

· 临床研究 ·

强骨胶囊联合降钙素治疗骨质疏松的系统评价

陈伦¹ 祁佳¹ 陶贤^{2*}

1. 上海交通大学医学院附属新华医院药剂科, 上海 200092

2. 苏州市中西医结合医院, 苏州市木渎人民医院骨科, 江苏 苏州 215101

中图分类号: R969.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 11-1613-06

摘要: **目的** 评价强骨胶囊联合降钙素治疗骨质疏松的临床疗效。**方法** 检索主要数据库从建库至 2017 年 4 月 1 日强骨胶囊联合降钙素治疗骨质疏松随机对照试验研究, 筛选合格研究。应用 Cochrane 评价员手册进行偏倚风险评价, Jadad 评分法进行质量评价。应用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 符合纳入标准的文献共 5 篇。Meta 分析结果显示, 强骨胶囊联合降钙素试验组与对照组相比, 临床疗效总有效率比值比 (odds ratio, OR) 为 2.70, 95% 可信区间 (confidence interval, CI) (1.13, 6.44) 差异有统计学意义 ($P=0.02$); 骨密度均数差 (mean difference, MD) 为 0.11, 95% CI (0.08, 0.13) 差异有统计学意义 ($P<0.0001$); 血磷指标 MD 为 0.05, 95% CI (0.01, 0.09) 差异有统计学意义 ($P=0.03$); 碱性磷酸酶 MD 为 -7.40, 95% CI (-11.15, -3.65) 差异有统计学意义 ($P=0.0001$); 均无重大不良反应发生。**结论** 强骨胶囊联合降钙素治疗骨质疏松临床疗效显著, 能有效增加骨密度, 升高血磷指标, 降低碱性磷酸酶指标, 应用安全。但需要更多高质量、多中心严格设计的随机对照试验进一步验证。

关键词: 强骨胶囊; 降钙素; 骨质疏松; 系统评价; Meta 分析

Qianggu capsules combined with calcitonin in the treatment of osteoporosis: a systematic review

CHEN Lun¹, QI Jia¹, TAO Xian^{2*}

1. Department of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200092

2. Department of Orthopedics, Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine; Suzhou Mudu People's Hospital, Suzhou 215101, China

* Corresponding author: TAO Xian, Email: txmdrmyy@163.com

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Qianggu capsules combined with calcitonin in the treatment of osteoporosis. **Methods** Main databases from the inception of each database up to 1 April 2017 were electronically searched. Randomized clinical trials (RCTs) of Qianggu capsules combined with calcitonin for osteoporosis treatment were included. The Cochrane risk of bias tool was used to assess the risk of bias. We assessed the quality of included studies using the Jadad rating scale. The Cochrane Collaboration's RevMan5.3 software was used for meta-analysis. **Results** Fives studies met the inclusion criteria were included. The meta-analysis result showed that comparing Qianggu capsules combined with calcitonin experimental group with the control group, the total efficiency rate odds ratio (OR) was 2.70, 95% confidence interval (CI) [1.13, 6.44], the difference was statistically significant ($P=0.02$); bone mineral density mean difference (MD) was 0.11, 95% CI [0.08, 0.13], the difference was statistically significant ($P<0.0001$); blood phosphorus MD was 0.05, 95% CI [0.01, 0.09], the difference was statistically significant ($P=0.03$). Alkaline phosphatase MD was -7.40, 95% CI [-11.15, -3.65], the difference was statistically significant ($P=0.0001$). All studies included did not report any adverse reactions. **Conclusion** Qianggu capsules combined with calcitonin in the treatment of osteoporosis showed significant clinical curative effect; could increase bone mineral density and blood phosphorus, reduce alkaline phosphatase and have good safety. However, the number and the study sample size were small and the method ological quality was low. To further evaluate the effect and safety of Qianggu capsules combined with calcitonin for treating osteoporosis, more rationally designed RCTs with large samples need to be carried out.

基金项目: 国家自然科学基金 (81302768)

* 通信作者: 陶贤, Email: txmdrmyy@163.com

Key words: Qianggu capsules; calcitonin; osteoporosis; systematic review; meta-analysis

骨质疏松 (osteoporosis, OP) 是指骨骼单位内骨量减少、骨组织结构异常、骨脆性增加的一种疾病^[1]。以骨密度降低,骨皮质变薄,骨小梁变小,髓腔增宽为主要特征,最终可发展为骨质疏松。随着人口老龄化,骨质疏松的发病率不断升高^[2]。降钙素治疗骨质疏松引起的腰背、髋部疼痛等,取得了一定的效果^[3]。中医药治疗骨质疏松亦取得了明显的效果^[4]。临床诸多报道中药联合降钙素治疗骨质疏松疗效显著^[5-6]。已有临床研究常规治疗基础上强骨胶囊联合降钙素治疗骨质疏松疗效明显^[6-7]。笔者收集了强骨胶囊联合降钙素治疗骨质疏松的随机对照试验,对其进行系统评价。

1 材料和方法

1.1 文献检索

检索从建库至 2017 年 4 月 1 日主要中英文数据库。包括 PUBMED、Cochrane 图书馆、中国知网数据库、重庆维普中文科技期刊数据库和万方数据库。英文检索“Qianggu capsules”“calcitonin”“osteoporosis”。中文检索“强骨胶囊”“降钙素”“骨质疏松或骨质疏松”。以中国知网数据库为例专业检索:SU=‘强骨胶囊’*‘降钙素’*‘骨质疏松’OR TI=‘强骨胶囊’*‘降钙素’*‘骨质疏松’OR KY=‘强骨胶囊’*‘降钙素’*‘骨质疏松’OR AB=‘强骨胶囊’*‘降钙素’*‘骨质疏松’OR SU=‘强骨胶囊’*‘降钙素’*‘骨质疏松’OR TI=‘强骨胶囊’*‘降钙素’*‘骨质疏松’OR KY=‘强骨胶囊’*‘降钙素’*‘骨质疏松’OR AB=‘强骨胶囊’*‘降钙素’*‘骨质疏松’。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:研究设计为随机对照研究;研究对象符合骨质疏松、骨质疏松的诊断;干预措施一组为常规治疗加强骨胶囊联合降钙素,另一组为常规治疗/常规治疗+其他药物/常规治疗+强骨胶囊/常规治疗+降钙素;有明确的结局指标。

排除标准:重复检出或发表的文献,取较早发表或信息最全的,其余予以排除;动物实验、临床研究、综述、会议记录等;资料缺失结局指标评估受影响者。

1.3 质量评价和资料提取

研究者对符合条件的纳入研究进行质量评价和资料提取,如有不同意见则讨论后决定。偏倚风险

采用 Cochrane 评价员手册评价,包括随机序列产生、分配隐藏、盲法、数据完整以及选择性报告等 5 项。评价研究方法学质量用 Jadad 质量记分法,小于 3 分为低质量,大于等于 3 分为高质量^[8-9]。

1.4 统计学处理

纳入研究的特征进行分析总结,使用 RevMan5.3 软件进行分析。如果能进行 Meta 分析,则进行 Meta 分析,若不能进行 Meta 分析,使用描述性定性分析^[10-11]。计数资料以 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 比值比 (odds ratio, OR) 表示,连续变量资料以 95% CI 均数差 (mean difference, MD) 表示。如果存在异质 ($P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$),采用随机效应模型,如果研究间无异质性 ($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检出文献 58 项,仔细阅读文题、摘要及全文,根据纳入标准及排除标准等进行筛选,排除 53 篇文献,最终 5 项随机对照试验纳入系统评价^[6-7,12-14]。共纳入患者 667 例。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究均为骨质疏松或骨质疏松,所有纳入研究均明确疗程。其中 1 项研究^[6]为原发性骨质疏松症,3 项研究^[7,12,14]为骨质疏松性压缩性骨折,1 项研究^[13]为骨折后骨质疏松。4 项研究^[6-7,12,14]治疗组为强骨胶囊联合降钙素,对照组为单用强骨胶囊或降钙素;1 项研究^[13]为益气温肾汤口服联合降钙素与强骨胶囊联合降钙素对照,纳入时以强骨胶囊联合降钙素组为试验组。各纳入研究主要结局指标均明确。基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的方法学质量

2 项研究^[12,14]按随机数字表分组,3 项研究^[6-7,13]未介绍随机方法。5 项研究均未分配隐藏,均未盲法,均无选择性报告结果,结果数据均完整。方法学质量评价 Jadad 评分,2 项研究^[12,14]2 分,3 项研究^[6-7,13]均为 1 分,均为低质量文献。偏倚风险及 Jadad 评分见表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床疗效总有效率:4 项研究收集病例试验组 222 例,对照组 353 例。 $\chi^2 = 17.06$, $P = 0.004$,

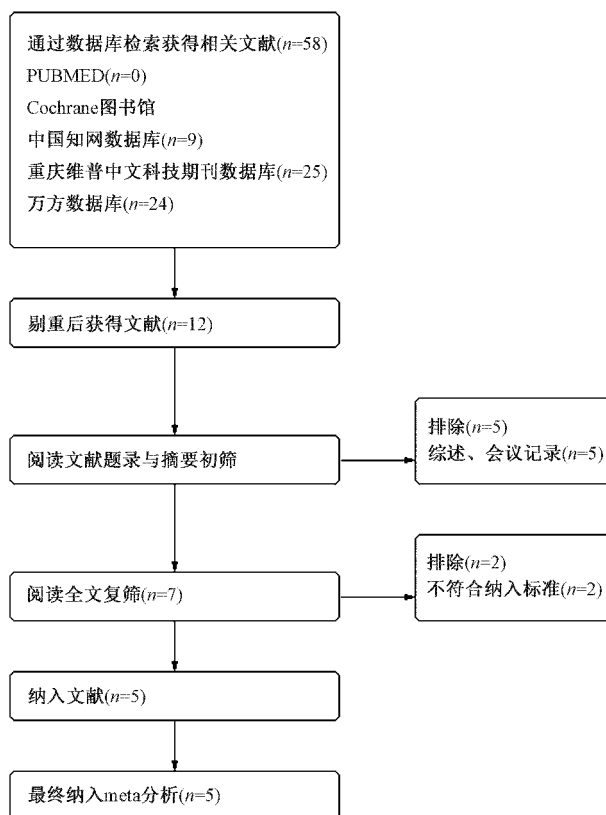


图1 文献筛选流程图

Fig.1 Flow chart of the research selection process

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic features of inclusion studies

纳入研究	发表时间	例数(试验组/对照组)	年龄/岁	诊断	试验组	对照组	主要结局指标	不良反应
刘玉林 ^[6]	2010	82(41/41)	(53~78, 67.4±5.5)	原发性骨质疏松症	强骨胶囊口服、鲑鱼降钙素肌注	强骨胶囊口服	总有效率;骨密度	未报道
徐卫国等 ^[7]	2010	150 A:50 B:50 C:50	A:(58~84, 65) B:(55~82, 66) C:(51~90, 68)	骨质疏松伴胸腰椎骨折	A:强骨胶囊口服、降钙素鼻喷剂 B:强骨胶囊口服、降钙素鼻喷剂	B:降钙素鼻喷剂 C:强骨胶囊口服	总有效率;骨密度;血钙、血磷、BGP、ALP	未报道
杨国志等 ^[12]	2014	257 A:88 B:84 C:85	A:(63.72±5.75) B:(63.14±5.78) C:(62.94±5.69)	胸腰椎骨质疏松性骨折	A:强骨胶囊口服、鲑鱼降钙素肌注	B:强骨胶囊口服 C:鲑鱼降钙素肌注	总有效率;骨密度;血钙、血磷、BGP、ALP、尿钙/尿肌酐、羟脯氨酸/尿肌酐;VAS评分	A:恶心、便秘 3例 B:恶心、便秘 3例 C:胸闷、气急 5例
范富有 ^[13]	2014	86(43/43)	(41~65, 52.8±8.1)/ (43~68, 53.8±8.9)	跟骨骨折、后骨萎缩	强骨胶囊口服、鲑鱼降钙素皮下注射	益气温肾汤口服、鲑鱼降钙素皮下注射	总有效率	未报道
黎立等 ^[14]	2016	92(46/46)	(63~74, 68.78±5.12)/ (61~75, 68.93±6.11)	骨质疏松性压缩骨折	强骨胶囊、鲑鱼降钙素肌肉注射	强骨胶囊口服	骨密度;BGP、PTH、BALP、CICP、CTX-I、D-Pyr; CV、MV、CV/MV	未报道

注: BGP: 骨钙素; ALP: 碱性磷酸酶; VAS 评分: 视觉模拟评分; PTH: 甲状旁腺激素; BALP: 骨碱性磷酸酶; CICP: I 型胶原羧基端前肽; CTX-I: I 型胶原羧基端交联肽; D-Pyr: 尿脱氧胶原吡啶交联; CV: 松质骨体积; MV: 髓腔体积。

表2 纳入研究的偏倚风险及Jadad评分

Table 2 Bias risk and Jadad score of included studies

纳入研究	发表时间	随机序列的产生	分配隐藏	参与者盲法	评估者盲法	结局数据完整性	选择报告	其他偏倚	Jadad评分
刘玉林 ^[6]	2010	U	U	H	U	L	U	L	1
徐卫国等 ^[7]	2010	U	U	H	U	L	U	L	1
杨国志等 ^[12]	2014	L	U	H	U	L	U	L	2
范富有 ^[13]	2014	U	U	H	U	L	U	L	1
黎立等 ^[14]	2016	L	U	H	U	L	U	L	2

注:L:低风险;H:高风险;U:不清楚。

$I^2 = 71\%$,提示研究具有异质性,采用随机效应模型;临床疗效总有效率有显著性差异,利于试验组(图2)。
 $OR = 2.70$ (95% CI 1.13~6.44, $Z = 2.24$, $P = 0.02$), 2)。

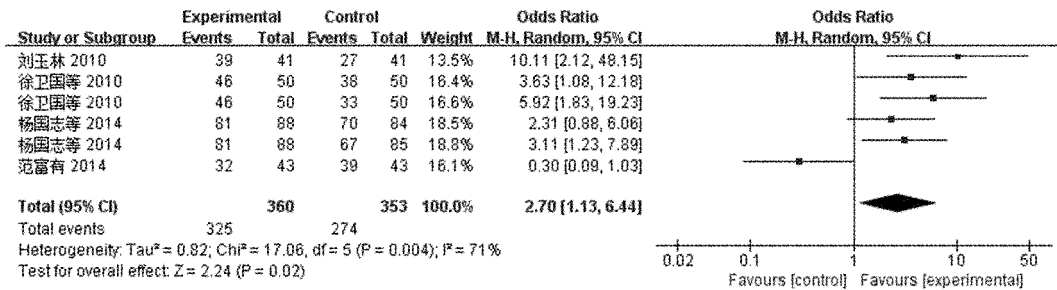


图2 试验组与对照组临床疗效总有效率对比

Fig.2 Comparison of total effective rate between experimental group and control group

2.4.2 骨密度:4项研究收集病例试验组225例,对照组356例。 $\chi^2 = 10.92$, $P = 0.05$, $I^2 = 54\%$,提示研究具有异质性,采用随机效应模型;MD = 0.11 (95% CI 0.08~0.13, $Z = 7.74$, $P < 0.00001$),骨密度有显著性差异,利于试验组(图3)。

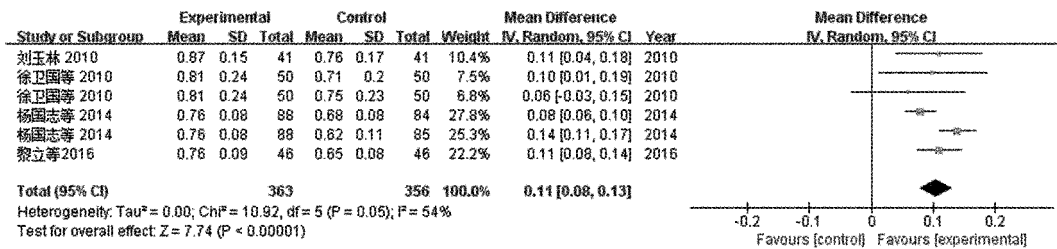


图3 试验组与对照组骨密度对比

Fig.3 Comparison of BMD between experimental group and control group

2.4.3 血钙:2项研究收集病例试验组138例,对照组269例。 $\chi^2 = 19.49$, $P = 0.0002$, $I^2 = 85\%$,提示研究具有异质性,采用随机效应模型;MD = -0.07 (95% CI -0.16~0.02, $Z = 1.44$, $P = 0.15$),血钙指标无显著性差异(图4)。

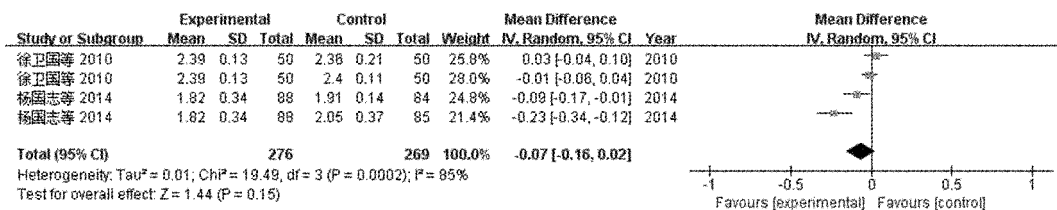


图4 试验组与对照组血钙对比

Fig.4 Comparison of blood calcium between experimental group and control group

2.4.4 血磷:2 项研究收集病例试验组 138 例, 对照组 269 例。 $\text{Chi}^2 = 3.77, P = 0.29, I^2 = 85\%$, 提示研究具有同质性, 采用固定效应模型; $\text{MD} = 0.05$ (95%

$\text{CI} 0.01 \sim 0.09, Z = 2.22, P = 0.03$), 血磷指标有显著性差异, 利于试验组 (图 5)。

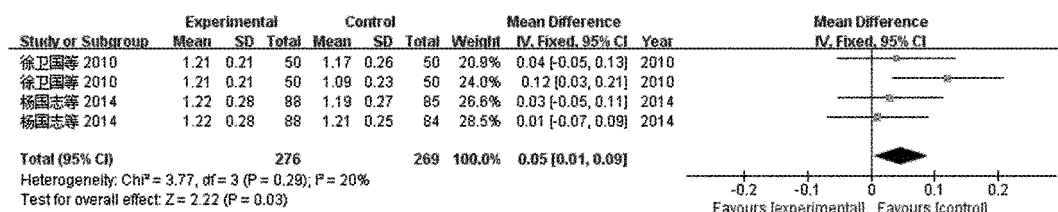


图 5 试验组与对照组血磷对比

Fig.5 Comparison of blood phosphorus between experimental group and control group

2.4.5 骨钙素:3 项研究收集病例试验组 184 例, 对照组 315 例。 $\text{Chi}^2 = 15.25, P = 0.004, I^2 = 74\%$, 提示研究具有异质性, 采用随机效应模型; $\text{MD} = 0.54$

(95% $\text{CI} -0.05 \sim 1.13, Z = 1.79, P = 0.07$), 骨钙素指标无显著性差异 (图 6)。

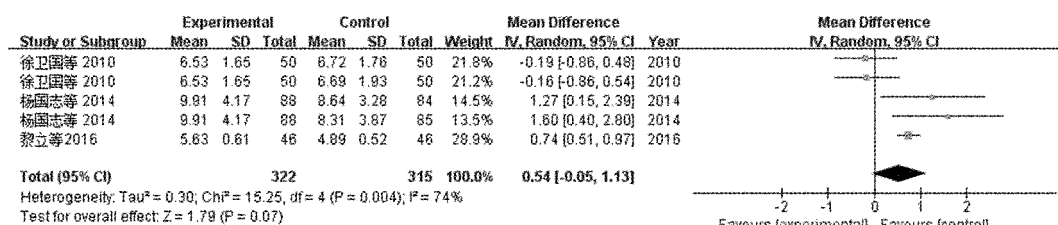


图 6 试验组与对照组骨钙素对比

Fig.6 Comparison of BGP between experimental group and control group

2.4.6 碱性磷酸酶:2 项研究收集病例试验组 138 例, 对照组 269 例。 $\text{Chi}^2 = 0.30, P = 0.96, I^2 = 0$ 。提示研究具有同质性, 采用固定效应模型; $\text{MD} = -7.40$

(95% $\text{CI} -11.15 \sim -3.65, Z = 3.87, P = 0.0001$), 碱性磷酸酶指标有显著性差异, 利于试验组 (图 7)。

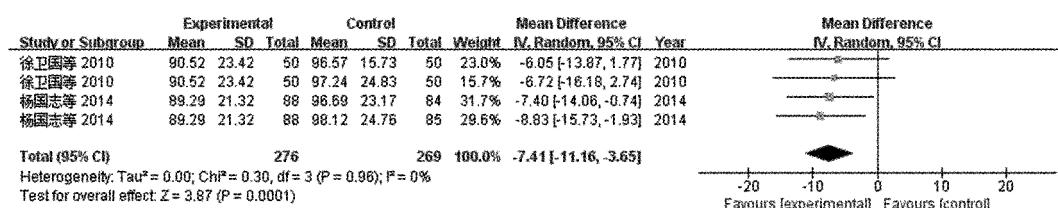


图 7 试验组与对照组碱性磷酸酶对比

Fig.7 Comparison of ALP between experimental group and control group

2.5 发表偏倚分析

利用漏斗图法 (funnel plots) 分析发表性偏倚, 以各结局指标的 OR 值为横坐标, 以 $\text{SE}(\log[\text{OR}])$ 为纵坐标绘制漏斗图, 漏斗图呈基本倒置对称的漏斗形, 结果表明无明显发表性偏倚。试验组与对照组临床疗效总有效率对比漏斗图如图 8 所示。

3 讨论

骨质疏松是一种全身代谢性骨病, 骨量减少, 骨

组织显微结构退化导致骨脆性增加。骨密度值的高低由遗传因素和周围环境因素决定^[14]。

强骨胶囊的主要成分为骨碎补总黄酮, 具有补肾、强骨、止痛作用。基础研究表明强骨胶囊能提高大鼠腰椎和股骨骨密度; 骨碎补总黄酮可抑制巨噬细胞分泌, 抑制破骨细胞的形成并有一定镇痛作用^[15-16]。

降钙素是多肽类激素, 具有抑制破骨细胞活性和减少细胞数量, 减缓骨质吸收, 减少骨钙溶出的作

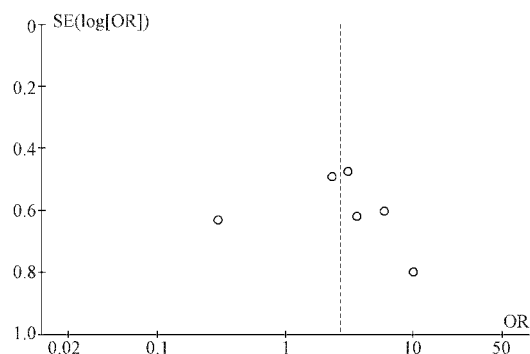


图 8 试验组与对照组临床疗效总有效率对比漏斗图
Fig. 8 Funnel plots of total effective rate between experimental group and control group

用,并减少肾小管对钙、磷的重吸收^[17]。

Meta 分析结果显示,试验组临床疗效总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P=0.02$);试验组骨密度高于对照组,差异有统计学意义($P<0.00001$);试验组血磷高于对照组,差异有统计学意义($P=0.03$);试验组碱性磷酸酶低于对照组,差异有统计学意义($P=0.0001$);单项研究表明试验组羟脯氨酸/尿肌酐比值低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组腰背痛视觉模拟评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组血清骨钙素、甲状旁腺激素值高于对照组,Ⅰ型胶原羧基端前肽、Ⅰ型胶原羧基端交联肽值低于对照组,尿脱氧胶原吡啶交联值低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组松质骨体积、松质骨体积/髓腔体积值高于对照组,髓腔体积值低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组与对照组不良反应差异无统计学意义($P<0.05$),均无重大不良反应。

本次系统评价存在一定局限性:部分研究随机方法不明确;所有研究均未述及随机分组隐藏;均未盲法;随访时间不明确。各项研究常规治疗方法有所差异,各研究强骨胶囊、降钙素的生产厂家、临床用量、用药时间等不统一有所差异,这些偏倚的存在可能影响研究结论的准确性。

综上所述,强骨胶囊联合降钙素治疗骨质疏松临床疗效显著,能有效增加骨密度,升高血磷指标,降低碱性磷酸酶指标,且临床应用安全。由于本系统评价纳入研究的质量较低,数量和样本量均较小,需要更多高质量、多中心、大样本随机对照试验来获取最佳证据。

【参 考 文 献】

- [1] 王丽萍,荆淑华,孙丽萍.双能 X 线骨密度测定腰椎和股骨颈对诊断骨质疏松检出率的比较[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(12):1556-1559.
- [2] 贺丽英,孙蕴,要文娟,等.2010-2016 年中国老年人骨质疏松症患病率 Meta 分析[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(12):1590-1596.
- [3] 倪增耀.降钙素辅助治疗对老年性骨质疏松所致腰痛患者疼痛、骨密度及骨代谢指标的影响[J].中华全科医学,2017,15(12):2071-2073.
- [4] 李祥雨,姜劲挺,李建国,等.骨质疏松症中药防治研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(2):270-275.
- [5] 位倩.鲑鱼降钙素联合仙灵骨葆治疗骨质疏松性疼痛 144 例分析[J].贵州医药,2015,39(1):41-43.
- [6] 刘玉琳.降钙素联合强骨胶囊治疗骨质疏松症的临床观察[J].河北北方学院学报(医学版),2010,27(6):25-26.
- [7] 徐卫国,陈圣华,鲁光钱,等.强骨胶囊配合降钙素治疗骨质疏松性胸腰椎骨折临床研究[J].浙江中西医结合杂志,2010,20(11):699-700.
- [8] 祁佳,张宇峰,夏清青.二陈汤治疗非酒精性脂肪肝的系统评价[J].辽宁中医杂志,2015,42(12):2276-2280.
- [9] 徐欣,徐人杰.苏黄止咳胶囊治疗小儿咳嗽变异性哮喘的系统评价[J].中国现代医生,2017,55(26):7-10.
- [10] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414):557-560.
- [11] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. Stat Med, 2002, 21(11):1539-1558.
- [12] 杨国志,李振武,尹锐峰,等.强骨胶囊联合鲑鱼降钙素针剂辅助治疗老年骨质疏松性压缩骨折临床观察[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(2):196-199.
- [13] 范富有.益气温肾汤联合鲑鱼降钙素注射液治疗跟骨骨折后骨质疏松临床研究[J].中医学报,2014,29(9):1283-1284.
- [14] 黎立,司裕.强骨胶囊联合鲑鱼降钙素针剂治疗对老年骨质疏松性压缩骨折患者骨密度及骨代谢的影响[J].海南医学院学报,2016,22(16):1809-1811.
- [14] 文天林,孙天胜,王玲.骨质疏松的流行病学、病因和分类[J].人民军医,2010,35(9):662-663.
- [15] 蔡春水,肖平,张毅,等.骨碎补总黄酮对巨噬细胞分泌细胞因子 TNF- α 、IL-6 水平的影响[J].中国矫形外科杂志,2006,14(15):1185.
- [16] 刘剑刚,谢雁鸣,赵晋宁,等.骨碎补总黄酮对实验性骨质疏松症和镇痛作用的影响[J].中国实验方剂学杂志,2004,10(5):31.
- [17] 侯笑然,张庆,李国坤,等.降钙素的研究进展[J].中国药房,2011,22(17):1617-1619.

(收稿日期:2018-08-10;修回日期:2018-10-25)