

· 综述 ·

动物药抗骨质疏松研究概况

张警文¹, 夏天爽², 蒋益萍², 辛海量² (1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122; 2. 海军军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 骨质疏松症是以骨量低下, 骨微结构破坏, 骨脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨代谢疾病, 多见于老年人群。动物药作为天然药物的重要组成部分, 具有来源广泛、化学成分复杂、药理作用广等特点, 在抗骨质疏松领域具有广泛的应用。本文对几种主要动物药抗骨质疏松的药理作用及其应用进行概述, 并就目前存在的问题进行探讨, 以期动物药抗骨质疏松的发展提供借鉴。

[关键词] 动物药; 骨质疏松; 药理作用; 补益; 活血化痰

[文章编号] 2097-2024(2023)01-0008-06 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202101032

Research overview of anti-osteoporosis effects of traditional animal medicines

ZHANG Jingwen¹, XIA Tianshuang², JIANG Yiping², XIN Hailiang² (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Osteoporosis is a systemic bone metabolism disease characterized by low bone mass, bone microstructure destruction, increased bone fragility, and easy fracture, which is more common in the elderly. Animal medicine, as an important part of natural medicines, has the characteristics of wide resources, complex chemical components, and broad pharmacological effects. It has been extensively used in the field of anti-osteoporosis. This article summarizes the pharmacological effects and applications of several major animal medicines for osteoporosis, and discusses the existing problems, aiming to provide a reference for the development of animal drugs against osteoporosis.

[Key words] animal medicine; osteoporosis; pharmacology; tonify; activate blood circulation

随着进入老龄化社会, 骨质疏松症(osteoporosis, OP)在老年人群中发病率逐年升高, 因其发病率高、起病隐匿, 严重时往往并发髋部、椎体等部位的脆性骨折, 严重影响老年人生活质量和预期寿命^[1]。中医药在防治骨质疏松方面有着悠久的历史, 通过辨证论治达到对患者的个性化治疗, 在骨质疏松症及其并发症的治疗中有着独特优势。骨质疏松症在中医上属“骨痿”范畴, 动物药为“血肉有情之品”, 性猛力专, 且多具有补肝益肾、健脾益气、活血通络等功效, 具有良好的抗骨质疏松作用^[2]。现就临床常用动物药抗骨质疏松作用进行综述, 供学界探讨。

[基金项目] 国家重点研发计划资助(2019YFC1711000)

[作者简介] 张警文, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理与毒理(抗骨质疏松), Email: jingwenzhangzjw@163.com

[通信作者] 蒋益萍, 高级实验师, 研究方向: 中药抗骨质疏松药理, Tel: (021)81871305, Email: msjyp@163.com; 辛海量, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 中药资源、中药(抗骨质疏松)药理学, Email: hailiangxin@163.com

1 抗骨质疏松主要动物药研究概况

1.1 海马

海马为海龙科线纹海马 *Hippocampus kelloggi* Jordan et Snyder、刺海马 *Hippocampus histrix* Kaup、大海马 *Hippocampus kuda* Bleeker、三斑海马 *Hippocampus trimaculatus* Leach 或小海马(海蛆) *Hippocampus ja ponicus* Kaup 的干燥体, 味甘、咸, 性温。归肝、肾经。具有温肾壮阳, 散结消肿的功效^[3]。海马富含甾体类化合物、蛋白质、脂肪酸、氨基酸、微量元素等多种生物活性成分^[4-5]。陈璐^[4]通过构建海龙科动物化学成分数据库, 发现海龙科动物含胆甾烯醇、麦角甾醇、雄甾酮等 36 种甾体激素类成分及其前体物质。甾体激素类成分普遍具有肾上腺皮质激素样作用和性激素样作用, 是海马发挥温肾壮阳, 散结消肿作用的主要物质基础。

海马抗骨质疏松的药理研究主要集中在其性激素样作用方面。研究发现^[6], 海马可提高去睾丸大鼠血清睾酮水平及精囊指数, 改善去睾丸大鼠前列腺和精囊萎缩情况, 并改善雌二醇诱导肾阳虚雄

性小鼠的肾阳虚症状。老年男性因性腺功能衰退,雄激素缺乏,骨质疏松发病率明显提高,老年骨质疏松男性患者可通过雄激素补充剂的摄入来增加其骨密度。研究表明,雄烯二酮和雄甾酮可显著促进成骨细胞增殖,增加碱性磷酸酶(ALP)活性和骨钙素含量^[7]。因此富含雄烯二酮、雄甾酮、雄甾醇等弱雄激素样雄激素的海马具有治疗男性老年性骨质疏松症的潜在价值。大海马乙醇提取物水部位具有促进成骨细胞增殖分化,促进成骨细胞矿化结节的形成,抑制破骨细胞抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)活性的作用^[8],显示出良好的抗骨质疏松作用。

1.2 海龙

海龙为海龙科刁海龙 *Solenognathus hardwickii* (Gy)、拟海龙 *Syngnathoides biaculeatus* (Bloch) 或尖海龙 *Syngnathus acus* Linnaeus 的干燥体。味甘、咸,性温。归肝、肾经。具有温肾壮阳,散结消肿的功效^[3]。海龙主要含有甾体类化合物、核苷酸类、氨基酸等成分,具有性激素样作用、抗肿瘤、抗衰老痴呆、抗氧化等药理作用。

海龙主要通过性激素样作用防治骨质疏松。众所周知,女性骨量随着绝经后雌激素分泌的骤减显著下降。研究发现,海龙可增加子宫重量,并显著提高去卵巢(OVX)大鼠骨钙含量、骨灰重及骨断裂力,具有治疗绝经后骨质疏松症的潜在价值^[9]。此外,男性骨质疏松症的发生与雄性激素也密切相关。临床研究发现,睾酮水平直接影响成年男性峰值骨量的高低,睾酮水平与男性骨质疏松性脆性骨折发病率成反比^[10-11]。张朝辉等发现^[12],5种海龙的乙醇提取物均可增加环磷酰胺诱导雄性性腺功能减退小鼠的性腺及副性腺器官重量,提高小鼠精子数目及活力,显示出明显的雄激素样作用,具有治疗男性雄激素缺失相关骨质疏松症的潜在价值。

1.3 牡蛎

牡蛎为牡蛎科长牡蛎 *Ostrea gigas* Thimberg、大连湾牡蛎 *Ostrea taliemwhanensis* Crosse 或近江牡蛎 *Ostrea rivularis* Gould 的贝壳。味咸,性微寒;归肝、胆肾经,具有重镇安神,潜阳补阴,软坚散结的功效;煅牡蛎主收敛固涩^[3]。牡蛎壳由碳酸钙、有机物及少量其他物质组成,其中碳酸钙含量大于93%^[13],可有效改善膳食钙缺乏引起的骨量减少及骨质疏松。

摄入牡蛎壳粉可补充机体所需钙质,改善骨代谢指标发挥其抗骨质疏松作用。研究发现^[14],添加牡蛎碎壳的钙强化饮食可提高 OVX 大鼠的血清总

钙、磷含量,增加胫骨重量,显示出良好的抗骨质疏松作用。经纳米化和锌活化的牡蛎壳粉,其钙、磷溶解度和生物利用度均得到极大的提高,在增强 OVX 大鼠骨强度和改善其骨小梁结构方面表现出更好的效果,在促进骨形成和减少骨吸收标志物方面表现出更高的效率^[15]。以牡蛎壳为主要钙磷来源的龙牡壮骨颗粒作为治疗小儿因钙磷缺乏引起的佝偻病、骨软骨病的经典复方制剂有着良好的临床效果^[16]。研究发现,龙牡壮骨颗粒可显著提高糖皮质激素性骨质疏松大鼠体重,调节血清骨代谢指标,并增加股骨皮质密度及松质骨密度,显示出良好的抗骨质疏松效果^[17]。

此外,牡蛎肉中含有多种氨基酸、糖原、微量元素及小分子化合物^[18],在抗骨质疏松领域也有着广泛的应用。研究发现,牡蛎肉提取物可通过清除活性氧(ROS)来有效抑制破骨细胞形成,同时激活 Wnt/ β -Catenin 信号传导途径促进成骨细胞分化,减轻 OVX 小鼠骨丢失,具有抗骨质疏松的潜在作用^[19-21]。

1.4 蛤蟆油

蛤蟆油为蛙科中国林蛙 *Rana temporaria chensinensis* David 雌蛙的输卵管干燥体。味甘、咸,性平;归肺、肾经,具有补肾益精,养阴润肺的功效^[3]。蛤蟆油含有大量生物活性成分,包括蛋白质、氨基酸、多肽、类固醇、脂肪酸核苷和矿物质等^[22]。蛤蟆油富含雌二醇、孕酮、睾酮、雄甾酮等性激素类成分,其中,雌二醇含量最高,为0.87%^[23]。

蛤蟆油主要通过发挥雌激素样作用及抗氧化作用防治骨质疏松^[22]。研究表明,以蛤蟆油为主要成分的益妇宁软胶囊可提高 OVX 大鼠血清雌激素水平和雌激素受体的表达,增加性器官重量和骨钙、镁等矿物质含量及骨密度^[24-25],具有良好的抗绝经后骨质疏松症作用。研究发现,蛤蟆油对 D-半乳糖诱导的小鼠氧化损伤表现出良好的抗氧化应激损伤作用,同时对过氧化氢损伤成骨细胞也具有保护作用^[26-27],在氧化损伤所致的老年性骨质疏松症中有进一步的研究价值。

1.5 紫河车

紫河车为健康产妇的胎盘 *Placenta Hominis* 的干燥体。味甘、咸,性温;归心、肺、肾经,具有温肾补精,益气养血的功效^[3]。猪、羊、鹿、牛等其他哺乳动物的胎盘亦可用作药用,作为紫河车的替代品使用,功效与紫河车相似。紫河车富含激素、免疫球蛋白、氨基酸、细胞因子、多肽、胶原蛋白、酶、微量元素与维生素等多种生物活性成分^[28],具

有调节内分泌激素分泌、延缓机体衰老等作用。

紫河车抗骨质疏松作用主要表现在调节内分泌激素分泌、性激素样作用以及抗氧化等方面。日本学者发现^[29],人胎盘素可降低 OVX 大鼠的甲状腺素(T4)水平,调节骨代谢紊乱,从而增加去卵巢大鼠骨小梁数目和厚度,改善 OVX 大鼠骨丢失。猪胎盘提取物及其主要氨基酸成分精氨酸对 OVX 小鼠可改善小鼠阴道萎缩,提高血清 17 β -雌二醇水平和 ALP 活性,改善骨小梁参数,促进细胞增殖以及雌激素受体 β mRNA 的表达,表现出明显的雌激素样作用^[30]。研究者还对猪胎盘水解产物抗氧化机制进行了相关研究^[31-32],发现猪胎盘水解产物可以通过调控细胞内钙离子浓度来发挥其抗氧化和对内质网应激作用,以促进成骨细胞的分化。

1.6 鹿茸

鹿茸为鹿科动物梅花鹿 *Cervus Nippon Temminck* 或马鹿 *Cervus elaphus Linnaeus* 的雄鹿未骨化密生茸毛的幼角。味甘、咸,性温;归肾、肝经。具有壮肾阳,益精血,强筋骨,调冲任,托疮毒的功效^[3],在骨质疏松症的治疗中有着悠久的历史。鹿茸富含氨基酸、蛋白质、多肽、核苷酸、甾体类化合物、多糖、脂类等多种生物活性成分^[33],具有调节机体免疫功能、抗氧化、性激素样作用、抗疲劳等多种药理作用。

鹿茸主要通过其性激素样作用与抗氧化应激损伤发挥其抗骨质疏松作用。鹿茸多肽能够明显改善去卵巢大鼠因雌激素缺乏所致的骨密度下降,同时改善血清骨代谢指标,增加其子宫重量和血清雌二醇水平,显示出明显的雌激素样作用。研究发现^[34],鹿茸多肽可通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)介导的核转录因子- κ B(NF- κ B)信号活性及其亚基 P65 的表达,保护成骨细胞免受炎症与氧化应激损伤,促进成骨细胞分化并抑制破骨细胞形成,兼具抗骨吸收和促进骨形成作用,有望成为类风湿性关节炎和骨质疏松症等溶骨性疾病治疗的替代药物。鹿茸多肽还可以通过促进胰岛素受体及其下游底物 IRS-1、Akt 和 ERK 的磷酸化来激活胰岛素信号通路,从而促进成骨细胞的体外增殖、分化和矿化^[35],是治疗胰岛素信号传导障碍导致糖尿病相关骨质疏松症的潜在药物。

1.7 龟甲

龟甲为龟科动物乌龟 *Chinemys reevesii* 的背甲及腹甲。味咸、甘,性微寒,归肝、肾、心经。具有滋阴潜阳,益肾强骨,养血补心的功效^[3]。龟甲成

分复杂,主要含有氨基酸、蛋白质和多种微量元素,具有抗氧化、抑制细胞凋亡、提高免疫力等作用。

龟甲主要通过抑制炎症微环境和促进成骨相关基因表达发挥抗骨质疏松作用。研究表明,龟甲水提液可通过调节 NF- κ B 通路,降低 NF- κ B p105 和白介素-6(IL-6)mRNA 的表达,抑制炎症微环境,从而促进成骨细胞的增殖分化。龟甲胶可通过激活 Akt 和 ERK 信号通路,显著增加成骨相关基因 RUNX-2、骨钙素和骨桥蛋白的表达,促进成骨细胞的增殖和矿化、增强 ALP 活性,可促进斑马鱼脊椎骨发育,改善大鼠颅骨缺损^[36]。

1.8 土鳖虫

土鳖虫为鳖蠊科昆虫地鳖 *Eupolyphaga sinensis Walker* 或冀地鳖 *Steleophaga plancyi* 的雌虫干燥体。味咸,性寒;有小毒;归肝经。具有破血逐瘀,接骨续筋的功效^[3]。土鳖虫含有多种活性蛋白和多肽类成分,包含 8 种人体必需氨基酸以及尿囊素及尿嘧啶等生物碱和钙、镁等无机成分^[37]。

土鳖虫主要通过抗氧化、免疫调节以及调节血液流变学发挥抗骨质疏松作用。土鳖虫提取物及地鳖多肽均能通过调控抗氧化酶基因的表达,提高抗氧化酶活力,减少炎症因子的产生,提高细胞和动物的抗氧化应激能力^[38-40],在氧化应激损伤为主导的老年性骨质疏松中具有潜在的应用价值。研究发现^[41],土鳖虫冻干粉可增强环磷酰胺诱导免疫抑制小鼠的机体抗氧化能力及免疫力,同时改善环磷酰胺诱导的小鼠骨丢失。土鳖虫提取物可显著上调成骨细胞中血管内皮生长因子(VEGF)和骨形态发生蛋白 2(BMP2)的蛋白表达^[42-43],促进成骨细胞分化。此外,土鳖虫活性肽具有良好的抗纤溶效果,可显著改善急性血瘀证大鼠血液流变学指标^[44],在微循环障碍所致的骨质疏松症中具有潜在的应用价值。

1.9 地龙

地龙为钜蚓科动物参环毛蚓 *Pheretima aspergillum*(E.Perrier)、通俗环毛蚓 *Pheretima vulgaris* Chen、威廉环毛蚓 *Pheretima guillelmi*(Michaelsen)或栉盲环毛蚓 *Pheretima pectinifera* Michaelsen 的干燥体。味咸,性寒,归肝、肾、脾经。具有清热定惊,通络,平喘,利尿的功效^[3]。地龙富含多种氨基酸、核苷酸、脂类、纤溶酶及微量元素等多种生物活性成分^[45-46],具有抑制炎症反应、抗氧化、改善血液流变学等多种药理作用,在骨质疏松症尤其是骨质疏松伴脆性骨折的治疗中有较多应用。研究表明,地龙可通过促进血管生成和抗氧化途径发挥抗骨质疏松作用,可显著促进成

骨细胞增殖、分化及细胞外基质矿化,抑制破骨细胞分化,增高骨密度,展现出良好的抗骨质疏松活性^[47-48]。蚓激酶和蚯蚓素等地龙活性成分可抑制血栓形成,促进血管新生,改善血液流变学。同时地龙提取物可清除氧自由基,提高抗氧化酶活力并减轻脂质过氧化反应,提高机体抗氧化能力,提高骨折大鼠骨骼 BMP2 和 VEGF 蛋白表达,促进骨痂形成和成骨细胞分化^[49]。此外,以补阳还五汤等益气活血方剂为代表的地龙复方制剂在骨质疏松伴脆性骨折的治疗中有着广泛的应用。临床研究发现,补阳还五汤可以通过调节骨代谢增加骨质疏松患者骨密度,提高体内微血管密度和血流量,减少细胞氧化应激损伤,促进骨折愈合和骨骼新生^[50-51]。因此,地龙抗骨质疏松机制可能与促进血管新生和抗氧化相关,具有进一步的研究价值。

1.10 其他

除上述者外,还有一些动物类药,如虎骨、豹骨等同样具有抗骨质疏松作用。然而,为加强野生动物保护,研究者对虎骨、豹骨等骨骼类药物的研究转向羊骨、牛骨、猪骨等替代品的研究,其中以动物骨胶原肽的研究最多。牛骨、猪骨等骨骼中提取的骨胶原肽在体内外实验中均显示出不同程度的抗氧化和促进成骨细胞增殖分化的能力^[52-53]。研究发现^[52],羊骨胶原肽可增加 OVX 大鼠骨密度,改善股骨微观结构,并提高机体抗氧化能力。从家畜骨骼中提取的骨胶原肽因其来源广泛,有望成为防

治骨质疏松症的保健食品或药品。全蝎、蜈蚣、水蛭等虫类药材均具有活血化瘀的功效,在临床治疗中多用于骨质疏松伴骨折的患者,具有促进骨折愈合的作用,其抗骨质疏松作用机制多与改善骨骼血液微循环,以及抗氧化相关。

现就各动物药抗骨质疏松作用机制进行梳理,以为动物药在抗骨质疏松的治疗和研究提供参考,见表 1。

2 存在的问题

动物药的研究与开发目前主要受到资源短缺方面的限制。由于近年来生态环境破坏,动物栖息地面积大幅缩小,动物族群数量和规模均大幅下降,部分野生动物濒危灭绝,严重制约了药用动物的进一步研究与发展。随着养殖驯化技术的成熟,梅花鹿、蚯蚓、牡蛎、东北林蛙等大宗动物药的资源短缺问题已得到缓解^[54-55]。但由于部分动物受限于生长环境及养殖驯化技术不成熟,海马、海龙等药用动物仍以野生来源为主,资源短缺问题严重^[56]。

此外,动物药质量参差不齐,质量标准未统一,也制约了药用动物的进一步开发利用。由于动物药价格昂贵,市场上伪品众多,品种混乱,掺假增重现象严重。不同种属动物有效成分含量差异较大,混淆品与正品相比,往往不能取得良好的临床效果^[57-58]。此外,由于动物药富含蛋白质等有机物,生产加工及存储过程中容易受到细菌、真菌等微生

表 1 动物药抗骨质疏松作用比较

名称	功效	主要成分	作用机制
补益类			
海马	温肾壮阳,散结消肿	甾体类、多肽、氨基酸	性激素样作用,改善性腺功能减退;促进成骨细胞增殖 ^[6]
海龙	温肾壮阳,散结消肿	甾体类、核苷酸、氨基酸	性激素样作用,改善性腺功能减退 ^[9, 12]
牡蛎	牡蛎壳:重镇安神,潜阳补阴,软坚散结;牡蛎肉:养血安神,软坚消肿,	牡蛎壳:碳酸钙;牡蛎肉:氨基酸、糖原、多肽	牡蛎壳:补充钙、磷、镁等矿物质,减少骨矿物质流失 ^[14] 牡蛎肉:降低氧化应激水平,抑制破骨细胞吸收并促进成骨细胞分化 ^[19]
蛤蟆油	补肾益精,养阴润肺	类固醇、多肽、核苷酸、氨基酸	雌激素样作用,具有抗绝经后骨质疏松作用 ^[24-25] ;抗氧化应激损伤 ^[26-27]
紫河车	益气养血,补肾益精	类固醇、多肽、氨基酸、细胞因子	调节甲状腺素、雌二醇等内分泌激素,改善骨代谢 ^[29] ;抗氧化损伤和内质网损伤,促进成骨细胞分化 ^[31-32] 。
鹿茸	壮肾阳,益精血,强筋骨,调冲任,托疮毒	甾醇、多肽、氨基酸、无机盐	雌激素样作用,减缓去卵巢动物骨丢失 ^[34] ;抑制炎症反应和氧化应激损伤,促进成骨细胞分化并抑制破骨细胞活力 ^[35]
龟甲	滋阴潜阳,益肾强骨,养血补心,固经止崩	骨胶原、氨基酸、碳酸钙	抑制炎症微环境,并促进成骨相关基因表达 ^[36]
牛羊骨	祛风通络,强筋健骨	无机盐、骨胶原肽	抑制破骨细胞形成,并促进成骨细胞增殖,促进无机盐在骨骼沉积 ^[52-53] ;抗氧化 ^[52]
活血化瘀类			
土鳖虫	破血逐瘀,续筋接骨	多肽、氨基酸、无机盐	提高抗氧化应激能力并促进骨形成相关蛋白表达,促进骨形成 ^[38-40] ;改善骨骼局部血供,促进骨形成 ^[42-43]
地龙	清热定惊,通络,平喘,利尿	蚯蚓素、多肽、脂肪酸	提高机体抗氧化能力,促进成骨细胞增殖并抑制破骨细胞分化 ^[47-48] ;提高体内微血管密度和血流量,促进骨骼新生 ^[50-51]

物影响而变质,给临床疗效带来不利影响^[59]。

动物药的临床用药多为复方制剂,且动物药成分复杂,难以确定其中的有效成分。囿于动物药成分的复杂性,目前动物药抗骨质疏松作用机制的研究主要集中于提取物,对于单一活性成分的抗骨质疏松作用机制研究仍然较少,其抗骨质疏松作用的深层机制仍有待阐明。目前动物药抗骨质疏松的研究主要集中于体外实验和动物实验,缺乏大样本的临床研究,也限制了该项作用研究的临床转化。

3 小结与展望

动物药作为天然药物的重要组成部分,药用历史悠久。中医认为动物药属“血肉有情之品”,性猛力专,可以补肝益肾、健脾益气、活血化瘀。现有研究表明动物药及其活性成分主要通过发挥性激素样作用、抗氧化损伤、调节激素分泌以及改善骨骼微循环等多种途径发挥抗骨质疏松作用。并且,动物药中的多种活性成分在发挥抗骨质疏松作用的同时,具有减轻炎症反应、延缓衰老、改善微循环等作用,而这些作用是抑制骨吸收药物、促进骨形成药物、基础补充剂等单一作用途径的抗骨质疏松药所不具备的。

针对目前动物药资源严重稀缺和药材质量控制不完善的现状,其发展方向应着重围绕人工养殖驯化技术的发展、珍稀动物药替代品的发掘、常见驯养动物品种药用价值的深入研究以及药材质量标准的建立与完善等几个方面开展。针对动物药有效成分复杂的事实,动物药抗骨质疏松作用的研究应进一步加强对其抗骨质疏松活性成分的鉴定和筛选,提高有效成分的提取分离和纯化技术。同时,加强动物药抗骨质疏松作用活性成分的人工合成和结构优化,使其更好地为广大骨质疏松症患者服务。相信随着动物药抗骨质疏松作用研究的逐步深入,动物药将在现代中医药的发展中发挥更大的作用。

【参考文献】

- [1] 夏维波,章振林,林华,等.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3): 281-309.
- [2] 唐中尧,李华,徐祖健.中药治疗骨质疏松症的用药规律研究[J]. *中医正骨*, 2019, 31(1): 20-22,25.
- [3] 杨仓良,齐英杰. *动物本草*[M].北京:中医古籍出版社,2001: 710, 421-712.
- [4] 陈璐. *中药海马的鉴别与质量标准研究*[D].上海:第二军医大学,2015.
- [5] 颜洁. *海龙质量标准的定性研究*[D].青岛:中国海洋大学,2014.
- [6] 张洪,罗毅,罗顺德.日本海马对雄性大鼠附性器官及垂体—性腺轴的影响[J]. *中国海洋药物*, 2001, 20(2): 39-41,35.
- [7] WU X, ZHANG M. Effects of androgen and progesterin on the proliferation and differentiation of osteoblasts[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4722-4728.
- [8] 王晓钰. *中药海马的鉴定及抗骨质疏松活性研究*[D].福州:福建中医药大学,2015.
- [9] 王锦,赵昕,李阳,等.粗吻海龙对去势大鼠骨质疏松作用的研究[J]. *中国药师*, 2003, 6(10): 601-603.
- [10] 黄佳涌,郑博,胡良聪,等.血清睾酮水平与老年男性骨质疏松性髋部骨折的相关性[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(4): 362-368.
- [11] CHEN J F, LIN P W, TSAI Y R, et al. Androgens and androgen receptor actions on bone health and disease: from androgen deficiency to androgen therapy[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1318.
- [12] 张朝晖,徐国钧,徐珞珊,等.海龙类乙醇提取物的激素样作用[J]. *中药材*, 1995, 18(4): 197-199.
- [13] 张毅贞. *中药材牡蛎、海螵蛸中碳酸钙含量的测定*[J]. *基层中药杂志*, 1998, 12(1): 28-29.
- [14] AHMED S A, GIBRIEL A A, ABDELLATIF A K, et al. Evaluation of food products fortified with oyster shell for the prevention and treatment of osteoporosis[J]. *J Food Sci Technol*, 2015, 52(10): 6816-6820.
- [15] LEE Y K, JUNG S K, CHANG Y H, et al. Highly bioavailable nanocalcium from oyster shell for preventing osteoporosis in rats[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2017, 68(8): 931-940.
- [16] 吕晓倩,刘娜,殷站茹,等.龙牡壮骨颗粒辅助治疗对婴幼儿佝偻病骨密度及预后的影响分析[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(4): 1009-1011.
- [17] 胡振波,赵刚,刘惟莹,等.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[J]. *世界中医药*, 2017, 12(12): 3068-3070.
- [18] 杨韵,徐波.牡蛎的化学成分及其生物活性研究进展[J]. *中国现代中药*, 2015, 17(12): 1345-1349.
- [19] MOLAGODA I M N, KARUNARATHNE W A H M, CHOI Y H, et al. Fermented oyster extract promotes osteoblast differentiation by activating the wnt/ β -catenin signaling pathway, leading to bone formation[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(11): 711.
- [20] JEONG J W, CHOI S, HAN M, et al. Protective effects of fermented oyster extract against RANKL-induced osteoclastogenesis through scavenging ROS generation in RAW 264.7 cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1439.
- [21] IHN H J, KIM J A, LIM S, et al. Fermented oyster extract prevents ovariectomy-induced bone loss and suppresses osteoclastogenesis[J]. *Nutrients*, 2019, 11(6): 1392.
- [22] ZHANG Y, WANG Y F, LI M Z, et al. Traditional uses, bioactive constituents, biological functions, and safety properties of oviductus ranae as functional foods in China[J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1-24.
- [23] 肖井雷,康岚,朱键勋,等.林蛙油中激素类成分的GC-MS分析[J]. *吉林中医药*, 2014, 34(10): 1007-1008.
- [24] WU Z X, WANG X H, LIU H, et al. Effects of the mixture of *Rhizoma Curcumae* and *Oviducts Ranae* on estrogen and its receptor expressions in ovariectomized rats[J]. *Nan Fang Yi Ke*

- Da Xue Xue Bao, 2008, 28(5): 746-749.
- [25] 梁磊, 邓虹珠. 益妇宁软胶囊对去势大鼠骨质疏松症的影响[J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(12): 919-922.
- [26] 兰兴成, 曲晓波, 罗从雷, 等. 林蛙油提取物对过氧化氢诱导MC3T3-E1损伤的保护[J]. *食品安全质量检测学报*, 2019, 10(19): 6630-6636.
- [27] 沈雪, 杨秀东, 张艳, 等. 林蛙油口服液在D-半乳糖诱导氧化损伤模型小鼠体内的抗氧化作用[J]. *吉林化工学院学报*, 2016, 33(7): 17-20.
- [28] 张淑二, 陶勇, 张运海, 等. 胎盘的有效成分及其应用[J]. *动物医学进展*, 2007, 28(9): 103-107.
- [29] CHAE H J, CHOI K H, CHAE S W, et al. Placenta hominis protects osteoporosis in ovariectomized rats[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2006, 28(1): 165-173.
- [30] HAN N R, PARK C L, KIM N R, et al. Protective effect of porcine placenta in a menopausal ovariectomized mouse[J]. *Reprod Camb Engl*, 2015, 150(3): 173-181.
- [31] LEE H Y, KIM H R, PARK S Y, et al. Porcine placenta hydrolysates regulate calcium disturbance in MC3T3-E1 osteoblastic cells[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 237.
- [32] LEE H Y, CHAE H J, PARK S Y, et al. Porcine placenta hydrolysates enhance osteoblast differentiation through their antioxidant activity and effects on ER stress[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 291.
- [33] 何慧楠. 鹿茸药材质量评价研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [34] LIU G, MA C, WANG P, et al. Pilose antler peptide potentiates osteoblast differentiation and inhibits osteoclastogenesis via manipulating the NF- κ B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(2): 388-395.
- [35] YUN C, QIAN W, WU J, et al. Pilose antler peptide promotes osteoblast proliferation, differentiation and mineralization via the insulin signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2): 923-930.
- [36] SU W, FENG C, TSENG C, et al. Therapeutic effect of Guijiajiao (*Colla Carapacis et Plastri*) on bone regeneration in rats and zebrafish[J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 38(2): 197-210.
- [37] 王立娜, 王颖, 朱明珠, 等. 土鳖虫的活性成分及药理研究进展[J]. *化工时刊*, 2017, 31(6): 34-36.
- [38] 马贺. 地鳖虫提取物对运动大鼠骨骼肌和肝脏抗氧化能力的影响[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2017.
- [39] 刘阳. 地鳖肽提取纯化及对肝损伤小鼠的保护作用及机理的研究[D]. 北京: 北京农学院, 2018.
- [40] 谷崇高, 张永红, 白若雨, 等. 地鳖多肽提取物的抗氧化衰老机制[J]. *中国实验动物学报*, 2014, 22(6): 66-74,14.
- [41] LIU H, YAN Y, ZHANG F, et al. The immuno-enhancement effects of Tubiechong (*Eupolyphaga sinensis*) lyophilized powder in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice[J]. *Immunol Invest*, 2019, 48(8): 844-859.
- [42] 黄舒啸. 土鳖虫提取物在SD大鼠BMSCs成骨分化中的作用及其初步机制探讨[D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [43] 彭利伟, 杨海新. 中药土鳖虫对兔下颌骨牵张成骨作用的研究[J]. *中华整形外科杂志*, 2013(2): 125-130.
- [44] 徐玉德, 李盛华, 周明旺, 等. 基于通路法探讨骨质疏松症与微循环障碍的相关性[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(5): 760-762.
- [45] 刘亚明, 郭继龙, 刘必旺, 等. 中药地龙的活性成分及药理作用研究进展[J]. *山西中医*, 2011, 27(3): 44-45.
- [46] 王莎莎. 广地龙质量标准提升及标准汤剂研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [47] FU Y T, CHEN K Y, CHEN Y S, et al. Earthworm (*Pheretima aspergillum*) extract stimulates osteoblast activity and inhibits osteoclast differentiation[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 440.
- [48] 丁佩惠, 唐琪, 陈莉丽, 等. 中药地龙提取液的促成骨作用及对实验性牙槽骨吸收疗效的研究[J]. *浙江大学学报(理学版)*, 2008, 35(6): 684-689.
- [49] 尹红波. 富硒地龙对大鼠骨折BMP-2、VEGF表达的影响[D]. 恩施: 湖北民族学院, 2017.
- [50] SHEN J, HUANG K, ZHU Y, et al. Buyang Huanwu decoction promotes angiogenesis after cerebral ischemia by inhibiting the Nox4/ROS pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 5264205.
- [51] 刘耿朗, 张华峰, 刘娟. 加味补阳还五汤治疗老年性骨质疏松的疗效及对骨代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(22): 5052-5053.
- [52] 张琪. 骨胶原肽及钙螯合胶原肽对去卵巢大鼠抗氧化能力的改善作用[D]. 太谷: 山西农业大学, 2018.
- [53] ZHU L Y, XIE Y Y, WEN B T, et al. Porcine bone collagen peptides promote osteoblast proliferation and differentiation by activating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *J Funct Foods*, 2020, 64: 103697.
- [54] 杜延佳, 李志成, 刘侗, 等. 药用动物的养殖与可持续利用[J]. *吉林中医药*, 2017, 37(10): 1018-1021.
- [55] 张辉, 孙佳明, 林喆, 等. 药用动物资源研究开发及可持续利用[J]. *中国现代中药*, 2014, 16(9): 717-723.
- [56] 李晶峰, 张辉, 孙佳明, 等. 我国药用动物资源近三年研究进展与展望[J]. *中国现代中药*, 2017, 19(5): 729-734.
- [57] 许华, 赵丽萍. 海龙及其伪品的鉴别[J]. *中药通报*, 1986, 11(8): 6.
- [58] 黄泽崧, 常广敬, 赵丁. 河北省中药混乱品种鉴别研究: 6. 蕲蛇及其伪品的鉴别[J]. *河北医学院学报*, 1987, 8(4): 199-201,259.
- [59] 王丹丹, 管珂, 魏锋, 等. 动物类中药材使用情况及常见质量问题探讨[J]. *中国药事*, 2020, 34(11): 1281-1298.

【收稿日期】 2021-01-27 【修回日期】 2021-12-06
【本文编辑】 李睿旻