

补肾活血类中药复方制剂治疗绝经后骨质疏松症有效性和安全性的Meta分析^Δ

赵思怡^{1*}, 黄帆¹, 冯子桐¹, 方婉仪¹, 孙伟鹏², 陈贵珍³, 许云祥^{1#} (1. 广州中医药大学针灸康复临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 3. 广州中医药大学附属宝安中医院康复科, 广东深圳 518133)

中图分类号 R289.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1105-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.18

摘要 目的: 系统评价补肾活血类中药复方制剂治疗绝经后骨质疏松症的有效性与安全性, 为临床合理用药提供循证参考。方法: 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库, 收集补肾活血类中药复方制剂(试验组)对比钙剂或非钙剂(对照组)治疗绝经后骨质疏松症的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料并采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 提供的偏倚风险评价工具和 Jadad 量表评价文献质量后, 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析, 采用 TSA 0.9 软件进行序贯分析。结果: 共纳入 18 项 RCT, 共计 1 408 例患者。Meta 分析结果显示, 试验组患者总有效率 [RR=1.35, 95% CI(1.17, 1.54), P<0.000 1]、骨密度 [SMD=0.24, 95% CI(0.16, 0.32), P<0.000 1] 均显著高于对照组, 血钙水平 [SMD=-0.05, 95% CI(-0.09, 0.00), P=0.033] 显著低于对照组。两组患者尿肌酐 [SMD=-1.60, 95% CI(-5.94, 2.74), P=0.470]、尿钙/尿肌酐比值 [SMD=-0.05, 95% CI(-0.14, 0.04), P=0.295]、尿羟脯氨酸/尿肌酐比值 [SMD=-0.16, 95% CI(-1.04, 0.72), P=0.726]、丙氨酸转氨酶 [SMD=0.51, 95% CI(-3.26, 4.28), P=0.790]、天冬氨酸转氨酶 [SMD=0.23, 95% CI(-5.22, 4.77), P=0.929]、碱性磷酸酶 [SMD=-0.22, 95% CI(-0.68, 0.25), P=0.361]、血磷 [SMD=-0.02, 95% CI(-0.11, 0.07), P=0.639]、尿素氮 [SMD=-0.19, 95% CI(-0.70, 0.31), P=0.453]、雌二醇 [SMD=0.62, 95% CI(-0.28, 1.52), P=0.177]、白细胞介素 6 [SMD=-1.78, 95% CI(-4.86, 1.30), P=0.258]、视觉模拟评分 [SMD=0.55, 95% CI(-1.03, 2.13), P=0.496] 比较, 差异均无统计学意义。两组患者均未见严重不良反应发生。序贯分析结果显示, 补肾活血类中药复方制剂治疗绝经后骨质疏松症总有效率证据确切。结论: 补肾活血类中药复方制剂治疗绝经后骨质疏松症的疗效显著, 可改善患者血钙和骨密度, 且安全性较好。

关键词 绝经后骨质疏松症; 补肾活血类中药复方制剂; 疗效; 安全性; Meta 分析; 序贯分析

Meta-analysis of Efficacy and Safety of TCM Compound Preparation for Tonifying Kidney and Activating Blood Circulation in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

ZHAO Siyi¹, HUANG Fan¹, FENG Zitong¹, FANG Wanyi¹, SUN Weipeng², CHEN Guizhen³, XU Yunxiang¹ (1. Acupuncture and Rehabilitation Clinical Medical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2. The First Clinical College, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 3. Dept. of Rehabilitation, Bao'an TCM Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangdong Shenzhen 518133, China)

tion in patients with unstable angina pectoris: a randomized controlled trial[J]. *Int J Cardiol*, 2017. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.06.099.

[21] PANG Z, ZHAO W, YAO Z. Cardioprotective effects of nicorandil on coronary heart disease patients undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. *Med Sci Monit*, 2017. DOI:10.12659/MSM.902324.

[22] 李硕, 梁晴, 翟秀娟. 急性冠脉综合征患者心肌损伤标志物 cTn I、CK-MB、FIB 表达与意义[J]. *临床输血与检验*, 2018, 20(1): 73-75.

[23] GOLLOP ND, DHULLIPALA A, NAGRATH N, et al. Is periprocedural CK-MB a better indicator of prognosis after emergency and elective percutaneous coronary intervention compared with post-procedural cardiac troponins? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 17(5): 867-871.

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81473755、81574064); 深圳市科技研发项目

* 本科生。研究方向: 妇科。E-mail: 1192031767@qq.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 中医药防治骨质疏松症。E-mail: xuyx1968@163.com

(收稿日期: 2018-09-05 修回日期: 2019-02-28)

(编辑: 张元媛)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of TCM compound preparation for tonifying kidney and activating blood circulation, and to provide evidence-based reference for rational drug use in the clinic. METHODS: By retrieving Cochrane library, PubMed, Embase, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about TCM compound preparation for tonifying kidney and activating blood circulation (trial group) versus calcium or non-calcium agents (control group) in the treatment of postmenopausal osteoporosis were included. After literature screening, data extraction and quality evaluation with bias risk evaluation tool and Jadad scale of Cochrane system evaluator manual 5.1.0, Meta-analysis was conducted by using Stata 12.0 software, and trial sequential analysis (TSA) was conducted by using TSA 0.9 software. RESULTS: Totally 18 RCTs were included, involving 1 408 patients. The results of Meta-analysis showed that total response rate [RR=1.35, 95% CI(1.17, 1.54), $P<0.000 1$] and bone density[SMD=0.24, 95% CI(0.16, 0.32), $P<0.000 1$] of trial group were significantly higher than those of control group; blood calcium [SMD=-0.05, 95% CI(-0.09, 0.00), $P=0.033$] of trial group was significantly lower than that of control group. There was no statistical significance in the levels of urine creatinine [SMD=-1.60, 95% CI(-5.94, 2.74), $P=0.470$], urinary calcium/urine creatinine ratio [SMD=-0.05, 95% CI(-0.14, 0.04), $P=0.295$], urinary hydroxyproline/urine creatinine ratio [SMD=-0.16, 95% CI(-1.04, 0.72), $P=0.726$], ALT [SMD=0.51, 95% CI(-3.26, 4.28), $P=0.790$], AST [SMD=0.23, 95% CI(-5.22, 4.77), $P=0.929$], serum alkaline phosphatase [SMD=-0.22, 95% CI(-0.68, 0.25), $P=0.361$], serum phosphate [SMD=-0.02, 95% CI(-0.11, 0.07), $P=0.639$], urea nitrogen [SMD=-0.19, 95% CI(-0.70, 0.31), $P=0.453$], estradiol [SMD=0.62, 95% CI(-0.28, 1.52), $P=0.177$], IL-6 [SMD=-1.78, 95% CI(-4.86, 1.30), $P=0.258$] or VAS [SMD=0.55, 95% CI(-1.03, 2.13), $P=0.496$] between 2 groups. No server ADR was found in 2 groups. TSA showed that there were extract evidences for total response rate of TCM compound preparation in the treatment postmenopausal osteoporosis. CONCLUSIONS: TCM compound preparation for tonifying kidney and activating blood circulation shows significant therapeutic efficacy for postmenopausal osteoporosis, and can improve serum calcium and bone density with good safety.

KEYWORDS Postmenopausal osteoporosis; TCM compound preparation for tonifying kidney and activating blood circulation; Therapeutic efficacy; Safety; Meta-analysis; Trial sequential analysis

绝经后骨质疏松症是以骨量减少、骨组织显微结构破坏,导致骨脆性与骨折风险增加为特征的全身代谢性骨病^[1]。流行病学调查显示,50岁以上人群以椎体和股骨颈骨密度(BMD)值为基础的骨质疏松症总患病率女性为20.7%,而60岁以上骨质疏松症人群中以女性更多,严重影响了中老年妇女的生活质量^[2-3]。目前西医常用钙剂和维生素D作为日常基本补充剂,并同时搭配促骨形成药或抗骨吸收药,但副作用明显(如维生素D大剂量摄入可能会增加肾结石和心血管疾病的发生风险)^[4];若长期大量使用外源性雌激素,尤其是绝经后长期使用,又可能会增加乳腺癌或子宫内膜癌的发生风险^[5]。绝经后骨质疏松症在中医属“骨萎”“骨痹”范畴^[6],骨骼方面的疾病与肾气充盈与否密不可分,绝经后骨质疏松症的发生亦与肾虚有关,肾中精气分先天和后天,而脾所化生来源于水谷精气的后天之精,因此脾功能的强弱可影响骨骼^[7-8]。此外,由于女性在更年期或绝经后情绪易于忧郁不畅,若疏解不当则易导致肝气郁滞而发生气郁血瘀^[9],故中医治疗骨质疏松症常以补肾为主、活血化瘀为辅^[10]。近年来,虽然补肾活血类中药复方制剂治疗该病的研究较多,但结论尚存在争议。因此,本研究采用Meta分析系统评价了补肾活血类中药复方制剂治疗绝经后骨质疏松症的有效性和安全性,以期临床合理用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验

(RCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 绝经后骨质疏松症患者,诊断标准均符合《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》^[11]。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予补肾活血类中药复方制剂,如补肾活血方、强骨康疏方剂、骨松安胶囊、蠲痹丸、抗骨松胶囊等;对照组患者给予钙剂,如钙尔奇D、活性钙片、葡萄糖酸钙、复方氨基酸螯合钙胶囊,或给予非钙剂,如阿仑膦酸钠片、仙灵骨葆胶囊、鲑鱼降钙素等。所用药物成分、用药方法、用药时间均不限。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②尿肌酐(Cr);③尿钙/Cr比值(Ca/Cr);④尿羟脯氨酸/Cr比值(Hop/Cr);⑤丙氨酸转氨酶(ALT);⑥天冬氨酸转氨酶(AST);⑦碱性磷酸酶(ALP);⑧血钙;⑨血磷;⑩BMD;⑪尿素氮(BUN);⑫雌二醇(E₂);⑬白细胞介素6(IL-6);⑭视觉模拟评分(VAS)评分;⑮不良反应。疗效判定标准按《中药新药临床研究指导原则》分为——①显效:腰痛症状消失,BMD增加;②有效:腰痛症状缓解明显,BMD增加不明显;③无效:腰痛症状及BMD均无改善;总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%^[12]。

1.1.5 排除标准 ①采用其他诊断标准或无本研究相关结局指标的文献;②重复发表或数据无法提取合并的文献;③机制研究、个案、经验报告、综述及动物实验研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中

国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库。中文检索词为“绝经后骨质疏松症”“补肾活血”“补肾化瘀”“随机对照试验”;英文检索词为“Postmenopausal osteoporosis”“Bushen huoxue”“Bushen huayu”“Random controlled trials”。检索时限均为各数据库建库起至2018年8月。检索文献若出现“补肾”“健脾”“活血”主题词,也一并纳入。采用主题词与自由词相结合的检索方式,检索策略经过多次预检索后确定,辅以灰色文献检索(即与本领域专家以及通信作者联系获得上述检索未能获取的重要信息);同时手工检索相关核心期刊和图书馆相关书籍,追溯纳入研究的参考文献。

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

由两位研究者独立根据纳入与排除标准筛选文献并交叉核对,如遇分歧由第三位研究者参与讨论并协商裁定。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、患者年龄、干预措施、结局指标等。按Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评价,具体包括:随机方法是否正确;是否分配隐藏;是否采用盲法;是否选择性报告研究结果;结果数据是否完整;是否采用意向治疗(ITT)分析;是否存在其他偏倚来源^[13]。按Jadad量表对纳入文献进行方法学质量评价,具体包括:随机序列的产生(恰当2分,不清楚1分,不恰当0分)、盲法(恰当2分,不清楚1分,不恰当0分)、撤出与失访(描述1分,未描述0分)^[14]。

1.4 统计学方法

采用Stata 12.0软件进行Meta分析。二分类变量采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示,连续

性变量采用标准化均数差(SMD)及其95%CI表示。若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。若存在明显统计学异质性时,则仅采用描述性分析,并慎重解释研究结果,对结果的稳定性进行分析。采用剪补法、Egger's检验和倒漏斗图进行发表偏倚分析。采用TSA 0.9软件进行试验序贯分析(TSA)^[15]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献216篇,剔除重复发表文献后,经阅读题目和摘要和进一步阅读全文,最终纳入18篇文献^[16-33],共计1408例患者,其中试验组708例,对照组700例。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。

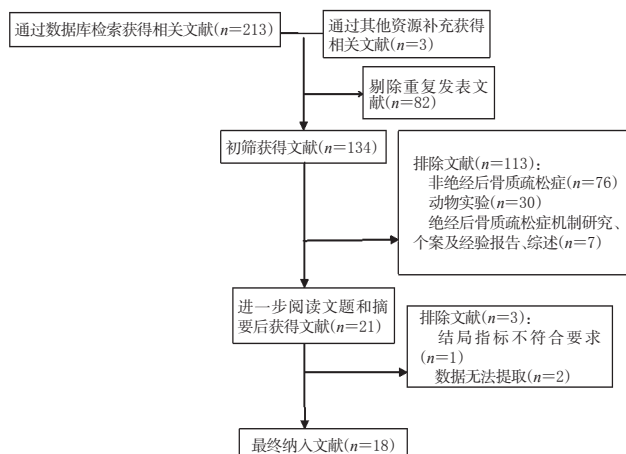


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		年龄,岁		干预措施		疗程	结局指标	Jadad评分,分
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组			
向科明 2011 ^[16]	48	50	57.3	58.9	补肾活血汤	钙剂	6个月	①①②	1
石昊 2014 ^[17]	15	15	60.8	61.5	强骨康疏方剂	仙灵骨葆胶囊	6个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩	2
宋献文 2001 ^[18]	23	45	64.2±7.6	64.2±7.6	补肾活血方	尼尔雌醇或钙剂	6个月	①	2
刘莹 2017 ^[19]	50	50	48.45±3.55	50.08±3.70	补肾活血方	注射用鲑鱼降钙素	3个月	①③④⑤⑥	2
王彬 2009 ^[20]	43	43	51.4	52.6	补肾活血方	钙剂,疼痛患者口服芬必得	3个月	①①⑤	2
曾武雄 2007 ^[21]	35	30	59.56±6.61	59.73±7.24	补肾活血方	替勃龙片,有子宫者每个周期加服安宫黄体酮	1个月	③	2
李煜明 2005 ^[22]	30	30	55.4	56.2	补肾活血剂	钙剂	6个月	③④⑦⑧⑨⑩	2
李建鹏 2012 ^[23]	39	38	59.36±4.51	59.71±5.13	补肾活血颗粒	安慰剂	6个月	②③⑥⑩⑪⑫	5
黄永明 2006 ^[24]	34	30	51~78	51~78	骨松安胶囊	钙剂	3个月	①⑦⑧⑩⑫	2
许峰 2010 ^[25]	37	30	64.3±10.7	65.2±9.1	调经丸	钙剂	6个月	①	2
黄剑美 2008 ^[26]	55	47	64.8±4.8	64.5±3.4	补肾健脾汤	钙剂	6个月	①①	1
何铭涛 2007 ^[27]	71	70	69.9±5.8	69.9±5.8	补肾健脾活血方	阿仑膦酸钠片	6个月	①③④⑦⑩⑫⑬	3
刘维嘉 2009 ^[28]	33	33	58.3±10.3	61.2±10.8	补肾健脾活血汤	复方氨基酸螯合钙胶囊	6个月	①①	2
刘维嘉 2009 ^[29]	33	33	58.3	61.2	补肾健脾活血汤	复方氨基酸螯合钙胶囊	6个月	①①	2
王丽丽 2015 ^[30]	56	56	60.06±2.11	61.03±2.05	补肾生骨颗粒	钙剂	6个月	①①②④⑫⑬	2
邹秉勇 2016 ^[31]	38	38	64±4.24	67±4.87	健脾活血补肾方	阿仑膦酸钠片	4周	①	2
李仲平 2008 ^[32]	30	30	58.1±6.9	59.3±5.3	抗骨松胶囊	钙剂	6个月	①①	2
杨林芝 2011 ^[33]	38	32	62.5	60.5	益肾强督活血方	葡萄糖酸钙	6个月	①①	1

2.2 纳入研究质量评价结果

18项研究^[16-33]均为RCT;6项研究^[18,21,23,28,30-31]描述了采用随机分组方法,2项研究^[20,22]按就诊次序随机分组;所有研究均未说明是否采用分配隐藏;1项研究^[22]实施了双盲法;2项研究^[23,27]描述了退出和失访情况;所有研究均不清楚是否有选择性报告结果及是否存在其他偏倚来源。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 13项研究^[16-17,19-20,24-30,32-33]报道了总有效率,各研究间有统计学异质性($P<0.0001$, $I^2=72.5%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.35,95%CI(1.17,1.54), $P<0.0001$]。

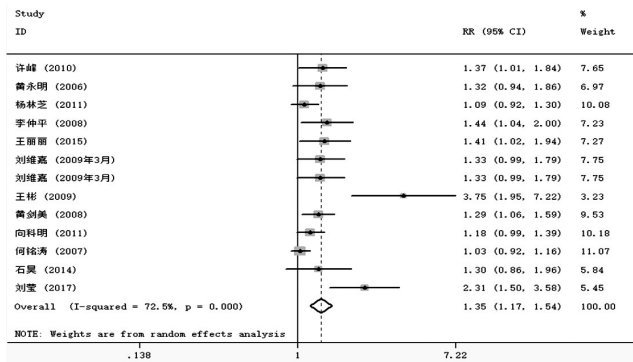


图2 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of total response rate in 2 groups

根据对照组干预方式、疗程的不同进行亚组分析,详见表2。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组中使用钙剂[RR=1.29,95%CI(1.18,1.41), $P=0.0001$]或疗程6个月[RR=1.29,95%CI(1.18,1.41), $P=0.0001$]的患者,差异均有统计学意义;与对照组中使用非钙剂[RR=1.07,95%CI(0.95,1.21), $P=0.252$]、疗程3个月[RR=2.16,95%CI(0.69,6.75), $P=0.186$]的患者比较,差异则无统计学意义。

表2 两组患者总有效率的亚组Meta分析结果

Tab 2 Meta-analysis results of subgroups of total response rate in 2 groups

亚组	纳入研究数	异质性	效应模型	RR(95%CI)	P
对照组干预方式					
钙剂	8 ^[16,25-26,28-30,32-33]	$P=0.599, I^2=0$	固定效应模型	1.29(1.18,1.41)	0.0001
非钙剂	2 ^[17,27]	$P=0.274, I^2=16.60%$	固定效应模型	1.07(0.95,1.21)	0.252
疗程					
3个月	2 ^[20,24]	$P=0.002, I^2=89.60%$	随机效应模型	2.16(0.69,6.75)	0.186
6个月	8 ^[16,25-26,28-30,32-33]	$P=0.599, I^2=0$	固定效应模型	1.29(1.18,1.41)	0.0001

2.3.2 Cr 2项研究^[17,23]报道了Cr。Meta分析结果显示,两组患者Cr比较差异无统计学意义[SMD=-1.60,95%CI(-5.94,2.74), $P=0.470$],详见表3。

表3 两组患者尿液指标、肝功能指标及电解质浓度的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis results of urine index, liver function index and electrolyte concentration in 2 groups

结局指标	纳入研究数	异质性	效应模型	SMD(95%CI)	P
Cr	2 ^[17,23]	$P=0.235, I^2=29.1%$	固定效应模型	-1.60(-5.94,2.74)	0.470
Ca/Cr	2 ^[22,27]	$P=0.150, I^2=51.8%$	随机效应模型	-0.05(-0.14,0.04)	0.295
Hop/Cr	2 ^[22,27]	$P=0.004, I^2=87.8%$	随机效应模型	-0.16(-1.04,0.72)	0.726
ALT	2 ^[17,23]	$P=0.445, I^2=0$	固定效应模型	0.51(-3.26,4.28)	0.790
AST	2 ^[17,23]	$P=0.107, I^2=61.4%$	随机效应模型	0.23(-5.22,4.77)	0.929
ALP	4 ^[17,22,24,27]	$P=0.014, I^2=71.6%$	随机效应模型	-0.22(-0.68,0.25)	0.361
血钙	4 ^[17,19,22,24]	$P=0.029, I^2=66.8%$	随机效应模型	-0.05(-0.09,0.00)	0.033
血磷	3 ^[17,19,22]	$P=0.139, I^2=49.3%$	固定效应模型	-0.02(-0.11,0.07)	0.639

2.3.3 Ca/Cr 2项研究^[22,27]报道了Ca/Cr。Meta分析结果显示,两组患者Ca/Cr比较差异无统计学意义[SMD=-0.05,95%CI(-0.14,0.04), $P=0.295$],详见表3。

2.3.4 Hop/Cr 2项研究^[22,27]报道了Hop/Cr。Meta分析结果显示,两组患者Hop/Cr比较差异无统计学意义[SMD=-0.16,95%CI(-1.04,0.72), $P=0.726$],详见表3。

2.3.5 ALT 2项研究^[17,23]报道了ALT。Meta分析结果显示,两组患者ALT比较差异无统计学意义[SMD=0.51,95%CI(-3.26,4.28), $P=0.790$],详见表3。

2.3.6 AST 2项研究^[17,23]报道了AST。Meta分析结果显示,两组患者AST比较差异无统计学意义[SMD=0.23,95%CI(-5.22,4.77), $P=0.929$],详见表3。

2.3.7 ALP 4项研究^[17,22,24,27]报道了ALP。Meta分析结果显示,两组患者ALP比较差异无统计学意义[SMD=-0.22,95%CI(-0.68,0.25), $P=0.361$],详见表3。

2.3.8 血钙 4项研究^[17,19,22,24]报道了血钙。Meta分析结果显示,试验组患者血钙水平显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-0.05,95%CI(-0.09,0.00), $P=0.033$],详见表3。

2.3.9 血磷 3项研究^[17,19,22]报道了血磷。Meta分析结果显示,两组患者血磷水平比较差异无统计学意义[SMD=-0.02,95%CI(-0.11,0.07), $P=0.639$],详见表3。

2.3.10 BMD 16项研究^[16-20,22-24,26-33]报道了BMD,各研究间无统计学异质性($P=0.018, I^2=37.9%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者BMD显著高于对照组,差异有统计学意义[SMD=0.24,95%CI(0.16,0.32), $P<0.0001$]。

将两组按不同测量部位BMD进行亚组分析,详见表4。Meta分析结果显示,试验组患者Wards三角[SMD=1.10,95%CI(0.46,1.75), $P=0.0001$]、桡骨远端

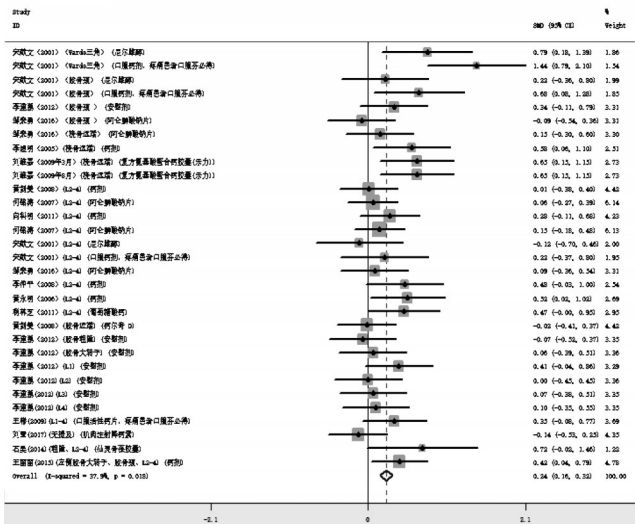


图3 两组患者BMD的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of BMD in 2 groups [SMD=0.04, 95% CI(0.02, 0.05), $P=0.0001$]、L2-4 [SMD=0.19, 95% CI(0.06, 0.33), $P=0.005$]的BMD均显著高于对照组,差异均有统计学意义;两组患者股骨颈的BMD比较差异无统计学意义[SMD=0.26(-0.05, 0.56), $P=0.057$].

表4 两组患者BMD的亚组Meta分析结果

Tab 4 Meta-analysis results of subgroup of BMD in 2 groups

测量部位	纳入研究数	异质性	效应模型	SMD(95%CI)	P
Wards三角	1 ^[8]			1.10(0.46,1.75)	0.0001
股骨颈	3 ^[18,23,31]	$P=0.199, I^2=35.5%$	固定效应模型	0.26(-0.05,0.56)	0.057
桡骨远端	4 ^[22,28-29,31]	$P=0.174, I^2=39.6%$	固定效应模型	0.04(0.02,0.05)	0.0001
L2-4	8 ^[16,18,24,26-27,31-33]	$P=0.601, I^2=0$	固定效应模型	0.19(0.06,0.33)	0.005

2.3.11 BUN 2项研究^[17,23]报道了BUN,各研究间无统计学异质性($P=0.855, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者BUN比较差异无统计学意义[SMD=-0.19, 95% CI(-0.70, 0.31), $P=0.453$].

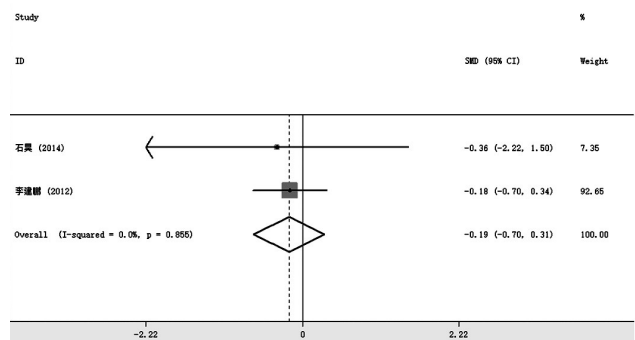


图4 两组患者BUN的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of BUN in 2 groups

2.3.12 E_2 3项研究^[16,27,30]报道了 E_2 ,各研究间有统计学异质性($P<0.0001, I^2=93.9%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者

E_2 比较差异无统计学意义[SMD=0.62, 95% CI(-0.28, 1.52), $P=0.177$].

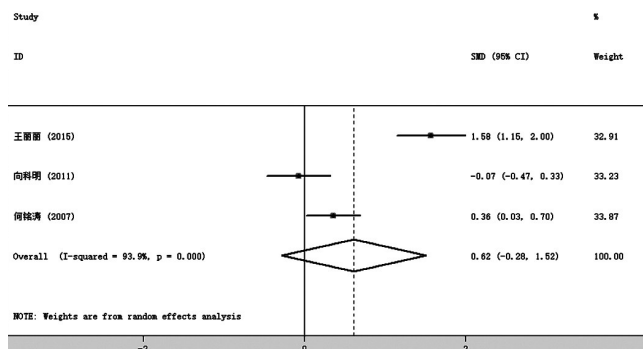


图5 两组患者 E_2 的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of E_2 in 2 groups

2.3.13 IL-6 2项研究^[21,27]报道了IL-6,各研究间有统计学异质性($P<0.0001, I^2=98.2%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患者IL-6比较差异无统计学意义[SMD=-1.78, 95% CI(-4.86, 1.30), $P=0.258$].

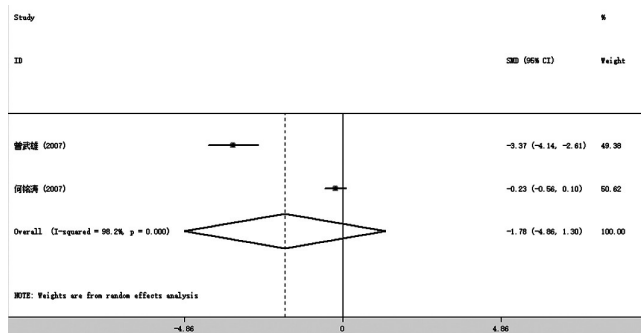


图6 两组患者IL-6的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of IL-6 in 2 groups

2.3.14 VAS评分 3项研究^[19,23,30]报道了VAS评分,各研究间有统计学异质性($P<0.0001, I^2=97.4%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,两组患者VAS评分比较差异无统计学意义[SMD=0.55, 95% CI(-1.03, 2.13), $P=0.496$].

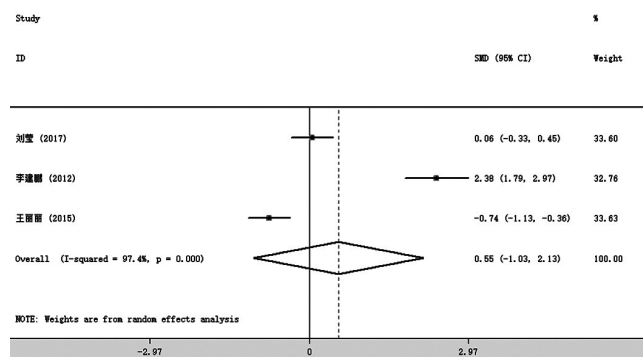


图7 两组患者VAS评分的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of VAS score in 2 groups

2.3.15 不良反应 3项研究^[23-24,30]仅对不良反应发生情

况进行描述性分析,两组患者均未见严重不良反应发生;1项研究^[20]报道了试验组有6例患者出现口腔溃疡、便秘等症状以及解决方法。

2.4 敏感性分析

以总有效率为指标进行敏感性分析,剔除刘莹等^[19]和王彬等^[20]的研究后,各研究间无统计学异质性($P=0.175, I^2=28.3\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.24, 95% CI(1.15, 1.33), $P<0.000 1$],提示结果稳定、可靠。以血钙为指标进行敏感性分析,剔除黄永明等^[24]的研究后,各研究间无统计学异质性($P=0.539, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者血钙水平显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=-0.05, 95% CI(-0.09, 0.00), $P=0.033$],提示结果稳定、可靠。

2.5 发表偏倚分析

以总有效率为指标进行发表偏倚分析,经Egger's检验显示, $P<0.000 1$;绘制剪补后附加轮廓线倒漏斗图,详见图8。由图8可知,倒漏斗图不对称,有8个缺失的数据分布在无统计学意义区域,表明倒漏斗图不对称可能因存在发表偏倚导致;有2个缺失的数据分布在有统计学意义区域,表明倒漏斗图不对称可能由其他原因导致。采用剪补法后,结果未发生逆转,提示结果稳定、可靠。

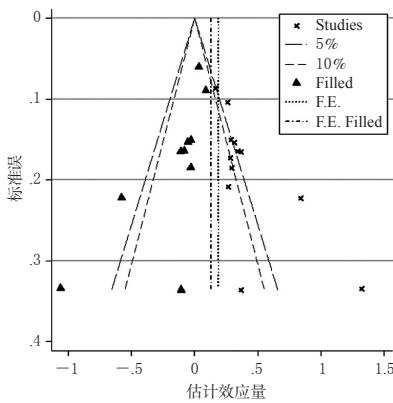


图8 总有效率的附加轮廓线倒漏斗图

Fig 8 Contour funnel plot with additional angina pectoris of total response rate

2.6 TSA分析

以总有效率为指标进行TSA分析,设定I类错误概率为 $\alpha=0.01$, II类错误概率为 $\beta=0.1$,以样本量为期望信息值(RIS),根据Meta分析的结果设置RR减少率为-35.0%、对照组阳性事件发生率为61.5%,进行序贯分析,详见图9。由图9可知,累计的Z值(曲线A)在纳入第4项研究^[26]后即穿过了传统界值(直线B),纳入第6个研究^[28]后即穿过了TSA界值(曲线C),虽RIS未达到1 170,但不需更多的试验证明,即可提前得到肯定的结

论,表明在RR=1.35效应下补肾活血类中药复方制剂提高绝经后骨质疏松症总有效率的证据确切。

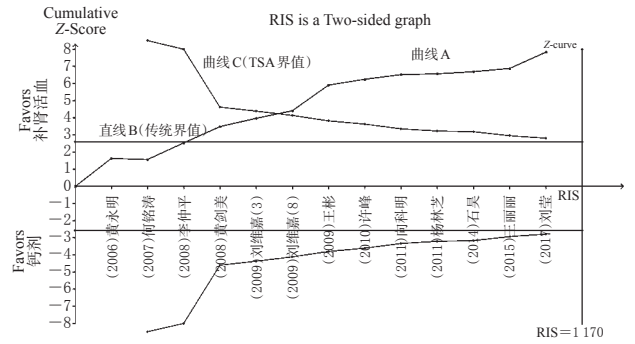


图9 总有效率的TSA分析图

Fig 9 TSA analysis of total response rate in 2 groups

3 讨论

《黄帝内经·上古天真论》云:“七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”^[34]。在中医中,女子在到达一定年龄之后“天癸竭”,即开始绝经,在此之后肾精开始匮乏。肾为先天之本,肾精不能充盈则肾气亏虚,气虚则不能有效推动血液的正常运行,机体无力运血而致瘀,表现为“不通则痛”,可表现为关节疼痛,甚至痛如针刺、固定不移,舌暗红有瘀斑,脉细涩等,常伴有腰膝酸软、发冷等肾虚病症。因此,肾虚血瘀是绝经后骨质疏松症的病理因素之一,而补肾活血法制裁是临床常用医则^[35]。

本研究系统评价了补肾活血类中药复方制剂对比钙剂或非钙剂治疗绝经后骨质疏松症的疗效和安全性。结果显示,试验组患者总有效率、BMD均显著高于对照组,血钙水平显著低于对照组,差异均有统计学意义。两组患者Cr、Ca/Cr、Hop/Cr、ALT、AST、ALP、血磷、BUN、E₂、IL-6、VAS评分比较,差异均无统计学意义。安全性方面,有4项研究报道了不良反应,但均未报道两组患者的不良反应发生率。

本研究局限性:(1)纳入研究的样本量较小,可能存在一定的发表偏倚;(2)纳入研究的质量偏低,部分研究未描述随机的分组方法及盲法,且均未说明随机方案的隐藏,可能存在选择性偏倚;(3)结局数据不完整,大部分研究均无随访和失访等相关记录,也未进行ITT分析。故本文所得结论有待更多大样本、高质量RCT进一步验证。

参考文献

- [1] CHEN B, LO GF, SHEN Y, et al. Reducing iron accumulation: a potential approach for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1):7-11.
- [2] 张亚军,刘忠厚,张鹏.绝经后骨质疏松症流行病学研究

- 进展[J].中国骨质疏松杂志,2010,16(3):229-233.
- [3] 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:2011年[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2-15.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 万雯馨.绝经后骨质疏松症中医证型分布特点及其发病因素探讨[D].北京:北京中医药大学,2013.
- [7] 董万涛,泽斌,宋敏,等.“骨肉不相亲”理论发微:从脾肾论治原发性骨质疏松症的科学涵义[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(6):714-717.
- [8] 梁文娜,李亚婵,李西海,等.绝经后骨质疏松症肾阳虚证素变化与熵变的内在关系[J].中华中医药杂志,2014,29(6):1791-1793.
- [9] 曾昭洋,胡文斌,魏学玲,等.中老年人群原发性骨质疏松中医体质及辨证分型分布[J].中国老年学杂志,2018,38(2):435-438.
- [10] GAO Z, LU Y, HALMURAT UPUR, et al. Study of osteoporosis treatment principles used historically by ancient physicians in Chinese medicine[J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(11):862-868.
- [11] 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].中国全科医学,2017,20(32):3963-3982.
- [12] 卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].1997.
- [13] Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL].(2011-03-12)[2018-08-18]. [http://www.cochrane-hand-book.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- [14] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [15] 翁鸿,李胜,曾宪涛,等.试验序贯分析软件在Meta分析中的应用[J].中国循证医学杂志,2016,16(5):604-611.
- [16] 向科明,赖洪华,庄琼,等.补肾活血法治疗绝经后妇女骨质疏松症98例临床观察[J].临床和实验医学杂志,2011,10(13):1044-1045.
- [17] 石昊.补肾活血法治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[D].恩施:湖北民族学院,2014.
- [18] 宋献文,沈培芝,陈百先.补肾活血方药治疗绝经后骨质疏松症[J].中国骨伤,2001,14(8):476.
- [19] 刘莹,刘艳,周晶.补肾活血方治疗绝经后骨质疏松症疗效观察[J].陕西中医,2017,38(5):612-613.
- [20] 王彬,刘会玲,罗艳华.补肾活血复方治疗绝经后骨质疏松症疗效观察[J].中国地方病防治杂志,2009,24(3):232-233.
- [21] 曾武雄,盛璞义,舒友元,等.补肾活血复方中药与激素替代治疗绝经后骨质疏松患者血清细胞因子水平的变化[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(27):5421-5423.
- [22] 李煜明.补肾活血剂治疗绝经后骨质疏松症60例[J].南京中医药大学学报,2005,21(1):56-57.
- [23] 李建鹏.补肾活血颗粒治疗绝经后骨质疏松症随机、双盲、安慰剂对照临床研究[D].北京:中国中医科学院中医临床基础医学研究所,2012.
- [24] 黄永明,许少健,石宇雄,等.骨松安胶囊治疗绝经后骨质疏松症34例[J].陕西中医,2006,27(8):954-955.
- [25] 许峰,章光华,李欢华.蠲痹丸治疗绝经后骨质疏松症37例[J].中医杂志,2010,51(3):243-244.
- [26] 黄剑美.补肾健脾活血法治疗绝经后骨质疏松症疗效观察[J].中国老年保健医学杂志,2008,6(4):21-22.
- [27] 何铭涛,梁细妹,梁祖建,等.补肾健脾活血方治疗绝经后骨质疏松症临床研究[J].山东中医杂志,2007,26(7):447-449.
- [28] 刘维嘉,麦敏军,刘永坤,等.补肾健脾活血汤治疗绝经后骨质疏松症33例[J].安徽中医学院学报,2009,28(4):33-34.
- [29] 刘维嘉,麦敏军,刘永坤,等.补肾健脾活血汤治疗绝经后骨质疏松症疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2009,19(9):558-559.
- [30] 王丽丽.补肾生骨颗粒对肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症BMD、血清E2、BALP、N-MID的影响[D].济南:山东中医药大学,2015.
- [31] 邹来勇,汤群珍,朱玉辉.健脾活血补肾方治疗绝经后骨质疏松症38例[J].中国中医药现代远程教育,2016,14(16):93-94.
- [32] 李仲平,靳国印,贺金,等.抗骨松胶囊治疗绝经后骨质疏松症30例[J].陕西中医,2008,29(4):444-445.
- [33] 杨林芝.益肾强督活血法治疗绝经后骨质疏松症38例临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2011,5(14):78-79.
- [34] 王冰.重广补注黄帝内经素问[M].北京:学苑出版社,2004:7-8.
- [35] 陈易,王明三,徐璇梨.绝经后骨质疏松症证型探讨[J].辽宁中医杂志,2017,44(2):273-275.

(收稿日期:2018-09-25 修回日期:2019-02-23)

(编辑:陈宏)