

中医药治疗绝经后骨质疏松症的研究进展

杨嘉琳*, 董重阳, 任存霞

内蒙古医科大学中医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年2月28日; 录用日期: 2023年4月27日; 发布日期: 2023年5月9日

摘要

随着中医药研究不断深入, 发现在治疗骨质疏松方面疗效佳且长期服用不良反应较小, 治疗方法有单味药、复方及针灸等, 本文总结近几年治疗效果较好的中药及复方为临床提供参考。

关键词

绝经后骨质疏松, 中药, 复方

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

Jialin Yang*, Chongyang Dong, Cunxia Ren

College of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 28th, 2023; accepted: Apr. 27th, 2023; published: May 9th, 2023

Abstract

With the deepening of the research of traditional Chinese medicine, it is found that the efficacy in the treatment of osteoporosis is good and the adverse reactions of long-term use are small, and the treatment methods include single medicine, compound medicine and acupuncture, etc. This article summarizes the traditional Chinese medicine and compound with good treatment effect in recent years to provide clinical reference.

*第一作者。

Keywords

Postmenopausal Osteoporosis, Herbal, Compound

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

绝经后骨质疏松症[1] (postmenopausal osteoporosis, PMOP)是绝经后女性常见的一类疾病, 由于绝经后雌激素水平迅速下降, 成骨细胞与破骨细胞的分化逐渐失去平衡, 导致骨重建活跃和不平衡, 骨小梁变细或断裂, 微结构受到破坏; 身体骨骼因体内雌激素减少, 所以对力学的敏感性下降, 出现脆性增加的病理反应的代谢性疾病[2]。临床表现[3]为腰背疼痛, 一般受限在翻身、起坐时, 影响生活质量, 严重时导致脆性骨折等, 目前西医治疗绝经后骨质疏松主要采用补充雌激素、双膦酸盐等药物, 但容易造成血栓栓塞等不良反应。而中医药治疗绝经后骨质疏松具有疗效确切、副作用小等特点, 本研究通过对近年来中医药治疗绝经后骨质疏松文献进行梳理, 为中医临床治疗绝经后骨质疏松提供新的研究思路。

2. 中医的病因病机

PMOP 的临床表现与“骨痹”、“骨极”、“骨枯”的症状一致已得到专家证实, 其病因病机[4] [5] 总体归结为肾精不足、脾胃虚弱、血虚肝郁、血瘀等, 而治疗“补肾益精、健脾益气、活血祛瘀”, 根据证型及症状辨证论治。根据证型[6]来看可用含有补肾中药, 调节骨髓间充质干细胞增殖和促进成骨分化, 影响骨代谢、骨密度, 以改善骨质疏松的症状。

3. 单味中药治疗 PMOP

3.1. 淫羊藿(*Epimedium brevicornu Maxim*)

淫羊藿为小檗科淫羊藿属植物, 《图经本草》中记载[7]: “淫羊藿, 俗名仙灵脾。”其性味[8]温、寒, 功效[9]为补肾阳, 强筋骨, 祛风湿。临床中常应用治疗于骨科疾病、内分泌、心脑血管疾病等。

金垚[10]诱导骨髓间质干细胞(BMSCs)成骨分化 14d 后, 采用 qRT-PCR 检测 PTEN 的表达; 随后用健康未孕大鼠, 建立 PMOP 大鼠模型, 以 ICA 处理或/和抑制 PTEN 表达治疗 10 周后, 取双侧股骨干骺端骨组织, 结果发现诱导 BMSCs 成骨分化 14 d 后表达被抑制, 造模组大鼠骨组织中 PTEN 表达也较高, IHC 染色见细胞中 PTEN 表达呈阳性、HE 染色骨小梁明显稀疏; ICA 处理或/和抑制 PTEN 表达后 PTEN 的表达被显著抑制, 同时逆转了其对成骨基因表达的抑制作用, 证明了淫羊藿苷可抑制 PTEN 激活成骨基因表达, 促进 BMSCs 成骨分化, 缓解大鼠骨质疏松症。吴梅剑宗[11]研究淫羊藿苷对大鼠脂肪干细胞成骨分化的影响中用分离、培养 SPF 级 SD 雌性大鼠脂肪干细胞后, 将第 3 代长势较好脂肪干细胞分组加药培养 21 d 后对 LIM 结构域蛋白、Runx2 和 ALP 进行荧光定量 RT-PCR、Western-blotting 检测白藜芦醇与 100 $\mu\text{mol/L}$ 淫羊藿苷均能促进脂肪干细胞 Runx2、ALP 基因及蛋白表达, 促进效应中淫羊藿苷组表现效果佳。肖平[12]研究淫羊藿总黄酮和戊酸雌二醇联合应用发现上调 TGF- β 1、Smad2 表达, 调节 PMOP 模型大鼠的骨代谢, 增加骨基质、提高骨密度和强度。肖世长[13]认为淫羊藿素(IT)能够与 Fe^{3+} 发生络合反应(络合反应即为简单金属离子例如 Fe^{3+} 与其他离子结合为复

杂离子后变为络合化合物,其发生的化学反应称之为络合反应),改善雌激素缺乏引起铁过载,从而促进骨形成。李志伟[14]将骨髓中提取原代单核巨噬细胞(BMMs)使用诱导剂分化成为破骨细胞,使用不同浓度(0, 1, 10 $\mu\text{mol/L}$)的淫羊藿苷进行干预,分析发现淫羊藿苷能减少破骨细胞形成,可能是通过 $G\alpha 13$ 抑制了下游 Akt-GSK3 β -NFATc1 信号通路表达。于萍[15]结合体内、体外实验通过下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)发现淫羊藿配伍女贞子能靶向治疗老年性骨质疏松(SOP)。通过实验淫羊藿总黄酮[16]能够改善 PMOP 模型大鼠的骨生物力学功能,能够通过 Wnt/ β -catenin 信号通路上调该通路中的 β -catenin、OPG 表达,来改善骨质疏松的症状。研究发现淫羊藿总黄酮[17]修复骨构建机制可能与激活 BMP/Runx2/Osx 信号通路相关因子有关联。李晓曦等人[18]检测骨组织中 TGF- $\beta 1$ 、p-Smad2/3 和 Smad7 蛋白表达,结果淫羊藿能增加动物血清和骨组织中 TGF- $\beta 1$ 含量及骨组织中 Smad2、Smad3 的蛋白和 mRNA 表达,使 Smad7 的 mRNA 和蛋白表达水平下降,淫羊藿可调节 PMOP 大鼠 TGF- $\beta 1$ /Smads 信号通路中细胞因子的表达及骨代谢。实验证明[19]能够促进 C57BL/6 小鼠 BMSCs 向成骨细胞分化,减少细胞向成脂方向分化,从细胞治疗方法改善 PMOP 症状。

3.2. 杜仲

根据杜仲本草考证[20],其的功效及主治在《本草纲目》中记录的较为完全:“治肾劳,腰脊挛冷,肾虚腰痛”;《中国药典》[21]中记载:“补肝肾,强筋骨,用于肝肾不足腰膝酸痛,筋骨无力,头晕目眩。”目前根据杜仲提取物[22],发现药理作用中可降低血糖血脂、治疗骨科疾病、抗氧化等方面。

熊伟[23]实验发现,中、高剂量盐炙杜仲可调节骨转换状态,给药后大鼠 BMD、OPG 及 E2 水平显著提升, TNF- α 、CTX、PINP 及 IL-6 表现为下降、抑制,影响激素分泌及细胞因子表达,用以防治骨质疏松。有实验表明[24],杜仲胶囊治疗骨质疏松性引起的骨折,术后用药安全且效果显著,其中骨代谢指标与细胞免疫指标均较高。戴少川[25]治疗 PMOP 用杜仲联合雷洛昔芬,临床观察 1 年,检测治疗前后患者骨密度(股骨,腰椎),血清中骨代谢指标: BALP、PINP 和 S-CTX、ALP、BGP,根据数据治疗组有统计学意义,联合用药安全有效,较雷洛昔芬单独治疗效果更好。杜仲健骨颗粒[26]联合维生素 D 钙片,显著提高骨密度,临床疗效确切。杜仲健骨方[27]通过激活 Wnt5a/ β -catenin 信号通路,可以改变 OP 模型大鼠的骨力学参数。

3.3. 骨碎补

骨碎补[28]《景岳全书》:“能活血止血,补折伤,疗骨中邪毒”;《本草备要》:“补肾,治折伤”;《本草纲目》:“足少阴经药也,能入骨,入牙,及久泄痢。”;其味苦而气温,好生阴处,宜入足少阴,而主骨、入血行伤也;其主要功效活血止痛、温补肾阳、续筋接骨,作为骨科常用药。

张峻玮[29]为观察骨碎补对去卵巢模型鼠骨微结构的作用,将 36 只大鼠分组,造模后灌胃 12 周。然后检测骨密度、骨矿含量、骨小梁骨量、骨小梁厚度、骨小梁数量、骨小梁分离度、结构模型指数 SMI,镜下观察骨组织显微形态情况。大鼠卵巢摘除后,骨的含量水平迅速下降,表现为骨微细结构产生变化;骨碎补组降低破骨细胞活性,能抑制脂肪细胞生成,去卵巢模型大鼠的骨密度及骨微细结构发挥正向的作用。王杰[30]将 18 只 SPF 级雌性 SD 大鼠随机分为模型组(VOX 组)和骨碎补组(OVXDF 组)等,以手术方式构建绝经后骨质疏松症模型,持续灌胃 12 周。结果:与 OVX 组相比,OVXDF 组 Tb.N、Tb.Th、Tb.Sp、PINP、NTX-I、Wnt3a、 β -catenin、RUNX2、香农及 Chao1 指数均有差异有统计学意义($P < 0.01$),得出结论骨碎补可能是通过增加肠道菌群的丰度及多样性,调节肠道菌群结构并介导 Wnt/ β -catenin 信号通路,来减少 PMOP 模型大鼠的骨量丢失。

章轶立[31]发现骨碎补总黄酮有助于提高 PMOP 大鼠腰椎及股骨的骨密度,以及 BGP、ALP、CTX

水平。孙景春[32][33]探讨骨碎补总黄酮对骨质疏松大鼠骨组织中骨硬化蛋白(SOST)表达,采集各组大鼠静脉血,检测血清中钙、磷和 ALP 水平;与模型组比较大鼠血清中钙和磷水平明显降低。取大鼠股骨组织(HE 染色),镜下对骨组织病理形态学观察,显示骨碎补组的骨小梁相对其他组变厚、断裂组织减少。检测大鼠骨组织标本中 SOST mRNA 表达,发现骨碎补组表达水平均下降,从而降低了骨细胞向 SOST 合成,实验发现骨碎补总黄酮对骨质疏松的大鼠干预具有良好的改善作用。黄翔宇[34]基于 Notch 信号通路骨碎补总黄酮可以改善 PMOP 的临床症状。骨碎补-续断药对具有促进成骨代谢,抑制破骨代谢的作用, HIF1 α 可能是骨碎补-续断药对的一个重要作用靶点[35]。

4. 复方中药治疗 PMOP

4.1. 补肾活血方

陈立业[36]根据《原发性骨质疏松症诊疗指南》[1]中骨质疏松症诊断标准,在临床收集 96 例 PMOP 患者,随机分组,观察组治疗方案是用补肾活血方。观察组治疗后 IRF1 mRNA 表达/骨密度、骨矿含量及雌二醇结果明显高于治疗前,说明该方能通过调控 JAK/STAT 信号通路相关基因改善 PMOP 症状。高海焱[37]认为绝经后女性失去了雌激素的支持,极易发生 OVCF,根据治疗前、治疗后采用腰椎 Oswestry 功能障碍指数问卷表(ODI)对两组疼痛情况进行评价,进行检测骨密度、骨代谢指标变化情况及椎体前缘高度与 Cobb 角,发现补肾活血方联合唑来膦酸提高了绝经后 OVCF 术后患者生活质量,降低新发骨折的风险。补肾活血汤联合阿仑膦酸钠[38][39]可以显著改善骨代谢,提高骨密度,并能够调控免疫因子的水平;该方辅助治疗能产生拮抗炎症反应,有助于降低 PMOP 患者不良反应的发生率。刘凯[40]通过网络药理学手段对补肾活血方与 PMOP 之间进行分析及预测,发现了该药物对 PMOP 作用的核心靶点是 IL-6、TNF- α ,又通过动物实验证实了补肾活血方对去势大鼠通过 IL-6、TNF- α 靶点对 PMOP 的治疗确实起到了重要的作用。

4.2. 黄芪三仙汤

邓艳玲[41]实验发现动物试验中黄芪三仙汤使模型大鼠的骨密度提高,其中黄芪三仙汤高剂量组的骨小梁数量显著增加而分离度显著减小($P < 0.05$),骨组织中与模型组比较黄芪三仙汤高、中剂量组股骨组织 ER α 蛋白表达水平明显升高($P < 0.05$)。体外实验培养观察黄芪三仙汤含药血清使 PMOP 原代细胞向成骨细胞分化,碱性磷酸酶活性升高,矿化结节增多,ER α 以及 Runx2、Osx、OPN 蛋白表达水平升高($P < 0.05$),加入通路抑制剂(LY294002)后,其表达及活性均下降;证明了黄芪三仙汤可通过 PI3K/Akt 信号通路起到抗 PMOP 的作用。研究表明黄芪多糖[42] (ASNT)能激活 BMP-2/Smads 信号通路,促进成骨细胞增多提高,对去卵巢大鼠骨密度保护骨量。通过长期的临床研究[43]表明黄芪三仙汤通过益气活血、通络补肾,可明显提高腰椎骨密度及骨矿含量,基础实验研究也证明黄芪三仙汤能改善实验动物的促进成骨细胞护骨素蛋白浓度的提高。黄芪提取物中的黄芪甲苷及黄芪多糖能够抗氧化[44],使骨骼肌线粒体通透性降,而改善 PMOP 的氧化应激状态。

4.3. 二仙汤

二仙汤含药血清[45]能调控 BK 通道改善成骨诱导后氧化应激状态 MC3T3-E1 细胞增殖活性及成骨分化能力。二仙益肾骨康汤[46]治疗脾肾阳虚型 PMOP 时能减轻患者的疼痛不适症状,提高骨密度及骨量,使血清中 β -CTX 的含量降低。通过细胞实验[47]观察以大鼠 BMSCs 增殖率为指标,采用正交设计法、层次分析法优选二仙汤最佳提取条件为 20 倍量、55%乙醇回流提取;其有效组分能促进形成矿化结节,并可以促进 BMSCs 向成骨方向分化,维持骨代谢平衡及骨量的稳定;并能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通

路中的 Wnt7b、Runx2、Axin2 来促进 BMSCs 成骨分化,起到预防及治疗 PMOP 的作用。二仙汤(erxian decoction, EXD)抗骨质疏松有效组分[48]能够使去卵巢模型大鼠血清中 ALP 和 TRAP 的含量显著下降,并改善骨的生物力学参数,增加骨形成率和减少破骨细胞的数量。

4.4. 其他中药复方

六味地黄丸[49]有效降低肾阴虚型 PMOP 骨转换标志物水平,提高腰髋部位的骨密度和患者的生活质量,可上调 JAK/STAT 信号通路相关基因 IRF1、OSM mRNA 表达,下调 PRLR、IFNG、YY1 mRNA 表达[50];其活性成分槲皮素、山奈酚等,通过 JAK/STAT、Wnt 及 NF- κ B 等信号通路发挥改善 PMOP 的作用[51];其含药血清[52]通过诱导细胞自噬可以使在模拟氧化应激状态下的成骨细胞增殖并能降低细胞中 ROS 水平。

益肾健骨颗粒[53]激活 Wnt/ β -Catenin 信号通路中 Wnt3a 而促进去卵巢大鼠细胞成骨分化;其含药血清通过调节 OPG/RANK/RANKL 信号通路[54],对绝经后骨质疏松大鼠 BMSCs 的 ALP、Runx2、OCN mRNA 表达水平及 OPG 蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$),可促进绝经后骨质疏松症模型大鼠 BMSCs 成骨分化:可以激活 PG/RANK/RANKL 通路来抑制破骨细胞的分化,并且是多通路参与调控[55]。

中药复方鹿角胶丸[56] [57]实验研究发现防治绝经后骨质疏松症可促进成骨和抑制破骨的双重作用防治,体外细胞实验证实复方鹿角胶丸通过 PI3K/AKT 通路促进破骨细胞凋亡。鹿角胶丸[58]能激活骨骼肌细胞中的 AKT 蛋白,促进软骨细胞增殖与分化,抑制骨骼肌细胞凋亡。

临床观察 89 例绝经后骨质疏松症患者使用左归汤联合骨化三醇治疗[59],观察患者腰椎 2~4 段和股骨颈的骨密度高于治疗前;患者不良情绪评分降低。使用左归丸联合钙尔奇 D 治疗 PMOP 肾阴虚证患者[60],BMD 提示左归丸较对照组明显改善患者的骨质疏松状态、患者腰背疼痛以及血清雌二醇含量和肾阴虚证相关症状积分,且未出现明显不良反应。左、右归丸[61]联合应用可以调控骨吸收通过激活 AMPK/mTOR 信号通路中 RANKL、OPG 基因及蛋白的表达水平。

5. 针灸治疗

针灸包括针刺、灸法、电针等,针灸在绝经后骨质疏松患者治疗中能改善临床症状。朱建华[62]使用温针灸联合滋阴补髓方临床观察患者治疗效果,根据纳入标准对符合标准患者进行治疗,针刺肝俞、肾俞、阳陵泉、三阴交、命门、足三里、关元等穴位,在相应穴位上加上艾柱行温针灸,对照组在此基础上加上中药。治疗后观察组 BMD 高于对照组,且两组 BMD 均高于治疗前。可有效减轻患者腰腿痛,改善骨代谢指标。针刺联合雷火灸[63]治疗加上口服药物治疗 PMOP,可缓解患者腰痛、背痛,并使骨形成与骨吸收的代谢重新达到平衡。

6. 结论

许多的临床实践和动物细胞实验都已表明,中医药对 PMOP 的治疗具有显著疗效且具有安全性。目前,中药防治绝经后骨质疏松症主要是单味药和复方的主要提取成分对改善 PMOP 症状的研究。经过多年研究发现中药的有效成分随着提取技术提高也在不断的更新,使得药物的作用机制或作用靶点不断更新,难以完全明确,多靶点、多通路有待进一步深入研究。而中药具有天然药物属性对人体的副作用小,又通过现代先进的工艺技术来挖掘,使得越来越多的学者开始研究中药单方及复方对绝经后骨质疏松症的治疗。

基金项目

内蒙古自治区自然科学基金面上项目(项目编号 2020MS08052)。

参考文献

- [1] 夏维波, 章振林, 林华, 金小岚, 余卫, 付勤. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 281-309.
- [2] 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疗指南(2017) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-444.
- [3] 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疗指南(2017) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(2): 127-150.
- [4] 潘心瑶, 谢欣薇, 周琦, 陈兰婷, 王凌. 绝经后骨质疏松症中医药研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(9): 1140-1147.
- [5] 张文达, 任艳玲. 绝经后骨质疏松症病因病机研究概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(7): 101-104.
- [6] 中华中医药学会. 绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019年版) [J]. 中医正骨, 2020, 32(2): 1-13.
- [7] 焦美钰, 王佳豪, 许亮, 谢明, 张清竹, 刘悦, 宋奇. 淫羊藿本草考证与中国淫羊藿属植物分类研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(14): 157-160.
- [8] 王晴, 华国栋, 杨文华, 等. 淫羊藿“寒”“温”药性古今差异的文献考证[J]. 环球中医药, 2021, 14(3): 469-473.
- [9] 张湘苑, 金籽杉, 乔丽萍, 卫若楠, 沈梦菲, 胡诗宛, 周凌, 刘佳. 重构本草——淫羊藿[J]. 吉林中医药, 2023, 43(1): 91-94.
- [10] 金垚, 徐鹏辉, 卞泗善, 滕加文. 淫羊藿苷调节 PTEN 激活成骨基因表达缓解大鼠骨质疏松症的实验研究[J]. 中医药信息: 1-7.
- [11] 吴梅剑宗, 秦佳佳, 刘海全. 不同浓度淫羊藿苷对大鼠脂肪干细胞成骨分化相关因子的体外研究[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(12): 1249-1256.
- [12] 肖平, 侯平, 林正坚, 刘元豪, 周钢. 淫羊藿总黄酮和戊酸雌二醇对骨质疏松症大鼠 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(6): 818-824.
- [13] 肖世长. 淫羊藿素通过下调雌激素缺失状态下的铁过载抗绝经后骨质疏松研究[D]: [硕士学位论文]. 镇江: 江苏大学, 2022.
- [14] 李志伟, 任然悦, 李孟伟, 刘起昆, 于小钧, 蒋咏桥, 鲍远, 康皓. 淫羊藿苷通过促进负调控因子 G α 13 的表达抑制破骨细胞形成[J]. 骨科, 2022, 13(2): 155-159.
- [15] 于萍, 马紫童, 王瀚, 李玉曼, 王秀娟, 刘仁慧. 基于下丘脑-垂体-性腺轴功能研究淫羊藿女贞子配伍对自然衰老骨质疏松大鼠的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 82-87+269.
- [16] 肖文剑, 苏开鑫, 纳青青, 雷林忠, 肖文峰. 淫羊藿总黄酮调控 Wnt/ β -catenin 信号通路对去卵巢大鼠抗骨质疏松作用研究[J]. 解剖学研究, 2021, 43(5): 533-536+540.
- [17] 徐众华, 莫雨晴, 周驰. 基于 BMP/Runx2/Osx 信号通路研究淫羊藿总黄酮改善绝经后骨质疏松模型大鼠的作用机制[J]. 中国药房, 2020, 31(19): 2333-2338.
- [18] 李晓曦, 陈宇恒, 唐秀凤, 高莹莹, 于萍, 马紫童, 刘仁慧. 淫羊藿和女贞子配伍对绝经后骨质疏松症大鼠 TGF- β 1/Smads 信号通路的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(12): 1685-1690.
- [19] 张锦明, 田滢舟, 赵玲, 熊莉华, 王丘平, 宋薇, 温建炫. 淫羊藿苷促进骨髓间充质干细胞成骨分化缓解小鼠骨质疏松的机制[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(19): 2991-2996.
- [20] 牛野, 赵琳, 韩丽颖, 刘莹, 任天航, 谢明. 中草药杜仲本草考证[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(4): 70-73.
- [21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 172-173.
- [22] 胡杨, 李先芝, 刘洋等. 杜仲化学成分、药理作用及应用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(2): 234-239.
- [23] 熊伟, 赵亮. 盐炙杜仲对维甲酸诱导的骨质疏松大鼠骨代谢的影响[J]. 中国处方药, 2020, 18(12): 33-35.
- [24] 王鹏, 孙齐明. 全杜仲胶囊治疗骨质疏松性下肢骨折术后 60 例临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(4): 135-137.
- [25] 戴少川. 杜仲壮骨胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(11): 1489-1492.
- [26] 胡建宇. 复方杜仲健骨颗粒联合维 D 钙咀嚼片和骨化三醇丸治疗骨质疏松症的临床疗效及其对骨代谢的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(27): 118-121.
- [27] 刘鬼, 王文志, 李志永, 郝从强, 宗雅琪. 基于 Wnt 5 α / β -catenin 信号通路探讨杜仲健骨方对骨质疏松症大鼠的

- 治疗作用[J]. 辽宁中医杂志: 1-11.
- [28] 尹子丽, 谭文红, 冯德强, 朱常成, 陆树刚. 骨碎补的本草考证及炮制、药用历史沿革[J]. 中国药房, 2019, 30(12): 1725-1728.
- [29] 张峻玮, 陈玲玲, 李琰, 李朝辉, 聂伟志, 徐展望. 骨碎补对去卵巢大鼠骨微结构的保护作用[J]. 山东科学, 2020, 33(1): 35-41.
- [30] 王杰, 李琰, 石威, 金鑫, 李磊, 侯燕, 陈小鹏, 王志洲, 余昕, 姜红江. 基于肠道菌群的骨碎补抗绝经后骨质疏松症的机制研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(12): 7-14.
- [31] 章轶立, 魏戌, 谢雁鸣, 姜俊杰, 孙凯, 支英杰. 骨碎补总黄酮(强骨胶囊)治疗绝经后骨质疏松症大鼠实验的系统评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(12): 1700-1706.
- [32] 孙景春, 金辉, 杨雯棋, 徐辉. 骨碎补总黄酮对骨质疏松大鼠骨组织中硬化蛋白表达的影响及其作用机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(5): 911-916+1111.
- [33] 陈学生, 张洪钦, 陈秋琴, 林立, 王永胜. 骨碎补总黄酮对卵巢去势大鼠骨质疏松的干预作用[J]. 中国当代医药, 2021, 28(10): 4-7+241.
- [34] 黄翔宇, 林立垚, 郝敏, 刘凯. 骨碎补总黄酮基于 Notch 信号通路改善骨质疏松的作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(19): 4361-4363.
- [35] 陈玄, 陈娟, 谢丽华, 李生强, 黄景文, 叶云金, 陈赛楠, 黄小彬, 葛继荣. 骨碎补-续断药对对成骨/破骨代谢的双向调控作用及其对 Hif1 α 基因的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(1): 64-69.
- [36] 陈立业, 蔡迎峰, 刘保新, 田天照. 补肾活血方对绝经后骨质疏松症患者 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 现代医院, 2020, 20(6): 895-897+902.
- [37] 高海垚, 史杭楚, 王昌兴. 唑来膦酸配合补肾活血方促进绝经后骨质疏松性椎体压缩性骨折术后骨愈合疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(5): 353-354.
- [38] 谢玉城, 吴官保, 冯帅华, 孙湘云, 杨届, 万文渊. 补肾活血汤联合阿仑磷酸钠对绝经后骨质疏松患者临床疗效及免疫调控因子的影响[J]. 中国医学创新, 2022, 19(13): 67-70.
- [39] 李智奎, 孔俊博, 赵王林. 补肾活血方辅助治疗对绝经后骨质疏松患者炎症因子及骨代谢指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(9): 1901-1904.
- [40] 刘凯. 补肾活血方对去卵巢大鼠骨质疏松症血清 IL-6、TNF- α 水平的影响[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [41] 邓艳玲, 翁文玉, 招泽豪, 施健新, 陈灼均, 邓煜, 周志昆. 黄芪三仙汤抗绝经后骨质疏松作用机制的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(4): 898-907.
- [42] 张小钰, 陈慧, 马敬祖等. 黄芪多糖治疗对去卵巢诱导骨质疏松大鼠骨密度、骨量和骨代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(1): 21-25.
- [43] 黎晓敏, 卢昌均, 周艳芳, 周志昆, 冯鑫, 郑丽华. 黄芪三仙汤干预成骨细胞护骨素及护骨素配体的表达[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(11): 1939-1945.
- [44] 刘路, 李凯, 胡阳等. 黄芪有效成分抗骨质疏松症作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(4): 1321-1328.
- [45] 任明诗, 丁羽, 李子涵, 吴雨蒙, 黄思敏, 罗兰兰, 张宇静, 施旻, 夏循礼, 刘波. 二仙汤含药血清通过 BK 通道对 H₂O₂ 诱导的 MC3T3-E1 细胞增殖和成骨分化的影响[J]. 中国中药杂志: 1-8.
- [46] 吴缙. 二仙益肾骨康汤四联疗法对脾肾阳虚型绝经后骨质疏松症的疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2022.
- [47] 黄迪. 二仙汤有效组分干预大鼠 BMSCs 成骨诱导的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [48] 沈焱, 朱露林, 张奇, 刘梦琴, 刘沙, 赵露颖, 秦路平, 张巧艳. 二仙汤抗骨质疏松有效组分对去卵巢大鼠骨丢失的治疗作用[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(22): 1803-1809.
- [49] 李伦莘, 吴连国, 梁博程, 许超, 史晓林, 韦冰, 李琰华, 李敏. 六味地黄丸防治肾阴虚型绝经后骨质疏松的临床疗效评价[J]. 中华全科医学, 2022, 20(8): 1392-1395.
- [50] 于雪冰, 马建强, 汪栋, 孙凌. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症肾阴虚证对骨钙素、骨密度及 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 中药材, 2020, 43(3): 734-737.
- [51] 王雷, 李盛华. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(7): 1042-1049.

- [52] 郭澜, 李莉, 葛继荣等. 六味地黄丸含药血清通过诱导自噬对氧化应激状态下成骨细胞增殖的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(1): 11-16.
- [53] 罗洁, 许辉, 张信成. 益肾健骨颗粒对绝经后骨质疏松大鼠骨组织 Wnt/ β -catenin 通路的影响[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(7): 166-169.
- [54] 刘勇, 易振宇, 张信成. 基于 OPG/RANK/RANKL 信号通路探究益肾健骨颗粒对绝经后骨质疏松大鼠 BMSCs 成骨分化的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(8): 1277-1282.
- [55] 万明明. 益肾健骨颗粒经 BMSCs 调节 OPG/RANKL/RANK 通路对破骨细胞的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [56] 于冬冬, 赵丹阳, 杨芳, 杨鹤祥, 杨关林. 中药复方鹿角胶丸防治绝经后骨质疏松症的机制研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(11): 1668-1673.
- [57] 于冬冬, 赵丹阳, 姚啸生. 中药复方鹿角胶丸通过 PI3-K/AKT 信号通路调节破骨细胞凋亡[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(7): 874-878.
- [58] 陆包伟, 王能, 何清湖. 鹿角胶的最新研究进展[J]. 光明中医, 2021, 36(17): 2881-2884.
- [59] 刘治, 龚广钊, 刘勇明. 左归汤联合骨化三醇胶丸治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(11): 80-82.
- [60] 康庆, 韦娜, 王琳, 康杰, 岳利峰, 杜娟, 郑晨颖, 江泽辉, 宋志超, 于海容, 马鑫, 谭欣, 东潇博, 李志更, 刘阳, 蒋根娣. 左归丸联合钙尔奇 D 治疗绝经后骨质疏松肾阴虚证的疗效评估[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(10): 1518-1520+1525.
- [61] 张文达, 胡美思, 任艳玲. 基于 AMPK/mTOR 信号通路探讨左、右归丸对绝经后骨质疏松症大鼠骨吸收的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1379-1383.
- [62] 朱建华, 张脉青, 汪华伟. 温针灸联合滋阴补髓方治疗绝经后骨质疏松性腰腿痛的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(3): 458-460.
- [63] 杨润葆, 肖波, 赖燕清, 吴晶琳. 雷火灸治疗骨质疏松性腰背痛的临床研究[J]. 颈腰痛杂志, 2022, 43(4): 617-618.