

· 文献研究 ·

强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症有效性和安全性的 Meta 分析

杜国庆¹, 潘富伟¹, 王玉鹏¹, 石金玉¹, 李正言¹, 廉由之², 陆洁航¹, 章振林³, 詹红生¹

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203;

2. 上海市宝山区中西医结合医院, 上海 201999;

3. 上海交通大学附属第六人民医院, 上海 200233)

摘要 目的: 系统评价强骨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: 应用计算机检索中国生物医学文献服务系统、万方数据库、中国知网、维普网、PubMed、Medline、Cochrane Library、Embase, 筛选强骨胶囊治疗 POP 的随机对照试验, 试验组采用强骨胶囊或强骨胶囊联合常规疗法治疗, 对照组采用常规疗法治疗。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入研究的文献进行质量评估, 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 共检索到 1434 篇文献, 通过逐层筛选最终纳入 9 篇文献, 均为中文文献。Meta 分析结果显示, 2 组腰椎骨密度、临床有效率、不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 [$SMD = 0.25, 95\% CI(-0.15, 0.65), P = 0.210$; $RR = 1.10, 95\% CI(0.96, 1.26), P = 0.160$; $OR = 1.53, 95\% CI(0.82, 2.85), P = 0.180$], 试验组股骨颈骨密度高于对照组 [$SMD = 0.44, 95\% CI(0.16, 0.71), P = 0.002$], 骨痛积分低于对照组 [$MD = -1.00, 95\% CI(-1.50, -0.51), P = 0.000$]。结论: 现有的证据表明, 单独应用强骨胶囊或在常规疗法基础上联合应用强骨胶囊治疗 POP, 与单独应用常规疗法相比, 在改善腰椎骨密度、临床综合疗效和安全性方面作用相当, 但前者在缓解骨痛、改善股骨颈骨密度方面优于后者。

关键词 骨质疏松; 强骨胶囊; 专题 Meta 分析; 有效性; 安全性

Clinical outcomes and safety of Qianggu(强骨) capsules for treatment of primary osteoporosis: a meta-analysisDU Guoqing¹, PAN Fuwei¹, WANG Yupeng¹, SHI Jinyu¹, LI Zhengyan¹, LIAN Youzhi², LU Jiehang¹, ZHANG Zhenlin³, ZHAN Hongsheng¹

1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Shanghai Baoshan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, China

3. The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

ABSTRACT Objective: To systematically review the clinical outcomes and safety of Qianggu(强骨, QG) capsules in treatment of primary osteoporosis(POP). **Methods:** All the randomized controlled trial(RCT) articles about QG capsules for treatment of POP included from database establishing to September 30, 2022 were retrieved from Chinese Biomedical Literature Service System, Wanfang Database, China National Knowledge Internet, Vip Database, PubMed, Medline, Cochrane Library and Embase through computer. The patients in experimental group were treated with oral application of QG capsules or combination of oral application of QG capsules with conventional therapies, while the ones in control group with conventional therapies alone. The methodological quality of researches in the articles was evaluated by using Cochrane bias risk assessment tools, and then a Meta-analysis was conducted by using RevMan5.3 software. **Results:** One thousand four hundred and thirty-four articles were searched out. After screening, 9 Chinese articles(803 patients) were included in the final analysis, 443 patients in experimental group and 360 ones in control group. The results of Meta-analysis revealed that there was no statistical difference in bone mineral density(BMD) of lumbar vertebrae, clinical efficacy rate and incidence rate of adverse reactions between the 2 groups($SMD =$

基金项目:《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目第三批优势病种指南子课题(SATCM-2015-BZ402-042);全国名老中医专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号);上海市 2020 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(20MC1920600)

通讯作者:詹红生 E-mail:zhanhongsheng2010@163.com

章振林 E-mail:zhangzl@sjtu.edu.cn

0.25, 95% CI(-0.15, 0.65), $P=0.210$; $RR=1.10$, 95% CI(0.96, 1.26), $P=0.160$; $OR=1.53$, 95% CI(0.82, 2.85), $P=0.180$), while the BMD of femoral neck was higher, the bone pain score was lower in experimental group compared to control group($SMD=0.44$, 95% CI(0.16, 0.71), $P=0.002$; $MD=-1.00$, 95% CI(-1.50, -0.51), $P=0.000$). **Conclusion:** Available evidences suggest that oral application of QG capsules alone or combination of oral application of QG capsules with conventional therapy is similar to conventional therapy alone in improving BMD of lumbar vertebrae, total clinical curative effects and safety in treatment of POP, however, the former is better than the latter in relieving bone pain and improving BMD of femoral neck.

Keywords osteoporosis; Qianggu capsule; meta-analysis as topic; efficacy; safety

骨质疏松症已成为我国 50 岁以上人群的重要健康问题, 中老年女性骨质疏松问题尤为严重^[1]。患者对原发性骨质疏松症(primary osteoporosis, POP)的认识不足, 易延误 POP 防治的最佳时机, 从而出现严重的骨质疏松症, 最终导致骨折等情况的发生^[2]。POP 包括绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)、老年性骨质疏松症(senile osteoporosis, SOP)和特发性骨质疏松症^[3]。

目前临床上防治该病主要以药物干预为主, 西药主要分为骨健康基本补充剂(钙剂、普通维生素 D)、骨吸收抑制剂(双膦酸类药物、降钙素类、雌激素、选择性雌激素受体调节剂等)、骨形成促进剂(甲状旁腺激素)及其他药物(活性维生素 D、维生素 K2 等), 但上述药物需长程序贯治疗才能持续增加骨密度、降低骨折风险^[4-5]。中成药作为中医药的重要组成部分, 可以补充西药在 POP 治疗中的不足^[6]。强骨胶囊属于中成药, 其主要成分为骨碎补总黄酮^[7], 具有补肾、强骨、止痛的功效, 能有效缓解骨质疏松性疼痛、增加骨密度、改善骨量^[8]。为了系统评价强骨胶囊治疗 POP 的有效性和安全性, 我们基于以往的相关临床研究进行了 Meta 分析, 现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准 ①研究类型为随机对照试验; ②研究对象为 POP 患者; ③对照组采用常规疗法(采用双膦酸类药物、骨健康基本补充剂、降钙素类、雌激素、中成药等骨质疏松症指南^[5,7]推荐药物), 试验组单纯应用强骨胶囊或在对照组常规疗法的基础上联合应用强骨胶囊治疗; ④结局指标至少包括骨密度(股骨颈或腰椎骨密度, 观察时长 ≥ 6 个月)、临床有效率、骨痛积分及不良反应发生率等中的 1 项; ⑤文献语种为中文或英文。

1.2 文献排除标准 ①重复发表的文献; ②原始数据存在常识性或逻辑性错误的文献; ③样本量 < 30 例的文献。

1.3 文献检索 应用计算机检索中国生物医学文献服务系统、万方数据库、中国知网、维普网、Pubmed、Medline、Cochrane Library、Embase, 检索时限均为建库至 2022 年 9 月 30 日。中文检索词包括强骨胶囊、骨碎补总黄酮、骨质疏松、骨痹、骨痿, 英文检索词包括 qianggu jiaonang、total flavonoids of Rhizoma Drynariae、QGJN、osteoporosis、bone loss。采用自由词与主题词相结合的方式在各数据库进行检索。

1.4 文献筛选和数据提取 由 3 组研究者(2 名研究者为 1 组)独立按照纳入和排除标准对相关文献进行筛选和数据提取, 由第 7 名研究者核对、审查相关资料的准确性。意见存在分歧时, 通过沟通、讨论达成一致意见。从文献中提取的数据主要包括: 题名、作者、发表年份、样本量、研究类型、随机方法、文献来源、是否盲法、干预措施、结局指标等。

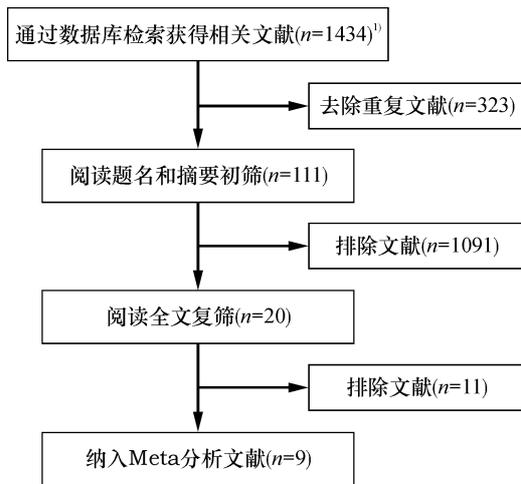
1.5 文献质量评价 采用 Cochrane 系统评价手册中的偏倚风险评估工具评价文献质量, 主要包括随机序列的产生、分配隐藏、实施者和参与者双盲法、结局评估中的盲法、结局数据完整性、选择性报告研究结果和其他偏倚。每项评估内容均有 3 个评价等级: 低风险、高风险和未知风险。

1.6 数据统计 采用 RevMan5.3 软件进行数据统计分析。腰椎和股骨颈骨密度均以 SMD 作为综合效应量, 临床有效率以 RR 作为综合效应量, 骨痛积分以 MD 作为综合效应量, 不良反应发生率以 OR 作为综合效应量。采用 Q 检验和 I^2 值确定纳入研究的异质性, 若 $P>0.100$ 且 $I^2<50\%$, 表示各研究之间不具有明显异质性, 采用固定效应模型进行分析; 若 $P\leq 0.100$ 或 $I^2\geq 50\%$, 表示各研究之间具有明显异质性, 采用随机效应模型进行分析。Meta 分析检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 共检索到 1434 篇文献, 通过逐层筛选最终纳入 9 篇文献^[9-17], 均为中文文

献。文献筛选流程见图 1。



1) 1434 篇文章分别来源于中国知网 (n = 134)、维普网 (n = 213)、万方数据库 (n = 816)、中国生物医学文献服务系统 (n = 268)、Medline (n = 3)。

图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的 9 项研究共涉及 803 例患者,其中试验组 443 例、对照组 360 例。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 文献质量评价结果 纳入研究的 9 篇文献中,只有 3 篇文献采用随机数字表,其余文献均只提及“随机”字样;1 篇文献为随机对照双盲多中心试验研究,其余文献均没有描述分配隐藏和盲法;9 篇文献研究结局数据均完整;1 篇文献数据有缺失,存在选择性报告的情况;其他偏倚来源方面为不清楚。纳入研究的偏倚风险评价结果见图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 腰椎骨密度 5 项研究^[9-11,13-14]报道了腰椎

(L₂ ~ L₄) 骨密度,各研究之间具有明显异质性;随机效应模型分析结果显示,2 组腰椎骨密度比较,差异无统计学意义(图 3)。

2.4.2 股骨颈骨密度 3 项研究^[11-12,14]报道了股骨颈骨密度,各研究之间不具有明显异质性;固定效应模型分析结果显示,试验组股骨颈骨密度高于对照组(图 4)。

2.4.3 临床有效率 2 项研究^[14-15]报道了临床有效率,各研究之间不具有明显异质性;固定效应模型分析结果显示,2 组临床有效率比较,差异无统计学意义(图 5)。

2.4.4 骨痛积分 3 项研究^[14-16]报道了骨痛积分,各研究之间不具有明显异质性;固定效应模型分析结果显示,试验组骨痛积分低于对照组(图 6)。

2.4.5 不良反应发生率 有 7 项研究^[9-11,13-15,17]报道了不良反应发生率,各研究之间不具有明显异质性;固定效应模型分析结果显示,2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(图 7)。

3 讨论

POP 是一种与增龄相关的常见骨骼疾病,随着我国人口老龄化日趋严重,已成为我国面临的重要公共健康问题^[18]。针对 POP 的治疗,不仅要重视提高骨密度水平、调节骨代谢平衡和防止骨折发生,更要重视减轻患者疼痛和提高患者生活水平^[19]。中成药在改善患者临床症状方面具有明显优势,目前在临床应用较为广泛^[20]。《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》将骨碎补总黄酮制剂、淫羊藿总黄酮制剂等

表 1 纳入研究的基本特征

研究	样本量/例		干预措施		疗程/月	结局指标 ¹⁾
	试验组	对照组	试验组	对照组		
赵光 2004 ^[9]	34	35	强骨胶囊	替勃龙片(利维爱)	6	①②
徐宏 2010 ^[10]	40	40	强骨胶囊 + 阿仑磷酸钠	阿仑磷酸钠	6	①②
王健 2007 ^[11]	28	26	强骨胶囊	阿法骨化醇软胶囊	6	①②
阮祥燕 2006 ^[12]	48	42	强骨胶囊	戊酸雌二醇	6	①
万明 2018 ^[13]	35	33	强骨胶囊 + 鲑鱼降钙素	鲑鱼降钙素	6	①②
谢雁鸣 2000 ^[14]	35	33	强骨胶囊	阿法骨化醇软胶囊	6	①②③④
单硕 2006 ^[15]	32	30	强骨胶囊	阿法骨化醇软胶囊	3	②③④
谢雁鸣 2004 ^[16]	162	93	强骨胶囊	骨松宝颗粒	3	③
夏文芳 2006 ^[17]	29	28	强骨胶囊 + 钙尔奇 D	利塞膦酸钠 + 钙尔奇 D	12	②

注:1)中的①为骨密度,②为不良反应发生率,③为骨痛积分,④为临床有效率。

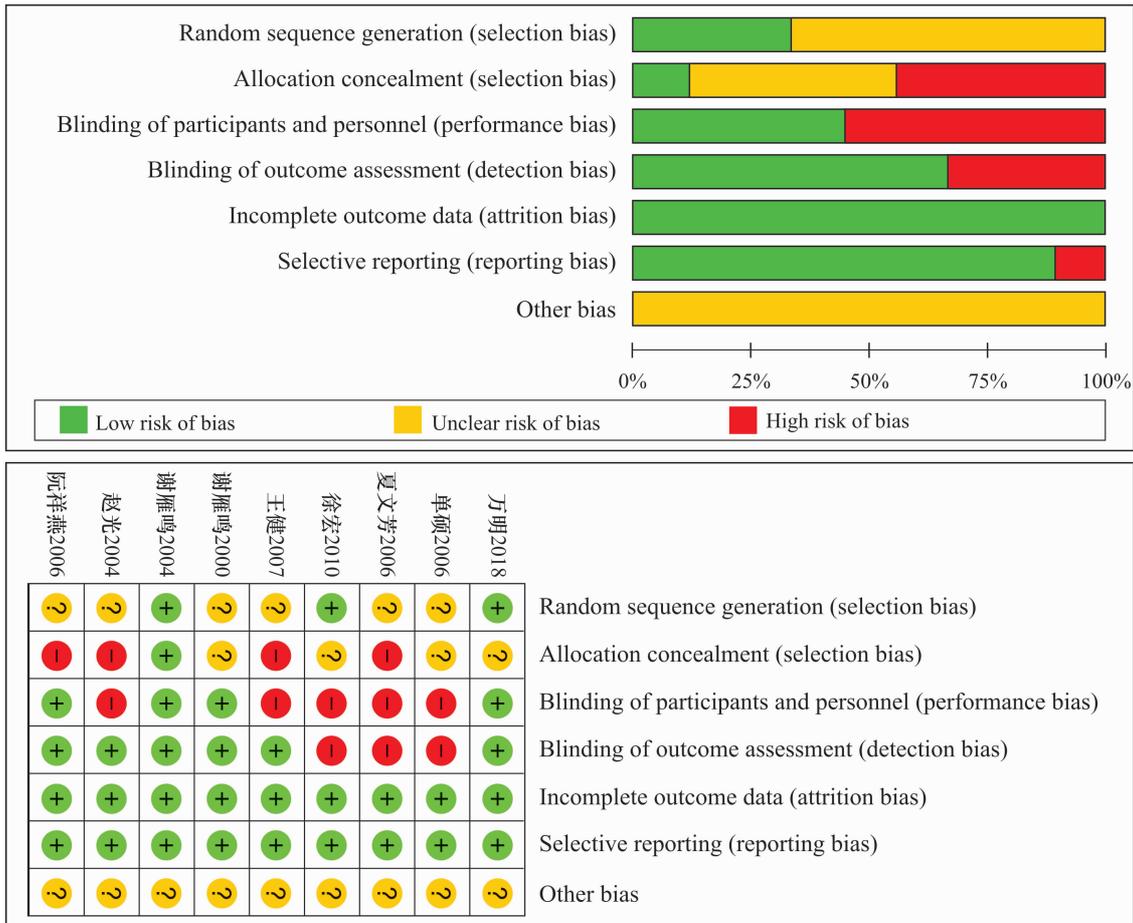


图 2 纳入研究的偏倚风险评价结果图

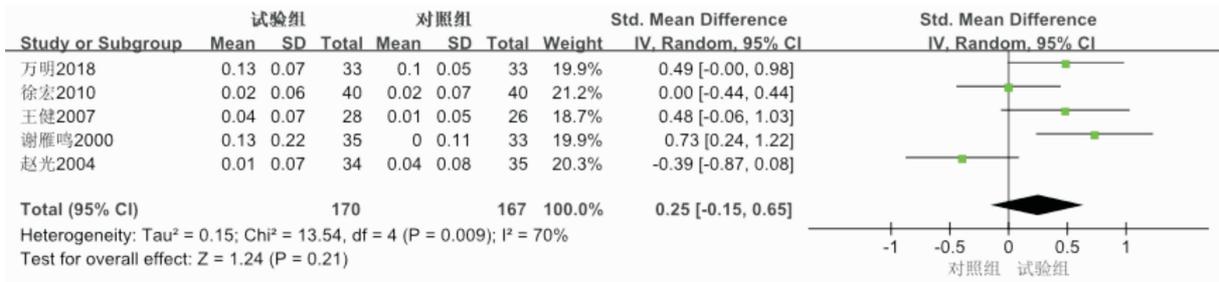


图 3 腰椎骨密度的 Meta 分析森林图

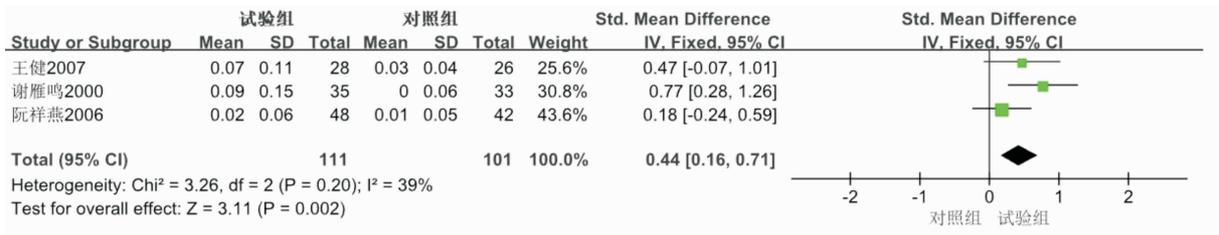


图 4 股骨颈骨密度的 Meta 分析森林图

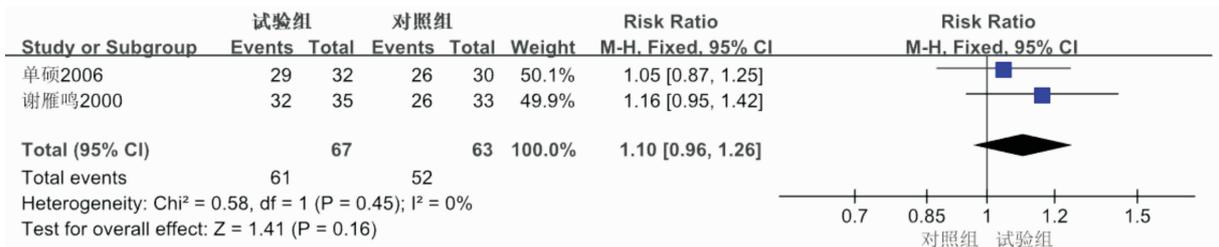


图 5 临床有效率的 Meta 分析森林图

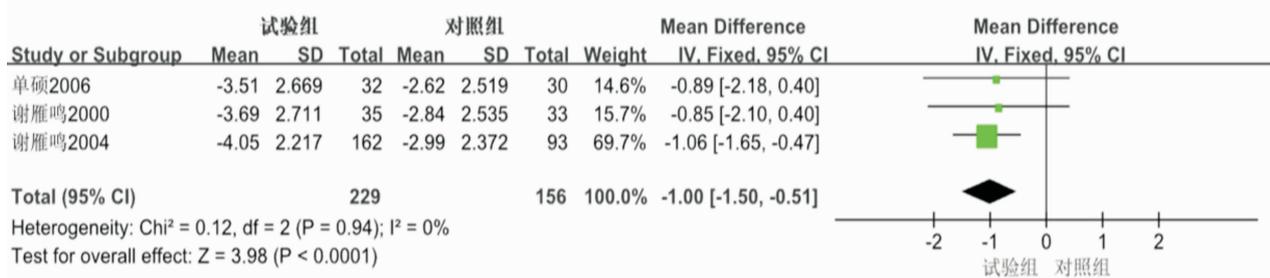


图 6 骨痛积分的 Meta 分析森林图

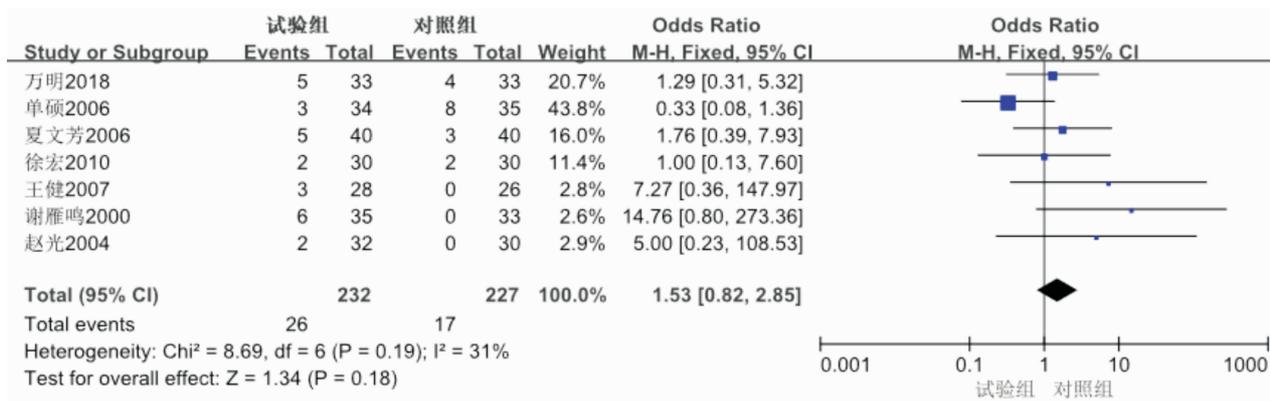


图 7 不良反应发生率的 Meta 分析森林图

中成药推荐用于治疗 POP^[21]。强骨胶囊的主要成分为骨碎补总黄酮,已被国家药品监督管理局批准用于肾阳虚所致的骨痿及 POP、骨量减少。因此,本文对强骨胶囊治疗 POP 的有效性和安全性进行了 Meta 分析,以期能为临床治疗 POP 提供依据。

Meta 分析结果显示:在临床综合疗效方面,强骨胶囊与常规疗法治疗 POP 无明显差异。强骨胶囊与常规疗法治疗 POP 均可提高 POP 患者的腰椎骨密度,二者无明显差异,但应用强骨胶囊治疗的 POP 患者的股骨颈骨密度高于应用常规疗法治疗的患者。强骨胶囊治疗 POP 可减轻 POP 患者骨痛,且优于常规疗法。本研究中纳入的 7 项研究报告了应用强骨胶囊治疗 POP 的不良反应发生情况。这些研究报告的不良反应均较轻微且发生率低,如便秘、口干、腹部不适、胸闷等这些不良反应在对症治疗后会消失或在停药后自行缓解,未见严重不良反应,说明强骨胶囊治疗 POP 的安全性良好。

本研究尚存在以下局限性:①纳入研究的文献数量较少;②纳入研究的个别文献的结局指标较少,缺少骨折发生率和血清 I 型前胶原 N 端前肽、I 型前胶原 C 端前肽等血液生化指标,证据质量不足;③部分研究未明确阐述随机方法、分配隐藏和盲法。

现有的证据表明,单独应用强骨胶囊或在常规疗

法基础上联合应用强骨胶囊治疗 POP,与单独应用常规疗法相比,在改善腰椎骨密度、临床综合疗效和安全性方面作用相当,但前者在缓解骨痛、改善股骨颈骨密度方面优于后者。所得结论仍需开展大样本、多中心、高质量的随机对照试验研究进一步验证。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组. 骨质疏松性骨折诊疗指南[J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(1): 1 - 10.
- [3] 中华医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 281 - 309.
- [4] 李梅, 章振林, 夏维波. 骨质疏松症药物治疗的必由之路: 长程序贯治疗[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2021, 14(5): 441 - 446.
- [5] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 骨质疏松症中西医结合诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(45): 3524 - 3533.
- [6] 黄委委, 李哲, 郑旭耀, 等. 中成药治疗原发性骨质疏松症疗效的系统评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(12): 1798 - 1808.
- [7] 《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)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(4): 393-404.
- [8] 彭红玲. 强骨胶囊联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症临床研究[J]. 中西医结合研究, 2023, 15(2): 73-76.
- [9] 赵光, 徐则李, 邵琼星, 等. 利维爱及中药补肾法防治绝经后妇女骨质疏松症的临床对比研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(3): 337-339.
- [10] 徐宏, 任德华, 梁柱, 等. 强骨胶囊合阿仑磷酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(4): 503-504.
- [11] 王健, 张维康, 王朝晖. 强骨胶囊治疗绝经后骨质疏松症 28 例[J]. 医药导报, 2007, 26(11): 1325-1327.
- [12] 阮祥燕, 齐久梅, 刘玉兰, 等. 中药对绝经妇女股骨颈骨密度及股骨颈抗骨折能力的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(2): 181-184.
- [13] 万明, 王康振, 高大伟, 等. 鲑鱼降钙素联合强骨胶囊对原发性骨质疏松症患者骨代谢的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(15): 61-63.
- [14] 谢雁鸣, 崔天红, 高蕊, 等. 强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症(肾阳虚证)的临床研究[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(4): 197-201.
- [15] 单硕, 周光. 强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症的临床疗效[J]. 西北药学杂志, 2006, 21(4): 177-178.
- [16] 谢雁鸣, 王和鸣, 沈霖, 等. 强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症 162 例多中心随机对照临床研究[J]. 中医杂志, 2004, 45(7): 506-509.
- [17] 夏文芳, 陈璐璐. 强骨胶囊与利塞膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的对比研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(4): 393-396.
- [18] 夏维波, CYRUS COOPER, 李梅, 等. 东方遇见西方: 增龄性骨骼肌肉疾病的临床实践和策略[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(5): 432-455.
- [19] 徐道明, 许华宁, 徐帅, 等. 原发性骨质疏松症慢性疼痛的康复治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(8): 1197-1200.
- [20] 何棕, 李凤珍, 张志勇, 等. 中成药治疗原发性骨质疏松症系统评价的再评价[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(7): 110-114.
- [21] 中华医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2022, 15(6): 573-611.

(收稿日期: 2022-10-05 本文编辑: 时红磊)

(上接第 19 页)

- [14] 刘云鹏, 刘沂. 骨与关节损伤和疾病的诊断分类及功能评定标准[M]. 北京: 清华大学出版社, 2002: 37-38.
- [15] 蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 37-38.
- [16] BOUILLON R, MANOUSAKI D, ROSEN C, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(2): 96-110.
- [17] BERTOLDO F, CIANFEROTTI L, DI MONACO M, et al. Definition, assessment, and management of vitamin D inadequacy: suggestions, recommendations, and warnings from the Italian society for osteoporosis, mineral metabolism and bone diseases(SIOMMMS)[J]. Nutrients, 2022, 14(19): 4148.
- [18] 许昊, 李毅中, 庄华烽, 等. 血清 25 羟维生素 D 水平与脆性髋部骨折关系的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3): 340-344.
- [19] YUAN S, WAN Z H, CHENG S L, et al. Insulin-like growth factor-1, bone mineral density, and fracture: a mendelian randomization study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(4): e1552-e1558.
- [20] MAZZIOTTI G, LANIA A G, CANALIS E. Skeletal disorders associated with the growth hormone-insulin-like growth factor 1 axis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(6): 353-365.
- [21] DELAGRANGE M, ROUSSEAU V, CESSANS C, et al. Low bone mass in Noonan syndrome children correlates with decreased muscle mass and low IGF-1 levels[J]. Bone, 2021, 153: 116170.
- [22] SAEKI C, OIKAWA T, UEDA K, et al. Serum insulin-like growth factor 1 levels, fracture risk assessment tool scores and bone disorders in patients with primary biliary cholangitis[J]. Diagnostics(Basel), 2022, 12(8): 1957.
- [23] 唐菁华, 孙秀勤, 王建军. DR、MSCT 检查对不同分型儿童桡骨远端骨折的鉴别诊断价值对比[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(11): 148-149.

(收稿日期: 2023-02-16 本文编辑: 杨雅)

欢 迎 订 阅 欢 迎 投 稿