

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目
• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.33.026

帕金森病患者面临的骨折风险的 Meta 分析*

罗 意,隆晓涛,厉 洋,彭 静,欧 星,樊 军[△]
(重庆市人民医院创伤骨科 400013)

[摘要] 目的 评估帕金森病患者是否有更高骨折发生率。方法 检索中国生物医学数据库、中国知网、万方数据库、维普数据库、Cochrane Library、Web of Science、MEDLINE 和 EMBASE,同时辅以手工检索,时间截止到 2017 年 2 月。搜集关于帕金森病患者骨折发生率的队列研究,对纳入研究进行数据提取和治疗评价后加以分析。结果 共检索出 1 160 篇文献,最终 11 篇队列研究被纳入,共计 988 723 例受试者。分析显示帕金森组患者发生骨折的风险明显高于对照组($RR=2.09,95\%CI:1.91\sim 2.28$),其中髌部骨折发生率明显高于对照组($RR=2.33,95\%CI:1.79\sim 3.02$),脊柱骨折发生率差异无统计学意义($RR=1.33,95\%CI:0.78\sim 2.27$),帕金森组男性与女性患者发生髌部骨折的风险均明显高于对照组($RR=2.40,1.69,95\%CI:2.21\sim 2.60,1.62\sim 1.76$)。结论 帕金森病患者发生骨折的风险明显高于健康人,由于纳入研究存在一定地区偏倚和发表性偏倚风险,今后还需要更多高质量的临床研究来准确评估帕金森病患者骨折风险是否更高。

[关键词] 骨质疏松;骨折;帕金森病;Meta 分析

[中图法分类号] R683 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)33-4682-04

Facing fracture risk in patients with Parkinson's disease: a Meta analysis*
Luo Yi, Long Xiaotao, Li Yang, Peng Jing, Ou Xing, Fan Jun[△]
(Department of Orthopedics, Chongqing Municipal People's Hospital, Chongqing 400013, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate whether the patients with Parkinson's Disease (PD) having higher occurrence rate of fracture. **Methods** CMB, CNKI, PubMed, Embase, Web of Science, Medline, Embase and Cochrane Library were retrieved, meanwhile which was assisted by the manual retrieval. The retrieval time was until February 2017. The cohort studies on the occurrence rate of fracture in PD patients were collected. Then the included studies were analyzed after the data extraction and treatment evaluation. **Results** A total of 1 160 articles were retrieved, finally 11 cohort studies were included, involving 988 723 subjects. The analysis showed that the fracture occurrence risk in PD patients was significantly higher than that in the control group ($RR=2.09,95\%CI:1.91\sim 2.28$), in which the occurrence rate of hip fracture was significantly higher than that in the control group ($RR=2.33,95\%CI:1.79\sim 3.02$), while the occurrence rate of spinal fracture had no statistical difference ($RR=1.33,95\%CI:0.78\sim 2.27$), and the fracture occurrence risk in male and female patients of PD group was significantly higher than that in the control group ($RR=2.40,1.69,95\%CI:2.21\sim 2.60,1.62\sim 1.76$). **Conclusion** The fracture occurrence risk in PD patients is significantly higher than that in the control group, due to existence of certain geographic bias and publication bias risk, it is needed more high quality clinical studies to accurately evaluate whether the fracture risk in PD patients being much higher.

[Key words] osteoporosis; fracture; Parkinson's disease; Meta-analysis

帕金森病是一种常见进展性神经系统退变疾病,以肌肉僵直、震颤,运动迟缓,姿势步态失衡为特征,同时患者可伴有抑郁、便秘和睡眠障碍等非运动症状^[1]。骨质疏松症是一种以低骨量和骨组织微结构破坏为特征,导致骨质脆性增加和易于骨折的全身性骨代谢性疾病,骨折是骨质疏松症常见的并发症。研究证明帕金森患者更易罹患骨质疏松症^[2]。由于帕金森患者运动失常,跌倒风险高于健康对照人群^[3],导致帕金森患者骨折增加。很多临床试验报道了帕金森患者骨折发生率明显高于健康人,本文研究帕金森患者骨折发生率是否高于健康人。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索的国内数据库包括中国生物医学数据库、中国知网、万方数据库和维普数据库,国外数据库包括 Cochrane Library、Web of Science、MEDLINE 和 EMBASE。同时手工检索中华医学会骨科分会学术年会摘要。此外,采用谷歌

搜索来检索未发表论文。检索以主题词和自由词相结合进行。检索时间截止到 2017 年 2 月。搜索策略中文以“帕金森氏病”“骨折”为自由词进行检索,英文以“Parkinson's disease”“Fracture”为自由词进行检索。

1.2 纳入标准 研究类型:队列研究,语言种类包括中文和英文。患者类型:已明确诊断的成年帕金森病患者,对照组为健康人群。结局评估:(1)对照组任意部位骨折数量;(2)脊柱和髌部骨折发生率;(3)男性和女性骨折发生率。

1.3 数据提取和质量评估 两位研究员独立阅读所得文献,如出现争议,由第三方协商解决。数据提取由两位作者独立提取,如出现争议,由第三方协商解决。采用 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)文献质量评价量表来评价文献质量:(1)暴露队列的代表性;(2)暴露队列的选择性;(3)暴露的确定;(4)研究开始前没有对象发生结局事件;(5)基于设计或分析所得的队列

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会科研基金资助项目(2016MSXM064)。 作者简介:罗意(1984—),主治医师,博士,主要从事骨质疏松、四肢骨折的临床和基础研究。 [△] 通信作者, E-mail: fanjunzsh@126.com。

可比性;(6)结局事件的评估;(7)为观察到结局发生随访是否充分;(8)随访完整性。量表总共 9 分,其中(5)条最多可得 2 分。两位研究员独立评估文献质量,如出现不同观点,由第三方协商解决。

1.4 统计学处理 采用 Revman 5.3 统计软件进行分析。分类变量数据和连续变量数据分别利用相对危险度、均数差及其 95%置信区间(CI)作为统计分析效应量。在纳入研究干预措施具有可比性或异质性低的情况下进行分析。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验, $P<0.05$, $I^2>50\%$,选择随机效应模型; $P>0.05$, $I^2<50\%$,选用固定效应模型。

2 结 果

2.1 研究筛选及纳入研究特征 检索到 1 160 篇文献,其中 341 篇重复的文献被排除。评价者阅读 819 篇文献的题目及摘要,762 篇被排除。评价者取得并阅读了剩余 57 篇文献的

全文,并进行了细致的评价,其中 46 篇文献被排除,剩余 11 篇研究符合纳入标准。11 篇研究总共有 988 723 例受试者,均为英文。见表 1、图 1。

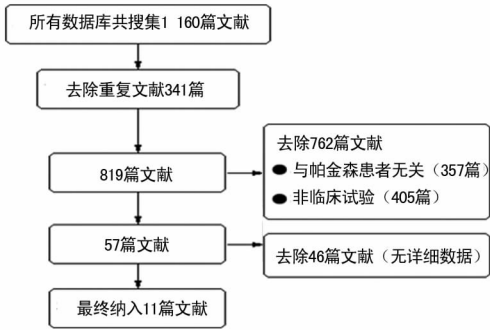


图 1 纳入文献流程图

表 1 纳入文献研究特征

作者	国家/地区	年龄(岁)	例数	骨折部位	帕金森组骨折数/总数	对照组骨折数/总数
Johnell 等 ^[4]	美国	帕金森组:72.3 对照组:72.4	276	任何部位	88/138	39/138
Genever 等 ^[5]	英国	帕金森组:75.6 对照组:74.4	400	任何部位	38/200	16/200
Leibson 等 ^[6]	美国	70±11	394	髌部骨折	98/197	51/197
Melton 等 ^[7]	美国	71(41~91)	392	任何部位	100/196	65/196
Fink 等 ^[8]	美国	≥65	5 937	非脊柱骨折	7/46	424/5 891
Schneider 等 ^[9]	美国	≥65	7 692	髌关节/非脊柱骨折	11/65	839/7 627
Chen 等 ^[10]	中国台湾	68.6±7.3	4 334	髌部	41/394	160/3 940
Pouwels 等 ^[11]	英国	73.9	9 374	髌部/脊柱/尺桡骨骨折	411/4 687	717/4 687
Benzinger 等 ^[12]	德国	帕金森组:77.9 对照组:74.4	932 028	髌部骨折	2 552/35 860	332 28/860 388
Huang 等 ^[13]	中国台湾	—	8 328	任何部位	353/1 423	860/5 692
Kalinali 等 ^[14]	美国	71.4±11.8	59 637	任何部位	2 063/28 280	1 014/28 280

—:此项无数据

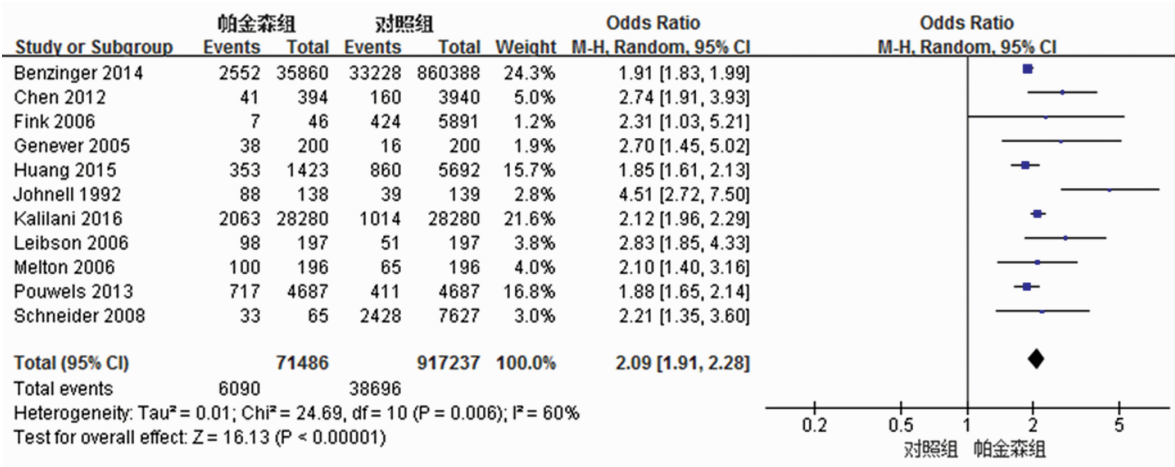


图 2 帕金森患者与对照组骨折发生率比较的森林图

2.2 纳入文献的质量评估 评估为 5 分文献 1 篇,6 分文献 1 篇,7 分文献 3 篇,8 分文献 4 篇,9 分文献 2 篇。总体上文献质量较高。

2.3 Meta 分析结果 11 项研究存在异质性($I^2=60\%$, $P<0.05$),选用随机效应模型,帕金森组患者发生骨折的风险明显高于对照组($RR=2.09$,95%CI:1.91~2.28),见图 2。2 项研

究未见明显异质性($I^2=30\%$, $P>0.05$),帕金森组患者发生脊柱骨折的风险和对照组差异无统计学意义($RR=1.33$, 95% $CI:0.78\sim2.27$),见图 3。7 篇文献显示存在异质性($I^2=69\%$, $P<0.05$),帕金森组患者发生腕部骨折的风险明显高于

对照组($RR=2.33$, 95% $CI:1.79\sim3.02$),见图 4。2 篇文献均未见明显异质性($I^2=0\%$, $P>0.05$),不管男性还是女性,帕金森组发生腕部骨折的风险明显高于对照组($RR=2.40$, 1.69, 95% $CI:2.21\sim2.60$, 1.62~1.76),见图 5、6。

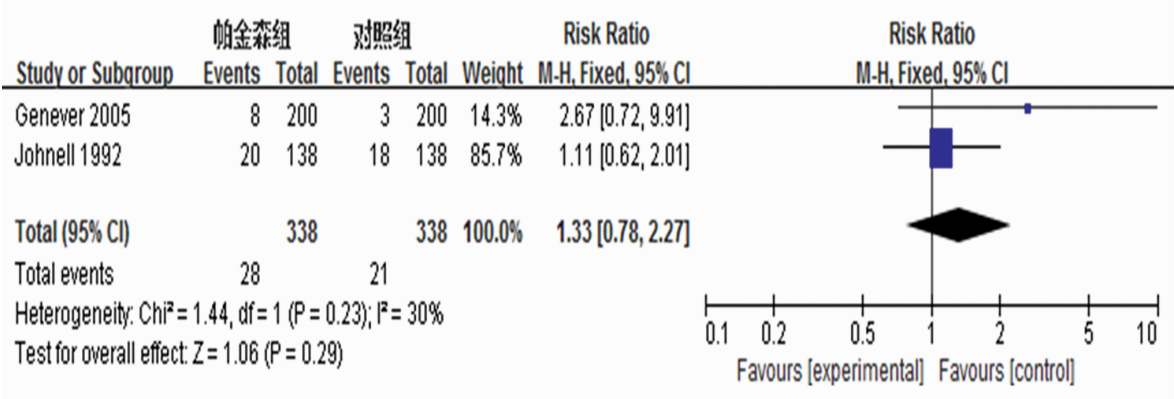


图 3 帕金森患者与对照组脊柱骨折发生率比较的森林图

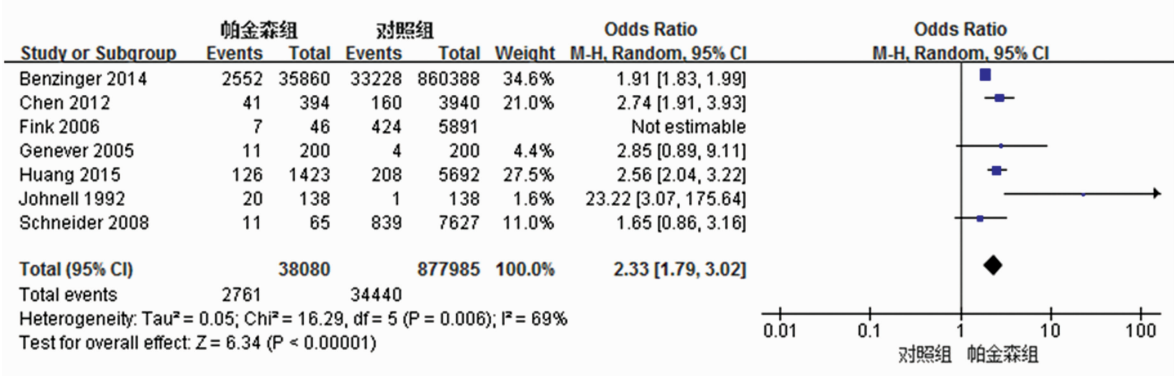


图 4 帕金森患者与对照组腕部骨折发生率比较的森林图

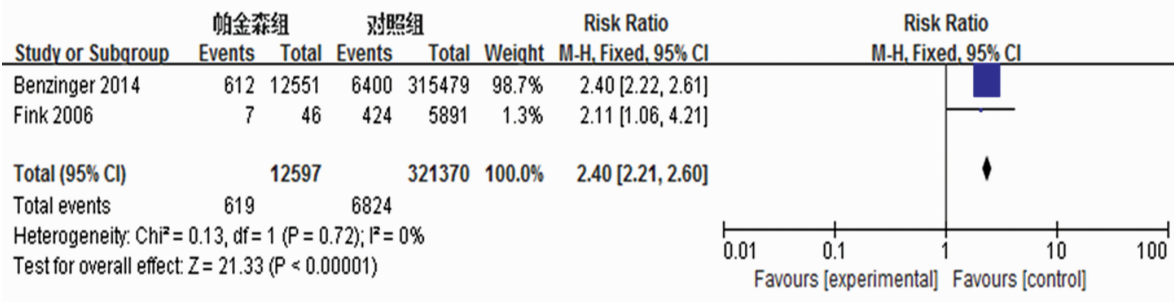


图 5 男性帕金森患者与对照组腕部骨折发生率比较的森林图

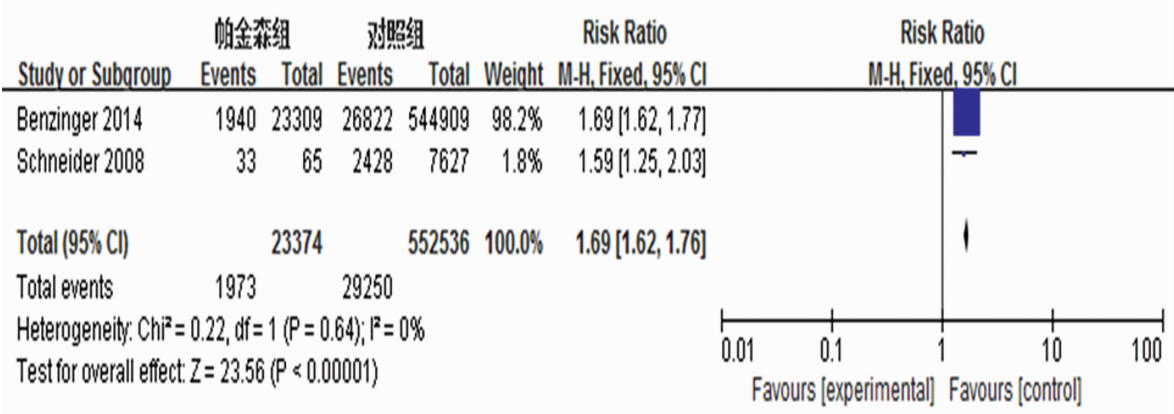


图 6 女性帕金森患者与对照组腕部骨折发生率比较的森林图

3 讨 论

本文共纳入 11 篇文献,共计 988 723 例受试者,结果表明帕金森患者发生骨折的风险明显高于对照组,但脊柱骨折发生的风险并不高于对照组,在男性和女性人群中,帕金森患者发生髌部骨折的风险明显高于对照组。

相比健康人,帕金森病患者正常活动明显减少,有研究显示,帕金森病患者骨密度直接与活动多少相关,另一方面帕金森病患者病情的严重性也和骨密度息息相关,加重的病情导致了活动更加减少,从而骨量丢失更严重^[15]。维生素 D 不仅在人体骨代谢中具有重要意义,还与帕金森病密切相关。有研究证明不充足的维生素 D 的摄入能加剧大脑内多巴胺能神经元的慢性丢失,加快帕金森病患者病情的进展^[16]。一项队列研究证实低量维生素的摄入人群是帕金森病的风险因素,帕金森病患者维生素 D 水平明显低于对照组^[17]。肌肉力量的减少往往也导致了人体骨量更多的丢失,而帕金森病患者由于运动的减少,肌肉力量明显减少,加剧骨量丢失,也是骨质疏松易于骨折的原因,有研究显示四肢肌肉力量与椎体骨密度有明显联系^[18]。帕金森病患者往往伴有高同型半胱氨酸血症,其与骨密度降低有关,而且也是骨质疏松症骨折的一个独立危险因素,因此,帕金森病患者各种原因(如服用多巴胺)导致的血清半胱氨酸升高,是其骨质疏松高发的原因。帕金森病患者由于严重的行动障碍,往往较同龄人更高的跌倒风险,从而导致骨折风险的升高。帕金森病患者好发髌部骨折主要是与其体质量及 BMI 相关。帕金森病患者营养较差,体脂含量低,体质量小。而低体质量是髌部骨折的风险因素之一,因为转子区域脂肪减少后,患者跌倒时将会更大的剪切力传到至转子区域造成骨折^[5]。

所有文献大部分来自于欧美等发达国家,缺少相应的发展中国家的临床资料,可能产生一定的地区偏倚。另一方面,所纳入的文献均是已发表文献,同样可能出现发表偏倚。另外,纳入的研究为队列性研究,因此这样的结果需要更多设计良好的高等级研究来检验。提示在帕金森病患者中及早实施骨质疏松骨折的二级预防,可能会减少他们的骨折发生率。

综上所述,帕金森病患者的骨折发生率明显高于健康人,但是由于证据的局限性,还需要更多的临床试验及基础实验来阐明帕金森病和骨折之间的关系和机制。

参考文献

[1] Lang EA, Lozano AM. Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 1998, 339(16): 1044-1053.

[2] Zhao Y, Shen L, Ji HF. Osteoporosis risk and bone mineral density levels in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. Bone, 2013, 52(1): 498-505.

[3] Cheng KY, Lin WC, Chang WN, et al. Factors associated with fall-related fractures in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(1): 88-92.

[4] Johnell O, Melton LJ, Atkinson EJ, et al. Fracture risk in patients with parkinsonism: a population-based study in Olmsted County, Minnesota[J]. Age Ageing, 1992, 21(1): 32-38.

[5] Genever RW, Downes TW, Medcalf P. Fracture rates in Parkinson's disease compared with age-and gender-

matched controls: a retrospective cohort study[J]. Age Ageing, 2005, 34(1): 21-24.

[6] Leibson CL, Maraganore DM, Bower JH, et al. Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a population-based study[J]. Mov Disord, 2006, 21(4): 446-455.

[7] Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. Fracture risk after the diagnosis of Parkinson's disease: influence of concomitant dementia[J]. Mov Disord, 2006, 21(9): 1361-1367.

[8] Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, et al. Association of parkinson's disease with accelerated bone loss, fractures and mortality in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(9): 1277-1282.

[9] Schneider JL, Fink HA, Ewing SK, et al. The association of Parkinson's disease with bone mineral density and fracture in older women[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(7): 1093-1097.

[10] Chen YY, Cheng PY, Wu SL, et al. Parkinson's disease and risk of hip fracture: an 8-year follow-up study in Taiwan[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18(5): 506-509.

[11] Pouwels S, Bazelier MT, De Boer A, et al. Risk of fracture in patients with Parkinson's disease[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(8): 2283-2290.

[12] Benzinger P, Rapp K, Maetzler W, et al. Risk for femoral fractures in parkinson's disease patients with and without severe functional impairment[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97073.

[13] Huang YF, Cherng YG, Hsu S, et al. Risk and adverse outcomes of fractures in patients with Parkinson's disease: two nationwide studies[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(6): 1723-1732.

[14] Kalilani L, Asgharnejad M, Palokangas TA. Comparing the incidence of falls/fractures in parkinson's disease patients in the US population[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0161689.

[15] Lam K, Li M, Mok V, et al. A case control study on bone mineral density in Chinese patients with Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2010, 16(7): 471-474.

[16] Newmark HL, Newmark J. Vitamin D and parkinson's disease: a hypothesis[J]. Mov Disord, 2007, 22(4): 461-468.

[17] Knekt P, Kilkinen A, Rissanen H, et al. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2010, 67(7): 808-811.

[18] Pang MY, Mak MK. Trunk muscle strength, but not trunk rigid is independently associated with bone mineral density[J]. Mov Disord, 2009, 24(8): 1176-1182.