中药方剂防治骨质疏松症的研究概况

李媚[1,2],袁婷婷[1,2],何勇静[2],张巧艳[2],王寅[3*]
(1. 福建中医药大学药学院生药学教研室,福州 350108;
2. 上海第二军医大学药学院生药学教研室,上海 200433; 3. 解放军第 455 医院,上海 200052)

[摘要] 中药方剂具有疗效好、副作用小、作用全面、适合长期服用等优势,已广泛应用于骨质疏松的防治。经典方来源于古代医书记载,疗效确切,临床上通过辨证施治,可随证对处方进行加减化裁;经验方来源于医师多年临床经验,处方组成相对固定,各自具有自身的特点,适用于特定证候类型的骨质疏松症;中成药的处方、剂型固定,服用方便,可单独使用,或与化学药物配伍使用。中药方剂防治骨质疏松症具有独特的优势,但尚有许多不足,应从整体、器官、组织、细胞和分子水平上系统研究其作用机制和特点。

[关键词] 骨质疏松; 经典方; 经验方; 中成药
[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2014)06-0233-06
[doi] 10.11653/syfj2014060233

Advance on Traditional Chinese Prescription for Prevention and Treatment of Osteoporosis

LI Mei[1,2], *YUAN Ting-ting*[1,2], *HE Yong-jing*[2], *ZHANG Qiao-yan*[2], *WANG Yin*[3*]
(1. *Department of Pharmacy*, *Fujian University of Traditional Chinese Medicine*, *Fuzhou* 350108, *China*;
2. *Department of Pharmacognosy*, *School of Pharmacy*, *Second Military Medical University*, *Shanghai* 200433, *China*; 3. *Hospital of People's Liberation Army No.* 455, *Shanghai* 200052, *China*)

[**Abstract**] The traditional Chinese prescriptions have the advantage of potential efficacy, fewer side effects and comprehensive effects and suitable for long term use, and have been widely used to prevent and treat osteoporosis. Classic recipe recorded in the ancient medical books have definitely efficacy, and can be added and subtracted according to overall analysis of the illness and the patient's condition. Empirical recipe are based on the physicians clinical experience, and also have own characteristics to adapt to special symptom of osteoporosis. The Chinese patent medicines with a fixed ingredients and preparation are often used alone, or combined with chemicals to prevent and treat osteoporosis. The aim of this review is to provide reference information for research and development of antiosteoporotic drug, and scientific basis for clinical application of TCM formulas in prevention and treatment of osteoporosis.

[**Key words**] osteoporosis; classic recipe; empirical recipe; Chinese patent medicine; experimental study

骨质疏松症(osteoporosis)是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征,致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病[1]。随着社会人口老龄化的加剧,骨质疏松已成为一个严峻的医学和社会问题。目前,防治骨质疏松症的药物有雌激素、降钙素、双磷酸盐、钙制剂及维生素 D 类药物

[收稿日期] 20130518(006)
[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173191,81274152);上海市攀登计划项目(12401900702)
[第一作者] 李媚,硕士研究生,从事生药活性物质基础及其品质评价研究,Tel:15721571210,E-mail:meimeilee1988@163.com
[通讯作者] * 王寅,副教授,硕士生导师,从事生药活性物质基础及其品质评价研究,Tel:021-81871303,E-mail:wangsbox@yahoo.com.cn

等。雌激素替代疗法对绝经后骨质症有确切的疗效,但长期服用易于引起乳腺癌和子宫内膜癌,其他药物也因为这样或那样的副作用,难以为广大患者所接受[2-3]。

中医理论认为骨质疏松症的发生主要与肾虚、脾虚、气血亏虚和肝血不足有关。肾虚时,下丘脑-垂体-性腺(甲状腺、肾上腺)靶腺轴功能紊乱,其结构呈退行性改变,合成和分泌雌激素的能力低下,成骨细胞的形成减少和成骨功能减退,破骨细胞的形成和募集增加,破骨作用(骨吸收)增强,从而导致骨质疏松症。脾为后天之本,关乎饮食五味化生水谷精微,而骨的生长发育离不开水谷精微的滋养。脾胃虚弱,失于运化,精微不能四布,脏腑、四肢、百骸则无以为养,引起气血亏虚和肾虚。人体机能的正常发挥有赖于气血的濡养。精可化生血液,血液正常运行于脉中依靠气的推动。气血亏虚引起的血瘀既是骨质疏松症的病理产物,又是引起骨质疏松症的原因之一。肝与肾密切相关,肝藏血、肾藏精,肝主筋、肾主骨、筋骨相连。肝血不足,筋失所养,肢体屈伸不利,肾精亏虚,髓枯筋燥,痿废不起,而发骨痿,即骨质疏松症[4-5]。基于骨质疏松发生的病理病机,中医常采用补肾健脾、活血化瘀的方法治疗骨质疏松症[6]。本文就经典方剂、经验方和中成药防治骨质疏松的研究概况进行介绍。

1 经典方剂

在临床用于防治骨质疏松的经典方剂有青娥丸、二至丸、左归丸、右归丸、六味地黄丸。

“青娥丸”为补肾壮骨名方,最早收载于《太平惠民和剂局方》,由杜仲、补骨脂、核桃仁、大蒜等组成,具有补肾、强筋、健骨之功效。药理学研究显示青娥丸主要是通过促进骨钙吸收,调节钙、磷平衡,抑制破骨细胞活动,使骨代谢稳定,调节雌激素代谢而防治骨质疏松症[7]。青娥丸在改善骨质疏松患者临床症状上有显著疗效。赵光应用青娥丸治疗绝经后骨质疏松症,24 周后,患者骨密度、骨碱性磷酸酶、骨钙素显著升高,血清基质金属蛋白酶、Ⅰ型胶原交联 C 端肽、尿Ⅰ型胶原交联 N 端肽降低[8]。梁旭燕应用青娥丸加减治疗骨质疏松症,3 个月后,患者骨痛、腰膝酸软等临床症状显著改善,总有效率为 93.3%[9]。沈霖、牛奕应用青娥丸治疗老年性骨质疏松症,患者骨密度明显增加,腰背疼痛等临床症状显著改善[10-11]。

“二至丸”出自《医方集解》,由女贞子、墨旱莲组成,具有益肝肾、补阴血、壮筋骨的作用,临床上用于肝肾阴虚所致的潮热出汗、心悸、乏力、口苦咽干、失眠多梦、腰膝酸软等症。药理学研究表明二至丸主要是通过抑制下丘脑神经细胞,增加血清雌二醇水平而达到抗骨质疏松的作用[12]。CHENG Min 给予去卵巢骨质疏松模型大鼠二至丸提取物,大鼠骨密度、碱性磷酸酶、骨矿含量和骨影面积显著增加[13]。张宏等研究发现二至丸含药血清可显著抑制 RAW264.7 细胞形成分化为破骨细胞[14]。临床研究显示二至丸能明显改善骨质疏松患者腰背疼痛,腰膝酸软等症状。虞巧英、俞益火的研究均表明二至丸治疗 3 ~6 个月,能显著增加骨质疏松患者骨密度和血清雌二醇水平[15-16]。

“左归丸”出自《景岳全书·新方八阵》,为“阳中求阴”的代表方,由熟地黄、山药、枸杞子、山茱萸、川牛膝、菟丝子、鹿角胶、龟板胶 8 味药组成,具有滋补肾阴、填精补髓之功。药理学研究表明左归丸可改善去势大鼠的骨组织形态,通过调节成骨细胞 OPG,RANKL(OPG 骨保护素、RANKL NF-κB 受体活化蛋白配体)的表达而抑制破骨细胞的形成和分化;另有研究表明左归丸抗骨质疏松作用与干预肾组织中 TGF-β_1/Smad4(TGF 转化生长因子,Smad 激活骨形态发生蛋白)的信号转导通路有关[17-20]。左归丸防治骨质疏松的临床研究报道较多。从 5 篇文献对 499 例骨质疏松症治疗结果看,左归丸可明显改善骨质疏松患者腰膝酸软无力等临床症状,增加骨密度[21-22]。

“六味地黄丸”系宋代钱乙从《金匮要略》中的“肾气丸”减去桂枝、附子而成,即由熟地黄、山茱萸(制)、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻组成,是肾阴虚症经典方。全方六味合用,三补三泻,以补为主,三阴并补,以补肾阴为主,构成通补开合之剂,共奏滋肾益精之功。药理学研究表明六味地黄丸通过抑制骨吸收,促进骨形成,提高骨转换率而达到抗骨质疏松的作用。六味地黄丸能提高去势大鼠的骨矿物质含量、骨密度及降钙素含量,降低血清雌二醇、骨钙素和甲状旁腺素的水平[23]。临床上,六味地黄丸可显著改善由骨质疏松引起的腰膝酸软、骨骼疼痛等症状,通过总结 10 篇六味地黄丸治疗骨质疏松症的临床报道,患者服用六味地黄丸后,其腰背痛、腰膝酸软等症状明显改善,骨密度增加,667 个病例中,总有效率平均达到 85.4%[24-26]。

2 经验方

防治骨质疏松的经验方有二仙汤、健骨颗粒、复方鹿茸健骨胶囊、补肾健脾活血方和益肾壮骨合

剂等。

二仙汤是张伯讷教授1960年代创制的著名方剂,由淫羊藿、知母、黄柏、仙茅、当归和巴戟天6味中药组成,具有温肾益精、滋阴降火的双重调节功能。药理学研究发现二仙汤可不同程度的延缓下丘脑-垂体-性腺轴的衰老,显著增加去卵巢骨质疏松大鼠股骨的骨密度、胫骨的骨小梁面积百分比和骨小梁厚度,减少骨小梁分离度[27]。二仙汤加山萸肉、熟地黄、大枣和甘草能明显改善去势大鼠骨形态计量学指标,通过刺激成骨细胞生长,抑制破骨细胞活性,抑制高转换型骨代谢[28]。临床研究发现二仙汤可有效缓解骨质疏松患者腰背疼痛,腰膝酸软,下肢疼痛痿弱和步履艰难等症状,提高腰椎及股骨近端骨密度。王长海等用二仙汤治疗骨质疏松症50例,连用2个月,总有效率为88%,患者骨密度得到显著改善[29]。吴俊哲应用二仙汤治疗原发性骨质疏松症30例,6个月后,各种临床症状显著改善,腰椎骨和股骨骨密度显著增加,但血清钙、磷和碱性磷酸酶活性没有显著变化,总有效率为93.3%[30]。

健骨颗粒为上海瑞金医院院内制剂,取义于魏指薪老中医"补养先后天"理论的健脾补肾剂,以白术、党参、仙灵脾、鹿含草、鹿角霜等组方,具有补肾健脾的作用。药理学研究发现健骨颗粒含药血清能推进体外培养成骨细胞的增殖,改善骨密度和骨生物力学性能,恢复骨代谢平衡[31]。熊炎昊、帅波和寿折星等分别应用健骨颗粒治疗骨质疏松症,采用随机、双盲、双模拟的方法,治疗6个月后,患者骨密度显著增加,腰背疼痛等临床症状明显改善,总有效率在90%以上[32-34]。

3 中成药

国家批准的防治骨质疏松症的中成药有骨疏康胶囊、仙灵骨葆胶囊、骨松宝胶囊和密骨胶囊等。

骨疏康胶囊是我国首个防治骨质疏松症的中成药,由淫羊藿、熟地黄、丹参、黄芪、骨碎补等组成,具补肾强筋壮骨、益气养血化瘀之效。药理学研究表明骨疏康能提高骨密度,抑制骨吸收,促进骨形成,修复骨微结构,改善骨生物力学参数,促进骨折愈合。余兴华研究发现骨疏康含药血清能不同程度地促进体外培养成骨细胞增殖,明显降低G_0/G_1期细胞比例,提高S期成骨细胞比例及增殖指数[35]。骨疏康可增加去卵巢骨质疏松模型大鼠血中雌二醇、睾酮水平,降低骨吸收,增加骨形成[36]。应用骨疏康治疗骨质疏松的临床研究文献有13篇,包括798个病例,发现骨疏康可明显升高腰椎、股骨颈骨密度,改善由骨质疏松引起的骨痛、骨折、腰膝酸软等临床症状,可使血清碱性磷酸酶,骨保护素显著降低,总有效率达到90.34%[37-39]。

仙灵骨葆胶囊是在苗族民间验方的基础上采用现代科研手段研制成的新型民族药,也是美国纳克研究中心按照美国FDA标准进行临床验证的纯中药制剂。该方由淫羊藿、续断、补骨脂、知母、丹参等组成,具有滋补肝肾、活血通络、强筋壮骨等功效。药理研究表明仙灵骨葆能够提高体内钙、磷水平,促进成骨细胞活性、有利于骨质修复和骨密度的增加[40]。仙灵骨葆通过雌激素样作用,增强成骨细胞活性,平衡机体内环境和微量元素,促进矿物质在骨中的沉积,促进骨痂生长[41]。仙灵骨葆可使模型大鼠的骨组织形态学发生明显改变,单位面积内骨小梁体积和骨小梁宽度增加,延缓绝经后高转换型骨质疏松症的发生[42]。仙灵骨葆胶囊能有效改善腰膝酸软、腰背疼痛等骨质疏松症状,通过对应用仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松的11篇临床研究文献分析,824例患者在服用仙灵骨葆胶囊后,骨痛、腰膝酸疼、头晕神疲等临床症状显著改善,腰椎、股骨颈骨密度增加,总有效率平均为89%[43-45]。

骨松宝胶囊由淫羊藿、牡蛎、莪术、续断等中药组成,具有补肾活血、强筋壮骨的作用。骨松宝胶囊通过增加成骨细胞的衍化和增殖,抑制破骨细胞的吸收活动,缩短骨吸收周期,提高骨再建,进而防治骨质疏松[46]。骨松宝颗粒可治疗由骨质疏松引起的骨折、骨痛、骨关节炎等,通过对9篇骨松宝治疗骨质疏松的临床文献总结分析,609例患者服用骨松宝颗粒后,骨质疏松中医证候明显改善,疼痛程度减轻或消失,骨密度增加,总有效率达92.29%[47-49]。

4 总结和讨论

骨代谢是一个较为缓慢的过程,药物治疗骨质疏松症需服药3~6个月。与化学药物相比,中药方剂副作用小,价格便宜,适合长期服用。长期的临床实践表明中药方剂不但能修复骨质,增加骨量,改善骨生物力学性能,还可以缓解或消除腰膝酸软、腰背疼痛等临床症状。经典方剂、经验方和中成药在防治骨质疏松症方面具有各自的特点和优势。

辨证论治是中医治疗疾病的特色。临床上多以汤剂口服的方式使用经典方剂,临床医师可采用分型辨证论治,根据患者的病情、身体状况对处方进行药物组成和用药剂量进行加减。如青蛾丸主要用于肾虚和气血不足之症,对于肾精亏虚的患者可配伍熟地黄、枸杞子、川牛膝和山萸肉;对于肾阳不足的

患者可配伍川草乌、菟丝子和肉苁蓉;对于脾肾两虚的患者可配伍黄芪、党参、白术和茯苓;对于兼有气滞血瘀的患者可配伍柴胡、枳壳和鸡血藤[9]。左归丸主要用于肝肾亏虚症,对于脾胃功能不好或脾虚的患者,可配伍黄芪、白术、白芍、砂仁、续断、杜仲和狗脊,其中黄芪、白术和芍药增强补脾益胃之力,砂仁理气醒脾,续断、杜仲和狗脊补肝肾、强筋骨、通血脉,配伍之后增强了全方的补脾益肾的功效[21]。六味地黄丸主要用于肾阴虚症,对于肾阳虚甚的患者,可配伍肉苁蓉和桂枝;对于肾阴虚甚的患者可配伍龟板和女贞子;对于脾虚的患者配伍党参和白术;对于兼有血瘀痛甚的患者可配伍当归、桃仁和红花[26]。经典方剂多以汤剂服用,但由于药材来源、煎煮时间、提取方法和服药方式的差异,使其临床疗效常有较大的差别。

经验方是临床医师长期医疗实践的总结,其疗效确切,处方组成相对固定,常被制成胶囊剂、颗粒剂等多种剂型。经验方具有本身各自的特点,适应骨质疏松不同的症候类型。二仙汤具有温肾益精、滋阴降火的双重调节功能,用于肝肾不足引起的绝经后骨质疏松症[29];健骨颗粒具有补肾、健脾活血的作用,常用于脾肾两虚,气血瘀阻引起的骨质疏松症[32]。复方鹿茸健骨胶囊由鹿茸、制何首乌、龟甲、杜仲、紫河车、当归等组成,具有补肾壮骨、活血止痛的功效,适用于肝肾不足引起的原发性骨质疏松症[50]。补肾健脾活血方由补骨脂、肉苁蓉、淫羊藿、菟丝子、熟地黄等组成,具有补肾壮骨、益气健脾、活血通络之功,主要用于治疗脾肾两虚兼有血瘀型骨质疏松症,并能有效改善由骨质疏松症引起的腰痛[51]。益肾壮骨合剂由杜仲、补骨脂、枸杞子、山茱萸等组成,具有补肾壮骨、活血通络的功效,主要用于脾肾两虚合并糖尿病性的骨质疏松症[52]。经验方由特定的医疗机构或临床医师来使用,其应用范围较小,安全有效性有待进一步的大样本临床试验。

中成药是由国家食品药品监督管理局批准的中药制剂。其处方、剂型固定,服用方便。但不能对处方进行药物和剂量的加减化裁,缺乏辨证论治。中成药可单独使用,或与化学药物配伍使用。骨疏康主要用于肾虚兼气血不足型骨质疏松症,与阿仑磷酸钠配伍可用于脾肾两虚兼血瘀型骨质疏松症,与钙制剂配伍可用于骨质疏松脊椎压缩性骨折。仙灵骨葆主要用于治疗肾阳虚型骨质疏松症,与阿仑磷酸钠配伍后,疗效更为显著;与乐力和鲑降钙素配伍用于骨质疏松性骨折。骨松宝主要用于肾阳虚证骨质疏松症,与钙制剂配伍可治疗骨质疏松性脊柱压缩性骨折。强骨胶囊主要成分为骨碎补总黄酮,具有接骨续损、强筋壮骨、补肾活血的功能,主要用于治疗原发性骨质疏松症,与降钙素合用可有效治疗骨质疏松性胸腰椎骨折[53];与阿仑磷酸钠合用治疗绝经后骨质疏松症,疗效更显著[54]。密骨胶囊由淫羊藿、制何首乌、黄芪、肉苁蓉、骨碎补等组成,具有补肾壮骨的功效,主要用于原发性骨质疏松症中医辨证属肝肾不足者[55]。

中药方剂防治骨质疏松症具有独特的优势,但尚有许多问题需要引起大家的关注。首先,骨质疏松症的诊断和临床疗效观察指标和临床试验的时间尚不够规范。美国 FDA 关于预防和治疗绝经后骨质疏松症临床指导原则指出,II 期临床研究应进行 12 个月、双盲法、安慰剂平行对照研究,除测定骨密度外,还应观察血清生化指标如血清维生素 D,尿羟脯氨酸和钙的平衡[56]。基于中药方剂的作用特点,我国 SFDA 也建议定位于降低骨折发生率的药物,疗程至少为 3 年,定位于减轻或缓解临床症状的药物,疗程为 6 个月,有效性观察的指标包括骨密度和骨转换标志物[57]。分析有关中药方剂防治骨质疏松的临床研究文献,发现存在疗效标准不统一,疗程长短不一,研究样本较少,没有严格随机、双盲、序列化的方法选择病例,结果缺乏可比性、重复性和先进性,着重于有效性评价,缺乏安全性评价的相关资料,缺乏严密的科研设计和系统的前瞻性研究。今后应参照骨质疏松临床试验的要求和指导原则,进行科学研究,提高研究的重复性和可靠性。其次,中药方剂的质量与其制备方法和药材中活性成分的含量有关。中药材由于产地、加工、炮制方法的不同,活性成分的含量会产生较大的差异。方剂的煎煮时间、溶剂用量也会影响其中活性成分的含量。因此,进行中药方剂药理活性和临床试验研究,应确保所用药材达到国家药典标准的要求,并按照中药煎煮提取的方法规范的制备研究用样品,尽量制定方剂的化学成分指纹图谱,并按照指纹图谱控制方剂的质量,以确保研究结果的可重复性和可靠性。第三,骨代谢是由成骨细胞和破骨细胞共同参与的一个动态平衡过程。衰老过程中,雌激素缺失和氧化应激水平增加使成骨细胞的功能减退,骨形成降低,破骨细胞的活性增强,骨吸收增加,从而发生骨质疏松症。骨质丢失涉及成骨细胞和破骨细胞形成、分化过程中的多个环节和调控因子[58-59]。中药方剂含有多个活性成分,可作用于骨代谢的多个环节和靶

点,达到整体治疗疾病的目的。目前的研究大多为对骨质疏松动物模型的作用观察,或者仅限于成骨和破骨细胞水平的观察,对中药复方的作用靶点和多个活性成分整合作用的机制研究则明显不足。

我们应在明确中药方剂确切防治骨质疏松症作用的前期下,充分利用生理、生化、病理、免疫、分子生物学等现代科学理论方法和手段,将系统生物学的核心技术如基因组学、蛋白质组学、代谢组学技术和网络药理学融入其中,从整体、器官、组织、细胞和分子水平上系统研究中药方剂抗骨质疏松的作用机制和特点,为中药方剂的临床应用提供科学的依据。

[参考文献]

[1] 刘忠厚. 骨矿与临床[M]. 北京:中国科学技术出版社, 2006.

[2] GATES B J, DAS S. Management of osteoporosis in elderly men [J]. Maturitas, 2011, 69: 113.

[3] MARTINEZ-MORILLO M, GRADOS D, HOLGADO S. Premenopausal osteoporosis: how to treat? [J]. Reumatol Clin, 2012, 8(2): 93.

[4] ZHAO X L, FENG Y X, PENG Y. Prevention and treatment of osteoporosis with Chinese herbal medicines [J]. Chinese Herbal Medicines, 2012, 4(4): 265.

[5] 彭丽红,马改霞. 骨质疏松症的中医药治疗研究进展[J]. 西北药学杂志,2013,28(1):98.

[6] 郭杨,马勇. 中医药治疗骨质疏松症的常用处方分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):188.

[7] XIONG Z L, GUO X J, MENG F H, et al. Osteoblastic proliferative activity of extracts of Qing'e pill and its disassembled formulae [J]. Pharma Biol, 2003, 41(6): 434.

[8] 赵光,沈霖,杨艳萍. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、血清 MMP-2 水平及骨代谢指标的影响[J]. 中西医结合研究,2012,4(3):113.

[9] 梁旭燕,韩凤兰. 青娥丸加减治疗绝经后骨质疏松症 30 例[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2006, 9(10):1101.

[10] 沈霖,杜靖远,杨家玉,等. 青娥丸加味治疗老年性骨质疏松症 52 例观察[J]. 湖北中医杂志,1994,3(16):16.

[11] 牛煜. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志,2012,22(2):101.

[12] XU H, SU Z R, HUANG W, et al. Er Zhi Wan, an ancient herbal decoction for woman menopausal syndrome, activates the estrogenic response in cultural MCF-7cells: An evaluation of compatibility in defining the optimized preparation method [J]. J Ethnopharmacol, 2012(143): 109.

[13] CHENG M, WANG Q W, FAN Y K, et al. A traditional Chinese herbal preparation, Er-Zhi-Wan, prevent ovariectomy-induced osteoporosis in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 138: 279.

[14] ZHANG H, XING W W, LI Y S, et al. Effects of a traditional Chinese herbal preparation on osteoblasts and osteoclasts [J]. Maturitas, 2008, 61: 334.

[15] 虞巧英. 二至丸治疗更年期骨质疏松症临床疗效观察[J]. 海峡药学,2009,21(11):169.

[16] 俞益火,陈久毅,王建. 二至丸治疗绝经后骨质疏松症的疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志,2011,19(4):42.

[17] 刘梅洁,潘静华,李艳,等. 左归丸对糖皮质激素所致骨质疏松大鼠血清中 BGP, IGF-1 含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(16):133.

[18] 刘梅洁,鞠大宏,赵宏艳,等. 肾主骨的机理研究-左归丸含药血清对破骨细胞分化调控因子 OPG、RANKL 蛋白表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2009,15(3):184.

[19] LIU M J, Li Y, PAN J H, et al. Effects of Zuogui Pill on writ singal transduction in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. J Traditional Chinese Medicine, 2011, 31(2): 98.

[20] 任艳玲,李娅玲,吕海波,等. 左归丸对卵巢骨质疏松大鼠肾脏 TGF-β_1/Smad4 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(10):190.

[21] 朱鹏. 左归丸加味治疗绝经后骨质疏松症 47 例[J]. 实用中医药杂志,2006,22(10):620.

[22] 赵尧春,刘立云,王璘琳. 加味左归丸治疗原发性骨质疏松症(肾阴型)的临床疗效观察[J]. 中国中医药指南,2010,28(8):60.

[23] 罗小光,刘国忠,贺至光,等. 耳针和六味地黄丸加味预防和治疗去势雌鼠骨质疏松的实验研究[J]. 中国针灸,2001,21(11):679.

[24] 张宏波,李程洋. 六味地黄丸对原发性疏松症(肾阴虚型)骨密度影响的临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志,2011,19(6):18.

[25] 马春. 六味地黄丸联合钙剂治疗绝经后骨质疏松症的临床分析[J]. 中国医药科学,2011,18(1):74.

[26] 曹留拴. 六味地黄丸加味治疗绝经后骨质疏松症疗效观察[J]. 河南中医学院学报,2004,19(13):42.

[27] 年华,徐玲玲,马明华,等. 二仙汤对去卵巢大鼠骨质疏松的作用[J]. 第二军医大学学报,2007,28(3):277.

[28] 熊昌盛,吴峰,何凤春,等. 加味二仙汤颗粒剂防治去势大鼠骨质疏松症的实验研究[J]. 赣南医学院学报,2008,28(6):815.

[29] 王长海,张仲海,马静. 二仙汤治疗骨质疏松症 50 例[J]. 陕西中医,1998,19(5):205.
[30] 吴俊哲,周兴茂,郑臣校. 二仙汤治疗原发性骨质疏松症临床观察[J]. 新中医,2010,42(2):25.
[31] 史传道,樊晓晨,邓海东. 抗疏健骨颗粒对骨质疏松模型大鼠骨密度和骨生物力学的影响[J]. 河南中医,2012,32(7):831.
[32] 熊炎昊,藤蔚然,刘涛,等. 健骨颗粒治疗绝经后骨质疏松症随机对照双盲双模拟多中心临床试验[J]. 中国中医骨伤科杂志,2008,16(4):17.
[33] 帅波,沈霖,杨艳萍,等. 健骨颗粒治疗原发性骨质疏松症(肝肾不足症)Ⅲ期临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2008,30(16):27.
[34] 寿折星,沈霖,谢晶,等. 健骨颗粒治疗原发性骨质疏松症临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2009,17(4):33.
[35] 余兴华. 骨疏康颗粒含药血清对成骨细胞增殖及细胞周期的影响[J]. 北京中医药,2010,29(12):953.
[36] 崔少千,李书琴,刚丕寰,等. 补肾方药骨疏康防治原发性骨质疏松机理研究[J]. 中国医科大学学报,2001,30(5):351.
[37] 张志军,乔羽,姚小弟. 应用骨疏康胶囊治疗和预防老年骨质疏松的临床疗效分析[J]. 中国医药指南,2012,29(10):273.
[38] 胡丰村,郑润杰,王志栋. 骨疏康汤治疗老年骨质疏松性 Colles 骨折 41 例疗效观察[J]. 中国中医药科技,2007,14(5):366.
[39] 任小娟. 骨疏康颗粒联合阿伦磷酸钠治疗骨质疏松症 35 例临床研究[J]. 云南中医中药杂志,2012,33(1):26.
[40] 王劲松,胡锡琴,禚君,等. 仙灵骨葆对卵巢大鼠骨密度和骨代谢的影响[J]. 陕西中医学院学报,2010,33(3):64.
[41] 赵海平,罗云,张婧,等. 仙灵骨葆微波辅助提取物抗大鼠骨质疏松症[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(22):183.
[42] 张晗祥,梅浩,骆旭东. 仙灵骨葆对去卵巢大鼠骨质疏松症模型预防效果的研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2011,19(8):3.
[43] 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.
[44] 倪惠珍,谢凯. 仙灵骨葆胶囊治疗老年性骨质疏松症 50 例临床观察[J]. 中草药,2011,13(2):280.
[45] 龚建程,陈圣华,徐卫国,等. 仙灵骨葆联合阿伦膦酸钠治疗肾阳亏虚型骨质疏松症的临床研究[J]. 中医正骨,2012,24(5):7.
[46] 张贵林,刘思源,任光友,等. 骨松宝胶囊对维甲酸骨质疏松大鼠骨形态学和生化指标的影响[J]. 中药新药与临床药理,2004,15(4):250.
[47] 贺宪,尚平,江永发,等. 骨松宝胶囊治疗骨质疏松性脊柱压缩性骨折[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(1):144.
[48] 徐爱生. 骨松宝胶囊治疗骨质疏松症的疗效分析[J]. 亚太传统医药,2010,6(2):51.
[49] 邹文孝,田维君. 骨松宝胶囊治疗骨质疏松症临床观察[J]. 临床军医杂志,2012,40(2):384.
[50] 李凤才,谢海泉,冷向阳. 复方鹿茸健骨胶囊治疗原发性骨质疏松症的Ⅲ期临床观察[J]. 中草药,2010,41(11):1856.
[51] 陈希,何铭涛,梁祖建,等. 补肾健脾活血方治疗骨质疏松性腰痛的体会[J]. 中国中医基础医学杂志,2008,14(9):683.
[52] 张珊珊,郭宝荣,张国丽. 益肾壮骨合剂治疗老年糖尿病骨质疏松症临床观察[J]. 山东中医药大学学报,2007,31(3):204.
[53] 徐卫国,陈圣华,鲁光钱,等. 强骨胶囊配合降钙素治疗骨质疏松性胸腰椎骨折临床研究[J]. 浙江中西医结合杂志,2010,20(11):699.
[54] 徐宏,任德华,梁柱,等. 强骨胶囊合阿仑磷酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J]. 浙江中医药大学学报,2010,34(4):503.
[55] 郭向飞,沈霖,王松,等. 密骨胶囊治疗原发性骨质疏松症的Ⅱ期及Ⅲ期临床研究[J]. 时珍国医国药,2009,20(4):1009.
[56] 张杰,孟讯吴. 美国 FDA 关于预防或治疗绝经后骨质疏松症药物临床指导原则(译文)[J]. 中国临床药理学杂志,2000,16(1):73.
[57] 王停. 关于中药新药治疗原发性骨质疏松症临床试验关键技术问题的思考[J]. 中国新药杂志,2012,21(18):2126.
[58] SILVA - FERNANDE Z L, ROSARIO M P, MARTINEZ-LOP E Z, et al. Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literatue review [J]. Reumatologia Clinica,2013,9(1):42.
[59] 杜贵友,曹春雨. 中药治疗骨质疏松症实验研究进展[J]. 中国中药杂志,2011,36(4):401.

[责任编辑　邹晓翠]