

淫羊藿、女贞子抗骨质疏松症的应用与机制研究进展

康学, 刘仁慧, 王秀娟*
(首都医科大学中药学院, 北京 100069)

[摘要] 对中药淫羊藿、女贞子抗骨质疏松症(OP)的作用机制及临床应用的相关研究进行文献整理和分析。通过中国知网和 Pubmed 检索工具,以淫羊藿、女贞子、抗骨质疏松为主题词检索近5年的相关文献,筛选整理后对淫羊藿、女贞子的抗OP作用进行介绍。分别概述了淫羊藿、女贞子防治OP的临床应用报道,并对二药抗OP作用机制的相关研究进展进行了分析。淫羊藿、女贞子在防治OP方面具有显著疗效,但开发研究尚处于初级阶段,复方制剂远期疗效尚不明确且未闻淫羊藿、女贞子配伍抗OP作用的相关报道。研究初步证实,二药配伍用于临床防治OP具有广阔的前景。

[关键词] 淫羊藿; 女贞子; 抗骨质疏松; 作用机制; 临床应用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)21-0331-04

Advances on Studies of Anti-osteoporosis Applications and Mechanisms by Herba Epimedii and Fructus Ligustri Lucidi

KANG Xue, LIU Ren-hui, WANG Xiu-juan*

(College of Traditionl Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

[Abstract] To study the anti-osteoporosis applications and mechanisms of Herba Epimedii and Fructus Ligustri Lucidi with the collation and analysis of literatures. Herba Epimedii, Fructus Ligustri Lucidi and anti-osteoporosis as the subject headings are used to screen literatures in the last five years by CNKI and Pubmed, and then make an overview of anti-osteoporosis effects of Herba Epimedii and Fructus Ligustri Lucidi. This article summarizes the clinical application reports of anti-osteoporosis by Herba Epimedii and Fructus Ligustri Lucidi, and analyzes the progress in the study of the mechanisms of anti-osteoporosis effect of the two herbs. Herba Epimedii and Fructus Ligustri Lucidi has made a significant effect in the prevention and treatment of osteoporosis, but the development of research is in its infancy, long-term efficacy of the compound preparation is inaccurate, and do not find the reports of the two herbs compatibility of anti-osteoporosis. So research on compatibility of the two herbs in the anti-osteoporosis has broad prospects.

[Key words] Herba Epimedii; Fructus Ligustri Lucidi; anti-osteoporosis; mechanism; clinical application

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是以骨量减少和骨组织纤维结构退化,继而引起骨骼脆性和骨折危险性增加为特征的系统性骨骼疾病,目前已跃居为世界常见病发病率的第7

位^[1],成为老龄化社会卫生保健的一个突出问题,并得到了世界各国医学界的普遍重视,为此我国已将OP列为我国老龄疾病中的三大攻关项目之一。目前西医学治疗现状并不理想,而中药因其毒副作用小、远期疗效佳的独特优势,在防治OP方面取得了较大的进展。OP属中医“骨痿”、“骨痹”范畴,从中医理论看OP的发生首先当责之于肾虚精亏,多采用补肾填精壮骨之法^[2]。中药淫羊藿、女贞子是常用抗OP的补肾药物。淫羊藿补肾壮阳,坚筋骨,可有效改善骨组织形态学,生物力学及生化指标,调节骨代谢异常,对抗骨质疏松;女贞子滋补肝肾,健腰膝,可从纠正骨代谢紊乱、调节钙代谢异常等方面发挥抗骨质疏松作用。本文将对淫羊藿、女贞子抗骨质疏松作用及其机制进行综述,对中药抗OP的研究进行理论探讨。

[收稿日期] 20120705(201)

[基金项目] 首都中医药与护理研究专项课题(12ZYH07);北京中医药薪火传承“3+3”工程二室一站建设项目(2012-SZ-C-42)

[第一作者] 康学,在读硕士, Tel: 13681275971, E-mail: kangxu0907@126.com

[通讯作者] *王秀娟,教授,博士生导师,从事临床中药学研究, Tel:13681102775, E-mail:wxj0517@sina.com

1 概述

淫羊藿^[3-4]为补肾壮阳药,性味辛、甘、温,归肝、肾经,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效。淫羊藿首见于《神农本草经》,将其列为中品,且历代本草均有记载,为补精强壮药;《本草备要》中有“补命门,益精气,坚筋骨”之说;李时珍在《本草纲目》中称该药具有“益精气、坚筋骨、实腰膝、强心力”之功效。现代药理学研究发现淫羊藿的主要有效成分为黄酮类化合物,此外尚含多糖类、生物碱、木脂素、微量元素等,具有增强免疫、抗炎抗肿瘤、抗骨质疏松、抗衰老、调节内分泌和心血管系统等多种重要的药理活性。其中黄酮类成分是其发挥抗骨质疏松药理作用的主要有效成分。

女贞子^[3-4]为补阴药,具有滋补肝肾、强壮腰膝之功效。《医方集解》中记载“女贞甘平,少阴之精,隆冬不凋,其色青黑,益肝补肾”;李时珍谓其“果实强阴健腰膝,变白发,明目”。临床主要多用于治疗眩晕耳鸣、腰膝酸软、须发早白、失眠多梦等疾病。迄今已从女贞子中分离出 100 多种化合物,其中包括萜类、黄酮类、苯醇类及木脂素类化合物,具有免疫调节、抗炎、抗肿瘤、降血脂、抗骨质疏松以及抗衰老等药理作用。研究表明,女贞子抗骨质疏松作用的主要成分以萜类、黄酮类为主^[5]。

2 淫羊藿抗 OP 的作用机制研究

迄今已有大量文献从骨组织形态学、生物力学、骨组织生化指标等方面证实了淫羊藿的抗 OP 作用^[6-7]。由于淫羊藿在防治骨质疏松方面的独特优势,其作用的机制已成为当今一大研究热点,尤其是它对成骨细胞、破骨细胞的作用机制成为研究的焦点。

2.1 对成骨细胞的影响 淫羊藿对成骨细胞的干预作用机制主要涉及成骨细胞生长、增殖、分化和凋亡等方面^[8-9]。其分子机制与细胞因子相关,并在基因转录和信号转导水平上作了深入的研究。周乐等^[10]发现淫羊藿可上调肾阳虚大鼠股骨骨形成蛋白-7(BMP-7)mRNA 的表达,以诱导成骨。刘尚全等^[11]研究认为淫羊藿苷逆转地塞米松对成骨细胞增殖分化的抑制作用与丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号途径相关。G Qian 等^[12]报道淫羊藿总黄酮对核结合因子 al(Cbfa1)mRNA 的表达有促进作用,从而促进成骨细胞的分化。柯勇等^[13]研究发现淫羊藿苷促进成骨细胞的增殖分化与细胞因子 BMP-2 对细胞周期的调控密切相关。翟远坤等^[14]认为淫羊藿较强的促骨形成活性与淫羊藿苷促进与成骨相关转录因子 Runx-2 和 Osterix mRNA 的表达有关。

另有学者从血清药理学角度对其作用机制进行研究^[15-16],结果显示淫羊藿总黄酮对细胞增殖无明显影响,而其含药血清却表现出强烈的刺激细胞增殖活性并显著提高骨钙素的分泌量、矿化结节数和钙盐沉积量,延长骨保护素(OPG)mRNA 的表达,抑制骨保护素配体(OPGL)mRNA 的表达,推测作用的直接物质基础并非淫羊藿总黄酮,而与其吸收入血的淫羊藿总黄酮代谢产物及其诱生物有关。此外,淫羊藿苷经口服后的代谢产物可抑制大鼠骨髓间充质干细胞(BMSC)的增殖,但可促进其成骨性分化,提示淫羊藿苷可通过口服途径给药,其代谢物是发挥抗骨质疏松活性的主要成分^[17]。

2.2 对破骨细胞的影响 淫羊藿的抗 OP 作用也体现在它对破骨细胞的抑制作用上^[18]。淫羊藿苷^[19]可降低破骨细胞内 Ca^{2+} 浓度,可能引起肌动蛋白环回缩和细胞内超氧阴离子自由基减少,导致吸收陷窝面积减小,进而抑制破骨细胞的吸收功能。淫羊藿^[20]可能通过黄酮类化合物抑制前破骨细胞株的增殖,进而抑制前破骨细胞株分化成破骨细胞而发挥抗骨质疏松的作用。淫羊藿^[21]可有效抑制皮质激素对 OPG/核因子 KB 受体活化因子配基(RANKL)/核因子 κ B 受体活化素(RANK)系统的影响,阻止由于 OPG/RANKL 表达异常所导致的破骨细胞过度活化,从而抑制骨吸收。

骨重建^[22]的过程是通过成骨细胞的骨形成作用和破骨细胞的骨吸收作用耦合协调来实现的,一旦二者间的平衡遭到破坏,则会导致骨代谢的紊乱、骨疾患的发生。为了更符合体内骨微环境的要求,有研究趋向于成骨细胞与破骨细胞共培养观察淫羊藿对骨形成和骨吸收的综合调节作用。王建钧等^[23]建立成骨-破骨细胞共育体系,观察应用淫羊藿后碱性磷酸酶(ALP)和抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)的变化,结果显示淫羊藿可显著提高 ALP 活性,降低 TRACP 的活性,提示淫羊藿可增强共育体系中成骨细胞活性、抑制破骨细胞的功能。

2.3 其他 淫羊藿的抗骨质疏松作用与神经内分泌系统、血液系统以及炎症反应等多靶点、多层次的综合作用间接调控骨组织有关。赵凯等^[24]报道淫羊藿可提高退变颈椎骨组织 Ca、P 含量,下调血清中 IL-1 β ,IL-6 和 TNF- α 炎症细胞因子的含量,认为淫羊藿抑制骨组织退变的机制可能与阻止炎症因子反应有关。武密山等^[25]观察淫羊藿总黄酮可提高去卵巢所致骨质疏松大鼠血清雌二醇水平、椎骨骨密度,显著升高下丘脑和海马雌激素受体 α 和 β mRNA 的表达,提示淫羊藿总黄酮抗 OP 机制可能与其选择性上调下丘脑和海马雌激素受体 α 和 β mRNA 的表达有关。

3 女贞子抗 OP 的作用机制研究

3.1 对骨细胞功能的影响 女贞子可通过促进成骨细胞的增殖、分化,使骨形成大于骨吸收,从而纠正骨代谢的紊乱,发挥抗骨质疏松的作用。研究发现女贞子可通过雌激素受体信号通路对成骨细胞分化产生调控作用^[26];可从促进生长因子相关信号通路、增加骨髓间充质干细胞(BMSC)细胞外基质、增加蛋白质合成、BMSC 周期调节和细胞代谢等方面促进 BMSC 成骨性分化,最终发挥抗骨质疏松的作用^[27-28]。

3.2 对钙离子代谢的影响 女贞子还可作用于钙离子代谢系统,增加肠钙吸收,减少钙排泄,纠正体内负钙平衡,从而发挥抗骨质疏松作用。有研究报道^[29]女贞子乙醇提取物可降低去势骨质疏松大鼠血清骨钙素和尿脱氧吡啶诺林水平,降低骨转换率,促进肠钙吸收和保留,抑制尿钙排泄;上调小肠维生素 D 受体 mRNA 的表达,提高肾脏钙结合蛋白-9k 及钙结合蛋白-28k 的基因表达,提示女贞子可通过提高小肠对维生素 D 的敏感性以及加强肾脏对钙的重吸收来改善雌激素缺乏所引起的钙失衡状态。

另有实验研究^[30]探讨了女贞子对更年期大鼠模型的治疗作用及其机制,结果显示更年期模型大鼠经女贞子治疗后

骨密度水平、雌二醇水平明显升高,促卵泡刺激素水平明显下降,提示女贞子可有效防治更年期综合征,与其改善和促进卵巢功能有关,进而推测女贞子对骨质疏松症也有一定的防治作用。

4 淫羊藿、女贞子配伍抗 OP 的作用研究

有研究^[31]应用 UMR-106 成骨细胞株对淫羊藿、女贞子抗骨质疏松作用进行比较,结果发现在增加 MTT 光吸光度、促进成骨细胞增殖方面,女贞子各浓度组较淫羊藿各浓度组作用更强。提示以女贞子为代表的补肾阴类药物对 OP 具有良好的治疗作用,其作用强度不仅与补肾阳类药物接近,甚至可能更好。目前尚未有二者配伍防治 OP 的专门报道,但有报道^[32-33]激素干预治疗大鼠哮喘模型存在血清骨钙素(BGP)显著降低、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)显著升高以及碱性磷酸酶(ALP)显著升高的骨形成抑制而骨吸收亢进的状态,淫羊藿、女贞子配伍对激素干预治疗所引起的骨代谢异常具有保护作用,进一步从转录水平发现激素对其导致骨质疏松的转录因子,主要包括性激素受体、维生素 D3 受体、凋亡调节因子的蛋白表达均有显著下调的作用,而淫羊藿、女贞子配伍干预后对上述指标均有良好的改善作用,可普遍上调激素对内源性糖皮质激素作用途径及转录因子的抑制,提示二者配伍对于防治 OP 有良好的开发和应用前景。

5 淫羊藿、女贞子防治骨质疏松症的临床应用研究

5.1 淫羊藿复方制剂对 OP 的防治作用 淫羊藿作为传统的补肾壮阳药,在民间沿用已有千年历史,且在防治骨质疏松症的中药复方中占有很大比例。据统计,在治疗 OP 的常用中药中,淫羊藿的使用频率居首位^[34]。对 40 例骨质疏松患者应用骨松宝胶囊^[35](由淫羊藿、生地黄、牡蛎等 9 味中药组成)治疗后,患者疼痛消失,骨密度增加,有效率达 100%。骨疏康主要成分为淫羊藿、熟地黄、丹参、黄芪等,临床研究表明^[36]骨疏康治疗骨质疏松症,尤其是原发性骨质疏松症效果显著,具有升高性激素水平、抑制骨吸收,减少骨量丢失以及增加骨密度的作用,从而有效防治骨质疏松,并对骨质疏松引起的骨折有治疗作用。由淫羊藿、珍珠粉组成的养骨天源胶囊可快速缓解肌肉疼痛和腓肠肌痉挛,增加腰椎骨密度,提高血钙浓度,防治骨质疏松作用显著^[37]。由淫羊藿等组成的丹仙康骨胶囊治疗肝肾亏虚型骨质疏松的研究结果显示^[38],该药可显著提高骨密度,升高血中钙含量,减少尿钙排泄,防止骨量丢失,改善原发性 OP 的临床症状,总有效率达 80%。另有报道应用补肾健骨汤(由六味地黄丸加淫羊藿、骨碎补、肉苁蓉等组成)治疗糖尿病性骨质疏松^[39],结果显示患者经治疗后骨骼关节疼痛及腰腿乏力等症状基本消失,骨密度、骨量增加、骨折率下降,总有效率达 93.3%。

此外,由淫羊藿制成的复方制剂还包括二仙肾气汤、补肾填精方、无名异冲剂、护骨合剂、回骨丸、益肾填精汤等,均在抑制骨量丢失、改善骨质疏松症状等方面有明显的临床疗效。

5.2 女贞子复方制剂对 OP 的防治作用 滋补肾阴方二至丸出自《医方集解》,由女贞子、墨旱莲两味中药等量配伍组成,原书谓二至丸曰:“补腰膝,壮筋骨,强肾阴,乌鬓发,

价廉而功大。”有临床研究^[40]观察二至丸治疗更年期骨质疏松症的疗效,结果显示经治疗后患者血中雌二醇水平、骨密度显著升高,明显改善了因肝肾阴虚所致的潮热出汗、心悸、失眠多梦及腰膝酸软等更年期骨质疏松症状,总有效率达 92.5%;此外对因雌激素水平下降而致的绝经后骨质疏松症,二至丸可增加患者骨密度、骨矿含量和骨影面积,从而改善骨质疏松症状,治疗效果确切^[41]。

6 结语

骨质疏松症作为老龄化社会卫生保健的一个突出问题,得到了世界各国医学界的普遍重视,鉴于现代医学没有良好的防治 OP 的药物,而中医药防治 OP 具有独特的优势,故筛选开发抗 OP 中药具有重要的意义。补肾中药淫羊藿在防治 OP 的临床和实验研究中取得了显著效果,其开发研究虽较多,但多处于初级阶段。如目前开发出的一些淫羊藿复方制剂远期疗效不确切,并存在低水平重复研究的现象。另外,从中医角度而言,肾藏精主骨生髓,肾精充实则骨髓化生有源,骨得其养则坚固有力;故 OP 的中医病机为肾中阴阳两虚、肾精不足、骨空失养。OP 属慢性复杂性病证,须长期服药,而补阳药性质温燥不宜长期临床应用,若能配伍补益肾精的药物以阴中求阳,则可达到《景岳全书·新方八略》中言:“此阴阳相济之妙用也。”

综上所述,若能将淫羊藿、女贞子配伍使用以平补肾中阴阳、益精壮骨,从理论到初步实验探讨推论,或许较单味药应用治疗 OP 的效果更好。此外,二药配伍药味少,有效成分明确,再加之药用资源分布广,毒副作用低,可长期服用等优点,我们认为有必要开展二药配伍用于防治 OP 的研究,为新药的研制提供依据。

[参考文献]

- [1] 朱夫璋. 健康体检人群骨质疏松症患病情况及影响因素分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 27(7):790.
- [2] 刘文波,胡志俊,刘洪举. 骨质疏松症中医研究进展[J]. 贵州医药, 2010, 34(1):85.
- [3] 黄兆胜. 中药学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008, 5:433, 467.
- [4] 中国药典. 一部[S]. 2005:229.
- [5] 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]. 解放军药学学报, 2009, 25(5):421.
- [6] 张金娟,文娱,张桂林,等. 淫羊藿苷对骨质疏松模型小鼠骨组织形态计量学指标的影响[J]. 贵州医药, 2010, 34(5):404.
- [7] 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, 36(11):1667.
- [8] 于波,杨久山,刘岩,等. 淫羊藿苷对成人成骨细胞的作用[J]. 中医正骨, 2006, 18(6):17.
- [9] 张丽娟,雷涛,张秀珍. 淫羊藿苷对成骨细胞凋亡的影响[J]. 同济大学学报, 2008, 29(1):30.

- [10] 周乐,崔燎,吴铁. 淫羊藿对肾阳虚雄性大鼠肾脏和股骨 BMP-7 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008,14(2):90.
- [11] 刘尚全,杨颖,周丽斌,等. 淫羊藿苷逆转地塞米松抑制成骨细胞分化及其机制[J]. 中华内分泌代谢杂志,2006,22(3):218.
- [12] Qian G, Zhang X, Lu L, et al. Regulation of Cbfa1 expression by total flavonoids of *Herbal Epimedium* [J]. *Endocr J*,2006,53(1):87.
- [13] 柯勇,张功礼,禹志宏,等. 淫羊藿苷对体外培养的成骨细胞骨形态发生蛋白-2 表达的影响[J]. 郟阳医学院学报,2008,27(3):202.
- [14] 翟远坤,李志忠,陈克明,等. 淫羊藿苷对体外培养大鼠颅骨成骨细胞增殖、分化及成熟的影响[J]. 中药材,2011,34(6):917.
- [15] 马慧萍,贾正平,陈克明,等. 含淫羊藿总黄酮大鼠血清对成骨细胞发育的影响[J]. 中国中药杂志,2008,33(8):928.
- [16] 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[J]. 时珍国医国药,2012,23(4):884.
- [17] 翟远坤,王鸣刚,李志忠,等. 淫羊藿苷含药血清对体外培养骨髓间充质干细胞增殖及成骨性分化的影响[J]. 中国中医药杂志,2012,27(2):480.
- [18] 吕明波,张兴炎,葛宝丰,等. 淫羊藿苷对小鼠骨髓源性破骨细胞诱导生成及骨吸收功能的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2007,13(5):315.
- [19] Huang J,Zhang J C,Zhang T L, et al. Icaritin suppresses bone resorption activity of rabbit osteoclasts *in vitro* [J]. *Chin Sci Bull*,2007,52(7):890.
- [20] 王婷,张大威,张金超,等. 淫羊藿黄酮的分离鉴定及其对前破骨细胞增殖的影响[J]. 中草药,2006,37(10):1458.
- [21] 王建忠,高鸿雁,王坤正,等. 淫羊藿对激素性股骨头坏死骨组织 OPG/RANKL mRNA 表达的影响[J]. 南方医科大学学报,2011,31(10):1714.
- [22] 徐苓. 骨质疏松症[M]. 上海:上海科学技术出版社,2011:17.
- [23] 王建钧,张晓荣,李晓东,等. 淫羊藿苷对 SD 大鼠成骨-破骨细胞共育体系的影响[J]. 江西中医学院学报,2010,22(2):75.
- [24] 赵凯,徐胜春,梁维龙,等. 淫羊藿对颈椎骨模型大鼠退变颈椎骨组织钙磷代谢及血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量变化的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2009,17(2):8.
- [25] Wu M S,Zhao S Z, Ren L Z. Effect of total flavonoids of *Epimedium sagittatum* on the mRNA expression of the estrogen receptor α and β in hypothalamus and hippocampus in ovariectomized rats [J]. *J Cent South Univ*,2011,36(1):15.
- [26] 王玉梅,陈前锋,杨莉娟. 女贞子对大鼠成骨细胞增殖与分化的涌向[J]. 天然产物研究与开发,2011,23(2):232.
- [27] 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.
- [28] 卞琴,黄建华,杨铸,等. 3 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.
- [29] Zhang Y, Lai W P, Leung P C, et al. Improvement of osteoporosis by *Fructus Ligustri Lucidi* extract in aged female rats [J]. *Osteoporosis International*, 2008, 19(2):235.
- [30] 赵胜,孔德明. 女贞子、淫羊藿、女贞子合淫羊藿对更年期模型大鼠作用的实验研究[J]. 贵阳中医学院学报,2007,29(2):15.
- [31] 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——对通补强骨房中主要组成药物的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2002,8(2):18.
- [32] 刘仁慧,杨婧,王培,等. 淫羊藿女贞子对激素干预撤停阶段大鼠哮喘模型 HPA 轴及骨代谢的影响作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(5):155.
- [33] 刘仁慧,王秀娟,袁颖,等. 淫羊藿、女贞子对激素干预哮喘大鼠骨代谢的影响[J]. 吉林中医药,2012,32(5):490.
- [34] 周奇,陈威妮,姜淼,等. 利用文本挖掘技术探索中西医结合治疗骨质疏松症的用药规律[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2012,14(1):1288.
- [35] 邹文孝,田维军. 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.
- [36] 王锡娟,梁日欣,赵璐,等. 中药复方骨疏康防止骨质疏松症研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(3):282.
- [37] 马松涛,张效科. 养骨天源胶囊治疗原发性骨质疏松症的临床及实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2003,9(2):150.
- [38] 黎喜平,沈冯君,陈久毅,等. 丹仙康骨胶囊对原发性骨质疏松症的临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志,2003,11(4):34.
- [39] 姚乃万. 中西医结合治疗糖尿病骨质疏松症 60 例观察[J]. 实用中医药杂志,2012,28(5):380.
- [40] 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.
- [41] 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.

[责任编辑 邹晓翠]