

· 论 著 ·

补肾中成药对绝经后骨质疏松症骨代谢影响的 Meta 分析

詹魁骏¹ 安艳军¹ 牟新^{2*}

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

2. 杭州市红十字会医院内分泌科, 浙江 杭州 310003

中图分类号: R259 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 02-0202-10

摘要: 目的 探索补肾中成药对绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)骨代谢的影响。方法 检索 PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方数据和 CBM 数据库, 收集补肾中成药单用或联合西药治疗绝经后骨质疏松症的随机对照试验和临床对照试验, 按 PRISMA 声明进行定性分析和定量分析, 定量分析采用 RevMan 5.3 和 R3.4.3 完成。结果 共纳入 15 项研究, 共有患者 1 388 例。定性分析表明中成药能下调 I 型胶原原氨基端前肽(N-terminal propeptide of type I procollagen, P1NP)和 I 型胶原交联羧基末端肽(beta C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX), 上调骨碱性磷酸酶(bone specific alkaline phosphatase, BALP), 上调或下调骨钙素。定量分析显示, 与对照组相比, 补肾中成药对 P1NP 无显著影响[WMD = -4.10, 95% CI(-9.18, 0.98), $P=0.11$], 下调 β -CTX[WMD = -66.85, 95% CI(-125.83, -7.87), $P=0.03$], 上调 BALP[WMD = 10.12, 95% CI(7.35, 12.90), $P<0.01$], 上调骨钙素[WMD = 2.70, 95% CI(0.46, 4.94), $P=0.02$]。针对骨钙素进行亚组分析, 非升高亚组补肾中成药能下调骨钙素[WMD = -2.76, 95% CI(-3.99, -1.53), $P<0.01$], 升高亚组补肾中成药能上调骨钙素[WMD = 4.22, 95% CI(1.80, 6.63), $P=0.0006$]。结论 补肾中成药能够抑制 PMOP 的骨吸收, 对骨形成的影响尚不确定。补肾中成药对骨形成的影响可能与具体使用的药物相关, 淫羊藿、刺五加能促进骨形成, 其他药物的影响不明显。但由于纳入的文献质量较低, 仍需要更严谨的研究加以证实。

关键词: 中成药; 中药; 绝经后骨质疏松症; 骨转换标志物; 骨吸收; 骨形成; Meta 分析**Efficacy of Kidney-tonifying Chinese patent medicine on bone turnover makers in postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis**ZHAN Kuijun¹, AN Yanjun¹, MOU Xin^{2*}

1. Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053

2. Department of Endocrinology, Hangzhou Redcross Hospital, Hangzhou 310003, China

* Corresponding author: Mou X, Email: mouxin888@126.com

Abstract: Objective To assess the efficacy of Kidney-tonifying Chinese Patent Medicine on bone turnover makers in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP). **Methods** Databases including PubMed, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data and CBM were searched to collect randomized controlled trials and controlled clinical trial related to Kidney-tonifying Chinese Patent Medicine versus other method in the treatment of PMOP. Systematic review was conducted based on the declaration of PRISMA, and meta-analysis was completed using RevMan 5.3 and R3.4.3. **Results** A total of 15 studies were included in the analysis, including 1388 patients. Qualitative analysis showed that compared with the control group, the kidney-tonifying Chinese patent medicine group had no significant effect on P1NP [WMD = -4.10, 95% CI(-9.18, 0.98), $P=0.11$], and could down-regulate β -CTX [WMD = -66.85, 95% CI(-125.83, -7.87), $P=0.03$], up-regulate BALP [WMD = 10.12, 95% CI(7.35, 12.90), $P<0.01$], and up-regulate Osteocalcin [WMD = 2.70, 95% CI(0.46, 4.94), $P=0.02$]. In the subgroup analysis of osteocalcin, the kidney-tonifying Chinese patent medicine in the non-elevated subgroup could down-regulate osteocalcin [WMD = -2.76, 95% CI(-3.99, -1.53), $P<0.01$], while in the ascending subgroup could up-regulate osteocalcin [WMD = 4.22, 95%

* 通信作者: 牟新, Email: mouxin888@126.com

CI (1.80, 6.63), $P = 0.0006$]. **Conclusion** Kidney-tonifying Chinese Patent Medicine can inhibit bone resorption level in PMOP, but its effect on bone formation is still uncertain. The influence of kidney-tonifying Chinese patent medicines on bone formation may be related to the specific drugs used. Epimedium and acanthopanax senticosus can promote bone formation, but the influence of other drugs is not obvious. However, due to the low quality of the literature included, more rigorous research is still needed to confirm the findings

Key words: Chinese Patent Medicine; traditional Chinese medicine; postmenopausal osteoporosis; bone turnover makers; bone resorption; bone osteogenesis; meta-analysis

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 一般发生于绝经后 5~10 年, 属原发性骨质疏松症。常用的治疗药物有双膦酸盐类药物、绝经激素治疗与选择性雌激素调节剂等具有抑制骨吸收作用的药物和甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 类似物、四烯甲萘醌^[1]、骨硬化蛋白拮抗剂 romosozumab^[2] 等具有促进骨形成作用的药物。中草药也被用于治疗骨质疏松症, 研究表明, 植物中部分黄酮类、萜类、苷类等活性物质, 能通过调控信号通路、调控酶活性等途径影响骨代谢, 发挥抗骨质疏松的作用^[3]。骨质疏松症的发病与多种因素相关, 植物药能通过多个靶点起到抗骨质疏松的作用, 因此对于治疗此类疾病有一定意义^[4]。

中成药是中医理论结合现代加工工艺制成的新剂型, 目前有多种中成药用于治疗骨质疏松症。这些中成药大多基于中医学“肾主骨”理论研制而成, 以补肾药作为君药, 以补肾为基础, 佐健脾益气、活血祛瘀等治法。根据其功效, 可以将此类药归为补肾中成药 (Kidney-tonifying Chinese Patent Medicine) 范畴。本文将补肾中成药作如下定义, 补肾中成药是指以补肾为主要功效的中成药, 其组分往往以熟地、枸杞子等补肾阴药或鹿茸、淫羊藿等补肾阳药为君药。

补肾中成药广泛应用于绝经后骨质疏松症的治疗, 对照研究丰富, 近年来在补肾中成药治疗 PMOP 方面已有不少系统评价。但以往研究大多关注于骨密度、VAS 评分等指标, 对骨转换标志物尤其是首选标志物 I 型原胶原氨基端前肽 (N-terminal propeptide of type I procollagen, P1NP)、I 型胶原交联羧基末端肽 (beta C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX) 的评价较少。因此笔者对此进行研究, 分析补肾中成药干预后 PMOP 骨转换标志物的变化, 探讨中成药对 PMOP 骨代谢的影响。

1 资料与方法

本研究采用系统评价的方法, 按照 PRISMA 声明^[5]进行文献综述。

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准: (1) 研究类型。随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 和临床对照试验 (controlled clinical trial, CCT)。骨转换标志物是客观指标, 受主观因素的影响相对较小, 故同时纳入临床对照研究。(2) 研究对象。确诊为绝经后骨质疏松症的患者。诊断标准: 参照世界卫生组织制定的诊断标准。基于 DXA 测定: 骨密度值低于同性别、同种族健康成人的骨峰值 1 个标准差及以内属正常; 降低 1~2.5 个标准差为骨量低下 (或低骨量); 降低等于和超过 2.5 个标准差为骨质疏松; 骨密度降低程度符合骨质疏松诊断标准, 同时伴有一处或多处脆性骨折为严重骨质疏松^[1]。绝经后 5~10 年。(3) 干预措施。试验组: 单用颗粒、胶囊、片剂、中药提取物等中成药治疗, 且中成药有补肾功效。可同时合并钙剂、维生素 D、双膦酸盐类药物基础治疗, 但不能合并绝经激素治疗、选择性雌激素调节剂、PTH 类似物治疗, 也不能合并中药汤剂、针灸、推拿、康复治疗等措施; 对照组: 安慰剂、抗骨质疏松药物或钙剂、维生素 D 基础治疗。干预时间大于 12 周。(4) 结局指标。主要结局指标: P1NP、 β -CTX; 次要结局指标: 骨碱性磷酸酶 (bone specific alkaline phosphatase, BALP)、骨钙素 (osteocalcin, OC) 或骨钙素 N 端片段 (N-terminal fragment of osteocalcin, N-MID)、血抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP)。

1.1.2 排除标准: 重复发表、干预措施未详细报告、结果报告错误及无法获取全文的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国知网 (CNKI) 中的《中国学术期刊 (网络版)》数据库 (CAJD) 和中国优秀博士学位论文全文数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库 (CBM), 同时检索《中国骨质疏松杂志》和《中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志》的论文。中文检索词: 骨质疏松、中药、草药、植物药、骨形成、成骨、骨破坏、破骨、骨代谢、骨

转换等。英文检索词: postmenopausal osteoporosis, traditional Chinese medicine, plants-medicinal, drugs-

Chinese-herbal 等。具体检索式见表 1。检索时限从 2005 年 1 月 1 日至 2018 年 4 月 30 日。

表 1 检索策略

Table 1 Retrieval strategy

检索式	内容
中文	中国知网:SU=(“中成药”+“中药”+“片”+“饮”+“胶囊”+“提取物”+“丸”+“散”+“口服液”+“颗粒”)*“绝经后骨质疏松”*(“随机对照”+“临床研究”+“临床观察”+“疗效观察”)
英文	PubMed: #1: randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]; #2: osteoporosis, postmenopausal [MeSH Terms] OR postmenopausal AND osteoporosis [tiab] OR postmenopausal osteoporosis [tiab]; #3: medicine, traditional [MeSH Terms] OR traditional medicine [tiab] OR drugs, chinese herbal [MeSH Terms] OR chinese herbal drugs [tiab] OR plants, medicinal [MeSH Terms] OR medicinal AND plants [tiab]; #4: #1 AND #2 AND #3

1.3 数据收集与分析

1.3.1 文献处理和质量评价。2 位评价员独立筛选文献,采用 Excel 2016 独立提取信息并交叉核对,独立评估偏倚。意见不一致时,邀请专家评定。

信息提取时,若研究设置了高、低剂量组,参考《Cochrane 干预措施系统评价手册(第 5 版)》(以下简称《手册》),仅选取高剂量组进行分析。采用《手册》中推荐的风险评估工具进行偏倚分析,并结合中医特点进行调整,改进(明确)评价标准主要有:(1)随机:未详细描述随机方法,判定为不清楚;(2)盲法:骨转换标志物为实验室客观指标,是否施盲对结果的影响不大,故未施盲也判定为低风险;(3)选择性报告:有基金资助的研究和学位论文,判定为低风险;(4)其他偏倚:无病例脱落或未报告病例脱落情况的,判定为高风险;国家自然科学基金资助的论文和博硕论文(除外同等学力),判定为低风险。

1.3.2 定性分析和定量分析。使用《补肾中成药对骨转换标志物影响的定性分析表》描述骨代谢指标,进行定性分析。使用 Review Manager 5.3 软件进行定量分析,选用加权均数差(WMD)和 95%可信区间(95% CI)作为效应指标。采用统计量 I^2 检验异质性, $I^2 > 50\%$ 时认为异质性大, $I^2 \leq 50\%$ 时认为异质性小,对于异质性大的文献,根据其研究方法判断是否有临床差异,临床差异较大的予以排除。因为中药成分复杂,不同中成药之间选用的药材各不相同,因此所有的研究均采用随机效应模型进行 Meta 分析。

使用 R (version 3.4.3) 中的 Meta 包 (version 4.8-4) 进行发表偏倚分析和敏感性分析。采用线性回归(Egger 法)绘制漏斗图检验发表偏倚。采用“影响分析法”进行敏感性分析,影响分析法的原理是依次排除各篇文献后进行新的 Meta 分析,比较新的效应量与总效应量的差异。

2 结果

2.1 研究基本特征和偏倚分析结果

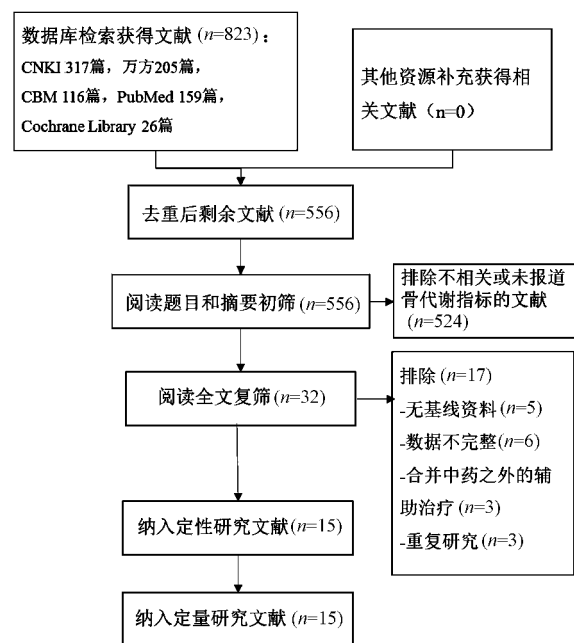


图 1 研究筛选流程图

Fig.1 Study flow diagram

初检去重后得到文献 556 篇,最终纳入文献 15 篇^[6-20],其中英文文献 2 篇(1 篇来自韩国^[10],1 篇来自中国^[20]),中文文献 13 篇。文献筛选过程见图 1。总共纳入研究 15 项,均为 RCT 研究。合计患者 1 388 例,试验组 709 例,对照组 679 例。其中 5 项关于青娥丸的研究^[9,11-13,17]和密骨片^[19]的研究来自同一个研究团队,但研究时间不同;1 项研究试验组只运用中成药^[6],其余研究均为中成药联合抗骨质疏松药物、钙剂、维生素 D 治疗;各研究特征见表 2,偏倚风险评价结果见图 2。

2.2 定性分析

干预后骨转换标志物变化情况见表 3。仅曾明

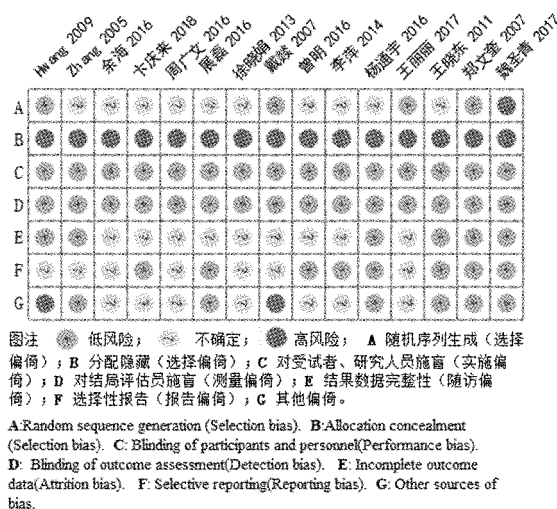


图2 纳入研究的偏倚风险评价

Fig.2 Risk of bias assessment of included studies

等的研究^[16]选用双膦酸盐作为对照组,该研究显示两组干预前后骨形成、骨吸收水平无明显差异。

表2 纳入研究特征表

Table 2 Basic characteristics of included studies

纳入研究	例数/ (T/C)	年龄/ (岁,T/C)	干预措施		疗程 (个月)	结局指标
			T	C		
卞庆来等(2018)	24/24	57.96±4.41/ 57.25±5.13	青娥丸1丸,tid+CaD	模拟剂1丸,tid+CaD	6	P,C
王丽丽等(2017)	56/56	60.06±2.11/ 61.03±2.05	补肾生骨颗粒1袋,bid	CaD	6	B,N
魏圣青(2017)	76/76	53.80±2.90/ 55.20±3.80	左归丸9g,bid,阿仑膦酸钠肠溶片10mg,qd	阿仑膦酸钠肠溶片10mg,qd	3	N
展磊等(2016)	55/55	56.07±9.28	通络生骨胶囊4粒,tid+CaD	CaD	6	P,C
杨通宇等(2016)	46/40	60.90±7.30/ 61.50±5.90	鹿角壮骨胶囊3粒,tid+CaD+阿法骨化醇0.25μg,qd	CaD+阿法骨化醇0.25μg,qd	6	P,C
周广文等(2016)	36/34	57.22±4.07/ 57.03±4.06	加味青娥丸2粒,tid+CaD	安慰剂2粒,tid+CaD	6	P,C
余海等(2016)	32/32	67.27±4.82	青娥丸1丸,tid+CaD	安慰剂1丸,tid+CaD	6	P,C
曾明等(2016)	52/34	59.10±2.72/ 59.58±2.72	金天格胶囊2粒,bid;碳酸钙600g,qd+阿法骨化醇0.25μg,qd	阿仑膦酸钠70mg,qw+碳酸钙600mg,qd+阿法骨化醇0.25μg,qd	6	P,C
李萍等(2014)	24/24	58.57±3.93/ 58.08±3.67	青娥丸12g,tid+CaD	CaD	6	P,N,C
徐晓娟(2013)	30/30	58.50±3.30/ 58.20±3.30	青娥丸1丸,tid+CaD	安慰剂1丸,tid+CaD	12	P,N,C
王晓东(2011)	61/61	57.20±8.50	护骨胶囊4粒,tid+乐力钙1g,qd	安慰剂4粒,tid;乐力钙	6	N,TRAP5b
Hwang等(2009)	41/40	56.20±4.10/ 56.40±3.90	刺五加提取物3g,qd+钙剂500mg,qd	钙剂500mg,qd	6	N,C
戴斌等(2007)	54/53	55.36±4.56/ 56.73±5.17	密骨片1片,tid+乐力钙1g,qd	乐力钙1g,qd	6	B,N,C
郑文奎等(2007)	55/54	61.30±5.60/ 62.50±4.60	金乌骨通胶囊3粒,tid+元素钙510mg,qd	安慰剂3粒,tid;元素钙510mg,qd	6	B,N
Zhang等(2005)	67/66	62.90±3.80/ 61.70±3.30	益骨胶囊4粒,tid+元素钙510mg,qd	安慰剂(补足)+VitD3胶囊1粒,qd+元素钙510mg,qd	6	B,N

注:T:试验组;C:对照组。干预措施 CaD:钙尔奇D1片,qd(元素钙600mg,维生素D3125U)。结局指标:P:血I型胶原原氨基端前肽(P1NP);C:I型胶原原氨基端肽(β-CTX);B:骨碱性磷酸酶(BALP);N:骨钙素N端片段(N-MID);TRAP5b:抗酒石酸酸性磷酸酶5b。

2.2.1 骨形成标志物的变化:补肾中成药干预后P1NP下降,提示骨形成受到抑制,但BALP水平均有所上升。骨钙素的水平有升有降,6项研究^[6,10,14-15,19-20]显示补肾中成药组骨钙素增高且差异有统计学意义;对照组变化同干预组,但仅有2项^[6,20]研究的差异有统计学意义。3项研究^[9,13,18]显示干预后中成药组和对照组骨钙素降低,其中两项^[9,18]研究显示差异有统计学意义。

2.2.2 骨吸收标志物的变化:11项研究^[7-14,16-17,19]报告了骨吸收指标,其中1项^[14]为TRACP。干预后骨吸收指标,戴斌等^[19]的研究提示中成药组和对照组均上升且差异有统计学意义,曾明等^[16]的研究提示两组指标变化差异无统计学意义,杨通宇等^[8]的研究提示两组均下降且差异有统计学意义。其余研究中成药组骨吸收指标下降且差异有统计学意义,而对照组的指标变化差异无统计学意义。

表 3 补肾中成药对骨转换标志物影响的定性分析

Table 3 Qualitative analysis of the influence of kidney-tonifying Chinese patent medicine on bone turnover markers

纳入研究	PINP		骨钙素		BALP		β -CTX		TRAP5b		干预方案	
	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	药名	组成
卞庆来等 (2018)	↓ *	↓ -					↓ *	↓ -			青娥丸	盐杜仲、盐补骨脂、核桃仁、蒸大蒜、炼蜜
王丽丽等 (2017)			↑ *	↑ *	↑ *	↑ *					补肾生骨颗粒	杜仲、熟地黄、黄芪、骨碎补、淫羊藿、菟丝子、杞子、当归等
魏圣青 (2017)			↓ *	↓ *							左归丸	熟地黄、菟丝子、牛膝、龟板胶、鹿角胶、山药、山茱萸、枸杞子、蜂蜜
展磊等 (2016)	↓ *	↓ -					↓ *	↓ -			通络生骨胶囊	木豆叶
杨通宇等 (2016)	↓ *	↑ *					↓ *	↓ *			鹿角壮骨胶囊	鹿角霜、枸杞子、巴戟天、炙黄芪、骨碎补、补骨脂、川芎、续断等
周广文等 (2016)	↓ *	↓ -					↓ *	↓ -			加味青娥丸	盐杜仲、盐补骨脂、核桃仁、蒸大蒜、炼蜜、丹参
余海等 (2016)	↓ -	↓ -					↓ *	↓ -			青娥丸	盐杜仲、盐补骨脂、核桃仁、蒸大蒜、炼蜜
曾明等 (2016)	-	-	-	-			-	-			金天格胶囊	人工虎骨
李萍等 (2014)	↓ *	↓ -	↓ *	↓ -			↓ *	↓ -			青娥丸	盐杜仲、盐补骨脂、胡桃仁、蒸大蒜、炼蜜
徐晓娟 (2013)	↓ -	↓ -	↓ -	↓ -			↓ *	↓ -			青娥丸	盐杜仲、盐补骨脂、核桃仁、蒸大蒜、炼蜜
王晓东 (2011)			↑ *	↑ -					↓ *	↓ -	护骨胶囊	何首乌、淫羊藿、熟地黄
Hwang 等 (2009)			↑ *	-			↓ *	-			刺五加提取物	刺五加
戴斌等 (2007)			↑ *	-	↑ *	-	↑ *	-			密骨片	淫羊藿、杜仲、补骨脂、胡桃肉、自然铜
郑文奎等 (2007)			↑ *	↑ -	↑ *	↑ -					金乌骨通胶囊	淫羊藿、土牛膝、金毛狗脊、乌梢蛇、补骨脂等
Zhang 等 (2005)			↑ *	↑ *	↑ *	↑ *					益骨胶囊	淫羊藿、枸杞子、当归、牛膝等

注: *, 差异有统计学意义; -, 差异无统计学意义。

2.3 干预效果的定量研究

2.3.1 PINP. 8 项研究^[7-13,17] 报告了 PINP, 研究间异质性较大 ($I^2 = 85\%$), 采用随机效应模型, 结果显示中成药组的 PINP 水平低于对照组 ($WMD = -4.10, 95\% CI [-9.18, 0.98]$), 但差异无统计学意义 ($P = 0.11$), 结果见图 3。

2.3.2 骨钙素. 10 项研究^[6,9-10,13-16] 报告了骨钙素, 根据骨钙素升高、降低不同进行亚组分析。研究间异质性较大 ($I^2 = 99\%$), 采用随机效应模型。结果显示两组骨钙素水平接近且差异无统计学意义 ($WMD = -0.50, 95\% CI [-5.26, 4.26], P = 0.84$)。敏感性分析发现, 王丽丽等^[6] 和魏圣青等^[18] 的研究对结果的影响较大, 见图 4, 但单独删去后对最终的结论影响不大, 故排除两项研究。

对剩余 8 项进行合并, 计算后总效应指标显示中成药组骨钙素水平高于对照组, 差异有统计学意

义 ($WMD = 2.70, 95\% CI [0.46, 4.94], P = 0.02$), 见图 5。骨钙素降低亚组^[9,13] 异质性小 ($I^2 = 34\%$), 纳入魏圣青等^[18] 的研究后, 异质性降低 ($I^2 = 23\%$), 采用随机效应模型, 计算结果显示, 中成药组骨钙素水平低于对照组 ($WMD = -2.76, 95\% CI [-3.99, -1.53], P < 0.0001$), 差异有统计学意义。骨钙素升高的亚组有 6 项^[6,10,14-15,19-20], 王丽丽等^[6] 的研究对结果影响较大, 纳入后异质性增高, 故不予合并。剩余 5 项研究异质性较大 ($I^2 = 87\%$), 采用随机效应模型, 结果显示, 中成药组骨钙素水平高于对照组 ($WMD = 4.22, 95\% CI [1.80, 6.63], P = 0.0006$), 差异有统计学意义, 结果见图 5。

2.3.3 BALP. 4 项研究^[6,15,19-20] 报告了 BALP, 研究间异质性大 ($I^2 = 100\%$), 采用随机效应模型计算, 结果显示中成药组 BALP 水平高于对照组 ($WMD = 13.55, 95\% CI [10.96, 16.13]$), 差异有统

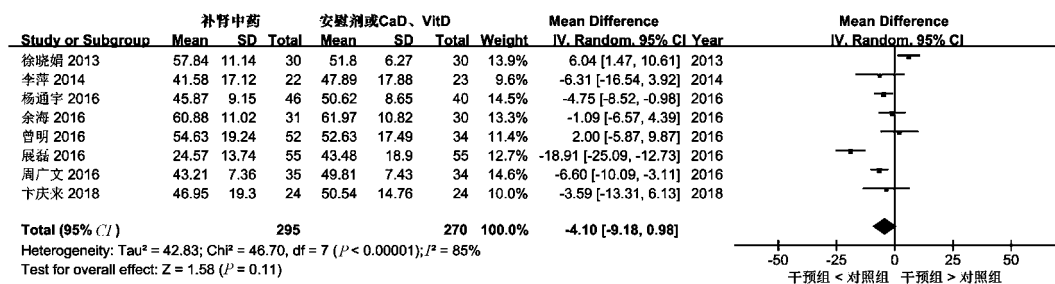


图3 补肾中成药对 PINP 的影响

Fig.3 Influence of Kidney-tonifying Chinese patent medicine on PINP

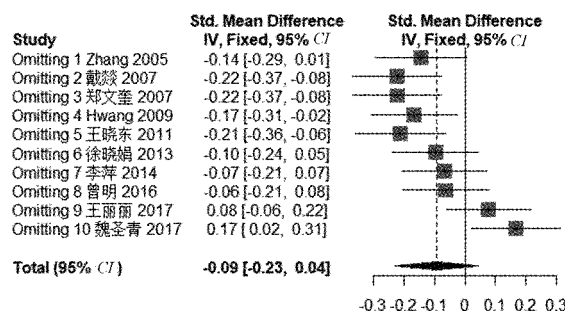


图4 骨钙素指标的敏感性分析

Fig.4 Sensitivity analysis of osteocalcin

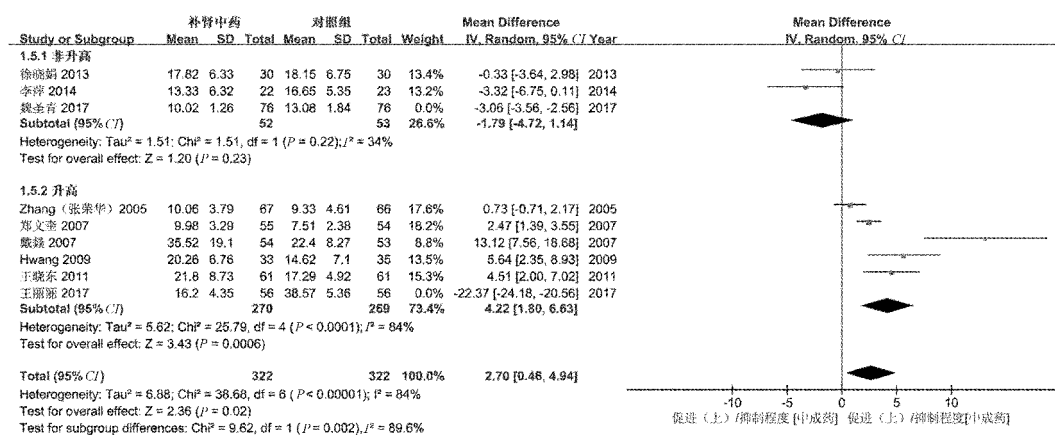


图5 补肾中成药对骨钙素的影响

Fig.5 Influence of Kidney-tonifying Chinese patent medicine on osteocalcin

计学意义 ($P < 0.01$) (结果见图 6)。敏感性分析提示戴磊等^[19]的研究对结果影响较大, 删去后中成药组 BALP 仍然更高 ($WMD = 10.12$, 95% CI [7.35, 12.90], $P < 0.01$)。

2.3.4 β -CTX。10 项研究^[7-13, 16-17, 19]报告了报道了 β -CTX, 研究间异质性较大 ($I^2 = 87\%$), 采用随机效应模型, 计算结果显示中成药组 β -CTX 水平低于对照组 ($WMD = -66.85$, 95% CI [-125.83, -7.87]), 差异有统计学意义 ($P = 0.03$) (结果见图

7)。

2.4 异质性、敏感性及发表偏倚

纳入的研究异质性较大。研究对象的异质性方面, 纳入研究的年龄基线水平在 55~65 岁, 故研究对象不同导致异质性较小。干预措施的异质性方面, 本研究纳入的补肾中成药成分各不相同, 容易造成较大的异质性, 但考虑到其主要功效均为“补肾健骨”, 因此异质性大的情况下也可以合并。

骨钙素和 BALP 的敏感性分析已在上节叙述,