 0.01)$). Funnel plot was drawn based on the correlations between s - ferritin level and BMD of lumbar vertebrae, and the symmetrical funnel plot suggested that there was no publication bias. **Conclusion:** Available evidences suggest that there is no correlations between s - ferritin level and BMD.

Keywords ferritins; bone density; factor analysis, statistical; Meta - analysis as topic

骨质疏松症是一种以骨量减少、骨组织微结构破

坏,导致脆性骨折风险增高为特征的全身性骨代谢疾病,多见于中老年人,尤其是绝经后女性。铁作为人体含量最高的微量元素,在骨代谢中发挥重要作用

用^[1-2]。铁超载可导致破骨细胞骨吸收增加,成骨细胞的增殖分化受到抑制,从而导致骨量减少^[3-5]。血清铁蛋白是去铁蛋白和 Fe^{3+} 形成的复合物,是铁在人体内的重要贮存形式。临床上常采用血清铁蛋白含量作为判断人体铁缺乏或铁超载的重要指标^[6]。然而,关于血清铁蛋白与骨密度相关性的研究结果差异较大,甚至相互矛盾^[7-8]。为了系统评价血清铁蛋白含量与骨密度的相关性,我们采用 Meta 分析进行了相关研究,以期为骨质疏松症的防治提供可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 应用计算机检索中国知网、万方数据库、PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library 中关于血清铁蛋白含量与骨密度相关性研究的文献,检索时限为建库至 2021 年 12 月。中文检索词包括“血清铁”“血清铁蛋白”“骨密度”“骨质疏松”“骨质减少”“骨量丢失”,英文检索词包括“serum iron”“serum ferritin”“bone mineral density”“osteoporosis”“osteopenia”“bone mass loss”。

1.2 文献筛选 由 2 名研究者独立根据文献纳入和排除标准对检索到的文献进行筛选,出现分歧时协商解决。

1.2.1 文献纳入标准 ①国内外公开发表的横断面研究文献;②研究对象为成年人;③研究内容为铁蛋白血清含量与腰椎、股骨颈、股骨等部位骨密度的关系;④研究方法采用线性回归分析;⑤研究结果中报告了回归系数、标准误差效应值。

1.2.2 文献排除标准 ①样本量 < 10 的文献;②无法获取全文的文献;③重复发表的文献。

1.3 数据提取 由 2 名研究者独立提取数据,提取数据信息包括:第 1 作者、发表年份、研究类型、样本量、受试者的性别和年龄、骨密度测定部位、骨密度测定方法、血清铁蛋白含量测定方法、回归系数、标准误差及调整因素。

1.4 文献质量评价 由 2 名研究者采用美国卫生保健研究和质量机构推荐的横断面研究质量评价量表^[9]进行评价,出现分歧时协商解决,必要时与第 3 名研究人员协商,直至结果统一。

1.5 数据统计 采用 Stata15.0 软件进行数据统计分析。采用 χ^2 检验和 I^2 检验确定纳入研究的异质性,若各研究之间不具有异质性 ($P > 0.1$ 或 $I^2 < 50\%$),则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究之间具有异质性 ($P \leq 0.1$ 且 $I^2 \geq 50\%$),则采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果以标准化的效应量 (ES) 和 95% CI 表示,95% CI 的上下限均大于 0 或均小于 0 表示具有相关性,95% CI 包含 0 表示无相关性。采用漏斗图分析发表偏倚情况。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 共检索到 459 篇文献,通过逐层筛选,最终纳入 4 篇文献^[10-13],涉及 24 953 名受试者。

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价结果 纳入研究的基本特征见表 1,质量评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果 4 项研究^[10-13]均报道了血清铁蛋白含量与腰椎、股骨颈、股骨骨密度的回归分析结果。随机效应模型分析结果显示,血清铁蛋白含量和腰椎骨密度无相关性 [$I^2 = 85.9\%$, $P = 0.000$, $ES = -0.01$, 95% CI (-0.02, 0.01)]; 固定效应模型分析结果显示,血清铁蛋白含量和股骨颈骨密度无相关性 [$I^2 = 42.7\%$, $P = 0.065$, $ES = -0.00$, 95% CI (-0.01, 0.00)]; 固定效应模型分析结果显示,血清铁蛋白含量和股骨骨密度无相关性 [$I^2 = 47.5\%$, $P = 0.040$, $ES = -0.00$, 95% CI (-0.01, 0.00)]。见图 1 至图 3。提取中高龄女性的数据进行亚组分析,随机效应模型分析结果显示,血清铁蛋白含量和腰椎骨密度无相关性 [$I^2 = 90.7\%$, $P = 0.000$, $ES = -0.02$, 95% CI (-0.05, 0.01)]; 固定效应模型分析结果显示,血清铁蛋白含量和股骨颈骨密度无相关性 [$I^2 = 66.2\%$, $P = 0.031$, $ES = -0.01$, 95% CI (-0.02, 0.00)]; 固定效应模型分析结果显示,血清铁蛋白含量和股骨骨密度无相关性 [$I^2 = 57.1\%$, $P = 0.072$, $ES = -0.01$, 95% CI (-0.02, 0.01)]。见图 4 至图 6。

2.4 发表偏倚分析结果 基于血清铁蛋白含量和腰椎骨密度相关性的发表偏倚漏斗图呈对称分布 (图 7),提示不存在发表偏倚。

表 1 纳入研究的基本特征

| 研究 | 研究类型 | 样本量/ 例 | 性别/例 | | 年龄/岁 | | 分组情况 |
|---------------------------|-------|-----------|------|------|-------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|
| | | | 男 | 女 | 男 | 女 | |
| Ahn 2016 ^[10] | 横断面研究 | 693 | | 693 | | 58.4 | 无 |
| Chon 2014 ^[11] | 横断面研究 | 7300 | | 7300 | | 36.45 ± 8.50 (绝经前组)、 63.63 ± 9.22 (绝经后组) | 绝经前组、绝经后组 |
| Lee 2014 ^[12] | 横断面研究 | 2943 | 1374 | 1569 | 71.7 ± 0.2 | 72.7 ± 0.2 | 男性组、女性组 |
| Kim 2013 ^[13] | 横断面研究 | 14 017 | 6817 | 7200 | 44.9 ± 18.5 | 43.8 ± 17.8 | 男性 I、II、III 组、 女性 I、II、III 组 |

| 研究 | 骨密度 测定部位 | 骨密度 测定方法 | 血清铁蛋白含量 测定方法 | 调整因素 |
|---------------------------|---------------|-------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Ahn 2016 ^[10] | 腰椎、股骨颈、 股骨 | 双能 X 线 | 1470γ 放射 免疫计数器 | 年龄、体质量、饮酒、抽烟、运动、血清 25 - 羟基维生素 D 水平、钙和磷的摄入量、糖尿病、更年期 |
| Chon 2014 ^[11] | 腰椎、股骨颈、 股骨 | 双能 X 线 | 化学发光 免疫测定法 | 年龄、体质量指数、吸烟、饮酒、运动、血清 25 - 羟基维生素 D 水平、钙和磷的摄入量、骨折史 |
| Lee 2014 ^[12] | 腰椎、股骨颈、 股骨 | 双能 X 线 | 1470γ 放射 免疫计数器 | 年龄、体质量指数、调查年份、受教育程度、家庭月收入、 饮酒、吸烟、运动、碱性磷酸酶水平、甲状腺激素水平、 血清 25 - 羟基维生素 D 水平、蛋白质和钙的摄入量 |
| Kim 2013 ^[13] | 腰椎、股骨颈、 股骨 | 双能 X 线 | 1470γ 放射 免疫计数器 | 年龄、体质量、身高、吸烟、饮酒、运动、血清 25 - 羟基维 生素 D 水平、钙和磷的摄入量 |

表 2 纳入研究的质量评价结果

| 研究 | 横断面研究质量评价 ¹⁾ | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ | ⑩ |
| Ahn 2016 ^[10] | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Chon 2014 ^[11] | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Lee 2014 ^[12] | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 |
| Kim 2013 ^[13] | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 否 | 是 |

1) 中①表示是否有明确的病例纳入标准,②表示是否采取标准、可信的方法确定病例的疾病或健康问题,③表示是否采取有效的方法确诊疾病或健康问题,④表示病例中研究对象的纳入是否连贯,⑤表示病例中研究对象的纳入是否全面,⑥表示是否清晰报告了研究对象的人口学信息,⑦表示是否清晰报告了研究对象的临床信息,⑧表示是否清晰报告了病例的结局或随访结果,⑨表示是否清晰报告了病例的地理/社会学信息,⑩表示统计分析方法是否恰当。

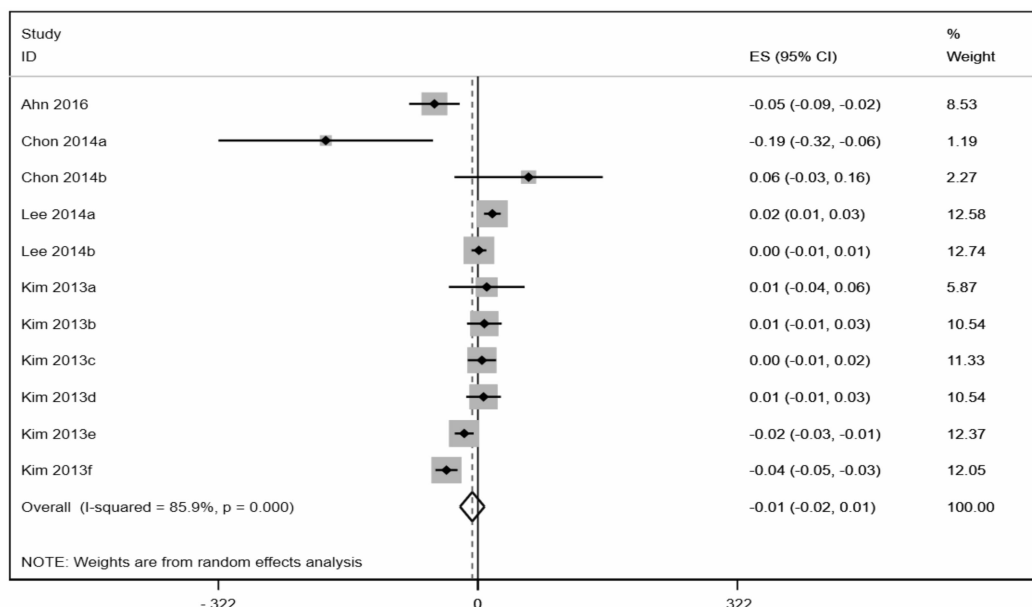


图 1 血清铁蛋白含量与腰椎骨密度相关性的森林图

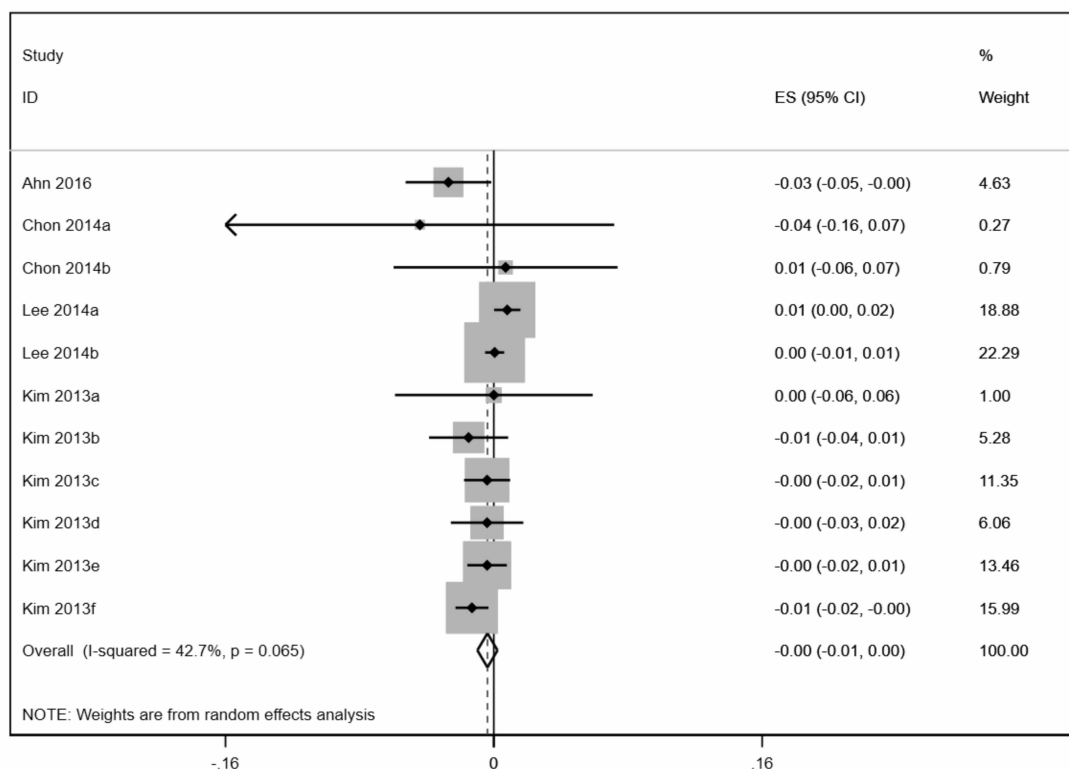


图 2 血清铁蛋白含量与股骨颈骨密度相关性的森林图

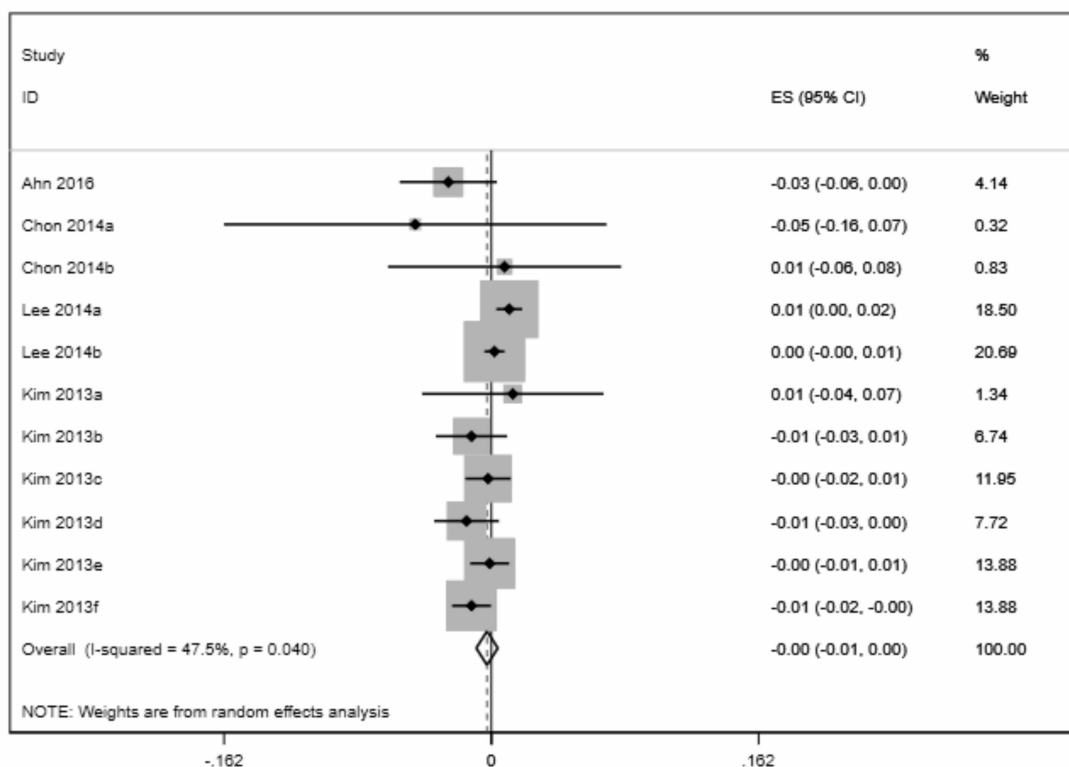


图 3 血清铁蛋白含量与股骨骨密度相关性的森林图

3 讨论

铁在人体内参与肌红蛋白、血红蛋白的合成,且能够催化活性氧的生成,影响细胞功能;当机体铁含量异常升高或降低时,会导致铁代谢异常,进而导致

骨代谢的异常^[14]。血清铁蛋白是机体铁的重要贮存形式,是临床上评估机体铁含量的重要实验室检查指标;通常将血清铁蛋白含量 $>1000 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 作为铁超载的判断依据^[15]。高焱等^[16]采用 Logistics 回归分

析绝经后女性血清铁蛋白与骨密度的相关性,结果显示在校正年龄、体质量指数和雌激素等影响因素后,绝经后女性血清铁蛋白含量升高导致骨密度降低。铁过载可导致体内产生大量的羟自由基,而羟自由基作为第二信使会引起细胞内活性氧堆积,进而影响成骨细胞的活性及完整性,抑制骨形成^[17];同时,活性氧堆积可进一步激活核因子- κ B 及核因子 κ B 受体活化因子配体的表达,下调骨保护素的表达,促进破

骨细胞的增殖和分化,导致骨吸收增加^[18]。Cheng 等^[19]研究发现,随着绝经年限增加,血清铁蛋白含量增加,骨密度降低。Liu 等^[20]研究发现,绝经期女性血清铁蛋白浓度与腰椎、股骨近端的骨密度呈正相关。Kim 等^[13]的研究结果表明,老年男性人群的血清铁蛋白含量与腰椎、股骨颈及股骨的骨密度呈正相关,而在老年女性人群中则无显著相关性。

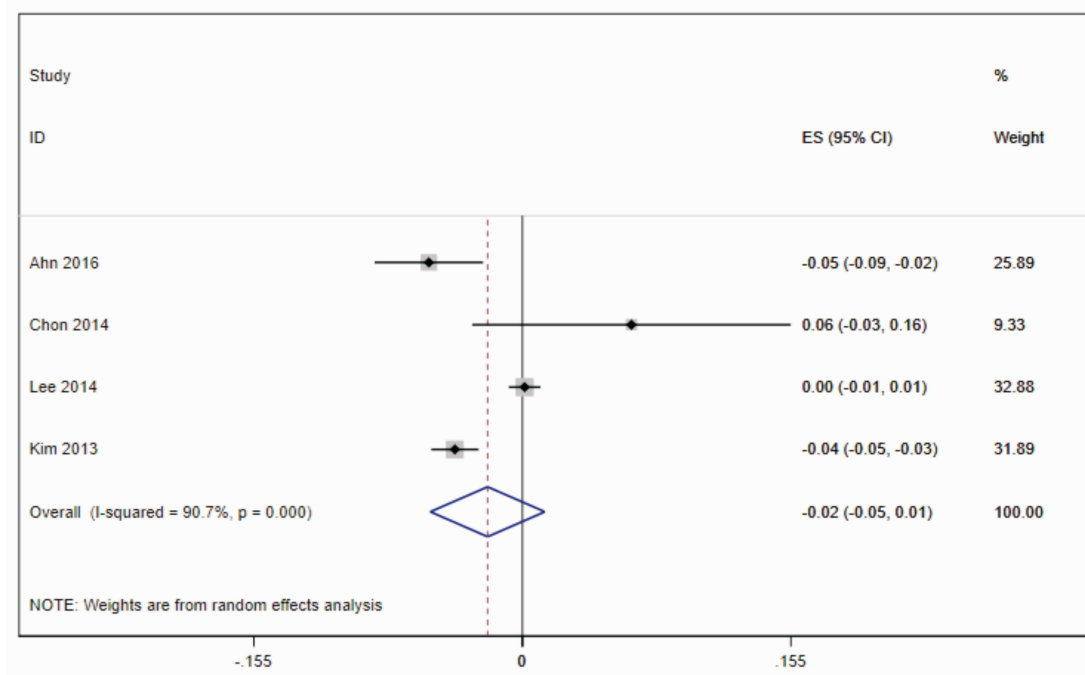


图 4 中高龄女性血清铁蛋白含量与腰椎骨密度相关性的森林图

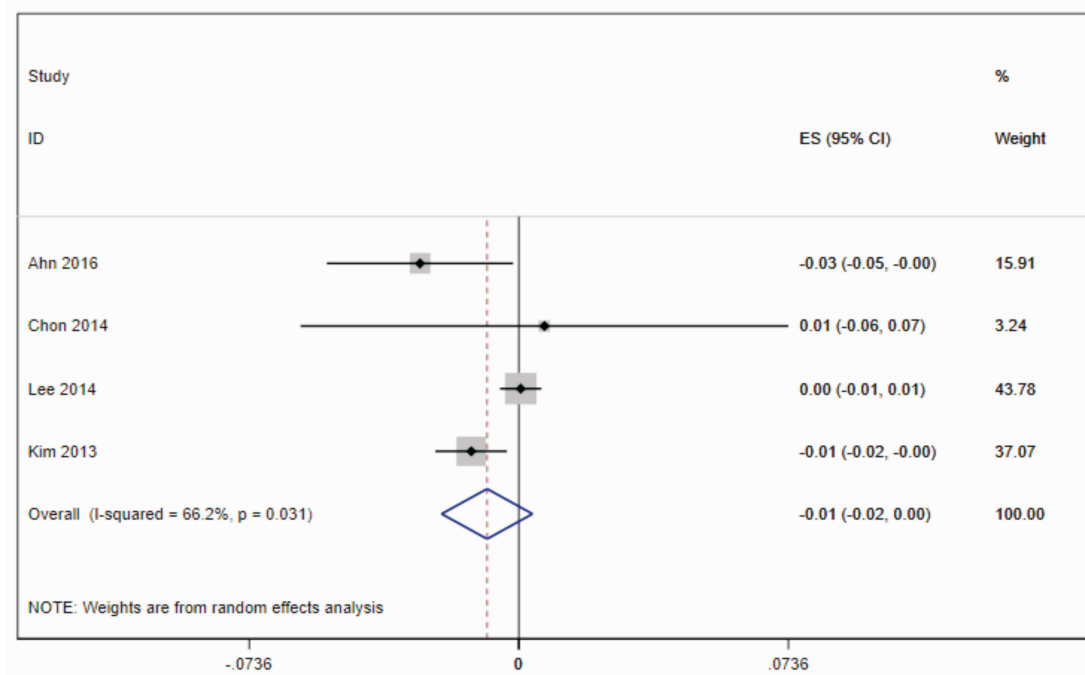


图 5 中高龄女性血清铁蛋白含量与股骨颈骨密度相关性的森林图

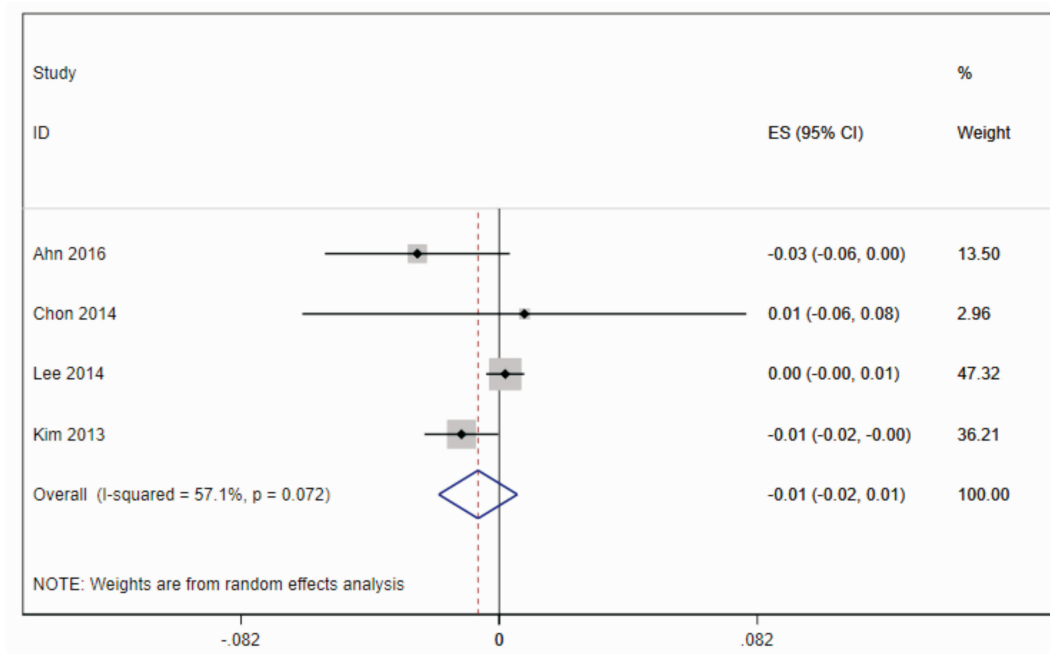


图 6 中高龄女性血清铁蛋白含量与股骨骨密度相关性的森林图

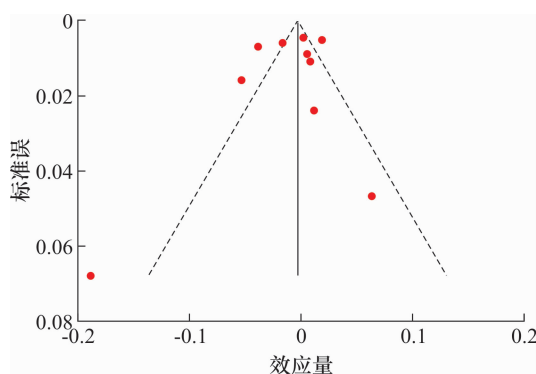


图 7 基于血清铁蛋白含量和腰椎骨密度相关性的发表偏倚漏斗图

现有证据表明,血清铁蛋白含量与骨密度无相关性。但本研究纳入文献较少,且研究自身存在纳入的骨密度影响因素不完整的问题。因此,对于本研究的结论,尚需开展大样本、前瞻性、随机对照试验进一步深入探讨。

参考文献

- [1] 石林毅,陈宝娟,叶燕彬,等. 胸腰椎骨质疏松性骨折患者椎体骨铁含量、血清铁蛋白与骨密度的相关性分析[J]. 新疆医学, 2022, 52(1): 26-28.
- [2] 黄明棣,覃兆捷,汪慧. 胸腰椎骨质疏松性骨折血清网膜素-1、转化生长因子- β 1、铁蛋白与骨转换关系的临床研究[J]. 创伤外科杂志, 2019, 21(7): 538-541.
- [3] 李前凯,李振华,李江梅. 血清铁蛋白与绝经妇女股骨颈骨折的相关性分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2019, 34(2): 190-191.
- [4] CHE J, YANG J, ZHAO B, et al. The effect of abnormal iron

- metabolism on osteoporosis[J]. Biol Trace Elem Res, 2020, 195(2): 353-365.
- [5] 彭斯伟,宋敏,范凯,等. 铁代谢与骨质疏松症的相关因素研究现状[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(12): 1868-1872.
- [6] ZACHARSKI L R, ORNSTEIN D L, WOLOSHIN S, et al. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data[J]. Am Heart J, 2000, 140(1): 98-104.
- [7] 王啸. “铁蓄积”影响骨代谢的临床观察及分子机制[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [8] HEIDARI B, HOSSEINI R, JAVADIAN Y, et al. Factors affecting bone mineral density in postmenopausal women[J]. Arch Osteoporos, 2015, 10: 15.
- [9] 曾宪涛,刘慧,陈曦,等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(4): 297-299.
- [10] AHN S H, LEE S, KIM H, et al. Higher serum ferritin level and lower femur neck strength in women at the stage of bone loss (≥ 45 years of age): The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV) [J]. Endocr Res, 2016, 41(4): 334-342.
- [11] CHON S J, CHOI Y R, ROH Y H, et al. Association between levels of serum ferritin and bone mineral density in Korean premenopausal and postmenopausal women: KNHANES 2008-2010 [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(12): [2022-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270774/>.

(下转第 58 页)

- pulsed electromagnetic fields [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):2104.
- [36] WANG J, CHEN J, ZHANG B, et al. IL-6 regulates the bone metabolism and inflammatory microenvironment in aging mice by inhibiting Setd7 [J]. *Acta Histochem*, 2021, 123(5):151718.
- [37] PARATE D, KADIR N D, CELIK C, et al. Pulsed electromagnetic fields potentiate the paracrine function of mesenchymal stem cells for cartilage regeneration [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):46.
- [38] DE MATTEI M, GRASSILLI S, PELLATI A, et al. Pulsed Electromagnetic fields modulate mirnas during osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells: a possible role in the osteogenic-angiogenic coupling [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(5):1005-1012.
- [39] 徐明义, 张平. 骨质疏松症的物理治疗研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(9):1245-1249.
- [40] ZHANG N, HU X, HE S, et al. LncRNA MSC-AS1 promotes osteogenic differentiation and alleviates osteoporosis through sponging microRNA-140-5p to upregulate BMP2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4):790-796.
- [41] CHEN Q, XIA C, SHI B, et al. Extracorporeal shock wave combined with teriparatide-loaded hydrogel injection promotes segmental bone defects healing in osteoporosis [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2021, 18(6):1021-1033.
- [42] HUANG H M, LI X L, TU S Q, et al. Effects of roughly focused extracorporeal shock waves therapy on the expressions of bone morphogenetic protein-2 and osteoprotegerin in osteoporotic fracture in rats [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(21):2567-2575.
- [43] WÖLFL C, SCHUSTER L, HÖNER B, et al. Influence of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) on bone turnover markers in organisms with normal and low bone mineral density during fracture healing: a randomized clinical trial [J/OL]. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*, 2017, 6[2022-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5738494/>.
- [44] SHI L, GAO F, SUN W, et al. Short-term effects of extracorporeal shock wave therapy on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic patients [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(10):2945-2953.
- [45] WANG F S, WANG C J, HUANG H J, et al. Physical shock wave mediates membrane hyperpolarization and Ras activation for osteogenesis in human bone marrow stromal cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287(3):648-655.
- [46] LI B, WANG R, HUANG X, et al. Extracorporeal shock wave therapy promotes osteogenic differentiation in a rabbit osteoporosis model [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:627718.

(收稿日期:2022-02-20 本文编辑:吕宁)

(上接第 45 页)

- [12] LEE K S, JANG J S, LEE D R, et al. Serum ferritin levels are positively associated with bone mineral density in elderly Korean men: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Surveys [J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32(6):683-690.
- [13] KIM B J, LEE S H, KOH J M, et al. The association between higher serum ferritin level and lower bone mineral density is prominent in women ≥ 45 years of age (KNHANES 2008-2010) [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(10):2627-2637.
- [14] 王庆玲, 岳伟, 张欣欣, 等. 铁代谢异常与非酒精性脂肪性肝病的关系 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2020, 14(6):587-591.
- [15] LI G F, PAN Y Z, SIROIS P, et al. Iron homeostasis in osteoporosis and its clinical implications [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(10):2403-2408.
- [16] 高焱, 王洪震, 张盼盼, 等. 昆山地区绝经前后女性骨密度与血清铁蛋白、雌激素的相关性 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2021, 14(3):237-243.
- [17] GALLI C, PASSERI G, MACALUSO G M. Wnts and oxidative stress-induced bone loss: new players in the periodontitis arena? [J]. *J Periodontol Res*, 2011, 46(4):397-406.
- [18] SUN H, HUANG Z, WU P, et al. CDK6 and miR-320c co-regulate chondrocyte catabolism through NF- κ B signaling pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(2):909-923.
- [19] CHENG Q, ZHANG X, JIANG J, et al. Postmenopausal iron overload exacerbated bone loss by promoting the degradation of type I collagen [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2017[2022-01-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5460413/>.
- [20] LIU S Z, YAN H, XU P, et al. Correlation analysis between bone mineral density and serum element contents of postmenopausal women in Xi'an urban area [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2009, 131(3):205-214.

(收稿日期:2022-03-06 本文编辑:吕宁)