

仙灵骨葆胶囊联合常规疗法用于绝经后骨质疏松症疗效的贝叶斯网状Meta分析^Δ

曾湘骏^{1*}, 陈洁娜², 江桦清², 石础硕^{2,3}, 唐宏宇⁴, 周 驰⁴, 王海彬⁴(1. 广州中医药大学附属广州正骨医院/广州市正骨医院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学, 广州 510405; 3. 广州中医药大学第一附属医院心血管科, 广州 510405; 4. 广州中医药大学第一附属医院保髋病区, 广州 510405)

中图分类号 R274 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)18-2556-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.18.20

摘要 目的:系统评价仙灵骨葆胶囊联合常规疗法用于绝经后骨质疏松症(PMOP)的疗效差异。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、ClinicalTrials、中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学数据库,收集仙灵骨葆胶囊联合安慰剂和常规疗法(试验组)对比安慰剂和常规疗法或单用仙灵骨葆胶囊(对照组)用于PMOP的随机对照试验(RCT)。筛选文献,提取资料后采用 Cochrane 系统评价员手册5.3推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价。采用 Stata 14.0 软件及马尔科夫链-蒙特卡洛方法进行贝叶斯网状Meta分析。结果:共纳入16项RCT,共计1 360例患者,涉及单用仙灵骨葆胶囊、仙灵骨葆胶囊联合常规疗法和常规疗法等3种干预措施。Meta分析结果显示,在提高总有效率方面,与常规疗法比较,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法[OR=0.28, 95%CI(0.12, 0.64), $P<0.05$]可显著提高总有效率,网状Meta排序结果为仙灵骨葆胶囊联合常规疗法>单用仙灵骨葆胶囊>常规疗法。在改善骨密度方面,与常规疗法比较,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法[OR=0.45, 95%CI(0.24, 0.84), $P<0.05$]、单用仙灵骨葆胶囊[OR=0.78, 95%CI(0.32, 0.84), $P<0.05$]均可显著提高治疗后骨密度,网状Meta排序结果为仙灵骨葆胶囊联合常规疗法>单用仙灵骨葆胶囊>常规疗法。在改善血清钙水平方面,与单用仙灵骨葆胶囊[OR=4.76, 95%CI(2.14, 10.59), $P<0.05$]和常规疗法[OR=0.45, 95%CI(0.21, 0.99), $P<0.05$]比较,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法可显著提高治疗后血清钙水平,网状Meta排序结果为仙灵骨葆胶囊联合常规疗法>常规疗法>单用仙灵骨葆胶囊。在改善血清磷水平方面,与单用仙灵骨葆胶囊比较,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法[OR=2.85, 95%CI(1.81, 4.48), $P<0.05$]、常规疗法[OR=2.93, 95%CI(1.76, 4.86), $P<0.05$]均可显著提高治疗后血清磷水平,网状Meta排序结果为常规疗法>仙灵骨葆胶囊联合常规疗法>单用仙灵骨葆胶囊。结论:仙灵骨葆胶囊联合常规疗法可提高PMOP患者的疗效,可增加其治疗后骨密度及提高血清钙水平;但在改善血清磷水平方面,常规疗法的效果最佳。

关键词 仙灵骨葆胶囊;绝经后骨质疏松症;疗效;贝叶斯网状Meta分析

Bayesian Network Meta-analysis of Therapeutic Efficacy of Xianling Gubao Capsules Combined with Routine Therapy for Postmenopausal Osteoporosis

ZENG Xiangjun¹, CHEN Jiena², JIANG Huaqing², SHI Chushuo^{2,3}, TANG Hongyu⁴, ZHOU Chi⁴, WANG Haibin⁴
(1. Guangzhou Orthopaedics Hospital Affiliated to Guangzhou University TCM/Guangzhou Orthopaedics Hospital, Guangzhou 510405, China; 2. Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 3. Dept. of Cardiovascular Disease, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University TCM, Guangzhou 510405, China; 4. Hip-preserving Ward, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the difference of therapeutic efficacy of Xianling gubao capsules combined with routine therapy for postmenopausal osteoporosis (PMOP). METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, ClinicalTrials, CNKI, VIP, Wanfang database and CBM, clinical randomized controlled trials (RCTs) about Xianling gubao capsules combined with placebo and routine treatment (trial group) versus placebo and routine treatment or Xianling gubao capsules (control group) alone in the treatment of PMOP were collected. After literature screening and data extraction, the quality of included literatures were evaluated with Cochrane system evaluator manual 5.3 recommend bias risk evaluation tool. Bayesian

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81373655);广东省自然科学基金资助项目(No.2015A030310203);广东省中医药局项目(No.20191099)

* 副主任医师, 硕士。研究方向:中医药防治骨伤疾病。E-mail: 997974255@qq.com

Network Meta-analysis was performed with Stata 14.0 software and Bayesian Markov Chain Monte Carlo. RESULTS: A total of 16 RCTs were included, involving a total of 1 360 patients and 3 intervention measures as Xianling gubao capsules alone, Xianling gubao capsules combined with routine treatment,

routine treatment. Results of Meta-analysis showed that in respect of improving total response rate, compared with routine treatment, Xianling gubao capsules combined with routine treatment [OR=0.28, 95% CI(0.12, 0.64), $P<0.05$] could significantly improve total response rate; network Meta-analysis ranking showed that Xianling gubao capsules combined with routine treatment > Xianling gubao capsules alone > routine treatment. In terms of increasing bone mineral density (BMD), compared with routine treatment, Xianling gubao capsules combined with routine treatment [OR=0.45, 95% CI(0.24, 0.84), $P<0.05$] and Xianling gubao capsules alone [OR=0.78, 95% CI(0.32, 0.84), $P<0.05$] could significantly improve BMD; network Meta-analysis ranking showed that Xianling gubao capsules combined with routine treatment > Xianling gubao capsules alone > routine treatment. In the term of improving serum calcium level, compared with Xianling gubao capsules alone [OR=4.76, 95% CI(2.14, 10.59), $P<0.05$] and routine treatment [OR=0.45, 95% CI(0.21, 0.99), $P<0.05$], Xianling gubao capsules combined with routine treatment could significantly improve serum calcium level; network Meta-analysis ranking showed that Xianling gubao capsules combined with routine treatment > routine treatment > Xianling gubao capsules alone. In the term of improving serum phosphorus level, compared with Xianling gubao capsules alone, Xianling gubao capsules combined with routine treatment [OR=2.85, 95% CI(1.81, 4.48), $P<0.05$] and routine treatment [OR=2.93, 95% CI(1.76, 4.86), $P<0.05$] could significantly improve serum phosphorus level; network Meta-analysis ranking showed that routine treatment > Xianling gubao capsules combined with routine treatment > Xianling gubao capsules alone. CONCLUSIONS: Xianling gubao capsules combined with routine treatment can significantly improve therapeutic efficacy of PP patients, increase BMD and serum calcium level after treatment, but routine treatment is the best in improving serum phosphorous level.

KEYWORDS Xianling gubao capsules; Postmenopausal osteoporosis; Therapeutic efficacy; Bayesian network Meta-analysis

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是指以骨量减少、骨组织微结构破坏导致的以脆性增加、骨折风险增高为主要特征的一种全身性骨病,多见于老年人和绝经后妇女^[1]。绝经后骨质疏松症(Postmenopausal osteoporosis, PMOP)是一种原发性OP,指女性绝经后卵巢功能衰退、雌激素分泌减少,造成破骨细胞的骨吸收超过成骨细胞的骨形成,从而导致骨量减少的一种全身骨骼代谢性疾病^[2]。早期流行病学调查统计,流行病学调查统计,约有10%~20%的绝经后妇女存在不同程度的OP^[3]。有研究发现,PMOP患者极易发生骨质疏松性骨折^[4]。这提示PMOP不仅严重影响患者的正常生活,而且还给其家庭和社会造成巨大的经济负担,已成为不容忽视的健康问题。目前,临床对于PMOP多使用单一药物治疗,但疗效欠佳,而且由于药物的靶向性不强,长期用药易产生不良反应^[5]。仙灵骨葆胶囊是由淫羊藿、续断、丹参、知母、补骨脂、地黄等6味中药材制成的中药复方制剂,具有滋补肝肾、活血通络、强筋壮骨的功效,主要用于治疗OP、骨折、骨性关节炎等^[6-7]。有研究采用仙灵骨葆胶囊联合常规疗法用于PMOP,但结论存有争议^[8-9]。网状Meta分析可以采用直接或间接比较的方法,对同一疾病的3种及以上干预措施进行综合对比^[10]。为此,本研究采用贝叶斯网状Meta分析的方法系统评价了仙灵骨葆胶囊联合常规疗法用于PMOP的疗效差异,旨在为临床用药提供循证参考。

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)。无论是否采用盲法;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 PMOP患者,均符合OP的相关诊断标准^[11-12]。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予常规疗法或单用仙

灵骨葆胶囊;试验组患者给予在对照组用药基础上联合仙灵骨葆胶囊。常规疗法包括相关指南推荐药物如双膦酸盐类、激素、降钙素等药物,骨健康基本补充剂如钙剂和维生素D等^[3,13-15];剂量、用法及疗程均不限。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②治疗后骨密度;③治疗后血钙水平;④治疗后血磷水平。疗效判定标准^[16]——显效:腰痛症状消失,骨密度增加;有效:腰痛症状明显改善,骨密度增加不明显;无效:腰痛症状及骨密度较治疗前均无改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.1.5 排除标准 ①非RCT研究,综述等;②重复发表的文献;③研究设计缺乏严谨性、不合理的文献;④其他干预措施。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、ClinicalTrials、中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学数据库。中文检索词为“仙灵骨葆”“骨质疏松”“原发性骨质疏松”“老年性骨质疏松症”“绝经后骨质疏松症”“随机对照”。英文检索词为“Xianlinggubao”“XLGB”“Xian-ling-gu-bao”“Osteoporosis”“Senile osteoporosis”“Postmenopausal osteoporosis”“Randomized controlled”。检索时限均为各数据库建库起至2019年3月。

1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者独立按照纳入与排除标准筛选文献,并交叉核对,如遇分歧则与第三位研究者讨论并协商裁定。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、年龄、干预措施、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.3推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价,具体包括:①随机

方法;②分配隐藏;③对研究者和参与者实施盲法;④对研究结果实施盲法;⑤结果数据的完整性;⑥选择性报道研究结果;⑦是否存在其他偏倚来源;每项评价结果分为低偏倚风险、高偏倚风险和不清楚^[17]。

1.5 统计学方法

采用Stata 14.0软件及马尔科夫链-蒙特卡洛(MC-MC)方法进行贝叶斯网状Meta分析。采用3条马尔科夫链进行模拟,迭代次数设定为50 000次(前20 000次用于退火以消除初始值的影响,后30 000次用于抽样)。通过Stata 15.0软件绘制网状关系图以呈现不同干预措施间存在的直接比较与间接比较关系;通过计算相对比值比(RoR)及其95%置信区间(CI)以评价各闭环的一致性,95%CI下限等于1表示一致性较好;若RoR接近1,说明直接证据和间接证据一致,采用固定效应模型进行分析;否则认为该闭环存在明显不一致性,采用随机效应模型进行分析^[18]。

二分类数据采用比值比(OR)及95%CI表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义^[19]。采用WinBUGS 1.4.3软件对不同干预措施的疗效进行排序,记录曲线下面积(曲线下面积以百分比表示,百分比越大,表示治疗效果越好^[20])。通过Stata 15.0软件绘制倒漏斗图评价干预措施是否存在小样本效应或发表偏倚,并对研究进行敏感性

分析。

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1 603篇,其中中文文献1 572篇,英文文献31篇。剔除重复发表的文献、阅读文题和摘要后,进一步阅读全文,最终纳入16篇文献^[7, 21-35],共计1 360例患者,其中试验组608例,对照组752例。共涉及3种干预措施,包括单用仙灵骨葆胶囊、仙灵骨葆胶囊联合常规疗法、常规疗法。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。

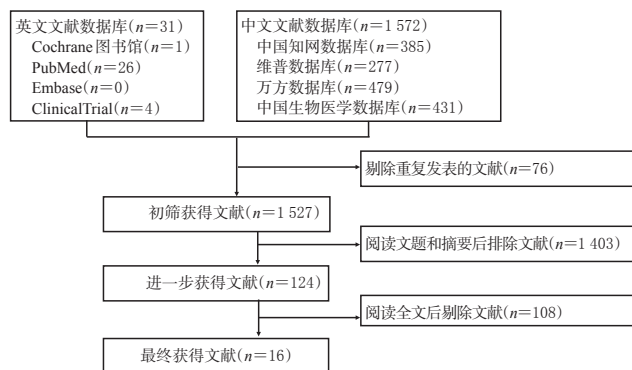


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

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	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		
宋小梅2017 ^[7]	31	31	56.00 ± 3.16	55.21 ± 2.97	仙灵骨葆胶囊3粒, bid+对照组干预措施	益钙宁1支, 每周1次
李爱芝2018 ^[21]	43	43	61.12 ± 2.42	61.25 ± 2.47	仙灵骨葆胶囊3粒, bid+对照组干预措施	碳酸钙1片, qd
陈鑫2015 ^[22]	31	30	56.45 ± 5.33	54.86 ± 5.19	仙灵骨葆胶囊1.5 g, bid+对照组干预措施	元素钙600 mg, qd+维生素D 0.25 μg, qd
钟银燕2015 ^[23]	20	20(a)	58.3 ± 4.8	61.5 ± 3.7	仙灵骨葆胶囊1.5 g, bid+对照组干预措施(b)	仙灵骨葆胶囊1.5 g, bid(a)
		20(b)		59.5 ± 4.3		骨化三醇胶丸0.25 μg, tid(b)
王锦兰2015 ^[24]	37	35	61.13 ± 2.27	62.25 ± 3.15	仙灵骨葆胶囊3粒, bid+对照组干预措施	牡蛎碳酸钙泡腾片1片, tid
徐瑞丛2014 ^[25]	40	40	49~65	48~68	仙灵骨葆胶囊3粒, bid+对照组干预措施	钙尔奇1片, qd+维生素D ₃ 1片, bid+戊酸雌二醇片1 mg, qd
庄凌峰2013 ^[26]	32	32	59.78 ± 2.17	60.34 ± 2.35	仙灵骨葆胶囊3粒, bid+对照组干预措施	福善美70 mg, 每周1次+钙尔奇1片, qd
Zhu HM2012 ^[27]	44	47	65.1 ± 7.5	64.9 ± 6.0	仙灵骨葆胶囊3粒, bid+对照组干预措施	安慰剂+钙剂500 mg, qd+维生素D ₃ 200 IU
巴哈德尔2012 ^[28]	25	25	59.2 ± 7.3	60.7 ± 8.1	仙灵骨葆胶囊3粒, bid+对照组干预措施	钙尔奇1片, qd
吴中琴2010 ^[29]	38	37(a)	55.1 ± 2.9	56.3 ± 3.5	仙灵骨葆胶囊3粒, bid+对照组干预措施(a)	钙尔奇1片, qd(a)
		33(b)		55.1 ± 2.9		仙灵骨葆胶囊3粒, bid(b)
董艳2010 ^[30]	54	53(a)	61.43 ± 8.22	60.71 ± 9.07	仙灵骨葆胶囊3粒, bid+对照组干预措施(a)	鲑降钙素鼻喷雾剂500 IU, qd(a)
		53(b)		60.89 ± 9.12		仙灵骨葆胶囊3粒, bid(b)
聂达荣2009 ^[31]	35	35	59.8	60.3	仙灵骨葆胶囊3粒, bid+对照组干预措施	骨化三醇0.25 μg, qd
徐敏2009 ^[32]	52	52(a)	58.2 ± 2.8	58.2 ± 2.8	仙灵骨葆胶囊3粒, bid+对照组干预措施(b)	仙灵骨葆胶囊3粒, bid(a)
		52(b)		58.2 ± 2.8		阿仑磷酸钠片70 mg, 每周1次(b)
尚玉敏2007 ^[33]	30	30	58.3 ± 3.4	58.3 ± 3.4	仙灵骨葆胶囊+对照组干预措施	钙剂(剂量不明)
吴文2005 ^[34]	34	34	55.6 ± 4.3	56.4 ± 4.6	仙灵骨葆胶囊2粒, tid+对照组干预措施	钙尔奇1片, qd
张秀珍2004 ^[35]	62	50	57.2 ± 3.1	57.2 ± 3.1	仙灵骨葆胶囊2粒, tid+对照组干预措施	乐力钙1 g, qd

2.2 文献质量评价结果

所有研究^[7, 21-35]均为RCT;7项研究^[21, 27-28, 30, 32, 34-35]描述了正确的随机分配方案,1项研究^[23]随机分配方法存在高风险;10项研究^[7, 21-26, 29, 31, 33]分配方案不完善,6项研究^[27-28, 30, 32, 34-35]提及分配隐藏;8项研究^[25, 27-28, 30-32, 34-35]采用正确盲法;1项研究^[27]报道了失访和退出情况,且缺失的

数据不影响结果数据的完整性;1项研究^[35]存在其他偏倚来源,详见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 9项研究^[7, 21-24, 28-31]报道了总有效率。本次网状Meta分析网络中共有3种干预措施,分别为单用仙灵骨葆胶囊、仙灵骨葆胶囊联合常规疗法、常规疗

法,证据关系见图4(图中,球形越大表示使用该干预措施的患者越多;直线表示进行直接比较,直线越粗表示使用两种干预措施进行直接比较的患者越多,下同)。

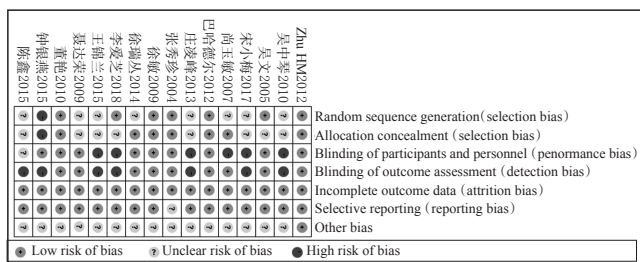


图2 偏倚风险图
Fig 2 Total graph of bias risk

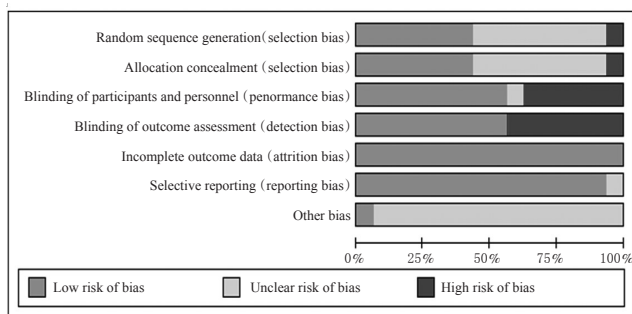


图3 偏倚风险条形图
Fig 3 Bar graph of bias risk

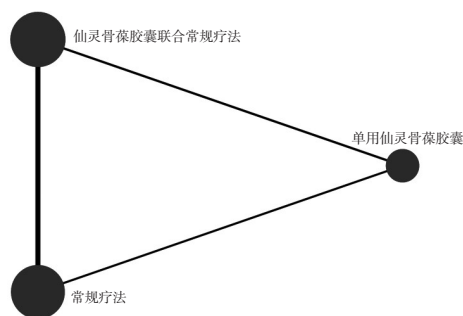


图4 总有效率的纳入研究证据关系
Fig 4 Relationship of included study evidence of total response rate

对闭环进行一致性检测,结果显示,RoR为5.281,且95%CI下限为1.00,提示直接比较与间接比较结果一致,详见图5(注:A为单用仙灵骨葆胶囊,B为仙灵骨葆胶囊联合常规疗法,C为常规疗法,下同)。

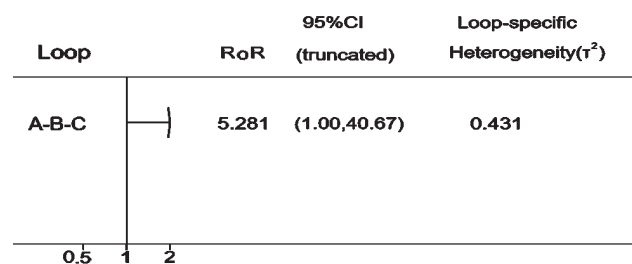


图5 总有效率的一致性评价结果

Fig 5 Consistency test results of total response rate
结合一致性评价结果,采用固定效应模型进行网状

Meta分析。结果显示,与常规疗法比较,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法[OR=0.28,95%CI(0.12,0.64), $P<0.05$]可显著提高总有效率,差异有统计学意义;而常规疗法与单用仙灵骨葆胶囊[OR=0.44,95%CI(0.13,23.35), $P>0.05$]、单用仙灵骨葆胶囊与仙灵骨葆胶囊联合常规疗法[OR=1.59,95%CI(0.48,5.25), $P>0.05$]比较,差异均无统计学意义,详见表2。

表2 两组患者总有效率的网状Meta分析结果

Tab 2 Network Meta-analysis of total response rate in 2 groups

组别	OR(95%CI)	
单用仙灵骨葆胶囊	1.59(0.48,5.25)	0.44(0.13,23.35)
仙灵骨葆胶囊联合常规疗法		0.28(0.12,0.64)
常规疗法		

网状Meta排序结果显示,在提高总有效率方面,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法(89.0%)>单用仙灵骨葆胶囊(56.4%)>常规疗法(4.6%)。

2.3.2 治疗后骨密度 15项研究^[7,22-35]报道了治疗后骨密度。本次网状Meta分析网络中共有3种干预措施,分别为单用仙灵骨葆胶囊、仙灵骨葆胶囊联合常规疗法、常规疗法,证据关系见图6。

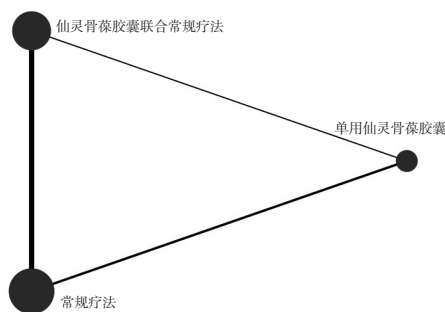


图6 治疗后骨密度的纳入研究证据关系

Fig 6 Relationship of included study evidence of BMD after treatment

对闭环进行一致性检测,结果显示,RoR为4.130,且95%CI下限为1.00,提示直接比较与间接比较结果一致,详见图7。

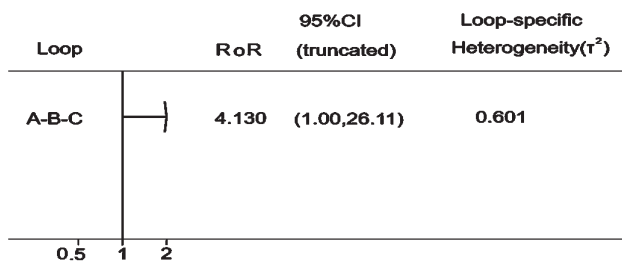


图7 治疗后骨密度的一致性评价结果

Fig 7 Consistency test results of BMD after treatment

结合一致性评价结果,采用固定效应模型进行网状Meta分析。结果显示,与常规疗法比较,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法[OR=0.45,95%CI(0.24,0.84), $P<0.05$]、单用仙灵骨葆胶囊[OR=0.78,95%CI(0.32,0.84), $P<$

0.05]均可显著提高治疗后骨密度,差异均有统计学意义;而仙灵骨葆胶囊联合常规疗法与单用仙灵骨葆胶囊[OR=1.74,95%CI(0.66,4.55), $P>0.05$]比较,差异无统计学意义,详见表3。

表3 两组患者治疗后骨密度的网状Meta分析结果
Tab 3 Network Meta-analysis of BMD in 2 groups after treatment

组别	OR(95%CI)	
单用仙灵骨葆胶囊	1.74(0.66,4.55)	0.78(0.32,0.84)
仙灵骨葆胶囊联合常规疗法		0.45(0.24,0.84)
常规疗法		

网状Meta排序结果显示,在提高治疗后骨密度方面,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法(93.1%)>单用仙灵骨葆胶囊(42.4%)>常规疗法(14.5%)。

2.3.3 治疗后血清钙水平和治疗后血清磷水平 4项研究^[7,23,29-30]同时报道了治疗后血清钙水平和治疗后血清磷水平。本次网状Meta分析网络中共有3种干预措施,分别为单用仙灵骨葆胶囊、仙灵骨葆胶囊联合常规疗法、常规疗法,证据关系见图8。

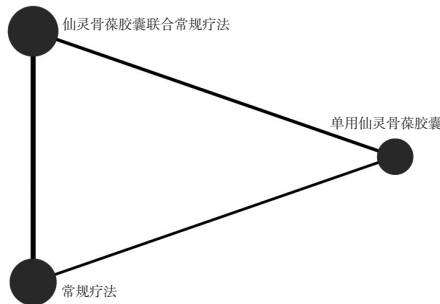


图8 治疗后血清钙水平和治疗后血清磷水平的纳入研究证据关系

Fig 8 Relationship of included study evidence of serum calcium level and serum phosphorus level after treatment

对闭环进行一致性评价,结果显示,RoR分别为1.785、1.090,且95%CI下限均为1.00,提示直接比较与间接比较结果一致,详见图9、图10。

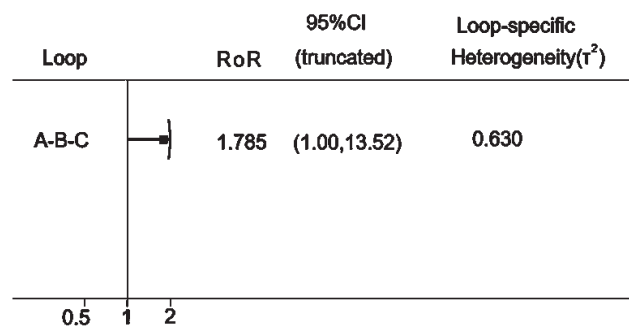


图9 治疗后血清钙水平的一致性评价结果
Fig 9 Consistency test results of serum calcium level after treatment

结合一致性评价结果,采用固定效应模型进行网状Meta分析。结果显示,与单用仙灵骨葆胶囊[OR=4.76,

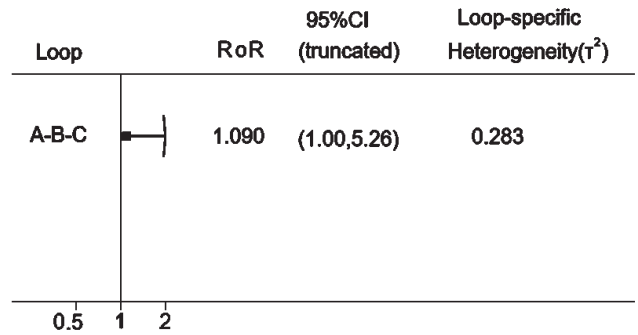


图10 治疗后血清磷水平的一致性评价结果
Fig 10 Consistency test results of serum phosphorus level after treatment

95%CI(2.14,10.59), $P<0.05$]和常规疗法[OR=0.45,95%CI(0.21,0.99), $P<0.05$]比较,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法可显著提高治疗后血清钙水平,差异均有统计学意义;而单用仙灵骨葆胶囊与常规疗法[OR=2.15,95%CI(0.88,5.24), $P>0.05$]比较,差异无统计学意义,详见表4。

表4 两组患者治疗后血清钙水平的网状Meta分析结果
Tab 4 Network Meta-analysis of serum calcium level in 2 groups after treatment

组别	OR(95%CI)	
单用仙灵骨葆胶囊	4.76(2.14,10.59)	2.15(0.88,5.24)
仙灵骨葆胶囊联合常规疗法		0.45(0.21,0.99)
常规疗法		

与单用仙灵骨葆胶囊比较,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法[OR=2.85,95%CI(1.81,4.48), $P<0.05$]、常规疗法[OR=2.93,95%CI(1.76,4.86), $P<0.05$]均可显著提高治疗后血清磷水平,差异均有统计学意义;而仙灵骨葆胶囊联合常规疗法与常规疗法[OR=1.03,95%CI(0.67,1.57), $P>0.05$]比较,差异无统计学意义,详见表5。

表5 两组患者治疗后血清磷水平的网状Meta分析结果
Tab 5 Network Meta-analysis of serum phosphorus level in 2 groups after treatment

组别	OR(95%CI)	
单用仙灵骨葆胶囊	2.85(1.81,4.48)	2.93(1.76,4.86)
仙灵骨葆胶囊联合常规疗法		1.03(0.67,1.57)
常规疗法		

网状Meta排序结果显示,在提高治疗后血清钙水平方面,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法(98.7%)>常规疗法(48.5%)>单用仙灵骨葆胶囊(2.8%)。在提高治疗后血清磷水平方面,常规疗法(77.1%)>仙灵骨葆胶囊联合常规疗法(72.9%)>单用仙灵骨葆胶囊(0)。

2.4 敏感性分析

以总有效率为指标进行敏感性分析。结果显示,纳入研究的临床相似性和方法学相似性均较好,分析结果可信,提示本研究结果稳健、可靠。

2.5 发表偏倚分析

以总有效率、治疗后骨密度、治疗后血清钙、治疗后

血清磷为指标,以每个研究效应量为横坐标,以效应量的标准误为纵坐标绘制倒漏斗图,详见图11~图14。由图可知,倒漏斗图基本对称,提示本研究存在小样本效应或发表偏倚的可能性较小。

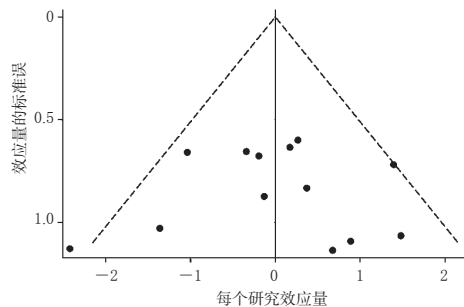


图11 总有效率的倒漏斗图

Fig 11 Funnel plot of total response rate

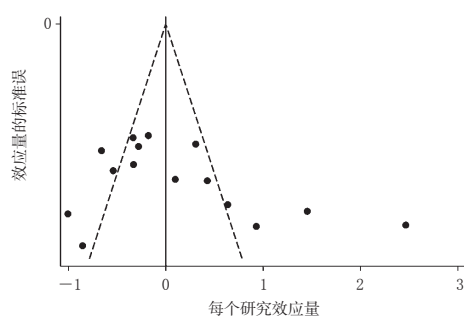


图12 治疗后骨密度的倒漏斗图

Fig 12 Funnel plot of BMD after treatment

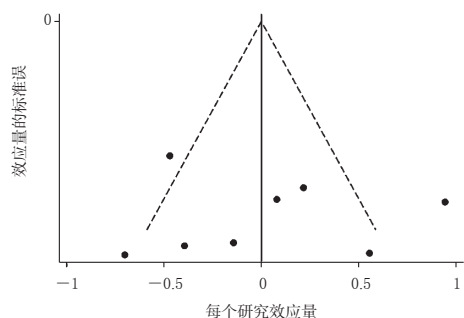


图13 治疗后血清钙水平的倒漏斗图

Fig 13 Funnel plot of serum calcium level after treatment

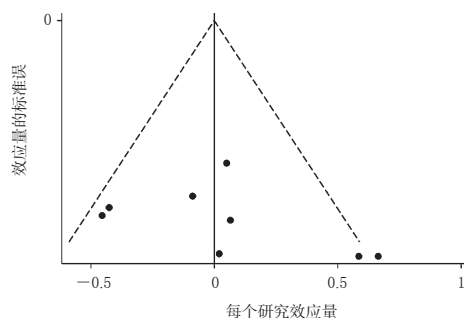


图14 治疗后血清磷水平的倒漏斗图

Fig 14 Funnel plot of serum phosphorus level after treatment

3 讨论

PMOP的主要病理特征为骨量和骨密度降低、骨组织微结构损坏^[12],严重者可发生骨折,尤以髌部、桡骨远端、脊柱骨折最为常见,其中髌部骨折的危害程度最为严重,致残率和病死率较高^[36]。目前,治疗PMOP的主要药物为双膦酸盐类、激素、选择性雌激素受体调节剂、降钙素等,虽有一定的疗效,但不良反应发生率较高^[37]。

PMOP中医属“骨痿”范畴,其含义为“骨枯而髓减,肾藏精,主骨生髓”,有研究认为“肾虚精亏”为PMOP的病机^[38];此外,气血瘀滞、骨失濡养,亦可引发骨痿^[39]。由此可见,故PMOP治疗当以滋补肝肾,活血化瘀。仙灵骨葆胶囊具有滋补肝肾、强筋壮骨、活血通络之功效,切中病机,理法相应^[6-7,40]。

本研究结果显示,在提高总有效率方面,与常规疗法比较,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法可显著提高总有效率,网状Meta排序结果为仙灵骨葆胶囊联合常规疗法>单用仙灵骨葆胶囊>常规疗法;在改善治疗后骨密度方面,与常规疗法比较,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法、单用仙灵骨葆胶囊均可显著提高治疗后骨密度,网状Meta排序结果为仙灵骨葆胶囊联合常规疗法>单用仙灵骨葆胶囊>常规疗法;在改善治疗后血清钙水平方面,与单用仙灵骨葆胶囊和常规疗法比较,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法可显著提高治疗后血清钙水平,网状Meta排序结果为仙灵骨葆胶囊联合常规疗法>常规疗法>单用仙灵骨葆胶囊;在改善治疗后血清磷水平方面,与单用仙灵骨葆胶囊比较,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法、常规疗法均可显著提高治疗后血清磷水平,网状Meta排序结果为常规疗法>仙灵骨葆胶囊联合常规疗法>单用仙灵骨葆胶囊。提示,仙灵骨葆胶囊联合常规疗法可提高PMOP患者的疗效,可增加其治疗后骨密度及提高血清钙水平;但在改善血清磷水平方面,常规疗法的效果最佳。

本研究的局限性为:(1)纳入的样本量较小,且多为中文文献;(2)纳入文献的质量较低;(3)大多数研究均未正确使用盲法。故此结论有待大样本、多中心、高质量RCT进一步证实。

参考文献

- [1] KARLSSON MK, KHERAD M, HASSERIUS R, et al. Characteristics of prevalent vertebral fractures predict new fractures in elderly men[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2016, 98(5): 379-385.
- [2] 智信, 陈晓, 苏佳灿. 绝经后骨质疏松症发病机制研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(11): 1510-1513, 1534.
- [3] 林晓生, 王海燕, 肖庆华, 等. 717名围绝经期妇女骨量丢失情况的流行病学调查[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(3): 363-364.
- [4] BLACK DM, ROSEN CJ. Clinical practice: postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(3): 254-262.

- [5] 王柄棋,孙雨晴,陈翔,等.绝经后骨质疏松症药物治疗的现状与思考[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(6):818-823.
- [6] 赵建根,马超.PVP结合仙灵骨葆胶囊治疗老年性骨质疏松症伴骨折临床疗效评价[J].中华中医药学刊,2016,34(11):2805-2807.
- [7] 宋小梅.仙灵骨葆胶囊治疗绝经期骨质疏松症临床研究[J].河南中医,2017,37(4):686-688.
- [8] 刘光勇,易泽洪,杨国奇,等.仙灵骨葆胶囊联合伊班膦酸钠注射液和碳酸钙D₃治疗老年骨质疏松的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(7):1067-1070.
- [9] 倪观娥.骨化三醇联合仙灵骨葆治疗绝经后骨质疏松症临床观察[J].新中医,2014,46(2):113-115.
- [10] 杨丰文,张俊华,张伯礼.中医药网状Meta分析质量评价[J].中华中医药杂志,2018,33(10):4599-4606.
- [11] 张智海,刘忠厚,李娜,等.中国人骨质疏松症诊断标准专家共识:第3稿:2014版[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(9):1007-1010.
- [12] SILVA I, BRANCO JC. Denosumab: recent update in postmenopausal osteoporosis[J]. *Acta Reumatol Port*, 2012, 37(4):302-313.
- [13] CAMACHO PM, PETAK SM, BINKLEY N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis, 2016[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(Suppl 4):1-42.
- [14] 谢雁鸣,宇文亚,董福慧,等.原发性骨质疏松症中医临床实践指南(摘录)[J].中华中医药杂志,2012,27(7):1886-1890.
- [15] 徐江祥,王霞,刘志强,等.降钙素与钙尔奇D联合治疗骨质疏松症骨痛疗效观察[J].中国临床医生,2007,35(6):29-30.
- [16] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:16-17.
- [17] DING H, HU GL, ZHENG XY, et al. The method quality of cross-over studies involved in cochrane systematic reviews[J]. *PLoS One*, 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0120519.
- [18] 张超,鄢金柱,孙凤,等.网状Meta分析一致性的鉴别与处理方法[J].中国循证医学杂志,2014,14(7):884-888.
- [19] 董圣杰,冷卫东,田家祥,等. Meta分析系列之五:贝叶斯Meta分析与WinBUGS软件[J].中国循证心血管医学杂志,2012,4(5):395-398.
- [20] CHAIMANI A, HIGGINS JP, MAVRIDIS D, et al. Graphical tools for network meta-analysis in Stata[J]. *PLoS One*, 2013. DOI:10.1371/journal.pone.0076654.
- [21] 李爱芝.仙灵骨葆胶囊治疗女性更年期骨质疏松症的可行性研究[J].中国社区医师,2018,34(18):100-101.
- [22] 陈鑫,朱雄白,林文军,等.仙灵骨葆胶囊治疗绝经后骨质疏松的疗效及其机制研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(10):827-829,854.
- [23] 钟银燕,章源,包斐丰.中西药结合治疗绝经后骨质疏松症临床观察[J].新中医,2015,47(1):145-147.
- [24] 王锦兰.仙灵骨葆胶囊联合牡蛎碳酸钙咀嚼片治疗女性更年期后骨质疏松症[J].医学信息,2015,28(33):317-318.
- [25] 徐瑞丛.仙灵骨葆治疗绝经后妇女骨质疏松症40例临床观察[J].浙江中医杂志,2014,49(2):155.
- [26] 庄凌峰.仙灵骨葆联合福善美治疗绝经后骨质疏松症疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2013,23(7):558-560.
- [27] ZHU HM, QIN L, GARNERO P, et al. The first multi-center and randomized clinical trial of herbal fufang for treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Osteoporosis Int*, 2012, 23(4):1317-1327.
- [28] 巴哈德尔,陶剑,崔永刚.仙灵骨葆联合钙尔奇D治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J].世界最新医学信息文摘,2012,12(9):46-47.
- [29] 吴中琴.仙灵骨葆胶囊合用钙尔奇D治疗女性绝经后骨质疏松症的疗效观察[J].海峡药学,2010,22(12):159-160.
- [30] 董艳,陆英,华丽霞.鲑降钙素联合仙灵骨葆治疗绝经后妇女骨质疏松症所致骨痛疗效观察[J].中国药房,2010,21(2):154-156.
- [31] 聂达荣,彭美玉,林增如,等.仙灵骨葆胶囊合罗钙全治疗绝经后骨质疏松性疼痛35例临床观察[J].福建中医学院学报,2009,19(3):37-38.
- [32] 徐敏,刘保新,黄承军,等.仙灵骨葆合阿仑磷酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(1):94-95.
- [33] 尚玉敏,刘艳艳,李惠萍.仙灵骨葆胶囊治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(1):55.
- [34] 吴文,李东风,智喜梅,等.仙灵骨葆对绝经后妇女骨质疏松的防治作用[J].广州中医药大学学报,2005,22(3):191-193.
- [35] 张秀珍,韩峻峰,钱国峰,等.仙灵骨葆对PMO骨密度及IL-6、TNF- α 、IGF- I的影响[J].中国骨质疏松杂志,2004,10(1):90-93.
- [36] 刘午阳,何明,曾靖.绝经后骨质疏松症的药物治疗研究进展[J].赣南医学院学报,2011,31(1):162-164.
- [37] 夏维波.骨质疏松症的现状和防治策略[J].中国医学前沿杂志,2015,7(10):1-3,6.
- [38] 李春岭,王德惠,李普宏.骨质疏松症的中医病名辨析[J].云南中医中药杂志,2017,38(7):13-15.
- [39] 李建国,谢兴文,李宁,等.绝经后骨质疏松症的中医脏腑认识及治疗现状[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(3):410-412,420.
- [40] 王少君,李艳,刘红,等.中医理论对骨质疏松症发病机制的认识[J].世界中医药,2013,8(9):1044-1048.

(收稿日期:2019-04-05 修回日期:2019-07-11)

(编辑:陈宏)