

雄激素性脱发与代谢综合征关系的 meta 分析

吴大兴¹, 吴丽峰², 杨宗兴³

1. 桐乡市皮肤病防治院皮肤科, 浙江 桐乡 314500

2. 桐乡市第一人民医院皮肤科, 浙江 桐乡 314500

3. 浙江大学医学院附属第一医院传染病国家重点实验室, 浙江 杭州 310003

[摘要] **目的:**研究雄激素性脱发(AGA)与代谢综合征(MS)之间的关系。**方法:**检索国外PubMed、Web of Knowledge、Scopus 数据库和Cochrance 图书馆以及国内SinoMed、中国期刊全文数据库、万方和维普等数据库公开发表的有关AGA与MS之间关系的文献,选择符合入选标准的研究。采用StataSE 12.0 软件对AGA与MS之间的关联实施meta分析。**结果:**四项病例—对照研究和两项横断面研究符合入选标准,共包含了4006例受试者。合并分析结果显示AGA与MS之间存在相关性($OR = 2.70$, 95% CI : 1.67 ~ 4.37, $P < 0.01$)。亚组分析显示:在男性($OR = 2.30$, 95% CI : 1.33 ~ 3.98, $P < 0.01$)和女性受试者($OR = 4.61$, 95% CI : 1.26 ~ 16.94, $P < 0.05$)中,以及欧洲($OR = 5.29$, 95% CI : 2.86 ~ 9.80, $P < 0.01$)和亚洲地区受试者($OR = 1.92$, 95% CI : 1.18 ~ 3.10, $P < 0.01$)中,AGA与MS均存在相关性。**结论:**根据现有资料,AGA与MS之间存在显著相关性,应对AGA患者中潜在的MS进行筛查。

[关键词] 秃发/病因学; 雄激素类; 代谢综合征 X; Meta 分析(主题)

[中图分类号] R 758.7 **[文献标志码]** A

Association between androgenetic alopecia and metabolic syndrome: a meta-analysis

WU Da-xing¹, WU Li-feng², YANG Zong-xing³ (1. Department of Dermatology, Tongxiang Dermatology Hospital, Jiaxing 314500, China; 2. Department of Dermatology, Tongxiang First People's Hospital, Jiaxing 314500, China; 3. State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

Corresponding author: YANG Zhong-xing, E-mail: zxhangzhou2008@sina.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the association between androgenetic alopecia (AGA) and metabolic syndrome (MS). **Methods:** Literature on association between AGA and MS up to December 26, 2013 was searched from PubMed, Web of Knowledge, Scopus, Cochrance library, SinoMed, CNKI, Wanfang and VIP

收稿日期:2014-02-19 接受日期:2014-03-14

作者简介:吴大兴(1981-),男,硕士,主治医师,从事皮肤性病临床工作;E-mail:lsiwudx@126.com

通讯作者:杨宗兴(1979-),男,博士研究生,助理研究员,从事传染病与流行病学研究;E-mail:zxhangzhou2008@sina.com

databases, and the studies met the eligibility criteria were selected. Meta-analysis was performed by using StataSE 12.0 software to determine the association between AGA and MS. **Results:** Four case-control studies and 2 cross-sectional studies met the eligibility criteria, including 950 AGA subjects and 3056 control subjects were entered the analysis. Meta-analysis showed that AGA was significantly correlated with MS ($OR = 2.70$, 95% CI : 1.67-4.37, $P < 0.01$). Stratification analysis showed that AGA was significantly correlated with MS in male ($OR = 2.30$, 95% CI : 1.33-3.98, $P < 0.01$) and female subjects ($OR = 4.61$, 95% CI : 1.26-16.94, $P < 0.05$); and AGA was significantly correlated with MS in European ($OR = 5.29$, 95% CI : 2.86-9.80, $P < 0.01$) and Asian subjects ($OR = 1.92$, 95% CI : 1.18-3.10, $P < 0.01$). **Conclusion:** Based on the available data, AGA may be a risk factor for MS, indicating that AGA patients would be a targeting population for screening of metabolic syndrome.

[**Key words**] Alopecia/etiology; Androgens; Metabolic syndrome X; Meta-analysis as topic

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2014,43(5):597-601.]

雄激素性脱发 (androgenetic alopecia, AGA) 是青春期后最常见的脱发类型。长期以来, AGA 与高血压、胰岛素抵抗及心血管疾病的相关性受到了学者的关注^[1]。代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是包括中心性肥胖、血脂障碍、高血压和高血糖等心血管疾病危险因素在内的一组代谢紊乱综合征, MS 患者死于冠心病的风险升高了 3 倍^[2]。近年, 一项横断面研究表明 AGA 与 MS 显著相关^[1], 而另一项病例一对照研究则显示两者不相关^[3]。本研究采用 meta 分析的方法对已发表的 AGA 与 MS 相关研究的数据进行合并分析, 以期得出更可信的结论。

1 资料与方法

1.1 检索策略

采用计算机检索 PubMed、Web of Knowledge、Scopus 数据库和 Cochrane 图书馆, 以及 SinoMed 数据库、中国期刊全文数据库、万方和维普数据库, 同时采用文献追溯和手工检索的策略收集 1971 年 6 月至 2013 年 12 月 26 日期间国内外公开发表的有关 AGA 与 MS 之间关系的研究。以“(Androgenetic Alopecia) AND (Metabolic Syndrome)”为英文检索词, 以“雄激素性脱发和代谢综合征”为中文检索词。

1.2 文献纳入标准

①研究对象为 AGA 患者的横断面研究或病

例一对照研究, 排除其他研究类型、中英文以外其他语言的研究、无法直接或通过计算获得 AGA 与对照组中 MS 发生频率的研究; ②MS 的定义依据国家胆固醇教育计划成人治疗计划 III (NCEP ATP III) 标准^[4], 即腹型肥胖 (男性腰围 ≥ 102 cm, 女性 ≥ 88 cm)、三酰甘油升高 (≥ 150 mg/dl)、高密度脂蛋白 - 胆固醇降低 (男性 < 40 mg/dl, 女性 < 50 mg/dl)、血压升高 (收缩压 ≥ 130 mm Hg 或舒张压 ≥ 85 mm Hg) 和空腹血糖升高 (≥ 110 mg/dl), 符合上述标准三条以上者即诊断为 MS; ③AGA 的诊断主要基于患者脱发模式^[1], 包括额顶部头皮毛发进行性变稀、毛发小型化以及家族史等; ④包括分别采用 Hamilton-Norwood 分类法和 Ludwig 分类法对男性和女性 AGA 的严重度进行分级^[5]; ⑤能够直接或通过计算获取 AGA 病例组和对照组中的 MS 病例数; ⑥对上述数据不完整的研究, 向作者发函索取相关数据, 如仍无法获得, 则剔除该研究。

1.3 文献筛选与数据提取

阅读文献标题和摘要对文献进行初步筛选, 排除不符合要求的文献, 然后通过阅读全文对初筛后的文献再次进行筛选, 最后纳入符合标准的文献。提取纳入文献中的数据, 包括作者、发表年份、研究对象所在国家、受试者性别、年龄、病例来源、AGA 分级和病程、对照组设置情况、两组中的 MS 病例数等。以上过程均由两名研究者独立实

施,意见不同者通过讨论解决或交由第三位研究者决定。

1.4 数据分析

应用 StataSE 12.0 统计软件进行 meta 分析,首先对纳入的各项研究进行异质性检验,如研究间无异质性($I^2 \leq 70\%$, $P > 0.05$),则采用固定效应模型合并统计量优势比(odd ratio, OR),并计算 95% 可信区间(confidence intervals, CI);否则采用随机效应模型(DerSimonian and Laird)进行统计量合并,最后绘制 meta 分析森林图。敏感性分析分别采用 Mantel-Haenszel 法和 Inverse-Variance 法进行统计量合并,观察结果的稳健性。分别采用 Egger 和 Begg 线性回归检验对发表偏倚进行定量测量。 z 检验和发表偏倚检验的检验水准设为 $\alpha = 0.05$,异质性检验(Q 检验)的水准设为 $\alpha = 0.1$ 。

表 1 纳入研究的一般特征

Table 1 Characteristics of the studies included

研究论文	发表年份	所属国家和地区	研究类型	性别	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	AGA 分级	AGA 病程($\bar{x} \pm s$, 年)	对照组情况	AGA 组例数		对照组例数	
									MS	非 MS	MS	非 MS
Su 等 ^[1]	2010	中国台湾	横断面	男	65.2 ± 11.2	≥Ⅲ级	不详	基于人群	32	118	79	441
Mumcuoglu 等 ^[3]	2011	土耳其	病例—对照	男	24.3 ± 2.7	≥Ⅲ级	不详	体重和年龄匹配	4	46	2	38
Arias-Santiago 等 ^[6]	2009	西班牙	病例—对照	男	46.3 ± 8.7	Ⅲ~Ⅴ级	18.5 ± 7.8	其他皮肤病患者	24	16	5	35
				女	48.2 ± 9.7	Ⅱ~Ⅲ级	17.0 ± 8.3		18	19	3	34
Yi 等 ^[7]	2012	韩国	横断面	男	55.1 ± 7.4	≥Ⅳ级	不详	基于人群	102	230	319	912
				女	55.4 ± 4.8	≥Ⅰ级	不详		107	114	280	820
Acibucu 等 ^[8]	2010	土耳其	病例—对照	男	36.3 ± 7.7	≥Ⅲ级	不详	内科门诊患者	20	60	5	43
Pengsalae 等 ^[9]	2013	泰国	病例—对照	男	47.4 ± 6.9	≥Ⅱ级	14.3 ± 6.8	健康体检者	17	23	7	33

纳入的六项研究显示,各研究间存在显著异质性($I^2 = 78.70\%$, $\chi^2 = 32.89$, $P < 0.1$),故选择随机效应模型进行分析。结果表明 AGA 与 MS 存在相关性($OR = 2.70$, 95% CI: 1.67~4.37),结果具有统计学意义(总效应方差 $Z = 4.06$, $P < 0.01$)。meta 分析森林图见图 1。

2.3 纳入文献亚组分析结果

研究总体按性别、地区(欧洲和亚洲)和研究类型(横断面和病例—对照)进行亚组分析,结果显示在男性与女性组、欧洲与亚洲人群、以及横断面与病例—对照研究中,AGA 与 MS 均存在显著相关性($P < 0.05$),详见表 2。

对总共纳入 692 例(72.8%)AGA 患者

2 结果

2.1 文献纳入情况

经检索 PubMed 数据库(90 篇)、Web of Knowledge 数据库(41 篇)、Sopus 数据库(23 篇)和 Cochrane 图书馆(0 篇),结合手工检索(15 篇),排除重复文献后共获得 103 篇英文文献,通过初步筛选(阅读标题和摘要)排除 73 篇,剩余 30 篇文献通过阅读全文进一步排除不符合纳入标准的 24 篇后最终纳入 6 篇文献^[1,3,6-9]。经检索 SinoMed 等数据库未获得符合纳入标准的中文文献。六项研究的受试者分别来自土耳其、西班牙、韩国、中国台湾、土耳其和泰国,共包含 4006 例受试者,其中 AGA 组 950 例,对照组 3056 例。纳入研究的基本资料见表 1。

2.2 纳入文献的 meta 分析结果

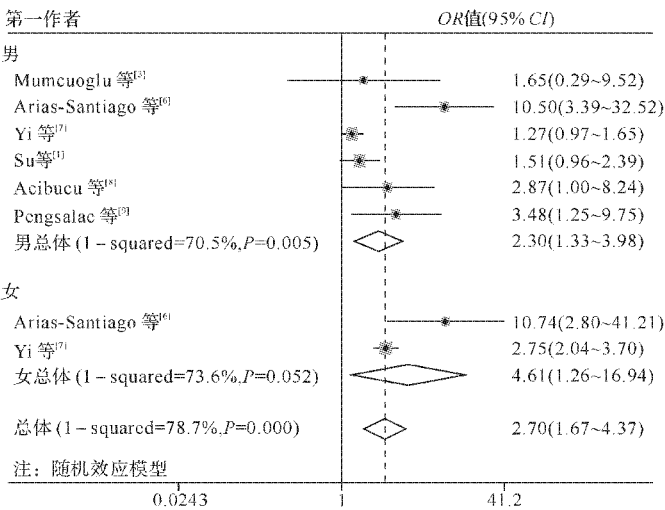


图 1 病例组与对照组 MS 患病率比较的 meta 分析森林图

Fig.1 The forest plots of meta-analysis in comparison of the prevalence of MS between case group and control group

的男性人群再次按地区和研究类型进行亚组分析,异质性检验显示各亚组的异质性均消除($P < 0.1$),故采用固定效应模型进行分析,结果显示在男性人群各亚组中 AGA 与 MS 均存在显著相关性($P < 0.05$),详见表 3。

表 2 总人群的亚组分析结果

Table 2 Results of the subgroup analysis in total population

亚组	病例数	异质性检验			效应量(M-H 法)			效应量(I-V 法)		
		I^2 (%)	P 值	选择模型	OR 值 (95% CI)	Z 值	P 值	OR 值 (95% CI)	Z 值	P 值
性别 男性	692	70.50	0.005	随机	2.30 (1.33 ~ 3.98)	2.98	0.003	2.30 (1.33 ~ 3.98)	2.98	0.003
女性	258	73.60	0.000	随机	4.61 (1.26 ~ 16.94)	2.30	0.021	4.61 (1.26 ~ 16.84)	2.31	0.021
地区 欧洲人群	207	45.10	0.141	固定	5.29 (2.86 ~ 9.80)	5.30	0.000	5.29 (2.83 ~ 9.88)	5.22	0.000
亚洲人群	743	82.00	0.001	随机	1.92 (1.18 ~ 3.10)	2.65	0.008	1.92 (1.18 ~ 3.10)	2.65	0.008
研究类型 横断面研究	703	86.60	0.001	随机	1.75 (1.04 ~ 2.94)	2.10	0.035	1.75 (1.04 ~ 2.94)	2.10	0.035
病例—对照研究	237	32.60	0.204	固定	4.78 (2.83 ~ 8.09)	5.83	0.000	4.72 (2.77 ~ 8.06)	5.70	0.000
总体	950	78.70	0.000	随机	2.70 (1.67 ~ 4.37)	4.06	0.000	2.70 (1.67 ~ 4.37)	4.06	0.000

表 3 男性人群的亚组分析结果

Table 2 Results of the subgroup analysis in male population

亚组	病例数	异质性检验			效应量(M-H 法)			效应量(I-V 法)		
		I^2 (%)	P 值	选择模型	OR 值 (95% CI)	Z 值	P 值	OR 值 (95% CI)	Z 值	P 值
地区 欧洲	170	51.30	0.128	固定	4.33 (2.16 ~ 8.69)	4.13	0.000	4.35 (2.15 ~ 8.81)	4.08	0.000
亚洲	522	45.40	0.160	固定	1.39 (1.12 ~ 1.74)	2.92	0.004	1.39 (1.11 ~ 1.74)	2.86	0.004
研究类型 横断面研究	482	0.00	0.512	固定	1.32 (1.05 ~ 1.67)	2.39	0.017	1.33 (1.05 ~ 1.67)	2.40	0.016
病例—对照	210	29.10	0.238	固定	4.06 (2.29 ~ 7.23)	4.78	0.000	4.05 (2.26 ~ 7.25)	4.71	0.000
男性总体	692	70.50	0.005	随机	2.03 (1.33 ~ 3.98)	2.98	0.003	2.30 (1.33 ~ 3.98)	2.98	0.003

2.5 文献发表偏倚分析

Begg 检验($z = 0.62, P = 0.536$)与 Egger 检验($t = 1.68, P = 0.144$)均显示不存在显著的发表偏倚,至少是潜在的偏倚对结论无实质性影响。

3 讨论

Cotton 等^[10]在 1972 年首次证实了心血管疾病与脱发相关,此后众多学者对该关联进行了研究。近年来,不同国家的多项研究对 AGA 与代表了一组心血管疾病危险因素 MS 之间的相关性进行了检验,获得了不尽一致的结论^[1,3,6,9]。本文 meta 分析结果表明,AGA 与 MS 显著相关。按性别、地区和研究类型实施的亚组分析也得出了一致的结论,其中欧洲和亚洲 AGA 患者中 MS 的患病率相似(分别为 31.88% 和 34.72%),但在欧洲人群两者的相关性最强($OR = 5.29$),该亚组纳入的三项研究^[3,6,8]均采用了病例—对照设计,

2.4 敏感性分析

分别采用 Mantel-Haenszel 法和 Inverse-Variance 法进行统计量合并,两种方法获得高度一致的结果,如表 2 和表 3 所示,提示这些结果稳健性良好。

AGA 严重程度均为Ⅲ级以上,各研究间无显著异质性;而亚洲人群中的相关性则相对较小($OR = 1.92$),该亚组的受试者主要来自台湾和韩国的两项横断面研究^[1,7],纳入的各研究间存在显著异质性,因此欧亚两地区间 OR 值的差别可能由研究设计、研究人群异质性或人种不同所致。男性患者占总 AGA 人群的 72.8%,对男性人群进一步实施亚组分析显示,各研究间无显著异质性,结论与总体人群一致。作为敏感性分析,分别采用 M-H 法和 I-V 法进行统计量合并后得出的结果一致,提示这些结果稳健性良好。

关于 AGA 患者中 MS 发生率升高的机制仍不清楚,可能与以下因素有关:①雄激素水平升高。已证实重度 AGA 患者头皮的真皮毛囊中雄激素受体更多,血清中游离和总睾酮浓度更高,雄激素可干扰血脂代谢,在接受促同化激素治疗的受试者中观察到了高密度脂蛋白—胆固醇浓度

下降,总胆固醇浓度升高。高浓度睾酮加重了高血压和高胆固醇血症的倾向^[3]。②高胰岛素血症。胰岛素水平升高易导致头皮毛囊周围血管收缩、局部组织缺氧和营养缺乏,增强了二氢睾酮诱导的毛囊进行性微型化效应^[2,11]。高胰岛素血症还可诱发局部雄激素的生成,这一现象被认为是MS患者中AGA的病因之一^[2]。③醛固酮增多症。可诱发血压升高,并刺激毛发受体,加速脱发的进展^[12]。④慢性炎症。肥胖患者中的慢性炎症与AGA患者毛囊内的微炎症均由前炎症细胞因子(如IL-1、TNF- α)介导,前者与胰岛素抵抗有关,升高了MS的患病风险,而后者则导致了毛囊萎缩和脱发^[13]。

综上所述,本研究表明在不同性别、地区人群中AGA均与MS显著相关,提示应对AGA患者中潜在的MS进行筛查,以便早期干预从而减少并发症的出现。在本研究纳入的文献中,患者年龄、AGA严重度分级、对照组的选择等方面存在一定差异,多数研究未对MS的相应组分实施进一步分析。另外,本研究仅检索了中、英文文献,而不包括其他语种的研究,可能造成语言偏倚,因此还有待于设计良好的大样本研究进一步明确AGA与MS的关系。

参考文献:

- [1] SU L H, CHEN T H. Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in men: a community-based survey [J]. **Br J Dermatol**, 2010, 163(2):371-377.
- [2] PADHI T. Metabolic syndrome and skin: psoriasis and beyond [J]. **Indian J Dermatol**, 2013, 58(4): 299-305.
- [3] MUMCUOGLU C, EKMEKCI T R, UCAK S. The investigation of insulin resistance and metabolic syndrome in male patients with early-onset androgenetic alopecia [J]. **Eur J Dermatol**, 2011, 21(1):79-82.
- [4] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report [J]. **Circulation**, 2002, 106(25): 3143-3421.
- [5] 庄晓晨,许嘉佳,郑优优,等.雄激素性秃发的分类和分级方法[J]. **临床皮肤科杂志**, 2012, 41(12): 768-771.
ZHUANG Xiao-sheng, XU Jia-jia, ZHENG You-you, et al. Current advance classification in androgenic alopecia [J]. **J Clin Dermatol**, 2012, 41(12): 788-771. (in Chinese)
- [6] ARIAS-SANTIAGO S, GUTIÉRREZ-SALMERÓN M T, CASTELLOTE-CABALLERO L, et al. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study [J]. **J Am Acad Dermatol**, 2010, 63(3): 420-429.
- [7] YI S M, SON S W, LEE K G, et al. Gender-specific association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in a middle-aged Korean population [J]. **Br J Dermatol**, 2012, 167(2): 306-313.
- [8] ACIBUCU F, KAYATAS M, CANDAN F. The association of insulin resistance and metabolic syndrome in early androgenetic alopecia [J]. **Singapore Med J**, 2010, 51(12): 931-936.
- [9] PENGSALE N, TANGLERTSAMPAN C, PHICHAWONG T, et al. Association of early-onset androgenetic alopecia and metabolic syndrome in Thai men: a case-control study [J]. **J Med Assoc Thai**, 2013, 96(8): 947-951.
- [10] COTTON S G, NIXON J M, CARPENTER R G, et al. Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls [J]. **Br Heart J**, 1972, 34(5): 458-464.
- [11] STARKA L, CERMAKOVA I, DUSKOVA M, et al. Hormonal profile of men with premature balding [J]. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, 2004, 112(1): 24-28.
- [12] AHOUANSOU S, LE Toumelin P, CRICKX B, et al. Association of androgenetic alopecia and hypertension [J]. **Eur J Dermatol**, 2007, 17(3): 220-222.
- [13] HIRSSO P, RAJALA U, HILTUNEN L, et al. Obesity and low-grade inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia [J]. **Dermatology**, 2007, 214(2): 125-129.

[本文编辑 沈敏 蒋婉洁]