

成人血清骨钙素水平与非酒精性脂肪性肝病发生风险的 Meta 分析



扫描二维码
查看原文

张娜文^{1, 2}, 黄少敏^{1, 2}, 田利民^{2*} 

1.730000 甘肃省兰州市, 甘肃中医药大学第一临床医学院

2.730000 甘肃省兰州市, 甘肃省人民医院内分泌科

* 通信作者: 田利民, 博士生导师; E-mail: tlm7066@sina.com

【摘要】 背景 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发病率逐年上升, 已成为重大公共卫生问题之一。血清骨钙素 (OCN) 是骨形成的标志, 可能增加 NAFLD 的风险。目的 本研究进行 Meta 分析, 以定量评估影像学或活检证实的 NAFLD 与 OCN 水平之间的关系。方法 计算机检索 Medline、Embase、Web of Science、Cochrane Library、PROSPERO 以及中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台和中维普网 (VIP) 中有关血清 OCN 与 NAFLD 的病例对照研究、横断面研究和队列研究。由 2 名研究人员筛选文献、提取数据并进行质量评价。采用 Stata 16.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 13 篇文献, 包含 11 772 例参与者。Meta 分析结果显示, NAFLD 患者血清 OCN 水平低于非 NAFLD 者 ($SMD=-0.73$, $95\%CI=-1.20\sim-0.27$, $P<0.05$); 血清 OCN 最低四分位数 NAFLD 发生率高于 OCN 最高四分位数 ($OR=2.19$, $95\%CI=1.15\sim4.17$, $P<0.05$)。亚组分析结果显示, 是否合并基础疾病、研究质量、研究设计不是异质性的来源。敏感性分析结果表明, 删除 1 项研究后 Meta 荟萃分析的结果没有显著变化, 表明结果稳定可靠。Egger's 检验未发现统计学发表偏倚 ($P=0.519$)。结论 研究结果表明, 血清 OCN 水平与 NAFLD 发生风险增加呈负相关。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 骨钙素; 观察性研究; Meta 分析

【中图分类号】 R 575.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0442

Association between Serum Osteocalcin Level and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: a Meta-analysis

ZHANG Nawen^{1, 2}, HUANG Shaomin^{1, 2}, TIAN Limin^{2*}

1.The First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2.Department of Endocrinology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China

*Corresponding author: TIAN Limin, Doctoral supervisor; E-mail: tlm7066@sina.com

【Abstract】 **Background** The incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing by years and has become a major public health problem. Serum osteocalcin (OCN), as a marker of bone formation, may increase the risk of NAFLD. **Objective** To conduct a Meta-analysis to quantitatively evaluate the association between imaging or biopsy-confirmed NAFLD and serum OCN levels. **Methods** English databases including Medline, Embase, Web of Science, Cochrane, and PROSPERO, as well as Chinese databases including CNKI, Wanfang Data, and VIP were searched for case-control studies, cross-sectional studies, and cohort studies on serum OCN and NAFLD. Two investigators screened the literature, extracted data and performed quality evaluation. Meta-analysis was performed using Stata 16.0 software. **Results** A total of 13 papers involving 11 772 participants were included. Meta-analysis showed that serum OCN levels were lower in patients with NAFLD than in those without NAFLD ($SMD=-0.73$, $95\%CI=-1.20$ to -0.27 , $P<0.05$); The incidence of NAFLD in the lowest quartile of serum OCN was higher than that in the highest quartile of OCN ($OR=2.19$, $95\%CI=1.15$ to 4.17 , $P<0.05$). The results of subgroup analysis showed that the presence of comorbid underlying diseases, study quality, and study design were not sources of

基金项目: 甘肃省卫生健康行业计划项目 (GSWSKY2020-08)

引用本文: 张娜文, 黄少敏, 田利民. 成人血清骨钙素水平与非酒精性脂肪性肝病发生风险的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2024, 27 (12): 1519-1524, 1532. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0442. [www.chinagp.net]

ZHANG N W, HUANG S M, TIAN L M. Association between serum osteocalcin level and non-alcoholic fatty liver disease in adults: a meta-analysis [J]. Chinese General Practice, 2024, 27 (12): 1519-1524, 1532.

© Chinese General Practice Publishing House Co., Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

heterogeneity. The results of the sensitivity analysis showed that the results of Meta-analysis were not significantly affected by the deletion of 1 study, indicating stable and reliable results. Statistical publication bias was not revealed by Egger's test ($P=0.519$).

Conclusion Our results suggest that serum OCN levels are negatively associated with an increased risk of NAFLD.

【Key words】 Non-alcoholic fatty liver disease; Osteocalcin; Observational study; Meta-analysis

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 定义为在没有继发原因 (如病毒感染、过量饮酒和遗传性肝病) 的情况下, 组织学或影像学显示肝脏脂肪大量堆积, 疾病谱包括单纯性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化和肝癌^[1-2]。NAFLD 在美国的发病率为 10%~30%, 欧洲和亚洲的发病率相似, 并且全球 NAFLD 的患病率每年均在增加^[3-4]。社会负担日益加重, NAFLD 已成为一个重大的公共卫生问题。

骨钙素 (osteocalcin, OCN) 又称骨 γ -羧谷氨酸包含蛋白, 是由成骨细胞分泌的一种激素, 由 49 个氨基酸组成^[5], 其是骨细胞外基质的组成部分, 是骨吸收和形成的生化指标。OCN 是一种特殊的非胶原骨蛋白, 以两种形式存在: 完全羧化骨钙素 (carboxylated OCN, cOCN) 和羧化不全骨钙素 (undercarboxylated OCN, ucOCN)^[6]。cOCN 是骨基质的一个组成部分, 可以通过与羟基磷灰石结合维持正常的骨矿化。相比之下, ucOCN 作为内分泌激素分泌到血液循环中, 作用于多种组织器官, 通过调节机体的糖、脂及能量代谢, 发挥骨骼的内分泌作用^[7]。FERNÁNDEZ-REAL 等^[8]认为 OCN 可能在胰岛素抵抗相关脂肪性肝病的发展中发挥重要作用。此外, 有报道称代谢综合征患者血清 OCN 水平下降^[9], 阐明 NAFLD 和 OCN 之间的关系可能有助于预防和治疗不良代谢后果。然而, NAFLD 是否与血清 OCN 水平相关尚无定论, 有研究表明 NAFLD 患者血清 OCN 水平低于正常人, 也有研究认为血清 OCN 水平与 NAFLD 无关^[10-13]。因此, 本研究旨在评估 NAFLD 与血清 OCN 水平之间的关系。

1 资料与方法

本研究按照系统评价和荟萃分析首选报告项目 (PRISMA)^[14] 进行, 并在国际前瞻性系统综述 (PROSPERO) 注册, 编号为 CRD42021292505。

1.1 检索策略

计算机检索英文数据库 Medline、Embase、Web of Science、Cochrane Library 和 PROSPERO 以及中文数据库中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台和维普网 (VIP) 中有关血清 OCN 与 NAFLD 相关性的研究。检索时间为 2000-01-01—2022-10-31。中文检索词为非酒精性脂肪性肝病、NAFLD、骨钙素; 英文检索词为 non-alcoholic fatty liver disease、NAFLD、nonalcoholic steatohepatitis、osteocalcin。

1.2 文献筛选

纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 评估 OCN 与 NAFLD 的相关性; (3) NAFLD 符合相关诊断标准^[15]; (4) OCN 水平以 $(\bar{x} \pm s)$ 形式报告; (5) 观察性研究, 包括病例对照研究、横断面研究和队列研究。

排除标准: (1) 患者被诊断为乙型肝炎病毒感染, 有其他肝炎病史, 或患有肝硬化或肝癌。在过去 1 年中已知有任何药物引起脂肪肝显像 (如强的松或甲氨蝶呤); (2) 诊断 NAFLD 的依据是肝酶或其他标志物水平升高; (3) 综述、会议摘要、病例报告、社论和评论。

2 名研究者独立进行文献筛选, 并通过与第 3 名研究者讨论解决分歧。通过阅读文章标题和摘要进行初步筛选, 严格按照纳入和排除标准进行筛选。

1.3 数据提取和质量评估

2 名研究人员独立提取数据, 分歧通过与第 3 名研究人员讨论解决。提取信息: 第一作者、出版年份、国家、研究设计、样本量、性别、年龄、BMI、NAFLD 诊断方法、OCN 检测方法、OCN 水平和合并症。对于没有提供有效数据的研究, 通过电子邮件询问第一作者或通信作者。

2 名研究者独立评估偏倚风险, 采用九星级纽卡斯尔-渥太华量表 (NOS)^[16] 评估队列研究和病例对照研究, 采用改编的 NOS 量表评估^[17] 横断面研究。

1.4 统计学分析

采用 Stata 16.0 软件进行统计分析, 连续变量采用标准化均方差 (SMD) 及其 95%CI 表示, 分类变量采用风险比 (OR) 及其 95%CI 表示, 使用随机效应模型计算效应大小的总体估计^[18]。使用 I^2 统计评估研究之间的统计异质性。HIGGINS 等^[19] 提出: $I^2 \leq 25\%$, 异质性低; $I^2 \geq 50\%$, 异质性中等; $I^2 \geq 75\%$, 异质性强。采用亚组分析探索异质性的来源。敏感性分析: 采取逐篇剔除对剩余各数据进行重新分析, 得出新的合并效应量, 并与剔除此文章前的 Meta 分析结果相比探索稳健性。采用 Egger's 回归不对称检验评价发表偏倚, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

通过检索, 共纳入 13 项研究^[11-12, 21-31]。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价

纳入研究的基本特征见表1。13项研究包括4项病例对照研究^[11, 27-29]、8项横断面研究^[12, 21-26, 30]和1项前瞻性队列研究^[31]。总样本量为11 772例,其中NAFLD组3 679例,非NAFLD组8 093例。3项研究^{[11,}

27, 29]纳入了糖尿病患者。13项研究质量均较高,见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 NAFLD与OCN相关性的效应值合并: 13项研究中,有12项研究^[11-12, 21-30](共涉及9 717名成年人)能够提供连续的OCN水平,以评估OCN水平与NAFLD之间的关系。异质性结果显示, $I^2=98.9%$, $P<0.001$,采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示,NAFLD组OCN水平低于非NAFLD组($SMD=-0.73$, $95%CI=-1.20~-0.27$, $P<0.05$),见图2。2项研究^[23, 31]报告了血清OCN最低和最高四分位数时发生NAFLD的例数,其中一项研究^[31]分别在男性和女性人群中进行。因此,共有3组二分类数据,异质性结果显示, $I^2=87.8%$, $P<0.001$,采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示,血清OCN最低四分位数NAFLD发生率高于OCN最高四分位数($OR=2.19$, $95%CI=1.15~4.17$, $P<0.05$),见图3。

2.3.2 亚组分析: 为了探讨OCN水平与NAFLD相关性的影响因素和异质性来源,根据研究设计、质量和基础

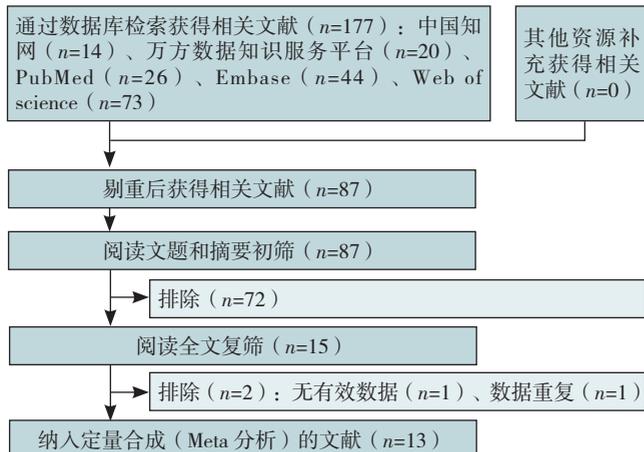


图1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening flow chart

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of the included studies

作者	发表时间 (年)	研究设计	国家	样本量		男/女		年龄 (岁)		NAFLD 诊断方法	骨钙素检测方法	BMI (kg/m ²)		血清骨钙素水平 (ng/mL)		T2DM	
				NAFLD 组	非 NAFLD 组	NAFLD 组	非 NAFLD 组	NAFLD 组	非 NAFLD 组			NAFLD 组	非 NAFLD 组	NAFLD 组	非 NAFLD 组	NAFLD 组	非 NAFLD 组
YANG ^[22]	2016	横断面研究	韩国	249	610	249/0	610/0	45 ± 6	45 ± 7	超声	化学发光法	25.5 ± 8.5	22.9 ± 2.4	16.07 ± 4.42	17.36 ± 4.68	无	无
LIU ^[23]	2013	横断面研究	中国	364	1 319	364/0	1 319/0	40.52 ± 10.18	36.69 ± 11.37	超声	电化学发光免疫测定	26.25 ± 2.74	22.25 ± 2.67	20.81 ± 1.33	24.51 ± 1.38	无	无
LUO ^[24]	2015	横断面研究	中国	130	603	0/130	0/603	56.0 ± 5.0	56.2 ± 4.4	超声	电化学发光免疫测定	25.5 ± 2.8	22.1 ± 2.5	19.41 ± 5.71	22.66 ± 6.32	无	无
DENG ^[21]	2018	横断面研究	中国	232	308	232/0	308/0	50.52 ± 4.87	50.35 ± 5.18	超声	电化学发光免疫测定	26.33 ± 2.68	24.74 ± 2.71	20.23 ± 7.26	22.71 ± 7.67	无	无
DOU ^[12]	2013	横断面研究	中国	449	1 109	449/0	1 109/0	53.32 ± 8.3	54.3 ± 8.8	超声	电化学发光免疫测定	26.48 ± 3.05	23.43 ± 2.76	16.19 ± 4.94	17.13 ± 5.43	无	无
HU ^[25]	2016	横断面研究	中国	178	190	168/10	105/85	42.69 ± 9.52	37.69 ± 10.20	超声	放射免疫测定法	25.12 ± 2.28	23.68 ± 2.93	15.24 ± 2.50	17.28 ± 3.18	无	无
吴冰洁 ^[30]	2014	横断面研究	中国	1 087	2 212	365/722	778/1 434	61.30 ± 9.87	62.29 ± 11.50	超声	放射免疫测定法	25.81 ± 3.19	23.24 ± 2.89	18.92 ± 6.5	20.48 ± 7.12	无	无
杜婧 ^[26]	2016	横断面研究	中国	44	130	34/10	89/41	64.5 ± 11.0	67.7 ± 9.8	超声	电化学发光免疫测定	26.5 ± 2.9	23.4 ± 2.7	18.18 ± 7.36	20.84 ± 7.95	无	无
王碧玉 ^[28]	2014	病例对照研究	中国	64	64	38/26	35/29	56	52	超声	电化学发光免疫测定			1.89 ± 0.97	3.65 ± 1.55	无	无
母金娣 ^[27]	2016	病例对照研究	中国	50	47	28/22	20/27	66.5 ± 5.8	65.9 ± 4.2	超声	电化学发光免疫测定	25.3 ± 2.6	23.6 ± 3.2	12.2 ± 4.7	18 ± 6.2	有	有
魏亚庆 ^[29]	2017	病例对照研究	中国	54	50	54/0	50/0	53.81 ± 9.24	57.04 ± 10.82	超声	酶联免疫吸附测定	25.12 ± 2.784	23.28 ± 3.049	8.18 ± 4.649	13.04 ± 6.367	有	有
YILMAZ ^[11]	2011	病例对照研究	土耳其	99	75	50/49	37/38	48 ± 8	48 ± 7	活检	固相酶扩增免疫敏感性分析	30.6 ± 4.9	27.4 ± 4.3	2.26 ± 0.19	2.31 ± 0.15	有	无
XIA ^[31]	2021	队列研究	中国	679	1 376	279/400	578/798			超声	电化学发光免疫测定					无	无

注: T2DM=2型糖尿病, NAFLD=非酒精性脂肪性肝病。

表 2 纳入研究的质量评估结果(分)
Table 2 Results of the quality assessment of included studies

第一作者	研究人群的选择	可比性	暴露或结果评价	总分
YILMAZ ^[11]	3	1	2	6
YANG ^[22]	4	1	3	8
LIU ^[23]	4	1	3	8
LUO ^[24]	4	1	3	8
DENG ^[21]	3	1	2	6
DOU ^[12]	4	1	3	8
HU ^[25]	2	2	3	7
吴冰洁 ^[30]	2	2	3	7
杜婧 ^[26]	2	1	2	5
王碧玉 ^[28]	3	1	2	6
母金娣 ^[27]	2	1	2	5
魏亚庆 ^[29]	3	1	2	6
XIA ^[31]	3	2	3	8

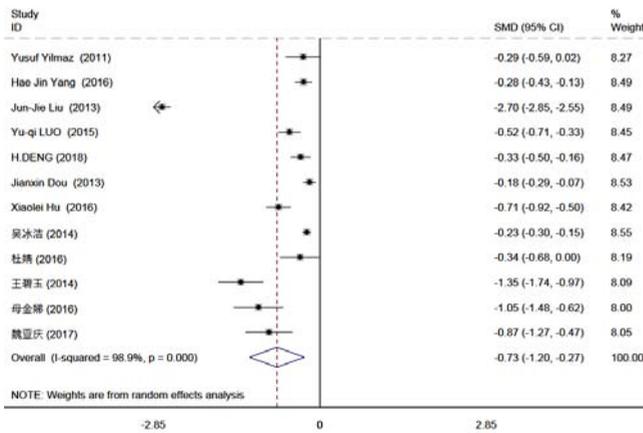


图 2 NAFLD 患者与非 NAFLD 患者血清 OCN 水平比较的森林图
Figure 2 Forest plot comparing serum OCN levels in NAFLD patients and non-NAFLD patients

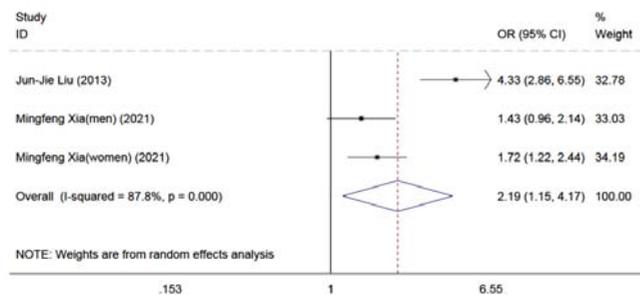


图 3 血清 OCN 水平与 NAFLD 相关性的效应评估
Figure 3 Effectiveness assessment of serum OCN levels in correlation with non-NAFLD

疾病进行亚组分析。根据是否合并基础疾病进行亚组分析, 结果显示, 无论受试者是否患有糖尿病, NAFLD 组 OCN 水平均低于非 NAFLD 组, 差异有统计学意义 ($SMD=-0.72$, $95\%CI=-1.20\sim-0.23$, $P<0.05$; $SMD=-0.74$, $95\%CI=-1.29\sim-0.18$, $P<0.05$), 见图 4。根据

研究质量进行亚组分析, 结果显示, 低质量和高质量的研究 NAFLD 组 OCN 水平均低于非 NAFLD 组, 差异有统计学意义 ($SMD=-0.68$, $95\%CI=-1.02\sim-0.34$, $P<0.05$; $SMD=-0.77$, $95\%CI=-1.50\sim-0.04$, $P<0.05$), 见图 5。根据研究设计进行亚组分析, 结果显示, 病例对照研究和横断面研究 NAFLD 组 OCN 水平均低于非 NAFLD 组, 差异有统计学意义 ($SMD=-0.76$, $95\%CI=-1.16\sim-0.35$, $P<0.05$; $SMD=-0.71$, $95\%CI=-1.38\sim-0.04$, $P<0.05$), 见图 6。

2.4 敏感性分析和发表偏倚

敏感性分析结果表明, 从分析中删除一项研究对荟萃分析的结果没有显著影响, 表明结果稳定可靠(图 7)。采用 Egger's 检验评价发表偏倚, 未发现统计学发表偏倚 ($P=0.519$)。

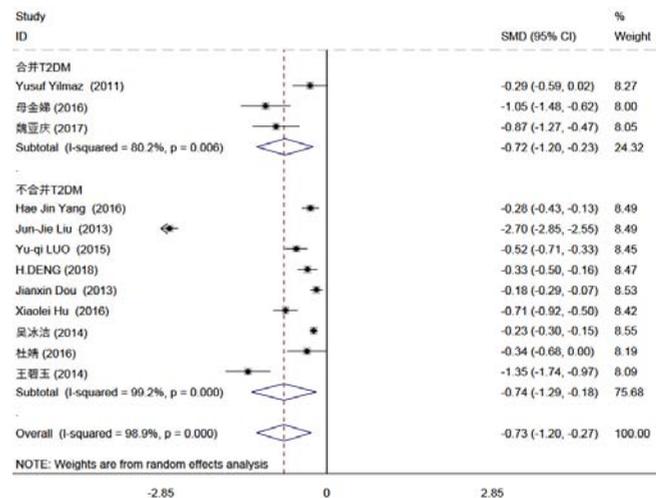


图 4 NAFLD 组与非 NAFLD 组血清 OCN 水平比较的森林图(按基础疾病分层)

Figure 4 Forest plot comparing serum OCN levels between the NAFLD and non-NAFLD groups

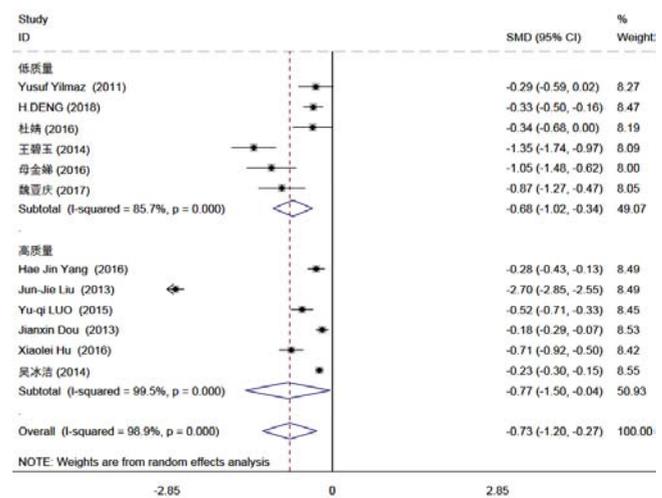


图 5 NAFLD 与非 NAFLD 组血清 OCN 水平比较的森林图(按研究质量分层)

Figure 5 Forest plot comparing serum OCN levels between the NAFLD and non-NAFLD groups

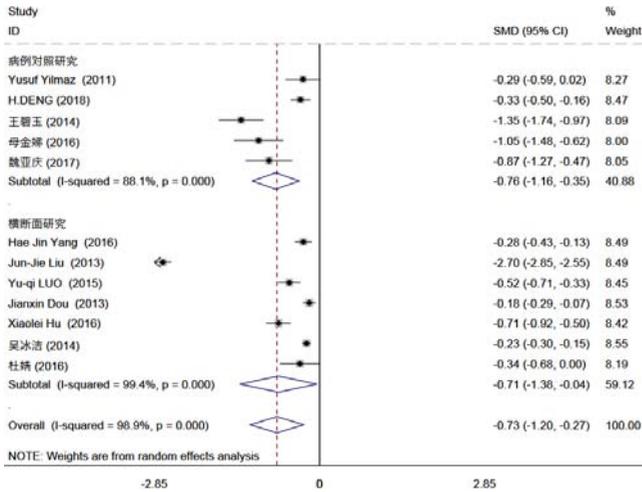


图6 NAFLD与非NAFLD组血清OCN水平比较的森林图(按研究设计分层)

Figure 6 Forest plot comparing serum OCN levels between the NAFLD and non-NAFLD groups

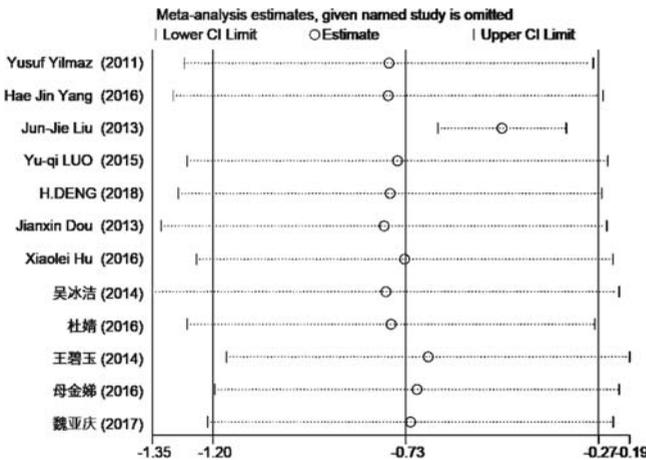


图7 纳入研究的敏感性分析

Figure 7 Sensitivity analysis of included studies

3 讨论

在本研究中,基于13项高质量的临床研究,共涉及11 772名参与者和3 679例NAFLD病例,揭示了NAFLD和OCN之间的关联。研究结果显示,影像学诊断或活检证实的NAFLD患者的OCN低于非NAFLD患者。其次,OCN水平在最低四分位数的参与者患NAFLD的风险高于OCN水平在最高四分位数的参与者。值得注意的是,在大多数纳入的研究中,两组之间OCN水平的SMD独立于常见的临床危险因素,如年龄、性别、种族/民族和BMI。NAFLD定义为经影像学或组织学证实的肝脏脂肪变性,应排除其他继发因素,如酒精和肝炎病毒损害。此外,其通常与代谢综合征有关,包括肥胖、血糖失调和血脂异常。

目前,NAFLD的发病机制尚未完全明确,主要相关机制如下。胰岛素抵抗是NAFLD的主要危险因素之

一,与氧化应激和脂肪毒性有关^[32]。此外,已发现促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素6(IL-6),以及脂肪因子,如瘦素和脂联素,在脂肪变性发展为脂肪性肝炎的过程中发挥重要作用^[33]。此外,核因子 κ B(NF- κ B)是炎症反应的主要调节因子,可能参与胰岛素抵抗和NAFLD的发病机制^[34]。因此,OCN对NAFLD的保护作用可能与其降低胰岛素抵抗的能力有关。多项人体研究表明,血清OCN水平与 β 细胞功能呈正相关,与胰岛素抵抗呈负相关^[35-36]。一项动物研究表明,每天注射OCN可显著改善正常或高脂肪饮食小鼠的胰岛素敏感性,并且可以完全逆转小鼠高脂肪饮食引起的肝脏脂肪变性^[37]。体外细胞实验表明OCN通过NF- κ B信号通路恢复受损的胰岛素敏感性。目前仍需要进一步的研究来阐明OCN缺乏与NAFLD进展之间复杂的相互作用。迄今为止,美国肝病研究协会和美国胃肠病学学会尚未建议在NAFLD患者中测量OCN水平^[38]。然而,本荟萃分析结果支持这样的观点,即NAFLD与低OCN水平显著相关(与年龄、性别、种族/民族和BMI无关),并可能对NAFLD的管理和预测具有临床意义,OCN水平低的人应该接受NAFLD筛查。

该研究的局限性如下:第一,该Meta分析纳入的大部分研究为观察性研究,整体结果的有效性可能受到影响。特别是横断面研究不能确定血清OCN水平下降与NAFLD发生发展之间的时间关系或因果关系,只能初步证明两者之间的相关性。第二,一些研究没有调整重要的混杂因素,如年龄、性别、BMI和胰岛素抵抗的稳态模型评估(胰岛素抵抗指数)。第三,肝活检是诊断NAFLD的金标准,但在临床实践中很少进行,本研究中包括的大多数研究使用超声诊断NAFLD。超声虽然特异性高,但对肝脂肪变性的诊断敏感性较低,容易出现假阴性。

综上所述,本研究分析表明,NAFLD的存在与低OCN水平显著相关。然而,大多数纳入的研究采用的是横断面设计,不允许建立关联的时间性和因果关系。因此,需要大量的前瞻性队列研究来确定血清OCN水平是否有助于预防NAFLD。

作者贡献:张娜文和田利民对研究的概念和设计做出了贡献;张娜文和黄少敏进行材料准备、数据收集和分析;张娜文撰写初稿;所有作者阅读并确认了最终的手稿。

本文无利益冲突。

田利民: <https://orcid.org/0000000290428523>

参考文献

[1] CHALASANI N, YOUNOSSIZ, LAVINE J E, et al. The

- diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association [J]. *Hepatology*, 2012, 55 (6): 2005-2023. DOI: 10.1002/hep.25762.
- [2] MACUT D, BOŽIĆ-ANTIĆ I, BJEKIĆ-MACUT J, et al. Management of endocrine disease: polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177 (3): R145-158. DOI: 10.1530/EJE-16-1063.
- [3] YOUNOSSI Z M, KOENIG A B, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. *Hepatology*, 2016, 64 (1): 73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
- [4] YOUNOSSI Z M, GOLABI P, PAIK J M, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review [J]. *Hepatology*, 2023, 77 (4): 1335-1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- [5] GUPTA A A, SABEK O M, FRAGA D, et al. Osteocalcin protects against nonalcoholic steatohepatitis in a mouse model of metabolic syndrome [J]. *Endocrinology*, 2014, 155 (12): 4697-4705. DOI: 10.1210/en.2014-1430.
- [6] GERDHEM P, ISAKSSON A, AKESSON K, et al. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus [J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16 (12): 1506-1512. DOI: 10.1007/s00198-005-1877-5.
- [7] CHEN L, LI Q, YANG Z, et al. Osteocalcin, glucose metabolism, lipid profile and chronic low-grade inflammation in middle-aged and elderly Chinese [J]. *Diabet Med*, 2013, 30 (3): 309-317. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03769.x.
- [8] FERNÁNDEZ-REAL J M, ORTEGA F, GÓMEZ-AMBROSI J, et al. Circulating osteocalcin concentrations are associated with parameters of liver fat infiltration and increase in parallel to decreased liver enzymes after weight loss [J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21 (12): 2101-2107. DOI: 10.1007/s00198-010-1174-9.
- [9] TAN A H, GAO Y, YANG X B, et al. Low serum osteocalcin level is a potential marker for metabolic syndrome: results from a Chinese male population survey [J]. *Metabolism*, 2011, 60 (8): 1186-1192. DOI: 10.1016/j.metabol.2011.01.002.
- [10] ALLER R, CASTRILLON J L, DE LUIS D A, et al. Relation of osteocalcin with insulin resistance and histopathological changes of non alcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Hepatol*, 2011, 10 (1): 50-55.
- [11] YILMAZ Y, KURT R, EREN F, et al. Serum osteocalcin levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with ballooning degeneration [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011, 71 (8): 631-636. DOI: 10.3109/00365513.2011.604427.
- [12] DOU J X, MA X J, FANG Q C, et al. Relationship between serum osteocalcin levels and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese men [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013, 40 (4): 282-288. DOI: 10.1111/1440-1681.12063.
- [13] SINN D H, GWAK G Y, RHEE S Y, et al. Association between serum osteocalcin levels and non-alcoholic fatty liver disease in women [J]. *Digestion*, 2015, 91 (2): 150-157. DOI: 10.1159/000369789.
- [14] SHAMSEER L, MOHER D, CLARKE M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation [J]. *BMJ*, 2015, 350: g7647. DOI: 10.1136/bmj.g7647.
- [15] WANG X J, MALHI H. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169 (9): ITC65. DOI: 10.7326/aite201811060.
- [16] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25 (9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [17] VAN DIJK G M, MANEVA M, COLPANI V, et al. The association between vasomotor symptoms and metabolic health in peri- and postmenopausal women: a systematic review [J]. *Maturitas*, 2015, 80 (2): 140-147. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.11.016.
- [18] 罗德惠, 万翔, 刘际明, 等. 如何实现从样本量、中位数、极值或四分位数到均数与标准差的转换 [J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17 (11): 1350-1356. DOI: 10.7507/1672-2531.201706060.
- [19] HIGGINS J P T, THOMPSON S G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis [J]. *Stat Med*, 2002, 21 (11): 1539-1558. DOI: 10.1002/sim.1186.
- [20] MIN Y W, SINN D H, PARK Z W, et al. 1320 serum osteocalcin level is closely associated with the presence, new development and regression of ultrasonographically detected fatty liver in aged women [J]. *J Hepatol*, 2012, 56: S520. DOI: 10.1016/s0168-8278(12)61332-4.
- [21] DENG H, DAI Y, LU H, et al. Analysis of the correlation between non-alcoholic fatty liver disease and bone metabolism indicators in healthy middle-aged men [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (5): 1457-1462. DOI: 10.26355/eurrev_201803_14493.
- [22] YANG H J, SHIM S G, MA B O, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with bone mineral density and serum osteocalcin levels in Korean men [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28 (3): 338-344. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000535.
- [23] LIU J J, CHEN Y Y, MO Z N, et al. Relationship between serum osteocalcin levels and non-alcoholic fatty liver disease in adult males, South China [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (10): 19782-19791. DOI: 10.3390/ijms141019782.
- [24] LUO Y Q, MA X J, HAO Y P, et al. Inverse relationship between serum osteocalcin levels and nonalcoholic fatty liver disease in postmenopausal Chinese women with normal blood glucose levels [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36 (12): 1497-1502. DOI: 10.1038/aps.2015.81.
- [25] HU X L, HUA Y, SHI Z M, et al. Association of serum 25-hydroxy vitamin D and osteocalcin levels with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9 (11): 22750-22757.

- [21] 甄诚, 魏俊丽, 万昊, 等. 异地医保患者就医直接结算流程的再造与实践 [J]. 中国医院管理, 2019, 39 (1): 56-58.
- [22] 京津冀异地就医门诊联网结算的制度阻隔及协同发展 [C] // 天津市社会科学界第十六届学术年会优秀论文集 中国特色社会主义制度和国家治理体系显著优势 (下). 天津, 2020: 4-15.
- [23] 谢莉琴, 胡红濮. 异地就医直接结算政策执行的利益相关者分析 [J]. 社会保障研究, 2021 (3): 70-77. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4802.2021.03.007.
- [24] 王海鑫, 康正, 郑岩, 等. 基于政策网络理论的黑龙江省异地就医直接结算政策执行问题诊断研究 [J]. 医学与社会, 2022, 35 (9): 105-109, 144. DOI: 10.13723/j.yxysh.2022.09.020.
- [25] 胡云鹤, 冯国双, 李爱东. 某肿瘤专科医院异地持卡直接结算患者信息分析 [J]. 中华医院管理杂志, 2019, 35 (3): 190-193. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6672.2019.03.004.
- [26] 张君. 天津市某医院异地医保直接结算情况分析 [J]. 中华医院管理杂志, 2019, 35 (7): 603-606. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6672.2019.07.018.
- [27] 陈治水, 冷家骅, 刘忆, 等. 跨省异地结算政策对患者就医选择及费用负担的影响——基于北京某肿瘤医院的实证分析 [J]. 中国卫生政策研究, 2020, 13 (1): 43-50. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2982.2020.01.007.
- [28] 崔佳, 刘宏亮. 异地就医结算平台对医疗行为及费用的影响分析——基于吉林省的实证研究 [J]. 东北师大学报 (哲学社会科学版), 2021, 324 (1): 142-149. DOI: 10.16164/j.cnki.22-1062/c.2021.01.019.
- [29] 张晓香, 覃婵, 杨希, 等. 异地就医直接结算背景下就医选择及住院医疗费用影响因素研究——基于A市的实证分析 [J]. 医学与社会, 2021, 34 (6): 54-58. DOI: 10.13723/j.yxysh.2021.06.011.
- [30] 徐昌圆, 曹彦, 彭锐豪, 等. 广东省异地就医住院患者满意度调查 [J]. 中国公共卫生, 2019, 35 (2): 167-170. DOI: 10.11847/zgggws1118314.
- [31] 吴风琴, 林振威, 程斌. 区域性肿瘤医院跨省异地就医直接结算的绩效评价 [J]. 中国医疗保险, 2019, 12 (2): 52-56. DOI: 10.19546/j.issn.1674-3830.2019.2.013.
- [32] 刘信余. F医院基于平衡计分卡的异地就医绩效评价体系建设 [J]. 财务与会计, 2022 (5): 72-73. DOI: 10.3969/j.issn.1003-286X.2022.05.025.
- (收稿日期: 2023-05-05; 修回日期: 2023-08-06)
(本文编辑: 毛亚敏)

(上接第 1524 页)

- [26] 杜婧. 骨钙素与冠心病人群 NAFLD 的关系及其通过 Nrf2 及 JNK 通路改善小鼠 NAFLD 的机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [27] 母金娣. 老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病与血清骨钙素水平的相关性研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [28] 王碧玉. 血清骨钙素及多项生化指标在非酒精性脂肪肝诊断中的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35 (10): 1356-1357. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.058.
- [29] 魏亚庆. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者血清骨钙素水平的变化及相关影响因素 [D]. 兰州: 兰州大学, 2017.
- [30] 吴冰洁. 上海长风社区中老年人非酒精性脂肪性肝病与血清骨钙素、肝酶及性激素水平的关系研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2014.
- [31] XIA M F, RONG S X, ZHU X P, et al. Osteocalcin and non-alcoholic fatty liver disease: lessons from two population-based cohorts and animal models [J]. J Bone Miner Res, 2021, 36 (4): 712-728. DOI: 10.1002/jbmr.4227.
- [32] BECHMANN L P, HANNIVOORT R A, GERKEN G, et al. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases [J]. J Hepatol, 2012, 56 (4): 952-964. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.025.
- [33] DAY C P. From fat to inflammation [J]. Gastroenterology, 2006, 130 (1): 207-210. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.017.
- [34] ZHOU B, LI H X, XU L, et al. Osteocalcin reverses endoplasmic reticulum stress and improves impaired insulin sensitivity secondary to diet-induced obesity through nuclear factor- κ B signaling pathway [J]. Endocrinology, 2013, 154 (3): 1055-1068. DOI: 10.1210/en.2012-2144.
- [35] GOWER B A, POLLOCK N K, CASAZZA K, et al. Associations of total and undercarboxylated osteocalcin with peripheral and hepatic insulin sensitivity and β -cell function in overweight adults [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (7): E1173-1180. DOI: 10.1210/je.2013-1203.
- [36] KANAZAWA I, YAMAGUCHI T, YAMAMOTO M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94 (1): 45-49. DOI: 10.1210/je.2008-1455.
- [37] FERRON M, MCKEE M D, LEVINE R L, et al. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice [J]. Bone, 2012, 50 (2): 568-575. DOI: 10.1016/j.bone.2011.04.017.
- [38] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology [J]. Gastroenterology, 2012, 142 (7): 1592-1609. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.001.
- (收稿日期: 2023-05-12; 修回日期: 2023-09-20)
(本文编辑: 贾萌萌)