

## · 综 述 ·

## 抗骨质疏松治疗药物研究的新进展

贾文斌<sup>1</sup>, 刘超<sup>2</sup>, 邹燕<sup>2</sup> (1. 海军青岛第一疗养院药剂科, 山东 青岛 266071; 2. 第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 骨质疏松是一种常见的全身性骨代谢疾病, 主要表现为骨密度与骨量的下降, 从而导致继发性骨折。目前, 随着其发病率不断增高, 骨质疏松已经成为一个世界范围的健康问题和当前医学的研究热点。骨吸收抑制剂主要作用于破骨细胞, 通过抑制破骨细胞分化成熟, 减少骨吸收; 骨形成促进剂主要作用于成骨细胞, 激活其骨形成功能, 并且有重建骨组织的效应; 骨矿化剂是防治骨质疏松的基础药物, 包括钙剂和维生素 D; 解偶联剂种类较为单一, 代表药物为雷尼酸锶。主要对以上四大类抗骨质疏松药物的研究进展进行介绍。

**[关键词]** 骨质疏松; 药物; 治疗; 骨吸收抑制剂; 骨形成促进剂; 骨矿化促进剂

**[中图分类号]** R979.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)06-0490-06

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.003

## Research progress on drugs in osteoporosis therapy

JIA Wenbin<sup>1</sup>, LIU Chao<sup>2</sup>, ZOU Yan<sup>2</sup> (1. Department of Pharmacy, Qingdao First Sanatorium of Navy Military, Qingdao 266071, China; 2. Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Osteoporosis (OP) is a systemic bone metabolism disease characterized by a systemic impairment of bone mass, strength, and microarchitecture, which will be result in increasing the propensity of fragility fractures. In recent years, OP becomes a worldwide health problem and a hotspot in medical research due to its increasing incidence. Anti-resorptive drugs inhibit osteoclast differentiation and maturation in order to reduce bone resorption; Bone-anabolic drugs promote the bone formation function of osteoblast and reconstruct bone tissue; Bone mineralization-acceleration drugs are the basic material for prevention and treatment of osteoporosis, including calcium and vitamin D; Strontium ranelate is the representative drug of uncoupling agents. In this paper, the current progress of osteoporosis treatments were reviewed including these proposed drugs.

**[Key words]** osteoporosis; drugs; therapy; anti-resorptive drugs; bone-anabolic drugs; bone mineralization-acceleration drugs

骨质疏松是一种常见的全身性骨代谢疾病, 主要表现为骨密度与骨量的下降, 从而导致继发性骨折。2001 年, 美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)将骨质疏松定义为: 一种以骨强度受损、骨折危险增加的骨骼疾病。据统计, 骨质疏松影响着约 40% 的绝经期后白种女性, 而且随着年龄的增长, 此项数据还有上升的趋势<sup>[1]</sup>。

骨质疏松患者发生骨折的风险较正常人群高 40%, 主要累及脊柱、髋关节和腕关节, 其余部位也受到不同程度的影响<sup>[2]</sup>。由于长时间丧失运动能力, 骨质疏松继发骨折患者的预后较差, 导致生活质

量严重下降, 且常会伴有并发症的发生, 如肺炎和栓塞疾病<sup>[3]</sup>。近年来, 随着骨质疏松的发病率不断升高, 它已经成为一个全球的健康问题, 仅在美国、欧洲和日本就有 7 500 万骨质疏松患者, 而全世界每年有 890 万例骨质疏松继发骨折发生, 给医疗系统带来了沉重的负担<sup>[4]</sup>。据统计, 针对骨质疏松的治疗, 2000 年欧洲卫生财政花费高达 317 亿欧元<sup>[5]</sup>, 2005 年美国卫生财政投入 170 亿美元<sup>[6]</sup>。由于其较高的发病率和流行趋势以及骨质疏松导致骨折的严重后果, 世界卫生组织(WHO)将其列入主要公共健康问题。

我国是世界上老年人口数量最多的国家之一, 同时, 我国也拥有世界上最多的骨质疏松患者。随着人口老龄化的加剧, 老年性疾病特别是骨质疏松的发病率也逐年上升。据统计, 我国约有 9 000 万骨质疏松患者, 预计到 2050 年, 我国的骨质疏松患

**[作者简介]** 贾文斌, 本科, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, Tel: 13953289705, Email: wbjia@sina.cn

**[通讯作者]** 邹燕, 博士, 副教授, 研究方向: 药物化学, Tel: 13917134246, Email: zouyan@smmu.edu.cn

者将增至2亿以上。我国内陆地区的总患病率为12%，其中老年患者的比例将超过50%，骨折发生率接近33%。根据WHO预测，至2050年，全球一半以上骨质疏松性髋部骨折病症将出现在亚洲。为此，我国也将骨质疏松作为国家重点攻关的三大老年疾病之一。

总而言之，骨质疏松症是一种多病因引起的疾病，其病因与年龄、营养免疫、内分泌紊乱、钙吸收障碍以及某些药物的长期应用等多种因素有关。骨质疏松的病理生理学基础在于成骨细胞骨形成和破骨细胞骨吸收功能失衡<sup>[7-10]</sup>。因此，抗骨质疏松药物的主要目的在于恢复骨吸收与骨形成之间的平衡，可按作用机制分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、骨矿物质和解偶联剂四大类。

### 1 骨吸收抑制剂

骨吸收抑制剂主要作用于破骨细胞，通过抑制破骨细胞分化成熟，减少骨吸收<sup>[2]</sup>。常见的骨吸收抑制剂主要包括双膦酸盐类、选择性雌激素受体调节剂、降钙素以及雌激素。

**1.1 双膦酸盐类** 目前，绝大多数骨吸收抑制剂为双膦酸盐类药物，代表药物有阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠和伊班膦酸钠等(图1)，其通过抑制甲羟戊酸通路法尼基焦磷酸合酶发挥药理作用<sup>[11]</sup>。主要通过以下几个途径抑制破骨细胞引起的骨吸收：抑制破骨前体细胞的分化和募集；促进破骨细胞凋亡；抑制破骨细胞活性；干扰破骨细胞接收信号。

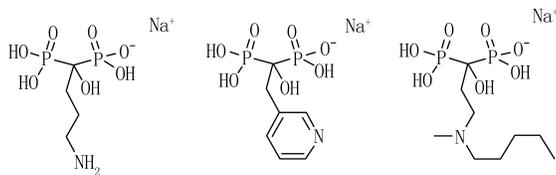


图1 阿仑膦酸钠(左)、利塞膦酸钠(中)和伊班膦酸钠(右)的结构

阿仑膦酸钠是目前最常用的骨吸收抑制剂，其能够明显提高患者椎体骨密度继而降低骨折发生率。该药已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于预防绝经后骨质疏松症和治疗糖皮质激素导致的骨质疏松症。利塞膦酸钠是继阿仑膦酸钠之后得到美国FDA批准的二代双膦酸盐类药物，接受利塞膦酸钠1年以上的治疗，能够明显增加腰椎和股骨的骨密度，降低骨折发生率<sup>[12]</sup>。此外，伊班膦酸钠是除以上口服制剂以外比较有代表性的静脉注射制剂，其药效与

前两者相近。

然而，双膦酸盐强力抑制骨吸收且半衰期很长，因此长期使用可能影响骨强度。此外，双膦酸盐也伴有包括恶心、呕吐、腹泻、胃溃疡等胃肠道反应、下颌骨坏死、肾毒性以及急性过敏等不良反应。

**1.2 选择性雌激素受体调节剂** 选择性雌激素受体调节剂通过选择性结合不同部位的雌激素受体，产生类雌激素样或抗雌激素样的作用，其能够选择性地防止骨量下降，增强骨密度，降低血液胆固醇含量，并且无雌激素引起子宫内膜癌的不良反应，非常适合于不耐受雌激素替代治疗或双膦酸盐治疗的妇女应用<sup>[12]</sup>。但由选择性雌激素受体调节剂引起的血栓栓塞也有见报道<sup>[14]</sup>。主要代表药物有雷洛昔芬和巴多昔芬，结构如图2所示。

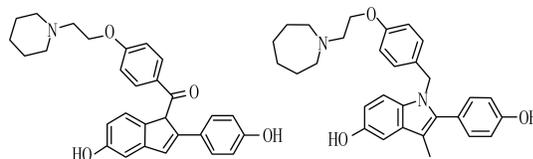


图2 雷洛昔芬(左)和巴多昔芬(右)的结构

雷洛昔芬是目前最常用的选择性雌激素受体调节剂，也是第一个被FDA批准用于预防和治疗绝经后骨质疏松症的该类物质，其选择性主要体现在该药在骨、脂肪和脑组织中表现出的雌激素样作用，而对乳腺和子宫表现为抗雌激素作用。研究表明，雷洛昔芬不仅可以降低腰椎骨折的发生率，并且还有降低浸润性乳腺癌风险的作用，但雷洛昔芬无法明显降低非椎体骨折的危险性<sup>[15]</sup>。巴多昔芬为二代选择性雌激素受体调节剂，其药理作用主要是竞争性拮抗雌激素与雌激素受体结合。

此外，选择性雌激素受体调节剂对血脂代谢还有良好的调节作用，可以降低低密度脂蛋白(low-density lipoprotein-C, LDL-C)和三酰甘油(triglyceride, TG)的含量。该类药物的主要不良反应包括潮热和腿部痉挛。

**1.3 降钙素** 降钙素是一种由32个氨基酸组成的内源性多肽激素，可以与破骨细胞表面降钙素受体结合，具有部分抑制破骨细胞活性的作用，短效抑制破骨细胞活性，长效则抑制破骨细胞增殖(图3)。另外，降钙素还能作用于中枢神经特异性受体，升高内啡肽水平，阻止钙离子内流，抑制前列腺素的合成，对缓解骨质疏松引起的全身疼痛有明显效果<sup>[16]</sup>。目前临床上常用的降钙素主要有人源、猪源、鲑鱼源、鳗鱼源，剂型可分为注射剂和鼻喷剂。

降钙素可以升高  $\beta$  内啡肽的水平,有效治疗骨质疏松性疼痛,增加骨密度,降低骨折发生率<sup>[17]</sup>。然而,长期使用降钙素会出现逃逸现象,引发低钙血症和机方形甲状腺功能亢进,因此,长期使用降钙素的患者需要补充钙剂和维生素 D<sup>[18]</sup>。此外,长期应用降钙素可能会出现皮肤潮红、恶心、呕吐等不良反应<sup>[19]</sup>。

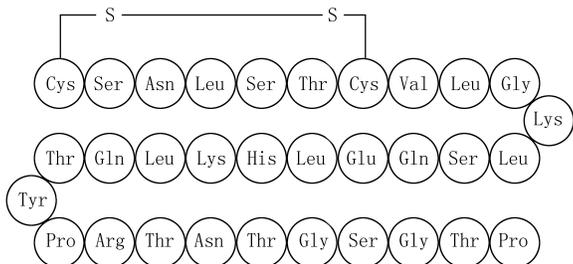


图 3 降钙素的结构

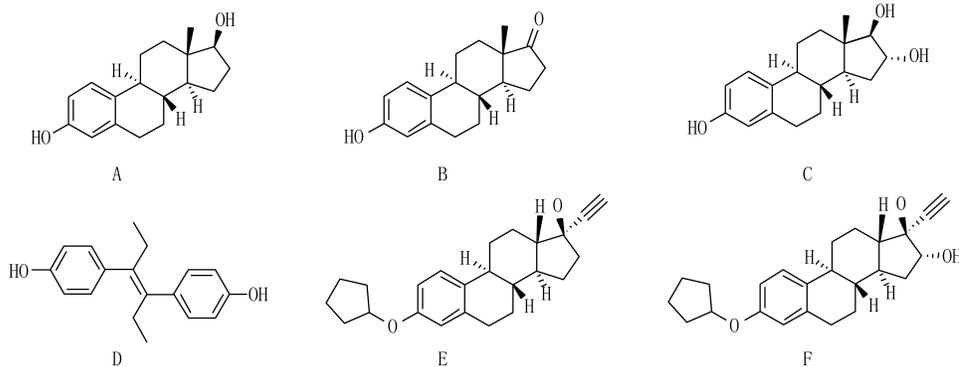


图 4 雌二醇(A)、雌酮(B)、雌三醇(C)、己烯雌酚(D)、乙炔雌二醇(E)和尼尔雌醇(F)的结构

## 2 骨形成促进剂

骨形成促进剂主要作用于成骨细胞,激活其骨形成功能<sup>[2]</sup>。主要药物包括甲状旁腺激素、氟化物以及锶盐。

**2.1 甲状旁腺激素** 甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是由甲状旁腺分泌的 84 个氨基酸构成的多肽激素,其通过促进成骨祖细胞增生分化,抑制成骨细胞凋亡,促进衬里细胞向成骨细胞转化发挥作用。主要功能是使骨释放钙,肾脏重吸收钙,小肠吸收钙和磷,合成活性维生素 D。小剂量使用可增加成骨细胞数量,促进骨形成,大剂量则抑制成骨细胞、活化破骨细胞<sup>[23-25]</sup>。特立帕肽可以明显提高腰椎和股骨的骨密度,降低骨折发生率,改善骨微结构<sup>[26, 27]</sup>。目前,美国礼来公司开发的重组甲状旁腺激素 N 端片段特立帕肽(PTH1-34, 图 5)已由 FDA 批准上市。

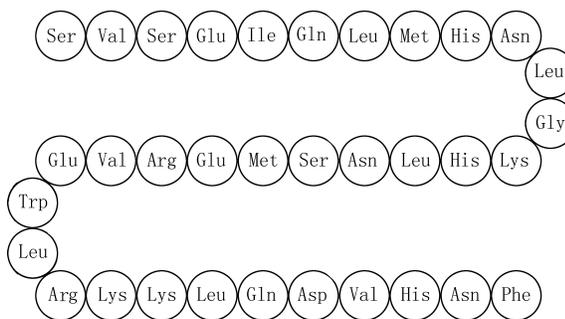


图 5 特立帕肽的结构

**1.4 雌激素补充治疗** 缺乏雌激素是绝经后妇女患骨质疏松的首要因素,因此,补充雌激素可以用于治疗骨质疏松症。雌激素补充治疗根据雌激素来源可分为天然类雌激素和人工合成类雌激素。天然类雌激素主要有雌二醇、雌酮(3-羟雌甾-1,3,5(10)-三烯-17-酮)和雌三醇。人工合成类雌激素包括己烯雌酚、乙炔雌二醇和尼尔雌醇等(图 4)。雌激素与成骨细胞受体结合,通过促进成骨细胞释放各种细胞因子来促进骨合成和重建,此外,雌激素也能直接抑制破骨细胞的骨吸收作用<sup>[20]</sup>。但雌激素的副作用与使用剂量相关,推荐使用可以预防骨量减少的最低剂量,且不宜长期应用<sup>[21]</sup>。由于雌激素有诱发冠心病、脑中风、乳腺癌、血栓栓塞等疾病的危险,FDA 仅将其作为预防药物应用。NIH 也建议停止使用雌激素治疗骨质疏松症,认为其弊大于利<sup>[22]</sup>。

特立帕肽的不良反应包括恶心和头痛、关节痛等。其禁忌证有 Paget 病、骨肿瘤转移、骨恶性肿瘤和高钙血症等<sup>[28]</sup>。

**2.2 氟化物** 氟元素能够取代羟基磷灰石中的羟基,形成氟化磷灰石,能够有效抵抗骨吸收作用。此外,氟元素可以刺激成骨细胞有丝分裂,促进成骨细胞发挥骨形成作用。小剂量的氟钙混合物,可以降

低由骨质疏松引起的脊柱骨折发生率<sup>[29]</sup>。氟化物的代表药物有氟化钠、一氟磷酸二钠以及一氟磷酸谷氨酰胺。然而,长期应用氟化物治疗,可能会引起骨矿化结节体积增大而缺乏矿物质积累,虽然提高了骨密度,但降低了骨的机械强度,危害骨骼的生物力学性能,无法有效减少骨质疏松的骨折发生率<sup>[30, 31]</sup>。因此,应用氟化物治疗期间应检测血清碱性磷酸酶水平,保证其用药安全性<sup>[32]</sup>。

### 3 骨矿化促进剂

**3.1 钙剂** 补充钙剂是任何骨质疏松治疗中必不可少的前提条件,其能够纠正骨吸收和骨形成过程中的负钙平衡,是骨量提高的物质基础<sup>[33]</sup>。目前,中老年人每天摄入元素钙的推荐值为 1 000 ~ 1 500 mg<sup>[34]</sup>。目前主要应用的钙剂有碳酸钙、乳酸钙、柠檬酸钙和葡萄糖酸钙、活性钙以及氨基酸螯合钙等。其主要不良反应为轻微的胃肠道刺激症状和便秘等。

**3.2 维生素 D** 维生素 D 可以促进肠道的钙吸收和尿钙的重吸收,参与钙磷调节,促进钙在骨基质的沉淀<sup>[35]</sup>。此外,维生素 D 还可以调节神经-肌肉组织的协调性<sup>[36]</sup>。然而,维生素 D 对骨的影响是双向的,过量的维生素 D 会引起骨吸收的增加,还有可能引起肾结石。长期大量服用维生素 D 也会导致中毒<sup>[37]</sup>。常用药物为骨化三醇及阿法骨化醇等(图 6)。

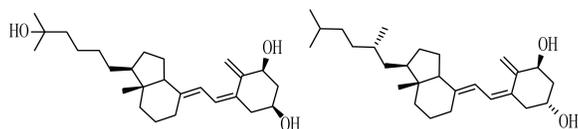


图 6 骨化三醇(左)和阿法骨化醇(右)的结构

### 4 解偶联剂

解偶联剂治疗骨质疏松主要是锶盐,锶盐的代表药物为雷尼酸锶,结构如图 7 所示,其作为一种双重作用的骨形成剂,通过增强成骨细胞前体细胞的增殖和分化促进骨形成,同时也具有抑制破骨细胞活性和诱导破骨细胞凋亡的作用,从而使骨交换达到平衡<sup>[38]</sup>。研究表明,经雷尼酸锶治疗的患者脊椎和髌部骨密度明显增加,骨折发生率明显降低<sup>[39, 40]</sup>。其主要不良反应为胃肠道反应。

### 5 其他药物

**5.1 他汀类药物** 有研究报道,抗高血脂类药物如

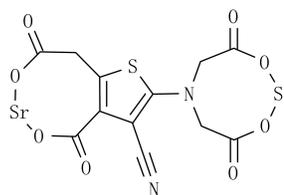


图 7 雷尼酸锶的结构

他汀类,即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)有促进骨形成的作用。其中,洛伐他汀和辛伐他汀能够特异性地激活成骨细胞中骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 基因表达,促进 BMP-2 合成,发挥促骨形成作用,并且改善骨微结构(图 8)<sup>[41, 42]</sup>。目前,他汀类药物在抗骨质疏松中的应用已成为治疗该病的研究热点。

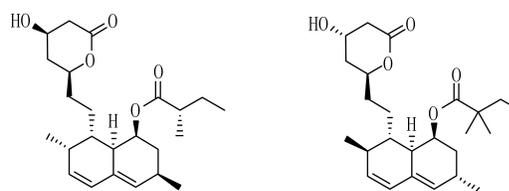


图 8 洛伐他汀(左)和辛伐他汀(右)的结构

**5.2 中药单体及中药活性成分** 已有许多文献报道,中药单体及中药活性成分对骨质疏松症有良好的疗效,近些年研究取得较大进展的主要包括淫羊藿苷、蛇床子、三子丸、仙茅苷、山奈苷等<sup>[43-47]</sup>。通过调节 OPG/RANKL/RANK、雌激素、组织蛋白酶 K 等靶点,能够有效提高骨密度,增加碱性磷酸酶、血钙、血磷等含量,改善骨组织形态学。

总之,随着社会日趋老龄化,骨质疏松症的治疗已成为当前骨科领域的研究热点。尽管上述抗骨质疏松药物在临床治疗中取得了一定的疗效,但在长期使用和剂量维持过程中都存在一定的局限性和副作用。如何解决合理选择药物、剂量、疗程以及联合用药、安全用药等问题,以达到对骨质疏松症良好的疗效,还有待进一步探讨。

### 【参考文献】

- [1] Listed N. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference [J]. South Med J, 2001, 94(6): 569-573.
- [2] Lewiecki EM. New targets for intervention in the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(11):631-638.
- [3] Riggs BL, Melton LJ III. The worldwide problem of osteopo-

- rosis: insights afforded by epidemiology [J]. Bone, 1995, 17 (5Suppl):505S-511S.
- [4] Kanis JA On behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health-care Level [M]. UK: University of Sheffield, 2008.
- [5] Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe [J]. Osteoporosis Int, 2005, 16(3):229-238.
- [6] Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025 [J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(3):465-475.
- [7] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. Osteoporosis Int, 2014, 25(10):2359-2381.
- [8] Rivadeneira F, Mäkitie O. Osteoporosis and bone mass disorders: from gene pathways to treatments [J]. Trends Endocrinol Metab, 2016, 27(5):262-281.
- [9] Seeman E, Delmas PD. Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility [J]. New Engl J Med, 2008, 26(1):1-8.
- [10] Mafi Golchin M, Heidari L, Ghaderian SM, et al. Osteoporosis: a silent disease with complex genetic contribution [J]. Yi chuan xue bao, 2016, 43(2):49-61.
- [11] Szabo CM, Martin MB, Oldfield E. An investigation of bone resorption and Dictyostelium discoideum growth inhibition by bisphosphonate drugs [J]. J Med Chem, 2002, 45(14):2894-2903.
- [12] Lazar A, Pacurar M, Campian RS. Bisphosphonates in bone diseases treatment [J]. Rev Chimie -Bucharest, 2017, 68(2):246-249.
- [13] Stute P, Birkhäuser M. Selektive Östrogenrezeptor-modulatoren (SERM) [J]. Gynäkologische Endokrinologie, 2015, 13(2):126-134.
- [14] Evans MF, Frank J. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis [J]. Can Fam Physician, 1997, 43(8):635.
- [15] Abdelazim IA, Faza MA, Ayash HM. Effects of Raloxifene hydrochloride on bone mineral density and serum lipids in Kuwaiti postmenopausal women with osteoporosis [J]. Arch Osteoporos, 2015, 4(1):1-5.
- [16] Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CL. Calcitonin: physiological actions and clinical applications [J]. J Pediatr Endocr Metab, 2004, 17(7):931-940.
- [17] Atbinici H, Sipahioğlu S, Aksoy N, et al. Effects of salmon calcitonin treatment on serum and synovial fluid bone formation and resorption markers in osteoporosis patients [J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2015, 49(2):160-165.
- [18] 马慧萍, 贾正平, 葛欣, 等. 骨质疏松症的药物治疗研究现状 [J]. 中国药师, 2004, 7(10):816-818.
- [19] Bhandari KH, Asghar W, Newa M, et al. Evaluation of bone targeting salmon calcitonin analogues in rats developing osteoporosis and adjuvant arthritis [J]. Curr Drug Deliv, 2015, 12(1):98-107.
- [20] Rahnama M, Jastrzebska-Jamrogiewicz I, Jamrogiewicz R, et al. Analysis of the influence of hormone replacement therapy on osteocalcin gene expression in postmenopausal women [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:416929.
- [21] Rossini M, Adami G, Adami S, et al. Safety issues and adverse reactions with osteoporosis management [J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(3):321-332.
- [22] U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force [J]. Ann Intern Med, 2005, 142(10):855-860.
- [23] Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, et al. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review [J]. CMAJ, 2006, 175(1):52-59.
- [24] Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use [J]. Endocr Rev, 2005, 26(5):688-703.
- [25] Niimi R, Kono T, Nishihara A, et al. Analysis of daily teriparatide treatment for osteoporosis in men [J]. Osteoporosis Int, 2015, 26(8):2221.
- [26] Shiraki M, Ueda S, Sugimoto T, et al. Treatment responses with once-weekly teriparatide therapy for osteoporosis [J]. Osteoporosis Int, 2016, 27(10):3057-3062.
- [27] Ummano D. Osteoporosis: Romosozumab versus teriparatide [J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(9):512.
- [28] Tashjian AH Jr, Gagel RF. Teriparatide [human PTH (1-34)]: 2.5 years of experience on the use and safety of the drug for the treatment of osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2006, 21(3):354-365.
- [29] Lioté F, Bardin C, Liou A, et al. Bioavailability of fluoride in postmenopausal women: comparative study between sodium fluoride and disodium monofluorophosphate-calcium carbonate [J]. Calcif Tissue Int, 1992, 50(3):209-213.
- [30] Shiraki M, Ueda S, Sugimoto T, et al. Treatment responses with once-weekly teriparatide therapy for osteoporosis [J]. Osteoporosis Int, 2016, 27(10):3057-3062.
- [31] Pereira AG, Chiba FY, de Lima Coutinho Mattered MS, et al. Effects of fluoride on insulin signaling and bone metabolism in ovariectomized rats [J]. J Trace Elem Med Biol, 2017, 39:140-146.
- [32] 廖二元, 谭利华. 代谢性骨病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 630-716.
- [33] Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Should we prescribe calcium or vitamin D supplements to treat or prevent osteoporosis? [J]. Climacteric, 2015, 18(suppl2):22-31.
- [34] Osteoporosis and bone mineral disease association. Guideline for diagnosis and treatment of primary osteoporosis [J]. Chin J Gener Pract, 2006, 5(8):455-457.

(1:1)<sup>[5]</sup>的混合溶液作为显色剂,在日光下所有斑点都显示蓝色,呈条带状,前后斑点分界不清晰,专属性差;以2%三氯化铁乙醇溶液作为显色剂,显色明显,专属性较好。但在图1中,与对照品相对应的位置上,对照药材的斑点显色较浅,排除显色剂喷淋不均匀、点样量较小的因素,可能是由于对照药材取样量较少、浓度较低引起的。

沉淀反应是鉴别百部中生物碱最方便快捷的方法,常用的沉淀试剂有碘化汞钾、碘化铋钾、碘化钾碘等,由于本品颜色较深,虽有少量沉淀物析出,但无法识别颜色。本实验选择了稀碘化铋钾溶液作为百部薄层鉴别的显色剂,具有显色明显、专属性高的优点。同时,在薄层展开前,可使用浓氨水预先饱和,可避免斑点拖尾的现象。

**4.3 提取溶剂与 HPLC 条件的选择** 在对供试品前处理的过程中,比较了50%甲醇、70%甲醇、100%甲醇等不同提取溶剂对岩白菜素含量的影响,结果表明,以100%甲醇作为提取溶剂,测得的生物样品中,岩白菜素的含量相对较高,故确定以100%

甲醇作为提取溶剂。同时参考《中华人民共和国药典(2015年版)》<sup>[6]</sup>关于矮地茶中岩白菜素含量测定的方法,选用甲醇:水(20:80)作为流动相。

### 【参考文献】

- [1] 刘伟林,杨东爱,余胜民,等.矮地茶药理作用研究[J].时珍国医国药,2009,20(12):3002-3003.
- [2] 陈向东,张光大,刘法锦,等.HPLC法同时测定矮地茶配方颗粒中岩白菜素和槲皮苷[J].广东药学院学报,2012,28(5):522-525.
- [3] 董成梅,杨丽川,邹澄,等.岩白菜素的研究进展[J].昆明医学院学报,2012,(1):150-154.
- [4] 王春艳,张立新,宋成君.垂盆草颗粒质量标准研究[J].黑龙江医药,2009,22(2):128-130.
- [5] 胡君萍,张因,毛一脚,等.《中国药典》3种百部的止咳作用比较[J].中国中药杂志,2009,34(23):3096-3104.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典2015年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2015:361.

[收稿日期] 2017-01-13 [修回日期] 2017-04-10

[本文编辑] 李睿旻

(上接第494页)

- [35] Brincat M, Gambin J, Brincat M, *et al.* The role of vitamin D in osteoporosis[J]. *Maturitas*, 2015, 80(3):329-332.
- [36] Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, *et al.* Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(4):560-569.
- [37] Francis RM, Aspray TJ, Bowring CE, *et al.* National Osteoporosis Society practical clinical guideline on vitamin D and bone health[J]. *Maturitas*, 2015, 80(2):119-121.
- [38] Reginster JY, Brandi ML, Cannata-Andía J, *et al.* The position of strontium ranelate in today's management of osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(6):1667-1671.
- [39] Meunier PJ, Roux C, Seeman E, *et al.* The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(5):459-468.
- [40] Payer J. Treatment of post-menopausal osteoporosis by strontium ranelate in everyday practice-DUAL study[J]. *Clin Exp Pharmacol*, 2015, 5(5):188-192.
- [41] Abdul-Majeed S, Mohamed N, Soelaiman IN. The use of delta-tocotrienol and lovastatin for anti-osteoporotic therapy [J]. *Life Sci*, 2015, 125:42-48.
- [42] Dai L, Xu M, Wu H, *et al.* The functional mechanism of simvastatin in experimental osteoporosis[J]. *J Bone Miner Metab*, 2016, 34(1):23-32.
- [43] Du J, Wei YJ, Peng C, *et al.* Establishment of a luciferase assay-based screening system for detecting estrogen receptor agonists in plant extracts[J]. *Bone*, 2011, 49(3):572-579.
- [44] Zhang Q, Qin L W, He W, *et al.* Coumarins from *Cnidium monnieri* and their antiosteoporotic activity[J]. *Planta Med*, 2007, 73(1):13-19.
- [45] Zhang QY, Qin LP, Huang BK, *et al.* Study on effects of total coumarins from the fruits of *Cnidium monnieri* on osteoporosis in ovariectomized rats[J]. *Chin Pharmac J*, 2003, 38(2):101-103.
- [46] Cao DP, Zheng YN, Qin LP, *et al.* *Curculigo orchoides*, a traditional Chinese medicinal plant, prevents bone loss in ovariectomized rats[J]. *Maturitas*, 2008, 59(4):373-380.
- [47] Ma XQ, Zhenga CJ, Zhang Y, *et al.* Antiosteoporotic flavonoids from *Podocarpium podocarpum*[J]. *Phytochemistry Lett*, 2013, 6(1):118-122.

[收稿日期] 2017-08-24 [修回日期] 2017-10-16

[本文编辑] 李睿旻