

更年健肾汤治疗肝肾阴虚型绝经后骨质疏松症的临床效果

王 旺¹ 陆启滨² 任青玲² 杜明华² 史桂兰²

(1 江苏省第二中医院妇科,南京,210017; 2 南京中医院大学附属医院妇科,南京,210029)

摘要 目的:探讨更年健肾汤治疗肝肾阴虚型绝经后骨质疏松症患者的临床疗效。方法:选取2015年06月至2017年05月南京中医药大学附属医院诊治的肝肾阴虚型绝经后骨质疏松症患者60例,将其按照随机数字法随机分为观察组和对照组,2组均给予碳酸钙D3片,对照组加服仙灵骨葆胶囊,观察组加服更年健肾汤方剂,2组均以4周为1个疗程,连用4个疗程,观察2组治疗前及治疗后患者临床症状、骨密度指标(腰椎L₂₋₄)、骨代谢指标[骨钙素(OC)、β-CTX]、性激素指标[雌二醇(E₂)、卵泡刺激生成素(FSH)],并对4个疗程治疗的临床疗效及治疗期间的不良反应进行评估。结果:治疗后观察组总有效率为93.33%,对照组的90.00%;观察组对改善烘热汗出、失眠多梦、口干咽燥等症状时疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后2组腰椎L₂₋₄骨密度均较治疗前显著增加(均 $P < 0.05$);治疗后2组E₂较治疗前上升,观察组E₂上升较对照组更为明显($P < 0.05$),2组FSH均较治疗后下降($P < 0.05$);治疗后2组OC升高,β-CTX下降($P < 0.05$)。观察组无严重不良反应,对照组不良反应是胃脘胀痛及口苦咽痛。结论:采用更年健肾汤可以改善绝经后骨质疏松症的临床症状,同时可改善患者骨代谢和骨密度,临床疗效好,其作用机制可能是发挥类激素雌样作用,直接影响骨代谢水平。

关键词 更年健肾汤;仙灵骨葆胶囊;绝经后骨质疏松症;肝肾阴虚证;骨密度;骨代谢;性激素;临床疗效

Clinical Observation on Gengnian Jianshen Decoction (GJD) in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Deficiency of Liver-yin and Kidney-yin Syndrome

Wang Wang¹, Lu Qibin², Ren Qingling², Du Minghua², Shi Guilan²

(1 Department of Gynecology, Jiangsu Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210017, China; 2 Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical effects of Gengnian Jianshen Decoction (GJD) in the treatment of postmenopausal osteoporosis with deficiency of liver-yin and kidney-yin syndrome. **Methods:** A total of 60 cases of postmenopausal osteoporosis patients with deficiency of liver-yin and kidney-yin syndrome in Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from June 2015 to May 2017 were chosen and randomly divided into the observation group and the control group. The two groups were given calcium carbonate D3, on basis of which the control group was given Xianling Gubao capsule, while the observation group was treated with GJD; All the two groups were treated for 4 months. The clinical symptoms, indexes including the bone mineral density (BMD) of lumbar L2-4, bone metabolic markers (osteocalcin (OC), β-CTX), and the levels of serum hormone (estradiol (E₂), and Follicle-Stimulating Hormone (FSH)) of two groups before and after treatment were observed. The curative effect and adverse reactions during the treatment course were evaluated. **Results:** After treatment, the total effective rate of the observation group was 93.33%, which was equivalent to 90% of the control group; The efficacy in improving symptoms of flushes and sweating, insomnia and dreaminess, dry mouth and throat of observation group was significantly better than the control group ($P < 0.05$); After treatment, the BMD of the lumbar spine L2-4 in the two groups increased significantly (both $P < 0.01$); E₂ of both groups were higher than before treatment, which the observation group increased more obviously than the control group ($P < 0.05$); FSH in the two groups were all lower than before treatment (both $P < 0.05$); After treatment, OC of two groups were increased and β-CTX decreased (both $P < 0.05$). The routine blood and urine routine and heart, liver and kidney function in the two groups were all within the normal range, and the main adverse reaction was gastrointestinal reaction. The main adverse reactions of control group were epigastric pain and sore throat pain. **Conclusions:** Gengnian Jianshen Decoction in the treatment of postmenopausal osteoporosis can improve clinical symptoms, as well as the bone metabolism and bone density in patients, whose mechanism may be associated with the

基金项目:2015年江苏省中医院院级课题(Y15001)

作者简介:王旺(1981.04—),女,博士,副主任医师,研究方向:绝经综合征、绝经后骨质疏松症,E-mail:24193989@qq.com

通信作者:陆启滨(1959.08—),女,硕士,主任中医师,研究方向:绝经综合征、流产类疾病,E-mail:wenwd@nuaa.edu.cn

role of estrogen like hormone and direct impact on bone metabolism.

Key Words Gengnian Jianshen Decoction; Xianling Gubao capsule; Postmenopausal osteoporosis; Deficiency of liver-yin and kidney-yin syndrome; Bone mineral density; Bone metabolic markers; Serum hormone; Clinical effect

中图分类号: R289.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.026

绝经后骨质疏松症 (PMOP) 是由于女性绝经后雌激素降低导致骨量减少及骨组织微结构变化, 严重危害中老年妇女健康的全身代谢性疾病。据统计, 骨质疏松性骨折在女性中的发生风险约 40%, 比子宫内膜、卵巢及乳腺等部位妇科肿瘤的总和^[1]。健康女性在围绝经期开始出现骨量流失, 绝经第 1 年, 骨丢失量 3%~10%, 第 2~3 年, 可达 6%~14%, 绝经后 5~10 年, 松质骨年丢失率为 5%~8%, 皮质骨为 1%~3%^[2], 属高转换型, 每 10 年女性骨质疏松增长率约 20%^[3], 故绝经早期是防治骨质疏松的关键时期, 能很好地减少骨折发生, 提高中老年女性的生命质量。目前西药治疗主要为激素替代治疗及双磷酸盐类药物等, 但因乳腺癌、子宫内膜癌、心血管疾病的高发生率及下颌骨坏死、不典型骨折等不良反应限制了患者长期使用^[4]。研究证明, 中药对 PMOP 的防治作用是公认和有效的, 且尚未发现明显的不良反应。本研究通过更年健肾汤对肝肾阴虚型 PMOP 患者骨密度及骨代谢影响的临床观察, 探讨其可能机制, 为绝经早期妇女提供了有效且安全的防治骨质疏松的新疗法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2017 年 5 月南京中医药大学附属医院妇科门诊诊治的均符合纳入标准的绝经后骨质疏松症 (PMOP) 的患者 60 例, 采用随机数字法将其随机分为对照组和观察组, 每组 30 例。对照组年龄 45~60 岁, 平均年龄 (54.77±3.77) 岁; 病程 1~7 年, 平均病程 (2.1±1.7) 年; 绝经年限 1~10 年, 平均绝经年限 (3.9±2.4) 年。观察组年龄 45~60 岁, 平均年龄 (54.80±5.16) 岁; 病程 1~6 年, 平均病程 (2.3±1.6) 年; 绝经年限 1~10 年, 平均绝经年限 (4.2±2.3) 年。2 组在一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究通过南京中医药大学附属医院伦理委员会审查 (伦理批件号: 2015NL-039-03)

1.2 诊断标准 西医诊断参考 WHO 骨质疏松症标准与 2011 年的《原发性骨质疏松症诊治指南》为依据^[5], 即金标准为骨密度测定: 双能 X 线吸收法 (DXA) 测定值 T-score ≤ -2.5 SD 以上: 骨质疏松症。中医诊断标准参考《中药新药临床研究指导原

则》^[6], 并结合临床拟定本研究肝肾阴虚证标准如下: 主症: 1) 腰背疼痛; 2) 腰膝酸软; 3) 耳鸣; 4) 烘热汗出。次症: 1) 头晕目眩; 2) 下肢疼痛; 3) 下肢痿弱; 4) 口干咽燥。舌脉: 舌质红, 苔薄或少苔, 脉细数。主症 3 项 + 次症 2 项, 结合舌脉即可确诊。

1.3 纳入标准 1) 符合绝经后骨质疏松症肝肾阴虚型诊断标准; 2) 年龄 45~60 岁之间, 停经 12 个月以上妇女, 有独立行为能力者; 3) 志愿受试, 签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) 12 个月内接受过雌激素、降钙素、双磷酸盐等其他抗骨质疏松药物治疗; 2) 合并有除骨质疏松外的其他骨代谢性疾病, 服用影响骨代谢的药物; 3) 心、肝、脑、肾、肺和造血系统有严重疾病者, 包括恶性肿瘤的严重慢性病, 肝肾功能检测异常者; 4) 过敏体质者; 严重畸形、残疾、丧失劳动能力者; 5) 接受过放射治疗者; 6) 不合作者及精神病患者。

1.5 脱落与剔除标准 因故未完成或无法完成本试验所规定的治疗及随访, 作为脱落病例。

1.6 治疗方法 观察组: 更年健肾汤 (由熟地黄 10 g、淮山药 10 g、续断 10 g、杜仲 10 g、骨碎补 15 g、怀牛膝 10 g、山茱萸 10 g、太子参 15 g、浮小麦 30 g、茯苓 10 g、茯神 10 g、青龙齿 (先) 20 g、钩藤后 10 g、莲子心 5 g 组成), 文火水煎, 煎汁 400 mL, 1 剂/d, 水煎服, 早晚分 2 次口服。对照组: 仙灵骨葆胶囊 (贵州同济堂制药有限公司, 国药准字 Z20025337), 口服, 饭前空腹服用, 3 粒/次, 2 次/d。2 组均给予碳酸钙 D₃ 片 (商品名: 钙尔奇, 惠氏制药有限公司, 国药准字 H10950029), 600 mg/次, 2 次/d, 均以 4 周为 1 个疗程, 连续治疗 4 个疗程。

1.7 观察指标 1) 观察 2 组治疗前及治疗后患者中医临床症状: 腰膝酸软、腰背疼痛、耳鸣、烘热汗出、口干咽燥、失眠多梦等症状。2) 采用双能 X 线骨密度仪 (美国 Hologic 公司) 作骨密度检测 (BMD): 检测治疗前后位腰椎 L₂₋₄ 及左髋关节的骨密度。3) 采用放免法测定性激素水平 (E₂、FSH)、血钙检测: 送往本院检验科检测。4) 采用酶联免疫吸附试验测定骨代谢指标 (β -CTX、OC): 外送至南京市第一医院核医学科检测。5) 并对治疗 4 个疗程

后的临床疗效进行评估,并检测治疗期间的心、肝、肾功能及血、尿常规,对治疗期间的不良反应进行评估。

1.8 疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定。治愈:治疗后临床症状及体征基本消失,中医证候积分减少 $\geq 90\%$;显效:患者症状改善明显,中医证候积分减少 $70\% \sim 90\%$;有效:患者症状及体征好转,中医证候积分减少 $30\% \sim 70\%$;无效:治疗后症状、体征无改善甚至加重,中医证候积分减少 30% 以下。总有效率(%) = 治愈率 + 显效率 + 有效率。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效比较 观察组总有效率为 93.33%;对照组总有效率为 90.00%,差异无统计学意义($\chi^2 = 3.84, P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2组疗效比较(例)

组别	治愈 + 显效	有效	无效
对照组($n = 30$)	14	13	3
观察组($n = 30$)	12	16	2

2.2 2组中医临床症状比较 治疗后 2组腰背疼痛、腰膝酸软、耳鸣、烘热汗出、口干咽燥及失眠多梦等临床症状均有改善,观察组对改善烘热汗出、失眠多梦、口干咽燥等症状时疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他症状改善情况组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 2组骨密度测定比较 治疗前 2组骨密度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 2组 L_{2-4} 骨密度均增加,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2组骨密度测定比较($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

组别	L_{2-4} 骨密度(g/cm^2)	t
对照组($n = 30$)		
治疗前	0.724 \pm 0.053	-2.94 \pm 0.49
治疗后	0.779 \pm 0.049*	-2.42 \pm 0.47*
观察组($n = 30$)		
治疗前	0.727 \pm 0.045	-2.91 \pm 0.42
治疗后	0.760 \pm 0.042*	-2.52 \pm 0.32*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.4 2组性激素比较 治疗前 2组 E_2 、FSH 比较,

差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 2组 E_2 均升高,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组明显优于对照组($P < 0.05$);治疗后 2组 FSH 均下降,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2组性激素比较($\bar{x} \pm s$)

组别	E_2 (pmol/L)	FSH (IU/L)
对照组($n = 30$)		
治疗前	22.55 \pm 9.11	59.37 \pm 21.65
治疗后	27.87 \pm 11.17*	48.13 \pm 21.58*
观察组($n = 30$)		
治疗前	22.49 \pm 8.75	59.77 \pm 25.02
治疗后	33.06 \pm 8.62* Δ	46.57 \pm 23.87*

注:与本组治疗比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.5 2组骨代谢指标 OC、 β -CTX 比较 2组治疗前 OC、 β -CTX 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 2组 OC 较治疗前升高($P < 0.05$), β -CTX 较治疗前降低($P < 0.05$),与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 治疗前后骨代谢比较($\bar{x} \pm s$)

组别	OC ($\mu g/L$)	β -CTX (ng/L)
对照组($n = 30$)		
治疗前	19.92 \pm 4.96	376.67 \pm 155.25
治疗后	22.53 \pm 4.67*	290.52 \pm 143.42*
观察组($n = 30$)		
治疗前	19.56 \pm 4.41	375.03 \pm 144.53
治疗后	21.95 \pm 4.53*	302.84 \pm 133.35*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.6 2组不良反应比较 治疗期间观察组无严重不良反应,对照组中 5 例胃脘胀痛明显,4 例出现口苦咽痛,对症处理后症状缓解。

3 讨论

PMOP 是严重危害中老年妇女健康的常见疾病,其主要病因与体内雌激素水平降低密切相关,雌激素降低可通过自身调节机制、旁分泌机制及相关的免疫功能导致骨吸收-骨形成偶联机制失衡,最终使骨重建改变^[7-8],发生 PMOP。中医学将 PMOP 归于“骨痿”“骨痹”“骨枯”“骨极”等疾病^[9],骨痿是核心病机^[10],其发生与肾、心、肝、脾等脏腑功能失常有关,根据中医基础理论,辨虚实、阴阳、气血、脏腑,运用德尔菲法及集成专家共识会议专家对其证型分类的意见,分为 5 个证型标准^[11]:气血两虚、肾精不足、脾肾阳虚、肝肾阴虚、肾虚瘀滞;而中医药共识^[12]中采用“病证结合”,将该病分为 6 个常见证型进行辨证论治,具体为:肾阳虚证、脾肾阳虚证、肝肾

阴虚证、肾虚血瘀证、脾胃虚弱证及血瘀气滞证。绝经早期易处于“阴常不足，阳常有余”的状态，以肝肾阴虚为主，本着标本兼治的原则，治疗 PMOP 肝肾阴虚证当从肝肾辨证论治，目前滋补肝肾法治疗绝经后女骨质疏松症在临床上疗效明确。

仙灵骨葆胶囊主要由淫羊藿、续断、丹参、知母、地黄、补骨脂等药组成，具有补益肝肾、通络活血、壮骨强筋之功效，常用于治疗骨质疏松症^[13]，作为防治骨质疏松症的首选药物入选 2012 年版《国家基本药物目录》^[14]。其主要活性成分为淫羊藿，淫羊藿含有黄酮类成分，可发挥弱雌激素作用，从而有效地缓解血管舒缩症状，改善患者潮热盗汗等围绝经期表现^[15]，并可促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化^[16]。临床观察发现仙灵骨葆胶囊可以通过增加 OC 浓度和降低 CTX-1 调节骨转化，从而改善骨质疏松患者症状，明显改善患者骨密度，显著降低血清 β -CTX 水平、升高血清 BGP 水平^[17-18]。本研究证明其可改善 PMOP 患者的临床症状、骨密度及骨代谢，疗效满意，临床总有效率为 90.00%。

更年健肾汤是导师结合数十年的临床经验，由熟地黄、淮山药、山茱萸、骨碎补、续断、怀牛膝、杜仲、钩藤、茯苓、茯神、太子参、浮小麦、龙齿、莲子心等药物组成，方中用熟地黄滋阴补肾，填精益髓；山药补益脾阴，固肾；山茱萸补养肝肾，涩精，三药合用，并补肝脾肾三阴，称“三补”^[19]；骨碎补补肾强骨，疗伤止痛；杜仲、续断、牛膝补肝肾，强筋骨；茯苓健脾渗湿，助山药益脾，与茯神合用宁心安神；太子参补气健脾，气阴双补；莲子心加强清心安神，交济心肾作用；钩藤清心肝而安神魄；浮小麦能养心安神、止汗，佐龙齿、莲子心加强清心安神之效。绝经前后诸证发病的主要原因是肾阴虚癸水过少，致肾阴阳失调，影响肝、心、脾，上现心肝火旺、下伴脾肾虚，出现心-肾-子宫轴的失调，导致诸证发生^[20]。全方在肝、脾、肾三阴并补基础上，佐以助阳，使绝经后体内阴阳达到新的平衡；同时兼顾宁心安神，使心肾得交，水火得济，髓海得养，骨骼坚固。本研究结果显示，更年健肾汤对肝肾阴虚 PMOP 患者疗效显著，总有效率达 93.33%，在改善骨密度及骨代谢方面均有良好疗效，与仙灵骨葆胶囊的疗效比较差异无统计学意义，说明两者疗效相当，但在提高 E_2 水平，改善烘热汗出、失眠多梦、口干咽燥等绝经综合征症状方面，更年健肾汤有明显优势，并无明显不良反应。

综上所述，骨钙素 (OC) 是反映骨形成的特异、

灵敏、可靠的指标，测定血清中 OC 的水平对 PMOP 的早期诊断、评价骨形成及转换有重大的临床意义^[21]。 β -CTX 是骨吸收标志物，目前 IOF 及国际临床化学和实验医学联合会推荐，是评价破骨细胞活性和骨吸收最有价值的方法之一，可预测骨折危险性，其水平升高，骨折风险上升，具有很好的应用前景^[22]。更年健肾汤通过发挥类雌激素样作用，调节 H-P-O 轴功能，直接增加 OC 水平及降低 β -CTX 调节骨转换，从而起到抗骨质疏松作用。但临床部分纳入样本量较小，且未进行长期随访，评价远期疗效。今后将采用多中心、大样本、随机对照的临床试验，并进行跟踪随访，就更年健肾汤治疗绝经后骨质疏松症的有效性及其安全性进行短期及远期的评价，以提高试验结果的可信度。

参考文献

- [1] 林晓生, 王海燕, 肖庆华, 等. 717 名围绝经期妇女骨量丢失情况的流行病学调查[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(3): 363-367.
- [2] 肖建德, 闫德文, 王大平, 等. 实用骨质疏松学[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2012: 386-388.
- [3] 张智海, 张智若, 刘忠厚, 等. 中国大陆地区以-2.0SD 为诊断标准的骨质疏松症发病率回顾性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 1-8.
- [4] 李静, 陈德才, 王覃. 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): 891-895.
- [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治指南(2011 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(11): 2-17.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 359.
- [7] Sugiya N, Nakashima A, Takasugi N, et al. Endogenous estrogen may prevent bone loss in postmenopausal hemodialysis patients throughout life[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(5): 1573-1579.
- [8] Liang W, Li X, Li Y, et al. Tongue coating microbiome regulates the changes in tongue texture and coating in patients with postmenopausal osteoporosis of Gan-shen deficiency syndrome type[J]. Int J Mol Med, 2013, 32(5): 1069-1076.
- [9] 吕振雷, 李玲, 邓跃毅. 原发性骨质疏松症中医体质与辨证分型相关性研究进展[J]. 上海医药, 2015, 36(7): 43-46.
- [10] 梁文娜, 李西海, 李晓东. 绝经后骨质疏松的核心病机——骨痿[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(18): 5333-5335.
- [11] 靳灵芝, 钱先. 基于德尔菲法及共识会议法的骨质疏松症中医证型研究[J]. 中医药导报, 2016, 22(19): 26-28.
- [12] 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.
- [13] 吴海洋, 索欢, 王平, 等. 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.

(下接第 896 页)

- [3] 张天培, 刘文浩, 张学山. 心肾阳虚型慢性心力衰竭患者辅助使用真武汤疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(12): 68-69.
- [4] 林思炜, 梁北南, 陈丽霞. 真武汤加减治疗心肾阳虚型慢性心力衰竭 50 例[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(1): 140-142.
- [5] Dos Santos MR, Saitoh M, Ebner N, et al. Sarcopenia and Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) [J]. J Am Med Dir Assoc, 2017, 18(3): 240-245.
- [6] Sandri M, Viehmann M, Adams V, et al. Chronic heart failure and aging-effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study [J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(4): 349-358.
- [7] Weisrock F, Fritschka M, Beckmann S, et al. Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension [J]. Vasc Med, 2017, 22(4): 292-300.
- [8] 熊彬, 魏任雄, 陈国方. 慢性心力衰竭患者 IL-6、sICAM-1 的血浆表达及与 BNP 和心功能关系的相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(14): 2951-2952, 2960.
- [9] Sager HB, Hulsmans M, Lavine KJ, et al. Proliferation and Recruitment Contribute to Myocardial Macrophage Expansion in Chronic Heart Failure [J]. Circ Res, 2016, 119(7): 853-864.
- [10] 汪兵, 吴继雄, 王晓晨, 等. 慢性心力衰竭患者血清心肌钙蛋白 I 与心脏结构功能的关系及其对预后的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(6): 652-655.
- [11] Hoshida S, Shinoda Y, Ikeoka K, et al. Fluctuation of Dynamic Diastolic Function Relative to Static Cardiac Structure-New Insights Into the Underlying Mechanism of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Elderly Patients [J]. Circ J, 2017, 81(5): 755-758.
- [12] 王恒和, 刘兴磊, 程刚, 等. 慢性心力衰竭患者中医证型与超声心动图的相关性研究 [J]. 天津中医药, 2015, 34(12): 716-721.
- [13] Dawoud F, Schuleri KH, Spragg DD, et al. Insights from Novel Non-invasive CT and ECG Imaging Modalities on Electromechanical Myocardial Activation in a Canine Model of Ischemic Dyssynchronous Heart Failure [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2016, 27(12): 1454-1461.
- [14] Toufan M, Mohammadzadeh Gharebaghi S, Pourafkari L, et al. Systolic Longitudinal Function of the Left Ventricle Assessed by Speckle Tracking in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction [J]. J Tehran Heart Cent, 2015, 10(4): 194-200.
- [15] Gil KE, Pawlak A, Frontczak-Baniewicz M, et al. The proposed new classification of coronary microcirculation as the predictor of the heart failure progression in idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Pathol, 2015, 24(6): 351-358.
- [16] 陈弘东, 谢雁鸣, 王连心, 等. 参麦注射液辅助治疗慢性心力衰竭的有效性及安全性系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(18): 3650-3661.
- [17] 杜锦权, 周俊阁, 孟志刚, 等. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗对慢性心力衰竭患者心功能和细胞因子的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(5): 621-623, 626.
- [18] Täger T, Fröhlich H, Franke J, et al. Biological variation of the cardiac index in patients with stable chronic heart failure: inert gas re-breathing compared with impedance cardiography [J]. ESC Heart Fail, 2015, 2(3): 112-120.
- (2017-09-28 收稿 责任编辑: 杨觉雄)
- (上接第 892 页)
- [14] 章轶立, 廖星, 刘福梅, 等. 仙灵骨葆胶囊上市后用药安全性系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15): 2845-2856.
- [15] 杜妍妍, 经媛, 刘艳艳, 等. 淫羊藿苷对更年期综合征模型大鼠的实验 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2017, 38(2): 127-130.
- [16] 许静, 张晶晶, 郭非非, 等. 淫羊藿黄酮类主要成分促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞增殖分化作用及机制的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 113-120.
- [17] 覃裕, 邱冰, 朱思刚, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松症的疗效及其对骨代谢及骨转换指标的影响分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1056-1060, 1064.
- [18] 曹启辉, 曾进海, 吉杰, 等. 仙灵骨葆胶囊对骨质疏松症患者骨密度和血清 I 型胶原羧基末端交联肽、N 端中段骨钙素、骨钙素的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(1): 22-24.
- [19] 吴瑞锋, 马胜利, 于乐. 六味地黄丸对肾阴虚型骨质疏松老年患者骨钙素及骨密度的影响 [J]. 世界中医药, 2016, 11(10): 2043-2046.
- [20] 谈勇. 坤壶撷英: 夏桂成妇科临证心悟 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 79.
- [21] Monjo M, Lamolle SF, Lyngstadaas SP, et al. In vivo expression of osteogenic markers and bone mineral density at the surface of fluoride-modified titanium implants [J]. Biomaterials, 2008, 29(28): 3771-3780.
- [22] Civitelli R, Armento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice [J]. Osteoporos Int, 2009, 20(6): 843-851.
- (2017-10-11 收稿 责任编辑: 杨觉雄)