

本文引用: 匡昱林, 欧 梁, 匡建军, 戎 宽, 孙绍裘. 金刚丸联合骨化三醇治疗肾阳亏虚型老年骨质疏松症的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(5): 822-827.

金刚丸联合骨化三醇治疗肾阳亏虚型老年骨质疏松症的临床研究

匡昱林^{1,2,3}, 欧 梁^{1,3}, 匡建军³, 戎 宽³, 孙绍裘^{1,2*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005;
3. 湖南省中医药研究院, 湖南 长沙 410008

〔摘要〕 **目的** 探讨金刚丸联合骨化三醇治疗肾阳亏虚型老年骨质疏松症的临床疗效及安全性。**方法** 选取湖南省中医药研究院附属医院门诊接受治疗的72名肾阳亏虚型骨质疏松的老年患者, 采用分层随机化方法随机分为对照组(骨化三醇治疗)和治疗组(金刚丸联合骨化三醇治疗), 每组36例。治疗持续8周。比较两组患者的临床疗效、视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分、骨密度、骨代谢指标、成骨相关基因水平、炎症因子水平、生活质量、中医证候积分和安全性。**结果** 治疗组总有效率为91.7%, 高于对照组的69.4% ($P < 0.05$); 与对照组比较, 治疗组VAS评分显著降低 ($P < 0.05$), 全髌、腰椎及股骨颈骨密度均增加 ($P < 0.05$), 治疗组骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)RNA表达水平、骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)、骨钙素(osteocalcin, BGLAP)水平、健康状况调查问卷(36-item short-form, SF-36)评分升高 ($P < 0.05$), 抗酒石酸酸性磷酸酶5b(tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP-5b)水平、miR-133aRNA表达水平、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平及中医临床症状评分降低 ($P < 0.05$)。**结论** 金刚丸联合骨化三醇可能通过上调BALP、BGLAP、BMP2, 下调TRACP-5b、miR-133a、TNF- α 及IL-6, 改善患者骨密度、骨代谢、炎症状态及生活质量, 能有效显著提高“肾阳亏虚证”肾阳亏虚型老年骨质疏松症患者的治疗效果。

〔关键词〕 老年骨质疏松症; 肾阳亏虚证; 金刚丸; 骨化三醇; 临床疗效; 视觉模拟评分法

〔中图分类号〕 R274

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.05.015

Clinical study of Jingang Pill combined with calcitriol in treating elderly osteoporosis with kidney-yang deficiency pattern

KUANG Yulin^{1,2,3}, OU Liang^{1,3}, KUANG Jianjun³, RONG Kuan³, SUN Shaoqiu^{1,2*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The Second Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China; 3. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410008, China

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of Jingang Pill combined with calcitriol in treating elderly osteoporosis with kidney-yang deficiency pattern. **Methods** A total of 72 elderly patients with kidney-yang deficiency osteoporosis treated in the outpatient department of the Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine were randomized into control group (treated by calcitriol) and treatment group (treated by Jingang Pill combined with calcitriol) by stratified randomization method, with 36 participants in each group. The treatment lasted for 8 weeks. The clinical efficacy, visual analogue scale (VAS)

〔收稿日期〕 2024-03-13

〔基金项目〕 中国博士后科学基金面上项目(2023M731070); 湖南省临床医疗技术创新引导项目(2021SK51301); 湖南中医药大学研究生创新课题立项项目(2022CX41)。

〔通信作者〕 * 孙绍裘, 男, 硕士, 二级教授, 博士研究生导师, E-mail: sunshaoqiu@hnuem.edu.cn。

scores, bone mineral density, bone metabolism index, osteogenesis-related gene levels, inflammatory factor levels, quality of life, and TCM pattern scores and safety were compared between the two groups. **Results** The overall efficacy rate in the treatment group was 91.7%, significantly higher than 69.4% in the control group ($P<0.05$); compared with the control group, VAS score in the treatment group decreased ($P<0.05$); bone mineral density in the whole hip, lumbar spine, and femoral neck increased ($P<0.05$); bone morphogenetic protein 2(BMP2)RNA expression level, bone alkaline phosphatase (BALP) osteocalcin (BGLAP) content, and scores of health status questionnaire (36-item short-form, SF-36) increased ($P<0.05$); levels of tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b), miR-133aRNA expression level, serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6), and TCM pattern scores all decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Jingang Pill combined with calcitriol may improve bone mineral density, bone metabolism, inflammatory status, and quality of life by up-regulating BGLAP, miR-133a, and down-regulating TRACP-5b, BMP2, TNF- α , and IL-6 levels, thereby effectively improving the treatment efficacy of elderly osteoporosis with kidney-yang deficiency pattern.

[**Keywords**] elderly osteoporosis; kidney-yang deficiency pattern; Jingang Pill; calcitriol; clinical efficacy; visual analogue scale

老年骨质疏松症在全球范围内广泛存在,严重影响老年人的健康和生活质量^[1]。当前,治疗主要依赖双膦酸盐类药物,但其长期使用可能产生胃肠道和肾脏等不良反应。因此,研发更安全有效的治疗方法成为临床医生的迫切需求^[2]。寻求安全有效的治疗方法成为骨质疏松症研究领域的重点。肾与骨病密不可分,肾主骨生髓,肾精亏虚则筋骨失养,骨枯而髓减,最终发为骨痿^[3]。金刚丸作为补肾经典方,由肉苁蓉、菟丝子、杜仲、萆薢、酒煮猪腰组方而成,有温补肾阳、益精填髓之功效,常用于治疗骨痿的肾阳亏虚证^[4-5]。骨化三醇作为常用的治疗骨质疏松症的药物,能够有效提高骨密度、减少骨折风险^[6-7]。本研究旨在评估金刚丸与骨化三醇联合使用对肾阳亏虚型老年骨质疏松症患者的治疗效果,以及该治疗方案的安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为2022年1月至2023年2月期间在湖南省中医药研究院附属医院门诊接受治疗的72名肾阳亏虚型骨质疏松症的老年患者,其中男性53名,女性19名;年龄60~72岁,平均年龄为65.5岁;病程1~5年,平均为3.2年;体质量指数为22~28 kg/m²,平均值为24.6 kg/m²。在基线数据上,两组之间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究对象均自愿参与此项研究,为确保患者依从性,研究团队每两周通过电话访谈每位参与者,询问药物服用情况和生活习惯的变化,并在门诊随访时进行确认。所有参与者均接受关于饮食和生活方式调整的标准化指导。本研究已通过湖南省中医药研究院附属医院伦

理委员会审批批准,伦理审批号:[2021]146。

1.2 西医诊断标准

参照《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)》^[8]。骨质疏松症的诊断基于双能X线吸收法测定——骨密度测量结果,采用世界卫生组织的推荐标准:T值 ≥ -1 SD视为正常。T值在-1至-2.5 SD之间提示骨量低下。T值 ≤ -2.5 SD提示骨质疏松。若骨密度测量结果符合骨质疏松症诊断标准,并伴有一处或多处脆性骨折,则诊断为严重骨质疏松症^[9]。

1.3 中医诊断标准

参照《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)》^[10]中肾阳虚型骨质疏松症中医证候标准。主症:腰背冷痛,酸软无力;次症:驼背弯腰,喜暖畏寒,下肢明显,冷则加重,小便频,舌质淡苔白,脉弱等。

1.4 纳入标准

(1)符合上述中、西医诊断;(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)临床资料完备,并自愿同意参与此项研究。

1.5 排除标准

(1)患有继发性骨质疏松症如2型糖尿病和甲状腺功能亢进的患者。(2)患有骨折、骨肿瘤和骨结核等其他骨病患者。(3)患有严重的肝肾功能障碍、急性或慢性感染、传染性疾病或心理疾病的患者。(4)对于研究涉及药物有过敏反应的患者。(5)在研究过程中选择退出的患者。

1.6 治疗方法

对照组给予口服骨化三醇(上海罗氏制药有限公司,批号:20140304,规格:0.25 μ g/粒),1粒/次,2次/d。治疗组在对照组基础上,口服金刚丸(陕西天洋制药有限责任公司,国药准字:Z61020726,批号:

202004,规格:6×9 g/袋),1袋/次,3次/d。两组均治疗8周。

1.7 观察指标

1.7.1 临床疗效评价标准 本研究参考《中药新药临床研究指导原则:试行》^[11]制定疗效评价标准:患者自发性疼痛症状消失,骨密度较治疗前增加视为显效;自发性疼痛症状较治疗前明显减轻,但骨密度无明显改变即为有效;自发性疼痛症状和骨密度较治疗前均无明显改变视作无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.7.2 视觉模拟量表评分 使用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分测量疼痛强度^[12],0~10分,分值越高提示疼痛越严重。

1.7.3 骨密度检测 使用骨密度仪对全髌、腰椎和股骨颈进行骨密度检测。

1.7.4 骨代谢指标测量 采用放射免疫分析法测定骨钙素(osteocalcin, BGLAP)含量。ELISA法测定血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b(tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP-5b)和骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)含量。

1.7.5 血清成骨相关基因表达水平 采用RNA抽提试剂盒提取总血清RNA,快速荧光定量PCR试剂盒检测骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)和miR-133a RNA表达水平。

1.7.6 炎症因子含量检测 使用ELISA试剂盒测定血清中的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)含量。

1.7.7 生活质量评分 利用SF-36健康调查量表(36-item short-form, SF-36)问卷^[13]评估患者的生活质量,包含8个维度,身体功能、角色限制-身体、身体疼痛、一般健康、活力、社会功能、角色限制-情绪以及心理健康,得分越高表示生活状态越健康。

1.7.8 中医证候积分 根据《中药新药临床研究指

导原则》^[11]评估肾阳亏虚型患者的症状严重程度。主症包括畏寒肢冷、性欲减退、腰膝酸软;次症包括畏寒、精神萎靡、尿量频多、下肢浮肿、动则气促、发槁齿摇、舌淡苔白、脉沉迟等。将每项症状分为无、轻、中、重度4个等级,分别记为0、1、2、3分。总积分=主症积分×3+次症积分,总分越高表示肾阳亏虚程度越重^[11]。

1.7.9 安全性观察 记录治疗过程中的不良反应,如包括消化系统、神经系统反应,以及有无肝脏和肾脏功能的异常。

1.8 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0软件。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,并进行 t 检验。对于分类数据,采用卡方检验评估两组间的差异性。对于等级资料,采用秩和检验进行分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组总有效率为91.7%,高于对照组的69.4%($P<0.05$)。详见表1。

表1 两组治疗后临床疗效的比较(例)

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	10	15	11	69.4%
治疗组	12	21	3	91.7%*

注:与对照组相比,* $P<0.05$ 。

2.2 两组VAS评分及骨密度比较

治疗前,两组VAS评分及全髌、腰椎、股骨颈骨密度差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组的VAS评分降低($P<0.05$),全髌、腰椎和股骨颈骨密度升高($P<0.05$)。与对照组比较,治疗组的VAS评分降低($P<0.05$),全髌、腰椎和股骨颈骨密度升高($P<0.05$)。详见表2。

2.3 两组TRACP-5b、BGLAP和BALP的含量比较

治疗前,两组TRACP-5b、BGLAP和BALP含量

表2 两组治疗前后VAS评分及全髌、腰椎和股骨颈骨密度的比较($\bar{x}\pm s$, $n=36$)

组别	VAS评分/分	全髌骨密度/(g/cm ²)	腰椎骨密度/(g/cm ²)	股骨颈骨密度/(g/cm ²)
对照组(治疗前)	6.5±1.2	0.80±0.15	0.75±0.10	0.70±0.12
对照组(治疗后)	4.2±1.0*	0.85±0.10*	0.80±0.08*	0.75±0.11*
治疗组(治疗前)	6.4±1.3	0.79±0.14	0.74±0.11	0.69±0.13
治疗组(治疗后)	3.5±0.9**	0.90±0.12**	0.89±0.09**	0.81±0.10**

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组相比,** $P<0.05$ 。

差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组的 TRACP-5b 含量降低($P<0.05$),BGLAP 和 BALP 含量升高($P<0.05$)。与对照组比较,治疗组的 TRACP-5b 含量降低($P<0.05$),BGLAP 和 BALP 含量升高($P<0.05$)。详见表3。

表3 两组治疗前后 TRACP-5b、BGLAP 和 BALP 的含量比较($\bar{x}\pm s, n=36$)

组别	TRACP-5b/(U/L)	BGLAP/(ng/mL)	BALP/(U/L)
对照组(治疗前)	3.2±0.6	18.5±4.5	21.2±3.2
对照组(治疗后)	2.8±0.5*	23.1±4.0*	27.1±3.8*
治疗组(治疗前)	3.3±0.7	19.2±4.6	22.6±5.0
治疗组(治疗后)	2.4±0.4**	26.5±4.3**	29.3±4.5**

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组相比,** $P<0.05$ 。

2.4 两组 BMP2 及 miR-133a RNA 表达水平比较

治疗前,两组 BMP2 及 miR-133a RNA 表达水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组的 BMP2 RNA 表达水平升高($P<0.05$),miR-133a RNA 表达水平降低($P<0.05$)。与对照组比较,治疗组的 BMP2 RNA 表达水平升高($P<0.05$),miR-133a RNA 表达水平降低($P<0.05$)。详见表4。

表4 两组治疗前后血清 BMP2、miR-133a RNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s, n=36$)

组别	BMP2/(pg/mL)	miR-133a/(μg/mL)
对照组(治疗前)	56.8±5.8	2.42±0.03
对照组(治疗后)	67.3±6.9*	0.41±0.10*
治疗组(治疗前)	59.3±6.5	2.21±0.06
治疗组(治疗后)	79.0±7.3**	0.32±0.08**

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组相比,** $P<0.05$ 。

2.5 两组 TNF-α、IL-6 含量及 SF-36 评分比较

治疗前,两组 TNF-α、IL-6 含量及 SF-36 评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组 TNF-α、IL-6 含量降低($P<0.05$),SF-36 评分升高($P<0.05$)。与对照组比较,治疗组 TNF-α、IL-6 含量降低($P<0.05$),SF-36 评分升高($P<0.05$)。详见表5。

2.6 两组中医证候积分比较

治疗前,两组中医证候积分差异无统计学意义

($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组中医证候积分降低($P<0.05$);与对照组比较,治疗组中医证候积分降低($P<0.05$)。详见表6。

表5 两组治疗前后血清 TNF-α、IL-6 含量及 SF-36 积分的比较($\bar{x}\pm s, n=36$)

组别	TNF-α/(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	SF-36 评分/分
对照组(治疗前)	65.3±12.5	45.2±8.6	52.4±8.7
对照组(治疗后)	55.2±10.4*	39.1±7.8*	60.3±9.1*
治疗组(治疗前)	62.8±12.8	44.9±8.8	52.1±8.9
治疗组(治疗后)	49.3±9.6**	33.4±7.1**	70.2±9.3**

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组相比,** $P<0.05$ 。

2.7 安全性观察

两组均出现头痛、肝功能指标升高及恶心、呕吐等不良反应。对照组不良反应发生率为 22.2%,治疗组为 16.7%,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表7。

表6 治疗前后中医证候评分的比较($\bar{x}\pm s, n=36, n=36$)

组别	治疗前	治疗后
对照组	16.33±2.41	13.99±2.23*
治疗组	16.25±2.51	12.13±0.73**

注:与治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组相比,** $P<0.05$ 。

3 讨论

在中医学中虽无“骨质疏松症”的病名,但骨质疏松症可归属于中医学“骨痿”“骨痹”“腰痛”范畴。中药治疗骨质疏松症多基于中医“肾主骨生髓”的理论,认为骨质疏松症的发病与肾虚精亏、肝肾不足密切相关^[14]。《难经·三十六难》云:“肾两者,非皆肾也……右者为命门。”随着年龄增长,元阳耗竭,老年患者往往出现命门火衰,不化肾阳,如此肾气不足,则肾精难以化骨生髓,以致筋枯骨痿^[15-16],临床表现为腰膝酸软乏力、周身疼痛困重等症。正如《灵枢·本神》所言:“精伤则骨酸痿厥。”传统中药与方剂可通过温补肾阳、强骨壮髓治疗骨质疏松症^[17-22],如党参、鹿茸、牡蛎等补肾药,以及金刚丸、左归丸、右归丸等临床常用方剂^[23-25]。补肾类中药治疗可显著缓解患者症状,增加骨密度,改善骨代谢指标。现代

表7 两组治疗后不良反应发生率的比较($n=36$)

组别	恶心	呕吐	腹泻	头痛	肝功能指标异常	总不良反应发生率
对照组	3(8.3%)	2(5.6%)	2(5.6%)	1(2.8%)	0(0%)	8(22.2%)
治疗组	2(5.6%)	1(2.8%)	1(2.8%)	1(2.8%)	1(2.8%)	6(16.7%)

研究则认为,补肾药/方可能与调控性激素水平、影响骨吸收相关细胞因子平衡有关^[26-28]。

本研究采用中药金刚丸联合骨化三醇治疗老年骨质疏松症获得满意疗效。先前的研究表明,金刚丸具有补肾益精、强筋壮骨之效^[29];同时可提高雌激素水平^[30]、增强骨密度^[31],且可下调破骨细胞活性^[4],减少炎症因子释放^[30],从而发挥双向调控作用。为探讨金刚丸改善骨质疏松症的作用机制,本研究检测了多项骨代谢指标。结果显示,与单用骨化三醇相比,金刚丸联合骨化三醇可有效降低骨吸收标志物 TRACP-5b,提高骨形成标志物 BGLAP,提示其可抑制骨吸收,促进骨形成。此外,BMP2 作为重要的成骨因子,在成骨细胞分化、增殖过程中发挥关键作用^[32]。本研究发现,金刚丸可降低 BMP2 水平,推测其可能通过抑制 BMP2 表达,调控成骨细胞功能,从而减缓骨质疏松症进程。

近年来,炎症在骨质疏松症发病中的作用备受关注。慢性炎症可通过分泌 TNF- α 、IL-6 等炎症细胞因子,激活破骨细胞,加速骨吸收^[33]。本研究结果显示,金刚丸可有效降低血清 TNF- α 、IL-6 水平,表明其可能通过抑制炎症反应,减少炎症因子释放,间接抑制破骨细胞活性,发挥抗骨吸收作用。miRNA 是近年来发现的重要基因表达调控因子,miR-133a 可促进成骨细胞分化,在维持骨代谢平衡中发挥重要作用^[34]。本研究发金刚丸可上调 miR-133a 表达,推测其可能通过调节 miRNA 表达谱,调控骨代谢相关基因,发挥防治骨质疏松症的作用。金刚丸由杜仲、萆薢、肉苁蓉、菟丝子组成。杜仲味辛,性温,可培补肾阳、强筋壮骨,现代研究认为其抗骨质疏松症的机制可能是通过激活 WNT/ β -catenin 信号通路实现的^[35-36];萆薢味苦,性平,能祛风除湿、活血通络,现代药理学研究认为其生物活性以抗炎镇痛为主^[37];肉苁蓉味甘、咸,性平,能温肾阳、强筋骨,可通过激活 PI3K/AKT/BCL2 信号通路促成骨分化^[38];菟丝子味甘,性平,能滋补肝肾、强健骨骼,研究发现菟丝子黄酮能够促进长链非编码 RNA ZBED3-AS1 的高表达,从而促进成骨细胞增殖^[39]。诸药合用,共奏补肾填精、壮骨益髓之效。现代药理研究证实,金刚丸提取物可促进骨生成、抑制骨吸收,从而改善骨质疏松症模型大鼠的骨微结构,提高骨密度和骨强度^[4]。未来研究可对金刚丸进行有效成分筛选,明确

其精确作用靶点和机制,为临床提供更可靠的理论依据。

综上所述,金刚丸联合骨化三醇治疗老年骨质疏松症取得满意疗效,为临床提供了科学的用药参考。后续研究可采用大样本随机对照试验,深入探讨其确切治疗机制,为提高老年骨质疏松症治疗水平提供理论基础。

参考文献

- [1] XIAO P L, CUI A Y, HSU C J, et al. Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: A systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoporosis International*, 2022, 33(10): 2137-2153.
- [2] KUŹNIK A, PAŹDZIERNIOK-HOLEWA A, JEWULA P, et al. Bisphosphonates—much more than only drugs for bone diseases[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2020, 866: 172773.
- [3] WANG J, XUE J S, HUANG S M. Recent advancements in prevention and treatment of osteoporosis with traditional Chinese medicine: A long way from lab bench to bedside[J]. *Current Molecular Pharmacology*, 2023, 16(3): 321-330.
- [4] 常裕坤, 朱亮亮, 匡浩铭, 等. 金刚丸抗去卵巢大鼠骨质疏松症血清代谢组学研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(2): 179-185, 194.
- [5] 陈杰. 金刚丸对肾虚型骨质疏松模型大鼠 NF- κ B p65 表达的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [6] LEMS W F, GEUSENS P. Established and forthcoming drugs for the treatment of osteoporosis[J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2014, 26(3): 245-251.
- [7] VOULGARIDOU G, PAPADOPOULOU S K, DETOPOULOU P, et al. Vitamin D and calcium in osteoporosis, and the role of bone turnover markers: A narrative review of recent data from RCTs[J]. *Diseases*, 2023, 11(1): 29.
- [8] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(12): 1541-1567.
- [9] 邱贵兴, 裴福兴, 胡侦明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南: 骨质疏松性骨折诊断及治疗原则[J]. *黑龙江科学*, 2018, 9(2): 85-88, 95.
- [10] 葛继荣, 王和鸣, 郑洪新, 等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(12): 1717-1725.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [12] SUNG Y T, WU J S. The visual analogue scale for rating, ranking and paired-comparison (VAS-RRP): A new technique for psychological measurement[J]. *Behavior Research Methods*, 2018, 50(4): 1694-1715.

- [13] SANGTARASH F, MANSHADI F, SADEGHI A. The relationship of thoracic kyphosis to gait performance and quality of life in women with osteoporosis[J]. *Osteoporosis International*, 2015, 26: 2203-2208.
- [14] 贺英, 黄觅. 补肾壮骨法联合碳酸钙对糖皮质激素性骨质疏松患者中医证候及骨密度的影响[J]. *湖北中医药大学学报*, 2023, 25(1): 101-103.
- [15] 李秀娟, 白璐铭, 尚德阳, 等. 论“命门”学说对“肾阳虚证”形成的影响[J]. *实用中医内科杂志*, 2022, 36(4): 4-6.
- [16] 刘立安, 孟月, 关澳, 等. 以“命门考”为先导的神气互用探微[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(11): 5567-5571.
- [17] 贾铭杰, 骆嘉原, 蒋士龙, 等. 植物活性成分抗骨质疏松症的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(16): 400-412.
- [18] 李文红, 李兴一, 贾宇. 补肾壮骨汤联合椎体成形术治疗老年骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折[J]. *光明中医*, 2023, 38(13): 2534-2537.
- [19] 向晓东, 林玲, 刘菊. 补肾活血汤及加减方治疗骨质疏松症研究进展[J]. *中国社区医师*, 2023, 39(26): 8-10.
- [20] 徐杰, 潘汉升, 林欣, 等. “肾主骨生髓”理论与绝经后骨质疏松症发病机制的相关研究[J]. *按摩与康复医学*, 2023, 14(7): 83-87.
- [21] 杨烙坚, 周小海, 刘力波, 等. 补肾活血汤对去卵巢骨质疏松小鼠的干预作用研究: 基于PI3K/AKT/mTOR信号通路[J]. *亚太传统医药*, 2023, 19(5): 36-41.
- [22] 赵福红, 闫起, 杨波, 等. 药食同源中药抗骨质疏松的研究进展[J]. *黑龙江科学*, 2021, 12(22): 48-49.
- [23] 李明超, 张前德. 左归丸治疗老年性骨质疏松症临床观察[J]. *河北中医*, 2018, 40(5): 673-676.
- [24] 郭中华, 史栋梁, 曹玉举, 等. 柴胡桂枝汤加减通过调节Wnt/ β -catenin信号通路对骨质疏松大鼠的改善作用及机制研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(10): 15-22.
- [25] 江文俊. 右归丸对肾阳虚型骨质疏松性椎体压缩骨折术后邻椎再骨折的影响[D]. 福州: 福建中医药大学, 2023.
- [26] 宋爱群, 宋晓容. 固肾强骨汤治疗老年性骨质疏松症临床观察[C]//中华中医药学会老年病分会, 海南省中医院, 海南省中医药学会. 中华中医药学会中医老年医学年会学术论文集. 深圳: 深圳市宝安区福永人民医院, 深圳市宝安区中医院, 2008: 4.
- [27] 安国俊, 张起. 中医药治疗骨质疏松症研究进展[J]. *光明中医*, 2023, 38(18): 3662-3666.
- [28] 王洁, 禹蕾, 岳红. 中药治疗绝经后骨质疏松症的作用机制研究进展[J]. *中国药物经济学*, 2023, 18(8): 115-118, 122.
- [29] 匡浩铭, 沈琳玲, 曹闲雅, 等. 金刚丸对骨质疏松大鼠骨代谢和血清骨钙素的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(2): 229-234.
- [30] 陈杰, 沈琳玲, 戎宽, 等. 金刚丸对绝经后骨质疏松模型大鼠NF- κ B p65表达及IL-1、IL-6、TNF- α 的影响[J]. *云南中医中药杂志*, 2022, 43(11): 61-66.
- [31] 沈琳玲, 戎宽, 叶子丰, 等. 金刚丸对骨质疏松症模型大鼠p38 MAPK、JNK、IL-1表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(9): 29-35.
- [32] YANG X M, MOU D G, YU Q Y, et al. Nerve growth factor promotes osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells via BMP-2/Smads pathway[J]. *Annals of Anatomy*, 2022, 239: 151819.
- [33] WANG F F, YANG P M, WAN T H, et al. Osthole inhibits M1 macrophage polarization and attenuates osteolysis in a mouse skull model[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2023, 2023: 2975193.
- [34] ZHANG W, WU Y G, SHIOZAKI Y, et al. miRNA-133a-5p inhibits the expression of osteoblast differentiation-associated markers by targeting the 3' UTR of RUNX2[J]. *DNA and Cell Biology*, 2018, 37(3): 199-209.
- [35] 张敏, 梁凤妮, 孙延文, 等. 杜仲化学成分、药理作用和临床应用研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4740-4761.
- [36] 宋吉玉. 杜仲皮纯化多糖通过ERK/BMP-2/Smad通路促进成骨分化抗骨质疏松作用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [37] 祁芹. 草薢总皂苷抗炎镇痛作用及对cPLA2/COX信号通路的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- [38] 张浩. 肉苁蓉、淫羊藿与硫酸软骨素、氨基葡萄糖联用对骨质疏松的疗效和机制探究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [39] 赵宝宝, 李兴勇, 董万涛, 等. 中药菟丝子防治骨质疏松症的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(7): 1089-1092.

(本文编辑 田梦妍)