

· 论著 ·

骨碎补总黄酮治疗绝经后骨质疏松症的 Meta 分析

王清滢^{1,2} 章轶立¹ 谢雁鸣¹ 姜俊杰^{1*} 魏戌³ 王洋⁴ 李晋玉⁵

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091

3. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102

4. 北京中医药大学, 北京 100029

5. 北京中医药大学东直门医院骨1科, 北京 100700

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 04-0465-07

摘要: 目的 系统评价骨碎补总黄酮(强骨胶囊)治疗绝经后骨质疏松症(PMOP)的疗效及安全性。方法 计算机检索CNKI、CBM、VIP、万方数据库、PubMed、Embase、Cochrane 图书馆,检索时间是自建库以来至2017年11月3日,按照纳排标准,收集强骨胶囊治疗PMOP的临床对照试验,依据Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions(version 5.35)质量评估,并使用RevMan5.3软件进行Meta分析。结果 纳入6篇文献,8个研究。在有效率[RR=1.50,95%CI(1.04~2.17),P=0.03]和提高股骨骨密度[MD=0.04,95%CI(0.02~0.06),P=0.0002]方面,强骨胶囊联合常规治疗可能优于单独常规治疗;在提高腰椎骨密度[MD=0.02,95%CI(-0.01~0.05),P=0.28]、髌骨骨密度[MD=-0.05,95%CI(-0.09~0.00),P=0.05]、改善血钙[MD=0.01,95%CI(-0.06~0.08),P=0.77]、血磷[MD=0.02,95%CI(-0.05~0.09),P=0.58]、血碱性磷酸酶[MD=4.28,95%CI(-6.98~15.54),P=0.46]等指标方面,与常规治疗组相比,差异无统计学意义。强骨胶囊的不良反应包括便秘、口干、恶心、胃肠道反应,经对症处理后缓解,不需停药。结论 强骨胶囊在改善患者症状及股骨骨密度方面,可能有一定的辅助治疗作用。而在改善血钙、血磷、血碱性磷酸酶、血骨钙素等客观指标方面,可能无明显优势,但具有较好的安全性。

关键词: 骨碎补总黄酮;强骨胶囊;绝经后骨质疏松症;Meta分析;系统评价

Meta analysis of total flavonoids from *Rhizoma Drynariae* (Gusuibu) in treatment of postmenopausal osteoporosis

WANG Qingying^{1,2}, ZHANG Yili¹, XIE Yanming¹, JIANG Junjie^{1*}, WEI Xu³, WANG Yang⁴, LI Jinyu⁵

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Department of Scientific Research, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

3. Department of Scientific Research, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

4. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

5. The First Department of Orthopaedics, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

* Corresponding author: JIANG junjie, Email: 18910206360@163.com

Abstract: Objective To provide evidence of the effects of total flavonoids from *Rhizoma Drynariae*(TFRD) on postmenopausal osteoporosis (PMOP). **Method** CNKI, China biomedical database, Chinese Science and Technique Journals Database, Wanfang database, the Cochrane Library, PubMed, and EMBASE had been retrieved by computer to collect data of randomized controlled clinical trials on the effects of Qianggu Capsule(the main component is TFRD) in treatment of PMOP. The retrieval time was from database establishment to November 2017. System evaluation and meta-analysis were performed by RevMan 5.3. **Results** Six references were included, including a total of 8 researches. In terms of clinical efficiency and improving bone mineral density of femur, Qianggu Capsule combined with conventional treatment was better than conventional treatment, the Meta result were RR =

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81603517,81503601);北京中医药科技发展资金项目(JJ2016-79);中华中医药学会(2017-2019年度)青年人才托举工程项目(CACM-2017-QNRC2-A03)

* 通信作者: 姜俊杰, Email: 18910206360@163.com

1.50, 95% CI(1.04, 2.17), $P = 0.03$ and. Compared with the conventional treatment group, the difference was not statistically significant in improving bone mineral density of lumbar spine or hip and calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, osteocalcin, and other biochemical indicators in blood. Its side effects included constipation, dry mouth, nausea and gastrointestinal reactions. But after treatment with symptomatic treatment, drug withdrawal was needless. **Conclusion** There is a lack of strong evidence to support that TFRD can play a fundamental role in PMOP. Although compare with conventional treatment, there is no obvious advantage in improving bone mineral density and calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, osteocalcin, and other biochemical indicators in blood, but clinical research evidence shows that it has a certain effect in improving the patient's symptoms, and has good safety.

Key words: Total flavonoids; Qianggu Capsule; postmenopausal osteoporosis; Meta-analysis; systematic review

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是绝经后妇女体内雌激素水平下降, 导致的一种以骨量减少、骨组织显微结构遭到破坏为特征, 骨脆性增加和易于骨折的全身代谢性骨病, 属原发性骨质疏松症^[1]。PMOP 一般发生在女性绝经后 5~10 年内^[2]。以腰椎及髌部任意一个部位骨密度 (T 值) 低于临界值作为骨质疏松诊断标准, PMOP 在女性各个年龄段的发病率分别是: 40~49 岁为 2.6%、50~59 岁为 10.6%、60~69 岁为 42.7%、70~79 岁为 67%、80 岁以上为 90.3%^[3]。女性一生发生骨质疏松性骨折的危险性 (40%) 高于乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌的总和^[4]。

PMOP 主要是因绝经后雌激素水平降低, 对破骨细胞的抑制作用减弱, 骨吸收功能增强^[5]。此外, 雌激素的减少导致骨骼对力学刺激的敏感性降低, 不利于骨重建^[6]。防治骨质疏松的主要措施有服用骨健康基本补充剂和抗骨质疏松药物等。骨健康基本补充剂 (如钙剂、维生素 D) 已被最近研究证实疗效欠佳^[7]。多数抗骨质疏松药物停药后药效不能持续^[8], 或有胃肠道不良反应、肾脏毒性等副作用。激素治疗是防治 PMOP 的有效措施, 但雌激素与孕激素分别证实与子宫内膜癌和乳腺癌的发病相关, 且血栓是激素治疗的禁忌证。选择性雌激素受体调节剂类如雷洛昔芬, 总体安全性良好, 但禁用于有静脉栓塞病史及有血栓倾向者^[5]。因此, 上述治疗措施均有一定局限性。

骨碎补总黄酮的商品名称是强骨胶囊, 在改善症状及维持骨量方面疗效显著且副作用小, 对用性激素替代治疗有禁忌或顾虑及不能耐受其不良反应的患者, 是一种有效的治疗途径^[10]。强骨胶囊在临床已得到广泛应用, 且研究其有效性和安全性的临床试验近年来日益增多, 但迄今为止, 尚未发现其应用于 PMOP 防治的系统评价或 Meta 分析。本文旨在对强骨胶囊治疗 PMOP 的有效性及安全性进行评价, 从而为临床实践和科学研究提供进一步的证据。

1 材料和方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型:公开发表的临床对照试验。

1.1.2 研究对象:PMOP 患者。诊断标准是: 绝经后女性使用双能 X 线吸收测定 (DXA) 测得的股骨颈骨密度, 骨量减少 2.5 标准差 ($-2.5SD$ 或者 $-2.0SD$) 及以上, 或者骨量下降 25%, 或者腰椎定量 CT 骨密度低于 80 mg/cm^3 ^[11]。

1.1.3 干预措施:试验组单用强骨胶囊或在对照组常规干预措施基础上联合强骨胶囊 (剂量、用法及疗程均不限); 对照组可为无干预、安慰剂或常规干预措施。常规干预措施为相关指南推荐药物。

1.1.4 结局指标:主要结局指标: 骨折、生活质量、死亡; 次要结局指标: 骨密度 (bone mineral density, BMD)、血钙 (calcium, Ca)、血磷 (phosphorus, P)、血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、雌激素 (estrogen, E_2)、甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH)、降钙素 (calcitonin, CT)、骨钙素 (osteocalcin, OC)、I 型胶原羧基端肽交联 (β cross-linked C-telopeptide of type 1 collagen, β -CTX)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 及不良事件和药物不良反应。

1.2 排除标准

非公开发表的文献、非 RCT 文献、实验研究、药物研究、综述、个案报道、重复报道以及不符合纳入标准的研究等。

1.3 文献检索

检索的中文数据库为中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中文科技期刊全文数据库 (VIP)、万方数据库, 英文数据库为 PubMed、Embase、Cochrane。检索年限均为建库以来至 2017 年 11 月 03 日。检索主题词有“强骨胶囊”、“骨碎补总黄酮”、“骨质疏松”、“The total flavonoids of Rhizoma Drynariae”、“qianggujiaonang”、“QGJN”。根据不同的数据库, 采取主题词+自由词

检索相结合的方式。中文检索式:摘要=强骨胶囊 or 摘要=骨碎补总黄酮 and 摘要=骨质疏松;英文检索式:total[All Fields] AND ("flavonoids"[MeSH Terms] OR "flavonoids"[All Fields]) AND Rhizoma Drynariae[Title/Abstract]。

1.4 质量评价和资料提取

1.4.1 质量评价:采用 Cochrane 协作网 RCT 偏倚风险评价工具对纳入文献进行偏倚测评。包括:随机序列生成、分配隐藏、受试者及研究人员的盲法、结局评估者的盲法、结果数据不完整、选择性报告结果及其他问题。

1.4.2 资料提取:资料提取内容主要包括第一作者、发表年份、干预措施、样本量、相关疗效评价标准、疗效指标、不良反应等。

1.5 统计学处理

本 Meta 分析采用的结局指标包括连续型变量和二分类变量,采用 RevMan5.3 软件进行统计分析。分析二分类变量采用相对危险度(relative risk, RR),以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。分析连续型变量采用加权均数差(WMD),以 95% CI 表示。因为大多数效应模型应用随机效应模型(REM)更合理,且如果研究之间不存在异质性,随机和固定效应模型得出的结果一致^[12],所以,

所有结局指标使用 REM。异质性检验使用 I^2 检验,若 $I^2 > 50\%$,说明统计学异质性较大,进行敏感性分析后,找出异质性原因,根据可能出现异质性的因素进行亚组分析,包括:观察指标不同的测量部位、用药时间不同。若亚组内仅有一个研究,则该研究的疗效分析仍采用与 Meta 分析相同的统计量。若研究不适合做 Meta 分析,则进行描述性分析。在描述性分析中,对研究提供的原始数据进行 RevMan5.3 软件分析,得出相应的 P 值,从而判定该项研究组间差异有无统计学意义^[13]。如果纳入研究对同一测量结果使用不同单位,先尝试是否可以自行转换成相同单位,若不能转换,则用标准化均数差(SMD)进行合并。若某结局指标所纳入的文献 ≥ 10 篇,用漏斗图分析是否存在发表偏倚^[13]。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

双人双次独立操作,依据预先制订的文献纳入与排除标准,对检索的文献信息进行筛选。初检得到 483 篇,查重后剩余 275 篇,再进行人工筛选,将不符合纳入标准的文献予以剔除,最终纳入 4 篇。筛选过程中如有分歧,讨论解决,必要时由第三位研究人员协助解决。详见图 1。

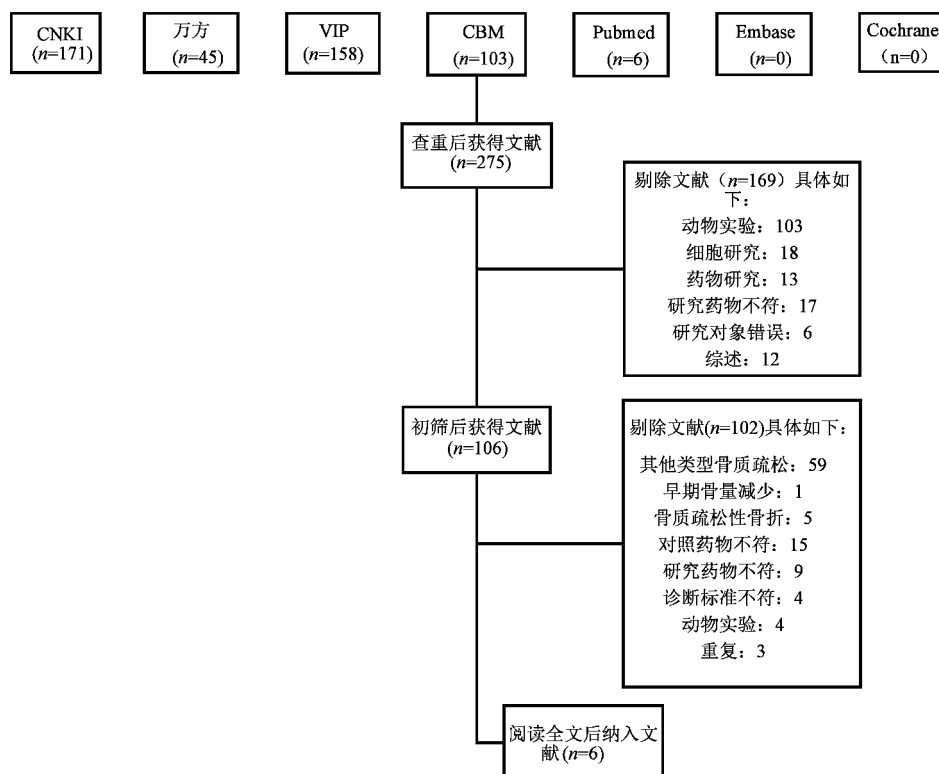


图 1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Selection of studies and conclusion in the Meta-analysis

2.2 纳入研究的一般特征

6 篇文献中有 3 篇为 3 组比较,其中 2 篇有两组符合纳入标准,故将这 2 篇文献共拆分为 4 个研究,故相当于纳入 8 个原始研究进行分析。6 篇文

献共纳入 505 例受试者,最大样本量为 120 例,最小为 33 例。8 个研究中试验组 301 例,对照组 286 例。纳入的 8 个研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic information included in the studies

题录信息	诊断标准	样本量		干预措施		疗程 (月)	疗效指标
		试验组	对照组	试验组 (po)	对照组 (po)		
赵光 2004	-	35	34	利维爱, 1.25 mg, qd	强骨胶囊 (西苑医院研制), 0.18 g, tid	6	骨痛积分 (总分为 6 分)、BMD (L ₂ -L ₄ , 髌骨)
王健 2007	1992 年第一届国际骨代谢学术会议及骨质疏松症的判定标准	28	26	强骨胶囊 (岐黄), 0.25 g, tid	活性维生素 D3 (α-D3), 0.5 μg, bid	6	临床症状疗效 (显效、有效、无效)、BMD (L ₂ -L ₄ , 股骨颈)、Ca、P、ALP、NTX/Cr
徐宏 2010	中国人骨质疏松症建议诊断标准 (第二稿)	40	40	强骨胶囊 (岐黄), 0.25 g, tid+对照组治疗药物	阿仑膦酸钠片, 70 mg/week	6	视觉模拟疼痛评分 (VAS)、BMD (L ₂ -L ₄ , Ward 三角区)
徐宏 2010	中国人骨质疏松症建议诊断标准 (第二稿)	40	40	强骨胶囊 (岐黄), 0.25 g, tid	阿仑膦酸钠片, 70 mg/week	6	视觉模拟疼痛评分 (VAS)、BMD (L ₂ -L ₄ , Ward 三角区)
夏文芳 2006	中国老年学会骨质疏松委员会制定的标准	29	29	强骨胶囊 (岐黄), 0.25 mg, tid+对照组治疗药物	钙尔奇 D (Ca: 600 mg, VD: 125 IU), qd	12	临床疗效观察 (4 级)、BMD (腰椎 L ₂ -L ₄ 、股骨颈、大转子、Ward 三角区骨密度治疗前后的变化率)、Ca、P、ALP、BPG、NTX/Cr
阮祥燕 2006	-	46	42	强骨胶囊 (岐黄), 0.25 mg, tid+对照组治疗药物	戊酸雌二醇, 0.5 ~ 1.5 mg, qd; 安宫黄体酮, 2 ~ 4 mg, 周期序贯给药	6	BMD (股骨颈)、BMD (股骨颈) 的变化幅值、股骨颈抗折能力 (FS) 变化情况
阮祥燕 2006	-	48	42	强骨胶囊 (岐黄), 0.25 mg, tid	戊酸雌二醇, 0.5 ~ 1.5 mg, qd; 安宫黄体酮, 2 ~ 4 mg, 周期序贯给药	6	BMD (股骨颈)、BMD (股骨颈) 的变化幅值、股骨颈抗折能力 (FS) 变化情况
张春琪 2015	《原发性骨质疏松症诊治指南》(2011 年)	35	33	强骨胶囊 (岐黄), 0.25 mg, tid	骨化三醇胶丸, 0.25 μg, bid	3	临床症状疗效 (缓解、显效、有效、无效)

2.3 方法学质量评价

6 篇原始文献中有 1 篇采用随机数字表,其余均只提及“随机”字样,无研究描述分配隐藏和盲法。3 篇文献描述结局是否完整及不完整的原因。选择性报告偏倚和其他偏倚来源方面,8 个研究均为不清楚。6 篇文献的方法学质量评价见图 2。

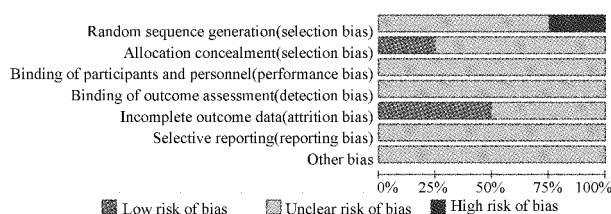


图 2 纳入研究偏倚风险评估图

Fig.2 Risk of bias assessment in studies

2.4 疗效评价

2.4.1 有效率

3 项研究^[9,15,18]比较了治疗前后的有效率,将每项研究的有效率进行二分类指标转化,即有效(文献中描述为“有效”、“显效”、“痊愈”、“缓解”转化为有效)和无效。因 3 项研究干预措施类型不同,

分别是强骨胶囊 vs 常规治疗、强骨胶囊+常规治疗 vs 常规治疗。因此,将强骨胶囊 vs 常规治疗的 2 项研究^[9,18]合并分析,异质性检验结果显示: $P=0.63$, $I^2=0\%$,异质性较小。Meta 分析结果是 $RR=1.09$, $95\%CI(0.95 \sim 1.24)$, $P=0.21$,两组有效率差异无统计学意义。夏文芳等^[18]对强骨胶囊+钙尔奇 D、钙尔奇 D 两组治疗后的痊愈率及有效率进行比较,均显示强骨胶囊+钙尔奇 D 组优于钙尔奇 D 组,差异具有统计学意义(均为 $P<0.01$)。对原始数据进行 Meta 分析后,结果是 $RR=1.50$, $95\%CI(1.04 \sim 2.17)$, $P=0.03$,两组有效率差异有统计学意义,说明强骨胶囊+钙尔奇 D 治疗 PMOP 的有效率可能优于钙尔奇 D。详见图 3。

2.4.2 骨密度

2.4.2.1 腰椎:共有 4 项研究^[9-10,14]比较了治疗 6 个月前后 L₂-L₄ 的骨密度。其中 3 项研究^[9-10,14]干预措施类型一致,均为强骨胶囊 vs 常规治疗,故进行 Meta 分析。异质性检验结果显示: $P=0.11$, $I^2=55\%$,异质性较大。敏感性分析后,因 1 个研究用药的生产厂家不同,故排除。剩余 2 个研究,异质性检验结果为 $P=0.40$, $I^2=0\%$,说明同质性较好。Meta

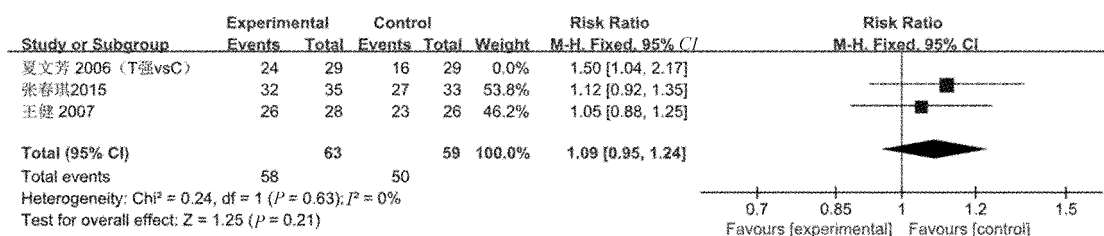


图3 强骨胶囊 vs 常规治疗临床有效率的 Meta 分析

Fig.3 Meta analysis of clinical efficiency treated with Qianggu Capsule vs conventional therapy

分析结果是: MD = 0.02, 95% CI (-0.01 ~ 0.05), $P = 0.28$, 说明强骨胶囊组与常规治疗组比较差异无统

计学意义, 提示临床, 强骨胶囊在增加腰椎骨密度方面, 疗效可能与常规治疗无差异。详见图 4。

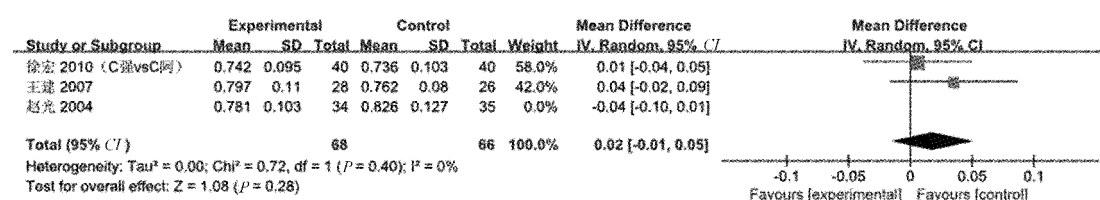


图4 强骨胶囊 vs 常规治疗改善腰椎骨密度的 Meta 分析

Fig.4 Meta analysis of lumbar spine bone mineral density treated with Qianggu Capsule vs conventional therapy

夏文芳等^[15]的研究比较了强骨胶囊+钙尔奇 D 与钙尔奇 D 治疗 12 个月后 L₂-L₄ 骨密度的变化率, 强骨胶囊+钙尔奇 D 组增加 (3.62 ± 0.87)%, 钙尔奇 D 组增加 (-0.34 ± 0.16)%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。因缺少原始数据, 故未进行 Meta 分析。

2.4.2.2 髌骨: 赵光等^[10]的研究采用自身对照比较了治疗 6 个月后强骨胶囊组、利维爱组髌骨的骨密度变化。强骨胶囊组治疗后, 髌骨的骨密度升高, 与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 利维爱组治疗后, 髌骨的骨密度升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对原始数据进行 Meta 分析, 比较两组在提高髌骨骨密度方面的差异, 结果为: MD = -0.05, 95% CI (-0.09 ~ 0.00), $P = 0.05$, 两组差异无统计学意义, 强骨胶囊在增加髌骨骨密度方面, 疗效可能与利维爱无差异。

2.4.2.3 股骨: 共有 5 项研究^[9,14,17]比较了治疗 6 个月后股骨的骨密度。其中 3 项研究^[9,14,17]干预措施类型一致, 均为强骨胶囊 vs 常规治疗, 故进行 Meta 分析。异质性分析结果为: $P = 0.51$, $I^2 = 0\%$, 各研究间存在较低异质性。Meta 分析结果是: MD = 0.02, 95% CI (-0.00 ~ 0.03), $P = 0.09$ 。两组比较差异无统计学意义。其中 2 项研究^[14,17]干预措施类型一致, 均为强骨胶囊 vs 强骨胶囊+常规治疗, 故进行 Meta 分析。异质性分析结果为: $P = 0.32$, $I^2 =$

0%, 各研究间存在较低异质性。Meta 分析结果是: MD = 0.04, 95% CI (0.02 ~ 0.06), $P = 0.0002$ 。两组比较差异有统计学意义。提示临床, 强骨胶囊+常规治疗, 在增加股骨骨密度方面, 疗效优于常规治疗。详见图 5。夏文芳等^[15]的研究比较了治疗 12 个月后股骨颈、Ward 和股骨大转子的骨密度变化率。强骨胶囊+钙尔奇 D 组与钙尔奇 D 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。因缺少原始数据, 故未进行 Meta 分析。

2.4.3 血液生化指标

2.4.3.1 血钙、血磷、血碱性磷酸酶: 共有 2 项研究^[9,15]比较了治疗前后血钙、血磷、血碱性磷酸酶的变化情况, 由于 2 个研究的干预措施类型不同, 故无法进行合并分析。王健等^[9]的研究表明: 强骨胶囊组与活性维生素 D3 组治疗前后的血钙、血磷、血碱性磷酸酶差异均无统计学意义。对原始数据进行 Meta 分析, 结果分别为: MD = 0.01, 95% CI (-0.06 ~ 0.08), $P = 0.77$; MD = 0.02, 95% CI (-0.05 ~ 0.09), $P = 0.58$; MD = 4.28, 95% CI (-6.98 ~ 15.54), $P = 0.46$, 说明两组改善血钙、磷、碱性磷酸酶方面差异无统计学意义。夏文芳等^[15]的研究比较了强骨胶囊+钙尔奇 D、钙尔奇 D 治疗 12 个月后血钙、血磷的变化, 两组差异无统计学意义, 说明强骨胶囊+钙尔奇 D 与钙尔奇 D 在改善血钙、血磷方面的疗效无

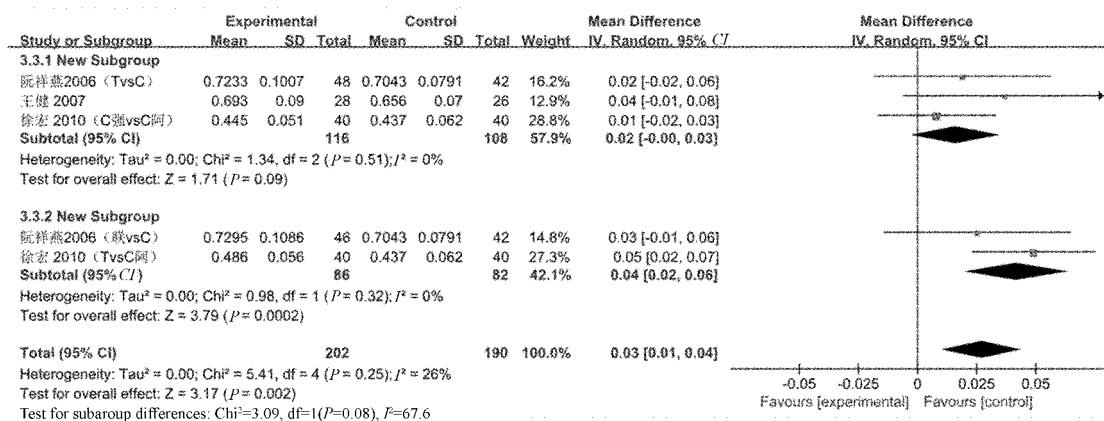


图5 强骨胶囊 vs 常规治疗与强骨胶囊+常规治疗 vs 常规治疗改善股骨骨密度的 Meta 分析

Fig.5 Meta analysis of improving bone mineral density of femur treated with Qianggu Capsule vs conventional therapy and Qianggu Capsule plus conventional therapy vs conventional therapy

差异。两组血碱性磷酸酶明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明在升高血碱性磷酸酶方面,强骨胶囊联合钙尔奇 D 的疗效优于单纯使用钙尔奇 D。因缺少原始数据,故未进行 Meta 分析。

2.4.3.2 骨钙素:夏文芳等^[15]的研究比较了强骨胶囊+钙尔奇 D、钙尔奇 D 治疗 12 个月后骨钙素的变化,强骨胶囊+钙尔奇 D 升高,钙尔奇 D 组降低,两组组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。因缺少原始数据,故未进行 Meta 分析。

2.5 不良反应

共有 4 篇文献^[9-10,14-15]记录了强骨胶囊的不良反应。其中包括便秘 6 例^[9-10,15],胃肠道不良反应 5 例^[14],恶心 6 例^[14],口干 2 例^[9,14]。3 篇文献^[9,14-15]指出不良反应经对症处理后缓解,不需停药。

2.6 发表偏倚

本系统评价纳入的分析共 5 项研究,无结局指标所纳入的文献 ≥ 10 篇,故未做发表偏倚漏斗图。

3 讨论

3.1 证据总结

本研究从强骨胶囊治疗 PMOP 的有效率、增加不同部位的骨密度以及血液生化指标 3 个方面进行评价。Meta 分析结果表明:在有效率和提高股骨骨密度方面,强骨胶囊联合常规治疗优于常规治疗。文献中,是否有效的界定是基于患者的症状,主要表现在骨痛、活动是否自如等主观感受。因此,强骨胶囊在改善患者自觉症状方面,可能有一定的辅助治疗作用。在增加腰椎和髌骨骨密度,改善血钙、血磷、血碱性磷酸酶、血骨钙素方面,与常规治疗比较,

差异无统计学意义。说明在改善客观指标方面,如骨密度、血液生化相关指标,可能无明显优势。

安全性方面,7 个研究^[9,14-15,17-18]报告了强骨胶囊的不良反应,包括便秘、口干、恶心、胃肠道反应,均指出不良反应经对症处理后缓解,不需停药,表明强骨胶囊安全性较好。

3.2 研究局限

本研究纳入的研究质量偏低,结局指标方面,目前的国内外主要关注的是骨折发生率、生活质量^[16],而纳入的文献均未涉及骨折发生率这个指标。建议未来的骨质疏松症相关的 RCT 研究开展长期随访,观察受试者的骨折发生率。另外,建议完善检测骨转换标志物的种类,如最新指南^[5]推荐的血清 I 型前胶原 N 端前肽、I 型前胶原 C 端前肽、骨钙素、I 型胶原羧基端肽区等。研究设计方面,仅有 1 个研究提供了明确的随机分配方法,没有研究提到分配隐藏和盲法的实施。大多数 RCT 未报告脱落、剔除病例情况,研究开始前未进行临床试验注册等。在后续研究中,建议严格按照 CONSORT (2010 版)清单的标准进行设计与实施。

【参考文献】

- [1] 刘忠厚. 骨质疏松学[M]. 科学出版社, 1998.
- [2] Burekhardt P, Christiansen C, Fleisch H, et al. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis[J]. Am J Med, 1987, 295(6603):914-915.
- [3] 韩亚军, 帖小佳, 伊力哈木·托合提. 中国中老年人骨质疏松患病率的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(7):1129-1134.
- [4] Cauley J A. The determinants of fracture in men [J]. J Musculoskel Neur Interact, 2002, 2(3):220-221.

- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 20(5):413-443.
- [6] Feng J, Liu S, Ma S, et al. Protective effects of resveratrol on postmenopausal osteoporosis: regulation of SIRT1-NF- κ B signaling pathway. [J]. J Biochem Biophys, 2014, 46(12): 1024-1033.
- [7] Zhao J G, Zeng X T, Wang J, et al. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in Community-Dwelling older adults: a systematic review and Meta-analysis.[J]. JAMA, 2017, 318(24):2466.
- [8] Cosman F, De S B, Leboff M S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2015, 26(7):2045-2047.
- [9] 王健, 张维康, 王朝晖. 强骨胶囊治疗绝经后骨质疏松症 28 例[J]. 医药导报, 2007, 26(11):1325-1327.
- [10] 赵光, 徐则李, 邵琼星, 等. 利维爱及中药补肾法防治绝经后妇女骨质疏松症的临床对比研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(3):337-339.
- [11] 张智海, 刘忠厚, 李娜. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010.
- [12] 程里礼, 雷鹏, 陶同, 等. 基于统计学角度:解读固定效应模型和随机效应模型[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(3):261-264.
- [13] 章轶立, 贾敏, 谢雁鸣, 等. 参附注射液治疗慢性心律失常的有效性和安全性研究:随机对照试验的系统评价和 Meta 分析[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(7):595-604.
- [14] 徐宏, 任德华, 梁柱, 等. 强骨胶囊合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(4):503-504.
- [15] 夏文芳, 陈璐璐. 强骨胶囊与利塞膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的对比研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(4): 393-396.
- [16] Liu Y, Liu JP, Xia Y. Chinese herbal medicines for treating osteoporosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 3: CD005467.
- [17] 阮祥燕, 齐久梅, 刘玉兰, 等. 中药对绝经妇女股骨颈骨密度及股骨颈抗骨折能力的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(2):181-184.
- [18] 张春琪, 刘鹏鹤. 骨碎补总黄酮治疗绝经后女性骨质疏松症 68 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(28):103-104.

(收稿日期: 2018-06-11;修回日期: 2018-12-26)

(上接第 464 页)

- [9] Miller PD, Weiss TW, Mchorney CA, et al. Physician attitudes and practices toward the use of bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis: Results from the national osteoporosis risk assessment (NORA) 2006 physician resurvey[J]. International Symposium on Osteoporosis, 2007: S216-S216.
- [10] Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1068(1): 367-401.
- [11] Becker C. Pathophysiology and clinical manifestations of osteoporosis[J]. Clinical Cornerstone, 2009, 9(2): 42-50.
- [12] Bawa S. The significance of soy protein and soy bioactive compounds in the prophylaxis and treatment of osteoporosis[J]. Journal of Osteoporosis, 2010, 2010: 891058.
- [13] Trivedi R, Kumar A, V, Kumar S, et al. Effects of Egb 761 on bone mineral density, bone microstructure, and osteoblast function: Possible roles of quercetin and kaempferol [J]. Molecular & Cellular Endocrinology, 2009, 302(1): 86-91.
- [14] Lucinda LM, de Oliveira TT, Salvador PA, et al. Radiographic evidence of mandibular osteoporosis improvement in Wistar rats treated with Ginkgo biloba[J]. Phytotherapy Research, 2010, 24(2): 264-267.
- [15] Friedman AW. Important determinants of bone strength: beyond bone mineral density[J]. J Clin Rheumatol, 2006, 12(2): 70-77.
- [16] Sliwiński L, Janiec W, Pytlik M, et al. Effect of administration of alendronate sodium and retinol on the mechanical properties of the femur in ovariectomized rats [J]. Polish Journal of Pharmacology, 2004, 56(6): 817.
- [17] Lmf L, Bjv A, Reboredo MM, et al. Evaluation of the anti-osteoporotic effect of Ginkgo biloba L. in Wistar rats with glucocorticoid-induced-osteoporosis by bone densitometry using dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) and mechanical testing[J]. Anais Da Academia Brasileira De Ciencias, 2017, 89(4):2833-2841
- [18] Watts NB, Cooper C, Lindsay R, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk [J]. Journal of Clinical Densitometry, 2005, 7(3): 255-261.

(收稿日期: 2018-04-25;修回日期: 2018-07-02)