

六味地黄丸联合密固达对骨质疏松症的临床疗效及生活质量的影响

杨旭¹, 王花欣¹, 张倩¹, 张国强¹, 崔凯莹², 刘国岩^{1,2*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250355;

2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250000)

[摘要] 目的:探索六味地黄丸联合密固达治疗骨质疏松症的疗效及对患者生活质量评分的影响。方法:选择山东中医药大学附属医院2019年9月至2020年9月收治的126例骨质疏松症患者作为研究对象,依照随机双盲法分为观察组和对照组,观察组60例,男性26例,女性34例,年龄59~85岁,平均(72.0±6.5)岁;对照组66例,男性31例,女性35例,年龄62~82岁,平均(73.0±8.2)岁。对照组给予密固达治疗,观察组给予密固达联合六味地黄丸治疗,用药后对所有患者进行有效率评价。在用药前后测定两组患者的骨密度(BMD),同时检测血清学指标钙(Ca)、总25(OH)维生素D₃(VITD-T)、骨钙素(OC)、血清碱性磷酸酶(ALP)、甲状旁腺素(PTH)、 β -胶原特殊序列(β -CTX)和总I型胶原氨基延长肽(T-P1NP),并进行视觉模拟评分(VAS)、日本骨科学会评分(JOA)、Oswestry功能障碍评分(ODI),比较两组用药效果。结果:用药前两组患者各指标差异无统计学意义,经6个月治疗后,与本组治疗前比较,两组患者VAS评分、ODI评分显著降低($P<0.01$),JOA评分显著升高($P<0.01$);腰椎、髌关节BMD、Ca、VITD-T、OC、ALP、PTH水平均明显升高($P<0.05$, $P<0.01$), β -CTX显著下降($P<0.01$),观察组患者T-P1NP水平显著下降($P<0.01$)。与对照组治疗后比较,观察组的总有效率为88.3%(53/60),明显高于对照组的74.2%(49/66),差异具有统计学意义($\chi^2=4.047$, $P<0.05$);观察组BMD、Ca、VITD-T、OC、PTH水平均明显升高($P<0.05$),T-P1NP均明显降低($P<0.05$);观察组VAS评分显著降低($P<0.01$);JOA评分明显升高($P<0.05$);ODI评分差异无统计学意义。结论:密固达联合六味地黄丸治疗骨质疏松症疗效较为突出,并且未增加不良反应的发生率,同时能减轻患者疼痛,提高生活质量。

[关键词] 密固达; 六味地黄丸; 骨质疏松症; 骨密度

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R969.4;R274 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)14-0115-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221494

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220322.1526.021.html>

[网络出版日期] 2022-03-23 14:04

Clinical Efficacy of Liuwei Dihuangwan Combined with Aclasta on Osteoporosis and Effect on Quality of Life

YANG Xu¹, WANG Huaxin¹, ZHANG Qian¹, ZHANG Guoqiang¹, CUI Kaiying², LIU Guoyan^{1,2*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250355, China;

2. The Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the efficacy of Aclasta combined with Liuwei Dihuangwan on osteoporosis and the effect on quality of life. **Method:** A total of 126 patients with osteoporosis who were treated in the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine from September 2019 to September 2020 were classified into the observation group and the control group with the randomized double-blind method. The observation group consisted of 60 patients (26 males and 34 females) with the age of 59-85

[收稿日期] 2021-12-06

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(82004087);山东中医药大学青年创新团队项目(2020-54-19)

[第一作者] 杨旭, 硕士, 从事脊柱脊髓损伤及脊柱退行性变疾病的基础与临床研究, E-mail: 13553180539@163.com

[通信作者] * 刘国岩, 博士, 副主任医师, 从事脊柱脊髓损伤及脊柱退行性变疾病的基础与临床研究, Tel: 0531-68617089, E-mail: lgy0531@163.com

years old [mean: (72.0 ± 6.5) years old]. The control group was composed of 66 patients (31 males and 35 females), with the age of 62-82 years old [mean: (73.0±8.2) years old]. The control group was treated with Aclasta, and the observation group Aclasta combined with Liuwei Dihuangwan. After treatment, the effective rate of each group was calculated. Bone mineral density (BMD) was measured in both groups before and after treatment, and serological parameters calcium (Ca), total 25 (OH) vitamin D₃ (VITD-T), osteocalcin (OC), serum alkaline phosphatase (ALP), parathyroid hormone (PTH), β -collagen special sequence (β -CTX), and total procollagen 1 N-terminal propeptide (T-P1NP) were also measured. Visual Analogue Scale (VAS) score, Japanese Orthopaedic Association (JOA) score, and Oswestry Disability Index (ODI) score were evaluated. On this basis, the effect was compared between the two groups. **Result:** The indexes were insignificantly different between the two groups before treatment. After 6 months of treatment, the two groups showed decrease in VAS score and ODI score ($P<0.01$), increase in JOA score ($P<0.01$), BMD of lumbar spine and hip joint, elevation of Ca, VITD-T, OC, ALP, and PTH ($P<0.05$, $P<0.01$), and decrease of β -CTX ($P<0.01$) as compared with before treatment. The level of T-P1NP dropped in the observation group after treatment ($P<0.01$). After treatment, the total effective rate of the observation group was 88.3% (53/60), as compared with the 74.2% (49/66) in the control group ($\chi^2=4.047$, $P<0.05$). Moreover, after treatment, the observation group demonstrated higher levels of BMD, Ca, VITD-T, OC, and PTH ($P<0.05$), lower levels of T-P1NP ($P<0.05$), lower VAS score ($P<0.01$), and higher JOA score ($P<0.05$) than the control group, but the ODI score was insignificantly different from that in the control group. **Conclusion:** Aclasta combined with Liuwei Dihuangwan is effective on osteoporosis, without increasing the incidence of adverse reactions. In addition, the combination can alleviate pain and improve the quality of life of osteoporosis patients.

[Keywords] Aclasta; Liuwei Dihuangwan; osteoporosis; bone mineral density

骨质疏松症(OP)是一种全身性的代谢性骨病,其特点是骨组织微结构改变,骨量较正常值减少,主要临床表现为骨密度(BMD)降低、脊柱变形、骨痛及易于骨折^[1]。成人的骨量约在青春期达到峰值,随后维持平衡的骨重塑过程,在此期间成骨细胞与破骨细胞的活动维持动态平衡。在正常的骨重塑周期中,骨形成量与骨吸收量相同,如若失去此平衡,便会出现骨质疏松^[2]。截止到2010年欧洲有2 200万女性和550万男性患有OP,50岁及以上的人口中,约有350万人发生骨质疏松性骨折,每年用于OP患者的医疗支出就可高达370亿欧元^[3]。随着人口结构的变化,患病人数将会从2010年的350万增加到2025年的450万,OP患者的花费也将不可估量^[4]。OP不仅给患者本人,而且对家庭乃至社会均带来了重大的负担。

目前用于防治OP的药物多为钙剂、维生素D、骨形成促进剂(甲状旁腺素)和骨吸收抑制剂(双膦酸盐类、雌激素及降钙素等)等方法^[5],但长期服用此类药物容易增加胃肠道反应、非典型性骨折、血栓和心血管疾病的发病率^[5];寻求安全高效的防治措施是目前亟待解决的公共卫生问题。密固达作为临床常用抗骨质疏松药物,能抑制破骨细胞活

性,使骨矿盐密度增加,从而增加BMD,使骨折率降低^[6]。

已有大量研究表明,中医药可有效改善OP患者的骨钙含量,缓解骨痛、提高BMD^[7]。六味地黄丸作为补肾经典方剂,由茯苓、泽泻、牡丹皮、熟地黄、山药、山茱萸组成,具有滋阴补肾的功效,主治肾阴不足证,临床多用于糖尿病、高血压、OP和慢性肾脏疾病等^[8]。LIU等^[9]的研究发现六味地黄丸对于提高BMD、骨钙素、血钙具有显著效果。近年来诸多研究表明,目前对骨质疏松的治疗上,中西医结合治疗手段有限^[10-11],根据患者发病年龄、阶段等情况,本研究立足于中医整体观念、辨证论治的原则,筛选肝肾阴虚型骨质疏松患者,给予六味地黄丸以滋补肝肾、密固达以增强骨量,达到标本兼治的目的。因此,本研究使用密固达联合六味地黄丸,观察治疗OP患者的临床疗效及生活质量评分,以为治疗OP提供新的思路与临床经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究参考前期相关文献的结果^[12],临床疗效比较观察组与对照组分别为88%、72%,拟定统计显著性检验水平 $\alpha=0.05$ (双侧), $\beta=0.1$,观察组与对照组样本量之比为1:1,用PASS

11.0软件计算得出所需样本总量为126,考虑到临床试验有5%~10%的脱落率,故扩大样本量为134例。本研究采用的134例病例均来源于山东中医药大学第一附属医院2019年9月至2020年9月之间的住院患者,依照随机双盲法分成观察组和对照组,观察组67人,对照组67人,剔除违背治疗方案者与失访者,最终有126人完成研究,其中观察组60人,对照组66人。观察组男性26例,女性34例,年龄59~85岁,平均(72.0±6.5)岁;对照组男性31例,女性35例,年龄62~82岁,平均(73.0±8.2)岁。两组患者在性别、年龄等一般资料比较中差异均无统计学意义,具有可比性。本研究经过山东中医药大学第一附属医院伦理委员会审批通过,审批号(2019)伦审第(029)号-KY。

1.2 诊断标准 ①西医诊断符合《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》^[5]的要求,双能X射线片(DXA)测量的中轴骨(腰椎1-腰椎4)BMD≤-2.5,或-2.5<BMD<-1.0且髌部或椎体发生脆性骨折。②中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》^[13]中的中医肝肾阴虚型诊断标准,主证为腰背部疼痛,腰膝酸软,头晕耳鸣;次证为精神不振,潮热盗汗、失眠健忘,咽干口渴,舌红少苔,脉沉细。

1.3 纳入标准 ①符合OP诊断标准;②符合肝肾阴虚型中医辨证分型;③甲状腺功能、肝功能、肾功能正常;④患者与家属均自愿签署知情同意书;⑤患者医从性好,能够配合完成整个实验过程。

1.4 排除标准 ①患有内分泌系统疾病、风湿免疫性疾病、血液系统疾病等;②患有骨肿瘤等其他恶性肿瘤者;③患有精神类疾病者;④其他可能影响骨代谢的疾病,如慢性阻塞性肺疾病、甲状旁腺功能亢进、卵巢切除术后等;⑤对茯苓、泽泻、牡丹皮、熟地黄、山药、山茱萸、密固达等药物过敏者;⑥依从性差,不能遵医嘱治疗的患者。

2 方法

2.1 治疗方法 两组患者给予常规预防OP药物(钙剂联合维生素D)治疗[患者Ca<2.11 mmol·L⁻¹者给予钙剂,总25(OH)维生素D₃(VITD-T)<30 μg·L⁻¹者给予维生素D]。对照组给予密固达静脉输液治疗,1次/年(Novartis Pharma Schweiz AG公司,批准文号H20070127,执行标准JX20060152,100 mL/瓶,1瓶/盒),观察组在对照组治疗的基础上加用六味地黄丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂,国药准字Z19993068,0.18 g×120丸),8丸/次,3次/d。1个月为1疗程,治疗6个疗程。

2.2 观察指标 分别在治疗前和治疗后6个月以问卷形式进行视觉模拟评分(VAS)、日本骨科学会评分(JOA)、Oswestry功能障碍评分(ODI),双能X射线检测患者BMD,同时检测血清学指标Ca(钙)、VITD-T、骨钙素(OC)、血清碱性磷酸酶(ALP)、甲状旁腺素(PTH)、β-胶原特殊序列(β-CTX)和总I型胶原氨基延长肽(T-P1NP)的表达。

BMD测量仪器为OSTEOCORE2型双能X射线骨密度仪(法国MEDILINK公司,注册证号:国食药监械(进)字2008第3300347号);Ca、ALP检测仪器为AU5800型全自动生化分析仪[美国Siemens Healthcare Diagnostics公司,注册证号:国食药监械(进)字2011第2403311号]、检测试剂购自四川迈克公司(批号分别为0121011、AU89325);VITD-T、OC、PTH、β-CTX、T-P1NP检测仪器为Cobas 8000型全自动电化学发光分析仪、检测试剂生产购自美国罗氏公司(批号分别为561548、568183、507675、533132、526460)。

VAS评分^[14]:分为0~10分,0分为无痛,3分以下为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,7~10分则为重度疼痛。JOA评分^[15]:分为0~17分,包括了上、下肢运动功能(8分)、感觉障碍(6分)及膀胱功能(3分),评分越低说明患者功能障碍越严重。ODI评分^[16]:包括疼痛、单项功能和个人综合功能三大维度,10个条目,每个条目0~5分,总百分比越高说明患者功能障碍越严重。

2.3 疗效评定标准 显著:疼痛明显减轻,骨密度增加;有效:疼痛缓解,骨密度未下降;无效:与治疗前相比,各方面均无明显改善。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

2.4 统计学处理 使用SPSS 22.0版本的统计学软件分析数据,符合正态分布的计量数据,使用 $\bar{x}±s$ 表示,选择 t 检验,计数数据使用例(%)表示,选择 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较 治疗6个月后,观察组的总有效率为88.3%(53/60),对照组的总有效率为74.2%(49/66)。观察组的总有效治疗率明显高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.047$, $P<0.05$)。见表1。

3.2 两组患者功能评分比较 治疗前,两组患者的VAS评分、JOA评分、ODI评分差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组患者VAS评分、ODI评分显著降低($P<0.01$),JOA评分显著升高($P<$

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
对照组	66	17	32	17	49(74.2)
观察组	60	20	33	7	53(88.3) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

0.01);与对照组治疗后比较,观察组VAS评分显著降低($P<0.01$);JOA评分明显升高($P<0.05$);ODI评分差异无统计学意义。见表2。

3.3 两组患者骨密度比较 治疗前两组患者BMD差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗6个

表2 两组患者功能评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of functional scores between two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	VAS评分	JOA评分	ODI评分
对照组	66	治疗前	4.68±1.35	13.48±1.47	39.79±7.57
		治疗后	3.35±1.43 ²⁾	14.5±1.52 ²⁾	35.60±11.13 ²⁾
观察组	60	治疗前	4.78±1.65	13.77±1.56	40.77±10.40
		治疗后	2.65±1.25 ^{2,4)}	15.17±1.63 ^{2,3)}	32.93±7.47 ²⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表3-表5同)

表4 骨形成相关指标实验室检查比较

Table 4 Comparison of laboratory tests of bone formation-related indicators

组别	例数	时间	Ca/mmol·L ⁻¹	VITD-T/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	OC/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	ALP/U·L ⁻¹	PTH/ng·L ⁻¹
对照组	66	治疗前	2.26±0.11	25.63±10.11	12.16±2.55	77.63±17.58	41.35±9.78
		治疗后	2.30±0.10 ¹⁾	29.96±7.76 ²⁾	13.36±2.68 ¹⁾	85.14±17.18 ¹⁾	47.73±14.34 ²⁾
观察组	60	治疗前	2.27±0.12	25.25±9.53	12.04±3.43	78.55±20.46	42.94±9.50
		治疗后	2.35±0.10 ^{2,3)}	33.84±8.90 ^{2,3)}	14.59±3.74 ^{2,3)}	86.80±20.73 ¹⁾	53.15±12.74 ^{2,3)}

表5 骨吸收相关指标实验室检查比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of laboratory tests of bone resorption-related indicators($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	β -CTX	T-PINP
对照组	66	治疗前	0.35±0.20	32.90±11.53
		治疗后	0.27±0.20 ²⁾	30.84±11.32
观察组	60	治疗前	0.34±0.17	33.85±10.52
		治疗后	0.24±0.11 ²⁾	26.68±7.00 ^{2,3)}

3.5 不良反应 两组患者治疗6个月期间未见恶心、呕吐、皮疹等不良反应,实验室肝功、肾功等检查中未见异常。

4 讨论

OP分为原发性OP和继发性OP,其中原发性OP又主要以老年和绝经后女性多见^[1]。现代医学认为,随着年龄的增加,各脏器官功能减退是导

致原发性OP的主要原因。氧化应激反应降低,机体抗氧化能力下降,也是发生衰老性疾病的主要原因之一^[17];对于50岁以上的女性患者,子宫卵巢的功能减退,机体内雌激素分泌骤减,导致骨代谢失衡,骨吸收大于骨形成,造成绝经后OP^[18];此外,肠道菌群失调也是诱发疾病的主要原因,肠道菌群通过调节机体免疫、激素分泌和脑肠轴影响骨稳态^[19],肠道菌群紊乱会影响摄入的钙吸收,导致骨量降低、脆性增加及易于骨折^[20]。

表3 两组患者各部位BMD比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of BMD at each site between two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	腰椎BMD	髋关节BMD	前臂BMD
对照组	66	治疗前	-2.98±0.59	-2.92±0.55	-3.23±0.55
		治疗后	-2.79±0.44 ¹⁾	-2.58±0.84 ¹⁾	-3.02±0.55
观察组	60	治疗前	-2.98±0.62	-2.84±0.91	-3.24±0.97
		治疗后	-2.60±0.44 ^{2,3)}	-2.25±0.90 ^{2,3)}	-2.72±0.99 ^{2,3)}

3.4 两组患者实验室检查比较 与本组治疗前比较,治疗6个月后,两组患者Ca、VITD-T、OC、ALP、PTH均明显升高($P<0.05$, $P<0.01$), β -CTX显著下降($P<0.01$);观察组患者T-PINP水平显著下降($P<0.01$)。

与对照组治疗后比较,观察组患者Ca、VITD-T、OC、PTH明显升高($P<0.05$),T-PINP明显下降($P<0.05$),ALP、 β -CTX差异无统计学意义。见表4和表5。

组发现OP的常见证型为肝肾阴虚证,故治以滋补肝肾、填精壮骨,常用方剂为六味地黄丸、左归丸、虎潜丸等,常用中成药为仙灵骨葆胶囊、肾骨胶囊等^[8]。六味地黄丸出自北宋名医钱乙的《小儿药证直诀》,方中运用三补三泻的组方形式,以补为主,以泻为辅,使滋补而不留邪,达到滋肾壮骨之效。于雪冰临床研究发现,六味地黄丸可有效提高OC水平,降低炎症因子表达,提高患者BMD,改善生活质量,防治绝经后OP^[21]。

Ca作为骨组织的主要成分,可维持BMD。血钙在成骨细胞的作用下,受多种激素、酶等共同调节,沉积在骨骼上形成骨钙^[22]。人体多种细胞和器官中都可发现VITD-T的表达,其通过促进钙在小肠中的吸收、肾脏中的重吸收、骨中的钙化,加速骨钙转化,增加骨小梁体积和数量^[23]。OC是由成骨细胞合成并分泌的骨基质蛋白,主要存在于骨组织间充质干细胞内,调节成骨细胞分化及矿化的全过程。当骨代谢失衡时,OC的表达会出现异常,因此骨钙素是反映骨形成速率的直接指标,OC含量的增加表明成骨细胞活性的增加^[24-25]。ALP由成骨细胞分泌合成,是最准确的骨形成标志物,其表达与骨的发育密切相关^[26]。PTH一方面作用于成骨细胞,促进其增殖与代谢,抑制凋亡;另一方面可以通过肾的重吸收,增加钙离子的吸收,促进骨形成,提高骨量^[27]。骨代谢标志物的灵敏性,会优先于骨密度做出改变。多数研究结果表明, β -CTX的升高与骨折发生的风险呈正比, β -CTX是I型胶原降解后的产物,破骨细胞活性增加,I型胶原大量降解,血清中 β -CTX水平增高,因此,监测血清中 β -CTX的水平是评估骨质疏松的有效指标^[28]。I型胶原是参与骨矿化的唯一胶原,其在成骨细胞内转译成为T-P1NP后入血,血清中的T-P1NP含量反映成骨细胞合成胶原的速率和成骨细胞、破骨细胞转换率^[29]。温明韬等^[30]的网络药理学研究中指出了六味地黄丸中槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇等活性成分能有效的抑制破骨细胞的形成,增强成骨的过程,从而使骨代谢趋于动态平衡状态。进而,六味地黄丸可通过调控肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、低氧诱导因子-1信号通路、内皮生长因子(VEGF)信号通路以改善骨质疏松。

VAS评分、ODI评分、JOA评分在评价OP患者的疼痛及运动等功能方面具有共性,综合3个评分能够较全面的评价患者的恢复情况^[31]。本研究数据显示,在评定患者疼痛、运动、感觉及膀胱功能评

分方面,对照组与观察组均有显著效果,观察组效果更佳。在评定单项功能及个人综合功能方面,对照组与观察组均有显著效果,但两组差异不大。总有效率方面观察组明显高于对照组。基于密固达的使用频率为1次/年,以及中药治疗的疗程较长;从机制上来说,成骨细胞与破骨细胞的代谢周期较长,故选择用药6个月为观察节点。综上,密固达联合六味地黄丸能有效改善OP患者的疼痛、运动功能、感觉功能及膀胱功能,提高了患者生活质量,提高了临床治愈率。

本研究结果表明,密固达联合六味地黄丸对于治疗OP有显著效果,能有效的改善VAS、JOA、ODI评分,减轻疼痛,显著提高了患者腰椎、髌部及前臂BMD,同时显著提高了Ca、VITD-T、OC、ALP、PTH的表达,降低 β -CTX和T-P1NP的表达,以防治骨质疏松,改善患者生活质量。但本研究仍存在一定的局限性:样本量较少、研究时间短,且病源地点也比较集中;临床将OP分为肝肾阴虚证、肾阳虚证、脾肾阳虚证等六个证型,本研究仅从肝肾阴虚证型展开。因此需要多样本、长时间、多地点的研究来进一步证明此结论,也需要从中医辨证论治的角度出发对OP的防治做进一步的尝试。总之,密固达联合六味地黄丸能够有效的改善患者生活质量以及骨代谢指标,对于治疗OP具有十分广阔的前景。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] COUGHLAN T, DOCKERY F. Osteoporosis and fracture risk in older people [J]. Clin Med (Lond), 2014,14(2):187-191.
- [3] HERNLUND E, SVEDBOM A, IVERGÅRD M, et al. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)[J]. Arch Osteoporos,2013,8(1):136.
- [4] KANIS J A, COOPER C, RIZZOLI R, et, al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. Osteoporos Int,2019,30(1):3-44.
- [5] 夏维波,章振林,林华,等. 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.
- [6] SMIT D L, ZILLIKENS M C, DE JONGH R T. Zoledronic acid; Useful in osteopenia? [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2019, 163: D3626.
- [7] 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.
- [8] 赵博旭,王世东,赵能江,等. 六味地黄丸(汤)相关研究可视化分析[J]. *中医学报*, 2021,36(10):2246-2254.
- [9] LIU M M, DONG R, HUA Z, et al. Therapeutic potential of Liuwei Dihuang pill against KDM7A and Wnt/ β -catenin signaling pathway in diabetic nephropathy-related osteoporosis [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40 (9) : BSR20201778.
- [10] 侯伟,杜斌. 中医药治疗骨质疏松症的研究进展[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021,16(10):1956-1960.
- [11] 张文静. 骨质疏松治疗的相关研究进展[J]. *中国老年保健医学*, 2020,18(4):101-102.
- [12] 兰挨元,王中元,刘彦平. 六味地黄丸改善绝经后骨质疏松症的临床观察[J]. *中国民间疗法*, 2021, 29 (21):56-58.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]北京:中国中医药科技出版社,2002:356-360
- [14] SHAFSHAK T S, ELNEMR R. The visual analogue scale versus numerical rating scale in measuring pain severity and predicting disability in low back pain[J]. *J Clin Rheumatol*, 2021,27(7) :282-285.
- [15] ISHIBASHI Y, ADACHI N, KOGA H, et al. Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of anterior cruciate ligament injury - secondary publication [J]. *Orthop Sci*, 2020 ,25(1):6-45.
- [16] BINAYA K, KAJAL T, RANJEETA A S, et al. Responsiveness of Nepali version of Oswestry Disability Index (ODI) on individuals with non-specific low back pain [J]. *Patient Rep Outcomes*, 2021,5(1):67.
- [17] ZHAO F, GUO L, WANG X, et al. Correlation of oxidative stress-related biomarkers with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Arch Osteoporos*, 2021,16(1):4-13.
- [18] ARMAS L A, RECKER R R. Pathophysiology of osteoporosis: New mechanistic insights [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41 (3) : 475-486.
- [19] LI J, HO W T P, LIU C, et al. The role of gut microbiota in bone homeostasis[J]. *Bone Joint Res*, 2021,10(1):51-59.
- [20] LI B, LIU M, WANG Y, et al. Puerarin improves the bone micro-environment to inhibit OVX-induced osteoporosis via modulating SCFAs released by the gut microbiota and repairing intestinal mucosal integrity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110923.
- [21] 于雪冰,马建强,汪栋等. 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.
- [22] 杨锋,孙玉华,刘佃滨,等. 骨质疏松患者骨碱性磷酸酶、钙、磷代谢变化及与牙槽骨骨密度的相关性[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017,23(9):1160-1166
- [23] WATTS N B, CAMACHO P M, LEWIECKI E M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update [J]. *Endocr Pract*, 2021,27(4):379-380.
- [24] JOSEPH B, JAVALI M A, KHADER M A, et al. Salivary osteocalcin as potential diagnostic marker of periodontal bone destruction among smokers [J]. *Biomolecules*, 2020 ,10(3):380.
- [25] LIU Z, CHEN R, JIANG Y, et al. A Meta-analysis of serum osteocalcin level in postmenopausal osteoporotic women compared to controls [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019,20(1):532.
- [26] 王健,廖焱,袁锋. 骨代谢标志物在骨质疏松中的应用进展[J]. *河北医药*, 2021,43(20):3164-3170.
- [27] RACHNER T D, HOFBAUER L C, GÖBEL A, et al. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin [J]. *J Mol Endocrinol*, 2019,62(2):R145-R154.
- [28] 范海博. 血清 β -CTX、CatheK、OPG检测诊断绝经后骨质疏松的临床价值[J]. *中国现代医生*, 2021,59 (20):123-126,193.
- [29] WU X, XU X, LIU Q, et al. Unilateral cervical spinal cord injury induces bone loss and metabolic changes in non-human primates (*Macaca fascicularis*) [J]. *J Orthop Translat*, 2021,29:113-122.
- [30] 温明韬,梁学振,李嘉程,等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨六味地黄丸抗骨质疏松症的机制研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021,27(8):1129-1134, 1153.
- [31] 冯万立,王新刚,卫建民,等. 强筋健骨胶囊联合鲑鱼降钙素治疗绝经后骨质疏松症短期疗效临床研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018,24(12):1620-1623.

[责任编辑 王鑫]