

· 基础研究 ·

强骨宝方含药血清对糖尿病模型鼠体外培养成骨细胞的影响

苏友新¹, 郑良朴², 陈智能¹, 杨连梓³, 王和鸣¹

(1. 福建中医学院骨伤系, 福建 福州 350108; 2. 福建中西医结合研究院; 3. 福建省第二人民医院)

【摘要】 目的:探讨糖尿病模型鼠强骨宝方含药血清促进体外培养成骨细胞分化、矿化的最佳时相与量效。**方法:**采用胰蛋白酶-Ⅱ型胶原酶消化法从 1~2 日龄 SD 大鼠颅盖骨中分离出成骨细胞, 鉴定细胞后, 用不灭活的不同时效(灌胃 3、5 d, 末次灌胃后 1、3 h)、不同浓度(5%、10%、20%)的强骨宝方糖尿病模型鼠含药血清加入成骨细胞培养体系, 培养 7、18 d, 分别观察各组 ALP 活性及矿化结节形成量。**结果:**各浓度的糖尿病模型鼠强骨宝方含药血清对成骨细胞分泌 ALP 及矿化结节形成的作用均优于模型对照组, 并接近于正常对照组水平, 其中以 20% 添加浓度的作用最明显。在时相方面, 两指标均以灌药 3 d 或 5 d、末次灌胃后 1 h 取得血清作用最明显。**结论:**糖尿病模型大鼠强骨宝方含药血清对体外培养成骨细胞(OB)的分化及矿化功能有促进作用。考虑到实验的时间与成本, 以灌胃 3 d、末次灌胃后 1 h、20% 不灭活的强骨宝方糖尿病模型鼠含药血清对成骨细胞分化与矿化作用最适宜。

【关键词】 成骨细胞; 细胞分化; 模型, 动物; 中药疗法

Experimental study on the effects of pharmaco-serum of diabetic rats fed with Chinese herbs *Qianggubao* decoction (强骨宝方) on osteoblast culture in vitro SU You-xin*, ZHENG Liang-pu, CHEN Zhi-neng, YANG Lian-zi, WANG He-ming. *Department of Traumatology and Orthopaedics, Fujian College of TCM, Fuzhou 350108, Fujian, China

ABSTRACT Objective: To investigate the optimum phase and dose of pharmaco-serum of diabetic rats fed with *Qianggubao* decoction (强骨宝方) on the differentiation and mineralization of osteoblast (OB). **Methods:** OB was isolated from the skull of newly born SD rats aged 1 to 2 days by means of Trypsin-collagenase digestion. After the OB was identified, different kinds of pharmaco-serum of diabetic rats fed with inactive *Qianggubao* decoction (强骨宝方) of different phase (rats were fed with medicine three days or five days after last fed with medicine one hour or three hours) and concentration (5%, 10%, 20%) were added to the OB and incubated. After 7 days and 18 days of culture, the effects of the differentiation and mineralization of osteoblast were detected. **Results:** The secretion of ALP and formation of mineralized nodules of osteoblast in the different doses of pharmaco-serum groups were almost the same as that of normal control group, but were superior to that in the model control group. And the group with concentration of 20% pharmaco-serum was the best in the secretion of ALP and formation of mineralized nodules of osteoblast. As to the phases of pharmaco-serum, the best one on the differentiation and mineralization of osteoblast was the serums from diabetic rat-model fed with *Qianggubao* decoction (强骨宝方) three days or five days, after one hour of last fed with medicine. **Conclusion:** The pharmaco-serum of diabetic rats fed with *Qianggubao* decoction (强骨宝方) can promote the differentiation and mineralization of osteoblast. Allow for time and the cost of experiment, we presume that pharmaco-serum of diabetic rats fed with *Qianggubao* decoction (强骨宝方) three days, after one hour of last fed, with concentration of 20% and not-inactivation is the optimum on the differentiation and mineralization of osteoblast.

Key words Osteoblasts; Cell differentiation; Models, animal; Treatment with Chinese herbs

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2008, 21(3): 190-193 www.zggszz.com

强骨宝方是防治糖尿病性骨质疏松症 (diabetic osteoporosis, DOP) 的临床效验方^[1], 研究证实适当浓度的强骨宝方提取液对体外培养成骨细胞 (osteoblast, OB) 的增殖、分化与矿化功能有明显促进作用^[2], 这可能是强骨宝方的作用机制

之一。为了解糖尿病状态下服用强骨宝方对成骨细胞的影响, 前面我们采用血清药理学实验的方法证实, 相对于不用药的糖尿病模型鼠血清, 服用强骨宝方的糖尿病模型鼠不同时相与量效的血清均可促进成骨细胞的增殖, 且以灌胃 3 d、末次灌胃后 1 h、20% 添加量的含药血清促进成骨细胞增殖的作用最明显^[3]。在此基础上, 我们拟进一步观察不同时相与量效的

基金项目: 福建省科技厅青年创新基金项目 (编号: 2001J62)

通讯作者: 苏友新 E-mail: suyouxin777@hotmail.com

强骨宝方糖尿病模型鼠含药血清对成骨细胞分化、矿化的影响,从而更深入探讨强骨宝方防治 DOP 的机制并为该方进一步的血清药理学研究打下基础。

1 材料与方

1.1 试剂 II 型胶原酶、胰蛋白酶和四甲基偶氮唑盐(MTT)购自 Sigma 公司;新生牛血清(NCS)、Hepes 缓冲液、 α -MEM 培养基、青-链霉素溶液均购自 Hyclone(USA)公司; β -甘油磷酸钠、茜素红、二甲基亚砜(DMSO)购自上海生物工程有限公司;分析纯葡萄糖购自上海化学试剂公司;ALP 试剂盒购自南京建成生物有限公司。

1.2 仪器 荧光倒置显微镜(IX70,日本 Olympus),CO₂ 培养箱(BB16,德国 Heraeus),酶标仪(ELX808U,美国 Bio-Tek),紫外分光光度计(DU650,美国 Beckman)。

1.3 实验动物 1~2 日龄 SD 乳鼠 3 只,购于福建医科大学实验动物中心(医动字第 23-010);成年 SD 大鼠购自中国科学院上海实验动物中心(沪 2002-0010)。

1.4 强骨宝方提取液的制备 将组方生药(生黄芪、鹿角胶、煅牡蛎、五味子、丹参、石斛、骨碎补等)加水煎 3 次,纱布过滤并 3 次合一,继续加热浓缩制成每 1 ml 含生药 1 g 的药液,4℃ 保存备用。

1.5 糖尿病模型的制作 随机取 SD 大鼠 80 只,雌雄各半,参考相关文献^[4],适应性饲养 3 d 后,给予四氧嘧啶(Alloxan) 120 mg/kg,分 2 次腹腔注射,3 d 后剪尾采血,应用葡萄糖氧化酶比色法测血糖 ≥ 11.1 mmol/L 的大鼠认为糖尿病模型成功。本实验 80 只中 55 只造模成功,其中雌性大鼠 25 只,雄性大鼠 30 只(雄鼠 5 只弃去)。

1.6 动物分组及强骨宝方含药血清的制备 随机取未造模 10 只 SD 大鼠为空白对照组,雌雄各半。糖尿病模型成功大鼠又随机分为模型对照组与中药灌胃组,其中模型对照组 10 只,雌雄各半;中药灌胃组再随机分为灌药 3 d 末次药后 1、3 h 与灌药 5 d 末次药后 1、3 h 共 4 组,每组 10 只,雌雄各半,分别以 8 倍于临床公斤体重量灌服强骨宝方药液(13.6 ml·kg⁻¹·d⁻¹),每日分 2 次,灌服时药物稀释成每次每只 10 ml/kg,间隔 2 h。中药灌胃组分别于灌胃 3、5 d,末次灌胃后 1、3 h,20%乌拉坦 0.6 ml/100 g 腹腔注射麻醉后腹主动脉取血,静置 1 h,1 800 r/min 离心 20 min,无菌分离血清,取上清液,即为强骨宝方糖尿病大鼠含药血清。模型对照组及空白对照组于每次每只 10 ml/kg 生理盐水灌胃 3 d,末次灌胃后 1 h 同上法留取血清。分别配成含 5%、10%、20%血清的 α -MEM 培养液,4℃ 保存备用。

1.7 OB 的分离、培养与鉴定 取 2 只 1~2 日龄 SD 乳鼠颅盖骨,先以 0.25%胰酶溶液预消化,再用 0.1% II 型胶原酶溶液振荡消化,制成细胞悬液,接种于培养瓶中置 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养,24 h 换液 1 次,以后每 2~3 d 换液 1 次,细胞汇合后进行消化传代。将消化下的细胞悬液接种于含有已消毒玻璃片 6 孔培养板进行爬片,待细胞汇合后取出,PBS 液洗涤,固定液固定,-20℃ 储存备用用于细胞鉴定。倒置显微镜下及 HE 染色观察细胞的形态与生长情况;组织化学对细胞爬片分别进行 V-G 胶原染色、ALP 染色、矿化结节茜素红染色。

1.8 检测指标与方法

1.8.1 OB 分泌 ALP 的测定 取 5~8 代成骨细胞,0.25%胰酶消化后,2×10⁴/ml 的细胞密度接种于 96 孔培养板,每孔 0.1 ml,24 h 细胞贴壁后弃去原培养液,加入无血清 α -MEM 培养液同步化,再弃去培养液。分别在培养体系中加入含 5%、10%、20%的不同时效(灌胃 3、5 d,末次灌胃 1、3 h)不灭活的强骨宝方糖尿病模型鼠血清、不灌药的糖尿病模型鼠血清(模型对照组)以及不造模大鼠血清(空白对照组)的 α -MEM 培养液,每孔 0.1 ml,每组各 16 孔,37℃、5%CO₂ 培养箱内继续培养,隔日换液 1 次,7 d 后取培养上清液 50 μ l。采用氨基安替比林测酚法测定碱性磷酸酶(ALP)活性,经 520 nm 波长比色、测得吸光值(OD 值),碱性磷酸酶的活性用金氏单位/100 ml 表示。

1.8.2 OB 矿化功能的测定 OB 培养经同步化后,换入含 50 μ g/ml 维生素 C,10 mmol/L β -甘油磷酸钠及上述含各种血清的培养基,37℃、5%CO₂ 培养箱内继续培养,隔天换液。培养 18 d 后将培养基吸出,用 PBS 洗板 3 次,95%乙醇固定 10 min,0.1%茜素红溶液染色 30 min,蒸馏水洗,镜下计数每孔矿化结节数。

1.9 统计学处理 所得计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 11.0 进行统计分析,多组之间比较先采用 *F* 检验而后进行 *q* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 原代及传代 OB 形态学观察 培养第 1 天可见细胞数量较多,悬浮在培养液中,呈圆形,核大而圆位于胞体的一端。24 h 后细胞全部贴壁,胞体展开呈三角形、多角形、梭形等,核呈卵圆形。对数生长期细胞分裂相多见,有较多的突起互连接。细胞汇合时呈铺石状,并可重叠生长。符合 OB 的形态学特征。

2.2 OB 染色鉴定 V-G 胶原染色可见红色的胶原、蓝色的胞核、黄色的胞质;ALP 染色可见胞内的 ALP 黑色团块,ALP 测定培养液有较高的 ALP 活性;矿化结节茜素红染色可见矿化结节形成。符合 OB 的功能学特征。

2.3 强骨宝方糖尿病大鼠不同时相与量效含药血清对成骨细胞分泌 ALP 及矿化功能的影响(表 1,2) 表 1 显示:4 种时相不同浓度的强骨宝方糖尿病模型鼠含药血清在促进 OB 分泌 ALP 方面均高于模型对照组,20%、10%、5%血清浓度的各组比较的 *F* 值分别为 23.37、12.14、2.67,*F*_{0.05}=2.30,*F*_{0.01}=3.20,*P*<0.01 或 *P*<0.05。除 3 d-3 h 组 20%浓度的含药血清 ALP 活性低于正常对照组外(*P*<0.05),其他各时相各浓度含药血清组 ALP 活性与正常对照组差异均无统计学意义。3 种浓度血清间比较,3 d-1 h 组、3 d-3 h 组、5 d-1 h 组、5 d-3 h 组、正常对照组、模型对照组不同浓度血清间比较 *F* 值分别为 10.57、8.21、9.17、6.73、7.44、3.08,*P*<0.01 或 *P*<0.05,均表现为血清浓度与 ALP 活性呈正相关,尤其 3 d-1 h 组与 5 d-1 h 组,3 种血清梯度浓度间差异均有统计学意义(*P*<0.05),血清浓度越大,ALP 活性越高。

表 2 显示:4 种时相不同浓度的强骨宝方糖尿病模型鼠含药血清在促进矿化结节形成方面均高于模型对照组,20%、10%、5%血清浓度的各组比较的 *F* 值分别为 17.25、11.73、8.46,*F*_{0.01}=3.20,*P* 值均 <0.01。除 3 d-3 h 与 5 d-3 h 组矿化结

表 1 4 种时相 3 种浓度强骨宝方糖尿病鼠含药血清对 OB 培养上清液 ALP 活性的影响 (King unit/100 ml, $\bar{x} \pm s, n=16$)

Tab.1 Effects on the ALP activity of osteoblast cultured with 4 phases and 3 doses of pharmaco-serums of diabetic rats fed with *Qianggubao* decoction (强骨宝方) (King unit/100 ml, $\bar{x} \pm s, n=16$)

组别	ALP 活性		
	20%血清浓度	10%血清浓度	5%血清浓度
3 d-1 h 强骨宝组	4.787 3±1.546 9**	3.353 1±2.007 6*▲	1.923 3±1.345 7***▲♦
3 d-3 h 强骨宝组	3.610 7±2.134 2***	3.080 7±1.715 5*	1.967 4±0.986 7***▲♦
5 d-1 h 强骨宝组	4.536 5±1.889 1**	3.204 0±1.687 7*▲	1.801 9±1.293 2***▲♦
5 d-3 h 强骨宝组	4.063 4±2.001 2**	2.977 6±1.910 3*▲	1.723 7±1.320 9***▲
正常对照组	5.624 3±2.602 8**	4.172 6±2.124 5**	2.514 0±1.543 2***▲♦
模型对照组	2.113 6±1.517 5	1.720 8±1.576 2	1.006 6±0.931 3*▲

注:与同血清浓度的模型对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与同血清浓度的正常对照组比较, * $P<0.05$;与同时相 20%血清浓度组比较, ▲ $P<0.05$, ** $P<0.01$;与同时相 10%血清浓度组比较, ♦ $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。表 2 同

Note: Compared with model control group in same dose, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; compared with normal control group in same dose, * $P<0.05$; compared with dose of 20% serum in same phase, ▲ $P<0.05$, ** $P<0.01$; compared with dose of 10% serum in same phase, ♦ $P<0.05$, ** $P<0.01$. The same as the Tab.2

表 2 4 种时相 3 种浓度强骨宝方糖尿病鼠含药血清对培养的 OB 形成矿化结节数的影响 (个/孔, $\bar{x} \pm s, n=16$)

Tab.2 Effects on the formation of mineralized nodules of osteoblast cultured with 4 phases and 3 doses of pharmaco-serums of diabetic rats fed with *Qianggubao* decoction (强骨宝方) (n/hole, $\bar{x} \pm s, n=16$)

组别	矿化结节数		
	20%血清浓度	10%血清浓度	5%血清浓度
3 d-1 h 强骨宝组	7.71±1.79**	5.62±2.40***▲	3.73±1.97***▲♦
3 d-3 h 强骨宝组	6.15±2.21***	5.29±2.09**	3.62±1.78***▲♦
5 d-1 h 强骨宝组	6.89±1.91**	6.05±2.03***▲	3.81±1.72***▲♦
5 d-3 h 强骨宝组	6.26±2.33***	5.71±1.94**	3.75±2.39***▲♦
正常对照组	8.27±2.16**	7.02±2.78**	4.47±2.38***▲♦
模型对照组	2.05±2.66	1.72±1.69	0.73±1.14*▲

节数低于正常对照组外 ($P<0.05$), 其他各时相各浓度的含药血清组矿化结节数与正常对照组比较, 差异均无统计学意义。3 种浓度血清间比较, 3 d-1 h、3 d-3 h、5 d-1 h、5 d-3 h 组、正常对照组、模型对照组不同浓度血清间比较 F 值分别为 21.31、16.48、19.79、14.20、8.55、3.02, $P<0.01$ 或 $P<0.05$ 。均表现为血清浓度越高, 矿化结节数越多的趋势, 但只有 3 d-1 h 组与 5 d-1 h 组, 3 种血清梯度浓度间差异有统计学意义 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3 讨论

血清药理学研究方法是指给动物灌服药物一定时间后, 取其含药血清进行实验的一种新的药理学实验方法。该方法的优点是体外和体内实验结果的一致性, 它不仅可反映药物中可吸收部分的直接作用, 也可以反映药物在机体作用下形成代谢产物和药物诱生的机体内源性物质的间接结果, 并且排除了药物粗制剂中非有效成分对实验结果的干扰。当前血清药理学方法已成为中药复方药理研究的一种重要方法, 而且不少研究者还针对所给的药物、血清供体动物以及观察指标的不同, 对含药血清的制备进行深入探讨, 尤其是通过对时效 (不同采血时间和不同喂药时间) 和量效 (不同灌胃剂

量和不同血清添加量) 关系的摸索, 为相关实验确定了合适的动物给药方案、取血时间、含药血清添加浓度等实验条件^[5,6]。但除此之外, 还有一种情况不容忽视, 即动物在正常生理状态下制备的含药血清与在病理状态下制备的含药血清是不同的, 这是因为两种状态下的动物对药物的消化吸收功能不同, 对药物的生物转化不同, 尤其是在药物作用下机体的反应不同, 产生的内生性有效成分也不同。因此, 为了模拟临床患者用药的实际情况, 就诞生了疾病模型血清药理学^[7]。疾病模型血清药理学仍然采用血清药理的方法, 即给疾病模型动物灌服中药或中药复方一定时间后采集动物血液, 分离血清, 用此含有药物成分的血清进行体外实验。在本研究中, 我们给糖尿病状态下的大鼠灌服强骨宝方制剂, 然后取其血清进行体外细胞培养观察, 是一种较典型的疾病模型血清药理实验研究, 可以更进一步模拟观察人体糖尿病状态下服用强骨宝方对骨组织中 OB 生物学性状的影响, 这对于进一步阐明强骨宝方的作用机制及 DOP 的发病机制均具有积极意义。

OB 又称骨形成细胞, 由具备多向分化潜能的间充质细胞分化而来, 能分泌产生多种细胞外基质蛋白, 负责骨基质的合成、分泌和矿化, 在骨组织的生长、发育与重建过程中起重要作用。DM 状态下 OB 的功能下降或数量不足, 引起骨形成减少并且缓慢, 骨吸收超过骨形成, 导致骨量减少, 是 DOP 发生发展的重要原因之一^[8]。防治 DOP 的关键之一是促进 OB 的成骨功能。体外培养的成骨细胞表型发育与体内的发育有很多相似之处, 都经历细胞增殖、细胞出现功能分化及其基质成熟和基质矿化 3 个阶段。本研究观察的指标之一 ALP 是一种较为肯定的 OB 分化的早期指标, 它的表达和分泌会随着细胞分化的进展而增强, ALP 活性越强代表着 OB 骨形成状况越好。在 OB 分泌 ALP 后, 还会分泌其他的骨基质并引起细胞的融合及基质的矿化, 矿化结节形成是 OB 进一步分化成熟的表现, 也是骨形成的更直接标志。本研究选择观察此二项指标, 可以在一定程度上反应 OB 骨形成的状况。从本研究不同组别间结果比较来看, 较之模型对照组, 不同时相各种浓度的含药血清组对 OB 分泌 ALP 与矿化结节形成均有显著的促进作用, 除了给药后 3 h 的 2 组外, 其他各组均接近于正

常大鼠血清组水平,而正常对照组 2 项指标也均高于模型对照组。这提示:糖尿病模型状态的血清对培养的 OB 分化与矿化功能有抑制作用,而给予强骨宝后的糖尿病模型大鼠血清均能使 OB 的分化与矿化功能得到不同程度的恢复,尤其是药后 1 h 的 2 组已与正常血清培养的结果基本一致。所以我们暂且可以认为给药 3 d 或 5 d、药后 1 h 采血的血清药理学研究方案对 OB 的分化与矿化功能均比较适合。但结合我们前面对 OB 增殖观察得出的最佳采血时间 3 d-1 h 的结论^[3],再考虑到实验的时间与成本,我们认为给药 3 d、药后 1 h 采血的血清药理学研究方案对 OB 的增殖、分化与矿化功能均比较适合。再从本研究不同血清添加浓度的结果比较来看,20%含药血清添加量的各组均显示优于相应 10%与 5%血清添加量 2 组的趋势,尤其是给药 3 d 与 5 d、药后 1 h 的两组在 OB 分泌 ALP 与矿化结节形成方面均分别高于 10%与 5%血清添加量的 2 组。结合前面对 OB 增殖观察的结果^[3],我们认为 20%糖尿病模型大鼠含药血清添加浓度对于 OB 培养观察较为适合。

总之,糖尿病模型大鼠强骨宝含药血清不但能促进 OB 的增殖,而且还对其分化及矿化功能有促进作用。在时相与量效方面,以 8 倍于人临床公斤体重用量灌服强骨宝药液,每日

2 次,间隔 2 h,并于灌胃 3 d、末次灌胃后 1 h 取得的血清,用 20%的添加量最适合于 OB 体外培养观察。

参考文献

- 1 苏友新,钱松涛,董忠,等.强骨宝治疗糖尿病性骨质疏松症 40 例临床观察.福建中医学院学报,2001,11(3):23-25.
- 2 苏友新,郑良朴,陈智能,等.强骨宝方提取液对成骨细胞影响的实验研究.中国骨伤,2007,20(6):394-396.
- 3 苏友新,陈智能,郑良朴,等.强骨宝方糖尿病模型鼠不同时效与量效的含药血清对成骨细胞增殖影响的实验研究.中华中医药杂志,2007,22(1):58-60.
- 4 嵇杨,张葵荣,王文俊.建立四氧嘧啶糖尿病模型的研究.中医药学刊,2003,21(7):1125-1126.
- 5 刘建勋,韩笑,孙宇扬.含药血清药理作用强度与体内给药的量效、时效关系研究.中国中药杂志,2006,31(10):830-831.
- 6 王霖,张云,汪受传.中药血清药理学研究中含药血清添加量问题的商榷.山西中医,2006,22(1):51-52.
- 7 张声鹏,施旭光,桂蜀华.关于中药血清药理学中血清供体动物是否造模的思考.中国中西医结合杂志,2001,21(5):388-389.
- 8 刘燕群,邹秀兰,余平.糖尿病与骨质疏松症.实用医学进修杂志,2005,33(2):69-71.

(收稿日期:2007-07-26 本文编辑:王玉蔓)

中国中医科学院望京医院骨伤科和风湿科 进修招生通知

中国中医科学院望京医院(中国中医科学院骨伤科研究所)为国家中医药管理局批准的全国中医骨伤专科医疗中心和全国重点骨伤学科”单位。全院共有床位 500 余张,其中骨伤科床位近 300 张。骨伤科高级专业技术职称人员 40 余名,博士生导师 8 名,硕士生导师 15 名,具有雄厚的骨伤科临床、教学与科研能力,是全国中医骨伤科医师培训基地。开设创伤、脊柱、骨关节、关节镜及推拿等专科,在颈椎病、腰椎间盘突出症、骨关节病、创伤骨折、■外翻等专病方面的治疗独具特色,部分专病的治疗在国内居领先水平,在国际上享有盛誉。每周三安排知名专家授课,为中、西医骨科医师培训提供充裕的理论学习与临床实践的机会。

风湿免疫科为国家中医药管理局风湿病重点专病单位,具有较深厚的风湿病研究基础及先进的研究设施,治疗风湿类疾病有独特疗效。

我院每年 3、9 月招收两期进修生(要求具有执业医师资格),每期半年或 1 年(进修费 3 600 元/年)。欢迎全国各地中、西医医师来我院进修学习。

Http://www.wjhospital.com.cn

地址:北京市朝阳区花家地街中国中医科学院望京医院医务处 邮编:100102 电话:(010)64721263 联系人:苏霞。

乘车路线:404、416、420、701、707、710、952,运通 101、107、201 路等到望京医院(花家地街)下车。

北京站:乘 420 路公共汽车可直达;乘 403 至丽都饭店换 404 路望京医院(花家地街)下车。

北京西客站:823 路公共汽车至东直门换 404 路至望京医院。