

本文引用: 陈世洲, 孙鲁宁, 曹鲁梅, 梅伟, 束昊, 黄瑶, 袁滨, 毛国庆. 古方青娥丸治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(11): 2138-2142.

## 古方青娥丸治疗骨质疏松症的研究进展

陈世洲, 孙鲁宁, 曹鲁梅, 梅伟, 束昊, 黄瑶, 袁滨, 毛国庆\*

南京中医药大学附属医院骨伤科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 骨质疏松症是一种临床常见的慢性全身性骨骼疾病, 其发病率逐年增加, 致死率、致残率应引起大家足够的重视。随着国家大力倡导中医药事业的发展, 传承创新中医药的共识不断增强, 诸如古方青娥丸等一系列传统医药逐渐显现出其独特优势。着重探讨青娥丸治疗骨质疏松症的临床与基础研究, 并结合相关可能机制做出综述, 能够更好地展现其独特魅力, 以为骨质疏松症的临证诊疗提供参考与借鉴。

**[关键词]** 青娥丸; 骨质疏松症; 研究进展; 作用机制; 信号通路; 骨形成; 骨吸收

**[中图分类号]** R274

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.11.030

## Research progress of the ancient formula Qing'e Pill in treating osteoporosis

CHEN Shizhou, SUN Luning, CAO Lumei, MEI Wei, SHU Hao, HUANG Yao, YUAN Bin, MAO Guoqing\*

Department of Orthopedics and Traumatology, Hospital of Nanjing University of Chinese medicine,

Nanjing, Jiangsu 210029, China

**[Abstract]** Osteoporosis is a common chronic systemic skeletal disease in clinic. Since the incidence is increasing year by year, its mortality and disability rate deserve more attention. With the country's vigorous advocacy of developing TCM and the continual strengthening of the consensus on inheriting and innovating TCM, a series of traditional medicines, such as the ancient formula Qing'e Pill, have gradually shown their unique advantages. This paper focuses on exploring the clinical and basic research of Qing'e Pill in treating osteoporosis and combines the relevant possible mechanisms to make an overview in order to better demonstrate its unique charm and provide reference for the clinical diagnosis and treatment of osteoporosis.

**[Keywords]** Qing'e Pill; osteoporosis; research progress; mechanism of action; signaling pathway; bone formation; bone resorption

骨质疏松症(osteoporosis, OP)多见于绝经后女性和老年男性, 是一种以骨微结构破坏、骨骼脆性增加、易于发生骨折为特点的临床常见代谢性骨病<sup>[1]</sup>。一项研究报告显示, 我国 OP 的发病率呈逐年上升趋势, 至 2050 年我国 OP 患者数量可达 3 亿, 其致

死率、致残率较高, 随着我国人口老龄化的加重, OP 成为不可忽视的严重健康问题<sup>[2]</sup>。临床常用的现代化治疗方案应对 OP 疗效良好, 但是其毒副作用也应引起重视, 如: 双磷酸盐类抗 OP 作用确切, 但其可以进一步加剧肠胃功能衰竭<sup>[3]</sup>; 雌激素疗法常被

**[收稿日期]** 2022-02-07

**[基金项目]** 第四批全国中医优秀人才研修项目(J20184832009); 江苏省中医传统运动康复技术项目(K2017ykf08); 江苏省创新计划工程项目(SJCX19\_0405)。

**[第一作者]** 陈世洲, 男, 住院医师, 硕士, 研究方向: 中西医结合防治骨质疏松症及骨关节病。

**[通信作者]** \* 毛国庆, 男, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: 2190294615@qq.com。

用于绝经后 OP 的治疗,但其可增加患者血栓、中风等风险<sup>[4]</sup>。在国家大力发展中医药事业的背景下,传统医药逐渐展现出其治疗特色。古方青娥丸始见于《太平惠民和剂局方》,主要由补骨脂、核桃仁、杜仲三味药物组成,加入大蒜熬膏为丸,为治肾虚腰痛常用方剂,对于腰背酸痛难以转侧等疗效尚佳。研究发现,运用青娥丸治疗绝经后 OP 有显著作用,能够改善患者临床症状,提高骨密度,提高生活质量<sup>[5]</sup>。一项系统回顾分析也显示,青娥丸对于 OP 患者骨量提高及改善中医症状有较好临床疗效<sup>[6]</sup>。本文基于近年来青娥丸及其加减方对 OP 的防治作用作一综述,以期能够进一步探索其临床效用与相关机制,同时更好地运用于 OP 的临证诊疗。

## 1 青娥丸治疗 OP 的理论基础

OP 在中医古籍中并未见明确记载,但依据其临床症状、病理因素及机制,大致归属于中医学“骨痿”“骨枯”等范畴<sup>[7]</sup>。古代医家多将“骨痿”“骨枯”等筋骨萎废不用的疾病归因于“肾虚失养”,且涉及肝、脾、肾三脏,乃肾虚失充而肾精亏虚,脾运失健而运化乏源,肝失封藏而血不养筋,引发诸疾产生<sup>[8]</sup>。肾为先天,主骨生髓,脾为后天,主四肢肌肉关节,肝肾同源、精血互藏,精血充足则筋骨健旺,反之则筋骨痿弱无用,三脏一荣共荣,一损俱损<sup>[9]</sup>。研究显示,肝肾同调、精血并补有助于 OP 的治疗,能够影响骨代谢与骨吸收,故治疗选方当以补益肝肾、温肾暖脾、强筋壮骨为要<sup>[10]</sup>。

青娥丸中补骨脂可温肾助阳、暖脾止泻,现代药理学研究表明,其香豆素类等化合物具有雌激素样作用<sup>[11]</sup>;杜仲可补肝肾、强筋骨,其内包含黄酮类等物质,具有抗骨质疏松以及镇痛作用<sup>[12]</sup>;核桃仁可温肺补肾,药理研究证明,其富含脂肪酸及亚油酸等具有良好的抗氧化作用<sup>[13]</sup>;大蒜辛温走窜,可解毒通络,其中大蒜素及大蒜油等能抗炎、扩张血管等<sup>[14]</sup>。方中杜仲性温,补肝肾而强筋骨,为君药;补骨脂性温,补肝肾,固齿乌发为臣药;大蒜性温,温通心阳而交通心肾,核桃仁性温,能补肾固精,共为佐药。此外,盐炒制品可引药归肾直达下元。以上诸药合用,共奏温补肝肾、温中暖脾、强筋健骨之效,为治疗肾虚腰痛良方,用于防治 OP 有较好的临床疗效。

## 2 青娥丸治疗 OP 的临证疗效

古方青娥丸具有补肾壮骨的功效,临床较常运用于肾虚腰痛疾患,一项随机双盲试验表明,青娥丸能够改善围绝经期妇女临床症状,提高生活质量<sup>[15]</sup>。

王晓燕等<sup>[16]</sup>发现,青娥丸能够提高绝经后女性骨密度,同时可改善患者临床症状。徐晓娟等<sup>[17]</sup>通过观测患者骨转换标志物,发现青娥丸对绝经后 OP 患者骨密度具有维持效应,能够抑制骨吸收。余海等<sup>[18]</sup>肯定了上述结论,同时发现青娥丸治疗效用可能与抑制患者体内骨桥蛋白表达有关。王欣燕等<sup>[19]</sup>通过较长时间观察,发现青娥丸可以通过调节骨硬化蛋白的表达减少骨吸收,改善患者骨密度与骨代谢,从而有益于绝经后 OP 的治疗。夏雪等<sup>[20]</sup>将绝经后 OP 患者分为 3 组对照研究,依据给药剂量的不同,发现青娥丸可以升高骨密度,其临床疗效与药物剂量相关。从不同 OP 的证型出发,多位学者探讨了青娥丸治疗绝经后 OP 肾虚血瘀型的疗效,发现青娥丸能够明显改善患者腰背痛和腰膝酸软等症状,降低骨代谢,提高患者骨密度或维持骨量,且用药安全性较好<sup>[21-23]</sup>。同样依据患者证候的不同,陆思成等<sup>[24]</sup>发现,青娥丸联合钙尔奇 D3 能够显著改善绝经后 OP 肾阳虚型患者骨密度,增加骨量与骨强度,提高患者生活质量。

针灸疗法结合中医方剂为治疗 OP 提供了不同的思路。罗毅玲等<sup>[25]</sup>通过温针灸联合青娥丸加味的方式治疗绝经后 OP 患者,发现可明显提高性激素水平,改善患者临床症状。管炜等<sup>[26]</sup>与方正中等<sup>[27]</sup>的研究同样运用这一治疗方式,发现温针灸联合加味青娥丸能够明显减少肾虚血瘀型绝经后 OP 患者的骨量丢失。青娥丸治疗 OP 疗效显著,同时运用中医针灸方法结合中药方剂等治疗方式,依据辨病辨证相结合,探讨不同证型的 OP 的治疗方法,不失为今后的研究热门方向。

## 3 青娥丸在 OP 动物模型中的效用

通过对 OP 大鼠去卵巢处理构建模型,观察并分析 OP 大鼠骨密度、骨小梁与骨形态。冯潇雨<sup>[28]</sup>发现,青娥丸加减能够有效提高大鼠骨密度,骨小梁数量增多且致密,可明显改善骨小梁微结构进而利于 OP 大鼠骨量的恢复。谢辉等<sup>[29]</sup>将青娥丸与肠道菌群相联系,将 SD 大鼠随机分组,观察大鼠骨代谢指标血清骨钙素(bone gla protein, BGP)、血清骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BAP)、抗酒石酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)、炎症因子白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、白细胞介素-16(interleukin-16, IL-16)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )以及脂肪酸(乙酸、丙酸、丁酸)含量变化,发现青娥丸可通过肠道菌群减少炎症因子产生,增加短链脂肪酸含量,最

终改善大鼠骨质疏松,并认为肠道菌群可能是青娥丸治疗 OP 的有效靶点之一。徐晓娟等<sup>[30]</sup>通过观察青娥丸对 OP 大鼠骨折愈合过程的影响,发现青娥丸能够在分子水平上调血管内皮生长因子的表达,促进成骨细胞有丝分裂以及血管内生,有助于骨质疏松性骨折的愈合。SUN 等<sup>[31]</sup>发现,青娥丸能够调节自然衰老大鼠骨代谢,通过影响大鼠瘦素、性激素水平等提高骨量并延缓衰老。盐炮制可以增强青娥丸的吸收与疗效,HOU 等<sup>[32]</sup>基于超高效液相色谱-质谱联用法对青娥丸中主要成分在大鼠组织分布进行研究,发现盐制后的杜仲与补骨脂可以显著增加在肾脏和生殖器官中的分布,能够增加青娥丸治疗 OP 功效,这与“肾主骨生髓”理论以及青娥丸的补肾壮骨作用相切合。

## 4 青娥丸干预 OP 的作用机制

### 4.1 青娥丸的雌激素样作用机制

王晓燕等<sup>[33-34]</sup>研究发现,青娥丸具有雌激素样作用,其治疗绝经后 OP 可能是因为青娥丸中主要成分调节骨代谢、改善骨微结构以及雌激素样作用机制,并且可能与其改善骨髓循环灌注有关。XIONG 等<sup>[35]</sup>证实,青娥丸中不同成分提取物之间的相互作用,总体显示青娥丸具有良好的雌激素样作用,能够有效拮抗 OP 的发生发展。周广文等<sup>[36]</sup>也发现,加味青娥丸的雌激素样作用机制能够明显改善骨代谢指标,提高血清基质谷氨酸蛋白(matrix Gla-protein, MGP)水平,增加绝经后 OP 患者的骨密度。

### 4.2 青娥丸促进骨形成与抑制骨吸收机制

翁泽斌等<sup>[37]</sup>选择不同炮制品入药的青娥丸含药血清进行实验,发现青娥丸能够提高成骨细胞增殖分化与矿化活性来刺激骨形成,进而影响 OP 的发生发展。金树梅等<sup>[38]</sup>通过对小鼠破骨前体 RAW264.7 细胞加入加减青娥方提取物的方式进行培养,发现加减青娥方可以调控小鼠 Era 基因表达,抑制破骨细胞分化增殖,实现小鼠骨密度的增加从而影响 OP 进程。王柄棋等<sup>[39]</sup>通过对去卵巢大鼠进行青娥方药液灌服取细胞的方式,发现青娥方能够减少大鼠基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRAP-5b)、人组织蛋白酶 K(cathepsin-K, Cath-K)含量,抑制破骨细胞活性并削弱其对骨基质的破坏,达到保护骨组织形态的目的。杨荣平等<sup>[40]</sup>观察发现,复方青娥丸既能够促进大鼠成骨细胞增殖与分化,同时抑制破骨细胞的活性,从而有效维持骨代谢平衡。SHUAI 等<sup>[41]</sup>通过制备青娥方含药血清

高、中、低 3 种浓度制剂,发现中、高浓度青娥方血清能够增强骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)诱导的小鼠骨髓间充质干细胞的增殖分化,上调 BMP-1 mRNA 表达,进而影响 OP 小鼠骨代谢。而最近一项 Meta 分析指出,青娥丸治疗绝经后 OP 的临床效果与安全性良好,其机制可能与青娥丸改善了  $\beta$  胶原蛋白 C 端肽( $\beta$ -crosslaps,  $\beta$ -CTX)水平有关,但未见明确证据表明其可改善 I 型胶原蛋白 N 端前肽(propeptide of type I procollagen, PINP)与雌二醇等指标,具体作用机制仍有待商榷<sup>[42]</sup>。

### 4.3 青娥丸激活相关信号通路与分子机制

沈霖等<sup>[43]</sup>通过观测绝经后 OP 患者血清代谢指标,发现青娥丸能够有效维持骨量,其机制可能与青娥丸可以增强患者  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)表达和抑制分泌型蛋白-1(dickkopf-1, DKK-1)水平有关,该机制在帅波等<sup>[44]</sup>探究加味青娥丸影响模拟失重状态下小鼠骨微结构的研究中亦有所体现。王度等<sup>[45]</sup>研究表明,青娥丸能够通过基质金属蛋白酶-3-骨桥蛋白-抑癌基因 53(matrix metalloproteinase-3-osteopontin-tumor suppressor gene 53, MMP-3-OPN-P53)信号通路激活破骨细胞(osteoclast, OC)凋亡的作用机制改善骨代谢,抑制骨吸收,从而达到治疗 OP 的目的。戴焱等<sup>[46]</sup>将青娥方不同含药血清作用于大鼠细胞,探讨了青娥方影响基质金属蛋白酶-2/表皮生长因子(matrix metalloproteinase-2/epidermal growth factor receptor, MMP-2/EGFR)通路干预 OP 的机制,发现青娥方可以降低表皮生长因子-细胞外调节蛋白激酶-B 淋巴细胞瘤-2 基因启动子(epidermal growth factor receptor-extracellular-signal regulated kinase-2 bad protein, EGFR-ERK2-Bad)通路蛋白表达,抑制成骨细胞凋亡,促进成骨分化。邸学士等<sup>[47]</sup>基于网络药理学研究发现,青娥丸中的有效成分如槲皮素、飞燕草素等可能通过参与缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase-akt antibody, PI3K-Akt)、雌激素等信号通路作用于丝裂原活化蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、蛋白激酶 B 抗体(akt1 antibody, AKT1)、磷脂酰肌醇-3 激酶催化亚基 A 基因(phosphatidylinositol kinase-3 catalytic subunit A gene, PIK3CA)等靶点调控骨代谢,进而治疗绝经后 OP。SHUAI 等<sup>[48]</sup>在对 OP 小鼠松质骨显微结构观测中发现,小鼠骨质中  $\beta$ -catenin 蛋白表达水平有所增加,因此推测可能与 Wnt 信号通路激活相关。郭世明等<sup>[49]</sup>发现,青娥方

含药血清能够下调黏着斑激酶/肉瘤基因/黏着斑信号蛋白130(focal adhesion kinase/sarcoma gene/p130 crk-associated substrate, FAK/Src/p130Cas)及其下游信号表达,抑制 RAW264.7 细胞分泌炎症因子,抑制破骨细胞分化因子+巨噬细胞克隆刺激因子诱导的破骨细胞分化,从而起到干预 OP 的作用。范晓茜等<sup>[50]</sup>通过系统药理学与分子对接技术进一步肯定了上述观点,同时更为广泛地阐述了青娥丸治疗绝经后 OP 具有多成分、多靶点的作用机制特点。

## 5 结语与展望

综上所述,与“肾主骨”理论相吻合,古方青娥丸具有补益肝肾、强筋健骨的作用,在临床上治疗 OP 具有良好效用,尤其是在女性绝经后 OP 的防治方面疗效显著,这也是诸多学者研究的成果。通过一系列分组临床对照以及分子生物学研究,探讨并发现青娥丸良好的抗骨质疏松作用,是能够应用于临床且相对安全的满意方案之一,对 OP 的诊疗有一定的促进作用。青娥丸能够通过影响肠道菌群、调控细胞炎症反应以及激活体内 MMP-3-OPN-P53、MMP-2/EGFR、Wnt/ $\beta$ -catenin、FAK/Src/p130Cas 等信号通路的方式参与骨代谢过程,促进骨形成、抑制骨吸收,从而有效治疗 OP。在临床工作中,依据患者个体特征的不同,可将辨病辨证相结合,以青娥丸原方及加减方治疗原发性 OP 患者,如对阴虚症状较著者常合左归丸方中熟地黄、山茱萸、牛膝、菟丝子等药物,对阳虚症状较著者合右归丸方中附子、肉桂等药物,往往可取得满意疗效。随访患者,腰背四肢关节疼痛感明显减轻,肢体活动能力得到较大提高,生活质量也能明显改善,初步可见其肝肾并补、强筋健骨之功效。联合他方协同治疗亦能收获良好作用,但其具体治疗机制仍需要后续大量的临床与实验研究来证实。

学者们对于绝经后 OP 与青娥丸的研究颇多,也相对集中于此方面。今后可以适当增加青娥丸治疗老年男性 OP 方面的研究,通过多中心、大样本的数据进一步完善此类研究;或者通过探讨青娥丸对自然衰老雄性大小鼠的分子生物机制研究方面,综合考察以更加明确古方青娥丸对 OP 的作用机制。除了对 OP 分型选择青娥丸治疗外,也可以基于中医体质理论更进一步探索不同体质特征的 OP 人群运用青娥丸或其加减方的临床疗效与机制,此外,与人体体质相结合的研究在未来也不失为一个热点方向。相信随着对 OP 的重视程度加深,以及现代化科学实验技术的进步,未来以青娥丸及其加减

方为代表的中医药方法防治 OP 能够迈向新的阶段并取得更为显著的成果。

## 参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-444.
- [2] 柴波, 冯皓宇, 常强, 等. 中国各地区绝经后骨质疏松症患病率及骨密度测量检出率分析[J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(9): 792-796.
- [3] TAMARI T, ELIMELECH R, COHEN G, et al. Endothelial progenitor cells inhibit jaw osteonecrosis in a rat model: A major adverse effect of bisphosphonate therapy[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 18896.
- [4] 李从文, 魏云林. 植物雌激素的特性及其应用研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(3): 1264-1269.
- [5] FU S F, ZHAO Y Q, REN M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Chinese herbal medicine granules for the treatment of menopausal symptoms by stages[J]. Menopause, 2016, 23(3): 311-323.
- [6] 刘晗念. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的 meta 分析[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [7] 陈世洲, 毛国庆. 诸方受诊治原发性骨质疏松症之腰背痛经验[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(10): 2495-2496.
- [8] 魏戎, 王旭, 张然星, 等. 绝经后骨质疏松症肾虚阳证与肝肾阴虚证患者临床特征分析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3863-3868.
- [9] 房谋昊, 周航, 陈天鹏, 等. 从“治痿独取阳明”论治绝经后骨质疏松症[J]. 中医正骨, 2021, 33(8): 49-50, 55.
- [10] 杜丽坤, 李佳睿, 刘春燕, 等. 调补肝肾法治疗绝经后骨质疏松症[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(3): 217-220.
- [11] 杨阔, 高茸, 马亚中, 等. 补骨脂素药理作用及肝毒性机制的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(1): 289-298.
- [12] 高宏伟, 李玉萍, 李守超. 杜仲的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(6): 73-81.
- [13] 杨润, 张丽艳, 王亮, 等. 核桃仁抗高脂血症活性初步研究及网络药理学分析[J]. 贵州中医药大学学报, 2021, 43(4): 37-42.
- [14] 胡铭, 李明强. 大蒜素药理作用及药用制剂研究进展[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(18): 2799-2802.
- [15] XIA Y, ZHAO Y Q, REN M, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a Chinese herbal medicine preparation (Jiawei Qing'e Fang) for hot flashes and quality of life in perimenopausal women[J]. Menopause, 2012, 19(2): 234-244.
- [16] 王晓燕, 李冠武, 常时新. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症 55 例[J]. 光明中医, 2015, 30(4): 744-745.
- [17] 徐晓娟, 沈霖, 杨艳萍, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度和骨转换标志物的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2013, 21(6): 8-10.
- [18] 余海, 徐晓娟, 沈霖, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨转换标志物及骨桥蛋白的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(1): 21-23.

- [19] 王欣燕, 刘建红, 黄显元. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨代谢指标和骨硬化蛋白的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3): 412-415.
- [20] 夏雪, 马陈, 沈霖, 等. 古方青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(7): 20-22.
- [21] 卞庆来, 邹小娟, 沈霖. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症肾虚血瘀证的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 308-312.
- [22] 李转芳, 湛妙玲. 青娥丸治疗肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症的疗效及对骨密度的影响[J]. 中国处方药, 2020, 18(6): 128-129.
- [23] 黄海卫, 王宇. 青娥丸治疗绝经后肾虚血瘀型骨质疏松症临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(12): 138-140.
- [24] 陆思成, 向昱阳, 唐正. 青娥丸联合钙尔奇 D3 治疗绝经后骨质疏松症肾虚型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(12): 1428-1430.
- [25] 罗毅玲, 周丕琪, 王刚. 温针灸联合古方青娥丸加味对绝经后骨质疏松腰腿痛患者疼痛、氧化应激及性激素水平的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(8): 977-981.
- [26] 管炜, 左封. 温针灸联合青娥丸对绝经后骨量减少肾虚血瘀证的疗效[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(8): 1192-1194, 1208.
- [27] 方正中, 孙奎, 宋阳春, 等. 加味青娥丸联合温针灸治疗肾虚血瘀型绝经后骨量减少的临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(9): 1873-1879.
- [28] 冯潇雨. 多效生长因子、青娥丸加减对去卵巢骨质疏松大鼠治疗疗效的研究[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [29] 谢辉, 林上阳, 华政颖, 等. 基于粪菌移植研究青娥丸的抗骨质疏松作用[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(4): 521-528.
- [30] 徐晓娟, 杨艳萍, 沈霖, 等. 古方青娥丸对骨折愈合过程中血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子 2 表达的影响[A]. 中国南方骨质疏松论坛组委会. 第十届中国南方骨质疏松论坛暨重庆市医学会骨质疏松年会论文集[C]. 重庆, 2014.
- [31] SUN P, ZHANG Y Y, WEI Z P, et al. Effect of Qing'e Decoction on leptin/leptin receptor and bone metabolism in naturally aging rats[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 2020: 2532081.
- [32] HOU J X, LIN S Y, LU J L, et al. Establishment of a U-PLC-MS/MS method for studying the effect of salt-processing on tissue distribution of twelve major bioactive components of Qing'e Pills in rats[J]. Journal of Analytical Methods in Chemistry, 2020, 2020: 8832736.
- [33] 王晓燕, 常时新, 李冠武, 等. 经方青娥丸对去势大鼠骨质疏松作用机制的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2): 197-202.
- [34] 王晓燕, 常时新, 李冠武, 等. 青娥丸对去卵巢大鼠骨质疏松骨微循环的作用机制研究[J]. 环球中医药, 2017, 10(7): 802-807.
- [35] XIONG J L, CAI X Y, ZHANG Z J, et al. Elucidating the estrogen-like effects and biocompatibility of the herbal components in the Qing'e formula[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 283: 114735.
- [36] 周广文, 向楠, 沈霖, 等. 加味青娥丸对绝经后骨质疏松症患者的骨密度、骨代谢标志物及血清 MGP 水平的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(3): 4-8, 13.
- [37] 翁泽斌, 颜翠萍, 张志杰, 等. 不同炮制品入药的青娥丸含药血清对成人成骨细胞增殖、分化及矿化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 165-168.
- [38] 金树梅, 彭雁飞, 李红珠, 等. 加减青娥方体外对 RAW264.7 细胞向破骨细胞分化的影响[J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 493-497.
- [39] 王柄祺, 罗文娟, 孙雨晴, 等. 青娥方对去卵巢大鼠血清 MMP-9、TRACP5b、Cath-K 及骨组织形态结构的影响[J]. 福建中医药, 2018, 49(1): 46-49.
- [40] 杨荣平, 邓改改, 罗友成, 等. 青娥丸不同萃取部位对成骨细胞增殖分化及破骨细胞活性的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2588-2590.
- [41] SHUAI B, SHEN L, ZHU R, et al. Effect of Qing'e formula on the in vitro differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from proximal femurs of postmenopausal osteoporotic mice[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2015, 15: 250.
- [42] 陈帆, 魏戌, 崔鑫, 等. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的系统评价及 Meta 分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(2): 179-189.
- [43] 沈霖, 马陈, 帅波, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者  $\beta$ -catenin 和 DKK-1 表达水平的影响[J]. 中西医结合研究, 2016, 8(6): 281-284.
- [44] 帅波, 沈霖, 杨艳萍, 等. 加味青娥丸对模拟失重状态下小鼠骨显微结构和  $\beta$ -catenin 及 DKK-1 表达水平的影响[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(12): 1186-1191.
- [45] 王度, 戴焱, 范彦博. 不同浓度青娥丸含药血清对体外诱导破骨细胞 MMP3OPN 通路蛋白表达及其凋亡机制的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(24): 2173-2178.
- [46] 戴焱, 李浩, 范彦博. 青娥方调节 MMP2/EGFR 通路影响成骨细胞凋亡的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(11): 7-12.
- [47] 邸学士, 陈昭, 贾育松, 等. 基于网络药理学探讨青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(3): 364-371.
- [48] SHUAI B, ZHU R, YANG Y P, et al. Positive effects of Qing'e Pill on trabecular microarchitecture and its mechanical properties in osteopenic ovariectomised mice[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2019, 25(4): 270-277.
- [49] 郭世明, 郑亚明, 陈盛, 等. 青娥丸含药血清对破骨细胞前体 RAW 264.7 细胞 FAK/Src/p130Cas 通路及上清液炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(1): 85-90.
- [50] 范晓茜, 陈锋, 杨文娜. 基于系统药理学和分子对接探讨青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(5): 735-741.