

# 골다공증의 한약 치료 효과: 국내 및 국외 동물 실험 및 임상 연구 논문에 대한 문헌 고찰

원지영\* · 한다영\* · 남수현\* · 길봉훈<sup>†</sup> · 김동원<sup>†</sup>  
동수원한방병원 한방재활의학과\*, 한방내과<sup>†</sup>

## Effect of Herbal Medicine on Osteoporosis: A Review of Animal Experiment, Clinical Studies Published in Korea and Overseas

Jee-Yeong Won, K.M.D.\*, Dayoung Han, K.M.D.\*, Suhyun Nam, K.M.D.\*, Bong-hun Kil, K.M.D.<sup>†</sup>, Dong-won Kim, K.M.D.<sup>†</sup>

Departments of Korean Medicine Rehabilitation\*, Internal Korean Medicine<sup>†</sup>, Dongsuwon Hospital of Oriental Medicine

RECEIVED June 9, 2021  
REVISED June 29, 2021  
ACCEPTED July 2, 2021

### CORRESPONDING TO

Suhyun Nam, Department of Korean Medicine Rehabilitation, Dongsuwon Hospital of Oriental Medicine, 77 Gwonggwang-ro, 367 beon-gil, Paldal-gu, Suwon 16494, Korea

TEL (031) 210-0240  
FAX (031) 210-0146  
E-mail namdsyj@naver.com

Copyright © 2021 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

**Objectives** This study was designed to review the effect of herbal medicine on animal model and patients with osteoporosis.

**Methods** The databases in Korea and overseas were searched with term as osteoporosis, Chinese medicine, Korean medicine, herbal medicine. Among the results, we reviewed studies published in 2011 to 2020. 420 articles were primarily selected and after processing through flowchart, finally 72 studies were selected.

**Results** Above 72 studies, 71 studies showed that the herbal medicine was effective on treating osteoporosis, using macroscopical, osteological, histological, hematological analysis and urinalysis.

**Conclusions** Using herbal medicine for treating osteoporosis is effective in various pathways. But further study should be conducted to clarify its treatment mechanisms and effectiveness. (**J Korean Med Rehabil 2021;31(3):31-55**)

**Key words** Osteoporosis, Korean traditional medicine, Herbal medicine, Chinese traditional medicine, Review

## 서론»»»»

세계보건기구(World Health Organization)의 정의에 따르면 골다공증이란 전신적인 골격계 질환으로 뼈의 미세구조의 이상과 골량의 감소가 일어나는 질환으로<sup>1)</sup>, 이에 따라 작은 충격에도 쉽게 골절을 일으킬 수 있는 가장 흔한 골대사성 질환이다. 골다공증의 가장 큰 원인은 에스트로겐 결핍으로 인한 골의 재흡수 증가나 노화로 볼 수 있으며 그 외에 영양결핍, 유전적 요인, 갑상선질환, 햇빛 부족 등에 의한 칼슘 및 인 대사장애,

골성숙 결함 등이 원인이 될 수 있다<sup>2)</sup>. 임상적으로 골다공증은 골절이나 이차적 구조적 변화가 나타나기 전까지 무증상인 경우가 많아 진단이 늦어질 수 있다. 이 미 신체적 변형과 척추골격의 미세한 해부학적 변화가 동반된 경우 급성 및 만성 통증이 나타날 수 있다<sup>3)</sup>.

전 세계적으로 약 2억여 명의 골다공증 환자가 있으며<sup>4)</sup>, 건강보험심사평가원 통계에 따르면 우리나라에서 골다공증으로 병원을 찾은 환자는 2015년 821,754명에서 2019년 1,079,548명으로 약 31%가 증가한 것으로 집계됐다. 이 중 50-59세 환자가 13.8%, 60-69세 환자가

31.8%, 70-79세 환자가 34.5%, 80세 이상 환자가 18.1%로 50대 이상 환자가 전체 환자 중 약 98% 이상을 차지했다<sup>5)</sup>. 따라서 전 세계적으로 노령화가 급속히 진행되어 노인 인구가 급증하고 있는 현대 사회에서 골다공증의 예방과 치료는 중요한 문제로 대두되고 있다<sup>6)</sup>.

오늘날 골다공증 치료에는 bisphosphonate 계열, selective estrogen receptor modulators, calcitonin, parathyroid hormone (PTH) 등이 사용되고 있으며, 이 중 bisphosphonate 계열의 약물을 이용한 치료가 제1 선택으로 꼽힌다<sup>7)</sup>. 그러나 bisphosphonate 경구 투여 시 장 내 흡수율이 저조하여 아침 공복에 섭취해야 하는 불편감이 있으며 위장관계 부작용 및 장기 복용 시 턱뼈의 괴사나 비전형 골절 등의 부작용이 동반될 수 있는 것으로 보고된 바 있다<sup>8)</sup>. 경구 투여의 부작용을 줄이기 위하여 정맥주사로 투여하는 경우 근육통, 발열 등의 부작용을 야기할 수 있어 역시 주의가 필요하다<sup>9)</sup>. 또한 bisphosphonate 계열 다음으로 흔하게 쓰이는 에스트로겐 대체 요법은 유방암, 자궁암 등의 발생을 높이는 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>. 이처럼 현재 골다공증 치료법에는 여러 가지 부작용이 동반된다. 따라서 현재 임상에서 보편적으로 쓰이는 골다공증 치료제의 단점을 보완하면서 더욱 효과적인 치료법과 예방법의 개발은 매우 중요하다.

현재까지 많은 연구에서 한약 치료가 골밀도를 상승시키고 골다공증의 증상을 개선시켜 골다공증의 치료 및 예방제로서 의미가 있으며 치료로 인한 부작용 발생률은 낮다고 보고하였다<sup>11,12)</sup>. 이전에도 골다공증의 한약 치료에 관한 연구 동향에 대한 문헌 고찰이 시행된 바 있으나<sup>13)</sup>, 해당 논문은 2010년에 작성된 논문으로 2000년 이후부터 2009년까지의 연구만 다루었고, in vitro 연구가 다수 포함되어 있으며 각 연구에서 밝힌 치료 효과나 기전에 대한 언급이 부족하다는 한계가 있다.

이에 저자는 본 연구에서 한약의 경구 투여를 통해 발생하는 골다공증 치료 효과에 대한 최근 10년간의 연구 동향을 분석하여 향후 진행되는 실험 연구에 최신 지견을 반영하는 데에 도움이 되고자 했으며, 나아가 실제 임상에서 참고하여 활용할 수 있는 연구를 저술하는 것을 목적으로 했다. 따라서 2011년부터 2020년까지 발표된 국내 및 국외에서 작성된 골다공증의 한의학적 치료 효과에 대한 in vivo 동물 실험 및 임상시험에 대한 문헌 고찰을 시행하여 골다공증 치료에 쓰이는 본초 및 한약 처

방, 실험 설계 구조, 치료 효과, 안전성 등을 정리하였다.

## 대상 및 방법»»»»

### 1. 데이터베이스 선택 및 검색

본 연구의 자료검색은 2020년 12월 15일부터 2021년 1월 15일까지 진행하였고, 2011년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 국내외 학술지에 발표된 논문을 대상으로 하였다. 언어는 국문, 영어, 중국어로 제한하였다. 논문을 검색하기 위하여 국내 데이터베이스로는 한국학술정보(Koreanstudies Information Service System), 국가과학기술정보센터(National Digital Science Library), 한국전통지식포털(Koreatk), 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국학술지인용색인(Korea Citation Index), Research Information Sharing Service, DBpia를 이용하였고, 국외 데이터베이스로는 PubMed, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI)를 이용하였다. 국내 데이터베이스 검색어는 주제어 및 초록에서 ‘골다공증’ 혹은 ‘Osteoporosis’와 ‘한약’ 혹은 ‘Korean Medicine’을 연산자 AND로 조합하여 ‘골다공증 AND 한약’, ‘Osteoporosis AND Korean Medicine’으로 검색한 결과를 사용하였다. 국외 데이터베이스 중 영문 논문을 검색하고자 사용했던 PubMed와 Cochrane Library에서는 주제어 및 초록에서 ‘Osteoporosis’와 한약 치료를 의미하는 ‘Chinese medicine’, ‘herbal medicine’, ‘Korean medicine’을 연산자 AND로 조합하여 ‘Osteoporosis AND Chinese medicine’, ‘Osteoporosis AND herbal medicine’, ‘Osteoporosis AND Korean medicine’의 검색어를 사용하여 선별된 연구를 취합하였다. 중국 논문 검색을 위하여 사용한 CNKI에서는 Cross-Language Search 기능을 사용하였고, 주제어 및 키워드에서 ‘Osteoporosis’와 한약 치료를 의미하는 ‘Chinese medicine’을 검색어로 사용하였다. CNKI 1차 검색 결과 이외 데이터베이스에서 검색한 결과에 비해 비교적 방대한 수의 자료가 검색되었으며, 방대한 특성에 따라 동물 실험 및 임상 연구 검색에 추가적인 제한을 두었다. 1차 검색 결과를 모두 살펴보면 동물 실험 논문은 rat, mouse, zebra fish를 이용한 논문이 검색됐으나 zebra fish를 이용한 논문은 모두 in vitro 실험으로 검색어 설정에

서 제외하여 진행했다. 임상연구 또한 무작위 대조군 임상연구로 한정하였다. 이에 따라 추가적으로 쥐를 이용한 동물 실험 연구 및 무작위 대조군 임상연구 선별을 위하여 초록에서 ‘rat’, ‘mouse’, ‘randomized controlled trial’를 추가로 연산자 AND로 조합하여 ‘Osteoporosis AND Chinese medicine AND rats’, ‘Osteoporosis AND Chinese medicine AND mouse’, ‘Osteoporosis AND Chinese medicine AND randomized controlled trial’을 검색하여 자료를 선별하였다.

## 2. 선정기준

상기 검색 기준으로 검색된 논문은 총 872편이었고, 그 중 논문 제목 및 초록을 통해 골다공증 및 한의학과 관련성 없는 논문을 제외하여 420편의 논문을 선별하였다. 중복 게재된 논문으로 국내 데이터베이스 결과 중 44편, 국외 데이터베이스 결과 중 26편을 제외하여 350편의 논문을 1차로 선정하였다. 1차로 선정된 모든 논문의 초록을 읽고 실험 연구가 아닌 논문 66편, 중재로 한약만을 사용하지 않은 논문 20편, 국내에서 사용

하지 않는 약재를 이용한 논문 43편, 본초의 특정 성분만을 추출한 연구 23편, *in vitro* 연구 95편을 제외하여 총 103편의 논문을 2차로 선정하였다. 2차 선정된 103편 중 원문을 구할 수 없는 논문 17편을 제외한 86편의 논문의 원문을 모두 읽은 후 논문 내 처방구성이 명확히 명시되지 않은 6편과 처방 내 가감을 통해 중재 기준이 명확하지 않은 논문 8편을 추가적으로 제외하였다. 결과적으로 국내 25편, 국외 47편으로 총 72편의 논문이 최종적으로 선정되었다(Fig. 1)<sup>14-85</sup>.

## 결과»»»»

### 1. 연도별 분류

선정된 논문 72편의 출간 년도를 분석한 결과 2020년에 가장 많은 11편, 2018년에 10편, 2016년과 2017년에 9편, 2015년에 8편, 2011년과 2019년에 7편, 2012년에 5편, 2014년에 4편, 그리고 2013년에 가장 적은 2편이 출간되었다(Table I).

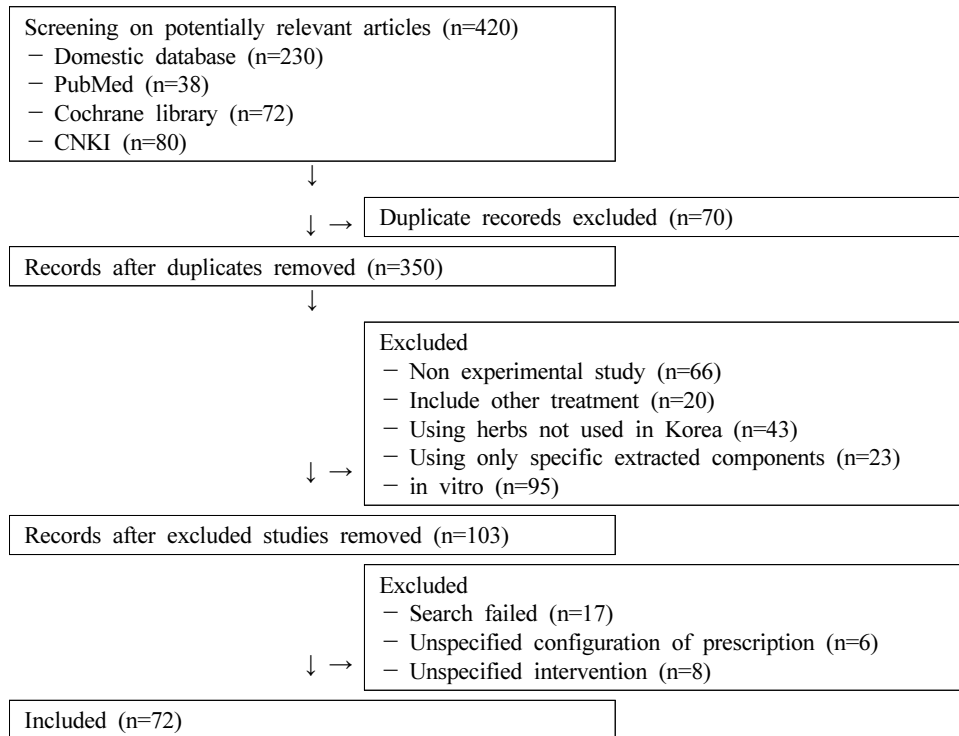


Fig. 1. Flowchart for study selection. CNKI: China National Knowledge Infrastructure.

**Table 1.** Summary of Studies

Year (First author)	Name of herbal medicine	Duration	Type of osteoporosis	Target	Number group dividing	Analysis	Outcome	Safety
2011 (Park) <sup>(4)</sup>	Puerariae Radix	16 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 24 Sham OP 6 OVX 6 OVX+alendronate 6 OVX+Puerariae Radix 6	Food consumption, body weight, uterine weight, histological analysis, Tb.Th, Tb.V, BV/TV, uterine structure, serum OC, serum ALP, serum CTx	Significantly increase: BV/TV, Tb.Th Significantly decrease: serum OC, ALP, CTx Lower body weight than OVX group	Not mentioned
2011 (Lee) <sup>(5)</sup>	Ligustri Lucidi Fructus, Vici Herba extract	8 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 28 Sham OP 7 OVX 7 OVX+Ligustri Lucidi Fructus 7 OVX+Vici Herba extract 7	BMD, serum OC, serum ALP, serum P, urinary Ca, urinary P, urinary deoxyribonucleic acid, ash bone weight, body weight, uterine weight	Significantly increase: spinal, femoral BMD, fibula-tibial ash weight Significantly decrease: serum OC, ALP, P, urinary deoxyribonucleic acid, body weight	Not mentioned
2011 (Do) <sup>(6)</sup>	Polygoni Multiflori Radix	4 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 60 Sham OP 10 OVX 10 OVX+alendronate 10 OVX+Polygoni Multiflori Radix low 10 OVX+Polygoni Multiflori Radix middle 10 OVX+Polygoni Multiflori Radix high 10	Body weight, relative bone weight, bone thickness, bone length, levels of Ca, P in tibia, levels of Ca, P in serum, BMD, FL, histological analysis, Tb.V, Tb.Th, Tb.N, Cbt, Ocn	Dose-dependent Significantly increase: bone weight, Tb.V, Tb.Th, Tb.L, Tb.N, Cbt, serum Ca, P, BMD, bone strength Significantly decrease: serum OC	Not mentioned
2012 (Yu) <sup>(7)</sup>	Samgjeunggambang	3 months	Postmenopausal	Patient	Total 23 Only fosamax 9 Samgjeunggambang+fosamax 14 (fosamax = alendronate sodium 10 mg qd)	BMD, T-score	Significantly increase: BMD, T-score	Not mentioned
2012 (Kim) <sup>(8)</sup>	Cuscutae Semen	8 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 24 Normal 8 OVX 8 OVX+Cuscutae Semen 8	Body weight, level of albumin, AST, ALT, ALP, TC, TG, T4, Ca, P, E2 in serum, femur bone weight, ash bone weight, histological analysis, Tb.Th, Tb.a, osteoblast area, osteoclast area	Significantly increase: serum Ca, P, Tb.Th, Tb.a, bone weight, bone ash weight Significantly decrease: osteoclast & osteoblast area, ALP activity	No hepatotoxicity No change in ALP, AST, ALT
2013 (Lim) <sup>(9)</sup>	Eleutherococcus senticosus Bark	8 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 60 Sham OP 10 OVX 10 OVX+E2 10 OVX+Eleutherococcus senticosus Bark low 10 OVX+Eleutherococcus senticosus Bark middle 10 OVX+Eleutherococcus senticosus Bark high 10	Body weight, BMD, uterus index, organ index, level of ALP, CTx, OC, E2 in serum	Significantly increase: femur BMD Significantly decrease: ALP, CTx, and OC levels	Not mentioned
2013 (Park) <sup>(3)</sup>	Eisenia bicyclis	6 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 40 Sham OP 10 OVX 10 OVX+Eisenia bicyclis low 10 OVX+Eisenia bicyclis high 10	Body weight gain, food intake, food efficiency ratio, organ weight, serum ALP, collagen and pyridinoline content in cartilage and bone	Significantly increase: collagen, pyridinoline content Significantly decrease: ALP activity	Not mentioned

Table 1. Continued

Year (First author)	Name of herbal medicine	Duration	Type of osteoporosis	Target	Number group dividing	Analysis	Outcome	Safety
2014 (Kim) <sup>21)</sup>	Lycii Fructus, Lycii Folium	8 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 24 Sham OP 6 OVX 6 OVX+Lycii Fructus 6 OVX+Lycii Folium 6	Body weight, serum OC and ALP, BMD, ER $\alpha$ gene expression	Significantly increase: serum OC, and ALP, femur BMD, expression of ER $\alpha$	Not mentioned
2014 (Kum) <sup>22)</sup>	Yoohyangheukho-dan	8 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 24 Sham OP 8 OVX 8 OVX+Yoohyangheukho-dan 8	Body weight, femur weight, ash bone weight, histological analysis Tb.Th, Tba, osteoclast and osteoblast area, level of Ca, P, E2, ALP, TC, TG, albumin, AST, ALT in serum	Significantly increase: Tb.Th, serum albumin, TG, Ca Significantly decrease: Osteoblast, osteoclast	No hepatotoxicity No significant change of albumin, ALP, AST, ALT
2014 (Yang) <sup>23)</sup>	Red ginseng	6 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 30 Normal 6 OVX 6 OVX&E2 6 OVX+red ginseng inj 6 OVX+red ginseng oral 6	Serum ALP and estradiol, histological analysis, BV, BV/TV, Tb.Th, Tb.N, Tb.Sp, SMI, DA, BMD, pMOI, osteoclast area	No effect	Not mentioned
2015 (Kim) <sup>24)</sup>	Korea red ginseng	4 weeks	Glucocorticoid-induced	Rat	Number not mentioned Normal Glucocorticoid-implanted Glucocorticoid+Korea red ginseng low Glucocorticoid-implanted+Korea red ginseng high	Bone micro structure	Significantly decrease: bone loss	Not mentioned
2015 (Kim) <sup>25)</sup>	Cirsium japonicum var. ussuriense	8 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 60 Sham OP 10 OVX 10 OVX+E2 10 OVX+Cirsium japonicum low 10 OVX+Cirsium japonicum middle 10 OVX+Cirsium japonicum high 10	Body weight, femur weight, level of IGF-I, IGF-II, IGFBP-III, estrogen, Ca and P in serum	Significantly increase: serum level of IGF-I, II, serum IGFBP-III, ratio of femur/body weight	Not mentioned
2015 (Choi) <sup>26)</sup>	Safflower bud	16 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 40-50 (each 8-10) Sham OP OVX OVX+E2 OVX+0.3% Safflower bud diet OVX+3% Safflower bud diet	Serum Ca and P, histological analysis, BV/TV, Tb.N, and Tb.Th, TRAP mRNA expression	Significantly increase: trabecular formation, serum P, Ca, protection effect on BV/TV, Tb.N and Tb.Th Significantly decrease: TRAP activity	Not mentioned
2017 (Seo) <sup>27)</sup>	SMO16	8 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 94 (each not mentioned) Normal OVX OVX+SMO16	Femur structure, proteoglycan expression, histological analysis, Harversian canal, histological analysis in femur, OPN expression	Significantly increase: expression of proteoglycan and OPN, protect Harversian canal Significantly decrease: bone loss in X-ray	Not mentioned

Table 1. Continued

Year (First author)	Name of herbal medicine	Duration	Type of osteoporosis	Target	Number group dividing	Analysis	Outcome	Safety
2016 (Lee) <sup>30</sup>	Cassia tora L. seed	12 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 125 Sham+Ca 25 OVX+Ca 25 OVX+Ca+raloxifene 25 OVX+Ca+Cassia tora L. seed low 25 OVX+Ca+Cassia tora L. seed high 25	Body weight, organ weight, femur weight, uterus weight, food consumption, level of OC, progesterone, Cr in serum, malondialdehyde, superoxide dismutase, histological analysis of tibia, reduction Gr of Tb	Significantly increase: serum progesterone, superoxide dismutase, uterine index Significantly decrease: serum OC, Cr concentration, reduction of Tb	No kidney toxicity, improve kidney function (Cr decreased, superoxide dismutase increased)
2017 (Jeong) <sup>29</sup>	Rhus verniciflua Stokes	8 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 48 Sham 12 OVX 12 OVX+Rhus verniciflua Stokes low 12 OVX+Rhus verniciflua Stokes high 12	Body weight, liver weight, level of AST, ALT, TC in serum, weight and thickness of uterine tube, histological analysis, BV/TV, Tb.Th, Tb.N, Tb.Sp, Tb.Pf, SMI, level of RANKL and OPG, length of RZ and PZ, TRAP activity	Significantly increase: BV/TV, Tb.Th, and Tb.N, PZ in tibial epiphyseal plate Significantly decrease: atrophy of uterine tube, serum RANKL to OPG, RZ in tibial epiphyseal plate, TRAP activity	Liver weight, as well as serum GOT and GPT levels, were not significantly increased No hepatotoxicity or hepatomegaly
2017 (Cho) <sup>30</sup>	Bia-hwan	8 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 24 Sham 8 OVX 8 OVX+Bia-hwan 8	Body weight, level of Ca, P and E2 in serum, Body weight, femur weight, ash bone weight, area of osteoblast and osteoclast, histological analysis, Tb.Th, Tb.a	Significantly increase: serum Ca, Tb.Th Significantly decrease: AST, area of osteoblast, number of osteoclast	Increase AST No significant change in Albumin, ALP, ALT No hepatotoxicity
2018 (Ahn) <sup>31</sup>	Puerariae Radix	6 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 30 Normal 6 OVX 6 OVX+E2 6 OVX+Puerariae Radix oral 6 OVX+Puerariae Radix IP inj 6	Grip strength, body weight, uterus weight, level of ALP, E2 in serum, TRAP positive area, osteoclast surface, histological analysis, BV/TV, Tb.N, Tb.Pf, SMI, BMD	Significantly increase: serum E2, BV/TV, Tb.N, BMD Significantly decrease: serum ALP (inj group), TRAP positive area, osteoclast surface level, Tb.Pf, SMI	Not mentioned
2018 (Cho) <sup>32</sup>	Gojineumja	35 days	Postmenopausal	Rat	Total 85 → 48 selected Sham 8 OVX+risedronate 10 OVX+Gojineumja low 10 OVX+Gojineumja middle 10 OVX+Gojineumja high 10	Body weight, body weight gain, femur weight, serum OC and BALP, BMD, FL, Ca and IP content of femur, histological analysis, BV/TV, Tb.N, Tb.L, Tb.t, Cbt, Ocn, OS/BS	Significantly increase: (dose-dependent), femur weight, BALP activity, BMD, Rt, femur strength, Ca and IP contents in femur, bone mass and structure of both trabecular and cortical bones Significantly decrease: serum OC, body weight, reduction of BV/TV, Tb.N, Tb.L, Tb.Th and Cbt	Not mentioned
2018 (Park) <sup>33</sup>	Deer antler, old antler, antler glue	6 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 35 Sham 5 OVX 5 OVX+deer antler 5 OVX+old antler 5 OVX+antler glue low 5 OVX+antler glue high 5	Body weight, level of Ca, P, E2, ALP, AST, ALT, BUN, Cr, BUN/Cr ratio in serum, BMD	Deer antler, antler glue: increase E2 in serum Low antler glue: increase BMD of femur old antler, increase BMD	No significant change of ALP, AST, and ALT levels and BUN/creatinine ratio No hepatotoxicity, kidney toxicity

Table 1. Continued

Year (First author)	Name of herbal medicine	Duration	Type of osteoporosis	Target	Number group dividing	Analysis	Outcome	Safety
2019 (Kim) <sup>30</sup>	Bombycis Corpus	6 months	Male	Rat	Total (not mentioned) Normal Aging Aging+Bombycis Corpus	BMD, histological analysis, size of empty space in bone matrix, OPN, OPG, RANKL, MMP-3, OPG in osteoblast, 8-OHdG positive reaction	Significantly increase: BMD of femur, osteoblast, inducing OPN & OPG positive reaction, OPG positive reaction Significantly decrease: bone loss of bone matrix, RANKL, MMP-3, 8-OHdG positive reaction	Not mentioned
2019 (Kim) <sup>30</sup>	Alpiniae Oxyphyllae Fructus	180 days	Male	Rat	Total 27 Normal 9 Aging 9 Aging+Alpiniae Oxyphyllae Fructus 9	GAG, OPG, RANKL, 8-OHdG, OPG, MMP-3 positive reaction in femur, muscle fiber change, 8-OHdG, p-IkB and Myo-D caspase-3 positive reaction in quadriceps	Significantly increase: GAG in the bone matrix of femur, OCN, OPG, myo-D positive reaction Significantly decrease: 8-OHdG positivity, RANKL, MMP-3, p-IkB, caspase-3 positivity, reduction of muscle fiber in endomysium	Not mentioned
2019 (An) <sup>30</sup>	Morindae Radix, Cistanchis Herba	35 days	Postmenopausal	Rat	Total 112 Sham 8 OVX 8 OVX+risredronate 8 OVX+Morindae Radix (MR) 8 OVX+Cistanchis Herba (CH) 8 OVX+MR:CH 1:1 8 OVX+MR:CH 1:3 8 OVX+MR:CH 1:5 8 OVX+MR:CH 1:7 8 OVX+MR:CH 1:9 8 OVX+MR:CH 3:1 8 OVX+MR:CH 5:1 8 OVX+MR:CH 7:1 8 OVX+MR:CH 9:1 8	Body weight, body weight gain, femur weight, serum OC and b-ALP, BMD, FL, Ca and IP in femur	Esp. Morindae Radix:Cistanchis Herba 1:3 or 1:1 group Significantly increase: femur bone weight, femur BMD, activation of serum b-ALP, Ca & IP in femur Significantly decrease: serum OC, femoral mid-axis strength	Not mentioned
2020 (Yun) <sup>37</sup>	Cheongawongagam	15 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 35 Sham 5 OVX+carboxymethylcellulose 5 OVX+E2 5 OVX+Juglandis semen 5 OVX+Acanthopanax senticosus 5 OVX+Eucommia ulmoides 5 OVX+Cheongawongagam extracts 5	Body weight, level of TC, TG, AST, ALT, ALP, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , LTB4, OC, DPD and E2 in serum, expression of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , COX-2, NOS-2, MMP-2 and MMP-9 mRNA, histological analysis	Significantly increase: ALP, serum E2, BMD, bone mass Significantly decrease: OC, DPD, serum Ca, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , LTB4, IL-6, IL-1 $\beta$ mRNA, TNF- $\alpha$ mRNA, COX-2, NOS-2 mRNA, expression of MMP-9 mRNA, bone marrow bone matrix area, bone marrow	No significant change in AST, ALT But AST significantly decrease in JAEF-E group No hepatotoxicity
2020 (Seo) <sup>38</sup>	SMO16	8 weeks	Postmenopausal	Rat	Total (not mentioned) Normal OVX OVX+SMO16	Protein expression of OPG, RANKL and OPG in femur, BMD	Significantly increase: expression of OPG & OPG, BMD Significantly decrease: RANKL-positive cells	Not mentioned
2012 (Ramli) <sup>39</sup>	Piper Sarmentosum	2 months	Glucocorticoid-induced	Rat	Total 40 Normal 8 Sham 8 adrenalectomized+dexamethasone 8 adrenalectomized+dexamethasone +glycyrhizic acid 8 adrenalectomized+dexamethasone +piper sarmentosum 8	Activity and expression of 11 $\beta$ -HSD1 dehydrogenase	Significantly increase: 11 $\beta$ -HSD1 dehydrogenase activity Significantly decrease: 11 $\beta$ -HSD1 expression	Not mentioned

Table 1. Continued

Year (First author)	Name of herbal medicine	Duration	Type of osteoporosis	Target	Number group dividing	Analysis	Outcome	Safety
2017 (Shi) <sup>(40)</sup>	QiangGuYin	12 months	Postmenopausal	Patient	Total 240 Placebo 80 Alendronate 80 QiangGuYin 80	BMD, body weight, BMI, $\beta$ -CTX, t-PINP	Significantly increase: BMD, t-PINP Significantly decrease: $\beta$ -CTX	20 cases of side effect (esp. GI symptom, general symptom)
2018 (Chen) <sup>(41)</sup>	Drynariae Rhizoma	6 weeks	Retinoic acid -induced	Rat	Total 70 Normal 5 Retinoic acid+Fx+Drynariae Rhizoma Retinoic acid+Fx+alendronate+Drynariae Rhizoma	Bone X-ray analysis, histological analysis, fracture calluses, ultimate load force, stiffness	Alendronate+Drynariae Rhizoma treatment: significantly stronger effective as treatment than alendronate or Drynariae Rhizoma alone, in histological, X-ray and biomechanical tests	Not mentioned
2018 (Wang) <sup>(42)</sup>	Dendrobium Officinale Orchid	13 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 60 Sham 10 OVX 10 OVX+Xianlinggubao 10 OVX+Dendrobium officinale orchid low 10 OVX+Dendrobium officinale orchid middle 10 OVX+Dendrobium officinale orchid high 10	Weight gain, level of TC, TG, HDL, LDL, glucose, E2, Ca, P, ALP, BGP and ACP in serum, uterine weight, organ coefficient, endometrial height, femoral wet and dry weight, menoral diameter, femoral length, BMD, Tb.a. cortical bone thickness, expression of RANKL and proteins in RAW264.7 cell, mRNA expression of NFATc1, TRAP, cathepsin K, $\beta$ 3-integrin, c-Fos, and c-Src	Significantly increase: serum E2, Ca and P levels, uterine & femoral physical parameters, cortical bone thickness, area, femoral BMD Significantly decrease: TG, ALP, OC, ACP, RANKL-induced osteoclast formation, mRNA expression of NFATc1, TRAP, cathepsin K, $\beta$ 3-Integrin, c-Fos, and c-Src	Not mentioned
2018 (Guo) <sup>(43)</sup>	XianLingGuBao capsule	12 weeks	Senile	Patient	Total 60 Control 30 Experimental 30	BMD, clinical efficiency, BGP, level of Ca, P, ALP in serum	Significantly increase: serum Ca Significantly decrease: serum P, ALP	Not mentioned
2018 (Li) <sup>(44)</sup>	Zuogui pill Yougui pill	6 months	Senile with kidney deficiency	Patient	Total 200 Control (placebo) 100 Experimental (+Zuogui, Yougui) 100	BMD, VAS, ECOS-16, level of BGP, PINP, P1CP, CTX, NTX, and TRAP in serum	Significantly increase: L-spine BMD, serum OC, P1CP Significantly decrease: pain VAS	Adverse effect: 3 cases, mild diarrhea
2020 (Jiang) <sup>(45)</sup>	Rhizoma Drynariae	60 days	Retinoic acid -induced	Rat	Total 36 Normal 12 Retinoic acid 12 Retinoic acid+Rhizoma Drynariae 12	32 potential biomarkers	21 biomarkers were obviously regulated, these mainly affected linoleic acid metabolic, glycerophospholipid metabolism and arachidonic acid metabolism pathway	Not mentioned
2011 (Wang) <sup>(46)</sup>	QiangGuHuoXue-decoction	3 months	Senile	Patient	Total 60 Percutaneous vertebroplasty+Xianlinggubao 30 Percutaneous vertebroplasty+QiangGuHuoXue decoction 30	Clinical efficacy, VAS, Cobb angle, BMD, level of Mg, Ca, P, ALP, BGP and BALP in serum, PYD, DPD in urine, TPACP, TCM symptom, main symptom	No significant difference between treatment & control group Both increase BMD and improve symptoms	No adverse effect



Table 1. Continued

Year (First author)	Name of herbal medicine	Duration	Type of osteoporosis	Target	Number group dividing	Analysis	Outcome	Safety
2011 (Zhu) <sup>(7)</sup>	Nourishing-kidney herbs	9 weeks	Glucocorticoid-induced	Rat	Total 143 Normal Dexamethasone Dexamethasone+Nourishing-kidney herbs Dexamethasone+invigorating spleen herbs Dexamethasone+promotins blood flow herbs Dexamethasone+Gushukang	mRNA and protein expression of TRPV5, BMD, level of ALP, TRAP, Ca, P in serum	Significantly increase: mRNA and protein expression of TRPV5, BMD Significantly decrease: TRAP	Not mentioned
2011 (Deng) <sup>(8)</sup>	Nourishing liver and kidney	60 days	Postmenopausal	Rat	Total 90 Normal OVX OVX+low OVX+middle OVX+high OVX+stilbestrol	Womb wet weight, internal organ index, histological analysis, bone tissue pathology	Significantly increase: the womb wet weight, internal organs index	Not mentioned
2011 (Chen) <sup>(9)</sup>	Tonifying kidney, resolving blood stasis and strengthening bone	12 weeks	Senile	Patient	Total 50 Experimental 25 Control (Caltrate D) 25	Efficacy, level of E2 and T, BMD, level of Ca, P, ALP, PTH, CT in serum, Hemorheology, blood viscosity	Significantly increase: level of E2, T, BMD Significantly decrease: blood viscosity Similarly: Increased - Ca, PTH, CT Decreased - Pi	No adverse effect including blood test, urine, defecation, liver and kidney function
2012 (Cheng) <sup>(9)</sup>	BuShenHuoXue decoction	6 weeks	Senile	Patient	Total 60 Percutaneous vertebroplasty+experimental (BSHX) Percutaneous vertebroplasty+control (XLGB)	Clinical efficacy, relative symptoms, VAS	Both improve relative symptoms (esp. low back and knee pain), VAS	No adverse effect (normal vs. liver & kidney function)
2012 (Gong) <sup>(51)</sup>	XianLingGouBao capsule	6 months	Senile with kidney yang deficiency	Patient	Total 90 Xianlinggubao+alendronate 30 Xianlinggubao 30 Alendronate 30	Change of clinical efficacy and symptom of kidney-yang deficiency, BMD	Improve: symptom of insufficiency of the kidney-yang, BMD	Not mentioned
2014 (Gao) <sup>(52)</sup>	Kidney-tonifying compound	12 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 92 Normal 9 Sham 14 OVX 13 OVX+kidney-tonifying compound low 13-15 OVX+kidney-tonifying compound middle 13-15 OVX+kidney-tonifying compound high 13-15 OVX+Gaitianli 13	Level of OC, TRAP in serum, BMD, mRNA expression level of MEK1 and ERK2	Significantly increase: BMD of femur, ERK2 mRNA expression Significantly decrease: MEK1 mRNA expression	Not mentioned
2015 (Wang) <sup>(53)</sup>	Antler prescription	12 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 88 Normal 12 Sham 11 OVX 12 OVX+antler prescription 19 OVX+caltrate D 17 OVX+Gushukang 17	BMD, MsX2 mRNA expression, MsX2 protein expression	Significantly increase: up-regulating MsX2 mRNA and protein expression	Not mentioned

Table 1. Continued

Year (First author)	Name of herbal medicine	Duration	Type of osteoporosis	Target	Number group dividing	Analysis	Outcome	Safety
2015 (Wang) <sup>54)</sup>	Reinforcing kidney and strengthen bone	12 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 93 Normal 12 Sham 12 OVX 12 OVX+reinforcing kidney to strengthen bone 20 OVX+caltrate D 18 OVX+Gushukang 19	BMD, mRNA expression of Dlx5, protein expression of Dlx5	Significantly increase: femur BMD, up-regulating mRNA and protein expression of Dlx5	Overdose can cause confused mentality
2015 (Ma) <sup>55)</sup>	Enriching kidney and promoting blood flow	12 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 40 Sham 10 OVX 10 OVX+E2 10 OVX+enriching kidney and promoting blood flow 10	BMD, serum concentration of $\beta$ -crosslaps and PINP, expression of Wnt2, LRP5 and $\beta$ -catenin in the right femoral bone marrow	Significantly increase: BMD, PINP, Wnt2, $\beta$ -catenin, LRP5 $\rightarrow$ regulating Wnt2 signal	Not mentioned
2015 (Liu) <sup>56)</sup>	Enriching kidney and promoting blood flow	24 weeks	Senile	Patient	Total 200 Experimental (enriching kidney and promoting blood flow) 100 Control (calcium carbonate + vitamin D+alendronate) 100	BMD, level of BGP, BAP, TRAP-5b, PINP, CTX in serum, TCM symptom	Improve symptom Significantly increase: L-spine and femur BMD, OC, BAP	No adverse effect on blood, urine, liver & kidney function, EKG 6 cases of mild constipation $\rightarrow$ relieved
2015 (Zhou) <sup>57)</sup>	ErXian-tang	8 weeks	Secondary (spinal cord injury)	Rat	Total 45 Spinal cord injury 15 Spinal cord injury+ErXian-tang 15 Spinal cord injury+alendronate 15	Body weight, BBB scale, serum ALP and Ca, organ coefficient	Improve: back limb movement, BBB scale, hepatic and testicle index of spinal cord injury rats Significantly decrease: serum Ca	Not mentioned
2016 (Yao) <sup>58)</sup>	Strengthening bone receipt	6 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 32 Sham 8 OVX 8 OVX+QiangGuYin 8 OVX+Ca Vit D3 Alfacalcidol 8	BMD, histological analysis, BV/TV, Tb.Th, Tb.N, Tb.Sp	Significantly increase: Tb.N, Tb.Th, BV/TV Significantly decrease: activity of osteoclast	Not mentioned
2016 (Li) <sup>59)</sup>	Eucommia ulmoides and Fructus Psoraleae	12 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 20 OVX 5 OVX+Eucommia ulmoides, Fructus Psoraleae (EUFP) high 5 OVX+EUFP middle 5 OVX+EUFP low 5	BMD, histological analysis, cell proliferation, expression mRNA of MMP3, OPN and MAPK	Significantly increase: bone cell proliferation, pathway of MMP3-OPN-MAPK activation of bone remodeling	Not mentioned
2016 (Lu) <sup>60)</sup>	BuShenQianPiHuoXue-fang	12 weeks	Senile	Patient	Total 60 Experimental (Vit D+calcitriol+ Bushenqianpihuoxuefang) 30 Control (Vit D+calcitriol) 30	VAS, Oswestry disability score, efficacy, BMD	Improve: VAS score, Oswestry disability score, BMD	No adverse effect
2016 (Ge) <sup>61)</sup>	XuLing invigorating bone prescription	12 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 40 Sham 10 OVX 10 OVX+caltrate D 10 OVX+XuLing-invigorating bone prescription 10	BMD, serum BALP, protein expression levels of OPG and RANKL	Significantly increase: BMD, BALP level, OPG protein expression level Significantly decrease: RANKL protein, expression level	Not mentioned

Table 1. Continued

Year (First author)	Name of herbal medicine	Duration	Type of osteoporosis	Target	Number group dividing	Analysis	Outcome	Safety
2016 (Su) <sup>(2)</sup>	ZhuangGu-decoction	12 weeks	Type 2 diabetic	Rat	Total 60 Normal 10 Diabetes mellitus 10 Diabetes mellitus+metformin 10 Diabetes mellitus+metformin+ZhuangGu decoction low 10 Diabetes mellitus+metformin+ZhuangGu decoction middle 10 Diabetes mellitus+metformin+ZhuangGu decoction high 10	BMD, FBG, histological analysis, Tb.a, Tb.Pm, Tb.N, Tb.Sp, %Tb.a, serum IGF-1 and TNF- $\alpha$	Significantly increase: Serum IGF-1, BMD, Tb.a, Tb.Pm, Tb.N, %Tb.a Significantly decrease: serum TNF- $\alpha$	Not mentioned
2016 (Sun) <sup>(3)</sup>	Osteoking	10 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 36 Sham 12 OVX 12 OVX+Osteoking 12	BMD, BMC, body weight	Significantly increase: total BMD, BMC	Not mentioned
2016 (Zhong) <sup>(4)</sup>	Hugu capsule	3 months	Postmenopausal	Rat	Total 60 Sham 10 OVX 10 OVX+Xianlinggubao 10 OVX+Hugu capsule low 10 OVX+Hugu capsule middle 10 OVX+Hugu capsule high 10	Level of ALP, BALP, OC, UOC, P1CP, PINP, TRAP5a, TRAP5b, NTX, CTX, OPG, RANKL and OPG/RANKL ratio in serum	Significantly increase: ALP, Hugu capsule high BALP Significantly decrease: UOC, PINP, CTX, TRAP5a, 5b Stimulation effect of bone formation is better than Xianlinggubao	No adverse effect on heart, liver, kidney function and lab result
2016 (Wang) <sup>(5)</sup>	Huang-Qi san	120 days	Type 2 diabetic	Rat	Total 30 Normal 10 Diabetes mellitus 10 Diabetes mellitus+Huang-Qi san 10	FBG, serum TC and TG, histological analysis, maximum load, ultimate strength, modulus of elasticity and maximum deflection, %Tb.a, Tb.Th, Tb.N, Tb.Sp, L.Pm, MAR, BFR/BS, BFR/BV, BFR/TV	Significantly increase: %Tb.a, Tb.Th, Tb.N Significantly decrease: FBG, TC, TG	Not mentioned
2017 (Wei) <sup>(6)</sup>	BuShenJianGu-fang	3 months	Postmenopausal with liver and kidney yin deficiency	Patient	Total 60 Experimental (Bushenjiangu-fang) 30 Control (Gushukang) 30	BMD, level of OC and $\beta$ -CTX in serum, VAS	Significantly decrease: OC, VAS score, symptom, $\beta$ -CTX	No adverse effect (including EKG, ALT, BUN, sCr, ESR)
2017 (Li) <sup>(7)</sup>	Kidney-tonifying herbal medicine	12 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 60 Normal 12 OP Fx 12 OP Fx+Kidney-tonifying herbal medicine low 12 OP Fx+Kidney-tonifying herbal medicine middle 12 OP Fx+Kidney-tonifying herbal medicine high 12	BMD, level of ALP, OC and TRAP in serum, histological analysis, protein expression of Notch1 in bone matrix	Significantly increase: kidney-tonifying herbal medicine high osteoblast activity, BMD, OC Significantly decrease: kidney-tonifying herbal medicine high osteoclast activity, ALP, TRAP, protein expression of Notch1	Not mentioned
2017 (Wang) <sup>(8)</sup>	Qing'E formula	12 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 60 Sham 15 OVX 15 OVX+Qing'E formula 15 OVX+E2 15	BMD, histological analysis, Tb.V%, TRS%, TFS%, OSW, and mAR of tibia, level of BALP, CTX-1 and E2 in serum	Significantly increase: BMD of L-spine, femur, Tb.V%, BALP, E2 Significantly decrease: TRS%, TFS%, MAR, mAR, OSW, CTX (but less effective than E2)	Not mentioned
2018 (Zhang) <sup>(9)</sup>	BuShenJianGu fang	12 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 84 Sham 16 OVX 17 OVX+Xianlinggubao 17 OVX+BuShenJianGu 17	Levels of LH, OC, FSH, E2 in serum, BMD	Significantly increase: E2, BMD Significantly decrease: OC & FSH & LH	Not mentioned

Table 1. Continued

Year (First author)	Name of herbal medicine	Duration	Type of osteoporosis	Target	Number group dividing	Analysis	Outcome	Safety
2018 (Wang) <sup>70)</sup>	BuShenJiangGu decoction	12 weeks	Type 2 diabetic	Rat	Total 60 → 40 Normal 10 diabetes mellitus 10 diabetes mellitus+placebo 10 diabetes mellitus+BuShenJiangGu 10	FBG, fasting insulin, level of Ca, P, ALP, BMD, IGF-1 and TNF- $\alpha$ in serum	Significantly increase: IGF-1, TNF- $\alpha$ expression level, serum Ca, P, ALP, BMD, fasting insulin Significantly decrease: FBG	Not mentioned
2018 (Chang) <sup>71)</sup>	ShengGuMiGu recipe	12 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 48 OVX 16 OVX+E2 16 OVX+Shenggumigu recipe 16	Uterine index, levels of E2, IGF-1, IL-6, TNF- $\alpha$ in serum	Significantly increase: uterine index, E2 level, IGF-1 Significantly decrease: serum IL-6 and TNF- $\alpha$ but similar with estradiol valerate group	Mentioned about possible adverse effect ex.) itching, chest discomfort, dizziness, general weakness
2018 (Ren) <sup>72)</sup>	ShengSuiJianGu capsule	16 weeks	Alcoholic	Rat	Total 120 Normal Alcohol Alcohol+Ca, Vit D3 Alcohol+ShengSuiJianGu	Body weight, femur weight, maximum load, ultimate strength, modulus of elasticity and maximum, deflection	Significantly increase: body weight, femur weight, maximum load, ultimate strength, modulus of elasticity, maximum deflection	Not mentioned
2018 (Xie) <sup>73)</sup>	ZhangGuFang decoction powder	6 months	Postmenopausal with spleen and kidney deficiency	Patient	Total 150 Western 30 ZhangguFang decoction powder 30 ZhangguFang powder 30 Western+ZhangguFang decoction powder 30 Western+ZhangguFang powder 30	Change of TCM symptoms, BMD, level of 25-(OH)D, OC, PINP and $\beta$ -CTX in serum	Significantly increase: L-spine BMD, 25-(OH)D Significantly decrease: OC and PINP and $\beta$ -CTX ZGF decoction powder has similar efficacy with ZhangguFang pieces	No abnormal safety indicators, no adverse drug reactions (including EKG, blood and urine lab, liver & kidney function (ALT, AST, ALP, BUN, Cr)
2019 (An) <sup>74)</sup>	LongZhong injury capsule	6 months	Senile with kidney deficiency and blood stasis type	Patient	Total 100 Experimental (Longzhong injury capsule+Calcium D) 50 Control (Calcium D) 50	Change of TCM syndrome, VAS, BMD, level of E2, T, Ca, P, ALP, PTH, CT in serum	Significantly increase: serum Ca, CT, E2, T, BMD Significantly decrease: TCM syndrome, VAS score, serum P, PTH	1 case - nausea no adverse effect on V/S, lab, EKG, liver & kidney function
2019 (Zou) <sup>75)</sup>	DeXianZhuangGu decoction	13 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 40 Sham 10 OVX 10 OVX+DeXianZhuangGu decoction 10 OVX+Xianlinggubao 10	BMD, body weight	Significantly increase: BMD Significantly decrease: body weight Similar with Xianlinggubao capule	Not mentioned
2019 (Wan) <sup>76)</sup>	DiHuang decoction	1 year	senile (primary)	Patient	Total 72 Experimental (DiHuang decoction+Calcium D) 36 Control (alendronate+calcium D) 36	BMD, SOST and $\beta$ -CTX	Significantly increase: BMD of femoral neck and lumbar vertebrae, SOST Significantly decrease: serum $\beta$ -CTX No significant difference with control group	Not mentioned
2019 (Yang) <sup>77)</sup>	Hugu capsule	12 weeks	Senile with kidney essence deficiency	Patient	Total 158 Experimental (Hugu) 79 Control (Xianlinggubao) 79	BMD, SF36 scale score, VAS, TCM syndrome score	Improve: SF36 scale score, VAS, TCM syndrome score	Adverse reactions occurred in 1 case (1.47%)
2020 (Gong) <sup>78)</sup>	Consolidating origin and improving bone formula	6 months	Senile (primary)	Patient	Total 106 Experimental (western+TCM) 53 Control (western only) 53	Efficacy, VAS, TCM syndrome, BMD value	Significantly increase: efficacy (more than 10%), BMD Significantly decrease: VAS, symptom	1 case burning sensation of stomach
2020 (Chen) <sup>79)</sup>	GuJian decoction	3 months	Postmenopausal with kidney deficiency and blood stasis	Patient	Total 78 Experimental (GuJian decoction) 39 Control (Jintiang capsule) 39	Serum E2, balance ability, JOA lumbar functional score	Significantly increase: E2, balance ability, JOA lumbar functional score	No adverse effect including AST, ALT, BUN, Cr

Table 1. Continued

Year (First author)	Name of herbal medicine	Duration	Type of osteoporosis	Target	Number group dividing	Analysis	Outcome	Safety
2020 (Cheng) <sup>(83)</sup>	JinTianGe capsule	24 weeks	Senile (primary)	Patient	Total 471 Experimental (Jintiange capsule) 356 Control (GuShuKang capsule) 115	TCM syndrome score, VAS, BMD, individual symptom score	Significantly increase: improve symptoms, BMD Significantly decrease: TCM symptom score, VAS score	No different between two groups, no severe adverse effect, 15 cases (4.18%) small side effect symptoms
2020 (Yu) <sup>(84)</sup>	Deer horn glue pill	9 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 80 Normal 10 Sham OP 10 OVX 10 OVX+Deer horn glue pill-high 10 OVX+Deer horn glue pill-middle 10 OVX+Deer horn glue pill-low 10 OVX+Xianlinggubao 10 OVX+fosamax 10	BMD, histological analysis, Tb.a, level of $\beta$ -CTX and PINP in serum, bone structure, expression of Runx2 protein, expression of cathepsin K protein	Significantly increase: BMD, bone microstructure, Tb percentage, serum PINP, regulating protein Runx2, protein cathepsin K Significantly decrease: $\beta$ -CTX	Not mentioned
2020 (Wang) <sup>(82)</sup>	Kidney-reinforcing TCM	14 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 60 Normal 12 OVX 12 OVX+Kidney-reinforcing TCM 18 OVX+Xianlinggubao 18	BMD, Dlx5 promoter methylation level	Significantly increase: BMD Significantly decrease: methylation level of Dlx5 promoter, -470bp-4 bp CpG1 in bone	Not mentioned
2020 (Liu) <sup>(85)</sup>	BuShenJianPiHuoXue recipe	12 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 72 $\rightarrow$ 48 Sham OP 12 OVX 12 OVX+BuShenJianPiHuoXue12 OVX+alendronate 12	BMD, TGF- $\beta$ and BMP-2 mRNA and protein	Significantly increase: BMD, TGF- $\beta$ and BMP-2 mRNA and protein expression levels	Not mentioned
2020 (Liu) <sup>(86)</sup>	YaoTongNing capsule	2 weeks	Senile	Patient	Total 120 Experimental (Yaotongning capsule) 60 Control (Ca Vit D3) 60	Efficacy, VAS, levels of PGE2, SP and 5-HT in serum	Significantly increase: efficacy Significantly decrease: VAS, the levels of PGE2, SP and 5-HT	Constipation 3 cases, no severe adverse effect
2020 (Cao) <sup>(86)</sup>	KangGuZengSheng capsule	12 weeks	Postmenopausal	Rat	Total 40 Sham 10 OVX 10 OVX+Kanggu Zengsheng capsule 10 OVX+estradiol 10	BMD, level of OC, PINP, OPG, RANKL, MDA, CAT and SOD in serum, expression of HO-1 MOD	Significantly increase: BMD of femur and lumbar vertebrae, CAT, OPG Significantly decrease: OC, PINP, MDA, HO-1 MOD No significant difference with estrogen group No difference in RANKL	Not mentioned

OP: ovariectomy, Tb.Th: trabecular thickness, Tb.V: trabecular volume, BV/TV: bone volume over the total volume, OC (=BGP, OPC): osteocalcin, ALP: alkaline phosphatase, P: phosphorus, Ca: calcium, CTX: telopeptide of collagen type I, BMD: bone mineral density, Tb.N: trabecular number, Cbt: cortical bone thickness, Oen: osteoclast number, Tb.L: trabecular length, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, E2: estradiol, Tb.a: trabecular area, ER $\alpha$ : estrogen receptor alpha, Tb.Sp: trabecular separation, SMI: structure model index, DA: degree of anisotropy, pMOI: cortical polar moment of inertia, IGF: insulin like growth factor, IGFBP: insulin like growth factor binding protein, TRAP: tartrate-resistant acid phosphatase, OPN: osteopontin, Cr: creatinine, Gr: grade, Tb.Pf: trabecular pattern factor, RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, OPG: osteoprotegerin, RZ: resting zone, PZ: proliferation zone, GOT: glutamic oxaloacetic transaminase, GPT: glutamic pyruvic transaminase, IP: inorganic phosphorus, BALP: bone specific alkaline phosphatase, FL: bone strength, Tb.t: trabecular thickness, OS/BS: osteoclast cell ratio, BUN: blood urea nitrogen, MMP: matrix metalloproteinase, 8-OHdG: 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, GAG: glucosaminoglycan, IL: interleukin, TNF: tumor necrosis factor, LTB4: leukotriene B4, DPD: deoxypyridinoline, COX: cyclooxygenase, NOS: nitric oxide synthase, 11 $\beta$ -HSD1: 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, BMI: body mass index,  $\beta$ -CTX: beta C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen carboxy-terminal peptide, PINP: terminal propeptide of type I procollagen, GI: gastrointestinal, Fx: fracture, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, ACP: acid phosphatase, NFATc1: nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1, VAS: visual analog scale, P1CP: caboxy-terminal propeptide of type I procollagen, NTX: type I collagen N-telopeptide, Mg: magnesium, PYD: pyridinoline, TPACP: serum anti-tartrate acid phosphatase, TCM: traditional Chinese medicine, TRPV5: Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5, PTH: parathyroid hormone, CT: calcitonin, MEK1: mitogen-activated protein kinase kinase 1, ERK2: extracellular signal-regulated kinase 2, MxX2: muscle segment homeobox gene 2, Dlx5: distal-less homeobox 5, LRP5: low-density lipoprotein receptor-related protein 5, BAP: bone alkaline phosphatase, CTX: C-telopeptide of collagen type I, EKG: electrocardiography, BBB: the Basso-Beattie-Bresnahan locomotor rating scale, MAPK: mitogen-activated protein kinase, FBG: fasting blood glucose, Tb.Pm: trabecular surface, BMC: bone mineral content, UcOC: undercarboxylation osteocalcin, L.Pm(%) (single label perimeter $\times$ double label perimeter)/2(trabecular perimeter $\times$ 100, MAR: mineralization rate of bone trabecular, BFR: rate of trabecular formation, BS: bone surface, ESR: erythrocyte sedimentation rate, TRS: trabecular resorption surface rate, TFS: trabecular formation surface rate, OSW: average of bone width, mAR: mineralization rate of osteocortex, LH: luteinizing hormone, FSH: follicle stimulating hormone, V/S: vital sign, SOST: serum osteoclast, JOA: Japanese Orthopaedic Association, Runx2: runt-related transcription factor 2, TGF- $\beta$ : transforming growth factor beta, BMP-2: bone morphogenetic protein type 2, PGE2: prostaglandin E 2, SP: substance P, 5-HT: 5-hydroxytryptamine (=serotonin), MDA: malondialdehyde, CAT: catalase, SOD: superoxide dismutase, HO-1: heme oxygenase-1, MOD: mean optical density, BDM: bone densitometry.

## 2. 연구 설계 분석

연구에 기재된 실험에서 다루고 있는 대상, 표본수 및 군 분류 방법 등을 분석하였다. 환자를 대상으로 한 임상 시험 연구는 19편이며 나머지 동물 실험 53편에서는 rat을 사용하였다(Table I). 72편의 연구 모두 실험군-대조군 연구로 설계되었으며, 골다공증 진단이나 유발의 유무, 증재 한약의 투여 여부, 농도, 한약을 투여하는 방법, 양성 대조 약물의 투여 여부에 따라 군을 분류하였다. 이에 따라 대부분의 연구에서 실험군을 정상군(normal), 대조군(control), 실험군(herbal medicine)으로 분류하여 정리했으며, 실험에 따라 SHAM수술군(sham), 양성대조군(positive control)을 추가로 설정하여 분류하였다(Table I).

## 3. 골다공증 유발 방법 및 대상에 따른 분류

72편의 논문에서의 골다공증 유발 원인은 크게 원발성 골다공증과 이차성 골다공증으로 나눌 수 있다. 원발성 골다공증을 다룬 연구는 폐경기 이후 에스트로겐 감소로 인하여 발생한 여성 골다공증(postmenopausal)을 대상으로 한 연구 46편, 남성 골다공증(male)을 대상으로 한 연구 2편, 남녀 모두 포함하는 퇴행성 골다공증(senile)을 대상으로 한 연구 14편으로 총 62편이었다. 이외 레티노산으로 유도된 골다공증(retinoic acid-induced)을 다룬 연구 2편, 제2형 당뇨병성 골다공증(type 2 diabetic) 3편, 부신피질호르몬으로 유도된 골다공증(glucocorticoid-induced) 3편, 척수 손상으로 인한 골다공증(secondary cord injury) 1편, 알코올로 유발된 골다공증(alcoholic) 1편 등 총 10편의 연구에서 이차적으로 유발된 골다공증을 대상으로 하였다. 10편의 이차성 골다공증을 주제로 행해진 연구는 모두 rat을 대상으로 한 실험 연구였으며, 임상 시험 연구는 모두 원발성 골다공증 환자를 대상으로 하였다(Table I).

## 4. 증재 처방 분석

연구에 사용된 증재 한약 종류를 조사하였다(Table I). 72편의 논문 중 單味處方을 사용한 논문은 22편으로 모두 25종의 單味處方을 사용하여 연구하였다. 그 중 중

복되는 單味處方은 葛根, 紅蓼 2가지로 조사되었다. 나머지 50편의 논문은 複合處方을 사용한 연구로 모두 42종의 처방이 연구에 사용되었는데 각 처방의 구성은 Table II에 정리하였다. 이 중 SMO16, Xianlinggubao capsule, Hugu capsule, Qiangguyin의 4가지 처방이 각각 2편의 연구에서 중복되었으며 鹿茸, 牡蠣, 淫羊藿 조합으로 이루어진 처방을 다룬 연구가 4편으로 가장 많았다. 임상 시험에서 사용된 증재 한약은 모두 複合處方이 사용되었으며 單味處方을 사용한 논문은 22편은 모두 rat을 대상으로 하였다.

## 5. 한약 투여기간

한약 투여 기간은 25편의 연구가 12주(3개월)로 가장 많았고, 8주(2개월)가 14편, 24주(6개월)가 9편, 6주가 7편, 16주(4개월)가 3편으로 조사됐으며 4주(1개월), 9주, 13주, 1년, 35일 동안 투여한 연구가 각 2편씩, 2주, 10주, 14주, 15주 동안 투여한 연구가 각 1편씩 있었다. 2주 동안 연구된 1편의 논문을 제외하면 모두 최소 4주 이상의 실험 기간을 두고 연구를 진행하였다(Table I).

## 6. 실험군 설정 분석

실험 연구에서 설정한 실험군의 전체 개수 및 종류에 대하여 정리하였다. 실험군 개수는 2개부터 14개까지 다양했으며, 선정된 72편의 연구 논문 중 가장 많은 18편에서 4개의 실험군을 설정하였고, 그 다음으로 실험군-대조군, 정상군이나 sham군-실험군-대조군과 같이 2개, 3개로 군을 분류한 연구가 15개씩으로 조사되었다. 가장 실험군이 많은 연구는 An 등<sup>36)</sup>의 연구로 14개의 실험군이 설정되었으며 두 單微處方의 배합 농도에 따라 실험군을 세분화하였다. 이외에도 실험군-저농도, 실험군-고농도나 실험군-저농도, 실험군-중농도, 실험군-고농도와 같이 농도에 따라 실험군을 분류한 논문은 Lim 등<sup>19)</sup>, Park 등<sup>20)</sup>, Kim 등<sup>24)</sup>의 연구를 포함하여 18편으로 나타났다. 72편의 논문 중 Yang 등<sup>23)</sup>, Ahn 등<sup>31)</sup>의 2편의 논문에서는 한약 투여 방식에 따라 구강투여, 주사투여로 분류된 실험군을 포함하여 실험을 진행하였다(Table I).

**Table II.** Configuration of Herbal Compound Used as Intervention

First author (year)	Herbal compound used as intervention	Configuration of herbal compound
Yu (2012) <sup>17)</sup>	Samgieumgamibang	Rehmanniae Radix Preparata, Eucommiae Cortex, Achyranthis Radix, Angelicae Gigantis Radix, Lycii Fructus, Hoelen, Paeoniae Radix Alba, Cinnamomi Cortex, Asia Radix, Angelicae Dahuricae Radix, Aconiti Lateralis Preparata Radix, Glycyrrhizae Radix, Clematidis Radix et Rhizoma, Acanthopanax Cortex, Zingiberis Rhizoma Crudus
Kum (2014) <sup>22)</sup>	Yoohyangheukho-dan	Aconiti Ciliare Tuber, Angelicae Gigantis Radix, Trogopterorum Faeces, Angelicae Dahuricae Radix, Osterici Radix, Cnidii Rhizoma, Pyritum, Olibanum, Atractylodis Rhizoma
Seo (2017) <sup>27)</sup> Seo (2020) <sup>38)</sup>	SMO16	Carthami Flos, Caragana sinica Rehder, Achyranthis Radix, Dipasaci Radix, Eucommiae Cortex, Drynariae Rhizoma
Cho (2017) <sup>30)</sup>	Bia-hwan	Picrorrhizae Rhizoma, Quisqualis Fructus, Ginseng Radix, Coptidis Rhizoma, Massa Medicata Fermentata, Hordei Fructus Germinatus, Crataegi Fructus, Atractylodis Rhizoma Alba, Hoelen, Glycyrrhizae Radix, Aloe
Cho (2018) <sup>32)</sup>	Gojineumja	Rehmanniae Radix Preparata, Dioscoreae Rhizoma, Ginseng Radix, Angelicae Gigantis Radix, Astragali Radix, Phellodendri Cortex, Citri Pericarpium, Hoelen, Eucommiae Cortex, Glycyrrhizae Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Alismatis Rhizoma, Crataegi Fructus, Psoraleae Semen, Schisandrae Fructus
Yun (2020) <sup>37)</sup>	Cheongawongagam	Eucommiae Cortex, Juglandis Semen, Acanthopanax Cortex, Zingiberis Rhizoma Crudus
Shi (2017) <sup>40)</sup>	QiangGuYin	Cervi Cornus Degelatinatum, Lonicerae Flos, Spatholobi Caulis, Gentianae Macrophyllae Radix, Saposhnikoviae Radix, Vespae Nidus, Cinnamomi Ramulus, Cnidii Rhizoma, Astragali Radix, Drynariae Rhizoma, Eucommiae Cortex, Dipasaci Radix
Guo (2018) <sup>43)</sup> Gong (2012) <sup>51)</sup>	XianLingGuBao capsule	Epimedii Herba, Dipsaci Radix, Salviae Miltiorrhizae Radix, Anemarrhenae Rhizoma, Psoraleae Semen, Rehmanniae Radix
Li (2018) <sup>44)</sup>	Zuogui pill Yougui pill	Rehmanniae Radix, Dioscoreae Rhizoma, Lycii Fructus, Corni Fructus, Achyranthis Radix, Cuscutae Semen, Testudinis Plastrum, Cervi Cornus Colla Rehmanniae Radix, Aconiti Lateralis Preparata Radix, Cinnamomi Cortex, Dioscoreae Rhizoma, Corni Fructus, Cuscutae Semen, Cervi Cornus Colla, Lycii Fructus, Eucommiae Cortex, Angelicae Gigantis Radix
Wang (2011) <sup>46)</sup>	QiangGuHuoXue-decoction	Rehmanniae Radix Preparata, Angelicae Gigantis Radix, Corni Fructus, Hoelen, Drynariae Rhizoma, Dipasaci Radix, Astragali Radix, Eucommiae Cortex, Cibotii Rhizoma, Corydalis Tuber, Rhei Rhizoma, Curcumae Longae Rhizoma, Eupolyphaga, Notoginseng Radix
Deng (2011) <sup>48)</sup>	Nourishing liver and kidney	Eucommiae Cortex, Psoraleae Semen, Drynariae Rhizoma, Achyranthis Radix, Corni Fructus, Salviae Miltiorrhizae Radix, Moutan Cortex Radicis, Glycyrrhizae Radix
Chen (2011) <sup>49)</sup>	Tonifying kidney, resolving blood stasis and strengthening bone	Rehmanniae Radix Preparata, Corni Fructus, Curculiginis Rhizoma, Epimedii Herba, Dioscoreae Rhizoma, Psoraleae Semen, Salviae Miltiorrhizae Radix, Eucommiae Cortex, Achyranthis Radix, Lycii Fructus
Cheng (2012) <sup>50)</sup>	BuShenHuoXue decoction	Cuscutae Semen, Rehmanniae Radix Preparata, Psoraleae Semen, Eucommiae Cortex, Corni Fructus, Cistanches Herba Angelicae Gigantis Radix, Myrrha, Lycii Fructus, Angelicae Pubescentis Radix, Carthami Flos
Gao (2014) <sup>52)</sup>	Kidney-tonifying compound	Cervi Parvum Cornu, Ostreae Concha, Epimedii Herba
Wang (2015) <sup>53)</sup>	Antler prescription	
Wang (2015) <sup>54)</sup>	Reinforcing kidney to strengthen bone	
Wang (2020) <sup>82)</sup>	Kidney-reinforcing traditinoal Chinese medicine	

**Table II.** Continued

First author (year)	Herbal compound used as intervention	Configuration of herbal compound
Ma (2015) <sup>55)</sup>	Enriching kidney and promoting blood flow	Cervi Cornus Colla, Morindae Radix, Rehmanniae Radix Preparata, Dipasaci Radix, Salviae Miltiorrhizae Radix, Codonopsis Pilosulae Radix
Liu (2015) <sup>56)</sup>	Enriching kidney and promoting blood flow	Eucommiae Cortex, Dipasaci Radix, Cistanches Herba, Rehmanniae Radix Preparata, Angelicae Pubescentis Radix, Achyranthis Radix, Salviae Miltiorrhizae Radix
Zhou (2015) <sup>57)</sup>	ErXian-tang	Curculiginis Rhizoma, Epimedii Herba, Morindae Radix, Eucommiae Cortex, Angelicae Gigantis Radix, Phellodendri Cortex, Anemarrhenae Rhizoma, Cuscutae Semen
Yao (2016) <sup>58)</sup>	Strengthening bone receipt	Astragali Radix, Dipasaci Radix, Drynariae Rhizoma, Cervi Cornus Degelatinatum, Eucommiae Cortex, Lonicerae Caulis, Spatholobi Caulis, Cnidii Rhizoma, Vespae Nidus, Cinnamomi Cortex, Gentianae Macrophyllae Radix, Saposhnikoviae Radix
Li (2016) <sup>59)</sup>	Eucommia ulmoides and Fructus Psoraleae	Eucommiae Cortex, Psoraleae Semen
Lu (2016) <sup>60)</sup>	BuShenQianPiHuoXue-fang	Rehmanniae Radix Preparata, Dioscoreae Rhizoma, Eucommiae Cortex, Taxilli Ramulus, Angelicae Gigantis Radix, Cyperi Rhizoma, Lycii Fructus, Achyranthis Radix, Cuscutae Semen, Dipasaci Radix, Psoraleae Semen, Corydalis Tuber, Citri Pericarpium
Ge (2016) <sup>61)</sup>	XuLing invigorating bone prescription	Dipasaci Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Citri Pericarpium, Carthami Flos, Glycyrrhizae Radix
Su (2016) <sup>62)</sup>	ZhuangGu-decoction	Epimedii Herba, Lycii Fructus, Astragali Radix, Drynariae Rhizoma, Eucommiae Cortex, Achyranthis Radix, Dioscoreae Rhizoma, Atractylodis Rhizoma Alba, Salviae Miltiorrhizae Radix, Notoginseng Radix, Glycyrrhizae Radix
Sun (2016) <sup>63)</sup>	Osteoking	Citri Pericarpium, Carthami Flos, Notoginseng Radix, Eucommiae Cortex, Ginseng Radix, Astragali Radix, Trionycis Carapax
Zhong (2016) <sup>64)</sup>	Hugu capsule	Epimedii Herba, Morindae Radix, Polygoni Multiflori Radix, Eucommiae Cortex, Drynariae Rhizoma, Rehmanniae Radix Preparata, Testudinis Plastrum
Yang (2019) <sup>77)</sup>		
Wang (2016) <sup>65)</sup>	Huang-Qi san	Puerariae Radix, Astragali Radix, Mori Cortex Radicus
Wei (2017) <sup>66)</sup>	BuShenJianGu-fang	Rehmanniae Radix Preparata, Dioscoreae Rhizoma, Lycii Fructus, Corni Fructus, Achyranthis Radix, Cuscutae Semen, Cervi Cornus Colla, Testudinis Plastrum, Drynariae Rhizoma, Psoraleae Semen, Ligustri Lucidi Fructus
Li (2017) <sup>67)</sup>	Kidney-tonifying herbal medicine	Aconiti Lateralis Preparata Radix, Cinnamomi Cortex, Cervi Cornus Colla, Rehmanniae Radix Preparata, Lycii Fructus, Corni Fructus, Dioscoreae Rhizoma, Cuscutae Semen, Eucommiae Cortex, Achyranthis Radix, Angelicae Gigantis Radix, Persicae semen, Carthami Flos
Wang (2017) <sup>68)</sup>	Qing'E formula	Eucommiae Cortex, Psoraleae Semen, Juglandis Semen, Allium Sativum Liliaceae Allii Bulbus
Zhang (2018) <sup>69)</sup>	BuShenJianGu fang	Epimedii Herba, Psoraleae Semen, Cervi Cornus Colla, Rehmanniae Radix, Astragali Radix, Eucommiae Cortex, Testudinis Plastrum, Achyranthis Radix, Drynariae Rhizoma
Wang (2018) <sup>70)</sup>	BuShenJiangGu decoction	Corni Fructus, Rehmanniae Radix, Rehmanniae Radix Preparata, Cibotii Rhizoma, Cuscutae Semen, Psoraleae Semen, Achyranthis Radix, Dipasaci Radix, Lumbricus, Glycyrrhizae Radix
Chang (2018) <sup>71)</sup>	ShengGuMiGu recipe	Rehmanniae Radix Preparata, Corni Fructus, Epimedii Herba, Eucommiae Cortex, Cuscutae Semen, Spatholobi Caulis, Salviae Miltiorrhizae Radix, Dipasaci Radix, Cervi Cornus Colla, Drynariae Rhizoma, Angelicae Gigantis Radix, Achyranthis Radix, Chaenomelis Fructus, Angelicae Pubescentis Radix, Hirudo, Mantidis Ootheca, Oryzae Fructus Germinatus, Saccharum Granorum, Glycyrrhizae Radix
Ren (2018) <sup>72)</sup>	ShengSuiJianGu capsule	Cervi Cornus Colla, Testudinis Plastrum, Astragali Radix, Rehmanniae Radix Preparata, Angelicae Gigantis Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Puerariae Radix, Curcumae Radix, Lumbricus, Achyranthis Radix, Salviae Miltiorrhizae Radix, Ostreae Concha, Fossilia Ossis Mastodi



Table II. Continued

First author (year)	Herbal compound used as intervention	Configuration of herbal compound
Xie (2018) <sup>73)</sup>	ZhangGuFang decoction powder	Epimedii Herba, Astragali Radix, Eucommiae Cortex, Dioscoreae Rhizoma, Notoginseng Radix, Salviae Miltiorrhizae Radix
An (2019) <sup>74)</sup>	LongZhong injury capsule	Fossilia Osis Mastodi, Drynariae Rhizoma, Pyritum, Notoginseng Radix, Myrrha, Eupolyphaga, Angelicae Gigantis Radix, Carthami Flos, Ginseng Radix, Moschus
Zou (2019) <sup>75)</sup>	DeXianZhuangGu decoction	Rehmanniae Radix Preparata, Epimedii Herba, Testudinis Plastrum, Cuscutae Semen, Salviae Miltiorrhizae Radix, Angelicae Gigantis Radix, Phellodendri Cortex, Astragali Radix, Achyranthis Radix
Wan (2019) <sup>76)</sup>	DiHuang decoction	Rehmanniae Radix Preparata, Morindae Radix, Corni Fructus, Cistanches Herba, Schisandrae Fructus, Hoelen, Liriois Tuber, Polygalae Radix, Acori Graminei Rhizoma, Aconiti Lateralis Preparata Radix, Cinnamomi Cortex
Gong (2020) <sup>78)</sup>	Consolidating origin and improving bone formula	Astragali Radix, Epimedii Herba, Psoraleae Semen, Linderae Radix, Codonopsis Pilosulae Radix, Angelicae Gigantis Radix, Cibotii Rhizoma, Glycyrrhizae Radix
Chen (2020) <sup>79)</sup>	GuJian decoction	Rehmanniae Radix Preparata, Eucommiae Cortex, Corni Fructus, Drynariae Rhizoma, Achyranthis Radix, Cnidii Rhizoma, Cervi Cornus Colla, Glycyrrhizae Radix, Astragali Radix, Notoginseng Radix, Salviae Miltiorrhizae Radix
Cheng (2020) <sup>80)</sup>	JinTianGe capsule	Tigridis Os
Yu (2020) <sup>81)</sup>	Deer horn glue pill	Cervi Cornus Colla, Aconiti Lateralis Preparata Radix, Eucommiae Cortex, Corni Fructus, Rehmanniae Radix Preparata, Cistanches Herba, Achyranthis Radix, Cinnamomi Cortex, Schisandrae Fructus, Morindae Radix, Cuscutae Semen
Liu (2020) <sup>83)</sup>	BuShenJianPiHuoXue recipe	Psoraleae Semen, Astragali Radix, Salviae Miltiorrhizae Radix, Cistanches Herba, Epimedii Herba, Rehmanniae Radix Preparata
Liu (2020) <sup>84)</sup>	YaoTongNing capsule	Strychni Semen, Lumbricus, Achyranthis Radix, Glycyrrhizae Radix, Ephedrae Herba, Olibanum, Myrrha, Ephedrae Herba, Bombycis Batryticatus, Atractylodis Rhizoma
Cao (2020) <sup>85)</sup>	KangGuZengSheng capsule	Rehmanniae Radix Preparata, Spatholobi Caulis, Cistanches Herba, Raphani Semen, Cibotii Rhizoma, Drynariae Rhizoma, Ligustri Lucidi Fructus, Achyranthis Radix, Epimedii Herba

## 7. 대조군 설정 분석

대조군을 설정한 방법 및 양성 대조군에서 사용된 약물에 대하여 분석하였다. 72편의 연구 모두 대조군을 설정한 연구를 진행하였으며, 그 중 양성 대조군을 설정한 연구는 48편이었다. 가장 많은 12편의 실험에서 estradiol 성분을 양성대조군 투여 약물로 사용했으며, 그 다음으로 alendronate을 사용한 실험 10편, calcium carbonate+cholecalciferol 성분이나 Xianlinggubao capsule을 사용한 실험 각각 9편, Gushukang capsule을 사용한 실험은 5편으로 분석되었다. 이외에 alfalacidol, resedronate 성분이 각 2회, glycyrrhizic acid, stilbestrol, raloxifene, Jintiang capsule, Gaitianli, 補中益氣顆粒, 血府逐瘀湯이 각 1회씩 사용되었다(Table I).

## 8. 평가 지표 분석

골다공증을 회복시키는 한약을 중재로 사용한 후 치료 효과 분석하기 위해 사용한 지표들을 취합하여 정리하였다(Table I). 객관적 평가 지표는 크게 형태학적 관찰 분석(macrosopic analysis), 혈액학적 분석(hematological analysis), 골학적 분석(osteological analysis), 조직학적 분석(histological analysis), 유전학적 분석(genetic analysis) 과 뇨검사(urinalysis)를 사용하였다. 형태학적 관찰 분석으로는 body weight, weight gain, bone weight, uterine weight, organ index 등을 지표로 활용했으며, 혈액학적 지표로는 혈청이나 전혈의 estradiol, osteocalcin, calcium, phosphate, alkaline phosphatase, insulin like growth factor (IGF)-1, -2, -3, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-6, procollagen type 1 N-propeptide (PINP),  $\beta$ -crosslinked C-terminal telopeptide of type 1 collagen

등을 측정하였다. 골학적 분석으로는 실체현미경이나 micro computed tomography 등을 활용한 bone mineral density (BMD), T-score, 뼈의 칼슘, 인, 콜라겐 등의 수치, 뼈의 강도, 탄성도를 분석한 것을 지표로 활용하였다. 조직학적 분석에서는 hematoxylin and eosin (H&E) 염색 후 광학현미경, 영상분석기를 이용한 지주골량, 지주골 두께, 지주골 길이, 피질골 두께, osteoblast 면적, osteoclast 수 등을 분석하였다. 노검사를 진행한 연구는 Lee 등<sup>15)</sup>, Wang<sup>46)</sup>이 작성한 연구가 있었고, phosphate, deoxy pyridinoline, pyridinoline을 지표로 활용하였다. 유전학적 분석에는 alkaline phosphatase (ALP), runt-related transcription factor 2 (Runx2), bone morphogenetic proteins (BMPs), estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ), matrix metalloproteinase (MMP)-2, -3, -9 등의 osteogenic gene marker를 이용하였다. 임상 연구에서는 상기 지표들 가운데 형태학적 관찰 분석, 골학적 분석, 혈액학적 분석, 노검사를 위주로 사용하였고 추가적으로 환자가 호소하는 증상의 변화를 표현하기 위하여 visual analog scale (VAS), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, short-form 36-Item health survey (SF36) score, Japanese Orthopaedic Association (JOA) lumbar functional score 등을 사용하였다.

## 9. 치료 효과 분석

각 논문에서 사용된 평가 지표 중에서 뚜렷하게 증가하거나 감소하여 골다공증 개선에 유의한 효과가 있었던 결과들을 정리하였다(Table I). 72편의 연구 중 Yang 등<sup>23)</sup>의 논문을 제외한 71편의 논문에서 중재로 사용한 한약 투여가 골다공증을 치료 및 예방하는 데 유의한 효과가 있었다.

체중, 뼈의 무게, 자궁의 무게 및 두께 등을 측정하는 형태학적 분석을 시행한 연구 중 여러 연구에서 한약치료가 유의미하게 작용한 결과를 나타냈다. 폐경 이후 골다공증을 대상으로 한 연구에서 골다공증이 유도된 대조군에게 체중 증가가 나타났으며, 뼈의 무게, 자궁의 무게 및 자궁관의 두께 등은 감소하는 것으로 나타났다. 한약치료를 시행한 실험군에서는 체중 증가를 유의미하게 감소시켰으며 뼈의 무게, 자궁의 무게 및 자궁관의 두께를 증가시키는 것으로 나타났다<sup>14-16,18,25,28,29,32,36,42,48,57,71,72,75)</sup>.

골학적인 분석 지표 역시 한약치료로 모두 호전되는 결과를 보였다. BMD를 지표로 사용한 논문은 총 47편으로, 47편의 모든 연구에서 골다공증 치료를 시행하지 않은 군에 비하여 한약치료를 시행한 군의 BMD가 높은 것을 알 수 있었으며, 그 중 40편의 연구에서는 유의미한 증가가 나타났다<sup>15-17,19,21,23,31-34,36,38,40,42-44,46,47,49,51-56,58-63,66-70,73-78,80-83,85)</sup>. Do 등<sup>16)</sup>, Cho 등<sup>32)</sup>, An 등<sup>36)</sup>의 연구에서 뼈의 강도 증가했으며 Ren 등<sup>72)</sup>의 연구에서는 뼈의 강도, 탄성도가 함께 증가하였다. Park 등<sup>20)</sup>의 연구에서 한약치료 이후 뼈 내의 collagen, pyridinoline 성분이 늘어난 것을 알 수 있었으며, Cho 등<sup>32)</sup>의 연구에서 칼슘, 인의 수치가 상승하였다. 이외에도 골다공증의 진단 기준으로 흔히 쓰이는 T-score의 유의미한 증가를 보인 연구결과도 있었다<sup>15)</sup>.

혈액학적 분석을 시행한 논문은 모두 48편이었다. 골다공증에 한약치료를 적용한 결과 대부분의 연구에서 혈청 calcium, phosphate, estradiol, progesterone, testosterone, IGF-I, IGF-II, insulin like growth factor binding protein-III, PTH, calcitonin, P1NP, bone alkaline phosphatase, bone specific alkaline phosphatase은 증가했으며 osteocalcin, alkaline phosphatase, telopeptide of collagen type I (CTx), deoxy pyridinoline, TNF- $\alpha$ , triglyceride, total cholesterol, acid phosphatase, tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)-5a, TRAP-5b, heme oxygenase-1, mean optical density, malondialdehyde는 감소하는 경향을 보였다<sup>14-16,18-23,25,26,28-34,36,37,40,42-47,49,52,55-57,61,62,64-71,73,74,76,81,84,85)</sup>. 이처럼 한약치료로 조골세포 활성화 및 파골세포 활성화 억제와 관련된 혈청 인자들이 조절됨으로써 한약이 골다공증 개선에 긍정적인 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. 예외적으로 평가 지표 중 혈청 osteocalcin, ALP, P1NP는 반대의 결과를 보이는 연구도 있었다. Kim과 Kim<sup>21)</sup>, Li 등<sup>44)</sup>, Liu 등<sup>56)</sup>, Li 등<sup>67)</sup>의 연구에서 혈청 osteocalcin 수치가 한약치료 후에 증가했으며, Kim 등<sup>21)</sup>의 연구에서 혈청 ALP가 한약치료로 감소하였다. 또한 Xie<sup>73)</sup>, Cao 등<sup>85)</sup>의 연구에서 한약치료 이후 P1NP가 감소하였다. 농도에 따라 다른 결과를 나타낸 연구들도 있었는데 Zhong 등<sup>64)</sup>의 연구에서 TRAP-5a, TRAP-5b의 수치가 고농도 한약치료군에서만 유의하게 감소하였고, 저농도 한약치료군에서는 증가하는 것으로 나타났으며, carboxy-terminal propeptide of type 1 procollagen

수치는 모두 난소제거대조군에 비하여 증가하나 저농도 한약치료군에서 가장 증가한 이후 농도가 오를수록 감소하며 PINP는 한약 농도에 따라 소폭 증가하기는 하지만 전반적으로 난소제거대조군에 비하여 낮은 수치를 보였다.

지주골량, 지주골 두께, 지주골 수, 지주골 길이, 피질골 두께, 파골세포 수, 조골세포 면적 등을 H&E 염색을 통해 조직학적으로 분석한 결과, 각 연구에서 사용된 한약은 관련 지표들을 개선하는 효과가 있었다. 골다공증 상태의 실험 대상에게는 결합조직의 증가로 인한 지주골량과 피질골의 현저한 감소와 파골세포 수와 조골세포 면적의 증가가 나타났으며 이에 맞서 한약치료는 지주골 및 피질골 관련 지표를 유의미하게 증가시키며 파골세포 수와 조골세포 면적을 감소시키는 것으로 나타났다<sup>14,16,22,26,28-32,37,42,58,62,65,68,81</sup>.

유전학적인 분석 지표를 사용한 연구 중에서 한약치료로 증가하여 치료 효과를 입증한 지표들은 transient receptor potential cation channel subfamily V member 5, ER $\alpha$ , osteopontin, proteoglycan, osteoprotegerin (OPG), osteocalcin, Wnt2,  $\beta$ -catenin, low-density lipoprotein receptor-related protein 5, Runx2 expression과 extracellular signal-regulated kinase 2, muscle segment homeobox gene 2, distal-less homeobox 5, mitogen-activated protein kinase, transforming growth factor beta, BMP-2 mRNA expression 등이 있다. 반대로 한약을 통하여 MMP-1, MMP-3, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1, tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) expression과 mitogen-activated protein kinase kinase 1, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , leukotriene B4, IL-6, cyclooxygenase-2, nitric oxide synthase 2의 mRNA expression의 지표는 감소하였으며 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine와 receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) positive reaction이 억제되었다. 이에 따라 한약 치료가 관련 유전자 발현의 증가와 감소를 통하여 골다공증의 골흡수 및 골형성을 조절함으로써 골다공증 치료에 기여할 수 있음을 밝혔다<sup>21,27,34,35,37-39,42,47,52-55,59,61,81-83</sup>.

노검사를 평가 지표로 활용하여 골흡수 지표를 확인한 연구들도 있었다. Lee 등<sup>15</sup>의 연구에서는 노중의 칼슘과 인 성분은 유의미한 변화가 없었지만 파골세포에

의해 소변으로 배출되는 deoxypyridinoline 성분은 女貞子를 사용한 군에서 난소제거군에 비하여 유의미하게 감소하였다. Wang<sup>46</sup>의 연구에서는 뇨 중 pyridinoline, deoxypyridinoline 성분이 치료군에서 치료전과 대비하여 감소하였으나 양성대조군에 비하여 유의미한 감소는 보이지 않았다.

환자를 대상으로 한 연구에서는 환자가 주관적으로 호소하는 증상을 객관적 지표로 표현하여 효과를 분석한 연구들도 있었다<sup>43,44,46,49-51,56,60,66,73,74,77-80,84</sup>. 해당되는 모든 연구에서 한약치료로 골다공증으로 인한 부위별 통증이 감소했으며 이는 치료 효과에 대한 설문에서의 긍정적인 결과와 VAS, SF36 score, JOA lumbar functional score의 유의미한 개선으로 나타났다. 특히 7편의 연구에서는 골다공증을 腎虛로 변증하여 腰脊疼痛, 下肢萎縮, 脛膝酸軟, 耳鳴 등의 腎虛 증상이 유의미하게 호전되는 것을 TCM syndrome score을 통해 기록했다<sup>44,51,66,73,74,77,79</sup>.

## 10. 안전성 평가

72편의 연구 중에서 총 25편의 연구에서 안전성을 언급 및 평가하였다. 그 중 10편의 연구는 환자를 대상으로 환자가 호소하는 부정적인 증상만을 평가하였고, Shi 등<sup>40</sup>의 연구에서 소화기계 및 전신증상, Li 등<sup>44</sup>의 연구에서 설사, An<sup>74</sup>의 연구에서 오심 등이 발생했으나 모두 가벼운 증상으로 실험 기간 안에 해결되었다. Wang 등<sup>54</sup>과 Chang 등<sup>71</sup>의 연구에서는 실제 부작용이 발견되지 않았지만 발생 가능한 부작용에 대하여 언급하였다. 혈액검사를 함께 활용한 나머지 15편 중 5편의 연구에서는 aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase 수치를 통하여 실험연구에 사용된 한약이 간독성을 유발하는지를 판단하였고, 9편의 연구에서는 간독성과 더불어 blood urea nitrogen, serum creatinine 수치를 이용하여 신독성이 나타나는지 확인하였다. 1개의 실험에서는 creatinine, superoxide dismutase를 통해서 실험에 사용된 한약 제제를 통해 신독성이 유발되는지 평가하였다. 관련 혈액검사가 시행된 모든 연구에서 한약으로 인하여 간독성이나 신독성이 유발되는 사례는 관찰되지 않았다(Table I).

## 고찰»»»»

골다공증이란 골량 감소 및 미세구조 이상을 특징으로 하는 전신적인 골대사질환으로 뼈가 약해지고 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환이다<sup>35)</sup>. 정상적인 생리학적 상태에서는 조골세포와 파골세포의 기능과 활성이 조화롭게 조절되면서 골대사의 항상성이 유지된다. 하지만 관련 분자들의 조절에 불균형이 발생하면서 파골세포는 활성화되고 조골세포는 억제되며 그 결과로 골다공증이 발생한다<sup>61)</sup>. 이러한 골재형성의 분자적 조절로써 골다공증을 교정하는 여러 약물이 개발되었지만 위장관 장애, 비전형 골절, 심혈관계 질환 등의 부작용이 함께 보고되고 있어 추가적인 약제 연구와 개발이 필요하다<sup>7)</sup>. 골다공증 치료에 한약을 사용하는 것은 이러한 부작용에 대한 효과적인 대안이 될 수 있으며 이미 많은 연구들이 지속적으로 시행되어 왔다. 본 연구는 정해진 선정 기준에 따라 72편의 국내외 연구들을 정리함으로써 앞으로 진행될 연구 및 임상에서의 활용에 도움이 되고자 하는 목적에서 작성되었다.

한의학에서 골다공증을 정확히 명시하는 단어는 없으나 黃帝內經 《素問·痿論》에 “腎主身之骨髓, ... 腎氣熱, 則要脊不舉, 骨枯而髓減, 發爲骨痿. 有所遠行勞倦, 逢大熱而渴, 渴則陽氣內伐, 內伐則熱舍於腎, 腎者水臟也, 今水不勝火, 則骨枯而髓虛, 故足不任身, 發爲, 骨痿, 故下經曰, 骨痿者, 生於大熱也”라 하여 그 임상양상으로 보아 骨痿의 범주에 해당하는 것으로 볼 수 있다. 骨痿는 腎陰虛證, 腎陽虛證, 氣血兩虛證 등으로 병인병리를 해석하여 滋陰補腎, 補腎壯陽, 補益氣血의 치법을 응용하고 있다<sup>30)</sup>.

선정된 72편의 연구들에 사용된 중재 처방을 분석해보면 대부분의 單味 및 複合處方들이 위의 치법에 부합하는 것을 알 수 있었다. 단미 처방을 사용한 19편의 논문 중에서 滋陰補腎, 補腎壯陽, 補益氣血의 치법 기준에 부합하는 약제가 12가지로 나타났다. 그 중 補陽, 補氣하며 腎으로 귀경하는 경우는 何首烏, 鹿茸, 鹿角, 鹿角膠, 益智仁, 巴戟天, 骨碎補, 紅參 등이 있었고, 補陰, 補血하며 腎으로 귀경하는 약제들로 何首烏, 枸杞子, 石斛 등이 있었다. 복합 처방을 사용한 연구 48편 중에서도 37편의 연구에서 補腎을 주된 목표로 하는 중재 한약을 사용하였다. 이외 益氣補血하는 三氣飲加味方<sup>17)</sup>, 肥兒

丸<sup>30)</sup>, 益氣健脾, 生津止渴하는 黃芪散<sup>65)</sup>, 散寒止痛, 去風濕 등을 목표로 하는 乳香黑虎丹<sup>22)</sup>, 腰痛寧膠囊<sup>84)</sup>, 溫經通絡, 補氣하는 強骨飲<sup>40,58)</sup>, 強筋健骨하는 強骨活血湯<sup>46)</sup>, 續茶健骨方<sup>61)</sup>, 恆古骨傷癒合劑<sup>63)</sup>, 金天格膠囊<sup>80)</sup> 등이 있었다. 제2형 당뇨의 합병으로 유발된 골다공증의 경우 生津止渴하는 黃芪散<sup>65)</sup>이 사용되었으며 이외 이차성 골다공증에 쓰인 처방은 원발성 골다공증에 쓰이는 처방 경향에서 크게 벗어나지 않았다. 각각의 복합 처방 구성을 분석하여 사용 빈도가 높은 본초를 알아보았다. 地黃, 杜沖이 20번 이상으로 가장 많이 사용되었고, 10번 이상 사용된 빈용 약제는 牛膝, 山茱萸, 黃芪, 骨碎補, 淫羊藿, 當歸, 菟絲子, 鹿角, 續斷, 丹參, 補骨脂, 山藥 등이 있었다.

치료 효과에 대한 평가 지표는 형태학적, 혈액학적, 골학적, 조직학적, 유전학적 분석과 뇨검사가 객관적 지표로 사용되었으며, 일부 연구에서는 환자가 주관적으로 호소하는 증상에 대한 여러 지표들도 함께 사용하였다. 여러 연구에서 사용된 형태학적, 골학적 분석 지표에 의하면 한약 치료 후 뼈의 무게, 자궁의 무게 및 자궁관의 무게가 증가하였으며 골밀도, 뼈의 강도, 탄성도, 뼈 내 칼슘, 콜라겐 등이 증가하였다. 조직학적으로 지주골 및 피질골 관련 지표가 유의미하게 증가했으며 파골세포 수와 조골세포 면적이 감소되어 한약이 골다공증 치료에 유의미함을 알 수 있었다. 혈액학적, 유전학적 분석에서 많이 사용된 지표는 혈청 osteocalcin, ALP, calcium (Ca), phosphorus (P), estradiol, CTx, TRAP, PINP, RANK/RANKL, total cholesterol, triglyceride, OPG 등이 있었다. ALP, osteocalcin, PINP는 조골세포 활성화의 대표적인 표지자로 사용되며 CTx, TRAP, RANK/RANKL의 증가는 파골세포의 활성화를, OPG, estrogen의 증가는 파골세포의 억제를 의미한다. 골다공증 발현 이후 감소하는 혈청 Ca, P와 폐경 이후 증가하는 total cholesterol, triglyceride 또한 치료 효과의 지표로 많이 사용되었음을 알 수 있었다<sup>86)</sup>. 마지막으로 VAS, TCM syndrome score 등 환자가 호소하는 증상을 객관화시킨 지표들 또한 치료 효과가 있음을 입증하였다. 정리한 72편의 연구 중 71편의 연구에서 한약이 이와 같은 골흡수 표지자와 골형성 표지자 및 골다공증 관련 지표를 개선하여 골다공증을 유의미하게 완화시키는 것으로 나타났다.

안전성을 평가한 결과 뚜렷한 부작용은 발견되지 않았다. 일부 연구들에서 한약 투여 기간에 미약한 전신 증상, 소화기계 증상 등이 보고된 바 있으나 가벼운 증상으로 금세 호전되었다. 간독성 및 신독성 관련 혈액 검사 지표들은 큰 변화가 없어 한약 치료가 간이나 신장에 무리한 영향을 주지 않았음을 알 수 있었다.

선정된 연구들에 따르면 한약 치료는 골재 형성에 관여하는 여러 분자들을 조절함으로써 골다공증 치료에 유의미한 효과가 있으며 부작용 발생도 뚜렷하지 않았다. 이는 한약 처방이 골다공증 치료에 다양한 지표 개선을 목적으로 적극적으로 활용될 수 있음을 시사한다. 하지만 각 연구에서 사용된 단미처방과 복합처방의 종류 및 구성이 일관성이 없으며, 실험설계와 평가지표 등이 상이하여 본 연구가 특정 처방의 효과나 치료 기전을 명확하게 밝히는 연구에는 미치지 못하였다. 향후 본 연구를 바탕으로 하여 자주 사용되는 단미 및 복합 처방을 대상으로 체계적이고 일관성 있는 효과 기전을 밝힐 수 있는 연구가 진행되어 검증된 골다공증 한약 치료제 개발이 이루어지기를 기대한다.

## 결론»»»»

본 연구는 2011년부터 2020년까지 10년간 골다공증에 사용한 한약 효과에 대해 다룬 국내외 동물 실험 및 임상시험 논문 72편에 대한 문헌고찰을 시행하였다. 대다수의 연구에서 한약 복용 이후 뼈의 무게와 강도, 골밀도 등이 증가하였으며 골흡수 표지자와 골형성 표지자 및 골다공증 관련 지표를 개선하였다. 모든 연구에서 골다공증을 한의학적 관점에서 骨痿로 해석하였고, 대다수의 연구에서 이를 腎虛로 변증하여 補腎을 목적으로 한 다양한 한약제제를 중재 처방으로 사용하는 경향을 보였다. 안전성 평가를 시행한 모든 논문에서 한약 사용 중 간독성, 신독성은 나타나지 않았으며 가벼운 증상을 호소했던 소수의 임상 시험 이외에 뚜렷한 부작용은 발생하지 않았다. 이는 한약 처방이 다양한 기전으로 골다공증 치료에 적극적으로 활용될 수 있음을 시사한다. 다만, 근거 수준과 상관없이 검색 기준에 따라 선정된 모든 논문을 포함하였고, 유형별로 연구를 나누지 않아 메타 분석도 시행하지 않았다. 또한 중재

로 사용된 한약 처방의 종류가 매우 상이하며, 시험 설계 및 사용한 지표 등도 광범위하여 경향성 파악 이외에 구체적이고 통계학적인 결론에 도달할 수는 없었다. 향후 본 연구결과를 바탕으로 자주 사용되는 한약제제에 대한 치료 효과 및 기전에 대한 보다 많은 연구가 시행되어 골다공증의 신약개발 및 대중적인 임상 활용 등의 다양한 발전이 이루어지기를 기대한다.

## References»»»»

1. Anonymous. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *The American Journal of Medicine*. 1993;94:646-50.
2. The Society of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology. *Korean medicine obstetrics & gynecology*. 3rd ed. Seoul:Euisseongdang. 2016:252.
3. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. *Korean medicine rehabilitation*. 4th ed. Seoul:Koonja Publishing. 2015:35, 133-4.
4. Liu Y, Liu JP, Xia Y. Chinese herbal medicines for treating osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;3:11.
5. Healthcare Bigdata Hub [Internet] 2021 [cited 2021 Feb 18]. Available from: URL: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrsIInsInfo.do>.
6. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992;2(6):285-9.
7. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, Almasri J, Farah W, Sarigianni M, Muthusamy K, Al Nofal A, Haydour Q, Wang Z, Murad MH. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1623.
8. Choi HJ. Treatment for osteoporosis: focusing on bisphosphonate therapy. *Korean J Fam Pract*. 2013;3:16-24.
9. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809.
10. Rozenberg S, Kroll M, Pastijn A, Vandromme J. Osteoporosis prevention and treatment with sex hormone replacement therapy. *Clinical Rheumatology*. 1995;

- 14(3):14-7.
11. Tang D, Ju C, Liu Y, Xu F, Wang Z, Wang D. Therapeutic effect of icariin combined with stem cells on postmenopausal osteoporosis in rats. *J Bone Miner Metab.* 2017;36(2):180-8.
  12. Lin J, Zhu J, Wang Y, Zhang N, Gober HJ, Qiu X, Li D, Wang L. Chinese single herbs and active ingredients for postmenopausal osteoporosis: from pre-clinical evidence to action mechanism. *Biosci Trends.* 2017;11:496-506.
  13. Kim MB, Kim SS, Chung SH. A literature review of herbal medicine on osteoporosis studies - reviewing articles published after year 2000. *J Korean Med Rehabil.* 2010;20(1):91-107.
  14. Park JA, Lee SO, Moon EJ, Kim M, Lim SC. Protective effect of Puerariae Radix on ovariectomy-induced bone loss in rats. *Natural Product Sciences.* 2011;17(3):189-97.
  15. Lee SY, Seo BI, Park JH, Rho SS, Kim DJ. Effect of Ligustri Lucidi Fructus Extract and Vici Herba Extract on treatment of osteoporosis in ovariectomized rat. *Korea Journal of Oriental Medicine.* 2011;17(1):153-65.
  16. Do YJ, Ku SK, Kim HT, Oh TH, Cho MY, Kim SW, Ryu IS, Lee KW. Antiosteoporotic effects of Polygoni Multiflori Radix (PMR) in ovariectomized (OVX)-induced osteoporosis ddY mice. *Journal of Veterinary Clinics.* 2011;29(4):375-86.
  17. Yu SJ, Ahn HB, Kim JY, Lee DN. A comparative study of BMD between osteoporosis patients taking fosamax and taking fosamax and Samgieumgamibang. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology.* 2012;25(1):11-9.
  18. Kim JH, Kim HS, Jun JY, Jeong DW, Cho CY, Sohn YJ, Jung HS. Effects of Cuscutae Semen extract on prevention of osteoporosis in ovariectomized rats. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology.* 2012;25(4):1-11.
  19. Lim DW, Kim JG, Lee YS, Cha SH, Kim YT. Preventive effects of Eleutherococcus senticosus Bark extract in OVX-induced osteoporosis in rats. *Molecules.* 2013;18(7):7998-8008.
  20. Park YS, Kang MS, Kim BK, Kim MH. The effect of Eisenia bicyclis extracts on bone tissues in ovariectomized rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 2013;42(1):33-9.
  21. Kim JH, Kim JS. Effects of Lycii Fructus and Lycii Folium extracts on osteoporosis in ovariectomized rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 2014;43(1):24-9.
  22. Kum CJ, Cho CY, Lim JM, Song DU, Kim JH, Lee B, Jung HS. Effects of Yoohyangheukho-dan (Rüxiānghēihū-dān) on osteoporosis induced by ovariectomy in rats. *J Korean Med Rehabil.* 2014;24(3):29-37.
  23. Yang MY, Jang HS, Lee HJ, Moon CJ, Kim JC, Jang JS, Jung UH, Jo SK, Kim SH. Evaluation of effect of red ginseng on ovariectomy-induced bone loss in C3H/HeN mice. *J Biomed Res.* 2014;15(1):12-8.
  24. Kim JH, Lee HJ, Kang KS, Chun KH, Hwang GS. Protective effect of Korean red ginseng against glucocorticoid-induced osteoporosis in vitro and in vivo. *Journal of Ginseng Research.* 2015;39(1):46-53.
  25. Kim YO, Kim JS, Lee SW, Jo IH, Na SW. Osteoprotective effect of extract from Cirsium japonicum var. ussuriense in ovariectomized rats. *Korean J Medicinal Crop Sci.* 2015;23(1):1-7.
  26. Choi JH, Lim SK, Jang AR, Nho JH, Lim JO, Cho SK, Kim YK, Lee AC, Choi MY, Boo YM, Park SH. Safflower bud dietary prevents ovariectomy-induced osteoporosis in rats. *Korean J Plant Res.* 2015;28(6):704-9.
  27. Seo IB, Ahn SH. Effect of SMO16, a Korean poly-herbal medicine, on bone mass in ovariectomized rat. *International Journal of Sport.* 2017;2(2):18-22.
  28. Lee MJ, An BK, Jung HK, Lee KH, Kim AH, Lee HJ, Jang JH, Sim MO, Kim TM, Kim MS, Seong TG, Woo KW, Cho JH, Kim JC, Cho HW. The anti-osteoporosis effects of Cassia tora L. seed ethanol extract in ovariectomized rats. *Kor J Pharmacogn.* 2016;47(4):333-42.
  29. Jeong JH, An JH, Yang H, Kim DK, Jeong YG, Na CH, Na DS, Dong MS, Hang SY. Protective effect of Rhus verniciflua stokes extract in an experimental model of post-menopausal osteoporosis. *Anatomy&Cell Biology.* 2017;50(3):219-29.
  30. Cho CY, Kim EY, Kim DH, Kim MB, Kim SB, Yang KJ, Sohn YJ, Jung HS. Effects of Bia-hwan (Féiér-wán) on the ovariectomized rat model of osteoporosis. *J Korean Med Rehabil.* 2017;27(2):19-27.
  31. Ahn BS, Lee SE, Moon CJ, Kim JC, Jang JS, Kim SH. The effect of Puerariae Radix on ovariectomy-induced bone loss in C3H/HeN mice. *J of Biomed Transl Res.* 2018;19(4):74-8.
  32. Cho SY, Kim DC. Anti-osteoporotic activity of Gojineumja aqueous extracts on the ovariectomized mice. *J Korean Obstet Gynecol.* 2018;31(4):16-38.
  33. Park HI, Lee KH. Comparison of the effects of deer antler, old antler, and antler glue on osteoporosis in ovariectomized rats. *Journal of Acupuncture Research.* 2018;35(1):21-7.
  34. Kim HH, Ahn SH, Park SY. Effects of Bombycis Corpus on male osteoporosis. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 2019;33(1):56-62.
  35. Kim HJ, Ahn SH, Park SY. The effects of Alpiniae Oxyphyllae Fructus on osteoporosis and muscle dystrophy of male mice. *J Int Korean Med* 2019;40(1):1-12.
  36. An TEB, Kim DC. Selection of the fittest anti-osteoporotic mixed compositions consist of Morindae Radix and Cistanchis Herba Aqueous extracts on ovariectomized mice. *J Korean Obstet Gynecol.* 2019;32(3):1-19.

37. Yun GW, Lee H. Effect of Cheongawongagam extract on the ovariectomized rat model of osteoporosis. *The Society of Pathology in Korean Medicine*. 2020;34(1):14-23.
38. Seo IB, Ahn SH. A Korean poly-herbal medicine, SMO16, regulates the RANKL/OPG bone remodeling in OVX rat model. *Kinesiology*. 2020;5(1):58-64.
39. Ramli ESM, Soelaiman IN, Othman F, Ahmad F, Shuib AN, Mohamed N, Muhammad N, Suhaimi FH. The effects of piper sarmentosum water extract on the expression and activity of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the bones with excessive glucocorticoids. *Iran J Med Sci*. 2012;37(1):39-46.
40. Shi ZY, Zhang XG, Li CW, Liu K, Liang BC. Effect of traditional Chinese medicine product, QiangGuYin, on bone mineral density and bone turnover in Chinese postmenopausal osteoporosis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;2017(6062707):1-8.
41. Chen L, Tao ZS, Chen H, Zhou K, Zhou DS. Combined treatment with alendronate and *Drynaria rhizome* extracts effect on fracture healing in osteoporotic rats. *Z Gerontol Geriat*. 2018;51(8):875-81.
42. Wang Q, Zi CT, Wang J, Wang YN, Huang YW, Fu XQ, Wang XJ, Sheng J. *Dendrobium officinale* orchid extract prevents ovariectomy-induced osteoporosis in vivo and inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation in vitro. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;8(966):1-13.
43. Guo N, Li BL, Jiang XR. The efficacy of a phytoestrogen-rich Chinese medicine on senile osteoporosis. *Farmacia*. 2018;66(6):1076-80.
44. Li WX, Zhang KQ, Liu Z, Liu L, Cheng Y, Yin JC, Sun YD, Yang F. Effect of Zuogui pill and Yougui pill on osteoporosis: a randomized controlled trial. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2018;38(1):33-42.
45. Jiang YC, Li YF, Zhou L, Zhang DP. UPLC-MS metabolomics method provides valuable insights into the effect and underlying mechanisms of *Rhizoma Drynariae* protecting osteoporosis. *Journal of Chromatography B*. 2020;1152(122262):1-8.
46. Wang JJ. A clinical study of Qiangguhuoxue decoction combined with PKP in the treatment of osteoporotic thoracolumbar vertebral compression fractures [dissertation]. *HuNan:HuNan University of Chinese Medicine*; 2011.
47. Zhu H, Zheng HX, Yang F, Wang J, Zhang GZ. Effects of nourishing-kidney herbs on expression of TRPV5 in kidney of rats with osteoporosis induced by dexamethasone. *CJTCMP*. 2011;26(5):1110-4.
48. Deng AL, Zhou ZM, Jiang HZ, Zhang YB, Jing J. Effect of traditional Chinese medicine for nourishing liver and kidney on bone tissue pathology of ovariectomized osteoporosis model rats. *China Pharmacist*. 2011;14(2):154-7.
49. Chen HS. A clinical study on Tonifying Ki, resolving blood stasis and strengthening bone for senile osteoporosis [dissertation]. *NanJing:Nanjing University of Traditional Chinese Medicine*; 2011.
50. Cheng ZY. Filling kidney invigorate the decoction in the treatment of osteoporotic vertebral compression fracture PKP postoperative clinical curative effect observation [dissertation]. *Hunan:Hunan University of Chinese Medicine*; 2012.
51. Gong JC, Chen SH, Xu WG, Lu GQ. Clinical study on “xian ling gu bao” plus alendronate in treating osteoporosis of insufficiency of the kidney-Yang. *Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology*. 2012;24(5):7-9.
52. Gao L, Zheng HX, Shang DY, Zhong ZH, Lin SR. Regulation of kidney-tonifying compound on the ovariectomized rats MEK1, ERK2 gene expression. *Chin J Osteoporos*. 2014;20(5):471-84.
53. Wang J, Zheng HX, Zhang JP, Liu Y, Liu JH, Song GY, Liu RH. Effects of antler prescription on the expression of Mx2 mRNA and protein in renal tissue of ovariectomy osteoporosis rats. *Journal of Basic Chinese Medicine*. 2015;21(7):800-2, 836.
54. Wang J, Zheng HX, Zhang JP, Liu Y, Liu JH, Song GY, Liu RH. Effect of reinforcing kidney to strengthen bone traditional Chinese medicine compound on mRNA and protein expression of Dlx5 in bone tissues of ovariectomized osteoporosis rats. *Journal of Basic Chinese Medicine*. 2015;21(10):1238-40, 1316.
55. Ma W, Pan J, Hu BC, Zhang Y. Effect of enriching kidney and promoting blood flow TCM on Wnt signal in osteoporotic rats. *Chin J Osteoporos*. 2015;21(7):820-3.
56. Liu W, Zhang L, Wu YH. Effects of tonifying kidney and invigorating blood therapy in treating 100 senile osteoporosis patients: a randomized controlled trial. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2015;56(9):769-72.
57. Zhou XM, Wu JZ, Wang WQ, Wu MY, Zeng YG, Shi XG. Experimental study on the treatment of the secondary osteoporosis of spinal cord injury with Erxian decoction. *Chin J Osteoporos*. 2015;21(2):223-7.
58. Yao JL, Wang B, Wu P, Liu K, Shi XL. The effect of strengthening-bone receipt on the change of trabecular bone of fracture healing under micro-CT in rat osteoporotic model. *Chin J Osteoporos*. 2016;22(11):1395-8, 1403.
59. Li H, Dai Y, Fan YB, Luo K. Effect of *Eucommia ulmoides* and *Fructus Psoraleae* on osteoblasts proliferation and the expression of signal pathway protein in the osteoblasts from ovariectomized rats. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*. 2016;27(7):1610-3.
60. Lu YF. Clinical study of Bushenjianpihuoxuefang on

- the treatment of senile osteoporosis [dissertation]. Anhui: Anhui University of Traditional Chinese Medicine; 2016.
61. Ge J, Li SQ, Chen J, Xie LH, Xu HJ, Ma HZ. The effect of Xuling invigorating bone prescription on bone mineral density and the protein expression of OPG and RANKL in rat osteoporosis model. *Chin J Osteoporos.* 2016;22(5):592-5.
  62. Su L, Li SL, Chen WH, Ma RJ, Mo WQ. The effect of Zhuanggu-decoction on the treatment and on serum IGF-1 and TNF- $\alpha$  in type 2 diabetes rats with osteoporosis. *Chin J Osteoporos.* 2016;22(4):428-32.
  63. Sun Y, Chen R, Wang XQ, Zhang Y, Jiang G, Hu M, Zhao HB, Li WH. The effects of Osteoking on ovariectomized female rat model of osteoporosis. *Chin J Osteoporos.* 2016;22(12):1513-5, 1539.
  64. Zhong JX, Jin ZM, Jia HH, Wu Y, Chen J, Cao Q, Cao KG, Li QN. Effect of Hugu capsules on bone metabolic indexes in ovariectomized rats. *Chin J Osteoporos.* 2016;22(5):602-7.
  65. Wang F, Gao Y, Li WM, Chen J. The effects of Huang-Qi san on diabetic rats femur and tibia. *Chin J Osteoporos.* 2016;22(3):278-82, 287.
  66. Wei YX. Clinical study of using Bushenjiangu fang for treatment of osteoporosis patients with renal and liver insufficiency [dissertation]. Hunan:Hunan University of Traditional Chinese Medicine; 2017.
  67. Li YX, Zhang SC, Liang D, Guo DQ, Mo GY, Li DX, Guo HZ, Feng PB, Li YW, Mo L, Yang ZD, Tang YC. The effect of Chinese kidney-tonifying herbal medicine on osteoporotic fractures by regulating Notch1 protein in rats. *Chin J Osteoporos.* 2017;23(11):1425-30.
  68. Wang XY, Chang SX, Li GW, Zhou ZM, Yuan J, Wang L, Song YY, Miao Y. Experimental study on the effect of Qing E Formula on postmenopausal osteoporosis in rats induced by ovariectomy. *Chin J Osteoporos.* 2017; 23(2):197-202.
  69. Zhang W, Zheng HX. Effect of Tonifying kidney and strengthening bone Chinese herbs on the expression of hormone level and bone mineral density in ovariectomized rats. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2018;30(3):479-82.
  70. Wang F, Lou J. Clinical observation of the DOP rats model treated by Bushen Qianggu decoction. *Shanxi Zhongyi.* 2018;39(5):557-60.
  71. Chang BL, Chai Y, Li Q, Yang JX, Liu SW. Effect of Shenggumigu recipe on the levels of serum cytokines in rats with osteoporosis. *China Pharmaceuticals.* 2018;27(15):17-9.
  72. Ren SJ, Liang YL, Ren MH, Wang YQ, Tan FZ, Xing GL, Jiang YC. Effects of Sheng Sui Jian Gu capsule on femur biomechanics in rats with alcoholic osteoporosis. *Chin J Osteoporos.* 2018;24(10):1289-93, 1304.
  73. Xie J. Evaluation of Zhuanggufang decoction powder's curative effect on spleen and kidney merged stagnation blood type of postmenopausal low bone mass population [dissertation]. GuangXi:GuangXi University of Chinese Medicine; 2018.
  74. An J. Clinical study on treatment of senile osteoporosis with kidney deficiency and blood stasis by Longzhong injury capsule combined with calcium D [dissertation]. Gansu:Gansu University of Chinese Medicine; 2019.
  75. Zou PH, Liu GT, Liu P. Experimental research on the effect of bone mineral density in osteoporosis model rats after ovariectomy by Dexian Zhuanggu decoction. *J Med Theor & Prac.* 2019;32(7):943-5.
  76. Wan JM, Zhang JF, Huang K, Zhang PL, Zuo SY. Comparison of the clinical effects between Dihuang decoction and alendronate sodium in the treatment of primary osteoporosis. *China J Orthop Trauma.* 2019;32(6): 535-8.
  77. Yang JX, Jia YS, Gu SM, Yang SH, Wu JZ, Ou HN, Chen JM. A clinical trial of Hugu capsule in the treatment of primary osteoporosis syndrome of deficiency of kidney essence. *Chin J Osteoporos.* 2019;25(11):1599-605.
  78. Gong YL, Song M, Dong WT, Dong P, Song ZJ, Huang K, Wang K. Randomized controlled clinical study on the treatment of osteoporosis with consolidating origin and improving bone formula in the elderly. *Chin J Osteoporos.* 2020;26(5):676-9, 701.
  79. Chen HY. Effects of Gujian decoction on estrogen, balance and lumbar function in postmenopausal osteoporosis with kidney deficiency and blood stasis [dissertation]. Fujian:Fujian University of Traditional Chinese Medicine; 2020.
  80. Cheng JL, Zhang X, Pan HS, Jian XB, Wang J, Liu CH, Tu P, Chen SH, Wang GG, Zhong SM, Wang XF, Xu HB, Zhu XQ, Lei ZM. Clinical effect of Jintiange capsule in treatment of primary osteoporosis: a prospective multi-center randomized double-blind controlled clinical trial. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine.* 2020;39(1):36-41.
  81. Yu DD, Zhao DY, Yang F, Yang DX, Yang GL. Study on the mechanism of Chinese herbal compound deer horn glue pill in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Chin J Osteoporos.* 2020;26(11): 1668-73.
  82. Wang J, Liu JH, Li Y, Wang S, Liu Y, Feng XN, Liu YL, Liu WY, Song GY, Zheng HX. The therapeutic mechanism of kidney-reinforcing traditional Chinese medicine compound on ovariectomized osteoporosis rats based on methylation of *Dlx5* promoter in bone. *Chin J Osteoporos.* 2020;26(5):640-5.



83. Liu ZJ, Liu SJ, Wei HW, Wan L, Huang HX, Qiao RQ. Effect of Bushen Jianpi Huoxue recipe on transforming growth factor beta/bone morphogenetic protein 2 signaling pathway in the muscle and skeleton of ovariectomized rats. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2020;25(14):2219-23.
84. Liu YP, Li YG, Guo Z, Chang CF, Li Q, Bai HJ, Pan YL. Analgesic effect of Yaotongning capsule combined with calcium carbonate and vitamin D3 in treatment of senile osteoporotic bone pain. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 2020;51(21):5421-5.
85. Cao SX, Song YZ, Li M, Ma W, Zhou N. Research on mechanism of Kanggu Zengsheng capsule in regulating bone metabolism and oxidative stress in ovariectomized rats with osteoporosis. *Hebei J TCM*. 2020;42(4):580-5.
86. Shin GS. *Power internal medicine endocrinology*. 3rd ed. Seoul:Koonja Publishing. 2013:330-4.