

和活性多肽构成。

三、高效小型化抗体药物崭露头角

高效小型化抗体药物已经取得重大进展。高度有效的“弹头”药物已被连接到许多能识别不同肿瘤抗原的抗体上,吉妥单抗(卡利奇霉素与抗体偶联物)已成功上市,使得抗体药物的用量下降了10余倍。目前已经有10多种抗体药物偶联物在临床研究阶段,其中SGN-35正在进行I期临床试验,探讨对于霍奇金淋巴瘤的治疗作用,II期临床研究针对系统性间变性大细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤和CD30阳性恶性血液病。已有少数放射性抗体偶联物获得FDA批准用于临床肿瘤治疗,包括异贝莫单抗和托西莫单抗。放射性抗体偶联物对一些抗体耐药的肿瘤有效,目前有15种以上放射性免疫偶联物在临床研究阶段。到目前为止,大多数免疫毒素在血液肿瘤治疗中取得成功,有20多种高效小型化免疫毒素在临床研究阶段,用于血液恶性肿瘤和实体肿瘤治疗。

国内高效小型化抗体药物研究也取得显著进展,中国医学科学院医药生物技术研究所以自主研发了高效“弹头”药物力达霉素和卡利奇霉素,与单抗片段偶联成高效小型化抗体药物。最近将力达霉素蛋白与单链抗体、轻链或重链可变区基因重组,构建多种融合蛋白表达载体,在大肠杆菌或其他工程菌中表达,制备高效小型化抗体药物。这些抗体药物以CD20、HER-2、EGFR等为靶抗原,很小剂量对抗原过表达恶性肿瘤就有强烈的抑制作用。总之,纵观抗体药物研发可以归纳为两大趋势,就是向越来越多的重组分子结构抗体发展(小型化),并远离经典抗体免疫激活效应功能发掘更多的作用机制,即通过抑制靶分子的功能,或通过把额外的功能基团附加在抗体上(高效化)。可以预见高效小型化抗体药物制备方便、用药量低、价廉物美、惠及群众,将展现出巨大潜力与广阔前景。

(收稿:2010-03-10)

(修回:2010-04-08)

治疗骨质疏松症中药近10年研究进展

李春生 王 昇 王 驿

〔作者简介〕 李春生,主任医师,教授,中国中医科学院内科急症学术带头人,博士生导师,博士后流动站指导教师;香港理工大学兼任教授;中华医学会北京分会老年医学学会副主任委员,北京中西医结合学会老年医学专业委员会主任委员;中国保健协会肥胖症研究会理事、副秘书长;中华中医药学会急诊医学分会委员,中国中西医结合学会急救医学专业委员会委员,北京中医药学会急诊专业委员会副主任委员;中国老年学学会理事,衰老与抗衰老科学委员会副主任委员等。擅长治疗老年疾病和急、危、重症,中西医结合减肥、美容、养生保健等。

骨质疏松症中医学称为“骨痿”、“骨痹”、“腰背痛”、“虚损”等,是以骨量减少,骨组织显微结构受损,脆性增加,容易发生骨折而缩短寿命的代谢性骨病,属老年难治性疾病。自从中医药防治本病被列入国家攻关项目以来,近10年国内做了大量工作。现将1999~2009年间治疗骨质疏松症单味中药的研究进展综述如下。

一、补肝肾药物

1. 鹿茸生长素:为鹿科动物药鹿茸中提取的有效成分,对肾阳虚型骨质疏松症有效。赵氏等^[1]选择

老年肾阳虚原发性骨质疏松症患者60例,随机分为注射鹿茸生长素治疗组30例和口服密钙息加注射蛙降钙素对照组30例,疗程2个月。结果:治疗组和对照组疗后腰椎2~4椎,wards三角区骨密度值较疗前均有明显提高,统计学差异显著($P < 0.05 \sim 0.01$),但两组之间比较无显著性差异($P > 0.05$)。治疗组对于耳鸣或耳聋、全身或局部畏寒肢冷、大便溏泻、小便清长等症状有显著改善作用,与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。提示鹿茸生长素有明显改善骨质疏松患者的骨密度和肾阳虚症状作用。本品含有促进骨及骨细胞分裂的各种多肽因子。离体实验证明,对离体培养的家兔肋软骨和人胎关节软骨细胞以

及鸡胚头盖骨成骨样细胞都有很强的促进有丝分裂作用。整体实验证明,对大鼠桡骨骨折有明显愈合作用,增加骨痂内羟脯氨酸及钙的含量,有扩张大鼠离体后肢血管的作用。本品能增加成骨细胞数量和活性,促进骨钙沉积,从而达到治疗骨质疏松的目的。赵氏等^[2]观察鹿茸生长素对维甲酸所致大鼠骨质疏松影响还表明,本品治疗后,维甲酸所致骨质疏松大鼠骨密度、骨重、骨长均有不同程度的升高,抗弯强度和骨钙含量也明显升高,与密钙息组比较差异显著($P < 0.01$),有一定量效关系,但对骨直径影响不明显。高剂量治疗组和药物对照组均能明显提高维甲酸所致骨质疏松大鼠组织的相对骨体积和平均骨小梁宽度,两者之间差异无显著性。提示鹿茸生长素对维甲酸所致大鼠骨质疏松有显著治疗作用。

2. 山茱萸:为山茱萸科植物山茱萸的干燥成熟果肉。现代研究表明,本品可调节免疫,显著提高小鼠运动耐力。陈涛^[3]选取 8 月龄日本 SAM-P/6 自然快速老化小鼠(自然寿命为 1 年),该小鼠成熟期过后,出现快速骨质疏松改变,以低骨量骨质疏松为特点。实验将小鼠随机分为 4 组,大、中、小剂量组分别给予山茱萸水提取物,正常对照组给予相同容量的生理盐水,共持续 2 周。结果表明,山茱萸水提取液高、中剂量组能够显著增加 SAM-P/6 小鼠皮质厚度及骨细胞数目,高、中、低 3 个剂量组均能显著增加小鼠的骨小梁面积。提示山茱萸有防治骨质疏松作用。其机制可能与药物使骨形成明显增加、骨吸收显著减少有关。

3. 淫羊藿:为小檗科植物淫羊藿、箭叶淫羊藿、柔毛淫羊藿、巫山淫羊藿或朝鲜淫羊藿的干燥地上部分。20 世纪 90 年代以来,国内对其进行了大量治疗骨质疏松的研究^[4~7]。结果证实:(1)淫羊藿水提取液能使去睾丸骨质疏松大鼠骨吸收显示下降趋势,类骨质周长减少,提示有降低骨高转化率的作用。它还能通过促进骨组织蛋白质的合成,促进成骨细胞的增生。对于破骨细胞,则有直接的抑制作用。灌服淫羊藿提取液的大鼠,骨小梁面积、百分数和骨小梁数量明显增加,同时骨小梁分离度明显减少。(2)淫羊藿总黄酮可通过保护性腺,抑制骨吸收和促进骨形成等途径,使机体骨代谢处于骨形成大于骨吸收的正常平衡状态,抑制骨量丢失,防止骨质疏松的发生。各剂量的淫羊藿总黄酮对血清钙、磷、碱性磷酸酶正常生理水平均无影响,但可增加股骨钙含量,骨皮质厚度及骨小梁数量,对骨质疏松症具有明显的预防和治

疗作用。(3)黔岭藿可明显增加去势大鼠的骨小梁体积密度,维持去势后大鼠的骨量。从新生兔四肢长骨中分离的破骨细胞与牛骨在体外培养后,加入不同浓度黔岭藿注射液再培养,结果发现黔岭藿可减少破骨细胞在骨片上形成吸收陷窝的数量,提示黔岭藿对破骨细胞有直接的抑制作用^[7]。(4)淫羊藿中含有较丰富的微量元素铜、锰、锌。铜可促进胶原交联反应,对骨形成、维持有重要作用。锰可促进黏多糖合成及骨形成。锌能调节细胞增生、分化及各种功能发挥,促进骨细胞的增生分化,促进骨折愈合。因此,铜、锰、锌微量元素的富集,也可能是淫羊藿具有防治骨质疏松的机制之一。临床方面,淫羊藿单味药用于治疗绝经后骨质疏松症取得了很好疗效。曾氏^[8]以淫羊藿 150g/d, 30 天为一疗程,以 3 个疗程后判定疗效。治疗绝经后骨质疏松症 50 例,治愈 4 例,显效 32 例,有效 10 例,无效 4 例,总有效率 92%。疗后患者骨痛症状和体征如:静息痛、起坐痛、前曲后伸痛、步行痛、叩击痛、椎体压痛等明显缓解。赵氏^[9]将 25 例患骨质疏松症的绝经后妇女双盲随机分为 2 组,试验组 15 例予淫羊藿 200g/d 煎服;对照组 10 例予倍美力(结合雌激素片) 0.625mg 口服,1 次/天。有子宫者每周加服安宫黄体酮 6mg,每日 1 次,连用 10 天。3~6 个月后判定疗效。结果试验组症状缓解有效率为 90%,两组有效率比较差异显著($P > 0.05$)。认为淫羊藿可促钙化骨形成增加,缓解骨痛症状,与雌性激素替代治疗效果相当。

4. 骨碎补:为槲蕨科植物槲蕨、秦岭槲蕨及光叶槲蕨、崖姜蕨的根茎。现代研究证实,本品有强骨作用^[10]。其水煎剂能改善骨性关节炎模型大鼠软骨细胞功能,推迟细胞退行性变,降低骨关节炎的病变率,推迟发病时间,使发病程度减轻。应用⁴⁵Ca 核示踪法证明,骨碎补具有促进骨对钙的吸收作用,同时提高血钙和血磷的水平,有利于骨钙化和骨质的形成。骨碎补提取液对组织培养液中的鸡胚骨原基的生长和钙磷沉积有明显的促进作用,提高组织中碱性磷酸酶的活性,促进蛋白多糖合成,但抑制胶原合成。用骨碎补水提醇沉液饲喂新孵出莱亨鸡 10~20 天,对小鸡骨发育有显著的促进作用,可增加小鸡股骨的湿重和体积,单位长度皮质骨的钙、磷、羟脯氨酸、氨基己糖的含量,尚能显著抑制醋酸可的松引起的骨丢失,防治激素引起的大鼠骨质疏松。以骨碎补总黄酮充填的强骨胶囊,治疗原发性骨质疏松症的临床研究结果表明^[12],强骨胶囊治疗组中医证候总有效率为

95.08%,愈显率为60.66%;强骨胶囊开放治疗组分别为92.05%、52.50%;骨松宝颗粒对照组分别为83.33%、31.67%。治疗组中医证候疗效明显优于对照组($P < 0.01$)。强骨胶囊治疗组骨痛的总有效率为91.08%,愈显率为70.49%;强骨胶囊开放治疗组分别为92.05%、72.05%;骨松宝颗粒对照组分别为81.67%、48.33%。治疗组对骨痛的疗效明显优于对照组($P < 0.01$)。经过治疗前后双能X线骨密度测定,治疗后腰椎2~4骨密度平均上升0.02%,股骨粗隆骨密度平均上升5.58%,股骨颈骨密度平均下降0.37%;开放治疗上述3项分别为上升0.80%、上升3.21%、下降1.36%;对照组分别为下降0.86%、上升0.86%、上升0.04%。基础研究发现,骨碎补总黄酮能提高用UMR-106成骨细胞株体外培养细胞内的碱性磷酸酶(ALP)活性,并且在24h、48h、72h有相应变化,呈量效、时效关系,以48h最为理想;骨碎补总黄酮对 ^3H -TdR的掺入48h比24h明显增加,有时效关系。提示骨碎补总黄酮对成骨细胞分化和增生均有促进作用^[11,12]。

5. 蛇床子:为伞形科植物蛇床的果实。罗氏等^[13]用摘除卵巢法制备大鼠骨质疏松模型(ovx),将实验动物分为模型对照组,蛇床子总香豆素治疗组,盐酸雷洛芬昔组(阳性药对照组),假手术组(仅切除卵巢周围脂肪组织),疗程8周。结果:蛇床子总香豆素治疗组、阳性药对照组均较模型组腰椎、股骨上段骨密度增高。蛇床子总香豆素治疗组骨小梁面积明显增加,矿化沉积率增高,较阳性对照组血清生长因子IGF-1浓度值、血清25-OH维生素D(维生素D代谢物)浓度值升高;与模型组比较差异显著。各组血淋巴细胞维生素D受体(VDR)含量无明显变化,与模型组相近($P > 0.05$)。表明蛇床子总香豆素能够防治骨质疏松症。

6. 杜仲叶:为杜仲科植物杜仲的叶。有人发现其具有类激素作用,能增进大鼠骨髓生成并增加其骨强度^[14]。杜仲叶醇提取物能提高糖尿病合并去势大鼠的股骨线密度、面密度以及血清雌二醇含量,阻止该大鼠骨质丢失,具有类雌激素样作用^[16]。

7. 女贞子:为木犀科植物女贞的干燥成熟果实。现代研究表明^[15],含有女贞子的补肾复方,可使摘除卵巢雌性大鼠的 E_2 水平显著提高,改善去势雄性大鼠的骨质疏松,具有性激素样作用。

此外,蚌壳蕨科植物狗脊,列当科植物锁阳,对大鼠去卵巢所致的骨质疏松也有一定防治作用,但药效

强度不及淫羊藿和骨碎补^[14]。

二、益脾胃药物

1. 黄耆:为豆科植物蒙古黄耆或膜荚黄耆的干燥根。本品能促进蛋白质合成,使胶原蛋白合成增加,抑制破骨细胞的功能,促进成骨细胞分泌类骨质,具有补骨的功效。还可抵抗氢化可的松对骨骼的不良影响,防治类固醇性骨质疏松症。用于原发性、继发性和外伤特发性骨质疏松症,都有较好的效果。周氏等对50例绝经后骨质疏松患者,按随机单盲法分为治疗组30例,给予黄耆口服液;对照组20例,口服尼尔雌醇,疗程半年。结果显示黄耆对骨吸收有抑制作用,保持或增加骨量,防止骨丢失;对绝经后骨质疏松症具有调节骨代谢趋向正平衡作用^[17]。潘氏等^[18]选取64例原发性骨质疏松症患者,按时间顺序随机分为两组。治疗组34例,针药并施。取肾俞、足三里、关元、三阴交,注射黄耆注射液,口服钙尔奇D。对照组30例,口服钙尔奇D。结果:治疗组改善原发性骨质疏松患者的生化水平,如升高血清雌二醇,降低尿吡啶啉/肌酐比值,均明显优于对照组($P < 0.01$)。提示黄耆注射液穴位注射,是治疗原发性骨质疏松的有效方法。

2. 葛根:为豆科植物野葛或甘葛藤的干燥根。王氏等^[19]采用未经任何提取的葛根,观察其对去卵巢骨质疏松模型小鼠的骨密度和骨组织构造的作用,疗程4周。结果表明,低剂量葛根显著抑制了雌激素缺乏所致股骨骨密度的下降;中剂量葛根完全抑制了这种下降;葛根高剂量组和正常组相比,显著增加了骨密度,其作用强度与雌二醇相当。骨组织形态学分析显示,因雌激素缺乏导致的股骨远端海绵骨的骨量减少、骨小梁宽度的下降以及骨小梁间距的增大,被低剂量葛根显著抑制,被中剂量葛根完全抑制。另外,高剂量葛根显著增加了骨量和骨小梁宽度。子宫的质量分析显示,小剂量葛根没有明显刺激子宫的作用,中、高剂量葛根轻度抑制了子宫质量的下降,其强度仅为雌二醇的1/10。葛根抑制骨量减少的作用机制,可能与抑制破骨细胞的数量有关。认为葛根不同于雌二醇显著刺激子宫,而具有雌二醇相当的抗骨质疏松作用,有可能成为预防和治疗女性闭经绝经后骨质疏松症安全而有效的食品或药物。何氏^[20]研究葛根对去卵巢大鼠骨质疏松的作用。结果证实,与对照组大鼠比较,去卵巢大鼠葛根应用剂量越大,其各项指标越接近对照组。同雌二醇组的治疗效果相比,差异无显著性。由此得出结论,葛根有明显对抗去卵巢

大鼠骨质疏松的作用。

3. 甘草:为豆科植物甘草、胀果甘草或光果甘草的干燥根及根茎。王氏报道^[21],甘草治疗老年骨质疏松症引起的疼痛有较好疗效。因疼痛不能翻身,服用甘草附子汤(组成:炙甘草、白术、炮附子、桂枝)数日后可借助于外力活动,2 周左右疼痛消失,多数病例可简单料理日常生活。同西医疗程(3~5 周)相比,可缩短治疗时间,且效果良好。甘草治疗骨质疏松症的实验研究,时下缺如。

4. 黄豆:为豆科植物大豆种皮呈黄色的种子。本品除含有丰富的蛋白质、脂肪和碳水化合物之外,重要的化学成分为:①异黄酮类,包括大豆异黄酮和金雀异黄酮(又称染料木素);②大豆皂苷;③大豆磷脂。纳豆是大豆的发酵食品,含多种黄酮糖苷和异黄酮。最新的研究证实,大豆异黄酮、金雀异黄酮、大豆皂苷和纳豆,都具有抗骨质疏松效果。汪氏等^[22]采用去卵巢骨质疏松症大鼠模型,观察大豆异黄酮的防治作用。实验发现,大豆异黄酮可明显降低骨钙素、白介素-6(IL-6)含量($P < 0.01$),对抗酒石酸酸性磷酸酶活性($P < 0.01$)。表明大豆异黄酮对于去卵巢引起大鼠骨质疏松症,具有明显的防治作用。这种作用,可能与它的弱雌激素活性、降低骨钙转移率和增加骨密度有关。冯氏等^[23]采用 SD 雌性去双侧卵巢大鼠建立骨质疏松骨折模型,分别给予金雀异黄酮及雌二醇灌胃,于骨折后 7 天、14 天、28 天监测大鼠骨折段骨密度及其形态学改变,检测血清碱性磷酸酶(ALP)、血清钙(Ca)、血清磷(P)等骨代谢生化指标。结果:骨质疏松骨折大鼠采用金雀异黄酮治疗后,骨密度明显升高,且形成骨痂较多,与阴性对照组的差异具有统计学意义,与雌二醇组无显著性差异。雌二醇组和金雀异黄酮组血清 ALP 活性低于阴性对照组,表明金雀异黄酮能促进骨质疏松骨折的愈合。邹氏等^[24]采用 SD 去卵巢大鼠骨质疏松模型,观察大豆苷元防治骨质疏松的效果,疗程 3 个月。结果去卵巢大鼠腰椎的骨密度、最大压缩负荷、骨小梁与椎体总面积比值,以及股骨骨密度和最大三点弯曲载荷,均比假手术组降低。经过大豆苷元治疗后,各项指标有不同程度的提高。低剂量大豆苷元较中、高剂量防治骨质疏松疗效更显著($P < 0.05 \sim 0.01$)。朱氏等^[25]综述了近年对纳豆异黄酮类的特性及其防治骨质疏松症的研究动态。发现纳豆与大豆在预防和治疗骨质疏松症中表现出良好的作用,而纳豆的多种黄酮糖苷和异黄酮的这种作用显著高于大豆。纳豆异黄酮

对绝经后妇女骨质疏松症,对骨组织中的破骨细胞(osteoclast)活动的抑制,对绝经后妇女骨质再吸收的抑制,以及纳豆异黄酮加锌提高对抗骨质流失、促进新骨形成作用,都很显著。日本的一些城市和地区的调查与分析发现,不同城市和地区,因骨质疏松而发生的骨折与食用纳豆之间有一定的相关性。日本东部地区纳豆消耗量低,而西部地区纳豆消耗量较高。纳豆消耗量低的地区,骨折的发生率高;而纳豆消耗量高的地区,骨折发生率低。从这种相关性分析发现,食用纳豆与骨折紧密的关系。因此认为多吃纳豆及适量纳豆异黄酮可以有效地防止骨质疏松,并减少骨折。

5. 补骨脂:为豆科植物补骨脂的干燥成熟果实。现代研究表明,含有补骨脂的补肾方,能使大鼠血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平升高,促进肠钙吸收,拮抗地塞米松继发的甲状旁腺功能亢进,减少甲状旁腺分泌,从而调节血钙水平,改善骨质疏松症状。

三、祛瘀血药物

1. 丹参:为唇形科植物丹参的干燥根及根茎。近年来发现丹参可促进骨愈合,预防股骨头坏死,有效降低绝经期妇女骨质疏松症患者血中骨吸收生物指标。崔氏等^[26]研究丹参水提取物(DWE)对糖皮质激素造成大鼠骨质疏松的预防作用,同时研究 DWE 及有效成分丹参素对体外培养的大鼠成骨细胞的影响。发现泼尼松可导致骨小梁面积明显减少,骨结构异常,破骨细胞增多和骨形成率下降,伴随骨钙盐和羟脯氨酸下降,血钙上升。DWE 完全对抗由泼尼松引起的上述异常,增加骨干重,其增加骨干重和骨有机质含量优于西药综合治疗组。DWE 和丹参素均能促进大鼠颅骨成骨细胞碱性磷酸酶(ALP)活性,呈量效和时效关系。DWE 的效应按丹参素含量计算,与丹参素作用相当。表明丹参水提取物可有效预防糖皮质激素引起的大鼠骨质疏松,其作用机制主要通过抑制骨吸收,改善成骨细胞功能,促进骨基质合成来实现。有人进行了丹参对骨膜游离移植血管束种植影响的实验研究,结果显示,当骨移植于恰当部位时,丹参促进新生骨的改建。

2. 大黄:为蓼科植物掌叶大黄、唐古特大黄和药用大黄的根茎。本品对骨髓血细胞具有保护作用。王氏等^[27]选用维甲酸诱导的实验性骨质疏松症动物模型,进行骨疏灵及其去大黄影响的对照研究。证实骨疏灵胶囊和骨疏灵胶囊去大黄,对实验性骨质疏松均有一定改善作用。骨疏灵胶囊在改善骨质代谢方

面,优于骨疏灵胶囊去大黄。认为大黄对实验性骨质疏松的作用机制,可能在于骨疏灵整体调节机体功能的同时,提高机体抵抗力,抑制骨吸收,促进骨形成。

3. 金鸡儿:又名金雀根、土黄芪,为豆科植物锦鸡儿的根或根皮。本品含有较多量的异黄酮和二苯乙烯类成分。金氏等^[28]观察金鸡儿的有效部位(HUE)对去卵巢大鼠(OVX)诱发骨质疏松症的防治作用,疗程3个月。结果发现,HUE大、小剂量组的骨量、骨生物力学性能及骨小梁形态计量,均较去卵巢大鼠模型对照组明显增高或有增加趋势,HUE药物组大鼠的子宫重量高于去卵巢大鼠对照组,但显著低于雌激素对照组($P < 0.001$);血碱性磷酸酶较去卵巢大鼠模型对照组增加,尿中胶原交叉联结物Pyd/Cr(比林二酚胺/肌酐)较去卵巢大鼠模型对照组呈降低趋势。提示金鸡儿有效部位对卵巢摘除大鼠骨质疏松症具有预防作用,对子宫可能具有较弱的雌激素样效应。

4. 红景天:藏语称扫罗马尔布,为景天科植物全瓣红景天的全草。毛根祥等建立骨形态形成蛋白因子2(bmp2)为靶点的鼠成骨细胞(ROB)、人成骨样细胞(MG63)模型,以及SD雌性大鼠去势模型,用来探讨红景天苷抗骨质疏松机制。实验结果表明,红景天苷通过促进成骨细胞中bmp2的表达,提高成骨细胞的分化增殖,上调碱性磷酸酶活性和胶原合成,显著增加成骨性的骨形成,显著逆转SD雌性大鼠去势后的骨量丢失,发挥抗骨质疏松作用,其效果与雷诺昔芬相当。该成果已申请专利。

参考文献

- 赵文海,黄丹奇,郝东明,等.注射用鹿茸生长素对肾阳虚型骨质疏松症的临床研究.中国中医骨伤科杂志,2003,11(2):21-23
- 赵文海,黄丹奇,刘雪涛.鹿茸生长素对维甲酸所致大鼠骨质疏松影响的实验研究.中国骨伤,2003,16(8):468-469
- 陈涛.山茱萸水提取液对骨质疏松模型小鼠形态学影响.天津药学,2003,15(4):6-7
- 佟岩,邝宁子,杳水容,等.淫羊藿及其复方中药制剂防治骨质疏松的实验研究及临床应用.辽宁药物及临床,2002,5(1):6-8
- 曲萍,刘新春,马亚兵.淫羊藿总黄酮抗骨质疏松作用研究.中国药业,2005,14(11):25-26
- 马慧萍,贾正平,葛欣,等.淫羊藿总黄酮抗大鼠实验性骨质疏松作用研究.中国药理学通报,2003,19(2):187-190
- 马慧萍,贾正平,白孟海,等.淫羊藿总黄酮对大鼠实验性骨质疏松生化指标的影响.中国药理学通报,2003,19(20):187-190
- 曾炎辉.淫羊藿治疗绝经后骨质疏松症50例.陕西中医,2005,26(5):405-406
- 赵丽娜.淫羊藿防治骨质疏松临床效果评价.现代中西医结合杂志,2003,12(9):923-924
- 国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草(精选本·上册),第1版.上海:上海科学技术出版社,1998,226
- 谢燕鸣,秦林林,邓文龙,等.骨碎补总黄酮对成骨细胞体外培养作用的机制研究.中华中医药杂志,2005,20(3):161-162
- 谢雁鸣,王和鸣,沈霖,等.强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症(骨量减少)的临床研究.中国中医药信息杂志,2004,11(6):482-486
- 罗小玲,梁晓萍,文锦丽.蛇床子总香豆素对骨质疏松大鼠骨密度、骨形态计量学影响.中国中医急症,2008,17(3):368
- 陈小忆,罗承锋.原发性骨质疏松症中医研究进展.中国中医骨伤科杂志,2004,12(2):62-64
- 马中书,王蕊,邱明才,等.四种补肾中药对去卵巢大鼠骨质疏松形态的作用.中华妇产科杂志,1999,34(2):82-85
- 张立,葛焕琦,赵娟娟,等.杜仲叶防治糖尿病合并去势大鼠骨质疏松症的实验研究.中国老年学杂志,2003,24(6):370-371
- 林晓生,曹顺海,王健.黄芪及其制剂对骨质疏松症的治疗作用.中医正骨,2008,20(7):77-78
- 潘霞,王东岩.黄芪注射液穴位注射治疗原发性骨质疏松34例.陕西中医,2004,25(12):1133-1134
- 王新祥,张允岭,吴坚,等.葛根对骨质疏松模型小鼠骨密度和骨组织构造的作用.中国骨质疏松杂志,2008,14(5):349-351
- 何志鹏.葛根对去卵巢大鼠骨质疏松作用的研究.牡丹江医学院学报,2008,29(5):10
- 王敏.甘草研究综述.齐鲁药事,2005,24(10):614-616
- 汪远金,许金林,张杰,等.大豆异黄酮对去卵巢大鼠骨质疏松症防治作用的研究.中国中医药科技,2004,11(3):156-158
- 冯英,涂平生,湛海伦,等.金雀异黄酮对骨质疏松后骨折大鼠作用的实验研究.中国现代医药杂志,2006,8(6):4-6
- 邹世恩,张绍芬,蒋莉,等.大豆苷原防治去卵巢大鼠骨质疏松症的量效作用.中国骨质疏松杂志,2008,14(3):177-179
- 朱向辉,王德利,苏菊.纳豆异黄酮及其预防治疗骨质疏松症的研究.生物技术,2005,15(4):93-94
- 崔燎,邹丽宜,刘钰瑜,等.丹参水提物和丹参素促进成骨细胞活性和防止泼尼松所致大鼠骨质疏松.中国药理学通报,2004,20(3):286-291
- 王东岩,方朝辉,董月灵,等.骨疏灵及骨疏灵方去大黄对实验性骨质疏松症的影响.浙江中西医结合杂志,2002,12(12):152-153
- 金慰方,王洪复,高建军,等.金鸡儿有效成份对卵巢摘除大鼠骨质疏松的防治作用.复旦学报(医学版),2005,32(3):305-308

(收稿:2010-01-20)

(修回:2010-06-23)