

口服补肾类中成药治疗绝经后骨质疏松症有效性与安全性的网状 Meta 分析

王 真¹, 王从安^{2*}, 王永泉^{3*}, 李绪杰¹, 周梓洋¹, 张丽娟¹, 李苗秀¹

1. 山东中医药大学针灸推拿学院, 山东 济南 250355

2. 山东第一医科大学附属颈肩腰腿痛医院, 山东 济南 250000

3. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

摘要: **目的** 采用网状 Meta 分析方法评价不同补肾类中成药治疗绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 的有效性及其安全性。**方法** 运用计算机检索 Web of Science、Cochrane Library、Embase、PubMed、维普 (VIP)、万方 (Wanfang)、中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM), 搜寻有关补肾类中成药治疗 PMOP 的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 检索时间为建库至 2021 年 11 月, 对符合质量标准的研究采用 Stata16.0 和 Review Manager 5.4 软件进行分析。**结果** 共检索出 3246 篇文献, 最终纳入 41 个 RCTs, 包括 13 种干预措施和 3699 例患者。网状 Meta 分析结果表明, 在改善有效性方面, 中成药和常规化学药联用均优于常规化学药或其他中成药单独应用或二者联用, 中成药单用的安全性更好。①在提高总有效率方面, 最好的前 3 种治疗方案为仙灵骨葆胶囊+常规化学药 (conventional western medicine, CWM)、右归丸+CWM、鹿角壮骨胶囊+CWM; ②在降低视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 方面, 最好的前 3 种治疗方案为鹿角壮骨胶囊+CWM、加味二仙颗粒+CWM、仙灵骨葆胶囊+CWM; ③在提高腰椎骨密度方面, 最好的前 3 种治疗方案为骨疏康胶囊+CWM、右归丸+CWM、鹿角壮骨胶囊+CWM; ④在提高股骨颈骨密度方面, 最好的前 3 种治疗方案为骨疏康胶囊+CWM、鹿角壮骨胶囊+CWM、知柏地黄丸+CWM; ⑤在降低血清骨钙素方面, 最好的前 3 种治疗方案为仙灵骨葆+CWM、左归丸+CWM、青娥丸+CWM; ⑥在不良反应发生率方面, 最安全的前 3 种治疗方案为仙灵骨葆胶囊、仙灵骨葆胶囊+CWM、鹿角壮骨胶囊+CWM。**结论** 补肾类中成药联合 CWM 在治疗 PMOP 有效性方面均优于二者单独应用, 每种中成药都有其独特的优势, 但以具有续筋接骨功效的中成药效果更佳。在安全性方面, 中成药联用或不联用 CWM 均优于 CWM, 仙灵骨葆胶囊可能是最安全的治疗方案。受纳入研究质量的限制, 所得结论仍待进一步验证。**关键词:** 绝经后骨质疏松症; 中成药; 补肾; 续筋接骨; 网状 Meta 分析; 左归丸; 知柏地黄丸; 右归丸; 仙灵骨葆胶囊; 青娥丸; 鹿角壮骨胶囊; 六味地黄丸; 加味二仙颗粒; 骨舒康胶囊

中图分类号: R285.4 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)13-4084-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.13.022

Efficacy and safety of oral kidney-tonifying Chinese patent medicines in treatment of postmenopausal osteoporosis: A network Meta-analysis

WANG Zhen¹, WANG Cong-an², WANG Yong-quan³, LI Xu-jie¹, ZHOU Zi-yang¹, ZHANG Li-juan¹, LI Miao-xiu¹

1. School of Acupuncture and Massage, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Neck, Shoulder, Waist and Leg Pain Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250000, China

3. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of different kidney-tonifying Chinese patent medicines in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP) by network Meta-analysis. **Methods** Web of Science, Cochrane Library, Embase, PubMed, VIP, Wanfang, CNKI and Chinese Biomedical Literature Database (CBM) were searched by computer for randomized controlled trials (RCTs) on related kidney-tonifying Chinese patent medicines in the treatment of postmenopausal osteoporosis. The retrieval time was

收稿日期: 2022-02-03

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82004495); 山东省自然科学基金项目 (ZR2020QH318)

作者简介: 王 真 (1996—), 山东中医药大学 2020 级在读研究生。E-mail: 1163294641@qq.com

*通信作者: 王从安, 副主任医师, 研究生导师。E-mail: 2544861615@qq.com

王永泉, 主任医师, 研究生导师。E-mail: 3053451770@qq.com

from the establishment of the database to November 2021. Studies that met the quality criteria were analyzed using Stata16.0 software and Review Manager 5.4. **Results** A total of 3246 articles were retrieved and finally 41 RCTs involving 13 interventions and 3699 patients were included. The results of network Meta-analysis showed that: In terms of improving effectiveness, the combination of Chinese patent medicine and conventional western medicine (CWM) was better than CWM or other Chinese patent medicine alone or the combination of both, and the safety of Chinese patent medicine alone was better. ①In terms of effective rate, the optimal first three interventions were Xianling Gubao Capsule (仙灵骨葆胶囊) + CWM, Yougui Pill (右归丸) + CWM, Lujiao Zhuanggu Capsule (鹿角壮骨胶囊) + CWM; ②In terms of reducing VAS score, the optimal first three interventions were Lujiao Zhuanggu Capsule + CWM, Jiawei Erxian Granule (加味二仙颗粒) + CWM, Xianling Gubao Capsule + CWM; ③In terms of improving lumbar bone density, the optimal first three interventions were Gushukang Capsule (骨疏康胶囊) + CWM, Yougui Pill + CWM, Lujiao Zhuanggu Capsule + CWM; ④In terms of improving the bone density of the femoral neck, the optimal first three interventions were Gushukang Capsule + CWM, Lujiao Zhuanggu Capsule + CWM, Zhibai Dihuang Pill (知柏地黄丸) + CWM; ⑤In terms of reducing serum osteocalcin, the optimal first three interventions were Xianling Gubao + CWM, Zuogui Pill (左归丸) + CWM, Qing'e Pill (青娥丸) + CWM; ⑥In terms of adverse reaction incidence, the safest top three treatment methods were Xianling Gubao Capsule, Xianling Gubao Capsule + CWM, Lujiao Zhuanggu Capsule + CWM. **Conclusion** The combination of kidney-tonifying Chinese patent medicines and CWM is better than single use in the treatment of PMOP. Each Chinese patent medicine has its own unique advantages, but the Chinese patent medicine with the effect of reinforcing tendons and bones was more effective. In terms of safety, Chinese patent medicine combined with or without CWM is superior to CWM, and Xianling Gubao Capsule may be the safest treatment method. Limited by the quality of the included studies, the conclusions obtained still need to be further verified.

Key words: postmenopausal osteoporosis; Chinese patent medicine; kidney-tonifying; reinforcing tendons and bones; network Meta-analysis; Zuogui Pill; Zhibai Dihuang Pill; Yougui Pill; Xianling Gubao Capsule; Qing'e Pill; Lujiao Zhuanggu Capsule; Liuwei Dihuang Pill; Jiawei Erxian Granules; Gushukang Capsule

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是绝经后女性常见的骨性疾病之一, 临床多表现为腰背或全身疼痛、脊柱变形, 严重时并可并发骨质疏松性骨折^[1-2]。随着人口老龄化的不断激增, PMOP 患病率逐年上升, 给个人和社会医疗保障体系带来沉重负担^[3-4]。临床上常用化学药物治疗, 主要包括钙类、双膦酸盐类、雌激素和甲状旁腺素类似物, 以上药物疗效尚可, 但不良反应较多, 诸如胃肠道不适、心律失常和皮肤病变, 患者常难耐受^[5-6]。因此, 寻求疗效显著、作用稳定且安全的治疗方法是必要的。

近年来, 在治疗 PMOP 方面, 中成药的优势逐渐体现出来, 具有多靶点的整体调节、疗效显著而持久、方便服用和副作用小等优点, 特别是与化学药联合应用能产生协同作用, 得到越来越多患者的认可^[7]。PMOP 属于中医“骨痿”“骨枯”等范畴, 病变在骨, 其本在肾, 正如《素问·六节脏象论》曰: “肾者, 主蛰, 封藏之本, 精之处也, 其华在发, 其充在骨”, 说明 PMOP 与肾虚密切相关。已有多个传统 Meta 分析证明^[8-11]补肾类中成药治疗 PMOP 确有优势, 但多为单种中成药与化学药或安慰剂的比较, 无法对多种治疗方案进行比较。因此, 本研究采用网状 Meta 分析方法, 通过比较治疗 PMOP 常用的补肾类中成药之间的临床疗效并进行排序, 探

讨中成药与常规化学药的协同效果, 研究各种治疗方案在各结局指标中的作用优势, 为临床治疗 PMOP 提供一些思路和循证医学支持。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 公开发表的临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 语种限中、英文。

1.1.2 研究对象 依据国内或国际权威组织制订的标准, 明确确诊为 PMOP 患者, 其年龄、种族、性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组: 口服补肾类中成药 (该成药明确具有补肾功效) 联用或不联用 (conventional western medicine, CWM); 对照组: CWM 或中成药 (与试验组不同) 或二者联用。为了减少异质性, 同种干预措施的剂型需保持一致。

1.1.4 结局指标 ①总有效率; ②视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS); ③腰椎骨密度 (bone mineral density, BMD); ④股骨颈骨 BMD; ⑤血清骨钙素 (bone gla protein, BGP); ⑥不良反应发生率。

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

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.2 排除标准

①非 RCT 实验；②中英文发表重复的文献；③干预措施不符；④未提及本研究涉及的结局指标；⑤诊断标准无参考或自拟；⑥数据不全或有错误；⑦合并严重并发症。

1.3 检索策略

计算机检索 Cochrane Library、Web of Science、Embase、PubMed、维普 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI) 和万方 (Wanfang) 数据库, 并手工查询《中国药典》2020 年版、《国家基本药物目录》、药品说明书等, 筛选临床常用的口服补肾类中成药。中文检索词包括绝经后骨质疏松、绝经后骨质疏松症、围绝经期骨质疏松、中成药、丸、散、胶囊、片、颗粒、口服液和纳入的中成药名称, 英文检索词包括纳入中成药的英文名称、PMOP、perimenopausal osteoporosis、postmenopausal osteoporosis、oral liquid、pill、capsule、chinese patent medicine 等。检索策略以主题词与自由词结合的方式, 检索时限从建库至 2021 年 11 月 1 日。

1.4 质量评价

使用 Cochrane Reviewers Handbook 6.1.0 对最终纳入文献进行风险偏倚评价, 由 2 名评价员独立完成并交叉核对。

1.5 文献筛选与资料提取

按照筛选标准由 2 名研究者独立操作, 提取资料后互相核对, 如有问题, 可通过第 3 方决定。采用 Endnote 软件对文献进行查重初筛, 而后阅读文献标题和摘要进行复筛, 将不符合纳入标准的文献删除, 然后进一步阅读全文, 决定是否纳入。如文献资料不全时, 可与原始研究的作者取得联系, 以获得详细数据。将所提取的文献资料输入 Excel 表备用, 主要包括纳入文献的作者、见刊时间、样本量、绝经年限和年龄、干预措施、疗程、结局指标等内容。

1.6 统计学分析

所有结局指标的数据分析根据异质性采用随机或固定效应模型, 二分类变量采用比值比 (odds ratio, OR) 作为效应量, 连续性变量采用标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) 为效应量, 并计算 95% 可信区间 (credibility interval, CI); 采用 RevMan 5.4 进行传统 Meta 分析, 根据森林图中的 Q 检验和 I^2 检验评估研究间的异质性。当 $I^2 < 50\%$ 时, 表示各研究间异质性较小, 采用固定效应模型进行分析; 若 $I^2 \geq 50\%$, 采用随机效应模型, 当

使用敏感性分析和亚组分析不能降低异质性时, 则放弃对效应值的合并, 只做一般的描述性分析。采用 Stata16.0 软件进行网状 Meta 分析, 通过使用 network 组命令将数据预处理, 绘制各指标证据网络图, 将各指标疗效进行排序得到曲线下面积 (surface under the cumulative rank, SUCRA), 并将概率排序绘制成图。证据网络图中圆点面积越大说明该干预措施的患者人数越多, 两干预措施间连线的粗细代表纳入研究的数量^[12-13]。用百分数表示 SUCRA, 百分比越大说明干预措施越有效, 当为 0 时则表明该干预措施完全无效^[14-15]。当出现闭合环时, 采用节点劈裂法进行不一致检验和收敛性检验。当结局指标研究数量 > 10 时, 需要绘制“比较-校正”漏斗图来确定是否有小样本效应存在的可能。文献质量评价采用 Review Manager 5.4 软件。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索得到 3246 篇文献, 层层筛选后最终纳入 41 篇^[16-56], 其中 2 篇^[31-32]为 3 臂试验, 其余 39 篇均为双臂试验, 筛选流程图见图 1。共纳入 3699 例患者, 均符合 PMOP 的诊断, 其中试验组 1817 例, 对照组 1882 例, 涉及 9 种中成药, 包括左归丸、知柏地黄丸、右归丸、仙灵骨葆胶囊、青娥丸、鹿角壮骨胶囊、六味地黄丸、加味二仙颗粒、骨舒康胶囊; 共涉及 13 种干预措施, 包括 CWM、中成药单用、中成药+CWM。纳入研究的基本特征见表 1。

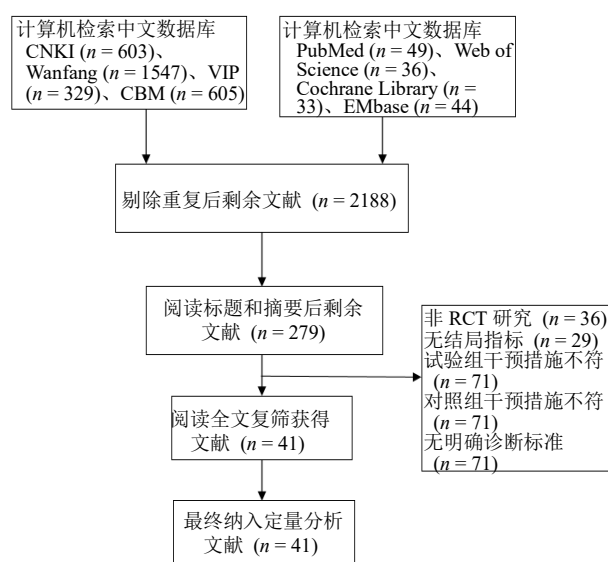


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

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

纳入研究	平均年龄/岁		n/例		绝经年限/年		干预措施		疗程	结局指标
	T	C	T	C	T	C	T	C		
康庆等 ^[16] 2020	61.2±6.1	60.9±5.7	75	75	10.5±2.3	10.3±2.4	ZGW+CWM	CWM	6 个月	①②③⑥
龚艳琳 ^[17] 2020	53.12±3.88	52.46±3.74	40	40	5.51±1.36	5.66±1.37	ZGW+CWM	CWM	6 个月	①③④
魏圣青 ^[18] 2017	53.8±2.9	55.2±3.8	76	76	5.9±3.1	5.7±2.5	ZGW+CWM	CWM	3 个月	①③④⑤⑥
韩玉芬 ^[19] 2019	61.2±5.9	60.4±5.3	51	51	—	—	ZGW+CWM	CWM	6 个月	①③④
刘玉林等 ^[20] 2019	58.7±3.5	59.3 ±3.3	40	40	5.5±1.0	5.6±0.9	ZGW+CWM	CWM	6 个月	①③④⑤
冯继敏等 ^[21] 2021	50.5±1.7	55.5±3.5	40	40	7.9±2.6	6.0±2.8	ZBDH+CWM	CWM	6 个月	②③④⑤
白金丽等 ^[22] 2014	58.5±5.1	56.7±5.5	70	70	5.4±3.2	5.0±2.7	ZBDH+CWM	CWM	3 个月	①②③
曹俊青等 ^[23] 2018	67.25±7.41	68.11±8.11	32	32	11.83±7.51	12.13±7.68	YGW+CWM	CWM	1 年	①②
宋良玉等 ^[24] 2015	60.11±12.20	58.79±14.47	44	44	8.75±7.50	9.25±7.75	YGW+CWM	CWM	1 个月	③④⑤
周建鸿 ^[25] 2020	66.79±8.16	66.72±8.24	63	63	12.29±2.07	13.12±2.15	XLGB+CWM	CWM	6 个月	②③④⑤
刘美芳等 ^[26] 2021	73.50±12.25	73.00±12.16	34	34	—	—	XLGB	CWM	1 个月	①③④⑥
陈鑫等 ^[27] 2015	56.45±5.33	54.86±5.19	30	30	5.84±4.43	5.66±4.28	XLGB+CWM	CWM	6 个月	①③④
王旭凯等 ^[28] 2009	55~65	55~65	58	63	2~11	2~11	XLGB	GSK	6 个月	①③④
李红 ^[29] 2015	62.36±3.18	62.65±3.45	30	30	8.28±4.58	8.32±4.75	XLGB+CWM	CWM	1 年	③④⑥
李勇泉 ^[30] 2020	62.2±2.3	61.8±2.5	51	51	9.9±1.4	9.8±1.6	XLGB+CWM	CWM	6 个月	①④⑤⑥
吴中琴 ^[31] 2010	51.2±3.2	55.1±2.9	38	37	6.3±1.1	6.7±2.0	XLGB+CWM	XLGB	1 个月	①
徐敏等 ^[32] 2009	50~68	56.3±3.5	52	33	8.2±3.2	6.5±2.3	XLGB+CWM	CWM	6 个月	②③⑥
		50~68		52		8.2±3.2		CWM		
		50~68		52		8.2±3.2		CWM		
陈焰等 ^[33] 2016	63.3±6.2	62.5±6.8	30	30	63.3±6.2	10.5±5.2	XLGB+CWM	CWM	3 个月	①⑤⑥
倪观娥 ^[34] 2014	65.1±7.9	66.3±5.8	45	45	65.1±7.9	14.8±4.5	XLGB+CWM	XLGB	2 个月	①③④
李转芳等 ^[35] 2020	45~70	45~70	50	50	45~70	2~10	QEW+CWM	CWM	6 个月	②③④
卞庆来等 ^[36] 2018	57.96±4.41	57.25±5.13	24	24	57.96±4.41	8.62±4.89	QEW+CWM	CWM	6 个月	①②③④⑥
李萍等 ^[37] 2014	59.33±4.05	58.08±3.67	22	22	59.33±4.05	—	QEW+CWM	CWM	6 个月	①②⑤⑥
马陈等 ^[38] 2017	56.4±3.5	56.7±3.1	40	40	56.4±3.5	—	QEW+CWM	CWM	6 个月	③④⑥
徐晓娟等 ^[39] 2013	58.5±3.3	58.2±3.3	30	30	58.5±3.3	—	QEW+CWM	CWM	6 个月	③④⑥
余海等 ^[40] 2016	67.27±4.82	67.27±4.82	31	31	67.27±4.82	—	QEW+CWM	CWM	6 个月	③④
王欣燕等 ^[41] 2020	58.3±3.5	58.4±3.6	40	40	58.3±3.5	—	QEW+CWM	CWM	1 年	③④
赵光等 ^[42] 2012	56.18±5.24	57.26±5.04	48	48	56.18±5.24	7.82±2.14	QEW+CWM	CWM	6 个月	③④⑤
夏雪等 ^[43] 2016	46~65	46~65	20	20	46~65	2~10	QEW+CWM	CWM	6 个月	②③④⑥
杨通宇等 ^[44] 2016	60.9±7.3	61.5±5.9	46	46	60.9±7.3	13.4±6.7	LJZG+CWM	CWM	6 个月	①②③④
任一等 ^[45] 2017	60.15±5.12	59.92±5.38	58	58	60.15±5.12	13.4±6.5	LJZG+CWM	CWM	6 个月	③④⑤⑥
王雷等 ^[46] 2021	64.1±2.7	62.9±2.3	30	30	64.1±2.7	9.1±1.5	LWDH+CWM	CWM	6 个月	③④⑤
于雪冰等 ^[47] 2020	64.09±3.27	63.36±4.84	45	45	64.09±3.27	—	LWDH+CWM	CWM	6 个月	③④⑤
郭小双等 ^[48] 2018	49~83	49~83	30	30	49~83	1~25	LWDH+CWM	CWM	6 个月	①②
陈思圆等 ^[49] 2018	63.6±3.4	65.2±2.8	43	43	63.6±3.4	8.5±2.4	LWDH+CWM	CWM	1 年	①②③④⑤⑥
王玺等 ^[50] 2018	—	—	68	68	—	—	LWDH+CWM	CWM	3 个月	①②⑥
关俭等 ^[51] 2009	56.5 ±5.2	56.9±6.2	30	30	56.5 ±5.2	—	LWDH	CWM	6 个月	①③④
王久清等 ^[52] 2018	61.2±2.6	60.4±2.4	40	40	61.2±2.6	8.9±1.5	LWDH+CWM	CWM	6 个月	⑤
吴峰等 ^[53] 2014	71.5±3.7	73.5±3.3	49	49	71.5±3.7	—	JWEX+CWM	XLGB+CWM	18 个月	①②③④⑤⑥
侯蕾等 ^[54] 2019	62.3±8.4	61.1±8.7	47	47	62.3±8.4	—	JWEX+CWM	CWM	6 个月	①②③④⑤⑥
周雪红等 ^[55] 2020	62.53±1.42	62.12±1.05	57	57	62.53±1.42	8.09±1.21	GSK+CWM	CWM	6 个月	①②③④⑤⑥
侍方等 ^[56] 2020	54.30±6.10	55.50±6.90	70	70	54.30±6.10	10.5±5.2	GSK+CWM	CWM	6 个月	①②③④⑥

ZGW-左归丸 ZBDH-知柏地黄丸 YGW-右归丸 XLGB-仙灵骨葆胶囊 QEW-青娥丸 LJZG-鹿角壮骨胶囊 LWDH-六味地黄丸 JWEX-加味二仙颗粒 GSK-骨疏康胶囊 CWM-常规化学药, 下同; T-试验组 C-对照组 — 未提及 ①总有效率 ②VAS ③腰椎 BMD ④股骨颈 BMD ⑤BGP ⑥不良反应发生率

ZGW-Zuogui Pill ZBDH-Zhibai Dihuang Pill YGW-Yougui Pill XLGB-Xianling Gubao Capsule QEW-Qing Pill LJZG-Lujiao Zhuanggu Capsule LWDH-Liuwei Dihuang Pill JWEX-Jiawei Erxian Granules GSK-Gushukang Capsule CWM-conventional western medicine, same as below T-treatment group C-control group — not mentioned ①total effective rate ②visual analogue scale ③lumbar BMD ④femoral neck BMD ⑤bone gla protein ⑥adverse reaction rate

2.2 文献质量评价

纳入的 41 项 RCT 全部为中文文献, 对照组和试验组的一般资料具有可比较性。17 项研究报道了随机序列产生的具体方案, 16 项^[16,19,21,23,26,29,32,35-36,42,45,47,49-50,53-54]采用随机数字表法, 1 项^[56]采用信封法进行随机分配, 评为低风险; 2 项^[25,33]根据治疗方案不同、1 项^[55]按照

就诊顺序进行随机分配, 评为高风险; 其余 21 项仅提到随机。所有研究均未提及盲法实施。41 项研究均未告知分配隐藏。41 项研究均报道了本研究所取的结局指标, 研究并未发现有数据造假或不完整、报道不全和提前停止试验的现象, 评为低风险。所有研究均未提及其他偏倚。结果见图 2。

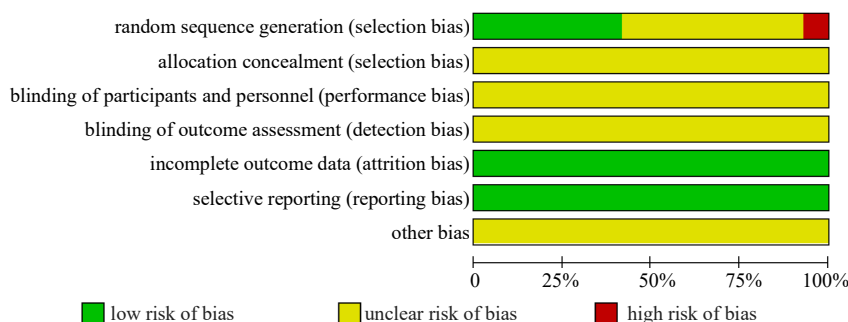


图 2 纳入研究的偏倚风险评价

Fig. 2 Risk assessment of bias in included studies

2.3 总有效率

2.3.1 证据网络 25 项^[16-20,22-23,26-28,30-31,33-34,36-37,44,48-51,53-56]研究报道了总有效率, 有 1 篇^[31]为 3 臂研究, 其余为双臂研究, 涉及 13 种治疗方法, 证据网络总体以常规西药为中心, 可知其包含 2 个闭合环, 见图 3。

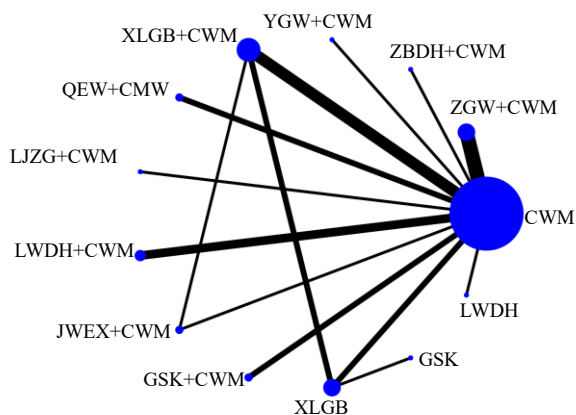


图 3 总有效率的证据网络

Fig. 3 Evidence network of total effective rate

2.3.2 传统 Meta 分析 根据网络证据图可知, 直接比较中大多数为中成药联合 CWM 与 CWM 之间的比较, 此外还存在仙灵骨葆胶囊+CWM 与仙灵骨葆胶囊、仙灵骨葆胶囊与骨疏康胶囊、仙灵骨葆胶囊与 CWM、六味地黄丸与 CWM 以及仙灵骨葆胶囊+CWM 与加味二仙颗粒+CWM 之间的直接比较。传统 Meta 分析共涉及 9 种中成药, 各研究

间异质性均小于 50%, 故采用固定效应模型进行分析。分析结果显示, 除加味二仙颗粒+CWM 与 CWM 比较差异无明显统计学意义外, 其余中成药联合 CWM 与 CWM 相比, 能明显提高总有效率, 差异有统计学意义。仙灵骨葆胶囊与骨疏康胶囊、仙灵骨葆胶囊+CWM 与加味二仙颗粒+CWM、仙灵骨葆胶囊与 CWM 以及六味地黄丸与 CWM 的比较均无统计学意义。

2.3.3 网状 Meta 分析结果 25 项研究报道了总有效率, 涉及 13 种干预措施, 共形成 91 个两两比较。不一致性检验及节点劈裂法结果显示一致性良好, 研究间无异质性出现 ($P>0.05$)。网状 Meta 分析结果显示, 与 CWM [OR=1.77, 95% CI (1.08, 2.46)] 相比, 仙灵骨葆胶囊+CWM 在提高总有效率方面的干预效果更好, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其余干预措施相比较差异无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 2。

2.4 VAS 评分

2.4.1 证据网络 18 项^[16,21-23,25,32,35-37,43-44,48-50,53-56]研究报告道 VAS 评分, 有 1 篇^[32]为 3 臂研究, 其余为双臂研究, 涉及 11 种治疗方法, 证据网络总体以 CWM 为中心, 可知其包含 1 个闭合环, 见图 4。

2.4.2 传统 Meta 分析 根据网络证据图可知, 直接比较中大多数为中成药联合 CWM 与 CWM 之间的比较, 此外还存在仙灵骨葆胶囊与 CWM 以及仙

表 2 总有效率的网状 Meta 分析
Table 2 Mesh Meta-analysis of total effective rate

干预措施	OR (95% CI)													
	XLGB+ CWM	YGW+ CWM	LJZG+ CWM	JWEX+ CWM	LWDH+ CWM	ZGW+ CWM	GSK+ CWM	ZBDH+ CWM	QEW+ CWM	LWDH	XLGB	GSK	CWM	
XLGB+ CWM	0													
YGW+ CWM	-0.00 (-1.77, 0 1.76)													
LJZG+ CWM	0.15 (-1.26, 0.15 (-1.88, 0 1.55)	2.18)												
JWEX+ CWM	0.18 (-0.86, 0.19 (-1.82, 0.04 (-1.65, 0 1.23)	2.19)	1.73)											
LWDH+ CWM	0.25 (-0.83, 0.25 (-1.57, 0.10 (-1.37, 0.06 (-1.37, 0 1.33)	2.07)	1.58)	1.50)										
ZGW+ CWM	0.33 (-0.53, 0.33 (-1.37, 0.18 (-1.14, 0.15 (-1.13, 0.08 (-0.89, 0 1.19)	2.04)	1.51)	1.43)	1.06)									
GSK+ CWM	0.44 (-0.69, 0.44 (-1.41, 0.29 (-1.22, 0.26 (-1.21, 0.19 (-1.02, 0.11 (-0.92, 0 1.57)	2.30)	1.81)	1.73)	1.41)	1.14)								
ZBDH+ CWM	0.59 (-0.70, 0.59 (-1.36, 0.44 (-1.19, 0.41 (-1.19, 0.34 (-1.02, 0.26 (-0.94, 0.15 (-1.26, 0 1.87)	2.54)	2.07)	2.00)	1.70)	1.46)	1.55)							
QEW+ CWM	0.68 (-0.68, 0.69 (-1.32, 0.54 (-1.16, 0.50 (-1.16, 0.44 (-1.00, 0.35 (-0.93, 0.24 (-1.23, 0.09 (-1.50, 0 2.05)	2.69)	2.23)	2.16)	1.87)	1.64)	1.72)	1.69)						
LWDH	0.98 (-0.33, 0.99 (-0.99, 0.84 (-0.82, 0.80 (-0.82, 0.74 (-0.66, 0.65 (-0.58, 0.54 (-0.89, 0.39 (-1.16, 0.30 (-1.32, 0 2.30)	2.96)	2.49)	2.42)	2.13)	1.88)	1.97)	1.95)	1.92)					
XLGB	1.31 (0.40, 1.31 (-0.55, 1.17 (-0.36, 1.13 (-0.22, 1.06 (-0.16, 0.98 (-0.06, 0.87 (-0.40, 0.72 (-0.69, 0.63 (-0.86, 0.33 (-1.11, 0 2.23)	3.18)	2.69)	2.48)	2.29)	2.02)	2.14)	2.14)	2.11)	1.77)				
GSK	1.97 (0.27, 1.97 (-0.38, 1.82 (-0.27, 1.79 (-0.19, 1.72 (-0.17, 1.64 (-0.14, 1.53 (-0.39, 1.38 (-0.63, 1.29 (-0.78, 0.99 (-1.05, 0.66 (-0.78, 0 3.67)	4.32)	3.91)	3.76)	3.61)	3.41)	3.45)	3.39)	3.35)	3.02)	2.09)			
CWM	1.77 (1.08, 1.77 (0.14, 1.62 (0.40, 1.58 (0.41, 1.52 (0.69, 1.44 (0.92, 1.33 (0.43, 1.18 (0.10, 1.08 (-0.09, 0.78 (-0.33, 0.46 (-0.45, -0.20 (-1.90, 0 2.46)	3.40)	2.84)	2.75)	2.35)	1.95)	2.22)	2.26)	2.26)	1.90)	1.36)	1.50)		

字体加粗代表差异具有统计学意义，表 3~7 同

Bold fonts represent statistically significant differences, same as tables 3—7

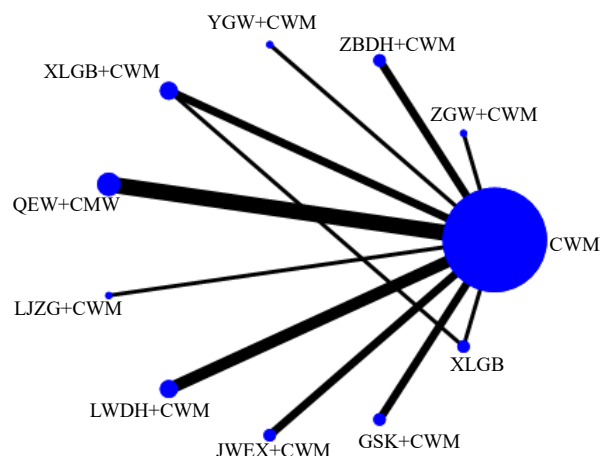


图 4 VAS 评分的证据网络

Fig. 4 Evidence networks of VAS

灵骨葆胶囊+CWM 与仙灵骨葆胶囊的直接比较，由于各比较间具有高的异质性，使用敏感性分析和亚组分析不能降低异质性，因此放弃效应值的合并，只做一般的描述性分析。所有中成药联合 CWM 与 CWM 相比，均能降低 VAS 评分，差异有统计学意义。仙灵骨葆胶囊与 CWM 以及仙灵骨葆胶囊+CWM 与仙灵骨葆胶囊之间的比较有统计学意义。

2.4.3 网状 Meta 分析 18 项研究报道了 VAS 评分，涉及 11 种干预措施，共形成 66 个两两比较。不一致性检验及节点劈裂法结果显示一致性良好，研究间无异质性出现 ($P>0.05$)。网状 Meta 分析结果显示：鹿角壮骨胶囊+CWM [SMD=-2.71, 95% CI (-3.55, -1.87)]、加味二仙颗粒+CWM [SMD=

-1.94, 95% CI (-2.65, -1.23)]、仙灵骨葆胶囊+CWM [SMD=-1.80, 95% CI (-2.45, -1.15)]、左归丸+CWM [SMD=-1.72, 95% CI (-2.41, -1.03)]、骨疏康胶囊+CWM [SMD=-1.64, 95% CI (-2.15, -1.12)]、青娥丸+CWM [SMD=-1.26, 95% CI (-1.71, -0.81)]、知柏地黄丸+CWM [SMD=-0.99, 95% CI (-1.52, -0.46)]、六味地黄丸+CWM [SMD=-0.92, 95% CI (-1.40, -0.44)] 在降低 VAS 评分方面优于 CWM, 且差异具有统计学意义, 其中鹿角壮骨胶囊+CWM 最为显著, 见表 3。

表 3 VAS 评分的网状 Meta 分析
Table 3 Mesh Meta-analysis of VAS

干预措施	SMD (95% CI)										
	LJZG+CWM	JWEX+CWM	XLGB+CWM	ZGW+CWM	GSK+CWM	QEW+CWM	ZBDH+CWM	LWDH+CWM	YGW+CWM	XLGB	CWM
LJZG+CWM	0										
JWEX+CWM	-0.77 (-1.86, 0.32)	0									
XLGB+CWM	-0.91 (-1.97, 0.15)	-0.14 (-1.10, 0.82)	0								
ZGW+CWM	-0.99 (-2.07, 0.09)	-0.22 (-1.20, 0.76)	-0.08 (-1.03, 0.87)	0							
GSK+CWM	-1.07 (-2.06, -0.09)	-0.30 (-1.18, 0.57)	-0.16 (-1.00, 0.67)	-0.08 (-0.95, 0.78)	0						
QEW+CWM	-1.45 (-2.40, -0.50)	-0.68 (-1.51, 0.16)	-0.54 (-1.33, 0.25)	-0.46 (-1.28, 0.36)	-0.37 (-1.06, 0.32)	0					
ZBDH+CWM	-1.72 (-2.71, -0.73)	-0.95 (-1.83, -0.06)	-0.81 (-1.64, 0.03)	-0.73 (-1.59, 0.14)	-0.64 (-1.38, 0.10)	-0.27 (-0.96, 0.43)	0				
LWDH+CWM	-1.79 (-2.76, -0.83)	-1.02 (-1.88, -0.17)	-0.88 (-1.69, -0.08)	-0.80 (-1.64, 0.03)	-0.72 (-1.43, -0.01)	-0.35 (-1.00, 0.31)	-0.08 (-0.80, 0.64)	0			
YGW+CWM	-2.37 (-3.45, -1.29)	-1.60 (-2.59, -0.61)	-1.46 (-2.41, -0.51)	-1.38 (-2.35, -0.41)	-1.30 (-2.16, -0.43)	-0.92 (-1.74, -0.10)	-0.65 (-1.52, 0.21)	-0.58 (-1.41, 0.26)	0		
XLGB	-2.80 (-4.20, -1.39)	-2.03 (-3.36, -0.69)	-1.89 (-2.97, -0.80)	-1.81 (-3.13, -0.48)	-1.72 (-2.97, -0.47)	-1.35 (-2.57, -0.13)	-1.08 (-2.33, 0.17)	-1.00 (-2.23, 0.23)	-0.43 (-1.75, 0.90)	0	
CWM	-2.71 (-3.55, -1.87)	-1.94 (-2.65, -1.23)	-1.80 (-2.45, -1.15)	-1.72 (-2.41, -1.03)	-1.64 (-2.15, -1.12)	-1.26 (-1.71, -0.81)	-0.99 (-1.52, -0.46)	-0.92 (-1.40, -0.44)	-0.34 (-1.03, 0.35)	0.09 (-1.05, 1.22)	0

2.5 腰椎 BMD

2.5.1 证据网络 33 项 [16-22,24-29,32,34-36,38-47,49,51,53-56]

研究报道了腰椎 BMD, 有 1 篇^[32]为 3 臂研究, 其余为双臂研究, 涉及 13 种治疗方法, 证据网络总体以 CWM 为中心, 可知其包含 1 个闭合环, 见图 5。

2.5.2 传统 Meta 分析 根据网络证据图可知, 直接比较中大多数为中成药联合 CWM 与 CWM 之间的比较, 此外还存在仙灵骨葆胶囊与 CWM、仙灵骨葆胶囊+CWM 与仙灵骨葆胶囊、仙灵骨葆胶囊与骨疏康胶囊以及六味地黄丸与 CWM 的直接比较, 由于各比较间具有高异质性, 使用敏感性分析和亚组分析不能降低异质性, 所以放弃效应值的合并, 只做一般的描述性分析。除知柏地黄丸+CWM 与 CWM 比

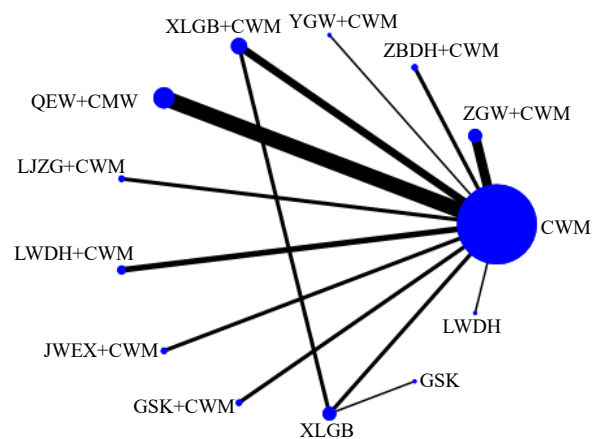


图 5 腰椎 BMD 的证据网络
Fig. 5 Evidence networks of lumbar BMD

较无明显统计学意义外,其余中成药联合 CWM 与 CWM 相比,均能明显提高腰椎 BMD 水平,差异有统计学意义。六味地黄丸与 CWM 以及仙灵骨葆胶囊与骨疏康胶囊之间的比较差异无统计学意义。仙灵骨葆胶囊与 CWM 以及仙灵骨葆胶囊+CWM 与仙灵骨葆胶囊比较差异有统计学意义。

2.5.3 网状 Meta 分析 33 项研究报道了腰椎 BMD, 涉及 13 种干预措施,共形成 91 个两两比较。不一致性检验及节点劈裂法结果显示一致性良好,研究间无异质性出现 ($P>0.05$)。网状 Meta 分析结果显示:与 CWM 比较,骨疏康胶囊+CWM [SMD=0.13, 95% CI (0.04, 0.22)]、鹿角壮骨胶囊+CWM [SMD=0.12, 95% CI (0.04, 0.21)]、仙灵骨葆胶囊+CWM [SMD=0.12, 95% CI (0.06, 0.18)]、左归丸+CWM [SMD=0.10, 95% CI (0.04, 0.15)]、

青娥丸+CWM [SMD=0.08, 95% CI (0.04, 0.13)] 在提高腰椎 BMD 方面效果更好,且差异具有统计学意义,其余干预措施相比较差异无统计学意义,见表 4。

2.6 股骨颈 BMD

2.6.1 证据网络 31 项研究^[17-21,24-30,34-36,38-47,49,51,53-56] 报道了股骨颈 BMD,均为双臂研究,涉及 13 种治疗方法,证据网络总体以 CWM 为中心,可知其包含 2 个闭合环,见图 6。

2.6.2 传统 Meta 分析 根据网络证据图可知,直接比较中大多数为中成药联合 CWM 与 CWM 之间的比较,此外还存在仙灵骨葆胶囊与 CWM、仙灵骨葆胶囊+CWM 与仙灵骨葆胶囊、仙灵骨葆胶囊与骨疏康胶囊、六味地黄丸与 CWM 以及仙灵骨葆胶囊+CWM 与加味二仙颗粒+CWM 的直接比较,

表 4 腰椎 BMD 的网状 Meta 分析
Table 4 Mesh Meta-analysis of lumbar BMD

	SMD (95% CI)												
干预措施	GSK+	YGW+	LJZG+	XLGB+	ZGW+	QEW+	LWDH+	ZBDH+	JWEX+	XLGB	LWDH	GSK	CWM
	CWM	CWM	CWM	CWM	CWM	CWM	CWM	CWM	CWM				
GSK+	0												
CWM													
YGW+	-0.01(-0.19, 0												
CWM	0.16)												
LJZG+	0.00(-0.12, 0.02 (-0.15, 0												
CWM	0.12)	0.19)											
XLGB+	0.01(-0.10, 0.02 (-0.14, 0.01 (-0.10, 0												
CWM	0.12)	0.18)	0.11)										
ZGW+	0.03(-0.08, 0.04 (-0.12, 0.02 (-0.08, 0.02 (-0.06, 0												
CWM	0.13)	0.20)	0.12)	0.10)									
QEW+	0.04(-0.05, 0.06 (-0.10, 0.04 (-0.05, 0.03 (-0.04, 0.02 (-0.05, 0												
CWM	0.14)	0.21)	0.14)	0.11)	0.09)								
LWDH+	0.05(-0.07, 0.06 (-0.11, 0.04 (-0.07, 0.04 (-0.06, 0.02 (-0.07, 0.00 (-0.09, 0												
CWM	0.16)	0.23)	0.16)	0.13)	0.11)	0.09)							
ZBDH+	0.07(-0.05, 0.09 (-0.08, 0.07 (-0.05, 0.06 (-0.04, 0.05 (-0.05, 0.03 (-0.07, 0.03 (-0.09, 0												
CWM	0.19)	0.26)	0.19)	0.17)	0.15)	0.12)	0.14)						
JWEX+	0.08(-0.04, 0.09 (-0.08, 0.08 (-0.04, 0.07 (-0.04, 0.05 (-0.05, 0.03 (-0.06, 0.03 (-0.08, 0.01 (-0.11, 0												
CWM	0.20)	0.26)	0.19)	0.17)	0.15)	0.13)	0.15)	0.12)					
XLGB	0.08(-0.03, 0.09 (-0.07, 0.08 (-0.03, 0.07 (-0.00, 0.05 (-0.04, 0.04 (-0.05, 0.03 (-0.07, 0.01 (-0.10, 0.00 (-0.11, 0												
	0.19)	0.26)	0.19)	0.14)	0.14)	0.12)	0.14)	0.12)	0.11)				
LWDH	0.09(-0.06, 0.11 (-0.09, 0.09 (-0.06, 0.08 (-0.06, 0.07 (-0.07, 0.05 (-0.09, 0.05 (-0.10, 0.02 (-0.13, 0.01 (-0.14, 0.01 (-0.13, 0												
	0.25)	0.30)	0.24)	0.22)	0.20)	0.18)	0.19)	0.17)	0.17)	0.16)			
GSK	0.11(-0.07, 0.12 (-0.10, 0.11 (-0.07, 0.10 (-0.06, 0.08 (-0.09, 0.07 (-0.10, 0.06 (-0.11, 0.04 (-0.14, 0.03 (-0.15, 0.03 (-0.11, 0.02 (-0.19, 0												
	0.29)	0.34)	0.29)	0.26)	0.25)	0.23)	0.24)	0.22)	0.21)	0.17)	0.22)		
CWM	0.13 (0.04, 0.14 (-0.01, 0.12 (0.04, 0.12 (0.06, 0.10 (0.04, 0.08 (0.04, 0.08 (0.00, 0.05 (-0.03, 0.05 (-0.04, 0.05 (-0.03, 0.03 (-0.09, 0.02 (-0.14, 0												
	0.22)	0.29)	0.21)	0.18)	0.15)	0.13)	0.16)	0.14)	0.13)	0.12)	0.16)	0.18)	

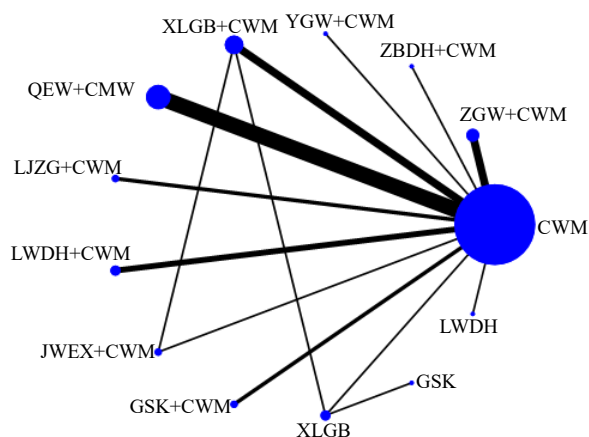


图 6 股骨颈 BMD 的证据网络

Fig. 6 Evidence networks of femoral neck BMD

由于各比较间具有高的异质性，使用敏感性分析和亚组分析不能降低异质性，所以放弃效应值的合并，只做一般的描述性分析。除左归丸+CWM 与 CWM 比较差异无统计学意义外，其余中成药联合 CWM 与 CWM 相比，均能明显提高股骨颈 BMD 水平，差异有统计学意义。六味地黄丸与 CWM、仙灵骨

葆胶囊与 CWM、仙灵骨葆胶囊与骨疏康胶囊以及仙灵骨葆胶囊+CWM 与加味二仙颗粒+CWM 之间的比较差异无统计学意义。仙灵骨葆胶囊+CWM 与仙灵骨葆胶囊比较差异有统计学意义。

2.6.3 网状 Meta 分析 31 项研究报道了股骨颈 BMD，涉及 13 种干预措施，共形成 91 个两两比较。不一致性检验及节点劈裂法结果显示一致性良好，研究间无异质性出现 ($P>0.05$)。网状 Meta 分析结果显示：骨疏康胶囊+CWM [SMD=0.12, 95% CI (0.04, 0.19)]、鹿角壮骨胶囊+CWM [SMD=0.11, 95% CI (0.04, 0.18)]、知柏地黄丸+CWM [SMD=0.11, 95% CI (0.02, 0.20)]、左归丸+CWM [SMD=0.10, 95% CI (0.05, 0.15)]、仙灵骨葆胶囊+CWM [SMD=0.10, 95% CI (0.05, 0.14)]、六味地黄丸+CWM [SMD=0.08, 95% CI (0.01, 0.14)]、青娥丸+CWM [SMD=0.08, 95% CI (0.04, 0.11)] 在提高股骨颈 BMD 方面优于 CWM，且差异具有统计学意义，其余干预措施相比较无统计学差异，见表 5。

表 5 股骨颈 BMD 的网状 Meta 分析

Table 5 Mesh Meta-analysis of femoral neck BMD

干预措施	SMD (95% CI)												
	GSK+ CWM	LJZG+ CWM	ZBDH+ CWM	ZGW+ CWM	XLGB+ CWM	YGW+ CWM	LWDH+ CWM	JWEX+ CWM	QEW+ CWM	LWDH	XLGB	GSK	CWM
GSK+ CWM	0												
LJZG+ CWM	0.01(-0.09, 0.11)												
ZBDH+ CWM	0.01(-0.11, 0.13)	-0.00(-0.11, 0.11)											
ZGW+ CWM	0.01(-0.08, 0.10)	0.01(-0.08, 0.09)	0.01(-0.10, 0.11)										
XLGB+ CWM	0.02(-0.07, 0.11)	0.01(-0.07, 0.09)	0.01(-0.09, 0.12)	0.00(-0.07, 0.07)									
YGW+ CWM	0.04(-0.10, 0.18)	0.03(-0.11, 0.17)	0.03(-0.12, 0.18)	0.02(-0.11, 0.15)	0.02(-0.11, 0.15)								
LWDH+ CWM	0.04(-0.06, 0.14)	0.03(-0.06, 0.12)	0.03(-0.08, 0.14)	0.02(-0.06, 0.11)	0.02(-0.06, 0.10)	0.00(-0.13, 0.14)							
JWEX+ CWM	0.04(-0.06, 0.14)	0.03(-0.06, 0.13)	0.03(-0.08, 0.15)	0.03(-0.06, 0.11)	0.02(-0.05, 0.09)	0.00(-0.13, 0.14)	0.00(-0.09, 0.10)						
QEW+ CWM	0.04(-0.05, 0.12)	0.03(-0.04, 0.11)	0.03(-0.07, 0.13)	0.02(-0.04, 0.09)	0.02(-0.04, 0.08)	0.00(-0.12, 0.12)	0.00(-0.07, 0.07)	-0.00(-0.08, 0.08)					
LWDH	0.07(-0.07, 0.20)	0.06(-0.07, 0.19)	0.06(-0.09, 0.21)	0.05(-0.07, 0.18)	0.05(-0.07, 0.17)	0.03(-0.13, 0.19)	0.03(-0.10, 0.16)	0.03(-0.11, 0.16)	0.03(-0.09, 0.15)				
XLGB	0.09(-0.02, 0.19)	0.08(-0.02, 0.18)	0.08(-0.04, 0.20)	0.07(-0.02, 0.16)	0.07(-0.01, 0.14)	0.05(-0.09, 0.19)	0.05(-0.05, 0.15)	0.05(-0.05, 0.14)	0.05(-0.04, 0.13)	0.02(-0.12, 0.15)			
GSK	0.13(-0.03, 0.28)	0.12(-0.03, 0.27)	0.12(-0.04, 0.28)	0.11(-0.03, 0.26)	0.11(-0.03, 0.24)	0.09(-0.09, 0.27)	0.09(-0.06, 0.24)	0.09(-0.06, 0.23)	0.09(-0.05, 0.23)	0.06(-0.12, 0.23)	0.04(-0.07, 0.15)		
CWM	0.12(0.04, 0.19)	0.11(0.04, 0.18)	0.11(0.02, 0.20)	0.10(0.05, 0.15)	0.10(0.05, 0.14)	0.08(-0.04, 0.20)	0.08(0.01, 0.14)	0.08(0.00, 0.15)	0.08(0.04, 0.11)	0.05(-0.06, 0.16)	0.03(-0.05, 0.11)	-0.01(-0.14, 0.13)	

2.7 血清 BGP

2.7.1 证据网络 17 项^[18,20-21,24-25,30,33,37,42,45-47,49,52-55] 研究报道了血清 BGP, 均为双臂研究, 涉及 10 种治疗方法, 证据网络总体以 CWM 为中心, 可知无闭合环出现, 见图 7。

2.7.2 传统 Meta 分析 根据网络证据图可知, 直接比较均为口服中成药联合 CWM 与单纯使用 CWM 之间的比较, 由于各比较间具有高异质性, 使用敏感性分析和亚组分析不能降低异质性, 所以放弃效应值的合并, 只做一般的描述性分析。除右归丸+CWM 与 CWM 以及青娥丸+CWM 与 CWM

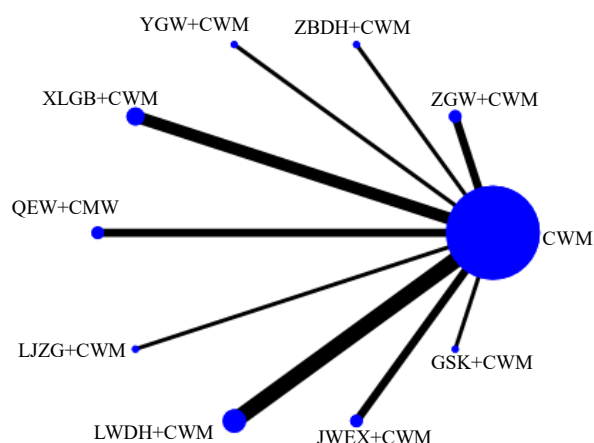


图 7 血清 BGP 的证据网络
Fig. 7 Evidence networks of serum BGP

的比较差异无明显统计学意义外, 其余中成药联合 CWM 与 CWM 相比, 均能明显降低血清 BGP 水平, 差异有统计学意义。

2.7.3 网状 Meta 分析 17 项研究报道了血清 BGP, 涉及 10 种干预措施, 共形成 55 个两两比较。因无闭合环产生, 故不需要进行一致性检验。网状 Meta 分析结果显示: 与 CWM 比较, 仙灵骨葆胶囊+CWM [SMD=-3.29, 95% CI (-4.16, -2.42)]、左归丸+CWM [SMD=-2.67, 95% CI (-3.58, -1.76)]、六味地黄丸+CWM [SMD=-2.39, 95% CI (-3.01, -1.76)]、知柏地黄丸+CWM [SMD=-2.28, 95% CI (-3.58, -0.98)]、骨疏康+CWM [SMD=-1.54, 95% CI (-2.75, -0.33)]、LJZG+CWM [SMD=-1.33, 95% CI (-2.61, -0.05)]、加味二仙颗粒+CWM [SMD=-1.36, 95% CI (-2.27, -0.45)] 在降低血清 BGP 水平方面效果更好; 仙灵骨葆胶囊+CWM 优于骨疏康+CWM [SMD=-1.75, 95% CI (-3.24, -0.26)]、鹿角壮骨胶囊+CWM [SMD=-1.96, 95% CI (-3.51, -0.41)]、加味二仙颗粒+CWM [SMD=-1.93, 95% CI (-3.19, -0.67)]; 左归丸+CWM 优于加味二仙颗粒+CWM [SMD=-1.96, 95% CI (-3.51, -0.41)], 以上差异均有统计学意义, 其余干预措施相比较统计学无差异, 见表 6。

表 6 血清 BGP 的网状 Meta 分析
Table 6 Mesh Meta-analysis of serum BGP

干预措施	SMD (95% CI)									
	XLGB+CWM	ZGW+CWM	QEW+CWM	LWDH+CWM	ZBDH+CWM	GSK+CWM	YGW+CWM	LJZG+CWM	JWEX+CWM	CWM
XLGB+	0									
CWM										
ZGW+	-0.62 (-1.88, 0									
CWM	0.64)									
QEW+	-0.57 (-3.44, 0.05 (-2.84, 0									
CWM	2.30)	2.93)								
LWDH+	-0.90 (-1.98, -0.29 (-1.39, -0.33 (-3.14, 0									
CWM	0.17)	0.82)	2.47)							
ZBDH+	-1.01 (-2.57, -0.39 (-1.98, -0.44 (-3.47, -0.11 (-1.54, 0									
CWM	0.55)	1.19)	2.59)	1.33)						
GSK+	-1.75 (-3.24, -1.13 (-2.65, -1.18 (-4.17, -0.85 (-2.21, -0.74 (-2.51, 0									
CWM	-0.26)	0.38)	1.81)	0.52)	1.03)					
YGW+	-1.90 (-4.01, -1.28 (-3.41, -1.33 (-4.68, -1.00 (-3.02, -0.89 (-3.21, -0.15 (-2.42, 0									
CWM	0.22)	0.85)	2.02)	1.03)	1.43)	2.12)				
LJZG+	-1.96 (-3.51, -1.34 (-2.92, -1.39 (-4.41, -1.06 (-2.48, -0.95 (-2.77, -0.21 (-1.97, -0.06 (-2.38, 0									
CWM	-0.41)	0.23)	1.63)	0.37)	0.87)	1.55)	2.26)			
JWEX+	-1.93 (-3.19, -1.31 (-2.60, -1.36 (-4.24, -1.03 (-2.13, -0.92 (-2.50, -0.18 (-1.69, -0.03 (-2.16, 0.03 (-1.54, 0									
CWM	-0.67)	-0.03)	1.52)	0.08)	0.66)	1.33)	2.10)	1.60)		
CWM	-3.29 (-4.16, -2.67 (-3.58, -2.72 (-5.46, -2.39 (-3.01, -2.28 (-3.58, -1.54 (-2.75, -1.39 (-3.32, -1.33 (-2.61, -1.36 (-2.27, 0									
	-2.42)	-1.76)	0.02)	-1.76)	-0.98)	-0.33)	0.54)	-0.05)	-0.45)	

2.8 不良反应发生率

2.8.1 证据网络 18 项^[16,18,26,29-30,32-33,36-39,43,45,49-50,53-56]研究报道了不良反应发生率,有 1 篇^[32]为 3 臂研究,其余为双臂研究,涉及 9 种治疗方法,证据网络总体以 CWM 为中心,可知其包含 1 个闭合环,见图 8。

2.8.2 传统 Meta 分析 根据网络证据图可知,直接比较中大多数为中成药联合 CWM 与 CWM 之间的比较,此外还存在仙灵骨葆胶囊+CWM 与仙灵骨葆胶囊以及仙灵骨葆胶囊与 CWM 之间的直接比较。传统 Meta 分析共涉及 7 种中成药,各研究间异质性均小于 50%,故采用固定效应模型进行分析。分析结果显示,除仙灵骨葆胶囊+CWM 与 CWM 比较差异有统计学意义外,其余中成药联合 CWM

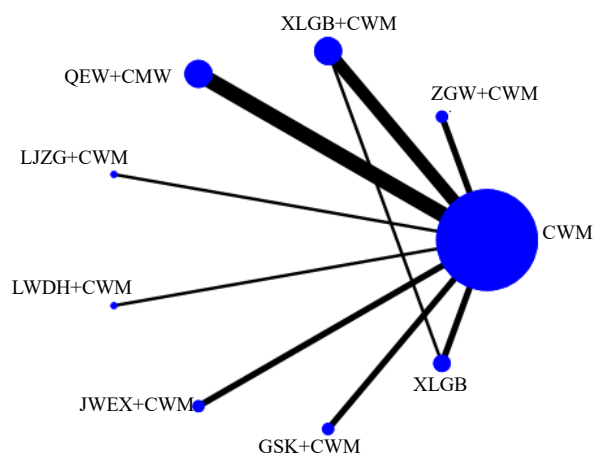


图 8 不良反应发生率的证据网络

Fig. 8 Evidence networks of adverse reaction rate

与 CWM 相比,差异均无统计学意义。仙灵骨葆胶囊与 CWM 相比能明显降低不良反应发生率,差异有统计学意义。仙灵骨葆胶囊+CWM 与仙灵骨葆胶囊之间的比较差异无统计学意义。

2.8.3 网状 Meta 分析 18 项研究报道了不良反应发生率,涉及 9 种干预措施,共形成 45 个两两比较。不一致性检验及节点劈裂法结果显示一致性良好,研究间无异质性出现 ($P>0.05$)。网状 Meta 分析结果显示:与仙灵骨葆胶囊+CWM [OR = -0.58, 95% CI (-2.00, 0.83)]、青娥丸+CWM [OR = -0.91, 95% CI (-2.47, 0.64)]、骨疏康胶囊+CWM [OR = -0.98, 95% CI (-2.58, 0.63)]、加味二仙颗粒+CWM [OR = -1.00, 95% CI (-2.70, 0.71)]、左归丸+CWM [OR = -1.47, 95% CI (-3.19, 0.25)]、CWM [OR = -1.46, 95% CI (-2.79, -0.14)] 相比较,仙灵骨葆胶囊单用的不良反应发生率最低,安全性更好;与仙灵骨葆胶囊+CWM [OR = -0.88, 95% CI (-1.72, -0.04)]、青娥丸+CWM [OR = -0.55, 95% CI (-1.36, 0.26)]、六味地黄丸+CWM [OR = -0.56, 95% CI (-2.06, 0.94)]、骨疏康+CWM [OR = -0.49, 95% CI (-1.39, 0.41)]、加味二仙颗粒+CWM [OR = -0.47, 95% CI (-1.55, 0.61)] 相比,CWM 的不良反应发生率最高,以上差异均有统计学意义,见表 7。

2.9 SUCRA 值与排序结果

各结局指标的 SUCRA 值与排序结果见表 8, SUCRA 值越大提示干预措施越有效或越安全。

2.10 发表偏倚

采用 Stata16.0 对各结局指标进行小样本效应的

表 7 不良反应发生率的网状 Meta 分析

Table 7 Mesh Meta-analysis of adverse reaction rate

干预措施	OR (95% CI)								
	XLGB	XLGB+CWM	LJZG+CWM	QEW+CWM	LWDH+CWM	GSK+CWM	JWEX+CWM	ZGW+CWM	CWM
XLGB	0								
XLGB+CWM	-0.58 (-2.00, 0.83)	0							
LJZG+CWM	-0.73 (-3.50, 2.03)	-0.15 (-2.72, 2.42)	0						
QEW+CWM	-0.91 (-2.47, 0.64)	-0.33 (-1.50, 0.84)	-0.18 (-2.74, 2.38)	0					
LWDH+CWM	-0.90 (-2.90, 1.10)	-0.32 (-2.03, 1.40)	-0.17 (-3.02, 2.69)	0.01 (-1.69, 1.72)	0				
GSK+CWM	-0.98 (-2.58, 0.63)	-0.39 (-1.62, 0.84)	-0.24 (-2.83, 2.35)	-0.06 (-1.28, 1.15)	-0.08 (-1.82, 1.67)	0			
JWEX+CWM	-1.00 (-2.70, 0.71)	-0.41 (-1.78, 0.96)	-0.26 (-2.92, 2.40)	-0.08 (-1.44, 1.27)	-0.10 (-1.94, 1.75)	-0.02 (-1.42, 1.39)	0		
ZGW+CWM	-1.47 (-3.19, 0.25)	-0.89 (-2.27, 0.49)	-0.74 (-3.41, 1.93)	-0.56 (-1.93, 0.81)	-0.57 (-2.43, 1.28)	-0.50 (-1.92, 0.92)	-0.48 (-2.02, 1.06)	0	
CWM	-1.46 (-2.79, -0.14)	-0.88 (-1.72, -0.04)	-0.73 (-3.16, 1.70)	-0.55 (-1.36, 0.26)	-0.56 (-2.06, 0.94)	-0.49 (-1.39, 0.41)	-0.47 (-1.55, 0.61)	0.01 (-1.09, 1.11)	0

表 8 网状 Meta 分析 SUCRA 值和排序
Table 8 SUCRA values and rank of mesh Meta-analysis

干预措施	总有效率		VAS 评分		腰椎 BMD		股骨颈 BMD		血清 BGP		不良反应发生率	
	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序
ZGW+CWM	62.6	6	71.4	4	64.5	5	68.6	4	75.4	2	24.1	8
ZBDH+CWM	50.7	8	38.3	7	37.7	8	71.2	3	61.7	5		
YGW+CWM	72.8	2	17.4	9	76.8	2	53.2	6	35.2	7		
XLGB+CWM	79.2	1	75.0	3	75.1	4	67.6	5	91.7	1	68.1	2
QEW+CWM	46.5	9	50.5	6	53.3	6	50.8	9	69.6	3	51.4	4
LJZG+CWM	69.3	3	98.2	1	76.2	3	72.9	2	31.1	8	54.8	3
LWDH+CWM	66.9	5	35.1	8	53.1	7	52.7	7	65.8	4	50.7	5
JWEX+CWM	68.6	4	80.2	2	35.8	9	50.8	8	30.9	9	47.6	7
GSK+CWM	57.5	7	68.2	5	77.4	1	76.0	1	37.2	6	48.7	6
XLGB	22.5	11	8.4	10	33.2	10	24.9	11			86.1	1
GSK	9.9	12			25.9	11	14.3	12				
LWDH	35.6	10			31.9	12	37.9	10				
CWM	7.7	13	7.2	11	9.1	13	9.2	13	1.5	10	18.5	9

检测,包括总有效率、VAS 评分、BMD(腰椎/股骨颈)、血清 BGP 水平和不良反应发生率,并制作“比较-校正”漏斗图,见图 9。结果显示,总有效率和不良反应发生率的漏斗图对称性较好,提示纳入研究的质量较高,发表偏倚可能性较小;其余结局指标的漏斗图对称性欠佳,提示可能存在一定的发表偏倚。

2.11 敏感性分析

为了检验网状 Meta 分析的可靠性和稳定性,采用 Stata16.0 进行敏感性分析。首先,将疗程非 6 个月的 13 篇^[18,22-24,26,29,31,33-34,41,49-50,53]文献剔除,然后将剔除前和剔除后的文献进行敏感性分析。其次,将文献质量评价为高风险的 3 篇^[25,33,55]文献剔除,然后将剔除前和剔除后进行敏感性分析。最后,有 5 篇^[16-17,20,36-37]文献在疗效判断时,在骨痛的基础上加入了中医证候积分的评定,为了保证一致性,将这 5 篇文献剔除,然后将剔除前和剔除后进行敏感性分析。结果表明,3 次敏感性分析剔除前后的结果均差异不大,说明文献质量较好,此次网状 Meta 分析可靠且稳定。

3 讨论

中医学认为肾主骨生髓,正如《医经精义》记载:“髓者肾精所生,精足则髓充,髓充者则骨强”,《素问·逆调论篇》曰:“肾不生则髓不能满”,说明 POMP 的发生和发展与五脏中的“肾”密切相关。

研究证实,肾脏与骨代谢二者之间存在共性,骨骼生长发育及骨代谢与肾脏合成 25 羟维生素 D₃ [25-hydroxyvitamin D₃, 25-(OH)₂D₃],增加肾小管对钙、磷的重吸收紧密相关^[57-58]。而补肾类药物可通过调节下丘脑-垂体-性腺轴、肠钙-骨钙代谢和 25-(OH)₂D₃ 合成等方法来防治 POMP^[59]。以往研究多为单一补肾类中成药的比较,而补肾类中成药种类繁多且剂型丰富,何种中成药效果最佳,直接比较证据不足,故最佳用药方案难以确定。本研究采用网状 Meta 分析方法比较不同补肾类中成药防治 POMP 的效果,将同种中成药的剂型保持一致并进行敏感性分析,保证了该研究的严谨性和可行性,同时对其有效性和安全性进行量化排序,为临床选择最佳方案提供循证医学依据。

本研究评价了 9 种常用的补肾类中成药,大致可以分为 2 种:一种为单纯补肾中成药,如六味地黄丸、右归丸、知柏地黄丸等;另一种在补肾中成药中添加了续筋接骨的药物,如仙灵骨葆胶囊、骨疏康胶囊、鹿角壮骨胶囊等。网状 Meta 分析表明,每种中成药都有其独特的优势,补肾类中成药联合 CWM 在治疗 PMOP 有效性方面均优于二者单独运用。在提高总有效率和降低血清 BGP 水平方面仙灵骨葆胶囊+CWM 可能是最佳治疗方案,在降低 VAS 评分方面鹿角壮骨胶囊+CWM 可能是最好的治疗方案,在提高腰椎和股骨颈 BMD 方面,骨疏

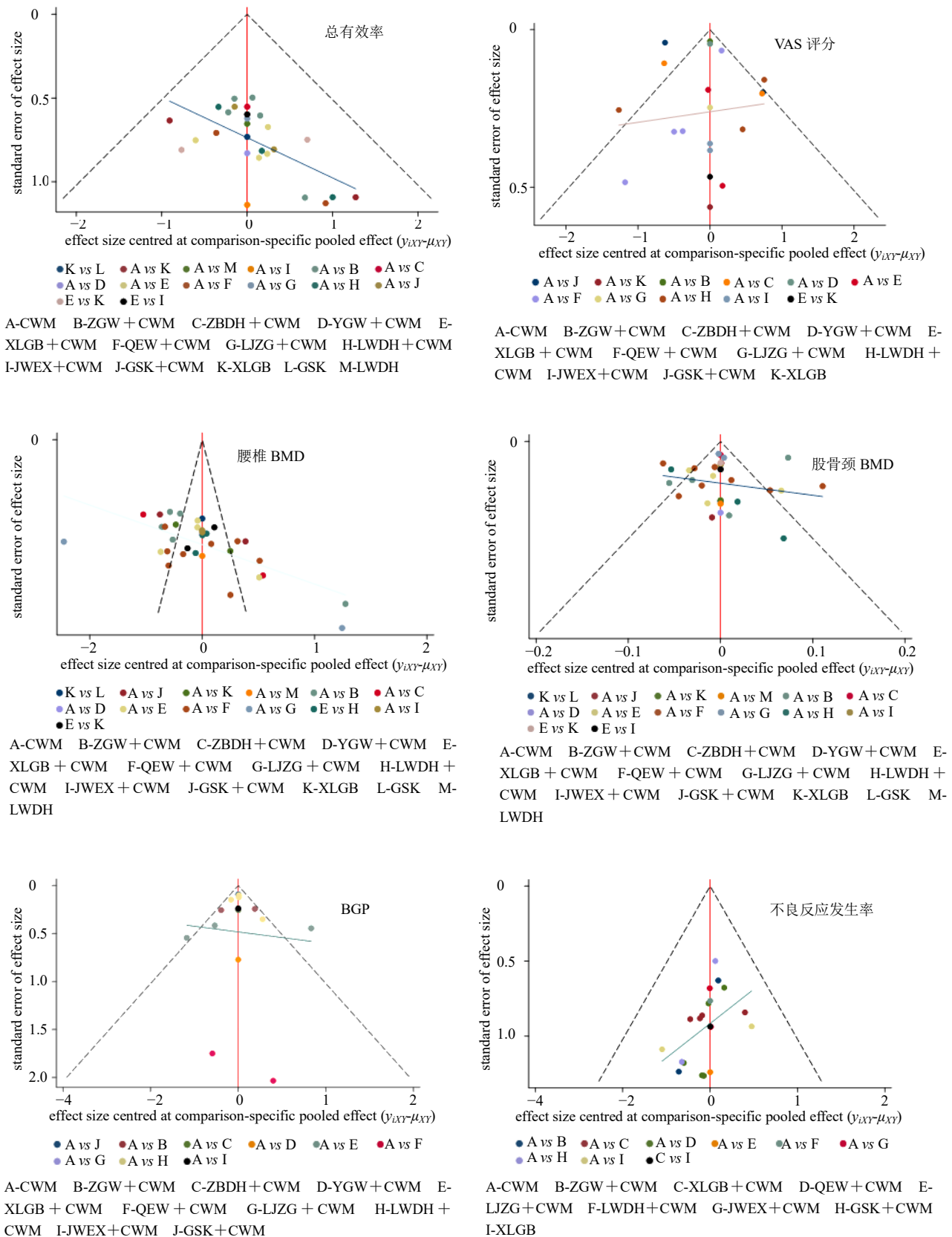


图 9 各结局指标的比较-校正漏斗图

Fig. 9 Comparison-correction funnel plot of each outcome indicators

康胶囊+CWM 可能是最佳治疗方案。本研究发现,具有续筋接骨功效的补肾类中成药在治疗 PMOP 有效性方面效果更好。通过对改善各项指标效果最佳的中成药进行研究发现,上述中成药在常规补肾的基础上加入了骨碎补、续断、补骨脂等具有续筋接骨作用的药物,以肾为本,以骨为标,可达到标本兼治之妙。研究证明,骨碎补可促进骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)的成骨分化,调节雌激素,改善骨小梁密度^[60-61]。补骨脂可促进 BMSCs 向成骨细胞分化,而续断通过促进骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP-2) 的表达、提高碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 的活性以治疗 PMOP^[62-64]。疼痛为 PMOP 患者的典型症状, VAS 评分作为疼痛指标,可反映 PMOP 患者的疼痛程度,鹿角壮骨胶囊改善该评分的效果最好,这可能与方中的川芎、黄芪有关。研究证明,川芎可通过调节神经递质如氨基酸递质谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 的释放改善疼痛阈值,而黄芪能增加巨噬细胞的活性和外周血的抗体生成来达到镇痛的目的^[65-66]。在安全性方面,中成药联用或不联用 CWM 均优于 CWM, 仙灵骨葆胶囊可能是最安全的治疗方法。

同时本研究也存在一些局限性:①研究文献质量优劣不均,41 篇 RCTs 中,仅 17 篇提及了随机分配方法,所有研究均未提及盲法的使用情况,故可能存在实施偏倚;②由于纳入及排除标准相对严格,未能纳入有关二至丸、密骨片、金乌骨痛胶囊等中成药的 RCTs,因此未对上述治疗方案进行统计分析;③纳入文献存在中医证型的差异,由于文献数量问题,未能进行亚组分析;④纳入研究的病程和样本量参差不齐,且仅有几篇文献提及随访流程;⑤由于文献质量问题,本研究未纳入英文文献,且均未公布前期试验方案,可能存在选择性报告而产生偏倚。

综上所述,具有续筋接骨作用的补肾类中成药治疗 PMOP 的效果更好,仙灵骨葆胶囊改善 PMOP 整体症状的效果最好,同时又为最安全的治疗方法,可作为首选药物。如患者以 BMD 缺乏和疼痛为主要症状时,可根据情况选择骨疏康胶囊和鹿角壮骨胶囊,上述药物应与 CWM 相配合应用,干预措施应根据患者的特点和病情进行定制,概率排序结果仅供临床医生参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bijlsma A Y, Meskers C G M, Westendorp R G J, *et al.* Chronology of age-related disease definitions: Osteoporosis and sarcopenia [J]. *Ageing Res Rev*, 2012, 11(2): 320-324.
- [2] Kanis J A, Cooper C, Rizzoli R, *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(1): 3-44.
- [3] KEastell R, ONeill T W, Hofbauer L C, *et al.* Postmenopausal osteoporosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16069.
- [4] Paik J, Scott L J. Romosozumab: A review in postmenopausal osteoporosis [J]. *Drugs Aging*, 2020, 37(11): 845-855.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(32): 3963-3982.
- [6] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(12): 1541-1567.
- [7] 易生辉, 招文华, 任辉, 等. 中西医结合治疗绝经后骨质疏松症的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(5): 274-282.
- [8] 安一方, 章铁立, 谢雁鸣, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗绝经后骨质疏松症有效性的系统评价和 Meta 分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(1): 47-61.
- [9] 王洋, 郭万首, 程立明, 等. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症疗效的系统评价和 Meta 分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(5): 663-670.
- [10] 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.
- [11] 刘小沛, 王相东, 邢文文, 等. 右归丸联合西药治疗骨质疏松症的 Meta 分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(6): 781-787.
- [12] 张天嵩, 董圣杰, 周支瑞. 高级 Meta 分析方法: 基于 Stata 实现 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2015: 383.
- [13] 田金徽, 李伦. 网状 Meta 分析方法与实践 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 73.
- [14] Piccolo R, Galasso G, Piscione F, *et al.* Meta-analysis of randomized trials comparing the effectiveness of different strategies for the treatment of drug-eluting stent restenosis [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(9): 1339-1346.
- [15] Zhang D, Wu J R, Liu S, *et al.* Network meta-analysis of Chinese herbal injections combined with the chemotherapy for the treatment of pancreatic cancer [J]. *Medicine*, 2017, 96(21): e7005.

- [16] 康庆, 韦娜, 王琳, 等. 左归丸联合钙尔奇 D 治疗绝经后骨质疏松肾阴虚证的疗效评估 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(10): 1518-1520.
- [17] 龚艳琳. 左归丸联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(9): 1186-1187.
- [18] 魏圣青. 左归丸联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 1048-1051.
- [19] 韩玉芬. 左归丸联合阿仑膦酸钠片治疗绝经后骨质疏松症的临床研究 [J]. 中西医结合研究, 2019, 11(2): 65-68.
- [20] 刘玉林, 杨国进, 付文举, 等. 左归丸联合阿法骨化醇、替勃龙对绝经后骨质疏松症患者骨密度及内分泌激素的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(5): 490-493.
- [21] 冯继敏, 董辽. 知柏地黄丸联合维 D₂ 磷葡钙片治疗肝肾阴虚型绝经后骨质疏松症的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2021, 29(20): 72-75.
- [22] 白金丽, 李怡莹, 胡军. 知柏地黄丸联合骨瓜提取物注射液治疗绝经后骨质疏松症 70 例疗效评价 [J]. 现代医药卫生, 2014, 30(3): 342-343.
- [23] 曹俊青, 郑剑南, 张麟. 右归丸联合阿仑膦酸钠口服治疗绝经后骨质疏松症肾阳虚证的临床研究 [J]. 中医正骨, 2018, 30(5): 20-23.
- [24] 宋良玉, 沙广钊, 范磊, 等. 右归丸联合液体钙片对绝经后妇女骨质疏松症患者血清 25-OHD₃ 水平、BGP 及 IGF-I 含量影响研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(12): 157-159.
- [25] 周建鸿. 仙灵骨葆结合阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松骨代谢指标、骨密度及骨痛症状的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(3): 581-584.
- [26] 刘美芳, 杨锋, 曾莉娟. 仙灵骨葆胶囊治疗绝经后女性骨质疏松症的疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(6): 37-40.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 李勇泉. 仙灵骨葆胶囊联合醋酸钙胶囊对绝经期后妇女骨质疏松的疗效 [J]. 世界复合医学, 2020, 6(5): 183-185.
- [31] 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.
- [32] 徐敏, 刘保新, 黄承军, 等. 仙灵骨葆合阿仑膦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.
- [33] 陈焰, 杨皓然, 杨炎彬, 等. 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探讨 [J]. 系统医学, 2016, 1(7): 53-56.
- [34] 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.
- [35] 李转芳, 湛妙玲. 青娥丸治疗肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症的疗效及对骨密度的影响 [J]. 中国处方药, 2020, 18(6): 128-129.
- [36] 卞庆来, 邹小娟, 沈霖. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症肾虚血瘀证的疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 308-312.
- [37] 李萍, 沈霖, 杨艳萍, 等. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症 (肾虚血瘀证) 的临床研究 [J]. 中西医结合研究, 2014, 6(6): 281-285.
- [38] 马陈, 沈霖, 杨艳萍, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者血清癌胚抗原相关细胞黏附分子 1、 β -链蛋白水平及骨密度的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(2): 15-18.
- [39] 徐晓娟, 沈霖, 杨艳萍, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度和骨转换标志物的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2013, 21(6): 8-10.
- [40] 余海, 徐晓娟, 沈霖, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨转换标志物及骨桥蛋白的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(1): 21-23.
- [41] 王欣燕, 刘建红, 黄显元. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨代谢指标和骨硬化蛋白的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3): 412-415.
- [42] 赵光, 沈霖, 杨艳萍. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、血清 MMP-2 水平及骨代谢指标的影响 [J]. 中西医结合研究, 2012, 4(3): 113-117.
- [43] 夏雪, 马陈, 沈霖, 等. 古方青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效观察 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(7): 20-22.
- [44] 杨通宇, 胡建山, 李文忠, 等. 鹿角壮骨胶囊治疗绝经后骨质疏松症患者的临床疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(5): 1034-1036.
- [45] 任一, 陆耀宇, 黄月娜, 等. 鹿角壮骨胶囊对绝经后骨质疏松症患者生殖内分泌激素及骨代谢的影响 [J]. 中国药房, 2017, 28(2): 212-215.
- [46] 王雷, 李盛华. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症作用机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(7): 1042-1049.
- [47] 于雪冰, 马建强, 汪栋, 等. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症肾阴虚证对骨钙素、骨密度及 JAK/STAT 信

- 号通路的影响 [J]. 中药材, 2020, 43(3): 734-737.
- [48] 郭小双, 郑剑南, 曹俊青, 等. 六味地黄丸配合阿仑膦酸钠治疗肝肾阴虚型绝经后骨质疏松症的临床研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(2): 82-84.
- [49] 陈思圆, 冯柏淋, 郭伟雄, 等. 六味地黄丸联合唑来膦酸治疗妇女绝经后骨质疏松的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1140-1144.
- [50] 王玺, 罗志秀. 六味地黄丸联合鲑鱼降钙素对改善绝经后骨质疏松性疼痛症状的临床研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(11): 1485-1488.
- [51] 关俭, 唐洁凤, 郭荣林. 六味地黄丸对绝经后骨质疏松患者骨密度的干预研究 [J]. 海南医学, 2009, 20(5): 79-80.
- [52] 王久清, 张显, 郭庆功, 等. 阿仑膦酸钠片联合六味地黄丸治疗女性绝经后骨质疏松症 40 例临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(20): 74-76.
- [53] 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.
- [54] 侯蕾, 邢基斯, 郑扬康. 阿仑膦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.
- [55] 周雪红, 刘曙艳, 林彦杰. 骨疏康胶囊联合利塞膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(9): 1821-1825.
- [56] 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.
- [57] 蔡毅, 赵继荣, 陈文, 等. 基于“肾主骨生髓”理论综述骨髓间充质干细胞与绝经后骨质疏松的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(11): 1666-1670.
- [58] 贾良良, 许云腾, 王圣杰, 等. 基于“肾主骨”理论探讨骨关节炎软骨下骨重建失衡的病理机制 [J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(12): 42-46.
- [59] 朱宝, 宋瑞平, 赵继荣, 等. 基于“乙癸同源”理论探讨绝经后骨质疏松症的中医药治疗 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(1): 116-121.
- [60] 周群, 曾弦, 黄丹, 等. 骨碎补化学成分和生物活性研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(8): 2727-2741.
- [61] 陈云刚, 谭国庆, 任维龙, 等. 骨碎补含药血清经 wnt/ β -catenin 信号通路对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(6): 830-836.
- [62] 张亚彬, 宋敏, 王凯, 等. 补骨脂及其活性成分防治骨质疏松症实验研究进展 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2020, 37(2): 96-99.
- [63] 杨阔, 高茸, 马亚中, 等. 补骨脂素药理作用及肝毒性机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 289-298.
- [64] 陈磊, 张莉. 续断对骨质疏松性骨折大鼠炎症因子的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(11): 1619-1622.
- [65] 杜丹丹, 张美玉, 刘洋, 等. 川芎干预 Panx1-Src-NMDAR-2B 信号通路对神经病理性疼痛模型大鼠中枢敏化的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(16): 4175-4186.
- [66] 戴转云, 李有武, 涂学云, 等. 黄芪注射液静滴对老年腹部手术患者术后镇痛和免疫功能的影响 [J]. 按摩与康复医学, 2018, 9(15): 35-38.

[责任编辑 潘明佳]