

· 综述 ·

骨肽注射剂治疗原发性骨质疏松症的 Meta 分析

杨杰¹ 孙宇² 陈崇民^{2*}

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110000

2. 沈阳市骨科医院, 辽宁 沈阳 110000

中图分类号: R592; R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 05-0721-012

摘要: **目的** 系统评价使用骨肽注射液治疗原发性骨质疏松症的有效性。**方法** 依据 Meta 分析要求, 在 CBM、CNKI、PubMed、Springer、Embase databases、Cochrane Library、维普、万方、中国科技论文统计与分析网、专利数据库等网站上进行检索, 纳入以骨肽注射剂作为主要干预措施治疗原发性骨质疏松症临床试验的研究文献, 检索年限从建库至 2018 年 8 月, 检索资料由两名研究人员独立进行提取, 若有分歧, 则由第三方协助并解决; 采用 Review Manager 5.3、Stata/IC 15.0、R 语言对有效性、骨密度进行系统评价。**结果** 最终纳入 20 篇文献, 受试者共 2 230 人, 有 6 篇文献报道了不良反应; 有 16 篇文献报道了总有效率 $Chi^2 = 16.98, I^2 = 12\%, P = 0.32 > 0.1; OR = 6.17, 95\% CI (4.74, 8.04), P < 0.01$, 差异有统计学意义。经漏斗图分析、Egger、Begg's 检验表明不存在明显发表偏倚; 有 10 篇文献报道了用药后骨密度的变化情况, 发现治疗后的腰椎骨密度异质性较大, 采用亚组分析、Galbraith 异质性检验分析以及 Meta 回归分析来寻找异质性来源; 有 6 篇文献报道了治疗后髋部骨密度分析情况, $SMD = 0.18, 95\% CI (0.02, 0.34), Z = 2.20, P = 0.03 < 0.05$, 其差异具有统计学意义。**结论** 骨肽注射剂对治疗原发性骨质疏松症着实有效, 安全性较高。

关键词: 骨肽注射剂; 骨肽注射液; 注射用骨肽; 原发性骨质疏松症; 随机对照试验; Meta 分析

A meta-analysis of ossotide injection treatment for primary osteoporosis

YANG Jie¹, SUN Yu², CHEN Chongmin^{2*}

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110000

2. Shenyang Hospital of Orthopedics, Shenyang 110000, China

* Corresponding author: CHEN Congmin, Email: chongminchen@hotmail.com

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy of ossotide injection in the treatment of primary osteoporosis. **Methods** According to meta-analysis requirements, data in CBM, CNKI, PubMed, Springer, Embase databases, Cochrane Library, Chinese technical paper statistics and analysis, and patent databases were searched. The clinical studies on the treatment of primary osteoporosis with ossotide injection as the main intervention measure were enrolled from database founded to August 2018. All the information was extracted independently by two researchers and assisted and resolved by a third party if there gets some disagreement. The effectiveness and bone mineral density (BMD) were evaluated systematically by using the software named Review Manager 5.3, Stata/IC 15.0 and R language. **Results** Twenty literatures were finally included, and a total of 2,230 subjects are enrolled. Adverse reactions were reported in 6 studies. The total effective rate was reported in 16 literatures, $Chi^2 = 16.98, I^2 = 12\%, P = 0.32 > 0.1, OR = 6.17, 95\% CI (4.74, 8.04), P < 0.01$, and the difference was statistically significant. Funnel plot, Egger, and Begg's test showed no obvious publication bias. The changes of BMD after taking the medication were reported in 10 literatures, showing that the heterogeneity of BMD of lumbar vertebrae after treatment is greater. Subgroup analysis, Galbraith heterogeneity test analysis, and Meta regression analysis were used to find the sources of heterogeneity. There were 6 literatures that reported the BMD analysis of the hip, $SMD = 0.18, 95\% CI (0.02, 0.34), Z = 2.20, P = 0.03 < 0.05$, and the difference was statistically significant. **Conclusion** Ossotide injection is effective and safe in the treatment of primary osteoporosis. **Key words:** ossotide injection; primary osteoporosis; randomized controlled trial; meta-analysis

* 通信作者: 陈崇民, Email: chongminchen@hotmail.com

原发性骨质疏松症(primary osteoporosis, POP)是一种以骨质量降低、骨的微结构被破坏,使骨脆性增加、易发生骨折为主要特征的全身性骨疾病^[1]。

在临床主要以慢性腰背部疼痛、骨折、畸形为表现形式^[2]。流行病学调查^[3]显示在我国中老年人中的发病率逐渐增高,治疗率低,一旦骨折,不易愈合,后果严重。在病因学的研究中显示,骨质疏松可能与雌激素^[4]、雄激素^[5]、甲状旁腺素^[6]等多种激素及遗传、细胞因子、营养、物理因素、生活习惯息息相关^[7-11],而普遍又对骨质疏松缺乏全面的认识^[12],以至于不能及早的接受诊断与治疗。日前临床上对于骨质疏松的患者,药物治疗比其他的治理方式更具有优势。骨肽注射剂(注射用骨肽,粉针剂;骨肽注射液,水针剂)是临床上治疗骨质疏松的常用复方制剂之一,其含有多种肽类的骨代谢因子,具有治疗骨质疏松症、促进骨折愈合、抗炎、镇痛作用^[13-15],近年来也被多用于治疗骨性关节炎^[16]。本文采用 Meta 分析,对骨肽注射液治疗骨质疏松的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)的有效性、不同部位骨密度值的变化进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以“骨肽注射剂”“骨肽”“骨肽与骨质疏松”为中文检索词,以“Primary Osteoporosis”“Ossotide Injection for osteoporosis”“Ossotide for Injection”为英文检索词,构建检索式,系统地对 CBM、CNKI、PubMed、Springer、Embase databases、Cochrane Library、中国科技论文统计与分析网、会议论文、专利、维普、万方等中英文数据库进行主题、题名、关键词检索,并使用百度学术搜索引擎检索相关资料。检索任务由两名研究人员独立进行,保证检索结果的全面性,防止漏检。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型:以“骨肽注射剂”作为治疗原发性骨质疏松的主要干预措施,或仅以“骨肽注射剂”作为对照组的干预措施,并有完整的相关数据记录,所有纳入的病例均符合随机或半随机对照试验,可无盲法干预,文献纳入选择截止到2018年8月。

1.2.2 研究对象:所有纳入研究的患者均符合《中国人原发性骨质疏松症诊断标准》^[17]中骨质疏松的诊断标准,纳入研究的患者均具有腰背部疼痛、全身疼痛、关节酸胀疼痛为主的临床表现,并经过骨科、康复等相关科室通过测量骨密度、骨矿物质含量测定、X线扫描等检查确诊为原发性骨质疏松的患者。

1.2.3 干预措施:观察组(试验组、骨肽组)和对照组在基线一直的条件下,观察组或单独使用“骨肽

注射剂”或在对照组干预(口服葡萄糖酸钙、钙尔奇D片、降钙素针、碳酸钙片、阿法骨化醇片、骨仙灵片、阿仑膦酸钠、维生素D、理疗等)的基础上使用“骨肽注射剂”,观察并比较在治疗期后两组患者的各项指标变化,以及患者临床症状表现。

1.2.4 纳入标准:①所有纳入的文献均符合临床 RCT 试验,可不使用盲法,文种限中英文;②纳入研究的患者均符合原发性骨质疏松的诊断标准;③文献总结并评价了骨肽注射剂与老年人骨质疏松之间的关联;④纳入文献的患者平均年龄在60岁以上;⑤文献中具有足够的数据来支持评价;⑥纳入研究的患者均以全身疼痛、腰背疼痛、关节疼痛为主要表现。

1.2.5 排除标准:①非临床 RCT 试验、基础性研究,非中文、英文文献;②不符合原发性骨质疏松的诊断标准;③具有由骨质疏松导致骨折或因骨折后导致骨质疏松的文献;④具有严重的脏腑功能疾病;⑤长期服用其他有关药物治疗;⑥干预措施非骨肽注射剂;⑦临床综述、临床报道;⑧不以骨肽注射剂为主要干预措施。

1.2.6 剔除标准:对于已纳入的文献,仔细研读复筛,若符合下列任意一条,则予以剔除:①纳入文献符合排除标准中的任意一条;②已纳入的文献数据报道不全;③文献内容重复;④合并其他疾病(如风湿、骨折等)。

1.2.7 结局指标:主要比较观察组和对照组的总有效率(总有效率=显效率+有效率)以及比较治疗前后不同部位的骨密度值(bone mineral density, BMD)来评价药物的相关疗效。可参照《原发性骨质疏松症临床诊疗指南》^[18]、王玮琦等^[19]治疗骨质疏松的疗效标准。

1.3 数据提取与质量评价

所有文献均由两名研究者依据纳入标准和排除标准进行纳入和排除。通过阅读下载文献的题名、摘要进行初步筛查,排除与骨肽注射剂治疗原发性骨质疏松症无关的文献,以第一作者、发表年份、研究设计、对照方法、治疗部位、男女比例、样本例数、观察指标、结局指标、不良反应等作为提取内容,信息不全的文献可以联系作者获取数据。数据提取后交叉核对内容,用 Office 系列中的 Excel 制作保存,若有分歧,寻求老师或相关专家作为第三方协助。对于入选文献的质量评价选用 NOS (Newcastle-Ottawa Scale) 评分法^[20-21],该评分包括了3个方面8个项目:研究人群的选择(4项)、组间可比性的选

择(1项)、暴露因素的测量(3项),除组间可比性为2颗星以外,其余每项均为1颗星,7颗以上为高质量,4~6颗为中等质量,0~3颗为低质量。

1.4 统计学方法

采用 Revman 5.3、Stata/IC 15.0、R 语言进行 Meta 分析。首先进行 Q 检验($\alpha=0.1$),计算统计量 P 和 I^2 。当 $P>0.1$ 说明无异质性,可选用固定效应模型; $P<0.1$ 说明存在明显异质性,用 I^2 来评价其异质性大小,分析异质性产生的原因,进行描述性分析。另可采用下列方法来解决异质性:①严格按照 P-I-C-O 进行纳入研究;②对于分类变量可进行亚组分析,对于连续变量进行 Meta 回归分析;③使用敏感性分析、Begg's 秩相关或 Egger 线性相关寻找异质性来源的文献^[22];④计算合并统计量(不推

荐);⑤选用随机效应模型。计数资料使用优势比(OR)、风险比(RR)以及 95%置信区间(95% CI)作分析;计量资料使用加权均数差(WMD)、标准化均差(SMD)、95%置信区间(95% CI)作分析。使用漏斗图进行发表偏倚分析^[23]。

2 结果

2.1 文献检索结果

参照检索策略在各个数据库检索文献,通过阅读初步筛查出中文文献 696 篇,英文文献 3 篇;再通过纳入和排除标准初步纳入 39 篇中文文献,英文 0 篇;再次精读文献最终纳入文献 20 篇^[24-43],文献来源及研究地点均为中国。文献纳入流程(见图 1)。

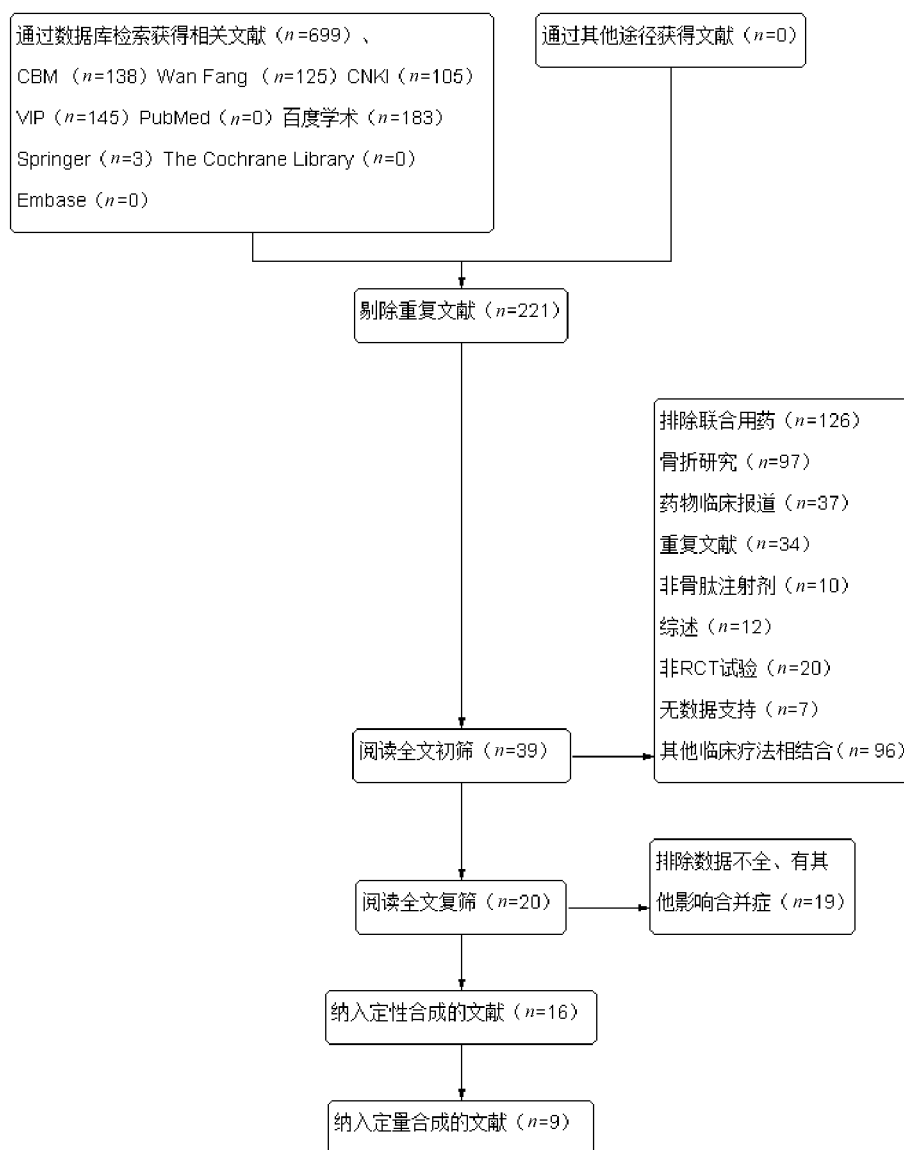


图 1 纳入文献流程图

Fig.1 The flow chart of the incorporate documents

2.2 纳入文献的基本特征

最终纳入的20篇文献中,受试者共2 230例,观察组1 127例,对照组1 103例,文献具有一致性。其中核心期刊5篇^[25, 27, 36-37, 40],6篇^[27-30, 39, 43]提到随机方法,1篇^[42]使用单盲的方法,1篇^[39]硕士学

位论文,16篇^[24-26, 28-29, 31, 33-38, 40-43]文献总结了总有效率,10篇^[24, 27-28, 30, 32, 34, 36, 38-40]测定了腰椎骨密度,6篇^[28, 30, 32, 34, 36, 38]测定了髌关节骨密度,6篇^[25, 27-28, 35, 38, 40]提到药物不良反应,1篇^[35]测定的BMD值缺失,其余未有不完整数据报告(见图2)。

纳入文献年份	基线情况	文献类型	研究类型	病例数(人)		年龄(岁)		男/女	干预措施		治疗期(天)	结局指标	随访期限(月)	不良反应
				观察组	对照组	观察组(M±SD)	对照组(M±SD)		观察组	对照组				
祝雁冰2013	基本一致	临床研究	前瞻性	27	25	69.8±5.9		14/36	骨肽注射液	钙尔奇D 1# p.o. bid	30-45天	①	未提及	未提及
许群2003	基本一致	基础研究	前瞻性	30	28	60.4±11.2		无差异	骨肽注射液	骨肽10mL 静脉滴注	60天	②③	未提及	皮疹2例
陈颖芳2013	基本一致	临床研究	前瞻性	25	25	63.2±3.5		22/28	对照+骨肽注射液	钙尔奇D 1# p.o. bid	30天	①	未提及	未提及
田杰2012	基本一致	临床研究	前瞻性	30	30	65.5		24/36	对照+骨肽注射液	葡萄糖酸钙 500mg p.o. tid	30天	②③	未提及	未提及
钱学渊2011	基本一致	临床研究	前瞻性	54	56	70		56/64	骨肽注射液	阿法骨化醇 0.5ug p.o. qd+理疗+口服乐力钙 1# p.o. bid	30天	①	未提及	未提及
刘悦2004	基本一致	临床研究	前瞻性	40	40	63		21/59	骨肽注射液	葡萄糖酸钙 500mg p.o. tid	40天	①②③	24	未提及
康清东2012	基本一致	临床研究	前瞻性	42	43	65±6.3	60±5.7	38/47	骨肽注射液+硫酸钙D3	鲑降钙素 100IU/次 qd 硫酸钙D3 0.6g p.o. qd	15天	①	未提及	未提及
赵阳2009	基本一致	临床研究	前瞻性	35	33	50-70	51-71	45/23	对照+骨肽注射液	钙尔奇D 600mg p.o. qd	40天	①②③④	5	发热1例
张辉2014	基本一致	临床研究	前瞻性	48	48	74±6.3		50/36	对照+骨肽注射液	钙尔奇D 2# p.o. bid	20天	①	5	未提及
贾文2015	基本一致	临床研究	前瞻性	20	20	61.6±4.1		17/23	骨肽+NS穴位注射	钙尔奇D 1# p.o. qd	180天	②	未提及	未提及
张衡才2017	基本一致	临床研究	前瞻性	30	30	65.93±3.26		19/41	骨肽+NS穴位注射	氯化钠穴位注射	45天	②③	未提及	未提及
成志伟2011	基本一致	临床研究	前瞻性	56	56	62.34±13.34		46/66	对照+骨肽注射液	钙尔奇D 600mg p.o. qd+肌注维生素D 5ug 1次/周+口服非甾体抗炎药	45天	①②③	未提及	未提及
高平2017	基本一致	临床研究	前瞻性	91	91	65.12±3.06	65.2±3.2	97/85	对照+骨肽注射液	理疗+钙尔奇 1# p.o. bid	40天	①②③	未提及	无
黄洁玲2009	基本一致	临床研究	前瞻性	50	56	62		47/69	对照+骨肽注射液	钙尔奇/葡萄糖酸钙+维生素D3 常规口服	28天	①	24	未提及
刘川南2012	基本一致	论著	前瞻性	55	64	66±5.7		73/56	骨肽注射液	依降钙素肌注2次/周, 20U/次	15天	①	未提及	未提及
廖海波2017	基本一致	临床研究	前瞻性	250	250	62.47±14.02		310/190	对照+骨肽注射液	阿仑膦酸钠 10mg p.o. qd	42天	①④	未提及	便秘2例 头痛4例 恶心8例 皮疹3例
孙燕2018	基本一致	论著	前瞻性	50	60	76.42±5.55	77.15±5.25	无差异	对照+骨肽注射液	骨化三醇 50-100ug p.o. bid	180天	①②③④	未提及	肝功能异常 2例 发热3例 皮疹3例
底众2014	基本一致	临床研究	前瞻性	56	60	68.7		56/70	骨肽注射液	雷骨肽+鱼肝油 常规口服	20天	①	3	未提及
彭志军2014	基本一致	临床研究	前瞻性	40	40	65.2±2.5		48/32	对照+骨肽注射液	钙尔奇#2 次/日, 1#/次	30天	①	未提及	未提及
杨大德2013	基本一致	临床研究	前瞻性	48	48	67.8		58/38	对照+骨肽注射液	葡萄糖酸钙#500mg p.o. tid	30天	①②③④	未提及	注射部位疼痛1例

① 总有效率 ② 腰椎骨密度 ③ 髌骨骨密度 ④ 药物不良反应

图2 纳入文献特征图

Fig.2 Characteristic chart of incorporated documents

2.3 方法学质量评价

使用Cochrane系统评价偏倚风险评价工具^[44],从以下7个方面对纳入文献进行质量评价:①随机序列产生是否充分;②是否隐藏分配;③是否采用盲法干预;④是否采用盲法评估;⑤是否有选择性报告;⑥是否有发表偏倚;⑦是否有其他偏倚(见图3)。另采取NOS评分对文献质量进行评价(见图4)。

2.4 结局指标分析

2.4.1 总有效率的分析结果:纳入文献中有16篇文献进行了总有效率统计(见图5)。图中分析显示 $Chi^2=16.98, I^2=12\%, P=0.32>0.1$,提示所纳入文献具有同质性,采取固定效应模型进行分析,并进行效应量合并, $OR=6.17, 95\% CI [4.74, 8.04], P<0.00001$,结果显示其差异有统计学意义。合并效应

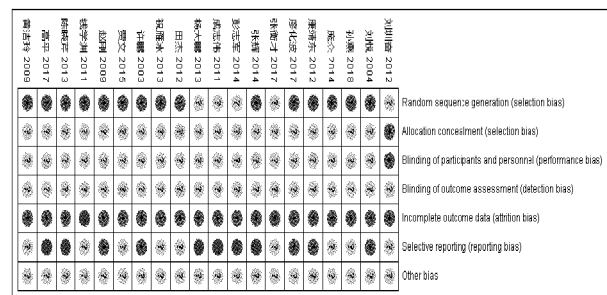
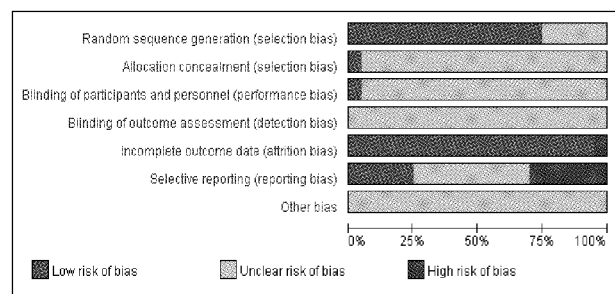


图3 风险评估图

Fig.3 Risk assessment chart

Study	Selection				Comparability	Exposure			Score
	Adequate definition of cases	Representativeness of cases	Selection of controls	Definition of controls	Control for important factor ^a	Ascertainment of exposure	Same method of ascertainment for cases and controls	Non-response rate	
祝雁冰2013	☆	☆		☆	☆ ☆	☆	☆		7
许鹏2003	☆	☆		☆	☆ ☆	☆	☆		7
陈晓芹2013	☆	☆	☆	☆		☆	☆		6
田杰2012	☆	☆	☆	☆		☆	☆		6
钱学渊2011	☆	☆		☆		☆	☆		5
刘悦2004	☆	☆	☆	☆		☆	☆	☆	7
唐靖东2012	☆	☆		☆	☆ ☆	☆	☆		7
赵刚2009	☆	☆		☆	☆ ☆	☆	☆	☆	8
张辉2014	☆	☆	☆	☆		☆	☆	☆	7
贾文2015	☆	☆	☆	☆	☆ ☆	☆	☆		8
张衡才2017	☆	☆	☆	☆	☆ ☆	☆	☆		8
成志伟2011	☆	☆	☆	☆		☆	☆		6
高平2017	☆	☆	☆	☆		☆	☆		6
黄洁玲2009	☆	☆		☆		☆	☆	☆	6
刘刚2012	☆	☆	☆	☆	☆ ☆	☆	☆		8
廖化波2017	☆	☆	☆	☆	☆ ☆	☆	☆		8
孙燕2018	☆	☆	☆	☆	☆ ☆	☆	☆		8
席众2014	☆	☆		☆		☆	☆	☆	6
彭志军2014	☆	☆	☆	☆		☆	☆		6
杨大鹏2013	☆	☆	☆	☆		☆	☆		6

a. A maximum of 2 stars can be allotted in this category, one for main intervene, the other for other controlled factors

图 4 NOS 评分图

Fig.4 NOS score map

值后,观察组总有效率为 90.36%,明显大于对照组的 64.42%。以 Stata 15.0 软件做总有效率累积变量分析可以看出,以年代作为累积变量,结果显示,对于骨肽注射剂治疗原发性骨质疏松的数据分布总体趋于对称,但 Meta 结果并不稳定。在 2014 年的 2 项病例研究中,其结果相对较为稳定,总体上表明使用骨肽治疗原发性骨质疏松症需要进一步做临床研究(见图 6)。

2.4.2 腰椎骨密度的分析结果:纳入的文献中有 10 篇文献进行了腰椎骨密度的测定(见图 7),对其进行定量分析图中分析显示, $Chi^2 = 5.65, I^2 = 0\%$, $P = 0.77 > 0.1$,说明所纳入的文献具有同质性,考虑到各文献中采取的测量腰椎骨密度的设备及测量误

差,故结果采用合并效应量 SMD(标准化均数差)表示, $SMD = 0.04, 95\% CI [-0.09, 0.18], Z = 0.63, P = 0.53 > 0.05$ 。结果显示,10 篇文献中所纳入的观察组($n = 440$)和对照组($n = 436$),两组患者在治疗前腰椎骨密度上统计学无差异,具有可比性。治疗后腰椎骨密度的测定(见图 8),图中分析显示, $Chi^2 = 38.15, I^2 = 76\%, P = 0.003$,纳入的文献具有较大的异质性,针对此异质性对纳入的文献进行亚组分析。

2.4.2.1 亚组分析及敏感性分析:通过“剪补方法”对所纳入文献进行亚组分析(图 9);对所纳入的文献进行随机效应模型敏感性分析(图 10);进行 Galbraith 异质性检验分析(图 11),结果显示,有两篇文献^[24, 39]与其余文献存在异质性,精读出现异质

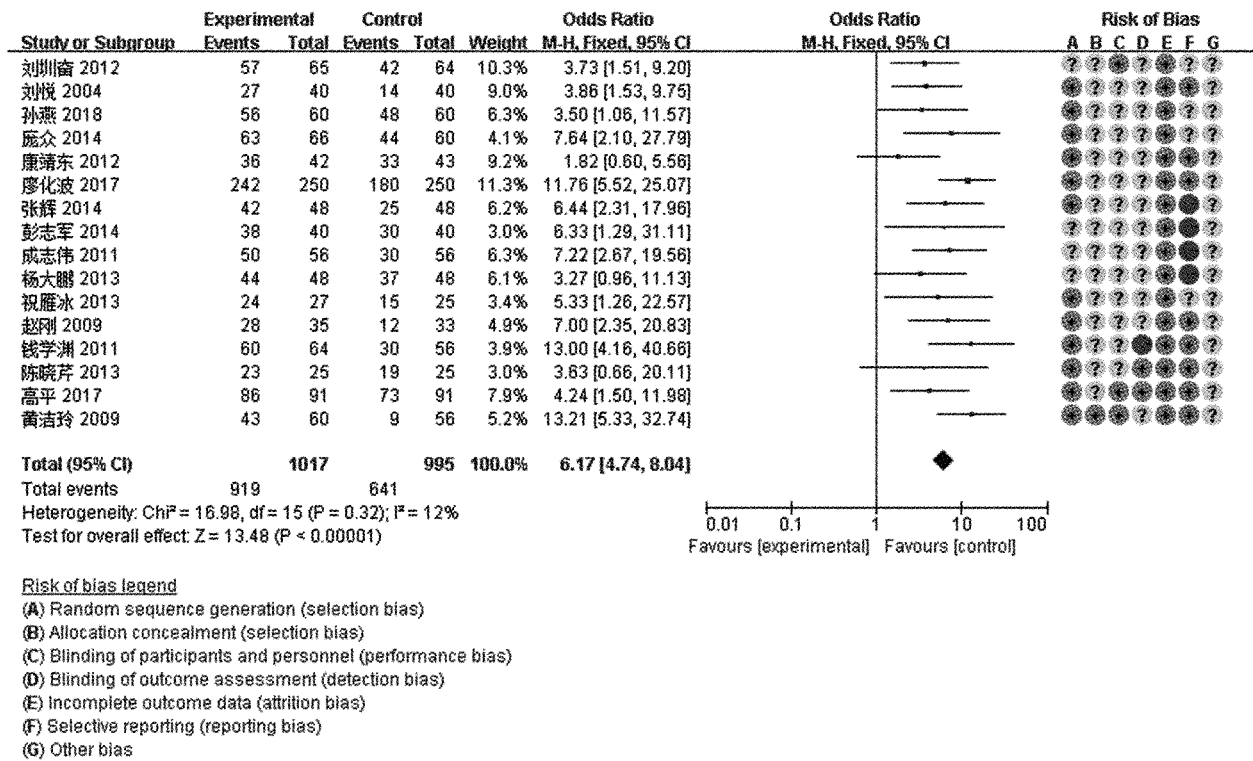


图5 森林图-总有效率

Fig.5 Forest map-total efficiency

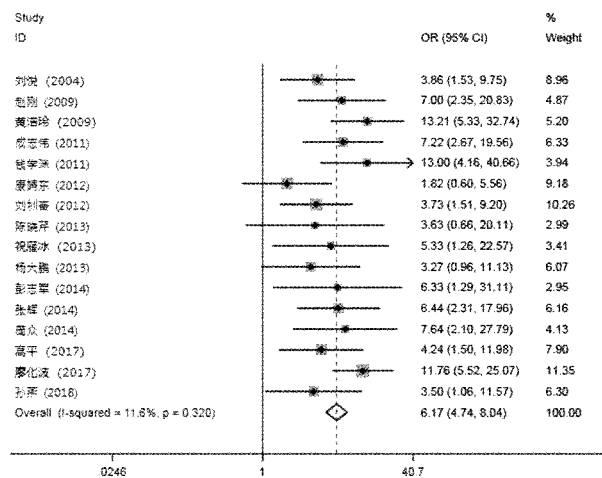


图6 总有效率累积变量分析

Fig.6 Cumulative variable analysis of total efficiency

性的全文,并未寻及可进行亚组分类的变量,故继续对所纳入的文献进行 Meta 回归分析寻找异质性来源。

2.4.2.2 Meta 回归分析:考虑到可能影响结果的因素有治疗期(A)、平均年龄(B)、每篇文献的样本总量(C)及不同厂家和骨肽粉针剂与水针剂的换算单位可能不同,故不作为纳入协变量(A、B、C)进行

Meta 回归分析,分析结果(见图 12~14)。对 Meta 回归结果进行 Permute (蒙特卡罗法)运算校正 (Permutations = 5000), 综上所述显示, $ES_a, t = 1.99, P > |t| = 0.093 < 0.1$ (调整 $\alpha = 0.1$); 运算校正后 $P = 0.076 < 0.1$, 说明协变量 a 对回归方程的拟合影响最大, 协变量 a 可能是产生异质性的主要因素, 也就是说治疗期是影响治疗后腰椎骨密度的主要原因, 但对比其他纳入文献而言, 治疗期并不能作为分组因素, 需要样本量更大、治疗天数多样化的 RCT 临床试验才能确定。另外, 根据亚组分析结果(图 9)虽然所纳入的文献异质性较高, 但是根据“剪补”分组的方法, 分出亚组 1 和亚组 2, 亚组 1 中 $\chi^2 = 7.82, df = 7$ ($P = 0.35 > 0.1$) $I^2 = 10\%, P = 0.001 < 0.05$; 亚组 2 中 $\chi^2 = 2.18, df = 1$ ($P = 0.14 > 0.1$) $I^2 = 54\%, P < 0.00001$, 仍可说明治疗后 2 个亚组的观察组和对照组之间相比, 其差异具有统计学意义。合并效应值后利用变异系数 CV% (变异度越小说明结果越趋于稳定) 来比较治疗后观察组和对照组的差异程度, 亚组 1 结果显示观察组 $CV\% = 14.78\% < 对照组 CV\% = 15.47\%$; 亚组 2 结果显示观察组 $CV\% = 8.84\% < 对照组 CV\% = 9.62\%$, 说明观察组的效果稳定性要优于对照组。

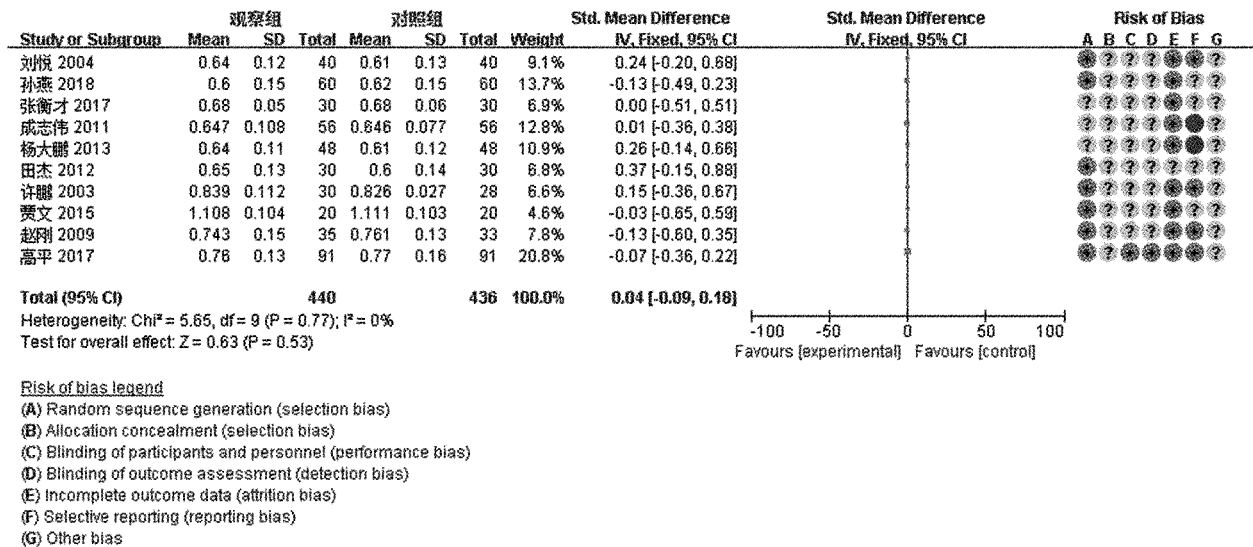


图7 森林图(治疗前腰椎骨密度)

Fig.7 Forest map (bone mineral density of the lumbar spine before the treatment)

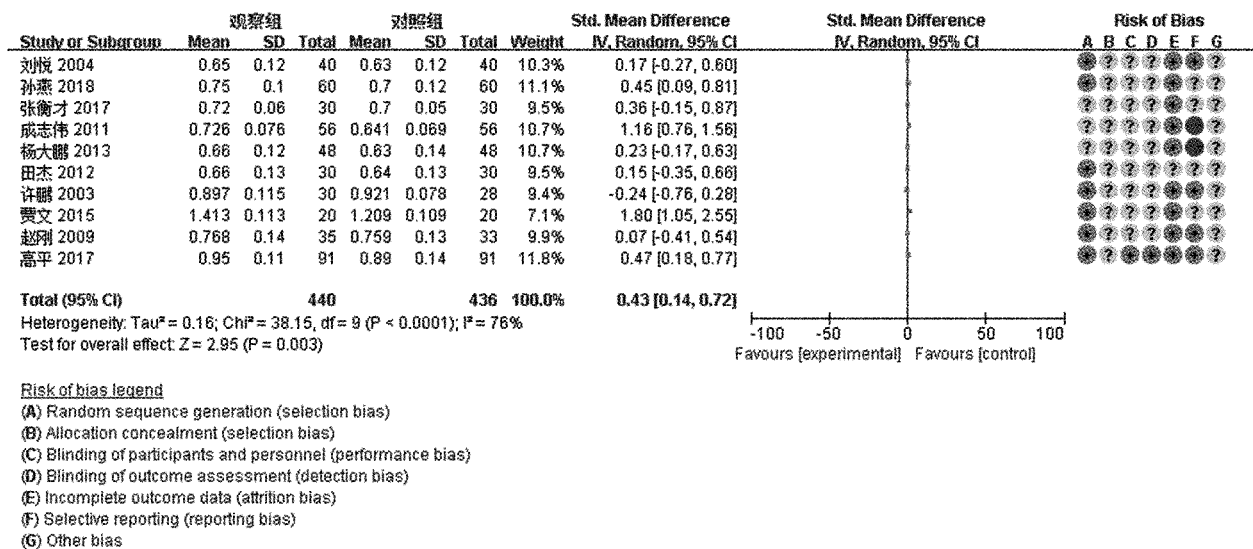


图8 森林图(治疗后腰椎骨密度)

Fig.8 Forest map (bone mineral density of the lumbar spine after the treatment)

2.4.3 髌部骨密度的分析结果:纳入的文献中有6篇进行了髌部骨密度测定(见图15),进行定量分析后,图中显示, $\chi^2 = 1.30$, $I^2 = 0\%$, $P = 0.94 > 0.1$,表明具有同质性,仍采用合并效应量 $SMD = -0.01$, $95\% CI [-0.17, 0.15]$, $Z = 0.15$, $P = 0.88 > 0.05$,说明6篇文献中的观察组($n = 299$)与对照组($n = 299$),两组患者在治疗前髌部骨密度上具有可比性,统计学显示无差异。治疗后髌部骨密度情况(见图16), $\chi^2 = 4.31$, $I^2 = 0\%$, $P = 0.51 > 0.1$,具有同质性;合并效应量 $SMD = 0.18$, $95\% CI [0.02, 0.34]$, $Z = 2.20$, $P = 0.03 < 0.05$,说明两组患者在治

疗后髌部骨密度上有统计学意义。合并效应值后显示观察组 $CV\% = 19.36\% < \text{对照组 } CV\% = 20.7\%$,说明观察组的效果稳定性要优于对照组。

2.4.4 不良反应分析结果:在纳入的20篇文献中,共有6篇文献报道了不良反应,由于部分文献对照组不良反应例数报道不详,故未做Meta分析。许鹏等^[27]报道在观察组30例患者中有2例患者出现一过性皮疹,对症处理后缓解;赵刚等^[40]报道在观察组35例患者中有1例出现低度过热现象,经减慢输液速度,静脉滴注地塞米松5mg后,症状缓解;杨大鹏^[38]报道在观察组48例患者中有1例出现注射部

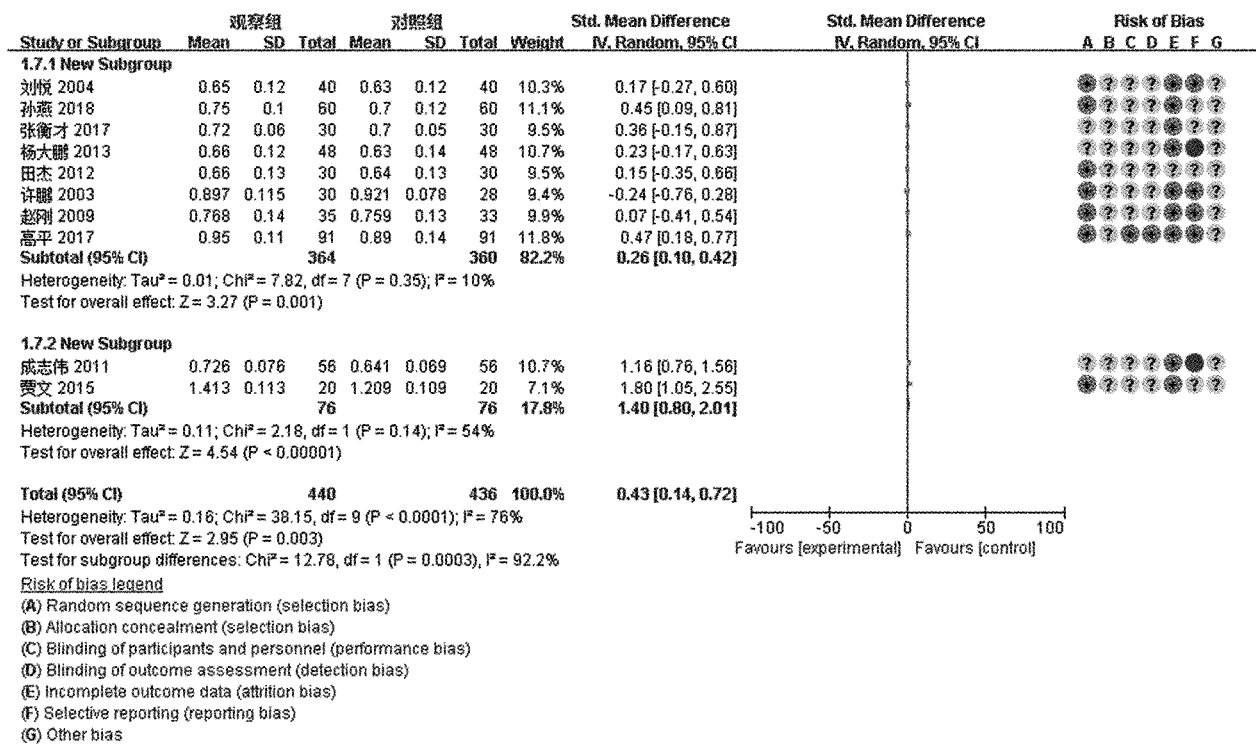


图 9 亚组分析图

Fig.9 Subgroup analysis chart

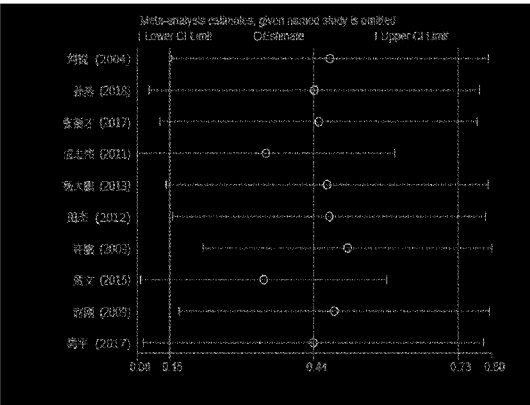


图 10 敏感性分析图

Fig.10 Sensitivity analysis chart

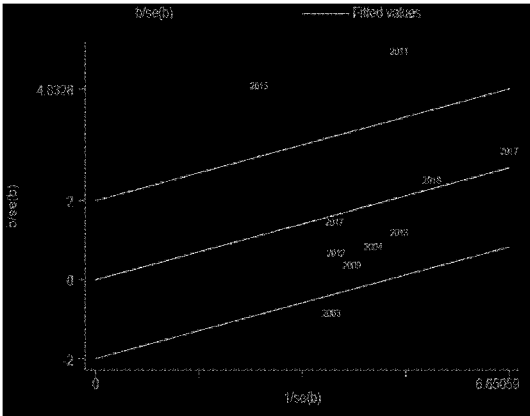


图 11 Galbraith 异质性检验分析

Fig.11 Galbraith heterogeneity analysis

位疼痛,未提及如何处理;孙燕等^[28]报道在观察组 60 例患者中出现 2 例肝功能异常、3 例发热、3 例皮疹,未提及如何处理;廖化波等^[25]在观察组 250 例患者中出现 2 例便秘、4 例头昏、8 例恶心、3 例皮疹,观察组 (6.8 %) 不良反应率低于对照组 (40 %),但未提及不良反应如何处理;1 篇^[34]文献未收集到不良反应反馈,其余文献均未提及不良反应。综上所述,骨肽注射剂的临床安全性较高,适用于治疗原发性骨质疏松。

2.5 发表偏倚

分析观察组和对照组总有效率在治疗原发性骨质疏松的发表偏倚上,纳入文献的分布基本对称 (见图 17~ 20)。其 Begg's 检验中 $Pr>|Z| = 0.418$ 提示不存在明显的偏倚情况;Egger 检验中 $slope(斜率)P>|t| = 0.002$, $bias(偏倚)P>|t| = 0.208>0.1$ 说明纳入的文献不存在明显的发表偏倚。

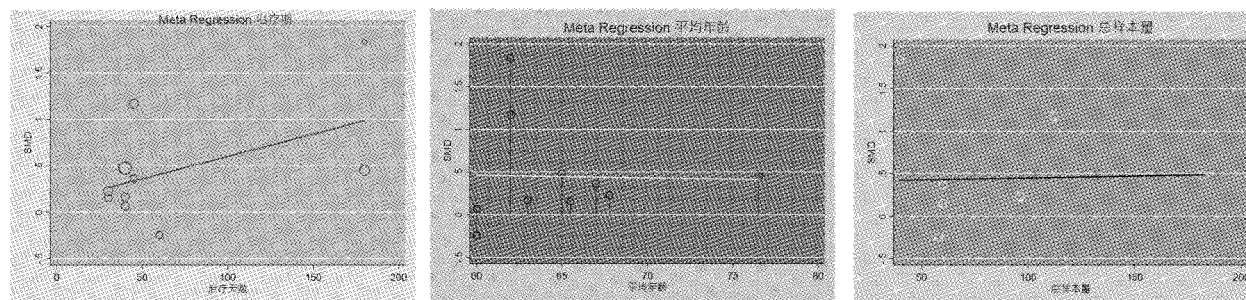


图 12 Meta 回归分析图

Fig.12 Meta regression analysis chart

_ES	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
a	.0073901	.0037083	1.99	0.093	-.0016836	.0164639
b	-.0540913	.045103	-1.20	0.276	-.1644543	.0562717
c	.0033296	.0046081	0.72	0.497	-.0079459	.0146051
_cons	3.164733	2.663365	1.19	0.280	-3.352286	9.681753

图 13 Meta 回归结果

Fig.13 Meta regression results

Number of obs =		10
Permutations =		5000
_ES	P	
	Unadjusted	Adjusted
a	0.076	0.190
b	0.289	0.512
c	0.455	0.807

largest Monte Carlo SE(P) = 0.0071

图 14 Permute 运算校正

Fig.14 Operational correction of permute

3 讨论

本次 Meta 分析主要针对骨肽注射剂治疗原发性骨质疏松症的总有效率、腰椎骨密度、髌部骨密度进行系统评价,分析患者的治疗周期,可以发现所纳入的文献中患者的治疗周期各不相同(15~180 d)。基于原文献的数据并分析,可以看出在 15~30 d 应用骨肽注射剂可以有效改善患者因骨质疏松而引起的不适症状,使患者 VAS 痛觉评分减低、NRS 数字分级评分减低、骨痛评分减低等;另一方面,鉴于骨密度是一个长期的缓慢变化过程^[45],可能是因为患者对骨肽注射剂的敏感性不同,或者由于对照或其他基础药物作用,亦或是伦理学因素使观察组和对照组不能单纯使用治疗剂和安慰剂,导致最后文献报道其治疗期 30~180 d 不等,故根据纳入文献的报

道以及本次 Meta 分析结果,可初步认为在使用骨肽注射剂治疗原发性骨质疏松症时,患者骨密度可能在(69±18.69)d 时出现骨密度的改变;所纳入的文献中还有一些其他的指标,如不同部位骨矿物质浓度、骨代谢指标 BAP、血清学的各种促进或抑制骨质活动的因子、尿 DPD 的测定以及用药后不良反应报道、治疗期结束后的随访期限等,对于上述指标各文献报道指标参差不齐,不能纳入作 Meta 分析来辅助评价骨肽注射剂的治疗效果。

原发性骨质疏松症作为临床常见的全身骨代谢障碍疾病之一^[46],其发病隐匿,往往在其引起全身疼痛、骨折等并发症时才会被发现。据不完全统计,我国骨质疏松患者的患病率在 6.6%~19.3%,平均 13%^[47],发病率逐年增高,越来越受到更多人的重视。治疗原发性骨质疏松症的方法也是多种多样,大体上可分为针灸治疗^[48]、中药治疗^[49]、物理治疗^[50]、西药治疗^[51]、中西医结合治疗^[52]等。骨肽注射液是一种复方制剂,含有钙、磷、无机盐、氨基酸等多种微量物质^[53],可以使成骨细胞增殖,调节骨代谢,并促进新骨生成,也可以使 TGF-β1 表达含量增高诱导骨髓间充质干细胞多向分化^[54-55]。作为注射剂可不经肝脏及消化系统直接进入身体组织血管,不受到消化液的影响,有效减轻口服药物带来的胃肠道刺激症状,但也有应激性大、导致电解质紊乱等局限性。近年来,使用骨肽注射剂治疗原发性骨质疏松的临床研究报道逐渐增加,但其研究样本量均不大,组间差异也较大,仍缺乏高质量、全面指标测定、大样本、多中心的临床 RCT 试验的数据支持,使研究结论更加全面可靠。

4 总结与展望

本研究纳入的 20 篇文献中,缺少外文文献,可能造成选择偏倚。纳入的研究中均采用随机对照的

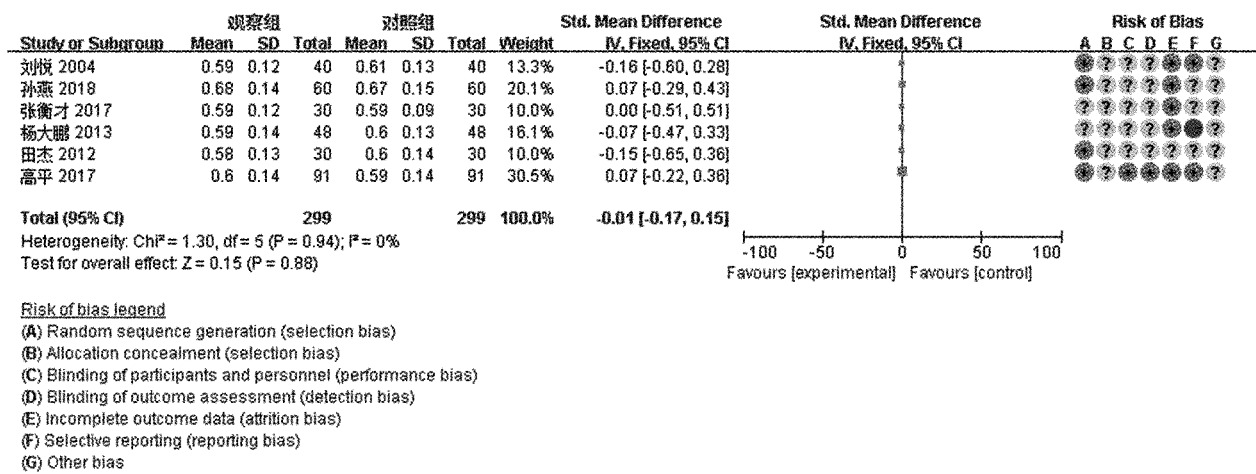


图 15 森林图 (治疗前髌部骨密度)

Fig.15 Forest map (bone mineral density of the hip before the treatment)

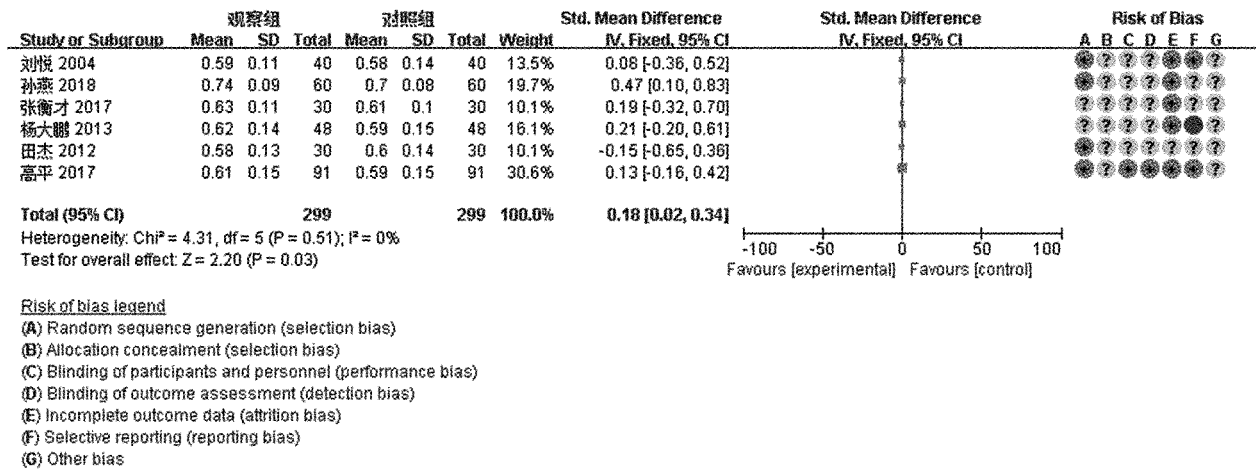


图 16 森林图 (治疗后髌部骨密度)

Fig.16 Forest map (bone mineral density of the hip after the treatment)

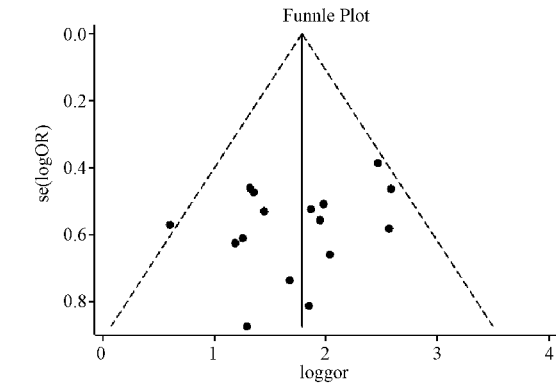


图 17 观察组与对照组总有效率漏斗图
Fig. 17 Funnel chart of total effective rate in observation group and treatment group

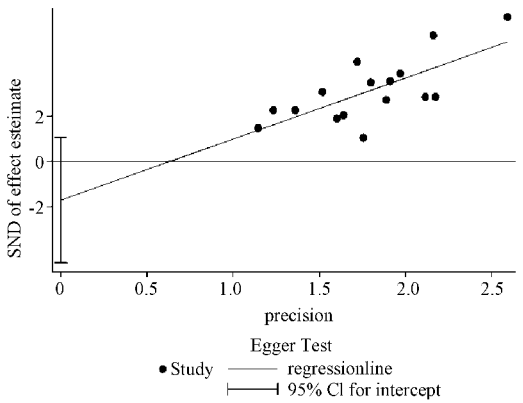


图 18 观察组与对照组总有效率 Egger 检验
Fig. 18 Egger test of total effective rate in observation group and treatment group

```

Egger's test for small-study effects:
Regress standard normal deviate of intervention
effect estimate against its standard error

Number of studies = 16                                Root MSE = 
> 1.036

> -----
> Std_Eff |      Conf.   Std. Err.   t   F>|t|   [95% Conf. Int
> -----|-----
> slope | 2.700208   .7089042   3.81   0.002   1.179759   4.
> 220656
> bias | -1.704162   1.291815   -1.32   0.208   -4.47483   1.
> 066506
> -----

```

图 19 观察组与对照组总有效率 Egger 检验

Fig. 19 Egger test of total effective rate in observation group and treatment group

```

Begg's test for small-study effects:
Rank correlation between standardized intervention effect and its standa
> rd error

adj. Kendall's Score (F-Q) = -18
Std. Dev. of Score = 22.21
Number of Studies = 16
z = -0.81
Pr > |z| = 0.418
z = 0.77 (continuity corrected)
Pr > |z| = 0.444 (continuity corrected)

```

图 20 观察组与对照组总有效率 Begg's 检验

Fig. 20 Begg's test of total effective rate in observation group and treatment group

方法,1篇采用盲法,5篇提到随访,每篇文献纳入的样本量较少,测量次数较少,导致纳入文献的总体质量不高。从本次的 Meta 分析结果来看,骨肽注射液可以作为用于临床治疗原发性骨质疏松症的首选药物,但在临床随机分组、盲法实施、病例样本数、各部位骨密度的含量、其他骨代谢指标、随访情况以及不良反应发生情况方面的报道需进一步加强,尽可能做到全面报道,为临床用药和循证医学提供可靠的依据。

【参 考 文 献】

- [1] 赵辉, 畅新燕. 补肾活血汤联合钙尔奇治疗绝经后原发性骨质疏松症临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2018, 13(6): 89-90.
- [2] 刘冬冬. 内分泌失调性骨质疏松症的临床治疗效果观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(8): 36-37.
- [3] 薛鹏, 李玉坤. 2017年版《原发性骨质疏松症诊疗指南》解读[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(1): 1-6.
- [4] Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology [J]. Physiol Rev, 2017, 97(1): 135-187.
- [5] Imai Y. Epigenetic Regulation by Androgen Receptor and Possible Function in Bone Metabolism[J]. Clin Calcium, 2016, 26(7): 1017-1022.
- [6] 张凯凯, 刘晋闽. 甲状腺功能减退致骨质疏松症的机制及治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(6): 837-840.
- [7] Qin S, Zhang Q, Zhang L. Effect of OPG gene mutation on protein expression and biological activity in osteoporosis[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1475-1480.
- [8] Yao Z, Lei W, Duan R, et al. RANKL cytokine enhances TNF-induced osteoclastogenesis independently of TNF receptor associated factor (TRAF) 6 by degrading TRAF3 in osteoclast precursors[J]. J Biol Chem, 2017, 292(24): 10169-10179.
- [9] Elson DH, Hammoud MS. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018 (175): 195-199.
- [10] Yoshiya S. The effects of exercise and sports activities on bone and joint morbidities[J]. Clin Calcium, 2017, 27(1): 39-43.
- [11] Jang HD, Hong JY, Han K, et al. Relationship between bone mineral density and alcohol intake: A nationwide health survey analysis of postmenopausal women [J]. PLoS One, 2017, 12(6): e180132.
- [12] 崔曼曼, 卢晓翠, 王怡静, 等. 广州市某高校大学生骨质疏松知识认知调查[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(5): 651-655.
- [13] 蔡沁, 丁志军, 章歆, 等. 经皮椎体成形术治疗老年骨质疏松椎体压缩性骨折的疗效观察[J]. 慢性病杂志, 2018 (8): 1-2.
- [14] 夏凯, 牛素玲, 王楠. 骨肽注射液在下肢骨折患者术后应用对骨折愈合的影响及其机制[J]. 创伤外科杂志, 2018, 20(7): 540-543.
- [15] 姜溪, 陈芙蓉, 任雷鸣, 等. 注射用复方骨肽的药效学及其作用机制研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 961-966.
- [16] 区志坚, 刘学东, 黄思聪, 等. 中医三联序贯疗法与注射用骨肽治疗膝骨性关节炎的临床对照研究[J]. 海南医学, 2018, 29(9): 1214-1217.
- [17] 中国人原发性骨质疏松症诊断标准[J]. 浙江中西医结合杂志, 2007(4): 220-227.
- [18] 徐苓. 2011版《原发性骨质疏松症临床诊疗指南》解读[C]. 中华医学会第六次全国骨质疏松和骨矿盐疾病学术会议暨中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会成立十周年, 苏州, 2011.
- [19] 王玮琪, 茹选良, 刘春, 等. 阿托伐他汀联合阿仑膦酸钠治疗老年性骨质疏松的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2016(4): 312-314.
- [20] Lo CK, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments [J]. BMC Med Res Methodol, 2014(14): 45.
- [21] Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, et al. Quality assessment of observational studies in a drug-safety systematic review, comparison of two tools: the Newcastle-Ottawa Scale and the RTI item bank[J]. Clin Epidemiol, 2014(6): 359-368.
- [22] 郑辉烈, 俞慧强, 刘勇, 等. Meta 分析发表偏倚的联合诊断研究[J]. 现代预防医学, 2016, 43(7): 1153-1155.
- [23] 郑亮, 兰琴, 周晓慧, 等. STATA 软件 network 模块在两分类

- 数据网络 meta 分析中的应用[J]. 同济大学学报(医学版), 2018,39(3):119-122.
- [24] 成志伟, 哈丽恰·霍加西. 骨肽注射液治疗骨质疏松症的效果评价[J]. 新疆医学, 2011,41(6):76-77.
- [25] 廖化波, 张俊娟. 阿仑膦酸钠联合骨肽治疗骨质疏松症患者的临床效果[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017,23(6):784-786.
- [26] 祝雁冰. 复方骨肽注射液治疗胸腰椎骨质疏松性骨折临床分析[J]. 实用药物与临床, 2013,16(5):454-455.
- [27] 许鹏, 姚建锋, 王效东, 等. 谷糠太林对骨质疏松症患者骨密度和血清酶学的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2003(12):49-50.
- [28] 孙燕, 张建萍. 骨化三醇联合骨肽注射液对老年男性骨质疏松症患者骨密度血清 IGF-I 及 BAP 表达的影响[J]. 临床心身疾病杂志, 2018(4):9-11, 19.
- [29] 庞众, 刘宁, 于尚伟. 骨肽在骨质疏松所致腰痛中的临床应用分析[J]. 中国伤残医学, 2014(16):74.
- [30] 张衡才. 骨肽注射液穴位注射治疗老年骨质疏松症 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2017,33(3):84-86.
- [31] 陈晓芹. 骨肽注射液治疗骨质疏松症 50 例临床分析[J]. 中外医学研究, 2013,11(26):52-53.
- [32] 田杰. 骨肽注射液治疗骨质疏松症 60 例临床分析[J]. 当代医学, 2012,18(11):151.
- [33] 彭志军. 骨肽注射液治疗骨质疏松症临床效果[J]. 医学信息, 2014(32):315-316.
- [34] 高平. 骨肽注射液治疗老年骨质疏松症疗效分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2017,1(9):30-31.
- [35] 钱学渊. 骨肽注射液治疗原发性骨质疏松症 64 例疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2011,30(10):89-90.
- [36] 刘悦, 吴刚, 李磊. 骨肽注射液治疗中老年骨质疏松症疗效观察[J]. 海南医学院学报, 2004(6):404-405.
- [37] 康靖东, 陈娟, 徐伟军, 等. 鲑降钙素与注射用骨肽联合超声药物透入治疗老年骨质疏松腰背痛的临床比较[J]. 颈腰痛杂志, 2012,33(6):450-453.
- [38] 杨大鹏. 老年骨质疏松应用骨肽注射液治疗的临床分析[J]. 中国保健营养, 2013(11):6773.
- [39] 贾文. 穴位注射骨肽注射液治疗原发性骨质疏松症的临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2015.
- [40] 赵刚, 张士坤. 应用复方骨肽注射液治疗原发性骨质疏松症的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2009,29(6):478-479.
- [41] 张辉. 用骨肽注射液治疗原发性骨质疏松症的疗效研究[J]. 当代医药论丛, 2014,12(16):221-222.
- [42] 刘圳奋, 陈军. 注射用骨肽与依降钙素在老年性骨质疏松伴全身疼痛患者中的应用比较[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012,14(4):110-111.
- [43] 黄洁玲, 洪曼杰. 注射用骨肽在骨质疏松症的防治作用[J]. 国际医药卫生导报, 2009(17):57-59.
- [44] Chaimani A, Caldwell DM, Li T, et al. Additional considerations are required when preparing a protocol for a systematic review with multiple interventions[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2017(83):65-74.
- [45] 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]. 中国实用内科杂志, 2018,38(2):127-150.
- [46] 屈永周, 何绍炳, 赵刚. 原发性骨质疏松症的病因学研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018,18(35):36-37.
- [47] 白璧辉, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 我国近 5 年来骨质疏松症流行病学研究现状[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018,24(2):253-258.
- [48] 曾淋. 足三里雷火灸联合耳穴贴压治疗原发性骨质疏松症的疗效观察[J]. 当代护士, 2018,25(6):111-112.
- [49] 赵志强, 阎晓霞. 中药补肾法改善原发性骨质疏松症临床症状的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018,24(3):371-375.
- [50] 冯建兵. 原发性骨质疏松症 30 例患者诊疗体会[J]. 航空航天医学杂志, 2018,29(5):579-580.
- [51] 李琴. 阿仑膦酸钠、唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症临床比较[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018,18(44):99-101.
- [52] 冯小兵, 彭阳, 吴天昊, 等. 藤黄健骨胶囊联合唑来膦酸治疗老年原发性骨质疏松的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018,33(7):1788-1792.
- [53] 马洁, 宋燕青. 骨肽注射液的临床应用及其药理作用[J]. 中国生化药物杂志, 2016,36(2):16-18.
- [54] 王维刚, 王志刚, 李大鹏. 骨肽对成骨细胞成骨功能表达的影响[J]. 中国实验诊断学, 2012,16(5):764-765.
- [55] 王维刚, 王志刚, 李大鹏. 骨肽对骨髓间充质干细胞 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中国实验诊断学, 2012,16(4):607-608.

(收稿日期: 2018-08-10;修回日期: 2018-09-03)