

不同补硒方式防治大骨节病的系统评价

时春虎 田宏亮 田金徽 曾嵘 杨克虎 吴泰相 廖永健

【摘要】目的 系统评价大骨节病区不同补硒方式对患病儿童的防治效果。**方法** 计算机系统检索各中外文数据库及搜索引擎。全面收集有关各种补硒方法防治大骨节病的对照研究,检索时间截至2012年12月。对纳入研究进行质量评价,采用RevMan 5.1软件进行Meta分析。**结果** 最终纳入14个随机对照试验,12个非随机对照试验,方法学质量均较低。Meta分析结果显示,与安慰剂或空白对照相比,单独补硒治疗能提高大骨节病患儿的X线有效率($RR=3.28$, $95\%CI:2.06\sim 5.22$)及发硒水平($SMD=2.05$, $95\%CI:1.00\sim 3.11$),且能降低新发病例($OR=0.18$, $95\%CI:0.09\sim 0.36$);单独补硒与单独补充维生素C的X线干骺端好转率的差异无统计学意义($RR=1.01$, $95\%CI:0.84\sim 1.22$);补硒联合维生素E治疗的X线有效率及发硒水平高于安慰剂组;与单独补硒相比,补硒联合维生素C在X线疗效和发硒水平上无明显差异;富硒酵母组的有效率(70.83%)高于亚硒酸钠(48.84%)($P<0.05$);施硒肥组的X线有效率高于空白组($RR=3.98$, $95\%CI:2.25\sim 7.05$),综合干预及晒粮等方法亦有一定效果。**结论** 单独补硒可提高大骨节病患者X线有效率和发硒水平;维生素联合补硒效果优于单独补硒;富硒酵母的疗效优于单独补硒和对照组。

【关键词】 大骨节病; 硒; 系统评价

A systematic review regarding the effects of different kinds of selenium supplementations on Kaschin-Beck disease SHI Chun-hu¹, TIAN Hong-liang¹, TIAN Jin-hui¹, ZENG Rong¹, YANG Ke-hu¹, WU Tai-xiang², LIAO Yong-jian³. 1 Evidence-Based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2 Chinese Evidence-based Medicine Center, Chinese Clinical Trial Register, the Chinese Cochrane Centre, INCLEN, West China Hospital, Sichuan University; 3 Gansu Provincial Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: YANG Ke-hu, Email: yangkh@lzu.edu.cn

This work was supported by a grant from the Key Technology Research and Development Program of Gansu Province (No. 1104FKCA165).

【Abstract】 Objective To systematically assess the efficacy of different programs regarding the selenium supplementation formulae used for prevention and treatment of Kaschin-Beck disease (KBD) in children. **Methods** PubMed, EMBASE, Cochrane Library, SCI expanded, CNKI (Chinese National Knowledge Infrastructure), VIP (Chinese Science and Technique Journals Database), CBM (The Chinese Biomedical Database), Wanfang Database, CSCD (Chinese Science Citation Database) had been electronically searched. All the searching processes were up-dated to Dec 2012 to identify randomized trials (RCTs) and non-RCTs to compare the selenium supplementation formulae with placebo or with no intervention. Two reviewers assessed the methodological quality of the study design, including RCTs or non-RCTs according to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1 or a checklist described by Deeks JJ, *et al*, respectively. Data was extracted independently. **Results** There were 14 RCTs and 12 non-RCTs papers included, but showing low methodological quality. Data from Meta analysis showed that selenium supplementation had caused the following progresses: radiologic improvement ($RR=3.28$, $95\%CI:2.06\sim 5.22$), higher hair selenium ($SMD=2.05$, $95\%CI:1.00\sim 3.11$) lower new radiologic lesions ($OR=0.18$, $95\%CI:0.09\sim 0.36$) than in the placebo or with no treatment groups. Both selenium and vitamin C supplementation did not show differences in radiologic improvement of metaphysis ($RR=1.01$, $95\%CI:0.84\sim 1.22$).

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.05.021

基金项目:甘肃省科技支撑计划(1104FKCA165)

作者单位:730000 兰州大学基础医学院循证医学中心(时春虎、田宏亮、田金徽、曾嵘、杨克虎);四川大学华西医院中国循证医学中心 中国临床试验注册中心/Chinese Cochrane Centre, INCLEN(华西)资源与培训中心(吴泰相);甘肃省疾病预防控制中心(廖永健)

通信作者:杨克虎, Email: yangkh@lzu.edu.cn

Combination of selenium and vitamin E supplementation showed higher radiologic improvement than the placebo group. Combination of selenium and vitamin C supplementation had no influence on the difference in radiologic improvement or hair selenium than selenium supplementation. Selenium-enriched yeast showed higher radiologic improvement than sodium selenite (70.83% vs. 48.84%, $P < 0.05$). Selenium fertilization showed higher radiologic improvement than the non-treatment group ($RR = 3.98$, 95% CI : 2.25–7.05). Comprehensive intervention program and ‘grain drying approach’ also showed certain effects. **Conclusion** Selenium supplementation could lead to better radiologic improvement and hair selenium, with lower new radiologic lesions. Current evidence supported its benefits on prevention and treatment of KBD. Large sample sized and well-designed trials together with the reporting on adverse outcome remained necessary.

【Key words】 Kaschin-Beck disease; Selenium; Systematic review

大骨节病(KBD)是一种地方性变形性骨关节病^[1,2],病因至今未明,主要有缺硒、水有机中毒、粮食真菌毒素中毒及微小病毒感染等学说^[3,4]。1970年代我国学者曾提出环境缺硒可能造成KBD,研究发现病区患者的血硒、尿硒及发硒含量显著低于非病区,且补硒能预防儿童新发病例^[5-7]。目前已有大量研究证明,KBD流行于水、土硒含量极低,且居民以自产粮为主要食物的地区,因人体摄入量低,补硒防治KBD已被广泛采用,其防治效果明显^[8-10]。为此本研究旨在通过收集涉及补硒疗法的所有文献,比较不同补硒方式间的效果,以期选择最优补硒方式。

资料与方法

1. 纳入与排除标准:纳入研究必须同时符合①研究类型为能够提取出数据的对照研究(包括随机对照试验、非随机对照试验等^[11]);②研究对象为儿童(年龄 < 18 岁),性别不限,并按一定标准(如GB 16003-1995)做出诊断;③干预措施需涉及补硒(形式及方案均不限);排除标准为①无法获得两组比较数据的对照研究等;②通过各种渠道未获得全文。

2. 资料来源及检索:通过计算机检索中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据期刊论文资源、中国科学引文数据库、Web of Science、EMBASE, PubMed, Cochrane Library 获得发表的相关研究;检索中国重要会议论文全文数据库、万方数据会议论文资源、Conference Proceedings Citation Index、中外文会议论文数据库、中国优秀博士学位论文全文数据库、万方数据学位论文数据库、ProQuest 数据库获得会议和学位论文;检索 MDlinx 数据库获得灰色文献;检索 International Clinical Trials Registry Platform, Current Controlled Trials, Clinical Trials, Chinese Clinical Trial Register, Hong Kong Clinical Trial

Center, University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry 获得在研临床研究;检索搜索引擎 Google Scholar, Scirus 以补充检索,并追查纳入文献的参考文献。检索年限均为建库截止至 2012 年 12 月。检索词包括“Kaschin-Beck Disease”、“KBD”、“大骨节病”、“柳拐子病”等为自由词,并在各数据库中查找其对应主题词。

3. 质量评价和资料提取:由 2 名研究者独立阅读所获文献题名和摘要,在排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准者阅读全文,以确定是否符合纳入标准。2 名研究者交叉核对纳入文献的结果,如有不同意见则通过讨论或由第 3 人裁定以解决分歧。制定资料提取表,内容主要包括一般资料(文献题名、作者姓名、发表日期和文献来源)、研究特征(研究对象的一般情况和干预措施)、研究方法学及测量指标(X 线有效率、发硒水平、干骺端或骨端有效率、新发病例)。由 2 名评价员按照上述标准对纳入的文献各自独立进行资料提取和质量评价,然后交叉核对,如有分歧通过讨论解决。对于随机对照试验使用 Cochrane 系统评价指导手册偏倚评价条目进行质量评价,而对于非随机对照试验使用 Deeks 质量评价条目进行质量评价^[12]。

4. 统计学分析:采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 进行 Meta 分析。计数资料采用 RR 值或 OR 值为疗效分析统计量;计量资料采用均数差(MD)。各效应量均以 95% CI 表示,各纳入研究结果间的异质性采用 I^2 检验。当各研究间有统计学同质性($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型对各研究进行 Meta 分析;如各研究间存在统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,若两个研究组间存在统计学异质而无临床异质性或差异无统计学意义时,采用随机效应模型进行分析。若异质性源于低质量研究,进行敏感性分析。如两组间异质性过大或无法找寻数据来源时,采用描述性分析。

结 果

1. 纳入研究基本信息:共纳入 26 个研究^[13-38],25 篇为中文^[13-22,24-38],1 篇为英文^[23],研究均在我国开展,其中随机对照试验 14 个^[13-26]、非随机对照试验 12 个^[27-38]。文献纳入和排除流程及纳入研究基本信息见图 1、表 1。

2. 纳入研究的方法学质量:①随机对照试验的质量评价:纳入的 14 个随机对照试验均报告了“随机”^[13-26],4 个研究采用分层随机^[15-17,21],1 个研究采用配比随机^[20],其他研究未报告随机方案。仅 1 个研究报告了分配隐藏^[23],其他均无报告。5 个研究报告了盲法的实施^[14,18,21,23,25],其他未报告。②非随机对照试验的质量评价:采用 Deeks 等^[12]非随机对照试验质量评价条目评价,包括实施分组、盲法、信息依据、随访、可比性、数据分析共 6 方面 13 个条目。2 个研究未报告分组方法^[32,34],2 个研究使用群随机分组^[30,35],但文献[30]以个体为单位进行数据分析,其他研究均选邻近地区作对照。所有非随机对照研究均未报告组间设计的平衡情况。仅 1 个研究报告了盲法^[32],其他未报告。所有研究均报告了干预方法的实施、干预结果以及随访情况,2 个研究随访未完成^[29,30],1 个研究未报告随访的完成情况^[35]。3 个研究未评估组间基线是否平衡^[28,32,34],仅 1 个研究报告了混合病例的调整^[30],根据年龄构成对指标进行标准化处理。所有研究均未采用意向性分析。

3. 补硒疗法 vs. 安慰剂(空白):①X 线有效率:6

个研究报告了补硒治疗后 X 线有效率^[15,16,18,23,26,27],对随机对照试验报告 Meta 分析^[15,16,18,23,26],异质性分析结果为 $I^2=72\%$, $P=0.006$,提示研究间有统计学异质性,故采用随机效应模型分析。合并效应量为 $RR=3.28$, $95\% CI: 2.06 \sim 5.22$, $P<0.000 01$,提示补硒组与对照组的 X 线有效率比较差异有统计学意义。研究报告了治疗后 12、18 和 24 个月的数据,按时间分亚组合并结果同总效应量。1 个非随机对照试验结果显示^[27],补硒组好转率(79.17%)高于对照组(17.14%)($\chi^2=4.34$, $P<0.05$) (图 2)。②发硒水平:6 个研究报告了补硒治疗后发硒水平^[15,16,19-21,38]。4 个研究可行 Meta 分析^[15,16,19,20]。 $I^2=90\%$, $P<0.000 01$,提示研究间存在统计学异质性,故采用随机效应模型分析。合并效应量 $SMD=2.05$, $95\% CI: 1.00 \sim 3.11$, $P=0.0001$,提示补硒组与对照组在发硒水平上有统计学差异(图 3)。研究报告了治疗后 12、24 和 36 个月的数据,按时间分亚组合并结果同总效应量。文献[21]报告了试验前后发硒水平,无样本量,故未行 Meta 分析,结果显示补硒组的发硒水平 ($0.2534 \text{ ppm} \pm 0.1060 \text{ ppm}$) 高于对照组 ($0.1239 \text{ ppm} \pm 0.0520 \text{ ppm}$),差异有统计学意义。1 个非随机对照试验结果显示^[38],补硒组发硒由防治前 (95.62 ± 43.42) $\mu\text{g/kg}$ 明显升高至防治 1 年后 (197.64 ± 97.08) $\mu\text{g/kg}$ ($t=5.41$, $P<0.05$),而对照组升高不明显($t=0.01$, $P>0.05$)。③新发病例:13 个研究报告了补硒后新发病例^[15,17,18,21,23,27,29,30,32,34,35,37,38],异质性分析结果为 $I^2=0\%$, $P=1.00$,提示研究间统计学同质性很好,故采用固定效应模型分析。合并效应量 $OR=0.18$, $95\% CI: 0.09 \sim 0.36$, $P<0.000 01$,结果提示补硒组及对照组在新发病例上的差异有统计学意义。分别合并随机对照试验及非随机对照试验的数据,结果均显示两组的差异有统计学意义(图 4)。

4. 补充维生素与 KBD 的关系:①补硒联合维生素:3 个研究报告了补硒联合维生素^[13,15,24],研究报告补硒^[13]+维生素 E 组和安慰剂组在 X 线

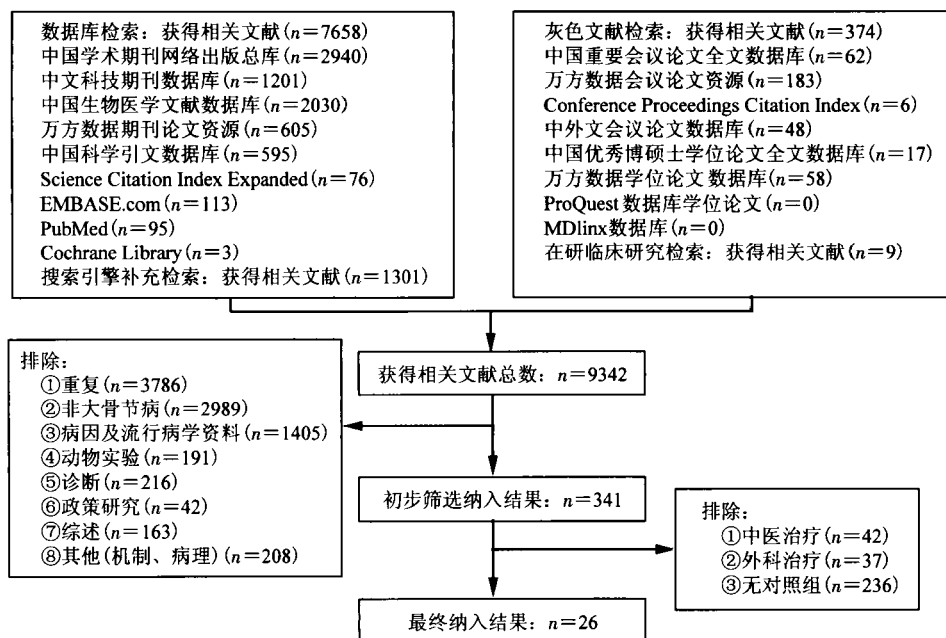


图 1 不同补硒方式防治 KBD 系统评价的文献纳入排除流程

表1 不同补硒方式防治KBD系统评价纳入26篇文献的基本信息

文献	研究类型	研究对象	年龄(岁)	诊断标准	样本量	试验组	对照组	观察指标	随访时间(月)
[13]	RCT	KBD患者及健康人群	5~15	永寿县大骨节病全国考察建议(1980-03)	41/36	口服亚硒酸钠+维生素E	乳酶生	干垢端、骨端、骨端腕骨,发硒	11
[14]	RCT	KBD患者	7~19	东北三省协作组标准(1973)	90	口服亚硒酸钠	安慰剂	干骺端有效例数	12
[15]	RCT	KBD患者及健康人群	6~13	未描述	269	口服亚硒酸钠	安慰剂	X线有效率、发硒水平及新发病例	24
[16]	RCT	KBD患者	<14	未描述	150	口服亚硒酸钠	安慰剂	X线有效率、发硒水平	12
[17]	RCT	KBD患者及健康人群	6~13	未描述	2464	口服亚硒酸钠	安慰剂	新发病例	12
[18]	RCT	KBD患者及健康人群	5~16	未描述	未描述	口服亚硒酸钠	安慰剂	X线有效率、新发病例	12
[19]	RCT	KBD患者	5~15	永寿大骨节病科学考察组标准(1982)	180	食用富硒酵母	对照组	发硒水平	13
[20]	RCT	KBD患者及健康人群	2~13	大骨节病X线诊断标准及防治效果判定标准	208	口服亚硒酸钠	对照组	X线检出率、发硒水平及新发病例	36
[21]	RCT	KBD患者	6~13	未描述	438	口服亚硒酸钠	安慰剂	发硒水平及新发病例	12
[22]	RCT	KBD患者	7~14	未描述	257	口服硫酸锌+硒盐	口服硫酸锌	干骺端有效例数、骨端有效例数	9
[23]	RCT	KBD患者	5~15	未描述	208	口服亚硒酸钠+注射碘油	安慰剂+注射碘油	X线有效率、新发病例	12
[24]	RCT	KBD患者及健康人群	6~11	卫生部《大骨节病防治手册》“大骨节病治疗效果X线判定标准”	39/37	口服亚硒酸钠+维生素C	亚硒酸钠	X线有效率、发硒水平	12
[25]	RCT	KBD患者及健康人群	6~12	《永寿大骨节病科学考察论文集》大骨节病X线诊断标准及防治效果X线判定标准	9/10	硒盐+维生素E	硒盐	X线有效率、发硒水平	12
[26]	RCT	KBD患者	7~13	卫生部《大骨节病防治手册》“大骨节病治疗效果X线判定标准”	80	口服亚硒酸钠	对照组	X线有效率	18
[27]	non-RCT	未描述	6~13	未描述	135	食用硒盐	对照组	X线检出率、X线有效率及新发病例	10
[28]	non-RCT	KBD患者	7~13	全国大骨节病诊断标准	20	施硒肥	综合措施	X线检出率、发硒水平	60
[29]	non-RCT	KBD患者及健康人群	7~15	未描述	未描述	食用硒盐	空白组	X线检出率及新发病例	12
[30]	non-RCT	KBD患者及健康人群	3~13	中地办9号全国统一标准(试行)(1983)	348	口服亚硒酸钠	对照组	X线检出率及新发病例	36
[31]	non-RCT	KBD患者	3~13	大骨节病X线诊断标准及效果判定标准	326	小麦喷硒	空白对照	X线检出率及发硒	60
[32]	non-RCT	KBD患者及健康人群	3~13	《永寿大骨节病科学考察论文集》大骨节病X线诊断标准及防治效果X线判定标准	未描述	口服亚硒酸钠	空白组	X线检出率及新发病例	36
[33]	non-RCT	KBD患者及健康人群	5~14	全国大骨节病X线诊断研讨会修订标准	90/90	施硒肥	补硒	干骺端检出率	48
[34]	non-RCT	未描述	未描述	未描述	未描述	食用硒碘盐	对照组	新发病例	48
[35]	non-RCT	KBD患者及健康人群	<13	未描述	未描述	食用硒碘盐	对照组	新发病例	48
[36]	non-RCT	KBD患者及健康人群	3~13	未描述	6400	土壤施硒肥	空白对照	X线有效率	24
[37]	non-RCT	KBD患者及健康人群	4~11	未描述	369	口服亚硒酸钠	安慰剂	新发病例	24
[38]	non-RCT	KBD患者及健康人群	7~12	GB 16003-1995	172	食用硒碘盐	对照组	X线检出率、发硒水平及新发病例	12

干骺端好转率实验组明显高于对照组(87.8% vs. 58.3%),同时在发硒水平上实验组服药后明显高于服药前,两者差异均有统计学意义($P < 0.005$);其中1个研究报告补硒联合维生素E和单独补硒在X线改变的有效率,联合药物组高于实验组(63.63% vs. 10%)^[15],两组在发硒水平上均高于防治前。而另一研究报告补硒^[24]+维生素C与单独补硒在X线疗效和发硒水平上无明显差异。②单独补充维生素:2

个研究报告了单独补硒与单独补维生素C在X线干骺端好转率(图5)^[14,24],且两组间差异无统计学意义。在发硒水平上,1个研究报告实验前后两组间差异有统计学意义^[24]。

5. 补锌与KBD的关系:1个研究对比补锌联合硒盐与单纯补锌^[22]、单纯补硒治疗效果,3组服药后干骺端病变均有不同程度好转,依次为补锌联合硒盐组>单纯补锌组>硒盐组>对照组,各组间差异

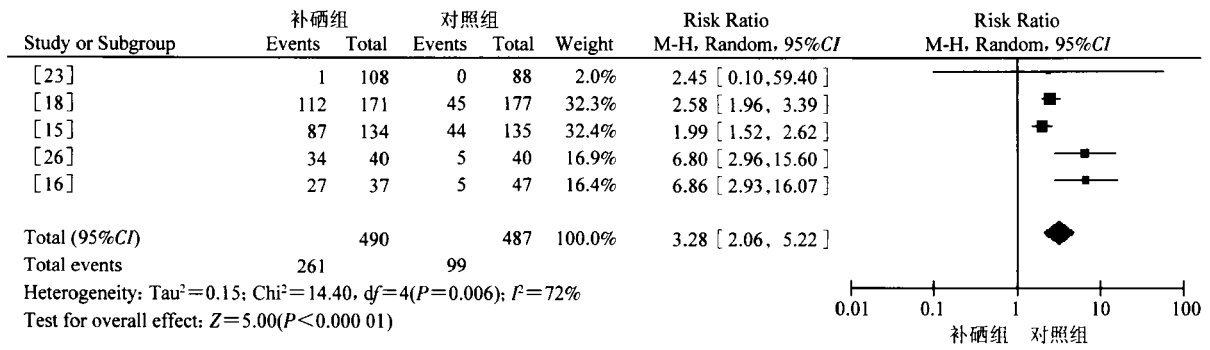


图2 不同补硒方式X线有效率的Meta分析

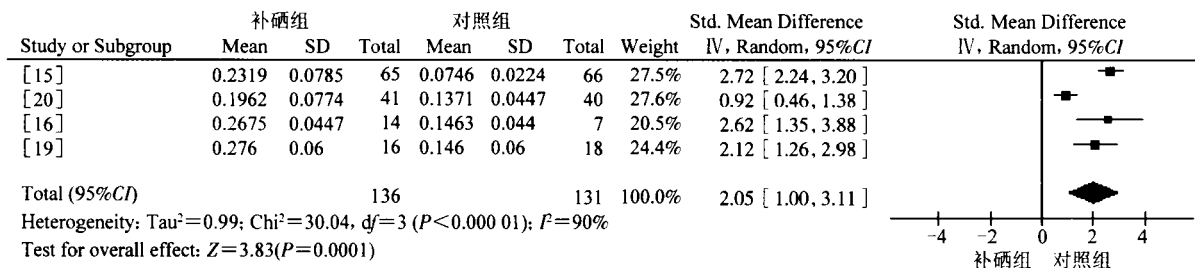


图3 不同补硒方式发硒水平的Meta分析

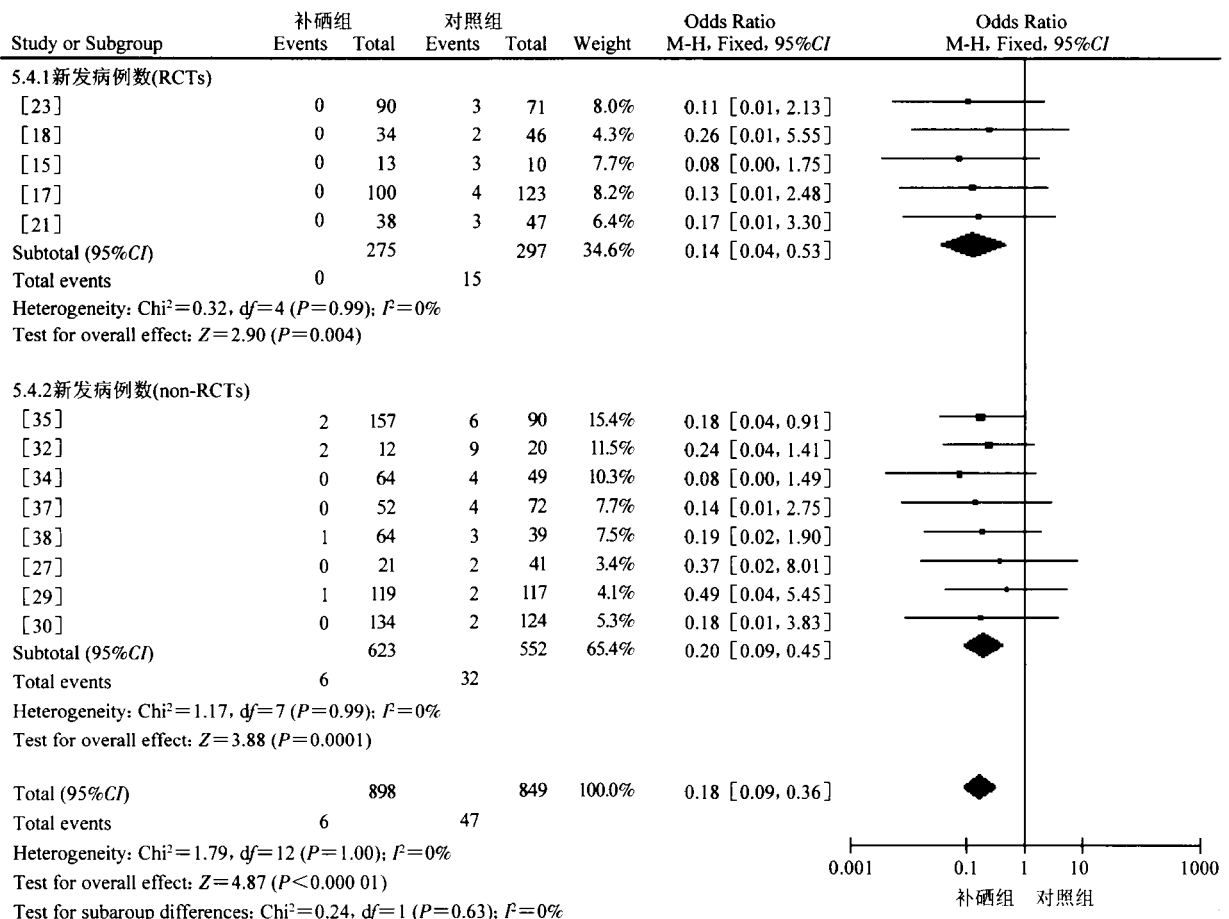


图4 不同补硒方式新发病例的Meta分析

有统计学意义 (P<0.01); 对骨端型病变治疗效果上, 补锌联合硒盐组疗效最好。

6. 富硒酵母与KBD的关系: 1个研究报告了X

线干骺端病变治愈率^[19]、有效率均显著高于空白对照组; 其中富硒酵母组X线干骺端病变总治愈率为70.83%, 高于亚硒酸钠(48.84%) (P<0.05)。

7. 施硒肥与KBD关系:①小麦喷硒肥 vs. 空白对照:2个研究报告了X线疗效^[31, 36],合并效应量RR=3.98, 95%CI: 2.25 ~ 7.05, P<0.000 01,提示两组间差异有统计学意义(图6)。1个研究报告6个月后^[31],两组发硒值分别为(204±94)10⁻⁹与(87±36)10⁻⁹(P<0.05)。②小麦喷硒肥 vs. 综合措施:1个研究^[28]报告综合措施组连续4年的X线干骺检出率分别为74.00%、31.07%、16.48%、10.11%,病情下降显著(P<0.001);小麦喷硒组同期X线干骺检出率下降幅度低于综合措施组,依次为58.76%、46.15%、38.16%(P<0.01)。③土壤施硒肥 vs. 补硒对照:1个研究^[33]报告施硒肥组病情活跃程度显著低于补硒盐组和硒片组(P<0.05),施硒肥控制KBD的作用优于补硒盐和口服硒片。在促进干骺端病变修复方面,三者疗效基本相同;在发硒比较上,三组分别为(0.23±0.074)μg、(0.197±0.068)μg和(0.162±0.041)μg,施硒肥组高于补硒盐组和硒片组。

8. 晒粮 vs. 补硒对照:1个研究报告晒粮组及补硒组在X线疗效及发硒水平上均高于空白对照组^[24],差异有统计学意义(P<0.01);1个研究报告晒粮组及补硒组X线检查疗效上与对照组比较^[38],差异有统计学意义(P<0.05)。

讨 论

众所周知,KBD病区多分布在低硒地带,患者机体内环境也处于低硒状态,而硒保护细胞膜的生物学效用能起到防治效果^[39, 40]。本研究结果表

明,相较于空白组或安慰剂,单独补硒治疗能提高KBD的X线有效率及发硒水平,降低新发病例,效果明显。

维生素联合补硒效果优于单独补硒,这可能与维生素有促进人体对自然状态硒的吸收有关,提示可选用高维生素食品通过食物链方式防治KBD。富硒酵母的疗效优于单独补硒和对照组,文献报道无机态硒的生物学活性远不如某些有机硒制剂,富硒酵母具有疗效快速、毒性低及临床使用方便等优点。研究提示锌对KBD患者的骨质有明显修复作用,且补锌联合补硒的作用比单独补硒效果更佳。研究还发现通过土壤施硒肥或小麦喷硒肥法预防控制KBD的作用优于补硒盐和口服硒片,其综合干预效果也优于小麦补硒法^[28]。该方法简单易行,安全可靠,有利于在低硒地区推广应用。

通过本研究还应看到:①纳入的随机对照试验质量较低。其中6个研究报告采用了分层随机或配比随机,但未详细描述随机方案^[15-18, 20, 21];4个研究报告了盲法的实施情况^[14, 18, 21, 23];仅1个研究报告了分配隐藏^[23]。②纳入的非随机对照研究质量较差。其中2个研究使用群随机分组^[30, 35];1个研究报告了盲法^[32];3个研究未评估组间基线是否平衡^[28, 32, 34];仅1个研究报告了混合病例的调整,根据年龄构成对指标进行标准化处理^[30];所有研究均未采用意向性分析,未报告数据分析方法是否合理。③纳入研究报告的诊断标准、补硒方法与剂量、治疗时间及随访时间等不尽一致。④未报告补硒治疗的不良结局。建议未来的相关研究应科学设计、严谨实施、准确报

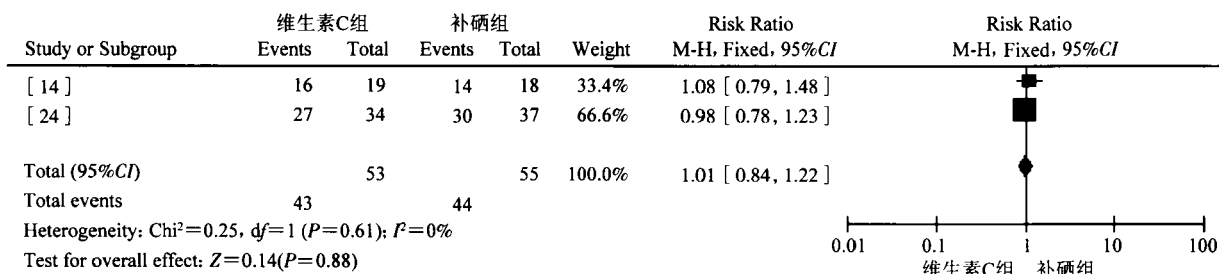


图5 不同补硒方式X线干骺端好转率的Meta分析

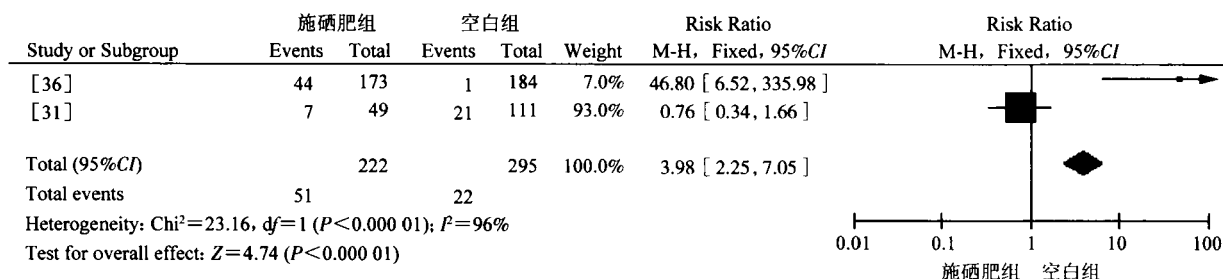


图6 不同补硒方式X线疗效的Meta分析

告,克服目前研究存在的局限性,提高研究结果的可靠性和证据的强度。

参 考 文 献

- [1] Zhang Y, Guo X, Wang B. The expression of parathyroid hormone-related peptide among children and adults with Kashin Beck disease. *Chin J Endemiol*, 2002, 21(6):436-438. (in Chinese)
张艳,郭雄,王波. 大骨节病儿童及成人关节软骨中甲状旁腺激素相关肽的表达. *中国地方病学杂志*, 2002, 21(6):436-438.
- [2] Wang SJ, Guo X, Zhang ZT, et al. The apoptotic chondrocytes in articular cartilage of children and adults with Kashin-Beck disease. *Journal of Xi'an Jiaotong University: Medical Sciences*, 2006, 27(6):561-566. (in Chinese)
王时捷,郭雄,张增铁,等. 大骨节病儿童及成人关节软骨细胞凋亡特征的比较. *西安交通大学学报:医学版*, 2006, 27(6):561-566.
- [3] Sun ZM, Ling M, Liu M, et al. Expression of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in the synovium and synovial fluid of patients with Kashin-Beck disease and osteoarthritis. *J South Med Univ*, 2009, 29(1):5-8. (in Chinese)
孙正明,凌鸣,刘森,等. 大骨节病和骨性关节炎患者滑膜白介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 的比较. *南方医科大学学报*, 2009, 29(1):5-8.
- [4] Moreno-Reyes R, Suetens C, Mathieu F, et al. Kashin-Beck osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. *N Engl J Med*, 1998, 339(16):1112-1120.
- [5] Li JY, Chen DZ, Ren SX, et al. Effect of applying selenium fertilizer to improve soil and increase selenium level of food on prevention and treatment of Kashin-Beck's disease. *Chin J Endemiol*, 1991, 10(2):69-75. (in Chinese)
李继云,陈代中,任尚学,等. 土壤施硒肥增加粮食硒含量防治大骨节病效果的研究. *中国地方病学杂志*, 1991, 10(2):69-75.
- [6] Guo X, Zhang SY, Mo DX. The role of low selenium in the occurrence of Kashin-Beck disease. *Journal of Xi'an Medical University*, 1992, 4(2):99-106.
- [7] Mo DX, Ding DX, Wang ZL, et al. The study on relationship between selenium and Kashin-Beck disease. *Chin J Control Endem Dis*, 1997, 12(1):18-21. (in Chinese)
莫东旭,丁德修,王治伦,等. 硒与大骨节病关系研究 20 年. *中国地方病防治杂志*, 1997, 12(1):18-21.
- [8] Li Q, Zhao ZJ. Prevalence state of Kashin-Beck disease in Qinghai province: a retrospective analysis. *Chin J Endemiol*, 2006, 25(6):675-677. (in Chinese)
李强,赵志军. 青海省大骨节病病情回顾分析. *中国地方病学杂志*, 2006, 25(6):675-677.
- [9] Guo X, Ding DX, Zeng LX, et al. The relationship on low selenium and Kashin-Beck disease: a prospective study. *Chin J Endemiol*, 1999, 18(1):70-73. (in Chinese)
郭雄,丁德修,曾令霞,等. 低硒与大骨节病关系的前瞻性研究. *中国地方病学杂志*, 1999, 18(1):70-73.
- [10] Ling M, Yi Z, Chang YH, et al. The pathological form of Kashin-Beck disease and osteoarthritis contrast and analysis by arthroscope. *Chin J Endemiol*, 2003, 22(3):253-255. (in Chinese)
凌鸣,易智,常彦海,等. 膝关节镜下大骨节病与骨性关节炎的病理形态对照分析. *中国地方病学杂志*, 2003, 22(3):253-255.
- [11] Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JPT, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: chapter 13: including non-randomized studies*. [updated March 2011].
- [12] Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess*, 2003, 7(27):1-173.
- [13] Wang DS, Yang WZ, Sun QY, et al. Study of one year on vitamin E and sodium selenite for Kashin-Beck disease. *Henan Med J*, 1980, 5(5):4-6. (in Chinese)
王道顺,杨文忠,孙庆元,等. 亚硒酸钠维生素 E 治疗大骨节病的实验及病因学意义. *河南医药*, 1980, 5(5):4-6.
- [14] Cui JZ, Lin BH, Jin CS, et al. Study of one year on vitamin C and sodium selenite for Kashin-Beck disease. *Ende Dis Com*, 1984(2):63. (in Chinese)
崔基哲,林炳华,金昌石,等. 维生素 C 及亚硒酸钠治疗大骨节病一年效果观察. *地方病通讯*, 1984(2):63.
- [15] Niu GH, Zhang BZ, Li XZ, et al. Results of study of two years on the preventing and controlling Kashin-Beck's disease with selenium seen under X-rays and discussion of etiology. *Chin J Endemiol*, 1984, 3(3):197-201. (in Chinese)
牛光厚,张宝振,李祥祯,等. 硒防治大骨节病两年 X 线效果研究及病因学探讨. *中国地方病学杂志*, 1984, 3(3):197-201.
- [16] Guo LB, Lu Q, Tang HF, et al. Results of study of one year on sodium selenite for the treatment Kashin-Beck's disease under X-rays. *Journal of Chengde Medical College*, 1985, (2):67-70. (in Chinese)
郭连壁,鲁清,唐海峰,等. 口服亚硒酸钠治疗大骨节病一年的 X 线效果观察. *承德医学院学报*, 1985, (2):67-70.
- [17] Niu GH, Li YB, Sun LQ, et al. Results of study on selenium for the prevention and treatment Kashin-Beck's disease under X-rays. *Chin J Public Health*, 1985, 4(5):21-23. (in Chinese)
牛光厚,李荫柏,孙连庆,等. 硒防治大骨节病 X 线效果的探讨. *中国公共卫生*, 1985, 4(5):21-23.
- [18] Wu QX. Results of study on sodium selenite for the treatment Kashin-Beck's disease under X-rays. *Chin J Endemiol*, 1986, 5(3):219-220. (in Chinese)
吴庆孝. 口服亚硒酸钠治疗大骨节病 X 线效果观察. *中国地方病学杂志*, 1986, 5(3):219-220.
- [19] Guo LB, Lu Q, Dong HQ, et al. Results of study of one year on selenium-rich yeast for the treatment Kashin-Beck's disease. *Chin J Endemiol*, 1986, 5(1):16-20. (in Chinese)
郭连壁,鲁清,董会秋,等. 富硒酵母治疗大骨节病一年效果观察. *中国地方病学杂志*, 1986, 5(1):16-20.
- [20] Deng JY, Xu Q, Li XQ, et al. Results of study of three years on sodium selenite for the treatment Kashin-Beck's disease. *Chin J Endemiol*, 1988, 7(2):117-119. (in Chinese)
邓佳云,许期,李孝全,等. 口服亚硒酸钠防治大骨节病三年效果观察. *中国地方病学杂志*, 1988, 7(2):117-119.
- [21] Niu GH, Zhang BZ, Hou SF. Study on half of selenium method for prevention and treatment Kashin-Beck's disease. *Chin J Endemiol*, 1990, 9(2):99-100. (in Chinese)
牛光厚,张宝振,侯少范. 半量补硒法防治大骨节病效果研究. *中国地方病学杂志*, 1990, 9(2):99-100.
- [22] Jia BX, Zhang YR, Jiang ZF, et al. Study on zine for the treatment Kashin-Beck's disease under X-rays. *Chin J Endemiol*,

- 1992, 11(2): 114. (in Chinese)
贾宝学, 张庆懋, 姜振福, 等. 微量元素锌对大骨节病作用的X线观察. 中国地方病学杂志, 1992, 11(2): 114.
- [23] Moreno-Reyes R, Mathieu F, Boelaert M, et al. Selenium and iodine supplementation of rural Tibetan children affected by Kashin-Beck osteoarthropathy. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78 (1): 137-144.
- [24] Chen Y, Zhai JM, Wang ZL, et al. Effective observation of selenium, vitamin C supplement and food drying for treatment KBD. *Chin J Control Endem Dis*, 2003, 18 (6): 343-346. (in Chinese)
陈燕, 翟俊民, 王治伦, 等. 补硒、补维生素C和粮食干燥治疗大骨节病效果的对比研究. 中国地方病防治杂志, 2003, 18(6): 343-346.
- [25] Li Q, Zhao ZJ, Wen H. Effective observation on children KBD control with three different methods of selenium supplement in Guide endemic area, Qinghai. *Bull End Dis*. 2004, 19(4): 62-64. (in Chinese)
李强, 赵志军, 文海. 三种不同投硒方法防治青海省贵德病区儿童大骨节病效果观察. 地方病通报, 2004, 19(4): 62-64.
- [26] Cai LW, Zhang YL. Study of X-ray on sodium selenite for treatment Kashin-Beck disease from 40 cases of children. *J Community Med*, 2005, 3(3): 60-61. (in Chinese)
蔡连文, 张玉龙. 亚硒酸钠治疗儿童大骨节病40例X线效果观察. 社区医学杂志, 2005, 3(3): 60-61.
- [27] Wang ZL, Li JY, Ren SX, et al. X-ray observation of KBD prevented and treated with selenium salt. *Chin J Endemiol*, 1983, 3: 171-173. (in Chinese)
王治伦, 李继云, 任尚学, 等. 硒盐防治大骨节病的X线效果观察. 中国地方病学杂志, 1983, 3: 171-173.
- [28] Guo X, Zhang SY, Yin PP. Active observation of Se and Zn elements on KBD treated with complex treatments and Se-fortified wheat. *Chin J Endemiol*, 1986, 4(3): 151-154. (in Chinese)
郭雄, 张矢远, 殷培璞. 综合措施与小麦喷硒防治大骨节病硒、锌等元素的动态观察. 中国地方病学杂志, 1986, 4(3): 151-154.
- [29] Cheng LT, Zhu GC. Trial summary of KBD prevented and treated with Selenium salt. *Chin J Endemiol*, 1987, 6(6): 375-376. (in Chinese)
程理唐, 朱广春. 硒盐防治大骨节病实验小结. 中国地方病学杂志, 1987, 6(6): 375-376.
- [30] He CK, Liu SG, Wu ZS, et al. Effective observation of oral selenium on treatment KBD. *Chin J Endemiol*, 1988, 7(4): 242-243. (in Chinese)
贺从宽, 刘申官, 吴曾善, 等. 口服硒对大骨节病的防治效果观察. 中国地方病学杂志, 1988, 7(4): 242-243.
- [31] Guo X, Ding DX, Wang ZL, et al. A study on the reparative action of X-ray lesions in metapayses and distal end of bone in children's fingers with Kashin-Beck disease treated by Se-fortified wheat. *Chin J Endemiol*, 1990, 5(5): 269-272. (in Chinese)
郭雄, 丁德修, 王治伦, 等. 小麦喷硒对大骨节病儿童指骨干骺端与骨端X线病变修复作用的研究. 中国地方病学杂志, 1990, 5(5): 269-272.
- [32] Wu ZJ, Luo FX, Bai SQ. An observation on the therapeutic effects of selenium on Kashin-Beck disease in children. *Bull End Dis*, 1991, 6(2): 97-99. (in Chinese)
吴振甲, 罗福贤, 白生琦. 三种不同投硒方法防治儿童大骨节病效果观察. 地方病通报, 1991, 6(2): 97-99.
- [33] Wang ZW, Li LQ, Liu JX, et al. Effect of applying selenium fertilizer to improve soil and increase selenium level of grain on prevention and treatment of Kashin-Beck's disease. *Chin J Control End Dis*, 1991, 6(2): 87-89. (in Chinese)
王志武, 李连群, 刘锦先, 等. 田间施硒肥提高谷物硒含量防治大骨节病试验研究. 中国地方病防治杂志, 1991, 6(2): 87-89.
- [34] Zhou SB, Tian YM, Jiang HM, et al. Results of study of four years on selenium-iodine salt for the prevention and treatment Kashin-Beck's disease and endemic goiter. *Chin J Endemiol*, 1990, 9(1): 58. (in Chinese)
周树柏, 田永满, 姜惠民, 等. 食用硒碘盐防治大骨节病和地甲病四年效果观察. 中国地方病学杂志, 1990, 9(1): 58.
- [35] Ding BL. Results of study of four years on sodium selenite for the prevention and treatment Kashin-Beck's disease in Linyou country. *Bull End Dis*, 1991, 6(2): 31-32. (in Chinese)
丁斌令. 麟游县硒盐防治大骨节病四年X线效果观察. 地方病通报, 1991, 6(2): 31-32.
- [36] Li JY, Chen DZ, Ren SX, et al. Effect of applying selenium fertilizer to improve soil and increase selenium level of food on prevention and treatment of Kashin-Beck's disease. *Chin J Endemiol*, 1991, 10(2): 69-75. (in Chinese)
李继云, 陈代中, 任尚学, 等. 土壤施硒肥增加粮食硒含量防治大骨节病效果的研究. 中国地方病学杂志, 1991, 10(2): 69-75.
- [37] Zhou XG, Xu JM, Wang WL, et al. Study of drying wheat and selenium supplement for treatment KBD. *Chin J Control End Dis*, 1994, 9(3): 172-174. (in Chinese)
周祥庚, 徐吉敏, 王文龙, 等. 晒粮补硒防治大骨节病实验研究. 中国地方病防治杂志, 1994, 9(3): 172-174.
- [38] Li Q, Zhao ZJ, Zhou LW, et al. Effect of changing grain and selenium supplementation on control of children's Kashin-Beck disease in Qinghai province. *Chin J Endemiol*, 2010, 29(5): 522-524. (in Chinese)
李强, 赵志军, 周令望, 等. 青海省大骨节病病区换粮、补硒防治儿童大骨节病效果观察. 中国地方病学杂志, 2010, 29(5): 522-524.
- [39] Yin XY, Xu X, Zhang WX, et al. Hair selenium level of Keshan disease and KBD comparison with control participations. *Chin J Endemiol*, 1999, 18(1): 26-27. (in Chinese)
殷秀云, 徐昕, 张卫星, 等. 克山病及大骨节病患者与其对照人群的发硒水平. 中国地方病学杂志, 1999, 18(1): 26-27.
- [40] Yu HY, Yang GX, Huang PX, et al. Relation of KBD event rates with selenium element. *Chin J Endemiol*, 1999, 18(3): 200-201. (in Chinese)
于红阳, 杨改霞, 黄培新, 等. 大骨节病自然消长与硒元素关系的研究. 中国地方病学杂志, 1999, 18(3): 200-201.

(收稿日期: 2013-01-07)

(本文编辑: 张林东)