

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170801

中药治疗骨质疏松症研究进展

孙亚奇[△], 卞艳芳[△], 周春娜, 马乐韵, 王素娴, 蔡 溱*

海军军医大学附属长海医院药材科, 上海 200433

[摘要] 骨质疏松是由多种原因引起的一组骨病, 以骨量减少、骨密度降低、易发骨折为特征。近年来中药对骨质疏松治疗方面的研究日益增多, 不少中药具有促进骨形成、抑制骨吸收的作用, 被应用于防治骨质疏松, 取得初步疗效。本文就目前治疗骨质疏松症的中药常用单药及方剂的疗效及作用机制进行简要综述, 为临床研究提供参考。

[关键词] 骨质疏松症; 中药; 治疗

[中图分类号] R 287 **[文献标志码]** A

Progresses of Chinese herbal medicine in treatment of osteoporosis

SUN Ya-qi[△], BIAN Yan-fang[△], ZHOU Chun-na, MA Le-yun, WANG Su-xian, CAI Zhen*

Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Osteoporosis is a bone disease caused by a variety of reasons, being characterized by loss of bone mass, bone density reduction and being prone to fracture. In recent years, the researches of traditional Chinese medicine in treating osteoporosis are increasing. It is shown that some traditional Chinese medicines have effects on promoting bone formation and inhibiting bone resorption, which can be applied in prevention and treatment of osteoporosis. In this paper, the efficacies of some Chinese herbal medicines on osteoporosis as well as their related mechanisms were briefly summarized.

[Key Words] osteoporosis; traditional Chinese medicine; therapy

骨质疏松(osteoporosis)又称骨质疏松症, 是一种全身骨代谢障碍性疾病, 以单位体积内骨量减少、骨组织结构退化、骨强度降低、骨小梁减少、骨脆性增加及易于骨折等为主要特征, 尤其好发于老年人, 主要表现为骨骼疼痛、身长缩短及易发骨折等^[1-3]。该病近年来发病率不断上升, 严重影响患者生活质量, 威胁人类健康, 被公认为严重的社会公共健康问题, 引起了临床广泛关注^[4]。骨质疏松症根据病因可分为原发性骨质疏松、继发性骨质疏松、特发性骨质疏松 3 类, 其中原发性骨质疏松包括妇女绝经后骨质疏松和老年性骨质疏松, 继发性骨质疏松与内分泌、遗传、肝肾脏功能等有关^[5]。

目前临床针对骨质疏松缺乏特效的治疗方法, 常规治疗方法主要包括药物(激素、钙剂、降钙素、氟化物等)、运动、饮食调整等^[6], 但激素等药物治疗虽能部分缓解症状, 却存在各种不良反应。传统中医药治疗骨相关疾病源远流长, 中医骨伤科治疗骨折效果显著, 得到广泛认可^[7-8]。吕君^[9]研究结果发

现, 骨质疏松症患者 30 例经中医辨证论治临床控制 19 例, 明显进步 5 例, 进步稍弱 3 例, 无效 2 例, 有效率达 93.33%, 提示中药对骨质疏松症的治疗有独特优势。近年来还有更多的研究^[10-12]尝试将传统中药应用于治疗骨质疏松, 也取得了较好的疗效, 并且无明显不良反应, 给广大骨质疏松症患者带来福音。因此, 本文就传统中药治疗骨质疏松的最新研究进展作一综述, 为其临床应用提供参考。

1 骨质疏松的病因及病机

目前一般认为骨质疏松发生的主要机制为骨吸收大于骨形成, 成骨能力下降而破骨能力上升是骨质疏松发生的主要病理基础^[13-14]。提高机体成骨细胞能力对治疗骨质疏松具有重要临床意义^[14]。成骨细胞分泌的碱性磷酸酶(ALP)参与骨矿化过程, 可以从 ALP 活性来判断成骨细胞活跃程度; 破骨细胞是骨组织的主要功能细胞, 能直接参与骨吸收^[14-15]。骨重建过程的稳定是通过保证破骨细胞

[收稿日期] 2017-09-14 **[接受日期]** 2018-03-25

[作者简介] 孙亚奇, 药师. E-mail: 13661470248@163.com

卞艳芳, 主管药师. E-mail: 13386127103@163.com

[△]共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162446, E-mail: caizhenly@126.com

的破骨作用和成骨细胞的成骨作用相对平衡来实现的。平衡一旦被打破会导致骨量减少、骨密度下降,导致骨质疏松发生^[14-16]。

传统中医并无“骨质疏松”的诊断,但其症状及病机与传统中医文献中的“骨痹”、“骨痿”、“骨枯”、“虚劳”等病类似。因此,一般认为骨质疏松症属于中医“骨痹、骨痿、骨枯”范畴^[17]。中医理论认为,肾为先天之本,脾为后天之本,两者相互依存,相互影响。肾藏精生髓,骨赖髓以滋养,肾虚、脾虚,肝气郁结可致百骸痿废,即骨质疏松^[17-19]。中药蛇床子、骨碎补、淫羊藿、续断、巴戟天、鹿茸主补肾达到了治疗骨质疏松的目的。中药黄芪主补气达到治疗骨质疏松的目的。中医理论认为,血淤也是导致骨质疏松原因之一。血液运行不通,气血受阻,可致血淤,从而使营养物质不能供养全身,骨骼营养也受到影响,致骨质疏松^[19]。中药丹参主活血化淤可达到治疗骨质疏松的目的。

2 单味中药治疗骨质疏松

研究^[20-21]表明,许多中药具有提高成骨细胞增殖及降低破骨细胞生成和对两者双向调节的作用,提示其可用于骨质疏松的治疗。

2.1 蛇床子 蛇床子 [*Cnidium monnieri* (L.) Cusson], 别名野胡萝卜子, 为伞形科植物蛇床的干燥成熟果实; 功能为温肾壮阳, 燥湿, 祛风, 杀虫, 主治阳痿、寒湿带下、湿痹腰痛等症^[22-23]。鲍君杰等^[24]从蛇床子中提取的一种香豆素——蛇床子素 (osthol), 用于治疗去卵巢骨质疏松大鼠, 结果发现: 与假手术组相比, 蛇床子素治疗组去卵巢 12 周后大鼠血清 Ca^{2+} 浓度和股骨近端干骺端骨密度均明显降低 ($P < 0.01$), 经过给予一定剂量的蛇床子素, 发现血清 Ca^{2+} 浓度增加, 出现股骨密度升高现象 ($P < 0.01$), 而给予蛇床子素 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组与阳性对照尼尔雌醇相比较, 其作用是基本类似。实验判断蛇床子素有可能是一种雌激素受体调节剂^[25], 可以提高血清中 Ca^{2+} 浓度, 明显增加骨密度, 有效改善骨显微结构, 从而降低了骨折发生率。明磊国等^[26]通过取 SD 大鼠的颅骨的成骨细胞用 $1 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 浓度的蛇床子素对其培养, 发现 $1 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 的蛇床子素能够增强成骨细胞的 Runx-2、bFGF、IGF- I 和 Osterix (OSX) 等成骨性因子的表达, 并能促进钙盐沉积和骨钙素分泌。结果表明蛇床子素抗骨质疏松的重要原因之一是其

能促进成骨细胞的矿化成熟和提高细胞成骨性活动。

2.2 骨碎补 骨碎补是常用中药, 属水龙骨科 (polypodiaceae) 的多年生蕨类植物槲蕨 [*Drynaria fortunei* (kunze) J. Sm.] 干燥根茎; 功能表现为补肾强骨, 续伤止痛; 临床主治肾虚腰痛、肾虚久泻、筋骨折伤、耳鸣耳聋、跌扑闪挫等^[27-28]。骨碎补提取物及其黄酮类化合物可通过提高机体内 ALP 活性, 促进成骨细胞增殖, 抑制破骨细胞对骨吸收, 调节机体骨代谢^[29]。宋渊等^[30]提取乳鼠颅骨的成骨细胞并用骨碎补含药血清对其进行干预, 并测定其细胞增殖率、ALP 活性、钙盐沉积量、骨钙素分泌量等, 并观察骨碎补含药血清对成骨细胞的增殖、成骨分化及其抗氧化性的影响; 结果发现其增殖率、ALP 活性、钙盐沉积量、骨钙素分泌量、钙化结节量均高于空白对照组。表明骨碎补含药血清可以促进成骨细胞的增殖和成骨分化以及增强其抗氧化性。李念虎等^[31]采用不同浓度柚皮苷 (骨碎补提取物) 处理大鼠骨髓基质细胞, 结果表明柚皮苷能够促进骨髓基质细胞增殖与分化, 增加骨钙素表达, 有效逆转卵巢切除大鼠骨质疏松过程, 结果提示柚皮苷是潜在治疗骨质疏松的药物。

2.3 续断 续断为川续断科植物川续断 (*Dipsacus asper* Wall. ex Henry) 的干燥根, 主要功能为益肝补肾、续折伤、强筋骨、止崩漏等, 主治腰膝酸软、风湿痹痛、跌扑损伤等^[32-33]。续断能够明显抑制去卵巢大鼠血清碱性磷酸酶、骨钙素的上升, 提示其可以参与调节骨形成和骨吸收的平衡, 利于成骨与破骨活动平衡的重新建立^[34-35]。同时, 续断可增加大鼠骨密度, 保护骨小梁微结构, 提高骨强度, 降低骨折风险^[34-36]。郑志永^[37]通过取人髌骨松质骨并分离培养成骨细胞, 传代后用含续断苷的培养液培养, 测定成骨细胞的增殖, 和 ALP 的活性。实验发现浓度为 1、10、100 $\mu\text{g/mL}$ 的续断苷培养液能促进成骨细胞的增殖; 浓度为 10、100 $\mu\text{g/mL}$ 的续断苷培养液能促进成骨细胞碱性磷酸酶分泌。结果显示续断苷在一定浓度范围内促进人成骨细胞的分化与增殖。Niu 等^[38]研究发现续断皂苷在机体内可促进 BMP-2 蛋白表达, 升高其下游关键磷酸化蛋白 SMAD1/5/8、p38 及 ERK1/2 的表达量, 提示续断皂苷可促进成骨细胞分化和增殖, 可用于临床防治骨质疏松。但续断皂苷口服直接经肠道吸收效果较差, 值得进一步研究以提高生物利

用度。

2.4 杜仲 杜仲为杜仲科植物杜仲(*Eucommia Ulmoides* Oliver)的干燥树皮,其主要功用为补肝肾、安胎、强筋骨;主治腰脊酸疼、足膝痿弱、小便余沥、阴下湿痒、胎漏欲堕等。王大为等^[39]研究杜仲对成骨样细胞增殖作用,采用其水提液和水提液的不同萃取物与 UMR106 成骨样细胞体外共同培养,结果在 0.4 mg/mL 的培养基中 48 h,发现其水提液中细胞增殖最强,其次是乙酸乙酯和正丁醇萃取物,这两者无明显差异,乙酸乙酯和正丁醇萃取后水层也有一定的增殖作用。结果表明杜仲能增强成骨细胞的增殖并且促进其增殖的主要是杜仲的极性部分。陈立强等^[40]研究观察杜仲叶醇提物对去卵巢大鼠股骨质量、胫骨抗弯力、ALP 的影响,结果表明杜仲叶醇提取物可通过提高血清 ALP 含量,增加股骨质量,提高胫骨抗弯力进而改善骨的质量等因素防治骨质疏松。童妍等^[41]在研究中药杜仲对去势大鼠实验中发现,中药杜仲组与雌激素组在骨密度影响上无明显差别,实验中机体内雌二醇的浓度组与雌激素组结果也无明显差异。张贤等^[42]也证实了中药杜仲对骨密度的增加和雌激素无明显差别,可以发现 α -骨化醇组与杜仲组机体内雌二醇水平显著上升,中药杜仲有类雌激素作用。结果提示:与模型组相比,雌二醇浓度显著上升,机体内骨钙素(BGP)和尿羟脯氨酸(HOP)含量却减少;而 BGP 在骨转换骨形成中间是特异性指标,当机体内骨转换率增加时,血 BGP 含量随之增加,尿 HOP 表现为骨转换率增高时其含量也增加。

2.5 淫羊藿 淫羊藿又称仙灵脾,为小蘗科多年生草本植物淫羊藿或箭叶淫羊藿的全草,其主要成分为黄酮类化合物,此外还含有多糖类化合物、生物碱、木脂素、挥发油、亚麻酸、维生素 E 等。Nuttall 等^[43]研究发现淫羊藿可通过抑制骨髓间充质干细胞(MSCs)向成脂方向分化,达到防治骨质疏松症的效果。贾晓斌等^[44]研究表明淫羊藿苷(ICA)可促进成骨细胞生长,促使 MSCs 向成骨细胞分化,其作用强于其他淫羊藿成分。钱卫庆等^[45]给予不同浓度 ICA 影响成骨细胞生长,发现 10 ng/mL ICA 不但可促进成骨细胞增殖,还可提高矿化结节形成数量($P<0.05$),结果提示淫羊藿苷不仅能促进成骨细胞生成,还可增强成骨细胞存活率。杨乾栩等^[46]研究发现淫羊藿可通过黄酮类化合物有效抑制前体破骨细胞增殖,抑制前体破骨细胞分

化形成破骨细胞,发挥抗骨质疏松作用。

2.6 黄芪 黄芪为豆科植物蒙古黄芪 [*Astragalus Membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *Mongholicus* (Bge.) Hsiao] 或膜荚黄芪 [*A. Membranaceus* (Fisch.) Bge.] 的干燥根,为“补药之长”,味甘、性温,有补气升阳、同表止汗、助气壮筋骨、利水消肿和生肌等功效。徐忠明等^[47]以黄芪为组方治疗绝经后妇女骨质疏松,患者的肾虚虚症状得到了明显改善,结果提示该组方具有增强骨吸收的作用,作用机制可能与其提高机体性激素水平有关。邹丽宜等^[48]研究发现黄芪利于提高机体性激素水平,增强胃肠吸收功能,显著提高骨密度。祝晓玲等^[49]研究发现中药黄芪注射液对于贫血小鼠骨髓基质细胞条件培养液中的骨细胞因子(SCF)有很大的提高作用。I 型胶原是体外培养的成骨细胞分泌的特异性胶原蛋白,其形成的网状结构也是成骨细胞实现矿化功能前提,是反映成骨细胞骨形成能力的重要指标之一。郭海玲等^[50]通过体外分离培养大鼠成骨细胞。用含小牛血清的 MEM 培养液培养的对照组,分别加入相应体积分数黄芪注射液培养的黄芪组,于培养 1、3、5、7、9 d 观察成骨细胞增殖的影响;并于 6 h 后用不同的方法检测黄芪注射液干预成骨细胞 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ mRNA 的表达情况,和测定 6 d 后成骨细胞 I 型胶原蛋白的分泌情况。结果表明从培养的第 3 天开始至培养的第 9 天,各体积分数的黄芪注射液均能促进成骨细胞增殖($P<0.05$)。

2.7 丹参 丹参为唇形科植物丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.)的干燥根及根茎,具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈之功效,主治胸痹心痛、脘腹胁痛、热痹疼痛、心烦不眠、月经不调、疮疡肿痛。林民贵等^[51]通过提取丹参酚酸,观察其抗类风湿性关节炎致骨质疏松的作用,结果表明丹参酚酸可有效改善风湿性关节炎并骨质疏松的各项因子阳性率和因子水平。张晓等^[52]用不同浓度的丹参注射液对人成骨细胞进行培养并与空白实验组对照,结果发现加入不同浓度丹参注射液后的人成骨细胞中钙离子浓度明显高于对照组($P<0.01$)。结果证明丹参能促进人成骨细胞骨钙素生成,并能升高细胞内钙离子浓度,证实丹参能促进人成骨细胞成熟并增强其活性,有促进骨形成的能力。

2.8 巴戟天 巴戟天为茜草科植物巴戟天

(*Morinda officinalis* How.) 的干燥根,味甘、辛,微温,归肾、肝经。其功能为补肾助阳、强壮筋骨,祛风湿。临床上主要用于宫冷不孕,月经不调,少腹冷痛,风湿痹痛。李楠等^[53]取 24 h 内新生 SD 大鼠头盖骨成骨细胞,用不同剂量的巴戟天多糖及巴戟天水提物药物血清进行体外培养,72 h 后检测发现相同剂量的巴戟天水提物组和巴戟天多糖组光密度值大于对照组($P < 0.01$)。结果发现巴戟天水提物与巴戟天多糖都能显著促进体外培养成骨细胞增殖、促进成骨细胞分泌碱性磷酸酶与骨钙素、促进成骨细胞转化生长因子 $\beta 1$ mRNA 的表达。朱孟勇等^[54]研究发现巴戟天多糖干预组股骨骨密度高于模型组($P < 0.01$),高剂量组优于低剂量组,同时微量元素水平也明显增高($P < 0.05$);巴戟天多糖干预组血清 IL-6、TNF- α 水平低于模型组($P < 0.01$)。

2.9 鹿茸 鹿茸为鹿科动物梅花鹿(*Cervus nippon* Temminck)或马鹿(*Cervus elaphus* Linnaeus)的雄鹿未骨化、密生茸毛的幼角。性甘、咸温,归肾、肝经。功能主要包括壮肾阳、益精血、强筋骨、调冲任、托疮毒等;临床主治肾阳不足、畏寒、神疲、耳鸣、耳聋、精血亏虚、腰肌冷痛、崩漏带下等。赵长伟等^[55]研究发现,100 $\mu\text{g/mL}$ 鹿茸多肽每次 10 mL,1 次/d,连续 60 d 肌肉注射,效果优于骨肽注射液组。采用鹿茸多肽治疗维 A 酸诱导的大鼠骨质疏松 30 d,结果发现鹿茸多肽可纠正维 A 酸所致骨重建的负平衡状态,使大鼠体内骨量增加,改善大鼠骨组织显微结构,有助于防治大鼠骨质疏松^[56]。孙奇等^[57]探讨了鹿茸提取物对糖皮质激素性骨质疏松症大鼠脂类代谢的影响及机制,结果表明:与对照组比较,模型组大鼠骨密度、HDL-C(高密度脂蛋白胆固醇)含量降低($P < 0.01$);与模型组比较,鹿茸组大鼠骨密度、HDL-C 含量增加($P < 0.01$)。此外,与对照组比较,模型组大鼠股骨脂肪酸结合蛋白(A-FABP)mRNA 和蛋白表达明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,鹿茸组和骨疏康组大鼠股骨 A-FABP mRNA 和蛋白表达水平降低($P < 0.01$)。鹿茸提取物对糖皮质激素大鼠具有一定干预作用,其机制可能与降低大鼠血清 HDL-C 含量、升高骨组织 A-FABP 表达有关。王艳双等^[58]研究发现梅花鹿茸 I 型胶原蛋白对破骨细胞的生成及分化具有抑制作用,且是通过 RANKL/OPG 信号转导途径调控 TRAP 基因、RANK 基因的表达

实现的。

3 中药方剂治疗骨质疏松

3.1 仙灵骨葆胶囊 仙灵骨葆胶囊是我国第一个通过国际通行药品验证标准和美国 FDA 标准的治疗骨质疏松症的传统中药,其治疗骨质疏松症的效果得到临床广泛认可^[59-61]。宋彦茹等^[62]采用仙灵骨葆胶囊治疗围绝经期骨质疏松症患者并观察其临床疗效,结果发现治疗总有效率达 91.7%,治疗后左前臂尺骨鹰嘴至茎突间距远端 1/3 处骨密度值明显高于治疗前($P < 0.05$)。治疗结果证实仙灵骨葆胶囊对于治疗围绝经期骨质疏松效果明确。近年来,Wang 等^[63]采用色谱分析法测定仙灵骨葆胶囊抗骨质疏松的有效成分,发现 XLGB-B 是该中成药抗骨质疏松症的主要有效成分,其能够有效促进成骨细胞增殖,促进小鼠骨折愈合。

3.2 健脾补肾中药复方 健脾补肾中药复方能够有效减轻放射性骨髓损伤,促进股骨头坏死愈合,引起临床重视^[64-65]。罗娟等^[66]采用补肾健脾中药治疗骨质疏松症,结果发现 20 例患骨痛症状患者 9 例骨痛消失或明显减轻,5 例骨痛得到改善,补肾健脾中药对骨痛症状的总有效率达 70%,对腓肠肌痉挛症状的总有效率达 86.6%。结果说明补肾健脾中药对骨质疏松症的主要症状有明显改善。

3.3 卫骨胶囊 卫骨胶囊是纯中药制剂。蒋淑媛等^[67]对卫骨胶囊治疗骨质疏松症进行临床观察,以维生素 D 1 000 IU+钙片 1 g 为对照组,结果发现:卫骨胶囊治疗骨质疏松症总有效率 96%,其中显效率 88%,而对照组总有效率 10%,两组差异有统计学意义($P < 0.01$);同时发现服用卫骨胶囊前后,骨密度值上升变化差异也有统计学意义($P < 0.01$)。结果提示卫骨胶囊治疗骨质疏松效果显著。

4 中药治疗骨质疏松主要成分及机制

多种中药单药和复方制剂的抗骨质疏松症作用是通过多种有效成分实现的。许多单味中药中提取的黄酮成分具有抗骨质疏松症作用。叶茂等^[68]通过体外培养成骨细胞,采用不同剂量的丹参酮 II A 与对照组做对比试验。结果发现,不同剂量的丹参酮 II A 组比对照组的吸光度值有明显增加($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$),说明丹参酮 II A 可提高成骨细胞的增殖活性同时也发现丹参酮 II A 组中细胞内 ALP 活性明显增强($P < 0.05$),凋亡率则明显下

降($P<0.05$)。结果证实丹参酮ⅡA 能促进成骨细胞增殖,机制可能是通过抑制成骨细胞的凋亡。张秀珍等^[69]研究发现,淫羊藿总黄酮胶囊防治骨质疏松作用的机制是通过增强骨组织中的核心结合因子 $\alpha 1$ (Cbf $\alpha 1$)的表达而诱导骨形成来实现的。肖静等^[70]研究发现,杜仲总黄酮胶囊是通过直接促进成骨细胞增殖防治骨质疏松作用。谢雁鸣等^[71]研究发现,骨碎补总黄酮通过促进骨生成,增加骨痂厚度,提高骨折愈合率来防治骨质疏松。

除黄酮外还有许多其他有效成分也具有防治骨质疏松的疗效。续断壮骨胶囊主要有效成分为续断总皂苷具有很好的防治骨质疏松的作用,其机制是通过促进成骨细胞内 Cbf $\alpha 1$ 、BMP-2 及 IGF mRNA 的表达^[72]。

综上所述,很多中药应用于治疗骨质疏松具有显著优势,取得了初步疗效,且无明显不良反应。传统中药是祖国医学的瑰宝,博大精深,临床科研应吸取青蒿素发现的宝贵经验,运用现代先进的药理学方法研究中药,筛选有助于治疗骨质疏松症的药物,使广大患者从中获益。

参考文献

- [1] WEINERMAN S, USERA G L. Antiresorptive therapies for osteoporosis[J]. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2015, 27(4):555-560.
- [2] MCCLUNG M, HARRIS S T, MILLER P D, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday[J]. Am J Med, 2013, 126(1):13-20.
- [3] MCCLUNG M. Controversies in osteoporosis management: concerns about bisphosphonates and when are "drug holidays" required? [J]. Clin Obstet Gynecol, 2013, 56(4): 743-748.
- [4] LUPSA B C, INSOGNA K. Bone health and osteoporosis [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2015, 44 (3): 517-530.
- [5] 马俊岭, 郭海英, 阳晓东. 骨质疏松症的流行病学概况[J]. 中国全科医学, 2009, 12(18):1744-1746.
- [6] OUYANG G L, FENG X H, XIAO L B, et al. Effects of Chinese herbal medicine *Qianggu* Capsule on patients with rheumatoid arthritis-induced osteoporosis: a report of 82 cases[J]. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao, 2012, 10 (12): 1394-1399.
- [7] MUKWAYA E, XU F, WONG M S, et al. Chinese herbal medicine for bone health[J]. Pharm Biol, 2014, 52 (9): 1223-1228.
- [8] CHEN F P, CHANG C M, HWANG S J, et al. Chinese herbal prescriptions for osteoarthritis in Taiwan: analysis of National Health Insurance dataset [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14:91.
- [9] 吕 君. 骨质疏松症中医辩证论治分析[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2015, 15(98):107-108.
- [10] WANG Z Q, LI J L, SUN Y L, et al. Chinese herbal medicine for osteoporosis: a systematic review of randomized controlled trails[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013:356260.
- [11] WANG L, QIU X M, GUI Y Y, et al. *Bu-Shen-Ning-Xin* Decoction ameliorated the osteoporotic phenotype of ovariectomized mice without affecting the serum estrogen concentration or uterus[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 5019-5031.
- [12] LI J P, ZENG Y, LEI X M, et al. Tri-dimensional omics analysis on effect of zhuanggu zhitong capsule against experimental postmenopausal osteoporosis [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2014, 39(16):3203-3207.
- [13] MUKAIYAMA K, KAMIMURA M, UCHIYAMA S, et al. Elevation of serum alkaline phosphatase (ALP) level in postmenopausal women is caused by high bone turnover[J]. Aging Clin Exp Res, 2015, 27(4):413-418.
- [14] WATTS N B, JENKINS D K, VISOR J M, et al. Comparison of bone and total alkaline phosphatase and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate[J]. Osteoporos Int, 2001, 12(4): 279-288.
- [15] FENG J, LIU S, MA S, et al. Protective effects of resveratrol on postmenopausal osteoporosis: regulation of SIRT1-NF- κ B signaling pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2014, 46(12):1024-1033.
- [16] LI T, WU S M, XU Z Y, et al. Rabbiteye blueberry prevents osteoporosis in ovariectomized rats[J]. J Orthop Surg Res, 2014, 9:56.
- [17] 邢 燕, 田雪峰, 张倩楠, 等. 中药治疗骨质疏松进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(3):302-306.
- [18] 葛 琳, 梁 军, 张华东. 类风湿关节炎继发骨质疏松症病机探析[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(1):100-102.
- [19] 王少君, 李 艳, 刘 红, 等. 中医理论对骨质疏松症发病机制的认识[J]. 世界中医药, 2013, (9):1044-1048.
- [20] LIAO H H, YE H C C, LIN C C, et al. Prescription patterns of Chinese herbal products for patients with fractures in Taiwan: A nationwide population-based study [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 173:11-19.
- [21] GUO Y, LI Y, XUE L, et al. *Salvia miltiorrhiza*: an ancient Chinese herbal medicine as a source for anti-osteoporotic drugs[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(3):1401-1416.
- [22] ZHANG Q, QIN L, HE W, et al. Coumarins from *Cnidium monnieri* and their antiosteoporotic activity[J]. Planta Med, 2007, 73(1):13-19.
- [23] LIAN Q. Advances in the study of chemical constituents and pharmacological actions of *Cnidium monnieri* (L.) Cusson

- [J]. Zhong Yao Cai, 2003,26(2):141-144.
- [24] 鲍君杰, 谢梅林, 朱路佳. 蛇床子素治疗去卵巢大鼠骨质疏松的实验研究[J]. 中国药理学通报, 2011,27(4):591-592.
- [25] FUSI F, SGARAGLI G, HA LE M, et al. Mechanism of osthole inhibition of vascular Ca(v)1.2 current[J]. Eur J Pharmacol, 2012,680(1-3):22-27.
- [26] 明磊国, 王鸣刚, 陈克明, 等. 蛇床子素对体外培养成骨细胞成骨相关因子表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2011,27(2):53-56.
- [27] 睦承志. 骨碎补总黄酮治疗骨质疏松症作用机理实验研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2010,28(6):1272-1274.
- [28] SUN J S, LIN C Y, DONG G C, et al. The effect of *Gut-Sui-Bu* (*Drynaria fortunei* J. Sm) on bone cell activities[J]. Biomaterials, 2002,23(16):3377-3385.
- [29] LEE Y E, LIU H C, LIN Y L, et al. *Drynaria fortunei* J. Sm. improves the bone mass of ovariectomized rats through osteocalcin-involved endochondral ossification [J]. J Ethnopharmacol, 2014,158 Pt A:94-101.
- [30] 宋 渊, 李盛华, 何志军. 骨碎补含药血清对成骨细胞增殖、成骨的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014,(2):125-128,170.
- [31] 李念虎, 徐展望. 柚皮苷促进成骨细胞分化并有效改善卵巢切除所致的骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013,19(8):777-782,803.
- [32] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2010年版. 北京:化学工业出版社,2010:309.
- [33] SUN X, MA G, ZHANG D, et al. New lignans and iridoid glycosides from *dipsacus asper* wall[J]. Molecules, 2015,20(2):2165-2175.
- [34] YU X, WANG L N, DU Q M, et al. *Akebia Saponin D* attenuates amyloid β -induced cognitive deficits and inflammatory response in rats: involvement of Akt/NF- κ B pathway[J]. Behav Brain Res, 2012,235(2):200-209.
- [35] NIU Y B, LI Y H, KONG X H, et al. The beneficial effect of Radix Dipsaci total saponins on bone metabolism *in vitro* and *in vivo* and the possible mechanisms of action [J]. Osteoporos Int, 2012,23(11):2649-2660.
- [36] 卿茂盛, 陈小砖, 邹志鹏. 续断对大鼠骨质疏松性骨折愈合影响的生物力学实验研究[J]. 中国医学物理学杂志, 2002,19(3):159-160,168.
- [37] 郑志永. 续断苷对成人成骨细胞增殖和分化作用研究[J]. 山东中医药大学学报, 2006,30(5):388-389.
- [38] NIU Y, LI Y, HUANG H, et al. Asperosaponin VI, a saponin component from *Dipsacus asper* wall, induces osteoblast differentiation through bone morphogenetic protein-2/p38 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway[J]. Phytother Res, 2011,25(11):1700-1706.
- [39] 王大为, 高晓燕, 李发美, 等. 杜仲对成骨样细胞增殖的作用[J]. 中药药理与临床, 2000,16(4):24-25.
- [40] 陈立强, 赵文杰, 王 振, 等. 杜仲叶醇提物对去卵巢大鼠所致骨质疏松的防治作用[J]. 中国老年学杂志, 2015,(8):2190-2191.
- [41] 童 妍, 吴晓青. 峨眉杜仲对去势大鼠骨密度及血清 IGF-I 的影响[J]. 安徽农业科学, 2009,37(16):7458-7459,7486.
- [42] 张 贤, 蔡建平, 丁晓方, 等. 盐杜仲对去卵巢大鼠骨代谢生化指标骨密度及生物力学的影响[J]. 四川中医, 2009,27(3):12-14.
- [43] NUTTALL M E, GIMBLE J M. Is there a therapeutic opportunity to either prevent or treat osteopenic disorders by inhibiting marrow adipogenesis? [J]. Bone, 2000,27(2):177-184.
- [44] 贾晓斌, 兰雪莲, 陈 彦, 等. 淫羊藿黄酮类成分抗骨质疏松作用及其机制研究进展[J]. 中国药房, 2010,21(3):269-270.
- [45] 钱卫庆, 尹 宏, 孙海涛. 不同浓度淫羊藿苷对大鼠成骨细胞增殖、分化的影响[J]. 中国医药导报, 2011,08(36):23-25.
- [46] 杨乾棚, 刘艳秋, 王 莉, 等. 基于模型群体分析的淫羊藿抗骨质疏松活性成分筛选研究[J]. 药学报, 2012,47(9):1205-1209.
- [47] 徐忠明, 周志昆. 黄芪三仙汤治疗绝经后骨质疏松症 36 例临床研究[J]. 中医药导报, 2009,15(5):9-11.
- [48] 邹丽宜, 吴 铁, 崔 燎. 黄芪多糖对肝纤维化小鼠骨丢失的防治作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2002,12(2):95-98.
- [49] 祝晓玲, 祝彼得, 刘 军, 等. 黄芪诱导贫血小鼠骨髓基质细胞产生 SCF 的研究[J]. 中药药理与临床, 2001,17(5):19-20.
- [50] 郭海玲, 王 翔, 徐 宇, 等. 黄芪调控体外培养大鼠成骨细胞 I 型胶原蛋白的表达[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010,14(7):1257-1261.
- [51] 林民贵, 肖彦燊. 丹参酚酸抗类风湿性关节炎致骨质疏松的实验研究[J]. 中国实用医药, 2014,9(21):16-17.
- [52] 张 晓, 张国庆, 顾伯林, 等. 丹参对成人成骨细胞骨钙素生成及钙离子浓度的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013,15(2):274-277.
- [53] 李 楠, 王和鸣, 郭素华, 等. 巴戟天多糖及其水提取物对体外培养成骨细胞活性的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007,11(23):4570-4572.
- [54] 朱孟勇, 王彩娇, 郝长胜. 巴戟天多糖对骨质疏松大鼠血清护骨素表达影响的研究[J]. 现代实用医学, 2010,22(7):748-749.
- [55] 赵长伟, 赵文海. 鹿茸多肽治疗骨质疏松症的临床观察[J]. 吉林中医药, 2006,26(2):22-22.
- [56] 段冷昕, 马吉胜, 翁 梁, 等. 鹿茸总多肽对维 A 酸致骨质疏松大鼠的防治作用[J]. 中国药理学杂志, 2007,42(4):264-267.
- [57] 孙 奇, 张国哲, 李可强, 等. 鹿茸提取物复方对骨质疏松症调节作用[J]. 中国公共卫生, 2015,31(2):184-186.
- [58] 王艳双, 罗 速, 张大方, 等. 梅花鹿茸 I 型胶原对破骨细胞的影响及其分子机制 [J]. 中草药, 2013,44(24):3503-3509.
- [59] LIU Y, LIU J P, XIA Y. Chinese herbal medicines for

- treating osteoporosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, (3):CD005467.
- [60] LEUNG P C, SIU W S. Herbal treatment for osteoporosis: a current review[J]. J Tradit Complement Med, 2013, 3(2): 82-87.
- [61] KHOSLA S. Increasing options for the treatment of osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2009, 361(8):818-820.
- [62] 宋彦茹, 卢叶青, 路 静, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗围绝经期骨质疏松的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(7): 68-69.
- [63] WANG X, HE Y, GUO B, et al. *In vivo* screening for anti-osteoporotic fraction from extract of herbal formula *Xianlinggubao* in ovariectomized mice[J]. PLoS One, 2015, 10(2):e0118184.
- [64] HE D C, XIAO J J, ZHANG Y, et al. Effect of the Jianpi Bushen Prescription on expressions of the Wnt3a and Cyclin D1 genes in radiation-damaged mice[J]. Genet Mol Res, 2013, 12(4):4137-4146.
- [65] YU T, XIE L M, WANG W Y, et al. Clinical observation of jianpi bushen formula to prevent collapse of osteonecrosis of femoral head[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2013, 38(11):1827-1831.
- [66] 罗 娟, 胡永善, 吴 毅, 等. 补肾健脾中药治疗骨质疏松症疗效观察[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(10):923-924.
- [67] 蒋淑媛, 尤 田, 张好姝. 中药卫骨胶囊治疗骨质疏松症的临床观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8(4):346-348.
- [68] 叶 茂, 郑 勇, 刘艳西, 等. 丹参酮 II A 对成骨细胞增殖的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2016, 30(6): 461-463.
- [69] 张秀珍, 钱国锋, 李 红, 等. 淫羊藿总黄酮促进去卵巢大鼠骨组织 Cbfa1 表达[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(3):221-223.
- [70] 肖 静, 李三华, 莫宁萍, 等. 杜仲总黄酮对体外培养大鼠成骨细胞增殖的影响[J]. 遵义医学院学报, 2008, 31(3): 238-240.
- [71] 谢雁鸣, 秦林林, 邓文龙, 等. 骨碎补总黄酮对成骨细胞体外培养作用的机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(3): 161-162.
- [72] 冯 伟, 傅文斌, 魏义勇, 等. 单味中药对成骨相关基因表达的影响[J]. 中医正骨, 2004, 16(3):6-8.

[本文编辑] 廖晓瑜, 晓 路

