

现代骨科临床应用补肾壮筋汤的 Meta 分析

赵赫¹ 俞兴¹ 唐向胜² 贺丰¹ 杨永栋¹ 熊洋¹ 胡振国¹ 徐林¹

(1 北京中医药大学东直门医院,北京,100700; 2 北京中日友好医院骨科,北京,100029)

摘要 目的:系统评价补肾壮筋汤治疗骨科疾病的临床疗效,以循证医学角度为其临床应用提供客观依据。方法:计算机检索 2016 年 5 月 1 日以前 PubMed、Embase、Medline、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Database)、维普中文科技期刊数据库(VIP)关于补肾壮筋汤治疗骨科疾病的文献,纳入文献的方法学质量采用改良 Jadad 量表评价,提取各研究中的数据并进行总体效应量合并,并将这些研究的数据通过 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:补肾壮筋汤治疗骨关节炎的早期随访情况,补肾壮筋汤与阳性治疗对照组比较,2 组比较差异无统计学意义[RR = 1.07;95% CI: (0.99, 1.15), P = 0.09];补肾壮筋汤治疗下腰痛的早期随访情况,补肾壮筋汤与阳性治疗对照组比较,2 组比较差异有统计学意义[RR = 1.33;95% CI: (1.19, 1.50), P < 0.00001]。结论:补肾壮筋汤在骨科疾病治疗中具有一定优势,但研究结果存在一定局限性,希望开展更多大样本高质量的临床研究加以验证。

关键词 补肾壮筋汤;骨关节炎;下腰痛;骨折;骨质疏松;Meta 分析

Meta-analysis on Bushenzhuangjin Decoction in orthopaedics clinical application

Zhao He¹, Yu Xing¹, Tang Xiangsheng², He Feng¹, Yang Yongdong¹, Xiong Yang¹, Hu Zhenguo¹, Xu Lin¹

(1 Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, China;

2 China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To assess Bushenzhuangjin Decoction for orthopaedics clinical application from evidence-based medicine. **Methods:** According to the computer-based online search, articles of PubMed, Embase, Medline, Cochrane Library, CBM, CNKI, Wanfang Database and VIP published before May 1st, 2016 were searched for Bushen Zhuangjin Decoction in orthopaedics clinical application. Seven studies were abstracted and synthesized by ReviewManager 5.3 for Meta-analysis. **Results:** Compared with positive control group, Bushenzhuangjin decoction had equal outcome for osteoarthritis at early stage follow-up [RR = 1.07; 95% CI: (0.99, 1.15), P = 0.09]. However, Bushenzhuangjin decoction had better outcome than positive control group at early stage follow-up [RR = 1.33; 95% CI: (1.19, 1.50), P < 0.00001]. **Conclusion:** Bushenzhuangjin Decoction had advantage in treatment of orthopedic diseases. However, because of limitation of the RCTs, the result of this study can be deviation. Therefore, more qualified researches with large sample were expected to evaluate these results.

Key Words Bushenzhuangjin Decoction; Osteoarthritis; Low back pain; Fracture; Osteoporosis; Meta-analysis

中图分类号:R274 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.057

补肾壮筋汤首载于清·钱秀昌所著《伤科补要》^[1]卷三,此成书于 1808 年,全书共四卷,主要传承于《医宗金鉴·正骨心法要旨》中的精粹,同时结合作者实践经验而成。钱氏在骨伤内治法上乘承温补派代表薛己^[2]的用药原则,从属于平补派,在用药上主张以治肝肾经为主,宜疏肝、调血、行经、补肾、强骨,坚持辨证论治的原则^[3]。本方中熟地黄、山茱萸补益肝肾、填精益髓,为君药;续断、杜仲、五加皮辅君药补肝肾、强筋骨、祛风湿,为臣药;当归补血活血,白芍敛阴和营、柔肝止痛,茯苓健脾和胃、化痰祛

湿,青皮行气疏肝,共为佐药;牛膝补肝肾、强筋骨、活血通经、引血下行,为使药;诸药合用共奏补益肝肾、强壮筋骨之效。现代药理研究证实补肾壮筋汤具有抗炎、促进相关转录因子 2(Runx2)及骨形态发生蛋白 2(BMP-2)的表达、调节一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、血清骨钙素(BGP)、降钙素(CT)、甲状旁腺素(PTH)和尿羟脯氨酸(HOP)含量的作用。近年来,该方被广泛地运用于防治骨关节炎、下腰痛、骨折、骨质疏松疾病的治疗,我们通过对补肾壮筋汤的系统评价及 Meta 分

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划(2012BAI18B05)

作者简介:赵赫(1988.02—),男,博士研究生,研究方向:脊柱外科基础与临床研究,E-mail:zhaohu@163.com

通信作者:俞兴(1972.11—),男,博士,博士后,主任医师,教授,研究方向:脊柱外科、脊柱非融合、组织工程、骨科导航等研究,E-mail:yuxing34@sina.com

析,进一步对其临床应用提供循证学依据。

1 资料与方法

1.1 文献来源 PubMed、Embase、Medline、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Database)、维普中文科技期刊数据库(VIP)。

1.2 检索策略 计算机检索2016年5月1日以前的文献。同时手工检索相关参考文献和相关期刊杂志。英文检索词: Bushen Zhuangjin Decoction, Osteoarthritis, low back pain, Osteoporosis, Fracture, Research progress; 中文检索词: 补肾壮筋汤, 骨关节炎, 下腰痛, 骨质疏松, 骨折。

1.3 纳入标准 1) 国内外关于补肾壮筋汤治疗骨关节炎, 腰痛, 骨质疏松, 骨折的临床研究, 语种无限定; 2) 研究对象: 年龄为18岁以上; 不分性别和种族; 经辨病辨证诊断标准属骨关节炎, 下腰痛, 骨折的患者, 影像学检查(X-ray、CT、MRI)证实为骨关节炎、下腰痛、骨折、骨质疏松的患者; 3) 干预措施: 试验组采用补肾壮筋汤, 对照组采用阳性治疗, 其余基础治疗一致。

1.4 排除标准 1) 不符合诊断标准, 过敏体质及对多种药物过敏; 2) 合并肝肾功能不全、全身代谢性疾病、严重器质性疾病、精神性疾病、感染、肿瘤等其他严重疾病; 3) 个案报道、文献综述、系统评价、书信及重复发表的文献; 4) 基础医学研究(细胞、动物实验)。

1.5 数据的规范与数据库的建立

1.5.1 数据库的建立 2位研究者独立进行资料提取, 如遇分歧, 讨论解决或征求第3位研究者意见解决。从研究中提取的效应指标包括: 1) 骨关节炎的早期随访情况; 2) 下腰痛的早期随访情况。

1.5.2 数据库的规范 根据牛津大学循证医学中心(Oxford Centre for Evidence Based Medicine, OCEBM)指南评价纳入研究的证据等级^[8]分别采用改良Jadad量表^[4]对纳入研究进行质量评价。意见不一致时通过讨论或由第3名研究人员协商解决分歧。

1.6 数据分析 对所有收集的资料, 采用Cochrane国际协作组织提供的Review Manager 5.3软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)或相对危险度(RR)为疗效分析统计量; 计量资料采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD), 各效应量均以95%区间(CI)表示。采用Q检验和计算 I^2 值定性定量评价各研究间异质性。当 $P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 时

认为异质性不显著, 采用固定效应模型合并数据。当异质性显著时即 $P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$ 时, 则采用随机效应模型, 尽可能找出异质性来源, 并进行亚组分析。如无法找出异质性来源, 则采用随机效应模型进行Meta分析。2组间比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 如图1所示, 最初分别从PubMed、Embase、Medline、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Database)、维普中文科技期刊数据库(VIP)中获得80篇中文文献, 无英文文献。通过阅读标题与摘要, 初步筛选出38篇文献, 再通过阅读全文排除不符合纳入标准的文献, 再次筛选出11篇文献, 最后通读全文, 将重复文献及未提供充足数据的文献剔除, 最终纳入7篇文献进行Meta分析, 7篇纳入文献的筛选流程及结果见图1, 基本特征见表1。

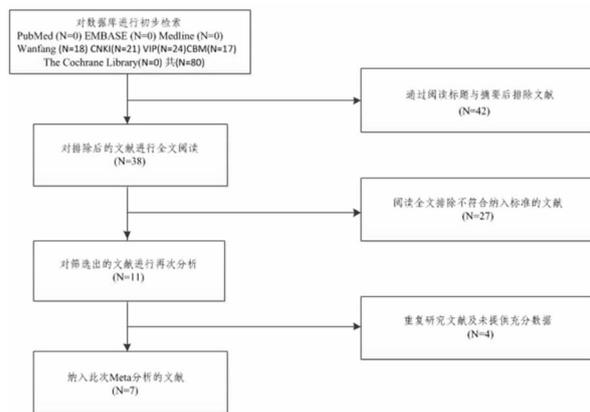


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献的质量评价 纳入文献的方法学质量由改良Jadad量表评价, 7篇文献的研究质量评分均在3分以上, 所有纳入研究均有明确的纳入和排除标准。纳入7篇研究为RCT。2篇为队列研究。有5篇具体描述了随机分组的方法, 其余4篇均未提及随机分组的具体方法。由于外科手术的特殊性。有4篇研究描述了分配隐藏, 4篇研究描述了盲法的实施, 而其余均未提及分配隐藏及盲法。7篇研究用了意向性分析, 而另外2篇未描述。

2.3 疗效比较

2.3.1 骨关节炎 共4项研究报道了补肾壮筋汤治疗骨关节炎的早期随访情况, 纳入患者352例, 补肾壮筋汤组176例, 阳性观察组176例。各研究间无统计学异质性($P = 0.26$, $I^2 = 26\%$), $I^2 < 50\%$, 故采用固定效应模型进行系统评价。分析结果显示, 在

表1 Meta 分析纳入文献的基本特点

第一作者 发表年份	研究 类型	证据 等级	文献质量 评价	病例数		性别		平均年龄 (岁)	病程	随访时间 (月)
				试验组	对照组	男	女			
单永平 ^[9] 2012	RCT	I	Jadad 3	45	45	55	35	18~64	3mos-2yrs	3w
臧振峰 ^[6] 2013	RCT	I	Jadad 3	30	30	22	38	36~58	NP	4w
刘浩 ^[7] 2013	RCS	I	Jadad 3	56	56	15	41	45~70	7ws-24mo	5w
付蕾 ^[10] 2013	RCT	I	Jadad 3	46	46	81	11	28~62	NP	4w
糜检 ^[5] 2013	RCT	I	Jadad 3	30	30	21	39	40~69	4ws-15yrs	4w
潘慧琴 ^[8] 2014	RCT	I	Jadad 3	60	60	38	82	42~68	2mos-18mos	5w
郭伟 ^[11] 2014	RCT	I	Jadad 3	51	51	63	39	18~70	2.41-2.95yrs	5w

注:LOE 证据等级;RCT 随机对照试验;NP 未提供;ws 周;mos 月;yrs 年

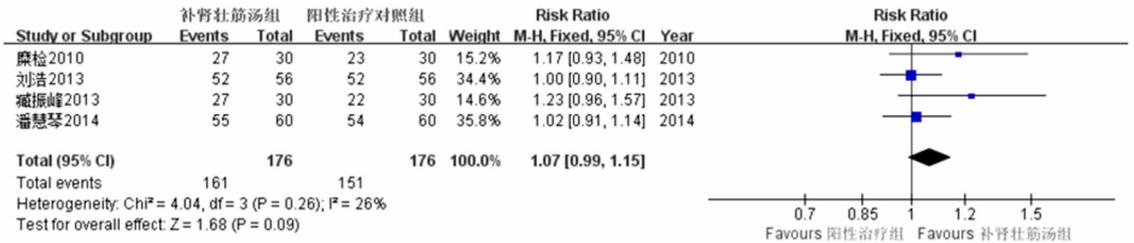


图2 补肾壮筋汤组与阳性观察组治疗骨关节炎早期随访情况的 Meta 分析

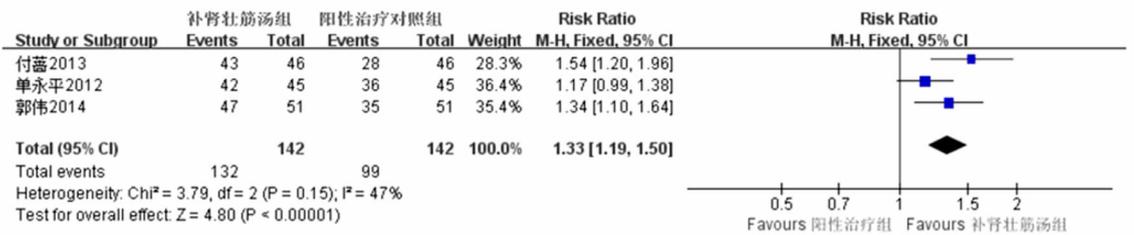


图3 补肾壮筋汤组与阳性观察组治疗腰痛早期随访情况的 Meta 分析

治疗骨关节临床随访研究中,补肾壮筋汤与阳性治疗对照组比较,2 组比较差异无统计学意义[RR = 1.07;95% CI:(0.99,1.15),P = 0.09]。见图2。

2.3.2 下腰痛 共3 项研究报道了补肾壮筋汤治疗下腰痛的早期随访情况,纳入患者284 例,补肾壮筋汤组142 例,阳性观察组142 例。各研究间无统计学异质性(P = 0.15,I² = 47%),I² < 50%,故采用固定效应模型进行系统评价。分析结果示,在治疗腰痛临床随访研究中,补肾壮筋汤与阳性治疗对照组比较,2 组比较差异有统计学意义[RR = 1.33;95% CI:(1.19,1.50),P < 0.00001]。见图3。

3 讨论

骨关节炎(Osteoarthritis, OA) 又称退行性骨关节病,据报道,65 岁以上人群中放射学 OA 的患病率约53%,在75 岁以上人群中,约80%。有研究表明 OA 是排名第2 的导致50 岁以上男性丧失主要工作能力的疾病。目前全世界有约2.4 亿人患有此疾病^[12-14]。补肾壮筋汤中含有丰富抗炎成分能有效缓解因无菌炎症反应而发生的骨关节退行性病变。在骨关节炎发病机制的研究中,基质金属蛋白酶

(MMP)、一氧化氮(NO)、及多种炎性因子如白细胞介素(Interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α)、胰岛素样生长因子(Insulin-Like Growth Factor, IGF)、转化生长因子(Transforming Growth Factor, TGF-β)、骨形态发生蛋白(BMP)等均参与关节软骨炎性反应,导致关节退变^[15]。郑春松^[16]、陈加守^[17]利用计算机辅助药物分子对接技术发现方中35 种有效成分中,能与IL-1β、TNF-α、COX-2、iNOS 其中3 种靶向结合的化合物有7 种,能与其中2 种结合的化合物18 种,结合1 种的化合物有10 种,其中脂肪酸类化合物如葵二酸、壬二酸、棕榈酸、十一烷酸、顺式-9-顺式-12-亚油酸对3 种不同靶点蛋白具有抑制效应;苯丙酸类化合物如绿原酸、阿魏酸;环烯醚萜类化合物如京尼平苷、马钱子苷、马鞭草苷均也具有良好抗炎作用,在一定程度上揭示了治疗机制并证明了中药多靶点作用效应。最近研究^[18]发现在实验性骨关节炎软骨细胞ROCK、Cofilin、LIMK1 总蛋白含量及其磷酸化程度处于较高水平的情况下运用补肾壮筋汤干预后,软骨细胞ROCK、Cofilin 和 LIMK1 总蛋白含量出现下

降,同时 Cofilin、LIMK1 磷酸化程度降低。并随着补肾壮筋汤浓度的升高出现磷酸化程度受抑制现象。揭示了补肾壮筋汤通过调节细胞骨架信号通路 RhoA/LIMK1/Cofilin 减少细胞骨架重排程度减缓骨关节炎退变。也有学者认为^[19]运用补肾壮筋汤干预骨关节炎实验大鼠发现其能明显降低关节液中 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3 含量,从而降低炎症反应,延缓关节退变。另有研究发现^[20]运用加味补肾壮筋汤对实验性家兔膝骨关节炎模型进行干预,发现其具有抗脂质过氧化、降低血浆中 LPO 含量及提高红细胞中 SOD 活性的作用,从而保护软骨细胞免于自由基损害,延缓关节软骨退变,促进关节软骨修复的作用。

下腰痛(Low Back Pain, LBP),在骨骼肌系统疾病中发病率较高,据报道,目前全球患有下腰痛疾病的患者达 6.5 亿。全球约 70% 的人因各种原因在一生中至少经历过一次下腰痛^[12]。下腰痛是临床症状,而非某一具体疾病。虽有一定的自限性,但复发率高,严重影响人类的生产生活与工作活动。腰椎间盘突出是产生下腰痛的主要原因。研究报告,在椎间盘退变并最终导致下腰痛及神经根性症状全过程中,细胞因子从中起到主要作用^[21-22]。在机械创伤、过度负荷^[23]、基因易感^[24]及感染^[25]等因素的长期反复刺激下,髓核细胞 NP 及纤维环细胞 AF 合成以 TNF- α 、IL-1 β 为主的炎性细胞因子及部分趋化因子,IL-1 β 及 TNF- α 使细胞外主要基质降解,引起 NP 与 AF 结构的失稳与破坏,最终导致 AF 撕裂及 NP 突出^[26]。后者募集免疫细胞从周围循环趋化至病变部位,进一步引起级联反应,放大炎症反应^[27]。目前关于细胞因子在椎间盘退变病理生理过程中的确切调控机制仍需进一步研究,重点将在于阐述细胞因子在退变中的调控机制、对 IDD 的靶向治疗、细胞信号通路干预及寻找抗炎治疗的最佳时机上,为其将来的临床应用提供依据。

在此次文献检索中,我们发现也有关于补肾壮筋汤在骨质疏松及骨折方面的临床应用,但此类文献多非随机对照实验及队列研究,且观察效应指标各不相同,故未进行总体效应量合并。研究表明^[28-29]补肾壮筋汤可以通过增加 BMP-2 的表达从而促进骨折的愈合。在随后的报道中,作者进一步证明了补肾壮筋汤能促进骨折愈合过程中 Runx2 的表达,使骨折断端血循环重建及成骨过程加快,缩短骨折愈合时间,促进骨折愈合。在抗骨质疏松研究中发现^[30]等运用补肾壮筋汤颗粒干预去卵巢骨

质疏松大鼠,发现其能调节血清中 NO、SOD、MDA 的含量从而预防骨质疏松的发生。补肾壮筋汤颗粒组 SOD、NO 含量明显高于其他组。而 MDA 含量明显降低。此实验部分说明了血清中 NO、SOD 可能参与了绝经后骨质疏松症的病理进程,揭示了此方剂防治骨质疏松症的机制之一。

本系统评价中所选用的文献存在一些方法学问题。首先,纳入文献的试验研究大多为 Jadad 评分为 3 分左右的低质量研究;其次,文章纳入的随机对照研究样本含量偏小,缺乏样本量大,多研究中心的协作性项目;最后,优于能够进行效应量合并的文献偏少,提示可能存在发表偏倚,不除外 Meta 分析夸大真实治疗可能性。

补肾壮筋汤功善补益肝肾,强壮筋骨兼可祛风、活血通络止痛。是治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎、肾虚腰痛的经典方剂,其可标本兼顾,能有效改善临床症状,疗效显著。但目前关于补肾壮筋汤的临床研究多集中在骨关节炎与下腰痛的临床疗效方面,缺少前瞻性研究且缺乏统一的诊断、疗效评价标准。基础研究多集中在在抗炎,延缓软骨退变等方面,对于颈腰椎退行性疾病的方面研究较少。虽然补肾壮筋汤治疗 OA 的疗效在实验研究方面取得了一定的进展,为补肾壮筋汤用于临床提供了客观实验依据,如从组织形态学、生物化学等方面来阐明其治疗机理,但大多只是为验证补肾壮筋汤的治疗作用,而未能对其作用机制进行确切阐述。今后,我们应在补肾壮筋汤治疗相关骨科疾病的临床研究中积极开展设计严格的前瞻性研究;在研究补肾壮筋汤的作用机理时,应结合新的科研技术,开展多学科、多层次、多角度的研究,从而进一步加深对补肾壮筋汤治疗机理的认识,以更好地指导临床用药。

参考文献

- [1] 清·钱秀昌. 伤科补要[M]. 5 版. 上海:上海科学技术出版社, 1981:19-45.
- [2] 蔚晓慧,刘桂荣,张成燕. 薛己外科学术思想及诊疗特点探析[J]. 时珍国医国药,2013,24(1):184-185.
- [3] 王利群. 《伤科补要》特色探析[J]. 中医文献杂志,2013,31(2):30-31.
- [4] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1):1-12.
- [5] 单永平. 补肾壮筋汤辨证论治肾虚腰痛 45 例临床观察[J]. 西部中医药, 2012, 35(9):45-46.
- [6] 臧振峰. 补肾壮筋汤熏洗治疗肝肾亏虚型髌股关节炎的疗效观察[D]. 福州:福建中医药大学, 2013.
- [7] 刘浩. 补肾壮筋汤治疗膝关节炎骨性关节炎疗效观察[J]. 实用中

- 医药杂志,2013,29(7):543.
- [8] 付蕾. 补肾壮筋汤对肾虚腰痛的疗效分析[J]. 中医临床研究,2013,5(7):75-76.
- [9] 糜检,李木清. 补肾壮筋汤治疗膝关节骨性关节炎(肝肾亏虚、瘀血阻滞证)的临床疗效观察[D]. 长沙:湖南中医学院,2013.
- [10] 潘慧琴. 补肾壮筋汤防治骨关节炎的临床分析[J]. 中国伤残医学,2013,22(5):68-69.
- [11] 郭伟,李娟,贺新宁. 补肾壮筋汤配合电针治疗腰椎间盘突出症102例疗效观[J]. 中国社区医师,2014,30(6):98-99.
- [12] Theo Vos, Ryan M bar, Brad Bell, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. The Lancet, 2015, 386:775-786.
- [13] Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis Epidemiology [J]. Arthritis Rheum, 2006, 20(1):3-25.
- [14] Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States; part II [J]. Arthritis Rheum, 2008, 1:26-35.
- [15] 李文庆, 廉春光, 王定, 等. 骨性关节炎的基础研究进展[J]. 中医正骨, 2009, 21(5):67-71.
- [16] 郑春松, 叶蕪芝, 李西海, 等. 分子对接法对补肾壮筋汤治疗骨性关节炎有效成分群的研究[J]. 中医正骨, 2012, 24(1):8-10.
- [17] 陈加守, 李西海, 叶蕪芝, 等. 计算机辅助药物分子对接技术对补肾壮筋汤防治骨性关节炎有效成分群研究的进展[J]. 中医正骨, 2016, 25(6):65-67.
- [18] 梁杰, 柳维林, 韩平, 等. 补肾壮筋汤对兔膝关节软骨形态学和骨架蛋白 ROCK、Cofilin、Phospho-Cofilin、LIMK1 和 Phospho-LIMK1 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10):3732-3735.
- [19] 李西海, 梁文娜, 党传鹏, 等. 补肾壮筋汤抑制炎症细胞因子表达延缓骨关节炎软骨退变的研究[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(5):20-24.
- [20] 姚啸生, 李洪久, 宋雅梅, 等. 加味补肾壮筋汤对膝关节炎氧自由基代谢的影响[J]. 中医正骨, 2005, 14(9):5-6.
- [21] Johnson Z I, Schoepflin Z R, Choi H, et al. Disc in flames: Roles of TNF- α and IL-1 β in intervertebral disc degeneration [J]. European Cells & Materials, 2015, 30:104-117.
- [22] Risbud M V, Shapiro I M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content [J]. Nature Reviews Rheumatology, 2014, 10(1):44-56.
- [23] Newell N, Little JP, Christou A, et al. Biomechanics of the human intervertebral disc: A review of testing techniques and results [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2017, 69:420-434.
- [24] Rajasekaran S, Kanna RM, Senthil N, et al. Genetic susceptibility of lumbar degenerative disc disease in young Indian adults [J]. Eur Spine J, 2015, 24(9):1969-1975.
- [25] Rajasekaran S, Tangavel C, Aiyer SN. Is infection the possible initiator of disc disease? An insight from proteomic analysis [J]. Eur Spine J, 2017, 12(4):2015-2021.
- [26] Willems N, Tellegen AR, Bergknot N, et al. Inflammatory profiles in canine intervertebral disc degeneration [J]. BMC Vet Res, 2016, 12:10.
- [27] Liu W1, Liu D, Zheng J, et al. Annulus fibrosus cells express and utilize C-C chemokine receptor 5 (CCR5) for migration [J]. Spine J, 2017, 10(9):217-223.
- [28] 徐克武, 王长慧, 强胜林, 等. 不同补肾方法对骨折大鼠 BMP-2 表达的影响[J]. 西部中医药, 2013, 26(6):15-17.
- [29] 徐克武, 王长慧, 强胜林, 等. 补肾壮筋汤对骨折模型大鼠 Runt 相关转录因子 2 表达的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2013, 30(5):4-7.
- [30] 刘义, 吴科锋. 中药汤颗粒剂对去卵巢骨质疏松大鼠血清一氧化氮和超氧化物歧化酶的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(4):4-7.

(2016-07-10 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 2503 页)

- [7] 清·陆懋修, 王璟. 陆懋修医学全书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006:20-131.
- [8] 张立平. 浅谈陆懋修医学思想的学术渊源 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(1):23-24, 46.
- [9] 李成文, 张治成. 伤寒学派医案(二) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015:362-363.
- [10] 何任. 试论陆九芝的温病学术思想 [J]. 浙江中医学院学报, 2001, 25(5):19-20.
- [11] 清·章楠. 医门棒喝 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 凡例九.
- [12] 陈凤芝, 苏颖. 戴天章《广瘟疫论》治疗瘟疫方剂与药物的统计分析 [J]. 长春中医药大学学报, 2006, 22(3):1-2.
- [13] 张建伟. 戴天章《广瘟疫论》的学术思想探究 [J]. 福建中医药, 2015, 44(2):53-54.
- [14] 鲁玉辉. 《广瘟疫论》版本源流考证及学术价值 [J]. 福建中医药大学学报, 2013, 23(6):63-64.
- [15] 王灿晖. 王灿晖温病学讲稿 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 23-24.
- [16] 北京中医药大学, 中医老课本系列: 全国中医学院二版教材重刊-中医各家学说 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2013:157-159.

(2016-09-02 收稿 责任编辑:张文婷)