

· 论 著 ·

中医不同治法对绝经后骨质疏松症大鼠骨骼、骨骼肌 SDF-1 含量影响的比较研究

杨锐宁 杨芳* 邱贵鑫 林庶茹 陈晨

辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 03-0337-05

摘要: **目的** 探究用中医滋补肾阴、温补肾阳、健脾、补肾健脾治法治疗绝经后骨质疏松症是否会引起骨骼、骨骼肌中 SDF-1 水平的变化,从而扩展中医防治骨质疏松症的现代医学机制。**方法** 除正常组外,将去卵巢致骨质疏松症的大鼠随机分为模型组、补肾阴组、补肾阳组、健脾组、补肾健脾组和福善美组。采用酶联免疫吸附法检测各组大鼠血清 ALP、TRACP 及骨骼、骨骼肌中 SDF-1 的水平。**结果** 模型组大鼠血清 ALP 和 TRACP 水平均比正常组显著升高 ($P < 0.01$);各治疗组均比模型组显著降低 ($P < 0.01$),以福善美组降低最为明显,其次为补肾健脾组。②模型组大鼠的骨骼和骨骼肌 SDF-1 水平均比正常组显著升高 ($P < 0.01$);与模型组相比,补肾阳组、福善美组大鼠骨组织 SDF-1 水平显著降低 ($P < 0.01$),健脾组、补肾阴组也降低 ($P < 0.05$),福善美组、健脾组大鼠的骨骼肌 SDF-1 水平显著降低 ($P < 0.01$)。**结论** 骨质疏松症的发生与骨骼、骨骼肌中 SDF-1 水平的升高有关。②补肾阴、补肾阳、健脾和补肾健脾法可以减少绝经后骨质疏松症大鼠骨骼、骨骼肌中 SDF-1 的水平,从而对骨质疏松症起到一定的防治作用。

关键词: 中医中药;绝经后骨质疏松症;SDF-1;补肾;健脾

Comparative study on the effect of different TCM treatment on SDF-1 levels of the bone and skeletal muscle in postmenopausal osteoporotic mice

YANG Kaining, YANG Fang*, DI Guixin, LIN Shuru, CHEN Chen

Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

* Corresponding author: YANG Fang, Email: yangfang163@sina.com

Abstract: **Objective** To observe the change of SDF-1 levels in the bone and skeletal muscle during the treatment of postmenopausal osteoporosis with TCM nourishing the kidney-yin, warming the kidney-yang, tonifying spleen, and tonifying kidney and spleen, and to explore the modern medical mechanism of TCM in the prevention and treatment of osteoporosis. **Methods** Except the normal group, ovariectomized rats with osteoporosis were randomly divided into model group, tonifying kidney-yin group, tonifying kidney-yang group, invigorating spleen group, tonifying kidney and invigorating spleen group, and Fosamax group. Serum ALP, TRACP, bone and skeletal muscle SDF-1 levels in rats of each group were examined with ELISA method. **Results** 1) Compared to the normal group, ALP and TRACP levels in the model group increased significantly ($P < 0.01$). All treated-groups showed decreased levels of ALP and TRACP comparing to those in the model group ($P < 0.01$), especially in the Fosamax group, followed by that in the tonifying kidney and invigorating spleen group. 2) SDF-1 levels in the bone and skeletal muscle in the model group were significantly higher than those in the normal group ($P < 0.01$). Compared to the model group, bone SDF-1 levels in the tonifying kidney-yang group and the Fosamax group decreased significantly ($P < 0.01$), followed by that in the invigorating spleen group and tonifying kidney-yin group ($P < 0.05$). Skeletal muscle SDF-1 levels in the Fosamax group and invigorating spleen group were significantly lower than those in the model group ($P < 0.01$). **Conclusion** 1) The occurrence of osteoporosis is related to the increase of SDF-1 expression in the bone and skeletal muscle. 2) Treatment with nourishing the kidney-yin, warming the kidney-yang, invigorating spleen and tonifying kidney and spleen show effects on postmenopausal osteoporosis by down-regulating SDF-1 expressions in the bone and skeletal muscle.

Key words: Chinese Traditional medicine; postmenopausal osteoporosis; SDF-1; tonifying kidney; invigorating spleen

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1704301);国家自然科学基金(81973719);辽宁省自然科学基金(2019-ZD-0958, 2019-MS-225);辽宁“百千万人才工程”培养经费资助(2020921100);辽宁省教育厅重点攻关项目(L202061)

* 通信作者: 杨芳, Email: yangfang163@sina.com

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 以骨量减少、骨的微观结构退化为特征,最终导致骨脆性增加并易于发生骨折^[1]。隶属于中医学“骨痿”“骨痹”“骨枯”等范畴。

相关研究表明,骨骼和肌肉的协调性可能与 SDF-1 的相关表达有关。本实验采用中医不同治法(补肾阴法、补肾阳法、健脾法、补肾健脾法)对绝经后骨质疏松症大鼠进行预防治疗,通过观察不同治法下,大鼠骨代谢生化指标血清 ALP、TRACP 及骨骼、肌肉中 SDF-1 的表达情况,以中医基础理论“脾肾相关”“骨肉不相亲”为指导,探讨骨骼和肌肉的协调性对绝经后骨质疏松症形成的影响,以求为中医防治骨质疏松症提供进一步依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

Wistar 雌性大鼠 91 只,SPF 级,体质量 (200±20)g,3 月龄。从辽宁长生生物技术股份有限公司购入,实验动物质量合格证:211002300050643。饲养温度维持在 24℃,相对湿度 50%,自由饮水。大鼠垫料和饲料从沈阳茂华生物科技有限公司购入,使用前均辐射消毒。

1.2 试剂与仪器

1.2.1 主要试剂:Rat ALP ELISA kit 批号:201911 (AMEKO); Rat TRACP ELISA kit 批号:201911 (AMEKO); Rat SDF-1 ELISA kit 批号:201911 (AMEKO)。

1.2.2 仪器:MR1822 低温高速离心机(法国 Jouan SA);MM400 高通量组织研磨机(Retsch);INFINITE M200 多功能酶标仪(瑞士 TECAN)。

1.3 实验药物

补肾阴组采用左归丸,药物组成有熟地黄、山萸肉、山药、牛膝、枸杞、菟丝子、龟甲胶、鹿角胶;补肾阳组采用右归丸,有熟地黄、山萸肉、山药、杜仲、枸杞、菟丝子、当归、鹿角胶、制附子、肉桂;健脾组采用补中益气汤,由黄芪、人参、白术、炙甘草、当归、升麻、柴胡、陈皮、生姜、大枣组成;补肾健脾组中药由鹿角胶、熟地黄、淫羊藿、黄芪、党参、甘草组成;福善美组用药出自杭州默沙东制药有限公司。以上用药均购于辽宁中医药大学附属医院。

1.4 造模及分组

1.4.1 造模:各组大鼠(正常组除外)给予 10% 水合氯醛溶液(3 mL/kg),实施肌肉注射麻醉,于腰背

部脊柱旁做纵行切口,暴露两侧卵巢将其结扎切除,最后缝合各层切口。

1.4.2 分组:术前先将实验大鼠随机分为正常组(10 只)和手术组。术后除正常组外,将手术组的大鼠随机分为 6 组,即模型对照组(模型组)、补肾阴中药组(补肾阴组)、补肾阳中药组(补肾阳组)、健脾中药组(健脾组)、补肾健脾中药组(补肾健脾组)和福善美对照药组(福善美组)。

1.5 给药

术后第 2 天开始灌胃给药,每日 1 次,共计灌胃 10 周。大鼠胃容积为 1 mL/100 g,以此为大鼠配药及灌胃。其中正常组、模型组灌胃给予 0.9% 氯化钠溶液,补肾阴组、补肾阳组、健脾组、补肾健脾组、福善美组均按成人每公斤体重所用生药量的 6.3 倍灌胃(成人体重按 60 kg 计算);每周二早 9:00 称量大鼠体重,以此调整用药量。

1.6 取材及指标检测

实验大鼠经过相应药物防治 10 周,末次给药后,禁食不禁水 24 h,进行标本采集。根据实验动物保护相关要求,每只大鼠称重后实施麻醉,以 3 mL/kg 注射 10% 水合氯醛溶液。用碘伏将手术处擦拭消毒,开腹抽取腹主动脉血 5~8 mL/只。取出右后肢股骨和左后肢腓肠肌白肌部分,放入高压灭菌的 EP 管内并予以标记,放入 -70℃ 冰箱保存备用。将骨骼和肌肉分别放入约其体积量 5 倍的 MSH 缓冲液中洗擦干净,称重后用剪刀剪碎放入匀浆管中,向每个管中加入小钢珠,用高通量组织研磨机以 30 Hz 研磨 5 min。将腹主动脉血和匀浆后的骨骼和肌肉放入离心机,以 3 000 r/min 离心 15 min,然后将离心后取得的上清液放入新的 EP 管中。各检测步骤按 ELISA 试剂盒说明书操作,检测各组大鼠血清 ALP、TRACP 及骨骼、骨骼肌中 SDF-1 的水平,用 EXCEL 计算标准曲线的直线回归方程,以此计算各指标。

1.7 统计学处理

利用 SPSS 25.0 软件的单因素方差分析方法处理所得计量数据,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血清 ALP、TRACP 水平

骨形成指标血清 ALP 测定:模型组大鼠血清 ALP 水平比正常组显著升高($P < 0.01$);各治疗组大鼠血清 ALP 水平与模型组比均显著降低($P <$

0.01),以福善美组降低最为明显,补肾健脾组次之,见表 1。

骨吸收指标血清 TRACP 测定:与正常组相比,模型组大鼠血清 TRACP 水平显著升高($P<0.01$);而各治疗组大鼠血清 TRACP 水平均比模型组显著降低($P<0.01$),其中以福善美组降低最为明显,其次为补肾健脾组,见表 1。

表 1 各组大鼠血清 ALP、TRACP 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum ALP and TRACP levels among rats in each group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ALP/(U/L)	TRACP/(pg/mL)
正常组	8	125.395±11.166	1594.863±110.035
模型组	8	233.528±5.846 **	3054.387±127.046 **
补肾阴组	8	175.444±3.373 ** △△	2378.493±160.591 ** △△
补肾阳组	8	175.923±4.925 ** △△	2570.278±168.888 ** △△
健脾组	8	208.822±6.783 ** △△	2815.431±134.735 ** △△
补肾健脾组	8	148.735±2.773 * ^ ^	2056.186±161.342 ** ^ ^
福善美组	8	131.777±5.457 △△	1867.100±175.401 ** △△

注:与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,△△ $P<0.01$ 。

2.2 各组大鼠骨组织、骨骼肌 SDF-1 水平

检测结果显示:模型组大鼠的骨组织 SDF-1 水平比正常组显著升高($P<0.01$);与模型组相比,补肾阳组、福善美组大鼠骨组织 SDF-1 水平均显著降低($P<0.01$),健脾组、补肾阴组也明显降低($P<0.05$);补肾健脾组也有很大程度降低,但差异不具有统计学意义。

模型组大鼠的骨骼肌 SDF-1 水平比正常组显著升高($P<0.01$);与模型组相比,福善美组、健脾组大鼠的骨骼肌 SDF-1 水平显著降低($P<0.01$),其余治疗组也有所降低,但差异无统计学意义。

表 2 各组大鼠骨组织、骨骼肌 SDF-1 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of bone and skeletal muscle SDF-1 levels among rats in each group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	骨组织 SDF-1/(pg/mL)	骨骼肌 SDF-1/(pg/mL)
正常组	8	97.110±19.890	120.558±13.124
模型组	8	212.883±46.423 **	166.391±17.034 **
补肾阴组	8	132.906±2.619 * △	160.579±19.279 **
补肾阳组	8	110.420±25.016 △△	152.177±13.140 **
健脾组	8	116.505±12.611 △	143.528±8.552 ** △△
补肾健脾组	8	143.629±4.501 **	165.330±19.397 **
福善美组	8	113.081±7.666 △△	142.439±11.983 ** △△

注:与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$ 。

3 讨论

3.1 “脾肾相关”与骨痿“骨肉不相亲”

《素问·五运行大论》曰:“肾生骨髓。”肾藏精而精生髓,髓充于骨。肾精是否充足直接决定骨骼是否强壮,若肾精充盛则骨髓充盈,则表现为骨骼强健,壮实有力。《素问·五脏生成》:“脾之合肉也。”《素问·太阴阳明论》言:“今脾病不能为胃行其津液。四肢不得禀水谷气,气日以衰,脉道不利,筋骨肌肉,皆无气以生,故不用焉。”脾主运化,脾作为后天之精的化生之脏,其健运如常可确保肌肉充分得到水谷精微的滋养,健壮有力。《素问·痿论》:“脾主身之肌肉,肾主身之骨髓。”肾属先天之本,脾乃后天之本,先天生后天,后天养先天,脾和肾的功能发挥相互影响。肾中阳气可以温煦助力脾之运化,脾运化的后天之精亦可滋养肾中先天之精。当后天水谷精微不足,无法充养肾精骨髓、生养肌肉,则致筋骨失养,肌肉骨骼痿弱不用。

《素问·五脏生成》曰:“肾之合骨也,其荣发也,其主脾也。”骨的生长发育除了受肾的直接影响,还与脾息息相关。《脾胃论·脾胃胜衰论》中有言:“大抵脾胃虚弱,阳气不能生长,是春夏之令不行,五脏之气不生。脾病则下流乘肾,……则骨乏无力,是为骨痿。令人骨髓空虚,足不能履地,是阴气重迭,此阴盛阳虚之症。”可见,脾虚也是骨质疏松症的发病关键。《灵枢·经脉》又言:“足少阴气绝,则骨枯。少阴者,冬脉也,伏行而濡骨髓者也,故骨不濡,则肉不能着也;骨肉不相亲,则肉软却;肉软却,故齿长而垢,发无泽;发无泽者,骨先死。戊笃己死,土胜水也。”说明骨痿者骨不得肾气濡养,骨骼肌肉不相亲和,运动不相协调,可致肌肉痿软,甚至齿发枯槁无泽。这也是中医对骨骼与肌肉关系最早的概括。

3.2 SDF-1 水平的变化对骨质疏松症影响

基质细胞衍生因子 1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)是最初由骨髓基质细胞分离出来的 CXC 类趋化蛋白,被命名为 CXCL12。SDF-1 的趋化作用由其受体 CXCR4 介导, SDF-1 与 CXCR4 结合从而启动下游信号通路。实验表明, SDF-1 在包括成骨细胞在内的多种细胞中存在, SDF-1/CXCR4 轴可能参与白细胞浸润、炎症反应和器官发育等一系列重要的生理和病理过程^[2]。

林剑彪等^[3]发现轴向应力刺激,可以促进骨缺损区组织 SDF-1α 信号通路高表达,激活 CXCR4 信

号,以此促进骨再生。虎嘉祥等^[4]通过实验发现,SDF-1 α 通过与胫骨软骨下骨中的 CXCR4 结合来促进破骨细胞的形成,进而得出抑制 SDF-1 α /CXCR4 信号通路能预防创伤后骨关节炎骨小梁丢失,还能减缓软骨退化的结论。Yang 等^[5]将 91 名绝经后骨质疏松症患者、88 名绝经后非骨质疏松患者与 90 名健康女性作对比,发现绝经后骨质疏松患者血浆 CXCL12 水平显著升高。从以上实验不难看出,SDF-1/CXCR4 信号通路的相关表达对骨骼的生长发育产生明显影响。由此可以推断,该通路可以作为骨质疏松症在中医领域病机研究的新方向。而本研究中,模型组大鼠骨组织和骨骼肌的 SDF-1 水平与正常组比较均显著升高,也恰恰说明去卵巢骨质疏松症大鼠的骨骼发育受到抑制。

3.3 中医不同治法治疗绝经后骨质疏松症的效果

本研究结果显示,模型组大鼠血清 ALP 和 TRACP 水平均比正常组显著升高,说明骨形成和骨吸收均处于较高水平,骨代谢增强,去卵巢致骨质疏松症大鼠造模成功;与模型组比较,各治疗组药物降低大鼠血清 ALP 和 TRACP 水平,抑制骨吸收,降低骨转换率,有效防治骨质疏松症,与以往研究结果一致^[6-7]。

补肾阴法在绝经后骨质疏松症的研究中,如用六味地黄汤^[8]、二至丸^[9]等可有效提升去卵巢大鼠雌激素水平,减缓骨代谢失调;应用左归丸滋补肾阴者在基础和临床上也都取得了良好的疗效^[10-11]。应用补肾阳法的研究,如右归丸^[12]、温肾固疏方^[13]等都能改善绝经后骨质疏松症的骨密度和相关通路的表达。以往也有研究将补肾阴法和补肾阳法治疗绝经后骨质疏松症的效果进行比较,二者均有疗效,但对比结果有所不同^[14-16]。本研究结果显示,此二法均可降低骨骼和肌肉中 SDF-1 的水平,但补肾阳法对于降低 SDF-1 水平的效果上要优于补肾阴法,能更有效地防治绝经后骨质疏松症。后续研究也将对此结果加以佐证。健脾法的治疗经常与补肾法合用,运用补肾健脾方法对绝经后骨质疏松症的疗效甚好^[17]。

本研究中的补肾二法采用能滋阴补肾、填精益髓的左归丸和温补肾阳、填精止遗的右归丸,均是张景岳的经典名方。健脾法使用李东垣的补中益气汤,具有补中益气、升阳举陷之功。补肾健脾法采用鹿角胶、熟地黄、淫羊藿、黄芪、党参、甘草等补肾健脾的中药。

结合以上研究和本研究结果,补肾阴法、补肾阳法、健脾法和补肾健脾法均可以通过降低骨骼和骨

骼肌中 SDF-1 的水平促进二者再生和发育,增强肌肉收缩力,增加骨骼与肌肉的协调性,得以对绝经后骨质疏松症进行有效防治;也进一步印证了“脾肾相关”的中医基础理论在骨质疏松症治疗上的充分应用,“补肾为主,健脾为辅”,为中医临床治疗骨质疏松症提供科学的实验根据。

【参考文献】

- [1] 刘忠厚主编.骨矿与临床[M].北京:中国科学技术出版社,2006:2.
- [2] Wei L, Kanbe K, Lee M, et al. Stimulation of chondrocyte hypertrophy by chemokine stromal cell derived factor 1 in the chondro-osseous junction during endochondral bone formation[J]. Develop Biol, 2010, 341(1): 236-245.
- [3] 林剑彪,黄国锋,叶文斌,等.SDF-1 α /CXCR4 信号通路在轴向应力刺激促进骨再生中的作用研究[J].中国修复重建外科杂志,2019,33(6):689-697.
- [4] 虎嘉祥,袁磊.抑制 SDF-1 α /CXCR4 可预防 PTOA 小鼠小梁骨的丢失并减弱软骨退变[J].基因组学与应用生物学,2019,38(6):2799-2805.
- [5] Yang Xianwen, Huang Hongxing, Wang Fei, et al. Elevated plasma CXCL12/SDF-1 levels are linked with disease severity of postmenopausal osteoporosis [J]. Innate Immun, 2020, 26(3): 222-230.
- [6] 杨芳,朱辉,郑洪新,等.中医不同治法对骨质疏松症大鼠抗酒石酸性磷酸酶含量影响的比较研究[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(4):393-395.
- [7] 蒋宁,杨芳,孙鑫,等.中医不同治法对骨质疏松症小鼠骨密度、碱性磷酸酶、抗酒石酸性磷酸酶影响的实验研究[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(7):789-791.
- [8] 李莉,肖子曾,雷欣东,等.六味地黄汤对去卵巢绝经后骨质疏松症模型大鼠的早期干预作用[J].中医学报,2019,34(12):2601-2605.
- [9] 梁文娜,李冠慧,林雪娟,等.二至丸调节 Sirt1/Runx2 信号通路抑制绝经后骨质疏松症肾阴虚证骨代谢失衡的机制探讨[J].中华中医药杂志,2018,33(7):2767-2769.
- [10] 李建国,谢兴文,徐世红,等.经方左归丸治疗绝经后骨质疏松的研究概述[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(5):706-709.
- [11] 韩玉芬.左归丸联合阿仑膦酸钠片治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J].中西医结合研究,2019,11(2):65-68.
- [12] 曹俊青,郑剑南,张麟.右归丸联合阿仑膦酸钠口服治疗绝经后骨质疏松症肾阳虚证的临床研究[J].中医正骨,2018,30(5):20-23.
- [13] 许日明,陈美雄,林业武,等.温肾固疏方对绝经后骨质疏松症肾阳虚型患者类固醇激素受体辅激活子 3、转录元件辅激活蛋白、B 细胞淋巴瘤基因-2 的蛋白表达及骨髓间充质干细胞 Notch 信号通路的影响[J].河北中医,2019,41(10):1470-1474.

- [4] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. *Osteoporos Int*, 2015,26(7):1929-1937.
- [5] 史晓林,王和鸣,高毅,等.绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019年版)(网络首发)[J].中国骨质疏松杂志,2019-11-26.
- [6] 谢雁鸣,宇文亚,董福慧,等.原发性骨质疏松症中医临床实践指南(摘录)[J].中华中医药杂志,2012,27(7):1886-1890.
- [7] 葛继荣,郑洪新,万小明,等.中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(9):1023-1028.
- [8] 马远征,王以朋,刘强,等.中国老年骨质疏松诊疗指南(2018)[J].中国老年学杂志,2019,39(11):2557-2575.
- [9] 夏维波,章振林,林华,等.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(3):281-309.
- [10] 中华医学会物理医学与康复学分会,中国老年学和老年医学学会骨质疏松康复分会.原发性骨质疏松症康复干预中国专家共识[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(1):1-7.
- [11] Wang C, Schmid CH, Iversen MD, et al. Comparative effectiveness of Tai Chi versus physical therapy for knee osteoarthritis: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2016,165(2):77-86.
- [12] Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, et al. Tai Chi Chih compared with cognitive behavioral therapy for the treatment of insomnia in survivors of breast cancer: A randomized, partially blinded, noninferiority trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017,35(23):2656-2665.
- [13] Wang C, Schmid CH, Fielding RA, et al. Effect of Tai Chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial[J]. *BMJ*, 2018,360:k851.
- [14] Wang C, Collet JP, Lau J. The effect of Tai Chi on health outcomes in patients with chronic conditions: a systematic review[J]. *Arch Intern Med*, 2004,164(5):493-501.
- [15] Wang C, Schmid CH, Rones R, et al. A randomized trial of Tai Chi for fibromyalgia[J]. *N Engl J Med*, 2010,363(8):743-754.
- [16] 王煜,凌晓红,丁志伟,等.2013-2017年中国骨质疏松研究的文献计量学分析[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(11):1410-1414,1437.
- [17] 李泰贤,陈志伟,王荣田,等.基于文献计量学分析中医药治疗股骨头坏死的研究现状[J].中国中医骨伤科杂志,2017,25(4):41-46.
- [18] 张萌萌,张秀珍,邓伟民,等.骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(6):781-796.
- [19] 国家食品药品监督管理总局.中药新药治疗原发性骨质疏松症临床研究技术指导原则[S].2015-11-03.
- [20] 魏戎,章轶立,谢雁鸣.原发性骨质疏松症中医药防治策略与研究方法[J].中国中医药信息杂志,2018,25(1):5-9.
- [21] 魏戎,谢雁鸣.绝经后骨质疏松症中医疗效评价方法的述评[J].世界中医药,2011,6(5):456-458.
- [22] 陈卫衡,何伟,赵德伟,等.股骨头坏死中医疗效评价标准(2019年版)[J].中医正骨,2019,31(6):3-6.
- [23] Zhang Y, Chai Y, Pan X, et al. Tai Chi for treating osteopenia and primary osteoporosis: a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Clin Interv Aging*, 2019,14:91-104.
- [24] Zou L, Wang C, Chen K, et al. The Effect of Taichi Practice on attenuating bone mineral density loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017,14(9):1000.
- [25] 梁龙,韩涛,朱立国,等.太极拳锻炼防治骨质疏松症效果的Meta分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(9):1280-1289,1322.
- [26] Qin L, Au S, Choy W, et al. Regular Tai Chi Chuan exercise may retard bone loss in postmenopausal women: A case-control study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002,83(10):1355-1359.
- [27] Sun Z, Chen H, Berger MR, et al. Effects of Tai Chi exercise on bone health in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2016,27(10):2901-2911.
- [28] Liu F, Wang S. Effect of Tai Chi on bone mineral density in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials[J]. *J Chin Med Assoc*, 2017,80(12):790-795.
- [29] Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020,72(2):220-233.

(收稿日期:2020-05-05;修回日期:2020-06-30)

(上接第340页)

- [14] 李悦,姜白伟,侯雪芹,等.两种补肾法治绝经后骨质疏松症的分子机制差异[J].中华中医药杂志,2015,30(5):1570-1574.
- [15] 孙月娇,任艳玲,曲宁宁,等.左、右归丸及其拆方对去卵巢骨质疏松模型大鼠的比较研究[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(8):910-913,921.

- [16] 王如然,冯艳华,张玉杰,等.左归丸、右归丸对去卵巢骨质疏松模型大鼠的效用[J].基因组学与应用生物学,2018,37(3):1104-1109.
- [17] 李宁,黄景辉,邵倩,等.补肾健脾壮骨方对绝经后骨质疏松症患者骨代谢及疗效的影响探究[J].河北中医药学报,2020,35(1):42-44,56.

(收稿日期:2020-04-12;修回日期:2020-05-22)