



Research Progress of Osteoporosis Drugs and Their Mechanism of Action

Wenbo Hou^{1,*}, Xi Wang¹, Yanqin Lu²

¹Basic and Clinical Medicine College, Shandong First Medical University, Jinan, China

²Biomedical Sciences College, Shandong First Medical University, Jinan, China

Email address:

374890939@qq.com (Wenbo Hou), 2249031961@qq.com (Xi Wang), yqlu@sdfmu.edu.cn (Yanqin Lu)

*Corresponding author

To cite this article:

Wenbo Hou, Xi Wang, Yanqin Lu. Research Progress of Osteoporosis Drugs and Their Mechanism of Action. *Science Discovery*.

Vol. 10, No. 3, 2022, pp. 191-199. doi: 10.11648/j.sd.20221003.28

Received: May 7, 2022; Accepted: June 8, 2022; Published: June 9, 2022

Abstract: Osteoporosis (OP) is a systemic bone metabolic disease characterized by decreased bone mass, decreased bone density and easy fracture. The number of osteoporosis patients in the world has exceeded 200 million, and the incidence rate has exceeded 25%, ranking the sixth most common and frequently-occurring disease in the world. At present, the methods of treating osteoporosis are mainly drug therapy and non-drug therapy. Medicine can only delay the loss of bone, but it can't restore the lost bone. At present, drugs mainly include drugs that inhibit bone resorption, drugs that promote osteogenesis, and traditional Chinese medicine. Drugs that inhibit bone resorption mainly include bisphosphonate, calcitonin, estrogen, BANKL monoclonal antibody, etc. Drugs that promote bone formation include thyroid hormone, calcium, vitamin D and simvastatin. Single traditional Chinese medicines mainly include *Eucommia ulmoides* Oliv., *Epimedium*, etc. The prescriptions of traditional Chinese medicines mainly include Longmuzhuanggu granules, Xianlinggubao capsules, etc. Different drugs have different therapeutic effects and unique advantages. How to select the optimal drug to treat different types of osteoporosis has become the focus of clinical treatment. Besides, with the deepening of research and understanding on bone metabolism, the upgrading of existing drugs, the compatible use of drugs with different action mechanisms, new targeted drugs for cell function and gene, and the promotion of traditional Chinese medicine in China are all worthy of research. It is hoped that this research can provide new research ideas for pharmaceutical researchers and help to develop new clinical medication patterns and the R&D and marketing of new drugs.

Keywords: Osteoporosis, Inhibition of Bone Resorption, Promote Bone Formation, Double-Acting Drug, Traditional Chinese Medicine

骨质疏松治疗药物及其作用机制的研究进展

侯文博^{1*}, 王晰¹, 鲁艳芹²

¹山东第一医科大学基础与临床医学学院, 济南, 中国

²山东第一医科大学生物医学科学学院, 济南, 中国

邮箱

3274890939@qq.com (侯文博), 2249031961@qq.com (王晰), yqlu@sdfmu.edu.cn (鲁艳芹)

摘要: 骨质疏松 (osteoporosis, OP) 是以全身骨量减少, 骨密度降低, 易发生骨折为特点的一种全身性骨代谢疾病。世界上骨质疏松患病人数已经超过了2亿, 发病率超过25%, 位居世界常见病和多发病第六位。目前治疗骨质疏松疾病方法主要为药物治疗和非药物治疗。药物治疗只能延缓骨质的流失, 而对于已经流失的骨质却无法恢复。目前药物主要

包括抑制骨吸收的药物和促进成骨的药物, 以及中药治疗。抑制骨吸收的药物主要有双膦酸盐, 降钙素, 雌激素, BANKL单抗等, 促进骨形成的药物有甲状腺激素, 钙剂和维生素D以及辛伐他汀。中药单味药主要有杜仲, 淫羊藿等, 中药的方剂主要有龙牡壮骨颗粒、仙灵骨葆胶囊等。不同药物的治疗效果不同, 亦有其独特的优势所在, 如何选择最优的药物治疗不同类型的骨质疏松是目前临床治疗关注的重点。且随着对骨代谢过程的研究和认识更加的深入, 现有药物的更新换代、不同作用机制的药物的配伍使用、新型的针对于细胞功能和基因的靶向药, 以及发扬我国传统中医药都是值得研究的方向。希望可以为医药研究人员提供新的研究思路, 帮助开发新的临床用药模式及新药的研发和上市。

关键词: 骨质疏松症, 抑制骨吸收, 促进骨形成, 双重作用药物, 中药

1. 引言

骨质疏松是以全身骨量减少, 骨小梁结构断裂, 变细, 数量减少, 皮质骨多空变薄为特征的一种代谢性疾病。世界上骨质疏松患病人数已经超过了2亿, 发病率超过25%, 位居世界常见病和多发病第六位。据国家统计局显示, 截止至2020年末, 我国65岁以上的老年人达到19064万人, 占总人口数13.50%, 相比2014年的上升了3.4%。随着我国人口老龄化加剧, 各种和骨关节有关的疾病的发病率大幅提高, 尤其是老年人骨质疏松疾病的发病率明显上升, 不仅给患者带来了极大的痛苦, 还给家庭带来了沉重的负担。目前治疗骨质疏松疾病主要有药物治疗和非药物治疗两种方法, 但都只能减缓骨质的流失, 对于已经被破坏的骨质无法恢复。骨质疏松治疗药物的机制主要有抑制骨吸收和促进成骨两种机制, 还有双重作用的药物。抑制骨吸收的药物主要有双膦酸盐, 降钙素, 雌激素, BANKL单抗等, 促进骨形成的药物有甲状腺激素, 钙剂和维生素D以及辛伐他汀。中药治疗可以分为单味中药和中成药。单味中药主要有中药单味药主要有杜仲, 淫羊藿等, 中药的方剂主要有龙牡壮骨颗粒、仙灵骨葆胶囊等。随着对骨代谢过程的研究, 现有药物的优化、各种类型的药物的配伍使用、研究新型的针对于细胞功能和基因表达的靶向药都是值得研究的方向。本文针对现有主流药物的治疗机制及其优缺点作一综述, 希望可以为医药研究人员提供新的研究思路, 帮助开发新的临床用药模式及新药的研发和上市。

2. 抑制骨吸收药物

2.1. RANKL单克隆抗体

核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)是一种在成骨细胞高表达的跨膜蛋白, 其受体核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor κ B, RANK)主要在破骨细胞及其前体细胞细胞膜上表达。RANK与RANKL结合后可以激活TRAF6, 通过细胞信号转导通路激活下的NF κ B和MARK信号通路, 可以促进破骨细胞的成熟, 而增强骨吸收。RANKL单克隆抗体也叫地诺单抗, 其作用机制为: RANKL单克隆抗体可以与RANKL结合, 抑制RANK与RANKL的结合, 从而抑制破骨细胞前体细胞的分化以及破骨细胞的成熟, 抑制骨吸收, 从而增加骨密度和骨强

度, 降低骨绝经后骨质疏松患者椎骨、非椎骨及髌骨骨折的风险[1]。

狄诺塞麦(denosumab)作为一种RANKL单克隆抗体类药物, 与RANKL结合从而抑制破骨细胞的形成与活性, 抑制骨吸收。目前临床中狄诺塞麦主要应用于骨实体瘤转移、骨巨细胞瘤、恶性高钙血症等疾病, 在治疗骨质疏松疾病方面, 我国仅限使用于具有骨折高风险的绝经后骨质疏松的患者, 而在美国, 其可以用于骨折高风险的男性骨质疏松患者, 骨折高风险的糖皮质激素诱导的骨质疏松患者, 使用雄激素剥夺治疗的骨折高风险男性骨质疏松患者以及使用芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌的女性骨折高风险的骨质疏松患者[2]。Cummings等人研究发现狄诺塞麦可以使新发椎体, 全髌和非椎体骨折发生相对风险分别降低68%、40%和20%, 且全髌和腰椎的BMD分别增加6.0%和9.2%[3]。研究发现, 在给予患有前列腺癌的应用雄激素剥夺治疗的男性患者使用RANKL单克隆抗体, 其比安慰剂组预防脊椎骨折的效果更好[4]。实验研究发现, 男性骨质疏松患者和绝经后骨质疏松的妇女在使用RANKL单克隆抗体后, 二者的骨密度增加的情况相似[5, 6]。在狄诺塞麦和双膦酸盐类药物对比的实验中, 发现, 狄诺塞麦可以更大程度的抑制骨吸收, 提高全身骨骼的骨密度[7, 8]。另有研究发现, 男性糖皮质激素引起的骨质疏松患者使用狄诺塞麦治疗时, 其脊柱和髌部的BMD增加相比使用利塞磷酸钠治疗效果更好[9, 10]。有研究发现狄诺塞麦不仅可以增加全身骨骨密度, 降低骨折的风险, 还对肌肉的质量和功能有积极的影响[11]。

该药不良反应较少, 药物不通过肾脏代谢, 因此使用时不受肾功能不全的限制。该药用药方式为1年2次皮下注射, 不能静脉注射。无胃肠道不良反应, 因此对身体状况不佳的老年性骨质疏松症患者是个不错的选择。最常见的不良反应为背痛和四肢疼痛。在治疗其他疾病时如骨巨细胞瘤等可能会有恶心、头痛乏力等不良反应。用药前为预防低钙血症需要补充一定剂量的钙剂和维生素D。由于其停药后骨量会快速流失, 需与双膦酸盐类药物联合使用[12]。同时可能会伴有轻度上消化道症状、AFF和颌骨坏死(ONJ), 感染、皮疹或湿疹的风险增高等副作用。

2.2. 双膦酸盐类(BPs)

双膦酸盐类药物为治疗老年性骨质疏松的首选药物, 也一直被用作治疗绝经后妇女的骨质疏松的一线药物, 且为治疗原发性骨质疏松较广泛的药, 临床研究表明该药物

比其他药物治疗骨质疏松更佳[13]。BPs对骨代谢较为活跃的骨表面结合力强,其抑制骨吸收的机制主要有两个:调节破骨细胞的增殖,分化和凋亡。通过抑制法尼基焦磷酸合成酶(farnesyl pyrophosphate synthase, FPPS)的活性,从而抑制甲羟丙戊酸通路,减少异戊丙二烯酯类物质合成减少,从而抑制破骨细胞活性并且诱导破骨细胞的凋亡,还可以激活被抑制的成骨细胞,在抑制骨吸收的同时还可以促进成骨;通过改变破骨细胞的表面形态,组织破骨细胞前体细胞和骨组织细胞的黏附,抑制破骨细胞的活性,减少破骨细胞的数量,抑制骨吸收;还可以与骨基质结合,使骨基质富含高水平磷酸盐,抑制破骨细胞的活化,从而抑制骨吸收[2]。双膦酸盐类药物可以抑制成骨细胞介导的IL-6及TNF的表达来抑制骨吸收。

目前临床上应用的双膦酸盐类药物为第三代双膦酸盐类药物,主要包括唑来膦酸钠(zoledronic acid, ZA)、伊班膦酸钠和利塞膦酸钠等。第一代双膦酸盐类药物为不含氯的双膦酸盐类药物,其代表药物为羟乙膦酸钠,其药物的活性和结合性较弱,且具有抑制骨钙化,干扰骨形成的作用,使骨折的风险大大提高。且有较大的胃肠道不良反应。第二代双膦酸盐类药物引入了氨基,其药物活性和选择性比第一代药物增加了10-100倍。且干扰骨形成的作用较小,选择性增强,其代表药物为阿仑膦酸钠(alendronate sodium, AS)。第三代药物具有效果好,副作用相对较小,使用方便等优点,已被临床密切关注和使用。研究发现,双膦酸盐类药物可以提高髌部、椎体和其他非椎体骨骼的骨密度,降低椎体骨折和髌部骨折的发生率,分别降低40%-70%和40%-50%[14]。唑来膦酸钠可以使血中的反映破骨细胞活性的指标—I型胶原N末端胶原肽(N-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen, NTX)降低,可以升高成骨细胞活性指标—骨钙素(bone gla protein, BGP)。研究发现糖尿病引起的骨质疏松患者早期使用唑来膦酸钠(ZA)可以有效的降低其骨折的风险。

随着高钙血症、糖皮质激素性骨质疏松症、肿瘤骨转移以及男性骨质疏松症等均纳入适应证,双膦酸盐的应用范围越来越广泛。但该药的血浆清除率合肌酐清除率呈正比,因此该药不适合肾功能不全的骨质疏松患者[15]。该药具有使用方便,效果好,不良反应小等优点。唑来膦酸是目前唯一一种只需一年注射一次的药物。Reid等研究发现,只注射一次唑来膦酸后,患者三年后的髌骨骨密度可增加3.8%,临床症状骨折可以降低32%,椎体新发影像学骨折可以降低68%[16]。贾秀娟等研究发现,密固达在治疗老年性骨质疏松的安全性较高[17]。该药除了治疗骨质疏松,对其他癌症诱发的骨代谢异常及高血钙症等效果明显[18]。该药可以刺激上消化道,引起上消化道的不适,应采取合理服药的方式,减少上消化道的刺激[19]。研究分析发现,长期服用双膦酸盐类药物能显著增加患者食管癌的风险。Andrici等对7项观察性研究的结果进行meta分析发现,长期服用双膦酸盐类药物的患者其食管癌的发病率是其他未服用该药物的患者的1.74倍(OR=1.74, 95%CI为1.19-2.25)[20]。服用双膦酸药物可能还会出现急性期反应,可以服用阿司匹林等抗炎药缓解。另还有报道发现双膦酸盐类药物可能还

会出现肌肉酸痛、房颤,非典型性骨折、过敏反应以及颌骨坏死等不良反应[21]。

2.3. 雌激素

临床观察发现,绝经后的妇女患骨质疏松症的风险大大增加,这和绝经后的妇女体内的雌激素水平显著降低有关。因此补充一定剂量的雌激素也是治疗骨质疏松的一种方法。因此在妇女健康干预研究(Women's Health Initiative, WHI)中,研究人员将马雌激素和醋酸甲羟孕酮用于50~79岁绝经后妇女,发现雌激素可抑制破骨细胞内溶酶体的产生而减少骨吸收,使全身各个部分骨密度增加。有研究显示,绝经期妇女的骨流失与雌激素水平下降有关,但雌激素替代疗法(ERT)会增加冠心病、乳腺癌、中风和痴呆症的患病率,故不推荐用于临床[22]。

2.4. 选择性雌激素受体调节剂

有研究显示,绝经期妇女的骨流失与雌激素水平下降有关,雌激素与相应受体结合后,通过多种途径调节成骨细胞与破骨细胞功能,参与骨代谢活动并促进成骨细胞增殖,促进胶原合成并提高骨矿化,抑制破骨细胞活性并诱导凋亡,维持骨密度,保护骨组织。还可通过钙代谢调节系统影响骨代谢活动[23]。

莉芙敏片(黑升麻提取物)可通过激活骨骼雌激素受体,增加雌二醇浓度,提高骨合成减少骨吸收[24]。但雌激素替代疗法(ERT)会增加冠心病、乳腺癌、中风和痴呆症的患病率,故不推荐用于临床,而多采用选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)代替雌激素治疗绝经后骨质疏松症[25]。选择性雌激素受体调节剂(SERM)是人工合成的非甾体类化合物,可选择性地结合体内不同部位和组织的雌激素受体并表现出不同生理效应,其抑制破骨细胞介导的骨吸收的雌激素作用是通过与成骨和破骨细胞等雌激素受体结合实现的。盐酸雷诺昔芬(raloxifene hydrochloride, RH)属于SERMs中苯并噻吩类药物,为骨组织中的ER激动剂,而在乳腺和子宫中属于ER拮抗剂,故降低了患乳腺癌的风险[26],还可以增加骨密度降低骨折风险,但增加了绝经后骨质疏松患者形成深静脉血栓的风险[27]。异黄酮类(isoflavone, IS)是植物雌激素,对人体存在ER的器官不产生效应,因此不良反应较轻。巴多昔芬作为新一代选择性雌激素调节剂,在改善乳腺癌和子宫内膜组织安全性的同时又对骨质疏松和血脂异常有更好的疗效[28]。临床研究显示,绝经后骨质疏松而发生骨折的患者在常规治疗时与依普黄酮联合用药可明显加快骨折愈合,增加BMD。联合使用共轭马雌激素与醋酸甲羟孕酮可改善BMD并预防OP性骨折[29],巴多昔芬(bazedoxifene, BZA)与结合雌激素(conjugated estrogens, CE)联合使用,可减轻副作用并在用药12和24个月后显著提高绝经后女性的椎骨、髌骨骨密度,降低骨质疏松性骨折的发生[23]。

2.5. 降钙素

它的作用机制直接抑制破骨细胞的分化与增殖,降低破骨细胞的数量,破坏骨骼的动态平衡,减缓破骨细胞的

生长速度,从而抑制骨转化。它可以降低骨转换率以及可以使骨小梁的结构保持完整。它还可以促进血钙向骨转移,进而调节骨转换的过程。它还可以促进骨细胞的形成并且使骨细胞激活[30]。此外,鲑鱼降钙素还具有中枢神经抑制作用,通过有效降低疼痛感,进而提升患者生存质量。相关临床研究结果显示,对骨质疏松患者使用降钙素进行治疗可有效提高患者髌部、腰椎的骨密度。仅每日给予患者剂量为200U的合成鲑鱼降钙素鼻喷剂,便可明显降低患者非椎体、椎体骨折的风险,并有效缓解患者的疼痛感[31]。但临床上有出现使用鲑鱼降钙素导致过敏性休克的报道[21],所以对于长期应用降钙素治疗骨质疏松临床上仍存在着一定的争议。目前常用的药物有鲑鱼降钙素、益钙宁(elcatonin, EL)、密钙息(miocalcic, MI)等。阿法骨化醇与降钙素联合方案治疗骨质疏松症,临床疗效显著,可有效提升患者骨密度水平、OPG与BMP-2水平[32]。老年骨质疏松症患者应用唑来膦酸钠联合鲑鱼降钙素治疗可有效调节骨代谢,改善患者骨密度,疗效显著[33]。对于绝经后女性骨质疏松患者,鲑鱼降钙素联合骨化三醇治疗可显著增加髌部、腰椎等部位BMD,并明显缓解患者因骨质疏松导致的疼痛[34]。

3. 促进骨合成药物

3.1. PTH(甲状旁腺素)及其相关肽

研究发现,甲状旁腺素可以同时促进间充质干细胞向破骨细胞分化和成骨细胞的形成[35]。短期或间歇注射甲状旁腺素时可以刺激间充质干细胞向成骨细胞的分化,从而促进成骨。若长时间注射高水平的甲状旁腺激素可以促进骨吸收,从而导致骨量的丢失。此外PTH还能促进远球小管对钙的重吸收,从而提高血钙的含量[36]。甲状旁腺素相关肽(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)为一种多肽物质,其可以激活PTHr1,然后促进间充质干细胞向成骨细胞的增殖、分化及成熟,从而使成骨细胞数量增多,增强其功能,促进骨形成,抑制骨吸收。甲状旁腺素及其相关物治疗骨质疏松的目前应用于临床的甲状旁腺素及其相关肽主要有特立帕肽和阿巴洛帕肽。

特立帕肽是抗骨质疏松的药物中第一个促进骨形成的药物,为甲状旁腺激素相关肽,其含有PTH的N末端前34个氨基酸,因此包含了PTH N-末端具有生物活性的结构域其作用机制主要有以下几个方面PTH可以通过抑制成骨细胞的凋亡、促进成骨细胞的分化以及促进骨衬细胞的激活来调节骨代谢,抑制骨吸收,促进骨形成;PTH及其相关肽可以调节腺苷酸环化酶-环磷酸腺苷-蛋白激酶A通路,从而间接激活成骨细胞、骨衬细胞及骨髓基质干细胞表面的PTH-1受体,促进成骨细胞的增殖分化,延长成骨细胞的寿命;PTH可以通过过氧化物酶体增殖物使受体 γ 发生磷酸化修饰,减少间充质细胞向脂肪细胞的分化,从而使其更多的向脂肪细胞分化;PTH可以通过调节细胞因子的水平及Wnt通路促进骨形成[37]。有研究发现,长期应用特立帕肽可以明显促进骨质疏松性转子间骨折的患者的骨形成,使其腰椎和髌部骨密度(bone mineral density, BMD)得到明显的改善,并使其

骨折愈合的时间明显缩短,但仍然无法代替手术治疗[38]。Yang等[39]通过荟萃分析发现,特立帕肽可以使骨质疏松的患者的腰椎、股骨颈、髌关节处的BMD升高,使骨折发生的风险降低,且其疗效明显优于双膦酸盐类药物。另有研究发现,特立帕肽和钙剂联合使用再联合止痛疗法可以保治疗骨质疏松性脊柱骨折,可以促进骨折的愈合及防止脊柱椎体的塌陷[40]。特立帕肽和其他抑制骨吸收的药物如狄诺塞麦及双膦酸盐类药物联合使用时比单独使用时增加骨密度的效果更好,且可以降低双膦酸盐类药物对骨转换水平的抑制作用[41]。

阿巴洛帕肽为甲状旁腺素相关肽(PTH-related peptide, PTHrP)的类似物,其与甲状旁腺激素相关肽1-34具有76%同源性,与PTH 1-34具有41%同源性。其作用机制为:通过选择性地和成骨细胞的PTHr1上的RG构想结合,引起信号的短暂发生,从而控制细胞的增殖和分化,调节骨代谢平衡,促进骨重建,使BMG提高;通过下调成骨细胞上的RANKL的表达,减少骨吸收,使成骨能力大于骨吸收,降低血钙水平。与甲状旁腺素相比,阿巴洛帕肽不参与维生素D的活化,因此其不促进肠道对钙的吸收,并不会像PTH那样引起高钙血症等不良反应。和特立帕肽相比,其可以在降低绝经后骨质疏松患者椎体和非椎体骨折的风险的同时还可以改善骨微结构,增加腰椎、髌骨及股骨颈的骨密度。其增加皮质骨的骨密度的效果优于特立帕肽[42]。

特立帕肽的不良反应较轻,一般仅引起一些较轻微的头、头晕、恶心及呕吐等不良反应。有研究发现,和雷诺昔芬相比,特立帕肽唯一的不同之处就是可以引起肌肉痉挛。有动物实验发现,高剂量的特立帕肽可能会增加大鼠患骨肉瘤的风险[43],但在临床上使用特立帕肽患骨肿瘤或骨肉瘤的病例报道不常见,但由于其与患骨肿瘤的因果关系未明,临床推荐使用该药的时间为24个月。

3.2. 钙剂和维生素D

钙剂和维生素D为治疗骨质疏松的基础药物。钙剂参与骨矿化,是维持骨代谢的最基本的物质,而维生素D可以调节机体的钙的代谢,促进机体对钙的吸收和储存。因此在临床中常常将二者何用。

维生素D主要在肝、肾中活化,形成维生素D的活化形式-活化维生素D(1, 25-(OH)₂-D₃)。活化的维生素D经维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein, VD BP)运输和相应的靶器官上的维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合从而发挥一系列的生物学效应:如可以促进肠道对钙和磷的重吸收,以及促进肾小管对钙的重吸收,从而升高血钙浓度,改善骨代谢,促进骨矿化;影响破骨细胞的功能,抑制破骨细胞的骨吸收作用,从而抑制骨吸收,其与双膦酸盐类药物联合使用具有协同抗骨吸收的作用。我国人群中维生素D缺乏的现象较为普遍,流行病学资料显示,在日照较为充足的冬季广州地区,299名年龄 ≥ 50 岁的骨质疏松患者中维生素D水平正常的仅有10人,仅占3.3%[44]。该调查提示,骨质疏松的患者体内大部分都存在维生素D缺乏的现象。因此钙剂和维生素D

为治疗骨质疏松的一线用药，常和其他药物联合使用，但一般不单独使用。

补充钙剂或维生素D过量可能会引起肾结石、高钙血症、心肌梗死等不良反应，因此补充钙剂和维生素D要适量，临床上推荐每日补充钙剂为1000-1200mg，需分多次补充；补充维生素D每日适宜800-1000U。

3.3. 辛伐他汀

他汀类药物为临床中常用的降血脂的药物，辛伐他汀(simvastatin, SIM)可抑制内源性胆固醇生成，降低体内的血脂水平。研究发现，SIM也具有调节骨代谢的作用。体内动物实验研究中发现，SIM可以减缓卵巢摘除的小鼠的骨密度，改善其骨高代谢的状态，减缓骨丢失[45]；也可以抑制去卵巢大鼠的骨吸收，且对椎体骨的效果比对股骨的效果较好[46]。体外研究发现，SIM可以通过Hedgehog通路对调节骨髓间充质细胞的增殖与分化及其相关基因的表达，促进成骨细胞runx2、alpmRNA的表达。另有研究表明，辛伐他汀可以刺激骨形态发生蛋白-2的基因的表达，从而可以诱导间充质干细胞向骨细胞转化，促进成骨[47]。在应用辛伐他汀治疗骨质疏松的患者，其体内PINP水平较治疗前降低，且OPG、BAP、OC升高，CTX、 β -CTX、TRACP-5b有所降低，表示患者体内骨代谢与治疗前相比明显改善，提高患者的骨密度[48]。其还可以减少破骨细胞的数量和降低破骨细胞的活性，改善患者骨代谢情况[49]。但SIM的降低血脂的作用和促进骨形成的作用间并未见明显的相关性，因此这意味着骨质疏松患者在应用SIM可能不会发生血脂异常的不良反应。

3.4. 依普黄酮

依普黄酮能有效改善骨质疏松症的骨量减少，能显著减少由绝经妇女的骨质疏松症所造成的骨折。依普黄酮的有与雌激素相似的结构但无雌激素活性。进入人体内却可增加雌激素的活性。它通过抑制骨质溶解、刺激骨骼生长来减少骨质的循环率，在患者体内的雌激素诱导下使甲状腺细胞分泌降钙素而抑制破骨细胞的生成。研究表明依普黄酮对骨骼生成有直接影响，研究证实依普黄酮能使BMD增加或维持不变，对防止骨质流失的表现出优异的效果[50]。

4. 双重作用的药物（锶盐）

锶是骨骼中广泛存在的一种微量元素，对成骨细胞有促进作用，对破骨细胞有抑制作用[51]，同时对间充质干细胞有调节作用，改善骨的韧性，可多方面综合抗骨质疏松。雷奈酸锶(strontium renalate, SR)是常用的锶盐药物。联合用药方面，有动物实验表明SR与特立帕肽联合用药有利于增加去势大鼠BMD[52]，临床试验证明SR与密钙息合用对压缩性骨折的患者疗效较好。动物实验发现，SR可抑制糖皮质激素类药物引起的骨质疏松，还可以减少因雌激素下降引起的骨质疏松。SR对于治疗和预防绝经后妇女骨质疏松症有着显著的效果，可以显著降低发生骨折的风险，并且不会增加子宫内膜癌的风险

[53]。但是由于锶会使患者产生恶心、头痛、腹泻、皮炎、血栓栓塞、心肌梗死和皮肤反应等不良反应[54]，不推荐严重肾功能不全者、既往缺血性心脏病者、脑血管病史者使用，故在临床上的应用也具有很大的局限性[55]。

5. 中药

5.1. 单味中药

5.1.1. 补益肝肾药

中医认为，肝肾交融，相互滋养；肾精充沛，肝血充盛，则筋骨健壮。补肝益肾的代表要有杜仲和鹿茸。

中医认为：杜仲，味甘性温，归肝、肾经，可补肝肾，壮筋骨[56]。杜仲主要含有木脂素、杜仲胶、氨基酸、微量元素等。有研究人员从杜仲中提取出雌激素样作用的几种化合物，并且表明其具有不同的雌激素受体的亲和力和[57]。Pan等[58]从应用杜仲提取物的治疗中发现，其患者的骨强度有了明显的提高，且骨小梁微结构退化消失，骨转换标记物的水平降低。

鹿茸为梅花鹿或马鹿未骨化的，茸毛密生的雄鹿的鹿角，归肝、肾经。有研究发现，使用鹿茸治疗糖皮质激素诱导的大鼠骨质疏松模型时，鹿茸组相对于模型组其大鼠的BMD以及HDL-C的含量均增加[59]。王艳双等[60]发现梅花鹿茸I型胶原蛋白可以抑制破骨细胞的生长和分化。

5.1.2. 调补脾肾药

脾主肌肉，身体肌肉比重越小，则患骨质疏松的概率则越大。且脾主运化，脾运化失调，则食物中的营养物质难以被吸收而滋养骨骼。调补脾肾的代表药为黄芪、熟地及蛇床子，且其与调控TRAP基因及RANK基因的表达有关。

《本草纲目》记载：黄芪，味甘，性微温，无毒，归脾、肾经。熟地味甘，性微温，归肝、肾经[61]。有研究表明，黄芪和熟地两味药同时使用可以明显提高性激素水平，以及骨密度，可以改善骨代谢。并且与服用钙尔奇的对照组对比，效果显著，具有统计学意义($P<0.01$) [62]。

清汪昂的《本草备要》中记载：蛇床子，补肾命，祛风湿，辛苦而温。强阳益阴，补肾祛寒，祛风燥湿。蛇床子治疗骨质疏松的活性成分为蛇床子素，汤[63]等人研究发现：蛇床子素可以显著提高大鼠股骨BMD。且对蛇床子素的化学结构分析发现：蛇床子素和VitD3的结构相似，具有相同的活性环。因此可以推测蛇床子素主要以以下几个方面对抗骨质疏松：促进钙的吸收；通过抑制炎症促进骨形成；提高血清骨钙素(BGP)的水平及降低甲状旁腺素(PTH)的水平来影响钙磷代谢和钙盐的沉积。

5.1.3. 补肾壮骨药

中医认为导致骨质疏松的一个重要原因就是肾虚，因此可以通过补肾壮骨的药来治疗骨质疏松。补肾壮骨的代表药有淫羊藿和骨碎补等。

《本草纲目》记载:“淫羊藿,性温不寒,能益精气,真阳不足者宜之”。淫羊藿中治疗骨质疏松的活性成分为淫羊藿苷。淫羊藿苷可以使AKP的活性增加,使结缔组织生长因子(CTGF)的表达减少,促进BMP-2诱导的成骨细胞的分化。此外,它还可以促进机体里雌激素的生物合成作用[64],在体外促进成骨细胞分化的作用,可以治疗骨质疏松。

《本草新编》记载:“骨碎补,味苦,气温,无毒。入骨,用之以补接伤碎最神”。骨碎补中治疗骨质疏松的有效成分为骨碎补总黄酮。骨碎补总黄酮可以用来治疗雌激素缺乏而导致的骨质疏松的患者,它可以和体内的雌激素受体结合,提高成骨细胞的活性,同时还可以抑制破骨细胞的生长,从而促进成骨作用,抑制骨吸收[65]。

5.1.4. 活血祛瘀药

丹参,可活血祛瘀、通经止痛,主治胸痹心痛、脘腹胁痛等。林等[66]通过实验发现丹参提取物丹参酚酸可明显改善风湿性关节炎以及骨质疏松的各项因子阳性率及因子的水平。还有实验表明[67]丹参可明显促进人成骨细胞骨钙素生成,并提高胞内钙离子浓度,证明丹参有促进骨形成的作用。

5.2. 中药方剂

5.2.1. 龙牡壮骨颗粒

龙牡壮骨颗粒为黄芪、党参、炒白术、山药、茯苓、大枣、炒鸡内金、龙骨、牡蛎、五味子、龟甲、麦冬、甘草十三味药,加以葡萄糖酸钙、乳酸钙、维生素D2等组成[68]。戴亦晖等研究表明,龙牡壮骨颗粒与常见的化学药物相比具有毒副作用小,疗效快,价格低的优点。能有效缓解骨质疏松患者的疼痛,显著提高患者骨密度,且结果具有统计学意义[69]。胡振波等研究发现,龙牡壮骨颗粒与钙尔奇相比可以更快的帮助绝经后骨质疏松患者提高骨密度,改善患者的生活质量[70]。另外还有研究表明,龙牡壮骨颗粒可以提高GIOP大鼠的血钙、股骨干重、骨钙及干骺端的骨密度、皮质外径、骨干骨密度、皮质密度、髓质密度等。

5.2.2. 仙灵骨葆胶囊

仙灵骨葆胶囊由淫羊藿、续断、补骨脂、丹参和知母等中药组成。刘美芳等研究表明仙灵骨葆胶囊可以有效的促进成骨细胞的增殖,抑制破骨细胞对骨的重吸收,促进成骨[71]。除此之外该药物还可以促进此外,该药物还能增加骨密度,提高骨钙含量,抑制破骨细胞的作用,促进骨小梁的重建与成熟,增加成骨细胞的数目[72]。

5.2.3. 健脾补肾中药复方

健脾补肾法中药复方由菟丝子、枸杞子、淮山、女贞子、党参、仙灵脾、杜仲等组成。有学者采用健脾补肾中药复方治疗骨质疏松患者,发现20名患者中有7名患

者骨痛症状消失或明显改善,5名患者骨痛症状得到明显的改善。其对骨痛症状的总有效率为70%[73]。

5.2.4. 卫骨胶囊

卫骨胶囊为纯中药制剂。有学者[74]使用卫骨胶囊对骨质疏松患者进行治疗,使用维生素D1000IU+钙片1g为对照组,结果发现卫骨胶囊治疗骨质疏松症总有效率可达96%,其中显效率88%,而维生素D1000IU+钙片1g组的有效率仅为10%,且两组的差异有统计学意义($P<0.01$),且同时服用卫骨胶囊前后,患者的骨密度有了提高,且差异有统计学意义($P<0.01$)。其结果提示使用卫骨胶囊可以治疗骨质疏松。

5.2.5. 强骨胶囊

强骨胶囊有补肾,强骨,止痛的功效。用于肾阳虚所致的骨痿,临床用于骨脆易折、腰背或四肢关节疼痛、畏寒肢冷或抽筋、下肢无力、夜尿频多;原发性骨质疏松症、骨量减少等患者。口服,与降钙素,针灸等常规药物及治疗方法联用均可有效改善临床症状[75, 76]。有相关研究表明可通过经p38-丝裂原活化的磷酸激酶(p38MAPK)信号通路用于骨关节炎,风湿性关节炎等疾病治疗[77, 78]。

5.2.6. 金天格胶囊

金天格胶囊可促进骨形成,增加骨密度,降低骨折发生率。能有效改善骨质疏松患者腰背疼痛,腿膝瘫软,下肢痿弱,步履艰难等症状。与其他常规药物联合使用,可减轻疼痛症状,提高血钙水平[79]。

5.2.7. 骨疏康胶囊

骨疏康胶囊有补肾益气,活血壮骨的功效。临床主要用于肾虚兼气血不足所致的原发性骨质疏松症,改善腰背疼痛、腰膝酸软、下肢痿弱、步履艰难、神疲、目眩、舌质偏红等症状。研究展示骨疏康胶囊对肾阳虚型骨质疏松症患者的治疗及对骨代谢的影响相较于常规治疗组,骨疏康组的治疗有效率83.75%明显高于常规组53.75%($P<0.05$),患者骨腰椎、髌部骨密度均高于常规组,且患者血清碱性磷酸酶等水平明显提高[80]。

5.2.8. 护骨胶囊

护骨胶囊有补肾益精的功效。用于改善骨质疏松患者肾精亏虚,腰脊疼痛,痿软无力,下肢痿弱,步履艰难,足跟疼痛,性欲减退,头晕耳鸣等症状。护骨胶囊可能通过上调Runx2 mRNA水平,对成骨细胞有促增殖、促分化的作用[81]。单独使用可改善疼痛症状,提高腰椎、Ward三角区骨密度,提高护骨素水平,降低细胞核因子- κ B受体活化因子配体、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b水平[82]。

5.2.9. 金乌骨通胶囊

金乌骨胶囊有滋补肝肾,祛风除湿,活血通络的功效。临床用于改善绝经后骨质疏松患者肝肾不足,风寒湿痹,骨质疏松,骨质增生引起的腰腿酸痛,肢体麻木等症状[83]。可提高绝经后骨质疏松患者腰椎及髌部骨密

度,提高血清碱性磷酸酶、骨碱性磷酸酶水平,降低尿羟脯氨酸/肌酐、尿钙/肌酐水平,临床疗效显著[84]。

5.2.10. 骨愈灵胶囊

骨愈灵胶囊有活血化瘀,消肿止痛,强筋壮骨的功效。用于骨质疏松及骨折。有研究证实,经为期12个月的治疗后,骨愈灵胶囊组较对照组明显改善症状,患者腰椎及股骨颈骨密度明显提高,碱性磷酸酶水平明显降低,抗酒石酸酸性磷酸酶-5b等水平明显提高,对绝经后骨质疏松症患者骨密度和骨代谢影响显著[85]。

6. 结语与展望

随着人口不断老龄化,OP的患病率不断的增加。目前治疗骨质疏松的药物主要是从抑制骨的吸收和促进成骨的两方面机制进行治疗,另外还有中药治疗骨质疏松的效果良好,但目前没有一种药物可以恢复已经丢失的骨质,只是可以降低骨质丢失的速度。抑制骨吸收的药物主要是通过抑制破骨细胞的活性,从而减少骨盐的溶解,且目前临床中应用最多的双膦酸盐类药物属于该类型药物。但是由于该类药物的主要成分为化学物质或激素,所以该类型的药物的副作用较多,如双膦酸盐类具有较大的肾毒性,而雌激素可以使患冠心病及恶性肿瘤的风险升高。促进骨形成的药物目前为钙剂应用的较多,因为其对组织并无较大的毒害作用。但较多的使用钙剂易造成钙剂的沉积,引发肾结石等疾病。且钙剂的吸收还需要维生素D的,因此补钙的同时还需要补充一定量的维生素D,使治疗过程更加复杂。我国传统中医药目前在治疗骨质疏松中也有一定的使用,但由于其作用机制不明,且见效慢等,不被一部分患者所接受。并且对于不同类型的骨质疏松,比如绝经后骨质疏松、骨折后骨质疏松、糖尿病合并骨质疏松的患者,不同药物的治疗效果不同。因此如何选择最针对患者病因的药物,以及如何为患者选择最优的药物配伍方案,使得治疗效果最优,毒副作用最小都是值得研究的方向。而不同药物单独使用与联合使用的效果也不同,且药物的不良反应等问题为骨质疏松的治疗提出了挑战,如何解决这些问题仍是重中之重。

参考文献

- [1] Albright F, Smith PH, Richardson AMJJotAMA: Postmenopausal osteoporosis. Its clinical features. JAMA. 1940, 116 (22): 2465-2474.
- [2] 王文汇:抗骨质疏松药物的作用及进展%J中国医刊. 2021, 56 (11): 1189-1192.
- [3] Cummings SR, Martin JS, Mcclung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang AJNEJoM: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. 2009, 361 (8): 756-765.
- [4] Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Lamy OJNEJoM: Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. 2009, 361 (8): 745-755.
- [5] Langdahl BL, Stubbe TC, Pei-Ran H, Roland C, Ed Ward C, Kendler DL, Jean-Yves R, Alan K, Michael LE, Miller PDJJCE et al: A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. 2015 (4): 1335-1342.
- [6] Eric O, Teglbjrg CS, Langdahl BL, Roland C, Edward C, Kendler DL, Jean-Yves R, Alan K, Michael LE, Miller PDJJCEM: A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. 2012 (9): 3161-3169.
- [7] Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras PJEJoE: THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Denosumab versus bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis. 2018, 179 (1): EJE-18-0056.
- [8] Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, Malouf J, Bone HG, J.-Y R, Singer AJJoCE et al: Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. (8): 3163-3170.
- [9] Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, Adachi JD, Lems WFJA, Rheumatology: Denosumab vs risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: final results of a 24-month randomized, double-blind, double-dummy trial. 2019, 71 (7).
- [10] Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, Chapurlat R, Wang A, Pannacciulli N, Lems WFJLD et al: Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. 2018: S2213858718300755.
- [11] Chotiyarnwong P, Mccloskey E, Eastell R, Mcclung MR, Cummings SRJJoB, Research M: A Pooled Analysis of Fall Incidence From Placebo-Controlled Trials of Denosumab. 2020, 35 (6).
- [12] 陈镜,冯正平:骨质疏松症治疗药物研究进展%J中国骨质疏松杂志. 2021, 27 (05): 776-780.
- [13] 吴宇龄,齐齐哈尔医学院学报于J:探讨骨质疏松患者采取骨化三醇与双膦酸盐类药物治疗的效果和安全性. 2019, 40 (19): 2.
- [14] Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJJOI: Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. 2008, 19 (6): 733-759.
- [15] 樊勤学,陆琳松,孙治国,李祖涛,米尔阿里木·木尔提扎,徐阔,王浩,骨科袁J:唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症的临床观察. 2014, 5 (2): 3.
- [16] Black DM, Reid IR, Lyles K, Bucci-Rechtweg C, Eastell RJB: Reduction in the risk of clinical fractures after a single dose of zoledronic Acid 5 milligrams. 2013, 98 (2): 557-563.

- [17] 贾秀娟,贾黎,钟丽娜,中国骨质疏松杂志章J:高龄老年骨质疏松症患者应用唑来膦酸注射液的安全性及疗效初步分析. 2013, 000 (010): 1080-1083。
- [18] Tamara, Isakova, Patricia, Wahl, Gabriela, Vargas, Orlando, International GJK: Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. 2011.
- [19] A BC, B DCBJMCP: Oral Bisphosphonates and Upper Gastrointestinal Tract Problems: What Is the Evidence? 2002, 77 (10): 1031-1043.
- [20] Pharmacology JAMTGDEJA, Therapeutics: Meta-analysis: oral bisphosphonates and the risk of oesophageal cancer. 2012, 36 (8): 708-716.
- [21] 王非,荆莉,石卫峰,药品评价徐J:抗骨质疏松药物的不良反应. 2013 (23): 6。
- [22] Cauley JA, Robbins J, Zhao C, Cummings SR, Watts NB, JotAMA: Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density: The Women's Health Initiative Randomized Trial. 2003, 290 (13): 1729-1738.
- [23] 中国骨质疏松杂志张J:雌激素与雌激素受体骨代谢调节作用. 2019, 25 (5): 5。
- [24] 刘颖,陈中沛,邓武权,姜友昭,吴绮楠,陈兵,中国老年学杂志王J:黑升麻提取物治疗围绝经期骨质疏松患者的疗效. 2013, 33 (6): 2。
- [25] 夏维波,章振林,林华,金小岚,余卫,中国骨质疏松杂志付J:原发性骨质疏松症诊疗指南(2017). 2019。
- [26] Recker RR, Mitlak BH, Xiao N, Krege JH, JCMR, Opinion: Long-term raloxifene for postmenopausal osteoporosis. 2011, 27 (9): 1755-1761.
- [27] 胡焱,万媛,张书力,乔杰,袁峰,冯丹:雌激素替代疗法联合利塞膦酸钠对绝经期骨质疏松患者疼痛及血清BGP,BAP,E2水平的影响. 2022 (2)。
- [28] 武警后勤学院学报: 医学版张J:绝经后妇女骨质疏松治疗进展. 2014 (8): 4。
- [29] Ishtiaq S, Fogelman I, Hampson GJ, JoEI: Treatment of postmenopausal osteoporosis: beyond bisphosphonates. 2015, 38 (1): 13-29.
- [30] 杜娟,管慧,刘英,刘慧红,现代生物医学进展林J:鲑鱼降钙素联合糖皮质激素吸入治疗COPD合并骨质疏松的疗效及对血清PINP, β -CTX,MMP-9水平的影响. 2019 (14): 5。
- [31] 中国处方药李J:骨质疏松药物治疗研究进展.2018,16(4):2.
- [32] 覃丹,丁洁,临床药物治疗杂志涂J:阿法骨化醇联合降钙素治疗骨质疏松症的有效性. 2021, 19 (9): 5。
- [33] 李晓辉,魏国贤,李晓萍,张军平,医学理论与实践梁J:老年骨质疏松症患者应用唑来膦酸钠联合鲑鱼降钙素治疗的效果观察. 2021, 34 (21): 3。
- [34] 李雪琴,张日恒,郑宇蓝:鲑鱼降钙素+骨化三醇治疗绝经后骨质疏松症的疗效及骨密度情况观察%J黑龙江中医药. 2020, 49 (01): 27-28。
- [35] 董冰子,中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志孙J:骨质疏松症治疗新进展:从分子机制到药物靶点. 2018, 11 (6): 8。
- [36] 中国骨质疏松杂志张J:甲状旁腺素的生物学研究与成骨作用. 2017, 23 (12): 6。
- [37] Reeve J, Hesp R, Williams D, Hulme P, Klenerman L, Zanelli J, Darby AJ, Tregear GW, Parsons JAJL: Anabolic effect of low doses of a fragment of human parathyroid hormone on the skeleton in postmenopausal osteoporosis. 1976, 307 (7968): 1035-1038.
- [38] 季祥,纪泉,孙凤坡,刘军川,刘光年,中华老年医学杂志文J:老年骨质疏松性转子间骨折患者长期使用特立帕肽的效果分析. 2018, 37 (12): 5。
- [39] Yang C, Le G, Lu C, Wei R, Zhan XJM: Effects of teriparatide compared with risedronate in the treatment of osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. 2020, 99 (7): e19042.
- [40] 杨德鸿,胡少宇,孟越,童国军,南方医科大学学报陈J:特立帕肽保守治疗骨质疏松性脊柱骨折:12例报告. 2016, 36 (3): 5。
- [41] Antonio, Figliomeni, Viola, Signorini, Maurizio, Clinical MJ, Rheumatology E: One year in review 2018: progress in osteoporosis treatment. 2018.
- [42] Costa AG, Cusano NE, Silva BC, Cremers S, Bilezikian JPNRR: Cathepsin K: its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. 2011, 7 (8):447.
- [43] John, L., Vahle, Gerald, G., Long, George, Sandusky, Michael, Pathology WJT: Bone Neoplasms in F344 Rats Given Teriparatide [rhPTH(1-34)] Are Dependent on Duration of Treatment and Dose. 2016.
- [44] 孙平,虎松艳,巫培康,蔡妹群,楼慧玲,中国骨质疏松杂志王J:广州地区骨质疏松症患者冬季维生素D水平现状分析. 2016, 22 (6): 4。
- [45] 王晶,赵津璋,刘国良,李微,中国医学装备周J:辛伐他汀对去卵巢小鼠骨保护作用的实验研究. 2019, 16 (1): 4。
- [46] 张岩,刘昊,邢磊,张国彬,中国组织工程研究田J:辛伐他汀干预卵巢切除大鼠骨密度和生物力学性能的变化. 2016, 20 (7): 6。
- [47] 中国老年学杂志刘J:老年2型糖尿病合并骨质疏松患者行唑来膦酸联合辛伐他汀的治疗效果. 2021, 41 (12): 4。
- [48] 李杰,上官海燕,陈晓倩,王亚梅,仲彬,临床和实验医学杂志周J:辛伐他汀对更年期糖尿病患者骨密度、骨代谢影响的前瞻性随机对照研究. 2020, 19 (20): 5。
- [49] 申红梅,潘兹海,临床研究郭J:对比研究老年高血压合并骨质疏松患者口服依那普利联合辛伐他汀对骨密度及骨代谢指标的效果. 2019, 27 (7): 2。
- [50] 何鹏,金一,中国新药杂志马J:治疗骨质疏松新药——依普黄酮. 1999, 8 (010): 670-672。
- [51] Jian-Guo, Chu, Mu-Wei, Dai, Yu, Wang, Fa-Ming, Tian, Hui-Ping, Disorders SIBM: Strontium ranelate causes osteophytes overgrowth in a model of early phase osteoarthritis. 2017.

- [52] 朱庆华,陶周善,谢加兵,杨民,大连医科大学学报丁J:甲状旁腺激素1-34和雷奈酸锶联合使用对去势大鼠骨质疏松症影响的研究. 2017, 39 (1): 5。
- [53] Lucif N, Oliveira RZ, Achcar J, Lima CMM, Silvah JH, Marchini JSJotAGS: Effect of Strontium Ranelate on Bone Metabolism of Elderly Men. 2015, 63 (12): 2634-2635.
- [54] Bolland MJ, Grey AJBO: A comparison of adverse event and fracture efficacy data for strontium ranelate in regulatory documents and the publication record. 2014, 4 (10): e005787.
- [55] Ding XY, Jiang Y, Jia XM, Liu FHJCPJ: Synthesis of Strontium Ranelate,an Antiosteoporosis Drug. 2008, 43 (11): 874-876.
- [56] 成都中医学院编:常用中药学:常用中药学; 1971。
- [57] Wang H, Li MC, Jing Y, Dan Y, Su YF, Fan GW, Yan Z, Gao XM, Paoletti RJFC: Estrogenic properties of six compounds derived from *Eucommia ulmoides* Oliv. and their differing biological activity through estrogen receptors α and β . 2011, 129 (2): 408-416.
- [58] Pan, Yalei, Niu, Yinbo, Chenrui, Zhai, Yuankun, Zhang, Rong, Medicine GJAJOC: Du-Zhong (*Eucommia ulmoides*) Prevents Disuse-Induced Osteoporosis in Hind Limb Suspension Rats. 2014.
- [59] 张维,长春中医药大学学报尹J:鹿茸提取物治疗骨质疏松症研究. 2016 (2): 3。
- [60] 王艳双,罗速,张大方,曲晓波,王秀丽,谭寅凤,中草药李J:梅花鹿茸 I 型胶原对破骨细胞的影响及其分子机制. 2013, 044 (024): 3503-3509。
- [61] 李时珍:本草纲目.上册:本草纲目.上册; 1982。
- [62] 刘章碧,-页严J中年卷期:熟地,黄芪为主药治疗绝经后骨质疏松症的临床观察. 2014。
- [63] 汤群芳,孔令军,顾振纶,中草药谢J:蛇床子素抑制大鼠骨质疏松的实验研究. 2006, 37 (11): 3。
- [64] Xu B, Wang X, Wu C, Zhu L, Chen O, Wang X, Gianpaolo PJPO: Flavonoid compound icariin enhances BMP-2 induced differentiation and signalling by targeting to connective tissue growth factor (CTGF) in SAMP6 osteoblasts. 2018, 13 (7): e0200367-.
- [65] 段斌斌,万全增,李春雯,中医正骨史J:骨碎补对OPG/RANKL表达影响的研究进展. 2011, 23 (6): 40-42。
- [66] 林民贵,中国实用医药肖J:丹酚酸抗类风湿性关节炎致骨质疏松的实验研究. 2014 (21): 2。
- [67] 张晓,张国庆,顾伯林,徐又佳,世界科学技术-中医药现代化姜J:丹参对成人成骨细胞骨钙素生成及钙离子浓度的影响. 2013, 15 (2): 274-277。
- [68] 胡振波,赵刚,刘惟莞,夏纯,丁虹,世界中医药黄J:龙牡壮骨颗粒对糖皮质激素所致大鼠骨质疏松症作用研究. 2017, 12 (12): 3。
- [69] 戴亦晖,中国疗养医学陈J:龙牡壮骨颗粒治疗原发性骨质疏松症的临床观察. 2012, 21 (2): 2。
- [70] 傅兰清,胡亚俊,世界中医药王J:龙牡壮骨颗粒在治疗绝经期骨质疏松性椎体压缩性骨折的临床观察. 2017, 12 (5): 5。
- [71] 刘美芳,杨锋,云南中医中药杂志曾J:仙灵骨葆胶囊治疗绝经后女性骨质疏松症的疗效观察. 2021, 42 (6): 4。
- [72] 陈礼梅,林晓洁,徐嘉辉,胡红艳,中国医学创新杨J:补骨强筋方治疗围绝经期骨质疏松症的疗效及对性激素、炎症因子的影响. 2019, 16 (36): 5。
- [73] 罗娟,胡永善,吴毅,中国康复医学杂志孙J:补肾健脾中药治疗骨质疏松症疗效观察. 2007, 22 (10): 2。
- [74] 蒋淑媛,尤田,中国骨质疏松杂志张J:中药卫骨胶囊治疗骨质疏松症的临床观察. 2002, 8 (4): 3。
- [75] 陈伦,祁佳,中国骨质疏松杂志陶J:强骨胶囊联合降钙素治疗骨质疏松的系统评价. 2019, 25 (11): 6。
- [76] 世界复合医学侯J:分析老年性骨质疏松症患者应用强骨胶囊联合温针灸治疗的价值. 2020 (1): 4。
- [77] 薛英,中华生物医学工程杂志郝J:强骨胶囊经p38-丝裂原活化的磷酸激酶信号通路对膝关节骨性关节炎的作用机制. 2021, 27 (5): 6。
- [78] 李旭艳:强骨胶囊治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松的临床效果及安全性分析%J内蒙古中医药. 2021, 40 (7)。
- [79] 梁爽,王忠霞,刘西哲,河北医药潘J:金天格胶囊治疗老年骨质疏松症的疗效观察. 2021, 43 (10): 4。
- [80] 成洁,王颖,吉健华,宋欣丽,陕西中医黄J:骨疏康胶囊治疗肾阳虚型骨质疏松症疗效及对患者骨代谢影响. 2019, 40 (9): 4。
- [81] 李宝红,吴劲东,赵文昌,辽宁中医药大学学报宋J:护骨胶囊对成骨细胞增殖、分化影响. 2013, 15 (10): 3。
- [82] 谢雁鸣,刘垲,姜俊杰,魏戌,申浩,支英杰,孙晶,李晋玉,包晓霞,中国中药杂志师J:绝经后骨质疏松症中医临床实践指南(征求意见稿). 2021, 46 (22): 7。
- [83] 王金台,王淑玲,中国实用医药郝J:金乌骨通胶囊治疗绝经后骨质疏松的临床研究. 2008, 3 (34): 2。
- [84] 孙以成,中国骨质疏松杂志林J:骨愈灵胶囊对绝经后骨质疏松症的疗效及骨代谢指标的影响. 2020, 26 (3): 4。
- [85] Drugs EDJ, Aging: Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. 2018, 35 (21): 163.