

女贞子治疗骨质疏松作用及其机制的研究进展

郭鱼波¹, 马如风¹, 王丽丽¹, 刘海霞¹, 朱如愿¹, 施荣枫¹, 赵丹丹², 莫芳芳², 高思华², 张东伟^{2*}

1. 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029

2. 北京中医药大学 糖尿病研究中心, 北京 100029

摘要: 女贞子 *Ligustri Lucidi Fructus* 具有滋补肝肾作用, 在古代用于骨痿等症的治疗, 现代基础研究和临床研究也表明, 女贞子在治疗骨质疏松方面有广阔的应用前景。通过查阅国内外相关文献, 综述了关于女贞子治疗骨质疏松的相关实验研究和临床研究的进展, 概括了女贞子和女贞子复方配伍治疗骨质疏松的作用机制, 为进一步的实验研究和临床应用奠定了理论基础。

关键词: 女贞子; 骨质疏松; 滋补肝肾; 骨痿; 复方配伍

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)05-0851-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.05.028

Research progress on effects and their mechanism of *Ligustri Lucidi Fructus* in treatment of osteoporosis

GUO Yu-bo¹, MA Ru-feng¹, WANG Li-li¹, LIU Hai-xia¹, ZHU Ru-yuan¹, SHI Rong-feng¹, ZHAO Dan-dan², MO Fang-fang², GAO Si-hua², ZHANG Dong-wei²

1. Preclinical Medicine School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Diabetes Research Center, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: *Ligustri Lucidi Fructus* (LLF), which could nourish the liver and kidney, was used for the treatment of bone atrophy in ancient times. The current basic and clinical studies have shown that LLF had a broad application prospect in the treatment of osteoporosis. In this paper, by reviewing the related literature of home and abroad, we summarize the related experimental and clinical research progress of LLF and its compound on the treatment of osteoporosis, and clear their function mechanism, hoping to lay a theoretical foundation for further experimental study and clinical research.

Key words: *Ligustri Lucidi Fructus*; osteoporosis; nourish liver and kidney; bone atrophy; compound prescription

女贞子 *Ligustri Lucidi Fructus* 为木犀科常绿乔木植物女贞 *Ligustrum lucidum* Ait. 的干燥成熟果实。其最早记载于《神农本草经》^[1], 主要功效为滋补肝肾、明目乌发, 临床用于肝肾阴虚、眩晕耳鸣、腰膝酸软、内热消渴、骨蒸潮热等症。骨质疏松症属于中医学的“骨痿”“骨痹”“腰痛”等范畴, 主要病因病机为肝脾肾亏虚为本, 气滞血瘀为标。历代本草文献中也有记载女贞子在治疗骨质疏松方面的应用。近年来, 女贞子在治疗骨质疏松方面的作用也逐渐引起了基础研究者和临床研究者的兴

趣。本文综述了女贞子和女贞子复方治疗骨质疏松的古代本草文献研究、基础实验研究和临床研究进展, 并概括了女贞子及其复方抗骨质疏松可能的作用机制, 以期对女贞子的基础研究和可能的新药研发奠定基础。

1 女贞子在治疗骨质疏松方面的古代本草文献研究

《神农本草经》中记载:“女贞实, 味苦, 平。主补中, 安五藏, 养精神, 除百疾。久服肥健, 轻身, 不老。”这说明女贞子可能具有平补肝脾肾、延年益寿的作用。明代《本草纲目》^[2]记载:“此木凌

收稿日期: 2015-12-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273995, 81274140), 教育部和国家外专局高等学校学科创新引智计划资助项目 (B07007)

作者简介: 郭鱼波 (1989—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药抗骨质疏松作用机制研究。

Tel/Fax: (010)64286772 E-mail: guoyubo1101@163.com

*通信作者 张东伟, 男, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药活性成分的筛选和作用机制研究。

Tel: (010)64286915 E-mail: zhdw1006@163.com

冬青翠，有贞守之操，故以贞女状之”。这是现代女贞子药名的来源。清代《本草从新》^[3]中记载：“女贞子甘苦凉，少阴之精，隆冬不凋。益肝肾，安五脏。强腰膝，明耳目，乌须发。补风虚，除百病”。《本草正义》^[4]中记载：“女贞子苦，凉。能养阴气，平阴火，解烦热骨蒸，止虚汗消渴，清肝火，明目止泪”。《本草约编》中也有类似的记载：“补中而安五脏腹，除病而养精神，久服轻身，强阴而健腰膝，常吞不老。明目而黑发须，兼益肝家，驱风补血，更清肺火，去热滋阴”。从以上本草文献记载可以看出，古代医家临床治疗肝肾虚弱、腰膝酸软等症时

常应用女贞子，即女贞子具有治疗骨质疏松的作用。

2 女贞子及其复方治疗骨质疏松的实验和临床研究

根据古代本草文献的记载，近年来国内外学者在女贞子治疗骨质疏松方面进行了大量的基础实验研究和临床观察。基础实验研究主要探索女贞子单味药和含女贞子的复方对骨质疏松动物模型的作用(表 1)和作用机制(图 1)，评价方法主要是通过血清生化指标、骨密度和骨生物力学、病理形态学、促进骨形成的相关通路蛋白及基因、骨细胞相关指标等。临床研究主要观察了含女贞子的中成药对骨质疏松患者的骨代谢、骨密度等相关临床症状的改善作用。

表 1 女贞子及其复方治疗骨质疏松的实验研究

Table 1 Experimental study of LLF and its compound in treatment of osteoporosis

药物	动物	造模方法	药物提取方法或组分	给药量和途径	给药时间	参考文献
女贞子	SD 大鼠♀	去势	60%乙醇	550 mg/kg, ig	14 周	5
	SD 大鼠♀	中等钙饮食 (0.6% Ca, 0.65% P), 5 d	70%乙醇、醋酸乙酯、水提液	700、126、574 mg/kg, ig	12 周	6
	SD 大鼠♂	未注明	70%乙醇	0.4%、0.65%、0.9%, ig	4 个月	7
	ICR 小鼠♀	去势	70%乙醇	700 mg/kg, ig	6 周	8
	SD 大鼠♀	去势	甲醇-氯仿系统	550 mg/kg, ig	14 周	9
	SD 大鼠♀	去势	70%乙醇	700 mg/kg, ig	12 周	10
	SD 大鼠♀	去势	75%乙醇	2.25、4.5、9 g/kg, ig	26 周	11
	SD 大鼠♀	去势	齐墩果酸	20 mg/kg, ig	12 周	12
	SD 大鼠♂	sc 皮质酮, 2 周	齐墩果酸	20 mg/kg, ig	19 周	13
	SD 大鼠♀	去势	70%乙醇	0.4%、0.65%、0.9%, ig	16 周	14
女贞子复方	Wistar 大鼠♂	70 mg/kg 维甲酸, 2 周	淫羊藿-女贞子	4 : 3, 9.5 g/kg, ig	3 周	15-16
	SD 大鼠♀	im 地塞米松, 2 次/周	淫羊藿-女贞子	4 : 3, 9.5 g/kg, ig	8 周	15
	SD 大鼠♀♂各半	im 地塞米松, 2 次/周	淫羊藿-女贞子	4 : 3, 9.5 g/kg, ig	8 周	12-13
	Wistar 大鼠♂	70 mg/kg 维甲酸, 2 周	淫羊藿-女贞子	4 : 3, 9.5 g/kg, ig	3 周	17
	Wistar 大鼠♂	70 mg/kg 维甲酸, 2 周	淫羊藿-女贞子 75%、90%乙醇	50、100、200 mg/kg, ig	3 周	18
	SD 大鼠♀	去势	二至丸 75%乙醇提取液	0.9、0.45、0.225 g/mL, ig	6 个月	19
	SD 大鼠♀	去势	二至丸	100 mg/mL, ig	12 周	20-21
	新生 SD 乳鼠♂	10%左旋单钠谷氨酸 4 g/kg, 5 次	二至丸	3、6、12 g/kg, ig	2 个月	22
	SD 大鼠♀	去势	二至丸 75%乙醇提取液	2.25、4.5、9 g/kg, ig	26 周	23
	SD 大鼠♂	悬吊后肢	淫羊藿、女贞子、补骨脂水提液	10 g/kg (5 : 4 : 1), ig	7、14、21、28 d	24

2.1 实验研究

研究发现，女贞子及含女贞子的复方可能从以下 3 个方面发挥治疗骨质疏松的作用：①调节骨代谢，增加骨组织中钙磷的量，降低骨高转换率，减少骨胶原降解；②调节骨细胞，使间充质干细胞

(mesenchymal stem cells, MSCs) 向成骨细胞定向分化，或者激活/抑制相关信号通路基因的转录，促进成骨细胞的增殖和分化，抑制破骨细胞的活性，同时升高雌激素水平；③改善骨微结构，提高骨密度、骨强度而改善骨质量。表 1 总结了目前女贞子

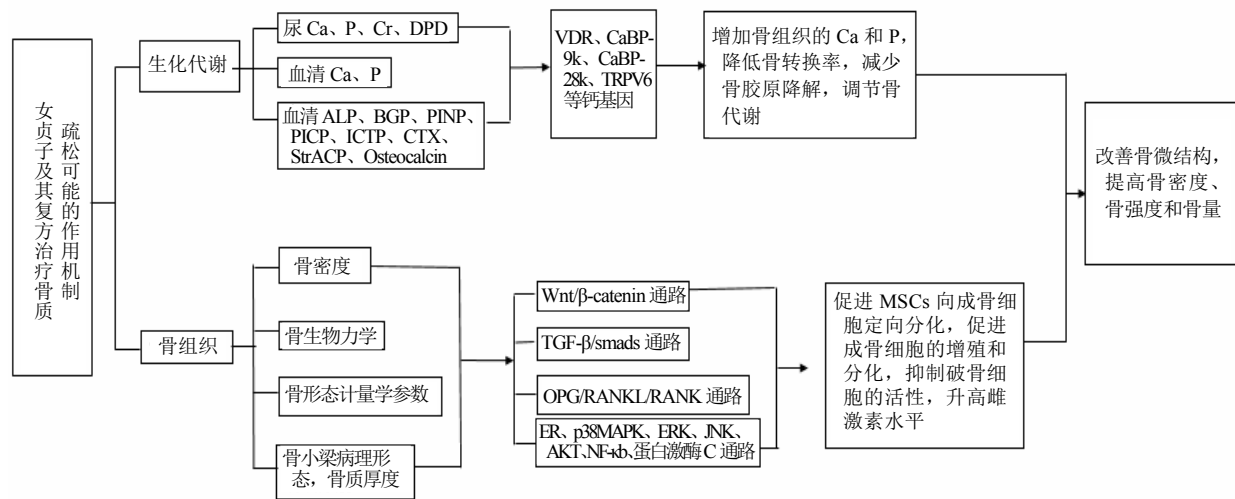


图 1 女贞子及其复方治疗骨质疏松可能的作用机制

Fig. 1 Mechanism of LLF and its compound in treatment of osteoporosis

基础研究所用的动物、造模方法、药物提取方法、给药量、给药途径和给药时间。

2.1.1 调节骨代谢 增加骨组织中钙(Ca)和磷(P)的量，降低骨的高转换率，抑制胶原的降解。Ca可以形成骨盐，参与骨架组成，也可作为第2信使参与细胞的分泌和有丝分裂，参与肌肉收缩等。P具有成骨和破骨作用，Ca、P主要存在于骨骼和牙齿中；血Ca和血P的相对稳定取决于Ca和P的吸收与排泄、钙化及脱钙的相对平衡，并受维生素D₃、甲状旁腺素和降钙素等激素的调节。研究发现女贞子提取物可以提高小肠的Ca吸收率，减少尿Ca排泄，维持体内Ca稳态。其作用机制可以概括为以下几方面：(1)调节小肠近端和肾脏与Ca吸收相关的维生素D受体(VDR)、钙结合蛋白-9K(CaBP-9K)、钙结合蛋白-28K(CaBP-28K)、瞬时受体电位通道V亚家族6(TRPV6)基因表达和25-羟基α羟化酶的活性，从而提高大鼠肠Ca吸收率，减少尿中Ca的量^[9,25]，提高血清维生素D代谢物1,25-二羟基维生素D₃[1,25(OH)₂D₃]水平^[5]和甲状旁腺素的水平^[6]；(2)增加正在发育大鼠的肾和十二指肠趋钙基因的转录水平^[7]；(3)升高去卵巢小鼠钙结合蛋白和降低钙敏感受体的mRNA表达^[8]；(4)增加成骨细胞(UMR-106)的钙化基质的形成和细胞外Ca和P的沉积^[10]。

张明发等^[26]研究发现，女贞子及其活性成分齐墩果酸、熊果酸、红景天苷、酪醇等具有抗骨质疏松作用，可通过促进维生素D₃生物合成以及维生素

D受体和钙结合蛋白表达，促进肠Ca吸收，抑制尿Ca排泄，提高骨密度。女贞子淫羊藿配伍通过调节糖皮质激素性骨质疏松(GIOP)大鼠的骨代谢，降低血清碱性磷酸酶(AKP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(StrACP)水平，升高血清骨钙素(BGP)水平，纠正Ca、P代谢紊乱^[27-28]，发挥治疗骨质疏松的作用。二至丸(由女贞子、墨旱莲组成)能够增加血清中Ca、P的量，降低骨组织的转化率^[23]。

骨代谢生化指标可以早期反映出骨的转换水平。骨吸收加快，骨组织中的I型胶原合成降解速率加快，胶原代谢活跃，骨代谢处于高转换状态，则骨基质持续消耗导致骨密度降低；生物力学性能下降，骨质疏松和骨折发生率升高。因此，抑制骨高转换率，减少胶原降解，可以防治骨质疏松。程敏等^[11]研究发现女贞子乙醇提取物治疗去卵巢大鼠26周后，能明显抑制去卵巢大鼠的高骨转换状态，增加Ca、P吸收率，降低骨丢失同时，女贞子提取物能明显升高去卵巢大鼠血清骨钙蛋白(osteocalcin)和降低尿脱氧吡啶啉(DPD)水平，从而降低对骨组织胶原的降解。康学等^[15]研究发现女贞子淫羊藿配伍后可显著升高骨密度，增强骨生物力学性能，下调血清BGP及I型前胶原氨基端前肽(PINP)、I型前胶原羧基端肽(PICP)、I型胶原吡啶交联羧基末端肽(ICTP)水平，降低I型胶原降解率。林雄浩等^[29]体外实验发现，二至丸乙醇提取物可以增强成骨细胞增殖和碱性磷酸酶(ALP)活性，在1 000

μg/mL 质量浓度下作用 48 h 时,对新生大鼠颅盖骨成骨细胞增殖功能最为明显;10、100 μg/mL 质量浓度下 ALP 活性显著增强。

2.1.2 提高骨密度、骨强度和骨质量,改善骨微结构 骨量减少,骨微结构破坏,骨脆性增加,导致骨质量下降和骨折发生率增高是骨质疏松症的主要特征。程敏等^[19]通过体内实验发现,二至丸对去势大鼠和维甲酸大鼠均有抗骨质疏松作用,既可以降低由于雌激素缺乏引起的体质量升高,增加第 4 椎骨、胫骨、股骨的骨密度,提高股骨生物活性,改善骨小梁微结构,并提高骨保护素/核因子-κB (NF-κB)受体活化因子配体(OPG/RANKL)蛋白表达率,减少破骨细胞形成的骨吸收;也能抑制维甲酸引起的血 Ca 减少、DPD 活性增强、骨密度降低、骨生物力学性能下降、骨小梁微结构退化、骨折率升高等现象;二至丸也可促进成骨细胞增殖、分化、矿化。孙为等^[20]研究发现去势大鼠以二至丸治疗 12 周后,可使下颌骨骨密度和骨小梁厚度、数量、连接度及结构模型指数升高,骨小梁分离度下降。邢薇薇等^[22]研究发现二至丸可以提高左旋单钠谷氨酸(MSG)诱导的骨质疏松模型大鼠的骨密度、骨矿量、骨影面积和血清雌二醇量;二至丸的含药血清可以抑制破骨前体细胞的增殖和分化。康学等^[17]在此基础上进一步发现女贞子与淫羊藿配伍可以改善骨病理组织形态,使骨小梁增多增宽成网状分布,从而对维甲酸引起的骨质疏松起到一定的防治作用。由淫羊藿、丹参、女贞子、乌梢蛇等药组成的强骨胶囊,可以增加睾丸和子宫脏器指数,提高股骨密度,降低骨折的发生率^[30]。肥大细胞会促进激素依赖性骨质疏松的形成,由女贞子、墨旱莲和补骨脂组成的复方,能够抑制肥大细胞的聚集和活化,从而发挥抗骨质疏松作用^[24]。

2.1.3 激活或抑制信号通路基因转录,促进 MSCs 和成骨细胞的增殖和分化,抑制破骨细胞的活性,升高雌激素水平 MSCs 是干细胞家族的重要成员,具有自我更新、多向分化和归巢的能力。MSCs 可分化形成脂肪细胞、软骨、骨骼、肌腱等。研究表明,女贞子的醇提物能提高 MSCs 的碱性磷酸酶的活性,加速 MSCs 的矿物化进程,从而促进 MSCs 向成骨细胞的定向分化^[31]。卞琴等^[12-13]研究发现,女贞子的有效成分齐墩果酸可通过增加骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)细胞外基质或通过调节 BMSCs 细胞周期

和代谢等,促进 BMSCs 向成骨分化,从而治疗骨质疏松。秦腊梅等^[32]研究发现通补强骨方中女贞子可以促进 UMR-106 成骨细胞增殖。

李琴^[33]研究发现女贞子及其活性成分可能通过雌激素受体(ER)、蛋白激酶 C(PKC)、NF-κB、细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、p38 和 AKT 等信号转导通路,促进成骨细胞增殖和 OPG 蛋白分泌。女贞子的醇提物能降低正在发育的雌性大鼠 RANKL/OPG 比率^[14]。女贞子的水提物能激活雌激素 α 介导的基因的转录^[29],从而升高雌激素水平。李梅等^[16]研究发现,女贞子淫羊藿配伍可以通过调控 TGF-β/smads 通路,上调细胞凋亡相关基因-2(BCL-2)、TGF-β1、Smad2、Smad3 mRNA 的表达,下调 p53、Smad7 mRNA 的表达,从而抑制骨组织凋亡,纠正维甲酸致骨质疏松大鼠引起的骨丢失。淫羊藿和女贞子的复合提取物可通过调节下丘脑-垂体-性腺轴和增加性激素受体的蛋白和 mRNA 水平,增加维甲酸诱导的骨质疏松大鼠的骨密度^[18]。同时,淫羊藿和女贞子配伍,也可以通过提高血清皮质醇(COR)、睾酮(T)、雌二醇(E2)水平,提高内源性激素水平,升高骨密度,防治糖皮质激素性骨质疏松(GIOP)^[34]。孙为等^[20]研究表明二至丸治疗 12 周后,可以通过 Wnt/LRP5/β-catenin 信号通路发挥抗下颌骨骨质疏松的作用,Wnt3a、Lrp5、β-catenin 的 mRNA 表达升高,DKK1 的 mRNA 表达下降。此外,二至丸可以调节牙槽骨的 Wnt/β-catenin 信号通路中 Lrp5 和 DKK-1 的量^[21]。此外,研究表明二至丸也能够抑制 RANKL 和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)诱导的破骨细胞的分化和增生。

2.2 临床研究

研究发现,含女贞子的中药复方临床上对骨质疏松患者症状的改善也有一定的疗效。由淫羊藿、丹参、女贞子、乌梢蛇等中药制成的强骨胶囊可显著改善 58 例原发性骨质疏松患者的骨密度^[30]。李虎臣等^[35]通过对临床 200 例骨质疏松症兼肾虚的患者疗效观察,发现补肾壮骨胶囊能抑制骨代谢性的丢失,预防和治疗骨质疏松。王亮亮^[36]通过观察骨松灵汤对 100 例骨质疏松症患者的疗效,发现其可以减少患者的骨质疏松临床症状,提高腰椎、股骨和颈椎密度。潘虹^[37]通过临床观察 65 例乳腺癌患者发现补肾通络类中药可以防治乳腺癌患者因长期服用芳香化酶抑制剂(AIs)引起的骨质丢失、指节

僵痛、腰膝酸痛等副作用,从而降低骨折发生率。临床 102 例骨质疏松症患者采用补肾益精法可以改善肾虚症状,抑制患者病情的进一步恶化^[38]。藿贞胶囊可以缓解老年性骨质疏松的症状^[39]。

3 结语

女贞子在古代已经被作为一种治疗骨质疏松的药物广泛地应用于临床。现代研究表明,女贞子通过激活或抑制信号通路基因转录,促进成骨细胞的增殖和分化,抑制破骨细胞的活性,提高骨组织胶原的量,从而提高骨密度和骨强度,发挥预防和治疗骨质疏松的作用。但是女贞子的抗骨质疏松作用的真正有效成分,目前还不清楚。临床上含有女贞子的复方能明显地改善骨质疏松患者的临床症状。但是,目前还没有发现女贞子单味药用于治疗骨质疏松的临床报道。这些问题都值得进一步研究。

参考文献

- [1] 王子寿,薛红.神农本草经[M].成都:四川科学技术出版社,2008.
- [2] 明·李时珍.本草纲目[M].北京:华夏出版社,2002.
- [3] 清·吴仪洛.本草从新[M].北京:中医古籍出版社,2001.
- [4] 清·张德裕.本草正义[M].北京:中国中医药出版社,2015.
- [5] 张岩.低钙饮食/去卵巢对大鼠维生素D内分泌系统的影响以及刺桐、女贞子抗骨质疏松作用与机制的研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2006.
- [6] Dong X, Zhao M, Wong K, et al. Improvement of calcium balance by *Fructus Ligustri Lucidi* extract in mature female rats was associated with the induction of serum parathyroid hormone levels [J]. *Br J Nutr*, 2012, 108(1): 92-101.
- [7] Feng X, Lyu Y, Wu Z, et al. *Fructus Ligustri Lucidi* ethanol extract improves bone mineral density and properties through modulating calcium absorption-related gene expression in kidney and duodenum of growing rats [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 94(4): 433-441.
- [8] Zhang Y, Mukwaya E, Pan H, et al. Combination therapy of Chinese herbal medicine *Fructus Ligustri Lucidi* with high calcium diet on calcium imbalance induced by ovariectomy in mice [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(7): 1082-1085.
- [9] Zhang Y, Lai W P, Leung P C, et al. Effects of *Fructus Ligustri Lucidi* extract on bone turnover and calcium balance in ovariectomized rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(2): 291-296.
- [10] Zhang Y, Leung P, Che C, et al. Improvement of bone properties and enhancement of mineralization by ethanol extract of *Fructus Ligustri Lucidi* [J]. *Br J Nutr*, 2008, 99(3): 494-502.
- [11] 程敏,王庆伟,刘雪英,等.女贞子治疗去卵巢大鼠骨质疏松的实验研究[J].中国药理学通报,2013,29(2): 229-233.
- [12] 卞琴,刘书芬,黄建华,等.3种补肾中药有效成分对去卵巢骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞的调控作用[J].中华中医药杂志,2011,26(5): 889-893.
- [13] 卞琴,黄建华,杨铸,等.三种补肾中药有效成分对皮质酮致骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞基因表达谱的作用[J].中西医结合学报,2011,9(2): 179-185.
- [14] Lyu Y, Feng X, Zhao P, et al. *Fructus Ligustri Lucidi* (LLF) ethanol extract increases bone mineral density and improves bone properties in growing female rats [J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32(6): 616-626.
- [15] 康学,刘仁慧,年宏蕾,等.基于I型胶原代谢水平探讨淫羊藿和女贞子对骨质疏松模型的影响[J].中药新药与临床药理,2014,25(5): 559-564.
- [16] 李梅,康学,年宏蕾,等.淫羊藿-女贞子抗维甲酸致大鼠骨质疏松症的作用机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(12): 81-85.
- [17] 康学,李崧,张伟华,等.淫羊藿女贞子配伍对维甲酸致大鼠骨质疏松模型的影响研究[J].中国中药杂志,2013,38(23): 4124-4128.
- [18] Liu R, Kang X, Xu L, et al. Effect of the combined extracts of *Herba Epimedii* and *Fructus Ligustri Lucidi* on sex hormone functional levels in osteoporosis rats [J]. *Evid Based Complement Alternative Med*, 2015, 2015: 1-13.
- [19] 程敏.二至丸及其组方药物防治骨质疏松与作用机制研究[D].西安:西北大学,2012.
- [20] 孙为,晏奇,施斌.二至丸对绝经后骨质疏松症大鼠下颌骨微结构及Wnt经典信号通路的影响[J].中国口腔种植学杂志,2013,18(2): 104-105.
- [21] Sun W, Wang Y, Yan Q, et al. Effects of Er-Zhi-Wan on microarchitecture and regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway in alveolar bone of ovariectomized rats [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol: Med Sci*, 2014, 34(1): 114-119.
- [22] 邢薇薇.中药复方二至丸抗肾阴虚骨质疏松作用机制及物质基础探讨[D].沈阳:沈阳药科大学,2009.
- [23] Cheng M, Wang Q, Fan Y, et al. A traditional Chinese herbal preparation, Er-Zhi-Wan, prevent ovariectomy-induced osteoporosis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 138(2): 279-285.
- [24] Chan B C, Lee H Y, Siu W S, et al. Suppression of mast cell activity contributes to the osteoprotective effect of an

- herbal formula containing *Herba Epimedii*, *Fructus Ligustri Lucidi* and *Fructus Psoraleae* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(3): 437-444.
- [25] 张 岩, 黄文秀, 陈 斌, 等. 女贞子对去卵巢大鼠钙代谢及维生素 D 依赖型基因表达的影响 [J]. 中草药, 2006, 37(4): 558-561.
- [26] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分抗骨质疏松症的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 566-571.
- [27] 刘仁慧, 康 学, 张伟华, 等. 淫羊藿女贞子配伍对 GIOP 大鼠骨代谢生化指标的影响研究 [J]. 世界中医药, 2013(12): 1450-1453.
- [28] 康 学, 周 琦, 李 焜, 等. 淫羊藿-女贞子对 GIOP 大鼠骨密度和激素水平的相关性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 250-253.
- [29] 林雄浩, 吴锦忠. 中药复方二至丸的化学成分及抗骨质疏松研究进展 [J]. 解放军药学报, 2009, 25(5): 421-424.
- [30] “强骨胶囊治疗原发性骨质疏松的研究”通过鉴定 [J]. 中国中医药信息杂志, 1999(8): 66.
- [31] Li G, Zhang X A, Zhang J F, *et al*. Ethanol extract of *Fructus Ligustri Lucidi* promotes osteogenesis of mesenchymal stem cells [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(4): 571-576.
- [32] 秦腊梅, 肖永华, 周丽珍, 等. 4 味中药对体外培养成骨样细胞增殖的影响——对通补强骨方中主要组成药物的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(2): 18-21.
- [33] 李 琴. 女贞子及其成分对 MC3T3-E1 细胞增殖和 OPG 表达影响及其机制研究 [D]. 北京: 中国农业大学, 2015.
- [34] Chen Q, Yang L, Zhang G, *et al*. Bioactivity-guided isolation of antiosteoporotic compounds from *Ligustrum lucidum* [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(7): 973-979.
- [35] 李虎臣, 赵素云, 侯逢春, 等. 补肾壮骨胶囊预防治疗骨质疏松症的临床研究 [J]. 河北中医, 1997, 19(1): 12-13.
- [36] 王亮亮. 骨松灵汤治疗骨质疏松症疗效观察 [J]. 陕西中医, 2015, 36(3): 312-313.
- [37] 潘 虹. 补肾通络法防治芳香化酶抑制剂所致骨丢失的临床观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [38] 谢可永, 赵光复, 吴诚德. 补肾益精法治疗骨质疏松症的临床观察 [J]. 中医杂志, 1986, 27(6): 40-41.
- [39] 高素强, 宋友华, 任百建. 薄层扫描法测定藜芦胶囊中淫羊藿甙的含量 [J]. 中国药学杂志, 1999, 34 (12): 51-53.