

· 药物研究 ·

骨疏康胶囊治疗糖皮质激素性骨质疏松症的临床研究

杨亚珊¹ 罗云霞¹ 竺红^{2*}

1. 宁夏医科大学, 银川 750004

2. 宁夏医科大学总医院风湿科, 银川 750004

中图分类号: R286;R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 06-0795-05

摘要: **目的** 观察骨疏康胶囊治疗糖皮质激素性骨质疏松症的疗效。**方法** 选取宁夏医科大学总医院门诊及住院确诊的风湿性疾病并糖皮质激素性骨质疏松症患者 80 例, 随机分为试验组和对照组, 每组各 40 例。试验组患者口服骨疏康胶囊 4 粒 BID, 阿法骨化醇软胶囊 0.5 μ g QD, 碳酸钙 D₃ 片 1 片 BID, 对照组患者口服阿法骨化醇软胶囊 0.5 μ g QD, 碳酸钙 D₃ 片 1 片 BID, 两组均连续用药 12 个月, 观察其骨密度及骨代谢指标的变化。**结果** 试验组腰椎(L₁₋₄)、股骨颈、大转子、全髋的骨密度均较对照组升高, 与治疗前相比明显升高, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。骨代谢指标中, 试验组血清钙治疗前后无明显变化($P > 0.05$), 骨钙素、碱性磷酸酶降低, 25-羟维生素 D、I 型前胶原 N 端前肽升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较, 血清钙与骨钙素无明显变化($P > 0.05$), 碱性磷酸酶降低, 25-羟维生素 D、I 型前胶原 N 端前肽升高, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 骨疏康胶囊可改善糖皮质激素性骨质疏松症患者的骨密度和骨代谢, 具有临床使用价值。

关键词: 骨疏康胶囊; 糖皮质激素性骨质疏松症; 骨密度; 骨钙素; 血清钙; 骨特异性碱性磷酸酶; 25-羟维生素 D; I 型前胶原 N 端前肽

Clinical study on the effects of gushukang capsules in treating glucocorticoid induced osteoporosis

YANG Yashan¹, LUO Yunxia¹, ZHU Hong^{2*}

1. Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China

2. Department of Rheumatology, General Hospital of Ningxia Medical University. Yinchuan, Ningxia 750004, China

Corresponding author: ZHU Hong, Email: nxzhuh@126.com

Abstract: **Objective** To evaluate the curative effect of Gushukang Capsules in the treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. **Methods** Patients (80 cases) with rheumatic diseases and glucocorticoid induced osteoporosis attending the General Hospital of Ningxia Medical University were randomly divided into experimental and control groups, with 40 cases in each group. Patients in the experimental group were *po* administered with Gushukang Capsules 4 capsules BID, Alfacalcidol Soft Capsules 0.5 μ g QD and Calcium carbonate D₃ tablets 1 tablet BID, and patients in the control group were *po* administered with Alfacalcidol Soft Capsules 0.5 μ g QD and Calcium carbonate D₃ tablets 1 tablet BID. Patients in both groups were treated continuously for 12 months. After treatment, the changes of BMD and bone metabolism indexes in the two groups were studied. **Results** After treatment, BMD of L1-4, femoral neck, greater trochanter and total hip in the experimental group increased significantly compared with pre-treatment, and the increase was greater than the control group, both differences were statistically significant ($P < 0.05$). For bone metabolism indexes, compared with pre-treatment, in the experimental group there was no significant change in serum calcium ($P > 0.05$), osteocalcin and alkaline phosphatase decreased significantly, and 25-hydroxyvitamin D and N-terminal propeptide of type 1 procollagen increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the control group, there were no significant differences in changes in serum calcium and osteocalcin, but alkaline phosphatase decreased significantly, and 25-hydroxy vitamin D and N-terminal propeptide of type 1 procollagen increased significantly ($P < 0.05$) in the experimental group. **Conclusion** Gushukang Capsules can improve bone mineral density and bone metabolism in patients with glucocorticoid induced osteoporosis, thus has value in clinical application.

Key words: Gushukang capsules; Glucocorticoid induced osteoporosis; Bone mineral density; Osteocalcin; Serum calcium; Bone

*通讯作者: 竺红, Email: nxzhuh@126.com

specific alkaline phosphatase; 25-hydroxy vitamin D; N terminal propeptide of type I procollagen

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以骨量低下、骨微结构损坏, 导致骨脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病^[1], 分为原发性和继发性两大类。其中糖皮质激素诱导性骨质疏松症 (Glucocorticoid induced osteoporosis, GIOP) 是继发性骨质疏松症的首要原因, 也是继绝经后和老年性骨质疏松症之后最常见的骨质疏松症^[2]。相对于原发性骨质疏松症患者, GIOP 患者具有更高的骨折风险^[3]。在治疗这类患者原发疾病的同时, 采取有效措施防治骨质疏松, 增加骨密度, 减少骨折的发生, 缓解患者骨痛症状, 已经成为临床工作的重点。本研究通过对试验组 GIOP 患者采用骨疏康胶囊 (0.32 g × 24 粒, 辽宁康辰药业有限公司) 联合阿法骨化醇软胶囊 (0.5 μg × 20 粒)、碳酸钙 D3 片 (500 mg/200IU × 36 片) 进行治疗, 观察其骨密度及其相关骨代谢指标的改变, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用前瞻性随机对照研究, 选取宁夏医科大学总医院门诊及住院确诊的风湿性疾病并 GIOP 患者 80 例, 随机分为试验组 40 例, 对照组 40 例。试验组男性 7 例, 女性 33 例; 年龄 22 ~ 78 岁, 平均 55.03 ± 15.00 岁。对照组男性 17 例, 女性 23 例, 年龄 17 ~ 79 岁, 平均年龄 51.60 ± 12.82 岁。其中类风湿关节炎患者 43 例, 原发性干燥综合征患者 3 例, 强直性脊柱炎患者 5 例, 系统性红斑狼疮患者 25 例, 白塞病患者 3 例, 银屑病关节炎患者 1 例。上述所有患者均使用糖皮质激素治疗大于 3 个月, 并确诊为骨质疏松症。本研究中所有病例均随访 12 个月, 无失访病例, 对测评的工作人员采取盲法, 随机方法采用区组随机化方法。

1.2 纳入标准

(1) 风湿类疾病患者, 使用糖皮质激素治疗超过 3 个月; (2) 有自主行为能力, 无行动受限; (3) 无脊柱侧凸或者后凸畸形; (4) 腰椎或髋部双能 X 线骨密度检测 $T \leq -2.5$, 符合 2011 年原发性骨质疏松症诊治指南^[1]; (5) 门诊随访, 能够按时随诊者。

1.3 排除标准

(1) 原发性骨质疏松患者; (2) 肝、肾等慢性疾病和内分泌疾患: 垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺皮质功能紊乱的疾病 (亢进或减退) 等病史; (3) 半年

内曾患急性心肌梗死、脑血管意外者, 患有肿瘤或者肝炎、结核等传染病史; (4) 半年内曾服用影响骨代谢的药物者; (5) 脊椎后凸及侧凸畸形者; (6) 正在参与影响本研究结果评价的其他临床试验者。

1.4 分组及治疗方法

将所有患者随机分为试验组和对照组, 每组各 40 例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。两组均采用常规治疗, 包括健康教育, 给予富含钙、低盐和适量优质蛋白质的均衡膳食, 适当进行户外活动和日照, 避免嗜烟酗酒, 补充钙剂和维生素 D, 骨痛明显者给予适量非甾体抗炎药等治疗。对照组口服阿尔法骨化醇软胶囊, 0.5 μg/次, 1 次/天, 碳酸钙 D3 片 1 片/次, 2 次/天, 试验组在对照组的基础上口服骨疏康胶囊, 4 粒/次, 2 次/天。两组均连续观察 12 个月。

1.5 观察指标

骨密度 (Bone mineral density, BMD) 检测采用法国迈迪公司生产的双能 X 线骨密度测定仪 (DEXA), 型号: OSTEOCORE2。分别于治疗前、治疗 12 个月时测定受检者腰椎 (L_{1-4}) 和髋部 (股骨颈、大转子、全髋) 的骨密度及血清钙、碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALP)、骨钙素 (Osteocalcin, OC)、25-羟维生素 D (25-hydroxy vitamin D, 25-(OH) D)、I 型前胶原 N 端前肽 (N-terminal propeptide of type I procollagen, PINP)。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者出现血象异常、肝功异常 (ALT、AST 增高)、肾功异常 (血肌酐、尿素增高)、恶心呕吐、尿路及呼吸道感染等不良反应的发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$), 进行 Mann-Whitney 非参数检验, 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组与对照组 BMD 比较

试验组腰椎 (L_{1-4})、股骨颈、大转子、全髋的 BMD 均较对照组升高, 与治疗前相比明显升高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 治疗前后 BMD 在试验组和对照组的比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 1 Comparison of BMD before and after treatment in the experimental group and the control group ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	L ₁₋₄ BMD(g/cm ²)		股骨颈 BMD(g/cm ²)		大转子 BMD(g/cm ²)		全髋 BMD(g/cm ²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	0.71 ± 0.09	0.77 ± 0.08 [▲]	0.73 ± 0.12	0.78 ± 0.11 [▲]	0.73 ± 0.12	0.79 ± 0.10 [▲]	0.75 ± 0.11	0.81 ± 0.09 [▲]
对照组	0.71 ± 0.06	0.73 ± 0.05	0.70 ± 0.09	0.72 ± 0.08	0.70 ± 0.09	0.71 ± 0.08	0.74 ± 0.10	0.76 ± 0.09
Z	-0.698	-2.459	-1.501	-2.901	-1.564	-3.402	-1.169	-2.656
P	0.485 [*]	0.014 [◆]	0.133 [*]	0.004 [◆]	0.118 [*]	0.001 [◆]	0.242 [*]	0.008 [◆]

注:采用 $\bar{x} \pm s$, 进行 Mann-Whitney 非参数检验。治疗前, 两组数据比较: ^{*} $P > 0.05$; 治疗后, 两组数据比较, [◆] $P < 0.05$ 。同组治疗前后比较, 试验组: [▲] $P < 0.05$

Note: Values are $\bar{x} \pm s$, compared using Mann-Whitney non-parametric test. Pre-treatment between group comparison, ^{*} $P > 0.05$; after treatment between group comparison, [◆] $P < 0.05$. Experimental group within group comparison, [▲] $P < 0.05$

2.2 试验组和对照组 OC、血清钙、ALP、25-(OH) D、PINP 比较

试验组血清钙治疗前后无明显变化 ($P > 0.05$), OC、ALP 降低, 25-(OH) D、PINP 升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 治疗前与治疗后血清学指标在试验组与对照组比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison of serum indexes before and after treatment in the experimental group and the control group ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	钙离子 (mmol/L)		骨钙素 (ng/mL)		ALP(U/L)		25-(OH) D(ng/mL)		PINP(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	2.24 ± 0.13	2.22 ± 0.10 [▲]	19.49 ± 7.68	14.67 ± 4.78 [▲]	80.51 ± 34.68	65.66 ± 21.54 [▲]	10.23 ± 6.86	42.98 ± 13.28 [▲]	55.35 ± 26.84	72.65 ± 16.67 [▲]
对照组	2.25 ± 0.12	2.26 ± 0.17	18.41 ± 10.23	18.24 ± 10.09	75.17 ± 20.54	73.78 ± 21.07	13.11 ± 7.45	17.53 ± 8.62	54.11 ± 29.74	55.25 ± 27.16
Z	-0.183	-1.242	-1.092	-1.873	-0.125	-2.228	-1.891	-7.294	-0.856	-4.205
P	0.855 [*]	0.214 [◆]	0.275 [*]	0.061 [◆]	0.900 [*]	0.026 [◆]	0.059 [*]	$P < 0.001$ [◆]	0.392 [*]	$P < 0.001$ [◆]

注:采用 $\bar{x} \pm s$, 进行 Mann-Whitney 非参数检验。治疗前, 两组数据比较: ^{*} $P > 0.05$; 治疗后, 两组数据比较, ALP、25-(OH) D、PINP 均 [◆] $P < 0.05$, 钙离子、骨钙素均 [▲] $P > 0.05$ 。同组治疗前后比较, 试验组: 钙离子 [▲] $P > 0.05$, 其余指标 [▲] $P < 0.05$

Note: Values are $\bar{x} \pm s$, compared using Mann-Whitney non-parametric test. Pre-treatment between group comparison, ^{*} $P > 0.05$; after treatment between group comparison, [◆] $P < 0.05$ for ALP, 25-(OH) D and PINP, [◆] $P > 0.05$ for serum calcium and osteocalcin. Experimental group within group comparison, [▲] $P > 0.05$ for serum calcium, [▲] $P < 0.05$ for other indexes

2.3 不良反应

两组治疗过程中均未见明显不良反应。

3 讨论

继发性骨质疏松症是由于疾病或药物等原因所致的骨量减少、骨微结构破坏、骨脆性增加和易于骨折的代谢性疾病^[17]。其中很多药物均可影响骨代谢, 如钙调磷酸酶抑制剂、抗逆转录病毒药、选择性 5-HT 再摄取抑制剂、抗惊厥药、袢利尿药、肝素、口服抗凝血剂, 以及质子泵抑制剂等^[18], 而 GIOP 在药物导致的骨质疏松症中最为常见。糖皮质激素 (Glucocorticoids, GCs) 广泛应用于免疫系统疾病的治疗, 由于长期大剂量 GCs 应用所致的不良反应如感染扩散、代谢紊乱、肌肉骨骼病变等近年来不断受到重视, 其中骨质疏松为其最严重的副作用之一。文献报道^[19], GIOP 的风险因素与一般骨质疏松不同, 具有以下显著特点: 1) 老年人; 2) 使用时间长于

3 个月; 3) 骨质疏松家族史; 4) 低钙饮食和维生素 D 缺乏。研究表明, 有 30% ~ 50% 的长期接受 GCs 治疗的患者会发生骨折^[5]。GIOP 的骨丢失分两期, 在第 1 年内, BMD 降低 6% ~ 12%, 随后每年缓慢减少 3%。在最初 3 个月的治疗中, 特别是在骨密度明显降低之前, 骨折风险增高达 75%。GCs 明显好发于富含骨松质的部位, 如腰椎, 在一项对患各种疾病的患者接受 GCs 治疗的队列研究表明, 10 mg/d 泼尼松持续治疗超过 90 天, 与增加 7 倍髋部骨折和 17 倍椎骨骨折相关^[6]。小剂量使用激素, 患者骨密度也会明显下降, 骨折风险增高^[7]。GCs 对骨骼的作用呈时间和剂量依赖性, 没有安全剂量及性别差异。停用 GCs 后, 在不合并其他致骨丢失原因时, 一般 BMD 不再继续下降, 并可以在停药后数月至数年内恢复至基线水平^[19]。

GIOP 的病理生理机制复杂, 有研究认为, GCs 对骨骼的不良影响是直接作用于成骨细胞、骨细胞

和破骨细胞,减少成骨细胞和破骨细胞的产生,增加成骨细胞和骨细胞的凋亡,延长破骨细胞的寿命。这项证据来自于一系列的转基因小鼠过表达 11 β -HSD2 灭活酶的实验中^[9]。Hakeda^[4]研究也表明在 GIOP 患者中,破骨细胞生成减少,但其活性明显增强及生存期明显延长。GCs 也通过增强对骨形成非常重要的 Wnt 信号通路拮抗物(Dickkopf-1)的表达^[10]及激活糖原合成酶激酶 3 β ^[20]、抑制骨形成蛋白和小牛相关转录因子 2、多个诱导成骨细胞分化所必需的因子,而间接作用于成骨细胞的生产。Yu W^[10]等人最新研究表明神经肽 Y1 受体能够通过 ERK 信号通路调节糖皮质激素诱导的小鼠成骨细胞分化的抑制。综上,使用 GCs 的患者进行有效的预防和早期药物干预显得尤为重要。同时 SFR^[21](French Society of Rheumatology)、IOF^[22](International Osteoporosis Foundation)、ACR^[23](American College of Rheumatology)等相关指南都指出长期服用 GCs 者需通过 DEXA 监测 BMD,并将钙和维生素 D 作为一级预防和二级预防的基础用药。

骨生化标志物可反映骨代谢状态,是协助代谢性骨病的诊断、鉴别诊断、治疗以及疗效评价的重要指标。其中能反映骨代谢转换的指标称为骨转换标志物(Bone turnover markers, BTMs)。BTMs 包括骨形成标志物和骨吸收标志物, PINP、骨特异性碱性磷酸酶(Bone-specific alkaline phosphatase, BALP)、骨钙素(OC)均属于骨形成标志物。成骨细胞中含有大的 I 型前胶原,骨形成时 I 型前胶原被分泌到细胞外,裂解为 PINP、I 型胶原羧基端前肽 PICP 和 I 型胶原 3 个片段,因此 PINP 可以反应骨形成水平。骨矿化过程中,成骨细胞分泌 BALP, BALP 是总碱性磷酸酶的重要部分,当 BALP 升高时,血清总碱性磷酸酶也相应升高,当肝功能正常时,肝脏和骨骼来源的碱性磷酸酶各占血液总碱性磷酸酶的一半,因此血清碱性磷酸酶受肝功能的影响。OC 是骨机制中含量最丰富和骨形成过程产生较晚的标志物,由成骨细胞合成类骨质时释放到细胞外基质,其中一小部分进入血液循环,其中作用尚不清楚,可能与影响类骨质矿化并在骨重建过程中起负反馈作用有关。破骨细胞骨吸收时 OC 也会增高,因此 OC 除了反应骨形成状态外,更代表骨转换水平的综合状态^[8]。本研究结果显示,在骨代谢指标中,试验组血清钙治疗前后无明显变化($P > 0.05$), OC、ALP 降低, 25-(OH)D、PINP 升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,血清钙与 OC 无明显变

化($P > 0.05$), ALP 降低, 25-(OH)D、PINP 升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。综上,提示骨疏康胶囊与阿法骨化醇及钙剂联合应用可以改善相关的骨代谢指标,降低骨转化。

中医学认为“肾藏精”,肾所藏之精气是维持机体生命活动的根本物质基础。骨骼正常机能的发挥也离不开肾精的“生髓养骨”作用,即“肾主骨”。所以,骨质疏松作为代谢性骨病,肾虚是其发病的主要病机。糖皮质激素长期应用产生的骨骼副作用,属于中医学的“药邪”伤肾,致肾精损伤、骨失所养而引发的骨质疏松。以补肾为主防止 GIOP 的疗效也得到大量动物实验和临床实践的证实^[11,13]。骨疏康为临床较常用的用于治疗肾虚兼血气不足所致的原发性骨质疏松症的中药制剂,其主要成分为熟地黄、淫羊藿、骨碎补、黄芪、丹参等,具有补肾填精壮骨、益气活血化痰的作用。有研究表明,骨疏康胶囊能够有效提高去卵巢大鼠体内的雌激素水平,改善雌激素受体水平,发挥了类雌激素的效果,从而改善了骨代谢,增加骨密度^[24]。张倚的骨疏康胶囊对去卵巢骨质疏松大鼠骨密度的研究也证实了这一点^[16]。同时大量的临床试验表明骨疏康可抑制骨吸收,减缓骨量丢失,提高骨密度,能有效地防治骨质疏松症。如从飞、刘建等研究观察了疏康胶囊联合骨化三醇和阿仑膦酸钠与对照组使用骨化三醇和阿仑膦酸钠治疗骨质疏松症 6 个月,显著提高了腰椎及全髋部的骨密度^[14]。黄莉等关于骨疏康治疗原发性骨质疏松症随机对照临床研究 Meta 分析中显示,骨疏康可提高原发性骨质疏松症的骨密度、改善骨痛情况,且在维持正常血钙水平方面优于其他抗骨质疏松药^[15]。本研究结果显示,对于 GIOP 患者,试验组腰椎(L₁₋₄)、股骨颈、大转子、全髋的骨密度均较对照组升高,与治疗前相比明显升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。提示骨疏康胶囊与阿法骨化醇及钙剂联合应用可以提高 GIOP 患者骨密度,与上述研究结果相一致。

综上所述,骨疏康胶囊与阿法骨化醇及钙剂联合应用可明显增高 GIOP 患者的骨密度,并且能降低骨转换。

【参 考 文 献】

- [1] 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [2] 张学武. 2010 年美国风湿病学会最新糖皮质激素诱导的骨质疏松共识备受关注. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(3): 145-146.

- [3] Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Trends Endocrinol Metab, 2006, 17(4): 144-149.
- [4] Hakeda Y. Action of glucocorticoid on bone-forming and bone-resorbing cells. Clin Calcium, 2006, 16: 1817-1822.
- [5] 邓伟民, 刘丰. 美国骨矿研究学会骨矿盐疾病与代谢性骨病学. 北京大学医学出版社. 2014: 448-449.
- [6] Steinbuch M, Youket TE. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. Osteoporos Int 2004; 15: 323-328.
- [7] 陈航, 高燕, 王茹欣, 等. 糖皮质激素对骨密度及骨折发生的影响. 中国综合临床, 2006, 22(12): 1149-1151.
- [8] 陈德才, 廖二元, 徐苓, 等. 骨代谢生化标志物临床应用指南. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(4): 283-293.
- [9] O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. Endocrinology 2004; 145: 1835-1841.
- [10] Yu W, Zhu C, Xu W, et al. Neuropeptide Y1 Receptor Regulates Glucocorticoid-Induced Inhibition of Osteoblast Differentiation in Murine MC3T3-E1 Cells via ERK Signaling. International journal of molecular sciences, 2016, 17(12): 2150.
- [11] 费震宇, 张新民, 王文健, 等. 补肾中药骨密片防治继发性骨质疏松症实验研究. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(3): 64-67.
FEI Zhenyu, ZHANG Xinmin, WANG Wenjian, et al. Treatment of and protection against secondary osteoporosis with traditional Chinese medicine Gu Mi Pian. Chin J Osteoporos, 2006, 6(3): 64-67.
- [12] 杨茂伟, 郭宝磊, 郑洪新, 等. 纳米钙补肾中药对激素诱导骨质疏松大鼠骨代谢及骨量变化的影响. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(10): 691-694.
YANG Maowei, GUO Baolei, ZHENG Hongxin, et al. Effect of nanometer calcium combined with tonifying kidney herbs on the changes of bone metabolism and bone mass in the hydrocortisone-induced osteoporosis rats. Chin J Osteoporos, 2008, 14(10): 691-694.
- [13] 赵旭, 代平, 金钊, 等. 经方左归丸抗糖皮质激素性骨质疏松症的效应及机制研究. 时珍国医国药, 2009, 20(9): 2243-2244.
- [14] 从飞, 刘建, 范金柱, 等. 骨疏康胶囊联合骨化三醇和阿仑膦酸钠治疗骨质疏松的临床研究. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1395-1398.
CONG Fei, LIU Jian, FAN Jinzhu, et al. Clinical study on gushukang capsules combined with calcitriol and alendronate sodium in treatment of osteoporosis. Drugs & Clinics, 2016, 31(9): 1395-1398.
- [15] 黄莉, 李悦, 邱建利, 等. 骨疏康治疗原发性骨质疏松症随机对照临床研究 Meta 分析. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(4): 85-88.
HUANG Li, LI Yue, QIU Jianli, et al. Randomized controlled Clinical Trials for the Effect of Gushukang in Treating Primary Osteoporosis: A meta-Analysis. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2016, 18(4): 85-88.
- [16] 张倚. 骨疏康胶囊对去卵巢骨质疏松大鼠骨密度及钙磷代谢的影响. 中外医学研究, 2016, 14(25): 159-161.
ZHANG Yi. Effect of Gushukang Capsule on osteoporosis in ovariectomized Rat about the Bone Density and Metabolism of Calcium and Phosphorus. Chinese and Foreign Medical Research, 2016, 14(25): 159-161.
- [17] 糖皮质激素性骨质疏松症诊疗指南(讨论稿). 中华全科医师杂志, 2006, 5(8): 460-461.
- [18] Mazziotti G, Canalis E, Giustina A, et al. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. Am J Med, 2010, 123(10): 877-884.
- [19] 张丽丽, 傅晓敏, 刘敏燕, 等. 药源性骨质疏松症综述. 中国药物应用与监测, 2015, 12(6): 383-386.
ZHANG Lili, FU Xiaomin, LIU Minyan, et al. Review on the drug-induced osteoporosis. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2015, 12(6): 383-386.
- [20] Irene EMB, Marijke B, Willem FL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. Expert Opin Pharma-co-ther, 2013, 14: 185-197.
- [21] Hansen KE, Wilson HA, Zapalowski C, et al. Uncertainties in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res, 2011, 26(9): 1989-1996.
- [22] Briot K, Cortet B, Roux C, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Joint Bone Spine, 2014, 81: 493-501.
- [23] Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010, 62(11): 1515-1526.
- [24] 朱孟勇, 赫长胜, 王彩娇. 巴戟天多糖对骨质疏松大鼠骨密度及血清微量元素的影响. 中草药, 2010, 41(9): 1513-1516.
(收稿日期: 2017-03-17; 修回日期: 2017-03-19)