

# 补肾活血药对绝经后骨质疏松妇女血清骨代谢因子的调控作用

展磊<sup>1</sup> 魏秋实<sup>2\*</sup>

1. 广州市天河区前进街社区卫生服务中心 广州 510660
2. 广州中医药大学第一附属医院骨科 广州 510405

中图分类号: R259 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 09-1128-05

**摘要:** 目的 观察补肾活血中药对绝经后骨质疏松妇女血清骨代谢因子的调控作用。方法 选择2012年7月~2013年12月到广州市天河社区生卫院和广州中医药大学第一附属医院骨科门诊就诊的绝经后骨质疏松症患者共110例,所有患者均以钙尔奇D(600mg/日)作为基础药,将试验组(补肾活血中药+钙尔奇D)55例与对照组(钙尔奇D)55例进行比较研究。临床疗效评估指标包括VAS疼痛评分、不良反应、双能X线骨密度仪检测腰椎和股骨颈骨密度(BMD)、酶联免疫吸附法(ELISA)检测服用补肾活血中药治疗前后血清OPN浓度、电化学发光免疫分析法(ECLIA)检测血清25(OH)D、PINP和 $\beta$ -CTX的浓度。结果 ①VAS疼痛评分:与治疗前相比,试验组VAS评分明显下降( $P < 0.01$ );对照组有一定程度降低,但无统计学意义( $P > 0.05$ )。②腰椎、左侧股骨颈的BMD:与治疗前相比,试验组腰椎、左侧股骨颈的BMD治疗后显著增加( $P < 0.05$ ),对照组治疗前后比较均无显著性差异。③血清OPN、25(OH)D、PINP和 $\beta$ -CTX指标:与治疗前相比,试验组OPN、PINP和 $\beta$ -CTX浓度治疗后明显下降(均为 $P < 0.05$ ),25(OH)D浓度治疗后明显升高( $P < 0.05$ ),对照组治疗前后各项指标间比较均无显著性差异。试验过程中,两组间均未见严重不良反应发生。结论 补肾活血中药可缓解绝经后骨质疏松症患者疼痛症状,安全有效。它提高腰椎和股骨颈BMD的作用可能是通过降低血清OPN、PINP和 $\beta$ -CTX浓度,提高25(OH)D水平实现的。

**关键词:** 中医中药; 补肾活血中药; 绝经后骨质疏松症; 骨代谢因子

## The effect of kidney-tonifying and activating-blood herb on the serum bone metabolic factors in postmenopausal women with osteoporosis

ZHAN Lei<sup>1</sup>, WEI Qiushi<sup>2</sup>

1. Community Health Center, Forward Street, Tianhe District, Guangzhou 510660
2. Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

Corresponding author: WEI Qiushi, Email: weiqshi@126.com

**Abstract:** **Objective** To evaluate the effect of a kidney-tonifying and activating-blood herb on the serum bone metabolic factors in women postmenopausal with osteoporosis. **Methods** A total of 110 postmenopausal women with osteoporosis who were in the outpatient of Community Health Center of the Forward Street of Tianhe district of Guangzhou and the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine from July 2012 to December 2013, were evaluated. All the patients received Caltrate D (600mg/day) as a basic medication. Patients in the experimental group (kidney-tonifying and activating-blood herb + Caltrate D,  $n = 55$ ) and in the control group (Caltrate D,  $n = 55$ ) were compared. The methods to evaluate the clinical efficacy included the VAS pain scale, adverse reaction, BMD of the lumbar spine and the femoral neck measured by DXA, the serum level of OPN measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and serum levels of 25(OH)D, PINP, and  $\beta$ -CTX measured by electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA). **Results** (1) VAS scale: The VAS scale decreased significantly in the experiment group after the treatment compared to that before the treatment ( $P < 0.01$ ). It decreased in the control group with no statistical significance. (2) BMD of the lumbar spine and femoral neck increased significantly in the experiment group after the

基金项目: 国家自然科学基金(81302994); 广东省自然科学基金(S2013040014927)

\* 通讯作者: 魏秋实, Email: weiqshi@126.com

treatment compared to that before the treatment ( $P < 0.01$ ). No significant difference was found in control group between pre-treatment and post-treatment. (3) Serum levels of OPN, 25(OH)D, PINP, and  $\beta$ -CTX decreased, but serum 25(OH)D level increased significantly, in the experiment group after the treatment compared to those before the treatment ( $P < 0.01$ ). No significant difference was found in control group between pre-treatment and post-treatment. In the process of clinic test, there was no serious adverse reaction in both groups. **Conclusion** Kidney-tonifying and activating-blood herb relieves pain in postmenopausal women with osteoporosis. It is safe and effective. The increase of BMD of the lumbar spine and the femoral neck may be through the decrease of the serum levels of OPN, PINP, and  $\beta$ -CTX, and the increase of serum 25(OH)D.

**Key words:** Traditional Chinese medicine; Kidney-tonifying and activating-blood herb; Postmenopausal osteoporosis; Bone metabolic factors

绝经后骨质疏松症 (Postmenopausal osteoporosis, PMO) 是因雌激素水平下降导致骨微结构破坏、骨强度下降、易于发生骨折的骨代谢异常性疾病<sup>[1]</sup>。PMO 的发病机理主要是雌激素缺乏导致破骨细胞活性增强<sup>[2]</sup>。尽管目前开发的部分针对 PMO 发病机制的靶向药物可有效降低骨质疏松性骨折的风险<sup>[3]</sup>,若长期应用,多数都有一定的副作用<sup>[4]</sup>。抗骨吸收双膦酸盐类药物如阿仑膦酸钠可有效提高 PMO 患者骨密度,降低骨转换水平<sup>[5]</sup>。在临床上已被确立为治疗 PMO 的一线药物。近期研究报道长期口服福善美可导致股骨非典型骨折和下颌骨坏死,所以临床上许多 PMO 患者给予阿仑膦酸钠时应慎重<sup>[6]</sup>。

中医学认为肾虚和血瘀是 PMO 发病的主要病机。前期发现应用补肾活血中药补肾壮骨颗粒可明显提高 PMO 患者的骨矿含量和骨密度,降低骨折发生率,无明显不良反应,价格便宜<sup>[7]</sup>,且提高去势骨质疏松大鼠骨密度、改善血液黏稠度<sup>[8,9]</sup>。本研究应用一种治疗股骨头坏死的补肾活血中药通络生骨胶囊,一方面观察通络生骨胶囊治疗 PMO 的临床疗效,另一方面观察该药对血清骨代谢因子 OPN、25(OH)D、PINP 和  $\beta$ -CTX 的浓度影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2012 年 7 月-2013 年 12 月期间到广州市天河社区卫生院和广州中医药大学第一附属医院骨科门诊就诊的绝经后骨质疏松症患者 110 例(48~75 岁)平均年龄(56.07 $\pm$ 9.28)岁,所有患者均伴有不同程度的腰背疼痛,疼痛时间(16.89 $\pm$ 10.31)月。(0.5~28 个月)。采用随机对照试验,随机分为试验组(补肾活血中药+钙尔奇 D) 55 人、对照组(钙尔奇 D) 55 人。

### 1.2 病例选择标准

**1.2.1 诊断标准:**参照 WHO 推荐的骨质疏松症诊

断标准及中国老年学学会骨质疏松委员会制定的《中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)》<sup>[10]</sup>。

**1.2.2 纳入标准:**符合 WHO 关于骨质疏松诊断标准;年龄 45 岁或以上的患者;自愿作为受试对象,签署知情同意书并能接受试验者。符合以上各条纳入试验。

**1.2.3 排除标准:**①不符合 WHO 关于骨质疏松诊断标准;②有引起继发性骨质疏松症的各种内分泌疾病;③慢性肝肾、胃肠、骨关节、血液系统疾病;④肿瘤患者;⑤严重暴力所致骨折;⑥3 个月内服用糖皮质激素、钙片及其它影响骨代谢及抗骨质疏松药物。符合以上任意一条排除试验。

### 1.3 治疗方法

补肾活血中药(通络生骨胶囊),主要成分为木豆叶,具有活血健骨、化瘀止痛的功能,由浙江海正药业股份有限公司生产(国药准字 Z20040001) 4 粒/次 3 次/日,餐后温水送服;同时服用钙尔奇 D 片,由苏州立达制药有限公司提供(卫药准字 X-83 号) 600 mg/次 1 日 1 次。连续治疗 6 个月。

### 1.4 疗效评价指标

**1.4.1 VAS 疼痛评分:**分为 A 级为无痛(0 分),B 级为轻微疼痛,可以忍受(3 分以下),C 级为疼痛影响休息需处理(4-6 分),D 级为疼痛难以忍受(7-10)。同时观察服药后有无胃肠道症状及其它不良反应发生。

**1.4.2 骨密度的测定:**采用美国 GE 公司生产的 Lunar Prodigy 双能 X 线骨密度仪(DXA)检测受试者腰椎(L<sub>1-4</sub>)和左侧股骨颈的 BMD。每次检查前均用腰椎模型进行仪器精密度质控测试,腰椎和股骨颈的 CV 分别为 0.79% 和 0.94%,体模测定的长期 CV 为 0.31%。治疗前后各测 1 次。

**1.4.3 血清 OPN、25(OH)D、PINP 和  $\beta$ -CTX 检测:**清晨空腹条件下抽取肘部静脉血 5 ml,离心后取血清,分装后放于 -80℃ 冰箱保存,检测前取出解冻。收集完所有标本后一次性完成检测,以消除批间差异。检测前将血清标本置于室温下复融后按说明书

要求进行操作。①采用 ELISA 试剂盒测定 OPN 浓度,试剂盒购自武汉华美生物科技有限公司。OPN 的批内和批间变异系数( coefficients of variation, CV) 分别为 <8% 和 <10% ,单位为 ng/ml。②采用罗氏公司 Elecsys2010 型全自动电化学发光免疫分析仪和配套试剂盒测定。25(OH)D 批内和批间 CV 分别为 3.0% ~7.5% 和 5.5% ~13.6% ,单位为 ng/ml 检测下限和上限分别为 3 ng/ml 和 70 ng/ml; PINP 批内和批间 CV 分别为 6.5% 和 6.1% ,单位为  $\mu\text{g/L}$  ,检测下限和上限分别为 5  $\mu\text{g/L}$  和 1 200  $\mu\text{g/L}$ ;  $\beta$ -CTX 批内和批间 CV 分别为 4.3% 和 5.8% ,单位为 pg/ml ,检测下限和上限分别为 10pg/ml 和 6 000 pg/ml。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件进行相关统计分析,计量资料用平均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。治疗前后比较用独立样本  $t$  检验。 $P < 0.05$  定义为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后 VAS 疼痛评分比较

治疗前两组 VAS 评分比较无统计学差异( $t =$

$-0.023$ ,  $P = 0.983$ )。与治疗前相比,试验组治疗 6 个月后 VAS 评分显著性降低( $P < 0.001$ ),较对照组治疗后显著性降低( $t = -0.560$ ,  $P = 0.018$ );对照组治疗前后未见显著性差异( $P > 0.05$ )。观察期间,试验组和对照组未发现胃肠道及其它严重不良反应或副作用见表 1。

表 1 两组治疗前与治疗 6 个月 VAS 疼痛评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of VAS in the study subjects at the baseline and 6 months after the treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
试验组	6.49 $\pm$ 1.47	3.53 $\pm$ 1.86	5.072	0.000
对照组	6.52 $\pm$ 1.71	5.21 $\pm$ 1.91	2.076	0.052

### 2.2 两组治疗前后腰椎和股骨颈 BMD 比较

治疗 6 个月后,试验组腰椎 1-4 和股骨颈的 BMD 值试验组腰椎 1-4 和股骨颈的 BMD 在治疗后分别增加了(8.89  $\pm$  3.34)% 和(9.59  $\pm$  2.67)% ,显著高于治疗前( $P$  均  $< 0.05$ );与对照组治疗后比较腰椎 1-4 和股骨颈的 BMD 均具有显著性差异( $t = 1.869$ ,  $P = 0.045$  和  $t = 1.625$ ,  $P = 0.038$ )。对照组各部位 BMD 治疗前后均无显著性差异( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 治疗前与治疗 6 个月腰椎和股骨颈 BMD 比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $\text{g/cm}^2$ )

Table 2 Comparison of BMD of the lumbar spine and the femoral neck of the study subjects at baseline and 6 months after the treatment ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\text{g/cm}^2$ )

区域骨密度	分组	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
腰椎 1-4BMD	试验组	0.90 $\pm$ 0.15	0.98 $\pm$ 0.17	-1.963	0.042
	对照组	0.91 $\pm$ 0.13	0.92 $\pm$ 0.15	-0.239	0.814
股骨颈 BMD	试验组	0.73 $\pm$ 0.12	0.80 $\pm$ 0.10	-1.954	0.033
	对照组	0.73 $\pm$ 0.08	0.74 $\pm$ 0.09	-0.337	0.739

### 2.3 两组治疗前后血清 OPN、25(OH)D、PINP 和 $\beta$ -CTX 浓度的变化

治疗 6 个月后,试验组血清 OPN、PINP 和  $\beta$ -CTX 水平均低于治疗前( $P$  均  $< 0.05$ ),血清 25(OH)D 水平明显高于治疗前( $P < 0.05$ ),与对照组治疗后比较各项指标均具有统计学差异( $P$  值分别为 0.005、0.000、0.041 和 0.048)。对照组治疗前后各项指标比较均无显著性差异( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 3。

## 3 讨论

绝经后骨质疏松症(Postmenopausal osteoporosis, PMO)是最常见的与年龄相关的骨量丢失性疾病,与雌激素缺乏密切相关。随着雌激素

水平的降低,骨量逐渐减少,骨微结构破坏,骨强度下降,骨折风险增加。据统计,绝经后妇女中约有 40% 的人会有 PMO,随着人口老化,这一数字预计在不久的将来会稳步增加<sup>[11]</sup>。而在患有 PMO 的患者中约有 40% 的人会发生骨折<sup>[12]</sup>。因此,如何有效防治 PMO 是目前亟待解决的问题。

肾虚是 PMO 发病的主要病机,血瘀也是 PMO 的一个重要病机。祖国医学基于“肾主骨”理论应用补肾中药在骨质疏松动物模型的体内外实验奠定了其治疗 PMO 的基础。其中补肾中药单体淫羊藿<sup>[13]</sup>、牛膝<sup>[14]</sup>及其提取物可有效防治去卵巢引起的大鼠骨量丢失。补肾中药复方仙灵骨葆胶囊连续服用 6 个月时明显提高 PMO 患者腰椎骨密度<sup>[15]</sup>。Deng 等报道补肾活血方可有效缓解 PMO 患者的疼

表3 治疗前与治疗6个月两组患者血清学指标变化 ( $\bar{x} \pm s$ )  
**Table 3** Changes in clinical biochemical index of study subjects measured at baseline and 6 months after the treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	分组	治疗前	治疗后	t 值	P 值
OPN (ng/ml)	试验组	12.85 ± 4.46	5.23 ± 2.37	4.132	0.002
	对照组	12.52 ± 4.13	11.61 ± 4.24	0.421	0.683
25(OH)D (ng/ml)	试验组	25.91 ± 8.22	36.33 ± 5.45	-2.893	0.016
	对照组	25.95 ± 7.68	20.92 ± 4.33	1.562	0.149
PINP (μg/L)	试验组	56.33 ± 32.45	24.57 ± 13.74	2.468	0.033
	对照组	52.41 ± 29.23	43.48 ± 18.90	0.703	0.498
β-CTX (pg/ml)	试验组	0.54 ± 0.31	0.33 ± 0.14	3.691	0.022
	对照组	0.56 ± 0.27	0.49 ± 0.15	0.583	0.573

痛症状<sup>[16]</sup> 提高骨矿含量和骨密度,降低骨折发生率,无明显不良反应,价格便宜<sup>[17]</sup>。本研究显示试验组补肾活血中药和钙尔奇D联用治疗PMO疗效确切,在治疗前,患者均有不同程度的腰背部疼痛,试验组治疗6个月后患者疼痛显著缓解,对照组疼痛虽有一定程度减轻,但与治疗前比较无统计学差异。

研究报道PMO的发病机理主要是雌激素水平下降导致破骨细胞活性增强,成骨细胞活性减弱,前者起主要作用<sup>[2]</sup>。雌激素缺乏会引起人骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、T和B淋巴细胞中核因子κB受体活化因子配体(Receptor Activator for Nuclear Factor-κB Ligand, RANKL)表达增强<sup>[18]</sup>。RANKL与其位于破骨细胞及其前体表面的受体RANK结合,引起前破骨细胞募集,合并为多核破骨细胞,促进破骨细胞分化和骨吸收功能。因此,应用雌激素或者抑制破骨细胞活动性的药物可能是防治PMO有效方法。有研究报道应用雌激素后,乳腺癌、子宫内膜癌、心血管疾病的发生率大大增高。双膦酸盐类药物是靶向抑制破骨细胞活动性的药物。阿仑膦酸钠是目前被批准用于临床防治PMO的双膦酸盐类药物之一,属于第3代双膦酸盐类药物,抑制骨吸收能力较强<sup>[19]</sup>。目前国内外对双膦酸盐类药物的治疗效果研究较多,常晓芬等<sup>[20]</sup>研究认为阿仑膦酸钠治疗PMO疗效肯定,能有效缓解疼痛,预防骨折,长期治疗无明显不良反应。Kim等<sup>[21]</sup>报道一组随机双盲对照试验,纳入268个PMO患者,其中35%受试者伴有维生素D缺乏,经16周治疗后,口服阿仑膦酸钠(70 mg/W)联合维生素D3(5600 IU/W)组可提高维生素D水平,而单独应用阿仑膦酸钠组治疗16周后维生素D水平明显降低。另外,近期有研究报道长期口服阿仑膦酸钠与非典型股骨骨折的发生率

密切相关,所以临床上许多PMO患者给予阿仑膦酸钠时应慎重<sup>[6]</sup>。

维生素D缺乏是全世界性的问题,在不同性别和不同种族中均普遍存在<sup>[22]</sup>。研究发现,血清25(OH)D与骨密度(BMD)正相关,直接影响骨质疏松及脆性骨折的发生率<sup>[23]</sup>。近年来,许多学者证实绝经后妇女血清25(OH)D水平与骨质疏松症及骨质疏松性骨折关系密切<sup>[24]</sup>。因此,抗骨质疏松药物和维生素D都是治疗PMO所必需的。腰椎和股骨颈的BMD在绝经期呈现骨量快速丢失表现,骨转换活跃,容易出现骨质疏松,本研究显示试验组腰椎和股骨颈BMD明显增加,对照组治疗前后BMD无统计学差异。另外,试验组治疗后血清25(OH)D水平明显高于治疗前水平,而单独应用钙尔奇D组治疗后与治疗前相比无统计学差异,说明补肾活血中药可能具有提高血清25(OH)D水平的作用。

骨转换指标不仅能够反映骨量变化,又可以反映骨质变化,使之指导临床治疗并判断疗效。PINP代表成骨细胞的活性,是评价成骨细胞活动状况及骨形成的特异性指标。β-CTX代表破骨细胞的活性,是评价破骨细胞活动状况及骨吸收的特异性指标。PMO属于高转换型骨质疏松,患者PINP和β-CTX均处于高水平状态。OPN是一种带负电的非胶原基质蛋白,在骨组织中可由成骨细胞、破骨细胞和骨细胞合成、分泌,具有促进破骨细胞的分化和骨吸收的作用<sup>[25]</sup>。Chang IC等<sup>[26-27]</sup>研究发现血清OPN水平(>14.7 ng/ml)是引起PMO的重要危险因素,与OPN≤14.7 ng/ml相比,发生PMO的风险高2.97倍。此外,作者还提出血清OPN水平可作为评估药物治疗PMO的早期疗效指标。本研究骨代谢标记物的测定结果反映了试验组对骨转换的抑制,同时它既能通过提高血清25(OH)D水平促进骨形成,保证骨质量,又具有抑制破骨细胞降低骨吸

收的作用,从而降低高骨转换率。对照组治疗前后各指标无明显变化。

综上所述,可以推测补肾活血中药对骨组织的吸附在骨吸收活跃的地方其含量较高,可降低血清OPN和骨转换水平,提高血清25(OH)D水平,表明补肾活血中药通过抑制骨吸收、改善维生素D的不足、增加骨量等来治疗PMO,是一种安全有效的防治PMO药物,同时对改善全身骨痛症状疗效确切,有良好的临床应用前景。

### 【参 考 文 献】

- [1] Meczekalski B, Czyzyk A. Selective estrogen receptor modulators in treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Ginekol Pol*, 2009, 80(3): 213-217.
- [2] Deselm CJ, Zou W, Teitelbaum SL. Halofuginone prevents estrogen-deficient osteoporosis in mice [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(10): 3086-92.
- [3] Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future [J]. *Lancet*, 2011, 377(9773): 1276-87.
- [4] Siris ES, Selby PL, Saag KG, et al. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe [J]. *Am J Med*, 2009, 122(2 Suppl): S3-13.
- [5] Li M, Zhang ZL, Liao EY, et al. Effect of low-dose alendronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers in Chinese postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis [J]. *Menopause*, 2013, 20(1): 72-78.
- [6] Zafeiris CP, Stathopoulos IP, Kourkoumelis G, et al. Simultaneous bilateral atypical femoral fractures after alendronate therapy [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2012, 12(4): 262-264.
- [7] Deng WM, hang P, Huang H, et al. Five-year follow-up study of a kidney-tonifying herbal Fufang for prevention of postmenopausal osteoporosis and fragility fractures [J]. *J Bone Miner Metab*, 2012, 30(5): 517-524.
- [8] Qiushi Wei, Weimin Deng, Haibin Wang, et al. Effect of kidney-tonifying, spleen-strengthening, and removing blood stasis herbal on Hemorheology in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2014, 29(2): 618-620.
- [9] Weimin Deng, Qiushi Wei, Xin Ta, et al. Effect of kidney-tonifying, spleen-strengthening, and removing blood stasis herbal on  $ERR\alpha$  and  $PGC-1\alpha$  mRNA of femoral marrow in an ovariectomized rat model. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2014, 20(10): 1143-1147, 1158.
- [10] Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group [J]. *Osteoporos Int*, 1994, 4(6): 368-381.
- [11] 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): 465-75.
- [12] McNamara LM. Perspective on post-menopausal osteoporosis: establishing an interdisciplinary understanding of the sequence of events from the molecular level to whole bone fractures [J]. *J R Soc Interface*, 2010, 7(44): 353-72.
- [13] Chen WF, Mok SK, Wang XL, et al. Total flavonoid fraction of the *Herba epimedii* extract suppresses urinary calcium excretion and improves bone properties in ovariectomised mice [J]. *Br J Nutr*, 2011, 105(2): 180-189.
- [14] Zhang R, Hu SJ, Li C, et al. *Achyranthes bidentata* root extract prevent OVX-induced osteoporosis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(1): 12-18.
- [15] Zhu HM, Qin L, Gamero P, et al. The first multicenter and randomized clinical trial of herbal Fufang for treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(4): 1317-1327.
- [16] Weimin Deng, Yu Shao, Hai Huang, et al. A cost-effectiveness study for treatment of postmenopausal osteoporosis pain by Bushen Zhuanggu granule and calcitonin [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2008, 14(12): 896-899.
- [17] Deng WM, hang P, Huang H, et al. Five-year follow-up study of a kidney-tonifying herbal Fufang for prevention of postmenopausal osteoporosis and fragility fractures [J]. *J Bone Miner Metab*, 2012, 30(5): 517-524.
- [18] Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(8): 1221-30.
- [19] Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis [J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(4): 570-578.
- [20] Xiaofen Chang, Guanghua Wen. Alendronate sodium in the treatment of postmenopausal osteoporosis and its preventive effect on fracture [J]. *J Shanxi Med Univ*, 2011, 42(6): 494-96.
- [21] Kim KJ, Min YK, Koh JM, et al. Efficacy and safety of weekly alendronate plus vitamin D<sub>1</sub> 5600 IU versus weekly alendronate alone in Korean osteoporotic women: 16-week randomized trial. *Yonsei Med J*, 2014, 55(3): 715-24.
- [22] Lu HK, Zhang Z, Ke YH, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in China: relationship with the levels of parathyroid hormone and markers of bone turnover [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e47264.
- [23] Sahota O, Mundy MK, San P, et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis [J]. *Bone*, 2004, 35(1): 312-9.
- [24] El Maghraoui A, Ouzzif Z, Mounach A, et al. Hypovitaminosis D and prevalent asymptomatic vertebral fractures in Moroccan postmenopausal women [J]. *BMC Womens Health*, 2012, 12: 11.
- [25] Natsuko T, Benjamin DW, Jiyun K, et al. Osteopontin signals through calcium and nuclear factor of activated T cells (NFAT) in osteoclasts: a novel RGD-dependent pathway promoting cell survival [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(46): 39871-81.
- [26] Chang IC, Chiang TI, Yeh KT, et al. Increased serum osteopontin is a risk factor for osteoporosis in menopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(8): 1401-9.
- [27] Chiang TI, Chang IC, Lee HS, et al. Osteopontin regulates anabolic effect in human menopausal osteoporosis with intermittent parathyroid hormone treatment [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(2): 577-585.

(收稿日期: 2015-10-02; 修回日期: 2016-01-18)