

双膦酸盐类药物治疗糖皮质激素性骨质疏松的Meta-分析

周 鹤^{1,2}, 赵春阳^{1,2}, 张婷婷³, 姜明燕^{1,2*}

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110122

3. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 目的 系统评价双膦酸盐类药物用于治疗糖皮质激素性骨质疏松的疗效及安全性。方法 计算机检索自建库至2018年12月中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库、Pubmed、Embase、Medline、Web of Science、Cochrane Library等中英文数据库, 筛选符合纳入排除标准的随机对照试验(RCT)。提取资料, 评价质量, 采用RevMan 5.0版和Stata 12.0统计软件进行分析。结果 共纳入25项RCTs, 包括2857例患者。结果显示, 两组患者腰椎骨密度[SMD=1.01, 95%CI(0.83, 1.20), P=0.000]、髌骨骨密度[SMD=0.87, 95%CI(0.57, 1.17), P=0.000]等指标比较具有统计学意义。两组患者椎骨骨折发生率[OR=0.63, 95%CI(0.34, 1.15), P=0.131]、不良反应发生率[OR=1.04, 95%CI(0.82, 1.33), P=0.725]等比较无统计学意义。结论 双膦酸盐可有效改善糖皮质激素性骨质疏松患者的骨质流失, 具有降低骨折发生率的趋势, 并且与对照组相比具有较好的安全性。

关键词: 双膦酸盐; 糖皮质激素性骨质疏松; Meta-分析

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)07-1416-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.032

Meta-analysis of bisphosphonates in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis

ZHOU He^{1,2}, ZHAO Chunyang^{1,2}, ZHANG Tingting³, JIANG Mingyan^{1,2}

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. College of Pharmaceutical Science, China Medical University, Shenyang 110122, China

3. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Objective To systematically analyze the efficacy and safety of bisphosphonates in the treatment of the glucocorticoid-induced osteoporosis. **Methods** Randomized controlled trials of related articles from inception to December 2018 were searched from CNKI, WanFang, Pubmed, Embase, Medline, Web of Science and Cochrane Library by computer. Meta-analysis were performed using RevMan 5.0 and Stata 12.0 software after data extraction and quality evaluation. **Results** A total of 25 RCTs were included, involving 2857 patients. The results of Meta-analysis showed that lumbar spine density [SMD=1.01, 95%CI(0.83, 1.20), P=0.000], hip bone density [SMD=0.87, 95%CI(0.57, 1.17), P=0.000] and other indicators were statistically significant between the two groups of patients. There were no significant differences in the incidence of vertebral fractures [OR=0.63, 95%CI(0.34, 1.15), P=0.131] and incidence of adverse reactions [OR=1.04, 95%CI(0.82, 1.33), P=0.725]. **Conclusion** Bisphosphonates can effectively improve bone loss in patients with glucocorticoid osteoporosis, have the tendency to reduce the incidence of fractures and good security compared with the control group.

Key words: bisphosphonate; glucocorticoid-induced osteoporosis; meta-analysis

收稿日期: 2019-01-22

基金项目: 中国健康促进基金会医药知识管理专项基金(JJYX-ZX-1800)

第一作者: 周 鹤(1993—), 女, 河北邢台人, 硕士在读, 研究方向为临床药学。Tel: (024)83282662 E-mail: zhouhesyw@163.com

*通信作者: 姜明燕, 主任药师, 研究方向为临床药学。Tel: 18040099699 E-mail: syjmy@126.com

糖皮质激素是甾体类抗炎药,药理作用广泛且复杂,具有抗炎、抗休克和免疫调节等作用^[1],临床应用广泛,疗效显著。但若是长期大剂量的使用可造成多种严重的不良反应,骨质疏松症就是其中之一。糖皮质激素性骨质疏松症(glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP)是指在使用糖皮质激素治疗疾病时所致的骨量减少、微结构破坏、脆性增加、易于骨折的一种疾病,在药源性骨质疏松中最为常见^[2]。患者骨量丢失的程度随着应用糖皮质激素的剂量和时间的变化而变化,骨小梁与皮质骨相比更易受影响^[3]。该病使患者骨折风险增加,严重降低患者的生活质量。

双膦酸盐类药物可通过抑制破骨细胞的活性,与骨骼中的羟磷灰石相结合抑制骨吸收达到治疗GIOP的作用,但是近年来该类药物治疗不良反应(ADR)的报道日益增加,包括消化道及眼部的ADR、肾毒性、颌骨坏死等^[4-5]。因此本研究收集已经发表的关于双膦酸盐类药物治疗GIOP的随机对照试验(RCT),对其治疗GIOP的疗效及安全性进行系统评价,以期为临床应用提供循证医学依据。

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RCT。

1.1.2 研究对象 需服用糖皮质激素治疗原患疾病的患者。

1.1.3 干预措施 试验组为应用双膦酸盐类药物(依替膦酸钠、利塞膦酸钠、阿仑膦酸钠、帕米膦酸钠、伊班膦酸钠)单一治疗方案;对照组为安慰剂或基础治疗。

1.1.4 结局指标 结局指标中必须包含腰椎骨密度(A),其次还可包括以下指标:股骨颈骨密度(B)、髌骨骨密度(C)、转子骨密度(D)、三角区骨密度(E)、桡骨干骨密度(F)、桡骨末端骨密度(G)、非椎骨骨折发生率(H)、椎骨骨折发生率(I)、ADR发生率(J)、上消化道症状相关不良反应发生率(K)、严重ADR发生率(L)。

1.1.5 排除标准 (1)非RCT;(2)重复发表的研究;(3)动物试验、机制研究、队列研究、病例对照研究、ADR相关研究等;(4)重点指标不包含腰椎骨密度;(5)排除研究人群为患其他骨代谢疾病或在1年之内用过影响骨代谢药物的研究。

1.2 检索策略

检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库

库(VIP)和万方数据库、PubMed、Embase、Medline、Web of Science 及 Cochrane Library 等中英文数据库,检索时限为各数据库自建库起至2018年12月。

中文检索词为糖皮质激素性骨质疏松、依替膦酸钠、利塞膦酸钠、阿仑膦酸钠、帕米膦酸钠、伊班膦酸钠;英文检索词为 glucocorticoid-induced osteoporosis、corticosteroid-induced osteoporosis、isphosphonate、alendronate、zoledronate、risedronate、ibandronate、etidronate、pamidronate,应用布式运算符“AND”连接成英文检索式,同时追溯纳入文献的参考文献。

1.3 资料提取

由2名研究者根据纳入与排除标准对检索到的文献进行筛选,并采用Excel 2017事先制定好的表格提取数据,如果遇到分歧,则通过协商解决。提取内容包括:第一作者、发表年、研究类型、平均年龄、病例数、干预措施、疗程和结局指标。若研究中干预措施涉及多种剂量,则按不同研究分别提取数据信息,并在第一作者后以序号1、2等作为区分。

1.4 文献质量评价

根据Cochrane推荐的“风险偏倚评估”工具,对文章质量进行评价^[6]。评价的内容包括:(1)随机;(2)分配隐藏;(3)实施偏倚;(4)测量偏倚;(5)随访偏倚;(6)报告偏倚;(7)其他偏倚。每项以“yes”(低偏倚风险)、“unclear”(不清楚)、“no”(高偏倚风险)进行评价。

1.5 统计学方法

采用Stata 12.0版和RevMan 5.0版统计分析软件进行统计分析。计数资料采用OR值及95%置信区间(95%CI),计量资料采用SMD及其95%CI为效应统计量。采用 χ^2 检验及 I^2 检验评价研究间的异质性,若($P>0.10$ 、 $I^2<50%$)表明各研究间无统计学异质性,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。采用漏斗图检验是否存在发表偏倚。Meta-分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过初步检索,得到相关文献532篇,其中重复文献136篇,通过阅读标题、摘要和全文,排除374篇不相关的文献;筛选后剩余22篇符合纳入标准的文献,加上3篇通过追溯参考文献得到的研究,最终纳入25篇RCTs,其中包含依替膦酸钠的4篇,利塞膦酸钠的6篇,阿仑膦酸钠的11篇,帕米膦酸钠的1篇,伊班膦酸盐的3篇。25篇文献共纳入2 857

个病例,其中试验组患者1 468例,对照组患者1 389例,本特征见表1,纳入文献的质量评价结果见图例,结局指标A~L见上文“1.1.4”。纳入文献的基本特征见图1、图2。

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	平均年龄/岁	组别	n/例	干预措施	剂量/(mg·d ⁻¹)	疗程/周	结局指标
Roux ^[7]	58.75	对照	58	安慰剂	400	12	A/B/D/J
1998		试验	59	依替膦酸钠	400		
Reid 1 ^[8]	59	对照	96	安慰剂	2.5	12	A/B/D/G/H/I/J/K/L
2000		试验	94	利塞膦酸钠	2.5		
Reid 2 ^[8]	58.49	对照	96	安慰剂	5	12	A/B/D/G/H/I/J/K/L
2000		试验	100	利塞膦酸钠	5		
Tee ^[9]	59.15	对照	22	安慰剂	10	12	A/B/J
2012		试验	22	阿仑膦酸钠	10		
Stoch 1 ^[10]	52.82	对照	59	安慰剂	10	12	A/B/C/H/I/J/K/L
2009		试验	114	阿仑膦酸钠	10		
Stoch 2 ^[10]	58	对照	9	安慰剂	90	12	A/B/C/H/I/J/K/L
2009		试验	9	帕米膦酸二钠	90		
Boutsen ^[11]	56	对照	9	—	—	12	A/B/C/D
2001		试验	9	帕米膦酸二钠	30		
Geusens ^[12]	64.03	对照	19	安慰剂	400	24	A/B/D/H/J/K
1998		试验	18	依替膦酸钠	400		
Saag 1 ^[13]	55	对照	159	安慰剂	5	12	A/B/D/I/J/K/L
1998		试验	161	阿仑膦酸钠	5		
Saag 2 ^[13]	54.5	对照	159	安慰剂	10	12	A/B/D/I/J/K/L
1998		试验	157	阿仑膦酸钠	10		
Adachi ^[14]	60.95	对照	74	安慰剂	400	12	A/B/D/F/G/I/J/K
1997		试验	67	依替膦酸钠	400		
Hakala ^[15]	63.49	对照	72	安慰剂	5	12	A/B/C/D/I/J
2012		试验	68	伊班膦酸盐	5		
Li ^[16]	46.25	对照	20	安慰剂	5	12	A/C
2010		试验	20	伊班膦酸钠	5		
Takei ^[17]	40.1	对照	20	—	—	12	A
2010		试验	20	利塞膦酸钠	2.5		
Yeap ^[18]	29.59	对照	33	—	—	24	A/B/C
2008		试验	32	阿仑膦酸钠	10		
Okada ^[19]	31.99	对照	22	—	—	12	A
2008		试验	25	阿仑膦酸钠	5		
Lems ^[20]	61.66	对照	69	安慰剂	5	12	A/C/H/I/J/L
2006		试验	94	阿仑膦酸钠	5		
Adachi 1 ^[21]	53.49	对照	61	安慰剂	5	24	A/B/C/D/H/J/K/L
2001		试验	63	阿仑膦酸钠	5		
Adachi 2 ^[21]	53.53	对照	61	安慰剂	10	24	A/B/C/D/H/J/K/L
2001		试验	55	阿仑膦酸钠	10		
Lau ^[22]	48.66	对照	40	安慰剂	10	12	A/B/C/E
2001		试验	38	阿仑膦酸钠	10		
Jenkins ^[23]	67.4	对照	13	安慰剂	400	12	A/B/I
1999		试验	15	依替膦酸钠	400		

(续表1)

纳入研究	平均年龄/岁	组别	n/例	干预措施	剂量/(mg·d ⁻¹)	疗程/周	结局指标
Yang ^[24]	48.95	对照	16	安慰剂	5	12	A/B/D/E
2014		试验	16	利塞膦酸钠	5		
Cheng ^[25]	42.15	对照	30	—	—	12	A/B/C
2014		试验	30	阿仑膦酸钠	10		
Zhang ^[26]	59.35	对照	20	安慰剂	5	12	A/B/C/D/E/J
2011		试验	20	利塞膦酸钠	5		
Fan ^[27]	40.00	对照	39	—	—	12	A
2016		试验	39	伊班膦酸钠	2		
Ye ^[28]	62.85	对照	38	—	—	12	A/C/J
2016		试验	44	阿仑膦酸钠	10		
Zhang ^[29]	—	对照	30	—	—	6	A/B/J
2012		试验	29	利塞膦酸钠	10		
Zhao ^[30]	—	对照	21	—	—	6	A/B
2016		试验	20	利塞膦酸钠	5		
Zhou ^[31]	—	对照	24	—	—	6	A/J
2010		试验	30	阿仑膦酸钠	70		

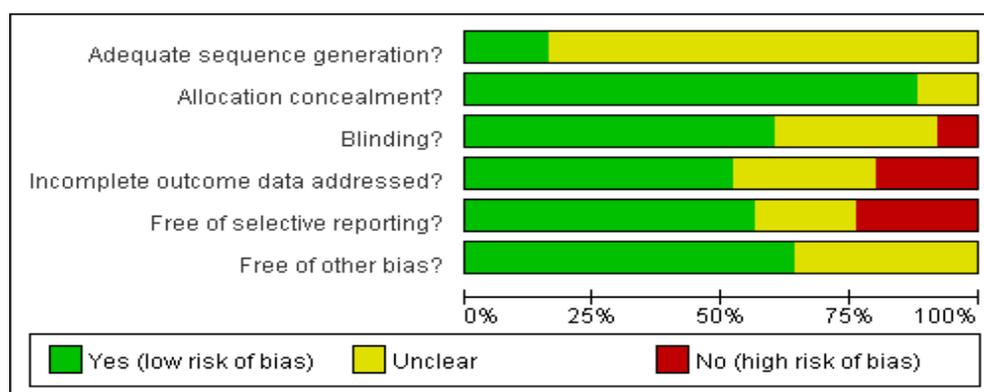


图1 偏倚风险条形图
Fig. 1 Graph for bias risk

2.2 系统评价结果

2.2.1 腰椎骨密度改变量 25项研究^[7-31](2 857例患者)报道了糖皮质激素性骨质疏松患者应用双膦酸盐类药物后的腰椎骨密度改变量,各研究间存在统计学异质性($P=0.00, I^2=76.3%$),采用随机效应模型合并统计量进行分析,见图3。Meta-分析结果显示两组患者腰椎骨密度改变量[SMD=1.01, 95%CI(0.83,1.20), $P=0.000$],说明试验组患者的椎骨骨密度改变量显著高于对照组,差异有统计学意义。

2.2.2 辅助指标 对治疗后各辅助结局指标进行系统评价,结果显示治疗后股骨颈骨密度改变量为[SMD=0.60, 95%CI(0.42, 0.78), $P=0.000$],髌骨骨密度改变量为[SMD=0.87, 95%CI(0.57, 1.17), $P=0.000$],转子骨密度改变量为[SMD=0.65,

95%CI(0.39, 0.9), $P=0.000$],三角区骨密度改变量为[SMD=0.78, 95%CI(0.11, 1.46), $P=0.022$],桡骨干骨密度改变量为[SMD=0.05, 95%CI(-0.31, 0.42), $P=0.772$],桡骨末端骨密度改变量为[SMD=0.20, 95%CI(-0.01, 0.41), $P=0.066$],椎骨骨折发生率为[OR=0.63, 95%CI(0.34, 1.15), $P=0.131$],非椎骨骨折发生率为[OR=0.69, 95%CI(0.38, 1.25), $P=0.216$]。试验组在股骨颈、髌骨、转子、三角区的骨密度改善情况优于对照组,桡骨骨密度的改变量与对照组相比不存在显著性差异。试验组与对照组虽然在骨折发生率上不存在显著性差异,但试验组明显表现出降低骨折发生率的趋势,见表2、表3。

2.2.3 安全性 14项研究^[7-10, 12-15, 20-21, 26, 28-29, 31](2 312例患者)报道了试验过程中所出现的ADR,系统评

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Adachi 1997	+	+	+	+	-	+
Adachi 2001	?	+	+	+	+	+
Boutsen 2001	?	+	+	?	+	+
Cheng 2014	?	+	?	?	?	?
Fan 2016	?	+	?	-	+	?
Geusens 1998	?	+	+	+	-	+
Hakala 2012	?	+	+	+	+	+
Jenkins 1999	?	?	+	?	?	?
Lau 2001	?	+	+	+	-	?
Lems 2006	?	+	+	?	+	+
Li 2010	?	+	+	?	+	?
Okada 2008	+	+	?	+	+	?
Reid 2000	?	+	+	+	-	+
Roux 1998	?	+	+	+	-	+
Saag 1998	?	+	+	+	+	+
Stoch 2009	+	+	+	+	+	+
Takei 2010	+	+	-	?	?	?
Tee 2012	?	+	+	+	+	+
Yang 2014	?	+	?	?	?	?
Ye 2016	?	+	-	-	+	+
Yeap 2008	?	+	?	+	-	+
Zhang 2011	?	+	+	+	?	+
Zhang 2012	?	?	?	-	+	+
Zhao 2016	?	?	?	-	+	?
Zhou 2010	?	+	?	-	+	+

图2 偏倚风险总图

Fig. 2 Summary for bias risk

价结果为 $[OR=1.04, 95\%CI(0.82, 1.33), P=0.725]$, 其中6项研究^[8,10,12-14,21](1 613例患者)报道了上消化道症状相关的ADR, 5项研究^[8,10,13,20-21](1 598例患者)报道了试验过程中出现的严重的ADR, 系统评价结果分别为 $[OR=1.07, 95\%CI(0.84, 1.36), P=0.603]$, $[OR=0.80, 95\%CI(0.63, 1.01), P=0.061]$, 说明两组患者无论是在总的ADR发生率, 还是在上消化道症状相关ADR发生率, 甚至是严重ADR发生率上差异均无统计学意义, 提示双磷酸盐类药物与对照组相比安全性较好, 见图4。

2.2.4 干预药品的亚组分析 将25篇报道腰椎骨密度改变量的研究^[7-31]按干预药品(不同种类的双磷酸盐)不同进行亚组分析, 亚组间比较, 异质性存在显著性差异($P=0.003$), 结果分别为帕米膦酸钠 $[SMD=2.31, 95\%CI(1.44, 3.17), P=0.000]$, 依替膦酸钠 $[SMD=0.97, 95\%CI(0.71, 1.22), P=0.000]$, 伊班膦酸钠 $[SMD=0.80, 95\%CI(0.53, 1.08), P=0.000]$, 阿仑膦酸钠 $[SMD=0.88, 95\%CI(0.77, 0.99), P=0.000]$, 利塞膦酸钠 $[SMD=0.66, 95\%CI(0.47, 0.84), P=0.000]$, 各亚组的试验组患者的椎骨骨密度改变量均显著高于对照组, 差异有统计学意义, 且帕米膦酸钠疗效最好, 其后依次为依替膦酸钠、阿仑膦酸钠、伊班膦酸钠和利塞膦酸钠。见图5。

2.2.5 发表偏倚 以椎骨骨密度改变量绘制漏斗图评价发表偏倚, 结果显示漏斗图左右基本对称, 提示纳入的研究存在发表偏倚的可能性较小, 见图6。

3 讨论

3.1 本文得到的结论

本研究共纳入25篇研究, 合计2 857例患者。Meta-分析结果显示两组患者治疗后试验组患者的腰椎、股骨颈、髌骨、转子以及三角区骨密度改变量都显著高于对照组, 桡骨骨密度、骨折发生率、不良反应发生率与对照组相比, 不存在显著性差异。研究表明, 与安慰剂相比, 双磷酸盐药物可以减少长期使用糖皮质激素患者的骨质流失, 且具有较好的安全性, 但在降低骨折发生率方面效果不明显。

3.2 异质性较高的原因分析

纳入的研究间异质性较高, 针对不同的干预措施进行亚组分析, 部分亚组异质性显著降低。另外由于Geusens等^[12]、Hakala等^[15]、Yeap等^[18]、Okada等^[19]4篇研究纳入的患者分别为绝经后女性^[12,15]和绝经前女性^[18-19], 与其他研究人群不同, 去除这4篇研究后, 各研究间异质性由 $I^2=76.3\%$ 降至 $I^2=56.1\%$, 漏斗图对称性良好, 可能与围绝经期女性易发生骨质疏松有关^[32]。有待对围绝经期女性人群进行进一步的研究, 但不论干预措施及人群如何, 试验组的椎骨骨密度改变量均显著高于安慰剂组。造成异质性的因素还可能包括患者的年龄, 原患疾病、应用糖皮质激素的类型、剂量及疗程等。

3.3 本文选择主要指标及次要指标的依据

骨质疏松诊断以骨量减少、骨密度下降及(或)发生脆性骨折为依据, 发生脆性骨折即可诊断为骨

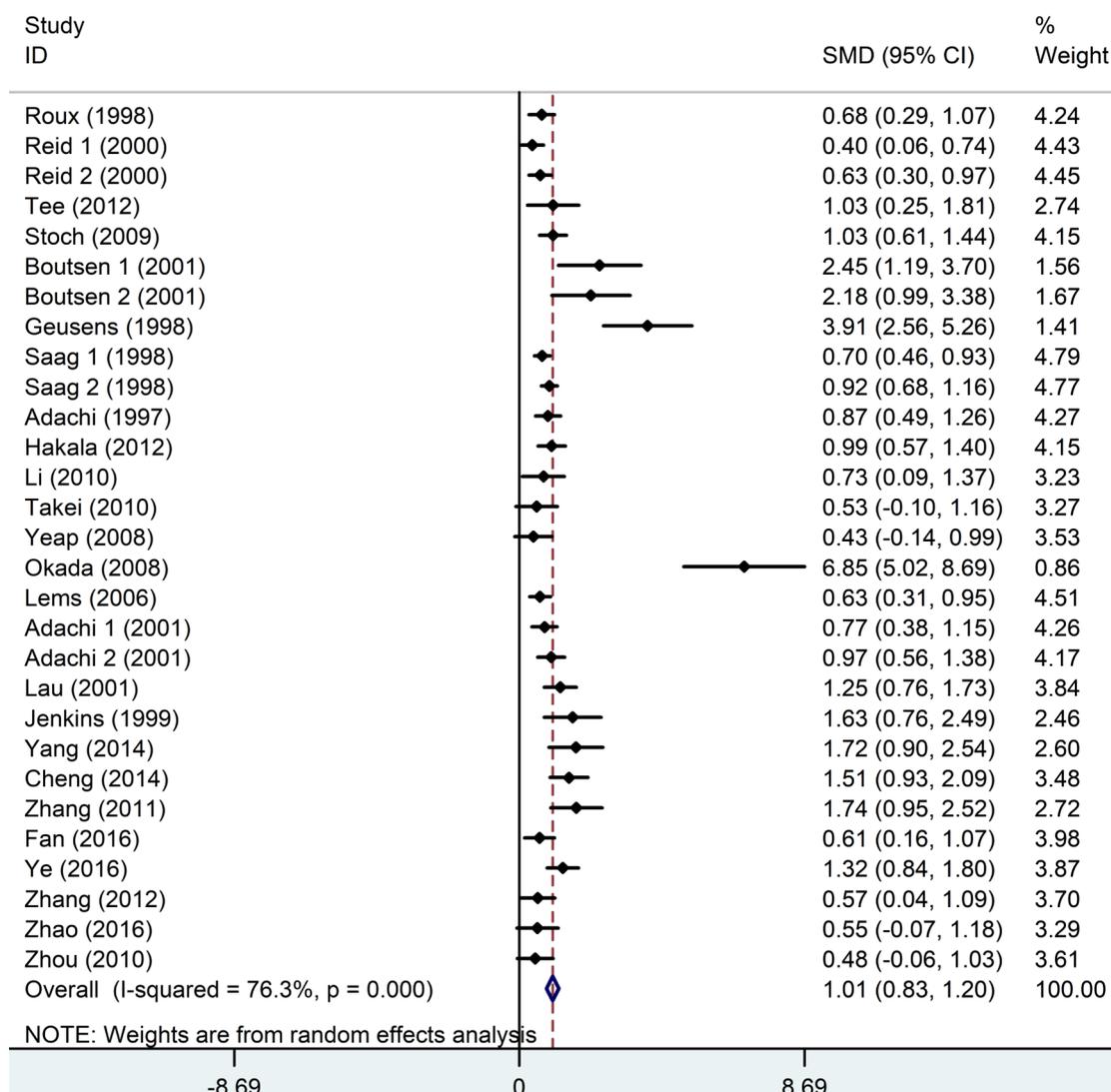


图3 椎骨骨密度改变量比较的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of changes in lumbar spine bone density

表2 计量资料的次要结局指标结果

Table 2 Secondary index results of measurement data

考察指标	研究数(病例数)	异质性检验		效应模型	Meta-分析结果		
		P值	I ² %		SMD	95%CI	P值
股骨颈骨密度改变量	18 ^[7-15,18,21-26,29-30] (2 353)	0.000	70.1	随机	0.60	(0.42,0.78)	0.000
髌骨骨密度改变量	11 ^[10-11,15-16,18,20-22,25-26,28] (1 117)	0.000	77.6	随机	0.87	(0.57,1.17)	0.000
转子骨密度改变量	10 ^[7-8,11-15,21,24,26] (1 805)	0.000	80.2	随机	0.65	(0.39,0.9)	0.000
三角区骨密度改变量	3 ^[22,24,26] (150)	0.033	70.7	随机	0.78	(0.11,1.46)	0.022
桡骨干骨密度改变量	1 ^[14] (141)	—	—	随机	0.05	(-0.31,0.42)	0.772
桡骨末端骨密度改变量	2 ^[8,14] (527)	0.544	0.0	固定	0.20	(-0.01,0.41)	0.066

质疏松,骨密度检查在早期诊断和疗效评定中具有重要的地位^[33-35]。临床主要以腰椎、髌关节、股骨颈骨密度测量结果为诊断依据,且脆性骨折多发于脊柱,髌部等部位。故本研究为评价双磷酸盐类药物对糖皮质激素性骨质疏松患者的治疗疗效,选取治

疗前后椎骨骨密度改变量为主要结局指标,辅以股骨颈、髌骨、转子、三角区、桡骨骨密度改变量、椎骨与非椎骨骨折发生率等为次要结局指标。

3.4 双磷酸盐类药物的作用机制

糖皮质激素主要作用于成骨细胞,另外也可作

表3 计数资料的次要结局指标结果
Table 3 Secondary index results of categorical data

考察指标	研究数(病例数)	异质性检验		效应模型	Meta-分析结果		
		P值	I ² /%		OR值	95%CI	P值
椎骨骨折发生率	7 ^[7,10,13-15,20,23] (1 116)	0.369	7.8	固定	0.63	(0.34,1.15)	0.131
非椎骨骨折发生率	5 ^[8,10,12,20-21] (903)	0.353	9.8	固定	0.69	(0.38,1.25)	0.216
ADR发生率	14 ^[7-10,12-15,20-21,26,28-29,31] (2 312)	0.896	0.0	固定	1.04	(0.82,1.33)	0.725
上消化道ADR发生率	6 ^[8,10,12-14,21] (1 613)	0.430	0.4	固定	1.07	(0.84,1.36)	0.603
严重ADR发生率	5 ^[8,10,13,20-21] (1 598)	0.721	0.0	固定	0.80	(0.63,1.01)	0.061

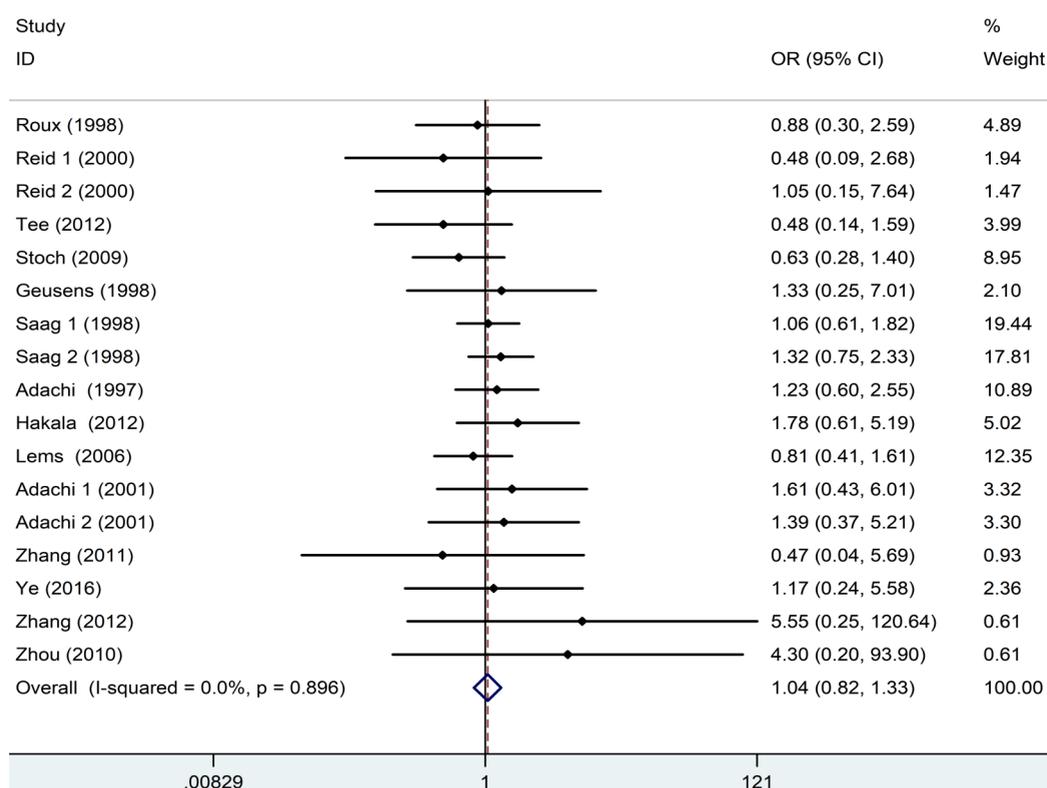


图4 不良反应发生率比较的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of incidence of adverse reactions

用于破骨细胞和骨细胞,降低成骨细胞的生成、促进成骨细胞和骨细胞的凋亡,以及延长破骨细胞的寿命^[36]。双膦酸盐类药物可直接作用于破骨细胞,抑制破骨细胞的增殖和凋亡,减少破骨细胞的数量,改变破骨细胞活性,同时阻止破骨细胞对骨组织的黏附性,抑制骨基质的重吸收^[37]。由于双膦酸盐类药物与糖皮质激素主要作用细胞不同,分别为破骨细胞和成骨细胞,因此可以解释为什么双膦酸盐类药物对于糖皮质激素性骨质疏松患者的椎骨、非椎骨骨折发生率的影响不显著。

3.5 本研究的优势及不足

为科学可靠的评价双膦酸盐类药物对糖皮质激素性骨质疏松患者的疗效及安全性,本研究全面

检索了中英文数据库,在文献筛选过程中,严格按照纳入排除标准进行筛选,保留结局指标完整,干预措施明确,数据真实可靠的文献,进行精细、准确、全面的数据提取。在以往研究的基础上,纳入更新的随机对照研究,更多的结局指标。但是本研究也存在一定的局限性:一方面,纳入的研究提供信息不足,部分研究对于纳入的糖皮质激素性骨质疏松患者的原患疾病类型、病程、应用糖皮质激素种类、剂量、疗程以及具体的随机方法、盲法等未做详细的描述;另一方面,本研究最终仅纳入25篇符合标准的文献,纳入的病例数不足,尤其是一些药品如伊班膦酸钠、帕米膦酸二钠等的研究相对较少,证据的可靠性差,需要更多大样本、高质量的随

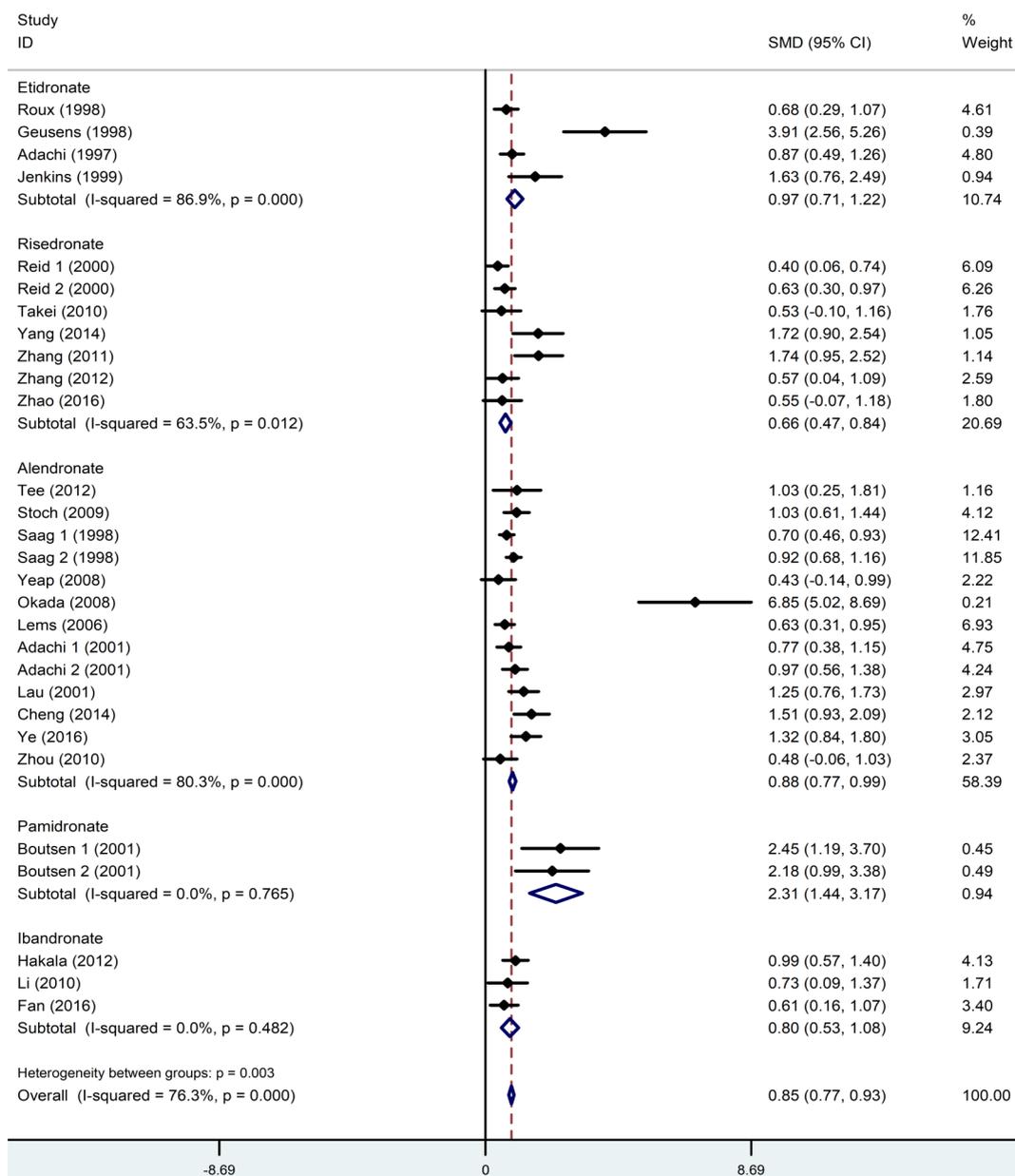


图5 GIOP患者腰椎骨密度改变量的亚组Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of subgroup Meta-analysis of changes in lumbar spine density in GIOP

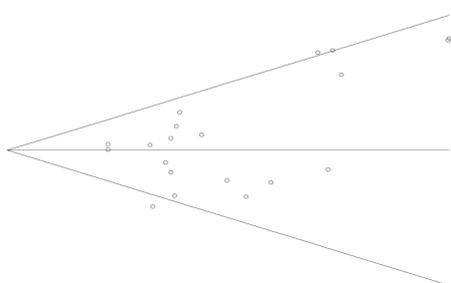


图6 椎骨骨密度改变量的漏斗图

Fig. 6 Funnel plot of changes in lumbar spine bone density

机对照试验的支持。同时对不同药物的药物经济学进行评价, 以期为临床合理用药, 减少不良反应,

提供更有价值的参考。

参考文献

[1] 邹丽宜, 吴铁. 糖皮质激素与骨质疏松 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2003, 25(2): 83-87.

[2] 张冬燕, 赵红卫, 秦玉花. 糖皮质激素性骨质疏松症的案例分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(4): 358-359.

[3] 叶凡, 吴小涛. 糖皮质激素性骨质疏松症的发病机制研究进展 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2005, 12(3): 210-212.

[4] Fraunfelder F W, Fraunfelder F T, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate

- disodium [J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135(2): 19-22.
- [5] 黄建权, 傅得兴, 孙春华. 双膦酸盐类药物不良反应及应用评价 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2008, 13(5): 325-327.
- [6] 谷鸿秋, 王 杨, 李 卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(2): 147-148.
- [7] Roux C, Oriente P, Laan R, et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(4): 1128-1133.
- [8] Reid D M, Hughes R A, Laan R F, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial [J]. *J Bone Min Res*, 2000, 15(6): 1006-1013.
- [9] Tee S I, Yosipovitch G, Chan Y C, et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in immunobullous diseases with alendronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Arch Dermatol*, 2012, 148(3): 307-314.
- [10] Stoch S A, Saag K G, Greenwald M. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(8): 1705-1714.
- [11] Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, et al. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: A prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone [J]. *J Bone Min Res*, 2001, 16(1): 104-112.
- [12] Geusens P, Dequeker J, Vanhoof J, et al. Cyclical etidronate increases bone density in the spine and hip of postmenopausal women receiving long term corticosteroid treatment. A double blind, randomised placebo controlled study [J]. *Ann Rheum Dis*, 1998, 57(12): 724-727.
- [13] Saag K G, Emkey R, Schnitzer T J, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 1998, 31(7 Suppl): 292-299.
- [14] Adachi J D, Bensen W G, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(6): 382-387.
- [15] Hakala M, Kröger H, Valleala H, et al. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Scand J Rheumatol*, 2012, 41(4): 260-266.
- [16] Li E K, Zhu T Y, Hung V Y, et al. Ibandronate increases cortical bone density in patients with systemic lupus erythematosus on long-term glucocorticoid [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(5): 1-8.
- [17] Takei T, Itabashi M, Tsukada M, et al. Risedronate therapy for the prevention of steroid-induced osteoporosis in patients with minimal-change nephrotic syndrome [J]. *Inter Med*, 2010, 49(19): 2065-2070.
- [18] Yeap S S, Fauzi A R, Kong N C, et al. A comparison of calcium, calcitriol, and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(35): 2344-2347.
- [19] Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, et al. Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy [J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(11): 2249-2254.
- [20] Lems W F, Lodder M C, Lips P, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17(5): 716-723.
- [21] Adachi J D, Saag K G, Delmas P D, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2001, 44(1): 202-211.
- [22] Lau E M, Woo J, Chan Y H, et al. Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy [J]. *Bone*, 2001, 29(6): 506-510.
- [23] Jenkins E A, Walker-Bone K E, Wood A, et al. The prevention of corticosteroid-induced bone loss with intermittent cyclical etidronate [J]. *Scand J Rheumatol*, 1999, 28(3): 152-156.
- [24] 杨雪骅, 陈志君, 左 权, 等. 阿仑膦酸钠、阿法骨化醇、碳酸钙联合应用治疗糖皮质激素诱发的骨质疏松症 32 例疗效分析 [J]. *上海医药*, 2014, 13(1): 28-31.
- [25] 程勇军, 王文龙, 李云生, 等. 阿仑膦酸钠治疗糖皮质激素依赖的肾病综合征研究 [J]. *中华全科医学*, 2014, 12(3): 365-367.
- [26] 张启祥, 孔建平. 利塞膦酸钠对糖皮质激素诱导的骨质疏松的疗效观察 [J]. *中国现代应用药学*, 2011, 13(6): 585-588.
- [27] 范 钻, 李智国, 郭文萍, 等. 伊班膦酸钠联合治疗肾移植术后骨质疏松症 78 例对照观察 [J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(10): 1492-1493.

- [28] 叶永琴, 陈前明. 阿仑膦酸钠防治中老年红斑狼疮患者糖皮质激素性骨质疏松症的随访分析 [J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(12): 83-86.
- [29] 张彦, 孔晓丹, 袁亮, 等. 利塞膦酸钠治疗糖皮质激素相关骨质疏松临床疗效及安全性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(6): 552-554, 582.
- [30] 赵琳, 倪成华, 杨社琴. 利塞膦酸钠治疗糖皮质激素相关骨质疏松的临床观察 [J]. 临床研究, 2016, 24(6): 23-24.
- [31] 周方宇, 李锋, 李光辉, 等. 阿仑膦酸钠联合阿法骨化醇对糖皮质激素性骨质疏松的疗效 [J]. 临床肾脏病杂志, 2010, 10(4): 163-165.
- [32] 韦静, 杨勇莉. 围绝经期妇女骨质疏松浅析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(87): 195.
- [33] 张智海, 刘忠厚, 李娜. 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 (9): 1007-1010.
- [34] Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis [J]. Reumatismo, 2016, 68(1): 1-39.
- [35] Buckley L, Guyatt G, Fink H A, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Arthritis Rheumatol, 2017. 69(8): 1521-1537.
- [36] 任辉, 魏秋实, 江晓兵, 等. 糖皮质激素性骨质疏松的研究新进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1138-1142.
- [37] Abe Y. Inhibitory effect of bisphosphonate on osteoclast function contributes to improved skeletal pain in ovariectomized mice [J]. J Bone Miner Metab, 2015, 33 (2): 25-34.