

· 论 著 ·

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

章轶立^{1,2} 魏戌^{3*} 谢雁鸣¹ 姜俊杰¹ 孙凯³ 支英杰¹

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

2. 北京中医药大学, 北京 100029

3. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102

中图分类号: R332, R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 12-1700-07

摘要: **目的** 评价骨碎补总黄酮(强骨胶囊)治疗绝经后骨质疏松症大鼠实验的有效性及安全性,探索骨碎补总黄酮(强骨胶囊)在绝经后骨质疏松症治疗领域的创新应用与安全使用。**方法** 计算机检索国内外 7 个常用数据库,筛选骨碎补总黄酮(强骨胶囊)治疗绝经后骨质疏松症大鼠的随机对照试验;采用 SYRCL 动物实验偏倚风险评估工具评价纳入文献研究,RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 经过初筛和严格评价,纳入 12 个研究,共 246 例样本,纳入文献质量普遍偏低。Meta 分析结果显示,骨碎补总黄酮(强骨胶囊)有助于提高大鼠腰椎(WMD = 0.03, 95% CI 0.02 ~ 0.04, $P < 0.001$)、股骨(WMD = 0.03, 95% CI 0.02 ~ 0.03, $P < 0.001$)骨密度,以及血清骨钙素(osteocalcin, BGP)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、CTX 水平,但对大鼠血清钙、血清磷水平的作用及量效关系,仍需更多动物实验加以探索与验证。安全性方面纳入文献中均未报告。**结论** 骨碎补总黄酮(强骨胶囊)可在一定程度上提高绝经后骨质疏松症大鼠骨密度水平及部分骨代谢血液指标。但考虑到纳入研究在方法学质量和报告质量的局限性,本研究所得结论仍需进一步深入研究予以证实和深化。

关键词: 骨碎补总黄酮;强骨胶囊;骨质疏松,绝经后;动物实验;系统评价**Total flavonoids of Rhizoma Drynariae in the treatment of postmenopausal osteoporosis rats: A systematic review**ZHANG Yili^{1,2}, WEI Xu^{3*}, XIE Yanming¹, JIANG Junjie¹, SUN Kai³, ZHI Yingjie¹

1. Institute of Clinical Basic Medicine of Traditional Chinese Medicine, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029

3. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

* Corresponding author: WEI Xu, Email: weixu.007@163.com

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Rhizoma Drynariae total flavonoids (Qianggu Capsule) in the treatment of postmenopausal osteoporosis rats, and to explore the innovative and safe applications of Rhizoma Drynariae total flavonoids (Qianggu Capsule) in the treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** Seven commonly used databases were went through to screen for randomized controlled trials of total flavonoids (Qianggu Capsule) for the treatment of postmenopausal osteoporotic rats. The SYRCL animal test bias risk assessment tool was used to evaluate the quality of included studies. **Results** After preliminary screening and rigorous evaluation, 12 studies were included, including a total of 246 samples, and the quality of the included literature was generally low. The result of meta-analysis showed that in rats Rhizoma Drynariae total flavonoids (Qianggu Capsule) could improve the bone mineral density at lumbar spine (WMD = 0.03, 95% CI 0.02 - 0.04, $P < 0.001$) and femur (WMD = 0.03, 95% CI 0.02 - 0.03, $P < 0.001$), as well as serum BGP, ALP and CTX levels, but the effect on serum calcium and serum phosphorus levels and the dose-effect relationship still need more animal experiments to explore and verify. Safety aspects

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81704102, 81603517); 中华中医药学会(2017-2019 年度)青年人才托举工程项目(CACM-2017-QNRC2-A03)

* 通信作者: 魏戌, Email: weixu.007@163.com

were not reported in the literature. **Conclusion** The total flavonoids (Qianggu Capsule) could improve bone mineral density and some blood bone metabolic markers in postmenopausal osteoporosis rats to some extent. However, given the limitations of the number and quality of the included studies, the above conclusion need to be verified by more high-quality studies.

Key words: Total flavonoids of Rhizoma Drynariae; Qianggu Capsule; osteoporosis; postmenopausal; animal experiment; systematic review

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是世界范围内患病率增长迅速的疾病之一。年龄超过 50 岁后,约有 50% 的女性可能罹患该病^[1]。绝经后骨质疏松性骨折是绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)的严重后果,可显著增加患者的致残率和病死率,并带来极大的家庭和社会经济负担^[2-3]。强骨胶囊目前是防治骨质疏松症、骨量减少(肾阳虚证)的常规上市中药二类新药,其主要成分为骨碎补总黄酮^[4]。相关基础实验及临床研究表明,骨碎补总黄酮(强骨胶囊)具有良好的研发和应用前景。2017 年《原发性骨质疏松症诊疗指南》^[5]中医中药治疗部分首推骨碎补总黄酮制剂中成药。

动物实验的前期研究基础可为临床实践提供一定方向性指导^[6],极大提高了临床医生和科研工作者对疾病机制的认识和干预措施进展理解。为进一步明确强骨胶囊在绝经后骨质疏松症治疗中的作用,本文拟采用系统评价方法对已发表的骨碎补总黄酮(强骨胶囊)治疗绝经后骨质疏松症的大鼠实验进行分析,以期后续研究疗效机理研究提供工作基础,探索骨碎补总黄酮(强骨胶囊)在绝经后骨质疏松症治疗领域的创新应用与安全使用。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

1.1.1 设计类型:骨碎补总黄酮(强骨胶囊)治疗绝经后骨质疏松症大鼠的随机对照实验。

1.1.2 研究对象:绝经后骨质疏松症大鼠模型,不限定动物模型的构建方式。

1.1.3 干预措施:骨碎补总黄酮组:给予骨碎补总黄酮(强骨胶囊)治疗,不限定骨碎补总黄酮的治疗量和给药方式;对照组:采用不治疗或空白对照(生理盐水)。

1.1.4 结局指标:主要结局指标:骨密度;次要结局指标:血钙(Ca)、血磷(P)、血清骨钙素(osteocalcin, BGP)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、PINP、 β -CTX、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)。

1.2 排除标准

①无法获得完整数据;②重复发表文献;③专家书评、会议摘要类文献;④中成药名称相同,而成分非骨碎补总黄酮。

1.3 检索策略

检索文献数据库主要包括:中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学数据库(CBM)、Medline、EMbase、ClinicalTrials.gov,所有数据库文献的检索均从其建库日期到 2018 年 6 月。英文检索词:rat、osteoporosis、gusuibu、postmenopausal osteoporosis、Drynaria fortune、qianggu capsule;中文检索词:绝经后骨质疏松症、大鼠、骨碎补总黄酮、强骨胶囊。

1.4 文献筛选、资料提取与方法学质量评价

由 2 人独立进行并核对文献的筛选、资料的提取和质量的评价,文献筛选时记录排除文献的原因;资料提取时制定“文献资料信息提取表”,资料提取内容包括研究者信息、动物品系、样本量、造模方法、干预措施、疗程、结局指标等;文献质量评价采用 SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具^[7](SYRCLE's risk of bias tool for animal studies),共包括 10 个条目,评估结果以“是”“否”和“不确定”分别代表低偏倚风险、高偏倚风险和不确定偏倚风险。两人意见不统一且无法解决问题时由第三方人员最终评判。

1.5 统计学处理

Meta 分析采用 Cochrane 协作网的工具 Review Manager 5.2 软件进行分析,当结果异质性小于 40% 时,采用固定效应模型,反之使用随机效应模型。当异质性大于 75% 时,将采用敏感性分析或亚组分析。连续变量采用平均差(mean difference, MD)或者标准平均差(standard mean difference, SMD),计算 95% 的可信区间(confidence intervals, CI)。若研究不适合做 Meta 分析,则进行描述性分析。发表偏倚情况采用漏斗图进行评估。

2 结果

2.1 纳入文献一般特征

初检共获得相关文献 676 篇,经过逐层筛选,最终纳入 12 篇原始文献。文献筛选过程及结果见图 1。本系统评价共涉及样本 398 只,骨碎补总黄酮组最小样本量 8 只,最大样本量 20 只。大鼠品系主要包括 SD 大鼠和 Wistar 大鼠两种。造模方法为实验大鼠双侧卵巢摘除。骨碎补总黄酮最大剂量为 225 mg/(kg·d),最小剂量为 25 mg/(kg·d)。疗程 8 周至半年不等。表 1 为纳入研究的一般特征,表 2 为纳入研究的质量评价。

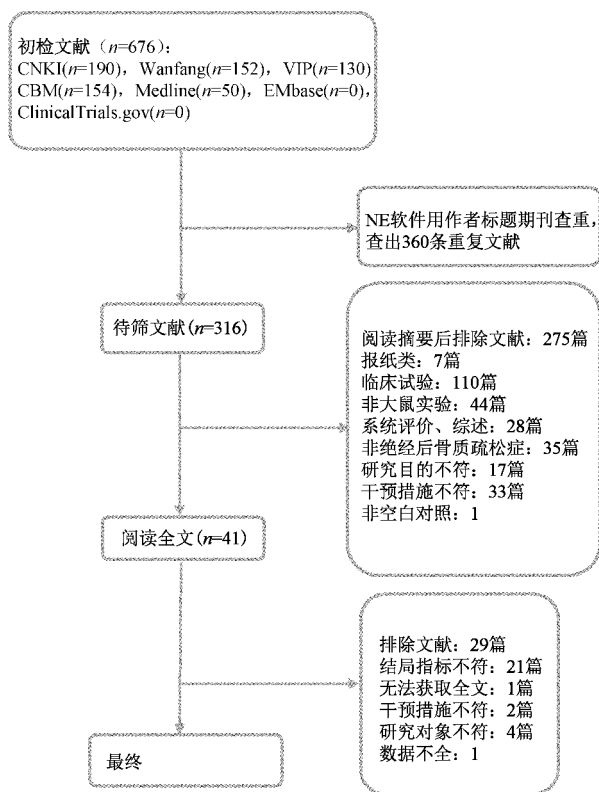


图 1 文献筛选过程及结果

Fig.1 Flow chart of literature screening

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 主要结局指标:骨密度:共有 7 项研究结局指标选取骨密度,共 246 例样本。其中两项研究(48 例样本)测量部位选取大鼠左侧胫骨和下颌骨。两项研究结果表明,骨碎补总黄酮剂量在 108 mg/(kg·d),连续治疗 6 个月时,可改善大鼠左侧胫骨骨密度水平;以 216 mg/(kg·d)剂量连续治疗 12 周时,与模型组相比,骨碎补总黄酮组大鼠下颌骨骨密度水平提升。其余 5 项研究选取的部位均为椎体或股骨,故以部位进行亚组分析。(1)股骨骨密度。纳入 4 项研究,共 147 例样本,按照骨碎补总黄酮剂量分为 4 个亚组。结果显示,骨碎补总黄酮组与模型组比较,在剂量为 45 mg/(kg·d)时,两组差异有显

著统计学意义(WMD=0.02,95%CI 0.01~0.03, $P<0.001$);在剂量为 90 mg/(kg·d)时, $I^2=0\%$, $P=0.46$,研究异质性小,两组疗效比较差异有显著统计学意义(WMD=0.02,95%CI 0.01~0.03, $P<0.001$);在剂量为 108 mg/(kg·d)时, $I^2=0\%$, $P=0.47$,研究异质性小,两组疗效比较差异有显著统计学意义(WMD=0.03,95%CI 0.02~0.04, $P<0.001$);在剂量为 216 mg/(kg·d)时, $I^2=0\%$, $P=0.57$,研究异质性小,两组差异有显著统计学意义(WMD=0.04,95%CI 0.03~0.05, $P<0.001$)。总体来看,骨碎补总黄酮组疗效优于模型组,见图 2。(2)腰椎骨密度。纳入 4 项研究,共 128 例样本,按照骨碎补总黄酮剂量分为 4 个亚组。结果显示,骨碎补总黄酮组与模型组比较,在剂量为 35 mg/(kg·d)时,两组差异有显著统计学意义(WMD=0.04,95%CI 0.02~0.06, $P<0.001$);在剂量为 90 mg/(kg·d)时, $I^2=86\%$, $P=0.007$,研究异质性大,采用随机效应模型,两组疗效比较差异有显著统计学意义(WMD=0.02,95%CI 0.01~0.04, $P<0.001$);在剂量为 180 mg/(kg·d)时,两组疗效比较差异有显著统计学意义(WMD=0.04,95%CI 0.03~0.05, $P<0.001$);在剂量为 216 mg/(kg·d)时,两组差异有显著统计学意义(WMD=0.02,95%CI 0.01~0.03, $P<0.001$)。总体来看,骨碎补总黄酮组疗效优于模型组,见图 3。

2.2.2 次要结局指标:serum-Ca、serum-P、BGP、OPG、CTX、ALP:(1)OPG。共 4 项研究报告了两组间 OPG 的变化情况。其中一项研究^[15]采用免疫组化染色方法测定 OPG 含量,结果显示骨碎补总黄酮组平均灰度值为(61.81±7.06),模型对照组平均灰度值为(189.68±20.96),差异具有统计学意义($P<0.05$)。另外 3 项研究均定量检测了血清 OPG 水平,按照骨碎补总黄酮剂量分为 3 个亚组。结果显示,骨碎补总黄酮组与模型组比较,在剂量小于 100 mg/(kg·d)时, $I^2=97\%$, $P<0.001$,研究异质性大,采用随机效应模型,两组疗效比较差异无统计学意义(WMD=6.02,95%CI -3.35~15.40, $P=0.21$);在剂量为 108 mg/(kg·d)时,两组疗效比较差异有显著统计学意义(SMD=4.51,95%CI 3.54~5.47, $P<0.001$);在剂量大于 108 mg/(kg·d)时,两组差异有显著统计学意义(WMD=6.60,95%CI 4.95~8.24, $P<0.001$)。总体来看,骨碎补总黄酮组疗效优于模型组,见图 4。(2)ALP、CTX、BGP、S-Ca、S-P。3 项研究报告了 ALP、CTX、BGP、S-Ca、S-P 结局指标。

表 1 纳入研究的一般特征
Table 1 Characteristics of included studies

纳入研究	品系	样本量	造模方法	干预措施		疗程	结局指标
				T	C		
谢雁鸣等 ^[8] (2000)	Wistar 大鼠	40	去卵巢	45 mg/(kg·d), 90 mg/(kg·d), 180 mg/(kg·d)	生理盐水	12 周	骨密度 (股骨、腰椎)
谢雁鸣等 ^[9] (2004)	Wistar 大鼠	40	去卵巢	54 mg/(kg·d), 108 mg/(kg·d), 216 mg/(kg·d)	生理盐水	24 周	骨密度 (股骨、腰椎)
曹大宁 ^[10] (2008)	SD 大鼠	20	去卵巢	25 mg/(kg·d)	生理盐水	15 周	BGP
张勇军 ^[11] (2009)	SD 大鼠	20	去卵巢	180 mg/(kg·d)	自来水	15 周	OPG
刘天舒等 ^[12] (2011)	Wistar 大鼠	24	去卵巢	90 mg/(kg·d)	蒸馏水	8 周	骨密度 (股骨、腰椎)
李春雯 ^[13] (2012)	SD 大鼠	24	去卵巢	108 mg/(kg·d)	蒸馏水	6 个月	骨密度 (左胫骨)、OPG
李宇亮 ^[14] (2014)	SD 大鼠	40	去卵巢	54 mg/(kg·d), 108 mg/(kg·d), 216 mg/(kg·d)	蒸馏水	-	骨密度(右股骨)、 Ca、P
刘康等 ^[15] (2015)	SD 大鼠	80	去卵巢	54 mg/(kg·d), 108 mg/(kg·d), 216 mg/(kg·d)	蒸馏水	3 个月	OPG
朱振标等 ^[16] (2015)	SD 大鼠	30	去卵巢	50 mg/(kg·d)	生理盐水	12 周	OPG
Song 等 ^[17] (2016)	SD 大鼠	32	去卵巢	25 mg/(kg·d), 75 mg/(kg·d), 225 mg/(kg·d)	赋形剂	12 周	血钙、血磷、 ALP、CTX
上官文姬等 ^[18] (2017)	SD 大鼠	24	去卵巢	35 mg/(kg·d)	生理盐水	3 个月	骨密度(腰椎)
曾辉等 ^[19] (2018)	SD 大鼠	24	去卵巢	108 mg/(kg·d), 216 mg/(kg·d)	生理盐水	12 周	下颌骨骨密度

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果
Table 2 The risk of bias of included studies

纳入研究	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩
谢雁鸣等 ^[8] (2000)	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
谢雁鸣等 ^[9] (2004)	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
曹大宁 ^[10] (2008)	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
张勇军 ^[11] (2009)	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
刘天舒等 ^[12] (2011)	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
李春雯 ^[13] (2012)	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
李宇亮 ^[14] (2014)	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
刘康等 ^[15] (2015)	Y	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
朱振标等 ^[16] (2015)	Y	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
Song 等 ^[17] (2016)	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
上官文姬等 ^[18] (2017)	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
曾辉等 ^[19] (2018)	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y

注:①:分配序列产生或应用是否充分;②:各组基线是否相同;③:分配隐藏是否充分;④:实验过程中动物是否被随机安置;⑤:是否对研究者施盲;⑥:结果评价中动物是否经过随机选择;⑦:是否对结果评价者采用盲法;⑧:不完整的数据是否被报告;⑨:研究报告是否与选择性结果报告无关;⑩:是否不存在其他偏倚。Y:是;N:否;U:不确定。

考虑各研究间剂量、疗程等因素影响,临床异质性较大而放弃 Meta 合成,仅作描述分析,两组间疗效差异比较见表 3。

2.2.3 发表偏倚:鉴于本系统评价纳入 Meta 分析

的各结局指标数量均不足 10 项,宜做发表偏倚漏斗图。因此,本系统评价存在发表偏倚的可能性亦较大。

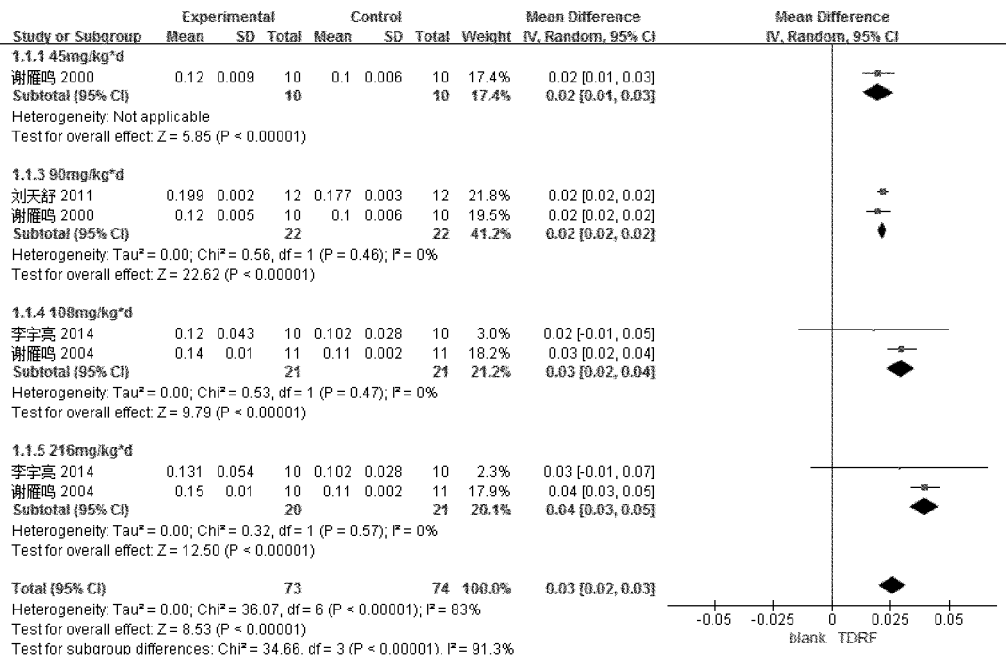


图 2 股骨骨密度 Meta 分析
Fig.2 Meta-analysis of femur BMD

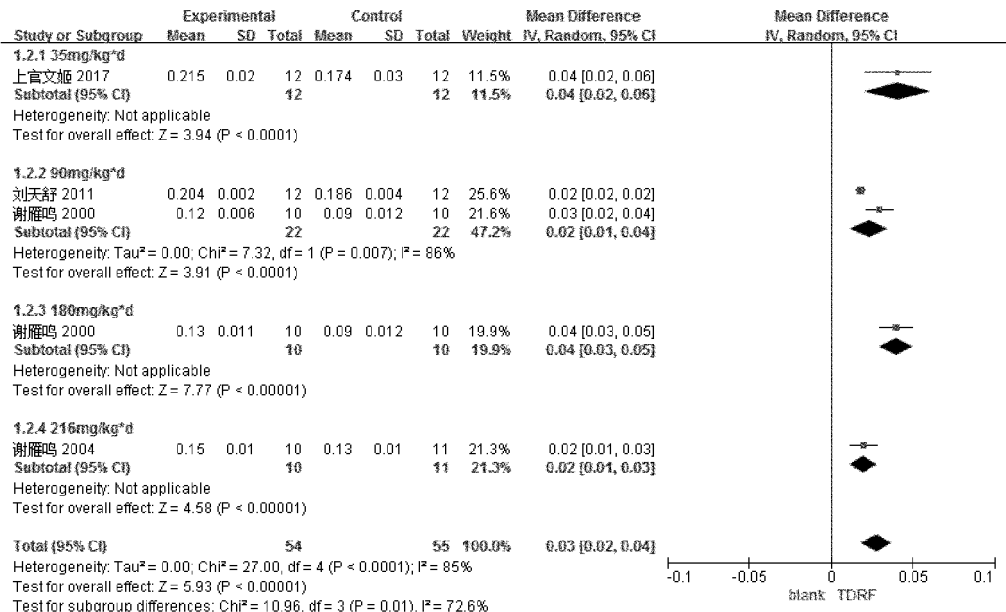


图 3 腰椎骨密度 Meta 分析
Fig.3 Meta-analysis of lumbar spine BMD

3 讨论

从 OP 形成机制角度来说,成骨细胞与破骨细胞偶联是使骨骼进行正常代谢的关键所在,成骨能力下降而骨吸收加快是 OP 的病理基础。骨碎补因其促进骨折、延缓骨质疏松方面疗效确切,近年来成为研究热点^[20]。骨碎补总黄酮目前已开发成中药

二类新药强骨胶囊,在临床上取得了较好的疗效^[21]。本研究共纳入 12 项大鼠实验,模型构建主要采用双侧卵巢拆除大鼠模型。定性定量结果提示,总体来看,骨碎补总黄酮(强骨胶囊)有助于提高大鼠腰椎(WMD = 0.03, 95% CI 0.02 ~ 0.04, P < 0.001)、股骨(WMD = 0.03, 95% CI 0.02 ~ 0.03, P < 0.001)骨密度、血清 BGP、ALP、CTX 水平,但对大

表 3 ALP、CTX、BGP、S-Ca、S-P 的 Meta 分析
Table 3 Meta-analysis of ALP, CTX, BGP, S-Ca and S-P

结局指标	纳入研究	TFRD 剂量	MD(95%CI)	P 值
BGP	曹大宁 ^[10] (2008)	25 mg/(kg·d)	0.61(0.33,0.89)	<0.01
		25 mg/(kg·d)	-0.60(-1.41,-0.06)	0.03
ALP	Song 等 ^[17] (2016)	75 mg/(kg·d)	-0.96(-1.52,-0.40)	0.00
		225 mg/(kg·d)	-1.03(-1.55,-0.51)	0.01
		25 mg/(kg·d)	-0.72(-1.18,-0.26)	0.02
CTX	Song 等 ^[17] (2016)	75 mg/(kg·d)	-1.26(-1.71,-0.81)	0.01
		225 mg/(kg·d)	-1.61(-2.12,-1.10)	<0.01
		25 mg/(kg·d)	-0.05(-0.17,0.07)	0.40
S-Ca	Song 等 ^[17] (2016)	75 mg/(kg·d)	-0.08(-0.17,0.01)	0.07
		225 mg/(kg·d)	-0.10(-0.20,0.00)	0.06
		25 mg/(kg·d)	-0.06(-0.45,0.33)	0.77
S-P	Song 等 ^[17] (2016)	75 mg/(kg·d)	-0.27(-0.63,0.09)	0.14
		225 mg/(kg·d)	-0.10(-0.48,0.28)	0.61
		54 mg/(kg·d)	0.09(-0.12,0.30)	0.41
S-Ca	李宇亮 ^[14] (2014)	108 mg/(kg·d)	0.09(-0.31,0.49)	0.67
		216 mg/(kg·d)	0.17(-0.05,0.38)	0.13
		54 mg/(kg·d)	0.04(-0.25,0.34)	0.78
S-P	李宇亮 ^[14] (2014)	108 mg/(kg·d)	0.07(-0.19,0.34)	0.58
		216 mg/(kg·d)	0.21(-0.06,0.48)	0.12

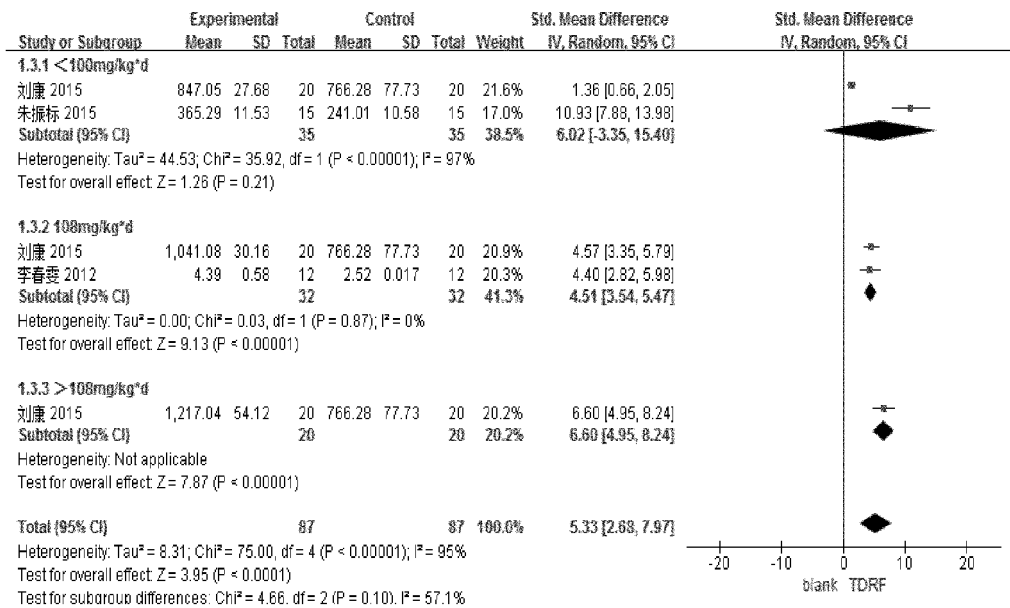


图 4 骨保护素 Meta 分析

Fig.4 Meta-analysis of OPG

鼠血清钙、血清磷水平的作用及疗效,仍需更多动物实验加以探索与验证。

动物实验是生物医学研究的重要手段,是连接基础研究和临床试验的重要桥梁^[22]。因医学伦理学限制,部分创伤性研究、毒理学研究、药效学研究等不适合开展人体临床试验,动物实验成为有益补充,作用十分重要。此外,新干预措施不断被引进临床,已有干预措施疗效的提高、用途的拓宽需求,均

使动物实验成为临床前研究的主要组成部分。

本研究纳入的骨碎补总黄酮治疗绝经后骨质疏松症大鼠模型的动物实验,报告内容偏重模式动物的构建及结局评价,实验设计、实施、测量方法的报告较为简略,导致文献质量较差、潜在偏倚风险难以估计、数据可信度降低。因此,提示动物实验前期设计和后期结果报告过程中应严格遵循相关质量规范展开。参考 SYRCLE^[23] 动物实验偏倚风险评价工

具,在研究结局指标选取、测量和报告方面,现有原始研究关注的结局指标因研究目的与兴趣不同而差异较大,且指标的测量方法较为混乱、结局单位一致性较差,降低了研究结果可合并性或合并效应的参考价值。因此,建议后续研究除侧重报告感兴趣的指标外,应注意遵循国内外公认的指南、专家共识等选取疾病终点结局,注意规范使用检测方法 with 报告标准。

综上,骨碎补总黄酮(强骨胶囊)可在一定程度上提高绝经后骨质疏松症大鼠骨密度水平及部分骨代谢血液指标。但考虑到纳入研究在方法学质量和报告质量的局限性,本研究所得结论仍需进一步深入研究予以证实和深化。

【参 考 文 献】

- [1] Gennari L, Rotatori S, Bianciardi S, et al. Treatment needs and current options for postmenopausal osteoporosis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(8): 1141-1152.
- [2] 李静, 陈德才, 王翠. 2016 年《美国内分泌医师协会与美国内分泌协会绝经后骨质疏松症诊疗指南》解读[J]. 中国全科医学, 2017, 20(8): 891.
- [3] Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(3): 465-475.
- [4] 张雯, 谢雁鸣. 强骨胶囊上市后临床应用文献分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(3): 313-316.
- [5] 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.
- [6] 吴斌, 田方圆, 占美, 等. 大鼠烧伤模型构建实验的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(11): 1354-1359.
- [7] Hooijmans C, Rovers MM, de Vries RB, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies[J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 5(14): 43.
- [8] 谢雁鸣, 赵晋宁, 丁会, 等. 强骨胶囊抗去势大鼠骨质疏松症的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2000, 7(3): 151-154.
- [9] 谢雁鸣, 许勇钢, 赵晋宁, 等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠骨密度和细胞因子 IL-6、IL-4、TNF α 水平的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(1): 34-37.
- [10] 曹大宁. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠骨形态蛋白和血清骨钙素表达的影响[D]. 长沙: 中南大学, 2008.
- [11] 张勇军. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠和血清 TRACP 表达的影响[D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [12] 刘天舒, 李章华, 陈友浩, 等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠骨组织 Cbfa1 mRNA 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(5): 411-415.
- [13] 李春爱. 强骨胶囊对去卵巢大鼠血清 OPG、RANKL 表达影响的研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(12): 1-4.
- [14] 李宇亮. 骨碎补总黄酮对去势大鼠影响的实验研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [15] 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): 653-656.
- [16] 朱振标, 林之斌, 丁晓莉, 等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠 RANKL/OPG 平衡及 MAPK 信号通路的影响[J]. 海南医学, 2015, 26(9): 1249-1253.
- [17] Song SH, Zhai YK, Li CQ, et al. Effects of total flavonoids from *drynariae rhizoma* prevent bone loss in vivo and in vitro[J]. Bone Rep, 2016, 5: 262-273.
- [18] 上官文姬, 李展春, 程光齐, 等. 骨碎补总黄酮对血管内皮细胞功能和去卵巢大鼠血管形成的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(1): 5-8.
- [19] 曾辉, 赵许兵, 徐红艳, 等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠下颌骨显微结构及最大载荷的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(4): 520-524.
- [20] 宋双红, 余倩, 王喆之, 等. 骨碎补防治骨质疏松研究概况[J]. 生命的化学, 2015, 35(1): 73-80.
- [21] 申浩, 谢雁鸣. 强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症基础研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(12): 1402-1404.
- [22] 田方圆, 吴斌, 徐珽. 肝素治疗吸入性肺损伤动物实验的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(6): 705-709.
- [23] 陈匡阳, 马彬, 王亚楠, 等. SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具简介[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(10): 1281-1285.

(收稿日期: 2018-11-15; 修回日期: 2019-02-28)