

鲑鱼降钙素对骨质疏松症患者骨痛影响的随机对照临床研究文献 meta 分析

汤勇¹, 陈雄², 刘佳², 徐应乐¹, 穆敬平¹, 周立志^{2*}

(1. 十堰市东风总医院(湖北医药学院附属医院)康复科, 湖北十堰 442000; 2. 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)康复中心, 湖北十堰 442000)

【摘要】目的: 系统评价国内鲑鱼降钙素治疗骨质疏松症(OP)的疗效和安全性, 为临床鲑鱼降钙素治疗与改善OP骨痛症状方面提供参考。**方法:** 通过检索PubMed数据库、中国生物力学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普期刊数据库(VIP)、万方数据库等, 收集2000年1月至2015年3月关于鲑鱼降钙素治疗OP的随机对照试验(RCT), 并提取骨痛程度、骨密度值相关资料进行方法学质量评价, 采用RevMan 5.1软件进行meta分析。**结果:** 共纳入14个随机对照试验, 合计1724例患者, 其中观察组884例, 对照组840例。meta分析结果显示: 鲑鱼降钙素联合钙剂在改善OP患者骨痛症状方面可能优于对照组, 差异具有统计学意义 $RR=1.84$, 95% $CI(1.56, 2.18)$; 鲑鱼降钙素对改善OP患者骨痛程度VAS评分低于对照组, 差异具有统计学意义 $MD=-2.93$, 95% $CI(-4.69, -1.18)$ 。**结论:** 鲑鱼降钙素可明显改善OP患者的骨痛症状, 且无严重的不良反应。但由于本系统评价纳入研究较少, 样本量小, 尚需要高质量、大样本、多中心的随机对照试验加以证实。

【关键词】 鲑鱼降钙素; 骨质疏松症; 骨痛; meta分析

【中图分类号】 R681

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)05-0032-005

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.05.007

Study on the effect of salmon calcitonin on ostealgia in patients with osteoporosis: a meta-analysis

TANG Yong¹, CHEN Xiong², LIU Jia², XU Ying-Le¹, MU Jing-ping¹, ZHOU Li-zhi^{2*}

(1. Department of rehabilitation, Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. Rehabilitation centre, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

【Abstract】 Objective: This study is to systemically analyze efficacy and safety of salmon calcitonin on ostealgia and bone mineral density in osteoporosis patients in order to provide reference and assistance for its clinical treatment. **Methods:** By searching in the PubMed, CBM, CNKI, VIP, Wanfang, clinical randomized controlled trials (RCTs) of salmon calcitonin for the treatment of osteoporosis published from January 2000 to March 2015 were collected and Revman 5.1 software was applied to perform the meta-analysis. **Results:** Totally 14 articles were acquired with 1724 cases involved, including 884 cases in treatment group and 840 cases in the control group. The meta-analysis results indicated that salmon calcitonin and calcium agents can relieve the pain symptoms in the treatment of osteoporosis patients with better outcome than those of the control group with a statistically significant difference between the two groups [$RR=1.84$, 95% $CI(1.56\sim 2.18)$]; also indicated that salmon calcitonin achieved lower VAS score (improvement degree of pain in patients of OP) than that of the control group with a statistically significant difference between two groups [$MD=-2.93$, 95% $CI[-4.69, -1.18]$]. **Conclusion:** It is showed that salmon calcitonin can not only relieve the pain symptoms in the osteoporosis patients, but also help increase bone mineral density without serious adverse reactions, which was worth of clinic application. Due to the limitation of the included studies, such as small sample size, low quality of articles and high probability of bias, hence more large-sample, high-quality RCTs are required to confirm the above conclusions.

【Key words】 Salmon calcitonin; osteoporosis; ostealgia; meta-analysis

随着人口老龄化时代的到来, 骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 成为老年人的常见病和多发病,

[收稿日期] 2016-04-13

[基金项目] 汤勇, 男, 硕士, 主治医师; 研究方向: 骨科疾病及神经康复的科研及临床; Tel:13593760431; E-mail:2654216529@qq.com

[通讯作者] *周立志, 男, 博士, 副主任医师; 研究方向: 药物防治骨科, 神经系统疾病的教学, 科研, 临床; Tel:13593740716; E-mail:2654216529@qq.com

OP 的防治越来越引起人们的重视,其危害性大,不仅能引起疼痛、骨密度 (bone mineral density, BMD) 发生改变,而且还会影响患者的生存质量,给社会和家庭带来沉重负担^[1]。据统计,目前我国现有 OP 患者 8 000 多万,预计到 2050 年左右将增加到 2.2 亿,那时世界上 50% 骨质疏松性骨折将发生在亚洲,而我国占大部分^[2]。鲑降钙素作为一种生物制剂,由 32 个氨基酸单链组成,生物活性高,能高效抑制破骨细胞活性,预防骨矿含量丢失,一定程度上缓解骨痛并能维持较高的骨密度。因此被广泛应用于骨质疏松的预防和治疗中,目前国内尚无鲑降钙素治疗骨质疏松症疗效的系统评价。为全面了解鲑降钙素预防和治疗骨质疏松的疗效及可能的不良反应,有必要对已有的临床研究进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 2000 年 1 月至 2015 年 3 月 PubMed 数据库、中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普数据库 (VIP)、万方数据库 (Wanfang Data)。手工检索了所有纳入文献的参考文献,并手检以下中文杂志:《中华骨科杂志》、《中国骨质疏松杂志》、《中国骨伤》、《中国中医骨伤科杂志》、《颈腰痛杂志》、《中国脊柱脊髓杂志》、《中华物理医学与康复医学杂志》等。中文检索词包括:骨质疏松、鲑鱼降钙素、临床试验、随机对照试验、随机等;英文检索词包括:salmon calcitonin; osteoporosis; ostealgia。

1.2 纳入标准

①原始研究的类型为随机对照试验 (RCTs), 半随机对照试验 (Quasi-RCTs), 研究设计合理,并有明确的人选和筛除标准;②随机对照试验文中须标有描述随机分配的词汇,如:“随机分组”、“随机分为”等,无论是否采用分配隐藏或盲法,均可纳入研究;③研究对象为明确诊断 OP 的患者,患者性别、年龄、病程、病例来源不限,女性是否绝经以及应用皮质激素的种类、剂量;④干预措施:试验组一般为鲑降钙素单用或联合钙剂治疗,对照组为单用钙剂治疗;⑤结局指标主要测量指标为骨痛疗效,次要测量指标一般为骨密度检测、生活质量、血清生化指标、不良反应等。

1.3 排除标准

①数据不完整无法利用的文献;②试验组除鲑鱼降钙素单用或联合钙剂治疗外,还合并有其他治疗方法;③对相同病例的系列研究只统计其最终报道结果;④重复发表的文献。

1.4 干预措施

文献检索完成后,由 2 名独立的评价者根据检索策略对纳入的每篇 RCT 文献仔细阅读,按照预先设定的文献纳入及排除标准进行筛选及质量评价和数据提取并交叉核对,如有分歧则共同讨论解决或由第 3 位研究者协作解决。所有纳入的文献达到一致。主要提取资料包括:一般资料:题目、作者、发表时间和出处;研究特征:研究对象的一般情况,各组患者的基线,干预措施,随机方法、盲法、失访或退出情况等。

1.5 文献质量与偏倚评价

据 Cochrane 系统 5.1.0 评价手册推荐的质量评价方法及偏倚风险评估方法,对可能符合纳入标准的研究进行质量学评价及偏倚评估,主要包括:①采用随机分配的方法,方法是否正确;②是否进行分配隐藏,方法是否正确;③是否采用盲法,对哪些人实施了盲法;④有无失访或退出;如有,是否采用意向治疗分析;⑤是否有选择性报告结果;⑥是否考虑其他偏倚情况。若纳入文献满足均以上质量标准,则存在偏倚的可能性最小,为 A 级;若只满足 1 条或 1 条以上为部分满足,则存在偏倚的可能性为中度,为 B 级;若完全不满足上述标准,则存在偏倚的可能性为高度,为 C 级。并通过 Review Manager 5.1 软件绘制偏倚风险图。

1.6 统计学处理

采用 Cochrane 协作网研制的 Review Manager 5.1 软件,首先对所纳入研究采用 χ^2 检验进行统计学异质性分析,若纳入研究无异质性 ($P \geq 0.10$ 或 $I^2 \leq 50\%$), 选择固定效应模型 (fixed effects model) 进行描述;反之存在异质性时 ($P < 0.10$ 或 $I^2 > 50\%$), 寻找异质性原因,如疗程、剂量、研究质量等,并采用亚组分析和敏感性分析进行处理,采用随机效应模型 (random effects model) 进行描述,同时对结果进行敏感性分析及偏倚分析,不适宜纳入 meta 分析采用描述性分析。选择加权均数差 (weighted mean difference, WMD; 因 RevMan 5.0 以上版本中符号为“MD”, 以下简称 MD), 作

为效应尺度指标, 计算其95%可信区间 (confidence interval, CI) 表示, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料用相对危险度 (Relative Risk, RR) 及其95% CI, 连续变量用WMD及其95% CI为疗效分析统计量。

2 结果

2.1 一般情况

根据检索策略及筛选方法, 共检索出初检相关文献253篇。阅读文题和摘要后, 204篇文献因重复、属于非临床试验或非随机同期试验或研究目的与本系统评价不符而被排除, 36篇文献因不符合本系统评价的干预措施标准被排除, 最终纳入14篇RCT文献[3-15]见表1, 包括英文文献1篇。纳入文献包括1724例慢性骨质疏松患者, 其中治疗组884例(鲑降钙素单用或联合钙剂), 对照组840例(单用钙剂或安慰剂)。

2.2 文献的偏倚评价

14篇纳入文献中, 11篇为完全随机设计, 3篇为半随机设计, 仅2篇注明按就诊顺序随机分组^[9,14], 2篇以随机数字表分组^[4,10], 其他文献均提及随机分配字样, 但无提及具体分配方法。文献[4,13]对观察组与对照组的基线情况作了详细报道, 其他文献仅提及各组患者在年龄、性别、病程、病情等一般基线情况资料, 无统计学意义。文献[12,15]作者注明了失访、脱落、丢失病例数, 2篇文献[12,16]

报道了1年后的随访情况。仅1篇文献^[16]记录采用双盲的方法, 其他文献均未记录分配隐藏的具体方法, 也未记录盲法的实施, 具有选择偏倚的中度可能性及测量偏倚的高度可能性。综上, 文献^[3-8,10-12,15,16]为中度偏倚文献, 其余为高度偏倚文献。具体指标见表2。

2.3 结局指标分析

11篇文献^[3,5-13,15]报道了鲑鱼降钙素联合钙剂对OP患者骨痛程度改善情况, meta分析结果显示, 研究间有统计学异质性 ($P < 0.1$, $I^2 = 69%$), 采用随机效应模型分析, 合并效应量 $RR = 1.84$, $95\%CI [1.56, 2.18]$, $Z = 7.21$, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义, 提示鲑鱼降钙素联合钙剂在改善OP患者骨痛程度方面优于单一钙剂治疗。结果见图1。

3篇文献[4, 14, 16]报道了鲑鱼降钙素对OP患者骨痛VAS的影响, meta分析结果显示, 研究间有统计学异质性 ($P < 0.1$, $I^2 = 97%$), 采用随机效应模型分析, 合并效应量 $MD = -2.93$, $95\%CI (-4.69, -1.18)$, $Z = 3.28$, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义, 提示鲑鱼降钙素在改善OP患者骨痛程度VAS评分低于单一钙剂或安慰剂治疗。结果见图2。

2.4 不良反应及处理

文献[4,6,8-10]均报道了鲑鱼降钙素联合复方钙剂发生了潮红、头昏、恶心、手掌潮红、口干、呕吐等轻微不良反应, 并逐渐消失, 绝大多数患者

表1 14篇鲑鱼降钙素治疗骨质疏松症(OP)纳入文献研究特征

纳入文献	干预措施				结局指标	疗程	不良反应	基线情况
	n	试验组	n	对照组				
杨娟 2015 ^[3]	42	降钙素 + 碳酸钙	36	碳酸钙	骨痛程度、BMD值	6月	无	一致
赵杰 2015 ^[4]	108	降钙素 + 复方碳酸钙	180	复方碳酸钙	骨痛、BMD值、骨代谢	2月	有	一致
王静 2014 ^[5]	25	降钙素 + 钙尔奇 D	25	钙尔奇 D	骨痛程度、BMD值	3月	无	一致
张爱国 2014 ^[6]	38	降钙素 + 钙尔奇 D	38	钙尔奇 D	骨痛程度、BMD值、生活能力	12月	有	一致
黄其志 2013 ^[7]	37	降钙素 + 钙尔奇 D	35	钙尔奇 D	骨痛程度	12月	无	一致
伍先明 2013 ^[8]	55	降钙素 + 钙尔奇 D	55	钙尔奇 D	骨痛程度、BMD值、血钙、磷、AKP	6月	有	一致
熊萍 2012 ^[9]	64	降钙素 + 凯思立 D	64	凯思立 D	骨痛程度、BMD值	6月	无	一致
杨惠光 2008 ^[10]	51	降钙素 + 钙尔奇 D	51	钙尔奇 D	骨痛程度、BMD值、生活能力	3月	有	一致
王霜 2008 ^[11]	40	降钙素 + 钙尔奇 D	27	钙尔奇 D	骨痛程度、BMD值	3月	无	一致
任冬梅 2009 ^[12]	52	降钙素 + 钙尔奇 D	52	钙尔奇 D	骨痛程度、BMD值	6月	无	一致
梁惠芳 2007 ^[13]	35	降钙素 + 复方螯合钙	30	复方螯合钙	骨痛程度、BMD值	6月	无	一致
陈辉 2009 ^[14]	21	降钙素 + 钙尔奇 D	21	钙尔奇 D	骨痛程度、BMD值	3月	无	一致
宣森 2008 ^[15]	40	降钙素 + 钙尔奇 D	30	钙尔奇 D	骨痛、BMD值	6月	有	一致
A.Karponis 2015 ^[16]	22	降钙素	19	安慰剂	骨痛	45 d	无	一致

表 2 纳入研究的文献方法学质量评价

纳入文献	随机方法	分配隐藏	盲法	随访	结果数据的完整性	选择性报告结果	质量等级
杨娟 2015 ^[3]	提及随机	不清楚	未描述	无	是	无	B
赵杰 2015 ^[4]	随机数字表	不清楚	未描述	无	否	无	B
王静 2014 ^[5]	提及随机	不清楚	未描述	无	是	无	B
张爱国 2014 ^[6]	提及随机	不清楚	未描述	无	否	无	B
黄其志 2013 ^[7]	提及随机	不清楚	未描述	无	是	无	B
伍先明 2013 ^[8]	提及随机	不清楚	未描述	无	是	无	B
熊萍 2012 ^[9]	就诊顺序	不清楚	未描述	无	否	无	C
杨惠光 2008 ^[10]	随机数字表	不清楚	未描述	无	是	无	B
王霜 2008 ^[11]	提及随机	不清楚	未描述	无	是	无	B
任冬梅 2009 ^[12]	提及随机	不清楚	未描述	无	是	无	B
梁惠芳 2007 ^[13]	提及随机	不清楚	未描述	无	是	无	C
陈辉 2009 ^[14]	提及随机	不清楚	未描述	无	是	无	C
宣森 2008 ^[15]	提及随机	不清楚	未描述	无	是	无	B
A.Karponis2015 ^[16]	提及随机	不清楚	双盲	有	是	无	B

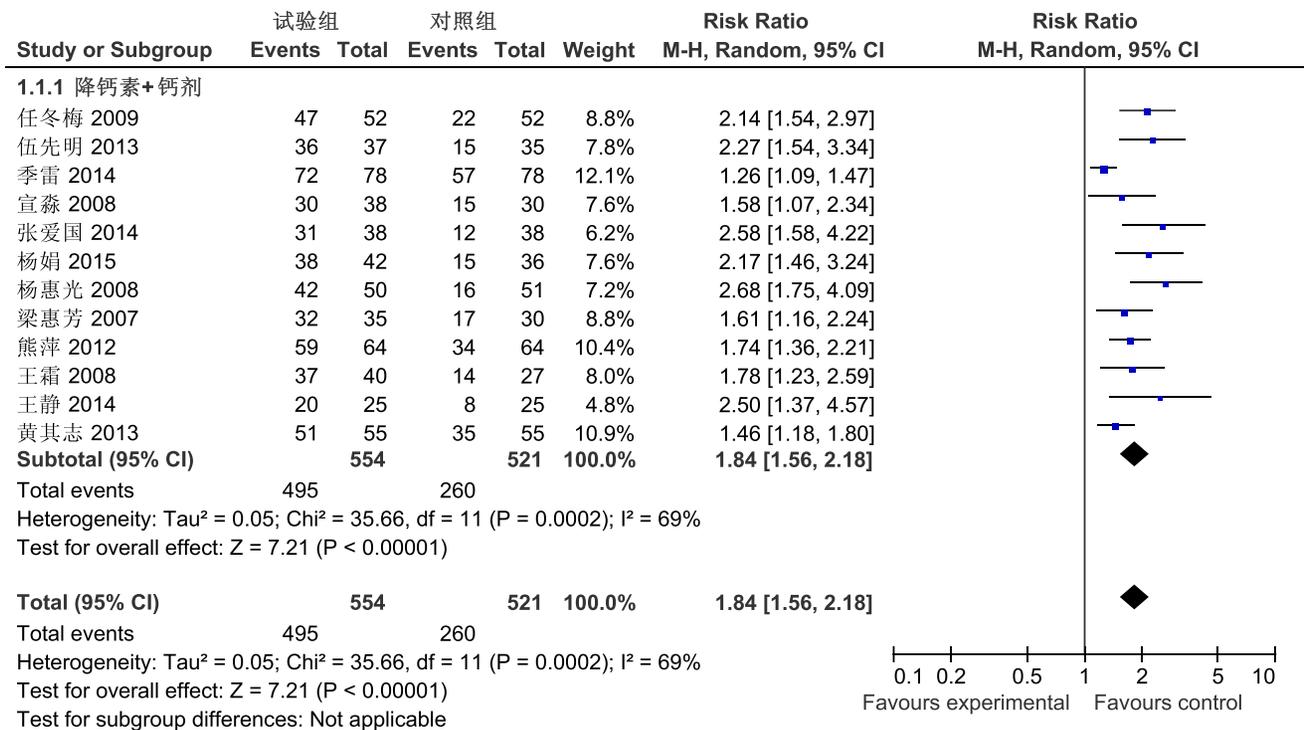


图 1 鲑鱼降钙素对 OP 患者骨痛程度影响的文献研究 meta 分析森林图

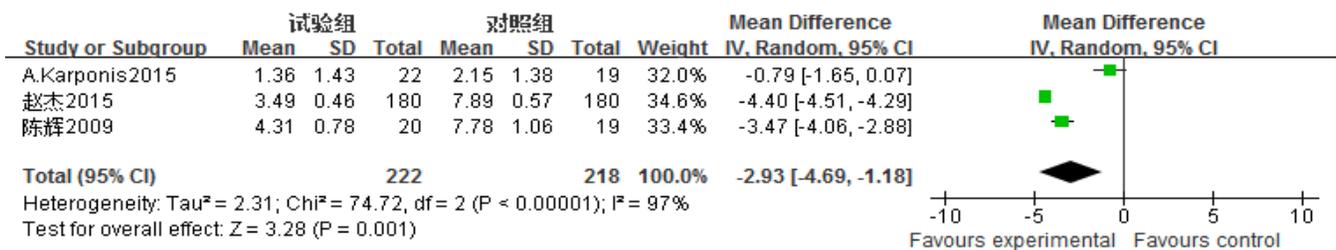


图 2 鲑鱼降钙素对 OP 患者骨痛程度 VAS 文献研究 meta 分析森林图

都能够耐受。其中文献 [10] 报道了 1 例患者肌注鲑鱼降钙素 50u 半小时内, 出现气急、胸闷等症状无法耐受而退出研究, 文献 [15] 报道有 1 例因恶心、呕吐, 1 例因心悸无法耐受而停止并退出研究。

3 讨论

骨质疏松症危害性大, 不仅能引起疼痛、骨折, 而且还会影响患者的生存质量, 给社会和家庭带来沉重负担, 因此预防和治疗骨质疏松是非常现实和重要的问题。目前, 国内对很多骨质疏松症的患者往往只给予钙剂治疗, 或只重视骨质疏松症并发骨折的治疗, 却忽略了抗骨质疏松药物的应用与预防。从既往研究资料来看, 单纯使用钙剂或单纯使用降钙素都对 OP 患者骨痛、骨密度的改善均不明显, 且可能引起低血钙及继发性甲亢等并发症, 需予降钙素联合钙剂治疗。鲑鱼降钙素作为目前国内最常用的一种抗骨量丢失, 改善 OP 患者症状的多肽生物制剂, 具有一定的止痛、促进骨折愈合的作用, 赖习科^[17]通过研究还发现进口鲑鱼降钙素与国产鲑鱼降钙素对绝经后骨质疏松症患者疗效及骨密度比较差异无显著性, 且国产鲑鱼降钙素价格更低。

本研究遵循循证医学相关研究原则, 采用 meta 分析对 2000 年 1 月至 2015 年 3 月收集到的鲑降钙素治疗骨质疏松的临床随机对照实验的有效性和安全性进行合并定量分析, 提高了统计检验效能, 为临床实践和决策提供了比单个研究更为可靠的证据。同时, 基于共包括 1 724 例患者的 14 个随机对照试验进行 meta 分析。结果显示, 与对照组相比, 鲑降钙素无论是单用还是联合用药对改善 OP 患者骨痛症状均具有良好优势, 中医药具有悠久的历史, 在预防和治疗骨质疏松患者, 改善患者骨痛症状, 调整患者体质和改善骨代谢方面具有良好的应用前景。

本研究所纳入各文献均采用了随机分配对照原则, 结果稳定, 所以本研究总体可信度较高。但同时文献也存在一些问题, 如纳入文献均为国内文献, 样本量过小, 导致异质性较大, 盲法的缺失, 可能导致了结果偏倚较大, 未记录失访、脱失人数等, 本评价未检索到其他语种的随机对照研究, 也未对具体的骨质疏松分型进行细分、归类, 可能造成分

布偏倚。这些都是我们今后在研究中需要克服的不足, 同时我们后期将设计更好的 RCT 研究以进一步验证以上结论。综上所述, 鲑鱼降钙素治疗骨质疏松对改善患者的骨痛症状, 可作为预防和治理骨质疏松的治疗选择之一。

【参考文献】

- [1] Palacios S. Advances in hormone replacement therapy: making the menopause manageable[J]. BMC Womens Health, 2008, 8(1):22-26.
- [2] Lee S H, Cho D C, Sung J K. Catastrophic intramedullary hematoma following Kummell 's disease with large intravertebral cleft[J]. Spine J, 2008, 8(6): 1007-1010.
- [3] 杨娟, 郭建平, 张木勋. 鲑鱼降钙素联合碳酸钙治疗原发性 II 型骨质疏松症的临床观察 [J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(1):52-53.
- [4] 赵杰, 袁义, 蒋国强. 鲑鱼降钙素联合钙剂治疗骨质疏松的疗效及对骨代谢相关指标的影响观察 [J]. 中国药师, 2015, 18(3):429-436.
- [5] 王静. 鲑鱼降钙素联合口服钙剂治疗老年骨质疏松症的临床研究 [J]. 临床研究, 2014, 20(11):1347-1349.
- [6] 张爱国, 田晓伟. 鲑鱼降钙素治疗 76 例老年骨质疏松症的临床效果观察 [J]. 药物与临床, 2014, 4(10):80-82.
- [7] 黄其志. 鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症疗效观察 [J]. 临床合理用药, 2013, 6(2):53.
- [8] 伍先明, 吴俊. 鲑鱼降钙素 (密盖息) 治疗老年骨质疏松症的疗效分析 [J]. 中国医学创新, 2013, 10(4):4-6.
- [9] 熊萍, 董刚强, 李世云, 等. 鲑鱼降钙素治疗绝经后骨质疏松症的疗效观察 [J]. 西部医学, 2012, 24(10):1967-1968.
- [10] 胡惠光, 唐天骊, 李忠泽, 等. 鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症的临床研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(10):751-753.
- [11] 王霜, 杨正国, 杨波, 等. 降钙素治疗老年骨质疏松症疼痛的效果 [J]. 实用医药杂志, 2008, 25(7):801-802.
- [12] 任冬梅. 鲑鱼降钙素联合钙剂治疗老年骨质疏松症疗效分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(1):92-93.
- [13] 梁慧芬, 罗放, 莫剑峰, 等. 鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症的疗效观察 [J]. 广西医学, 2007, 29(9):1351-1352.
- [14] 陈辉, 王定, 孙金谓, 等. 鲑鱼降钙素治疗绝经后骨质疏松症疗效观察 [J]. 中医正骨, 2009, 21(5):65-66.
- [15] 宣森, 张秀珍. 鳗鱼降钙素对绝经后骨质疏松症的疗效观察 [J]. 同济大学学报 (医学版), 2008, 29(1):56-58.
- [16] Karponis A, Rizou S, Pallis D, et al. Analgesic effect of nasal salmon calcitonin during the early Post-fracture period of the distal radius fracture[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2015, 15(2):186-189.
- [17] 赖习科. 不同产家鲑鱼降钙素治疗绝经后骨质疏松症的疗效与经济比较 [J]. 药物与临床, 2013, 3(15):85-86.