

• 综 述 •

补骨脂抗骨质疏松研究概况

翟远坤¹ 武祥龙¹ 潘亚磊¹ 牛银波¹ 梅其炳^{1,2*}

(1. 西北工业大学生命学院, 陕西省西安市碑林区友谊西路 127 号, 710072; 2. 中国人民解放军第四军医大学)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81073037); 国家科技重大专项资助项目(2011ZX09401-308-28);

国家重点基础研究发展计划(“973”计划)前期研究专项(2010CB535002)

* 通讯作者: qbmei@nwpu.edu.cn

[摘要] 补骨脂是治疗骨质疏松方剂中的常用中药。研究表明, 补骨脂具有促进骨形成和抑制骨吸收的双重抗骨质疏松活性。综述了补骨脂提取物及其单体成分对成骨细胞、破骨细胞和骨质疏松动物模型作用的研究概况, 为抗骨质疏松新药的开发提供研究思路。

[关键词] 补骨脂; 补骨脂素; 异补骨脂素; 成骨细胞; 破骨细胞; 骨质疏松

中草药补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥果实, 性温, 味辛、苦, 有补肾助阳, 纳气止泻之功效^[1]。首见于《开宝本草》, 《药性论》则对其描述为: “治男子腰痛膝冷囊湿, 逐诸冷痹顽, 止小便利, 腹中冷”, 具有补肾助阳、固精缩尿、温中止泻作用^[2-3]。现代药理学研究表明, 补骨脂具有多种药理学活性, 如抗癌活性、提高免疫系统的功能、雌激素样作用、促进骨骼的再生与重建、抑菌活性以及银屑病的治疗等^[4-6]。其中补骨脂用于骨质疏松症的防治具有悠久的历史, 在诸多方剂中均有体现^[7-9]。近年来, 补骨脂对骨质疏松症的治疗已经成为骨科基础研究领域的一个热点。现将近年来补骨脂抗骨质疏松的研究成果概述如下。

1 传统中药方剂中补骨脂的应用

仙灵骨葆胶囊是目前应用较为广泛的中药复方制剂, 其中含有淫羊藿、补骨脂、续断、丹参等, 主要用于老年性骨关节炎和骨质疏松症的治疗。孙琳等^[10]观察了 162 例骨关节炎患者服用仙灵骨葆胶囊后的疗效, 总有效率为 92.6%, 可以有效地缓解关节僵痛, 患者的关节功能得到恢复, 可以进行一定的活动。吴文等^[11]观察了仙灵骨葆胶囊对绝经后妇女骨质疏松的治疗作用, 并以单纯钙剂作为对照, 分别在治疗前、治疗 6 个月和 12 个月后, 检测骨密度、血中胰岛素样生长因子(IGF)-1、骨钙素以及 I 型胶原 C 端异构肽的含量等骨代谢指标, 结果发现, 治疗组的各项指标均优于同期对照组 ($P < 0.01$), 表明含补骨脂的仙灵骨葆胶囊可以有效治疗

绝经后妇女的骨质疏松症, 但单纯的钙剂效果较差, 不能显著抑制骨量的丢失。李震等^[12]研究发现, 仙灵骨葆胶囊可以预防去卵巢大鼠的腰椎骨量丢失及腰椎间盘退变, 其可能机制与椎间盘基质金属蛋白酶-13 表达的上调有关, 降低雌激素缺乏导致的高骨转换, 维持椎体骨量和松质骨的微观结构, 并抑制软骨终板硬化, 从而改善去卵巢大鼠椎间盘的生物力学环境、局部血液循环和营养供应及细胞外基质的代谢。

广州中医药大学附属骨伤科医院制剂室研制出骨康复方制剂(主要由补骨脂、淫羊藿、熟地黄组成), 并观察了该制剂与骨质疏松症的关系。徐无忌等^[13]观察到, 中药骨康含药血清可抑制成脂诱导剂对骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化的促进作用。邵敏^[14]等研究表明, 骨康含药血清可以直接抑制破骨细胞的功能, 从而抑制骨吸收, 并具有副作用小的优势。魏合伟等^[15]运用骨康含药血清培养的成骨细胞进行移植, 发现其能增强骨髓中血小板衍生生长因子 A 和 αR 的表达, 促进骨质疏松性骨折的愈合。韩清民等^[16]观察发现, 肿瘤坏死因子 α 可诱导成骨细胞凋亡, 而用中药骨康含药血清培养的成骨细胞可部分对抗肿瘤坏死因子 α 所造成的损伤, 表明中药骨康可阻滞肿瘤坏死因子 α 诱导的成骨细胞凋亡, 发挥防治骨质疏松的作用。杜莹^[17]、林一峰等^[18]也观察了中药骨康对骨质疏松症的治疗效果, 得出与以上相似的结论。

目前研究较多的其他中药方剂中也含有补骨脂

成分。如方锐等^[19]观察了补肾通络方(含骨碎补、补骨脂、杜仲等)对 SD 大鼠骨性关节炎、骨质疏松症模型骨密度的影响,结果发现,补肾通络方可以显著提高 SD 大鼠的骨密度,对抗因雌激素减少所造成的骨质疏松症。曾武雄等^[20]以绝经 1 年以上的骨质疏松症妇女为观察对象,观察了补肾活血复方中药(含淫羊藿、鹿角胶、山茱萸、补骨脂等)与激素替代治疗对患者体内血清细胞因子水平的影响,发现补肾活血复方中药治疗及激素替代治疗对血清白细胞介素 1β 和肿瘤坏死因子 α 的作用相近,而补肾活血复方中药对白细胞介素 6 的作用更强。周军杰等^[21]自行制备丹黄补骨方(含丹参、黄芪、补骨脂等),研究发现,该方剂可以维持骨量,对骨质疏松症具有显著疗效,在改善骨质疏松症患者的中医证候评分和血生化指标方面均优于骨松宝颗粒组。此外,采用自行制备的方剂,如抗骨衰丸^[22]、补骨脂汤^[23]和壮骨止痛胶囊^[24]等,观察了其对骨质疏松患者骨密度和生化指标的影响,发现以上含补骨脂的方剂对骨质疏松症均有一定的疗效。

2 补骨脂颗粒及注射液的抗骨质疏松作用

目前对补骨脂的开发已经有了初步成效,有补骨脂颗粒和补骨脂注射液,但仅限于医院或科研机构的科研所用,并未大面积应用于临床。张茹等^[25]观察了复方补骨脂颗粒对维甲酸致骨质疏松大鼠的影响,通过观察大鼠的体重、性腺器官的萎缩、血清碱性磷酸酶活性、骨灰重及骨钙含量等相关指标,来评价其治疗骨质疏松症的效果,结果发现,复方补骨脂颗粒可明显改善维甲酸致骨质疏松大鼠的一般状况,减缓体重和性腺器官的萎缩($P < 0.05$ 或 < 0.01),降低血清碱性磷酸酶活性($P < 0.01$),增加骨质疏松大鼠的骨灰重及骨钙含量($P < 0.01$),部分指标甚至优于阳性对照(仙灵骨葆胶囊),表明复方补骨脂颗粒对维甲酸致骨质疏松大鼠具有明显治疗作用。

马俊岭等^[26]选取老年骨质疏松症患者 30 例,观察了药物联合使用对骨质疏松症的治疗效果。方案是补骨脂颗粒、依降钙素联合使用 3 个月后,改用仙灵骨葆、福善美、阿法骨化醇口服,联合连续使用 9 个月,结果发现,除 L_1 骨密度外, L_1 T 值和 L_2 、 L_3 、 L_4 、 $L_2 \sim 4$ 、股骨颈、股骨粗隆、全髌的骨密度及 T 值均上升;其中 L_3 、股骨粗隆的骨密度和 T 值治疗前后比较差异有统计学意义,表明中西医结合治疗老年骨质疏松症疗效较好,可以明显提高骨密度。

林举择等^[27]用含补骨脂注射液 5%、12.5%、25%、50%、100% 培养基进行培养,MTT 法观察细胞存活和增殖能力,以此研究补骨脂注射液对体外培养乳鼠颅骨成骨细胞增殖的影响,结果显示,补骨脂注射液可以显著促进大鼠颅骨成骨细胞的增殖,表明补骨脂的抗骨质疏松作用与其增加成骨细胞的数量相关。

3 补骨脂水提液的抗骨质疏松作用

蔡玉霞等^[28]观察了补骨脂水煎剂对去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢的影响,发现去卵巢大鼠的骨密度及血清中 1,25-二羟基维生素 D_3 水平明显降低并伴随血清骨钙素、肿瘤坏死因子 α 的升高,同时体内雌二醇水平也明显降低,在灌服补骨脂水煎剂后,骨密度增加,血清 1,25-二羟基维生素 D_3 升高,肿瘤坏死因子 α 水平降低,推测补骨脂可能直接或间接的调节了机体的骨代谢和细胞因子,使去卵巢骨质疏松大鼠的骨密度增加,而这种作用可能与补骨脂中所含的雌激素样活性成分相关。

邓平香等^[29]观察了中药补骨脂水提物对去卵巢大鼠骨转换及血脂代谢的影响,以尿中吡啶交联/肌酐比率(Pyd/Cr)和脱氧吡啶交联/肌酐比率(Dpd/Cr)、血浆碱性磷酸酶、胆固醇、甘油三酯的变化作为检测指标,结果发现,补骨脂治疗组和阳性对照雌激素组的 Pyd/Cr、Dpd/Cr 有所下降,表明补骨脂水提物与雌激素相近,对骨吸收具有显著的抑制作用,同时治疗组的碱性磷酸酶水平显著升高,提示补骨脂水提物治疗在抑制大鼠骨吸收的同时,还可促进骨形成。

田丹等^[30]观察了不同浓度的补骨脂水提液对成骨细胞骨保护素(OPG)和核因子 κB 受体激活因子配体(RANKL)mRNA 表达比率的影响,结果发现,1.0mg/ml 和 10mg/ml 的补骨脂水提液能明显上调 OPG/RANKL 的比值,表明补骨脂水提液能够通过调节 OPG/RANKL 的比值抑制破骨细胞的分化成熟,从而抑制骨吸收,治疗骨质疏松症。

Wong 等^[31]发现,补骨脂提取物与胶原混合可以治疗新西兰白兔的骨缺损,促进体内新骨的形成和成骨细胞的增殖,效果优于单纯胶原治疗组。Tsai 等^[32]发现,口服剂量为每天 25mg/kg 或 50mg/kg 的补骨脂提取物可以降低去卵巢大鼠尿液中钙的排泄和血清骨钙素的水平,增加骨密度,促进新骨的形成,但不改变大鼠的体重和子宫重量,表明补骨脂提取物可以作为治疗绝经后骨质疏松症的

候选药物。

4 补骨脂活性部位提取物的抗骨质疏松作用

高晓燕等^[33]采用各种补肾中药的醇提取物与成骨样细胞 UM106 体外共同培养,以 MTT 法检测细胞的增殖,结果发现,在所筛选的 15 种补肾中药中,补骨脂、蛇床子和锁阳对成骨样细胞的增殖具有显著的促进作用。Lim 等^[34]发现,补骨脂的醇提取物(PCE)以及其活性成分对去卵巢大鼠的骨丢失具有保护作用,可以提高碱性磷酸酶活性、Ca 浓度,血浆中雌激素的水平和骨密度,同时降低无机磷的水平,其中补骨脂酚与 $ER\alpha$ 的结合活性要比 $ER\beta$ 强 3 倍。尽管补骨脂酚和 PCE 在体外检测试验中发现具有雌激素样活性,但对子宫不具有刺激作用。

杨荣平等^[35]观察了补骨脂活性部位提取物对体外培养新生大鼠颅骨成骨细胞增殖、分化的影响,结果发现补骨脂乙酸乙酯提取物和乙醇提取物均能促进大鼠颅骨成骨细胞的增殖,并提高碱性磷酸酶活性,其最佳浓度为 2.0×10^{-3} mg/ml。Miura 等^[36]采用佝偻病大鼠作为实验模型,给予补骨脂丙酮提取物进行治疗,发现大鼠灌服后可以提高血清内无机磷的水平,组织学观察表明,其可以明显增强骨组织的钙化,并会促进佝偻症大鼠的类骨质增多,表明补骨脂丙酮提取物可以用于治疗骨折、骨软化及骨质疏松症等相关疾病。

杨荣平等^[37]采用补骨脂乙醇提取物,经反复重结晶后又分离得到 I ~ X 10 个单体化合物,观察其对体外培养新生大鼠颅骨成骨细胞的影响,结果发现,化合物 I、II、VII、IX、X 可促进成骨细胞的分化、增殖,为补骨脂治疗骨质疏松的有效成分。

5 补骨脂总黄酮的抗骨质疏松作用

关于补骨脂总黄酮抗骨质疏松的研究还相对较少,目前仅检索到 1 篇文章。邱印利等^[38]观察了补骨脂总黄酮和淫羊藿总黄酮对兔成骨细胞增殖及抗氧化作用的影响,结果发现,补骨脂总黄酮组和淫羊藿总黄酮组均能促进兔正常成骨细胞的增殖,浓度为 1.0×10^{-7} g/L 对成骨细胞增殖效果最佳,对氧化损伤的成骨细胞也有促增殖效果,且补骨脂、淫羊藿总黄酮干预后超氧化物歧化酶活力增加,丙二醛的含量降低,提示淫羊藿、补骨脂补肾健骨作用可能与其总黄酮的抗氧化活性,减少成骨细胞的氧化损伤有关。

6 补骨脂素与异补骨脂素的抗骨质疏松作用

补骨脂素和异补骨脂素均是补骨脂的有效成

分,属香豆素类植物雌激素,在体内能结合雌激素受体,发挥一定的生物学效应。王建华等^[39]发现,补骨脂素可以促进新生大鼠颅骨成骨细胞的增殖与分化,有效浓度为 $5 \sim 20 \mu\text{mol/L}$,其中 $10 \mu\text{mol/L}$ 及 $15 \mu\text{mol/L}$ 为最佳浓度。此外还观察了补骨脂素对成骨细胞 OPG 和 RANKL mRNA 表达的影响,发现补骨脂素能够增加成骨细胞中 OPG 的表达,并降低 RANKL 的水平,从而抑制破骨细胞的分化和成熟,达到抑制骨吸收的目的,但作用不如雌二醇明显^[40]。张萌等^[41]观察了补骨脂素联合锌制剂对大鼠颅骨成骨细胞的影响,结果发现,补骨脂素加锌可以更加明显地促进成骨细胞的增殖及分化,具体表现在提高碱性磷酸酶活性和细胞外液中的骨钙素含量,补骨脂素浓度为 1×10^{-9} mol/L 和锌浓度为 1×10^{-5} mol/L 时两者联合用药效果最佳,表明补骨脂素与锌的联合应用能够协同增效,效果优于单独应用补骨脂素或者锌制剂。Wong 等^[42]发现,补骨脂素与胶原混合物可以促进新骨组织的形成及成骨细胞的增殖,表明补骨脂素与胶原的混合物可用作骨移植的材料。

卞琴等^[43]观察了 3 种补肾中药有效成分(淫羊藿苷、补骨脂素、齐墩果酸)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,发现这 3 种单体成分均能促进骨髓间充质干细胞的成骨性分化,其中补骨脂素能逆转干细胞基因表达谱中的 12 种基因,涉及到成骨分化、细胞周期调节、细胞代谢和 Notch 信号通路等。Tang 等^[44]研究发现,补骨脂素呈剂量依赖性地促进乳鼠颅骨成骨细胞的分化成熟,表现在成骨细胞特异性基因(包括 I 型胶原、骨钙素和骨涎蛋白)的上调,并提高碱性磷酸酶的活性,进一步研究发现,补骨脂素还可以上调 Bmp2 和 Bmp4 的基因表达,促进磷酸化 Smad1/5/8 蛋白的表达,并增强 BMP 信号通路目的基因-OSX 的表达,表明补骨脂素通过激活 BMP 信号通路促进成骨细胞的分化。

关于异补骨脂素抗骨质疏松的研究较少,塔娜等^[45]发现,异补骨脂素可以促进小鼠胚胎前成骨细胞 MC3T3-E1 的增殖以及细胞层胶原的分泌,增强 c-Jun 蛋白和 I 型胶原 mRNA 的表达,以此发挥其抗骨质疏松的作用。王建华等^[46-47]研究发现,异补骨脂素联合锌制剂可以促进大鼠颅骨成骨细胞的增殖及分化,并提高碱性磷酸酶的活性,同时还检测了联用对大鼠颅骨成骨细胞相关细胞因子表达的影

响,发现异补骨脂素加锌可更有效地促进成骨细胞I型胶原的表达,明显上调大鼠成骨细胞 Smad4、Runx2/Cbfa1 和 Osterix mRNA 的表达,联用效果显著优于单纯应用异补骨脂素或者锌制剂。明磊国等^[48]也报道 1×10^{-5} mol/L 异补骨脂素能促进骨髓间充质干细胞向成骨方向分化,可能是中药补骨脂发挥抗骨质疏松活性的主要有效成分。

7 结语

骨质疏松症目前尚无有效的治疗药物,而传统药物的副作用较大,限制了其广泛应用。我国有着丰富的中草药资源,而且中医药治疗骨质疏松症已有上千年的历史,其中补骨脂在中药方剂中出现频次较高,吸引了众多学者对其进行研究。我们通过文献综述,发现无论是补骨脂的有效提取部位或是单体成分,均可促进成骨细胞的增殖和分化成熟,并抑制破骨细胞的活性,发挥促进骨形成和抑制骨吸收的双重作用,从而治疗骨质疏松症。尽管目前补骨脂抗骨质疏松的确切机理尚不清楚,但已有补骨脂颗粒和补骨脂注射液进行小范围临床应用,而且疗效较好,副作用小,表明补骨脂在骨科领域具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 江芳,周昕睿,王旗,等.补骨脂酚及其与补骨脂素合用对 HK-2 细胞的毒性及其机制[J].中国药理学与毒理学杂志,2010,24(1):50-58.
- [2] 刘清池,孙晓静.补骨脂治疗肾阳虚型慢性再生障碍性贫血[J].中医杂志,2002,43(5):330.
- [3] 曹金一,刘京晶,黄文华,等.补骨脂药理作用与临床应用研究进展[J].中药药理与临床,2008,24(6):89-92.
- [4] Scaffidi JP, Gregas MK, Lauly B, et al. Activity of psoralen-functionalized nanoscentillators against cancer cells upon X-ray excitation[J]. ACS Nano, 2011, 5(6): 4679-4687.
- [5] Xu Q, Pan Y, Yi LT, et al. Antidepressant-like effects of psoralen isolated from the seeds of Psoralea corylifolia in the mouse forced swimming test[J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(6): 1109-1114.
- [6] Honigsmann H. Comparison of psoralen plus ultraviolet A therapy and biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis[J]. Br J Dermatol, 2011, 165(3): 455-456.
- [7] 黎慧萍,孙平,蔡杏粧,等.补肾壮骨中药对去卵巢大鼠骨代谢的相关研究[J].中药材,2007,30(4):447-449.
- [8] 王全权,陈海林,宗芳,等.补骨脂复方制剂干预绝经后骨质疏松症的作用[J].中国临床康复,2006,10(35):145-147.
- [9] 柯青,刘海全,牛维.补肾方药对绝经后骨质疏松症患者骨密度及血钙、血清碱性磷酸酶的影响[J].中国临床康复,2005,9(31):186-189.
- [10] 孙琳,宋树良,马连芹,等.仙灵古葆胶囊治疗骨关节炎162例疗效观察[J].中国医疗前沿,2008,3(4):95.
- [11] 吴文,李东风,智喜梅,等.仙灵骨葆对绝经后妇女骨质疏松的防治作用[J].广州中医药大学学报,2005,22(3):191-193.
- [12] 李震,张柳,穆树林,等.仙灵骨葆预防卵巢切除大鼠的腰椎间盘突出变[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(15):2722-2726.
- [13] 徐无忌,庄洪.骨康含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞成脂分化的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(43):8434-8438.
- [14] 邵敏,黄宏兴.中药含药血清对体外培养鼠破骨细胞的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2003,11(1):22-24.
- [15] 魏合伟,林一峰,曲崇正,等.中药骨康含药血清对骨质疏松性骨折愈合过程中血小板衍生生长因子表达的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(37):7290-7293.
- [16] 韩清民,施佳平,林一峰,等.肿瘤坏死因子 α 诱导大鼠成骨细胞凋亡与中药骨康的干预效应形态学观察[J].中国临床康复,2005,9(23):170-172.
- [17] 杜莹,谢杰,魏合伟,等.应用补肾健脾活血治则防治骨质疏松症[J].中国临床康复,2005,9(35):108-110.
- [18] 林一峰.补肾中药对绝经后骨质疏松症患者骨密度、血清骨保护素和肿瘤坏死因子 α 的影响[J].中国临床康复,2006,10(27):51-53.
- [19] 方锐,邓迎杰,孟庆才,等.补肾通络方对 SD 大鼠骨性关节炎、骨质疏松症及骨性关节炎并骨质疏松症模型骨密度的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(37):7254-7259.
- [20] 曾武雄,盛璞义,舒友元,等.补肾活血方中药与激素替代治疗绝经后骨质疏松患者血清细胞因子水平的变化[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(27):5421-5423.
- [21] 周军杰,曹成福,纪斌,等.丹黄补骨方调控骨形成功能的疗效特征[J].中国临床康复,2006,10(31):37-39.
- [22] 柳景红.抗骨衰丸对原发性骨质疏松症患者临床证候及相关实验室指标的干预[J].中国临床康复,2006,10(23):13-15.
- [23] 刘小雨,王行宽,曾英,等.补骨脂汤对老年性骨质疏松症患者骨密度、血清 IL-6、TNF- α 、IGF- II 的影响[J].中医杂志,2002,43(1):40-42.
- [24] 曾英,莫新民,雷晓明,等.壮骨止痛胶囊对去卵巢雌鼠骨质疏松症骨密度及相关生化指标的影响[J].湖南中

- 医药大学学报, 2008, 28(2): 10-12.
- [25] 张茹, 秦莉伟, 陈军丽, 等. 复方补骨脂颗粒对维甲酸致骨质疏松症大鼠的影响研究[J]. 河北医药, 2011, 33(11): 1615-1616.
- [26] 马俊岭, 阳晓东, 史历, 等. 中西医结合治疗骨质疏松症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(33): 4188-4192.
- [27] 林举择, 陈升恺, 罗家栋, 等. 补骨脂注射液对体外培养大鼠成骨细胞增殖的影响[J]. 中医正骨, 2004, 16(6): 6-7.
- [28] 蔡玉霞, 张剑宇. 补骨脂水煎剂对去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(2): 268-271.
- [29] 邓平香, 徐敏. 补骨脂对去卵巢大鼠骨转换及血脂代谢影响的实验研究[J]. 新中医, 2005, 37(7): 94-96.
- [30] 田丹, 邢晓旭, 刘钟杰, 等. 补骨脂水提液及补骨脂素对体外培养大鼠成骨细胞中 OPG/RANKL mRNA 表达的影响[C]. // 中国畜牧兽医学学会 2010 学术年会暨第二届中国兽医临床大会论文集. 长春, 2010: 151-156.
- [31] Wong RW, Rabie AB. Effect of Buguzhi (Psoralea corylifolia fruit) extract on bone formation[J]. Phytother Res, 2010, 24(Suppl 2): S155-160.
- [32] Tsai MH, Huang GS, Hung YC, et al. Psoralea corylifolia extract ameliorates experimental osteoporosis in ovariectomized rats[J]. Am J Chin Med, 2007, 35(4): 669-680.
- [33] 高晓燕, 孟艳彬, 赵春颖. 补肾中药对成骨样细胞 UMR106 增殖的影响(Ⅱ)[J]. 承德医学院学报, 2002, 19(1): 7-9.
- [34] Lim SH, Ha TY, Kim SR, et al. Ethanol extract of Psoralea corylifolia L. and its main constituent, bakuchiol, reduce bone loss in ovariectomized Sprague-Dawley rats[J]. Br J Nutr, 2009, 101(7): 1031-1039.
- [35] 杨荣平, 寿清耀, 涂永勤, 等. 补骨脂提取物对体外培养新生大鼠颅骨成骨细胞的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(1): 32-34.
- [36] Miura H, Nishida H, Linuma M. Effect of crude fractions of psoralea corylifolia seed extract on bone calcification[J]. Planta Med, 1996, 62(2): 150-153.
- [37] 杨荣平, 寿清耀, 王宾豪. 补骨脂对体外培养新生大鼠颅骨成骨细胞的影响[J]. 中国实用医药, 2007, 2(22): 7-8.
- [38] 邱印利, 刘娟. 补骨脂淫羊藿总黄酮对兔成骨细胞增殖及抗氧化作用的影响[J]. 中国兽医杂志, 2010, 46(3): 55-57.
- [39] 王建华, 王艳, 潘永梅. 补骨脂素对大鼠成骨细胞增殖与分化的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(2): 844-846.
- [40] 王建华, 郭敏, 郑丽, 等. 补骨脂素干预大鼠成骨细胞骨保护素/核因子 κ B 受体激活因子配体 mRNA 的表达[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(37): 6927-6930.
- [41] 张萌, 辛欣, 王伟, 等. 补骨脂素加锌对大鼠成骨细胞增殖与分化影响的实验研究[J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(2): 361-364.
- [42] Wong RW, Rabie AB. Effect of psoralen on bone formation[J]. J Orthop Res, 2011, 29(2): 158-164.
- [43] 卞琴, 黄建华, 杨铸, 等. 三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): 179-185.
- [44] Tang DZ, Yang F, Yang Z, et al. Psoralen stimulates osteoblast differentiation through activation of BMP signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 405(2): 256-261.
- [45] 塔娜, 谭明生, 移平, 等. 异补骨脂素对小鼠胚胎前成骨细胞胶原的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(4): 23-25.
- [46] 王建华, 张军芳, 吕萍, 等. 异补骨脂素加锌对大鼠成骨细胞相关细胞因子表达影响的实验研究[J]. 天然产物研究与开发, 2010, 22(3): 403-407.
- [47] 张军芳, 郭敏, 王建华, 等. 异补骨脂素加锌对大鼠成骨细胞增殖与分化的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(3): 409-412.
- [48] 明磊国, 葛宝丰, 陈克明, 等. 异补骨脂素对体外培养骨髓间充质干细胞增殖与成骨性分化的研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2124-2128.

(收稿日期: 2011-12-30; 修回日期: 2012-02-06)

[编辑: 黄 健]

寻求疑难杂症验方合作

您有效果神奇、应用已久、无毒副作用且功效显著的民间验方吗? 您希望它产业化吗? 您期盼它为更多人解除病痛吗? 这样的事情您自己完成有困难吗? 我们来合作好吗? 权健国际自然医学集团集科研、生产、销售为一体, 服务网点遍及全国, 旗下的天津权健自然医学科技发展有限公司致力于民间神奇验方的收集整理使之产业化服务人民大众。期待与您的真诚合作, 共同造福人类。

公司: 权健自然医学科技发展有限公司, 地址: 天津市武清区豆张庄乡权健道 1 号, 邮编: 301707, 电话: 022-22169102, 传真: 022-22160596, 联系人: 李小姐

公司网址: www.ziranyixue.com.

合作流程: 来电咨询确认 → 提供临床试用品 10 份 → 试验治愈率 70% 为成功 → 洽谈合作事宜 (一般为购买验方)