

口服淫羊藿类中成药治疗绝经后骨质疏松的贝叶斯网状 Meta 分析

王海坤, 吴娜, 李存明, 林紫薇*

安徽理工大学附属亳州医院(亳州市人民医院), 安徽 亳州 236800

摘要: **目的** 系统评价口服淫羊藿类中成药治疗绝经后骨质疏松(postmenopausal osteoporosis, PMOP)的有效性和安全性的差异。**方法** 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、中国知网、中国生物医学文献、万方和维普数据库,搜集淫羊藿类中成药治疗 PMOP 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),检索时限从建库至 2021 年 4 月。由 2 位研究员独立筛选文献并提取资料后,评估纳入 RCT 的偏倚风险,应用 GeMTC0.14.3 和 Stata15.1 软件进行贝叶斯网状 Meta 分析。**结果** 最终纳入 49 篇文献,涉及 9 种中成药共 18 种用药方案。网状 Meta 分析表明,①提高总有效率方面,疗效排名前 3 的用药方案:仙灵骨葆(Xianling Gubao, XLGB)+西医常规治疗(conventional treatment of western medicine, Con)>补(益)肾健骨(Bushen/Yishen Jiangu, JG)+Con>加味二仙(Modified Erxian, EX)+Con;②提高骨密度(bone mineral density, BMD)方面,疗效排名前 3 的用药方案:骨疏康(Gushukang, GSK)+Con>JG+Con>密骨+Con;③降低视觉模拟(visual analogue scale, VAS)评分方面,疗效排名前 3 的用药方案:金乌骨通(Jinwu Gutong, JWGT)+Con>EX+Con>XLGB+Con;④提高血钙水平方面,疗效排名前 3 的用药方案:JG>XLGB+Con>GSK;⑤提高血磷水平方面,疗效排名前 3 的用药方案:补肾壮骨(Bushen Zhuanggu, BSZG)>GSK+Con>GSK;⑥不良反应发生率方面,GSK 可能最低。**结论** PMOP 的治疗有效性方面,每种中成药都有其独特的优势;安全性方面,中成药总体较安全,GSK 的安全性可能最高。受纳入研究的质量和科学性的局限性,该结论尚需更多高质量 RCT 进行验证。

关键词: 中成药;绝经后骨质疏松;网状 Meta 分析;淫羊藿;仙灵骨葆;骨疏康;金乌骨通;补(益)肾健骨;补肾壮骨
中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)20-6309-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.20.021

Oral Chinese patent medicine containing *Epimedium* in treatment of postmenopausal osteoporosis: A bayesian network Meta-analysis

WANG Hai-kun, WU Na, LI Cun-ming, LIN Zi-wei

Bozhou Hospital Affiliated to Anhui University of Science and Technology (Bozhou People's Hospital), Bozhou 236800, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of oral Chinese patent medicine of *Epimedium* in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP). **Methods** The Cochrane Library, PubMed, EMbase, CNKI, CBM, Wanfang and VIP databases were electronically retrieved to gather randomized controlled trials (RCT) of oral Chinese patent medicine of *Epimedium* in treatment of PMOP from their inception to Apr. 2021. After two researchers independently screened the literature and extracted the data, the risk of bias of included RCTs was assessed, bayesian network Meta-analysis was performed by GeMTC0.14.3 and Stata15.1. **Results** A total of 49 RCTs were included, involving 18 drug regimens of nine Chinese patent medicines. Network Meta-analysis showed that ①in terms of improving the total effective rate, the top three therapeutic regimens were Xianling Gubao (XLGB, 仙灵骨葆)+conventional treatment of Western medicine (Con)>Bushen/Yishen Jiangu [JG, 补(益)肾健骨]+Con>Modified Erxian (EX)+Con; ②in terms of increasing the level of bone mineral density (BMD), the top three therapeutic regimens: Gushukang (GSK, 骨疏康)+Con>JG+Con>MIGU (密骨)+Con; ③in terms of reducing the visual analogue scale (VAS) score, the top three therapeutic regimens: Jinwu Gutong (JWGT, 金乌骨通)+Con>EX+Con>XLGB+Con; ④in terms of increasing serum calcium level, the top three therapeutic regimens: JG>XLGB+Con>GSK; ⑤in terms of increasing serum phosphorus level, the top three therapeutic regimens: Bushen Zhuanggu (BSZG, 补肾壮骨)>GSK+Con>GSK; ⑥GSK may have the lowest incidence of adverse reactions. **Conclusion** In terms of therapeutic effectiveness of PMOP, each Chinese patent medicine has its own unique advantages; In terms of safety, Chinese patent medicines are generally safe and GSK may have the highest safety. Due to the quality and

收稿日期: 2021-05-13

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目(1804h08020296); 安徽理工大学校级资助项目(QN2019141)

作者简介: 王海坤(1985—), 男, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药理学和循证医学。E-mail: 290414568@qq.com

*通信作者: 林紫薇, 主任医师, 研究方向为老年病学和循证医学。E-mail: 18712225783@139.com

methodological limitations of the included studies, more high quality RCTs are needed to validate the conclusions.

Key words: Chinese patent medicine; postmenopausal osteoporosis; network Meta-analysis; *Epimedium Folium*; Xianling Gubao; Jinwu Gutong; Bushen/Yishen Jiangsu; Bushen Zhuanggu

骨质疏松 (osteoporosis) 是以骨量降低、骨结构破坏为临床特征, 以骨骼强度下降、骨折风险增加为临床表现的一种疾病^[1], 其病因是骨吸收的速率超过骨形成的速率, 导致净骨丢失。绝经后妇女由于体内雌激素水平迅速下降, 雌激素对破骨细胞的抑制作用减弱, 骨吸收功能增加、速率增快^[2], 导致骨量减少而形成绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMOP)。目前 PMOP 的治疗手段以降钙素、双磷酸盐、雌激素等化学药为主, 需长期用药, 不良反应较大^[3]。鉴于此, 近些年来中药治疗 PMOP 逐渐成为临床研究的热点。

中医认为“肾藏精、主骨、生髓”, 骨质疏松属“骨痿”范畴, 其与肾虚关系密切, 因此, 肾的滋补与骨髓的再生息息相关。作为补肾壮阳的传统中药^[4], 淫羊藿 *Epimedium Folium* 是治疗骨质疏松的常用中药^[5], 也常常与其他药物配伍制成中成药用于 PMOP 的治疗。淫羊藿类中成药种类繁多, 在治疗 PMOP 方面哪种中成药疗效最佳, 直接比较证据不足, 最佳用药方案难以确定。网状 Meta 分析可通过直接或间接比较, 采用累积排序概率评价其相对优劣。目前, 尚无淫羊藿类中成药治疗 PMOP 的网状 Meta 分析。因此, 本研究采用贝叶斯网状 Meta 分析方法, 比较口服淫羊藿类中成药治疗 PMOP 的有效性和安全性, 以期临床合理使用该类药物提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 限中、英文文献。

1.1.2 研究对象 依据国内或国际权威组织制订的标准^[6-7]确诊为 PMOP 的患者, 其性别、年龄、种族、发病时间、病程等不限。

1.1.3 干预措施 试验组: 口服淫羊藿类中成药 (含有淫羊藿并用于 PMOP 的治疗) 联用或不联用其他方案; 对照组: PMOP 常规治疗或其他中成药 (与试验组不同)。

1.1.4 结局指标 ①总有效率; ②骨密度 (bone mineral density, BMD); ③视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS); ④血钙水平; ⑤血磷水平; ⑥不良反应发生率。

疗效判断标准: 显效为骨密度增加, 骨痛症状消失; 有效为骨密度有所增加, 骨痛症状改善明显; 无效为骨密度及骨痛症状无改善。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.1.5 排除标准 ①重复发表的研究; ②研究数据无法提取、不全或错误, 或方案设计不合理; ③综述、个案报道、动物实验、基因、基础药理学研究等; ④研究对象为绝经前或其他骨质疏松患者; ⑤非 RCT 或伪随机, 如按入院日期为基础的随机分组; ⑥未报道主要结局指标的研究; ⑦数据检验效能不高, 涉及中成药的文献 ≤ 1 篇。

1.2 文献检索策略

首先, 计算机检索中国知网 (CNKI) 中口服中成药治疗 PMOP 的研究, 检索词为中成药、颗粒、片、胶囊、口服液、散、丸、PMOP, 并手工查询《中国药典》《国家基本药物目录》、药品说明书等, 筛选临床常用的口服淫羊藿类中成药。然后, 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、CNKI、万方、维普 (VIP) 和中国生物医学文献数据库 (CBM), 搜集淫羊藿类中成药治疗 PMOP 的 RCT, 检索时限均为建库至 2021 年 4 月。另外, 通过追溯纳入研究的参考文献, 以补充获得相关文献。检索采用主题词结合自由词的方式进行。中文检索词包括: 纳入中成药名称、绝经后骨质疏松、更年期骨质疏松、围绝经期骨质疏松、绝经期骨质丢失、中成药、中医药等; 英文检索词包括: 纳入中成药的英文名称、postmenopausal osteoporosis、menopausal osteoporosis、perimenopausal osteoporosis、perimenopausal bone loss、PMOP、Chinese patent medicine、traditional Chinese medicine 等。

以 PubMed 检索仙灵骨葆为例, 具体检索策略: (“Xianling Gubao” [All Fields] OR “xianlinggubao” [All Fields]) AND [“osteoporosis, postmenopausal” [MeSH Terms] OR (“osteoporosis” [All Fields] AND “postmenopausal” [All Fields]) OR “postmenopausal osteoporosis” [All Fields] OR (“postmenopausal” [All Fields] AND “osteoporosis” [All Fields])].

1.3 文献筛选和资料提取

由 2 位研究员独立筛选文献并提取数据, 然后

交叉核对，遇到分歧由第 3 位研究员协助判断。筛选时先阅读标题及摘要，排除明显不相关的文献后，剩余文献阅读全文，以判断是否纳入。数据提取内容包括：(1) 基本信息：标题、作者、发表时间等；(2) 基线特征：患者数、年龄、绝经年限等；(3) 干预措施：药品名称、疗程等；(4) 偏倚风险评价要素；(5) 结局指标及测量结果。

1.4 偏倚风险评价

使用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的偏倚风险评估工具评价纳入 RCT 的偏倚风险。由 2 位研究员独立评价，然后交叉核对，若有分歧请第 3 位研究员协助判断。

1.5 统计分析

采用 Stata15.1 软件绘制证据网络图以呈现不同用药方案之间的直接和间接比较关系，运用 GeMTC0.14.3 软件和马尔科夫链-蒙特卡洛方法进行贝叶斯网状 Meta 分析。马尔科夫链设为 4 条，迭代次数设为 100 000 次，退火次数设为 20 000 次以消除初始值影响。一致性检验采用节点劈裂法分析，若直接比较与间接比较结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，表明一致性较好，使用一致性模型分析；反之，分析产生不一致的原因，排除不一致性因素后，使用一致性模型分析，无法找出不一致性原因的，使用不一致性模型分析。迭代收敛性采用潜在尺度缩减因子 (potential scale reduction factor, PSRF) 评价，PSRF 介于 1.00~1.05 表明达到满意的收敛。

计量资料采用均数差 (mean difference, MD) 表示，计数资料采用比值比 (odds ratio, OR) 表示，同时标出 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。根据 GeMTC0.14.3 软件得出的排序概率矩阵表，使用 Excel 软件计算累积排序概率曲线下面积 (surface under the cumulative ranking, SUCRA) [8]，SUCRA 值越大表示该用药方案排序越靠前。采用 Stata15.1 软件绘制倒漏斗图以评价发表偏倚。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程

初步检出相关文献 820 篇，其中 Cochrane 图书馆 1 篇、PubMed 32 篇、Embase 26 篇、CNKI 234 篇、CBM 148 篇、万方 251 篇、VIP 128 篇，逐步筛选后，最终纳入 49 篇 RCTs [9-57]，筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 49 篇 RCTs 中 1 篇 [56] 为英文，其余为中

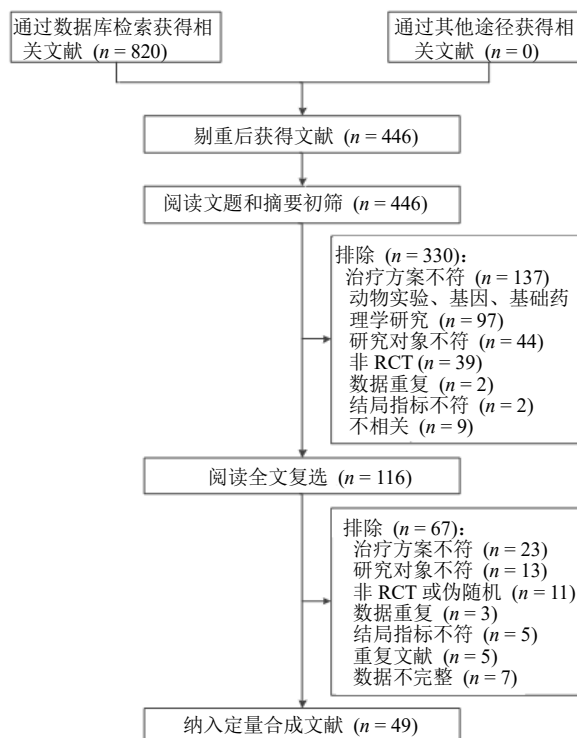


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Screening process of literature

文文献；6 篇 [20-22,33,52,54] 为三臂研究，其余为双臂；共 4809 例患者，其中试验组 2276 例，对照组 2533 例。涉及 9 种中成药，包括仙灵骨葆、骨疏康、加味二仙、补 (益) 肾健骨、骨宝、骨康、密骨、金乌骨通、补肾壮骨；涉及 18 种用药方案，包括西医常规治疗 (conventional treatment of Western medicine, Con)、中成药单用、中成药+Con。基本特征见表 1。

2.3 偏倚风险评价

纳入的研究 19 项 [10,12,22,26-27,29-30,33-36,39,46-47,51,52,55-57] 采用随机数字表法分组，1 项研究 [28] 采用随机信封法分组，判为“低风险”，其他未描述随机方法，判为“风险未知”；所有研究分配方案是否恰当被隐藏均不清楚，判为“风险未知”；1 项研究 [39] 实施双盲，1 项研究 [50] 实施单盲，判为“低风险”，其他均未提及盲法，判为“风险未知”；2 项研究 [55,57] 失访患者较多，且各组丢失数据和原因不均衡，判为“高风险”，6 项研究 [29,34-35,39,41,49] 失访丢失数据较少且对效应值影响不大，或各组丢失数据和原因均衡，判为“低风险”，其余均无患者退出与失访，判为“低风险”；1 项研究 [31] 的部分结局指标仅报道治疗后的数据，无法与治疗前对比，数据结果不完整，判为“高风险”，其余研究数据结果完整，判为“低风险”；

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 General information characteristics of included studies

纳入研究第一 作者及年份	n/例		平均年龄/岁		绝经年限/年		干预措施		疗程	结局指标
	T	C	T	C	T	C	T	C		
李勇泉 2020 ^[9]	51	51	62.2±2.3	61.8±2.5	9.9±1.4	9.8±1.6	XLGB+Con	Con	NA	①②④⑤⑥
王宇 2019 ^[10]	50	50	≥45		>1		XLGB+Con	Con	8~12 周	①②⑥
宋小梅 2017 ^[11]	31	31	56.00±3.16	55.21±2.97	8.32±2.67	7.28±1.95	XLGB+Con	Con	6 个月	①②
李红 2015 ^[12]	30	30	62.36±3.18	62.65±3.45	NA		XLGB+Con	Con	12 个月	②⑥
陈鑫 2015 ^[13]	30	30	50~72		3~15		XLGB+Con	Con	6 个月	①②
倪观娥 2014 ^[14]	45	35	65.1±7.9	66.3±5.8	16.9±7.2	14.8±4.5	XLGB+Con	XLGB	2 个月	①②
王磊 2014 ^[15]	45	45	59.1±8.8	57.7±8.2	NA		XLGB+Con	XLGB	90 d	①②④⑤
徐瑞丛 2014 ^[16]	40	40	49~65	48~68	NA		XLGB+Con	XLGB	12 个月	②
庄凌峰 2013 ^[17]	32	32	59.78±2.17	60.34±2.35	3~15		XLGB+Con	Con	6 个月	②③⑥
郝秀荣 2013 ^[18]	42	42	53~69		2~26		XLGB+Con	Con	2 个月	①②
巴哈德尔 2012 ^[19]	25	25	59.2±7.3	60.7±8.1	8.3±3.1	8.4±2.7	XLGB+Con	Con	6 个月	①②③
董艳 2010 ^[20]	54	53	61.43±8.22	60.71±9.07	10.12±5.01	9.51±4.94	XLGB+Con	Con	90 d	①②④⑤
	54	53	61.43±8.22	60.89±9.12	10.12±5.01	9.97±5.04	XLGB+Con	XLGB		
吴中琴 2010 ^[21]	38	33	≥45		>1		XLGB+Con	XLGB	1 个月	①④⑤
	38	37					XLGB+Con	Con		
徐敏 2009 ^[22]	52	52	58.2±2.8		8.2±3.2		XLGB+Con	XLGB	NA	②③⑥
	52	52					XLGB+Con	Con		
聂达荣 2009 ^[23]	35	35	48~82	48~83	3~16.8	2.9~17.1	XLGB+Con	Con	60 d	①②
王旭凯 2009 ^[24]	58	63	60.97±2.37		NA		XLGB	GSK	6 个月	②
尚玉敏 2007 ^[25]	30	30	58.3±3.4		NA		XLGB+Con	Con	6 个月	②
吴文 2005 ^[26]	34	34	56.2±2.8		NA		XLGB+Con	Con	12 个月	②
张秀珍 2004 ^[27]	62	66	57.2±3.1		5~10		XLGB+Con	Con	48 周	②
侍方 2020 ^[28]	70	70	54.30±6.10	55.50±6.90	10.65±2.10	10.20±1.90	GSK+Con	Con	6 个月	①②③⑥
袁忠 2020 ^[29]	42	42	67.54±7.07	67.38±8.70	NA		GSK+Con	GSK	6 个月	②⑥
辛瑞文 2018 ^[30]	62	62	55.4±6.7	55.5±7.7	<5		GSK+Con	Con	1 年	②③
詹洪斌 2013 ^[31]	40	40	57.6±2.2		NA		GSK+Con	GSK	6 个月	①
白洁 2012 ^[32]	58	57	53~78		NA		GSK+Con	Con	2 年	②
陈志信 2004 ^[33]	23	20	50~75		5~30		GSK+Con	GSK	6 个月	②④⑤
	23	19					GSK+Con	Con		
侯蕾 2019 ^[34]	50	50	62.3±8.4	61.1±8.7	>1		EX+Con	Con	6 个月	①②③
吴峰 2014 ^[35]	54	53	71.5±3.7	73.5±3.3	>5		EX+Con	XLGB+Con	18 个月	①②③
余兰伟 2016 ^[36]	30	30	NA		NA		JG+Con	Con	24 周	①②③
武敏 2015 ^[37]	53	53	56.1±7.01	56.7±6.92	NA		JG	Con	6 个月	②
杨挹斌 2014 ^[38]	40	39	63.5±7.2	64.2±8.1	9.3±5.8	9.5±5.9	JG+Con	Con	6 个月	①②
熊炎昊 2008 ^[39]	37	36	≥50		≥2		JG+Con	GB+Con	6 个月	②⑥
胡翔 2008 ^[40]	94	92	52.2	53.0	2.6	3.7	JG	Con	6 个月	②
丁桂芝 1995 ^[41]	17	17	58.44±2.25		7.75±1.29		JG	Con	6 个月	②④
招丽娟 2015 ^[42]	50	30	60~70		>5		GB+Con	Con	6 个月	②
王天君 2014 ^[43]	30	30	60.27±7.21	60.87±8.03	12.98±5.69	13.86±4.80	GB+Con	Con	3 个月	①③④⑥

续表 1

纳入研究第一作者及年份	n/例		平均年龄/岁		绝经年限/年		干预措施		疗程	结局指标
	T	C	T	C	T	C	T	C		
刁伟霞 2014 ^[44]	42	34	61.2	60.5	3~20		GB	Con	24 周	①②
王斌 2014 ^[45]	63	63	55.64±7.98		6.83±1.83		GK+Con	Con	3 个月	①②
刘广林 2013 ^[46]	30	30	59.1±6.5		19.3±5.4		GK	Con	180 d	②
刘海全 2010 ^[47]	45	40	63.97±7.04	62.50±8.80	13.13±7.21	12.67±7.14	GK+Con	Con	3 个月	①②
林一峰 2009 ^[48]	50	48	64.97±8.04	63.50±8.80	14.13±7.21	13.67±7.14	GK+Con	Con	2 年	②
王加谋 2008 ^[49]	33	37	55.6±2.3		5~11		GK	Con	6 个月	①④
陈建平 1999 ^[50]	36	25	54~62		NA		GK	Con	6 个月	①②
宋先东 2012 ^[51]	90	90	56.52±3.52	55.29±4.25	NA		MG+Con	XLGB+Con	24 周	②
戴燚 2007 ^[52]	54	53	55.36±4.56	55.88±5.64	5.87±1.36	6.89±3.59	MG+Con	XLGB+Con	24 周	②
	54	53	55.36±4.56	56.73±5.17	5.87±1.36	7.83±2.63	MG+Con	Con		
周丕琪 1997 ^[53]	30	20	57.24±4.37		6.85±1.43		MG	Con	6 个月	④⑤
任建宏 2011 ^[54]	30	30	60.2±6.7		10.3±3.8		JWGT+Con	JWGT	6 个月	③⑥
	30	30					JWGT+Con	Con		
邓伟民 2007 ^[55]	88	90	56.38±4.42	55.74±4.28	5.38±2.61	4.31±2.14	BSZG	Con	6 周	⑥
Deng2004 ^[56]	88	87	47~70	47~70	11.53±1.42	12.13±1.34	BSZG	Con	2 年	①②④⑤
邓伟民 2001 ^[57]	63	69	52.8±4.3	51.1±4.4	3.1±1.6	2.9±1.7	BSZG	Con	6 个月	④⑤

T-试验组 C-对照组 NA-未报道 Con-西医常规治疗 XLGB-仙灵骨葆胶囊 GSK-骨疏康胶囊/冲剂 EX-加味二仙颗粒 JG-补(益)肾健骨颗粒/胶囊/膏 GB-骨宝丸/口服液 GK-骨康冲剂/颗粒/胶囊/口服液/丸 MG-密骨片 JWGT-金乌骨通胶囊 BSZG-补肾壮骨口服液/冲剂
①总有效率 ②骨密度 ③VAS 评分 ④血钙水平 ⑤血磷水平 ⑥不良反应发生率
T-treatment group C-control group NA-not report Con-conventional treatment of Western medicine XLGB-Xianling Gubao Capsule GSK-Gushukang Capsule/Granule EX-Modified Erxian Granule JG-Bushen/Yishen Jiangu Granule/Capsule/Ointment GB-Gubao Pills/Oral Liquid GK-Gukang Granule/Capsule/Oral Liquid/Pills MG-Migu Tablet JWGT-Jinwu Gutong Capsule BSZG-Bushen Zhuanggu Oral Liquid/Granule ① total effective rate ②bone mineral density (BMD) ③VAS score ④serum calcium level ⑤serum phosphorus level ⑥adverse reaction incidence

1 项研究^[29]未报道失访原因,可能导致偏倚风险,判为“高风险”,其余研究均无法从原文中判断是否存在其他偏倚来源,判为“风险未知”。偏倚风险评价结果见图 2。

2.4 网状 Meta 分析结果

2.4.1 迭代收敛性评价 分别对 6 个结局指标进行

迭代收敛性评价,结果显示,PSRF 均介于 1.00~1.05,表明迭代 100 000 次数据收敛性较好。

2.4.2 总有效率 共 24 项^[9,11,13-15,18-21,23,28,31,34-36,38,43-45,47,49-50,56] 研究报道了总有效率,涉及 12 种用药方案,分别为 XLGB+Con、XLGB、JG+Con、GSK+Con、GSK、GK+Con、GK、GB+Con、GB、EX+Con、BSZG、

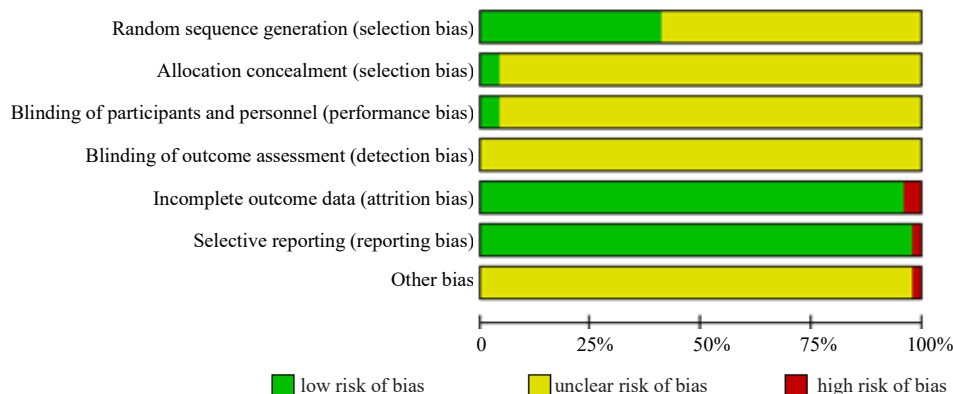


图 2 纳入研究的偏倚风险评价

Fig. 2 Risk assessment of bias in included studies

Con, 证据网络见图 3 (圆点表示用药方案, 圆点的大小表示使用该用药方案的患者例数的多少; 直线表示 2 种用药方案之间存在直接比较证据, 直线的粗细表示 2 种用药方案进行直接比较的研究数量的多少)。

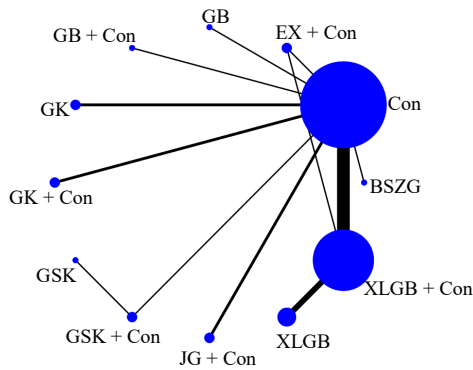


图 3 总有效率的证据网络

Fig. 3 Evidence network of total effective rate

表 2 总有效率的节点劈裂法结果

Table 2 Node splitting method results of total effective rate

用药方案	直接 [OR (95% CI)]	间接 [OR (95% CI)]	网络 [OR (95% CI)]	P 值
EX+Con vs Con	1.73 (-0.50, 5.24)	1.51 (-0.04, 2.96)	1.49 (0.30, 2.82)	0.86
Con vs XLGB	0.14 (-0.73, 0.96)	-0.56 (-2.14, 0.78)	-0.05 (-0.73, 0.67)	0.32
XLGB+Con vs Con	1.54 (1.05, 2.09)	2.12 (0.92, 3.55)	1.62 (1.14, 2.16)	0.31
XLGB+Con vs EX+Con	0.17 (-1.21, 1.59)	-0.15 (-3.69, 2.12)	0.12 (-1.12, 1.32)	0.86

表 3 总有效率的网状 Meta 分析

Table 3 Network Meta-analysis of total effective rate

用药方案	OR (95% CI)										
	BSZG	EX+Con	GB	GB+Con	GK	GK+Con	GSK	GSK+Con	JG+Con	XLGB	XLGB+Con
BSZG	0										
EX+Con	0.17 (0.03, 0.94) ¹⁾	0									
GB	0.37 (0.06, 2.20)	2.16 (0.36, 12.81)	0								
GB+Con	0.24 (0.01, 2.32)	1.36 (0.08, 13.88)	0.64 (0.04, 6.40)	0							
GK	0.19 (0.04, 0.97) ¹⁾	1.12 (0.21, 6.20)	0.53 (0.09, 2.95)	0.79 (0.09, 12.62)	0						
GK+Con	0.42 (0.10, 1.99)	2.49 (0.58, 11.45)	1.16 (0.24, 5.88)	1.86 (0.21, 19.93)	2.17 (0.54, 10.57)	0					
GSK	1.14 (0.11, 10.95)	6.64 (0.66, 68.07)	3.22 (0.29, 32.51)	4.81 (0.30, 95.16)	6.09 (0.61, 51.58)	2.64 (0.29, 23.01)	0				
GSK+Con	0.24 (0.04, 1.36)	1.40 (0.22, 8.14)	0.67 (0.09, 3.99)	1.02 (0.09, 15.93)	1.26 (0.20, 6.91)	0.55 (0.10, 2.63)	0.22 (0.05, 0.81) ¹⁾	0			
JG+Con	0.15 (0.02, 0.98) ¹⁾	0.91 (0.10, 5.90)	0.42 (0.05, 2.79)	0.66 (0.03, 8.64)	0.79 (0.09, 4.95)	0.36 (0.06, 1.84)	0.13 (0.01, 1.51)	0.66 (0.05, 4.87)	0		
XLGB	0.79 (0.21, 3.25)	4.73 (1.25, 18.14) ¹⁾	2.15 (0.51, 10.14)	3.44 (0.46, 41.08)	4.11 (1.12, 16.48) ¹⁾	1.87 (0.61, 5.96)	0.73 (0.09, 6.07)	3.39 (0.78, 16.90)	5.18 (1.11, 31.87) ¹⁾	0	
XLGB+Con	0.15 (0.04, 0.56) ¹⁾	0.89 (0.27, 2.88)	0.41 (0.10, 1.68)	0.65 (0.09, 7.98)	0.78 (0.23, 2.88)	0.35 (0.13, 1.04)	0.14 (0.02, 1.08)	0.63 (0.16, 2.98)	0.97 (0.23, 5.44)	0.19 (0.09, 0.37) ¹⁾	0
Con	0.79 (0.24, 2.62)	4.55 (1.37, 15.99) ¹⁾	2.12 (0.59, 8.13)	3.35 (0.49, 40.62)	4.03 (1.35, 13.65) ¹⁾	1.85 (0.75, 4.87)	0.71 (0.10, 5.12)	3.26 (0.93, 14.34)	5.02 (1.33, 28.96) ¹⁾	0.98 (0.49, 1.97)	5.18 (3.17, 8.75) ¹⁾

¹⁾2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表 5、7、9 同

¹⁾the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$), same as below tables 5, 7 and 9

节点劈裂法结果显示, 直接比较与间接比较结果之间的 P 值均 > 0.05 , 表示二者差异无统计学意义, 见表 2。网状 Meta 分析共产生 66 个直接或间接比较, 其中 13 个差异具有统计学意义。与 Con 相比, EX+Con [4.55, 95% CI (1.37, 15.99)]、GK [4.03, 95% CI (1.35, 13.65)]、JG+Con [5.02, 95% CI (1.33, 28.96)]、XLGB+Con [5.18, 95% CI (3.17, 8.75)]; 与 XLGB 相比, EX+Con [4.73, 95% CI (1.25, 18.14)]、GK [4.11, 95% CI (1.12, 16.48)]、JG+Con [5.18, 95% CI (1.11, 31.87)] 均可显著提高治疗的总有效率; 与 XLGB+Con 相比, BSZG [0.15, 95% CI (0.04, 0.56)]、XLGB [0.19, 95% CI (0.09, 0.37)]; 与 JG+Con 相比, BSZG [0.15, 95% CI (0.02, 0.98)]; 与 GSK+Con 相比, GSK [0.22, 95% CI (0.05, 0.81)]; 与 GK 相比, BSZG [0.19, 95% CI (0.04, 0.97)]; 与 EX+Con 相比, BSZG [0.17, 95% CI (0.03, 0.94)] 均可降低治疗的总有效率, 见表 3。

SUCRA 结果显示, 仙灵骨葆联用西医常规治疗可能是提高治疗总有效率的最佳用药方案, 具体排序如下: XLGB+Con (81.0%) > JG+Con (76.1%) > EX+Con (74.4%) > GK (73.9%) > GSK+Con (68.5%) > GB+Con (63.5%) > GB (51.3%) > GK+Con (43.3%) > Con (19.6%) > XLGB (19.1%) > BSZG (16.5%) > GSK (15.8%)。

2.4.3 BMD 共 42 项研究^[9-20,22-30,32-48,50-52,56]报道了治疗前后 BMD, 涉及 14 种用药方案, 分别为 XLGB+Con、XLGB、MG+Con、JG+Con、JG、GSK+Con、GSK、GK+Con、GK、GB+Con、GB、EX+Con、BSZG、Con, 证据网络见图 4。

节点劈裂法结果显示, 直接比较与间接比较结

果之间的 P 值均 >0.05 , 表示二者差异无统计学意义, 见表 4。

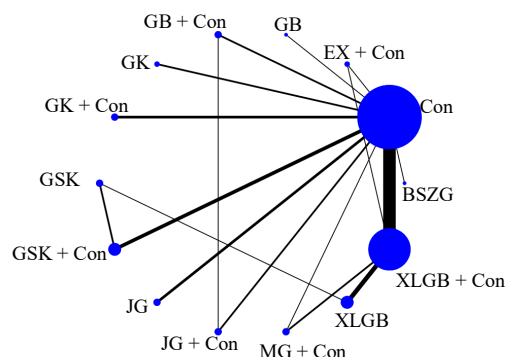


图 4 BMD 水平的证据网络

Fig. 4 Evidence network of BMD level

表 4 BMD 的节点劈裂法结果

Table 4 Node splitting method results of BMD

用药方案	直接 [MD (95% CI)]	间接 [MD (95% CI)]	网络 [MD (95% CI)]	P 值
EX+Con vs Con	0.03 (-0.46, 0.51)	0.14 (-0.37, 0.63)	0.08 (-0.26, 0.43)	0.76
GB+Con vs Con	0.08 (-0.26, 0.43)	0.34 (-0.25, 0.94)	0.15 (-0.15, 0.44)	0.45
GSK vs Con	0.04 (-0.44, 0.52)	0.00 (-0.40, 0.40)	0.09 (-0.21, 0.39)	0.90
GSK+Con vs Con	0.46 (0.21, 0.72)	0.39 (-0.24, 1.02)	0.45 (0.21, 0.69)	0.83
JG+Con vs Con	0.35 (0.01, 0.69)	0.09 (-0.50, 0.69)	0.28 (-0.01, 0.58)	0.45
MG+Con vs Con	0.18 (-0.31, 0.68)	0.23 (-0.28, 0.73)	0.17 (-0.16, 0.50)	0.89
XLGB vs Con	-0.01 (-0.36, 0.33)	0.08 (-0.20, 0.35)	0.05 (-0.16, 0.26)	0.69
XLGB+Con vs Con	0.10 (-0.03, 0.22)	0.07 (-0.25, 0.39)	0.10 (-0.02, 0.22)	0.85
XLGB+Con vs EX+Con	-0.03 (-0.52, 0.45)	0.07 (-0.44, 0.56)	0.01 (-0.33, 0.36)	0.76
GB+Con vs JG+Con	0.01 (-0.48, 0.49)	0.26 (-0.22, 0.75)	0.14 (-0.20, 0.47)	0.46
GSK+Con vs GSK	0.24 (-0.11, 0.58)	0.59 (0.14, 1.03)	0.36 (0.07, 0.67)	0.20
XLGB vs GSK	0.08 (-0.41, 0.56)	-0.13 (-0.56, 0.29)	-0.04 (-0.35, 0.28)	0.51
XLGB vs XLGB+Con	0.05 (-0.17, 0.27)	0.05 (-0.27, 0.39)	0.05 (-0.15, 0.24)	1.00

网状 Meta 分析共产生 91 个直接或间接比较, 其中 5 个差异具有统计学意义。相比于 JG [0.43, 95% CI (0.06, 0.79)]、XLGB [0.40, 95% CI (0.11, 0.71)]、XLGB+Con [0.36, 95% CI (0.09, 0.62)]、Con [0.45, 95% CI (0.22, 0.69)], GSK+Con 可提高治疗后患者 BMD; 相比于 GSK+Con, GSK [-0.43, 95% CI (-0.84, -0.02)] 可降低治疗后患者 BMD, 见表 5。

SUCRA 结果显示, 骨疏康联用西医常规治疗可能是提高治疗后 BMD 水平的最佳用药方案, 具体排序如下: GSK+Con (96.8%) > JG+Con (79.8%) > MG+Con (62.5%) > GB+Con (57.7%) > XLGB+Con (52.8%) > EX+Con (47.5%) > GSK (46.8%) > GB (44.5%) > XLGB

(40.2%) > GK (38.8%) > JG (36.8%) > BSZG (36.5%) > GK+Con (34.2%) > Con (27.5%)。

2.4.4 VAS 评分 共 10 项研究^[17,19,22,28,30,34-36,43,54]报道了治疗前后 VAS 评分, 涉及 9 种用药方案, 分别为 XLGB+Con、XLGB、JWGT+Con、JWGT、JG+Con、GSK+Con、GB+Con、EX+Con、Con, 证据网络见图 5。

节点劈裂法结果显示, 直接比较与间接比较结果之间的 P 值均 >0.05 , 表示二者差异无统计学意义, 见表 6。

网状 Meta 分析共产生 36 个直接或间接比较, 其中 7 个差异具有统计学意义。相比于 JWGT+Con, GB+Con [4.09, 95% CI (0.07, 8.11)]、GSK+

表 5 BMD 的网状 Meta 分析
Table 5 Network Meta-analysis of BMD

用药 方案	MD (95% CI)													
	BSZG	EX+Con	GB	GB+Con	GK	GK+Con	GSK	GSK+Con	JG	JG+Con	MG+Con	XLGB	XLGB+Con	Con
BSZG	0													
EX+ Con	-0.07(-0.66, 0.51)	0												
GB	-0.05(-0.75, 0.63)	0.02(-0.57, 0.61)	0											
GB+ Con	-0.14(-0.70, 0.42)	-0.07(-0.52, 0.38)	-0.08(-0.65, 0.48)	0										
GK	-0.02(-0.60, 0.56)	0.05(-0.43, 0.53)	0.03(-0.56, 0.63)	0.12(-0.33, 0.56)	0									
GK+ Con	-0.01(-0.56, 0.54)	0.06(-0.38, 0.51)	0.05(-0.50, 0.61)	0.13(-0.27, 0.54)	0.01(-0.41, 0.46)	0								
GSK	-0.08(-0.64, 0.48)	-0.01(-0.45, 0.44)	-0.02(-0.58, 0.54)	0.06(-0.36, 0.48)	-0.06(-0.51, 0.39)	-0.07(-0.48, 0.33)	0							
GSK+ Con	-0.45(-0.98, 0.09)	-0.37(-0.78, 0.04)	-0.39(-0.93, 0.15)	-0.31(-0.68, 0.07)	-0.43(-0.84, -0.02) ¹⁾	-0.44(-0.80, -0.08)	-0.37(-0.67, -0.07)	0						
JG	-0.02(-0.58, 0.53)	0.05(-0.39, 0.49)	0.04(-0.52, 0.59)	0.12(-0.28, 0.52)	0.00(-0.43, 0.44)	-0.01(-0.40, 0.38)	0.06(-0.36, 0.47)	0.43 (0.06, 0.79) ¹⁾	0					
JG+ Con	-0.28(-0.83, 0.28)	-0.20(-0.65, 0.24)	-0.22(-0.79, 0.33)	-0.14(-0.48, 0.20)	-0.26(-0.70, 0.19)	-0.27(-0.68, 0.13)	-0.20(-0.62, 0.22)	0.17(-0.21, 0.54)	-0.26(-0.66, 0.15)	0				
MG+ Con	-0.16(-0.73, 0.43)	-0.09(-0.55, 0.37)	-0.10(-0.68, 0.48)	-0.02(-0.46, 0.42)	-0.14(-0.61, 0.33)	-0.15(-0.59, 0.28)	-0.08(-0.51, 0.36)	0.29(-0.11, 0.69)	-0.14(-0.57, 0.29)	0.12(-0.31, 0.56)	0			
XLGB	-0.04(-0.55, 0.48)	0.03(-0.36, 0.42)	0.02(-0.51, 0.55)	0.10(-0.26, 0.46)	-0.02(-0.41, 0.38)	-0.03(-0.38, 0.30)	0.04(-0.29, 0.36)	0.40 (0.11, 0.71) ¹⁾	-0.02(-0.37, 0.33)	0.24(-0.12, 0.60)	0.12(-0.26, 0.49)	0		
XLGB+ Con	-0.09(-0.58, 0.40)	-0.02(-0.36, 0.33)	-0.03(-0.53, 0.46)	0.05(-0.27, 0.36)	-0.07(-0.43, 0.29)	-0.08(-0.38, 0.22)	-0.01(-0.32, 0.29)	0.36 (0.09, 0.62) ¹⁾	-0.07(-0.37, 0.24)	0.19(-0.13, 0.50)	0.07(-0.25, 0.38)	-0.05(-0.24, 0.15)	0	
Con	0.01(-0.47, 0.48)	0.08(-0.26, 0.42)	0.06(-0.41, 0.54)	0.15(-0.15, 0.44)	0.03(-0.31, 0.37)	0.02(-0.26, 0.29)	0.09(-0.21, 0.38)	0.45 (0.22, 0.69) ¹⁾	0.03(-0.25, 0.31)	0.28(-0.01, 0.58)	0.17(-0.16, 0.49)	0.05(-0.16, 0.26)	0.10(-0.02, 0.22)	0

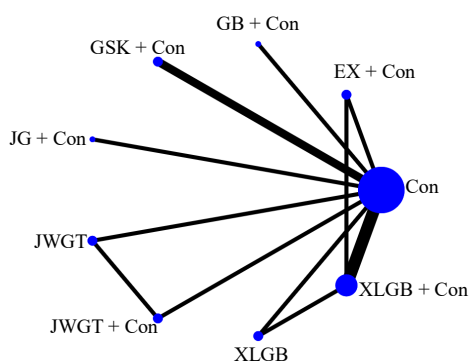


图 5 VAS 评分的证据网络

Fig. 5 Evidence network of VAS score

Con [4.11, 95% CI (0.59, 7.76)]、JG+Con [4.70, 95% CI (0.67, 8.73)]、JWGT [4.78, 95% CI (1.65, 7.95)] 4 种用药方案可提高治疗后 VAS 评分; 相比于 XLGB [-4.80, 95% CI (-8.75, -0.84)]、XLGB+Con [-3.77, 95% CI (-7.19, -0.34)]、Con [-5.07, 95% CI (-8.25, -1.98)], JWGT+Con 可降低治疗后 VAS 评分, 见表 7。

SUCRA 结果显示, 金乌骨痛联用西医常规治疗可能是降低治疗后 VAS 评分的最佳用药方案, 具体排序如下: JWGT+Con (98.4%) > EX+Con (83.6%) > XLGB+Con (58.3%) > GB+Con (49.0%) > GSK+Con (48.5%) > JG+Con (33.1%) >

表 6 VAS 评分的节点劈裂法结果
Table 6 Node splitting method results of VAS score

用药方案	直接 [MD (95% CI)]	间接 [MD (95% CI)]	网络 [MD (95% CI)]	P 值
EX+Con vs XLGB+Con	2.08 (-0.72, 4.89)	0.41 (-2.94, 3.68)	1.41 (-0.67, 3.37)	0.26
EX+Con vs Con	2.03 (-0.70, 4.60)	3.63 (0.60, 6.80)	2.69 (0.71, 4.74)	0.24
XLGB+Con vs Con	1.57 (-0.06, 3.29)	-0.03 (-3.81, 3.82)	1.30 (-0.09, 2.81)	0.27

表 7 VAS 评分的网状 Meta 分析
Table 7 Network Meta-analysis of VAS score

用药方案	MD (95% CI)								
	EX+Con	GB+Con	GSK+Con	JG+Con	JWGT	JWGT+Con	XLGB	XLGB+Con	Con
EX+Con	0								
GB+Con	-1.70 (-4.91, 1.52)	0							
GSK+Con	-1.73 (-4.42, 0.88)	-0.03 (-3.17, 3.03)	0						
JG+Con	-2.30 (-5.60, 0.92)	-0.61 (-4.31, 3.01)	-0.57 (-3.75, 2.61)	0					
JWGT	-2.39 (-6.10, 1.30)	-0.68 (-4.77, 3.23)	-0.65 (-4.23, 2.85)	-0.10 (-3.96, 3.95)	0				
JWGT+Con	2.38 (-1.30, 6.17)	4.09 (0.07, 8.11) ¹⁾	4.11 (0.59, 7.76) ¹⁾	4.70 (0.67, 8.73) ¹⁾	4.78 (1.65, 7.95) ¹⁾	0			
XLGB	-2.43 (-5.44, 0.67)	-0.74 (-4.25, 2.95)	-0.71 (-3.69, 2.48)	-0.12 (-3.69, 3.56)	-0.05 (-3.88, 3.98)	-4.80 (-8.75, -0.84) ¹⁾	0		
XLGB+Con	-1.41 (-3.37, 0.67)	0.29 (-2.57, 3.24)	0.33 (-1.89, 2.76)	0.89 (-1.99, 3.92)	1.01 (-2.37, 4.46)	-3.77 (-7.19, -0.34) ¹⁾	1.03 (-1.40, 3.49)	0	
Con	-2.69 (-4.74, -0.71)	-0.99 (-3.54, 1.52)	-0.97 (-2.73, 0.88)	-0.39 (-2.98, 2.24)	-0.31 (-3.42, 2.79)	-5.07 (-8.25, -1.98) ¹⁾	-0.26 (-2.84, 2.16)	-1.30 (-2.81, 0.09)	0

JWGT (32.0%) > XLGB (28.6%) > Con (18.4%)。

2.4.5 血钙水平 共 11 项研究^[9,15,20-21,33,41,43,49,53,56-57]报道了治疗前后血钙水平, 涉及 10 种用药方案, 分别为 XLGB+Con、XLGB、MG、JG、GSK+Con、GSK、GK、GB+Con、BSZG、Con, 证据网络见图 6。

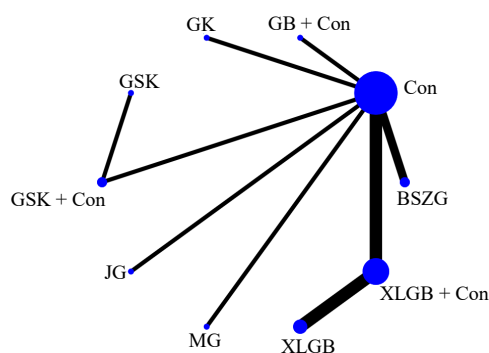


图 6 血钙水平的证据网络

Fig. 6 Evidence network of serum calcium level

节点劈裂法结果显示, XLGB vs Con 的直接 [MD=-0.01, 95% CI (-0.21, 0.19)], 间接 [MD=0.16, 95% CI (-0.18, 0.50)], 网络 [MD=0.04, 95% CI (-0.13, 0.22)], 直接比较与间接比较结果之间的 P 值=0.32>0.05, 表示二者差异无统计学意义。

网状 Meta 分析共产生 45 个直接或间接比较, 其中 1 个差异具有统计学意义, 相比于 MG [0.56, 95% CI (0.06, 1.06)], JG 可提高治疗后血钙水平, 见表 8。

SUCRA 结果显示, 补 (益) 肾健骨可能是提高治疗后血钙水平的最佳用药方案, 具体排序如下: JG (90.7%) > XLGB+Con (74.1%) > GSK (61.6%) > GB+Con (57.3%) > Con (46.8%) > BSZG (44.2%) > GSK+Con (43.2%) > GK (37.3%) > XLGB (36.1%) > MG (6.2%)。

表 8 血钙水平的网状 Meta 分析
Table 8 Network Meta-analysis of serum calcium level

用药方案	MD (95% CI)									
	BSZG	GB+Con	GK	GSK	GSK+Con	JG	MG	XLGB	XLGB+Con	Con
BSZG	0									
GB+Con	-0.05 (-0.39, 0.29)	0								
GK	0.03 (-0.30, 0.35)	0.08 (-0.31, 0.47)	0							
GSK	-0.06 (-0.40, 0.27)	-0.01 (-0.42, 0.38)	-0.09 (-0.48, 0.29)	0						
GSK+Con	0.01 (-0.33, 0.33)	0.06 (-0.33, 0.45)	-0.02 (-0.41, 0.36)	0.07 (-0.20, 0.34)	0					
JG	-0.26 (-0.62, 0.11)	-0.20 (-0.62, 0.22)	-0.28 (-0.69, 0.13)	-0.19 (-0.59, 0.22)	-0.26 (-0.67, 0.15)	0				
MG	0.30 (-0.13, 0.74)	0.36 (-0.12, 0.84)	0.28 (-0.19, 0.75)	0.37 (-0.10, 0.86)	0.30 (-0.18, 0.78)	0.56 (0.06, 1.06) ¹⁾	0			
XLGB	0.02 (-0.23, 0.29)	0.08 (-0.25, 0.42)	-0.00 (-0.32, 0.32)	0.09 (-0.24, 0.42)	0.02 (-0.30, 0.34)	0.28 (-0.07, 0.64)	-0.28 (-0.71, 0.16)	0		
XLGB+Con	-0.11 (-0.34, 0.16)	-0.05 (-0.37, 0.28)	-0.13 (-0.43, 0.19)	-0.04 (-0.34, 0.30)	-0.11 (-0.41, 0.22)	0.15 (-0.18, 0.51)	-0.41 (-0.83, 0.02)	-0.13 (-0.27, 0.03)	0	
Con	-0.01 (-0.21, 0.18)	0.04 (-0.24, 0.32)	-0.04 (-0.30, 0.22)	0.05 (-0.22, 0.33)	-0.02 (-0.29, 0.25)	0.24 (-0.07, 0.55)	-0.32 (-0.71, 0.08)	-0.04 (-0.22, 0.13)	0.09 (-0.08, 0.24)	0

2.4.6 血磷水平 共 8 项研究^[9,15,20-21,33,53,56-57]报道了治疗前后血磷水平, 涉及 7 种用药方案, 分别为 XLGB+Con、XLGB、MG、GSK+Con、GSK、BSZG、Con, 证据网络见图 7。

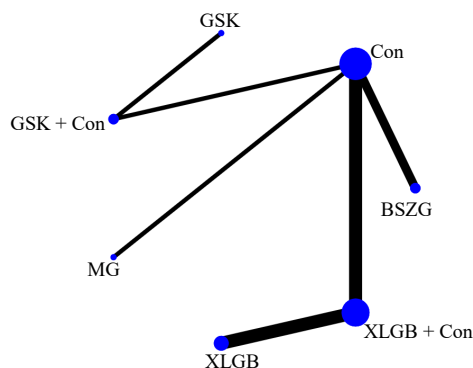


图 7 血磷水平的证据网络

Fig. 7 Evidence network of serum phosphorus level

表 9 血磷水平的网状 Meta 分析

Table 9 Network Meta-analysis of serum phosphorus level

用药方案	MD (95% CI)					
	BSZG	GSK	GSK+Con	MG	XLGB	XLGB+Con
BSZG	0					
GSK	0.00 (-0.23, 0.24)	0				
GSK+Con	0.01 (-0.23, 0.24)	0.00 (-0.19, 0.19)	0			
MG	0.08 (-0.40, 0.57)	0.07 (-0.42, 0.59)	0.07 (-0.43, 0.58)	0		
XLGB	0.10 (-0.09, 0.26)	0.10 (-0.14, 0.31)	0.10 (-0.14, 0.31)	0.02 (-0.47, 0.50)	0	
XLGB+Con	0.02 (-0.15, 0.19)	0.02 (-0.21, 0.24)	0.01 (-0.21, 0.24)	-0.06 (-0.55, 0.41)	-0.08 (-0.17, 0.03)	0
Con	0.02 (-0.11, 0.16)	0.02 (-0.17, 0.21)	0.02 (-0.17, 0.21)	-0.05 (-0.53, 0.41)	-0.08 (-0.18, 0.06)	0.00 (-0.10, 0.11)

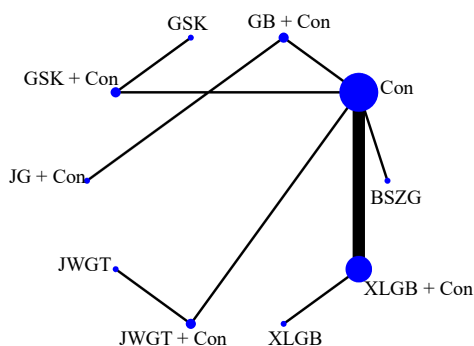


图 8 ADR 发生率的证据网络

Fig. 8 Evidence network of ADR incidence

由于直接和间接比较均未产生闭环, 所以无需进行一致性检测。网状 Meta 分析共产生 45 个直接或间接比较, 差异均无统计学意义, 见表 10。

SUCRA 结果显示, 骨质疏松引起不良反应的可能性最小, 具体排序如下: GSK (78.9%) > XLGB

节点劈裂法结果显示, XLGB vs Con 的直接 [MD=0.06, 95% CI (-0.11, 0.19)], 间接 [MD=0.08, 95% CI (-0.18, 0.32)], 网络 [MD=0.08, 95% CI (-0.06, 0.18)], 直接比较与间接比较结果之间的 $P=0.84>0.05$, 表示二者差异无统计学意义。

网状 Meta 分析共产生 21 个直接或间接比较, 差异均无统计学意义, 见表 9。SUCRA 结果显示, 补肾壮骨可能是提高治疗后血磷水平的最佳用药方案, 具体排序如下: BSZG (64.0%) > GSK+Con (60.0%) > GSK (59.3%) > XLGB+Con (55.5%) > Con (50.8%) > MG (41.5%) > XLGB (19.2%)。

2.4.7 不良反应发生率 共 11 项^[9-10,12,17,22,28-29,39,43,54-55]研究报道了不良反应发生率, 涉及 10 种用药方案, 分别为 XLGB+Con、XLGB、JWGT+Con、JWGT、JG+Con、GSK+Con、GSK、GB+Con、BSZG、Con, 证据网络见图 8。

(67.4%) > BSZG (61.1%) > XLGB+Con (60.7%) > JG+Con (47.0%) > Con (46.6%) > GSK+Con (41.1%) > GB+Con (35.9%) > JWGT (34.4%) > JWGT+Con (24.6%)。

2.5 发表偏倚

以总有效率、BMD、VAS 评分、血钙水平、血磷水平、不良反应发生率为指标绘制倒漏斗图, 见图 9。结果显示, BMD 水平的倒漏斗图对称性较差, 少数研究分布比较分散, 可能与纳入研究质量、样本量有关, 提示存在发表偏倚的可能性较大; 血钙水平的倒漏斗图对称性较好, 提示纳入的 11 项研究发表偏倚较小; 其余指标的倒漏斗图对称性欠佳, 提示可能存在一定的发表偏倚。

3 讨论

《仙传外科集验方》记载: “肾实则骨有生气”, 《医经精义》曰: “髓者肾精所生, 精足则髓充, 髓

表 10 不良反应发生率的网状 Meta 分析
Table 10 Network Meta-analysis of ADR incidence

用药方案	OR (95% CI)								
	BSZG	GB+Con	GSK	GSK+Con	JG+Con	JWGT	JWGT+Con	XLGB	XLGB+Con
BSZG	0								
GB+Con	0.43 (0.02, 8.55)	0							
GSK	1.98 (0.08, 47.72)	4.69 (0.14, 191.54)	0						
GSK+Con	0.57 (0.05, 6.77)	1.32 (0.07, 29.53)	0.28 (0.04, 1.82)	0					
JG+Con	0.58 (0.01, 23.34)	1.38 (0.17, 11.23)	0.30 (0.00, 16.86)	1.10 (0.02, 38.28)	0				
JWGT	0.37 (0.02, 8.37)	0.86 (0.03, 40.13)	0.19 (0.01, 6.80)	0.66 (0.03, 14.75)	0.63 (0.01, 51.56)	0			
JWGT+Con	0.26 (0.01, 5.43)	0.61 (0.02, 23.20)	0.13 (0.00, 4.23)	0.47 (0.02, 9.24)	0.44 (0.01, 33.90)	0.68 (0.07, 6.37)	0		
XLGB	1.29 (0.07, 24.57)	3.05 (0.12, 105.41)	0.67 (0.02, 19.13)	2.30 (0.16, 41.19)	2.20 (0.05, 149.06)	3.36 (0.13, 106.55)	4.94 (0.19, 158.43)	0	
XLGB+Con	0.94 (0.11, 7.43)	2.28 (0.16, 36.85)	0.49 (0.03, 7.12)	1.69 (0.23, 12.44)	1.62 (0.05, 56.53)	2.50 (0.15, 38.61)	3.62 (0.26, 52.45)	0.74 (0.07, 5.97)	0
Con	0.68 (0.10, 4.11)	1.52 (0.14, 21.58)	0.34 (0.03, 4.18)	1.20 (0.21, 6.64)	1.14 (0.05, 37.62)	1.80 (0.13, 22.49)	2.56 (0.22, 32.16)	0.52 (0.05, 4.22)	0.72 (0.25, 2.02)

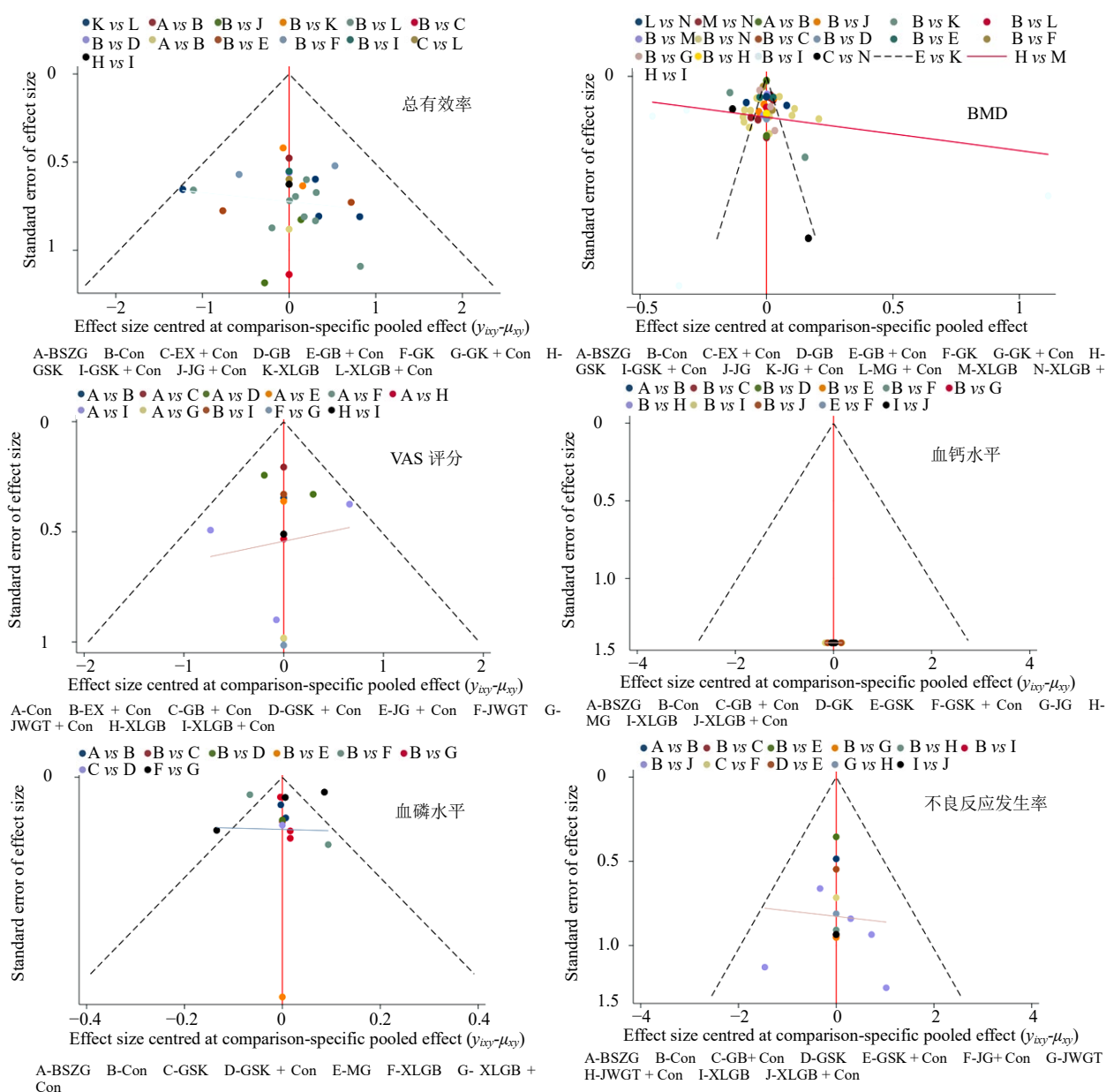


图 9 6 个结局指标的倒漏斗图
Fig. 9 Inverted funnel plot of six outcome indicators

充则骨强”，均说明了肾功能与骨质疏松之间的关系。绝经后妇女雌激素水平下降，卵巢功能降低，正处于“七七任脉虚，太冲脉衰少，天癸竭”的特殊时期，此时肾精不足，骨密度或多或少均有所下降，极易患 PMOP^[58]。目前 PMOP 的治疗指南或专家共识中主要推荐西医治疗，对中药尤其是中成药的描述较少，仅仅指出药效较明确的中药成分包括淫羊藿苷、人工虎骨粉、骨碎补总黄酮等^[59]。也有研究表明，淫羊藿苷具有雌激素样作用^[60]，可防治骨质疏松。能够与淫羊藿配伍制成中成药的药物很多，包括金毛狗脊、牛膝、黄芪、牡蛎、补骨脂、熟地黄等中药，导致淫羊藿类中成药种类繁多且缺乏直接比较的证据。本研究对 9 种中成药共 18 种用药方案的有效性和安全性进行贝叶斯网状 Meta 分析，主要结局指标选取总有效率、BMD、VAS 评分、血钙和血磷水平、不良反应发生率并进行排序。

本研究结果表明，在 PMOP 的治疗上，每种中成药都有其独特的优势：在治疗有效性方面，（1）提高总有效率，仙灵骨葆联用西医常规治疗可能是最佳用药方案，疗效排名前 3 的干预措施为 XLGB+Con>JG+Con>EX+Con；（2）提高治疗后 BMD，骨疏康联用西医常规治疗可能是最佳用药方案，疗效前 3 位为 GSK+Con>JG+Con>MG+Con；（3）降低治疗后 VAS 评分，金乌骨痛联用西医常规治疗可能是最佳用药方案，疗效前 3 位为 JWGT+Con>EX+Con>XLGB+Con；（4）提高治疗后血钙水平，补（益）肾健骨可能是最佳用药方案，疗效前 3 位为 JG>XLGB+Con>GSK；（5）提高治疗后血磷水平，补肾壮骨可能是最佳用药方案，疗效前 3 位为 BSZG>GSK+Con>GSK。在安全性方面，中药治疗总体比较安全，其中骨疏康引起不良反应的可能性最小。

本研究纳入的 9 种淫羊藿类中成药，虽然均可用于 PMOP 的治疗，但随着淫羊藿用量的变化以及其他配伍药物的变换，各中成药的药理作用也出现了一些不同。仙灵骨葆中，淫羊藿是唯一君药^[61]，用量占到了所有配伍药物质量的 70%。研究表明^[62]，淫羊藿的主要有效成分淫羊藿苷用于骨保护，作用机制广泛，仅涉及的主要信号通路就多达 13 个。广泛的成骨作用机制可能与仙灵骨葆提高 PMOP 治疗的总有效率有关。骨疏康制剂中，淫羊藿与熟地黄、骨碎补同为君药，相比于仙灵骨葆，淫羊藿的

用量明显下降，仅占药物总质量的 17.5%，但与其与熟地黄、骨碎补配伍，均可提高 BMD^[63-64]，这可能是骨疏康为提高 BMD 最佳方案的原因之一。金乌骨通中，淫羊藿为臣药，用量仅 13.5%，但其处方中的乌梢蛇具有镇痛、镇静的作用，威灵仙也具有通络止痛的作用，组方中的诸药合用，标本兼顾，补中有通，对 PMOP 的止痛作用较好。补（益）肾健骨制剂中的淫羊藿与其他药物同为臣药，用量 11.8%；补肾壮骨制剂中，淫羊藿与其他 12 种中药共同配伍，用量更低，但这 2 种中成药均使用了何首乌等补肾中药，可使肾脏 1 α -羟化酶活性提高，对钙磷代谢的影响增大^[65]。此外，本研究的相关安全性结果显示骨疏康可能最安全，与相关指南的结论一致^[59]。

本研究仍有一定的局限性：（1）纳入的研究仅 1 篇英文文献，其余均为中文文献，存在一定的地域局限性，可能导致发表偏倚；（2）纳入的研究质量普遍一般；（3）部分结局指标（如总有效率、VAS 评分等）为主观观测指标，可能存在实施和测量偏倚；（4）部分文献纳入的病例数太少，可能降低试验结果的可信度；（5）纳入的研究中常规西医治疗手段和疗程不一致，增大了临床异质性，降低了研究间可比性。故本研究的结论尚需更多大样本、高质量、多中心的 RCT 进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Johnston C B, Dagar M. Osteoporosis in older adults [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(5): 873-884.
- [2] Paik J, Scott L J. Romosozumab: A review in postmenopausal osteoporosis [J]. *Drugs Aging*, 2020, 37(11): 845-855.
- [3] 赵艺如, 魏戎, 姜俊杰, 等. 金天格胶囊治疗绝经后骨质疏松症的系统评价 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(1): 186-192.
- [4] Yang X D, Cui Y S, Zhou Z B, et al. Analysis of pharmacological mechanisms of Yinyanghuo as treatment of erectile dysfunction with network pharmacology-based strategy [J]. *Andrologia*, 2021, 53(2): e13943.
- [5] 柯志鹏, 张新庄, 曹泽彧, 等. 基于网络药理学研究淫羊藿治疗骨质疏松症的分子作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(18): 4048-4052.
- [6] 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 (第三稿·2014 版) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9): 1007-1010.
- [7] 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.
- [8] 易跃雄, 张蔚, 刘小媛, 等. 网状 Meta 分析图形结果解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(1): 103-109.
- [9] 李勇泉. 仙灵骨葆胶囊联合醋酸钙胶囊对绝经后妇女骨质疏松的疗效 [J]. 世界复合医学, 2020, 6(5): 183-185.
- [10] 王宇, 盛晨曦. 仙灵骨葆胶囊联合阿法骨化醇治疗绝经后骨质疏松患者疗效观察 [J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(7): 1099.
- [11] 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.
- [12] 李红. 仙灵骨葆胶囊联合骨化三醇治疗绝经后骨质疏松症 30 例 [J]. 河南中医, 2015, 35(12): 3000-3001.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 王磊, 赵鹏. 中西药结合治疗绝经后骨质疏松症 90 例临床观察 [J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(2): 223.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 郝秀荣. 综合疗法治疗绝经后骨质疏松症 [J]. 社区医学杂志, 2013, 11(9): 48-49.
- [19] 巴哈德, 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: 电子版, 2012, 12(9): 46.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 王旭凯, 王英, 杨有庚. 仙灵骨葆胶囊治疗绝经后妇女骨质疏松症的临床疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(12): 1707-1708.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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): 99-102.
- [28] 侍方, 李欣, 张蕊. 骨疏康胶囊联合鲑鱼降钙素、戊酸雌二醇对绝经后骨质疏松患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2020, 42(12): 3188-3192.
- [29] 袁忠, 熊国辉, 盛霞, 等. 骨疏康胶囊联合唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松的临床研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(58): 157.
- [30] 辛瑞文, 祝健红, 杨文龙, 等. 骨疏宁片联合阿托伐他汀对 2 型糖尿病合并绝经后骨质疏松症患者骨密度及骨代谢的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(8): 1060-1063.
- [31] 詹洪斌, 金燕. 骨疏康与阿法骨化醇联用治疗绝经后妇女骨质疏松的疗效观察 [J]. 中国保健营养: 中旬刊, 2013, 7(7): 206.
- [32] 白洁, 白孟海, 刘茗露, 等. 中药骨疏康治疗绝经后骨质疏松症临床观察 [J]. 西部中医药, 2012, 25(1): 22.
- [33] 陈志信, 徐香玖, 黄刚, 等. 骨疏康冲剂与钙剂联合应用治疗绝经后骨质疏松症的临床研究 [J]. 中国骨肿瘤骨病, 2004, 3(1): 18.
- [34] 侯蕾, 邢基斯, 郑扬康. 阿仑磷酸钠配合加味二仙颗粒治疗绝经后骨质疏松症的临床研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(12): 1906-1910.
- [35] 吴峰, 蔡立雄, 陈健荣, 等. 加味二仙颗粒治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效观察 [J]. 赣南医学院学报, 2014, 34(3): 360-363.
- [36] 余兰伟, 邱华骥, 王清玉, 等. 益肾健骨膏结合唑来膦酸治疗肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症的临床研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(2): 33-34.
- [37] 武敏, 艾文婷, 李小凤, 等. 补肾健骨胶囊对绝经后骨质疏松患者骨代谢相关指标的影响 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5): 73.
- [38] 杨挹斌. 中西医结合治疗绝经后骨质疏松症 40 例临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(9): 71.
- [39] 熊炎昊, 藤蔚然, 刘涛, 等. 健骨颗粒治疗绝经后骨质疏松症随机对照双盲双模拟多中心临床试验 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 16(4): 17-19.
- [40] 胡翔, 石耀武, 郑鑫, 等. 健骨康胶囊治疗绝经后骨质疏松症临床观察 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 16(3): 22-23.
- [41] 丁桂芝, 张忠兰, 周勇, 等. 补肾健骨胶囊治疗绝经后骨质疏松症疗效分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(7): 392-394.

- [42] 招丽娟, 江湧, 黎慧萍, 等. 鲑鱼降钙素联合骨宝口服液治疗绝经后骨质疏松症的临床观察 [J]. 海峡药学, 2015, 27(1): 127-129.
- [43] 王天君. 骨宝丸对绝经后骨质疏松骨密度及相关生化指标的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [44] 刁伟霞, 余俊文, 李婷, 等. 骨宝口服液治疗绝经后骨质疏松症 42 例 [J]. 河南中医, 2014, 34(10): 1943-1944.
- [45] 王斌, 邓高鹏, 侯平. 骨康胶囊治疗女性绝经后骨质疏松患者 189 例 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(12): 3473-3474.
- [46] 刘广林, 张立俭, 黄振俊. 滋肾骨康丸治疗绝经后骨质疏松症 30 例 [J]. 河南中医, 2013, 33(11): 2011-2012.
- [47] 刘海全, 秦佳佳. 骨康颗粒治疗肾虚型绝经后骨质疏松症疗效观察 [J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(1): 48-49.
- [48] 林一峰, 邵敏, 刘庆思. 中药骨康治疗绝经后骨质疏松症患者 2 年临床研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(4): 288-291.
- [49] 王加谋, 刘彤鸥. 中药骨康对绝经后骨质疏松症骨质量改善的临床观察 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 16(11): 8-9.
- [50] 陈建平, 邵敏, 杜莹, 等. 骨康口服液治疗绝经后骨质疏松症 36 例疗效观察 [J]. 新中医, 1999, 31(7): 23-24.
- [51] 宋先东, 徐卫国, 朱敏. 密骨片治疗绝经后骨质疏松症 90 例 [J]. 医药导报, 2012, 31(8): 1039-1041.
- [52] 戴焱, 沈霖. 密骨片对 PMOP 的骨密度、MMP-2 及骨代谢指标的影响 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(22): 2409-2412.
- [53] 周丕琪, 沈霖, 杨艳萍, 等. 密骨片治疗绝经后骨质疏松症的临床研究 [J]. 中国中医骨伤科, 1997, 5(1): 22-24.
- [54] 任建宏. 金乌骨通合阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者疼痛的影响 [J]. 中医药导报, 2011, 17(1): 60-61.
- [55] 邓伟民, 邵玉, 张金玉, 等. 补肾壮骨冲剂治疗绝经后妇女骨质疏松疼痛的效果分析 [J]. 广州中医药大学学报, 2007, 24(5): 355-358.
- [56] Deng WM, Cui WL, Shen YG, *et al.* Comparative analysis of the integrate therapeutic effectiveness of Bushen Zhuanggu medicament and calcitonin in treating menopausal osteoporosis [J]. *Chin J Clin Rehabilita*, 2004, 8(15): 2973.
- [57] 邓伟民, 沈有高, 贺扬淑, 等. 补肾壮骨颗粒对绝经早期女性性激素及骨代谢的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2001, 18(4): 301-303.
- [58] 陈帆, 魏戌, 崔鑫, 等. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的系统评价及 Meta 分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(2): 179-189.
- [59] 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会妇产科专业委员会与围绝经期骨质疏松防控培训部. 围绝经期和绝经后妇女骨质疏松防治专家共识 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(8): 903-908.
- [60] Xu S J, Yu J J, Zhan J J, *et al.* Pharmacokinetics, tissue distribution, and metabolism study of icariin in rat [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 4684962.
- [61] 龚琴丹, 陈宗良, 陈桂茜. HPLC 法测定仙灵骨葆胶囊中川续断皂苷 VI、补骨脂素及异补骨脂素 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2868.
- [62] 路宇仁, 陈映冰, 崔元璐, 等. 淫羊藿苷药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 209.
- [63] 陶怡, 沈涛, 马晖. 熟地黄及其不同配伍药对治疗糖尿病大鼠骨质疏松的药效比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 249-251.
- [64] 王旭东, 赵宏宇, 邸琳, 等. 淫羊藿骨碎补联合骨营养补剂对骨质疏松大鼠的影响 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(13): 338-344.
- [65] 李辉, 童杰, 周衍晶, 等. 补肾壮骨中药抗骨质疏松有效成分及其药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1038-1043.

[责任编辑 潘明佳]