

## 绝经后骨质疏松症药物治疗的现状与思考

王柄祺 孙雨晴 陈翔 郑雪峰 林燕萍\*

福建中医药大学, 福建 福州 350122

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 06-0818-06

**摘要:** 绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是指绝经后妇女体内雌激素水平下降,骨形成和骨吸收失耦连,导致以骨量减少和骨组织显微结构破坏为特征的一种全身代谢性骨病,是绝经后妇女的常见病及多发病。随着我国人口老龄化,绝经后骨质疏松症以其高发病率、高致残率逐渐成为严峻的公共卫生及社会问题。临床治疗绝经后骨质疏松症的药物以西药为主,中药为辅,但西药严重的毒副作用和中药作用机制的不明确都制约着其进一步的推广。目前,随着骨代谢机制的进一步明确和相关诊疗技术的突破,临床用药有了新的进展。本文以临床药物治疗为出发点,从西药、中药两个方面入手,通过查阅国内外近期相关文献,对西药类(基础药物、抗骨吸收药物、促进骨形成药物、双重药理作用药物)和中药类(单味中药、中药提取物、复方制剂)的临床使用现状进行归纳总结,同时提出笔者对绝经后骨质疏松症药物治疗现状的思考。

**关键词:** 绝经后骨质疏松症;临床现状;治疗药物;中药;西药

### Drug therapy for postmenopausal osteoporosis: current situation and perspective

WANG Bingqi, SUN Yuqing, CHEN Xiang, ZHENG Xuefeng, LIN Yanping\*

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

Corresponding author: LIN Yanping, Email: lyp66@126.com

**Abstract:** Postmenopausal osteoporosis is a systemic metabolic disease characterized by reduced bone mass and microstructure destruction, and is caused by the decrease of estrogen in women after menopause and the uncoupling of bone formation and bone resorption. Postmenopausal osteoporosis is a common and frequently occurring disease in postmenopausal women. With the aging of the Chinese population, the high morbidity and disability rate associated with postmenopausal osteoporosis has become a serious public health and social problem. Clinical treatment drugs for postmenopausal osteoporosis are mainly western medicine, supplemented by Chinese medicine. However, the serious side effects of western medicine and the mechanism of traditional Chinese medicine are not clear and therefore restrict their wider application. At present, with the further development in the mechanisms of bone metabolism and the breakthrough of related diagnosis and treatment technology, clinical medicine has made new progress. Starting from clinical drug treatments, from the two aspects of western medicine and traditional Chinese medicine, through literature review of recent publications, we summarized the current situation on the clinical application of Western Medicine (basic drugs, anti-resorptive drugs, bone anabolic drugs and dual pharmacological action drugs) and traditional Chinese medicine (unit Chinese medicine, Chinese medicine extract and compound preparation), and put forward our perspectives on the current status of postmenopausal osteoporosis drug treatment.

**Key words:** PMOP; Clinical status; Therapeutic drugs; Traditional Chinese medicine; Western medicine

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是绝经后妇女体内雌激素水平下降,导致的一种以骨量减少、骨组织显微结构遭到破坏为特征,骨脆性增加和易于骨折的全身代谢性

骨病,属原发性骨质疏松症<sup>[1]</sup>。最新流行病学调查表明<sup>[2]</sup>:绝经后骨质疏松症的发病率随着年龄逐年递增,严重影响了中老年妇女的健康及生活质量。目前绝经后骨质疏松症的药物治疗仍以西药为主,临床上常用钙剂和维生素D作为日常基本补充剂,在此基础上搭配促进骨形成药物或抗骨吸收药物;中药则根据辨证论治,多选用经方。但其疗效尚难以完全满足临床对PMOP防治的需求。因此,笔者

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81574003);福建省科技厅引导性项目(2015Y0069);陈可冀中西医结合发展基金资助(CKJ201411)

\* 通讯作者:林燕萍, Email: lyp66@126.com

对绝经后骨质疏松症药物治疗的现状作一综述,并提出自己的一些思考,总结如下:

## 1 西药

### 1.1 基础药物

骨基础药物包括钙剂,维生素 D 及其衍生物等。钙剂可以减少骨量丢失,增加骨密度。维生素 D 能促进肠钙的吸收,反馈调节 PTH,降低骨转换率,同时还能增强肌力和平衡力,降低跌倒和骨折的风险<sup>[3]</sup>。临床上钙剂常联合维生素 D 使用,治疗方案视个体差异而定。联合用药时钙剂不超过 800 mg/d<sup>[4]</sup>,口服维生素 D<sub>3</sub> 作为维生素 D 补充的首选方法,每日推荐剂量 20 μg/d,大剂量摄入可能潜在增加肾结石和心血管疾病的风险,需密切监测血钙和尿钙。

### 1.2 抗骨吸收药物

此类药物通过抑制骨吸收的过程,减少骨重建过程中骨吸收大于骨形成所丢失的骨量。具体包括雌激素(Estrogen)、选择性雌激素受体调节剂(SERMs)、双膦酸盐类(bisphosphonates, BPs)、降钙素(caicitonin, CT)等。

雌激素能通过降低 IL-1、IL-6 的分泌和对 CT 和 PTH 的影响来抑制骨的吸收。其临床疗效确切,短期内作为防治绝经后骨质疏松症的一线药物<sup>[5]</sup>,但其长期使用可能增加乳腺癌、子宫内膜癌的风险<sup>[6]</sup>,极大的限制了其临床使用。雷洛昔芬作为目前唯一被 FDA 批准用于防治绝经后骨质疏松症的 SERMs,既保留了雌激素对骨的保护作用,又避免了子宫和乳腺疾病的风险,但由于增加了静脉血栓栓塞的风险,也限制了其进一步推广。口服 BPs 是目前防治绝经后骨质疏松症的一线药物,但是由于其长期服用导致的不良反应和口服给药较低的依从性等问题,其用量也在逐渐降低。最新研究表明静脉给药有着良好发展前景,绝经后骨质疏松患者每年 1 次静脉注射 5 mg 唑来膦酸能有效改善骨密度和降低椎体骨折发生率,同时提高药物使用的依从性<sup>[7]</sup>。降钙素是由 32 个氨基酸构成的一种多肽激素,临床常用鲑鱼降钙素鼻喷剂,长期使用会增加患癌症的风险<sup>[5]</sup>。口服降钙素作为新的替代疗法,在改善 BMD 和药物安全等方面有明显优势<sup>[8,9]</sup>。新药狄诺塞麦(Denosumab)是一种针对 OPG-RANKL-RANK 系统的单克隆抗体,能增加骨密度及减少骨折的发生,具有良好的安全性<sup>[10]</sup>,目前尚未在国内上市。

### 1.3 促进骨形成药物

在防治绝经后骨质疏松症的过程中,仅防止骨量进一步丢失是不够的,促进新骨的形成同样重要。那些能够刺激成骨细胞活性,增加骨骼的骨量和减少骨折发生率的药物无疑成为目前研究和开发的热点,下面就其中代表性的几种药物进行简单的介绍。

甲状旁腺激素(parathyroidhormone, PTH)临床常用的有全段 PTH 1-84 和其片段 PTH 1-34(特立帕肽 Teriparatide)两类。后者作为中国 CFDA 唯一批准用于防治绝经后骨质疏松症的促进骨形成药物,间歇性小剂量的使用能显著的促进骨的形成<sup>[11]</sup>,但是其不足 2 年的使用期限<sup>[12]</sup>和联合或序贯用药的问题也给临床使用带来困惑。氟制剂能刺激成骨细胞的增殖,低剂量(< 30 mg/d)时能促进骨形成及成骨细胞的有丝分裂,提高骨密度;但较高剂量时会导致骨的矿化延迟,甚至骨软化症<sup>[13]</sup>。与此同时,胰岛素生长因子-1、骨硬化素抗体等新型促骨形成药物<sup>[14]</sup>的实验正在如火如荼的进行着,说明了促进骨形成药物拥有广阔应用前景。

### 1.4 双重药理作用药物

雷尼酸锶(Strontium ranelate)是 2004 年上市的首个双重作用药物,通过作用于钙敏感受体和 OPG-RANKL-RANK 系统来促进成骨细胞增殖和抑制破骨细胞分化。Reginster<sup>[15,16]</sup>的系列研究证明了其良好的耐受性及长效的安全性。2012 年 EMA 针对雷尼酸锶的风险管理提出警告,不再建议用于制动患者或静脉血栓栓塞患者,并就严重皮肤反应修订了药品说明书。

从上文我们不难发现,毒副作用是制约西药临床使用的关键问题,临床医师在这方面也是绞尽脑汁。如:雌激素通过与钙剂和维生素 D 合用来减少用药量,或者与雄激素和孕激素联用来减少其对乳腺和子宫的刺激;维生素 D 在配合高效骨吸收药物(唑来膦酸 Zoledronate 或狄诺塞麦 Denosumab)使用时,常需要在负荷剂量基础上进行维持治疗;以及降钙素口服疗法的出现,避免了鼻喷剂的患癌风险,同时也增加了相比注射剂给药的依从性。

## 2 中药

中医理论认为“肾为先天之本,主藏精,主骨生髓”,表明肾精和骨骼密切相关,同时《素问·上古天真论》言“女子七岁,肾气盛,齿更发长……七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”揭示了绝经后妇女骨骼痿弱是因为肾精的

衰竭。然而肾精要靠后天脾胃运化的水谷之精的充养,且肝肾同源、乙癸同源,肝血肾精相互滋养。《灵枢·本藏》中的记载“血和则经脉流行,营复阴阳,筋骨劲强,关节清利矣。”表明了骨骼与经脉气血的通利也密切相关。因此中医药治疗本病多以“补肾健脾养肝,活血化瘀”为治则。

### 2.1 单味中药

这类药物临床多分为补虚药和活血化瘀药。较为常用的有:淫羊藿、杜仲、骨碎补、巴戟天、葛根、黄芪、丹参等。上述药物为中药治疗 PMOP 的核心药物,也是近来实验研究的热点。淫羊藿又名仙灵脾,味辛、苦、温,归肾、肝经,有补肾壮阳、强筋骨、祛风湿的作用,其为补肾壮阳之要药。杜仲性温,味甘,归肝、肾经,具有补肝肾、强筋骨、止痛、安胎的功效。丹参性味苦,微寒,归心、心包、肝经,有活血调经、祛瘀止痛、凉血除烦之功效。葛根味甘、性凉,归脾胃经。传统意义上属于解表药,但因其具有升发脾胃清阳之气、疏解肝郁的功效,因此可用于治疗脾虚肝郁之骨痿、骨痹。

### 2.2 中药提取物

上述中药所含的化学成分较为复杂,最大限度的提取其有效成分,可发挥最大疗效。目前药理实验研究的较为成熟的有淫羊藿总黄酮、淫羊藿苷、淫羊藿素、葛根素、丹参酮、人参皂苷、骨碎补总黄酮等。宋敏等<sup>[17]</sup>用含总黄酮的血清干预新生大鼠颅骨成骨细胞的实验表明总黄酮能通过上调 OPG/OPGL 的基因表达水平,从而促进成骨细胞的增殖分化和抑制破骨细胞的活化。淫羊藿苷可促进 rBMSCs 成骨性分化和 OPG/RANKL 基因的表达来发挥促骨形成和抑制骨吸收的作用<sup>[18,19]</sup>。淫羊藿素则能通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进大鼠 BMSCs 体外成软骨分化<sup>[20]</sup>。葛根素<sup>[21,23]</sup>作用于转化生长因子- $\beta$ 1 及 OPG/RANKL 系统促进成骨细胞增殖,同时抑制 1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub> 的促骨吸收功能。丹参酮<sup>[24]</sup>可发挥类雌激素作用,减缓雌激素水平的降低,抑制骨高转换。目前临床常用的强骨胶囊的药物成分就是从中药骨碎补中提取的骨碎补总黄酮,其能提高去卵巢大鼠 I 型胶原和 OPG 的表达水平,抑制 RANKL、RANK 的表达,降低骨转换率,增加骨密度<sup>[25,26]</sup>。

### 2.3 复方制剂

目前 OP 的临床分型虽尚未统一,但其治则多以“补肾健脾养肝,活血化瘀”为主,常见的有补肾健脾法、补肾壮骨法、补益肝肾法、补肾活血法。故

临床多依法选方,分为经方和验方。

经方是我国历代名医所创的经典方剂,临床应用广泛,如:补中益气汤合用金匱肾气丸加减、右归丸加减、六味地黄丸加减、补肾活血方加减等。李东胜<sup>[27]</sup>的研究表明六味地黄丸可发挥类雌激素样作用,提升血清中雌二醇、降钙素和骨钙素的水平,调节人体内环境微量元素平衡;孙美华<sup>[28]</sup>的研究发现六味地黄丸能增加股骨粗隆、股骨颈区和华氏三角的骨密度;证实了其用于防治 PMOP 的可行性。梁启明<sup>[29]</sup>的实验表明右归丸能增加患者骨矿含量,改善其临床症状。

验方是医者在经方的基础上加减化裁而成,是医者临床感悟的升华、生活与智慧结晶的体现。如:健骨颗粒、补肾壮骨颗粒、补益肝肾方、补肾活血汤等。健骨颗粒是福建中医药大学补肾健脾经验方,相关实验<sup>[30,32]</sup>表明健骨颗粒防治 PMOP 的机制可能通过抑制破骨细胞 CA II、CK、MMP9mRNA 的表达,同时上调成骨细胞 ERK、PCNA、CyclinD1mRNA 的表达;涂强等<sup>[33]</sup>用补肾壮骨颗粒含药血清干预去势大鼠骨髓间充质干细胞的实验显示其能促进 MSCs 的增殖;冯雪峰等<sup>[34]</sup>的实验表明补益肝肾方能提高患者骨密度,血清降钙素、碱性磷酸酶水平;研究<sup>[35]</sup>显示补肾活血汤能增加去势大鼠的骨钙含量和股骨骨密度。

药理学研究和临床实验表明中药拥有多靶点、毒副作用小、价格低廉等优势。然而其症候分型尚未统一、未能从分子水平揭示其作用机制<sup>[36]</sup>等问题也使得其研究成果缺乏说服力,制约着临床进一步的推广。

## 3 现状思考

随着对绝经后骨质疏松症及骨代谢过程认知的逐步提高,骨转换指标的研发和其它诊断技术的突破,骨质疏松诊断从单一的平面影像学逐渐过渡到对骨强度、骨微结构、骨材料特性等多维度鉴定。临床医师能更准确地评估骨组织损害程度和药物作用机制,更好的指导临床用药。

因此,笔者认为在上述大环境下,以下几个方面可大有作为:第一,治疗药物的种类日益繁多,为临床带来更多选择性的同时也增添了不少困惑,应尽快完善从单一用药推进至序贯或联合用药的给药策略,使患者获得最长的骨保护期,并减少长期单一用药的不良反应,如:特立帕肽与 Denosumab 或者唑来膦酸的联合治疗可能有助于扩大 PTH 的“合成代谢

窗”<sup>[37]</sup>;第二,药物治疗进入“全程管理”<sup>[38]</sup>模式,针对疾病发展的不同阶段及病情轻重程度,选用相应的治疗药物和治疗方案,如:对于较年轻的普通绝经后骨质疏松症患者应首选使用抗骨吸收药物治疗,当治疗失败出现脆性骨折时,才考虑使用促骨形成药物;第三,明确与统一 PMOP 的中医临床症候分型和量化评分标准,使其能更好的指导临床用药;第四,加大中药、西药联合使用的力度,一来可以发挥二者的优势,二来可以减少西药用量和治疗疗程来控制其毒副作用。招丽娟<sup>[39]</sup>近期临床实验显示,鲑鱼降钙素鼻喷剂联合骨宝口服液治疗 PMOP,有效缓解骨痛症状、提高骨密度,缩短鲑鱼降钙素的使用疗程,符合药物安全、有效的使用原则。杨阳<sup>[40]</sup>采用钙尔奇 D 片联合青娥丸口服也验证了这一点,表明中西药物配合使用拥有良好的发展前景。

综上所述,绝经后骨质疏松症属慢性退行性疾病,其治疗周期长,对药物使用依从性有着较高要求。目前尚未找到较为理想的治疗方案,但随着不断的研究探索,相信这一天会很快到来。

#### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] 刘忠厚. 骨质疏松学. 北京:科学技术出版社,1998:142,167.  
Liu ZH. Osteoporosis. Beijing: Science and Technology Press, 1998:142,167.
- [ 2 ] 张亚军,刘忠厚,张鹏. 绝经后骨质疏松症流行病学研究进展. 中国骨质疏松杂志,2010,3(16):229-233.  
Zhang YJ, Liu ZH, Zhang P. Epidemiological study of osteoporosis in postmenopausal women. Chinese Journal of osteoporosis, 2010,3(16): 229-233.
- [ 3 ] 黄琪仁. 钙、维生素 D 与原发骨质疏松症. 中国实用妇科与产科杂志. 2014,30(5):336-340.  
Huang QR. Calcium, vitamin D and primary osteoporosis. Chinese Journal of Practical Gynecology and obstetrics. 2014,30(5): 336-340.
- [ 4 ] 刘献祥,林燕萍,苏友新. 骨质疏松性骨折. 福建:福建科学技术出版社,2008:145.  
Liu XX, Lin YP, Su YX. Osteoporotic fracture of bone. Fujian: Fujian science and Technology Press, 2008:145.
- [ 5 ] Gallagher JC, Tella SH. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014 Jul;142:155-170.
- [ 6 ] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, JAMA. 2002,288:321-33.
- [ 7 ] Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res, 2012,27(2):243-254.
- [ 8 ] 招丽娟,江湧,黎慧萍,等. 鲑鱼降钙素联合骨宝口服液治疗绝经后骨质疏松症的临床观察. 海峡药学. 2015,27(1):127-129.  
Zhao LJ, J Y, Li HP, et al. Clinical observation of salmon calcitonin combined with bone Bao oral liquid in treatment of postmenopausal osteoporosis. Strait Pharmaceutical Journal, 2015, 27(1): 127-129.
- [ 9 ] Binkley N, Bolognese M, Sidorowicz-Bialynicka A. A phase 3 trial of the efficacy and safety of oral recombinant calcitonin: the Oral Calcitonin in Postmenopausal Osteoporosis (ORACAL) trial. J Bone Miner Res, 2012,27(8):1821-9.
- [ 10 ] 顾海峰,顾凌家,吴越,等. 狄诺塞麦治疗绝经后妇女的骨质疏松症的疗效和安全性的 Meta 分析. 医学(巴尔的摩), 2015,94(44):e1674.  
Gu HF, Gu LJ, Wu Y, et al. Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Meta-Analysis. Medicine (Baltimore), 2015,94(44):e1674.
- [ 11 ] 殷晓雪,周方,张志山,等. 间断应用甲状旁腺激素对人骨髓基质干细胞的影响. 中国组织工程研究, 2012,16(23):4209-4212.  
Yin XX, Zhou F, Zhang ZS, et al. Effects of intermittent application of parathyroid hormone on human bone marrow stromal stem cells. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2012,16(23):4209-4212.
- [ 12 ] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med, 2001; 344(19):1434-1441.
- [ 13 ] Deborah TG, Ivy MA, Mark PE. How can osteoporosis patients benefit more from their therapy? Adherence issue with bisphosphonate therapy. Ann Pharmacother, 2006,40(6): 1143-1145.
- [ 14 ] 王玉婵,邢学农. 促骨形成药物的研究进展. 临床与病理杂志, 2014,34(3):317-320.  
Wang YC, Xing XN. Research progress of bone formation drugs. International Journal of Clinical and Pathology, 2014,34(3): 317-320.
- [ 15 ] Reginster JY, Seeman E, De Verjoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(5):2816-2822.
- [ 16 ] Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int, 2012,23(3):1115-1122.
- [ 17 ] 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. 时珍国医国药, 2012,23(4): 883-885.  
Song M, Luo X, Li N, et al. Effect of total flavonoids of Epimedium medicated serum on the expression of OPG/OPGL in osteoblasts. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2012,23(4): 883-885.

- [18] 宋鹏,王鸣刚,姚娟,等. 淫羊藿苷对 r BMSCs 成骨和成脂分化的影响. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 200-204.  
Song P, Wang M, Yao J, et al. Effects of BMSCs r on osteogenic and osteogenic differentiation of bone. Chinese Journal of Experimental Traditional Medicine, 2012, 18 (20): 200-204.
- [19] 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. 中国医学科学院学报, 2013, 35(4): 432-438.  
Ma XN, Ge BF, Chen KM, et al. Mechanism of the regulation of the formation of osteoblast and osteoclast absorption by the Herba. Acta Academiae Medicinae Scientiae, 2013, 35 (4): 432-438.
- [20] 汪建祥,殷嫦娥,武翠翠,等. 淫羊藿素通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进 BMSCs 成软骨分化. 中国中药杂志, 2016, 41(4): 694-699.  
Wang JY, Yin CC, Wu CC, et al. The Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway promotes the differentiation of BMSCs into cartilage. China Journal of Chinese Materia Medica, 2016, 41 (4): 694-699.
- [21] 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. 吉林中医药, 2012, 32(2): 182-183.
- [21] Dong BS, Sun YM, Zhan XQ. Study on the effect of Puerarin on the expression of OPG/RANKL protein in osteoblasts by Western blot hybridization. Jilin traditional Chinese medicine, 2012, 32 (2): 182-183.
- [22] 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- $\beta$ 1 及 Smad2/3 蛋白表达的影响. 长春中医药大学学报, 2013, 29(1): 18-20.  
Qian KQ, Sun YM, Zhan XQ. Study on the effect of Puerarin on the expression of TGF- $\beta$ 1 and Smad2/3 in osteoblasts by Western blot hybridization. Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 2013, 29 (1): 18-20.
- [23] 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. 中国组织工程研究, 2012, 16(28): 5141-5144.  
Liu H, Li BB. The optimal dose of Puerarin inhibiting 1,25- two hydroxy vitamin D3 to promote bone resorption of osteoclasts. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2012, 16 (28): 5141-5144.
- [24] 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. 中国中药杂志, 2010, 35(21): 2923-2926.  
Zhou YM, Liu YB, Gao YS. Prevention and treatment of osteoporosis induced by retinoic acid in mice induced by retinoic acid. China Journal of Chinese Materia Medica, 2010, 35 (21): 2923-2926.
- [25] 伍海昭,朱敏,詹红生,等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠骨组织 I 型胶原表达及骨代谢的影响. 中医正骨, 2014, 26(4): 11-14.  
Wu HZ, Zhu M, Zhan HS, et al. Effect of osteopractic total flavone on expression of type I collagen in bone tissue and bone metabolism in the rat ovary. The Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology, 2014, 26 (4): 11-14.
- [26] 刘康,吴凤晴,吴连国,等. 骨碎补总黄酮对骨质疏松模型大鼠 OPG/RANKL/RANK 轴系统的影响. 中国现代应用药学, 2015, 32(6): 652-656.  
Liu K, Wu FQ, Wu LG, et al. Effect of total flavonoids of Rhizoma Drynariae on osteoporosis rat model of OPG/RANKL/RANK system. Chin J Mod Appl Pharm, 2015, 32 (6): 652-656.
- [27] 李东胜. 六味地黄丸胶囊治疗绝经后骨质疏松症的疗效研究. 广州中医药大学, 2011.  
Li DS. Study on the efficacy of six Wei Di Huang Wan capsule in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Guangzhou University of Chinese Medicine, 2011.
- [28] 孙美华. 六味地黄丸加减治疗绝经后骨质疏松症的临床观察. 中外医学研究, 2015, 13(28): 50-52.  
Sun MH. Clinical observation on the treatment of postmenopausal osteoporosis with the addition of six Wei Di Huang pill. Chinese and Foreign Medical Research, 2015, 13 (28): 50-52.
- [29] 梁启明,许小志,曾文磊,等. 右归丸加减治疗肾虚型骨质疏松症的临床研究. 中国医药指南, 2011, 9(33): 5-7.  
Liang QM, Xu XZ, Zeng WL et al. Clinical study of Yougui Pill Treatment of kidney deficiency type osteoporosis. Guide of China Medicine, 2011, 9 (33): 5-7.
- [30] 张媛媛,何嘉承,林煜,等. 健骨颗粒含药血清对体外破骨细胞 CA II、CK、MMP-9 mRNA 表达的影响. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(12): 1436-1440.  
Zhang YY, He JC, Lin Y. Effect of Jiangu granules containing serum on the expression of CA II, CK and MMP-9 mRNA in vitro. Chinese Journal of Osteoporosis, 2015, 21 (12): 1436-1440.
- [31] 林煜,卢天祥,吴银生,等. 健骨颗粒促进成骨细胞增殖分化机制. 中国组织工程研究, 2013, 17(15): 2677-2684.  
Lin Y, Lu TX, Wu YS, et al. Mechanism of the proliferation and differentiation of osteoblasts by healthy bone particles. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2013, 17 (15): 2677-2684.
- [32] 林海鸣,林燕萍,吴银生. 健骨颗粒含药血清对成骨细胞增殖及 PCNA、Cyclin D1 mRNA 表达的影响. 江西中医学院学报, 2012, 24(2): 26-29.  
Lin HM, Lin P, Wu YS. Effect of Jiangu Granula on osteoblast proliferation and PCNA expression of mRNA Cyclin D1. Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2012, 24 (2): 26-29.
- [33] 涂强,曹露,丁焕文,等. 补肾壮骨颗粒含药血清对骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞增殖的影响. 中医学报, 2014, 29(198): 1619-1621.  
Tu Q, Cao L, Ding F, et al. Effect of serum containing Bushen Zhuanggu Granule on osteoporosis of rat bone marrow mesenchymal stem cell proliferation. Journal of Chinese Medicine, 2014, 29 (198): 1619-1621.
- [34] 冯学梓,陈宇,韩清民. 补益肝肾法治疗骨质疏松症 86 例疗效观察. 新中医, 2013, 45(7): 65-66.  
Feng XF, Chen Y, Han QM. A clinical observation of 86 cases of

- liver and kidney tonifying method in treatment of osteoporosis. *Journal of New Chinese Medicine*, 2013, 45(7):65-66.
- [35] 李学朋,孟照明,孟兆亮,等. 补肾活血方对去卵巢大鼠骨质疏松检测指标的影响. *中国医学创新*, 2013, 10(2):16-18.  
Li XP, Meng ZM, Meng ZL, et al. Effect of kidney reinforcing and blood activating prescription on the detection of osteoporosis in ovariectomized rats. *Chinese Medical Innovations*, 2013, 10(2):16-18.
- [36] 张亚军,张鹏,刘忠厚. 绝经后骨质疏松症中医领域存在问题及解决途径. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(5):460-463.  
Zhang YJ, Zhang P, Liu ZH. Problems and solutions in the field of traditional Chinese medicine for postmenopausal osteoporosis. *Chinese Journal of osteoporosis*, 2011, 17(5):460-463.
- [37] Canalis E, Ginstina A. Mechanism of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl Med*, 2007, 357:905-916.
- [38] 李玉洁,朱志伟,刘忠厚. 2014年骨质疏松领域进展回顾. *中国骨质疏松杂志*. 2015, 21(4):379-392.
- Li YJ, Zhu ZW, Liu ZH. Review on the development of osteoporosis in 2014. *Chinese Journal of osteoporosis*. 2015, 21(4):379-392.
- [39] 招丽娟,江湧,黎慧萍,等. 鲑鱼降钙素联合骨宝口服液治疗绝经后骨质疏松症的临床观察. *海峡药学*, 2015, 27(1):127-129.  
Zhao LJ, Jiang Y, Li HP, et al. Clinical observation of salmon calcitonin combined with bone Bao oral liquid in treatment of postmenopausal osteoporosis. *Strait Pharm J*, 2015, 27(1):127-129.
- [40] 杨阳. 钙尔奇 D 联合青娥丸治疗绝经后骨质疏松症 54 例. *中国中医药现代远程教育*, 2013, 11(19):77.  
YANG Y. Caltrate D combined Qing'e pill in the treatment of 54 cases of postmenopausal osteoporosis. *Chinese Medicine Modern distance Education of China*, 2013, 11(19):77.

(收稿日期:2016-06-18;修回日期:2016-11-18)