

· 文献研究 ·

# 金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症有效性和安全性的 Meta 分析

张智龙<sup>1</sup>, 崔鑫<sup>1</sup>, 吕健<sup>2</sup>, 席俊羽<sup>1</sup>, 谢雁鸣<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

**摘要 目的:**系统评价金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症(primary osteoporosis, POP)的有效性和安全性。**方法:**以计算机检索中国知网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统、维普网、Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science, 筛选金天格胶囊治疗 POP 的随机对照试验, 试验组应用金天格胶囊或金天格胶囊联合常规疗法治疗, 对照组采用常规疗法治疗。采用 RevMan5.4.1 软件对最终纳入的研究进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 25 项研究, 包括 1 项多臂试验。①针对老年性骨质疏松症(senile osteoporosis, SOP)有效性的分析结果。采用金天格胶囊治疗 SOP, 治疗后试验组的临床总有效率高于对照组[RR = 1.22, 95% CI(1.09, 1.36), P = 0.001], 疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分低于对照组[MD = -0.53, 95% CI(-0.79, -0.27), P = 0.000]; 采用金天格胶囊联合常规疗法治疗 SOP, 治疗后试验组的临床总有效率、骨密度均高于对照组[RR = 1.19, 95% CI(1.12, 1.26), P = 0.000; MD = 0.06, 95% CI(0.03, 0.08), P = 0.000]。②针对绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)有效性的分析结果。采用金天格胶囊治疗 PMOP, 治疗后 2 组患者骨密度的差异无统计学意义[MD = 0.08, 95% CI(0.00, 0.16), P = 0.060]; 采用金天格胶囊联合常规疗法治疗 PMOP, 治疗后试验组的临床总有效率、骨密度、血清钙水平、骨钙素水平均高于对照组[RR = 1.18, 95% CI(1.10, 1.26), P = 0.000; MD = 0.10, 95% CI(0.05, 0.15), P = 0.000; MD = 0.05, 95% CI(0.02, 0.08), P = 0.001; MD = 2.17, 95% CI(1.80, 2.54), P = 0.000], 疼痛 VAS 评分低于对照组[MD = -1.81, 95% CI(-2.64, -0.97), P = 0.000]。③针对安全性的分析结果。无证据表明金天格胶囊可导致严重不良反应。**结论:**现有证据表明, 单独应用金天格胶囊或在常规疗法基础上联合应用金天格胶囊治疗 POP 的疗效均优于常规疗法, 而且具有较高的安全性。

**关键词** 骨质疏松; 金天格胶囊; 专题 Meta 分析; 有效性; 安全性

## A Meta-analysis of efficacy and safety of Jintiang Capsules in the treatment of primary osteoporosis

ZHANG Zhilong<sup>1</sup>, CUI Xin<sup>1</sup>, LV Jian<sup>2</sup>, XI Junyu<sup>1</sup>, XIE Yanming<sup>1</sup>

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

**ABSTRACT Objective:**To systematically evaluate the efficacy and safety of Jintiang Capsules in the treatment of primary osteoporosis (POP). **Methods:**CNKI, Wanfang Data, SinoMed, VIP, Cochrane Library, PubMed, Embase, and Web of Science were searched for randomized controlled trials (RCTs) of Jintiang Capsules in the treatment of POP. The patients in the experimental group were treated with Jintiang Capsules or Jintiang Capsules combined with conventional therapy, and those in the control group were treated with conventional therapy. RevMan5.4.1 software was employed for the Meta-analysis of the included RCTs. **Results:**Twenty-five RCTs were enrolled, including one multi-arm trial. ①Efficacy analysis of senile osteoporosis (SOP). After the treatment of SOP with Jintiang Capsules, the total clinical response rate of the experimental group was higher than that of the control group (RR = 1.22, 95% CI(1.09, 1.36), P = 0.001), and the visual analogue scale (VAS) score was lower than that of the control group (MD = -0.53, 95% CI(-0.79, -0.27), P = 0.000). After the treatment of SOP with Jintiang Capsules combined with conventional therapy, the total clinical response rate and bone mineral density of the experimental group were higher than those of the control group (RR = 1.19, 95% CI(1.12, 1.26), P = 0.000; MD = 0.06, 95% CI(0.03, 0.08), P = 0.000). ②Efficacy analysis of postmenopausal osteoporosis (PMOP). After the treatment of PMOP with Jintiang Capsules, there was no significant difference in bone mineral density between the two groups (MD = 0.08, 95% CI(0.00, 0.16), P = 0.060). After the treatment of PMOP by Jintiang Capsules combined with conventional therapy, the total clinical response rate, bone mineral density,

基金项目:国家重点研发计划“中医药现代化研究”项目(2018YFC1707400)

通讯作者:谢雁鸣 E-mail:ktzu2018@163.com

serum calcium level, and osteocalcin level of the experimental group were higher than those of the control group ( $RR = 1.18, 95\% CI(1.10, 1.26), P = 0.000; MD = 0.10, 95\% CI(0.05, 0.15), P = 0.000; MD = 0.05, 95\% CI(0.02, 0.08), P = 0.001; MD = 2.17, 95\% CI(1.80, 2.54), P = 0.000$ ), and the pain VAS score was lower than that of the control group ( $MD = -1.81, 95\% CI(-2.64, -0.97), P = 0.000$ ).

③Safety analysis. No evidence supported that Jintiang Capsules could cause severe adverse reactions. **Conclusion:** As indicated by existing evidence, the efficacy of Jintiang Capsules alone or combined with conventional therapy in the treatment of POP is superior to that of conventional therapy, with good safety.

**Keywords** osteoporosis; Jintiang capsule; meta-analysis as topic; efficacy; safety

原发性骨质疏松症(primary osteoporosis, POP)是一种以骨密度降低、骨组织微结构退化为特征,致使骨强度下降,易发生骨折的一种全身性骨骼疾病,分为绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)、老年性骨质疏松症(senile osteoporosis, SOP)和特发性骨质疏松症<sup>[1-2]</sup>。骨质疏松症是一个容易被忽视,但普遍存在的公共健康问题。据统计,我国 50 岁以上人群骨质疏松症患病率为 19.2%,65 岁以上人群骨质疏松症患病率则高达 32.0%<sup>[3]</sup>。由骨质疏松症导致的骨折在 55 岁以上女性和 65 岁以上男性中越来越普遍<sup>[4]</sup>,而药物治疗已被证实可以有效降低 POP 患者的骨折风险,因此对 POP 患者进行合理的药物治疗十分必要<sup>[5-6]</sup>。

金天格胶囊的主要成分为人工虎骨粉。作为天然虎骨的替代品,人工虎骨粉的成分与天然虎骨基本相同,包含丰富的微量元素、骨胶原蛋白和各种骨生长因子,这些成分均是参与人体骨形成的重要物质,而现代药理学研究也表明人工虎骨粉具有明显的抗骨质疏松作用<sup>[7-8]</sup>。本文通过 Meta 分析对金天格胶囊治疗 POP 的有效性和安全性进行了评价,以期为临床实践提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索** 计算机检索中国知网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统、维普网、Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science。中文检索词包括:金天格、人工虎骨、骨质疏松、骨痿、骨痹、随机对照试验、临床观察。英文检索词包括:jintiang、artificial tiger bone powder、osteoporosis、OP、bone loss、randomized controlled trial。根据各数据库特点,采取主题词结合自由词的检索策略,或用上述检索词分别在主题、关键词、摘要、题目、全文等检索项中进行综合检索。检索时限为各数据库建库至 2022 年 3 月 31 日。

**1.2 文献筛选** 由 2 名研究者独立筛选文献,先用 NoteExpress 软件对文献进行管理和查重,再阅读题名

和摘要排除明显不符合要求的文献,最后对剩余文献进行全文阅读,最终判定是否纳入,意见不一致时请第 3 位研究者协助裁定。

**1.2.1 文献纳入标准** ①研究类型为随机对照试验,语种不限。②研究对象为依据相关诊断标准<sup>[9-12]</sup>明确诊断为 POP,且未发生骨质疏松性骨折的患者,患者年龄、性别、种族不限。③对照组采用常规疗法,包括应用骨健康补充剂、双膦酸盐类、激素调节类、降钙素类、中成药等骨质疏松症指南<sup>[9-11]</sup>推荐药物;试验组单纯应用金天格胶囊,或在对照组常规疗法基础上联合应用金天格胶囊。④结局指标包括临床总有效率、骨密度、血清钙水平、骨钙素水平、疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、不良反应中的 1 种。

**1.2.2 文献排除标准** ①无法获取全文的文献。②存在严重错误的文献。③重复发表的文献取较早发表的 1 篇,数据重复的文献取数据最全的 1 篇。

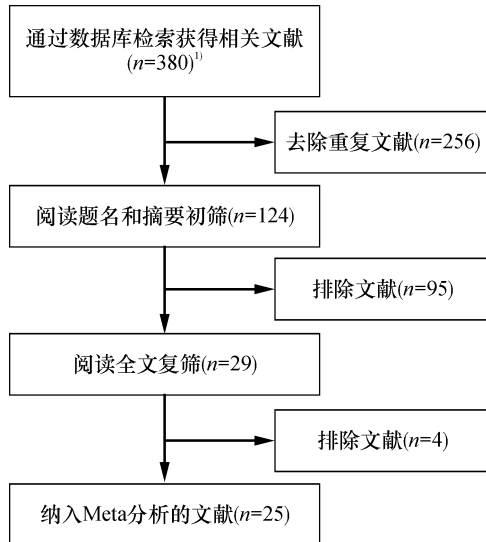
**1.3 纳入研究数据提取和方法学质量评价** 制作数据提取表,提取第一作者姓名、发表年份、研究对象基本信息、干预措施、疗程、结局指标等内容。2 名研究者采用 Cochrane 风险偏倚评估工具对最终纳入研究的方法学质量进行评价,意见不一致时请第 3 位研究者协助裁定。依据 Cochrane 手册推荐的方法将多臂试验转为双臂试验。

**1.4 数据统计** 采用 RevMan5.4.1 软件进行数据分析。临床总有效率以  $RR$  作为综合效应量,骨密度、血清钙水平、骨钙素水平、疼痛 VAS 评分均以  $MD$  作为综合效应量。若纳入合并分析的各研究之间不存在明显异质性( $P > 0.100, I^2 \leq 50\%$ ),则采用固定效应模型 Meta 分析;若纳入合并分析的各研究之间存在明显异质性( $P \leq 0.100, I^2 > 50\%$ ),分析其异质性来源,进行亚组分析或敏感性分析,若经分析后异质性仍然较大,则采用随机效应模型 Meta 分析。Meta 分析检验水准  $\alpha = 0.05$ 。采用漏斗图分析发表

偏倚情况。

## 2 结果

**2.1 文献检索及筛选结果** 初步检出相关文献 380 篇,经逐层筛选后最终纳入 25 篇文献。文献筛选流程见图 1。



1) 380 篇文献分别来源于中国知网 ( $n = 90$ )、万方数据库 ( $n = 106$ )、维普网 ( $n = 84$ )、中国生物医学文献数据库 ( $n = 100$ )。

图 1 文献筛选流程图

**2.2 纳入研究的基本特征** 纳入研究的基本特征见表 1。

**2.3 纳入研究的方法学质量评价结果** 纳入的 25 项研究均未报告样本量估算情况;在随机分组方面,9 项研究<sup>[13-14,16,23,25,27,29-30,36]</sup>说明采用随机数字表,1 项研究<sup>[31]</sup>采用信封法,1 项研究<sup>[37]</sup>采用分层区组随机法,1 项研究<sup>[28]</sup>根据就诊时间随机分组,其余研究仅提及“随机”二字;仅 1 项研究<sup>[37]</sup>对盲法和随机分配方案的隐藏进行了说明;2 项研究<sup>[24,31]</sup>数据有缺失,存在选择性报告的情况。纳入研究的方法学质量评价结果见图 2。

## 2.4 Meta 分析结果

**2.4.1 临床总有效率** 2 项针对 SOP 的研究<sup>[29,37]</sup>,试验组干预措施为金天格胶囊,2 项研究间无明显异质性 ( $P = 0.270, I^2 = 17\%$ ),固定效应模型分析结果显示试验组临床总有效率高于对照组 [ $RR = 1.22, 95\% CI(1.09, 1.36), P = 0.001$ ]。见图 3。

11 项研究<sup>[16,18-21,23,28,32,34-36]</sup>中试验组干预措施为金天格胶囊联合常规疗法,按 POP 类型分为 PMOP 和 SOP 2 个亚组,2 个亚组纳入的各研究间均无明显异质性 ( $P = 0.930, I^2 = 0\%; P = 0.590, I^2 = 0\%$ ),固定效应模型分析结果显示试验组的临床总有效率均高于对照组 [ $RR = 1.18, 95\% CI(1.10, 1.26), P = 0.000; RR = 1.19, 95\% CI(1.12, 1.26), P = 0.000$ ]。见图 4。

表 1 纳入研究的基本特征

研究	分型 <sup>2)</sup>	样本量/例		年龄/岁		干预措施		疗程/ d	结局 指标 <sup>5)</sup>
		T <sup>3)</sup>	C <sup>4)</sup>	T <sup>3)</sup>	C <sup>4)</sup>	T <sup>3)</sup>	C <sup>4)</sup>		
蔡德 2015 <sup>[13]1)</sup>	PMOP	32	32	60.7 ± 7.5	60.7 ± 7.5	金天格胶囊	阿仑磷酸钠片	180	①②③
	PMOP	34	32	60.7 ± 7.5	60.7 ± 7.5	金天格胶囊 阿仑磷酸钠片	阿仑磷酸钠片	180	①②③
符琴 2017 <sup>[14]</sup>	PMOP	33	33	66.6 ± 11.7	67.3 ± 11.2	金天格胶囊 碳酸钙 D3 片 骨化三醇胶丸 唑来膦酸注射液	碳酸钙 D3 片 骨化三醇胶丸 唑来膦酸注射液	365	①③④
袁一峰 2019 <sup>[15]</sup>	PMOP	72	70	67 ± 7	69 ± 7	金天格胶囊	碳酸钙 D3 片	84	①
曹强 2019 <sup>[16]</sup>	PMOP	62	62	60.6 ± 2.9	60.1 ± 2.6	金天格胶囊 骨化三醇软胶囊	骨化三醇软胶囊	180	①③⑤
徐荣敏 2017 <sup>[17]</sup>	PMOP	50	50	61.47 ± 7.38	61.98 ± 6.92	金天格胶囊 戊酸雌二醇片	戊酸雌二醇片	360	①②⑥
田峰 2019 <sup>[18]</sup>	SOP	60	60	62.83 ± 5.65	62.95 ± 5.71	金天格胶囊 骨化三醇软胶囊	骨化三醇软胶囊	180	①③⑤
张艳 2019 <sup>[19]</sup>	PMOP	47	47	59.6 ± 7.4	59.4 ± 7.1	金天格胶囊 利塞膦酸钠胶囊	利塞膦酸钠胶囊	180	①③⑤
刘泽有 2018 <sup>[20]</sup>	PMOP	76	75	59.96 ± 9.24	59.48 ± 9.35	金天格胶囊 利塞膦酸钠胶囊	利塞膦酸钠胶囊	180	①③⑤⑥

续表 1

研究	分型 <sup>2)</sup>	样本量/例		年龄/岁		干预措施		疗程/ d	结局 指标 <sup>5)</sup>
		T <sup>3)</sup>	C <sup>4)</sup>	T <sup>3)</sup>	C <sup>4)</sup>	T <sup>3)</sup>	C <sup>4)</sup>		
沈根明 2019 <sup>[21]</sup>	SOP	46	46	75.17 ± 2.38	74.23 ± 2.75	金天格胶囊 骨化三醇胶丸	骨化三醇胶丸	90	①③⑤
曾明 2016 <sup>[22]</sup>	PMOP	52	34	59.10 ± 2.72	59.58 ± 2.72	金天格胶囊	阿仑膦酸钠片	180	①
范明宇 2015 <sup>[23]</sup>	SOP	50	50	62.85 ± 2.25	62.56 ± 2.73	金天格胶囊 碳酸钙 D3 片	碳酸钙 D3 片	90	①⑤
郎毅 2017 <sup>[24]</sup>	SOP	54	46	72.5	71.7	金天格胶囊 阿法骨化醇软胶囊 碳酸钙 D3 片	阿法骨化醇软胶囊 碳酸钙 D3 片	90	①
詹珺雁 2013 <sup>[25]</sup>	SOP	32	28	56.5 ± 7.6	58.4 ± 8.2	金天格胶囊 碳酸钙 D3 片	碳酸钙 D3 片	180	①
覃裕 2016 <sup>[26]</sup>	PMOP	56	56	62.5 ± 5.0	63.6 ± 2.1	金天格胶囊	碳酸钙 D3 片	90	①
戚盈杰 2017 <sup>[27]</sup>	PMOP	87	46	65.3 ± 10.9	63.6 ± 2.1	金天格胶囊 碳酸钙 D3 片 阿仑膦酸钠片	碳酸钙 D3 片 阿仑膦酸钠片	180	①②③ ④⑥
黄广平 2017 <sup>[28]</sup>	PMOP	86	86	56.2 ± 6.5	57.3 ± 7.1	金天格胶囊 碳酸钙 D3 片	碳酸钙 D3 片	84	②③⑤
杨建磊 2016 <sup>[29]</sup>	SOP	30	30			金天格胶囊	碳酸钙 D3 片	90	⑤
何保玉 2015 <sup>[30]</sup>	SOP	80	80	64.6 ± 8.9	64.6 ± 8.9	金天格胶囊	碳酸钙 D3 片	270	①③
魏立友 2017 <sup>[31]</sup>	SOP	38	38	69.75	69.75	金天格胶囊	碳酸钙片 维生素 D	180	③④
徐迎锋 2018 <sup>[32]</sup>	PMOP	30	30	65.32 ± 3.31	65.99 ± 3.02	金天格胶囊 碳酸钙 D3 片	碳酸钙 D3 片	30	①④⑤
王瑞瑞 2018 <sup>[33]</sup>	PMOP	34	34	63.0 ± 10.82	64.1 ± 10.86	金天格胶囊 唑来膦酸注射液	唑来膦酸注射液	180	①②④⑥
刘习龙 2016 <sup>[34]</sup>	SOP	84	83	63.7 ± 7.1	63.2 ± 6.6	金天格胶囊 阿仑膦酸钠片	阿仑膦酸钠片	180	①⑤
佟亚男 2020 <sup>[35]</sup>	SOP	54	54	61.88 ± 5.42	61.54 ± 5.36	金天格胶囊 碳酸钙 D3 片	碳酸钙 D3 片	180	⑤
叶尔江·再那勒 2017 <sup>[36]</sup>	SOP	100	100	65.23 ± 11.42	65.74 ± 11.37	金天格胶囊 碳酸钙 D3 片	碳酸钙 D3 片	90	①③⑤
程金莲 2021 <sup>[37]</sup>	SOP	356	115	67.48 ± 9.11	66.65 ± 8.74	金天格胶囊	骨疏康胶囊	168	①③④⑤

注:1)为多臂试验;2)中 PMOP 为绝经后骨质疏松症,SOP 为老年性骨质疏松症;3)T 为试验组;4)C 为对照组;5)结局指标中①为骨密度,②为血清钙水平,③为不良反应,④为疼痛视觉模拟量表评分,⑤为临床总有效率,⑥为骨钙素水平。

**2.4.2 骨密度** 6 项研究<sup>[13,15,22,26,30,37]</sup> 中试验组的干预措施为金天格胶囊。4 项针对 PMOP 患者的研究<sup>[13,15,22,26]</sup> 间存在明显异质性 ( $P = 0.000$ ,  $I^2 = 97\%$ ),随机效应模型分析结果显示 2 组治疗后骨密度的差异无统计学意义 [ $MD = 0.08$ ,  $95\% CI(0.00, 0.16)$ ,  $P = 0.060$ ]。见图 5。其异质性可能与各研究中常规疗法用药类别、疗程、骨密度测量方法和测量部位的差异有关。另 2 项针对 SOP 患者的研究<sup>[30,37]</sup>,因数据类型不同无法合并分析,1 项研究<sup>[30]</sup>

显示试验组治疗后的骨密度高于对照组,1 项研究<sup>[37]</sup>显示试验组骨密度改善总有效率高于对照组。

15 项研究<sup>[13-14,16-21,23-24,27,32-34,36]</sup> 中试验组的干预措施为金天格胶囊联合常规疗法,按 POP 类型分为 PMOP 和 SOP 2 个亚组,2 个亚组纳入的各研究间均存在明显异质性 ( $P = 0.000$ ,  $I^2 = 91\%$ ;  $P = 0.000$ ,  $I^2 = 87\%$ ),随机效应模型分析结果显示试验组治疗后的骨密度均高于对照组 [ $MD = 0.10$ ,  $95\% CI(0.05, 0.15)$ ,  $P = 0.000$ ;  $MD = 0.06$ ,  $95\% CI(0.03, 0.08)$ ,

$P=0.000$ 。见图 6。其异质性可能与各研究中常规疗法用药类别、疗程、骨密度测量方法和测量部位的差异有关。另有 1 项研究<sup>[25]</sup>报告了 SOP 患者治疗前后骨密度的差值,试验组患者骨密度改善幅度更大。

**2.4.3 血清钙水平** 1 项针对 PMOP 的研究<sup>[13]</sup>,试验组的干预措施为金天格胶囊,2 组治疗后血清钙水平的差异无统计学意义。5 项针对 PMOP 的研究<sup>[13,17,27-28,33]</sup>,试验组的干预措施为金天格胶囊联合常规疗法,各研究间无明显异质性( $P=0.960, I^2=0\%$ ),固定效应模型分析结果显示试验组治疗后的血

清钙水平高于对照组 [ $MD=0.05, 95\% CI(0.02, 0.08), P=0.001$ ]。见图 7。

**2.4.4 骨钙素水平** 4 项针对 PMOP 的研究<sup>[17,20,27,33]</sup>,试验组的干预措施为金天格胶囊联合常规疗法,各研究间存在明显异质性( $P=0.000, I^2=99\%$ )。敏感性分析后剔除 1 项研究<sup>[20]</sup>,最终纳入 3 项研究<sup>[17,27,33]</sup>,各研究间无明显异质性( $P=0.280, I^2=21\%$ ),固定效应模型分析结果显示试验组患者治疗后的骨钙素水平高于对照组 [ $MD=2.17, 95\% CI(1.80, 2.54), P=0.000$ ]。见图 8。

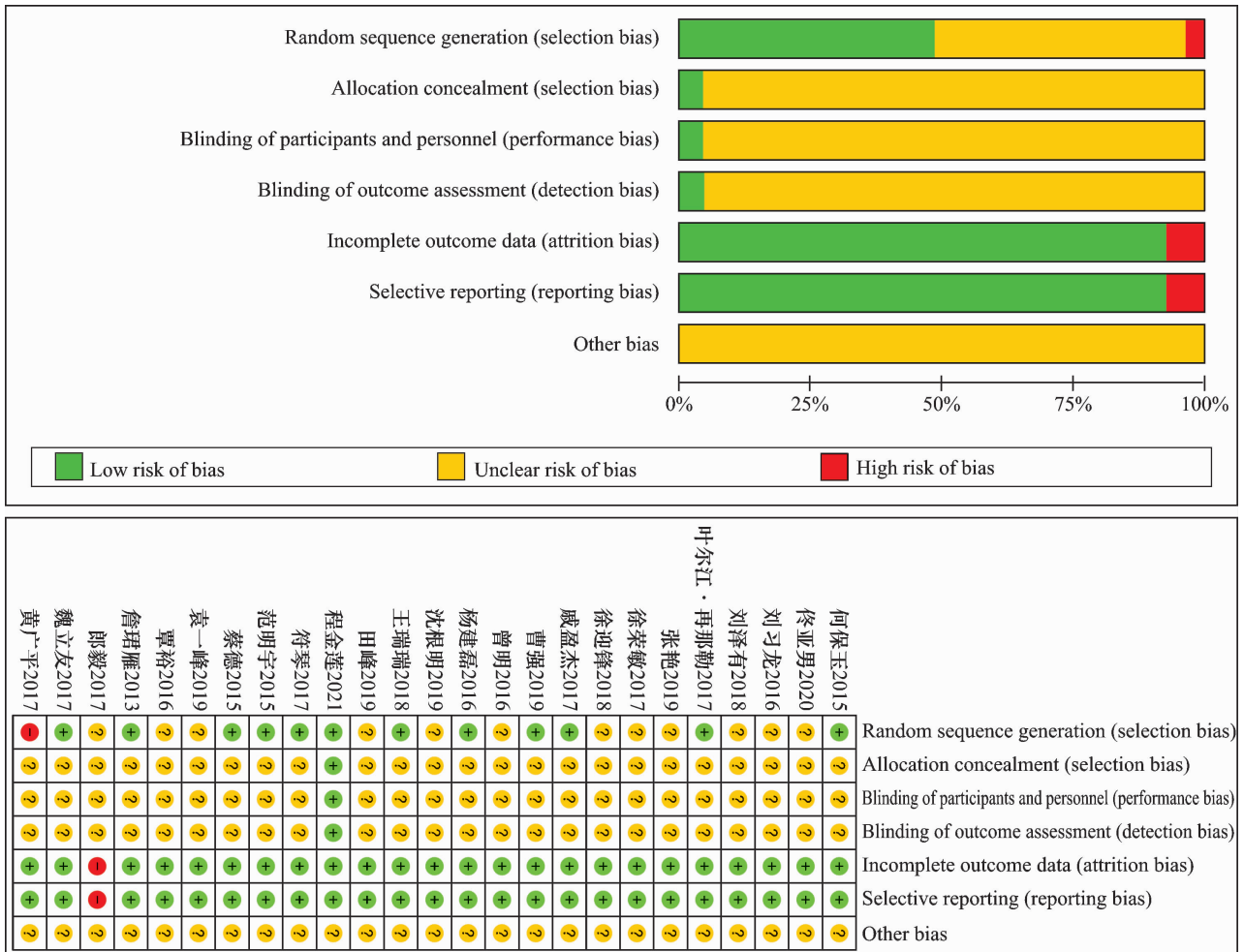


图 2 纳入研究的方法学质量评价结果

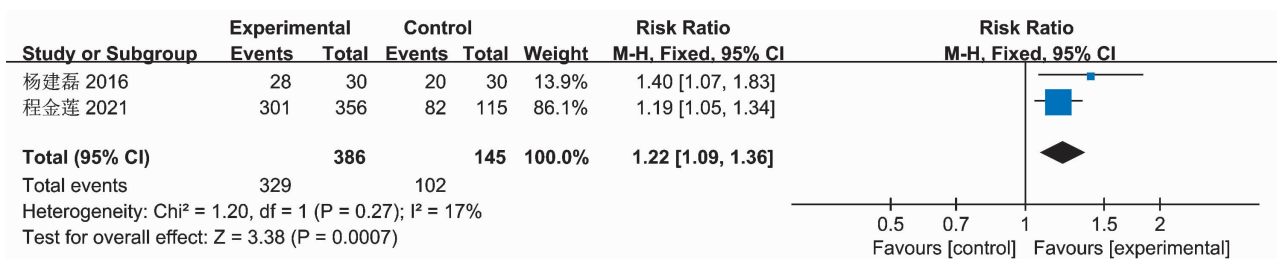


图 3 临床总有效率的 Meta 分析森林图 (金天格胶囊 vs 常规疗法)

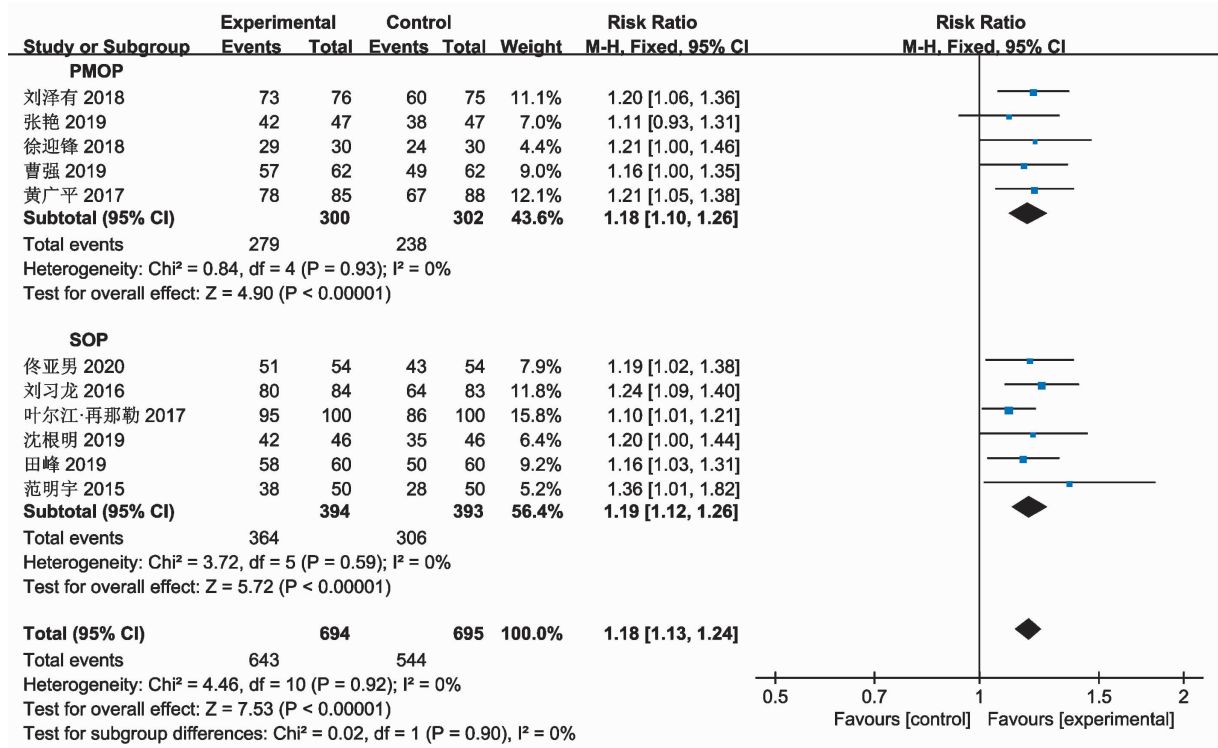


图 4 临床总有效率的 Meta 分析森林图(金天格胶囊联合常规疗法 vs 常规疗法)

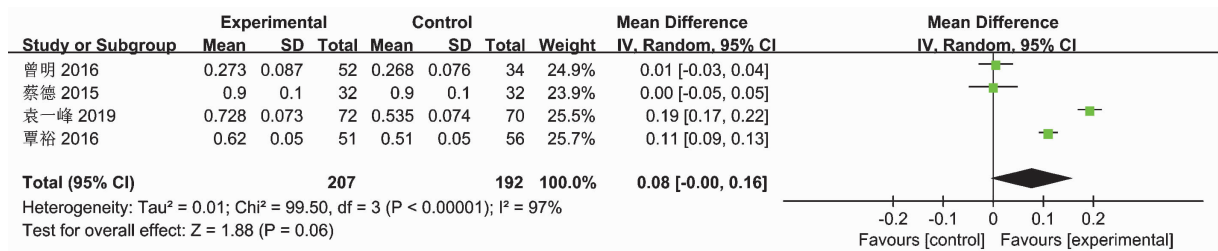


图 5 治疗后骨密度的 Meta 分析森林图(金天格胶囊 vs 常规疗法)

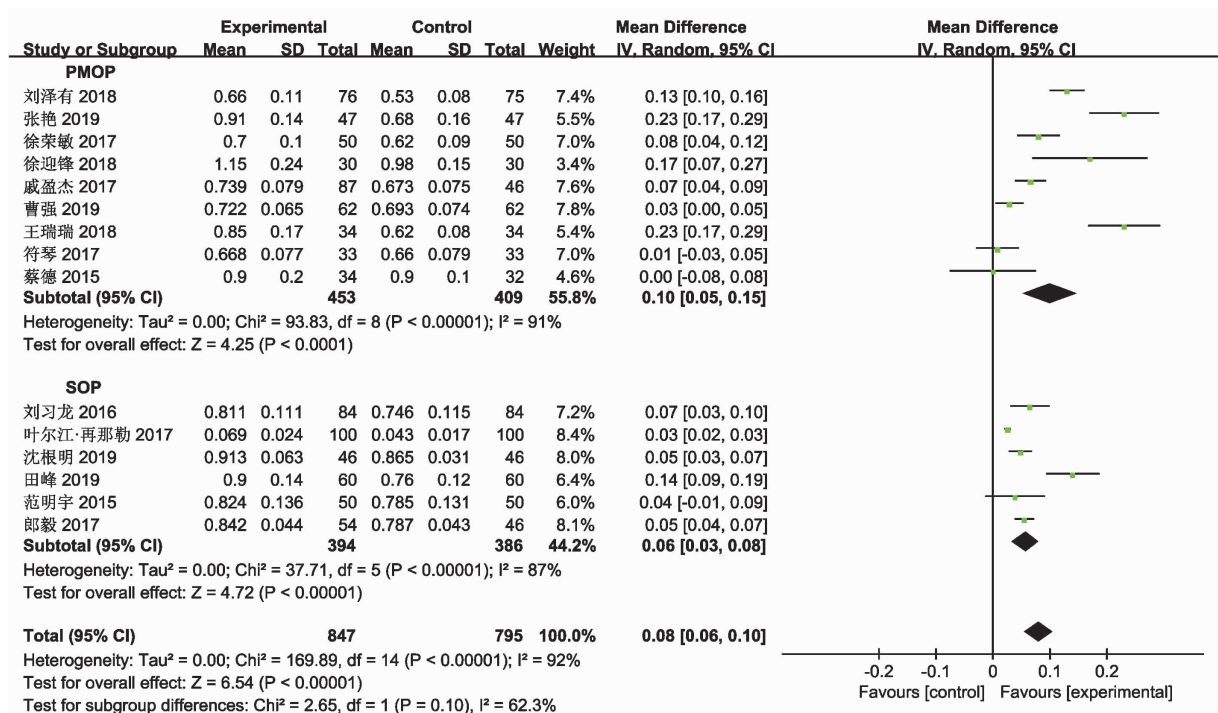


图 6 治疗后骨密度的 Meta 分析森林图(金天格胶囊联合常规疗法 vs 常规疗法)



**2.4.5 疼痛 VAS 评分** 2 项针对 SOP 的研究<sup>[31,37]</sup>, 试验组的干预措施为金天格胶囊, 2 项研究间无明显异质性 ( $P = 0.400, I^2 = 0\%$ ), 固定效应模型分析结果显示试验组治疗后的疼痛 VAS 评分低于对照组 [ $MD = -0.53, 95\% CI (-0.79, -0.27), P = 0.000$  ]。见图 9。

4 项针对 PMOP 的研究<sup>[14,27,32-33]</sup>, 试验组的干预措施为金天格胶囊联合常规疗法, 各研究间存在明显异质性 ( $P = 0.000, I^2 = 93\%$ ), 随机效应模型分析结果显示试验组治疗前后的疼痛 VAS 评分低于对照组 [ $MD = -1.81, 95\% CI (-2.64, -0.97), P = 0.000$  ]。异质性可能与常规疗法用药类别和用药疗程的差异有

关。见图 10。

**2.4.6 不良反应** 13 项研究报告了不良反应发生情况, 不良反应包括口干、便秘、咽痛、消化不良等, 症状多在停药后自行缓解或对症治疗后消失, 未见严重不良反应<sup>[13-14,16,18-21,27-28,30-31,36-37]</sup>。

**2.5 发表偏倚分析结果** 针对结局指标包括骨密度的 15 项研究<sup>[13-14,16-21,23-24,27,32-34,36]</sup> (试验组干预措施为金天格胶囊联合常规疗法) 进行发表偏倚分析, 漏斗图双侧分布不对称 (图 11), 提示可能存在发表偏倚, 其原因可能与个别研究方法学质量偏低、样本量少以及入选文献均为中文文献有关。

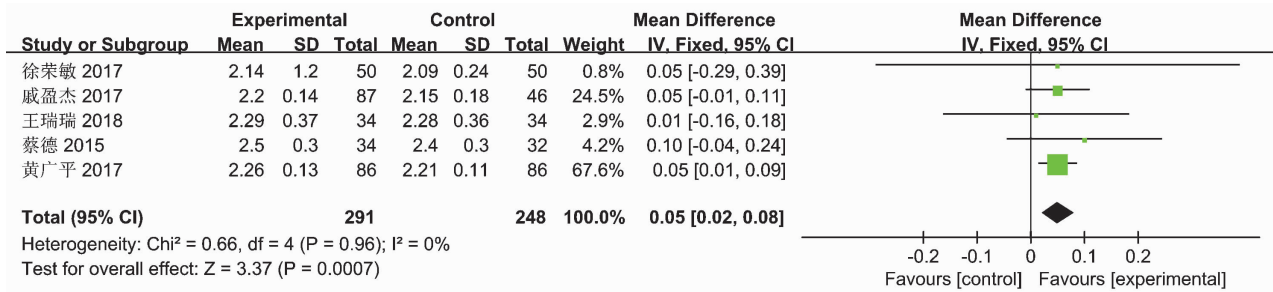


图 7 治疗后血清钙水平的 Meta 分析森林图 (金天格胶囊联合常规疗法 vs 常规疗法)

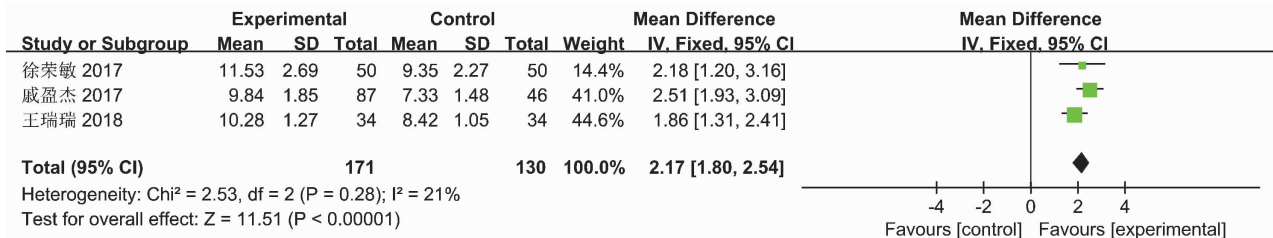


图 8 治疗后骨钙素水平的 Meta 分析森林图 (金天格胶囊联合常规疗法 vs 常规疗法)

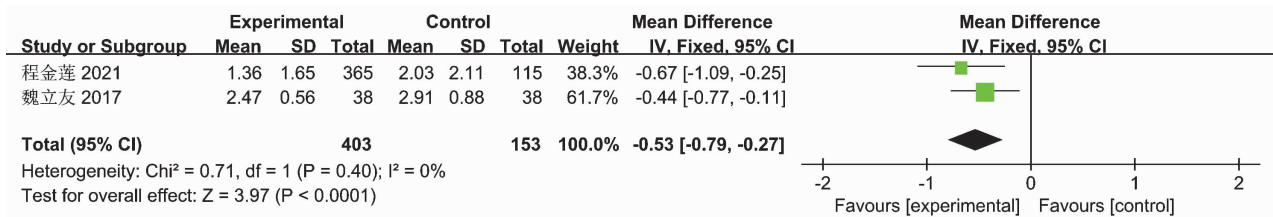


图 9 治疗后疼痛视觉模拟量表评分的 Meta 分析森林图 (金天格胶囊 vs 常规疗法)

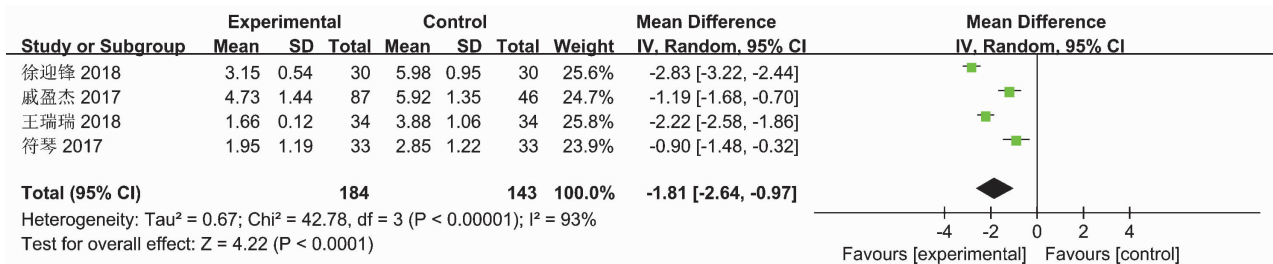


图 10 治疗后疼痛视觉模拟量表评分的 Meta 分析森林图 (金天格胶囊联合常规疗法 vs 常规疗法)

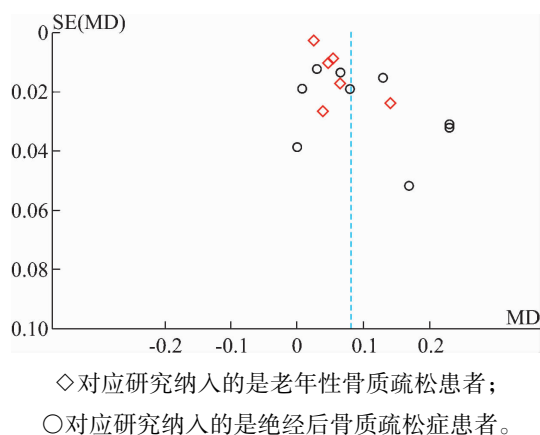


图 11 发表偏倚漏斗图

### 3 讨论

POP 属中医学“骨痿”“骨痹”范畴,其发生与肾密切相关<sup>[38-39]</sup>。中医学理论认为,肾藏精,主骨生髓,肾精亏虚则骨失所养,导致骨骼脆弱乏力,引发骨痿<sup>[40]</sup>。肾中精气可以化髓充骨,推动和滋养骨骼的生长发育,肾精盛衰决定了骨的强弱。现代医学研究也表明,中医“肾-精-髓-骨”的内在体系具有确切的物质基础和对应的微观调控机制<sup>[41-42]</sup>。《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)》也指出,POP 以肾精亏虚、骨枯髓减为本,补肾益精在其治疗中尤为重要<sup>[11]</sup>。补肾法通过补充肾精激发“阳化气”功能,进而改善“阴成形”能力,以促进骨再生,恢复丢失的骨量<sup>[43]</sup>。高城翰等<sup>[44]</sup>的研究表明,补肾法能明显提高 PMOP 模型大鼠的骨密度,且能够通过调节骨保护素-核转录因子受体激活因子-核转录因子受体激活因子配体信号通路来发挥抗骨质疏松作用。

虎骨味甘、辛,性温,归肝、肾经,具有补益肾精、强筋健骨、祛风定痛的功效,常被用于“骨痿”“骨痹”的治疗。金天格胶囊作为虎骨的替代品,亦具有与虎骨类似的功效,可用以治疗骨质疏松症<sup>[45]</sup>。研究发现,金天格胶囊可能是通过调节沉默信息调节因子 1-Runt 相关转录因子 2 信号通路,发挥抗骨质疏松作用<sup>[46]</sup>。相关代谢组学分析表明,金天格胶囊可通过调控维生素 B6 代谢和色氨酸代谢发挥抗骨质疏松作用<sup>[47]</sup>。目前,金天格胶囊已被多个骨质疏松症诊疗指南推荐使用<sup>[48-51]</sup>。

骨密度是反映骨量变化的客观指标,血清钙水平是反映骨代谢的重要指标之一,骨钙素水平是反映骨形成的特异性生化指标,疼痛 VAS 评分可以反映骨质疏松症患者的疼痛程度<sup>[52-54]</sup>。本研究从临床总有效率、骨密度、血清钙水平、骨钙素水平和疼痛 VAS

评分 5 个方面系统评价了金天格胶囊治疗 POP 的有效性。依据 Meta 分析结果,金天格胶囊治疗 POP 疗效确切,在常规治疗基础上联合应用金天格胶囊能明显提高临床总有效率,联合疗法在改善骨密度、血清钙水平、骨钙素水平及缓解疼痛等方面优于单纯常规疗法。以上结论是基于金天格胶囊连续使用 1 个月至 1 年的研究数据得出的。在应用金天格胶囊治疗 POP 的有效性方面仍有一些问题值得进一步研究,如远期疗效、疗程与疗效的关系、停药后疗效持续时间等。

本研究中纳入的 13 项研究报告了应用金天格胶囊治疗 POP 的不良反应发生情况。这些研究所报告的不良反应均较轻微且发生率较低,症状多在停药后自行缓解或对症治疗消失,未见严重不良反应,提示金天格胶囊治疗 POP 的安全性良好。临床使用金天格胶囊时应遵循中医辨证论治原则,以减少不良反应,同时应对相关的不良反应做到标准化监测和规范记录,以进一步验证其安全性。

本研究的局限性包括:①各研究纳入患者的年龄范围存在差异、疗程不统一,可能会增加评价指标的异质性,对分析结果产生影响。②13 项研究未报告具体随机分组方法,仅 1 项研究报告了随机分配方案的隐藏情况,因此无法判断随机分组的充分性。③仅 1 项研究对盲法实施情况进行了说明,因此不能排除存在选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚的可能。④部分研究样本量过少,导致一些观察指标不稳定,检验效能偏低。⑤漏斗图分布不对称,说明存在一定的发表偏倚。

现有证据表明,单独应用金天格胶囊或在常规疗法基础上联合应用金天格胶囊治疗 POP 的疗效均优于常规疗法,而且具有较高的安全性。临床治疗 POP 时可考虑使用金天格胶囊。但现有研究的质量整体不高,今后仍需要开展更多大样本、多中心、高质量的随机对照试验,重视对远期疗效和不良反应的观察,探讨疗程与疗效之间的关系,进一步验证金天格胶囊治疗 POP 的有效性和安全性。

### 参考文献

- [1] 张雯,宇文亚,谢雁鸣.原发性骨质疏松症中医循证临床实践指南应用释义[J].中华中医药杂志,2014,29(11): 3479-3481.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏



- 松症诊治指南(2011 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(4): 317-318.
- [4] LEDER B Z, MITLAK B, HU M Y, et al. Effect of abaloparatide vs alendronate on fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(3): 938-943.
- [5] REID I R, BILLINGTON E O. Drug therapy for osteoporosis in older adults [J]. Lancet, 2022, 399(10329): 1080-1092.
- [6] US Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis to prevent fractures: US preventive services task force recommendation statement [J]. JAMA, 2018, 319(24): 2521-2531.
- [7] 朱君莲, 宋鹏程. 金天格胶囊配合依降钙素治疗膝骨性关节炎合并骨质疏松症的临床疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(5): 609-613.
- [8] 赵岩, 李爱强, 倪力刚, 等. 虎骨及人工虎骨治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(1): 95-98.
- [9] 中国老年学学会骨质疏松委员会, 骨质疏松症诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010.
- [10] 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]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 10(5): 281-309.
- [11] 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会中医药专家委员会. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(12): 1717-1725.
- [12] 中国老年学学会骨质疏松委员会中医药与骨病学科组. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1023-1028.
- [13] 蔡德, 林志绣, 黄志华, 等. 阿仑磷酸钠联合金天格胶囊治疗绝经后骨质疏松临床观察[J]. 中国药师, 2015, 18(8): 1352-1354.
- [14] 符琴, 贾利平, 刘玉珠, 等. 唑来膦酸注射液联合金天格胶囊治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(2): 236-239.
- [15] 袁一峰, 黄小生, 杨依然, 等. 金天格胶囊对原发 I 型骨质疏松症患者下肢功能的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(8): 24-27.
- [16] 曹强, 常宝生, 段明明, 等. 金天格胶囊联合阿法骨化醇软胶囊治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3352-3357.
- [17] 徐荣敏, 陈国军, 洪明飞, 等. 金天格胶囊联合雌激素治疗对绝经后骨质疏松患者骨密度和骨代谢的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(9): 1940-1943.
- [18] 田峰, 汪华. 金天格胶囊联合骨化三醇治疗骨质疏松的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(12): 3720-3723.
- [19] 张艳, 王俊利, 郭琪. 金天格胶囊联合利塞膦酸钠治疗绝经后骨质疏松的临床研究[J]. 贵州医药, 2019, 43(4): 564-566.
- [20] 刘泽有, 杨金玲, 王在红, 等. 金天格胶囊联合利塞膦酸钠治疗绝经后骨质疏松的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 139-142.
- [21] 沈根明, 丁晓洁, 姜建平. 金天格胶囊联合罗盖全治疗骨质疏松症临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(9): 165-167.
- [22] 曾明, 卢培, 杨冰, 等. 金天格胶囊在绝经后骨质疏松症的治疗效果分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 480-482.
- [23] 范明宇, 周少怀, 李宏亮, 等. 金天格胶囊在治疗骨质疏松中的疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(11): 1374-1375.
- [24] 郎毅, 融恺, 周瑜博, 等. 金天格胶囊治疗骨质疏松症的临床疗效观察[C]. 合肥: 世界中医药大会第三届夏季峰会暨大健康博览会论文集, 2017.
- [25] 詹雅雁, 王东岩. 金天格胶囊治疗骨质疏松症的临床效果[J]. 青岛大学医学院学报, 2013, 49(6): 550-551.
- [26] 覃裕, 邱冰, 朱思刚, 等. 金天格胶囊治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[J]. 黔南民族医学学报, 2016, 29(1): 19-23.
- [27] 戚盈杰, 蔡俊, 光磊, 等. 金天格胶囊治疗绝经后骨质疏松的临床效果及作用机制[J]. 中华内分泌外科杂志, 2017, 11(5): 404-408.
- [28] 黄广平, 陈民, 刘向前, 等. 金天格胶囊治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[J]. 中药材, 2017, 40(4): 970-972.
- [29] 杨建磊, 高鑫, 李基新. 金天格胶囊治疗老年骨质疏松症的临床疗效探讨[J]. 海峡药学, 2016, 28(10): 188-189.
- [30] 何保玉, 滕涛, 刘宝戈, 等. 金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症的临床疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(2): 168-174.
- [31] 魏立友, 张宏伟. 人工虎骨粉对老年骨质疏松性腰背疼痛的作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(11): 1492-1494.

- [32] 徐迎峰, 杨煜珂. 人工虎骨粉治疗绝经后骨质疏松症的临床效果及作用机制探讨[J]. 北方药学, 2018, 15(11): 98-99.
- [33] 王瑞瑞. 唑来膦酸注射液联合金天格胶囊治疗绝经后骨质疏松症疗效分析[J]. 医学信息, 2018, 31(17): 132-134.
- [34] 刘习龙. 中西医结合治疗原发性骨质疏松的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(18): 169.
- [35] 佟亚男, 卫陈刚. 金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症的临床疗效观察[J]. 医学美学美容, 2020, 29(19): 103.
- [36] 叶尔江·再那勒, 汪川. 金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症的临床效果研究[J]. 中国医学创新, 2017, 14(27): 123-125.
- [37] 程金莲, 张翔, 潘汉升, 等. 金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症前瞻性多中心随机双盲对照临床试验[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(1): 36-41.
- [38] 梁文娜, 李西海, 李灿东. 绝经后骨质疏松的核心病机——骨痿[J]. 中国老年学杂志, 2015(18): 5333-5335.
- [39] 游翔宇, 王想福, 叶丙霖, 等. 补肾活血药治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 中医正骨, 2021, 33(3): 56-57.
- [40] 辛华, 谢晚晴, 蒋宁, 等. 基于人类全基因组表达谱技术对“肾精亏虚证”原发性骨质疏松患者差异基因表达分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(9): 1180-1185.
- [41] 赖满香, 廖利平, 谭玮璐, 等. “肾精-骨质疏松-骨髓间充质干细胞”理论探讨[J]. 中医杂志, 2018, 59(2): 100-103.
- [42] 乔小万, 邓强, 李中锋, 等. 基于“肾虚髓枯”理论探讨骨质疏松症的病机及中药治疗[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(5): 760-765.
- [43] 余富勇, 余翔, 晓岚, 等. 补肾法促干细胞归巢在骨质疏松中的应用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(11): 1711-1716.
- [44] 高城翰, 刘晓炜, 关雪峰. 补肾法对去卵巢大鼠 OPG/RANK/RANKL 信号通路影响的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20): 172-179.
- [45] 朱君莲, 宋鹏程. 金天格胶囊配合依降钙素治疗膝骨性关节炎合并骨质疏松症的临床疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(5): 609-613.
- [46] 邹毅, 冷华伟, 桂鹏, 等. 人工虎骨粉对去卵巢大鼠骨组织中 Sirt1/Runx2 信号通路的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(8): 1142-1146.
- [47] 方颖琪, 沈赓, 张奇, 等. UP LC-Q-TOF-MS 代谢组学探讨金天格胶囊防治骨质疏松症的机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(6): 848-856.
- [48] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗骨质疏松症临床应用指南(2021 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(4): 393-404.
- [49] 中华中医药学会. 绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019 年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(2): 1-13.
- [50] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南》(2018)工作组, 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1541-1567.
- [51] 中华中医药学会. 骨质疏松性骨折中医诊疗指南[J]. 中医正骨, 2023, 35(1): 1-9.
- [52] 邓叶龙, 孔令俊, 刘朝晖, 等. 太极拳锻炼防治骨质疏松症的 Meta 分析[J]. 中医正骨, 2021, 33(2): 44-50.
- [53] 张炳坤, 张喜善. 骨代谢标志物在骨质疏松症诊治中的应用[J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30(16): 1483-1486.
- [54] CHOPIN F, BIVER E, FUNCK-BRENTANO T, et al. Prognostic interest of bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis[J]. Joint Bone Spine, 2012, 79(1): 26-31.

(收稿日期: 2022-08-15 本文编辑: 李晓乐)

(上接第 5 页)

沈知彼 上海中医药大学附属曙光医院  
 张 军 中国中医科学院望京医院  
 陈卫衡 北京中医药大学第三附属医院  
 陈志令 郑州中医骨伤病医院  
 陈贵全 西安医科大学附属中医医院  
 林定坤 广东省中医院  
 房 敏 上海中医药大学附属曙光医院  
 侯 宇 广东省中医院  
 倪 君 江苏省江阴市青阳医院

(收稿日期: 2023-01-18 本文编辑: 李晓乐)