

· 论著 ·

青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的系统评价及 Meta 分析

陈帆 魏戌* 崔鑫 白子兴 孙凯 方霜霜 张清

中国中医科学院望京医院, 北京 100102

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 02-0179-11

摘要: **目的** 系统评价青娥丸(包括古方青娥丸、加味青娥丸)治疗绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)的有效性及其安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网、中国生物医学数据库、万方、维普等中英文数据库。收集随机对照试验,依据 Cochrane 风险评估工具评估文献质量,改良 Jadad 量表量化评分。使用 StataSE 15、RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 15 项研究,总计 915 位患者。Meta 分析显示,较之常规治疗,青娥丸+常规治疗在临床疗效方面[RR=1.90, 95% CI (1.20, 3.01), P=0.006]可能具有优势,可以缓解患者的骨质疏松性疼痛[WMD=-1.05, 95% CI (-1.32, -0.78), P<0.000 1],明显改善患者股骨 Word 三角骨密度[WMD=0.08, 95% CI (0.05, 0.11), P<0.000 1]、股骨颈骨密度[WMD=0.06, 95% CI (0.00, 0.11), P=0.038]和肾虚血瘀证患者股骨大粗隆骨密度[WMD=0.07, 95% CI (0.04, 0.11), P<0.000 1],但对不区分证候的患者股骨大粗隆骨密度无明显影响。相对常规治疗,青娥丸+常规治疗对 I 型原胶原氨基端延长肽(PINP)、25-羟维生素 D、雌二醇的影响无明显差异,可能下调 PMOP 患者 β -CTX 水平[WMD=-0.03, 95% CI (-0.05, -0.01), P=0.004]。Egger 法检验显示本文无发表偏倚。**结论** 青娥丸治疗 PMOP 患者能够提高临床治疗效果,在改善患者疼痛、骨密度方面具有一定优势,可能改善 β -CTX 水平,但尚未有证据表明其能有效改善 PINP、25-羟维生素 D、雌二醇等指标水平。青娥丸不良事件较少报道,该治疗方法相对安全。

关键词: 青娥丸;绝经后骨质疏松症;随机对照试验;系统评价;Meta 分析

The Meta-analysis and systematic evaluation of Qing'e Pill in the treatment of postmenopausal osteoporosis

CHEN Fan, WEI Xu*, CUI Xin, BAI Zixing, SUN Kai, FANG Shuangshuang, ZHANG Qing

Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102

* Corresponding author: WEI Xu, Email: weixu.007@163.com

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Qing'e Pill (including Gufang Qing'e Pill and Jiawei Qing'e Pill) in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP). **Methods** PubMed, the Cochrane Library, Embase, CNKI, Chinese Biomedical Database, Wanfang, VIP and other Chinese and English databases were searched by computer. Randomized controlled trials were collected, literature quality was evaluated according to the Cochrane risk assessment tool, and quantitative scores of the modified Jadad scale were improved. Meta analysis was performed with the software StataSE 15 and RevMan 5.3. **Results** a total of 15 studies with 915 patients were included. The meta analysis shows that: Compared with the conventional treatment, Qing'e Pill + conventional treatment may have an advantage in clinical efficacy [RR=1.90, 95% CI (1.20, 3.01), P=0.006], which can relieve patients' osteoporosis pain[WMD=-1.05, 95% CI (-1.32, -0.78), P<0.000 1]. The femoral word bone mineral density [WMD=0.08, 95% CI (0.05, 0.11), P<0.000 1], femoral neck bone mineral density [WMD=0.06, 95% CI (0.00, 0.11), P=0.038] and femoral greater trochanteric bone mineral density [WMD=-0.03, 95% CI (-0.05, -0.01), P=0.004] and kidney deficiency and blood stasis syndrome patients were significantly improved, but there was no significant effect on the femoral greater trochanteric bone mineral density in patients without syndrome differentiation. Relative to conventional treatment, Qing'e Pill +

基金项目: 中华中医药学会青年人才托举工程项目(CACM-2017-QNRC2-A03);中国中医科学院循证能力提升建设项目(ZZ13-024-7);中国中医科学院“十三五”重点领域科研项目(ZZ10-015)

* 通信作者: 魏戌, Email: weixu.007@163.com

conventional treatment of tropocollagen I type amino terminal extension of the peptide (PINP), 25-hydroxyl vitamin D, the influence of estradiol has no obvious difference, the possible downgrade PMOP beta CTX levels in patients with [WMD=0.03, 95% CI (0.05, 0.01), $P=0.004$]. The Egger's test showed that there was no publication bias. **Conclusion** Qing'e Pill can improve the clinical therapeutic effect of PMOP patients, and has certain advantages in improving the pain and bone density of patients, which may improve the level of PINP, 25-hydroxyvitamin D, estradiol and other indicators. The adverse events of qing'e pill are rarely reported, and the treatment is relatively safe.

Key words: Qing'e Pill; postmenopausal osteoporosis; clinical trials; system evaluation

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是临床常见的全身性骨骼疾病, 其特征是患者卵巢功能退化、雌激素降低、骨量丢失、骨质结构性改变^[1-2]。美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 提出 PMOP 属于原发性骨质疏松, 患者骨质强度降低、骨折风险增加^[3], PMOP 正逐渐成为严重的健康威胁^[4-5] 之一。在我国, 人口老龄化现象凸显, PMOP 发病率逐年上升, 更年期妇女的发病率高达 30%~60%, 其并发症多、疼痛发生率高和致残风险大等特点严重影响着许多绝经后妇女的活动功能^[6-7]。

目前, PMOP 治疗方案多样, 药物治疗或许比其他的治理方式更具有优势^[8-9]。西医治疗药物^[10-12] 主要包括雌激素、钙剂、维生素 D、双膦酸盐、选择性雌激素受体调节剂、降钙素与甲状旁腺素等, 但疗效不一, 长期摄入可能诱发心血管意外^[13], 增加乳腺癌或子宫内膜癌的发生风险^[14]。《太平惠民和剂局方》记载青娥丸是补肾壮骨良方, 含有杜仲、补骨脂、大蒜和核桃仁等主要成分, 可促进骨钙吸收, 调节钙、磷代谢平衡, 抑制破骨细胞活性, 具有补肝肾、健脾气、强腰壮筋骨的功效, 可有效改善患者的身体疲乏、骨骼疼痛、腰腿酸软等症状^[15], 具备简、便、效、廉等优点。目前针对青娥丸治疗绝经后骨质疏松的文献比较多, 但尚未系统归纳进行评价。本研究汇集相关随机对照试验, 对青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的临床治疗指标和安全性进行 Meta 分析和系统评价, 以期对药物治疗 PMOP 提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 纳入标准与排除标准: 纳入标准: ①国内外公开发表的临床随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs); ②明确诊断为绝经后骨质疏松症的患者, 诊断标准依据 WHO 推荐诊断标准或中国诊断标准; ③对照组为常规治疗 (均含钙剂类

药物), 试验组为青娥丸+对照组治疗; ④主要结局指标: 临床治疗有效率、VAS 评分、髋部 (包括股骨颈、大粗隆、Ward 三角) 及腰部骨密度。次要结局指标: 25-羟维生素 D、雌二醇、PINP、 β -CTX 等生化指标、不良事件发生情况。排除标准: 非 RCT 研究; 全文无法获取; 重复发表; 缺乏结局指标; 动物试验; 干预措施为非药物。

1.2 方法

1.2.1 文献检索: 检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网、中国生物医学数据库、万方、维普等数据库。时间自建库至 2020 年 2 月, 手工检索相关文献, 检索会议、学位论文等灰色文献。结合主题词与自由词检索, 中文检索词为“绝经后骨质疏松”“绝经后骨质疏松症”“青娥丸”“青娥丸加减”。英文检索词为“Qing'er pill”“Perimenopausal Bone Loss”。

1.2.2 筛选文献及数据提取: 将检索结果导入 EndNote x9.1 软件。筛除重复文献, 由 3 名评价员独立阅读文献的标题、摘要、全文, 筛选文献并反复交叉校对。若意见不合, 联系文献第一作者协同解决, 最终确定需要纳入的文献。建立 EXCEL 数据表, 录入作者姓名、发表年份、人口学特征、有效率、VAS 评分、生化指标等信息。

1.2.3 偏倚风险评估: 根据 Cochrane 提供的“偏倚风险评估”工具评价纳入文献偏倚风险, 内容包括: 随机分配方法; 分配方案隐藏; 盲法; 结果数据的完整性; 选择性报告研究结果; 其他偏倚来源。运用 Revman 5.3 软件绘制偏倚风险评估图, 见图 1。

1.3 统计分析

使用 StataSE 15 软件进行 Meta 分析, Q 检验的 I^2 用于评估异质性大小。 $I^2 < 50\%$ 则异质性低, 采用固定效应模型。反之, 可采用随机效应模型。若 $I^2 > 75\%$, 追溯异质性来源, 采用敏感性分析、亚组分析。二分类变量用风险比 (RR) 及其 95% 可信区间 (CI) 表示, 连续性变量用使用加权均数差 (SMD) 和 95% 可信区间 (CI) 表示。

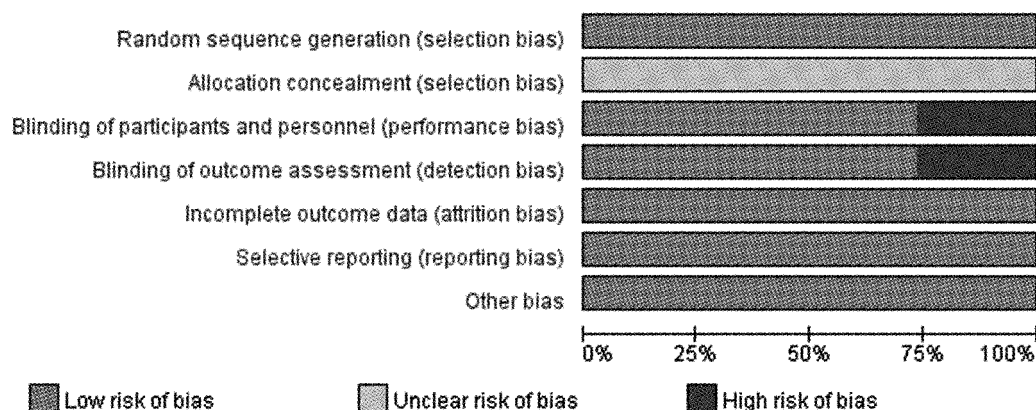


图 1 偏倚风险评估图

Fig.1 Risk of bias graph

2 结果

按照既定检索策略,筛选出文献 172 篇,最终确定纳入 11 篇文献、15 项研究,具体情况见图 2。

2.1 文献筛选结果

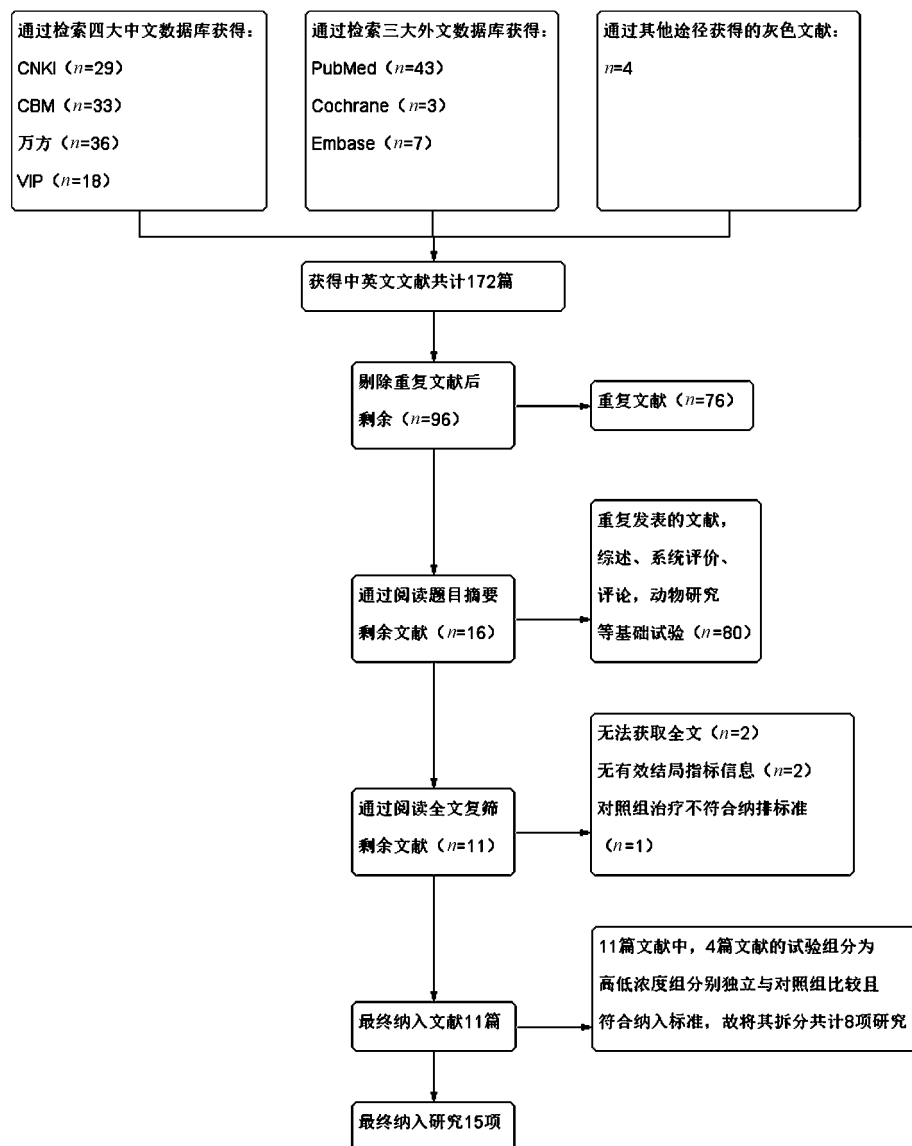


图 2 文献检索流程图

Fig.2 Document retrieval flow chart

2.2 纳入研究基本信息

纳入的 11 篇文献中,4 篇文献将试验组分为高、低浓度组分别与对照组比较,彼此不受干扰,故

拆分为两项研究,即 A(高)、B(低)纳入总研究,相当于纳入 15 项研究,表 1 为纳入研究的基线情况。

表 1 纳入研究的基线情况

Table 1 Baseline of included studies

题录信息	样本量/ <i>n</i>		年龄/岁		诊断标准	中医证型	干预措施		脱落/ <i>n</i>		疗程	疗效指标
	T	C	T	C			T	C	T	C		
卞庆来 2018 ^[16]	24	24	57.96 ±4.41	57.25 ±5.13	A+B	肾虚血瘀证	青娥丸+对照组治疗	青娥丸模拟剂+碳酸钙 D3 片	无脱落		24 周	① ② ⑤ ⑥ ⑦ ⑨
范精忠 2015 ^[17]	48	48	52~65	53~67	—	—	青娥丸+对照组治疗	碳酸钙 D3 片+依降钙素注射液	无脱落		1 个月	①
李萍 A(高)2014 ^[18]	22	23	58.57 ±3.93	58.08 ±3.67	B	肾虚血瘀证	青娥丸+对照组治疗	碳酸钙 D3 片	2	1	24 周	① ② ⑦ ⑨ ⑩
李萍 A(低)2014 ^[18]	23	23	59.33 ±4.05	58.08 ±3.67	B	肾虚血瘀证	— —青娥丸+对照组治疗	碳酸钙 D3 片	1	1	24 周	① ② ⑦ ⑨ ⑩
刘景科 2014 ^[19]	30	30	51.6 ±17.4	50.9± 18.6	D	—	青娥丸+对照组治疗	碳酸钙 D3 片	无脱落		3 个月	①
马陈 2017 ^[20]	38	39	56.4 ±3.5	56.7 ±3.1	D	—	青娥丸+对照组治疗	青娥丸模拟剂+碳酸钙 D3 片	2	1	6 个月	⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
沈霖 2011 ^[21]	68	42	55.36 ±4.56	56.73 ±5.17	—	—	青娥丸+对照组治疗	乐力钙	无脱落		24 周	③ ④ ⑤ ⑥
伍满香 A(高)2014 ^[22]	23	24	58.57 ±3.93	58.08 ±3.67	—	—	青娥丸大剂量组+对照组治疗	钙剂	1	0	24 周	② ③ ⑤ ⑥ ⑦ ⑨ ⑩
伍满香 B(低)2014 ^[22]	24	24	59.33 ±4.05	58.08 ±3.67	—	—	青娥丸小剂量组+对照组治疗	钙剂	无脱落		24 周	② ③ ⑤ ⑥ ⑦ ⑨ ⑩
夏雪 A(高)2016 ^[23]	20	20	—	—	—	—	青娥丸+对照组治疗	青娥丸模拟剂+碳酸钙 D3 片	无脱落		24 周	② ③ ⑤ ⑥
夏雪 B(低)2016 ^[23]	20	20	—	—	—	—	青娥丸+对照组治疗	青娥丸模拟剂+碳酸钙 D3 片	无脱落		24 周	② ③ ⑤ ⑥
徐晓娟 2013 ^[24]	30	30	58.5 ±3.3	58.2 ±3.3	—	—	青娥丸+对照组治疗	青娥丸模拟剂+碳酸钙 D3 片	无脱落		6 个月	⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩
余海 2016 ^[25]	31	30	—	—	—	—	青娥丸+对照组治疗	青娥丸模拟剂+碳酸钙 D3 片	1	2	6 个月	⑤ ⑥ ⑦ ⑧
周广文 A(高)2016 ^[26]	34	34	57.22 ±4.07	57.03 ±4.06	A+B	肾虚血瘀证	加味青娥丸+对照组治疗	加味青娥丸模拟剂+碳酸钙 D3 片	1	2	24 周	③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑨
周广文 B(低)2016 ^[26]	35	34	56.81 ±4.07	57.03 ±4.06	A+B	肾虚血瘀证	加味青娥丸+对照组治疗	加味青娥丸模拟剂+碳酸钙 D3 片	2	2	24 周	③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑨

注:T:试验组;C:对照组;A:《原发性骨质疏松症诊治指南》;B:《中药新药临床研究指导原则》;D:中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版);①:临床治疗有效率;②:VAS 评分;③:股骨大粗隆骨密度;④:股骨 Word 三角骨密度;⑤:腰椎骨密度;⑥:股骨颈骨密度值;⑦:PINP;⑧:雌二醇;⑨:β-CTX;⑩:25-羟维生素 D。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效率:5 项研究报告了有效率情况,对各项研究二分类变量数据进行转化,即(原文中为“治愈”“显效”“有效”)有效和无效。异质性检验: $P=$

2.3.2 VAS 评分:7 项研究报道了 VAS 评分,异质性检验: $P=0.204$, $I^2=29.4\%$,异质性小。选择固定效应模型分析,显示:[WMD = -1.05, 95 % CI

0.000, $I^2=89.3\%$ 。提示异质性较大,随即采用随机效应模型分析,显示:[RR = 1.90, 95 % CI (1.20, 3.01), $P=0.006$]。说明青娥丸治疗 PMOP 患者可能取得明显的临床治疗效果。见图 3。

(-1.32, -0.78), $P<0.000 1$],说明青娥丸在缓解 PMOP 患者骨质疏松性疼痛方面具有明显优势。见图 4。

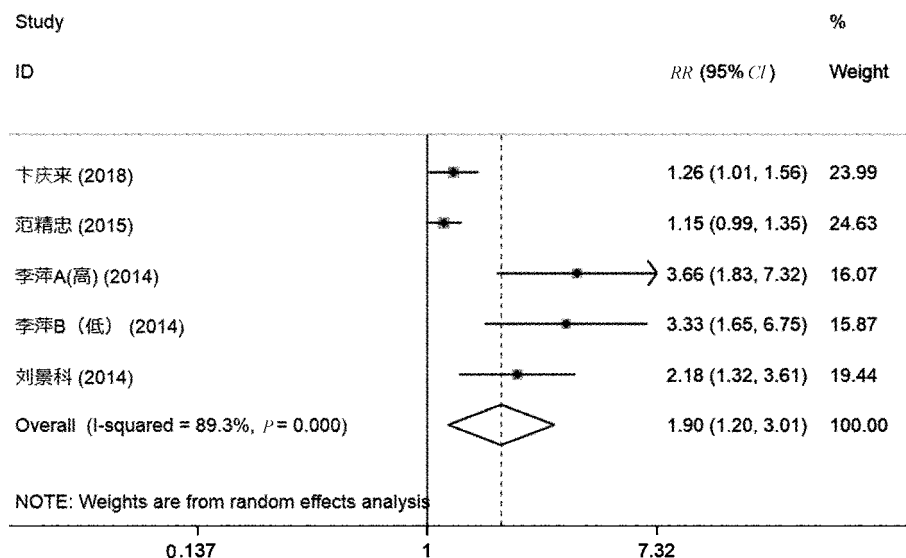


图3 青娥丸对有效率的影响

Fig.3 Effect of Qing'e Pill on clinical efficacy

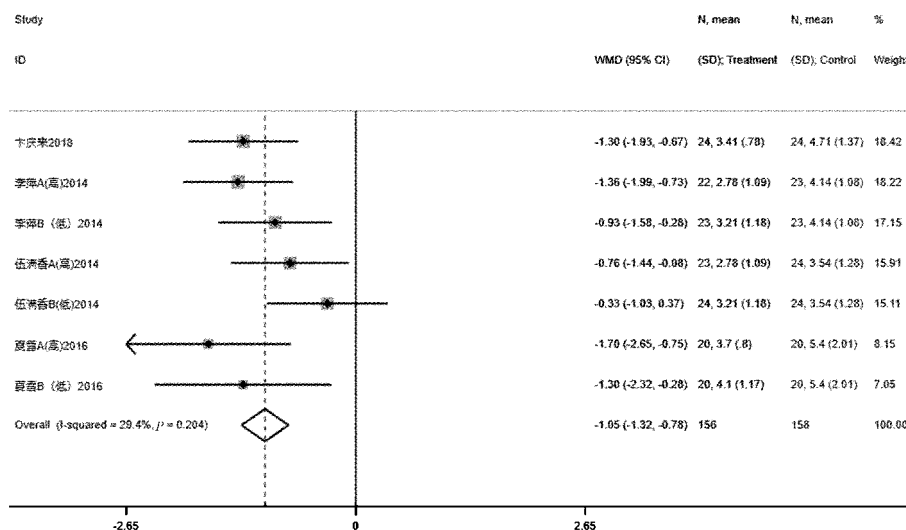


图4 青娥丸对 VAS 评分的影响

Fig.4 Effects of Qing'e Pill on VAS score

2.3.3 股骨颈骨密度:11 项研究记录了股骨颈骨密度的变化,异质性检验: $P=0.000$, $I^2=92.5\%$,行敏感性分析,未追溯到高异质性来源,故采用随机效应模型分析。显示:[WMD=0.06,95%CI(0.00,0.11), $P=0.038$],提示青娥丸可能改善患者股骨颈骨密度。见图5。

2.3.4 股骨大粗隆骨密度:7 项研究报道了股骨大粗隆骨密度的改变,异质性检验: $P=0.000$, $I^2=75.9\%$,敏感性分析发现沈霖(2011)对总体异质性影响大,剔除沈霖(2011)进行异质性检验: $P=0.005$, $I^2=70.1\%$,异质性仍较大。将其分为肾虚血瘀证和

不区分证候组进行亚组分析,肾虚血瘀证组[sub-total ($I^2=0.0\%$, $P=0.345$)],不区分证候组[sub-total ($I^2=0.0\%$, $P=0.582$)],亚组间无异质性。采用固定效应模型分析,肾虚血瘀组为[WMD=0.07,95%CI(0.04,0.11), $P<0.0001$],不区分证候组为[WMD=-0.01,95%CI(-0.04,0.02), $P=0.569$],提示青娥丸能改善肾虚血瘀证 PMOP 患者股骨大粗隆骨密度,但无直接证据表明对不区分证候患者具有明显的效果。青娥丸中杜仲、补骨脂经盐炒后入肾经,强化补肾之功。大蒜活血化瘀,祛痰通络。该结论亦能体现中医辨证论治思想在临

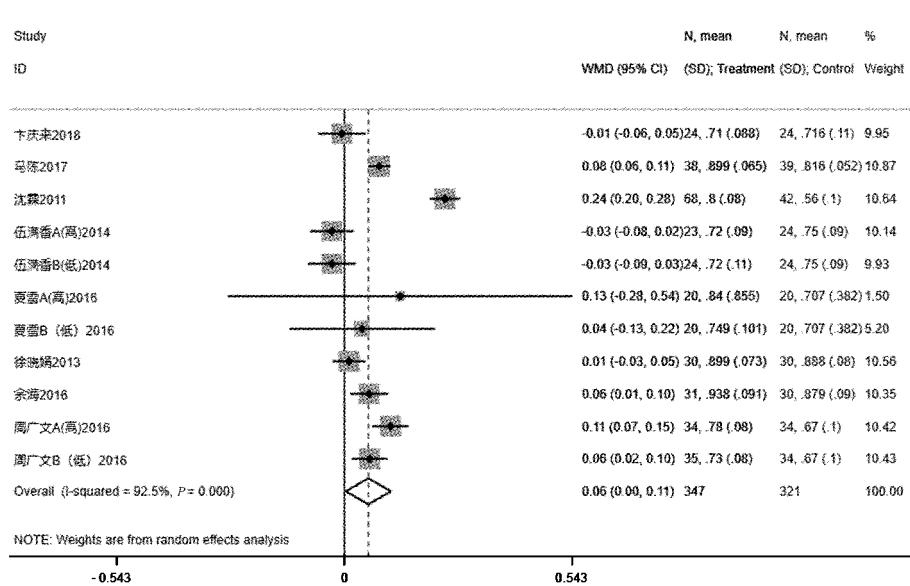


图5 青娥丸对股骨颈骨密度的影响

Fig.5 Effect of Qing'e Pill on bone mineral density in femoral neck

床工作中的重要性。见图6。

2.3.5 股骨 Word 三角骨密度:3 项研究记录了股骨 Word 三角骨密度情况,异质性检验: $P=0.000$, $I^2=97.0\%$,敏感性分析发现沈霖(2011)对整体异质性影响较大,剔除该研究后异质性尚可: $P=0.157$, $I^2=50.2\%$,选择固定效应模型分析,显示:[WMD = 0.08, 95% CI (0.05, 0.11), $P<0.0001$],提示青娥丸能有效改善患者股骨 Word 三角骨密度。见图7。

2.3.6 腰椎骨密度:11 项研究报告了腰椎骨密度

情况,异质性检验: $P=0.000$, $I^2=87.6\%$ 提示异质性较高,经过敏感性分析,马陈(2017)和卞庆来(2018)对整体异质性影响较大,剔除后异质性较小: $P=0.082$, $I^2=42.9\%$,采用固定效应模型分析。显示:[WMD = 0.04, 95% CI (0.02, 0.05), $P<0.0001$],提示青娥丸能改善患者腰椎骨密度。见图8。

2.3.7 25-羟维生素 D:5 项研究记录了 25-羟维生素 D 的情况,异质性检验: $P=0.662$, $I^2=0.0\%$,异质性小,采用固定效应模型分析。显示:[WMD =

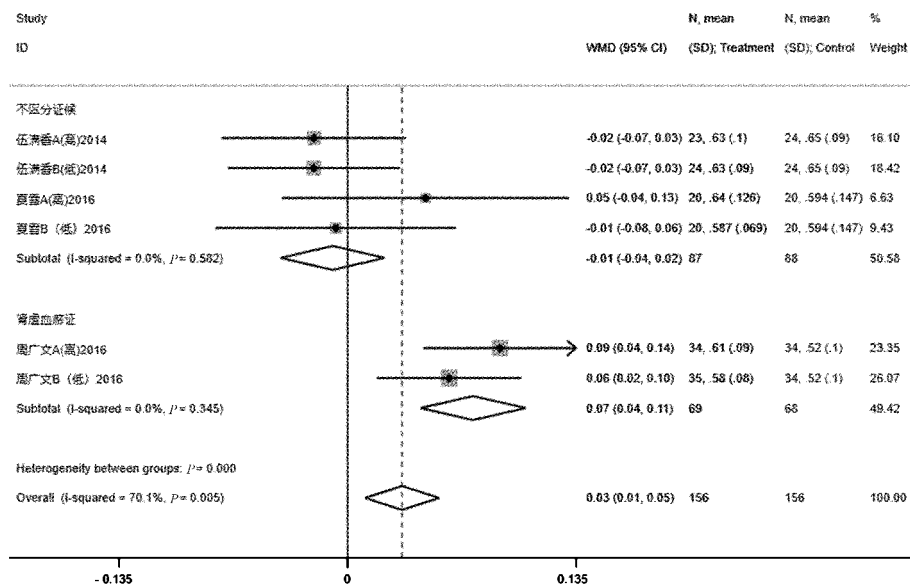


图6 青娥丸对股骨大粗隆骨密度的影响

Fig.6 Effect of Qing'e Pill on bone mineral density of greater trochanteric femur

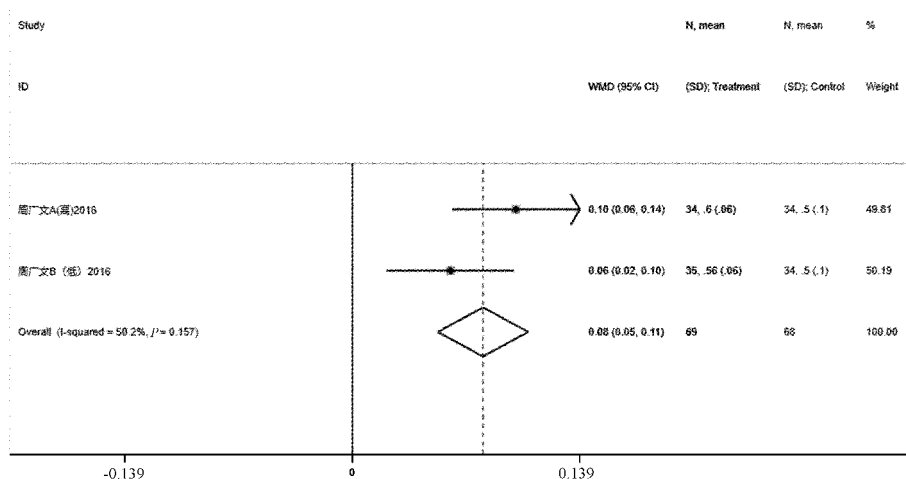


图 7 青娥丸对股骨 word 三角骨密度影响

Fig.7 Effect of Qing'e Pill on bone mineral density in word triangle of femur

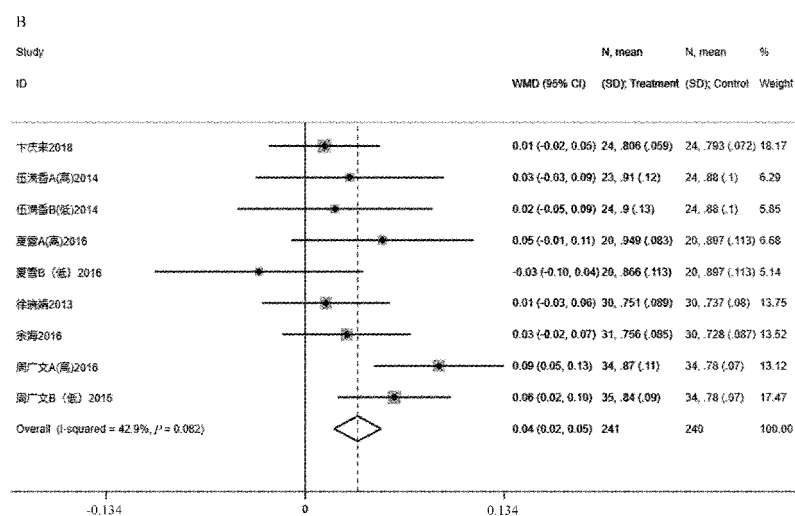
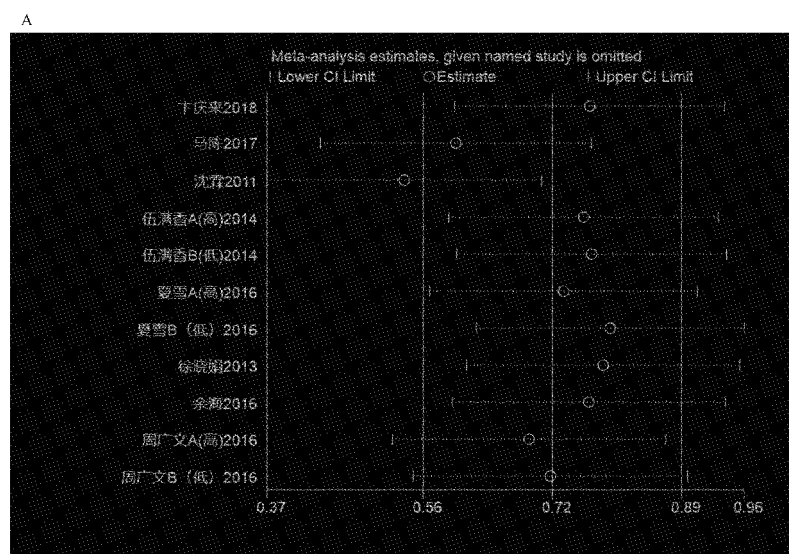


图 8 青娥丸对腰椎骨密度的影响

A:11 项腰椎骨密度研究的敏感性分析;B:对腰椎骨密度的影响。

Fig.8 Effect of Qing'e Pill on lumbar bone density

-0.80, 95 % CI (-2.22, 0.61), $P=0.265$], 提示青娥丸对患者 25-羟维生素 D 的影响并无明显差异。见图 9。

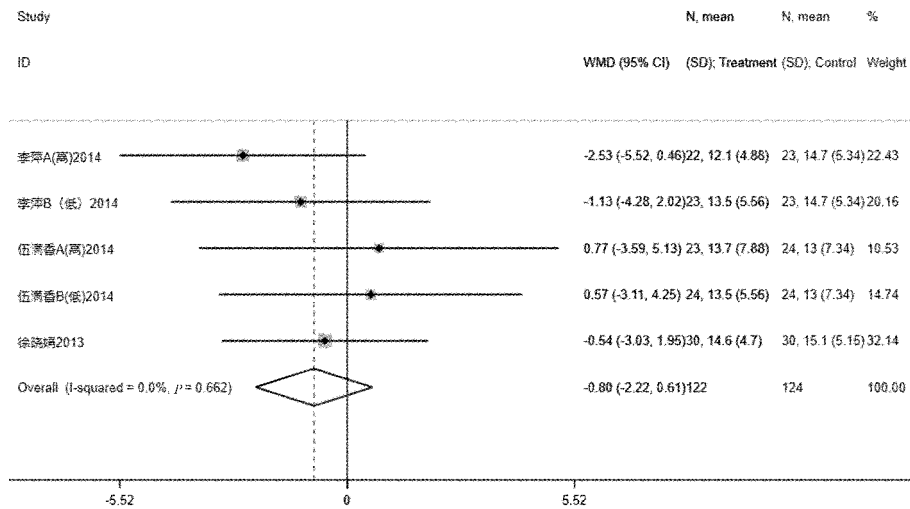


图 9 青娥丸对 25-羟维生素 D 的影响

Fig.9 Effect of Qing'e Pill on 25-hydroxyvitamin D

2.3.8 β -CTX:9 项研究报道了 β -CTX 水平, 异质性检验: $P=0.641$, $I^2=0.0\%$, 异质性小。采用固定效应模型分析, 显示: [WMD = -0.03, 95 % CI

(-0.05, -0.01), $P=0.004$], 说明青娥丸可能下调 PMOP 患者 β -CTX 水平。见图 10。

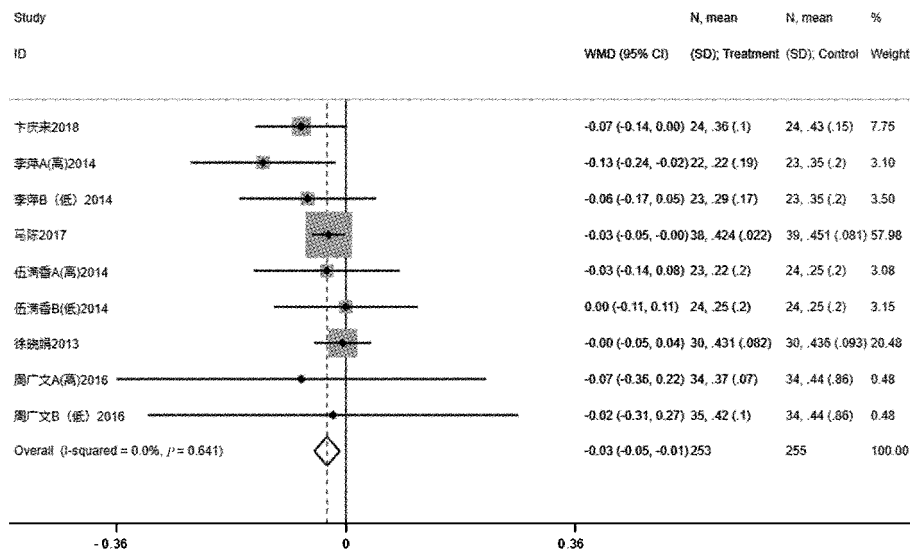


图 10 青娥丸对 β -CTX 的影响

Fig.10 Effect of Qing'e Pill on β -CTX

2.3.9 雌二醇:3 项研究记录了雌二醇浓度。异质性检验: $P=0.000$, $I^2=94.6\%$, 异质性高。敏感性分析发现马陈(2017)对整体异质性影响较大。剔除后异质性小: $P=0.361$, $I^2=0.0\%$ 。采用固定效应模型分析, 显示[WMD = -0.44, 95 % CI (-4.95, 4.06), $P=0.847$], 两组比较差异无统计学意义。

见图 11。

2.3.10 PINP:11 项研究报告了 PINP 的情况, 异质性检验: $P=0.002$, $I^2=65.3\%$, 提示异质性较大, 敏感性分析未追溯到异质性来源, 采取随机效应模型分析, 显示:[WMD = -0.90, 95 % CI (-2.57, 0.76), $P=0.286$], 两组比较差异无统计学意义。见图 12。

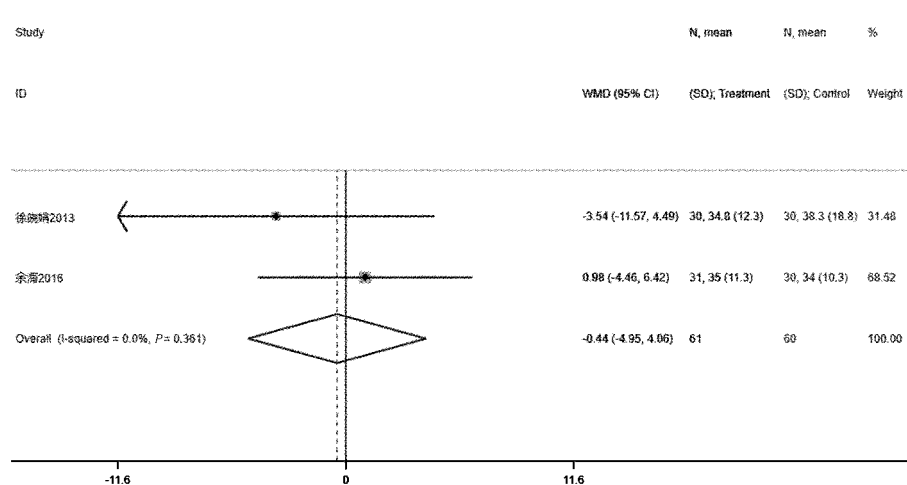


图 11 青娥丸对雌二醇的影响

Fig.11 Effect of Qing'e Pill on estradiol

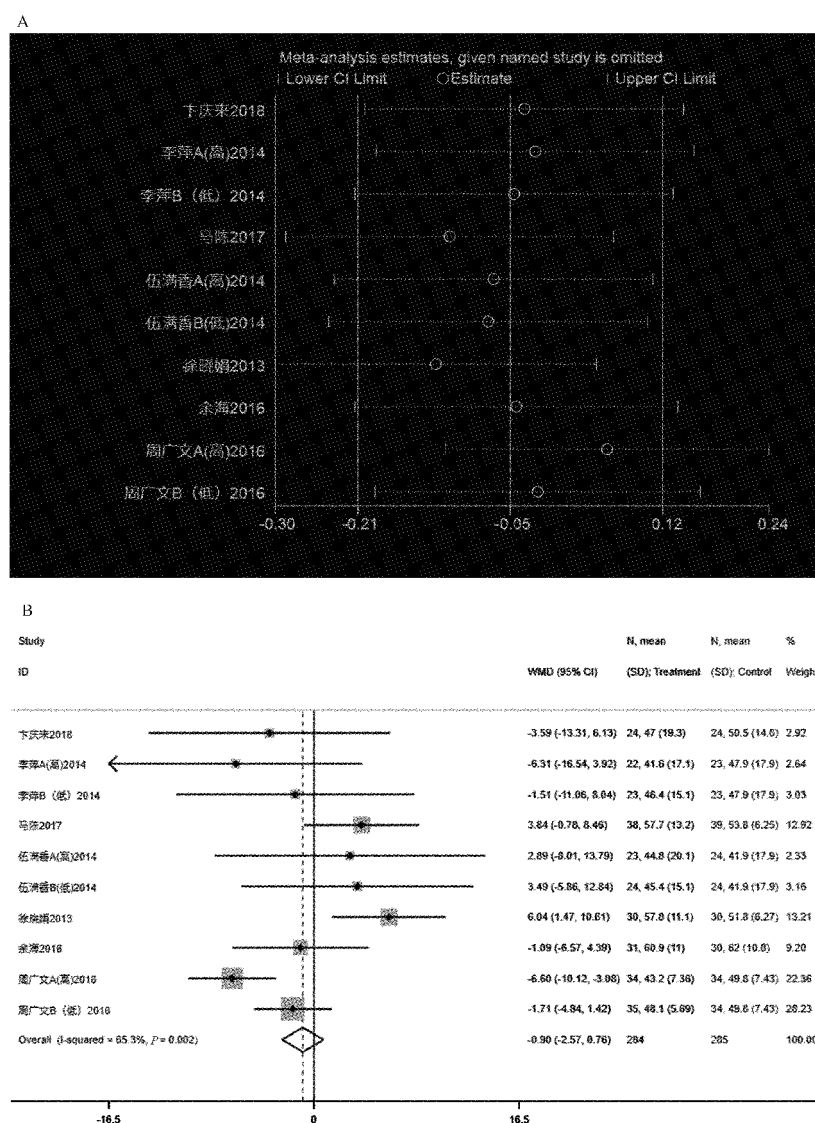


图 12 青娥丸对 PINP 的影响

A:11 项 PINP 研究的敏感性分析;B:对 PINP 的影响。

Fig.12 Effect of Qing'e Pill on PINP

2.4 不良事件发生情况

纳入的 15 项研究中,5 项未提及不良反应,10 项研究提及不良反应,其中一项无不良反应。本研究纳入患者共计 915 人,试验组发生 4 例口干症状、14 例便秘症状、1 例腹泻、1 例肝功能异常。对照组发生 4 例口干症状、8 例便秘症状、1 例胃部不适。试验组与对照组的不良反应集中体现在口干、便秘。口干的患者嘱增加饮水后症状缓解,便秘的患者对症治疗后症状缓解。所有患者均未出现严重不良反应,青娥丸用于治疗 PMOP 患者较为安全。

2.5 发表偏倚分析

纳入股骨颈骨密度指标的研究有 11 个, PINP 有 10 个。Egger 法对其进行发表偏倚检测。

股骨颈骨密度:各项研究拟合线跨越无效线, $P=0.446>0.05$,不具有统计学意义,故不存在明显发表偏倚。见图 13。

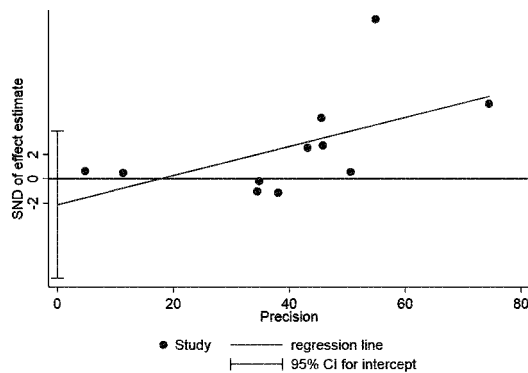


图 13 股骨颈骨密度发表偏倚 Egger 法检验图

Fig.13 Egger's examination of publication bias of femoral neck bone density

PINP:各项研究拟合线跨越无效线, $P=0.642>0.05$,不具有统计学意义,故不存在明显发表偏倚。见图 14。

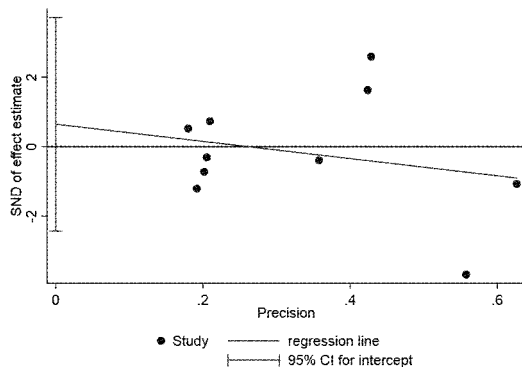


图 14 PINP 发表偏倚 Egger 法检验图

Fig.14 Egger's test chart of PINP publication bias

2.6 方法学质量评价

绘制改良 Jadad 量表评价方法学质量,以 1、2、3 分对应恰当、不清楚、不恰当,评估随机序列依据、分配隐藏情况、实施盲法内容、撤出与退出情况。结果显示本文纳入的文献方法学质量普遍较好,4 分以上 11 项,4 分以下 4 项。具体见表 2。

表 2 改良 Jadad 量评分汇总表

Table 2 Improved Jadad volume score summary

文献	随机	分配隐藏	盲法	撤出与退出	Jadad 量表总分
卞庆来 2018 ^[16]	2	1	2	1	6
范精忠 2015 ^[17]	1	1	0	1	3
李萍 A(高)2014 ^[18]	1	1	0	1	3
李萍 B(低)2014 ^[18]	1	1	0	1	3
刘景科 2014 ^[19]	1	1	0	1	3
马陈 2017 ^[20]	1	1	2	1	5
沈霖 2011 ^[21]	1	1	2	1	5
伍满香 A(高)2014 ^[22]	1	1	2	1	5
伍满香 B(低)2014 ^[22]	1	1	2	1	5
夏雪 A(高)2016 ^[23]	1	1	2	1	5
夏雪 B(低)2016 ^[23]	1	1	2	1	5
徐晓娟 2013 ^[24]	1	1	2	1	5
余海 2016 ^[25]	1	1	2	1	5
周广文 A(高)2016 ^[26]	2	1	2	1	6
周广文 B(低)2016 ^[26]	2	1	2	1	6

3 讨论

中医学认为骨质疏松症属于“骨痿”“骨枯”范畴。《医经精义》记载“髓者肾精所生,精足则髓充,髓充者则骨强”,《仙传外科集验方》曰“肾实则骨有生气”,说明机体的骨组织代谢和合成与中医五脏中“肾”的功能紧密相连。绝经后妇女处于“七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭”时期,此时肾精不足,筋骨失养,卵巢功能衰弱,雌激素降低,骨密度下降,罹患 PMOP 的风险增加。有临床报道^[27]认为青娥丸可以促进成骨细胞增殖、分化,促进骨钙吸收,调节钙、磷代谢平衡,抑制破骨细胞活动。青娥丸防治绝经后骨质疏松症的机制可能与抑制骨桥蛋白的表达^[28]、抑制骨组织基质金属蛋白酶的分泌、降低血清抗酒石酸性磷酸酶的活性有关^[29]。

Meta 分析结果显示青娥丸的治疗效果优于西药常规治疗($P=0.004$),能明显改善患者骨质疏松性疼痛($P<0.0001$)。中医认为疼痛有虚实,故有“不荣则痛”“不通则痛”。而 PMOP 患者肾气渐衰,血脉无力,筋脉阻滞,患者的疼痛虚实兼备,多表现为腰膝酸软疼痛。青娥丸肝肾同治,能够明显改善患者疼痛症状。

目前国际认可的骨质疏松诊断标准是 DEXA, 本文的研究结果显示, 青娥丸能明显改善患者股骨 Word 三角骨密度 ($P < 0.0001$)、股骨颈骨密度 ($P < 0.0001$), 说明青娥丸对骨密度有正向调节作用, 其发生机制可能和血清癌胚抗原相关细胞黏附分子与 β -链蛋白的低表达相关^[30]。此外, 青娥丸能改善肾虚血瘀证患者股骨大粗隆骨密度 ($P < 0.0001$), 但对不区分证候的患者股骨大粗隆骨密度无明显影响。中医认为肾虚则脏腑失调, 经气不通, 血瘀则气血运行障碍, 脏腑失荣, 肾虚、血瘀二者互为因果, 青娥丸作为补肾活血的代表方剂, 对 PMOP 肾虚血瘀证具有独特的治疗优势。

本研究选取 PINP、 β -CTX、25-羟维生素 D、雌二醇等骨代谢指标作为次要结局指标。发现青娥丸对 PINP、25-羟维生素 D、雌二醇无明显影响, 可能下调 β -CTX 水平。说明青娥丸可能通过抑制破骨细胞活性进而抑制骨吸收, 尚未影响骨形成。

当然, 本研究也存在一定的局限性。本研究纳入文献的质量尚可, 亦无明显发表偏倚, 但均为中文文献, 可能造成潜在偏倚。国外缺乏对青娥丸治疗 PMOP 患者的相关临床和基础试验研究, 青娥丸的具体作用机制尚未明确。此外, 原始文献的临床结局指标及数据虽然详实, 但依旧缺乏血钙、血磷、血清碱性磷酸酶等信息, 仍然需要更多大样本、前瞻性、方法学质量高、结局指标多样化的临床试验以提供更高级别的证据。

【参 考 文 献】

- [1] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporosis International, 2019, 30(1): 3-44.
- [2] Sowers MR, Zheng H, Greendale GA, et al. Changes in bone resorption across the menopause transition: effects of reproductive hormones, body size, and ethnicity[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013, 98(7): 2854-2863.
- [3] 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.
- [4] Huang Chenshu, Li Shaolin. Association of blood neutrophil lymphocyte ratio in the patients with postmenopausal osteoporosis, 2016, 32(3): 762-5.
- [5] Cauley JA. Public health impact of osteoporosis[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2013, 68(10): 1243-1251.
- [6] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松诊疗指南 (2018)[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 2557-2575.
- [7] 郝光宇. 两点法 Dixon 技术联合 Micro-CT 定量评估骨质疏松大鼠骨强度变化的实验研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [8] 赵赫, 王文涛, 郭昕宇, 等. 狄诺塞麦 (Denosumab) 在骨质疏松症治疗中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 398-403.
- [9] 叶明芳. 绝经后骨质疏松症中医证型与 T 细胞亚群的相关性研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
- [10] 夏维波, 章振林, 林华等. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(03): 281-309.
- [11] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. National Osteoporosis Foundation Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(10): 2359-2381.
- [12] Jackson RD, Mysiw WJ. Insights into the epidemiology of postmenopausal osteoporosis: the Women's Health Initiative[J]. Semin Reprod Med, 2014, 32(6): 454-462.
- [13] 王金鑫, 林燕萍. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2013, 21(10): 70-72.
- [14] 黄琪仁. 钙、维生素 D 与原发性骨质疏松症[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(5): 336-340.
- [15] 崔莹, 冯正平. 抗骨质疏松药物的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(3): 367-371.
- [16] 卞庆来, 邹小娟, 沈霖. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症肾虚血瘀证的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 308-312.
- [17] 范精忠, 范嘉馨. 中西药结合治疗绝经后骨质疏松症的疗效观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2015, 2(9): 33-34.
- [18] 李萍, 沈霖, 杨艳萍等. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症 (肾虚血瘀证) 的临床研究[J]. 中西医结合研究, 2014, 6(6): 281-285.
- [19] 刘景科, 沈霖, 杨艳萍等. 青娥方对绝经后骨质疏松伴有骨痛患者血清 IGF-1、IL-6 以及 TNF- α 水平的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2014, 22(4): 12-13, 17.
- [20] 马陈, 沈霖, 杨艳萍等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者血清癌胚抗原相关细胞黏附分子 1、 β -链蛋白水平及骨密度的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(2): 15-18.
- [21] 沈霖, 杨艳萍. 古方青娥丸对绝经后代谢性骨丢失血清基质金属蛋白酶-2 水平及骨代谢指标的影响[C]//世界中医药学会联合会, 世界中医药学会联合会亚健康专业委员会换届大会暨第三届中医药与亚健康学术大会论文集, 2011: 305-311.
- [22] 伍满香. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症疗效的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [23] 夏雪, 马陈, 沈霖, 等. 古方青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(7): 20-22.
- [24] 徐晓娟, 沈霖, 杨艳萍等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度和骨转换标志物的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2013, 21(6): 8-10.
- [25] 余海, 徐晓娟, 沈霖, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨转换标志物及骨桥蛋白的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(1): 21-23.
- [26] 周广文, 向楠, 沈霖, 等. 加味青娥丸对绝经后骨质疏松症患者的骨密度、骨代谢标志物及血清 MGP 水平的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(3): 4-8, 13.
- [27] 翁泽斌, 颜翠萍, 张志杰, 等. 不同炮制品入药的青娥丸含药血清对人成骨细胞增殖、分化及矿化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 165-168.
- [28] 余海, 徐晓娟, 沈霖, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨转换标志物及骨桥蛋白的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(1): 21-23.
- [29] 王金鑫, 林焯, 吴银生, 等. 青娥方对骨质疏松模型大鼠骨组织 MMP-9 及血清 TRACP 的影响[J]. 福建中医药大学学报, 2014, 24(3): 11-14.
- [30] 马陈, 沈霖, 杨艳萍, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者血清癌胚抗原相关细胞黏附分子 1、 β -链蛋白水平及骨密度的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(2): 15-18.

(收稿日期: 2020-03-23; 修回日期: 2020-07-29)