

# 补肾活血通络汤治疗糖皮质激素致骨质疏松症临床观察

杜旭召, 邓素玲, 杨豪\*  
(河南省中医院, 郑州 450002)

**[摘要]** **目的:**观察补肾活血通络汤治疗糖皮质激素致骨质疏松症(GIOP)的效果,并探讨其作用机制。**方法:**将120例GIOP患者随机分为观察组和对照组,各60例。观察组给予强的松激素和补肾活血汤,对照组给予糖皮质激素和骨化三醇胶囊和碳酸钙D3片,治疗6个月。评价两组患者的疗效,治疗前后中医证候积分,血钙、血磷、尿钙、尿磷、血清碱性磷酸酶(ALP),血清骨钙素(BGP)和血甲状旁腺激素(PTH)水平,骨密度(BMD)值和不良反应。**结果:**观察组显效率(53.3%)高于对照组(30.0%)( $P < 0.05$ ),两组总有效率无明显差异。与治疗前比较,两组患者治疗后中医证候总积分降低,血钙、血磷升高,BMD值增加,均有统计学差异( $P < 0.05$ )。与对照组比较,观察组治疗后腰膝酸软、腰背疼痛、下肢疼痛、步履艰难症状和总积分明显下降( $P < 0.05$ ),PTH水平明显降低,BMD值明显升高( $P < 0.05$ )。观察组不良反应发生率为0%,对照组为10.0%,观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**补肾活血通络汤治疗GIOP的效果好,能减轻激素和副作用,降低骨折的发生率,安全性良好。

**[关键词]** 补肾活血通络;糖皮质激素;骨质疏松症;血清碱性磷酸酶;血清骨钙素;血甲状旁腺激素;骨密度

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)04-0193-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017040193

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161107.1514.044.html>

**[网络出版时间]** 2016-11-07 15:14

## Clinical Observation on Bushen Huoxue Tongluo Decoction in Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis

DU Xu-zhao, DENG Su-ling, YANG Hao\*

(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of Bushen Huoxue Tongluo decoction in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP), and investigate its mechanism of action. **Method:** The 120 cases of GIOP patients were randomly divided into observation group and control group, 60 cases in each group. Patients in observation group took prednisone hormone and Bushen Huoxue decoction, and patients in control group received glucocorticoid, calcitriol capsules and calcium carbonate D3 tablets for 6 months. Before and after treatment, the two groups were evaluated by traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, curative effects, levels of blood calcium, blood phosphorus, urinary calcium, urinary phosphorus, serum alkaline phosphatase (ALP), serum bone gla protein (BGP) and blood parathyroid hormone (PTH), bone mineral density (BMD) value and adverse reactions. **Result:** The markedly effective rate was 53.3% in observation group, higher than 30.0% in control group ( $P < 0.05$ ), and there was no difference in total effective rate between two groups. As compared with before treatment, total TCM syndrome scores were decreased in two groups; levels of blood calcium and phosphorus were increased, and BMD values were increased, with significant difference ( $P < 0.05$ ). As compared with control group, soreness and weakness of waist and knees, low back pain symptoms, leg pain, walking hardship symptom

**[收稿日期]** 20160429(012)

**[基金项目]** 河南省中医药科学研究专项(2015ZY01005)

**[第一作者]** 杜旭召, 硕士, 主治医师, 从事中医药防治脊柱及骨关节疾病的研究, Tel:13523062309, E-mail: duxuzhao80@126.com

**[通讯作者]** \* 杨豪, 教授, 主任医师, 从事风湿、骨病的临床研究, Tel:0371-60979802, E-mail: zz293929@126.com

and total scores were decreased significantly after treatment in observation group ( $P < 0.05$ ), levels of serum PTH were decreased and BMD values were increased ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse effects was 0 in observation group, and 10% in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Bushen Huoxue Tongluo decoction has satisfactory efficacy for GIOP, which can reduce the levels of hormones, side effects and the incidence of fractures, with high safety.

**[Key words]** Bushen Huoxue Tongluo decoction; glucocorticoid; osteoporosis; alkaline phosphatase (ALP); serum bone gla protein (BGP); blood parathyroid hormone (PTH); bone mineral density (BMD)

骨质疏松症是一种代谢性骨病,特征是骨量降低和骨组织微结构破坏,导致骨脆性增加,易发生骨折<sup>[1]</sup>。糖皮质激素广泛用于免疫性疾病的治疗,临床上由于大剂量长期使用糖皮质激素引起继发性骨质疏松称为糖皮质激素致骨质疏松症 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP)。GIOP 发病率高,仅次于妇女绝经后骨质疏松症和老年性骨质疏松症<sup>[2]</sup>。研究者认为,糖皮质激素致骨质疏松的发病机制是由于钙离子在小肠中的代谢异常,减少小肠对钙离子的吸收量,抑制肾小管对钙离子的重吸收,尿钙增加,刺激甲状旁腺激素的分泌,进而导致骨吸收和骨转化失调,骨丢失加快,最终形成骨质疏松<sup>[3]</sup>。西医在治疗时从抑制骨吸收和促进骨形成两方面入手,常用双磷酸盐、降钙素、一些钙剂、甲状旁腺激素和氟化物等<sup>[4]</sup>。而中医认为,肾藏精,肾主骨、肾精足则髓骨化生有源。糖皮质激素为“纯阳”之品,“藏”于体内易耗肾阴,肾阴肾阳失调,肾不纳气,肾精亏虚,元气大损,骨空失养,骨髓枯竭,肾气不足则肝虚筋弱,经络瘀阻不畅,形成骨质疏松,当以补益肝肾,活血通络,填髓益精为治疗原则<sup>[5]</sup>。补肾活血通络汤由《伤科大成》中补肾活血汤加减化生而成。以该汤用来治疗 GIOP,并观察

患者治疗前后中医证候积分、疗效,血钙、血磷、尿钙、尿磷、血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP),血清骨钙素 (bone gla protein, BGP) 和血甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 水平,骨密度 (bone mineral density, BMD) 和不良反应情况等,探讨其作用机制。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 1 月至 2015 年 12 月期间来河南省中医院骨科就诊的 120 例患者作为研究对象,均长期服用糖皮质激素,病情稳定,经 BMD 测定后诊断为骨质疏松症,均患系统性红斑狼疮,服用强的松累计剂量达 1 000 ~ 1 500 mg 或其他疗效对等的糖皮质激素。男性 44 例,女性 76 例。按照就诊单双号分成对照组和观察组,各 60 例,观察组男性 21 例,女性 39 例,男性患者 BMI ( $22.1 \pm 4.8$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,女性患者 BMI ( $20.3 \pm 5.4$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,服用激素时间为 ( $5.4 \pm 2.7$ ) 年;对照组男性 23 例,女性 37 例,男性患者 BMI ( $21.8 \pm 3.7$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,女性患者 BMI ( $20.7 \pm 4.1$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,服用激素时间 ( $5.6 \pm 3.3$ ) 年。两组间一般资料经统计无显著性差异,具有可比性。见表 1。本试验经过河南省中医院伦理委员会批准,患者均同意参加本试验,签署知情同意书。

表 1 两组骨质疏松症患者治疗前一般资料 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 1 General information of two groups of patients before treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	性别(男/女)	年龄/岁	BMI/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$		服用激素时间/年
			男	女	
观察	21/39	45.3 $\pm$ 7.4	22.1 $\pm$ 4.8	20.3 $\pm$ 5.4	5.4 $\pm$ 2.7
对照	23/37	43.6 $\pm$ 8.2	21.8 $\pm$ 3.7	20.7 $\pm$ 4.1	5.6 $\pm$ 3.3

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准**<sup>[6]</sup> 长期使用糖皮质激素的病史,诊断指标包括 BMD 低下和(或)脆性骨折。按照 WHO 的推荐标准,将 BMD 低于同性别峰值 BMD 平均值的 2.5 个标准差,即  $T < -2.5$  诊断为骨质疏松。

**1.2.2 中医诊断标准** 参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>,主证为腰膝酸软无力,神疲乏力;次证为少气懒言,眩晕耳鸣,舌质偏红淡,舌苔薄或薄白,脉沉细而迟。

**1.3 纳入标准** 符合上述中、西医诊断标准;未服用性激素等药物;依从性良好;年龄 27 ~ 55 岁。

**1.4 排除标准** 服用性激素者;患有糖尿病、肾功能损害等疾病者;其他病因引起的继发性骨质疏松症者;患消化性溃疡、消化不良等病史者;依从性差,不按照要求用药者。

**1.5 治疗方法** 观察组口服强的松激素(甘肃莫高实业发展有限公司制药厂,国药准字 H62020185, 50 mg·d<sup>-1</sup>),同时给予补肾活血汤的中药加减。补肾活血通络汤方药组成:熟地黄 20 g,山药 15 g,杜仲 15 g,当归 15 g,山茱萸 12 g,枸杞子 12 g,女贞子 12 g,菟丝子 12 g,狗脊 30 g,川断 30 g,桃仁 10 g,红花 10 g,陈皮 10 g。偏肝肾阳虚者去枸杞子、女贞子,加肉桂、狗脊、骨碎补各 10 g;偏肝肾阴虚者去菟丝子,加龟甲(生)5 g;牵及下肢疼痛者加牛膝、独活 10 g。所有药材购自郑州瑞龙制药股份有限公司,先用凉水浸泡 30 min,大火煎开后换小火煎 30 min 左右,过滤药液,药渣加凉水重新煎煮 1 次,合并 2 次药液,分早晚 2 次温服,每天 1 剂。对照组在给予相同剂量糖皮质激素的同时,口服骨化三醇胶丸(上海罗氏制药有限公司,国药准字 J20100056, 0.5 μg·d<sup>-1</sup>)和碳酸钙 D3 片(惠氏制药公司,国药准字 H10950029,600 mg·d<sup>-1</sup>)。治疗周期均为半年。

**1.6 观察指标**

**1.6.1 临床症状积分** 根据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>,用划线分级法(0~10 级)计算积分。将骨质疏松常见症状腰膝酸软、腰背疼痛、下肢疼痛、步履艰难、耳鸣目眩的轻重程度分为无、轻、中、重 4 级进行评分,每级相对应的分值分别为 0,3,6,9 分。

**1.6.2 疗效判定标准** 根据《中药新药临床研究

指导原则》<sup>[7]</sup>,疗效标准定为显效,有效,无效。显效:疼痛症状完全消失,BMD 增加 ≥0.06 g·cm<sup>-2</sup>;有效:疼痛症状显著好转,BMD 未见下降或上升 < 0.05 g·cm<sup>-2</sup>;无效:各方面均无改善。

**1.6.3 生化指标** 用全自动生化分析仪测定血钙,血磷,尿钙,尿磷,ALP;采用放射性免疫法测定 BGP,PTH。

**1.6.4 BMD 测定** 采用双能 X 射线骨密度测定仪(美国 Lunar 公司)测定患者腰椎和股骨近端。

**1.7 统计学处理** 采用 SPSS 18.0 统计软件,各组数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用成组 *t* 检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验比较,*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组患者临床疗效比较** 经半年周期的药物治疗后,两组均无病例脱落情况。观察组显效 32 例(53.3%),有效 23 例(38.3%),无效 5 例,总有效率 91.7%;对照组显效 18 例(30.0%),有效 33 例(55.0%),无效 9 例,总有效率 85.0%。观察组显效率高于对照组( $\chi^2 = 4.178, P < 0.05$ ),两组总有效率无统计学差异。

**2.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较** 与治疗前比较,两组治疗后总积分均显著降低(*P* < 0.01);与对照组治疗后比较,观察组治疗后腰膝酸软、腰背疼痛证候和总积分明显下降(*P* < 0.05);与对照组治疗后比较,观察组治疗后下肢疼痛、步履艰难证候积分明显下降(*P* < 0.05),两组治疗后耳鸣目眩证候无统计学差异。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医证候积分比较( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome score between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 60$ ) 分

组别	时间	腰膝酸软	腰背疼痛	下肢疼痛	步履艰难	耳鸣目眩	总分
观察	治疗前	3.26 ± 1.72	2.83 ± 2.14	2.32 ± 1.54	1.95 ± 1.27	1.68 ± 1.42	12.04 ± 3.79
	治疗后	1.14 ± 1.02 <sup>1,2)</sup>	0.96 ± 0.73 <sup>1,2)</sup>	0.87 ± 0.46 <sup>1,2)</sup>	0.64 ± 0.29 <sup>1,2)</sup>	0.48 ± 0.37 <sup>1)</sup>	4.09 ± 2.58 <sup>1)</sup>
对照	治疗前	3.18 ± 2.03	2.90 ± 2.32	2.26 ± 1.95	1.89 ± 1.23	1.79 ± 1.08	12.02 ± 4.51
	治疗后	1.67 ± 1.45 <sup>1)</sup>	1.24 ± 0.98 <sup>1)</sup>	1.07 ± 0.65 <sup>1)</sup>	0.97 ± 0.82 <sup>1)</sup>	0.42 ± 0.26 <sup>1)</sup>	5.37 ± 3.14 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>*P* < 0.01;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>*P* < 0.05。

**2.3 两组患者治疗前后生化指标比较** 与治疗前比较,对照组治疗后 BGP 水平升高,PTH 水平降低,观察组治疗后 BGP 和 PTH 水平均降低,两组治疗后血钙、血磷水平升高,差异均具有统计学意义(*P* < 0.05, *P* < 0.01),尿钙、尿磷、血清 ALP 水平有降低趋势。与对照组治疗后比较,观察组治疗后 PTH 水平降低(*P* < 0.05),血钙水平升高(*P* <

0.05);两组治疗后 BGP,尿钙,尿磷,ALP 水平无明显变化。见表 3。

**2.4 两组患者治疗前后腰椎和股骨近端 BMD 比较** 与治疗前比较,观察组和对照组治疗后腰椎和股骨近端 BMD 值均明显增加(*P* < 0.05);与对照组治疗后比较,观察组腰椎和股骨近端 BMD 值明显增加(*P* < 0.05)。见表 4。

表 3 两组患者治疗前后生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 3 Comparison of biochemical indexes before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	时间	血钙/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	血磷/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	尿钙/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	尿磷/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	ALP/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	BGP/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	PTH/ $\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$
观察	治疗前	2.38 ± 0.32	1.15 ± 0.33	8.69 ± 5.24	14.65 ± 5.48	74.25 ± 20.66	6.24 ± 3.21	45.87 ± 6.65
	治疗后	2.96 ± 0.29 <sup>2,3)</sup>	1.32 ± 0.38 <sup>2)</sup>	7.24 ± 7.16	12.33 ± 5.27	75.38 ± 18.32	4.12 ± 2.15 <sup>2)</sup>	40.23 ± 4.45 <sup>1,3)</sup>
对照	治疗前	2.31 ± 0.26	1.21 ± 0.30	8.95 ± 6.43	14.89 ± 6.16	75.89 ± 17.86	6.07 ± 2.65	45.27 ± 4.63
	治疗后	2.50 ± 0.35 <sup>1)</sup>	1.35 ± 0.29 <sup>1)</sup>	7.36 ± 5.62	13.04 ± 5.12	75.82 ± 20.18	7.35 ± 3.07 <sup>1)</sup>	44.26 ± 5.32

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ (表 4 同)。

表 4 两组患者治疗前后 BMD 值比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 4 Comparison of BMD values between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

$\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$

组别	腰椎		股骨近端	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察	0.753 ± 0.202	0.938 ± 0.267 <sup>1,3)</sup>	0.667 ± 0.244	0.869 ± 0.200 <sup>1,3)</sup>
对照	0.735 ± 0.193	0.832 ± 0.202 <sup>1)</sup>	0.660 ± 0.258	0.763 ± 0.192 <sup>1)</sup>

**2.5 不良反应** 观察组在治疗周期中没有任何不良反应出现,不良反应发生率为 0,对照组患者出现 3 例腹痛,1 例腹泻和 2 例高血钙症的不良反,不良反应发生率为 10.0%,观察组不良反应发生率低于对照组( $\chi^2 = 4.211, P < 0.05$ )。

### 3 讨论

**3.1 肝肾不足与糖皮质激素致骨质疏松症** 中医根据骨质疏松的临床症状和体征将其归纳于“骨萎,痹症,骨枯,腰痛,骨蚀,骨极,虚劳”等范畴。《素问·痿论》曰:“肾者,水脏也,今水不胜火,则骨枯而髓虚,故足不住身,发为骨萎。”说明肾虚导致骨萎,《素问·痿论》有:“肾主身之骨髓”之说,说明骨髓的生成与肾息息相关。肾乃先天之本,育元阴元阳,肾藏精,肾主骨生髓,如若肾虚,则骨易折,因此肾虚是导致骨质疏松的根本原因。肝乃将军之冠,主藏血,肝脏疏泄正常,血液才能运行,津液才能得以正常输布,脾胃才能正常运化水谷精微,机体营养得以保证。如若肝气郁结,肝失疏泄,肾不纳气,血液津液瘀阻,筋骨失养,髓不生骨。肝肾同源,肝血和肾精相互转化相互滋生,肝血足,肾气充裕,精气富盛,骨髓生化有缘,骨骼得以滋养而健硕有力;若肝血不足,则肾精亏虚,肝阴亏损,最终肝肾两虚,骨髓生化乏源,骨骼失养而至骨萎,如《景岳全书·非风》记载:“骨有萎弱之病,总由精血败伤而然。”因此,糖皮质激素致骨质疏松症的发生病机是肝肾不足,津血运行不畅,瘀血阻痹,髓骨失养。

**3.2 本研究治疗方案理论依据** 骨质疏松是多种原因引起的一种全身性代谢性骨病,以骨量减少、骨组织显微结构退化为主要特征,导致骨脆性增加、

骨强度下降,骨折率增加。临床上主要有骨骼和肌肉疼痛,身材萎缩,脊柱变形和骨折等主要症状<sup>[8]</sup>。长期服用糖皮质激素,严重影响小肠对血钙的吸收,导致肾小管对钙的重吸收减少,尿钙量增加,骨量减少。本研究结合临床上糖皮质激素致骨质疏松症的病因病机,及近年来中西医对该病的治疗研究<sup>[9-11]</sup>,认为糖皮质激素即为“药邪”,肝肾不足,瘀血痹阻,髓骨失养,药邪力强,体虚难御,加快了骨质疏松症的形成,因此当以补益肝肾活血通络汤滋补肝肾,活血祛瘀,增强机体正气,抵御外邪。补肾活血通络汤由熟地黄、山药、杜仲、当归、山茱萸、枸杞子、女贞子、菟丝子、狗脊、川断、桃仁、红花、陈皮组成。熟地黄、山药、杜仲补益肝肾,补血养阴,填精益髓,属君药,山茱萸、枸杞子、女贞子、菟丝子、狗脊、川断益肾阴,滋肾精,补肝肾为臣药,佐以桃仁、红花活血通经,祛瘀止痛,陈皮理气健脾。根据临床患者的不同辨证加减药味,偏肝肾阳虚者去枸杞子、女贞子,加肉桂、狗脊、骨碎补;偏肝肾阴虚者去菟丝子,加龟甲(生);牵及下肢疼痛者加牛膝、独活。

**3.3 治疗效果** 糖皮质激素通过促进破骨细胞介导的骨吸收和抑制成骨细胞介导的骨形成,引起骨质疏松。骨密度是骨骼强度的一个重要指标,反应骨质疏松程度<sup>[12]</sup>,采用补益肝肾活血通络汤治疗后,观察组患者腰椎、股骨近端的骨密度升高,显示骨质疏松症得到缓解;BGP 是成熟的成骨细胞分泌的一种非胶原蛋白,与骨形成和骨吸收偶联时的骨转换相关<sup>[13]</sup>,对照组 BGP 水平上升,提示骨化三醇胶丸和碳酸钙 D3 片有促进骨形成的功能<sup>[14]</sup>,观察组 BGP 水平下降,说明该加减味补肾活血通络汤

减缓了骨的吸收;PTH可调节血钙浓度,促进肠道对钙离子的吸收和肾小管对钙离子的重吸收<sup>[15]</sup>,糖皮质激素抑制小肠对钙和磷的吸收,使尿钙增加,引发继发性甲状旁腺功能亢进症,产生持续的PTH水平升高,可促进骨吸收,观察组PTH水平下降,显示补益肝肾活血通络汤增加小肠对钙、磷的吸收,从而减缓骨吸收;结合血钙、血磷水平升高,尿钙、尿磷水平降低的测定结果可知,补益肝肾活血通络汤能促进骨形成,抑制骨吸收,从而抑制骨质疏松的形成。

综上所述,补肾活血通络汤治疗糖皮质激素致骨质疏松症,能减轻激素和副作用,降低骨折的发生率,具有良好的临床效果和安全性。

#### [参考文献]

[1] 顾海峰,徐哲荣,吴月,等. 雄激素与辛伐他汀对去势大鼠骨质疏松的治疗作用及其机制[J]. 中华医学杂志,2015,95(48):3941-3944.

[2] 姚曼,林玩福,程彬彬. 糖皮质激素性骨质疏松症的中西医研究进展[J]. 中华中医药学刊,2015,33(7):1606-1609.

[3] Lewandowski B, Brodowski R, Kość T, et al. The rare case of osteonecrosis of the jaws in a patient treated with bisphosphonates for osteoporosis[J]. *Przegl Lek*,2016,73(1):46-48.

[4] Suzuki Y, Wakabayashi T. Management of osteoporosis associated with rheumatoid arthritis and glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *Clin Calcium*,2015,25(12):1825-1834.

[5] 胡咏新,徐书杭,刘超,等. 继发性骨质疏松症的诊疗进展[J]. 实用医学杂志,2015,31(14):2243-2244.

[6] 张智海,刘忠厚,李娜,等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014版)[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(9):1007-1010.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,1998:356-360.

[8] Siris E S, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group[J]. *Osteoporos Int*,2014,25(5):1439-1443.

[9] 郑继宇,吴永军,王世杰,等. 强肾片对糖皮质激素大鼠骨质疏松的影响[J]. 中药药理与临床,2015,31(1):180-182.

[10] 陈鑫,朱雄白,林文军,等. 仙灵骨葆胶囊治疗绝经后骨质疏松的疗效及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(10):827-829.

[11] 史建强,陈丽娟,许宗严,等. 补骨胶囊对SLE患者激素治疗后骨质疏松的作用及细胞因子表达的影响[J]. 中国皮肤性病杂志,2010,24(2):169-171.

[12] Eastell R, Nagase S, Small M, et al. Effect of ONO-5334 on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the OCEAN study[J]. *J Bone Miner Res*,2014,29(2):458-466.

[13] ZHAO D, WANG J, LIU Y, et al. Expressions and clinical significance of serum bone Gla-protein, bone alkaline phosphatase and C-terminal telopeptide of type I collagen in bone metabolism of patients with osteoporosis. [J]. *Pak J Med Sci*,2015,31(1):91-94.

[14] 李洁,郑婧,任利群. 骨化三醇联合钙尔奇D对老年女性2型糖尿病患者骨代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(2):189-191.

[15] Polyzos S A, Makras P, Efstathiadou Z, et al. Investigational parathyroid hormone receptor analogs for the treatment of osteoporosis[J]. *Expert Opin Investig Drugs*,2015,24(2):145-57.

[责任编辑 张丰丰]