

舒肝健骨方防治芳香化酶抑制剂内分泌治疗 相关骨丢失的临床研究

李元青^{1,2} 孙 红^{1,2} 薛 冬^{1,2} 许轶琛^{1,2} 李占东^{1,2} 王 薇^{1,2} 李萍萍^{1,2}

摘要 **目的** 研究舒肝健骨方对应用芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)内分泌治疗后出现骨量减少的绝经后乳腺癌患者骨密度(bone mineral density, BMD)和血清骨代谢生化标志物的影响。**方法** 采用随机数字表法将 38 例应用 AIs 内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者分为治疗组(21 例)和对照组(17 例),两组均补充钙尔奇 D 片(含元素钙 600 mg 和 VitD₃ 125 IU),每日 1 片。治疗组同时给予舒肝健骨方颗粒剂 6 g,每日 2 次,连续服药 6 个月。检测治疗前及用药 6 个月后患者 BMD 水平,采用酶联免疫法(ELISA)测定骨碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(BGP)、血清抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、II 型胶原 C 端肽(CTX-II)水平,并评价用药的安全性。**结果** 与本组治疗前比较,用药 6 个月后,治疗组腰椎(L₂₋₄)、股骨颈 BMD 明显上升($P < 0.01$),血清 BALP、BGP、TRAP 下降($P < 0.05$);对照组腰椎及股骨颈 BMD 降低($P < 0.05$),血清 BALP、TRAP 水平上升($P < 0.01$)。与对照组比较,治疗 6 个月后,治疗组腰椎及股骨颈 BMD 明显升高,血清 BGP、BALP 水平降低($P < 0.01$),CTX-II、TRAP 水平升高($P < 0.01$)。治疗期间未出现明显不良反应。对照组发生骨折 1 例(5.8%)。**结论** 舒肝健骨方可减轻 AIs 内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者的骨丢失,提高 BMD,改善骨代谢异常。

关键词 舒肝健骨方;绝经后乳腺癌;芳香化酶抑制剂;芳香化酶抑制剂治疗相关骨丢失

Prevention and Treatment of Aromatase Inhibitor-associated Bone Loss by Shugan Jiangu Recipe in Postmenopausal Women with Breast Cancer: a Clinical Study LI Yuan-qing^{1,2}, SUN Hong^{1,2}, XUE Dong^{1,2}, XU Yi-chen^{1,2}, LI Zhan-dong^{1,2}, WANG Wei^{1,2}, and LI Ping-ping^{1,2} 1 Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Oncology Hospital, Beijing Institute of Tumor Prevention and Treatment, Beijing (100142), China; 2 Department of Integrative Medicine & Department of Senile Tumor, Peking University Oncology Hospital, Beijing Institute of Tumor Prevention and Treatment, Beijing (100142), China

ABSTRACT **Objective** To study the effect of Shugan Jiangu Recipe (SJR) on bone mineral density (BMD) and serum bone metabolic biochemical markers in postmenopausal breast cancer patients with osteopenia. **Methods** Totally 38 patients of postmenopausal women with breast cancer, who received aromatase inhibitors (AIs), were assigned to the treatment group (21 cases) and the control group (17 cases) by using random digit table. All patients took Caltrate D Tablet (containing Ca 600 mg and Vit D₃ 125 IU), one tablet daily. Patients in the treatment group took SJR, 6 g each time, twice daily for 6 successive months. The bone mineral density (BMD) level was detected before treatment and at months 6 after treatment. Levels of bone alkaline phosphatase (BALP), bone gla protein (BGP), tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), and C-terminal telopeptide of type II collagen (CTX-II) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The drug safety was also assessed. **Results** Compared with before treatment, BMD of L₂₋₄ and femur neck obviously increased in the treatment group

基金项目:北京市中医药科技项目(No.QN2013-04)

作者单位:1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室(北京 100142); 2. 北京大学肿瘤医院中西医结合暨老年肿瘤科(北京 100142)

通讯作者:李萍萍, Tel: 010-88196069, E-mail: lppma123@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.09.1064

at month 6 after treatment ($P < 0.01$), serum BALP and TRAP decreased ($P < 0.05$). Compared with before treatment, BMD of L_{2-4} and femur neck obviously decreased in the control group at month 6 after treatment ($P < 0.05$), serum BALP and TRAP increased ($P < 0.01$). Compared with the control group, lumbar and femur neck BMD obviously increased, serum levels of BGP and BALP obviously decreased, and serum levels of CTX-II and TRAP obviously increased in the treatment group at month 6 after treatment ($P < 0.01$). No serious adverse event occurred during the treatment period. Bone fracture occurred in one case of the control group (5.8%). Conclusion SJR could attenuate bone loss of postmenopausal women with breast cancer who received AIs, increase BMD and improve abnormal bone metabolism.

KEYWORDS Shugan Jiangu Recipe; postmenopausal breast cancer; aromatase inhibitor; aromatase inhibitor-associated bone loss

芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)的积极应用是未来乳腺癌治疗的发展趋势,目前广泛应用于雌激素受体阳性的绝经状态乳腺癌患者的辅助、新辅助及解救治疗中,由此引发的骨骼系统不良反应发病率明显增加^[1-3],因此乳腺癌患者的骨健康成为颇受关注的热点问题。雌激素在维持骨量中起着重要的作用,绝经后乳腺癌妇女雌激素水平显著下降,而 AIs 由于可显著抑制芳香化酶活性,从而进一步降低循环血中的雌激素浓度,因此加速了骨丢失率,并使骨吸收标志物的浓度增加,骨质疏松发生率增加。这种 AIs 所致的骨质疏松和骨折的危险度升高,骨矿物质密度下降被称为芳香化酶抑制剂治疗相关骨丢失(aromatase inhibitor-associated bone loss, AIBL)^[4],临床主要表现为骨痛、关节痛、肌痛、晨僵、骨质疏松性骨折等^[5]。舒肝健骨方是北京大学肿瘤医院中西医结合老年肿瘤科中医药干预改善乳腺癌内分泌治疗不良反应的经验方,临床应用于接受 AIs 内分泌治疗而出现 AIBL 的患者。本研究报道了接受 AIs 内分泌治疗的绝经后乳腺癌妇女骨量减少的患者应用舒肝健骨方干预治疗后骨密度(bone mineral density, BMD)、血清骨代谢标志物水平的变化,并观察舒肝健骨方对 AIBL 的干预作用。

资料与方法

1 诊断标准 乳腺癌患者绝经状态的诊断参照 2011 年《中国绝经前女性乳腺癌患者辅助治疗后绝经判断标准及芳香化酶抑制剂临床应用共识》^[6],化疗后或在服用选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)药物期间闭经 ≥ 12 个月,且连续测定至少 3 次雌二醇(E_2)及卵泡刺激素(FSH)水平均在绝经后范围,即 $FSH > 40$ U/L 且 $E_2 < 110$ pmol/L。WHO 关于骨质疏松、骨量减少的诊断标准^[7]:根据双能 X 线 BMD 测量仪(DEXA)测定腰椎正位 BMD 值及髌骨 BMD 值,骨矿

物质密度 T 值 ≤ -2.5 SD 为骨质疏松症, T 值 $-1.0 \sim -2.5$ SD 为骨量减少。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)雌激素受体阳性的绝经状态乳腺癌女性,术后分期 I、II、IIIa 期,应用 AIs 内分泌治疗的患者;(2)年龄 45~65 岁;美国东部肿瘤协作组制定的体能状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≤ 2 分;(3)采用 DEXA 测定的腰椎(L_{2-4})和股骨颈 BMD 的基线 T 值 $-1.0 \sim -2.5$ SD,诊断骨量减少的患者;(4)患者知情同意。排除标准:(1)除服用 AIs 外,还使用其他抗肿瘤药物;(2)6 个月内曾使用激素替代疗法、口服避孕药及生长激素;服用皮质类固醇、降钙素、活性维生素 D、性激素等可能影响骨代谢的药物;(3)存在已知会增加骨折风险的疾病,如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等;肝病、肾病、胃、十二指肠溃疡、甲状旁腺功能亢进、糖尿病、软骨症、多发性骨髓瘤等可能与继发性疾病相关的疾病史;(4)合并有严重心血管疾病者。

3 一般资料 选择 2010 年 3 月—2012 年 11 月北京肿瘤医院门诊就诊的应用 AIs 内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者。符合标准入组的病例共 38 例,采用随机单盲对照法,应用随机数字表法将患者分为治疗组和对照组。研究者根据组别发放药物,药物外包装均标注乳腺癌内分泌治疗相关骨丢失研究用药。其中治疗组 21 例,对照组 17 例,两组年龄、绝经年限、ECOG 评分、BMD 值等基线资料比较(表 1),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4 治疗方法 两组均服用钙尔奇 D(含元素钙 600 mg 和 VitD₃ 125 IU,惠氏制药有限公司生产,生产批号:1004361),每日 1 片。治疗组同时给予舒肝健骨方颗粒剂(委托北京康仁堂药业有限公司按规范流程制备),药物组成包括醋柴胡、丹皮、茯苓、川断、生牡蛎等,每袋 6 g,每日 2 次,连续服药 6 个月。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	治疗组(21 例)	对照组(17 例)
中位年龄(岁)	60(36~67)	60(37~66)
中位绝经年龄(岁)	49(33~60)	49(34~59)
ECOG 一般状况评分(分)	0~2	0~2
腰椎 BMD(g/cm ² , $\bar{x} \pm s$)	0.834 ± 0.071	0.839 ± 0.073
股骨颈 BMD(g/cm ² , $\bar{x} \pm s$)	0.750 ± 0.063	0.734 ± 0.068
既往辅助化疗[例(%)]	16(76.2)	13(76.5)
既往辅助放疗[例(%)]	8(38.0)	6(35.3)

5 观察指标及检测方法

5.1 BMD 测定 采用 DEXA 测定治疗前后腰椎(L₁₋₄)及股骨近端(包括股骨颈、Ward 三角、大转子)的 BMD 和 T 值。观察两组治疗前后 BMD 的变化。

5.2 血清骨代谢生化指标检测 骨转换标志物包括骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)、骨钙素(bone gla protein, BGP);骨吸收指标包括血清抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)、Ⅱ型胶原 C 端肽(C-terminal telopeptide of type Ⅱ collagen, CTX-Ⅱ)。以上指标均在入组时、治疗后 6 个月抽血检测,分离血清于-80℃冰箱内保存备用。检测方法采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA),酶联免疫分析试剂盒均购自美国 RD 公司,由北京亚泰环球生物有限公司按照试剂盒要求完成检测。

5.3 其他指标 血清钙(Ca)、血清磷(P)、性激素水平(包括 E₂ 和 FSH),血、尿常规、肝、肾功能、心电图、X 线等。

6 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组病例的比较采用协方差模型分析。治疗前后各指标比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验, P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 在研究过程中,治疗组患者服药依从性好,研究过程中一直坚持用药,无脱落病例。对照组 1 例因出现骨折提前退出研究。

2 两组患者治疗前及治疗 6 个月后腰椎及股骨颈 BMD 比较(表 2) 与本组治疗前比较,治疗 6 个月后治疗组患者腰椎、股骨颈 BMD 明显提高(P < 0.01),对照组腰椎及股骨颈 BMD 下降(P < 0.05)。治疗 6 个月后,治疗组腰椎及股骨颈 BMD 均高于对照组(P < 0.01)。

表 2 两组患者治疗前及治疗 6 个月后腰椎及股骨颈 BMD 比较 (g/cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	腰椎 L ₂₋₄ BMD	股骨颈 BMD
对照	16	治疗前	0.83 ± 0.07	0.75 ± 0.07
		治疗 6 个月	0.77 ± 0.10 *	0.68 ± 0.08 **
治疗	21	治疗前	0.82 ± 0.09	0.72 ± 0.05
		治疗 6 个月	0.88 ± 0.10 **△	0.76 ± 0.06 **△

注:与本组治疗前比较,*P < 0.05,**P < 0.01;与对照组同期比较,△P < 0.01

3 两组患者治疗前后骨代谢指标比较(表 3) 与治疗前比较,治疗 6 个月后治疗组 BGP、BALP、TRAP 水平降低(P < 0.01);CTX-Ⅱ 较治疗前略有降低,但差异无统计学意义(P = 0.06)。对照组 BALP、TRAP 水平明显升高(P < 0.01),CTX-Ⅱ 水平升高(P < 0.05),BGP 虽有升高,但差异无统计学意义(P > 0.05)。治疗 6 个月后,与对照组比较,治疗组血清 BGP、BALP 水平明显降低(P < 0.01),CTX-Ⅱ、TRAP 水平升高(P < 0.01)。

4 药物安全性 两组受试者治疗前后血压、心率、血和尿常规、肝、肾功能、血糖和心电图无明显改变。雌激素水平无明显升高。在治疗过程中无过敏、消化道反应等不良反应出现。对照组治疗期间有 1 例发生骨折,发生率为 5.8%。

讨 论

AIs 主要是通过抑制雌激素合成的关键酶芳香化酶,阻止睾酮、雄烯二酮向雌酮、E₂ 转化,降低外周循环血及乳腺肿瘤组织中的雌激素水平,从而达到抑制乳腺癌生长的目的。第 3 代 AIs(依西美坦、来曲唑、阿那曲唑)可分别抑制 97%~98%、99%、97% 芳香化酶活性,将血循环雌激素水平降低至接近 3 pmol/L

表 3 两组患者治疗前后血清骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	BGP (ng/L)	BALP (pg/mL)	CTX-Ⅱ (ng/mL)	TRAP (μg/L)
对照	16	治疗前	634.45 ± 80.73	315.52 ± 84.34	0.474 ± 0.058	1.345 ± 0.082
		治疗 6 个月	645.02 ± 78.54	348.40 ± 76.54 **	0.489 ± 0.050 *	1.408 ± 0.098 **
治疗	21	治疗前	590.42 ± 62.80	330.96 ± 41.28	0.537 ± 0.214	1.674 ± 0.355
		治疗 6 个月	570.82 ± 64.87 **△	319.76 ± 39.11 **△	0.491 ± 0.202 △	1.510 ± 0.332 **△

注:与本组治疗前比较,*P < 0.05,**P < 0.01;与对照组同期比较,△P < 0.01

(约 1 pg/mL)的可检测极限,3 种药物均使骨转换指标增加^[8]。雌激素可维持骨量和降低骨折发生的风险^[9],而随着 AIs 在乳腺癌内分泌治疗中的广泛应用,其相关的不良反应 AIBL 的发生率明显上升,严重影响乳腺癌患者的生活质量。

目前应用双磷酸盐防治 AIBL 已有相关临床报道,结果显示其可显著增加和维持接受辅助内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者的 BMD,预防乳腺癌内分泌治疗诱导的骨丢失,增加 BMD^[10-12]。有关 AIBL 管理的指南中也指出^[13,14],接受 AIs 治疗的乳腺癌患者,推荐在鼓励体育锻炼的同时,常规补充维生素 D 和钙剂,双能 X 线 BMD 测定仪监测 BMD,若 BMD 测定 T 值 < -2.0 SD,可考虑口服双磷酸盐制剂,如 12~24 个月的口服治疗不能满意维持 BMD,或有骨折危险因素时,则应转换为静脉双磷酸盐治疗。目前针对 RANKL 的新型人源化单抗 denosumab 初步进入临床,它通过与核因子 κ B 配体受体致活剂(RANKL)结合抑制破骨细胞活性提高 BMD^[15],其作用及安全性尚有待研究。对于骨量减少的患者,目前尚无明确的可用于临床的干预药物。

研究发现某些植物药可模拟雌激素作用^[16]。但雌激素是乳腺癌发病中的重要危险因素,可刺激激素依赖性肿瘤的生长,因此临床上应避免该类患者使用激素替代疗法或服用雌激素类药物^[17]。传统中药在防治骨质疏松症方面有其特殊疗效,中医将此类骨代谢疾病归为“骨痿”、“骨枯”、“骨痹”的范畴,治疗多从“补肾”入手。而研究显示,多数临床有效的中药均因含有植物雌激素而可能影响乳腺癌的预后及疗效^[18,19]。为安全起见,专家建议尽量不要应用具有植物雌激素活性的药物^[20]。

我们依据乳腺癌及其内分泌治疗中不良反应发生的中医病理机制,从肝论治 ABIL 取得良好疗效。舒肝健骨方由醋柴胡、丹皮、茯苓、川断、生牡蛎等药物组成,有舒肝凉血、强筋壮骨的功效,由改善乳腺癌内分泌治疗潮热等不良反应的舒肝凉血方化裁而来。前期研究显示,该方能在一定程度上改善实验大鼠的骨吸收,探讨其机制可能与影响成骨细胞 BALP 活性、BGP 水平,促进成骨细胞的增殖分化等有关^[21]。经双荧光素酶报告基因系统检测,舒肝健骨方无雌激素活性^[22]。本研究结果显示,BMD 测定骨量减少的绝经后乳腺癌患者,采用舒肝健骨方治疗 6 个月后治疗组患者腰椎、股骨颈 BMD 较治疗前上升($P < 0.01$),与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明舒肝健骨方治疗能提高骨量,增加 BMD,减轻因 AIs 内

分泌治疗所导致的骨量减少。骨代谢生化标志物检测结果显示,与治疗前比较,舒肝健骨方治疗组骨转换标志物 BALP、BGP 及骨吸收标志物 TRAP 明显降低(均 $P < 0.05$),CTX-II 较治疗前也有一定程度降低($P = 0.06$),对照组血清 BALP、BGP 较治疗前明显升高,CTX-II 及 TRAP 也有升高,表明舒肝健骨方能改善骨代谢异常,减少 AIs 内分泌治疗后出现的骨转换加快及骨吸收增加等紊乱。与对照组比较,CTX-II 及 TRAP 水平升高可能与治疗前的不平衡及入组病例数有限等因素有关。治疗组在研究期间无新发骨折,无明显药物不良反应,而对照组发生 1 例骨折不良事件。

以上研究结果提示,舒肝健骨方能有效纠正绝经后乳腺癌患者服用 AIs 内分泌治疗所导致的骨流失,使骨转换率降低,抑制骨吸收,增加 BMD,降低骨折风险,对于防治 ABIL 有良好疗效,值得进一步研究和推广应用。本研究的不足在于入组病例数量较少,仍需扩大样本量进行深入的研究,并应进一步观察舒肝健骨方对于 AIBL 常见的骨痛、晨僵、肌痛等症状的改善作用以及对患者生活质量的影响,为指导临床用药提供依据。

参 考 文 献

- [1] Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer [J]. *Lancet*, 2005, 365(9453): 60-62.
- [2] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(17): 1262-1271.
- [3] Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. Breast international group (BIG) 1-98 collaborative group. A comparison of letrozole and tamoxifen in post-menopausal women with early breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(26): 2747-2757.
- [4] McCloskey E. Effects of third-generation aromatase inhibitors on bone [J]. *Eur Cancer*, 2006, 42(8): 1044.
- [5] Burstein HJ. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome [J]. *Breast*, 2007, 16(3): 223-234.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国绝经前女性乳腺癌患者辅助治疗后绝经判断标准及芳香化酶临床应用共识(草案修正案) [J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21

- (5): 418–420.
- [7] Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 1994, 9(8): 1137–1141.
- [8] Goss PE, Thomsen T, Banke-Bochita J, et al. Effects of steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors on markers of bone turnover and lipid metabolism in healthy volunteers [J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(4): R52.
- [9] Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(12): 3318–3325.
- [10] Gnani M. Management of bone loss induced by aromatase inhibitors [J]. *Cancer Invest*, 2006, 24(3): 328.
- [11] De Boer R, Eidummann H, Lluch A, et al. The ZO-FAST trial: Zoledronic acid effectively inhibits aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 24-month BMD results [J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 106 (Suppl 1): S36.
- [12] Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results [J]. *Clin Breast Cancer*, 2009, 9(2): 77–85.
- [13] Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(21): 4042–4057.
- [14] Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(12): 2546–2555.
- [15] Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al. Practical guidance for the prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in women with breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(8): 1407–1416.
- [16] Adlercreutz H. Phytoestrogens and breast cancer [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002, 83(1–5): 113–118.
- [17] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 288(3): 321–333.
- [18] Grace PB, Taylor JI, Low YL, et al. Phytoestrogen concentrations in serum and spot urine as biomarker for dietary phytoestrogen intake and their relation to breast cancer risk in European prospective investigation of cancer and nutrition-norfolk[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(5): 698–708.
- [19] Kijkuokool P, Parhar IS, Malaivijitnond S. Genistein enhances N-nitrosomethylurea-induced rat mammary tumorigenesis [J]. *Cancer Lett*, 2006, 242(1): 53–59.
- [20] Velentzis LS, Woodside Jayne V, Cantwell MM, et al. Do phytoestrogens reduce the risk of breast cancer and breast cancer recurrence? What clinicians need to know[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(13): 1799–1806.
- [21] 刘素香, 任艳, 庄桂宝, 等. 舒肝凉血方与阿那曲唑联用对去卵巢大鼠骨代谢的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(12): 57–61.
- [22] 任艳, 李萍萍. 舒肝健骨方对成骨样细胞增殖分化的影响及雌激素活性的检测[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(13): 141–144.

(收稿:2013–12–03 修回:2014–06–04)