

中成药治疗绝经后骨质疏松症的系统评价再评价

杨子娴^{1,2}, 林 青^{1,2}, 黄嘉家¹, 黄 薇¹, 王纵岩¹, 欧阳欣辰^{1,2}, 张荣华^{2,3,4}

1. 暨南大学中医学院, 广东 广州 510632

2. 广东省中医药信息化重点实验室, 广东 广州 510632

3. 暨南大学肿瘤研究所, 广东 广州 510632

4. 暨南大学药学院, 广东 广州 510632

摘要: **目的** 对中成药治疗绝经后骨质疏松症的系统评价/Meta 分析进行再评价, 以期中成药的临床实践和决策提供证据支持。**方法** 运用计算机检索中国知网、中国生物医学数据库、万方、维普、Embase、PubMed、Cochrane Library 数据库, 检索时限均为建库至 2023 年 6 月 20 日, 收集中成药治疗绝经后骨质疏松症的系统评价/Meta 分析。通过建立文献重叠矩阵, 计算校正后重叠面积 (corrected covered area, CAA) 评价原始文献重复率; 采用系统评价的偏倚风险工具 (risk of bias in systematic reviews, ROBIS) 对纳入文献的偏倚风险评估进行评价; 运用 AMSTAR-2 评价工具对纳入文献进行方法学质量评价, 运用 PRISMA 2020 声明对中成药治疗绝经后骨质疏松症系统评价/Meta 分析的文献报告质量进行综合评估。另外, 运用 GRADE 对所有纳入文献的结局指标进行质量分级。**结果** 共纳入 6 种中成药及其 10 篇系统评价/Meta 分析, AMSTAR-2 方法学质量评价结果显示纳入研究均为极低质量。PRISMA 2020 报告质量评价结果显示纳入研究得分为 18~30, 其中 8 篇为中等质量, 2 篇为低质量。GRADE 分析结果显示 2 项证据级别为中级, 23 项为低级, 16 项为极低级。ROBIS 工具分析显示 3 项研究为低偏倚风险, 7 项研究为高偏倚风险。CCA 为 0.453, 表示原始文献重复率较低。**结论** 目前中成药治疗绝经后骨质疏松症在改善骨密度、疼痛程度等方面的有效性与安全性良好, 但这一发现受到文献方法学使用和质量报告等级较低的限制, 建议未来研究严格按照相关规范进行系统评价, 以获得更高质量的临床证据。

关键词: 中成药; 绝经后骨质疏松症; 系统评价; 系统评价再评价; Meta 分析

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)12-4121-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.019

Re-evaluation of systematic reviews of Chinese patent medicine in treatment of postmenopausal osteoporosis

YANG Zixian^{1, 2}, LIN Qing^{1, 2}, HUANG Jiajia¹, HUANG Wei¹, WANG Zongyan¹, OUYANG Xincheng^{1, 2}, ZHANG Ronghua^{2, 3, 4}

1. College of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China

2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Informatization, Guangzhou 510632, China

3. College of Cancer Institute, Jinan University, Guangzhou 510632, China

4. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China

Abstract: Objective To re-evaluate systematic reviews/meta-analyses (SRs/Mas) of traditional Chinese medicine (TCM) treatments for postmenopausal osteoporosis (PMOP), aiming to provide evidence-based support for clinical practice and decision-making in TCM.

Methods Computer searches were conducted in CNKI, CBM, Wanfang, VIP, Embase, PubMed, and Cochrane Library from inception to June 20, 2023, to collect SRs/MAs focusing on TCM treatment for PMOP. A literature overlap matrix was established to calculate the Corrected Covered Area (CCA) to assess the duplicate rate among original studies. The Risk of Bias in Systematic Reviews

收稿日期: 2024-02-03

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC2002500); 国家自然科学基金面上项目 (82274232); 广东省基础与应用基础研究基金区域联合基金项目 (2022B1515120022); 广东省科技计划项目-广东省中医药信息化重点实验室 (2021B1212040007); 张荣华广东省名中医传承工作室建设项目

作者简介: 杨子娴, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合临床医学。E-mail: 642677248@qq.com

***通信作者:** 张荣华, 教授, 博士生导师, 主要从事中西医结合防治老年病和临床中药学研究。Tel: (020)85220007 E-mail: tzh@jnu.edu.cn

(ROBIS) tool was employed to evaluate bias risk in the included literature. Methodological quality assessment of the included literature was conducted using the AMSTAR-2 tool, and the overall reporting quality of SRs/MAs on TCM treatment for PMOP was assessed using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses 2020 (PRISMA 2020) statement. Additionally, the grading of recommendations assessment, development, and evaluation (GRADE) approach was utilized to grade the quality of outcome indicators from all included studies. **Results** A total of six types of TCM and 10 SRs/MAs were included. Methodological quality assessment using AMSTAR-2 revealed that all included studies were of extremely low quality. PRISMA 2020 reporting quality assessment showed scores ranging from 18 to 30, with eight studies of moderate quality and two studies of low quality. GRADE assessment indicated two pieces of evidence at a moderate level, 23 at a low quality level, and 16 at an extremely low quality level. The ROBIS tool revealed three studies with low bias risk and seven studies with high bias risk. CCA was 0.453, suggesting a relatively low rate of duplication among the original literature. **Conclusion** Presently, TCM treatment for PMOP shows effectiveness in improving bone density, pain levels, etc., while demonstrating good safety. However, this finding is constrained by the low methodological utilization and low reporting quality levels of the literature. Future research is advised to strictly adhere to relevant standards in conducting systematic reviews to attain higher-quality clinical evidence.

Key words: Chinese patent medicine; postmenopausal osteoporosis; systematic review; systematic review re-evaluation; Meta-analysis

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是绝经后女性常见的一种骨质疏松症^[1], 是绝经后女性卵巢功能衰退、雌激素水平下降, 导致骨吸收大于骨形成, 出现低骨量及骨组织微结构退行性病变, 骨脆性增加, 从而发生的一种骨代谢疾病^[2]。PMOP 一般发生在女性绝经后 5~10 年, 且随着年龄的增长发病率逐渐升高^[3]。当前西医治疗 PMOP 的药物有骨吸收抑制剂 (双磷酸盐、降钙素)、骨形成促进剂 (parathyroid hormone, PTH)、雌激素补充治疗、钙剂、维生素 D 等, 但服用后可能出现胃肠道疼痛、反酸等不良反应^[4]。邹小娟等^[5]通过临床试验得出青娥丸能显著改善 PMOP 肾虚血瘀证患者腰背疼痛和腰膝酸软症状, 并显著降低血清 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (type I collagen carboxy terminal peptide β special sequence, β -CTX) 水平。近年来, 中医药领域循证医学的运用越来越广泛, 已有中成药治疗 PMOP 的系统评价和 Meta 分析 (systematic reviews/Meta-analyses, SRs/MAs) 文献发表, 其结果均表明中成药在治疗 PMOP 疗效上有一定成效^[6-7], 但文献质量参差不齐, 故本研究通过检索国内外发表的有关中成药治疗 PMOP 的 SRs/MAs, 通过对偏倚风险、方法学质量、报告质量及证据质量进行全面评估, 为 PMOP 患者的临床治疗提供更可靠的证据和临床用药依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 所有关于中成药治疗 PMOP 的 SRs/MAs, 语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 以中成药为主要干预措施治疗 PMOP 的 SRs/MAs。PMOP 的诊断标准主要基于骨密度和 (或) 脆性骨折的发生, 且为绝经后女性^[8]。

1.1.3 干预措施 对照组采用西医基础治疗或者安慰剂; 试验组采用具有改善骨质疏松作用的中成药治疗, 如青娥丸、六味地黄丸、左归丸、右归丸、金天格胶囊、仙灵骨葆胶囊及强骨胶囊等, 可联合西医基础治疗。

1.1.4 结局指标 ①骨密度 (bone mineral density, BMD); ②血生化指标 [血清雌二醇 (estradiol, E_2)、血钙、血磷等]; ③骨转化标志物 (血清 β -胶原特殊序列、I 型胶原羧基端肽交联、I 型胶原氨基端前肽、总 25-羟维生素 D、甲状旁腺素、骨钙素等); ④不良反应/不良事件; ⑤骨折与死亡发生率; ⑥生活质量与日常生活能力; ⑦疼痛评分 (VAS 评分、FPS-R 评分、McGill 评分等); ⑧临床总有效率; ⑨中医证候积分^[9-10]。

1.2 排除标准

(1) 重复发表的文献; (2) 无法获取全文或完整数据的文献; (3) 非中成药为主要治疗手段的文献。

1.3 检索策略

通过计算机检索中国知网、中国生物医学数据库、万方、维普、Embase、PubMed、Cochrane Library 数据库自建库至 2023 年 6 月 20 日的有关中成药治疗 PMOP 的 SRs/MAs 文献。中文检索词包括中成药、绝经后骨质疏松症、绝经期骨丢失、系统评价、荟萃分析、Meta 分析、系统综述等。英文检索词包括 Chinese patent medicine、postmenopausal

osteoporosis、postmenopausal bone loss、PMOP、systematic reviews、Meta-analysis 等。

1.4 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者根据纳入、排除标准独立筛选文献后交叉核对,遇到分歧通过讨论或第 3 者裁决,筛选出符合标准的文献。提取内容包括第一作者、发表年份、系统评价纳入的文献数量及样本量、研究类型、干预/对照措施、方法学质量评价工具、Meta 分析结局指标和主要结论等基本信息。

1.5 重复率计算

由于部分原始研究常被包含在多个 SRs/MAs 中,存在重复计算数据的风险,因此通过建立系统评价与其纳入原始文献的重叠矩阵并计算校正后重叠面积(corrected covered area, CCA)来评估系统评价原始文献重复程度^[11]。计算公式为 $CCA = (n - r) / (rc - r)$, 其中 n 为系统评价所包含的所有原始研究(包括重复文献), r 为纳入系统评价去重后的所有原始研究, c 为本研究纳入系统评价的数量。计算结果 CCA 在 0~5% 为轻微重叠, 6%~10% 为中度重叠, 11%~15% 为高度重叠, >15% 为极高重叠。

1.6 质量评估

1.6.1 偏倚风险评估 应用系统评价的偏倚风险(risk of bias in systematic reviews, ROBIS)工具评估纳入系统评价的偏倚风险^[12],该过程包括 3 个阶段:①评估相关性(根据情况选择);②确定系统评价制定过程中的偏倚风险程度;③判断系统评价的偏倚风险^[13]。ROBIS 工具每一阶段均包含数条标志性问题,对标志性问题回答分别为“是”“可能是”“否”“可能否或者无信息”,最终系统评价中的偏倚风险被判断为低风险、高风险或不清楚。

1.6.2 方法学质量评价 采用 AMSTAR-2 (a measure tool to assess systematic reviews 2) 评估纳入系统评价的方法学质量^[14],AMSTAR-2 共包含 16 个条目,其中 7 个条目为关键条目,即条目 2、4、7、9、11、13、15。每个条目评价结果为“是”“否”和“部分是”,根据关键条目和非关键条目的评价结果将其方法学质量评为高、中、低和极低 4 个等级。

1.6.3 报告质量评价 采用 PRISMA 2020 (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses 2020) 量表对符合纳入标准的 SRs/MAs 进行报告质量评价^[15],PRISMA 2020 报告规范分为标题、摘要、前言、方法、结果、讨论和其他信息 7 个部分,共包含 27 个条目(42 个次级

条目)。根据报告的完整性将每个条目评价为完整报告(Y)计 1 分,部分报告(PY)计 0.5 分,未报告(N)计 0 分,总分为 42 分。报告完整度在 80% 以上(33~42 分)为“报告相对完全”,评为高质量;报告完整度在 60% 以上(25~32 分)为“报告有一定缺陷”,评为中等质量;报告完整度在 60% 以下(<25 分)为“有相对严重的信息缺失”^[16]。

1.6.4 证据质量评价 采用 GRADE (grading of recommendations assessment, development and evaluation) 工具评估所纳入系统评价主要结局指标的证据质量^[17],评级主要根据局限性、不一致性、不直接性、不精准性、发表偏倚、大效应等进行综合评估,最终将证据等级分为“高”“中”“低”“极低”4 个等级。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索流程见图 1,初检共获得文献 221 篇,采用 Note Express 3.2 剔除重复文献后剩余 60 篇,阅读文献标题、摘要排除非 PMOP 系统评价、非中成药治疗的文献 48 篇,剩余 12 篇,阅读全文排除数据不完整的文献 2 篇,最终纳入 10 篇^[18-27]文献。

2.2 纳入文献的基本特征

共纳入 10 篇中文文献,包括 1 篇学位论文及 9 篇期刊论文,发表于 2010—2022 年。其中左归丸 1 篇,六味地黄丸 2 篇,仙灵骨葆胶囊 3 篇,青娥丸 2 篇研究,强骨胶囊 1 篇,金天格胶囊 1 篇。在纳入的 10 项研究中,试验组采用中成药治疗,可联合常规化学药治疗;对照组采用常规化学药或者安慰剂治疗。在结局指标方面,10 项研究均检测了骨密度,7 项研究^[18-19,21,24-27]检测了血生化指标,4 项研究^[21,24-26]检测了骨转化标志物,9 项研究^[19-27]观察了不良反应,4 项研究^[23-26]统计了骨折与死亡发生率,2 项研究^[24,26]评估了生活质量与日常生活能力,6 项研究^[19,21-23,25-26]评估了疼痛评分,5 项研究^[18,20-21,23,25]统计了临床总有效率,2 项研究^[18,22]评估了中医证候积分。文献质量评价方面,1 项研究^[22]既使用了 Cochrane 偏倚风险评估工具又使用了 JADAD 量表,剩余 9 项研究^[18-21,23-27]均只使用了 Cochrane 偏倚风险评估工具。资金支持方面,7 项研究^[18-19,21,24-27]报告了纳入研究的资金来源。纳入研究的基本特征表见表 1。

2.3 原始研究重复率

本研究共纳入 10 篇系统评价,纳入的所有原始

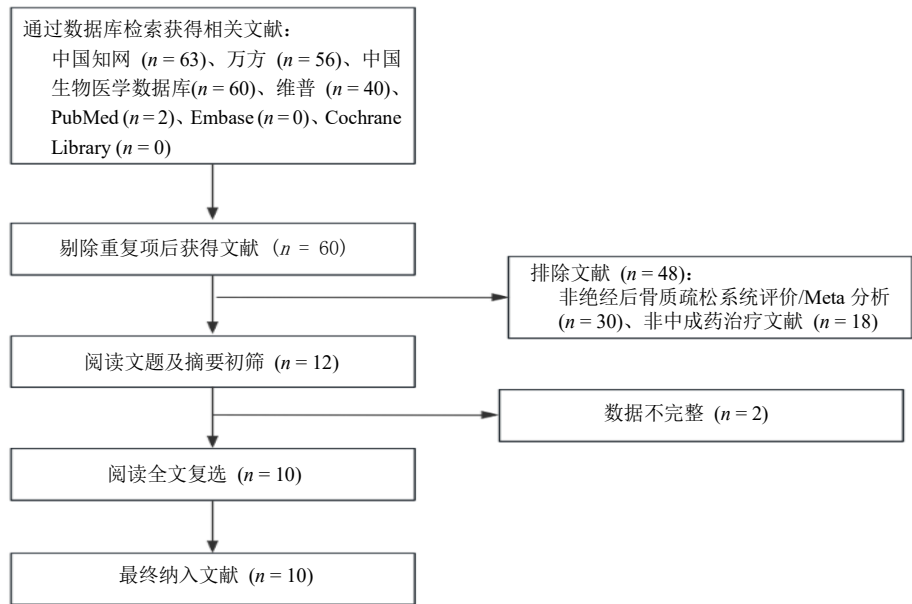


图 1 文献检索流程

Fig. 1 Retrieval process of literature

表 1 纳入系统评价的基本特征表

Table 1 Basic characteristics of inclusion in system evaluation

第一作者 及年份	文献数 (样本量)	干预措施		偏倚风险 评价工具	结局指标	作者主要结论
		试验组	对照组			
刘硕 2022 ^[18]	15 (375)	左归丸、左归丸+西 医常规治疗	西医常规治疗	Cochrane	①②⑧⑨	左归丸在提高临床疗效,改善腰椎骨密度、股骨 骨密度、雌二醇、碱性磷酸酶、中医证候积分 等指标方面比西医常规治疗更具优势
匡浩铭 2022 ^[19]	10 (478)	六味地黄丸、六味地 黄丸加味+常规治疗	口服化学药或者注射用唑 来膦酸	Cochrane	①②④⑦	六味地黄丸治疗 PMOP 的疗效和安全性均优于 化学药
徐国柱 2021 ^[20]	11 (917)	仙灵骨葆胶囊+骨化三 醇或钙剂治疗	单纯骨化三醇或钙剂治疗	Cochrane	①④⑧	仙灵骨葆胶囊治疗 PMOP 的疗效较好,且较为 安全
陈帆 2021 ^[21]	15 (172)	青娥丸+常规治疗	常规治疗(均含钙剂类药物)	Cochrane	①②③④⑦⑧	青娥丸的治疗效果优于化药常规治疗,能明显 改善患者骨质疏松性疼痛
刘晗念 2020 ^[22]	10 (130)	青娥丸、青娥丸+常规 治疗	抗骨质疏松症基础措施治 疗或安慰剂	Cochrane、Jadad 评分量表	①④⑦⑧	青娥丸在提高绝经后骨质疏松患者的骨密度、 缓解骨痛、改善中医主要临床症状方面疗效 较好,但在控制不良反应方面,青娥丸与对照 组相当,还需进一步研究
王洋 2020 ^[23]	12 (433)	六味地黄丸、六味地 黄丸+常规治疗	常规治疗(如双膦酸盐类、 钙剂、维生素 D 等)	Cochrane	①④⑦⑧	六味地黄丸在提高髋关节骨密度、腰椎骨密度、 尺骨骨密度、桡骨密度、临床有效率及减轻患 者疼痛方面疗效较为显著,同时六味地黄丸 与常规治疗联用具有增强的效果
王清滢 2019 ^[24]	6 (275)	强骨胶囊、强骨胶囊+ 常规治疗	安慰剂或常规治疗	Cochrane	①②③④⑨	强骨胶囊在改善患者症状及股骨骨密度方面有 一定的辅助治疗作用,但在改善血钙、血磷等 客观指标方面安全性较好,但无明显优势
安一方 2019 ^[25]	16 (1779)	仙灵骨葆胶囊、仙灵骨 葆胶囊+常规治疗	安慰剂或常规治疗(双膦酸 盐类、激素联合治疗、降钙 素类等)和骨健康基本补 充剂(钙剂和维生素 D)	Cochrane	①②③④⑦⑧	仙灵骨葆胶囊联合骨化三醇或钙剂治疗 PMOP 的临床疗效优于单纯骨化三醇或钙剂治疗
赵艺如 2019 ^[26]	7 (397)	金天格胶囊、金天格胶 囊+常规治疗	常规治疗或安慰剂	Cochrane	①②③④⑦	金天格胶囊联合常规化学药治疗能够显著减轻 疼痛症状,有效改善血钙等骨代谢指标,且单 用金天格胶囊或中药联用安全性好
赵宜军 2010 ^[27]	7 (907)	仙灵骨葆胶囊+常规 治疗	常规治疗	Cochrane	①②④	在服用钙剂的基础上加用仙灵骨葆胶囊可提高 PMOP 的骨密度及 E ₂ 水平

①骨密度; ②血生化指标; ③骨转化标志物; ④不良反应/不良事件; ⑤骨折与死亡发生率; ⑥生活质量与日常生活能力; ⑦疼痛评分; ⑧临床总有效率; ⑨中医证候积分。

①bone density; ②blood biochemical indexes; ③markers of bone transformation; ④adverse reactions/adverse events; ⑤incidence of fracture and death; ⑥quality of life and daily living ability; ⑦pain score; ⑧total clinical effective rate; ⑨traditional Chinese medicine syndrome score.

文献数量 105 篇，去重后为 77 篇，根据公式计算 $CCA = (105 - 77) / (77 \times 10 - 77) = 0.040$ ，属于轻微重叠。由于本研究纳入系统评价为中成药，其中包含不同的药物种类，因此文献重复率可能被低估，通过分别计算每一种中成药的文献重复率后取平均值以避免这一现象：六味地黄丸 $CCA = (22 - 15) / (15 \times 2 - 15) = 0.467$ ；仙灵骨葆胶囊 $CCA = (34 - 22) / (22 \times 3 - 22) = 0.273$ ；青娥丸 $CCA = (21 - 13) / (13 \times 2 - 13) = 0.615$ ，取平均值 CCA 为 0.453，属于极高重叠，反映了同种中成药的 SRs/MAs 之间重叠程度较大。

2.4 纳入系统评价的偏倚风险评估

纳入的所有研究在 ROBIS 工具第 1 阶段(评估

相关性)中都被评为低风险。在第 2 阶段，领域 1 高偏倚风险研究^[18-20]比例为 30% (3/10)，低偏倚风险研究^[21-27]比例为 70% (7/10)；领域 2 中，所有纳入文献均被评价为高偏倚风险文献；领域 3 中，高偏倚风险研究^[27]比例为 10% (1/10)，低偏倚风险研究^[19-20]比例为 20% (2/10)，不确定偏倚风险研究^[18,21-26]比例为 70% (7/10)；领域 4 中，高偏倚风险研究^[18-19,24-27]比例为 60% (6/10)，低偏倚风险研究^[20,22-23]比例为 30% (3/10)，不确定偏倚风险研究^[19]比例为 10% (1/10)；第 3 阶段系统评价的偏倚风险中，高偏倚风险研究^[18-20,24-27]比例为 70% (7/10)，低偏倚风险研究^[21-23]比例为 30% (3/10)。具体评估见表 2。

表 2 纳入研究的 ROBIS 偏倚风险评价
Table 2 ROBIS bias risk assessment of included studies

纳入研究	第 2 阶段				第 3 阶段
	领域 1	领域 2	领域 3	领域 4	
刘硕 2022 ^[18]	高	高	不确定	高	高
匡浩铭 2022 ^[19]	高	高	低	高	高
徐国柱 2021 ^[20]	高	高	低	低	高
陈帆 2021 ^[21]	低	高	不确定	不确定	低
刘晗念 2020 ^[22]	低	高	不确定	低	低
王洋 2020 ^[23]	低	高	不确定	低	低
王清滢 2019 ^[24]	低	高	不确定	高	高
安一方 2019 ^[25]	低	高	不确定	高	高
赵艺如 2019 ^[26]	低	高	不确定	高	高
赵宜军 2010 ^[27]	低	高	高	高	高

所有研究在第 1 阶段都为低风险；领域 1：研究的纳入和排除标准；领域 2：研究的检索和筛选；领域 3：数据提取和质量评价；领域 4：数据结果和合成呈现。
All studies were low-risk at phase 1; field 1: inclusion and exclusion criteria for studies; field 2: retrieval and screening of study; field 3: extraction and quality evaluation of data; field 4: results and synthetic presentation of data.

2.5 方法学质量评价

纳入研究均被评为极低质量，其中 0 项研究报告了关键条目 2 及关键条目 7，其余关键条目报告为“是”的情况为条目 4 (0)、条目 9 (10/100%)、条目 11(8/80%)、条目 13(5/50%)、条目 15(4/40%)。非关键条目中，0 项研究报告了条目 3 和条目 16，其余非关键条目报告为“是”的情况为条目 1 (10/100%)、条目 5 (3/30%)、条目 6 (9/90%)、条目 8(10/100%)、条目 10(7/70%)、条目 12(5/50%)、条目 14 (6/60%)，整体纳入文献质量较低，AMSTAR-2 评价见表 3。

2.6 报告质量评价

评分满分为 42 分，评价条目较为详细，从摘

要、前言、方法、结果、讨论等方面都做了详细说明以作评分。纳入研究的 PRISMA2020 评分为 18~30 分，平均分为 25.85。其中 0 篇文献为高质量，8 篇文献为中等质量^[18-21,23-26]，剩余 2 篇文献为低质量^[22,27]。在 27 个条目中，5、10、13、16、20、22、24、26 和 27 条目的报告完整度均<50%，报告信息缺失严重，其中涉及纳入标准、数据缺失处理、研究间偏倚、信息来源、注册及公开信息等，条目完整度报告见表 4。

2.7 证据质量评价

运用 GRADE 方法对纳入研究进行证据分级，共包含 41 个结局指标，结果见表 5。结果显示，均无高质量证据的支持，共有 2 个中级质量的结局指

表3 纳入研究的 AMSTAR 2 评价

Table 3 AMSTAR-2 evaluation of included studies

纳入研究	条目 1	条目 2	条目 3	条目 4	条目 5	条目 6	条目 7	条目 8	条目 9	条目 10	条目 11	条目 12	条目 13	条目 14	条目 15	条目 16	结果
刘硕 2022 ^[18]	Y	N	N	PY	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	极低
匡浩铭 2022 ^[19]	Y	N	N	PY	N	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N	极低
徐国柱 2021 ^[20]	Y	N	N	PY	N	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	极低
陈帆 2021 ^[21]	Y	N	N	PY	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	极低
刘晗念 2020 ^[22]	Y	N	N	PY	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	N	极低
王洋 2020 ^[23]	Y	N	N	PY	N	Y	N	Y	Y	N	Y	N	N	Y	N	N	极低
王清滢 2019 ^[24]	Y	N	N	PY	N	N	N	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	N	N	极低
安一方 2019 ^[25]	Y	N	N	PY	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	N	极低
赵艺如 2019 ^[26]	Y	N	N	PY	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	极低
赵宜军 2010 ^[27]	Y	N	N	PY	N	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	N	N	N	极低

Y-符合; N-不符合; PY-部分符合; 表 4 同。

Y-match; N-does not match; PY- partial match; same as table 4.

表 4 PRISMA 2020 细目

Table 4 Details for PRISMA 2020[illegible]

表 4 (续)

条目	序号	刘硕 2022 ^[18]	匡浩铭 2022 ^[19]	徐国柱 2021 ^[20]	陈帆 2021 ^[21]	刘晗念 2020 ^[22]	王洋 2020 ^[23]	王清滢 2019 ^[24]	安一方 2019 ^[25]	赵艺如 2019 ^[26]	赵宜军 2010 ^[27]
异质性来源原因分析	item20c	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	N
敏感性分析	item20d	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	PY	N
结果漏斗图	item21	Y	Y	Y	Y	Y	PY	PY	Y	PY	N
GRADE 结果	item22	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
解释结果	item23a	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
纳入研究局限性	item23b	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y
本研究局限性	item23c	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	PY	PY
对未来意义	item23d	Y	PY	PY	Y	Y	PY	N	Y	Y	PY
注册号	item24a	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
获取途径	item24b	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
修改原因	item24c	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
资金支持	item25	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Y
利益冲突	item26	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
公开信息	item27	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
PY		8	10	8	7	9	9	10	7	11	12
N		8	12	13	10	13	11	10	10	11	18
Y		26	20	21	25	20	22	22	25	20	12
总分		30	25	25	28.5	24.5	26.5	27	28.5	25.5	18

标, 23 个低质量的结局指标, 17 个结局指标为极低质量。

2.8 结局指标疗效

2.8.1 骨密度 纳入研究中 10 篇文献均采用了骨密度结局指标, 腰椎骨密度方面, 其中 6 篇^[18,20-23,27]文献结论认为中成药联合化学药常规治疗的疗效优于单纯化学药常规治疗; 2 篇^[19,25]文献结果显示单独中成药治疗的疗效优于化学药常规治疗, 但 1 篇^[24]文献结果提示中成药在增加腰椎骨密度方面疗效可能与常规治疗无差异。股骨颈骨密度方面, 4 篇^[20-23]文献结果肯定了中成药联合化学药常规治疗的优势, 1 篇^[27]文献结果提示中成药联合化学药常规治疗在疗程 3 个月时比化学药常规治疗有优势, 而在疗程为 2 个月、6 个月、12 个月与化学药常规治疗相比无统计学差异。股骨大转子骨密度方面, 2 篇^[25,27]文献认为疗程为 6 个月时中成药联合化学药比单纯使用化学药更有优势, 在疗程为 3、12 个月时证据尚不足, 1 篇^[21]文献认为中成药联合常规治疗在肾虚血瘀证型中有很好效果, 但无直接证据表明对不区分证型的患者具有明显效果, 1 篇^[22]文献结果显示无优势。股骨三角骨密度方面, 4 篇^[21-22,25,27]文献显示中成药联合常规治疗更有优势。在桡骨、尺骨骨密度方面, 1 篇^[23]文献描述了中成药联合常规治疗比单纯常规治疗疗效更好。

2.8.2 血生化指标 6 篇^[18,21,24-27]文献采用了血生化指标, 涉及指标有血清 E₂、血钙及血磷。1 篇^[18]文献结果提示中成药联合西医常规治疗比单独使用化学药可提高 PMOP 患者血清 E₂ 水平; 1 篇^[26]文献结果表明中成药在提高患者血钙指标方面更有优势; 1 篇^[27]文献提示在疗程为 6、12 个月时化学药加钙剂比中成药加钙剂在提高血清 E₂ 水平方面疗效更好, 其余不同疗程及不同干预措施中成药改善血生化指标方面证据尚不足; 2 篇^[21,24]文献未有证据提示中成药在改善血生化指标方面更具有优势。

2.8.3 骨转化标志物 6 篇^[18-19,21,24-26]文献关注了骨转化标志物, 涉及指标有血清碱性磷酸酶、25-羟维生素 D、β-CTX 及 I 型胶原 N 端前肽(aminoterminal prepeptide type I procollagen, PINP)。3 篇^[18-19,26]文献结果认为中成药联合常规治疗比常规治疗更能降低血清碱性磷酸酶的水平; 3 篇^[21,24-25]文献结果提示没有足够证据表明中成药与常规治疗相比在改善骨转化标志物方面更有优势。

2.8.4 不良反应/不良事件 10 篇文献均描述了不良反应, 试验组及对照组结果均未提示严重不良反应事件的发生。1 篇^[19]文献结果显示治疗组的不良反应较对照组少。

2.8.5 生活质量与日常生活能力 1 篇^[22]文献结果提示中成药在改善自觉症状方面可能有一定的辅助

表 5 纳入研究的 GRADE 分级评价
Table 5 GRADE grading evaluation of included studies

纳入文献	结局指标	降级因素					证据质量
		偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	
刘硕 2022 ^[18]	临床有效率	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	骨密度	-1 ^①	-1 ^②	0	0	-1 ^④	极低
	血生化指标 (E ₂)	-1 ^①	-1 ^②	0	0	-1 ^④	极低
	骨转化标志物 (碱性磷酸酶)	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	中医证候积分	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	不良反应	-1 ^①	-1 ^②	0	0	-1 ^④	极低
匡浩铭 2022 ^[19]	骨密度	-1 ^①	-1 ^②	0	0	-1 ^④	极低
	骨转化标志物 (碱性磷酸酶)	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	疼痛评分	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	并发症发生率	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
徐国柱 2021 ^[20]	临床有效率	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	骨密度	-1 ^①	-1 ^②	0	0	-1 ^④	极低
	不良反应发生率	-1 ^①	0	0	-1 ^③	-1 ^④	极低
陈帆 2021 ^[21]	临床有效率	-1 ^①	-1 ^②	0	0	0	低
	骨密度	-1 ^①	-1 ^②	0	0	0	低
	血生化指标 (E ₂)	-1 ^①	0	0	-1 ^③	0	低
	骨转化标志物 (25-羟维生素 D、I 型胶原原氨基端前肽、β-CTX)	-1 ^①	0	0	-1 ^③	0	低
	疼痛评分	-1 ^①	0	0	0	0	中
刘晗念 2020 ^[22]	骨密度	-1 ^①	-1 ^②	0	0	-1 ^④	极低
	疼痛评分	-1 ^①	0	0	0	0	中
	生活质量与日常生活能力	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	不良反应发生率	-1 ^①	0	0	-1 ^③	-1 ^④	极低
王洋 2020 ^[23]	临床有效率	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	骨密度	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	疼痛评分	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
王清滢 2019 ^[24]	临床有效率	-1 ^①	0	0	-1 ^③	-1 ^④	极低
	骨密度	-1 ^①	0	0	-1 ^③	-1 ^④	极低
	血生化指标 (钙、磷)	-1 ^①	0	0	-1 ^③	-1 ^④	极低
	骨转化标志物 (碱性磷酸酶)	-1 ^①	0	0	-1 ^③	-1 ^④	极低
安一方 2019 ^[25]	临床有效率	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	骨密度	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	血生化指标 (钙、磷、雌二醇、白细胞介素-6)	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	骨转化标志物 (碱性磷酸酶、骨钙素)	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	疼痛评分	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
赵艺如 2019 ^[26]	骨密度	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	血生化指标 (钙、磷)	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	骨转化标志物 (碱性磷酸酶、血清 β-胶原特殊序列、I 型胶原羧基端肽交联、I 型胶原原氨基端前肽)	-1 ^①	0	0	-1 ^③	-1 ^④	极低
	疼痛评分	-1 ^①	0	0	0	-1 ^④	低
	不良反应发生率	-1 ^①	0	0	-1 ^③	-1 ^④	极低
赵宜军 2010 ^[27]	骨密度	-1 ^①	-1 ^②	0	0	-1 ^④	极低
	血生化指标 (钙、磷、E ₂)	-1 ^①	-1 ^②	0	0	-1 ^④	极低
	不良反应发生率	-1 ^①	-1 ^②	0	0	-1 ^④	极低

①在随机化方法、分配隐藏或盲法方面存在较大的缺陷或未进行偏倚风险评估；②研究中包含的异质性较大且未进行异质性分析；③样本量不足或可信区间较宽；④漏斗图左右不对称。
①there are large defects in randomization methods, allocation hiding or blind methods, or no bias risk assessment is carried out; ②heterogeneity included in the study are large and no heterogeneity analysis was conducted; ③insufficient sample size or wide confidence interval; ④funnel diagram is asymmetrical.

治疗作用。

2.8.6 疼痛 6 篇^[19,21-23,25]文献使用了疼痛结局指标,结果均显示试验组对疼痛的改善优于对照组。

2.8.7 临床总有效率 5 篇^[18,20-21,23,25]文献合并分析了中成药治疗 PMOP 患者的临床总有效率,结果均显示试验组的有效率优于对照组。

2.8.8 中医证候积分 1 篇^[18]文献采用了中医证候积分,结果提示中成药可降低患者的中医证候积分水平,差异具有统计学意义。

3 讨论

3.1 中成药治疗 PMOP 的疗效和安全性

中成药在治疗 PMOP 上有着便捷、费用低、安全性高的特点^[28],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。虽然雌激素替代治疗能够通过抑制骨吸收增加骨密度、改善骨质疏松,但研究表明该疗法存在增加乳腺癌患病率的风险^[29]。目前临床治疗骨质疏松多采用骨化三醇、维生素 D、钙剂等药物,疗效显著,但 Zhao 等^[30]研究发现,补充钙剂或维生素 D 并不能降低骨质疏松患者发生骨折的概率,而过量补充维生素 D 反而会增加其骨折发生的风险。治疗 PMOP 的中成药有青娥丸、六味地黄丸、左归丸、右归丸等,其中较明确的药物成分包括骨碎补总黄酮、淫羊藿苷和人工虎骨粉等,均具有补肾填精、强身健骨的作用,使得肾精得养、元气充盛,进而化生骨髓,骨骼强健有力。现代药理学研究发现,中成药能通过提高体内 E₂ 水平或其具有类雌激素样作用,抑制破骨细胞分泌多种细胞因子降低骨吸收,并促进破骨细胞的凋亡和成骨细胞的活性,从而达到抗骨质疏松的作用^[31]。

在不良反应报道中,试验组及对照组均出现了口干、便秘、心悸、恶心、呕吐、腹泻等不良反应,症状均可耐受,并逐渐消失,未观察到严重不良反应。因此无法说明中成药的副作用一定高于对照组。

3.2 质量评价

通过 ROBIS 的评价发现①第 2 阶段领域 1 中,纳入的 10 项研究均未提供系统评价计划书,但其中 7 项研究在资料与方法部分描述的 PICO (participant/population, intervention, comparison, outcome) 原则较为详细,因此可认为系统评价设计时可能遵循了其原则而被评为低风险。②领域 2 中,本研究纳入的系统综述均被评为高偏倚风险文献,主要原因为不全面的文献检索,如缺少临床注册平

台的检索,未进行数据库之外的其他检索等。③在领域 3 中,展示较详尽的原始文献数据十分重要,而部分研究未进行详细的描述;原始研究偏倚风险评估工具存在缺陷,部分文献采用 JADAD 量表评估纳入研究的偏倚风险,然而 JADAD 评分未评估分配隐藏,可能会造成偏倚风险评估信息不全,应使用公认的工具如 Cochrane 偏倚风险评估工具进行评估。④领域 4 中,部分研究未进行敏感性分析或清晰地阐述并讨论原始研究的偏倚风险。⑤在第 3 阶段中,多数研究并未在结果部分讨论第 2 阶段中出现的所有偏倚风险。基于此,建议系统评价设计者在日后制定系统评价前应制定计划书并进行注册或发表,此外应进行全面的文献检索,并对 ROBIS 工具进行学习和研究,以降低系统评价的偏倚风险和提高结果的可信度。

在进行 AMSTAR-2 评价后发现,本研究纳入的 SRs/MAs 均被评为极低质量,主要不足如下:①本研究纳入的文献均为中文文献,而中文文献的发表无需提供详细计划书和注册信息,这可能导致选择性报告偏倚的发生。②当随机对照试验数量较少及其中的结局指标缺失、统计效果不足、研究对象不符、对照/干预措施不符合时,非随机干预研究能起到补充作用,因此,在设计系统评价时应详细描述纳入研究的设计类型并予以合理的解释。③不全面的文献检索,大多数研究未检索专业注册平台并且忽略了灰色文献的检索。④部分文献未采用双人独立筛选文献并缺少被排除研究的清单及其原因,这可能会影响结果可靠性。⑤缺少利益冲突的说明,这可能使得系统评价结果的客观性受到影响。

通过报告质量评价发现,大多数研究均未提供注册信息及告知是否有计划书,同时在结构式摘要的描写、信息来源、文献检索式、描述或讨论研究偏倚风险方面均存在不同程度的信息缺失,而这些缺失也正是目前中文系统评价质量普遍较低,不能成为高质量指导工具的原因^[32-34]。建议系统评价研究者完整说明方案注册及资金资助情况,避免利益冲突,并完善报告质量评价中的条目信息。

结局指标是评估临床疗效的着力点,采用 GRADE 工具进行质量评价,结果显示本研究中没有高质量的证据体,只有 2 个中等质量的证据体。纳入的原始研究方法学质量偏低是结局指标降级的主要原因。因此,建议系统评价研究者应充分考虑初始临床研究的偏倚风险对总效应可能产生的影

响, 增加对发表偏倚及异质性的讨论。

3.3 局限性

本研究存在一定的局限性: ①研究所纳入的系统评价或 Meta 分析均为中文文献, 可能存在其他语言的文献数据缺失; ②纳入的部分文献异质性较大, 且未对异质性来源进行分析和报告, 因此本研究仅对各结局指标进行了汇总, 并未将其合并进行定量分析; ③研究者可能对系统评价再评价的研究存在一定的主观性, 会对评价结果产生影响; ④系统评价纳入的临床对象较少, 可能对结果的可靠性产生影响。

4 结论

综上所述, 从目前已经发表的 SRs/MAs 来看, 中成药治疗 PMOP 具有一定疗效, 但由于相关 SRs/MAs 的方法学质量较低, 总体偏倚风险较高, 证据质量较低, 使研究存在一定的局限性, 且纳入研究的文献样本量较小, 患者的病程疗程不一致, 缺乏对证型分析方面的探讨, 每种类型的中成药对于其他证型的 PMOP 患者是否有明显的临床获益有待进一步研究; 原始文献中均无报告 PMOP 的主要结局指标——骨折数、骨折类型及骨质疏松症直接或间接导致的死亡数, 因此, 在未来原始临床研究中, 研究者应进行更大样本量、结局指标多样化的研究, 同时也应根据中医理论辨证施治以最大发挥中医药疗效, 而系统评价的研究者也有必要严格按照报告质量、方法学及证据质量的量表条目进行研究, 以获得更高质量的临床证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(11): 908-923.
- [2] 李建国, 谢兴文, 李宁, 等. 基于“肝藏血主疏泄”理论探讨绝经后骨质疏松症的病因病机 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(9): 1203-1206.
- [3] Consensus development conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 1991, 1(2): 114-117.
- [4] 井媛媛, 支英杰, 谢雁鸣, 等. 中药复方治疗绝经后骨质疏松症疗效及其机制的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(2): 268-272.
- [5] 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.
- [6] 王真, 王从安, 王永泉, 等. 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 [J]. *中草药*, 2022, 53(13): 4084-4099.
- [7] 王海坤, 吴娜, 李存明, 等. 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 [J]. *中草药*, 2021, 52(20): 6309-6322.
- [8] 中华中医药学会. 绝经后骨质疏松症 (骨痿) 中医诊疗指南 (2019 年版) [J]. *中医正骨*, 2020, 32(2): 1-13.
- [9] 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 (2022) [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2022, 15(6): 573-611.
- [10] 谢雁鸣, 刘垲, 姜俊杰, 等. 绝经后骨质疏松症中医临床实践指南 (征求意见稿) [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(22): 5992-5998.
- [11] Pieper D, Antoine S L, Mathes T, et al. Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview [J]. *J Clin Epidemiol*, 2014, 67(4): 368-375.
- [12] Whiting P, Savović J, Higgins J P, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed [J]. *J Clin Epidemiol*, 2016, 69: 225-234.
- [13] 吴琼芳, 丁泓帆, 邓围, 等. ROBIS: 评估系统评价偏倚风险的新工具 [J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(12): 1454-1457.
- [14] Shea B J, Bouter L M, Peterson J, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR) [J]. *PLoS One*, 2007, 2(12): e1350.
- [15] Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews [J]. *BMJ*, 2021, 372: n71.
- [16] 高亚, 刘明, 杨珂璐, 等. 系统评价报告规范: PRISMA 2020 与 PRISMA 2009 的对比分析与实例解读 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(5): 606-616.
- [17] Guyatt G, Oxman A D, Akl E A, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394.
- [18] 刘硕, 赵希云, 卢增鹏, 等. 左归丸治疗绝经后骨质疏松症有效性的 Meta 分析 [J]. *中医临床研究*, 2022, 14(23): 143-148.
- [19] 匡浩铭, 杨张琪, 彭志飞, 等. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *中医正骨*, 2022, 34(8): 31-35.
- [20] 徐国柱, 王建伟, 王申. 仙灵骨葆胶囊治疗绝经后骨质疏松症疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *中医正骨*, 2021, 33(12): 19-26.
- [21] 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.
- [22] 刘晗念. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的 Meta 分析 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [23] 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.
- [24] 王清滢, 章轶立, 谢雁鸣, 等. 骨碎补总黄酮治疗绝经后骨质疏松症的 Meta 分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(4): 465-471.
- [25] 安一方, 章轶立, 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.
- [26] 赵艺如, 魏戌, 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.
- [27] 赵宜军, 胡晶, 陈静, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗绝经后骨质疏松的系统评价 [J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 279-282.
- [28] 黄展辉, 魏其鹏, 梁炜瑜, 等. 左归丸通过 FND5/Wnt3a/ β -catenin 通路治疗绝经后骨质疏松症的机制研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(8): 1147-1153.
- [29] Thamilselvan V, Menon M, Thamilselvan S. Anticancer efficacy of deguelin in human prostate cancer cells targeting glycogen synthase kinase-3 β / β -catenin pathway [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(12): 2916-2927.
- [30] Zhao J G, Zeng X T, Wang J, *et al.* Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2017, 318(24): 2466-2482.
- [31] 吴琨, 周惠琼, 王国春. 补肾壮骨中成药对绝经后骨质疏松症治疗机理初探 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(5): 482-487.
- [32] 韩梅, 王禹毅, 牟钰洁, 等. 中医药系统综述报告规范及方法学评价 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(7): 872-874.
- [33] 胡瑞学, 文玲子, 于明坤, 等. 基于 PRISMA Harms 清单的中医药安全性系统综述现状及报告质量分析 [J]. 中国药物警戒, 2019, 16(4): 231-238.
- [34] 赵芳芳, 蒋跃绒, 刘建平, 等. 中医药系统评价文献检索面临的问题与挑战 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(8): 1009-1013.

[责任编辑 潘明佳]