

中药治疗骨质疏松症的研究进展

严红梅^{1,2}, 张振海¹, 孙 娥¹, 宋 捷¹, 贾晓斌^{1,2*}

1. 江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

摘 要: 利用中药及复方制剂防治骨质疏松症已经成为近几年医药界研究的热点, 并越来越得到认可。检索近几年国内外中药治疗骨质疏松症(OP)的实验研究文献, 从现代医学角度, 整理了防治骨质疏松症常用中药及复方制剂并进行分类, 探索其发挥防治骨质疏松症的作用机制, 并分析了目前中药治疗骨质疏松症的研究过程中存在的问题。

关键词: 中药; 复方制剂; 骨质疏松症; 雌激素; 骨细胞

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)08-1174-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.08.023

Research progress on treatment of osteoporosis using Chinese materia medica

YAN Hong-mei^{1,2}, ZHANG Zhen-hai¹, SUN E¹, SONG Jie¹, JIA Xiao-bin^{1,2}

1. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Jiangsu Province, Nanjing 210028, China

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province, Nanjing 210046, China

Key words: Chinese materia medica; compound preparation; osteoporosis; estrogen; bone cell

骨质疏松(osteoporosis, OP)是一种以低骨量和骨组织微结构破坏为特征, 导致骨质脆性增加和易于骨折的全身性骨代谢疾病。现阶段对骨质疏松的药物治主要是钙剂、维生素D和骨吸收抑制药(包括雌激素、选择性雌激素受体调节剂、双膦酸盐等)等三大类药。但是研究表明, 长期使用激素替代疗法会增加患乳腺癌、冠心病等疾病的几率, 其他临床上使用的化学合成药物均存在一定的副作用^[1]。因此, 利用中药及中药复方制剂防治并探讨其如何防治骨质疏松症已经成为近几年医药界研究的热点。本文检索了近几年国内外中药治疗骨质疏松症的实验研究文献, 从现代医学角度, 整理了常用中药及复方制剂并进行分类, 探索其发挥防治骨质疏松症的作用机制, 并分析了目前中药治疗骨质疏松症的研究过程中存在的问题。

1 抗骨质疏松的常用中药

1.1 具有类雌激素样作用的中药

研究表明, 卵巢激素分泌不足, 雌激素水平下降是绝经后妇女骨质疏松表现的最重要原因^[2]。成

骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞和骨细胞中均有雌激素受体(estrogen receptor, ER)^[3], 雌激素可以作用于上述细胞的雌激素受体, 从而进一步影响与骨吸收和骨形成有关的若干种细胞因子, 起到骨保护的作用^[4]。近年来, 植物来源的一类与雌激素化学结构和效应类似的化学成分——植物雌激素已经引起了广泛的关注和研究^[5]。大量研究已经表明, 异黄酮类化合物具有显著的抗骨质疏松作用^[6]。大豆中的黄酮类化合物是较早被作为雌激素受体调节剂使用的植物雌激素样化学成分^[7]。染料木素(又名金雀异黄素), 其结构与内源性雌激素相似, 能与雌激素 α 、 β 2种受体结合, 发挥雌激素样作用^[8]。大量研究表明, 许多中药中都存在具有雌激素样作用的化合物, 发挥着抗骨质疏松作用(表1)。

1.2 直接作用于骨细胞的中药

成骨能力下降而骨吸收加快是骨质疏松的主要病理基础, 提高成骨细胞(osteoblasts, OB)功能对其治疗骨质疏松症有相当重要且直接的意义^[21]。

收稿日期: 2013-11-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81274088, 81303275)

作者简介: 严红梅, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂新剂型研究。Tel: (025)85608672 E-mail: yanhongmei0716@163.com

*通信作者 贾晓斌, 研究员。Tel/Fax: (025)85637809 E-mail: ji Xiaobinpharmacy@163.com

表 1 具有类雌激素样作用的中药活性成分及其抗骨质疏松作用

中药	活性成分/部位	作用	文献
葛根	葛根总异黄酮	增加骨密度 (bone mineral density, BMD) 和骨矿含量 (bone mineral content, BMC)	9
	葛根素	刺激碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 的活性, 提高丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 水平, 防止 BMD 和 BMC 减少, 提高股骨骨小梁结构	10
淫羊藿	淫羊藿提取物	增加子宫系数	11
	淫羊藿苷	增加子宫质量, 升高雌激素水平和血清睾酮水平	12
红车轴草	红车轴草异黄酮	升高雌二醇 (E ₂) 值, 降低血清磷 (P)、ALP、抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP) 水平	13-14
丹参	丹参酮	减缓雌激素水平降低, 抑制骨高转换	15
蛇床子	蛇床子素	增加血清睾酮水平	16
骨碎补	骨碎补总黄酮	抑制骨密度下降	17
补骨脂	补骨脂酚	增加子宫和肾上腺系数, 升高 E ₂ 值, 降低黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 和卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 水平	18
人参	人参皂苷	促进骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSC) 的增殖	19
杜仲	杜仲总黄酮	防止骨质流失和骨小梁微结构恶化	20

ALP 是成骨细胞分化的特异性标志之一, 骨形成是成骨细胞能够分泌出大量的 ALP 来参与骨的矿化, 所以可以从 ALP 的活性看出成骨细胞的活跃状况^[22]。破骨细胞 (osteoclast, OC) 是高度分化的多核巨细胞, 直接参与骨吸收, 是骨组织吸收的主要功能细胞。TRACP 的活性反映骨吸收的能力^[23]。而成骨细胞还参与破骨细胞性骨吸收, 故骨重建过程的相对稳定是通过破骨细胞的破骨作用 (骨吸收) 与成骨细胞的成骨作用 (骨形成) 的平衡实现的。研究表明, 许多中药中都含有能够促进成骨细胞增殖或抑制破骨细胞生成以及双向调节的活性成分。此类中药的代表有淫羊藿、葛根、蛇床子、牛膝、续断、山茱萸、黄芪等, 其活性成分及作用机制见表 2。其中淫羊藿中活性成分的研究报道较多^[48], 研究发现与淫羊藿中其他黄酮苷类化合物相比, 淫羊藿素抗骨质疏松活性最强, 综合比较抗骨质疏松活性, 其强弱次序为淫羊藿素 > 宝藿苷 I > 淫羊藿苷 > 淫羊藿总黄酮^[49]。

1.3 影响细胞因子分泌的中药

白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6 是由骨原细胞和基质细胞产生的, 主要功能是促进破骨细胞生成, 加快骨吸收。IL-1 α 基因变异会影响到骨密度, 致老年人髋部骨质疏松^[50]。肿瘤坏死因子 (TNF- α) 可以由骨原细胞产生, 又可以由其他因子诱导产生, 其功能也是促进破骨细胞的生成, 从而加速

骨吸收^[51]。在对补骨脂中 4 种组分对巨噬细胞 RAW264.7 细胞炎症因子的影响考察中, 柴丽娟等^[52]发现这 4 种组分的抗炎作用与补骨脂雌激素样活性无关, 其中补骨脂酚能降低 TNF- α 和 IL-6 的分泌, 补骨脂素和 corylifol A 能降低 IL-1 β 的分泌, 新补骨脂异黄酮能降低 IL-1 β 和 IL-6 的分泌, 4 种组分对脂多糖刺激引起的炎症因子的释放均有抑制作用。

1.4 具其他作用的中药

除了以上 3 种作用, 有些中药如牛膝、骨碎补等也通过其他方面的作用抗骨质疏松。研究表明, 牛膝提取物可以通过降低骨转换因子如 ALP、OC 水平来加快骨再生率, 抑制骨丢失, 提高物的生物力学表现^[53]。骨碎补是骨伤科常用药, 它可以通过干预抗氧化平衡、色氨酸和苯丙酸在小鼠体内的代谢来防治骨质疏松症^[54]。

1.5 具有综合作用的中药

从以上抗骨质疏松中药的分类中可以发现, 淫羊藿、葛根等在治疗骨质疏松方面存在多种作用。淫羊藿苷既具有类雌激素作用, 也能促进成骨细胞增殖并抑制破骨细胞生成。葛根中的葛根素是一种植物雌激素, 能够刺激 ALP 活性, 提高 MAPK 水平, 防止骨密度和骨矿含量降低, 提高股骨骨小梁结构, 也能通过作用于 TGF- β 1、Smad2/3 及 OPG/RANKL 系统来促进骨形成, 并能够抑制 1, 25-

表 2 对骨细胞作用的中药活性成分及其抗骨质疏松作用

Table 2 Active constituents in Chinese materia medica on bone cell function and their anti-osteoporosis activity

中药	活性成分	作用及机制		文献
		促进成骨细胞生成	抑制破骨细胞生成	
淫羊藿	淫羊藿	调节骨保护素/骨保护素配体 (osteoprotegerin/	—	24
	总黄酮	osteoprotegerin ligand, OPG/OPGL) 基因表达水平		
	淫羊藿苷	促进 rBMSCs 成骨性分化	促进 OPG 及核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 基因和蛋白水平	25-26
	淫羊藿素	促进小鼠胚胎成骨细胞 (MC3T3-E1) 分化, 增强 ALP 活性水平	—	27-28
	宝藿苷 I	—	抑制前破骨细胞 RAW264.7 的生长	29
蛇床子	蛇床子素	促进 OB 的矿化并增强细胞成骨性活动	抑制核因子 κ B 受体激动剂 (receptor activator of nuclear factor κ B, RANK) 和 TRACP 基因及 JNK1/2 磷酸化水平	30-31
葛根	葛根素	作用于转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 及 OPG/RANKL 系统	抑制 1, 25-二羟基维生素 D ₃ 的促骨吸收功能	32-34
牛膝	蜕皮甾酮	通过环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 介导的信号传导进行	可保护糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 对 OC 的影响	35-36
续断	续断皂苷	刺激 ALP 和骨钙素 (bone gla protein, BGP) 分泌	—	37-38
巴戟天	巴戟天多糖	提高 ALP 活性, 下调成骨细胞 DKK-1 蛋白的表达	上调 OPG 水平	39-40
补骨脂	异补骨脂素	促进 OB 分化成熟	—	41
骨碎补	骨碎补总黄酮	提高 ALP、I 型胶原 (type I collagen, Col I)、BGP 和矿化能力	提高 OPG 和骨形态发生蛋白 II (bone inducing protein II, BMP II) 表达	42
山茱萸	山茱萸总苷	增加活性成骨细胞表达	降低活性破骨细胞表达	43
老鹤草	老鹤草素	—	下调 OC 中 CA II mRNA 的表达	44
黄芪	黄芪多糖	上调 ERK MAPK 和 P38 MAPK 的磷酸化水平	升高破骨细胞指数	45-46
黄芩	黄芩苷	促进成骨细胞增殖分化	抑制破骨细胞的活性	47

二羟基维生素 D₃ 的促骨吸收功能。蛇床子素的类雌激素作用体现在其能增加睾酮的量, 同时还能促进成骨细胞矿化且增强细胞成骨性活性, 并通过抑制 TRACP 的活性来抑制破骨细胞的形成。这些综合作用体现了中药多成分、多靶点的优势, 同时这些中药及其活性成分将是抗骨质疏松新药开发的潜力所在。

2 中药复方抗骨质疏松的研究

传统中医认为, 根据骨质疏松临床表现及发病机制, 当属“骨痿”、“骨痹”范畴。现代中医从辨证角度分析骨质疏松, 认为本病的病因、病机归纳为肾虚、脾虚与血瘀, 所以临床上对骨质疏松症的治疗应以温补肾阳、强筋壮骨、填精生髓为主, 兼以益气养血、祛风散寒除湿、通络止痛为主^[55]。

大量的临床实践和动物实验研究都已表明, 许

多中药复方对骨质疏松的治疗具有长期的应用和显著的疗效。仙灵骨葆胶囊 (由淫羊藿、续断、补骨脂等组成) 是常用的抗骨质疏松中药复方, 研究发现, 该复方能通过促进骨髓基质干细胞的成骨分化来阻止骨量下降, 并且其中含有的植物雌激素 (如淫羊藿总黄酮等) 能提高肠钙吸收, 起到改善骨密度的作用^[56]。临床试验结果表明, 左归丸 (由熟地、山茱萸、牛膝、鹿胶等组成) 可以治疗女性肾阴虚型骨质疏松症, 能够上调骨组织中核心结合因子 α 1 mRNA 表达, 从而有效防治骨质疏松, 其含药血清能部分通过活化 p38 MARK 信号通路, 上调 Run 2 表达, 刺激胶原 (Col) 表达, 促进骨形成^[57]。中药骨康 (由补骨脂、淫羊藿、肉苁蓉、当归、黄芪、丹参等组成) 能治疗肾阳虚型骨质疏松, 上调成骨细胞 OPG mRNA 的表达, 下调 RANKL mRNA 的

表达^[58]。复方杜牡健骨颗粒能升高股骨骨密度、血清Ca、P水平,改善骨生物力学强度指标^[59]。

3 展望

在中药防治骨质疏松的基础研究中,广泛应用了现代医学的一些先进手段,探讨了其作用机制,对单味中药抗骨质疏松的研究,主要集中在其含有的类雌激素化合物以及对成骨、破骨细胞的作用。而中医临床上治疗骨质疏松多从补肾着手,配合健脾行气和活血化瘀,辨证施治,改善患者的临床症状。

然而目前中药防治骨质疏松症仍然存在以下几个问题:一是中药复方的成分复杂,处方欠精简,作用机制的解方分析还有待明确,复方中的各类中药的合理配伍也需要深入研究;二是实验研究的检测指标少,多数集中于骨静力学、动力学参数和抗弯力等,对于能反映骨代谢和机体平衡的分子生物水平的研究较少,故缺乏一定的说服力。有关这些方面的研究工作是今后需要进一步探讨和分析的重点。

参考文献

- Zhao X L, Feng Y X, Peng Y. Prevention and treatment of osteoporosis with Chinese herbal medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2012, 4(4): 265-270.
- Arjmandi B H. The role of phytoestrogens in the prevention and treatment of osteoporosis in ovarian hormone deficiency [J]. *J Am Coll Nutr*, 2001, 20(5): 398-402.
- Mano H, Yuasa T, Kameda T, et al. Mammalian mature osteoclast as estrogen target cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 223(3): 637.
- Nelson E R, Wardell S E, McDonnell D P. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: Implications for the treatment and prevention of osteoporosis [J]. *Bone*, 2013, 53(1): 42-50.
- 朱迪娜, 王磊, 王思彤, 等. 植物雌激素的研究进展 [J]. *中草药*, 2012, 43(7): 1422-1429.
- Vitale D C, Piazza C, Melilli B, et al. Isoflavones: estrogenic activity, biological effect and bioavailability [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 38(1): 15-25.
- Juma S S, Ezzat-Zadeh Z, Khalil D A, et al. Soy protein with or without isoflavones failed to preserve bone density in gonadal hormone-deficient male rat model of osteoporosis [J]. *Nutr Res*, 2012, 32(9): 694-700.
- Liao M H, Tai Y T, Cheng Y G, et al. Genistein induces oestrogen receptor- α gene expression in osteoblasts through the activation of mitogen-activated protein kinases/NF- κ B/activator protein-1 and promotes cell mineralization [J]. *Br J Nutr*, 2013(5): 1-9.
- 郑高利, 张信岳, 孟倩超, 等. 葛根异黄酮对地塞米松致大鼠骨质疏松症的保护作用 [J]. *中药材*, 2002, 25(9): 643-646.
- Wang P P, Zhu X F, Yang L, et al. Puerarin stimulates osteoblasts differentiation and bone formation through estrogen receptor, p38 MAPK, and Wnt/ β -catenin pathways [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(9): 897-905.
- 于燕, 颜虹, 胡森科, 等. 淫羊藿提取物的雌激素样作用 [J]. *西安交通大学学报*, 2009, 30(3): 373-376.
- 王大伟, 邓秀兰, 牛建昭, 等. 淫羊藿及淫羊藿苷在小鼠体内雌激素样作用的实验研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2009, 32(3): 164-166.
- 周延萌, 宋立群, 马晓茜, 等. 红车轴草异黄酮对维甲酸致小鼠骨质疏松的预防作用 [J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(12): 1658-1661.
- Cegiela U, Folwarczna J, Pytlik M, et al. Effects of extracts from *Trifolium medium* L. and *Trifolium pratense* L. on development of estrogen deficiency-induced osteoporosis in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, doi: 10.1155/2012/921684.
- 周延萌, 刘玉波, 高允生. 丹参酮对维甲酸致小鼠骨质疏松的防治作用 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(21): 2923-2926.
- 张夏微, 张丹参, 薛贵平, 等. 蛇床子素对大鼠雌激素样作用的实验研究 [J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(7): 1031-1032.
- Chang E J, Lee W J, Cho S H, et al. Proliferative effects of flavan-3-ols and pelargonidin from rhizoma of *Drynaria founi* on MCF-7 and osteoblastic cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 11(6): 620-630.
- 韦妍妍, 张紫佳, 徐颖, 等. 补骨脂对去卵巢大鼠雌激素样作用研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(13): 158-161.
- Gong Y S, Chen J. Effect of 17 β -oestradiol and ginsenoside on osteoporosis in ovariectomised rats [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(7): 649-56.
- Zhang R, Liu Z G, Li C, et al. Du-Zhong (*Eucommia ulmoides* Oliv.) cortex extract prevent OVX-induced osteoporosis in rats [J]. *Bone*, 2009, 45: 553-559.
- 程婉, 许兵, 应航, 等. 抗骨质疏松中药对成骨细胞作用的研究进展 [J]. *中医正骨*, 2012, 24(2): 65-68.
- 沈建军. 中药防治骨质疏松症作用机制探讨 [J]. *内蒙古中医药*, 2012, 31(3): 77-78.
- 宋芳婷, 李冬梅. 补肾中药抗骨质疏松机理研究进展 [J]. *黑龙江中医药*, 2013, 42(1): 55-56.
- 宋敏, 罗晓, 李宁, 等. 淫羊藿总黄酮含药血清对成骨细胞 OPG/OPGL 基因表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(4): 883-885.
- 宋鹏, 王鸣刚, 姚娟, 等. 淫羊藿苷对 rBMSCs 成骨和成脂分化的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(20): 200-204.
- 马小妮, 葛宝丰, 陈克明, 等. 淫羊藿苷调节成骨细胞

- 形成和破骨细胞吸收的机制 [J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(4): 432-438.
- [27] Yao D, Xie X H, Wang X L, *et al.* Icaritin, an exogenous phytomolecule, enhances osteogenesis but not angiogenesis-an in vitro efficacy study [J]. *PLoS One*, doi: 10.1371/journal.pone.0041264.
- [28] Li Y, Zhang X, Peng H, *et al.* Effects of anhydroicaritin and 2"-hydroxy-3"-en-anhydroicaritin on the proliferation and differentiation of MC3T3-E1 osteoblasts [J]. *Nat Prod Commun*, 2012, 7(11): 1461-1464.
- [29] 杨乾栩, 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]. 药学学报, 2012, 47(9): 1205-1209.
- [30] 明磊国, 王鸣刚, 陈克明, 等. 蛇床子素对体外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): 53-55.
- [31] 明磊国, 王鸣刚, 陈克明, 等. 蛇床子素对体外培养破骨细胞骨吸收及细胞凋亡的影响 [J]. 药学学报, 2012, 47(2): 174-179.
- [32] 董必晟, 孙玉明, 詹秀琴. 蛋白免疫印迹杂交法研究葛根素对于促进成骨细胞 OPG/RANKL 蛋白表达的影响 [J]. 吉林中医药, 2012, 32(2): 182-183.
- [33] 钱康琦, 孙玉明, 詹秀琴. 蛋白免疫印迹杂交法研究葛根素对成骨细胞 TGF- β 1 及 Smad2/3 蛋白表达的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(1): 18-20.
- [34] 刘 浩, 李斌斌. 葛根素抑制 1, 25-二羟基维生素 D₃ 促破骨细胞骨吸收的最佳剂量 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(28): 5141-5144.
- [35] 孟彦彬, 高晓燕. 牛膝中脱皮甾酮的含量测定及促成骨样细胞增殖活性 [J]. 承德医学院学报, 2009, 26(4): 441-442.
- [36] 戴薇薇, 邢秋娟, 金国琴, 等. 糖皮质激素诱导破骨细胞产生自噬及 β -蜕皮甾酮的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6): 29-31.
- [37] 王 威, 史 红, 何永志, 等. 中药续断含药血清对成骨细胞增殖和骨基质蛋白产生的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(2): 103-106.
- [38] 武密山, 赵素芝, 任立中, 等. 川续断皂苷VI诱导大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞方向分化的研究 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(2): 222-226.
- [39] 崔可曠, 刘亦恒, 张 寿, 等. 巴戟天多糖含药血清对体外成骨细胞 DKK-1 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4): 871-872.
- [40] 朱孟勇, 王彩桥, 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.
- [41] 明磊国, 陈克明, 葛宝丰, 等. 异补骨脂素对体外培养大鼠成骨细胞增殖分化成熟的影响 [J]. 中药材, 2011, 34(3): 404-407.
- [42] 朱晓峰, 王廷春, 张荣华, 等. 骨碎补总黄酮对晚期糖基化终末产物作用下成骨细胞分化及 p38 和 ERK1/2 蛋白激酶表达的影响 [J]. 中成药, 2012, 34(3): 412-417.
- [43] 李 晶, 武峻艳, 王慧明, 等. 山茱萸总苷对趋势大鼠骨组织形态学影响的实验进展 [J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(1): 69-72.
- [44] 张小超, 郭蕴萍, 何 波, 等. 老鹳草素对破骨细胞 II 型碳酸酐酶 mRNA 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1): 32-34.
- [45] 孔祥鹤, 牛银波, 王婷梅, 等. 黄芪多糖对大鼠原代成骨细胞的影响及其机制研究 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 2065-2069.
- [46] 张宏波, 曹文波, 崔问璟, 等. 黄芪多糖抗趋势鼠骨质疏松的实验研究 [J]. 玉林师范学院学报, 2012, 33(5): 51-55.
- [47] 蒋 俊, 崔 莉, 孙 娥, 等. 基于淫羊藿黄酮类化合物的体内代谢阐述其抗骨质疏松药效物质基础 [J]. 中草药, 2014, 45(5): 721-729.
- [48] Huang J, Yuan L, Wang X, *et al.* Icaritin and its glycosides enhance osteoblastic, but suppress osteoclastic, differentiation and activity *in vitro* [J]. *Life Sci*, 2007, 81(10): 832-840.
- [49] 严启新, 赵文娟, 殷 明, 等. 黄芩总黄酮及黄芩苷对大鼠成骨细胞及破骨细胞活性的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(10): 1367-1370.
- [50] Zupan J, Pristovšek N, Mencej-Bedrač S. Interleukin-1 α gene variants influence bone mineral density and the risk of osteoporotic hip fractures in elderly Slovenian people [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(8): 1379-1385.
- [51] Boskey A L, Wright T M, Blank R D. Collagen and bone strength [J]. *JBMR*, 1999, 14(3): 330-335.
- [52] 柴丽娟, 王安红, 徐金虎, 等. 补骨脂 4 种组分对 LPS 诱导的 RAW264. 7 细胞炎症因子的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(4): 360-362.
- [53] Zhang R, Hu S J, Li C, *et al.* *Achyranthes bidentata* root extract prevent OVX-induced osteoporosis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139: 12-18.
- [54] Liu X Y, Zhang S S, Lu X M, *et al.* Metabonomic study on the anti-osteoporosis effect of *Rhizoma Drynariae* and its action mechanism using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139: 311-317.
- [55] 王和鸣. 骨科学 [M]. 北京: 科学技术出版社, 2007.
- [56] 邢 磊, 焦颖华, 田发明. 仙灵骨葆对骨质疏松大鼠骨量及骨髓基质干细胞成骨分化的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 45(16): 8486-8490.
- [57] 刘立萍, 李 然, 任艳玲, 等. 左归丸通过 p38 MARK 信号通路刺激 MC3T3 细胞核结合因子表达 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1457-1461.
- [58] 郭帮富, 罗 江, 邵 敏, 等. 骨康对体外人成骨细胞 OPG 及 RANKL 基因表达的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2012, 29(4): 392-396.
- [59] 陆奇志, 周甘平, 赵应学. 复方杜牡健骨颗粒对二甲酸致大鼠骨质疏松防治作用的实验研究 [J]. 中医药导报, 2013, 19(7): 83-85.