

## 植物雌激素防治绝经后骨质疏松的研究进展

张建梅<sup>1</sup>, 李瓦里<sup>2</sup>

1. 天津中医药大学 中医学院 金匱教研室, 天津 300193

2. 天津市南开医院 骨科, 天津 300100

**摘要:** 女性绝经后由于雌激素水平降低, 极易发生骨质疏松, 而临床上常用的抗骨质疏松药不良反应明显, 因此将新药研发的重点转向天然来源的植物雌激素。植物雌激素化学结构与 17 $\beta$ -雌二醇相似, 主要包括异黄酮类、木脂素类、香豆素类化合物, 具有多种生理活性; 其在体内可与雌激素受体结合并产生双向调节作用, 即在不同情况下表现出雌激素样或抗雌激素作用。植物雌激素可通过多种作用机制防治绝经后骨质疏松, 实验研究和临床研究均表明当归、杜仲等中药含有的植物雌激素类物质, 诸如染料木黄酮、大豆异黄酮及补骨脂对绝经后骨质疏松疗效确切, 具有开发利用前景。

**关键词:** 植物雌激素; 绝经后骨质疏松; 异黄酮; 植物药

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2012)01-0065-05

## Advances in studies on phytoestrogens in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis

ZHANG Jian-mei<sup>1</sup>, LI Wa-li<sup>2</sup>

1. Department of Jin Kui, College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Department of Osteology, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

**Abstract:** Women after menopause due to sex hormones decrease are prone to osteoporosis. However, clinical anti-osteoporosis drugs are imperfect and with some adverse effects. Accordingly, the focus on new drug study was shifted to estrogenic alternative medicine-natural phytoestrogens which includes isoflavones, lignans and coumarins and were found to have a variety of physiological activities with similar chemical structure to 17 $\beta$ -estradiol. Phytoestrogens combined with estrogen receptor have a bidirection regulation *in vivo*, that is, to show estrogenic or anti-estrogen effect in different conditions and play an important role in prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis by multiple mechanisms. Experimental and clinical studies have proved that phytoestrogenic substances, such as genistein, soy isoflavones, and psoralea from angelica, eucommia, and other phytomedicine, have the exact effects on postmenopausal osteoporosis with the considerable development prospect.

**Key words:** phytoestrogen; postmenopausal osteoporosis; isoflavone; phytomedicine

随着老龄化人口的增加, 骨质疏松逐渐成为严重威胁老年人的健康问题之一; 且女性罹患的风险高于男性, 多个国家统计数据显示女性患者数是男性的 2~4 倍, 研究显示女性绝经后因雌激素降低极易患骨质疏松症<sup>[1]</sup>。因为雌激素缺乏导致破骨细胞过度活跃, 骨吸收大于骨形成, 骨结构的动态平衡被破坏, 使骨转换增加、骨量迅速丢失, 最终增加骨质疏松及骨折的风险, 给家庭和社会造成沉重的负担。目前临床上用于治疗绝经后骨质疏松症的药

物主要是抗骨吸收药如雌激素、双磷酸盐类、钙制剂等, 治疗效果虽好, 但不良反应明显<sup>[2-4]</sup>。新药研发者开始把目光转向相对安全、廉价、有效、不良反应小的植物雌激素 (phytoestrogen), 成为全世界研究的热点<sup>[5-8]</sup>。

植物雌激素是一类广泛存在于植物中的非甾体类杂环多酚类化合物, 化学结构与 17 $\beta$ -雌二醇相似, 主要为异黄酮类、木脂素类和香豆素类化合物。其中, 研究最多的是异黄酮类成分, 包括染料木黄酮

收稿日期: 2011-08-09

基金项目: 天津市中医药管理局课题 (11025)

作者简介: 张建梅, 博士, 副教授, 研究方向为植物雌激素与围绝经期综合征。Tel: (022)59596207 E-mail: qiokanbai@yahoo.com

(genistein)、大豆苷元 (daidzein) 和大豆黄素 (glycitein) 及其相应的葡萄糖苷等<sup>[9]</sup>。近年来对中药的雌激素样作用研究亦呈上升之势, 补益类和活血化瘀类中药的植物雌激素水平较高。

### 1 植物雌激素主要药理活性

研究发现, 植物雌激素具有多种药理活性, 主要包括以下 5 个方面。(1) 雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 调节作用<sup>[10]</sup>: 植物雌激素在体内可结合 ER 并具有双向调节作用, 即在不同情况下表现出雌激素样或抗雌激素作用, 因而是一种理想的雌激素替代药物<sup>[11]</sup>; (2) 抗肿瘤: 很多研究显示雌激素相关的肿瘤发病率与含植物雌激素的食物摄入量呈负相关; (3) 保护心血管: 植物雌激素有降低血压、预防血管内皮损伤、抗动脉粥样硬化的作用; (4) 抗氧化: 植物雌激素可使血和组织中抗氧化酶活性增强, 脂质过氧化物水平降低; (5) 抗骨质疏松: 植物雌激素主要用于绝经期雌激素不足导致的骨质疏松。植物雌激素的多种药理活性, 尤其是对绝经后因雌激素减少引起的骨质疏松症、围绝经期综合征、心血管疾病以及激素依赖性肿瘤等有较好的防治作用, 作用机制为通过基因作用和非基因作用<sup>[12]</sup>。基因作用是指植物雌激素分子与细胞核上雌激素受体 (ER $\alpha$ 、ER $\beta$ ) 结合从而表现为雌激素样或抗雌激素样作用; 非基因作用通过非 ER 途径快速发挥其生理活性, 如植物雌激素通过酶或除雌激素受体外的其他受体介导细胞机能改变。

### 2 防治骨质疏松的作用机制

植物雌激素防治骨质疏松作用机制已经研究到分子水平<sup>[3]</sup>, 主要有以下 5 个方面。(1) ER 基因组作用机制: 植物雌激素主要通过结合并激活 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  发挥骨保护作用, 对 ER $\beta$  的亲力和力明显高于 ER $\alpha$ <sup>[13]</sup>; (2) ER 非基因组作用机制: 植物雌激素激活细胞膜 ER 引起细胞内信号途径的激活, 如磷脂酶 C 有丝分裂原激活蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 的激活; (3) 过氧化物酶增殖子激活受体介导机制: 过氧化物酶增殖子激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 是植物雌激素关键性的转录靶受体, 也属于核受体超家族, 有  $\alpha$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  (或  $\beta$ ) 3 种亚型, 植物雌激素低浓度时以 ER 介导的作用为主, 表现为骨生成增加、脂肪生成减少; 高浓度时以 PPAR $\gamma$  介导的作用为主, 表现为脂肪生成增加、骨生成减少; (4) OPG/RANKL/RANK 介导机制<sup>[14]</sup>: 护骨素

(osteoprotegerin, OPG)、核因子- $\kappa$ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK) 及其配体 RANKL (RANK ligand) 在破骨细胞的生成、激活和存活中起重要作用, 成骨细胞在骨微环境中对破骨细胞的整体功能发挥直接作用, 包括对 OPG/RANKL/RANK 系统的调节, 植物雌激素可能通过 OPG/RANKL/RANK 系统产生骨保护作用; (5) 酶抑制作用机制: 已证实染料木黄酮是一种酪氨酸激酶抑制剂, 介导细胞内钙离子信号途径, 抑制蛋白激酶和酪氨酸激酶, 从而引起破骨细胞凋亡, 抑制骨吸收, 也可以通过抑制 DNA 拓扑异构酶 II 的活性来减少破骨细胞形成。

### 3 实验研究

Sehmisch 等<sup>[15]</sup>研究发现, 给去卵巢雌性小鼠喂饲染料木黄酮 3 个月后, 其骨密度 (bone mineral density, BMD) 等形态学及生物力学参数都得到明显改善, 染料木黄酮组与阳性对照组 (雌二醇组) 小鼠的生物力学参数、骨小梁节点数以及 BMD 均较空白对照组显著增加。Ha 等<sup>[16]</sup>研究了刺芒柄花素 (formononetin) 和染料木黄酮对大鼠骨代谢的影响, 结果显示, 51  $\mu$ mol/L 刺芒柄花素和染料木黄酮使骨肉瘤细胞 Saos-2 的碱性磷脂酶活性分别增加 (33.0 $\pm$ 5.8)% 和 (21.1 $\pm$ 4.0)%。1、10 mg/(kg $\cdot$ d<sup>-1</sup>) 芒柄花素显著增加去卵巢大鼠胫骨、腰椎骨小梁面积 (TBAs), 抑制因雌激素缺乏引起的骨丢失。

Doyle 等<sup>[17]</sup>通过 ER $\beta$  化学活性荧光素酶表达法研究了产自哥斯达黎加的 17 种草药防治绝经后骨质疏松的作用及机制。结果发现菝葜属植物 *Smilax domingensis* Willd.、众香树 *Pimenta dioica* (L.) Merr.、苦艾 *Artemisia absinthium* L.、大车前 *Plantago major* L.、小白菊 *Tanacetum parthenium* (L.) Sch.-Bup. 和玫瑰茄 *Hibiscus sabdariffa* L. 6 种草药提取物可与 ER 结合, 其中 4 种草药可以刺激 ER 基因表达; 上述 6 种草药能够调节 MCF-7 细胞内源基因表达, 4 种可用作雌激素激动剂, 其中众香树和菝葜属植物主要通过增强雌激素调节蛋白 pS2 mRNA 的表达、降低 PR 和 PTGES mRNA 表达来发挥雌激素激动剂或拮抗剂作用, 达到治疗围绝经期综合征、防治绝经后骨质疏松的目的。Palumbo 等<sup>[18]</sup>给去卵巢大鼠 ig 倍半萜酯类化合物阿魏萜宁 (ferutin) 每天 2 mg/kg, 连用 60 d 后检测骨组织形态学及生化参数, 结果显示, 阿魏萜宁与苯甲雌二醇有着相同的抗骨质疏松的作用。菜豆 *Phaseolus*

*vulgaris* L. 提取物 1 g/(kg·d<sup>-1</sup>) ig 10 周后能显著降低去卵巢大鼠血清碱性磷酸酶、抗酒石酸酸性磷酸酶及尿钙水平, 明显增加 BMD、骨灰质量、骨的机械强度及骨钙水平, 改善骨的微结构, 表现出雌激素样作用<sup>[19]</sup>。

补肾、活血化痰中药也含有植物雌激素, 具有抑制骨吸收和促进骨形成的作用<sup>[20]</sup>。王建华等<sup>[21]</sup>研究发现补骨脂素 (psoralen) 可能通过增加成骨细胞 OPG 的表达, 抑制 RANKL 的表达来抑制破骨细胞的分化和成熟, 从而抑制骨吸收, 达到防治骨质疏松的目的, 但作用不如雌二醇明显。陈树清等<sup>[22]</sup>建立切除卵巢 SD 大鼠动物模型, 以尼尔雌醇为阳性对照药, 发现中药补肾方可以有效地促进成骨细胞的活性、促进骨形成、抑制破骨细胞的活性, 具有雌激素样作用, 而这一作用与雌激素比较差异无统计学意义。陈柏龄等<sup>[23]</sup>将 4 月龄雌性 SD 大鼠切除卵巢后 ig 质量浓度 30 mg/mL 淫羊藿总黄酮 (10 mL/kg, 1 次/d), 4 周后用 RT-PCR 技术研究淫羊藿对骨组织 OPG 及其配体 (OPGL) mRNA 表达的影响, 发现该药具有雄激素样作用, 对骨髓细胞 DNA 合成、骨组织蛋白质合成及成骨细胞生长等有促进作用, 并且对破骨细胞有直接的抑制作用, 因而能对抗动物去卵巢、去睾丸及长期大剂量服用肾上腺皮质激素引起的骨质疏松症。

国内外学者已从补骨脂中分离出了具有明显雌激素样作用的活性成分如补骨脂素 (psoralen)、补骨脂酚 (bakuchiol)<sup>[24]</sup>。蔡玉霞等<sup>[25]</sup>观察双侧卵巢切除大鼠 ig 补骨脂水煎剂每天早晚各 3 mL, 共 12 周, 可使大鼠 BMD 增加, 血清 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 水平升高, 肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平降低, 推测补骨脂可能直接或间接调节机体的骨代谢和细胞因子, 使 BMD 增加, 该作用可能与补骨脂中的具有明显雌激素样作用的活性成分有关。实验中补骨脂未能抑制骨钙素 (BGP) 的升高, 却提高去卵巢大鼠血清 BGP 的含量。提示补骨脂可能直接促进成骨细胞活性, 使骨形成大于骨吸收, 预防骨质疏松的发生。

张贤等<sup>[26]</sup>将盐杜仲用蒸馏水冲溶给去卵巢大鼠 ig 0.33 mg/g, 1 次/d 连续 90 d。结果显示杜仲可明显增加大鼠体内雌二醇, 降低骨钙素及尿羟脯氨酸的量, 说明杜仲对骨质疏松症具有明显的调节作用, 作用机制可能与其直接提高去卵巢大鼠的雌激素水平或发挥雌激素样作用有关。

#### 4 临床研究

植物来源的食物中, 亚麻籽中木脂素的量最高, 具有弱的雌激素和抗雌激素活性; 木脂素的结构与他莫昔芬相似, 有益于骨代谢<sup>[27]</sup>。Lucas 等<sup>[28]</sup>给 58 名绝经后妇女每天服用亚麻籽 40 g, 连用 3 个月, 早期研究结果并未显示血、尿中骨代谢标记物有所改善。Alekel 等<sup>[29]</sup>在一项双盲对照研究中把 69 例绝经后妇女随机分 3 组, A 组为对照组, 每天 po 40 mg 牛奶蛋白; B 组为高剂量组, 每天 po 含异黄酮 80.4 mg 的大豆蛋白, C 组为低剂量组, po 含异黄酮 4.4 mg 的大豆蛋白。24 周后高剂量组 BMD 和骨矿物质含量 (bone mineral content, BMC) 高于基线, 低剂量组下降明显, 对照组下降最为明显。一项为期 2 年有 111 位患者参与完成的多中心、双盲临床研究显示, 患脊椎骨折的老年妇女使用化学合成的植物雌激素类物质依普黄酮 (ipriflavone, 提取于三叶草或紫苜蓿) 200 mg, 3 次/d, 可以使骨转换率和脊椎骨折发生率明显下降<sup>[30]</sup>。2004 年进行的一项长期随机对照试验显示, 大豆昔元显著改善绝经后妇女腰椎 BMD、降低骨吸收; 牛尿酚 (大豆昔元的肠内代谢产物) 对 ER $\beta$  的亲合力较大豆昔元高<sup>[31]</sup>。

万雷等<sup>[32]</sup>选取绝经后骨质疏松症患者 48 例, 分为治疗组和对照组, 每组 24 例, 治疗组服用十味骨康口服液 (由补骨脂、肉苁蓉、淫羊藿、熟地黄、菟丝子、白芍、黄芪、丹参、当归、大枣组成), 对照组服用阿伦磷酸钠, 两组均配合钙尔奇 D 作为基础治疗, 疗程 6 个月。结果两组抗骨质疏松总有效率分别为 95.8%、66.7%, 差异有显著性 ( $P < 0.05$ ), 治疗组优于对照组; 治疗后 BMD 均有增加, 治疗组增加明显, 与治疗前比较差异有显著性 ( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后血清雌二醇浓度明显增加, 与本组治疗前及对照组比较差异均有显著性 ( $P < 0.01$ ), 说明两种药物的作用机制不同, 十味骨康口服液可能是通过雌激素样作用而起作用的。

张穗坚等<sup>[33]</sup>用芪丹地黄冲剂 (由熟地黄、淫羊藿、山萸肉、山药、黄芪等组成) 治疗 58 例绝经后骨质疏松症患者, 每次 10 g (含生药 8 g), 2 次/d, 连用 3 个月, 分析临床疗效、腰椎 BMD、肾阳虚症状积分以及相关骨代谢指标的改善情况。结果芪丹地黄冲剂可以明显提高雌二醇、BGP 水平, 降低 OPG 水平, 表现出雌激素样活性。梁旭燕等<sup>[34]</sup>用青娥丸加减方治疗绝经后骨质疏松症 30 例。中医辨证

为肾精亏虚型 15 例,服用青娥丸加熟地、枸杞子、川牛膝、山萸肉;肾阳不足型 10 例,青娥丸加川草乌、菟丝子、肉苁蓉;脾肾两虚型 5 例,青娥丸加黄芪、党参、白术、茯苓;若兼有气滞血瘀型加柴胡、枳壳、鸡血藤等。水煎服,每天 1 剂,分 2 次服用,1 个月为 1 个疗程,连续治疗 3 个月,总有效率为 93.3%。

Salari 等<sup>[35]</sup>研究了 2000—2010 年发表的植物雌激素影响绝经后妇女骨代谢的英文文献,对 11 个随机临床试验进行了汇总分析,结果显示 1 252 名绝经后妇女服用植物雌激素后血、尿中吡啶诺林、脱氧吡哆醛、骨碱性磷酸酶、降钙素水平都有了变化,使用低剂量的植物雌激素 3 周以上可以阻止骨吸收,但对骨形成的影响不明显。而 Levis 等<sup>[36]</sup>对 283 名 45~60 岁绝经后 5 年内无骨质疏松的妇女随机分组研究,每天接受 200 mg 大豆异黄酮或安慰剂共观察 2 年。结果显示,纯化的大豆异黄酮不能阻止骨丢失。说明植物雌激素对绝经后妇女骨代谢影响的研究结果仍存在争议,有待于开展更加深入、细致的研究。

## 5 结语

植物雌激素对绝经后骨质疏松的防治表现出明显的作用,具有广阔的开发前景,补肾、活血中药复方治疗骨质疏松取得一定的效果,但作用靶点以及机制仍未完全阐释清楚,并存在试验设计需要改进、临床研究样本小等问题,以后应加强这方面的科研投入。随着对植物雌激素研究的不断深入,必将丰富人类对性激素的认识,为解决因骨质疏松带来的严重社会问题提供一条可能的途径。

## 参考文献

[1] Dempster D W, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis [J]. *Lancet*, 1993, 341(8848): 797-801.

[2] Johannes C B, Crawford S L, Posner J G, et al. Longitudinal patterns and correlates of hormone replacement therapy use in middle-aged women [J]. *Am J Epidemiol*, 1994, 140(5): 439-452.

[3] 马亚兵, 高海青, 刘新春, 等. 骨质疏松症预防与治疗的循证医学研究 [J]. *药物评价研究*, 2009, 32(2): 135-139.

[4] 曾婧娉, 阎 卉, 王成港, 等. 骨质疏松症治疗药物——艾尔骨化醇 [J]. *药物评价研究*, 2011, 34(3): 224-229.

[5] 许 旺. 中医药治疗骨质疏松症的研究进展 [J]. *中草药*, 2005, 36(2): 314-315.

[6] 姜月霞, 刘 侠, 刘明生. 海南青牛胆抗骨质疏松的

效学研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(8): 1348-1350.

[7] 岳 南, 只德广, 赵益贵, 等. 骨康宁冲剂治疗骨质疏松的药效学研究 [J]. *现代药物与临床*, 2009, 24(4): 227-231.

[8] 樊官伟, 王 虹, 张 璐, 等. 植物雌激素的临床价值 [J]. *现代药物与临床*, 2008, 23(3): 127-130.

[9] 邹世恩. 异黄酮防治绝经后骨质疏松症分子学机制的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2007, 13(5): 364-366.

[10] Mueller S O, Simon S, Chae K, et al. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) and ER $\beta$  in human Cells [J]. *Toxicol Sci*, 2004, 80(1): 14-25.

[11] Bingham S A, Atkinson C, Liggins J, et al. Phytoestrogens: where are we now? [J]. *Br J Nutr*, 1998, 79(5): 393-406.

[12] Rickard D J, Monroe D G, Ruesink T J, et al. Phytoestrogen genistein acts as an estrogen agonist on human osteoblastic cells through estrogen receptors and  $\beta$  [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 89(3): 633-646.

[13] Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, et al. Differential response of estrogen receptor  $\alpha$  and estrogen receptor  $\beta$  to partial estrogen agonists/antagonists [J]. *Mol Pharmacol*, 1998, 54(1): 105-112.

[14] Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system [J]. *Endocrinology*, 2001, 142(12): 5050-5055.

[15] Sehmisch S, Uffenorde J, Maehlmeyer S, et al. Evaluation of bone quality and quantity in osteoporotic mice—the effects of genistein and equol [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(6): 424-430.

[16] Ha H, Lee H Y, Lee J H, et al. Formononetin prevents ovariectomy-induced bone loss in rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(4): 625-632.

[17] Doyle B J, Frasor J, Bellows L E, et al. Estrogenic effects of herbal medicines from Costa Rica used for the management of menopausal symptoms [J]. *Menopause*, 2009, 16(4): 748-755.

[18] Palumbo C, Ferretti M, Bertoni L, et al. Influence of ferutinin on bone metabolism in ovariectomized rats I: role in preventing osteoporosis [J]. *J Bone Miner Metab*, 2009, 27(5): 538-545.

[19] Shirke S S, Jadhav S R, Jagtap A G. Osteoprotective effect of *Phaseolus vulgaris* L in ovariectomy-induced osteopenia in rats [J]. *Menopause*, 2009, 16(3): 589-596.

[20] 徐 峰, 龚丽红, 高长玉. 单味补肾中药防治骨质疏松症的研究概述 [J]. *中医药学报*, 2006, 34(4): 47-50.

[21] 王建华, 郭 敏, 郑 丽, 等. 补肾脂素干预大鼠成骨细胞骨保护素/核因子  $\kappa$ B 受体激活因子配体 mRNA 的表达 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 37(14):

- 6927-6930.
- [22] 陈树清, 周厚明, 孙保国, 等. 补肾方对去卵巢大鼠血清中 PICP、ICTP 的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2009, 17(3): 13-14.
- [23] 陈柏龄, 谢登辉, 王宗伟, 等. 淫羊藿总黄酮对去卵巢大鼠骨组织 OPG、OPGLmRNA 表达的影响 [J]. 中国骨伤, 2009, 22(4): 271-273.
- [24] 寿清耀, 杨荣平, 王宾豪, 等. 补骨脂雌激素样作用的有效成分研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(6): 425-427.
- [25] 蔡玉霞, 张剑宇. 补骨脂水煎剂对去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(2): 269-271.
- [26] 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.
- [27] Turner R T, Wakley G K, Hannon K S, *et al.* Tamoxifen inhibits osteoclast mediated resorption of trabecular bone in ovarian hormone-deficient rats [J]. *Endocrinology*, 1988, 122(3):1146-1150.
- [28] Lucas E A, Wild R D, Hammond L J. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(4): 1527-1532.
- [29] Alekel D L, Germain A S, Peterson C T, *et al.* Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72(3): 844-852.
- [30] Agnusdei D, Bufalino L. Efficacy of ipriflavone in established osteoporosis and long-term safety [J]. *Calcif Tissue Int*, 1997, 61(1): S23-S27.
- [31] Weaver C M, Legette L L. Equol, via dietary sources or intestinal production, may ameliorate estrogen deficiency-induced bone loss [J]. *Br J Nutr*, 2010, 140(7): 1377S-1379S.
- [32] 万 雷, 黄宏兴, 刘庆思. 十味骨康口服液治疗绝经后骨质疏松症 24 例 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(11): 1926-1927.
- [33] 张穗坚, 方楚权, 黄乐辉, 等. 芪丹地黄冲剂治疗绝经后骨质疏松症的临床研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(8): 573-575.
- [34] 梁旭燕, 韩凤兰. 青娥丸加减治疗绝经后骨质疏松症 30 例 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2006, 9(10): 1101.
- [35] Salari S P, Nikfar S, Abdollahi M. Prevention of bone resorption by intake of phytoestrogens in postmenopausal women: a meta-analysis [J]. *Age*, 2010, DOI: 10.1007/s11357-010-9180-6.
- [36] Levis S, Strickman-Stein N, Doerge D R, *et al.* Design and baseline characteristics of the soy phytoestrogens as replacement estrogen (SPARE) study—a clinical trial of the effects of soy isoflavones in menopausal women [J]. *Contemp Clin Trials*, 2010, 31(4): 293-302.