

李彦冉, 闫盼盼, 苗艳艳, 等. 骨质疏松动物模型构建进展与应用特点分析 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(7): 928-934.
Li YR, Yan PP, Miao YY, et al. Establishment and application of osteoporosis animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(7): 928-934.
Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2023.07.012

骨质疏松动物模型构建进展与应用特点分析

李彦冉, 闫盼盼, 苗艳艳, 苗明三*

(河南中医药大学药学院, 郑州 450046)

【摘要】 随着人口老龄化的加剧, 大量骨钙流失, 骨质疏松已成为重要的公共卫生问题。骨质疏松被称作“寂静的疾病”, 具有高发病、高致残及高致死的特点, 严重影响人们的生存质量。目前骨质疏松症动物模型较多, 但缺少相关中医药病证因素, 为了更贴近临床研究, 可结合临床高吻合的模型。本文通过对骨质疏松模型不同造模方式优缺点及动物种类选择优缺点、成模时间、阳性药选择、检测指标的应用现状进行系统综述, 为规范化完善动物模型研究提供参考。

【关键词】 骨质疏松; 动物模型; 应用分析; 系统综述

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 07-0928-07

Establishment and application of osteoporosis animal models

LI Yanran, YAN Panpan, MIAO Yanyan, MIAO Mingsan*

(School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Corresponding author: MIAO Mingsan. E-mail: miaomingsan@163.com

【Abstract】 With the increasing age of the population, and a large amount of bone calcium loss, osteoporosis has become a major public health problem. Osteoporosis is a “silent disease”, with a high incidence, high disability, and high death rates, which seriously affect quality of life. There are many animal models of osteoporosis, but there is a lack of relevant TCM disease and syndrome factors. Therefore, it can be combined with models that are highly consistent with clinical practice to make it closer to clinical research. In this article, we systematically review the advantages and disadvantages of various method of osteoporosis modeling, the advantages and disadvantages of animal species selection, the time of modeling, the drugs selection, and the application of assessment indicators to provide a reference for the standardization and improvement of animal model research.

【Keywords】 osteoporosis; animal model; application analysis; systematic review

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是骨量减少、微结构破坏和骨脆性增加的一种代谢性疾病, 临床表现为腰背痛, 病理特征为骨微结构损坏^[1]。全球约有 2 亿骨质疏松症患者, 我国已超过 9000 万例^[2], 患病率女性显著高于男性, 50 岁以上女性发病率为

32.1%^[3-4], 随着人口老龄化的加剧, 骨质疏松症越来越受到大家的关注, 并且骨质疏松症在世界慢性疾病中位居第三^[5]。骨质疏松会导致骨组织钙化, 疾病可引起骨骼疼痛, 表现为慢性腰背疼痛, 沿着脊柱向两侧扩散, 导致患者椎体楔形改变, 影响生

【基金项目】 国家自然科学基金 (82074038), 岐黄学者 (国中医药人教函 2022-6), 河南省重大公益专项 (201300310100)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (82074038), Qi Huang Scholars (National Chinese Medicine Human Education Letter 2022-6), Henan Province Major Public Welfare Project (201300310100)。

【作者简介】 李彦冉 (1997—), 女, 研究方向: 药理学。Email: liyanran5656@163.com

【通信作者】 苗明三 (1965—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 中药药理教学与研究。Email: miaomingsan@163.com

活质量^[6]。

临床上绝经后骨质疏松,一般年龄在 50 ~ 70 岁,多表现为骨形成与骨吸收的生化指标增高,70 岁以上的老年性骨质疏松症患者,骨形成与骨吸收的生化指标多正常或低于正常范围^[7]。新药药效的研究离不开动物模型的构建,高效的造模方法有利于提高造模成功率。本文通过对骨质疏松症模型的建立的优缺点及应用特点分析,不仅为造模提供理论依据与指导,还为新药研发提供思路。

1 常见动物模型的建立

1.1 去势骨质疏松模型

去势诱导包括卵巢或睾丸切除去势法,甲状腺切除法,其中通过手术切除动物的卵巢来模拟性激素分泌大幅减少而诱发骨质疏松,很好模拟雌激素水平下降是经典的去势骨质疏松模型。双侧卵巢摘除形成的骨质疏松大鼠模型可模拟雌激素缺乏时由于破骨细胞功能亢进和骨更新加快而导致的小梁骨过度丢失^[8]。研究显示去卵巢后的大鼠雌激素缺乏使骨代谢处于负平衡状态,与绝经后妇女骨代谢变化相似^[9]。该模型具有操作简单、重复性高、模型稳定的优势,但可能产生创伤应激反应。

1.2 药物诱导骨质疏松模型

常用糖皮质激素、链脲佐菌素、维甲酸诱导骨质疏松模型。糖皮质激素诱导骨质疏松模型,致使骨形成受损及骨折风险在几个月内以剂量依赖性方式增加^[10]。糖皮质激素损害股骨骨小梁结构并降低其机械强度,诱导成骨细胞凋亡及骨形成减少和骨脆性导致骨质疏松。链脲佐菌素易受雌激素干扰^[11],雄性更容易诱导细胞毒性破坏胰岛 β 细胞。故常用 SD 雄性大鼠单次腹腔注射 60 mg/kg 链脲佐菌素诱导 I 型糖尿病型骨质疏松模型。研究表明维甲酸诱导的骨质疏松小鼠骨组织和血清 RANKL 分泌水平升高,OPG 在血清和骨组织中有下降趋势,同时 OPG/RANKL 的比值降低^[12]。该模型避免创伤应激,重复性强,更适应临床,但药物本身具有不良反应。

1.3 失用型骨质疏松模型

因肢体局部或全身制动,失重导致体内骨形成和骨吸收平衡被破坏是失用型骨质疏松的造模方法。坐骨神经或脊髓切断术、臂丛神经切除术、踝尾固定法是常用的失用型骨质疏松模型。研究表明处于生长期的啮齿动物对于失重法更为敏感^[13]。

腿尾固定所致的失用型质疏松不仅和机械刺激缺乏有关,同样与局部血流量减少有关^[14]。OPG、RANKL 及 RANK 通路在骨骼肌组织中存在表达,影响骨骼肌的功能和质量^[15]。该模型具有可逆性且创伤面积小,但周期长,容易引起并发症。

1.4 老年型骨质疏松模型

D-半乳糖致雄性鼠骨质疏松是一个较为实用的研究老年男性骨质疏松的动物模型^[16]。一般选用 18 ~ 24 月龄的动物或 SAMP6 小鼠快速老化模型小鼠构建老年型骨质疏松模型,其伴随着中老年的自发性骨折倾向。该模型可以很好地模拟骨质流失的过程,但存在个体差异。

1.5 基因诱导骨质疏松模型

骨质疏松地发生是由多个遗传因素和环境因素共同决定,研究显示 FKBP8 基因蛋白表达敲除和 OPG 基因敲除构建骨质疏松小鼠效果更加稳定^[17-18]。基因诱导模型稳定,从分子细胞角度出发,目的性针对性更强,缩短实验周期,但花费较高,实验操作较复杂。

2 中医病证结合动物模型造模方法

现代中医药造模广泛应用临床研究,病证结合模型反映中医与现代医学的结合,同时也丰富了动物疾病模型。骨质疏松在中医临床上有不同分型,肾阳虚证是主要的证候表现。病证结合可增加模型稳定性和可靠性,是研究的热点,同时也反映用药个体差异化。具体如表 1 所示。

3 传统造模与中医病证结合造模的比较

传统中医上并没有骨质疏松症的病名,临床表现归属于骨痿、骨痹、骨枯等范畴,其发病原因与年龄及性别、劳逸失度、情志失和等因素有关^[27],中医认为“肾主骨”脾虚肾亏导致骨质疏松症^[28],肾精亏虚,络气虚滞,髓亏骨枯是骨质疏松的病机特点^[29]。中医病证结合造模一般在传统造模的基础上,以中医理论为基础,复制出具有中医临床症状的模型。随着学者对中医药研究的深入,病证结合造模的方法越来越重要。病证结合就是在传统造模诱发疾病前后,引入不同的症候且符合中医理论。但模型建立究竟先证再病,还是先病再证还是存在很大的争议。人体骨骼的生长发育与脾肾息息相关,有学者发现脾肾阳虚是骨质疏松症的主要

表 1 病证结合动物模型

模型 Model	受体动物 Acceptor animal	造模方法 Molding method	造模周期 Molding cycle	病证表现 Symptom appearance
脾肾阳虚型 ^[19-20] Spleen-kidney Yang deficiency type ^[19-20]	SD 大鼠 SD rat	去势术后,注射氢化可的松,用 100% 番泻叶水煎液灌胃,38℃ 恒 温水浴中游泳至疲劳,饮食失节。 After castration, hydrocortisone was injected, 100% senna water decoction was used for intragastric administration, and swimming in 38℃ constant temperature water bath until fatigue and disordered diet.	8 周 8 weeks	毛发无泽、掉毛,喜扎堆,食少便溏,体质 量减轻,肛温下降。 No hair, shedding, like clumping, less food and loose stool, reduced body weight, decreased anal temperature.
肾阳虚型 ^[21-26] Kidney Yang deficiency type ^[21-26]	SD 大鼠、DBA/1 (H-2q)小鼠 SD rat and DBA/1 (H-2q) mice	去势术后,注射氢化可的松。 After castration, hydrocortisone was injected.	8 ~ 10 周 8 ~ 10 weeks	畏寒喜暖、毛发干枯、蜷缩弓背、精神倦 怠、活动减少、体重下降、大便稀溏。 Fear of cold and warm, dry hair, crouched back, mental fatigue, reduced activity, decreased body mass, loose stool.
肾阴虚型 ^[21] Kidney Yin deficiency type ^[21]	SD 大鼠、KM 小鼠 SD rat, KM mice	去势术后,灌胃甲状腺片。 After castration, thyroid tablets were administered intragastric.	10 ~ 12 周 10 ~ 12 weeks	烦躁多动、易激惹不易抓取、毛发枯槁易 脱落、大便干结、饮水及饮食量增多。 Irritability, irritability is not easy to grab, hair dry make easy to fall off, dry stool, drinking water and diet increase.

证型^[30]。多因素造模是病证结合的特点之一,可以很明显体现动物的个体差异化,同时符合中医同病异症的观念。如切除大鼠卵巢后注射氢化可的松及番泻叶灌胃,同时造饮食失节伴劳倦过度的方法制备脾肾阳虚型骨质疏松症模型^[23],能够更加全面的构建模型,服务临床研究。中医上的“症”能更好的模拟患者的致病因素及生存状态,更贴切临床治疗。中医药动物模型既有西医的病理特征,又有中医证候的表现,很好的完成中西医相结合,有助于推动病症结合动物模型的完善。

4 模型的应用特点

4.1 实验动物种类

实验常用 SD 雌性大鼠和 Wistar 雌性大鼠构建骨质疏松模型,大鼠容易饲养、造模周期较短、可控性强、繁殖周期短,能较好地模拟骨质疏松症发病情况;成年雌性绵羊自发性排卵且激素分泌规律,与成年女性激素分泌时间和数量及排卵周期相似^[31],而且具有和人相似脊柱结构能最大程度反映人体的机能状态。但是由于造模周期较长,价格较贵,应用较少。实验动物选择及其优缺点,如表 2 所示。

4.2 实验动物性别

实验动物以雌性居多,小鼠年龄大多在 3 ~ 6 月龄,大鼠在 8 周龄。动物造模常使用雌性动物,雌激素对破骨细胞的抑制作用减弱,导致骨吸收功能增强,骨吸收与骨形成平衡被打破,容易导致骨质疏松^[32]。骨质疏松与妇女绝经具有相关性,缺乏雌

激素将造成骨质流失^[33]。去势模型中雌激素水平在短时间内急剧下降,而人类围绝经期雌激素水平呈逐渐下降趋势^[34]。虽去卵巢快速导致雌激素降低,但未能描述机体的动态变化。

4.3 实验动物成模时间

动物成模时间 8 ~ 12 周频次较多,一般以大鼠和小鼠去势造模较多,体积小,便于操作,且成模效果稳定。绵羊、大白兔、犬、猴和树鼩成模时间长,但效果好。

4.4 动物实验阳性药使用情况

骨质疏松治疗主要包括骨形成促进剂、骨吸收抑制剂。雌二醇能有效地抑制去卵巢大鼠过高的骨转换,使骨小梁骨量增加,结构改善,松质骨的力学特征得到改善,是合适的阳性药物^[35]。强骨胶囊能减少骨质疏松性骨折患者的骨折愈合时间,化解肾阳虚的证候,降低骨折风险,增加患者 BMD^[8]。左归丸能促成骨细胞增殖,和调节 ERK1/2、Wnt/ β -catenin 通路有关^[36]。西药治疗是对患者病因进行治疗,如糖皮质激素、骨吸收抑制剂和骨形成促进剂;中药治疗是对证候进行治疗,如补骨脂、杜仲、淫羊藿、黄芪,具有强筋骨、补肾阳及补气血的作用。

4.5 动物模型检测指标

动物模型检测指标共 3 大类:主要覆盖表观指标、生化指标和病理指标。骨密度病理指标^[37]、骨组织形态计量学测定目前是临床上诊断骨质疏松症的金标准。现代医学动物模型是以实验室检测或病理形态学检测的诊断标准为依据^[38]。

表 2 动物品系分布
Table 2 Animal strain distribution

动物品系 Animal strain	性别 Gender	年龄 Age	优势 Advantage	劣势 Disadvantage
大鼠 Rat	雌雄不限 Male and female	3 ~ 6 月龄 3 ~ 6 months of age	价格便宜、便于饲养、稳定性高 Cheap price, easy to feed, high stability	寿命短、骨骺闭合晚、骨重建周期短 Short life span, late epiphyseal closure, and short cycle of bone reconstruction
小鼠 Mouse	雌雄不限 Male and female	8 周龄 8 weeks of age	价格便宜、便于饲养、容易控制 Cheap, easy to feed, easy to control	体积小、寿命短 Small size, short life
兔 Rabbit	雌雄不限 Male and female	6 ~ 8 月龄 6 ~ 8 months of age	具有活跃的哈佛氏系统、繁殖力强 It has an active Haverian system with strong fecundity	造模长、骨量少 Mold making length, low bone mass
羊 Sheep	雌性 Female	3 ± 0.5 岁 3 ± 0.5 years old	寿命长、便于饲养、性激素分泌相似人类 Long life, easy to feed, sex hormone secretion similar to human	造模长、骨量随季节变化 Mold making length, bone mass changes with the season
犬 Dog	雌性 Female	6 ± 0.5 岁 6 ± 0.5 years old	寿命长、便于饲养 Long life, easy to feed	激素水平恒定 Constant hormone level
猴 Monkey	雌性 Female	9 岁 9 years old	骨质疏松与人类相似 Osteoporosis is similar to that in humans	造模长、价格昂贵 Mold making length and expensive
树鼩 Tree shrew	雌性 Female	6 ~ 24 月龄 6 ~ 24 months of age	模拟人体结构、便于饲养 Simulation of human body structure, easy to feed	造模长 Mold making length
斑马鱼 Zebrafish	-	-	繁殖力强、骨骼发育快、基因可塑性强 Strong fertility, rapid bone development, genetic plasticity	非哺乳动物、躯体小 Non-mammalian, small bodied

4.5.1 表观指标

表现为精神萎靡、行动迟缓、毛色发黄、失去光泽、体形消瘦、弓背严重、尿量增多、食少便溏等。

4.5.2 生化指标

血清碱性磷酸酶、血清骨钙素,钙是重要的骨矿物质元素,钙丢失和钙减少是引起骨密度下降导致骨质疏松的重要因素^[39]。I 型前胶原 N 端前肽是破骨细胞活性标志物;骨保护素是反映骨形成的关键因子;骨特异性碱性磷酸酶是反映骨形成和骨转换的特异性指标^[40-41]。β 胶原降解产物是反映骨吸收的特异性敏感指标;骨钙素是骨重建的标志物^[42]。碱性磷酸酶、骨钙素作为骨形成标志物,抗酒石酸酸性磷酸酶作为骨吸收标志物^[43],对骨折具有一定的预后意义。骨转化过程中,钙磷代谢调节指标、细胞因子、骨吸收标志物和骨形成标志物等发挥着重要的调节作用^[44]。

4.5.3 病理指标

主要包括骨密度、骨小梁数量、骨小梁间隔、骨

小梁厚度、骨体积分数、骨小梁分离度、骨表面积和骨弯曲生物力学强度等。实验动物骨密度降低,骨质变差表明模型成功。Micro-CT 能够直观、立体地从空间结构上评价骨代谢形态学,揭露骨质疏松模型构建成功的情况和指导临床用药。

5 总结与展望

综上所述,去势骨质疏松及药物诱导骨质疏松模型是常见的造模方式。本文通过对多种建模方式、动物选择的优缺点及应用特点进行归纳总结,便于研究人员建立高效、稳定、完善的模型。骨质疏松的发病率与年龄的增长正相关^[45],具有发病率高、依从性差、预后不佳等特点^[46]。骨质疏松动物模型已广泛应用于病程进展及相关因子的表达研究、药物的干预研究、影响骨质疏松形成的因素研究等^[47]。临床上仍缺乏安全、有效、成本低且可耐受的治疗方法,而动物模型又是临床研究的重要载体,故构建合适的动物模型,进一步验证药物药效

机制的作用,为临床治疗骨质疏松症提供参考与指导。

中医药治疗骨质疏松具有独特优势,需进行大量动物研究。目前中医辨证及西医辨病相结合构建动物模型的研究较少,待进一步完善,建立更贴合临床病证的骨质疏松模型。本文通过对动物模型的分析希望能够揭示其发病的中西医内在机理、演变过程等,筛选出有效的治疗药物,为新药研究奠定基础。

参 考 文 献(References)

- [1] 温乙托,梁培日,吴亚丹,等. 强筋健骨胶囊联合常规治疗对老年骨质疏松症患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(5): 1202-1205.
Wen YT, Liang PR, Wu YD, et al. Clinical effects of Qiangjin Jiangu Capsules combined with conventional treatment on patients with elderly osteoporosis [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(5): 1202-1205.
- [2] 黄泽,程璋,王军,等. 淫羊藿苷通过 microRNA-153 靶向 Runt 相关转录因子 2 来调节 MC3T3-E1 细胞的成骨细胞分化和细胞增殖[J]. 医学通报, 2018, 15(6): 5159-5166.
Huang Z, Cheng Z, Wang J, et al. Inalivir regulates MC3T3-E1 osteoblast differentiation and cell proliferation by targeting Runt-associated transcription factor 2 with microRNA-153 [J]. Chin Med J, 2018, 15(6): 5159-5166.
- [3] Wang L, Yu W, Yin X, et al. Prevalence of osteoporosis and fracture in China: the China osteoporosis prevalence study [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(8): e2121106.
- [4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(4): 317-318.
Osteoporosis and bone mineral salt Disease Branch of Chinese Medical Association. Epidemiological investigation of osteoporosis in China and the release of the results of the special action of “healthy bones” [J]. Chin J Osteoporos Bone Miner Res, 2019, 12(4): 317-318.
- [5] 白璧辉,谢兴文,李鼎鹏,等. 我国近 5 年来骨质疏松症流行病学研究现状[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 253-258.
Bai BH, Xie XW, Li DP, et al. Epidemiological studies on osteoporosis in the past five years in China [J]. Chin J Osteoporos, 2018, 24(2): 253-258.
- [6] Alejandro P, Constantinescu F. A review of osteoporosis in the older adult: an update [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2018, 44(3): 437-451.
- [7] 李险峰. 骨质疏松症的分类和分型[J]. 中国全科医学, 2005, 8(16): 1300.
Li XF. Classification and classification of osteoporosis [J]. Chin Gen Pract, 2005, 8(16): 1300.
- [8] 马勇,司誉豪,徐力立,等. 强骨胶囊与维生素 D 对骨质疏

松性骨折患者治疗有效性及安全性的系统评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(9): 1218-1223, 1249.

- Ma Y, Si YH, Xu LL, et al. Efficacy and safety of Qianggu Capsule versus vitamin D for patients with osteoporotic fracture: a systematic review [J]. Chin J Osteoporos, 2017, 23(9): 1218-1223, 1249.
- [9] Yousefzadeh N, Kashfi K, Jeddi S, et al. Ovariectomized rat model of osteoporosis: a practical guide [J]. EXCLI J, 2020, 19: 89-107.
- [10] Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update [J]. Endocrine, 2018, 61(1): 7-16.
- [11] Kang HS, Yang H, Ahn C, et al. Effects of xenoestrogens on streptozotocin-induced diabetic mice [J]. J Physiol Pharmacol, 2014, 65(2): 273-282.
- [12] 区作明,刘效仿,李雪,等. 骨宝丸对维甲酸诱导的骨质疏松小鼠 OPG/RANKL 通路的影响[J]. 中成药, 2021, 43(11): 3158-3161.
Ou ZM, Liu XF, Li X, et al. Effect of gubao pill on OPG/RANKL pathway in osteoporosis mice induced by retinoic acid [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(11): 3158-3161.
- [13] Sakai A, Nakamura T. Changes in trabecular bone turnover and bone marrow cell development in tail-suspended mice [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2001, 1(4): 387-392.
- [14] Ramasamy SK, Kusumbe AP, Schiller M, et al. Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis [J]. Nat Commun, 2016, 7: 13601.
- [15] Hamoudi D, Marcadet L, Piette Boulanger A, et al. An anti-RANKL treatment reduces muscle inflammation and dysfunction and strengthens bone in dystrophic mice [J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(18): 3101-3112.
- [16] 李晓敏,张岩. 老年性骨质疏松症动物模型及其发病机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(2): 245-248.
Li XM, Zhang Y. Research progress of animal models and the pathogenic mechanism of senile osteoporosis [J]. Chin J Osteoporos, 2015, 21(2): 245-248.
- [17] 王红,孙鹏,王岩,等. 成骨细胞条件性 FKBP8 基因敲除小鼠模型构建[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(8): 1427-1430.
Wang H, Sun P, Wang Y, et al. Construction of conditional knockout of FKBP8 in osteoblasts [J]. Chin J Lab Diagn, 2019, 23(8): 1427-1430.
- [18] 程少丹,王拥军,唐德志,等. OPG 基因敲除小鼠骨质疏松情况的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(1): 16-19.
Cheng SD, Wang YJ, Tang DZ, et al. Study on osteoporosis in offspring of OPG knockout mice [J]. Chin J Osteoporos, 2008, 14(1): 16-19.
- [19] 李中锋,王雨榕,邓强,等. 脾肾阳虚型骨质疏松症动物模型造模方法及模型评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(12): 4476-4482.
Li ZF, Wang YR, Deng Q, et al. Methods and evaluation of animal model of osteoporosis with spleen-kidney Yang deficiency [J]. Modern Tradit Chin Med Mater World Sci Technol,

- 2021, 23(12): 4476-4482.
- [20] 鞠大宏, 李鸿泓, 刘红, 等. 补肾健脾方对大鼠脾肾两虚型骨质疏松症的治疗作用 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(12): 3207-3210.
- Ju DH, Li HH, Liu H, et al. Therapeutic effect of recuperating kidney and invigorating spleen prescription on rats with osteoporosis of spleen and kidney deficiency syndrome [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27(12): 3207-3210.
- [21] 何兴鹏, 郑利钦, 李鹏飞, 等. 两种肾虚证型去势模型大鼠骨小梁微观结构及骨代谢的差异 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(23): 3768-3772.
- He XP, Zheng LQ, Li PF, et al. Differences of trabecular microstructure and bone metabolism in two types of kidney-deficiency ovariectomized rats [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2022, 26(23): 3768-3772.
- [22] 陆周翔, 陶松. 肾虚型类风湿关节炎骨质疏松模型建立与鉴定 [J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(6): 396-398.
- Lu ZX, Tao S. Establishment and identification of osteoporosis model of rheumatoid arthritis with deficiency of kidney-Yang [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2021, 56(6): 396-398.
- [23] 王雨榕, 邓强, 李中锋, 等. 温肾强骨丸治疗脾肾阳虚型骨质疏松症模型大鼠的药效学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(3): 357-364.
- Wang YR, Deng Q, Li ZF, et al. Study on the pharmacodynamics of Wenshen qianggu pills in the treatment of osteoporosis rats with Yang deficiency of spleen and kidney [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2021, 32(3): 357-364.
- [24] 李媛, 许红涛, 李华强, 等. 肾虚骨质疏松大鼠动物模型的建立 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 135-139.
- Li Y, Xu HT, Li HQ, et al. Establishment of animal model of osteoporosis with kidney Yang deficiency syndrome in rats [J]. Drug Eval Res, 2015, 38(2): 135-139.
- [25] 陈剑磨, 张胜军, 夏炳江. 骨质疏松肾虚虚病证结合模型构建的实验研究 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(2): 201-203, 254.
- Chen JM, Zhang SJ, Xia BJ. Study on osteoporosis mice model with syndrome of deficiency of kidney-Yang [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2015, 24(2): 201-203, 254.
- [26] 招文华, 任辉, 沈耿杨, 等. 骨质疏松症肾虚病证结合模型的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 219-223.
- Zhao WH, Ren H, Shen GY, et al. Research progress on animal model combined osteoporosis with syndrome of deficiency of kidney Yang [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(1): 219-223.
- [27] 刘佩, 梁润英. 中医药防治原发性骨质疏松症研究进展 [J]. 中医学报, 2022, 37(10): 2122-2130.
- Liu P, Liang RY. Research progress of TCM on prevention and treatment of primary osteoporosis in recent 5 years [J]. Acta Chin Med, 2022, 37(10): 2122-2130.
- [28] 雷海平. 补肾健骨汤联合西药治疗老年骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折的临床分析 [J]. 系统医学, 2022, 7(10): 46-48, 53.
- Lei HP. Clinical analysis of Bushen jianggu decoction combined with western medicine in the treatment of senile osteoporotic thoracolumbar compression fractures [J]. Syst Med, 2022, 7(10): 46-48, 53.
- [29] 王丹东, 郝佳梦, 集川原, 等. 围绕“肾精亏虚, 络气虚滞, 髓亏骨枯”病机特点探讨绝经后骨质疏松症 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(9): 92-96.
- Wang DD, Hao JM, Ji CY, et al. Exploration of the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis by focusing on “kidney essence deficiency, collateral-qi deficiency and stagnancy and bone marrow deficiency and rarefaction of bone” [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2022, 24(9): 92-96.
- [30] 张连平, 杜兵强, 曾长金, 等. 老年原发性骨质疏松患者危险因素及中医证型分布研究 [J]. 新中医, 2019, 51(2): 14-17.
- Zhang LP, Du BQ, Zeng CJ, et al. Analysis on risk factors in senile patients with primary osteoporosis and the Distribution of Chinese medicine syndrome types [J]. J New Chin Med, 2019, 51(2): 14-17.
- [31] 崔轶, 李军, 陆声, 等. 激素诱导去势后绵羊骨质疏松动物模型的椎体微观结构观察及力学性能研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(7): 818-823, 836.
- Cui Y, Li J, Lu S, et al. The study of microstructure and mechanical properties of the lumbar vertebrae in glucocorticoid and ovariectomy-induced osteoporotic sheep [J]. Chin J Osteoporos, 2016, 22(7): 818-823, 836.
- [32] 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): 413-444.
- Osteoporosis and Bone Mineral Disease Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2017) [J]. Chin J Osteoporos Bone Miner Res, 2017, 10(5): 413-444.
- [33] Jang SA, Hwang YH, Yang H, et al. Water extract of *Mentha arvensis* L. attenuates estrogen deficiency-induced bone loss by inhibiting osteoclast differentiation [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 719602.
- [34] 陶桂萍, 韦桂宁, 王雪雪, 等. 卵巢摘除诱导围绝经期综合征动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(2): 260-266.
- Tao ZP, Wei GN, Wang XX, et al. Research advances in animal models of perimenopausal syndrome induced by ovariectomy [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(2): 260-266.
- [35] 沈琳玲, 戎宽, 叶子丰, 等. 金剛丸对骨质疏松症模型大鼠 p38 MAPK/JNK/IL-1 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(9): 29-35.
- Shen LL, Rong K, Ye ZF, et al. Effect of jingangwan on p38 MAPK, JNK, and IL-1 content in osteoporosis model rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(9): 29-35.
- [36] 章建华, 邢婧, 范连霞, 等. 骨质疏松肾虚虚、肾阴虚证型下右归丸含药血清对大鼠成骨细胞 ERK1/2、Wnt/ β -catenin 信

- 号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 3018-3022.
- Zhang JH, Xing J, Fan LX, et al. Study on the effects of Yougui Pills containing serum on osteoblasts ERK1/2 and Wnt/ β -catenin signaling pathway with syndrome of kidney-Yang deficiency and kidney-Yin deficiency osteoporosis [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(7): 3018-3022.
- [37] 史幽幽, 陶初华, 俞钰贤, 等. 骨代谢 4 项与骨质疏松症的相关性研究 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2019, 34(2): 212-213.
- Shi BB, Tao CH, Yu YX, et al. Correlation between bone metabolism and osteoporosis [J]. Chin J Bone Joint Injury, 2019, 34(2): 212-213.
- [38] 夏炳江, 童培建, 肖鲁伟, 等. 大鼠激素性股骨头坏死肾阳虚型病证结合模型构建与评价的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(2): 301-304, 454.
- Xia BJ, Tong PJ, Xiao LW, et al. Methods and evaluation on the steroid-induced femoral head of necrosis rats model with type of deficiency of kidney-Yang [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2013, 31(2): 301-304, 454.
- [39] Massironi S, Cavalcoli F, Zilli A, et al. Relevance of vitamin D deficiency in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a prospective study [J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 172.
- [40] 曹舒兴, 宋永周, 李明, 等. 抗骨增生胶囊调控去卵巢骨质疏松症大鼠骨代谢及氧化应激指标研究 [J]. 河北中医, 2020, 42(4): 580-585, 480.
- Cao SX, Song YZ, Li M, et al. Research on mechanism of Kanggu Zengsheng capsule in regulating bone metabolism and oxidative stress in ovariectomized rats with osteoporosis [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2020, 42(4): 580-585, 480.
- [41] 郑红, 赵宏斌, 袁鑫, 等. 恒古骨伤愈合剂通过 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路治疗树鼯绝经后骨质疏松的作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(3): 626-630.
- Zheng H, Zhao HB, Yuan X, et al. Effects of osteoking on the postmenopausal osteoporosis via the PI3K/AKT/GSK-3 β signal pathway [J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(3): 626-630.
- [42] 尹航, 董博, 康武林, 等. 补肾复方在绝经后骨质疏松症动物模型中的研究进展 [J]. 中医药导报, 2022, 28(9): 110-113, 119.
- Yin H, Dong B, Kang WL, et al. Research progress of kidney-tonifying compounds in animal model of postmenopausal osteoporosis [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 28(9): 110-113, 119.
- [43] Parveen B, Parveen A, Vohora D. Biomarkers of osteoporosis: an update [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2019, 19(7): 895-912.
- [44] 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.
- Zhang MM, Zhang XZ, Deng WM, et al. Expert consensus on clinical application of biochemical indicators of bone metabolism (2020) [J]. Chin J Osteoporos, 2020, 26(6): 781-796.
- [45] 梁莉, 马子涵, 杨来虎, 等. 甘肃省兰州地区中老年女性骨密度现状调查及危险因素分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(11): 1685-1688.
- Liang L, Ma ZH, Yang LH, et al. Investigation of bone mineral density and analysis of its influencing factors in middle-aged women in Gansu Lanzhou area [J]. Chin J Osteoporos, 2020, 26(11): 1685-1688.
- [46] Nakamura Y, Suzuki T, Kamimura M, et al. Alfacalcidol increases the therapeutic efficacy of ibandronate on bone mineral density in Japanese women with primary osteoporosis [J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 241(4): 319-326.
- [47] 赵晖, 苗明三. 基于中西医临床病症特点的骨质疏松症动物模型分析 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1332-1336.
- Zhao H, Miao MS. Analysis of animal model of osteoporosis based on the characteristics of clinical symptoms of traditional Chinese and western medicine [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(3): 1332-1336.

[收稿日期] 2023-02-15