

仙灵骨葆胶囊治疗股骨头坏死的Meta分析和GRADE评价

陈 刚, 李 峰*, 高泉阳, 郭艳幸, 郭艳锦

河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院, 河南 洛阳 471002

摘要: 目的 系统评价仙灵骨葆胶囊(XLGB)治疗股骨头坏死(ONFH)的临床疗效与安全性。方法 检索建库至2022年6月1日PubMed、Cochrane Library、Embase、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、维普生物医学数据库(VIP)中有关XLGB治疗ONFH的随机对照试验(RCT)。两位研究者分别进行数据提取和偏倚风险评估。采用ReviewManager 5.4软件进行Meta分析, 使用GRADE pro 3.6.1软件对汇总的证据进行分级。结果 共纳入13项RCTs, 包括1 126名患者。Meta分析显示, 与常规西医治疗相比, 联合XLGB治疗明显改善患者的Harris评分[MD=10.88, 95%CI(6.66, 15.10)]、髋关节功能优良率[RR=1.23, 95%CI(1.15, 1.30)]、视觉模拟评分[MD=-2.01, 95%CI(-2.09, -1.93)], 提高患者Wards三角[MD=0.04, 95%CI(0.03, 0.04)]、股骨粗隆[MD=0.04, 95%CI(0.03, 0.04)]和股骨颈骨密度[MD=0.06, 95%CI(0.05, 0.08)], 改善部分凝血活酶时间[MD=8.47, 95%CI(7.02, 9.92)]和纤维蛋白原[MD=-0.42, 95%CI(-0.50, -0.35)], 两组比较均有差异($P<0.000\ 01$)。XLGB治疗不会提高不良反应的发生率; GRADE对现有证据质量评级为低或极低质量。结论 在临床中应用XLGB治疗ONFH患者疗效明确, 安全可靠, 但鉴于纳入文献研究质量不高, 仍需更多高质量的临床试验验证本结论。

关键词: 仙灵骨葆胶囊; 股骨头坏死; 随机对照试验; Meta分析; GRADE

中图分类号: R286.7; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)01-0169-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.023

Meta-analysis and GRADE evaluation of Xianling Gubao Capsule in treatment of osteonecrosis of femoral head

CHEN Gang, LI Feng, GAO Quanyang, GUO Yanxing, GUO Yanjin

Luoyang Orthopedic Hospital/Henan Orthopedic Hospital, Luoyang 471002, China

Abstract: **Objective** To systematically assess the efficacy and security of the combination of Xianling Gubao Capsule (XLGB) with conventional western medicine (CWM) in the treatment of osteonecrosis of the femoral head (ONFH). **Methods** Data were electronically searched from PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang Data, SinoMed, VIP from the date of establishment to June 1, 2022 for the randomized controlled trial (RCT) of the combination of XLGB and CWM in the treatment of ONFH. Two reviewers respectively regulated research selection, data extraction, and risk of bias assessment. ReviewManager 5.4 software was used for meta-analysis. Furthermore, GRADE pro 3.6.1 software was selected to grade the current evidence in our findings. **Results** A total of 13 RCTs involving 1 126 patients were included. The results of Meta-analysis suggested that, compared with CWM alone, the combination therapy significantly improve the Harris score [MD = 10.88, 95%CI (6.66, 15.10)], effective rate of hip function [RR = 1.23, 95%CI (1.15, 1.30)], Visual simulation scoring [MD = -2.01, 95%CI (-2.09, -1.93)], increase Wards triangle [MD = 0.04, 95%CI (0.03, 0.04)], femoral trochanter [MD = 0.04, 95%CI (0.03, 0.04)] and femoral neck bone density [MD = 0.06, 95%CI (0.05, 0.08)], improve partial thrombin time [MD = 8.47, 95%CI (7.02, 9.92)] and fibrinogen [MD = -0.42, 95%CI (-0.50, -0.35)], differences were statistically significant between two groups ($P < 0.000\ 01$). In addition, XLGB treatment did not increase the incidence of adverse reactions. The GRADE evidence quality rating presented with low or extremely low quality of evidence for the available data. **Conclusion** The clinical application of XLGB in the treatment of patients with ONFH has clear efficacy, safety and reliability. However, in view of the low quality of the included literature, more high-quality RCTs are still needed

收稿日期: 2022-09-07

基金项目: 2019年国家中医临床研究基地科研专项课题(2019JDX073)

第一作者: 陈 刚(1987—),男,硕士,主治医师,研究方向为中医药防治骨关节炎的临床和基础。E-mail:chengang09042021@163.com

*通信作者: 李 峰(1983—),男,博士,副主任医师,研究方向为中医药防治骨关节疾病。E-mail:545459315@qq.com

to further verify this conclusion.

Key words: Xianing Gubao Capsule; osteonecrosis of the femoral head; randomized controlled trial; Meta-analysis; GRADE evaluation

股骨头坏死(ONFH)是骨科临床常见的难治性疾病,通常由髋关节创伤、酒精中毒和长期使用类固醇引起,主要影响年龄在20~40岁的年轻患者,可导致严重的髋关节疼痛、关节面塌陷以及功能障碍^[1]。我国非创伤性ONFH已经累计达812万,在美国每年也有2~3万名新病例被确诊^[2]。临床报告显示,94%的无症状ONFH将在5年内发展为有症状的ONFH^[3]。各种手术治疗在早期均有助于减轻股骨头疼痛,改善股骨头功能,但手术干预引起的继发性创伤仍是临床不可避免的问题,手术治疗不能阻止晚期股骨头畸形和塌陷^[4]。因此,如何提供有效治疗,逆转早期ONFH,促进修复性骨重塑,已成为临床亟需解决的关键问题。

中医药在治疗ONFH方面具有丰富的临床经验,取得较好的临床效果^[5]。仙灵骨葆胶囊(XLGB)是骨伤科临床基本药物之一,收载于《国家基本药物目录》,在中国广泛应用于ONFH、骨关节炎和骨质疏松性骨折^[6]。XLGB由淫羊藿、续断、补骨脂、地黄、丹参、知母6味中药组成,具有养肝补肾、活血通络、强身健体的功效,药理实验表明其可以抑制骨吸收、增加骨形成、改善骨小梁结构、促进愈合早期血管新生,并且能够上调骨形态发生蛋白2、下调基质金属蛋白酶13,发挥增加股骨头血流供应以及抗炎、修复作用^[6-8]。近年来,大量临床试验表明XLGB治疗ONFH具有一定优势^[9-10],能够提升治疗效果,保护髋关节功能,改善血液循环和骨密度水平,但研究间样本量不等、观察指标不一致,且单个研究的方法学质量无法保证最终的证据质量与等级,导致研究结果的可信度降低。因此,本研究旨在运用循证医学方法评价XLGB治疗ONFH的有效性和安全性,并进行GRADE证据质量评价,以为中西医结合治疗ONFH提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本荟萃分析严格按照系统评价报告规范PRISMA条目进行,并已在Prospero平台注册(注册号CRD42022321934)。

1.2 文献纳入标准

1.2.1 研究类型 XLGB治疗ONFH患者的随机对照试验(RCT),不受发表语言的限制,并能够获得准

确数据。

1.2.2 研究对象 已通过临床特征和影像学等检查明确诊断为ONFH,且年龄、性别、种族、地域不限。诊断标准参照中华医学会骨科分会、中国医师协会骨科医师分会和国际骨循环学会相关股骨头坏死诊疗指南与专家共识内容^[1,11-13]。ONFH分期采用国际骨循环研究协会(ARCO)分期^[14]。

1.2.3 干预措施 对照组给予指南中规定的常规西医治疗^[1,11-13],包括保髋治疗、抗凝药物、调节骨代谢药物、调脂药物、增加成骨和抑制破骨的药物等,或加用XLGB安慰剂治疗,试验组在对照组基础上加用XLGB干预。

1.2.4 结局指标 (1)主要结局指标包括:①Harris髋关节评分(HHS)^[15],通过对患者疼痛、功能、活动度等评价以了解保髋治疗效果,总分为100分。②髋关节功能优良率,HHS≥90分为优,80~89分为良,69~79分为中,HHS≤70分为差;优良率=(优例数+良例数)/总例数;③视觉模拟评分(VAS)^[16],主要用于疼痛的评估;④不良反应(ADR)。(2)次要结局指标:①骨密度,包括Wards三角、股骨粗隆、股骨颈骨密度;②凝血功能指标,包括部分凝血活酶时间(APTT)和纤维蛋白原(FIB)。

1.3 文献排除标准

(1)非RCT类临床研究;(2)无有效数据的研究;(3)重复发表的文献;(4)干预措施中使用XLGB以外中医药疗法的研究;(5)综述、病例个案报道、动物实验类研究。

1.4 检索策略

全面检索PubMed、Cochrane Library、Embase、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、维普生物医学数据库(VIP)等中英文数据库中有XLGB治疗ONFH的RCTs。检索时限均为建库起至2022年6月1日,2名研究者独立检索以上数据库。中文检索词为“XLGB”“仙灵骨葆”“股骨头坏死”“骨坏死”等,英文检索词包括“Xianing Gubao Capsule”“osteonecrosis of the femoral head”“femoral head necrosis”“core decompression”“ONFH”等,采用主题结合自由词进行检索,同时结合手工查阅相关研究的参考文献,

保证文献的完整全面。

1.5 文献筛选与资料提取

根据文献的纳入与排除标准,由两名研究者独立阅读文献题目及摘要初筛,阅读全文复筛,提取最终纳入文献的关键信息,并进行交叉核对,若遇分歧则通过第三名研究者核定确定。提取的主要内容包括:研究设计,研究对象的基线特征(样本量、性别、平均年龄),干预方法(干预措施、疗程),主要结局指标及ADR情况。

1.6 文献质量评价

两名研究者独立使用Cochrane协作工具^[17]评估纳入RCT的方法质量和偏倚风险。评估包括7个方面:随机序列生成、结果数据是否完整、分配隐藏、选择性报告、对参与者和受试者的盲法、结果评估的盲法以及其他偏倚,每个指标分为“低风险”“不清楚”和“高风险”3个维度。

1.7 统计分析

使用ReviewManager 5.4软件进行统计学分析。若统计结果异质性较大($I^2 > 50\%$ 、 $P \leq 0.10$),使用随机效应模型进行Meta分析;若统计结果异质性较小($I^2 \leq 50\%$ 、 $P > 0.1$),则使用固定效应模型进行Meta分析。二分类变量采用相对危险度(RR)为效应分析统计量,计量资料采用使用均数差(MD)为效应分析统计量。各效应量均计算其95%可信区间(95%CI)。进行敏感性分析或亚组分析以探索异质性的潜在来源,如果纳入的研究超过10篇,采用漏斗图检验存在偏倚风险的可能。

1.8 GRADE证据质量评价

应用GRADE pro 3.6.1软件对纳入文献的证据质量进行评价,从偏移风险、不一致性、间接性、精确性、发表偏倚5个方面对证据质量进行降级,从效应值、可能会降低效应的混杂因素、量效关系3个方面对证据质量进行升级。本研究因纳入文章均为RCT,初始证据质量均为高级,故主要考虑降级条件。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索7个电子数据库,共获得408篇相关的文章,其中CNKI 66篇、Wanfang Data 128篇、VIP 72篇、SinoMed 78篇、PubMed 29篇、Embase 22篇、Cochrane Library 13篇,在剔除重复之后,确定了161篇文献。经过由2位研究人员仔细阅读标题和摘要后,排除了与股骨头坏死无关的病例报告48篇、综述20篇、会议论文13篇和实验研究32篇后,

剩余48篇文献。阅读全文后,排除非随机对照试验20篇、不符合干预措施11篇、重复发表4篇,最终纳入13项研究^[9-10,18-28]进行分析。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的13项RCTs^[9-10,18-28],全部为中文文献。共包括患者1126例,其中试验组563例、对照组563例。所有研究均有明确的纳入、排除标准,且均报道试验组与对照组基线具有可比性。所有研究中共有3项研究^[18-19,21]有基金支持,所有研究的试验组干预措施均为常规西医治疗联合口服XLGB,其中6项研究^[9-10,18-19,21,28]XLGB给药剂量为每次1.5 g、每天2次,2项研究^[22,26]给药剂量为每次1.5 g、每天3次,4项研究^[20,23,25,27]给药剂量为每次2 g、每天3次。所有对照组干预措施为相同的常规西医治疗。在主要结局指标中,9项研究^[9-10,18-21,24-25,28]观察了HHS,11项研究^[9-10,18-20,22-25,27-28]观察了髋关节功能优良率,3项研究^[9,19-20]观察了VAS,4项研究^[18-19,24,28]观察了ADR,纳入文献的基本特征见表1。

2.3 文献质量评价

所有纳入的研究都是RCT,其中7项研究^[9-10,18-19,21-22,28]详细描述了随机序列产生方法,具体方法为随机数字表法,被评价为“低风险”;剩余6项研究^[20,23-27]仅报告“随机”,但没有具体描述随机方法,被评估为“不清楚”。所有研究未详细说明分配隐藏,被评价为“不清楚”。2项研究^[26-27]报告了对受试者和参与者实施盲法,并且使用了XLGB安慰剂,被评价为“低风险”,其他研究没有提及盲法的具体细节,被评估为“不清楚”。所有文献未发现结局数据缺失或存在选择性报告偏倚,评为“低风险”。其他偏倚的结果尚不清楚。文献质量评价结果见图1、2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 HHS 共有9项研究^[9-10,18-21,24-25,28]报告了HHS,共涉及774例ONFH患者,其中试验组387例、对照组387例。异质性检验提示存在异质性($I^2 = 97\%$, $P < 0.000\ 01$),采用随机效应模型进行分析。荟萃分析结果显示,差异有统计学意义[MD = 10.88, 95%CI (6.66, 15.10), $P < 0.000\ 01$],提示XLGB联合常规西医治疗在改善HHS方面优于对照组。

为探索异质性来源,根据疗程和XLGB给药剂量分别进行亚组分析^[29-30],见图3、4。结果显示,各亚组结果与整体结果一致,均提示与对照组相比,XLGB试验组能够提高HHS,且疗程为1个月组($P =$

表1 纳入研究基本特征
Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/岁	干预措施	疗程/月	ARCO分期	结局指标
		男	女					
王峰 ^[9]	对照	31	16	60.49±6.42	常规西医治疗	1	I~II	①②③⑤
2022	试验	32	15	60.52±6.47	常规西医治疗+XLGB 每次1.5 g、每天2次			⑥
宰苗苗 ^[10]	对照	20	16	60.23±4.27	常规西医治疗	6	0~II	①②
2021	试验	18	18	60.87±4.28	常规西医治疗+XLGB 每次1.5 g、每天2次			
吴涛 ^[18]	对照	19	11	39.47±4.27	常规西医治疗	3	未提及	①②④⑥
2021	试验	18	12	40.06±5.21	常规西医治疗+XLGB 每次1.5 g、每天2次			
韩昆 ^[19]	对照	16	14	42.19±3.58	常规西医治疗	3	0~II	①②④⑥
2021	试验	17	13	42.32±3.92	常规西医治疗+XLGB 每次1.5 g、每天2次			
王海新 ^[20]	对照	23	12	46.7±3.5	常规西医治疗	1	I~IV	①②③
2019	试验	20	15	45.9±4.2	常规西医治疗+XLGB 每次2 g、每天3次			
燕勇 ^[21]	对照	45	17	37.5±7.2	常规西医治疗	6	I~IV	①⑤
2018	试验	42	20	36.3±6.5	常规西医治疗+XLGB 每次1.5 g、每天3次			
时中洋 ^[22]	对照	47	35	44.21±3.14	常规西医治疗	1	未提及	②⑤
2017	试验	48	34	44.63±3.24	常规西医治疗+XLGB 每次1.5 g、每天3次			
黄艳军 ^[23]	对照	40		60.7±1.5	常规西医治疗	6	未提及	②
2017	试验	40			常规西医治疗+XLGB 每次2 g、每天3次			
耿登峰 ^[24]	对照	19	22	49.2	常规西医治疗	2	未提及	①②④
2016	试验	21	20	45.1	常规西医治疗+XLGB 每次1 g、每天3次			
冯志 ^[25]	对照	60		35.3	常规西医治疗	12	II~IIIA	①②
2014	试验	60			常规西医治疗+XLGB 每次2 g、每天3次			
高利峰 ^[26]	对照	14		35.5	常规西医治疗	6	未提及	⑥
2013	试验	14			常规西医治疗+XLGB 每次1.5 g、每天3次			
贾军 ^[27]	对照	22	18	36.5	常规西医治疗	未提及	未提及	②⑥
2008	试验	23	17	32.5	常规西医治疗+XLGB 每次2 g、每天3次			
郑英豪 ^[28]	对照	26	20	35.58±5.08	常规西医治疗	12	II~IIIA	①②④
2022	试验	28	18	36.03±5.11	常规西医治疗+XLGB 每次1.5 g、每天2次			

①-Harris 评分; ②-髌关节功能优良率; ③-视觉模拟评分; ④-不良反应; ⑤-骨密度; ⑥-凝血功能指标

①-Harris hip score; ②-excellent and good rate of hip joint function; ③-visual analogue scale; ④-adverse reactions; ⑤-bone mineral density; ⑥-coagulation function index

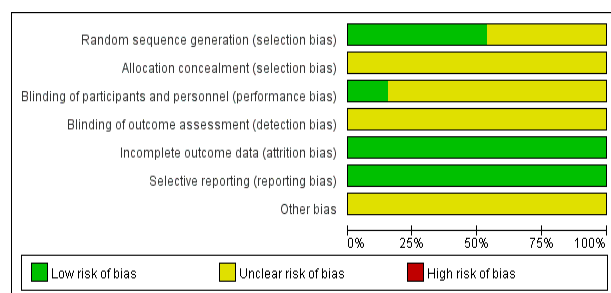


图1 纳入文献的偏倚风险评估结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included literature

0.14、 $P=54\%$)^[9,20]、疗程为6个月组($P=0.99$ 、 $P=0$)^[10,21]、疗程为1年组($P=0.51$ 、 $P=0$)^[25,28]以及XLGB(每次2 g、每天3次)^[20,25]组的异质性均明显

降低,表明疗程与给药剂量的差异可能造成研究间的异质性。

2.4.2 髌关节功能优良率 共11项研究^[9-10,18-20,22-25,27-28]比较了两组髌关节功能优良率,报道ONFH患者974例,其中试验组487例、对照组487例。异质性检验提示不存在异质性($P=0$ 、 $P=0.91$),故采用固定效应模型进行分析,见图5。结果显示,XLGB试验组的髌关节功能优良率显著高于单用西医常规治疗[RR=1.23,95%CI(1.15,1.30), $P<0.000\ 01$]。

2.4.3 VAS 共3项研究^[9,19-20]报道VAS,共224例ONFH患者,其中试验组112例、对照组112例。异质性检验提示存在异质性($P=91\%$ 、 $P<0.000\ 1$),

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
冯志2014	?	?	?	?	+	+	?
吴涛2021	+	?	?	?	+	+	?
宰苗苗2021	+	?	?	?	+	+	?
时中洋2017	+	?	?	?	+	+	?
燕勇2018	+	?	?	?	+	+	?
王峰2022	+	?	?	?	+	+	?
王海新2019	?	?	?	?	+	+	?
耿登峰2016	?	?	?	?	+	+	?
贾军2008	?	?	+	?	+	+	?
郑英豪2022	+	?	?	?	+	+	?
韩昆2021	+	?	?	?	+	+	?
高利峰2013	?	?	+	?	+	+	?
黄艳军2017	?	?	?	?	+	+	?

图2 纳入文献的偏倚风险汇总

Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

故采用随机效应模型进行分析,见图6。结果表明,试验组在改善VAS方面明显优于对照组[MD=-2.01, 95%CI(-2.09, -1.93), $P<0.000\ 01$]。因纳入研究数量较少,故未做亚组分析。

2.4.4 骨密度 3项研究^[9,19-20]均报道了Wards三角、股骨粗隆和股骨颈骨密度,共计382例ONFH患者,其中试验组191例、对照组191例。异质性检验结果($I^2=11\%$ 、 $P=0.32$; $I^2=34\%$ 、 $P=0.22$; $I^2=0$ 、 $P=0.43$),使用固定效应模型进行统计分析,见图7。结果显示,与对照组相比,试验组能够显著提高Wards三角[MD=0.04, 95%CI(0.03, 0.04), $P<0.000\ 01$]、股骨粗隆[MD=0.04, 95%CI(0.03, 0.04), $P<0.000\ 01$]和股骨颈骨密度[MD=0.06, 95%CI(0.05, 0.08), $P<0.000\ 01$]。

2.4.5 凝血功能指标 2项试验^[26-27]报告了

APTT($I^2=45\%$ 、 $P=0.18$),4项研究^[9,18,26-27]报告了FIB($I^2=27\%$ 、 $P=0.25$),均应用固定效应模型进行分析,见图8。结果显示,XLGB试验组能够明显提高APTT水平[MD=8.47, 95%CI(7.02, 9.92), $P<0.000\ 01$],并明显降低FIB水平[MD=-0.42, 95%CI(-0.50, -0.35), $P<0.000\ 01$]。

2.4.6 ADR 4项研究^[18-19,24,28]报告了ADR,总计试验组不良事件发生率为5.44%(8/147),对照组不良事件发生率为15.65%(23/147),主要表现为失眠、疼痛、消化道症状、深静脉血栓等ADR。Meta分析结果显示,XLGB联合常规西医治疗不会提高ADR发生率[RR=0.35, 95%CI(0.16, 0.75), $P=0.007$],说明XLGB安全性良好,见图9。

2.5 敏感性分析及发表偏倚

对主要结局指标进行敏感性分析,采用逐一排除法对HHS、髌关节功能优良率、VAS、ADR的合并效应量进行检验,结果提示HHS、髌关节功能优良率、ADR合并效应量并未发生明显变化,说明以上研究结果是稳健可靠的,VAS指标中发现删除1项研究^[9],异质性明显降低,对原始文献仔细阅读,发现该项研究纳入患者的平均年龄明显大于其他2项研究^[19-20]。对髌关节功能优良率进行发表偏倚风险评估,漏斗图显示散点集中在漏斗图的中间,未完全对称分布,表明研究结果可能存在一定的发表偏倚,见图10。

2.6 GRADE证据质量评级

采用GRADE评价8个指标的证据质量,结果显示XLGB治疗ONFH相关结局指标中,HHS、髌关节功能优良率、骨密度、凝血功能指标的的证据质量评级为低,VAS指标评级为极低质量,存在一定的方法学问题和异质性问题,结果见表2。

3 讨论

3.1 本研究的选题依据

股骨头坏死归属于祖国医学“骨痹”“骨蚀”“骨痿”等范畴。其病因多为肝肾亏虚,气血不足,而致痰瘀阻络而发病,或外伤后瘀阻经络、筋脉受损、气血运行不畅致骨骼失养发病,形成以肝肾亏虚为本,痰瘀阻络为标的本虚标实之证,故治疗以活血化瘀、补益肝肾为重^[31]。XLGB源于苗族民间验方,具有补益肝肾、活血通络、壮骨续筋的功效,现代药理研究显示^[8,32-33],XLGB能够抑制骨吸收,增加骨形成,改善骨小梁结构,并通过抑制胞内磷脂酰肌醇激酶-蛋白激酶B-核转录因子- κ B和丝裂原活化蛋白激酶信号通路,发挥抗炎和减少细胞外基质降

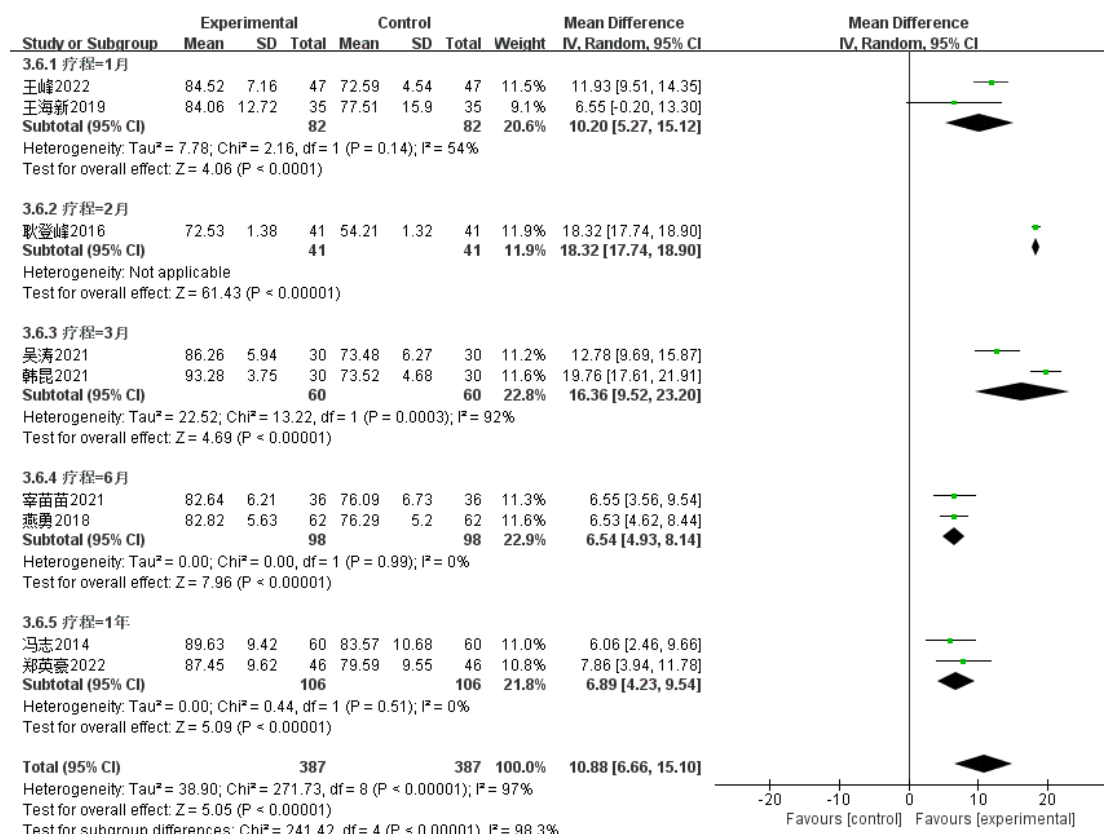


图3 基于疗程的HHS的亚组分析森林图

Fig. 3 Forest plot of subgroup analysis in HHS based on duration of treatment

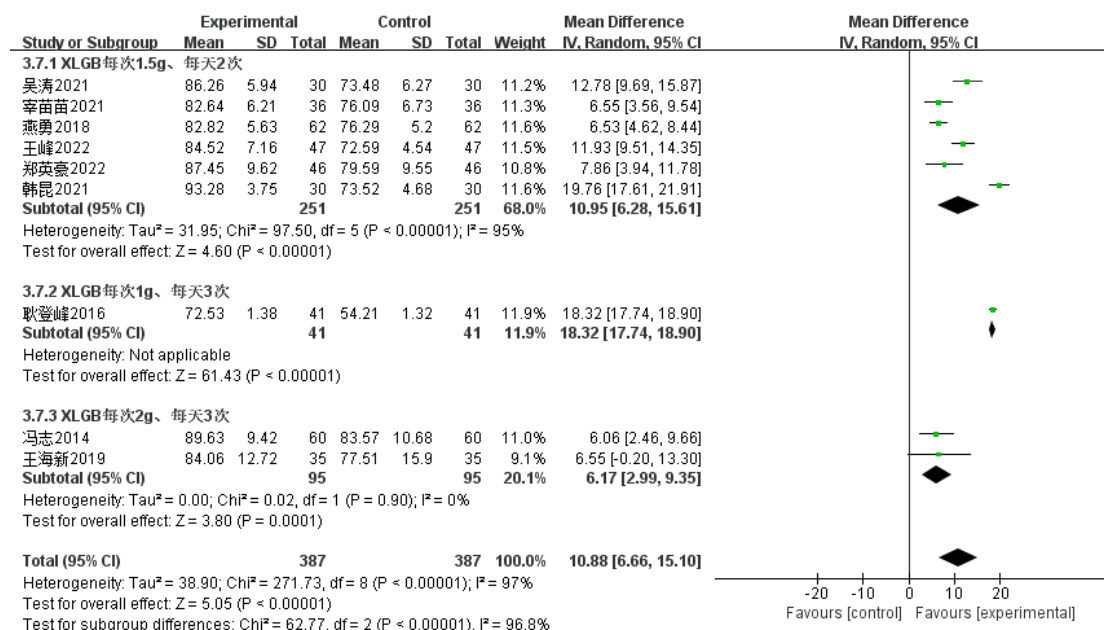


图4 基于给药剂量的HHS的亚组分析森林图

Fig. 4 Forest plot of subgroup analysis in HHS based on administered doses

解,进而起到治疗ONFH的作用。

3.2 本研究的结果分析

本研究是首个对XLGB联合常规西医治疗ONFH有效性和安全性的系统评价。共纳入13项RCT,包括1126例ONFH患者。分析结果表明,

XLGB联合常规西医治疗可显著提高ONFH患者的HHS、髋关节功能优良率、VAS、骨密度、APTT、FIB等指标。

HHS通过综合评价疼痛、髋关节功能和日常生活能力,已经广泛应用于评价保髋和关节置换的各

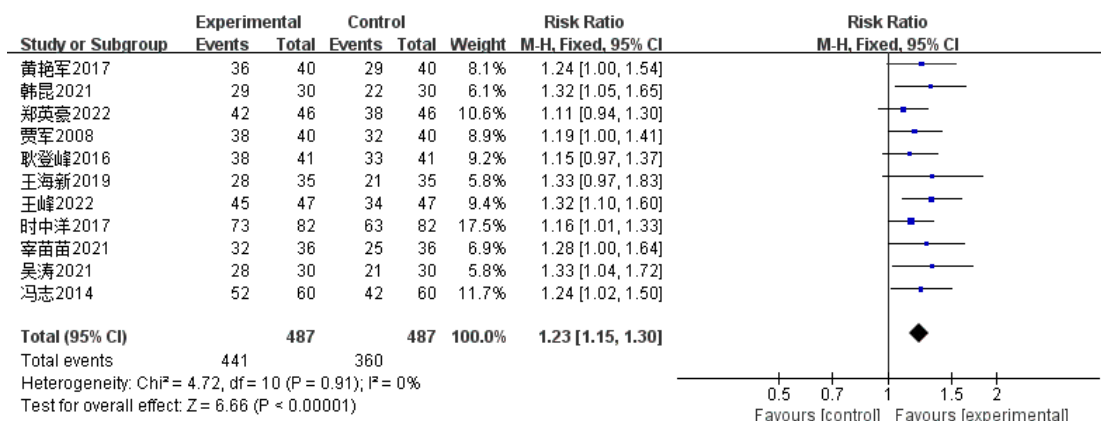


图5 髋关节功能优良率的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in excellent and good rate of hip function

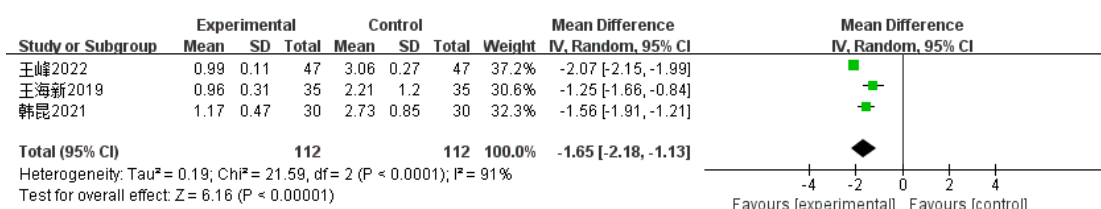


图6 VAS指标的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in VAS

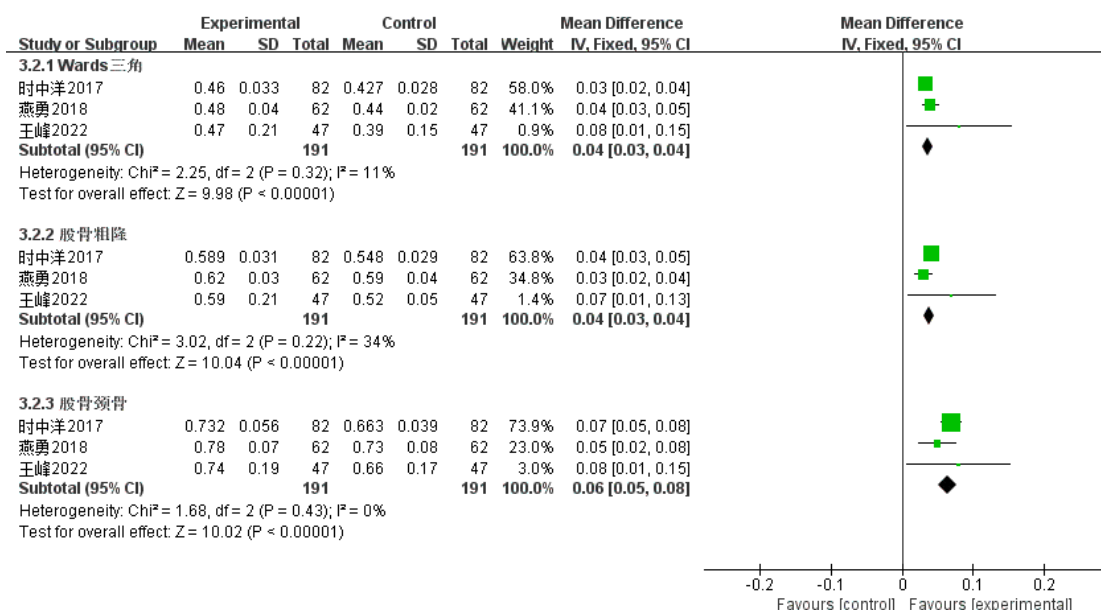


图7 骨密度的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in bone mineral density

种干预措施的疗效评价。Meta分析结果显示, XLGB联合常规西医治疗能够有效提高HHS,改善髋关节功能。此外,通过亚组分析显示,疗程与XLGB用量的差异可能造成研究间HHS的异质性。目前ONFH的诊断手段已有很大进展,但治疗尚无重大突破,相当比例的股骨头坏死患者最终进展到需要人工髋关节置换环节,给患者带来风险和负

担,因此早期干预尤为重要。本研究发现与单纯常规西医治疗相比,XLGB联合西医常规治疗的髋关节功能优良率提高了23%,表明XLGB联合常规西医治疗股骨头坏死更具有优势,这也和相关研究结果一致^[34]。

VAS在中国广泛应用于疼痛的直观评估,Meta分析显示,XLGB联合常规西医治疗可以显著改善

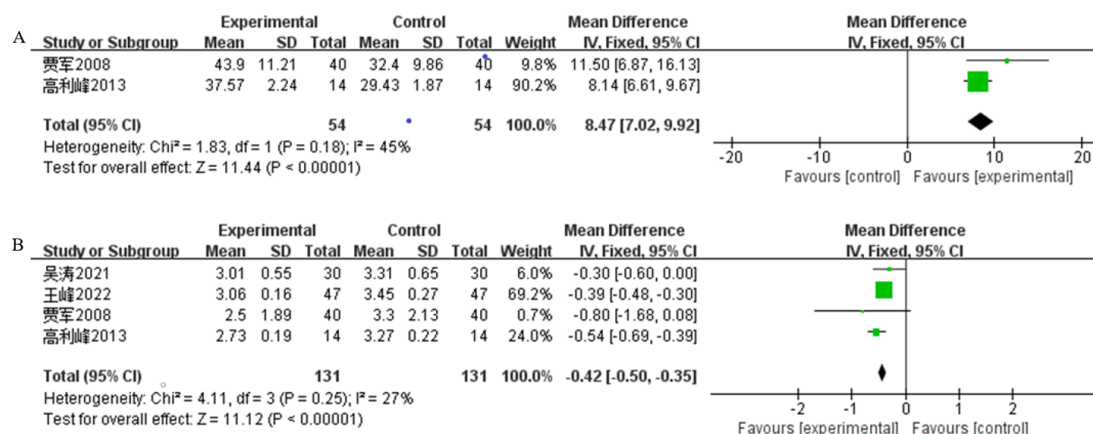


图8 APTT (A)和FIB (B)的Meta分析森林图
Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in APTT (A) and FIB (B)

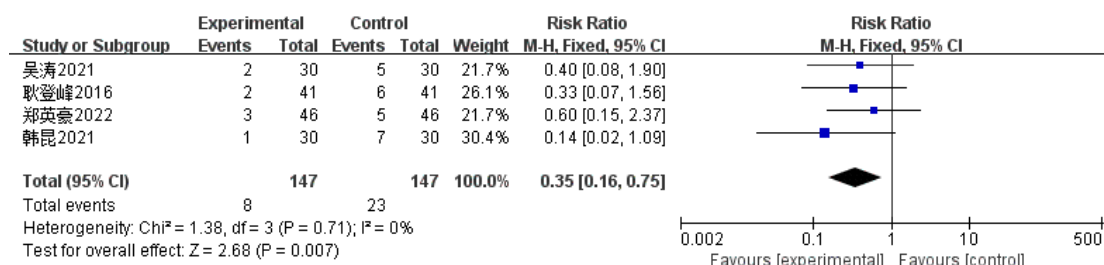


图9 ADR的Meta分析森林图
Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in ADR

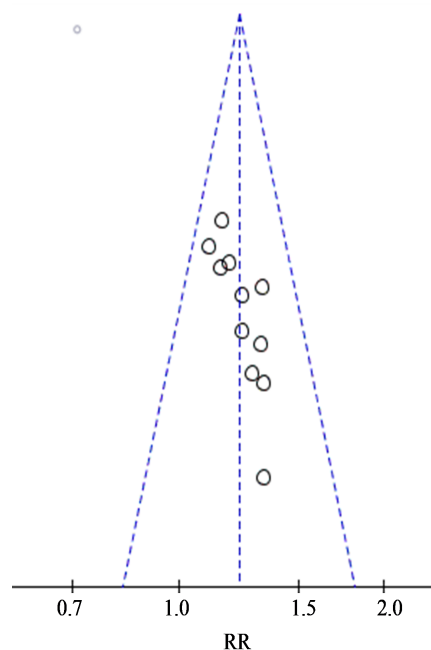


图10 髋关节功能优良率的漏斗图
Fig. 10 Funnel plot of excellent and good rate of hip function

VAS,说明XLGB减轻ONFH疼痛症状的作用是肯定的。临床测量骨密度对股骨头坏死的诊断具有一定应用价值,并且能够反映患者在临床中的治疗效果^[35]。血栓前状态是ONFH发病机制的重要部

分,抗凝治疗可以改变ONFH的自然病程^[36],Meta分析结果显示,与单纯常规西医治疗相比,XLGB联合常规西医治疗能够改善APTT和FIB水平,改善患者体内高凝状态。

此外,本研究观察了4项研究294例患者的ADR发生率。接受XLGB联合西医常规治疗的患者ADR发生率为5.44%。单用西医常规治疗患者的ADR发生率为15.65%。结果显示XLGB治疗不会提高ADR的发生率,说明XLGB对ONFH患者具有较好的安全性和耐受性。

3.3 本研究的局限性及改进方向

本研究存在以下局限性:(1)13篇研究中有7篇充分描述了具体的随机化方法,占53.8%,其余研究仅提到了随机化,未具体描述随机化方法,同时分配隐藏及盲法应用较少提及,因此本研究存在潜在的偏倚风险;(2)纳入文献发表时间跨度大,相关指南发布时间不一,导致参考的诊断标准不一致,并且不同研究的疗程跨度较大,药物使用剂量与联合干预存在差异,这些可能导致临床异质性的增加;(3)纳入的研究均未提及样本量计算方法,反映出样本量估算不够严谨,研究结果的可信度降低;(4)对于中成药来说,临床研究应该设置中医药

表2 GRADE评价及推荐强度

Table 2 GRADE evaluation and recommendations strength

指标	RCT数量	质量评价					效应值[95%CI]	质量	重要性
		局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚			
HHS	9 ^[9-10,18-21,24-25,28]	严重 ¹	严重 ²	无	无	未发现	MD=10.88,95%CI(6.66,15.10)	低级	关键结局
髋关节功能优良率	11 ^[9-10,18-20,22-25,27-28]	严重 ¹	无	无	无	怀疑 ⁴	RR=1.23,95%CI(1.15,1.30)	低级	关键结局
VAS	3 ^[9,19-20]	严重 ¹	严重 ²	无	严重 ³	未发现	MD=-2.01,95%CI(-2.09,-1.93)	极低级	关键结局
Wards三角骨密度	3 ^[9,19-20]	严重 ¹	无	无	严重 ³	未发现	MD=0.04,95%CI(0.03,0.04)	低级	重要结局
股骨粗隆骨密度	3 ^[9,19-20]	严重 ¹	无	无	严重 ³	未发现	MD=0.04,95%CI(0.03,0.04)	低级	重要结局
股骨颈骨密度	3 ^[9,19-20]	严重 ¹	无	无	严重 ³	未发现	MD=0.06,95%CI(0.05,0.08)	低级	重要结局
APTT	2 ^[26-27]	严重 ¹	无	无	严重 ³	未发现	MD=8.47,95%CI(7.02,9.92)	低级	重要结局
FIB	4 ^[9,18,26-27]	严重 ¹	无	无	严重 ³	未发现	MD=-0.42,95%CI(-0.50,-0.35)	低级	重要结局

1-随机序列、分配隐藏及盲法实施存在偏倚风险;2-干预措施、疗程、样本量等存在差异产生异质性;3-指标纳入样本量较少;4-漏斗图显示存在一定发表偏倚

1-there is a risk of bias in random sequence, allocation concealment, and blinded implementation; 2-there are differences in intervention measures, treatment courses, and sample size, resulting in heterogeneity; 3- index included a small number of samples; 4-funnel plot shows there is some publication bias

的疗效指标,而本研究纳入文献中未有中医证候相关结局指标,并且未用中医辨证论治的方法评价纳入的患者是否适合使用XLGB,可能会影响结论的适用性;(5)本研究纳入的所有RCT都是在中国进行的,且主要位于河南、河北、山东等北方地区,这可能限制了研究结果的可推广性。

未来建议开展更多高质量的RCTs以提高证据强度,尤其是注重随机化、分配隐藏和盲法的实施。其次,通过CONSORT声明进行完整、全面的汇报,注意对病因、病史、干预措施以及随访的报告,明确ONFH患者的预后。最后,尽管在分析中显示XLGB治疗不会提高ADR的发生率,但仍需要进一步的研究来证实XLGB对ONFH的安全性,密切关注XLGB不良反应的报告。

基于现有证据,XLGB联合常规西医治疗股骨头坏死具有更好的疗效和一定的安全性。由于纳入文献质量一般,存在发表偏倚风险等原因,尚需开展多中心、大样本、高质量、更加严格的循证医学进一步评价,为临床治疗股骨头坏死提供合理且高效的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhao D, Zhang F, Wang B, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version) [J]. J Orthop Translat, 2020, 21: 100-110.
- [2] Zhao D W, Yu M, Hu K, et al. Prevalence of

nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the chinese population: Results from a nationally representative survey [J]. Chin Med J, 2015, 128(21): 2843-2850.

- [3] Nam K W, Kim Y L, Yoo J J, et al. Fate of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head [J]. J Bone Joint Surg Am, 2008, 90(3): 477-484.
- [4] Mont M A, Salem H S, Piuze N S, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Where do we stand today? a 5-year update [J]. J Bone Joint Surg Am, 2020, 102(12): 1084-1099.
- [5] 谭文志, 王国强, 王建忠. 中药治疗早中期股骨头坏死的应用进展 [J]. 医学综述, 2022, 28(1): 157-162.
Tan W Z, Wang G Q, W J Z. Application progress of traditional Chinese medicine in the treatment of early and middle stage osteonecrosis of the femoral head [J]. Med Recapitul, 2012, 28(1): 157-162.
- [6] 郑勇, 高建美, 龚其海. 仙灵骨葆的药理作用和临床应用研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(1): 1-5.
Zheng Y, Gao J M, Gong Q H. Research progress of pharmacological action and clinical application of Xianling Gubao [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2018, 37(1): 1-5.
- [7] 蒯慧荣, 王媛媛, 杨芳芳, 等. 仙灵骨葆胶囊对去势大鼠骨代谢的影响 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(13): 2751-2757.
Hu H R, Wang Y Y, Yang F F, et al. Effects of Xianling Gubao Capsules on bone metabolism in castrated rats [J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(13): 2751-2757.
- [8] 黄振峰, 王建, 陈梦妮, 等. 仙灵骨葆胶囊对骨质疏松性

- 骨折大鼠骨生长因子及骨折愈合的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(12): 1833-1837.
- Huang Z F, Wang J, Chen M N, et al. Effects of Xianling Gubao Capsules on bone growth factor and fracture healing in rats with osteoporotic fractures [J]. Chin J Osteoporosis, 2021, 27(12): 1833-1837.
- [9] 王峰, 宋景光, 苑宏飞. 髓芯减压术联合复方仙灵骨葆胶囊在股骨头坏死患者治疗中的效果观察[J]. 当代医学, 2022, 28(8): 24-27.
- Wang F, Song J G, Yuan H F. Effect observation of core decompression combined with compound Xianling Gubao Capsule in the treatment of patients with femoral head necrosis [J]. Contemp Med, 2022, 28(8): 24-27.
- [10] 宰苗苗. 髓芯减压术后应用热敷散外敷联合仙灵骨葆胶囊治疗股骨头坏死的疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(22): 71-72.
- Zai M M. Therapeutic effect of external application of hot compress powder combined with Xianlinggubao Capsule in the treatment of femoral head necrosis after core decompression [J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin and West Med, 2021, 21(22): 71-72.
- [11] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会. 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020)[J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(20): 1365-1376.
- Bone Circulation and Osteonecrosis Professional Committee of Orthopaedic Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of adult femoral head necrosis in China (2020) [J]. Chin J Orthop, 2020, 40(20): 1365-1376.
- [12] 李子荣. 股骨头坏死诊断和治疗的专家建议[J]. 中国医药指南, 2006(9): 59-61.
- Li Z R. Expert advice on diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head [J]. Guide China Med, 2006(9): 59-61.
- [13] 赵德伟, 胡永成. 成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012年版)[J]. 中华关节外科杂志:电子版, 2012, 6(3): 479-484.
- Zhao D W, Hu Y C. Expert consensus on diagnosis and treatment standards for osteonecrosis of the femoral head in adults (2012 edition) [J]. Chin J Joint Surg: Electr Ed, 2012, 6(3): 479-484.
- [14] Yoon B H, Mont M A, Koo K H, et al. The 2019 revised version of association research circulation osseous staging system of osteonecrosis of the femoral head [J]. J Arthroplasty, 2020, 35(4): 933-940.
- [15] Lovelock T M, Broughton N S, Williams C M. The popularity of outcome measures for hip and knee arthroplasties [J]. J Arthroplasty, 2018, 33(1): 273-276.
- [16] Heller G Z, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance [J]. Scand J Pain, 2016, 13: 67-75.
- [17] Higgins J P, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [18] 吴涛, 李晓华, 王喜, 等. 仙灵骨葆胶囊联合改良髓芯减压人工骨植入术对股骨头坏死患者血液流变学和生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(9): 1742-1745.
- Wu T, Li X H, Wang X, et al. Effects of Xianling Gubao Capsule combined with modified core decompression artificial bone implantation on hemorheology and quality of life in patients with femoral head necrosis [J]. Progr Mod Biomed, 2021, 21(9): 1742-1745.
- [19] 韩昆, 于健, 朱艳凤, 等. 仙灵骨葆胶囊联合冲击波治疗股骨头坏死的疗效观察[J]. 智慧健康, 2021, 7(29): 88-90.
- Han K, Yu J, Zhu Y F, et al. Curative effect observation of Xianling Gubao Capsule combined with shock wave in the treatment of femoral head necrosis [J]. Smart Healthcare, 2021, 7(29): 88-90.
- [20] 王海新, 张传科, 李明. 髓芯减压术后应用仙灵骨葆胶囊治疗早期股骨头坏死的临床研究[J]. 海峡药学, 2019, 31(3): 175-176.
- Wang H X, Zhang C K, Li M. Clinical study of Xianling Gubao Capsules in the treatment of early femoral head necrosis after core decompression [J]. Strait Pharm J, 2019, 31(3): 175-176.
- [21] 燕勇. 仙灵骨葆治疗激素性股骨头坏死的疗效及对血清VEGF、TGF- β 1、PINP、BGP及骨密度的影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(4): 500-502.
- Yan Y. Efficacy of Xianling Gubao in the treatment of hormone-induced necrosis of the femoral head and its effect on serum VEGF, TGF- β 1, PINP, BGP and bone mineral density [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2018, 39(4): 500-502.
- [22] 时中洋. 仙灵骨葆胶囊联合重组人骨保护素治疗激素性股骨头坏死82例临床研究[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(14): 138-140.
- Shi Z Y. Clinical study of Xianling Gubao Capsule combined with recombinant human osteoprotegerin in the treatment of 82 cases of steroid-induced necrosis of the femoral head [J]. Asia Pac Tradit Med, 2017, 13(14): 138-140.
- [23] 黄艳军. 仙灵骨葆胶囊治疗股骨头坏死的临床疗效观察及相关护理措施分析[J]. 海峡药学, 2017, 29(6): 203-204.
- Huang Y J. Clinical observation of Xianling Gubao

- Capsule in the treatment of femoral head necrosis and analysis of related nursing measures [J]. Strait Pharm J, 2017, 29(6): 203-204.
- [24] 耿登峰. 仙灵骨葆胶囊治疗股骨头缺血性坏死的临床疗效观察 [J]. 中国伤残医学, 2016, 24(14): 6-8.
- Geng D F. Clinical observation of Xianling Gubao Capsule in the treatment of avascular necrosis of the femoral head [J]. Chin J Traum Disab Med, 2016, 24(14): 6-8.
- [25] 冯志, 赵宝祥, 孙丙银. 头颈开窗复合植骨术配合仙灵骨葆胶囊治疗非创伤性股骨头坏死的临床研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2014, 22(7): 24-25, 28.
- Feng Z, Zhao Bao X, Sun B Y. Clinical study of head and neck fenestration combined with bone grafting combined with Xianlinggubao Capsule in the treatment of non-traumatic femoral head necrosis [J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop, 2014, 22(7): 24-25, 28.
- [26] 高利峰, 廖文胜, 高冠民, 等. 仙灵骨葆胶囊对激素性股骨头坏死患者血液高凝状态的早期干预 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(36): 523-525.
- Gao L F, Liao W S, Gao G M, et al. Early intervention of Xianling Gubao Capsules on blood hypercoagulability in patients with steroid-induced necrosis of the femoral head [J]. Guide China Med, 2013, 11(36): 523-525.
- [27] 贾军. 仙灵骨葆胶囊预防类固醇性股骨头坏死疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2008(12): 81-82.
- Jia J. Observation on the efficacy of Xianling Gubao Capsule in preventing steroid-induced necrosis of the femoral head [J]. Chin Comm Doc, 2008(12): 81-82.
- [28] 郑英豪. 仙灵骨葆胶囊辅助手术治疗非创伤性股骨头坏死临床研究 [J]. 新中医, 2022, 54(8): 104-107.
- Zheng Y H. Clinical study of Xianling Gubao Capsule assisted surgery in the treatment of non-traumatic necrosis of the femoral head [J]. New Chin Med, 2022, 54(8): 104-107.
- [29] 刘晓节, 刘欢乐, 卫拂晓, 等. 逍遥类方联合帕罗西汀治疗抑郁症的Meta分析 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(1): 132-143.
- Liu X J, Liu H L, Wei F X, et al. Meta-analysis of Xiaoyao prescriptions combined with paroxetine in treatment of depression [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(1): 132-143.
- [30] 刘爽, 王冠儒, 易湛苗, 等. 强化剂量与标准剂量霉酚酸类药物用于成年肾移植受者有效性与安全性比较的Meta分析 [J]. 中国药房, 2022, 45(1): 132-143.
- Liu S, Wang G R, Yi Z M, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of intensive-dose versus standard-dose mycophenolic acids in adult renal transplant recipients [J]. China Pharm, 2022, 45(1): 132-143.
- [31] 郭雪峰, 侯德才, 孟晓媛. 股骨头坏死中医辨证客观化研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(6): 255-258.
- Guo X F, Hou D C, Meng X Y. Study on the objectification of TCM syndrome differentiation in femoral head necrosis [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(6): 255-258.
- [32] Xiao J, Zhang G, Mai J, et al. Bioinformatics analysis combined with experimental validation to explore the mechanism of Xianling Gubao Capsule against osteoarthritis [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 294: 115292.
- [33] Liu Y, Liu Q, Yin C, et al. Uncovering hidden mechanisms of different prescriptions treatment for osteoporosis via novel bioinformatics model and experiment validation [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 831894.
- [34] 陈卫衡, 何伟, 赵德伟, 等. 股骨头坏死中医疗效评价标准(2019年版) [J]. 中医正骨, 2019, 31(6): 3-6.
- Chen W H, He W, Zhao D W, et al. Evaluation criteria of traditional Chinese medicine for femoral head necrosis (2019 edition) [J]. Chin Med Orthopedics, 2019, 31(6): 3-6.
- [35] 王俊发, 张鑫杰, 郭永昌, 等. 骨密度在股骨头缺血性坏死诊断中的价值 [J]. 黑龙江医药科学, 2021, 44(6): 193-194.
- Wang J F, Zhang X J, Guo Y C, et al. The value of bone mineral density in the diagnosis of avascular necrosis of the femoral head [J]. Heilongjiang Med Pharm, 2021, 44(6): 193-194.
- [36] Rezus E, Tamba B I, Badescu M C, et al. Osteonecrosis of the femoral head in patients with hypercoagulability—from pathophysiology to therapeutic implications [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6801.

[责任编辑 李红珠]