

中药防治绝经后骨质疏松症的研究进展

张倩^{1,2} 王花欣^{1,2} 王媛^{1,2} 刘黎青^{1*}

1.山东中医药大学,山东 济南 250355

2.山东省中医经典名方协同创新中心,山东 济南 250355

中图分类号: R589.5;R285.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 07-1083-06

摘要: 绝经后骨质疏松症是由于雌激素降低导致钙吸收增加、骨量减少而引发的代谢性骨骼疾病,骨折是该病的主要发现途径,严重影响着中老年人身心健康。目前常用的西药主要包括钙剂、双膦酸盐类、骨吸收抑制剂等,但其副作用和不良反应限制了长期用药。如今大量研究表明,中药可通过作用于成骨相关的多通路、多靶点,有效提高骨密度,减轻骨痛,在防治绝经后骨质疏松症上有独特优势。笔者从临床、动物、细胞等方面归纳中药及复方防治绝经后骨质疏松症的研究进展,以期为临床防治该病提供借鉴。

关键词: 绝经后骨质疏松症;中医中药;研究进展

Research progress in prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis with traditional Chinese medicine

ZHANG Qian^{1,2}, WANG Huaxin^{1,2}, WANG Yuan^{1,2}, LIU Liqing^{1*}

1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355

2.Shandong Co-Innovation Center of Classic TCM Formula, Ji'nan 250355, China

* Corresponding author; LIU Liqing, Email: liuliqing0531@163.com

Abstract: Postmenopausal osteoporosis is a metabolic bone disease caused by increase of calcium intake and decrease of bone mass due to decreased estrogen. Fracture is the main discovery pathway of the disease, which seriously affects the physical and mental health of middle-aged and elderly people. At present, the use of Western medicine is mainly calcium, bisphosphonates, bone resorption inhibitors, etc., but the side effects and adverse reactions limit their long-term use. Nowadays, many studies have shown that traditional Chinese medicine effectively increases bone mineral density and reduce bone pain by acting on pathways and targets related to osteogenesis, which has unique advantage in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. In this paper, the research progress of traditional Chinese medicine and compound prescription in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis is summarized from the aspects of clinical, animal, and cell, in order to provide reference for clinical prevention and treatment of this disease.

Key words: postmenopausal osteoporosis; traditional Chinese medicine; research progress

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是一种全身代谢性骨骼疾病,由于绝经后女性卵巢功能降低,雌激素分泌减少,骨吸收大于骨生成,导致骨密度 (bone mineral density, BMD) 降低,增加了骨折的风险,同时伴有疼痛、骨骼畸形等并发症,严重影响了绝经后女性的生活质

量^[1-2]。随着人均寿命的增加和老龄化的加剧,骨质疏松症的发病率正逐年攀升,50岁以上的女性发病率达30%^[3],严重影响中老年女性的身心健康,为家庭和社会带来巨大负担。目前临床常用治疗 PMOP 的药物为雌激素、钙剂、骨形成促进剂与骨吸收抑制剂,此类药物的靶向治疗虽有显著的临床优势,但过于注重局部而忽略了整体观念,容易引起其他系统的并发症^[4]。而证据表明中药亦能够有效提高患者骨密度,缓解骨痛等症状,且兼具资源丰富、药效理想、副作用小等优势,为其治疗 PMOP 提供了广阔的市场^[5]。

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目(2017-004);山东省高等学校科技计划项目(J18KA271);山东省重点产业关键技术项目(2016CYJS08A01-3, 2016CYJS08A01-4);山东省重点研发计划(2016ZDJS07A12)

* 通信作者: 刘黎青, Email: liuliqing0531@163.com

1 中医对绝经后骨质疏松症的认识

绝经后骨质疏松症的临床表现类似“骨痿”“骨枯”“腰腿痛”等。《素问·痿论篇》提到“肾主身之骨髓……肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”;《灵枢·经脉》曰:“足少阴气绝,则骨枯”。肾主骨生髓,肾精充盈,则骨髓生化有源,骨骼坚固有力,肾气亏虚,则骨髓失养。由此,肾精亏损是该病的主要病机。而肝主筋,约束骨骼;脾荣养四肢关节;此外,气血瘀滞是骨质疏松伴疼痛的主要原因,骨质疏松的发病机制以肾虚为本,与肝虚、脾虚、血瘀密切相关。研究认为绝经后骨质疏松症的辨证分型大致分为肾虚血瘀证、肝肾阴虚证、脾肾两虚证、

肾精亏虚证四类^[6]。治疗上以补肾益精为主,辅以活血祛瘀、健脾养血。使肾气得补,骨髓得充,调畅冲任,强壮筋骨,调整机体整体状态。中医药的资源丰富、药效理想、副作用小等优势为中医药治疗绝经后骨质疏松症提供了广阔的市场。

2 单味药治疗 PMOP 的研究

中药资源丰富,药味繁多,以道地药材为优(表1)。针对 PMOP 的病因病机,治疗上以补益肝肾为主,对于瘀血所致疼痛者辅以活血药。而收涩药主入脾肾经,可补体虚、元气不足之脱症,具有敛汗、固精之效。PMOP 患者多有脱症的表现,通过使用收涩剂,敛其耗散。

表1 对 PMOP 具有防治作用的中药

Table 1 Effective Chinese medicines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis

分类	中药
补虚药	人参、黄芪、山药、鹿茸、淫羊藿、巴戟天、仙茅、杜仲、续断、肉苁蓉、锁阳、补骨脂、熟地黄、龙眼肉、枸杞子、龟甲、鳖甲、何首乌、女贞子
活血药	丹参、红花、牛膝、自然铜、骨碎补、三七
收涩药	山茱萸、海螵蛸、五味子
其他	薏苡仁、柴胡、葛根、蛇床子、牛蒡子、五加皮、桑寄生、独活

2.1 补益药

2.1.1 淫羊藿:淫羊藿亦称仙灵脾,味辛、甘,性温,归肾、肝经,具有补肾壮阳,强筋壮骨之效,是常用的补肾壮骨中药。研究发现,淫羊藿与女贞子的复合提取物可减轻卵巢切除(ovariectomized, OVX)引起的骨密度下降、骨脆性增加、骨显微结构破坏,可减少骨吸收,增加骨量,再平衡 OVX 大鼠的骨重塑,具有抗 OP 的作用^[7]。Jing 等^[8]的研究表明,淫羊藿可纠正铁过载引起的成骨细胞凋亡,增强碱性磷酸酶(ALP)和骨桥蛋白的表达,在体内具有调节全身铁代谢的能力。淫羊藿的主要活性成分为淫羊藿苷,谢利娜等^[9]研究淫羊藿苷对成骨细胞增殖的影响,推测是由于上调骨形态发生蛋白(BMP-2)、骨保护素(OPG)、ALP 的 mRNA 表达来实现的。另有研究表明淫羊藿苷可通过影响 AP-1/NFATc1 通路,提高 iNOS 活性起到抗 PMOP 作用^[10]。

2.1.2 黄芪:黄芪性温,味甘,归肺、脾经,具有补气升阳,固表止汗,生津养血,行滞通痹等功效,为常用补气药之一。黄芪多糖是黄芪的主要活性成分,研究表明,黄芪多糖可通过调节 FoxO3a/Wnt2/ β -catenin 通路减轻 OVX 大鼠氧化应激所致的骨质疏松(osteoporosis, OP)^[11]。还可通过降低大鼠血清中核因子受体活化因子配体(RANKL)水平、提高

OPG,从而降低 RANKL/OPG 比值,增强骨密度^[12]。王芳等^[13]研究发现,黄芪散可以改善由肥胖引起的 OP,提高骨量,改善骨微结构。柴艺汇等^[14]以小鼠 MC-3T3-E1 细胞为研究对象,发现黄芪多糖上调了维生素 D 的基因表达,达到了防治 OP 的作用。

2.1.3 人参:人参性平,味甘、微苦,可大补元气,补脾益肺,扶正祛邪。人参的主要活性成分之一为人参皂苷,可介导多通路、多靶点防治 OP。研究表明,人参皂苷可提高 OVX 大鼠 ALP、BMP、Smad1 的基因表达,推测人参皂苷通过调控 BMP/Smad 信号通路防治 OP^[15]。苏柯^[16]以 RAW264.7 细胞为研究对象,探讨人参皂苷抗 OP 的机制,发现人参皂苷 Rb2 是通过调控 mTOR 通路,激活自噬相关蛋白 LC3 II/LC3 I,抑制破骨细胞活性。另有研究表明,人参皂苷的代谢产物可通过激活 Wnt/ β -catenin 通路,促进成骨细胞的增殖分化^[17]。另外,张新乐等^[18]研究发现,人参花蕾可改善 D-半乳糖诱导的大鼠骨质疏松,提高骨小梁数量及宽度,降低骨小梁分离度,改善大鼠胫骨松质骨骨量。

2.1.4 补骨脂:补骨脂性温,味辛、苦,归肾、脾经,具有温肾助阳,纳气,止泻之效,有植物雌激素样作用,可有效防治 OP。周倚墨等^[19]实验中使用地塞米松诱导复制骨质疏松模型,而补骨脂提取物可有

效提高大鼠 BMD、骨矿物盐含量及骨保护蛋白的表达。韩宇等^[20]在细胞实验中发现补骨脂甲素标准品可活化 cAMP/PKA/CREB 信号通路,上调大鼠骨髓间充质干细胞(BMSCs)PKA、CREB 的基因表达。研究发现,异补骨脂素在体内可提高雌激素缺乏性骨质疏松大鼠的骨强度和骨小梁结构;体内实验表明,通过调控 AhR/ER α 轴促进 MC3T3-E1 细胞的成骨分化^[21]。

2.1.5 其他补益药:孙成涛等^[22]实验发现,鹿茸多肽通过调控 BMP-2/Runx2 信号通路,改善骨小梁结构,提高骨密度,防治 PMOP。高剂量的薯蓣皂素可通过降低 RANKL/OPG 的比例,减少 OVX 大鼠的骨量丢失^[23]。高曦等^[24]研究发现,巴戟天醇提取物可提高 OVX 大鼠的骨最大荷载、骨密度以及骨小梁数量。朱芳兵等^[25]的研究表明,仙茅苷通过诱导成骨细胞的增殖分化,减轻炎症反应,防治 OP。王延涛等^[26]以网络药理学的方式,分析了肉苁蓉防治 OP 的潜在靶标及相关通路,主要有 Runx2、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素 6(IL-6)等,涉及 Wnt、VEGF、TNF 等经典抗 OP 通路。研究表明,锁阳醇提取物可提高 OVX 大鼠的钙磷、ALP 含量,有效降低抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、Cathepsin K 及 DPD 含量,显著提高大鼠 BMD^[27]。枸杞子的作用机理是促进成骨细胞的增殖、提高骨保护素的表达^[28]。龙眼肉可抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化,提高斑马鱼和 OVX 大鼠的骨密度^[29]。

2.2 活血药

2.2.1 骨碎补:骨碎补味苦、辛,性温,归肾、肝经,具有活血止痛,补肾强骨的功效。现代药理学研究表明,骨碎补可促进机体对钙磷的吸收,具有促进骨折愈合、抗骨质疏松的疗效。陈国铭等^[30]从骨碎补的 142 个成分中根据口服利用度(OB) $\geq 50\%$ 及类药性(DL) ≥ 0.18 筛选出 7 个成分,其中度值(degree)最高的是柚皮素,OB 值最高的是圣草酚。柚皮素可发挥雌激素样作用,对 OVX 小鼠骨丢失有保护作用,圣草酚抑制破骨细胞的活性主要是通过 NF- κ B、MAPK、Ca²⁺ 信号通路以及抑制 NFATc1 活性来实现的。李琰等^[31]研究发现,骨碎补通过作用于 Wnt/ β -catenin 通路可达到减缓去卵巢大鼠体重增长速度、抑制大鼠 BMSCs 成脂分化、提高骨密度的效果,进而起到抗骨质疏松的作用。

2.2.2 其他活血药:牛膝可补肾强骨,Yan 等^[32]实验发现,牛膝多糖通过调控 RANK/RANKL/OPG 通路,影响骨代谢标志物,提高 ALP 水平,降低 TRACP

活性,防治 OP。三七活血化痰,可通过促进血管新生,改善血液循环,为抗 OP 新的研究方向^[33]。王玺等^[34]实验表明丹参酮 II A 可改善大鼠废用性骨质疏松。

2.3 收涩药

山茱萸新苷作用于 Wnt 信号通路,提高了 Wnt2、BMP-2、NOX4 等关键促成骨分化因子的表达^[35]。张芳珍^[36]发现,五味子总木脂素减弱了 IL-6、IL-11 的蛋白表达,显著改善了骨小梁结构。

2.4 其他类药物

2.4.1 葛根:葛根味甘、辛,性凉,归肺、脾、胃经,具有通经活络,升阳止泻,解肌透疹,生津止渴之功效。葛根的主要药理成分为葛根素,研究发现,葛根素能够增强成骨细胞的活性,促进其增殖分化。葛根素在骨细胞周期中通过激活 ERK1/2 和 p38 MAPK 通路调控骨平衡^[37]。此外,葛根素具有类雌激素样作用,可以提高大鼠雌激素水平,对卵巢切除大鼠起到有效的骨保护作用,同时可以改善生殖系统的损伤^[38]。另有研究表明,通过 ERK1/2-Runx 2 信号通路可有效保护大鼠骨密度及骨小梁结构^[39]。曾锁林等^[40]经实验研究发现,葛根素通过作用于 PI3K/Akt 信号通路,提高促血管生成活性因子水平,增加供血、加速血循环,达到血管新生的效果,改善骨生成量小于骨吸收量的状况,促进骨的生成。

2.4.2 蛇床子:蛇床子,性温,味辛、苦,归肾经,可温肾壮阳,燥湿祛风。蛇床子与淫羊藿、续断配伍使用,可改善骨质疏松大鼠的 Ca、P、ALP 等与骨形成相关的生化指标^[41]。王礼宁等^[42]发现,蛇床子素通过抑制 NF- κ B 通路,下调 NFATc1、MMP9 等转录因子的表达,从而抑制破骨细胞的表达。

2.4.3 其他:高剂量的柴胡提取物一定程度上可预防雌激素缺乏引起的骨质流失,可抑制破骨细胞活性^[43]。魏永忠等^[44]的实验通过观察骨陷窝面积、TRAP 染色,发现薏苡仁油的浓度与破骨细胞的活性呈负相关。独活作用于 Wnt/ β -catenin 信号通路,提高了 OVX 大鼠 OPG、 β -catenin、p-GSK-3 β 的蛋白表达,同时降低了 p- β -catenin、GSK-3 β 蛋白表达,促进了骨形成^[45]。

3 中药复方

中药方剂是在辨证论治的基础上,按照君臣佐使的配伍原则,将多味中药按合适剂量、适宜用法组成的药方,是中医治病的主要形式。因其成分众多,可多靶点、多通路的防治 PMOP。详见表 2。

表2 对 PMOP 具有防治作用的复方

Table 2 Prescriptions for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis

中药复方	可能作用机制
二仙汤	碳酸酐酶 2、整合素 $\beta 1$
龟鹿二仙胶	Wnt 信号通路、NF- κB 信号通路
六味地黄丸	Wnt/ β -catenin 信号通路
左归丸	G 蛋白偶联受体 GPR48 信号通路
金匱肾气丸	FNDC5、BMP2、ALP、Runx2 及 OCN 等成骨分化的关键调节因子

3.1 二仙汤

二仙汤出自《妇产科学》，具有温肾阳，补肾精，调理冲任之功效。主要治疗围绝经期综合征、骨质疏松、肾炎等相关疾病。齐鹏坤等^[46]临床研究发现二仙汤可以提高患者免疫力，促进骨形成，并且可以有效地改善 PMOP 的骨密度，缓解骨痛。吴灿等^[47]在给予 OVX 大鼠二仙汤后血清中检测到淫羊藿苷和仙茅苷，具有良好的抗 OP 的作用。刘志文等^[48]将 OVX 大鼠分别给予二仙汤及阿仑膦酸钠治疗，验证碳酸酐酶 2、整合素 $\beta 1$ 为二仙汤防治 OP 的靶点蛋白。

3.2 龟鹿二仙胶

龟鹿二仙胶出自《摄生秘剖》卷四，具有填补精血，益气壮阳之效。主要用于延缓衰老、防治血液系统、骨骼等相关疾病。王科艇等^[49]采用龟鹿二仙胶治疗阴阳两虚型骨质疏松，明显减轻了患者的腰膝疼痛，提高了骨密度，改善了患者的生活质量。牛素生等^[50]实验表明，龟鹿二仙胶通过调控 Wnt 信号通路，促进了骨髓基质干细胞的分化，促进骨形成，提高骨强度。而徐卫峰等^[51]发现龟鹿二仙胶显著提高骨髓基质细胞的活性与 Nrf-2/HO-1/NF- κB 信号相关。

3.3 六味地黄丸

六味地黄丸出自钱乙的《小儿药证直诀》，可滋阴补肾，现主要用于治疗糖尿病、骨质疏松症等。方虹等^[52]给予 PMOP 患者六味地黄丸联合雌二醇用药，有效提高了骨钙素及骨密度水平，降低了 VAS 评分，联合用药效果优于雌激素替代疗法。王玺等^[53]对 136 例 PMOP 患者给予六味地黄丸联合鲑鱼降钙素治疗，治疗后患者疼痛评分明显降低，且降低了 TRACP-5b、TNF- α 和 CTX-I 水平。陶乐维等^[54]发现六味地黄丸促进了 Runx2、FOXO1 的 mRNA 表达，增强了 MC3T3-E1 细胞的增殖能力。

3.4 左归丸

左归丸出自《景岳全书》，具有滋阴补肾、益精填髓的功效，为“阳中求阴”的代表方。张铭华

等^[55]临床发现左归丸可缓解患者腰酸背痛，下肢痿软等症，降低 VAS 评分，提高骨密度和 25-(OH)D 水平。李岳泽等^[56]给去卵巢大鼠左归丸治疗后，显著改善了骨组织显微结构，抑制切除卵巢导致的 TRACT-5b、BGP 以及 I 型胶原 (COL I) 活性，纠正铁过载，提高了大鼠骨密度。陈东阳等^[57]发现左归丸治疗骨质疏松的机制是通过作用于 G 蛋白偶联受体 GPR48 信号通路，调控 BMP6 及 ATF4，加速了骨髓间充质干细胞向骨细胞分化。

3.5 金匱肾气丸

金匱肾气丸出自《金匱要略》，具有温补肾阳，化气行水的功效，为“千古补肾阳第一方”。方中大量滋阴药中佐小剂量补阳药，为阴中求阳，达“少气生火”之功。漆继聪等^[58]临床研究发现金匱肾气丸可有效缓解跟骨骨质增生带来的疼痛，有效治疗“骨痿”。研究表明，金匱肾气丸通过作用于 FNDC5、BMP2 等成骨分化的关键调节因子，上调了骨髓间充质干细胞的增殖趋势^[59]。另有研究表明金匱肾气丸通过促进 ALP、Runx2 及 OCN 的表达达到促成骨分化的作用^[60]。

4 总结与展望

PMOP 属于原发性骨质疏松症，女性绝经后，卵巢功能衰退，内分泌失调，雌激素分泌水平骤降，导致骨量流失，骨重建失衡，骨密度下降，同时伴发运动受限、骨痛、骨骼畸形等症状，增加了骨折的风险，其发病率与年龄呈正相关。骨质疏松发病后一般无明显症状，骨折是其确诊的主要途径，又称为“静悄悄的流行病”，所以对 PMOP 的防治是目前急迫解决的问题。

PMOP 的发病是多因素、多环节、多靶点共同作用的结果，临床上对 PMOP 的治疗大多数以雌激素替代疗法为主，而长期使用雌激素，则会增加女性患乳腺癌、宫颈癌及子宫体癌的几率，因此积极寻找安全有效的防治 PMOP 的药物刻不容缓。随着现代技术的进步及中医药的快速发展，中药的疗效逐渐

得到全世界的认可,中药及复方在治疗 OP 方面的临床使用效果明显,中医整体观念及中药多靶点治疗在骨质疏松症的治疗中具有独特的优势,其主要从提高机体雌激素水平,调节钙磷代谢,抗氧化应激、炎症反应,抑制破骨细胞活性,增强成骨细胞增殖能力,改善骨微结构等多个方面发挥作用。但中医药在预防治疗骨质疏松方面仍存在问题:(1)单味中药及中药复方防治 PMOP 的具体分子机制尚未完全阐明;(2)临床上使用的中药复方众多,如何在临床中辨证使用还需不断实践总结;(3)目前缺少大样本、规范化的临床试验研究。在今后的研究中,应进一步加深中医药的基础及临床研究,充分掌握治疗方法,合理用药,更好地发挥中医药的特色,提高临床疗效,改善患者生活质量。

【 参 考 文 献 】

- [1] 夏维波,章振林,林华,等.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(3):281-309.
- [2] Diab DL. Postmenopausal osteoporosis[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes,2013, 20:501-509.
- [3] Gillespie CW, Morin PE. Osteoporosis-related health services utilization following first hip fracture among a cohort of privately-insured women in the United States, 2008-2014: An observational study [J]. J Bone Mineral Res, 2018, 33: 549-549.
- [4] 李宏超,宋慧.抗骨吸收和促骨形成药物在骨质疏松症治疗中的联合应用[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(3):399-405.
- [5] 朱安琪,刘春莹.中医药治疗慢性病的优势[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(83):189-190.
- [6] 邓琳雯,母苓,刘艺.130例绝经后骨质疏松症中医证型分布规律[J].成都中医药大学学报,2016,39(2):76-78.
- [7] Liu RH, Kang X, Xu LP, et al. Effects of the combined extracts of herba epimedii and fructus ligustri lucidi on bone mineral content and bone turnover in osteoporotic rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 15(1):1-8.
- [8] Jing X, Du T, Chen K, et al. Icaritin protects against iron overload-induced bone loss via suppressing oxidative stress [J]. J Cell Physiol, 2018, 234(37):39-41.
- [9] Liu Y, Zuo H, Liu X, et al. The antiosteoporosis effect of icaritin in ovariectomized rats: a systematic review and meta-analysis [J]. Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France), 2017, 63(11):124.
- [10] 鞠静,谭人千,潘宇政.淫羊藿次苷 II 的药理作用研究进展 [J]. 中南药学, 2019, 17(1): 65-69.
- [11] 解芳,张岩,吴春福,等.淫羊藿提取物对去卵巢大鼠骨转换率增强的抑制作用 [J]. 中草药, 2005(11): 1667-1670.
- [12] Huo J, Sun X. Effect of Astragalus polysaccharides on ovariectomy-induced osteoporosis in mice [J]. Genetics & Molecular Research Gmr, 2016, 15(4):213-215.
- [13] 王芳,陈璐,曾煦欣,等.黄芩散对肥胖模型大鼠胫骨骨结构的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(5): 632-637.
- [14] 柴艺汇,高洁,陈云志,等.黄芩多糖对小鼠 MC-3T3-E1 成骨细胞维生素 D 受体 mRNA 及蛋白表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(6): 1281-1283.
- [15] 俞之胤,李晓华,隋欣,等.人参总皂苷防治原发性骨质疏松 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(21): 5288-5290.
- [16] 苏柯.人参皂苷 Rb2 体外调控破骨细胞的作用机制 [D]. 西安:空军军医大学, 2018.
- [17] Zhou W, Huang H, Zhu H, et al. New metabolites from the biotransformation of ginsenoside Rb1 by sp.229 and activities in inducing osteogenic differentiation by Wnt/ β -catenin signaling activation [J]. J Ginseng Res, 2018, 42: 199-207.
- [18] 张新乐,巫旭娜,陈文双,等.人参花蕾对 D-半乳糖大鼠骨代谢的影响 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(8): 1152-1158.
- [19] 周倚墨,张建宁,单中书.补骨脂提取物干预骨质疏松模型大鼠骨密度及骨生物力学的变化 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(2): 165-170.
- [20] 韩宇,郭晏华,于艳.补骨脂甲素介导 cAMP/PKA/CREB 信号通路调控促进骨髓 MSC 成骨分化作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1597-1600.
- [21] Wang PL, Zhang FX, Qiu ZC, et al. Isolation and identification of metabolites of bakuchiol in rats [J]. Fitoterapia, 2016, 109: 31-38.
- [22] 孙成涛,杨鹤祥,于冬冬,等.基于 BMP-2/Runx2 信号通路探讨鹿茸多肽防治 PMOP 机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(8): 1943-1946.
- [23] Zhang Z, Song C, Fu X, et al. High-dose diosgenin reduces bone loss in ovariectomized rats via attenuation of the RANKL/OPG ratio [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15: 17130-17147.
- [24] 高曦,陈翔,黄宋宗,等.巴戟天醇提取物对卵巢切除大鼠在高脂饮食状态下骨质量的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(9):1226-1230,1243.
- [25] 朱芳兵,章英良,侯桥,等.仙茅苷对成骨细胞增殖分化和炎症因子表达的影响及机制分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(5):642-648.
- [26] 王延涛,杨智华,陈怡,等.肉苁蓉治疗骨质疏松作用机制的网络药理学研究 [J]. 中国药房, 2019, 30(5): 645-651.
- [27] 张霞,徐力生,许晓雪,等.锁阳 80% 乙醇提取物对去卵巢大鼠骨质疏松防治作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3):101-104.
- [28] 董佳梓,鞠大宏,贾朝娟,等.桑寄生、枸杞子、桑椹对去卵巢大鼠骨质疏松症的治疗作用及其机理探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(6):483-486.
- [29] Younglim SE. Longan fruit increase bone mineral density in zebrafish and ovariectomized rat by suppressing RANKL-induced osteoclast differentiation [J]. Phytomedicine, 2019, 32(3): 671-673.
- [30] 陈国铭,汤顺莉,黄雁,等.基于网络药理学的骨碎补“疗伤止痛,补肾强骨”作用机制初探 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(12):1781-1785.

- [31] 李琰,李志航,陈云刚,等.骨碎补水煎液经 Wnt/ β -catenin 通路对去卵巢骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞成脂分化的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(2):279-284.
- [32] Yan C, Zhang S, Wang C. A fructooligosaccharide from *Achyranthes bidentata* inhibits osteoporosis by stimulating bone formation[J].Carbohydr Polym,2019,210: 110-118.
- [33] 王晓燕,李冠武,常时新.三七皂苷通过血管生成改善绝经后骨质疏松症机制探析[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(8):964-967+977.
- [34] 王玺,李凯,冯康虎,等.丹参酮 II A 对尾吊大鼠发生废用性骨质疏松症防治作用的研究[J/OL].中成药:1-6[2019-11-18].
- [35] 黄佳纯,林燕平,陈桐莹,等.山茱萸新苷 I 对成骨细胞的增殖及成骨分化的影响[J/OL].中国骨质疏松杂志:1-10[2020-02-01].
- [36] 张方珍.五味子总木脂素对去卵巢大鼠骨质疏松症的治疗作用及机理探讨[D].北京:中国中医科学院,2015.
- [37] 钟海波,郭祥,黄琳惠.葛根素通过 ERK1/2 和 p38 MAPK 信号通路刺激成骨分化和骨形成的机制[J].中国比较医学杂志,2019,29(2):78-83.
- [38] 雒志恒.葛根素、丹参酮 II A 分别联合 VitD₃ 对二甲酸诱导骨质疏松大鼠的治疗作用[D].汉中:陕西理工大学,2018.
- [39] Shan Z, Cheng N, Huang R, et al. Puerarin promotes the proliferation and differentiation of MC3T3-E1 cells via microRNA106b by targeting receptor activator of nuclear factor κ B ligand[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2018, 15(1):55-60.
- [40] 曾锁林,施熊兵.葛根素对去势雌性大鼠骨质疏松症及 PI3K/AKT 信号转导通路的影响[J].河北医药,2018,40(23):3566-3569.
- [41] 覃瑶,黄崇刚,莫宗成,等.不同比例淫羊藿、蛇床子及川续断提取物配方的抗骨质疏松模型活性研究[J].重庆中草药研究,2018(2):47-48.
- [42] 王礼宁,马勇,郑苏阳,等.蛇床子素对 RAW264.7 细胞向破骨细胞分化的影响及其机制[J].北京中医药大学学报,2018,41(11):950-958.
- [43] Yeom M, Kim EY, Kim JH, et al. High doses of bupleurum falcatum partially prevents estrogen deficiency-induced bone loss with anti-osteoclastogenic activity due to enhanced iNOS/NO signaling[J]. Frontiers in Pharmacology, 2018, 9:432-434.
- [44] 魏永忠,周英,赵丹,等.黔产薏苡仁油成分分析及对破骨细胞活性的影响[J].食品工业科技,2019,40(5):61-65,70.
- [45] 姚琦,高宁阳,慈元,等.中药独活激活 Wnt/ β -catenin 信号通路对骨质疏松大鼠的作用[J].解剖科学进展,2019,25(5):532-535,539.
- [46] 齐鹏坤,于冬冬,韩煜.龟鹿二仙汤治疗绝经后骨质疏松症临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(4):154-156.
- [47] 吴灿,王娜妮,许平翠,等.UPLC-MS/MS 法分析大鼠血清中二仙汤 5 种抗骨质疏松成分含量[J].分析仪器,2019(1):133-136.
- [48] 刘志文,刘波,吴琪,等.二仙汤对去卵巢骨质疏松大鼠股骨蛋白质组的影响[J].中国中药杂志,2017,42(13):2558-2563.
- [49] 王科艇,江显俊,楼红凯.龟鹿二仙胶治疗原发性骨质疏松症肾阴阳两虚证临床观察[J].新中医,2018,50(5):113-116.
- [50] 牛素生,李楠,张燕,等.龟鹿二仙胶诱导大鼠骨髓基质干细胞成骨分化作用及对 Wnt 通路的影响[J].中国中西医结合杂志,2017,37(1):72-78.
- [51] 徐卫峰,费逸明,王建伟,等.龟鹿二仙胶对地塞米松诱导骨髓间充质干细胞损伤的保护作用[J].南京中医药大学学报,2017,33(4):395-398.
- [52] 方虹,鲁林,陈炜.经皮雌二醇联合六味地黄丸治疗绝经妇女骨质疏松症临床研究[J].湖北中医药大学学报,2019,21(5):28-31.
- [53] 王玺,罗志秀.六味地黄丸联合鲑鱼降钙素对改善绝经后骨质疏松症疼痛症状的临床研究[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(11):1485-1488.
- [54] 陶乐维,陆灏.六味地黄丸含药血清对 MC3T3-E1 细胞增殖以及对 Runx2、FOXO1 mRNA 表达的影响[J].上海中医药杂志,2018,52(9):65-68.
- [55] 张铭华,章津敏,邱丽红,等.左归丸配合西药治疗老年肾虚血瘀型骨质疏松症临床研究[J].福建中医药,2018,49(3):14-16.
- [56] 李岳泽.基于铁调素探讨左归丸对去卵巢大鼠骨质疏松症的治疗作用及机理[D].北京:中国中医科学院,2016.
- [57] 陈东阳,林庶茹,邓洋洋,等.左归丸含药血清对骨髓间充质干细胞 GPR48、BMP6、ATF4 表达影响的实验研究[J].辽宁中医杂志,2018,45(2):415-417.
- [58] 漆继聪,喻丹.金匱肾气丸加减联合物理疗法治疗跟骨骨质增生临床疗效观察[J].河南中医,2018,38(9):1315-1318.
- [59] 张玉卓,任辉,余翔,等.金匱肾气丸调控 FNDC5、BMP2 对 BMSCs 成骨分化的作用[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(10):1346-1352.
- [60] 王花欣.miR-5100 和中药方剂对成骨分化的作用机制研究[D].济南:山东中医药大学,2016.

(收稿日期:2019-12-09;修回日期:2020-02-04)