

· 药物研究 ·

补肾调冲方治疗绝经后肾虚血瘀型骨质疏松疗效及对患者细胞因子、骨生化标志物的影响

王新梅^{1*} 马蓉¹ 朱雪莲² 帕丽哈·巴依道列提² 赵秋艳² 邹楠³

1. 新疆维吾尔自治区中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000

2. 新疆生产建设兵团第四师医院, 新疆 伊宁 835000

3. 石河子大学第一附属医院, 新疆 石河子 832008

中图分类号: R589.5;R969.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 09-1317-06

摘要: **目的** 探讨补肾调冲方治疗绝经后肾虚血瘀型骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMO) 的临床疗效及对患者骨生化标志物的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 9 月我院门诊 106 例 PMO 患者, 根据随机数字表法均分为两组。对照组采取西医常规治疗, 观察组予补肾调冲方治疗。记录比较两组临床疗效, 治疗前后血清性激素、细胞因子及骨生化标志物水平。**结果** 治疗 6 个月后, 观察组总有效率为 92.5%, 对照组总有效率为 75.5%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗 6 个月后, 观察组血清睾酮 (testosterone, T)、雌二醇 (estradiol, E_2) 水平显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 对照组以上指标未有明显改善 ($P > 0.05$); 两组治疗前后血清促卵泡生成素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 水平无明显变化, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 6 个月后, 两组血清肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平显著低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且观察组下降更明显 ($P < 0.01$)。与治疗前比较, 治疗 6 个月后, 两组血清总骨 I 型前胶原氨基酸延长链 (type I procollagen N-terminal propeptide, PINP)、血清 I 型胶原羧基末端交联肽 (c-terminal telopeptide region of collagen type I, β -CTX)、骨钙素 (bone carboxyglutamic protein, BGP) 水平显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, B-ALP) 水平显著升高 ($P < 0.01$), 且观察组改善更明显 ($P < 0.01$)。**结论** PMO 患者应用补肾调冲方治疗更有助于缓解其症状体征, 改善机体高骨转换状态, 维持骨代谢平衡, 增强骨质密度, 且综合疗效更显著。

关键词: 绝经后骨质疏松; 补肾调冲方; 骨生化标志物; 肾虚血瘀型; 细胞因子; 骨密度

Efficacy of tonifying kidney and regulating Chong receipt on kidney asthenia with blood stasis type of postmenopausal osteoporosis and the influence in cytokines and bone biochemical markers of patients

WANG Xinmei¹, MA Rong¹, ZHU Xuelian², Paliha Bayidaolieti², ZHAO Qiuyan², ZOU Nan³

1. Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Uyghur Municipality, Urumqi 830000, China

2. The Fourth Division Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Yining 835000, China

3. The First Affiliated Hospital of Shihezi University, School of Medicine, Shihezi 832008, China

* Corresponding author; WANG Xinmei, Email: lgkk02k@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of tonifying kidney and regulating Chong receipt in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMO) and its effect on bone biochemical markers. **Methods** One hundred and six patients with PMO admitted to the outpatient in our hospital from January 2015 to September 2016 were selected and divided into two groups, according to the random number table method. Patients in the control group received routine Western medicine treatment. Patients in the observation group received tonifying kidney and regulating Chong receipt. The comprehensive clinical efficacy, the serum levels of sex hormones, cytokines, and bone biochemical markers before and after the treatment were recorded and compared between the two groups. **Results** After 6 months of the treatment, the total effective rate in the observation group was 92.5%, which increased significantly compared to that in the control group (75.5%, $P < 0.05$). Compared with those before the treatment, serum levels of

* 通信作者: 王新梅, Email: lgkk02k@163.com

testosterone (T) and estradiol (E_2) in the observation group increased significantly after 6 months of the treatment ($P < 0.01$). However, the indicators in the control group didn't improve significantly ($P > 0.05$). Serum level of follicle-stimulating hormone (FSH) was constant before and after the treatment in both groups ($P > 0.05$). After 6 months of the treatment, the levels of serum tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were significantly lower than those before the treatment in both groups ($P < 0.01$), and they decreased more significantly in the observation group ($P < 0.01$). Compared with those before the treatment, the serum levels of type I procollagen N-terminal propeptide (PINP), c-terminal telopeptide region of collagen type I (β -CTX), and bone carboxyglutamic protein (BGP) decreased significantly in both groups after 6 months of the treatment ($P < 0.01$), but bone alkaline phosphatase (B-ALP) level increased significantly ($P < 0.01$), and it improved more significantly in the observation group ($P < 0.01$). **Conclusion** The application of tonifying kidney and regulating Chong receipt is more helpful to relieve the symptoms and signs of PMO patients. It relieves the state of high bone turnover, maintains the balance of bone metabolism, and increases bone mineral density. The effect of comprehensive therapy is more significant.

Key words: postmenopausal osteoporosis; tonifying kidney and regulating Chong receipt; bone biochemical markers; kidney deficiency and blood stasis type; cytokines; bone mineral density

绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMO) 属与衰老有关的常见病,是指女性在绝经后因卵巢衰老与功能退化致使体内雌激素缺乏,引起骨代谢稳态失衡,导致以骨组织微小结构破坏、骨量减少及骨脆性增加等为特征的全身性骨病^[1]。患者临床表现有局部叩击痛或压痛、身材变矮或驼背、骨痛、易骨折等症状,已严重影响女性患者的生命健康与生活质量,因此 PMO 成为医学界研究的重要保健课题。而今,现代医学对于 PMO 治疗的药物多种多样,但尚无特效疗法。抗骨吸收是临床治疗 PMO 主要的治疗理念,阿仑膦酸钠属双膦酸盐类药物,具有降低骨转换、增加骨密度等药理作用,是当前治疗 PMO 的首选药物^[2]。长期以来,中医药在治疗 PMO 上积累了丰富经验,其特点是辨证论治与整体观念、多从肾虚血瘀着手,注重预防和治疗并举^[4]。一项 Meta 分析^[5]也指出 PMO 采取中医药治疗能提高骨密度,疗效较佳。中医理论认为,肾精亏虚,导致不能生髓充骨,PMO 患者多为中老年妇女,肾气逐渐亏虚,导致肾精不足,化精生髓养骨功能下降,从而导致骨髓空虚,骨密度下降,最终导致 PMO 的发生^[6-8]。中医药防治 PMO 正逐渐成为当下新的研究热点^[9-10],且对 PMO 的防治是行之有效的,补肾调冲方是在五子衍宗丸基础上加减而成,五子衍宗丸来源于《摄生众妙方》,主治肾虚精少,骨质疏松等症。本研究以我院 2015 年 1 月至 2016 年 9 月门

诊就诊的 PMO 患者为研究对象,探讨 PMO 应用补肾调冲方治疗的临床效果及对患者骨生化标志物的影响,以期指导 PMO 的临床治疗。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2016 年 9 月我院门诊 106 例 PMO 患者,根据随机数字表法均分为两组。观察组女性 53 例,年龄 (62.3 ± 4.8) 岁;绝经年限 (8.7 ± 1.6) 年;腰椎 L_{2-4} 骨密度 (BMD) (0.68 ± 0.13) g/cm²;体质指数 (BMI) (22.6 ± 1.7) kg/m²。对照组女性 53 例,年龄 (61.7 ± 5.1) 岁;绝经年限 (9.1 ± 1.4) 年;腰椎 L_{2-4} BMD (0.70 ± 0.12) g/cm²;BMI (22.9 ± 1.6) kg/m²。两组基线资料相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,本研究获得本院医学伦理委员会批准 (批号:20150128),受试者或家属签署知情同意书,两组受试者治疗过程中,无病例脱落,见表 1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准:①自然绝经诊断标准参照《妇产科学》(谢幸、苟文丽主编,第 8 版)^[11];②世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 1994 年骨质疏松诊断标准^[12]:T 值 < -2.5 即可诊断为骨质疏松症。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	年龄/(岁)	绝经年限/(年)	腰椎 L_{2-4} BMD/(g/cm ²)	BMI/(kg/m ²)	全髋骨密度/(g/cm ²)
观察组 ($n=53$)	61.9 ± 4.9	8.7 ± 1.6	0.68 ± 0.13	22.6 ± 1.7	0.65 ± 0.06
对照组 ($n=53$)	62.1 ± 5.1	9.1 ± 1.4	0.70 ± 0.12	22.9 ± 1.8	0.67 ± 0.07
P 值	0.954	0.165	0.407	0.755	0.091

1.2.2 中医诊断标准:参照《中医妇科学》(张玉珍主编,新世纪第二版)^[13],符合肾虚血瘀型的中医辨证标准。主症:①腰脊酸软疼痛,夜间加重;②下肢萎软无力,活动受限;③头晕,耳鸣;次症:①精神不振,失眠健忘;②咽干口燥;③胁痛,心烦赤热;④舌红、少苔或有瘀斑,脉沉细。

1.3 纳入标准

①符合以上PMO的西医诊断标准,自然绝经 ≥ 5 年;②中医辨证均为肾虚血瘀证;③均为门诊患者;④年龄45~70岁;⑤腰椎 L_{2-4} BMD ≤ -2.0 SD;⑥BMI ≤ 30 kg/m²;⑦患者自愿并签署知情同意书;⑧依从性高,能接受长期随访,临床资料完整。

1.4 排除标准

①骨质疏松由其他病因所致者,如甲状旁腺功能亢进、糖尿病、高泌乳素血症等内分泌疾病,多发性骨髓瘤、肠改道、慢性肾功能衰竭等慢性疾病,长期应用糖皮质激素、含铝抗酸剂、抗癫痫药等医源性因素;②已合并骨折,或晚期骨骼畸形者;③伴有交流障碍、精神疾病,或严重造血系统、心脑血管系统、肝肾系统等原发性疾病者;④入选前3个月内有甲状旁腺素、降钙素、维生素D、激素替代疗法等相关抗骨质疏松治疗史者;⑤对本研究所用药物过敏或过敏体质者;⑥不愿意配合治疗或依从性较差者。

1.5 方法

对照组:采取西医常规治疗,具体包括①阿仑膦酸钠(海南曼克星制药厂,国药准字H20060848):口服,70 mg/次,1次/周;于每周固定的一天,晨起时用 ≥ 200 mL的温开水送服,同时患者在服药后起码30 min内及当日首次进食前须避免躺卧,以免增加食道不良反应;②碳酸钙D3咀嚼片(山东威高药业股份有限公司,国药准字H20133267):口服,咀嚼后咽下,1片/次,1次/d,每片含200 IU维生素D3+1.25 g碳酸钙(相当于500 mg钙)。对照组同时给予仙灵骨葆胶囊(贵州同济堂制药有限公司生产,批准文号:国药准字Z20025337)1次3粒,每日2次。观察组:在此基础上,加用补肾调冲方治疗;具体为①处方:牡蛎30 g,枸杞子、墨旱莲、熟地黄各20 g,丹参、续断、桑寄生、川牛膝、杜仲各15 g,骨碎补、补骨脂、淫羊藿、鹿角胶、仙茅各10 g,红花6 g,所用中药均来源于我院中药房。②煎服方法:每剂药均由我院煎药室用火煎制成2袋药液,真空包装,150 mL/袋,内服,1剂/d,于早晚分2次温服,1袋/次;③随症加减:上肢痛甚者,加桑枝15 g、姜黄9 g;腰背痛甚者,续断、桑寄生均加至20 g;关节僵

硬、下肢痛甚者,加乌梢蛇、白僵蚕、防己各9 g;肢体畏寒冷痛甚者,加细辛9 g、肉桂6 g、制附子15 g。两组以6个月为疗程。所有患者治疗期间应注意保持心情舒畅,并忌腥膻、辛辣、生冷、油腻等饮食。

1.6 观察指标

1.6.1 疗效评定标准^[14]:参照文献中骨质疏松症的疗效评定标准:①显效:骨密度检查显示骨密度增强,疼痛完全消失,疗效指数(N) $\geq 70\%$;②有效:骨密度未下降,疼痛明显改善, $30\% \leq N < 70\%$;③无效:以上各方面较治疗前相比均无改善。PMO肾虚血瘀证的中医症状分级量化标准参照文献^[9]。注: $N = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$,总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6.2 血清指标检测:所有患者均于治疗前、治疗6个月后清晨各采集9 mL/次的空腹肘静脉血,离心分离血清后等分为3份(分别用于测定性激素、细胞因子、骨生化标志物水平),均保存于 -80 °C冰箱中待检。(1)性激素水平检测:①仪器选用全自动化学发光免疫分析仪(美国Siemens,型号ADVIA Centaur);②睾酮(T)、雌二醇(E₂)、促卵泡激素(FSH)均采取放射免疫法测定;③试剂盒均购自北京福瑞生物工程公司(批号20150277)。(2)细胞因子水平测定:①仪器采用全自动生化分析仪(德国Roche,型号cobas 8000);②肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL)-6均运用酶联免疫法(ELISA)检测;③试剂盒均由德国罗氏公司提供(批号20150312)。(3)骨生化标志物检测:①仪器采取全自动生化分析仪(同上);②I型胶原N端前肽(PINP)、骨碱性磷酸酶(B-ALP)、 β -I型胶原羧基端肽(β -CTX)、骨钙素(BGP)均应用ELISA测定;③试剂盒均购自广州华韵生物科技有限公司(批号20150218)。以上各指标检测步骤均参照配套说明书严格进行。

1.7 统计学处理

采用统计软件SPSS 21.0处理数据,计数资料以(%)表示,运用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采取 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床综合疗效

治疗6个月后,观察组总有效率为92.5%(49/53),对照组总有效率为75.5%(40/53),治疗后与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组临床综合疗效的比较

Table 2 Comparison of the comprehensive clinical efficacy between the two groups

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	53	21	28	4	92.5*
对照组	53	15	25	13	75.5
χ^2 值				5.675	
P 值				0.017	

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 性激素水平

与治疗前比较,治疗后观察组血清 T、E₂ 水平

表3 两组治疗前后血清性激素水平的比较($n=53, \bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the serum levels of sex hormones before and after the treatment in the two groups ($n=53, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	T/(ng/mL)	E ₂ /(pmol/L)	FSH/(mU/mL)
观察组	治疗前	0.29±0.07	45.73±7.26	46.76±6.28
	治疗后	0.57±0.12**	69.82±13.12**	44.65±6.41
对照组	治疗前	0.31±0.06	46.15±7.08	45.53±6.09
	治疗后	0.33±0.08	48.43±8.15	44.78±6.32

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗后对照组比较,** $P<0.05$ 。表4 两组治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 水平比较($n=53, \bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of the serum levels of TNF- α and IL-6 before and after the treatment in the two groups ($n=53, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF- α /(ng/L)	IL-6/(ng/L)
观察组	治疗前	278.6±35.3	329.4±41.5
	治疗后	169.4±28.7**	183.7±32.3**
对照组	治疗前	273.1±36.2	334.8±42.6
	治疗后	205.2±31.9*	247.5±35.9*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗后对照组比较,** $P<0.05$ 。表5 两组治疗前后血清骨生化标志物的比较($n=53, \bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of the serum biochemical markers before and after the treatment in the two groups ($n=53, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	PINP/(ng/mL)	B-ALP/(IU/L)	β -CTX/(pg/mL)	BGP/(ng/L)
观察组	治疗前	54.8±7.3	32.3±6.2	0.57±0.12	9.31±1.52
	治疗后	26.5±4.2**	59.8±6.7**	0.34±0.08**	4.22±0.87**
对照组	治疗前	56.7±7.1	34.3±6.1	0.55±0.13	9.14±1.63
	治疗后	44.3±5.8*	45.9±7.2*	0.42±0.10*	5.86±1.17*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗后对照组比较,** $P<0.05$ 。

2.5 不良反应

两组患者治疗过程中未出现严重不良反应,对照组出现1例胃部不适,2例头晕,1转氨酶升高,治疗组出现2例腹痛,1例胃部不适,1例头晕,两组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

祖国医学中并无 PMO 这一病名,但可将其归属于“骨枯”、“骨痹”、“骨痿”等范畴。中医学认为肾主骨生髓,女性绝经前后肾气日渐衰退而易致筋弱

显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$),但对照组以上指标均未明显改善($P>0.05$);两组治疗前后血清 FSH 水平均未明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.3 细胞因子水平

与治疗前比较,两组治疗6个月后血清 TNF- α 、IL-6 水平均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.01$),治疗后与对照组比较,观察组下降更明显,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表4。

2.4 骨生化标志物

与治疗前比较,两组治疗6个月后血清 PINP、 β -CTX、BGP 水平均显著下降($P<0.01$),B-ALP 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗后与对照组比较,观察组改善更显著,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表5。

骨痿;同时气行则血行,而女性经血亏虚可致气血不通则引发血瘀,继而加重骨痿的进展。基于此 PMO 的中医证型多属肾虚血瘀证,故其治则应以补肾活血、生骨强筋为主。本研究辨证论治采用补肾调冲方,本方是在我院临床经验及现代药理研究与祖国医学理论相结合后而产生的经验方。方中熟地黄有滋阴补肾、填精益髓之效,杜仲有补肝肾、强筋骨等诸多功效,补骨脂有补肾助阳之功,此三者共为君药;枸杞子、墨旱莲均能滋补肝肾,骨碎补可活血止痛、补肾强骨,淫羊藿、仙茅均能祛风湿、补肾阳、强

筋骨,鹿角胶有温补肝肾、益精养血之效,此六者可助君药补益肝肾之功,又可活血养血,共为臣药;牡蛎可用于平肝潜阳、软坚散结、重镇安神、收敛固涩,丹参、红花均有活血通经、祛瘀止痛、清心除烦之效,续断、桑寄生亦均能调血脉、续筋骨、补肝肾,此五者共为佐药;川牛膝为使药,既能强筋健骨、补益肝肾,又可活血祛瘀,还可引药归经。纵观全方,诸药合用可共奏补肾益肝健脾、生骨强筋、活血化瘀之功效,正好切合肾虚血瘀型 PMO 的中医病机要点。

本研究中,在西医常规疗法基础上,加用补肾调冲方治疗的观察组治疗 6 个月后综合疗效总有效率达 92.5%,较仅予以西医常规治疗的对照组(75.5%)明显升高;提示 PMO 增添补肾调冲方治疗更能显著增强患者骨质密度,缓解或消除其症状体征,综合提高临床抗骨质疏松的治疗效果。分析原因可能与该联合疗法能充分体现中医整体调节、辨证论治的治疗优势,可与西医常规疗法从多环节、多靶点的层面协同发挥治疗效应有关。有报道^[15]称女性绝经后机体性激素水平改变是导致 PMO 发病的主要原因。如 T 具有刺激成骨细胞形成、抑制破骨细胞骨吸收等生理功能;雌激素(包括 E₂、雌酮等)水平下降易削弱成骨细胞活性,而增强破骨细胞活性,致使骨代谢失衡等。本研究显示,与治疗前比较,观察组治疗 6 个月后血清 T、E₂ 水平均显著升高,但对照组上述指标均未得到明显改善;说明加用补肾调冲方治疗 PMO 更有利于调节患者机体性激素水平,从而对调控 PMO 患者机体骨形成/骨吸收平衡具有重要意义;相关动物实验^[16-18]显示牛膝、杜仲、骨碎补、补骨脂等本研究补肾调冲方中的单味药材均能通过提高骨质疏松症大鼠模型血清 E₂ 水平而起到对抗骨质疏松的作用;这可能是该中药方剂发挥抗骨质疏松的关键因素与影响机制。有文献^[19-20]显示在机体骨代谢的调节过程中细胞因子的作用尤为明显。TNF- α 属促炎细胞因子,具有刺激或激活破骨细胞、抑制成骨细胞的病理作用;IL-6 属多功能细胞因子,可通过多种途径增加破骨细胞的形成、加速骨吸收,抑制成骨细胞增殖分化、促进其凋亡。因此,骨质疏松的发生发展与 TNF- α 、IL-6 等细胞因子密切相关。本研究结果显示,观察组治疗 6 个月后血清 TNF- α 、IL-6 水平均显著低于对照组同期;表明该中西医结合方案更能通过下调 PMO 患者机体 TNF- α 、IL-6 的表达,发挥促进骨形成、抑制骨吸收的效果。大量研究^[21-22]表明枸杞子、桑寄生、骨碎补、淫羊藿等本经验方中的单味药材亦均能

降低骨质疏松机体 TNF- α 、IL-6 水平。这可能也是该中药方剂防治 PMO 的另一重要机制。

骨形成与吸收生化指标是反映机体骨代谢变化的重要参考依据。PINP 由成骨细胞合成并分泌,可用于反映骨转换、I 型胶原合成速率等情况,是临床评估骨形成的高敏感、特异性指标;B-ALP 属胞外糖蛋白,亦由成骨细胞分泌,能有效反映成骨细胞的活动状态;BGP 也由成骨细胞合成,具有抑制软骨矿化速率、维持骨正常矿化过程等作用,亦可直接反映骨形成、成骨细胞活性等情况; β -CTX 属 I 型胶原代谢产物,能反映骨转换与破骨细胞活性,是评价骨吸收的特异性指标^[23-24]。本研究中,与对照组同期对比,观察组治疗 6 个月后血清 PINP、 β -CTX、BGP 水平下降均更显著,B-ALP 水平上升更显著;可见该中西医结合疗法更有助于缓解 PMO 患者骨代谢的高转化状态,调控机体骨代谢。现代药理研究表明^[25-26],墨旱莲、续断、淫羊藿、鹿角胶等单味中药均具有调节骨代谢(包括抑制骨吸收、促进骨形成或增加骨密度等),而发挥防治骨质疏松的作用。这可能也是本研究加用补肾调冲方增效的另一关键因素。

综上所述,PMO 患者应用补肾调冲方治疗更有助于缓解其症状体征,改善机体高骨转换状态,维持骨代谢平衡,增强骨质密度,且综合疗效更显著。但对于本补肾调冲方的具体作用机制及长期有效性、安全性,仍有待临床更多前瞻性、多中心、大样本的长期研究进一步论证与分析。

【参 考 文 献】

- [1] Ott S M. Postmenopausal Osteoporosis. [J]. N Engl J Med, 2016, 374(21):2095-2096.
- [2] Mendonça LT, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, et al. Bone mass outcomes in patients with osteoporosis treated with risedronate after alendronate failure; a 12-month follow-up study[J]. J Clin Densitom, 2017, 20(1):44-49.
- [3] 郭培军,陈国华,张芳,等.双膦酸盐药物所致下颌骨坏死研究进展[J].现代肿瘤医学,2010, 18(6):1238-1241.
- [4] 吴海洋,索欢,王平.绝经后骨质疏松症的临床中药治疗进展[J].中国骨质疏松杂志,2015, 21(2):241-244.
- [5] 黄旭春,王小云,张春玲.中医药治疗绝经后骨质疏松症的 Meta 分析[J].中国卫生统计,2008, 25(3):307-308.
- [6] 王国栋,王学超.补肾法治疗原发性骨质疏松症的临床观察[J].中国中医骨伤科杂志,2012,20(9):30-31.
- [7] 鞠大宏,李鸿泓,刘红,等.补肾健脾方对大鼠脾肾两虚型骨质疏松症的治疗作用[J].中华中医药杂志,2012, 12(27):3207-3210.
- [8] 梁建建,吴春飞,张百挡,等.补肾调肝方治疗高龄原发性骨

- 质疏松症 32 例临床观察[J]. 中医杂志, 2013, 8(54): 681-683.
- [9] 魏成, 谢雁鸣. 绝经后骨质疏松症中医疗效评价方法的评述[J]. 世界中医药, 2011, 6(5): 456-458.
- [10] 孙艳, 王海燕, 陈立忠, 等. 绝经后骨质疏松症常用中药的研究进展[J]. 中国现代医生, 2015, 53(1): 158-160.
- [11] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学(第8版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 364.
- [12] Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO Report. WHO Study Group[J]. Osteoporos Int, 1994, 4(6): 368-381.
- [13] 张玉珍. 中医妇科学(新世纪第二版)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 92-96.
- [14] 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: 356-361.
- [15] Karim R, Stanczyk FZ, Brinton RD, et al. Association of endogenous sex hormones with adipokines and ghrelin in postmenopausal women. [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(2): 508-515.
- [16] 高卫辉, 向艳华, 刘云, 等. 中药杜仲-牛膝配伍对去卵巢大鼠骨质疏松症的干预实验研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(6): 43-46.
- [17] 刘康, 吴凤晴, 吴连国, 等. 骨碎补总黄酮对骨质疏松模型大鼠 OPG/RANKL/RANK 轴系统的影响[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(6): 652-656.
- [18] 杨琳, 曾英, 李劲平, 等. 补骨脂素对去势雌鼠 E2、ER β 、TNF- α 、IL-17 的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 387-392.
- [19] AlDaghri, Nasser M, Aziz, et al. Inflammation as a contributing factor among postmenopausal Saudi women with osteoporosis[J]. Medicine, 2017, 96(4): e5780.
- [20] Zhang J, Fu Q, Ren Z, et al. Changes of serum cytokines-related Th1/Th2/Th17 concentration in patients with postmenopausal osteoporosis[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(3): 183-190.
- [21] 董佳梓, 鞠大宏, 贾朝娟, 等. 桑寄生、枸杞子、桑椹对去卵巢大鼠骨质疏松症的治疗作用及其机理探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(6): 483-486.
- [22] 朱贵忱, 刘明雨, 宋雪花, 等. 淫羊藿联合钙尔奇 D 对老年骨质疏松症患者 IL-6 和 TNF- α 的影响[J]. 河北医药, 2014, 36(3): 325-326.
- [23] Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux J P, et al. Response to the Letter: Are Biochemical Markers of Bone Turnover Representative of Bone Histomorphometry in 370 Postmenopausal Women[J]? J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2): L26..
- [24] Tu MY, Chen HL, Yu-Tang T, et al. Short-term effects of kefir-fermented milk consumption on bone mineral density and bone metabolism in a randomized clinical trial of osteoporotic patients [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0144231.
- [25] 程敏, 刘雪英, 邓雅婷, 等. 墨旱莲对维甲酸所致大鼠骨质疏松症的药效学研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(10): 1318-1323.
- [26] 苏麒麟, 孙鑫, 杨芳, 等. 补肾中药对绝经后骨质疏松症模型大鼠骨及肌肉组织 Notch 信号通路蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3208-3212.

(收稿日期: 2018-09-21; 修回日期: 2018-10-24)

(上接第 1289 页)

- [26] Song R, Roberts BL, Lee EO, et al. A randomized study of the effects of t'ai chi on muscle strength, bone mineral density, and fear of falling in women with osteoarthritis [J]. Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, NY), 2010, 16(3): 227-233.
- [27] 周勇, 李靖, 陈一冰, 等. 太极推手锻炼与补钙对绝经女性骨密度的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2005, 1: 106-108.
- [28] 毛红妮. 太极拳锻炼结合补钙对绝经后女性骨密度的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(9): 814-816.
- [29] 刘栋. 太极拳和快走锻炼对中老年女性骨量影响的实验研究[D]. 山东体育学院, 2010.
- [30] 陈晨. 运动疗法对绝经后骨质疏松症骨密度、瘦体重、脂肪含量的影响[D]. 南京中医药大学, 2016.
- [31] 周勇. 传统体育对绝经女性骨密度的影响[J]. 北京体育大学学报, 2004, 27(3): 354-355.
- [32] 周勇. 运动锻炼防治绝经女性腰椎 L2-4 骨质疏松的作用[J]. 中国运动医学杂志, 2003, 22(1): 72-74.
- [33] 周先进, 刘曹静, 李靖. 太极拳对高脂血症老年人骨密度影响变化趋势[J]. 福建体育科技, 2014, 2: 39-42.
- [34] 单鑫, 康靖汶. 太极拳辅助治疗绝经后骨质疏松症的效果[J]. 中华现代护理杂志, 2015, 21(31): 3729-3731.
- [35] 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, 20(5): 413-443.
- [36] 孙威, 王疆娜, 杨春荣, 等. 太极拳和快走练习对老年女性骨密度和骨代谢影响的跟踪研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8): 1034-1040.
- [37] Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Changes in serum levels of biochemical markers of bone turnover during 10 years among Japanese men and women: associated factors and birth-cohort effect. The Taiji Study [J]. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 2011, 29(6): 699-708.
- [38] Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Biochemical markers of bone turnover as predictors of osteoporosis and osteoporotic fractures in men and women: 10-year follow-up of the Taiji cohort [J]. Modern Rheumatology, 2011, 21(6): 608-620.
- [39] Mendoza-Núñez V M, Hernández-Monjaraz B, Santiago-Osorio E, et al. Tai Chi Exercise Increases SOD Activity and Total Antioxidant Status in Saliva and Is Linked to an Improvement of Periodontal Disease in the Elderly[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014, 2: 603853.

(收稿日期: 2018-07-22; 修回日期: 2018-09-28)