

· 论著 ·

# 中药治疗糖尿病性骨质疏松疗效与安全性的系统评价

吴宏梓\* 方洲 汪少波

克拉玛依市中心医院骨二科, 克拉玛依 834000

中图分类号: R683 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 03-0251-07

**摘要:** **目的** 运用循证医学系统评价方法评价中药治疗糖尿病性骨质疏松的疗效与安全性, 为临床实践和研究提供参考。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of science、Cochrane 图书馆、CNKI、VIP、CBM 和万方数据库, 查找中药治疗糖尿病性骨质疏松与单独应用西药(钙尔奇 D 片)比较、中西医结合与单独应用西药(钙尔奇 D 片)比较的随机对照试验, 检索时限均从建库至 2015 年 09 月。由 2 名研究者按照纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取和质量评价后, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入 8 个 RCT, 共 698 例患者。Meta 分析结果显示, 与对照组比较, 中药联合治疗糖尿病性骨质疏松在增加患者骨钙素 [MD = 0.90, 95% CI (0.22, 1.57)]、腰椎骨密度 [MD = 0.02, 95% CI (0.02, 0.03)]、股骨颈骨密度 [MD = 0.03, 95% CI (0.00, 0.06)]、Ward's 三角骨密度 [MD = 0.03, 95% CI (0.01, 0.05)] 方面均有统计学意义; 但单纯中药组的腰椎骨密度与对照组相比无统计学意义。在不良反应方面, 未见见中医药的严重不良反应报告。**结论** 现有临床证据表明, 中医药可以提高糖尿病性骨质疏松症患者骨密度、缓解骨痛。但其疗效优势值得进一步研究, 特别需要高质量的多中心大样本随机双盲对照试验来验证。

**关键词:** 糖尿病性骨质疏松; 中医药; 系统评价; Meta 分析; 随机对照试验

## Effects and safety of traditional Chinese medicine for treating diabetic osteoporosis: a systematic review

WU Hongzi, FANG Zhou, WANG Shaobo

The second Department of Orthopaedics, The Central Hospital of Karamay, Karamay 834000, China

Corresponding author: WU Hongzi, Email: wuhongzi1987@126.com

**Abstract:** **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of traditional Chinese medicine (TCM) versus conventional treatment (CT) for diabetic osteoporosis (Dop). **Methods** Systematic searches were conducted in PubMed, The Cochrane Library, SCI, CNKI, VIP, CBM and Wanfang database to collect randomized controlled trials (RCTs) on TCM treating Dop from inception to March 2013. Two reviewers independently screened articles according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data and evaluated the quality of the included studies. Then meta-analysis was performed using RevMan5.2. **Results** A total of 8 RCTs involving 698 patients were included. Compared with the CT group, the influences on osteocalcin [MD = 0.90, 95% CI (0.22, 1.57)], BMD of the lumbar spine [MD = 0.02, 95% CI (0.02, 0.03)], femoral neck [MD = 0.03, 95% CI (0.00, 0.06)] and ward's triangle [MD = 0.03, 95% CI (0.01, 0.05)] were showed by Meta-analysis, respectively. No study reported the quality of life and severe adverse reactions after TCM treatment. **Conclusion** Current clinical evidence indicates that TCM is efficient for increasing BMD in Diabetic osteoporosis and for alleviating bone pain. However, due to lack of enough high-quality studies, TCM has to be further studied by conducting more strictly-designed, multicenter, large-scale and double-blind RCTs.

**Key words:** Diabetic osteoporosis; Traditional Chinese medicine; Systematic review; Meta-analysis; Randomized controlled trial

糖尿病性骨质疏松症 (diabetic osteoporosis, DOP) 是指糖尿病并发骨量减少, 骨组织显微结构改变, 骨小梁连接性降低, 骨皮质变薄, 骨骼脆性增加, 容易引起骨折的疾病<sup>[1]</sup>。随着糖尿病 (diabetes

mellitus, DM) 发病率的逐年增高, DOP 已严重影响糖尿病患者的生存质量<sup>[2]</sup>。有研究<sup>[3]</sup>报道糖尿病患者中, DOP 的发病率占有相当的比重, 发病率可达 60%。许多流行病学资料证明, 1 型糖尿病患者与同年龄、同性别人群相比其骨质疏松的发生率明显升高<sup>[4]</sup>。2 型糖尿病患者并发骨质疏松的早期诊

\*通讯作者: 吴宏梓, Email: wuhongzi1987@126.com

断较困难,且发生率高、易被忽略,后期易发生骨折并严重影响患者生活质量,防治骨质疏松对于糖尿病患者意义重大<sup>[5]</sup>。西医治疗一般采取给予钙剂、性激素、双膦酸盐、降钙素、氟化物等治疗,但是西药治疗中仍然存在着药物的不良反应、患者不耐受以及一些药物疗效的不确切等问题<sup>[6]</sup>。

我国传统中医理论认为糖尿病性骨质疏松属于“消渴”“骨痿”范畴,历代医家对二者相关性的论述颇多,《丹溪心法》:“消肾,肾虚受之,腰膝枯细,骨节酸疼。”其病机是肾虚为本,气阴两虚、脉络瘀阻,故治疗宜在补益脾肾基础上合以益气养阴、活血化瘀通络,调节机体恢复到阴平阳秘的状态。目前,中药或中西药结合已经在临床上广泛应用,但目前尚未有中药治疗本病的系统评价。因此有必要对已有的临床研究进行系统评价,以了解中医药或中西医结合治疗糖尿病性骨质疏松的效果和可能的不良反应。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:随机对照试验(RCT),文种不限。

1.1.2 研究对象:纳入标准:①符合 1997 年美国糖尿病协会(ADA)糖尿病诊断标准或 WHO1998 年糖尿病诊断标准的糖尿病患者;②符合 1994 年 WHO 骨质疏松症的诊断标准或 1999 年中国老年学会骨质疏松诊断标准或刘忠厚<sup>[7]</sup>主编的《骨质疏松症》中的诊断标准。

1.1.3 干预措施:试验干预涵盖任何类型的中药,包括中药辨证论治复方、中成药、中草药等各类中药剂型,以及中药与西药(钙尔奇 D 片)联合应用。对照干预为西药(钙尔奇 D 片)。

1.1.4 结局指标:主要测量指标:骨钙素(bone gamma-carboxyglutamic-acid-containing proteins, BGP)水平,双能 X 线骨密度(bone mineral density, BMD)包括(股骨颈、粗隆、wards 三角区、大转子、髌骨和腰椎)。次要测量指标:不良反应。

1.1.5 排除标准:①有严重肝肾和心脏疾病的患者;②合并有甲状腺囊肿、甲亢、风湿病、卵巢摘除等影响骨代谢的骨质疏松症患者;③未涉及随机分组,缺乏对照组者。

### 1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Web of science、Cochrane 图书馆、CNKI、VIP、CBM 和万方数据库,中文数据库检索策略:糖尿病 AND 骨质疏松 AND(中医药 OR

中药 OR 中医);外文数据库检索策略:diabetes AND osteoporosis AND (traditional medicine OR herbal-medicine traditional OR Chinese medicine)。检索采用主题词与自由词相结合的方式,并根据具体数据库调整,所有检索策略通过多次预检索后确定检索时限均从建库至 2015 年 09 月。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由两名研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献,用事先制定好的资料提取表提取信息,内容主要包括文题、出处、作者情况、试验设计、研究对象、研究方法、干预措施、结局测量与评价、统计分析、复发情况、不良反应情况报告、结论推导等。

### 1.4 偏倚风险评估

根据 Cochrane 协作网系统评价员手册 5.0 版中 RCT 的偏倚风险评估方法对纳入的研究进行严格评价,评价条目共 6 条,包括随机分配方法,结局指标的基线情况,分配隐藏的实施情况,是否采用了盲法,结果数据的完整性,选择性报告结局及其他方面的偏倚。针对每一个条目做出是(Yes)、否(No)、不清楚(Unclear)的判断。偏倚风险评估由 2 位评价员独立完成并相互核对,如有分歧,则通过讨论由第 3 位评价员协助解决。

### 1.5 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(RR)及其 95% CI,计量资料采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)及其 95% CI 表示。各纳入研究结果间的异质性采用  $\chi^2$  检验。当各研究结果间有统计学同质性( $P \geq 0.1$ ,  $I^2 < 50\%$ )时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;如各研究结果间存在统计学异质性( $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$ ),分析其异质性来源,若两个研究组之间存在统计学异质性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 Meta 分析。如各研究结果间异质性过大,则行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检出相关文献 518 篇。通过阅读文题、摘要及全文,排除不符合纳入标准的文献 506 篇,最终纳入 8 个 RCT,共 698 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 8 个 RCT 均为单中心研究,研究地点均在中国。纳入人群均为成人,疗程在 12 ~ 24 周不

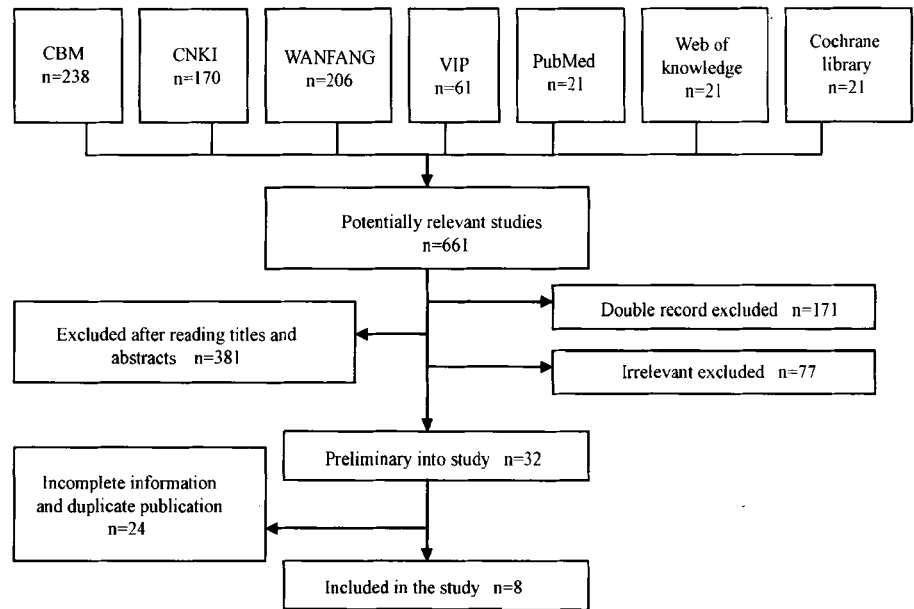


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Literature screening process and results

等。其中,在糖尿病纳入标准方面,7 个研究<sup>[8-14]</sup>采用 1999 年 WHO 标准,1 个研究<sup>[15]</sup>采用 1997 年标准;在骨质疏松症纳入标准方面,2 个研究<sup>[9,15]</sup>采用刘氏<sup>7</sup>骨质疏松症的诊断标准,3 个研究<sup>[8,12,14]</sup>应用 WHO 骨质疏松症的诊断标准,3 个研究<sup>[10,11,13]</sup>应用中国老年学会骨质疏松诊断标准。纳入研究的其他基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of included trials

| 纳入研究                     | 例数  |     | 平均年龄(岁)          |                  | 干预措施                   |         | 疗程(周) | 结局标准                           |
|--------------------------|-----|-----|------------------|------------------|------------------------|---------|-------|--------------------------------|
|                          | 治疗组 | 对照组 | 治疗组              | 对照组              | 治疗组                    | 对照组     |       |                                |
| 李双蕾 2003 <sup>[15]</sup> | 30  | 30  | 52.5 ± 4.28      | 51.8 ± 4.36      | 钙尔奇 D 片 + 壮骨方          | 钙尔奇 D 片 | 24    | BGP, BMD(腰椎)                   |
| 李双蕾 2008 <sup>[9]</sup>  | 31  | 31  | 47.74 ± 6.05     | 47.23 ± 5.21     | 钙尔奇 D 片 + 壮骨方          | 钙尔奇 D 片 | 20    | BGP, BMD(腰椎 + 股骨颈)             |
| 魏玉玲 2008 <sup>[10]</sup> | 30  | 30  | 60.07 ± 6.73     | 57.47 ± 6.87     | 钙尔奇 D 片 + 健步汤          | 钙尔奇 D 片 | 12    | BGP, BMD(腰椎 + 股骨颈 + ward's 三角) |
| 于涛 2008 <sup>[12]</sup>  | 60  | 60  | 50 ~ 70          | 50 ~ 70          | 钙尔奇 D 片 + 糖脉康胶囊        | 钙尔奇 D 片 | 不详    | BMD(腰椎)                        |
| 黄连河 2009 <sup>[8]</sup>  | 30  | 30  | 65.18 ± 6.44     | 64.24 ± 6.55     | 自拟降糖补骨方                | 钙尔奇 D 片 | 12    | BMD(腰椎)                        |
| 余渊 2009 <sup>[13]</sup>  | 52  | 42  | 61 ~ 77(平均 66.5) | 60 ~ 76(平均 65.8) | 钙尔奇 D 片 + 自拟骨密灵方 1 剂分服 | 钙尔奇 D 片 | 24    | BMD(腰椎 + 股骨颈)                  |
| 许建国 2010 <sup>[11]</sup> | 30  | 30  | 53.8 ± 7.84      | 54.9 ± 6.72      | 钙尔奇 D 片 + 补肾健骨活血糖      | 钙尔奇 D 片 | 16    | BGP, BMD(腰椎 + 股骨颈)             |
| 张昆 2011 <sup>[14]</sup>  | 93  | 89  | 57.71 ± 10.43    | 56.71 ± 11.40    | 钙尔奇 D 片 + 淫羊藿中药配方颗粒    | 钙尔奇 D 片 | 24    | BMD(ward's 三角)                 |

所有研究对象无论干预组或对照组均在基础降糖的措施下进行该研究,根据试验组和对照组干预措施的不同,进行亚组分析:中药与西药比较(1 篇)、中西药联合与西药比较(7 篇)。

2.3 纳入研究的偏倚风险评估

仅 3 个研究<sup>[10-12]</sup>报道了具体随机方法,所有研

究均未提及分配隐藏,1 个研究<sup>[10]</sup>报道实施了测量者单盲,详见表 2。

表 2 文献偏倚风险评估

Table 2 Literature bias risk assessment

| 纳入研究     | 随机数字表 | 分配隐藏 | 盲法 | 结果报道完整性 | 选择性报道结果 | 其他偏倚来源 |
|----------|-------|------|----|---------|---------|--------|
| 李双蕾 2008 | 不清楚   | 不清楚  | 没有 | 不清楚     | 没有      | 不清楚    |
| 魏玉玲 2008 | 随机数字表 | 不清楚  | 单盲 | 不清楚     | 没有      | 不清楚    |
| 于涛 2008  | 按性别   | 不清楚  | 没有 | 不清楚     | 没有      | 不清楚    |
| 黄连河 2009 | 不清楚   | 不清楚  | 没有 | 不清楚     | 没有      | 不清楚    |
| 余渊 2009  | 不清楚   | 不清楚  | 没有 | 不清楚     | 没有      | 不清楚    |
| 许建国 2010 | 就诊顺序  | 不清楚  | 没有 | 不清楚     | 没有      | 不清楚    |
| 张昆 2011  | 不清楚   | 不清楚  | 没有 | 不清楚     | 没有      | 不清楚    |
| 李双蕾 2003 | 不清楚   | 不清楚  | 没有 | 不清楚     | 没有      | 不清楚    |

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 中西药联合组与西药组比较结果分析

(1)对骨钙素的影响 纳入文献有 4 篇<sup>[9-11,15]</sup>报道了中西药联合对骨钙素的影响。纳入病例有 240 例,中西药联合组 120 例,对照组 120 例。各研

究间的异质性检验有统计学意义( $P < 0.00001, I^2 = 90\%$ ),故采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示两组差异有统计学意义[MD = 0.90, 95% CI (0.22, 1.57)],见图 2。

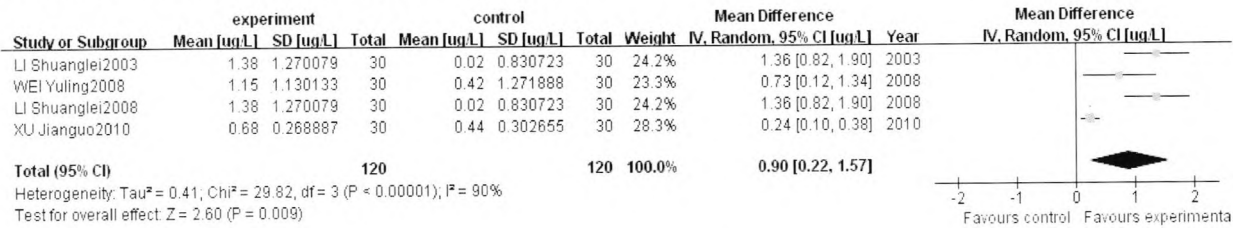


图 2 中西药联合对骨钙素的影响

Fig.2 The effects of integrated traditional Chinese and western medicine on BGP

(2)对腰椎骨密度的影响

纳入文献中有 6 篇<sup>[9-13,15]</sup>报道了中西药联合对腰椎骨密度的影响。纳入病例有 456 例,中西药联合组 233 例,对照组 223 例。各研究间存在统计学异质性( $P < 0.00001, I^2 = 89\%$ ),考虑无临床异质性,故采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示中西药联合对糖尿病并发骨质疏松患者的腰椎骨密度有升高作用,差异有统计学意义[MD = 0.02, 95%

CI(0.02, 0.03)],见图 3。

(3)对股骨颈骨密度的影响

纳入文献有 4 篇<sup>[9-11,13]</sup>报道了中西药联合对股骨颈骨密度的影响。纳入文献有 276 例,中西药联合组 143 例,对照组 133 例。各研究间存在统计学异质性( $P = 0.04, I^2 = 65\%$ ),考虑无临床异质性,故采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示中西药联合对糖尿病并发骨质疏松患者股骨颈骨密度有

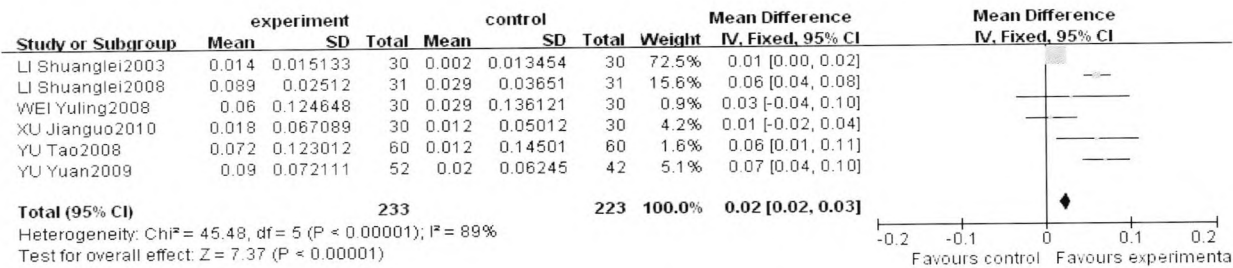


图 3 中西药联合对腰椎骨密度的影响

Fig.3 The effects of integrated traditional Chinese and western medicine on lumbar vertebrae's BMD

提高作用,差异有统计学意义[MD = 0.03,95% CI (0.00,0.06)],见图 4。

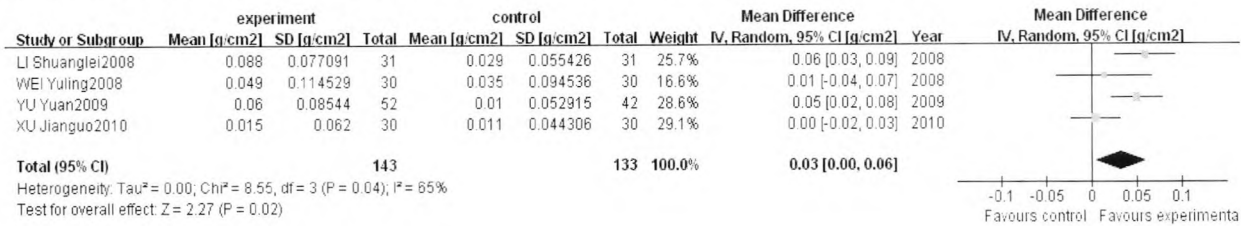


图 4 中西药联合对股骨颈骨密度的影响

Fig. 4 The effects of integrated traditional Chinese and western medicine on femoral neck's BMD

(4)对 ward's 三角区骨密度的影响  
纳入文献有 2 篇<sup>[10,14]</sup>报道了中西药联合对 ward's 三角区骨密度的影响。纳入病例有 242 例,中医药组 123 例,对照组 119 例。各研究间的异质性检验无异质性(P = 0.86, I<sup>2</sup> = 0%)。故采用固定

效应模型进行 meta 分析。结果显示中西药联合对糖尿病性骨质疏松患者 ward's 三角区骨密度有增加作用,差异有统计学意义[MD = 0.03,95% CI (0.01,0.05)],见图 5。

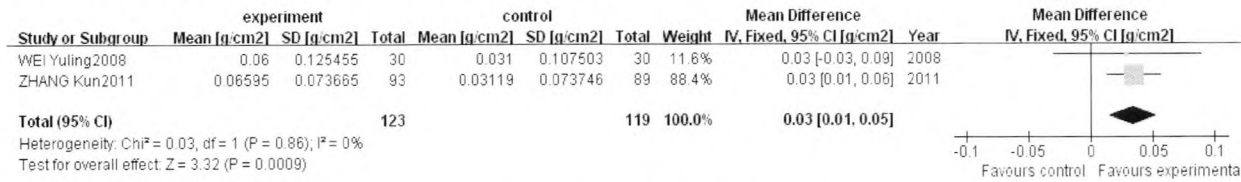


图 5 中西药联合对 ward's 三角区骨密度的影响

Fig. 5 The effects of integrated traditional Chinese and western medicine on ward's triangle's BMD

2.4.2 中药组与西药组比较结果分析  
该亚组只有一篇研究<sup>[8]</sup>,纳入观察指标为腰椎 BMD。根据统计学方法分析治疗前后数据,得出在

提高 BMD 方面:中西药联合组与西药组之间无统计学意义,中药组和西药组本身治疗前后有统计学意义,如表 3。

表 3 中药组和西药组治疗前后的腰椎 BMD 比较

Table 3 Comparison of lumbar vertebrae's BMD before and after treatment of traditional Chinese medicine and western medicine

| 组别  | n  | 治疗前           | 治疗后           | 治疗前后对比 P 值  | 中药组和西药组对比 P 值 |
|-----|----|---------------|---------------|-------------|---------------|
| 中药组 | 30 | 0.651 ± 0.133 | 0.847 ± 0.125 | P < 0.00001 | P > 0.05      |
| 西药组 | 30 | 0.645 ± 0.135 | 0.865 ± 0.142 | P < 0.00001 |               |

2.4.3 不良反应  
根据干预措施不同分为中西药联合组与西药组、中药组与西药组两个亚组。3 篇研究<sup>[10,11,13]</sup>报道了不良反应,所有研究均无引起严重不良反应的报道。所有研究报道的轻微不良反应,如恶心等,患者均可忍受,且停药后无需治疗即消失。因部分文献未报道发生不良反应事件的具体人数,故无法计算总不良反应发生率。

3 讨论

3.1 中西药治疗糖尿病性骨质疏松症概述

中医药治疗糖尿病性骨质疏松历史悠久,朱丽华等<sup>[16]</sup>阐述将本病归于“消渴”“骨痿”范畴,并在

此认识基础上将本病病机分为肾精亏虚、胃强脾弱、肝郁和血凝。现代研究表明本病机制多与长期高血糖引起的下丘脑-垂体-靶腺轴分泌异常有关。国外研究<sup>[17,18]</sup>证实本病与性激素的异常有关,故在对 DOP 的治疗方面,现代医学主要以控制血糖为前提和补充钙剂和维生素 D 为治疗原则<sup>[19]</sup>,结合激素类药物调节<sup>[20]</sup>。但随着中医药疗效的优势不断报道,如邵敏<sup>[21]</sup>等报道补肾中药能提高 DOP 患者的骨矿含量及骨密度;贾红蔚等<sup>[22]</sup>报道骨碎补具有与性激素一样的疗效,目前对 DOP 的治疗已逐渐趋于多元化,多在严格控制血糖基础上采用中西医结合方法取得了显著疗效<sup>[23]</sup>,如吕维名等<sup>[24]</sup>报道复方地龙片与西医结合治疗在改善骨痛、缓解神经肌肉疼痛

方面有显著效果。

### 3.2 本系统评价的结论及纳入研究的局限性

本系统评价结果显示,与单独应用西药(钙尔奇D片)比较,中西药联合能更好的提高DOP患者的BGP水平( $P=0.009$ )、腰椎BMD( $P=0.02$ )、股骨颈BMD( $P<0.00001$ )、Ward's三角BMD( $P=0.0009$ );但单纯中药组的腰椎BMD与对照组相比无统计学意义。服用中药汤剂可能会出现呕吐、恶心等消化道症状,但对症处理或停药后可缓解,其安全性可以接受。权衡利弊,在临床实践中推荐结合病人实际情况给予中药或中西药结合治疗。由于以下几个方面原因,现有的证据尚不能对中西药联合治疗糖尿病性骨质疏松的确切疗效得出肯定的结论。在广泛推荐应用于临床之前,还需要更多的证据支持。

试验的研究对象:纳入的试验对象的部分基线资料未按统一数据形式交待,同质性差,且4个meta分析中有3个采用了随机模型,可能会影响证据结果的应用推广;中药联合西药治疗的干预措施因其包含了西药治疗的部分,因此会增加假阳性结果的可能<sup>[25]</sup>;另外,诊断标准不统一造成的选择性偏倚可能影响Meta分析的结果。

试验的偏倚风险评估:当前所能获得的中药治疗DOP的随机对照实验和临床对照试验均在国内进行,数量较少,缺乏大样本多中心的研究且存在一定的偏倚风险。无文献描述随机分组方法,亦无文献提及随机分配方案的隐藏以及盲法的应用。同时由于纳入研究数量有限、随访时间不完全一致存在文献偏倚风险,影响了本系统评价的证据强度。

试验的干预措施:纳入的文献的干预措施主要为自拟中药复方汤剂加减和中成药,治疗干预措施形式多样,而本系统评价将各种类型的中药视为一类疗法合并分析,只能看到总体的疗效趋势,但不能得出肯定或否定的结论;此外,8篇文献均未报道试验对象对干预措施的依从性,而依从性高低与治疗效果的好坏有直接的联系<sup>[26]</sup>,因此研究结果的推论受到一定限制。

### 3.3 相关研究的建议

近年来,国内开展的中药或中西药联合治疗糖尿病性骨质疏松的临床试验数量逐渐增多,但试验的方法学质量仍有待提高。建议今后的研究在设计时注重分配序列的随机性和随机方案的隐藏,尽可能地应用盲法与安慰剂对照,详细报告试验中病例的失访情况;采用公用、权威的诊断标准纳入试验对

象,并按照该标准确定结局测量指标。其中对于临床症状改善的评价,尽量避免使用主观的复合结局评分指标和自拟疗效评价标准;调查药物的不良事件应当采用标准化监测或有效的患者自我报告系统。临床试验的报告应按照最新的CONSORT标准<sup>[27]</sup>进行,提高试验的质量和研究成果的真实度。

### 【参考文献】

- [1] Montagnani A, Gonnelli S, Alessandri M, et al. Osteoporosis and risk of fracture in patients with diabetes: an update[J]. Aging Clin Exp Res, 2011, 23:84-90.
- [2] Mubashar Kharal, Abdullah Al-Hajjaj, Maha Al-Ammri, et al. Meeting the American Diabetic Association standards of diabetic care[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2010, 21:678-85.
- [3] Azuma K. Therapeutic considerations on secondary osteoporosis caused by diabetes mellitus[J]. Clin Calcium, 2009, 19:1345-52.
- [4] Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology[J]. J Endocrinol Invest, 2000, 23:295-303.
- [5] Duarte VM, Ramos AM, Rezende LA, et al. Osteopenia: a bone disorder associated with diabetes mellitus[J]. J Bone Miner Metab, 2005, 23:58-68.
- [6] XING Yan, BI Hongyan, YIN Limei, et al. The research progress of traditional Chinese medicine for the treatment of osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2011, 17:1115-8.
- [7] LIU Zhonghou, chief editor. Osteoporosis[M]. Peking: Chemical Industry Press, 1992.
- [8] HUANG Lianhe. A research on the effects of bone mineral density and C-reactive protein in patients with type 2 diabetic osteoporosis treated by Jiangtang Bushenfang[J]. Fujian Journal of Traditional Chinese Medicine, 2009, 40:2.
- [9] LI Shuanglei, LI Qiaoyun, LUO Guangbo. 31 cases of type 2 diabetes and osteoporosis treated by Zhuangguofang combined with caltrate[J]. Shanxi Traditional Chinese Medicine, 2008, 29:3.
- [10] WEI Yuling. Observation of the clinical effect and effect of method of invigorating kidney and promoting the flow of blood on serum content of BGP and DPD in patients with diabetes osteoporosis[D]. Henan College of Traditional Chinese Medicine, 2008.
- [11] XU Jianguo. Clinical research on treating type 2 diabetes combined reduction in bone mass with BushenJianPiHuoxue decoction[D]. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2010.
- [12] YU Tao, WANG Guixin. Treatment of diabetic osteoporosis with integrated traditional Chinese and western medicine[J]. International Journal of Traditional Chinese Medicine, 2008, 30:1.
- [13] YU Yuan. The curative effect observation of Gumiling combined with calcium in type 2 diabetes and osteoporosis[J]. Hubei Journal of TCM, 2009, 31:2.

(下转第270页)

- 大鼠继发骨微结构的影响. 中日友好医院学报, 2015; 99 - 102 + 130
- Qiao SY, Zhao HY, Xu HH, et al. Effects of boldine on bone microstructure in collagen induced arthritis rats. Journal of China-Japan Friendship Hospital, 2015; 99-102 + 130. (in Chinese)
- [ 3 ] 张水英, 郭强, 曹愿, 等. 豆豉姜的生物碱类成分研究. 中国中药杂志, 2014; 3964-3968.
- Zhang SY, Guo Q, Cao Y, et al. Reserch of biological aporphine alkaloids in the root of *Litsea cubeba*. China Journal of Chinese Materia Medica, 2014; 3964-3968. (in Chinese)
- [ 4 ] Lau Y S, Ling W C, Murugan D, et al. Boldine Ameliorates Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction; Therapeutic Implication for Hypertension and Diabetes. J Cardiovasc Pharmacol, 2015. 65(6):522-31.
- [ 5 ] Paydar M, Kamalidehghan B, Wong Y L, et al. Evaluation of cytotoxic and chemotherapeutic properties of boldine in breast cancer using in vitro and in vivo models. Drug Des Devel Ther, 2014. 8:719-33.
- [ 6 ] 王想福, 孙凤歧, 叶丙霖, 等. 破骨细胞与骨质疏松症的关系研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2015; 1420-1424.
- Wang XF, Sun FQ, Ye BL, et al. Research progress in the relationship between osteoclasts and osteoporosis, Chinese Journal of Osteoporosis, 2015; 1420-1424. (in Chinese)
- [ 7 ] Huang J, Zhou L, Wu H, et al. Triptolide inhibits osteoclast formation, bone resorption, RANKL-mediated NF- $\kappa$ B activation and titanium particle-induced osteolysis in a mouse model. Mol Cell Endocrinol, 2015. 399:346-53.
- [ 8 ] 王婷, 张大威, 张金超, 等. 淫羊藿黄酮的分离鉴定及其对前破骨细胞株增殖的影响. 中草药, 2006; 1458-1462.
- Wang T, Zhang DW, Zhang JC, et al. Isolation and identification of flavonoids from *Epimedium koreanum* and their effects on proliferation of RAW 264.7 cell line, Chinese Herbal Medicines, 2006; 1458-1462. (in Chinese)
- [ 9 ] 王链链, 郭晓英. 破骨细胞分化过程中的信号通路及信号因子的研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2015; 742-748.
- Wang LL, Guo XY. Research advance in signal pathways and signal factors during the process of osteoclast differentiation. Chinese Journal of Osteoporosis, 2015; 742-748. (in Chinese)
- [ 10 ] Kwak H B, Lee B K, Oh J, et al. Inhibition of osteoclast differentiation and bone resorption by rotenone, through down-regulation of RANKL-induced c-Fos and NFATc1 expression. Bone, 2010, 46(3):724-31.
- [ 11 ] Xu J, Yue F, Wang J, et al. High glucose inhibits receptor activator of nuclear factorkappaB ligand-induced osteoclast differentiation via downregulation of vATPase V0 subunit d2 and dendritic cell-specific transmembrane protein. Mol Med Rep, 2015. 11(2):865-70.
- [ 12 ] Takayanagi H, Kim S, Koga T, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. Dev Cell, 2002. 3(6):889-901.

(收稿日期:2016-01-01)

## (上接第256页)

- [ 14 ] ZHANG Kun. Compatible Effect of Epimedium and Insulin In the Treatment of Diabetes Osteoporosis [ J ]. Research of Integraked Traditional Chinese and Western Medicine, 2011, 03.
- [ 15 ] LI Shuanglei, FAN Guanjie, TANG Aihua, et al. An clinical study of Zhuanggu for the treatment of diabetic osteoporosis [ C ]. Conference Proceedings of The Seventh National Academic Congress On Diabetes of TCM Launched by China Association of Chinese Medicine; 2003.
- [ 16 ] ZHU Lihua, ZHANG Xian. The traditional Chinese medicine analysis of diabetic osteoporosis ' pathogenesis [ J ]. Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics, 2011;57-8.
- [ 17 ] Delaney MF. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause [ J ]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 194:S12-23.
- [ 18 ] Kung AW. Androgen and bone mass in men [ J ]. Asian J Androl, 2003, 5:148 - 54.
- [ 19 ] Okazaki R. Management of osteoporosis in diabetes mellitus [ J ]. Nihon Rinsho, 2009, 67:1003-10.
- [ 20 ] BAI Menghai, BAI Jie, ZHENG Rong, et al. Effect of alendronate sodium on serum alkaline phosphatase, osteocalcin and bone mineral density in patients with postmenopausal osteoporosis [ J ]. Medical Journal of National Defending Forces In Northwest China, 2012;248-50.
- [ 21 ] SHAO Min, LIN Qingsi, ZHANG Hong, et al. An experimental study of Gukang for osteoporosis in ovariectomized rats [ J ]. Chinese Journal of Osteoporosis, 1999, 5:23-6.
- [ 22 ] JIA Hongwei, WANG Baoli, KUANG Chenzhong, et al. Comparison study on effects of rhizoma drynariae and estrogen on osteoporosis in ovariectomized rats [ J ]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2006;116-9.
- [ 23 ] YANG Zhen, HOU Jianming. A review of treating diabetic patients with osteoporosis in the integrative medicine [ J ]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2013;119-20 + 22.
- [ 24 ] LV Weiming, XU Rong, XIAO Lixia, et al. Efficacy of combination of compound recipe earthworm tablets and alpha-calcidol for the treatment of pain due to diabetes combined with osteoporosis [ J ]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2011, 17: 617-9.
- [ 25 ] Ernst E, Lee MS. A trial design that generates only "positive" results [ J ]. J Postgrad Med, 2008;54:214-6. sh 2003;35:207.
- [ 27 ] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [ J ]. BMJ, 2010; 23.

(收稿日期:2015-09-28)