

中药治疗骨质疏松不良反应的现状初探

马海珍¹ 葛继荣^{1,2*}

1. 福建中医药大学, 福建 福州 350122

2. 福建省中医药研究院, 福建 福州 350003

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 04-0548-07

摘要: 骨质疏松症是一种以骨量低下、骨微结构破坏, 导致骨脆性增加易发生骨折为特征的全身代谢性骨病, 严重影响患者的生活质量。随着中国老龄化的加剧, 老年人骨质疏松问题及相关治疗越来越引起重视。应用中药治疗骨质疏松具有显著的临床疗效, 但临床上出现的不良反应却屡见不鲜, 其危害性应引起高度重视。本文通过 CNKI、万方、VIP 等中文文献检索系统, 归纳近几年常见中药治疗骨质疏松出现的不良反应, 运用中医药理论知识和中药现代研究, 以客观的态度从临床辨证、整体药性、配方剂量及疗程等方面分析其可能产生的原因, 并结合国内一些专家应对方法, 提出一些积极应对药物不良反应的措施, 为临床用药和新药的开发提供参考。

关键词: 不良反应; 中药; 骨质疏松; 探析

Preliminary study on the adverse reactions of traditional Chinese medicine in the treatment of osteoporosis

MA Haizhen¹, GE Jirong^{1,2*}

1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

2. Fujian Institute of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China

Corresponding author: Ge Jirong, Email: gjrrjgcy@sohu.com

Abstract: Osteoporosis is a systemic metabolic bone disease characterized by low bone mass, destruction of bone microstructure, increased bone frailty and increased fracture risk, which can have severe influence on the patient's quality of life. With the ageing of the Chinese population, osteoporosis in the elderly and its relevant treatment have received more and more attention. Application of traditional Chinese medicine in the treatment of osteoporosis has significant clinical efficacy, but the clinical adverse reactions are also common, and should be fully acknowledged. In this article, through searching CNKI, wanfang data info site, VIP, such as literature retrieval system, we summarized the common adverse reactions of traditional Chinese medicine in the treatment of osteoporosis in recent years. Using the theory of traditional Chinese medicine knowledge and modern TCM research method, we objectively analyzed the causes of adverse reactions from the prospects of clinical syndrome differentiation, overall medicinal properties, formulation dose and course of treatment, etc. Combined with the solutions suggested by some domestic experts, we also put forward some measures to actively cope with adverse drug reactions, in order to provide reference for clinical application and new drug development.

Key words: Adverse reactions; Chinese herbology; Osteoporosis; Research

骨质疏松属于中医“骨萎”、“骨枯”、“骨痹”的范畴,“肾主骨,生髓”,其发病机制与肾密切相关,其次与脾胃、肝、血瘀脉阻等相关^[1-2],临床上治疗通常采用补益肝肾、壮骨、益气健脾活血等治疗原则。

应用中药治疗具有显著的临床疗效,研究表明中药治疗能够改变骨的生物力学,增加骨密度,促进骨质疏松骨折愈合,有效减轻患者的症状^[3-5];随着科技的发展,中药治疗不但注重药物本身特性与中医理论相结合,而且开始注重药物在人体中发挥作用机理以及药物在患者体内的代谢过程,研究表明中药能够影响成骨细胞的相关基因和蛋白的表达,增加骨密度,有效预防和治疗骨质疏松^[6-7]。现代医学认

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81173280);福建省属公益类科研院所基本科研专项项目(2014R1035-11)

* 通讯作者: 葛继荣, Email: gjrrjgcy@sohu.com

为骨质疏松患者骨密度降低、脆性增加,易引起周身疼痛、骨折、驼背等特点^[8],临床上常用抗骨吸收、促骨形成、促进骨矿化等三类药物^[9],西医的靶向疗法,在疗效上具有显著的临床优势,但却过度关注局部治疗而忽略了人体整体观,易引起其他系统的严重并发症^[10]。与西医治疗相比,中医治疗具有整体辩证,标本兼治,毒副作用少等优点;药食同源性是中医治疗的另一大优势^[11]。但是近年来,由中药引起药物不良反应以及药源性疾病呈逐年上升的趋势,尤其相关中药临床试验引发急性肝功能损害报道^[12],引发医药工作者对中药毒副作用的广泛重视。本文归纳近几年常见中药治疗骨质疏松所产生的不良反应,并从中医和现代药理角度对其产生的原因进行分析,提出一些预防措施,希望能为今后临床用药及新药的开发提供参考。

药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)是指合格药品在正常用法、用量下出现的与用药目的无关或意外的有害反应^[13]。目前关于中药治疗骨质疏松症的不良反应文献报告可以分为两大类:①传统中药复方的不良反应;②现代中药提取物的不良反应。

1 传统中药复方的不良反应

传统中药复方既包括汤药也包含中成药。复方制剂通常从口给药,常见的不良反应主要表现为胃肠道不适,如口干、口苦、便秘、恶心、腹泻等,此外还有少见的肝肾损害。

1.1 汤药的不良反应

甄文君等^[14]用骨痹汤联合西药治疗骨质疏松症,2例患者服药后出现胃肠道不适:1例胃部不适,1例反酸,发生率4.0%。方药配伍特点:熟地黄、杜仲、淫羊藿、骨碎补等补肾壮骨,刺五加、香附、丹参、地龙、土鳖虫行气活血化瘀,白术、山药、白芍健脾益气敛阴,全方补肾活血化瘀、益气健脾;整体药性偏于温补,主入肝肾经,长时间服用可能会影响脾胃功能,导致脾胃功能失常;现代药理研究表明:熟地黄中含有多种糖类物质,有患者在服用后出现腹泻、腹痛等胃肠道疾病报道^[15];白术含有的一些成分能够作用于胃肠道,调节胃肠道菌群,能够增强小肠平滑肌收缩幅度、频率,加快胃肠蠕动^[16-17];山药能抑制胃的排空和肠的推进运动^[18];丹参能够抑制胃肠蠕动。这些药可能与出现的胃肠道不适具有相关性^[19]。黄中强等^[20]选用补肾强筋汤为期2个月的治疗,服药后有1例患者出现轻度瘙痒,伴

BUN升高(由7.1mmol/L上升至7.8mmol/L);方中淫羊藿、补骨脂等药物配伍性偏重温补,容易导致体内阴阳失衡、营卫失调,阴液耗损而致皮肤出现干燥、轻度瘙痒症状;本方主入肝肾经,久服可能会影响肝肾功能。温肾壮骨汤治疗原发性骨质疏松,连续用药6个月,服药期间1例出现上腹部隐痛,1例口干、便秘^[21];药物配伍特点:淫羊藿、补骨脂等温补肾阳为主,配伍属性偏于温补,易耗伤阴液,耗损胃阴可导致上腹部隐痛、口干等症状;阴液不足,六腑传化水谷失衡,则导致大便秘结;现代药理研究发现,白芍能够减慢肠蠕动、松弛肠平滑肌^[22],因此用药期间出现的不良反应可能与白芍有关。廖康汉等^[23]自拟补肾填精活血方进行为期24周治疗,用药期间有1例轻度腹泻,通过饮食调整后自行改善;现代药理研究:方中茯苓^[24]、丹参、白术等药物能够直接作用于胃肠道,引起胃肠反应。孙红霞等^[25]用复方加味六味地黄汤治疗围绝经期骨质疏松症,连续用药6个月,有1例发生腹泻;根据女性体质特点:阴有余,而阳不足,用加味六味地黄丸治疗,重加滋阴之品容易伤到胃阳,引起腹泻等症状;现代研究:熟地、泽泻^[26]、茯苓等药物成分能直接作用于胃肠道,可能会引起胃肠道反应。

实验研究表明杜仲、怀牛膝、淫羊藿、补骨脂等^[27]药物对治疗骨质疏松具有一定的疗效,但是由于骨质疏松疾病的复杂性,以及中药相须相使等应用配伍特点,因此在临床上很少单独使用某一味药煎成汤剂应用,一般都是通过现代技术提取其有效成分,制成单体注射应用,对此种类型的不良反应分析放在中药提取物里面。

1.2 中成药的不良反应

中成药的广泛应用之处在于它的定量、定性的科学分析以及方便携带和服用。

李静伟等^[28]把五禽戏锻炼和强骨饮颗粒结合治疗骨质疏松,为期6个月,有4例患者服用强骨颗粒一段时间后出现胃肠道不适,发生率3.33%;方中川断、鹿角霜、骨碎补、杜仲等重用以补肾强骨、活筋骨;鸡血藤、黄芪、肉桂、川芎等益气活血通经,营养骨骼;秦艽、防风、蜂房、忍冬藤等止痹痛、利筋骨;整体药性偏温,无固护脾胃,长时间服用可能会伤及胃阴引起胃肠不良反应;现代药理研究:蜂房能够促进胃蠕动^[29],秦艽的某些成分能够促进胃肠排空^[30],防风能够抑制结肠平滑肌收缩、抑制小肠推进及胃排空^[31-32],腹痛、腹泻等胃肠不适可能与此相关。通过查阅应用仙灵骨葆在临床上出现不良反

应文献报道,其不良反应主要表现为胃肠道不适,如口干、便秘、恶心、腹痛等^[33-34],个别报道服药后出现轻度腹泻等^[35]。方中淫羊藿、续断、补骨脂、地黄补益肝肾强健筋骨,丹参活血化瘀,知母滋阴降火。根据药物的归经属性,知母主胃肾经,其他药物主肝肾;知母性甘寒易伤脾胃之阳;现代药理研究:丹参能够抑制胃蠕动,地黄长时间运用会影响胃肠功能^[36];出现轻度腹泻的个别不良案例可能与患者饮食、体质等相关。骨疏康是临床上治疗骨质疏松的常用药物,具有补肾壮骨、益气养血功效,王和鸣^[37]、费炳红^[38]等以骨疏康做临床试验研究发现:服药后部分患者出现胃肠道不适,主要表现为恶心、腹胀、便秘、上腹部不适等不良反应;方中淫羊藿、补骨脂、熟地黄、黄瓜子补肾壮骨,黄芪、丹参、木耳益气活血,全方以补肾益气为主,偏重温补,木耳、黄瓜子归属于胃、肠,且都具有润滑大肠的作用,久服可能会导致患者的胃肠功能失调而出现不适反应;现代的药理研究:丹参、熟地等药物中某些成分能够作用于胃肠,引起胃肠反应。单小雯等^[39]对骨康胶囊致不良反应(ARD)93 例分析:胃肠系统损害占 35.85%;肝胆系统损害占 18.87%;皮肤及其附件损害占 15.09%。方中补骨脂、续断和三七补肝肾、温肾阳;醉浆草、芭蕉根具有清热解毒散瘀的功效^[40];现代药理研究发现:补骨脂水提物具有肝毒性^[41],三七中提取的三七皂苷能够直接作用与皮肤^[42],这可能是导致肝脏的损害、药疹和皮肤过敏主要原因。王晓东^[43]和洪曼杰^[44]等用护骨胶囊治疗骨质疏松症,治疗时间分别为 6 个月和 3 个月;两组患者服药后都出现轻度便秘的不良反应:前者有 3 例轻度便秘,发生率 4.92%;后者主要表现为恶心、腹泻、口干、咽痛、便秘、瘙痒等,发生率 0.9%。本方以补肾壮骨为主,兼以养血活血,整体药性偏于温补,长时间服用可能会导致机体的阴阳失调,引起患者胃肠不适;何首乌是一种临床上确定对肝肾有很大损害的藥物^[45],对皮肤、胃肠道有严重不良反应的文献报道^[46];熟地、山药等一些成分能够影响胃肠功能;不同患者服药后表现便秘、腹泻相反的症状可能与患者饮食结构和体质相关。

2 现代中药提取物的不良反应

中药提取物是现代医学和祖国传统医学相结合的产物,其提取对象主要是传统方药中治疗骨质疏松的重要药物,杜仲、淫羊藿、补骨脂等,提取其有效成分,制成具有高疗效、成分比较简单的单体,制成

注射药品或者口服药物。现代研究发现提取某些中药的有效成分能够有效防治骨质疏松^[57,48]。但临床上的不良反应案例却不容忽视。

淫羊藿总黄酮胶囊治疗原发性骨质疏松有发生 24 例不良事件的文献报道,发生率为 6.67%,主要表现为皮疹、头晕、便秘、腹泻、心悸、耳鸣、腹痛、口腔溃疡性口炎、溃疡性口炎、胃功能紊乱、咽炎、盗汗、尿异常等^[49]。淫羊藿总黄酮是从淫羊藿提取治疗骨质疏松的有效成分,实验研究表明总黄酮具有中枢抑制、减慢心率及增加冠脉流量等作用,在长时间服用之后可能会产生一系列的内分泌功能紊乱和神经功能障碍^[50]。王和鸣等^[51]做有关骨碎补总黄酮治疗骨质疏松症骨痛的疗效观察实验,有 9 例服药后出现轻度便秘,2 例出现轻度口干,1 例出现轻度胃脘不适。张晓燕等^[52]根据临床用药研究:523 个患者注射同一批号骨瓜提取物,出现 5 例不良反应,临床表现多以过敏反应,4 例为皮疹、皮肤瘙痒,1 例为胸闷、口麻、头晕。有个别患者在快速静脉注射骨瓜提取物时出现面部潮红、恶心的相关文献记录^[53]。骨瓜提取物系列产品是含多种骨代谢物的活性肽类,属于一种异型蛋白,在人体内与多种生物活性介质共同参与下,可引起血管扩张,通透性增加,平滑肌痉挛,腺体分泌增加,进而导致出现皮疹、发热、胸闷及呼吸困难、过敏性休克等不良反应^[54]。

3 不良反应的原因及应对措施

不良反应是药物对机体的二次伤害,因此如何应用药物既能达到治疗目的又能降低对机体的损害,一直是医疗工作者所面临的难题。

3.1 原因

3.1.1 服药时间:从列举的文献报道,中药治疗一般需要长时间的服用,而久服中药复方制剂,可能会导致某些毒害物质在体内积蓄,尤其对于需要长时间服用矿物质类药物制剂患者,会导致原本在体内含量较少的微量元素在体内大量蓄积,而产生严重的毒副作用。

3.1.2 方药整体药性:中药具有寒凉温热的特性,因此复方制剂的整体药性具有寒凉温热中某一特定的属性;中医认为人由阴阳二气构成,寒凉属阴,温热属阳,由于整体药物总是偏于阴阳某一属性的特点,长时间服用药物制剂可能会引起体内阴阳失衡,而产生不适反应。

3.1.3 医师对病的辨证和对药的配伍及量的准确与否:中医不仅重视病,而且重视病的各个阶段即病

的症候,因此有同病异治和异病同治;中药不仅有寒凉温热,还有性味归经、有毒无毒、升降浮沉等特性,以及中药的不同用量具有截然相反功效的特点,因此医师对病辨证或药的配伍或某一味药量,任何一种情况出现偏差就能够影响到疾病的治疗效果,而且还可能会引起不良反应的发生。

3.1.4 其他:还有如季节、地域、相配伍的药物之间产生的化学反应等因素,以及个体差异、机体对药物的敏感性等因素也会导致不良反应的发生。由中药提取的单体,其成分并不像西药成分单一,直接皮下注射或者静脉滴注等导致其复杂的成分进入血液循环,和身体里的活性成分发生各种不可预测的生化反应,其不良发应发生率以及严重程度更甚于复方制剂。

3.2 应对措施

应对中药治疗过程中出现的不良反应,作者认为可针对以上原因采取如下措施:

(1)对于需要长时间服用的中药制剂:复方制剂中久服对身体有害的非主要药物可以用功能相似的其他药物替换,避免由于长时间服用相同的药物而使有害物质在体内积蓄。

(2)对于一些患者服药后由于药物整体药性寒凉温热出现胃脘热、便秘、口干或胃寒等不适反应,可以在不影响药效的前提下,通过改变服药的方法,选用不同方法炮制的佐使药或者换用佐使药,通过这些方法既不影响治疗效果又能兼顾药物的整体药性。

(3)中药复方制剂往往不止一味中药,成分复杂,药物配伍、药的计量以及对病的辨证都要依靠医师的理论知识 and 实践经验相结合。中医一种实践性很强的医学,因此医师在学习巩固理论知识的同时也要加强实践经验的积累。

因人、因时、因地的三因辨证不仅是辨证施治的重要方法也是应对不良反应的重要途径。为应对发生的不良反应,中国老年学学会骨质疏松委员会中医药与骨病学科组提出以下应对不良反应的措施:首先,应关注和检测患者生命体征(心率、体温、血压、呼吸),尿、便、血常规,心电图、血钙、血磷及肝、肾功能等安全性指标。其次,应根据中药制剂药物配伍、临床实践经验以及适应症特点、患者全身状况等选择必要的、有针对性的、敏感性高的安全性检测指标,定期进行监测。出现安全性问题后,予以相应的处理措施,如对症处理、停药、随访等^[55]。

4 小结和展望

临床疗效的缓慢性和骨质疏松病程的长期性决定了需要长时间服用中药治疗,这会使药物有害物质在体内的蓄积而发生不良反应。中医认为骨质疏松症是由于肾虚累及肝脾导致气血不足而血瘀,复方制剂中往往含有补益肝肾的药物,从中医角度的药性味归经以及药物在体内代谢的现代研究都表明肝肾是药物作用的重要场所,久服会加重肝肾的负担,引起肝肾损害,复方制剂从口而入,久服会刺激胃黏膜,引起胃肠道不适反应;兼具有中药疗效和西药起效快特点的中药注射剂,由于其成分复杂性和体内代谢的不确定性,会导致更多的不可预测的毒副作用。不良反应的发生在一定程度上限制了中药在临床上的应用。临床上最常见的是胃肠道不适反应,如口干、便秘、胃胀、上腹部不舒、恶心、腹泻、尿异常等,其次是肝肾损害。临床上出现不良反应因素是复杂的,一方面以科学的态度、实事求是的精神记录及研究其不良反应;另一方面对其进行必要的监测、随访等,从而找出应对的措施,避免因药物的不良反应而造成机体的二次损害,为临床用药和新药的研发提供参考。

【参考文献】

- [1] 葛继荣,陈可,王和鸣.原发性骨质疏松症的中医辨证分型研究[J].福建中医学院学报,2005.15(1):9-11.
Ge JR, Chen K, Wang HM. Primary osteoporosis of traditional Chinese medicine research [J]. Journal of fujian college of traditional Chinese medicine, 2005. 15(1):9-11. (in Chinese)
- [2] 王贵琴.从中医角度认识骨质疏松症[A].首届兰茂中医药发展学术论坛暨云南省中医药界 2014 学术年会论文汇编[C],2014.
Wang GQ. From the perspective of traditional Chinese medicine of osteoporosis[A]. The first academic BBS LanMao development of traditional Chinese medicine and medicine in the 2014 annual meeting of the academic papers of yunnan province assembly [C], 2014. (in Chinese)
- [3] 陈娟,李生强,许惠娟,等.续苓健骨方对骨质疏松模型大鼠骨密度及骨生物力学的影响[J].国际中医中药杂志,2016.38(6):535-538.
Chen J, Li SQ, Xu HJ, et al. Continued three JianGu party for osteoporosis model the influence of rat bone mineral density and bone biomechanics [J]. International journal of traditional Chinese medicine, 2016. 38(6):535-538. (in Chinese)
- [4] 徐进,丁任,石晓兵,等.中药复骨方对糖皮质激素致骨质疏松骨折大鼠骨代谢及骨密度的影响[J].中国老年学杂志,2016.(1):21-23.
Xu J, Ding R, Shi XB, et al. Traditional Chinese medicine

- compound bone side of glucocorticoid induced osteoporosis fracture rats bone metabolism and bone mineral density [J]. Chinese journal of gerontology, 2016. (1):21-23. (in Chinese)
- [5] 彭家全. 中药治疗骨质疏松症疼痛的体会[J]. 中国现代药物应用, 2012. 6(16):105-106.
- Peng JQ. Traditional Chinese medicine in the treatment of osteoporosis pain experience [J]. Journal of Chinese modern medicine application, 2012. 6(16):105-106. (in Chinese)
- [6] 王剑, 郑洪新, 刘研, 等. 补肾益髓中药复方对去卵巢骨质疏松症大鼠骨组织 Runx2 mRNA 及蛋白表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志. 2014. 20(8):890-907.
- Wang J, Zheng HX, Liu Y, et al. Chinese medicine compound for invigorating the kidney and marrow ovary osteoporosis rats bone Runx2 mRNA and protein expression [J]. Chinese journal of osteoporosis, 2014. 20(8):890-907. (in Chinese)
- [7] 尚德阳, 邓洋洋, 孙鑫, 等. 补肾中药对肾虚骨质疏松症大鼠骨、肾、下丘脑组织中 Smurf1/Smurf2 的 mRNA 表达影响[J]. 中华中医药杂志. 2015. 30(10):3629-3633.
- Shang DY, Deng YY, Sun X, et al. Kidney in traditional Chinese medicine (TCM) of kidney empty osteoporosis rats bone, kidney, the hypothalamus tissues Smurf1 / Smurf2 mRNA expression influence [J]. Journal of Chinese medicine, 2015. 30(10):3629-3633. (in Chinese)
- [8] 张智海, 刘忠厚, 李娜. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识 (第三稿 2014 版) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014. 20(9):1007-1010.
- Zhang ZH, Liu ZH, Li N. The Chinese osteoporosis diagnosis standard expert consensus (The third draft 2014 edition) [J]. Chinese journal of osteoporosis, 2014. 20(9):1007-1010. (in Chinese)
- [9] 刘杰, 史晓林. 骨质疏松症的西医药物治疗 [A]. 第十一届国际骨矿研究学术会议暨第十三届国际骨质疏松研讨会 [C], 2013.
- Liu J, Shi XL. Western medicine drug treatment of osteoporosis [A]. The 11th international conference on bone mineral research and osteoporosis of the 13th international symposium [C], 2013. (in Chinese)
- [10] 王非, 荆莉, 石卫峰, 等. 抗骨质疏松药物的不良反应 [J]. 专题论坛, 2013. 10(23):23-28.
- Wang F, Jing L, Shi WF, et al. Anti osteoporosis drug adverse reaction [J]. Special BBS, 2013. 10(23):23-28. (in Chinese)
- [11] 张志强, 史晓林. 中医药治疗骨质疏松 [A]. 第十一届国际骨矿研究学术会议暨第十三届国际骨质疏松研讨会论文集 [C], 2013. (in Chinese)
- Ren ZQ, Shi XL. Traditional Chinese medicine in the treatment of osteoporosis [A]. The 11th international conference on bone mineral research and the 13th international symposium on osteoporosis [C], 2014. (in Chinese)
- [12] 王停, 董润生. 一起中药临床试验严重不良事件带给我们的思考 [J]. 中国新药杂志, 2008. 17(14):1185-1187.
- Wang T, Dong RS. Traditional Chinese medicine (TCM) clinical trial serious adverse events bring us together think [J]. Chinese journal of new drugs, 2008. 17(14):1185-1187. (in Chinese)
- [13] 中华人民共和国卫生部, 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法 [J]. 中国药事, 2004. 18(4):203-205.
- The ministry of health of the People's Republic of China, the state food and drug administration. Adverse drug reaction report and monitoring measures for the administration of [J]. Journal of China pharmaceutical affairs, 2004. 18(4):203-205. (in Chinese)
- [14] 甄文君, 潘建西, 方敬岐. 骨痹汤联合西药治疗骨质疏松症 50 例临床观察 [J]. 新中医, 2014, 46(5):103-105.
- Zhen WJ, Pan JX, Fang JQ. 50 cases involving the bone soup combined western medicine therapy osteoporosis clinical observation [J]. Journal of new traditional Chinese medicine, 2014, 46(5):103-105. (in Chinese)
- [15] 李鹏飞, 苗明三. 熟地黄的现代研究及应用现状分析 [J]. 中医学报, 2014, (2):252-254.
- Li PF, Miao MS. Modern research and application status analysis of rehmannia glutinosa [J]. Journal of traditional Chinese medicine, 2014, (2):252-254. (in Chinese)
- [16] 吴翰桂, 朱玲, 马勇军. 白术对小鼠胃肠道活动的影响的实验研究 [J]. 江苏中医药, 2005, 26(11):66-67.
- Wu HL, Zhu L, Ma YJ. Atractylodes effects on gastrointestinal activities in mice of experimental study [J]. Jiangsu traditional Chinese medicine, 2005, 26(11):66-67. (in Chinese)
- [17] 鄢伟伦, 王帅帅, 任霞. 白术对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究 [J]. 山东中医杂志, 2011, 30(6):417-419.
- Yan WL, Wang SS, Ren X. Atractylodes experimental research on the role of regulating intestinal flora in mice [J]. Journal of shandong traditional Chinese medicine magazine, 2011, 30(6):417-419. (in Chinese)
- [18] 王邈, 李德远, 李玮, 等. 山药的药理作用分析及其开发利用 [J]. 中国食物与营养, 2010, (4):72-75.
- Wang M, Li DY, Li W, et al. Pharmacological effects analysis of yam and their development and utilization [J]. China's food and nutrition. 2010. (4):72-75. (in Chinese)
- [19] 辛淑杰. 丹参的药理作用及临床应用探讨 [J]. 中国民族民间医药. 2013. (05):26-27.
- Xin SJ. Pharmacological effects and clinical application of salvia miltiorrhiza study [J]. Journal of China national folk medicine, 2013, (05):26-27. (in Chinese)
- [20] 黄中强, 黄国彪, 李征. 补肾强筋中药治疗骨质疏松症 30 例临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2008, 15(4):300-301.
- Huang ZQ, Huang GB, Li Z. Kidney strong Chinese medicine treatment of 30 cases of osteoporosis clinical observation [J]. China science and technology of Chinese medicine, 2008, 15(4):300-301. (in Chinese)
- [21] 张文扬, 陈茂义. 温肾壮骨汤治疗原发性骨质疏松症临床观察 [J]. 杏林中医药, 2011, 31(7):650-655.
- Zhang WY, Chen MY. The kidney and strong bone soup in the treatment of primary osteoporosis clinical observation [J]. Journal of almond shaped of traditional Chinese medicine, 2011, 31(7):

- 650-655. (in Chinese)
- [22] 朱力莹,李雅杰,贾玉石,等. 白芍作为低张力胃肠造影药物的实验研究[J]. 中国中医药科技,2014,21(5):520-521.
Zhu LY, Li YJ, Jia YS, et al. Radix paeoniae alba as low tension of gastro-intestinal tests drugs of experimental study [J]. China science and technology of Chinese medicine, 2014, 21(5):520-521. (in Chinese)
- [23] 廖康汉,黎德育,朱辉军,等. 补肾填精活血方治疗骨质疏松症的效果及对 β -胶原降解产物的影响[J]. 中国当代医药, 2015, 22(4):106-108.
Liao KH, Li DY, Zhu HJ, et al. Essence with filling effect of invigorate the circulation of the treatment of osteoporosis and the impact on beta collagen degradation products [J]. Journal of contemporary Chinese medicine, 2015, 22(4):106-108. (in Chinese)
- [24] 冉小库,孙云超,刘霞,等. 茯苓对正常小鼠胃肠功能的影响[J]. 中国现代中药. 2015. 17(7):686-689.
Ran XK, Sun YC, Liu X, et al. Poria cocos's influence on the normal mice gastrointestinal function [J]. Journal of China modern traditional Chinese medicine (TCM), 2015, 17(7):686-689. (in Chinese)
- [25] 孙红霞,杨秀芳,张旭刚,等. 加味六味地黄汤治疗围绝经期骨质疏松症的临床观察[J]. 河北中医药学报,2013,28(3):25-26.
Sun HX, Yang XF, Zhang XG, et al. Flavored liuweidihuang decoction in treatment of osteoporosis perimenopausal clinical observation [J]. Journal of hebei traditional Chinese medicine, 2013, 28(3):25-26. (in Chinese)
- [26] 李寅,陈岩松,马宝东. 泽泻炮制及副作用[J]. 实用中医内科杂志,2013,27(7):141-142.
Li Y, Chen YS, Ma BD. Alisma processing and side effects [J]. Journal of practical internal medicine of traditional Chinese medicine, 2013, 27(7):141-142. (in Chinese)
- [27] 孙福荣,周信,郭杨,等. 单味中药对骨质疏松影响的研究概述[J]. 中国骨质疏松杂志,2012,18(7):667-669.
Sun FR, Zhou X, Guo Y, et al. Research overview of the single Chinese medicine effect on osteoporosis [J]. Chinese journal of osteoporosis, 2012, 18(7):667-669. (in Chinese)
- [28] 李静伟,潘定权,李旭云,等. 改良五禽戏配合强骨饮颗粒治疗原发性骨质疏松症临床研究[J]. 陕西医学院学报,2014. 37(6):64-66.
Li JW, Pan DQ, Li XY, et al. Improved wuqinxi and strong drink bone granules in the treatment of primary osteoporosis [J]. Journal of clinical research in shanxi college journal, 2014, 37(6):64-66. (in Chinese)
- [29] 倪士峰,刘惠,李传珍,等. 蜂房药学研究现状[J]. 云南中医中药杂志. 2009. 30(5):71-73.
Ni SF, Liu H, Li CZ, et al. Hive pharmaceutical research present situation [J]. Journal of yunnan journal of traditional Chinese medicine, 2009, 30(5):71-73. (in Chinese)
- [30] 侯洁文,姚烁,黄黎明,等. 秦艽地上部分中龙胆总苷对大鼠胃肠活动的影响[J]. 中药药理与临床,2007,23(5):106-107.
Hou JW, Yao S, Huang LM, et al. In the aerial parts of radix gentianae macrophyllae gentian total glycosides effects on rat gastric activity [J]. Journal of Chinese medicine pharmacology and clinical. 2007. 23(5):106-107. (in Chinese)
- [31] 刘振清,魏睦新. 防风对大鼠结肠平滑肌收缩的抑制作用及其机制[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(26):2946-2951.
Liu ZQ, Wei MX. Wind inhibition of rat colon smooth muscle contraction and its mechanism [J]. Journal of world Chinese digest magazine, 2008, 16(26):2946-2951. (in Chinese)
- [32] 刘振清,魏睦新. 中药防风抑制小鼠胃肠运动的实验观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2008,16(5):305-307.
Liu ZQ, Wei MX. Traditional Chinese medicine (TCM) wind inhibition of gastrointestinal movement in mice of experimental observation [J]. China combine traditional Chinese and western medicine digest magazine, 2008, 16(5):305-307. (in Chinese)
- [33] 吴剑静,温利平,吴云刚,等. 仙灵骨葆胶囊治疗糖皮质激素骨质疏松症的临床疗效观察[J]. 中国骨伤,2009,22(3):193-195.
Wu JJ, Wen LP, Wu YG, et al. A fairy bone remains capsule treatment of glucocorticoid induced turbulence the clinical effect of the treatment of osteoporosis [J]. China fractures, 2009, 22(3):193-195. (in Chinese)
- [34] 黄志荣,盛淦新. 仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松症 128 例临床总结[J]. 中国骨质疏松杂志,2010,16(11):845-846.
Huang ZR, Sheng GX. A fairy bone remains capsule in the treatment of osteoporosis, 128 cases of clinical summary [J]. Chinese journal of osteoporosis, 2010, 16(11):845-846. (in Chinese)
- [35] 金建峰,张经纬. 仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松疼痛临床疗效分析及安全性评价[J]. 中华中医药学刊,2014,32(12):3050-3052.
Jin JF, Zhang JW. Faeries bone pain remains capsule in the treatment of osteoporosis clinical efficacy analysis and safety evaluation [J]. Journal of Chinese medicine, 2014, 32(12):3050-3052. (in Chinese)
- [36] 杨材,陈勇,张廷模,等. 润性药物生地黄对正常动物胃肠功能的影响[A]. 第四届全国临床中药学学术研讨会论文摘要集[C], 2011.
Yang C, Chen Y, Zhang TM, et al. Embellish sex drugs raw radix rehmanniae impact on normal animal gastrointestinal function [A]. The fourth national conference on clinical TCM abstract set [C], 2011. (in Chinese)
- [37] 王和鸣,葛继荣,石关桐,等. 骨疏康胶囊治疗骨质疏松症临床试验总结[J]. 中国中医骨伤科杂志,2006,14(6):10-15.
Wang HM, Ge JR, Shi GT, et al. Bone thin kang capsule in the treatment of osteoporosis clinical trial summary [J]. Chinese journal of traumatology, 2006, 14(6):10-15. (in Chinese)
- [38] 费炳红,张随山,夏磊. 骨疏康治疗原发性骨质疏松症疗效观察[J]. 中医正骨, 2006, 18(8):46-47.
Fei BH, Zhang SS, Xia L. Bone thin kang clinical observation on treatment of primary osteoporosis [J]. Journal of palasy, 2006, 18

- (8);46-47. (in Chinese)
- [39] 单小雯,梁锦锋,单伟光,等. 骨康胶囊致不良反应 93 例分析[J]. 中国药房. 2015, 26(2):236-239.
Shan XW, Liang JF, Shan WG, et al. Bone kang capsule to adverse reactions of 93 cases of analysis [J]. Journal of pharmacy in China, 2015, 26(2):236-239. (in Chinese)
- [40] 余贤斌,孙辽军,胡炜. 骨康胶囊治疗绝经后骨质疏松的临床应用及对骨转换标志物水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(12):2970-2972.
Xu XB, Sun LJ, Hu W. Kang capsule in the treatment of postmenopausal osteoporosis bone application and impact on the level of bone turnover markers[J]. Journal of Chinese medicine, 2015, 33(12):2970-2972. (in Chinese)
- [41] 周昆,代志,柳占彪,等. 补骨脂水提物引起的大鼠肝损害[J]. 天津中医药大学学报, 2013, 32(4):221-224.
Zhou K, Dai Z, Liu ZB, et al. Scurfpea fruit water extract of rats caused by liver damage [J]. Journal of tianjin university of Chinese medicine, 2013, 32(4):221-224. (in Chinese)
- [42] 谢璟,何黎,郝萍,等. 三七皂苷 R1 对 UV 辐射皮肤成纤维细胞的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(6):609-613.
Xie J, He L, Hao P, et al. Notoginseng saponin R1 to UV radiation skin fibroblasts [J]. The influence of Chinese traditional medicine new drug and clinical pharmacology, 2011, 22(6):609-613. (in Chinese)
- [43] 王晓东,邓伟民,洪曼杰,等. 护骨胶囊治疗绝经后妇女骨质疏松症的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(9):1662-1664.
Wang XD, Deng WM, Hong MJ, et al. Bone capsule in the treatment of postmenopausal osteoporosis study [J]. Journal of practical medicine, 2011, 27(9):1662-1664. (in Chinese)
- [44] 洪曼杰,卢丽,王晓东,等. 中药复方护骨胶囊治疗原发性骨质疏松症的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(12):891-895.
Hong MJ, Lu L, Wang XD, et al. Chinese medicine compound bone capsule in the treatment of primary osteoporosis clinical research [J]. Chinese journal of osteoporosis, 2008, 14(12):891-895. (in Chinese)
- [45] 鄢良春,赵军宁,邱雄. 何首乌安全性问题研究进展[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(3):77-81.
Yan LC, Zhao JN, Qiu X. Fleece-flower root [J]. Journal of safety research progress and clinical pharmacology of Chinese medicine, 2009, 25(3):77-81. (in Chinese)
- [46] 张三平. 何首乌临床应用的不良反应[J]. 中国药房, 2007, 18(27):2147-249.
Zhang SP. Fleece-flower root of clinical application of adverse reaction [J]. Journal of pharmacy in China, 2007, 18(27):2147-249. (in Chinese)
- [47] 刘振海,刘红,王少君,等. 防治骨质疏松症常用单味中药实验研究概况[J]. 环球中医药, 2013, 6(6):473-479.
Liu ZH, Liu H, Wang SJ, et al. Single taste traditional Chinese medicine (TCM) is commonly used to prevent and treat osteoporosis [J]. Journal of experimental research global traditional Chinese medicine, 2013, 6(6):473-479. (in Chinese)
- [48] 谢雁鸣,许勇钢,赵晋宁,等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠骨密度和细胞因子 IL-6、IL-4、TNF α 水平的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(1):34-37.
Xie YM, Xu YG, Zhao JN, et al. Rhizoma drynariae total flavonoids of ovarian rats bone density and cytokines IL-6, IL-4, the influence of the level of TNF alpha [J]. China's basic medical journal of traditional Chinese medicine, 2004, 10(1):34-37. (in Chinese)
- [49] 卢敏,王林华,罗毅文,等. 淫羊藿总黄酮胶囊治疗原发性骨质疏松症 360 例的多中心临床观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 9(3):279-274.
Lu M, Wang LH, Luo YW, et al. Epimedium flavone capsules in the treatment of 360 cases of primary osteoporosis multi-center clinical observation [J]. Chinese journal of osteoporosis, 2013, 19(3):279-274. (in Chinese)
- [50] 陆乐,徐洋,蔡辉. 淫羊藿总黄酮研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(2):167-170.
Lu L, Xu Y, Cai H. Research progress of epimedium flavonoids [J]. Journal of shandong university of Chinese medicine, 2013, 37(2):167-170. (in Chinese)
- [51] 王和鸣,葛继荣,田金洲,等. 强骨胶囊(骨碎补总黄酮)治疗骨质疏松症骨痛的疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2005, 13(6):38-42.
Wang HM, Ge JR, Tiao JZ, et al. Strong bone capsule (rhizoma drynariae flavonoids) in the treatment of osteoporosis curative effect observation of bone pain [J]. Chinese journal of traumatology, 2005, 13(6):38-42. (in Chinese)
- [52] 马湖蕊,张妍,贾云. 骨瓜提取物配合中药汤剂治疗原发性骨质疏松[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(10):2251-2252.
Ma HR, Zhang Y, Jia Y. With Chinese medicine bone melon extract medicinal broth treating primary osteoporosis [J]. Chinese journal of gerontology, 2013, 33(10):2251-2252. (in Chinese)
- [53] 张晓燕,熊辉,王菊. 骨瓜提取物注射液致不良反应 5 例[J]. 中国药师, 2013, 16(5):746-747.
Zhang XY, Xiong H, Wang J. Bone melon extract injection adverse reaction to 5 cases [J]. Journal of Chinese medicine, 2013, 16(5):746-747. (in Chinese)
- [54] 孙毅伟,齐洋. 注射用骨瓜提取物临床应用综述[J]. 黑龙江医药, 2011, 4(24):611-613.
Sun YW, Qi Y. The injectable bone melon extract clinical application review [J]. Journal of heilongjiang medicine, 2011, 4(24):611-613. (in Chinese)
- [55] 葛继荣,郑洪新. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9):1023-1028.
Ge JR, Zheng HX. TCM prevention and treatment of primary osteoporosis expert consensus (2015) [J]. Chinese journal of osteoporosis, 2015, 21(9):1023-1028. (in Chinese)

(收稿日期:2016-10-21,修回日期:2016-11-22)