

附件 1 GRADE 证据列表

GRADE 的级别含义:

GRADE 证据质量分级说明

GRADE 分级	具体描述
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值，但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握: 观察值与真实值可能有极大差别

一、钙剂预防骨质疏松的安全性

1.1 钙剂预防骨质疏松的安全性钙剂预防骨质疏松的安全性

表 1.1 钙剂预防骨质疏松的安全性证据

结局指标	样本量		研究特征		效应量	证据评价					GRADE 证据级别	通俗概要
	钙剂	安慰剂	研究数	研究类型	RD (95% CI)	偏倚 风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚		
肾结石	755	504	3	RCT	0.00 (-0.88%, 0.87%)	-1 ^a	-1 ^b	0	-1 ^c	0	极低	钙剂可能不会增加肾结石的发生风险 ^d
心脑血管事件 (600 mg/d Ca)	108	107	1	RCT	0.01 (-0.02, 0.03)	0	0	0	-1 ^c	0	中	钙剂可能不会增加心脑血管事件的发生风险 ^d
心脑血管事件 (1200 mg/d Ca)	108	107	1	RCT	0.02 (-0.01, 0.05)	0	0	0	-1 ^c	0	中	
便秘	1856	1848	4	RCT	0.03 (-0.01, 0.06)	0	0	0	-1 ^c	0	中	钙剂可能不会增加便秘的发生风险 ^d
便秘 (<1000 mg/d Ca)	1018	1011	3	RCT	0.02 (-0.03, 0.08)	0	0	0	-1 ^c	0	中	
便秘 (>1000 mg/d Ca)	838	837	2	RCT	0.03 (-0.01, 0.07)	0	0	0	-1 ^c	0	中	

a. 权重占比最大的研究偏倚风险较高

b. 所纳入研究间的可信区间及点估计值不相似

c. 可信区间跨越无效线，同时包含有益效果和有害效果

d. 因不精确性降级，故概要中采用“可能”的描述

二、不同人群使用钙剂的有效性

2.1 50 岁以下成年男性使用钙剂预防骨质疏松的有效性

表 2.1 50 岁以下成年男性使用钙剂预防骨质疏松的有效性证据

a. 文章中提及每组存在因不愿意继续服用钙片或不能按时服用而退出试验的人群，但未报告每组失访的确切人数。

结局指标	样本量		研究特征		效应量	证据评价					GRADE 证据级别	概要
	钙剂	安慰剂	研究数	研究类型	MD (95% CI)	偏倚 风险	不一 致性	间接 性	不精 确性	发表 偏倚		
BMD	33	33	1	RCT	4.10% (0.26%, 7.94%)	-1 ^a	0	0	-2 ^b	0	极低	钙剂可能增加 BMD 值 ^c

b. 该样本量远小于最优样本量的 30%-50%

c. 因不精确性降级，故概要中采用“可能”的描述

2.2 50 岁及以上男性使用钙剂预防骨质疏松的有效性

表 2.2 50 岁及以上男性使用钙剂预防骨质疏松的有效性证据

结局指标	样本量		研究特征		效应量	证据评价					GRADE 证据级别	概要
	钙剂	安慰剂	研究数	研究类型	MD (95% CI)	偏倚 风险	不一 致性	间接 性	不精 确性	发表 偏倚		
BMD (全身)	76	75	1	RCT	0.70 (0.30, 1.10)	-1 ^a	0	0	-2 ^b	0	极低	钙剂可能增加 BMD 值 ^c

a. 该文章中存在对数据结果报告的不完整性

b. 该样本量远小于最优样本量的 30%-50%

c. 因不精确性降级，故概要中采用“可能”的描述

2.3 绝经前女性使用钙剂预防骨质疏松的有效性

表 2.3 绝经前女性使用钙剂预防骨质疏松的有效性证据

结局指标	样本量		研究特征		效应量	证据评价				发表 偏倚	GRADE 证据级别	概要
	钙剂	安慰剂	研究数	研究类型	MD(95% CI)	偏倚 风险	不一 致性	间接 性	不精 确性			
BMD (腰椎)	111	91	4	RCT	-0.04 (-0.11, 0.03)	-1 ^a	0	0	-1 ^b	0	低	钙剂可能不会增加腰椎 BMD 值 ^c
BMD (髌关节)	97	77	3	RCT	0 (-0.06, 0.06)	-1 ^a	0	0	-1 ^b	0	低	钙剂可能不会增加髌关节 BMD 值 ^c

- a. 所纳入的研究中存在对数据结果报告的不完整性
- b. 可信区间跨越无效线，同时包含有益效果和有害效果
- c. 因不精确性降级，故概要中采用“可能”的描述

2.4 绝经后女性使用钙剂预防骨质疏松的有效性

表 2.4 绝经后女性使用钙剂预防骨质疏松的有效性证据

结局指标	样本量		研究特征		效应量	证据评价					GRADE 证据级别	概要
	钙剂	安慰剂	研究数	研究类型	MD (95% CI)	偏倚 风险	不一 致性	间接 性	不精 确性	发表 偏倚		
BMD (腰椎)	3271	2977	17	RCT	0.89 (0.68, 1.10)	-1 ^a	-1 ^b	0	0	0	低	钙剂能增加腰椎 BMD 值
BMD (股骨颈)	1665	1258	13	RCT	0.96 (0.61, 1.32)	-1 ^a	0	0	0	0	中	钙剂能增加股骨颈 BMD 值
BMD (全髋)	2707	2638	4	RCT	1.03 (0.81, 1.25)	-1 ^a	-1 ^b	0	0	0	低	钙剂能增加全髋 BMD 值
BMD (前臂)	506	445	10	RCT	1.50 (0.50, 2.60)	-1 ^a	-1 ^b	0	0	0	低	钙剂能增加前臂 BMD 值

a. 权重占比最大的研究没有详细说明选择偏倚

b. 所纳入研究间的可信区间及点估计值不相似

三、普通维生素 D 联合钙剂预防骨质疏松有效性和安全性

3.1 普通维生素 D 联合钙剂预防骨质疏松的安全性

表 3.1 普通维生素 D 联合钙剂预防骨质疏松的安全性证据

结局指标	样本量		研究特征		效应量	证据评价					GRADE 证据级别	概要
	CaD	安慰剂	研究数	研究类型	RD(95% CI)	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚		
肾结石	19724	19489	3	RCT	0.33% (0.06%, 0.60%)	0	0	0	0	0	高	钙剂联合维生素 D 可以增加肾结石的发生风险
心肌梗死	36282		1	RCT	0.11% (-0.20%, 0.41%)	0	0	0	-1 ^a	0	中	钙剂联合维生素 D 可能不会增加心肌梗死的发生风险 ^b
中风	36282		1	RCT	-0.09% (-0.38%, 0.20%)	0	0	0	-1 ^a	0	中	钙剂联合维生素 D 可能不会增加中风的发生风险 ^b
静脉血栓栓塞	36282		1	RCT	-0.16% (-0.44%, 0.12%)	0	0	0	-1 ^a	0	中	钙剂联合维生素 D 可能不会增加静脉血栓栓塞的发生风险 ^b
心力衰竭住院	36282		1	RCT	-0.11% (-0.40%, 0.18%)	0	0	0	-1 ^a	0	中	钙剂联合维生素 D 可能不会增加心力衰竭住院的发生风险 ^b

a. 可信区间跨越无效线，同时包含有益效果和有害效果

b. 因不精确性降级，故概要中采用“可能”的描述

3.2 普通维生素 D 联合钙剂预防骨质疏松的有效性

3.2.2 50 岁及以上男性联合使用钙剂和普通维生素 D 预防骨质疏松的有效性

表 3.2.2 50 岁及以上男性联合使用钙剂和普通维生素 D 预防骨质疏松的有效性证据

结局指标	样本量		研究特征		效应量	证据评价				发表偏倚	GRADE 证据级别	概要
	CaD	安慰剂	研究数	研究类型	MD(95% CI)	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性			
BMD 百分比变化值 (全身, 3 年总和)	86	88	1	RCT	1.19 (0.75, 1.63)	-1 ^a	0	0	-2 ^b	0	极低	钙剂联合维生素 D 可能增加 3 年全身 BMD 百分比变化值 ^d
BMD 百分比变化值 (腰椎, 3 年总和)	84	89	1	RCT	1.19 (0.11, 2.27)	-1 ^a	0	0	-2 ^b	0	极低	钙剂联合维生素 D 可能增加 3 年腰椎 BMD 百分比变化值 ^d
BMD 百分比变化值 (腰椎, 第 1 年)	71	76	1	RCT	0.98 (0.20, 1.76)	-1 ^a	0	0	-2 ^b	0	极低	钙剂联合维生素 D 可能增加 第 1 年腰椎 BMD 百分比变化值 ^d
BMD 百分比变化值 (腰椎, 第 2 年和第 3 年)	70	76	1	RCT	0.13 (-0.38, 0.64)	-1 ^a	0	0	-1 ^c	0	低	钙剂联合维生素 D 可能不会增加 第 2 (3) 年腰椎 BMD 百分比变化值 ^d
BMD 百分比变化值 (股骨颈, 3 年总和)	90	85	1	RCT	-2.30 (-3.60, 1.00)	-1 ^a	0	0	-1 ^c	0	低	钙剂联合维生素 D 可能不会增加 3 年股骨颈 BMD 百分比变化值 ^d
BMD 百分比变化值 (股骨颈, 第 1 年)	69	76	1	RCT	1.11 (-0.02, 2.24)	-1 ^a	0	0	-1 ^c	0	低	钙剂联合维生素 D 可能不会增加 第 1 年股骨颈 BMD 百分比变化值 ^d
BMD 百分比变化值 (股骨颈, 第 2 年和第 3 年)	69	76	1	RCT	0.48 (-0.16, 1.12)	-1 ^a	0	0	-1 ^c	0	低	钙剂联合维生素 D 可能不会增加 第 2 (3) 年股骨颈 BMD 百分比变化值 ^d

a.所纳入的研究未报告随机化过程以及分配隐藏

b.该样本量远小于最优样本量的 30%-50%

c.可信区间跨越无效线，同时包含有益效果和有害效果

d.因不精确性降级，故概要中采用“可能”的描述

3.2.3 绝经前女性联合使用钙剂和普通维生素 D 预防骨质疏松的有效性

表 3.2.3 绝经前女性联合使用钙剂和普通维生素 D 预防骨质疏松的有效性证据

结局指标	样本量		研究特征		效应量	证据评价					GRADE 证据级别	概要
	CaD	安慰剂	研究数	研究类型	MD(95% CI)	偏倚 风险	不一 致性	间接 性	不精 确性	发表 偏倚		
BMD (全髋关节)	202	206	1	RCT	-0.03 (-0.06, 0.00)	-1 ^a	0	0	-1 ^b	0	低	钙剂联合维生素 D 可能 增加全髋关节 BMD 值 ^c
BMD (腰椎)	41	35	1	RCT	0.01 (-0.01, 0.03)	0	0	0	-1 ^d	0	中	钙剂联合维生素 D 可能 增加腰椎 BMD 值 ^c

- a. 所纳入的研究未报告盲法与分配隐藏
- b. 该样本量小于最优样本量
- c. 因不精确性降级，故概要中采用“可能”的描述
- d. 可信区间跨越无效线，同时包含有益效果和有害效果

3.2.4 绝经后女性联合使用钙剂和普通维生素 D 预防骨质疏松的有效性

表 3.2.4 绝经后女性联合使用钙剂和普通维生素 D 预防骨质疏松的有效性证据

结局指标	样本量		研究特征		效应量	证据评价					GRADE 证据级别	概要
	CaD	安慰剂	研究数	研究类型	MD(95% CI)	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚		
BMD 百分比变化值 (全身, 3 年总和)	100	111	1	RCT	1.12 (0.59, 1.65)	-1 ^a	0	0	-2 ^b	0	极低	钙剂联合维生素 D 可能增加 3 年全身 BMD 百分比变化值 ^c
BMD 百分比变化值 (腰椎, 3 年总和)	96	108	1	RCT	0.63 (-0.61, 1.87)	-1 ^a	0	0	-1 ^d	0	低	钙剂联合维生素 D 可能不会增加 3 年腰椎 BMD 百分比变化值 ^c
BMD 百分比变化值 (腰椎, 第 1 年)	74	89	1	RCT	0.98 (0.20, 1.76)	-1 ^a	0	0	-2 ^b	0	极低	钙剂联合维生素 D 可能增加第 1 年腰椎 BMD 百分比变化值 ^c
BMD 百分比变化值 (腰椎, 第 2 年和第 3 年)	74	90	1	RCT	0.13 (-0.38, 0.64)	-1 ^a	0	0	-1 ^d	0	低	钙剂联合维生素 D 可能不会增加第 2 (3) 年腰椎 BMD 百分比变化值 ^c
BMD 百分比变化值 (股骨颈, 3 年总和)	100	111	1	RCT	0.28 (-1.15, 1.71)	-1 ^a	0	0	-1 ^d	0	低	钙剂联合维生素 D 可能不会增加 3 年股骨颈 BMD 百分比变化值 ^c
BMD 百分比变化值 (股骨颈, 第 1 年)	76	92	1	RCT	1.11 (-0.02, 2.24)	-1 ^a	0	0	-1 ^d	0	低	钙剂联合维生素 D 可能不会增加第 1 年股骨颈 BMD 百分比变化值 ^c
BMD 百分比变化值 (股骨颈, 第 2 年和第 3 年)	76	92	1	RCT	0.48 (-0.16, 1.12)	-1 ^a	0	0	-1 ^d	0	低	钙剂联合维生素 D 可能不会增加第 2 (3) 年股骨颈 BMD 百分比变化值 ^c
骨折 (髌关节)	116	116	1	RCT	-0.86% (-3.77%, 2.04%)	0	0	0	-1 ^d	0	中	相较于钙剂, 钙剂联合维生素 D 可能不会降低髌骨骨折发生风险 ^c
骨折 (非椎骨)	116	116	1	RCT	-3.45% (-11.55%, 4.66%)	0	0	0	-1 ^d	0	中	相较于钙剂, 钙剂联合维生素 D 可能不会降低非椎骨骨折发生风险 ^c

- a. 所纳入的研究未报告随机化过程以及分配隐藏
- b. 该样本量小于最优样本量的 30%-50%
- c. 因不精确性降级，故概要中采用“可能”的描述
- d. 可信区间跨越无效线，同时包含有益效果和有害效果

四、生活方式干预联合钙剂预防骨质疏松的有效性

表 4.1 运动联合钙剂预防骨质疏松的证据

结局指标	样本量		研究特征		效应量	证据评价					GRADE 证据级别	概要
	运动+ 钙剂	钙剂	研究 数	研究类型	MD(95% CI)	偏倚 风险	不一 致性	间接 性	不精 确性	发表 偏倚		
BMD 百分比变化 值 (脊柱)	15	12	1	RCT	-1.02 (-7.119, 5.0791)	-1 ^a	0	0	-1 ^b	0	低	相较于钙剂，钙剂联合运动可能不会 增加脊柱 BMD 百分比变化值 ^d
BMD 百分比变化 值 (股骨颈)	15	12	1	RCT	8.5 (2.40, 14.60)	-1 ^a	0	0	-2 ^c	0	极低	相较于钙剂，钙剂联合运动可能 增加股骨颈 BMD 百分比变化值 ^d
BMD 百分比变化 值 (沃德氏三角)	15	12	1	RCT	14.5 (-0.34, 29.34)	-1 ^a	0	0	-1 ^b	0	低	相较于钙剂，钙剂联合运动可能不会 增加沃德氏三角 BMD 百分比变化值 ^d
BMD 百分比变化 值 (转子间区)	15	12	1	RCT	9 (-3.08, 21.08)	-1 ^a	0	0	-1 ^b	0	低	相较于钙剂，钙剂联合运动可能不会 增加转子间区 BMD 百分比变化值 ^d

a.所纳入研究的盲法描述不明确

b.可信区间跨越无效线，同时包含有益效果和有害效果

c.该样本量远小于最优样本量的 30%-50%

d.因不精确性降级，故概要中采用“可能”的描述

五、钙剂预防成人骨质疏松效果随访评估时间

表 5.1 钙剂预防成人骨质疏松效果随访评估时间

干预措施	中位随访时间（月）	随访时间范围（月）
钙剂	13	12~24
钙剂+维生素 D	36	无
钙剂+适宜运动	10	无

附件 2 钙剂常见类型

钙剂	元素钙含量	常见钙制剂	含钙量/片（剂）	用法用量	解释
碳酸钙	40.00%	碳酸钙片	600mg	口服,每次 1 片,1~2 次/日	碳酸钙含元素钙量高,吸收率高,易溶于胃酸 不良反应为腹不适和便秘等。碳酸钙片如含有甘露醇,有助于改善钙剂导致的便秘,老年骨质疏松患者特别是卧床患者补充碳酸钙剂要考虑便秘、咀嚼吞咽情况,口感及依从性。肾结石患者不建议补充碳酸钙,可能会造成高钙血症、高钙尿症,导致出现新的肾结石,或原有肾结石增大,不利于患者的治疗。
		碳酸钙颗粒	500mg/300mg		
		碳酸钙胶囊	500mg		
		碳酸钙咀嚼片	125mg/500mg		
醋酸钙	25.34%	醋酸钙胶囊	152.1 mg	口服,每次 2 粒,1~2 次/日	醋酸钙吸收率较高,服用后不消耗胃酸,对胃刺激性小,不易便秘,可用于老年肾脏病患者。
		醋酸钙颗粒	50.68mg		
枸橼酸钙	21.00%	枸橼酸钙片	100 mg	口服,每次 1~2 片,3 次/日	具有崩解速度快、生物利用度高、不良反应少的优点,在骨质疏松症的预防和治疗方面具有良好的应用前景 用于预防和治疗钙缺乏症,不良反应为便秘等
乳酸钙	18.37%	乳酸钙片	32.5 mg	口服,每次 2~4 片,2~3 次/	
		乳酸钙咀嚼片	39.0mg	日	
葡萄糖酸钙	9.30%	葡萄糖酸钙片	45 mg	口服,每次 1~4 片,3 次/日	吸收率较低,可能引起恶心、便秘和消化不良等

附件 3 钙剂预防成人原发性骨质疏松症的临床实践指南关键问题

关键问题	推荐意见
1. 成人不同群体使用钙剂预防原发性骨质疏松症	
1.1 50 岁以下成年男性	建议 50 岁以下成年男性使用钙剂预防骨质疏松, 首先考虑膳食钙摄入达到 1000 mg/d, 若不能通过膳食摄入足量元素钙, 则通过钙剂补充至 1000 mg/d。
1.2 50 岁及以上男性	推荐 50 岁及以上男性使用钙剂预防骨质疏松, 首先考虑膳食钙摄入达到 800 - 1200 mg/d, 若不能通过膳食摄入足量元素钙, 则通过钙剂补充至 800 - 1200 mg/d。
1.3 绝经前女性 (除妊娠、哺乳期女性)	不推荐绝经前女性 (除妊娠、哺乳期女性) 仅单纯补充钙剂预防骨质疏松。
1.4 绝经后女性	推荐绝经后女性使用钙剂预防骨质疏松, 首先考虑补充膳食元素钙至 800 - 1000 mg/d, 若不能, 则通过钙剂补充至 800 - 1000 mg/d。
2. 维生素 D 联合钙剂预防骨质疏松	
1.1 50 岁以下成年男性	目前暂无该人群联合使用钙剂和普通维生素 D 预防骨质疏松有效性的证据。
1.2 50 岁及以上男性	推荐 50 岁及以上男性联合使用钙剂和普通维生素 D 预防骨质疏松, 首先通过膳食补充元素钙至 850 - 1650 mg/d、普通维生素 D 至 800-1000 IU/d, 若不能通过膳食补足, 则通过钙剂及普通维生素 D 制剂分别补充至 850 - 1650 mg/d 和 800-1000 IU/d 以预防骨质疏松。
1.3 绝经前女性 (除妊娠、哺乳期女性)	不推荐绝经前健康女性 (除妊娠、哺乳期女性) 联合使用钙剂和普通维生素 D 预防骨

	质疏松。
1.4 绝经后女性	推荐绝经后女性联合使用钙剂和普通维生素 D 预防骨质疏松，首先考虑通过膳食补充元素钙至 900 - 1500 mg/d、普通维生素 D 至 800 - 1000 IU/d。若不能通过膳食补足，则通过钙剂补充至 900 - 1500 mg/d、普通维生素 D 制剂补充至 800 - 1000 IU/d 以预防骨质疏松。
3. 生活方式干预联合钙剂预防骨质疏松	推荐在元素钙摄入充足的基础上，通过适宜的运动和体育锻炼（包括负重运动、阻力运动、负重联合阻力运动），联合预防骨质疏松。
4. 钙剂预防成人骨质疏松的随访监测	
4.1 钙剂预防成人骨质疏松效果随访评估时间	用钙剂预防骨质疏松时，推荐每 12 个月评估骨密度和骨质疏松骨折风险，以决定是否延续或修改预防方案（中位随访时间：13 个月，随访时间范围：12 - 36 个月）。
5. 钙剂预防骨质疏松的安全性监测	
5.1 肾结石	预防骨质疏松时，在膳食钙基础上额外补充小于 1600 mg/d 钙剂不会增加肾结石的发生风险，不建议增加肾结石相关检查。
5.2 心脑血管事件	预防骨质疏松时，在膳食钙基础上额外补充小于 1200 mg/d 钙剂时，不会增加心脑血管事件的发生风险，不建议因为补充钙剂而增加心脑血管疾病的监测。
5.3 便秘	预防骨质疏松时，在膳食钙基础上额外补充小于 1200 mg/d 钙剂时，不会增加便秘的发生风险，不推荐因为补充钙剂而预防性使用通便药物。

6. 普通维生素 D 联合钙剂预防骨质疏松的安全性监测

5.1 肾结石

在膳食钙基础上，额外补充钙剂（ ≥ 800 mg/d）和普通维生素 D 制剂（ ≥ 400 IU/d）预防骨质疏松时，建议监测肾结石的发生。

5.2 心脑血管事件

在膳食钙基础上，额外补充钙剂（ ≤ 1000 mg/d）和普通维生素 D 制剂（ ≤ 400 IU/d）预防骨质疏松时，不考虑增加心脑血管疾病相关检查。

附件 4 指南技术路线图

