

脉冲电磁场治疗绝经后骨质疏松症的 Meta 分析

徐换, 郝赤子, 郑俊, 廖维靖

【摘要】 目的: 系统评价脉冲电磁场(PEMFs)治疗绝经后骨质疏松症(PMO)的有效性和安全性, 为临床治疗和进一步的研究提供参考依据。方法: 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、The Cochrane Library 和 Web of Science 数据库, 搜集有关 PEMFs 治疗 PMO 患者的随机对照试验(RCT), 检索时限为从建库至 2016 年 8 月。由 2 名研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 12 个 RCT, 合计患者 1134 例。Meta 分析结果显示, VAS 评分[SMD=-2.07, 95%CI(-2.74, -1.40), $P<0.01$] 2 组间差异具有统计学意义, 腰椎 BMD[SMD=0.79, 95%CI(0.00, 1.57), $P=0.05$]、股骨颈 BMD[SMD=0.77, 95%CI(-0.04, 1.57), $P=0.06$]、不良反应率[RR=0.33, 95%CI(0.09, 1.20), $P=0.09$]方面, 2 组间差异均无统计学意义。结论: 现有临床证据表明, PEMFs 对 PMO 的治疗有一定疗效, 安全性较好, 但受纳入研究数量和质量限制, 尚需大样本、多中心、高质量的研究加以验证。

【关键词】 脉冲电磁场; 绝经后骨质疏松症; 系统评价; Meta 分析; 随机对照试验

【中图分类号】 R49; R681 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2017.03.019

Effectiveness and safety of pulsed electromagnetic fields in patients with postmenopausal osteoporosis: a meta analysis

Xu Huan, Hao Chizi, Zheng Jun, et al. Department of Rehabilitation Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

【Abstract】 **Objective:** To systematically review the effectiveness and safety of pulsed electromagnetic fields (PEMFs) in treating patients with postmenopausal osteoporosis (PMO), so as to provide a basis for clinical treatment and further study. **Method:** The randomized controlled trials (RCTs) on PEMFs in treating patients with PMO were searched on China National Knowledge Internet (CNKI), Wanfang Data medical information system (WF), VIP information resource system (VIP), Chinese Biomedical Literature Database (CBM), PubMed, The Cochrane Library and Web of Science from inception to August 2016. Two reviewers independently screened articles according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Then meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 12 RCTs involving 1134 patients were included. The results of meta-analysis showed that there was statistically significant difference in VAS (SMD=-2.07, 95% CI -2.74 to -1.40, $P<0.01$) between the two groups, but there was no statistically significant difference in BMD of the lumbar spine (SMD=0.79, 95% CI 0.00 to 1.57, $P=0.05$) and femoral neck (SMD=0.77, 95% CI -0.04 to 1.57, $P=0.06$), and the adverse events (RR=0.33, 95% CI 0.09 to 1.20, $P=0.09$) between the two groups. **Conclusion:** Actual clinical evidence indicates that PEMFs are effective and safe for PMO to a certain extent. Large-sample, multi-center and high-quality studies are still needed for validation because of the limitation of the quantity and quality of the included studies.

【Key words】 pulsed electromagnetic fields; postmenopausal osteoporosis; systematic review; Meta-analysis; randomized controlled trial

早期有效预防和治疗骨质疏松症(Osteoporosis, OP)对提高绝经后妇女生活质量、改善其预后、减轻家庭及社会精神压力及经济负担有重要意义^[1]。目前, OP的预防和治疗主要采取药物治疗, 但药物治疗存

在治疗周期长、经济负担重、药物不良反应多等问题, 在临床应用中受到一定的限制^[2]。近年来, 国内外学者越来越关注操作简单、相对安全的脉冲电磁场(Pulsed Electromagnetic Fields, PEMFs)疗法, 目前国内外对 PEMFs 的研究很多, 但有关 PEMFs 治疗 PMO 的随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)却较少, 目前, 仅有 1 篇 PEMFs 治疗 OP 的 Me-

收稿日期: 2016-10-18

作者单位: 武汉大学中南医院康复医学科, 武汉 430071

作者简介: 徐换(1989-), 女, 硕士在读, 主要从事神经康复方面的研究。

通讯作者: 廖维靖, weijingliao@sina.com

ta 分析^[3]。本文拟纳入国内外关于 PEMFs 治疗 PMO 的 RCT,对其疗效及可能的不良反应进行系统评价和 Meta 分析,以期对 PEMFs 治疗 PMO 提供可靠证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究类型为所有 PEMFs 治疗 PMO 的 RCT,无论是否采用盲法,语言仅限于中文、英文。试验组予以 PEMFs 联合药物治疗,药物治疗同对照组,对照组仅予以药物治疗。研究对象纳入标准:绝经后妇女,种族、国籍不限;有明显腰背和/或髋膝部等骨关节疼痛;所有患者均符合原发性骨质疏松症的诊断标准^[1]。研究对象排除标准:继发性骨质疏松者;有严重心、脑、肺、肝、肾功能障碍,不能配合完成试验者;存在 PEMFs 治疗的禁忌症;正在参加影响本研究结果评价的其他临床试验者。文献排除标准:重复发表的文献;动物实验;非 RCT 研究;索取全文无果;干预措施、结局指标不符合要求;未能提供有效统计数据。结局指标为视觉模拟疼痛评分(Visual Analogue Scale, VAS)、骨密度(Bone Mineral Density, BMD)测定(包括腰椎 BMD、股骨颈 BMD)及不良反应发生率。

1.2 方法 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库(WanFang Data)、维普数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、The Cochrane Library、Web of Science 中关于 PEMFs 治疗 PMO 的 RCT,检索时限均为从建库至 2016 年 8 月,语言种类限中、英文,检索采取主题词和自由词相结合的方式。此外,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。计算机检索英文检索词包括:pulsed electromagnetic fields、osteoporosis、postmenopausal。中文检索词包括:脉冲电磁场、骨质疏松、绝经。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对,有分歧时请第 3 位研究者加入讨论达成一致,文献筛选时首先阅读标题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括:①纳入研究的基本信息,包括第一作者、发表年份等;②研究对象的基线特征,包括各组的样本数、患者的年龄、自然绝经时间等。③干预措施的具体细节、随访时间等;④结局指标和结果测量数据;⑤偏倚风险评价的关键要素。

1.3 偏倚风险评价 根据 Cochrane 协作网推荐的偏倚风险评估方法对纳入的 RCT 进行评估,评估的方法学标准如下:①随机分配方案的产生;②是否进行了分配方案的隐藏;③是否对治疗方案实施者和研究对象采用盲法;④是否对研究结果测量者采用盲法;⑤结

果数据的完整性;⑥选择性报告研究结果;⑦其他偏倚来源。每个项目有 3 个水平,包括低偏倚风险、高偏倚风险和不清楚。2 名研究者根据以上标准和方法进行讨论,必要时根据第三方意见进行商议,最后达成一致意见。

1.4 统计学方法 使用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 5.3 软件对提取的数据进行统计学分析。对于连续变量数据,采用 $\bar{x} \pm s$ 及其 95% CI 表示;对于二分变量数据采用相对危险度(Relative Risk, RR)及其 95% CI 表示。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性的程度。若 $P>0.1, I^2<50\%$,认为多个研究间无明显异质性;若 $P\leq 0.1, I^2\geq 50\%$,提示研究间存在异质性。若各研究结果间无异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在异质性,对其异质性来源进行分析,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。根据可能出现的异质性因素进行亚组分析,必要时采用敏感性分析来核实检验结果的稳定性。

2 结果

2.1 纳入研究的一般情况 初步检索出相关文献 238 篇,根据纳入排除标准逐步筛选后,最终纳入 12 篇研究^[4-15],合计 1134 例患者,其中试验组 574 例,对照组 560 例。

2.2 纳入研究的偏倚风险评价 纳入的 12 个研究在随机分组方法方面^[4-15],4 个研究采用随机数字表法分组^[6-9],8 个研究提及随机^[4-5,10-15],但未说明随机的方法。所有研究均未报道分配方案隐藏情况及盲法实施情况。1 个研究因失访问题^[6],结果数据报道不完整,其余研究结果数据报道完整。所有研究对选择性结果报道问题均描述不清楚。所有研究均因信息不足而无法判断是否有其他偏倚来源。对所纳入研究中每个偏倚风险项目所占百分比的判断见图 1。

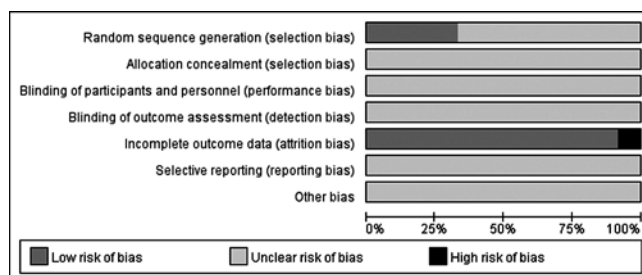


图 1 偏倚风险图:所纳入研究中每个偏倚风险项目所占百分比

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 VAS 评分 7 个研究报道了 PEMFs 对 VAS 评分的影响^[4-5,7-11],各研究间存在异质性($P<0.01$,

$I^2 = 96\%$), 2组之间差异具有统计学意义[SMD = -2.07, 95%CI(-2.74, -1.40), $P < 0.01$]。其中3个研究报道了治疗2周后VAS评分^[4,10-11],各研究间存在异质性($P < 0.01, I^2 = 97\%$),2组之间差异无统计学意义[SMD = -0.98, 95%CI(-2.35, 0.38), $P = 0.16$]。4个研究报道了治疗4周后VAS评分^[4,9-11],各研究间存在异质性($P < 0.01, I^2 = 95\%$),2组之间差异有统计学意义[SMD = -1.58, 95%CI(-2.64, -0.53), $P = 0.003$]。4个研究报道了治疗8周后VAS评分,研究间存在异质性($P < 0.01, I^2 = 83\%$)^[4,7,10-11],2组之间差异有统计学意义[SMD = -3.21, 95%CI(-3.95, -2.48), $P < 0.01$]。见图2。

2.3.2 腰椎BMD 7个研究报道了腰椎BMD^[4-6,10-12,15],各研究间存在异质性($P < 0.01, I^2 =$

95%),2组之间差异无统计学意义[SMD = 0.79, 95%CI(0.00, 1.57), $P = 0.05$]。见图3。

2.3.3 股骨颈BMD 6个研究报道了股骨颈BMD^[4-6,11,13-14],各研究间存在异质性($P < 0.01, I^2 = 96\%$),2组之间差异无统计学意义[SMD = 0.77, 95%CI(-0.04, 1.57), $P > 0.05$]。见图4。

2.3.4 不良反应发生率 3个研究报道了治疗过程中的不良反应^[7-8,11],各研究间无异质性($P = 0.68, I^2 = 0$),2组之间差异无统计学意义[RR = 0.33, 95%CI(0.09, 1.20), $P > 0.05$]。报道的不良反应包括疲乏、呕吐、头晕等,均无严重不良事件发生。见图5。

2.3.5 敏感性分析 VAS评分、股骨颈BMD和不良反应发生率指标敏感性分析发现分别剔除各项研究,合并效应量仍均具有统计学意义且森林图结果方向均未

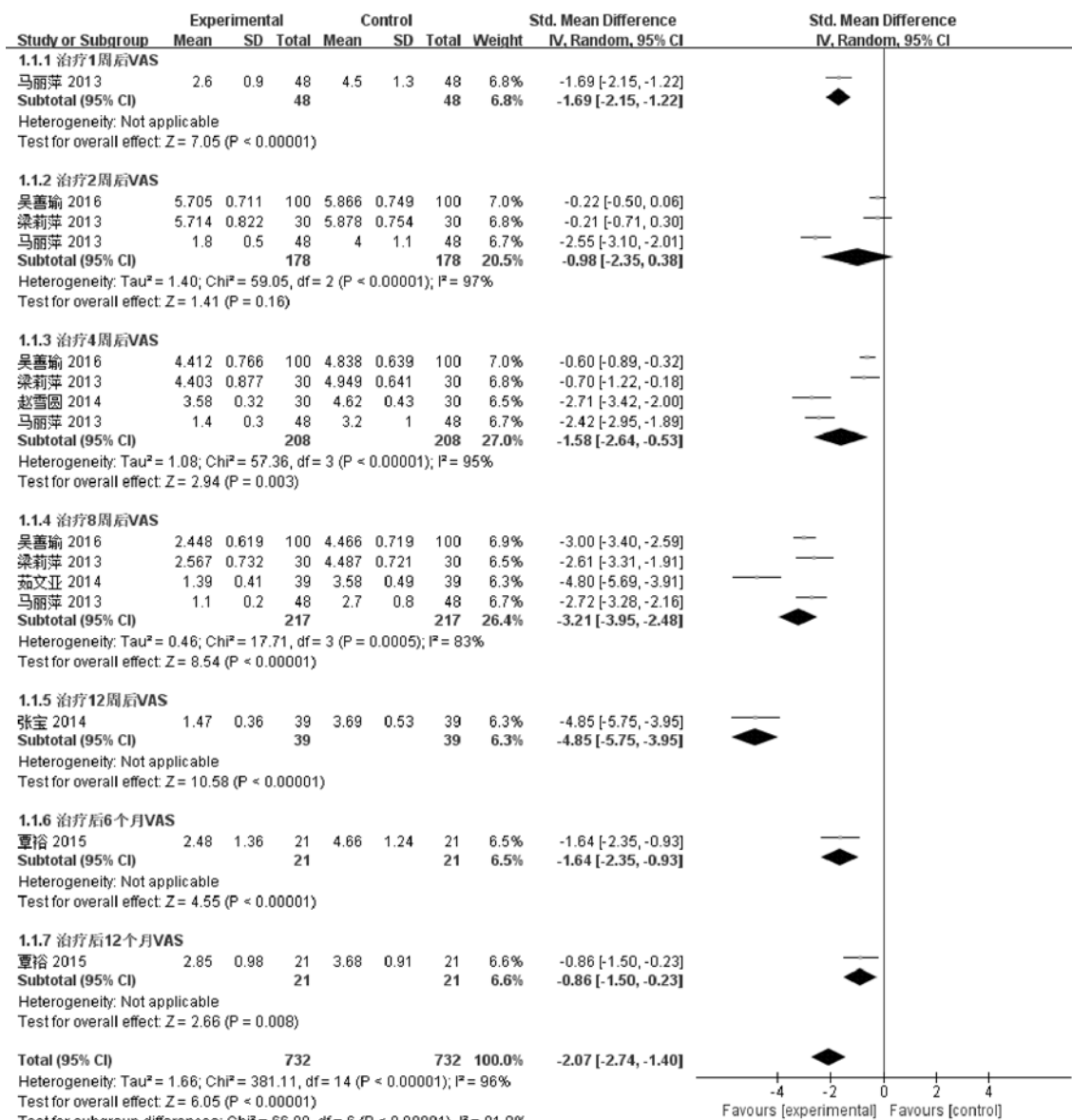


图2 2组治疗后VAS评分比较的Meta分析

发生改变,说明 Meta 分析结果较稳定。腰椎 BMD 指标敏感性分析发现,分别剔除吴善瑜^[4]、马丽萍^[10]的研究时结果发生逆转,说明 Meta 分析结果不稳定。

2.3.6 发表偏倚 因研究数量有限,未能进行漏斗图分析。

3 讨论

3.1 有效性分析 PMO 的发病与雌激素缺乏有关,雌激素具有刺激成骨细胞、抑制破骨细胞的作用,可通过对钙调节激素的影响调节骨代谢,能够诱导多种骨局部生长因子的表达增强,抑制骨局部细胞因子和肿瘤坏死因子的产生^[16-19]。临床上,PEMFs 已成为 OP 的一项辅助治疗方法,PEMFs 可促进成骨细胞生长因子的合成和分泌,促进 DNA 的合成,从而促进成骨细胞的活性^[20]。此文纳入的 12 篇研究分别有 7 篇和 6 篇报道了腰椎 BMD 和股骨颈 BMD,结果显示试验组与对照组差异无统计学意义,因此尚不能证实试验组对腰椎及股骨颈 BMD 的作用优于对照组。此结果与杨丽霞等^[3]的 Meta 分析结果一致。出现此结果的原因可能在于,大部分研究未进行随访或随访时间较短,仅 2 篇

研究随访时间为 1 年,而 OP 的治疗是一个较漫长的过程,BMD 的改变更需要积累一定的治疗时间,故随访时间不足为主要原因之一,其他原因如所用 PEMFs 参数不一致,治疗疗程不同,测定 BMD 仪器不统一等均可导致结果偏倚。7 篇研究报道了 VAS 评分的情况,结果显示试验组 VAS 评分低于对照组,表明 PEMFs 可有效缓解疼痛,分析其原因可能在于 PEMFs 扩张局部微血管,促进毛细血管增生,改善局部血液循环^[21],同时刺激垂体释放 β-内啡肽,使血液中 β-内啡肽含量增多,痛阈值升高、神经兴奋性降低^[22],从而缓解疼痛。

3.2 安全性分析 对于 PMO 的治疗相关并发症报道较少,12 篇研究仅 3 篇报道了相关的不良反应,茹文亚等^[7]、张宝等^[8]的研究显示试验组不良反应发生率为 2.56%,明显低于对照组(10.26%);梁莉萍等^[11]研究显示试验组与对照组不良反应发生率相同,均为 3.3%。报道的不良反应主要包括:恶心、呕吐、头晕、腹泻、食欲减退、疲乏等。Meta 分析结果显示试验组不良反应发生率同对照组相似,差异无统计学意义,表明 PEMFs 并未增加治疗中的不良反应。各研究报道的相关不良反应主要为胃肠道反应,表明不良反应主要来源于药物

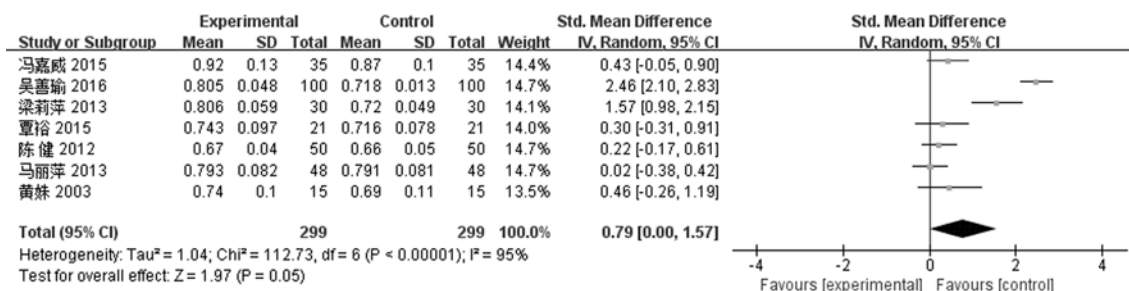


图 3 2 组治疗后腰椎 BMD 比较的 Meta 分析

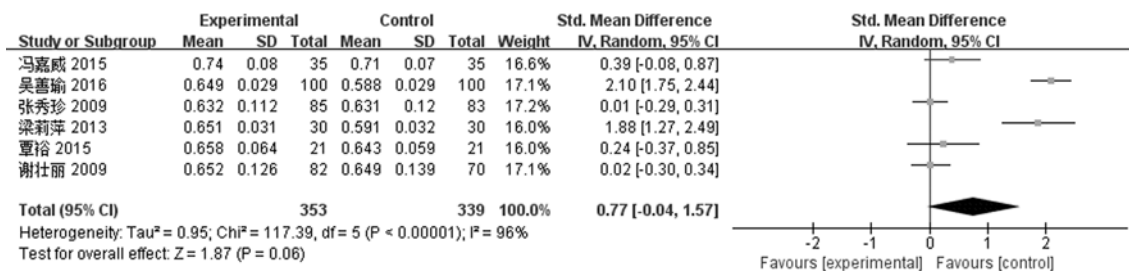


图 4 2 组治疗后股骨颈 BMD 比较的 Meta 分析

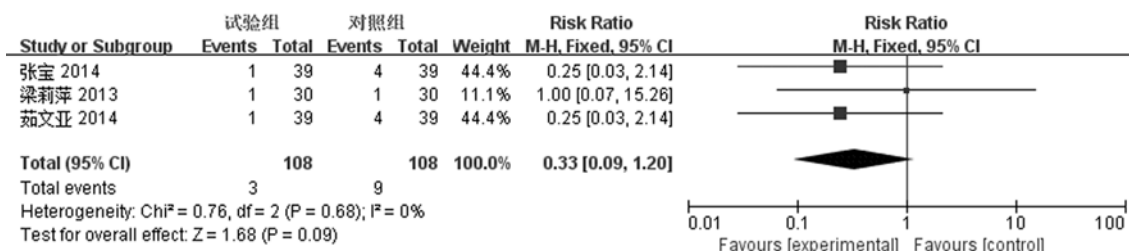


图 5 2 组不良反应发生率比较的 Meta 分析

副作用,因此,可以认为 PEMFs 的临床应用是安全的。

3.3 局限性分析 Meta 分析所纳入的 12 个研究均符合纳入/排除标准,各研究均对基线资料进行了详细描述,试验组与对照组具有可比性,但仍存在以下局限性:①只检索了公开发表的文献,未纳入未发表的文献,可能存在发表偏倚;②纳入文献的实施地点均为国内,较局限,影响 Meta 分析的强度和结论的外推性;③纳入研究的干预措施并未完全统一,未对干预的具体方法进行细化;④治疗时间、随访时间不一致,评价时间不同,影响结果的可靠性,部分研究未进行随访;⑤纳入研究的文献质量不高,大部分研究未描述随机分组方法,所有研究均未描述分配隐藏方法,存在潜在的选择偏倚;所有研究均未描述是否采用盲法,存在实施偏倚;⑥VAS 评分存在一定主观性,可能给结果带来偏倚;⑦均为单中心试验,无多中心 RCT。

总之,从现有的临床证据来看,PEMFs 可有效缓解 PMO 引起的疼痛,安全性较好,但尚不能证实 PEMFs 可显著提高 BMD,受纳入研究数量和质量限制,尚需开展更多大样本、多中心、设计科学、操作规范的高质量 RCT 来进一步验证。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] 刘勇华, 涂萍, 吴和平. 脉冲电磁场辅助治疗原发性骨质疏松症疗效分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(3): 275-278.
- [3] 杨丽霞, 周贤刚, 杨闯. 低频脉冲电磁场治疗骨质疏松症的 Meta 分析[J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(9): 688-691.
- [4] 吴善瑜, 焦飞虎, 孔繁军. 绝经后妇女骨质疏松症运用鲑鱼降钙素联合低频脉冲电磁场治疗的临床分析[J]. 临床医学, 2016, 36(8): 4-5.
- [5] 覃裕, 邱冰, 朱思刚, 等. 唑来膦酸盐联合脉冲电磁场治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(8): 945-948.
- [6] 冯嘉威, 谢国平, 何伟东, 等. 综合治疗绝经后骨质疏松症的疗效观察[J]. 中国医药科学, 2015, 5(23): 17-20.
- [7] 茹文亚, 钮易蓓, 平仁香. 鲑鱼降钙素鼻喷剂结合脉冲电磁场治疗仪治疗骨质疏松性腰痛疗效观察[J]. 浙江创伤外科, 2014, 19(3): 431-432.
- [8] 张宝, 韩守安, 孙永功, 等. 鲑鱼降钙素鼻喷剂结合脉冲电磁场治疗仪治疗骨质疏松性腰痛疗效观察[J]. 中国处方药, 2014, 12(12): 4-5.
- [9] 赵雪圆, 窦连山. 荣筋片结合低频脉冲电磁场干预绝经后女性骨质疏松骨痛及行为能力的临床观察[J]. 天津中医药, 2014, 31(11): 664-666.
- [10] 马丽萍, 王剑火, 姜绪防. 碳酸钙维生素 D3 及鲑鱼降钙素联合脉冲电磁场治疗老年女性骨质疏松症的临床观察[J]. 东南国防医药, 2013, 15(2): 154-159.
- [11] 梁莉萍, 王立. 鲑鱼降钙素联合低频脉冲电磁场治疗绝经后妇女骨质疏松症的临床观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(10): 1064-1068.
- [12] 陈健, 黄慧, 何剑全, 等. 低频脉冲电磁场干预绝经后骨质疏松患者血清护骨素及核因子 κ B 受体活化子配体的变化[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(30): 5577-5580.
- [13] 张秀珍, 王博, 宣森, 等. 脉冲电磁场治疗绝经后骨质疏松的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2009, 31(5): 353-355.
- [14] 谢壮丽, 王博, 张秀珍. 脉冲电磁场对绝经后骨质疏松症疗效的临床研究[J]. 中国医师进修杂志, 2009, 32(9): 34-36.
- [15] 黄妹, 孟萍, 蔡红卫. 低频脉冲电磁场与雌激素联合应用治疗绝经后骨质疏松症[J]. 中国组织工程研究, 2003, 7(9): 1399-1400.
- [16] Jiang Y, Gou H, Wang S, et al. Effect of Pulsed Electromagnetic Field on Bone Formation and Lipid Metabolism of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Rats through Canonical Wnt Signaling Pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016(4): 1-13.
- [17] Zhuo XL, Jian-Zhong HU. Research Advances in the Biological Effects of Pulsed Electromagnetic Fields on Osteogenesis[J]. Medical Recapitulate, 2014, 20(23): 4239-4241.
- [18] Veronesi F, Torricelli P, Giavaresi G, et al. In vivo effect of two different pulsed electromagnetic field frequencies on osteoarthritis [J]. J Orthop Res, 2014, 32(5): 677-685.
- [19] Zhou YJ, Wang P, Chen HY, et al. Effect of Pulsed Electromagnetic Fields on Osteogenic Differentiation and Wnt/ β -catenin Signaling Pathway in Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells[J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2015, 46(3): 347-453.
- [20] He J, Zhang Y, Chen J, et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on the expression of NFATc1 and CAII in mouse osteoclast-like cells[J]. Aging Clin Exp Res, 2015, 27(1): 9-13.
- [21] 周君, 何成奇. 脉冲电磁场治疗原发性骨质疏松症的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37(4): 317-320.
- [22] 张小云, 罗振国, 马永键. 磁场对血浆 B-内啡肽的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 1998, 20(3): 129-132.