

·综述·

阿司匹林治疗绝经后骨质疏松症的实验研究进展

苏菲 桑宏勋*

第四军医大学西京医院骨科, 陕西 西安 710032

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 02-0267-05

摘要: 综述阿司匹林治疗绝经后骨质疏松的实验研究进展, 简要介绍阿司匹林的特性及在临床上的应用, 以及阿司匹林治疗骨质疏松的机制, 为治疗骨质疏松提供一种新的方法。以在体实验和离体实验作为文献的基本分类标准, 进一步以各项实验室检测指标作为细化分类, 广泛查阅近年来国内外有关阿司匹林治疗绝经后骨质疏松实验的相关文献, 并综合分析。在体实验方面, 分别从骨密度、骨组织形态学、骨生物力学、骨代谢生化指标等方面进行阐述; 离体实验方面, 整理阿司匹林治疗绝经后骨质疏松相关机制的信号通路、细胞因子表达及相关基因表达的实验研究进展。在此基础上做出总结, 指出目前研究尚存在的问题, 主要包括阿司匹林治疗绝经后骨质疏松症作用机理未完全阐明, 以及相关流行病学研究的匮乏; 提出下一步探究的思路, 以期对相关研究者提供借鉴与参考。

关键词: 阿司匹林; 绝经后骨质疏松; 实验研究

Experimental research progress in the treatment of postmenopausal osteoporosis with aspirin

SU Fei, SANG Hongxun*

Department of Orthopedics, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: SANG Hongxun, Email: hxsang@fmmu.edu.cn

Abstract: The latest experimental research progress in the treatment of osteoporosis with aspirin is reviewed. The characteristics of aspirin, its application in clinic, and the mechanism of aspirin acting in the treatment of osteoporosis are introduced, in order to provide a new method for osteoporosis treatment. On the basis of experiments in vivo and in vitro, with sub-classified as the laboratory test indexes, national and international literatures on treatment of postmenopausal osteoporosis with aspirin in recent years are extensively reviewed and analyzed. The bone mineral density, bone histomorphometry, bone biomechanics, and bone metabolism are summarized, respectively, from in vivo experiments. From in vitro experiments, experimental research progress of aspirin in the treatment of postmenopausal osteoporosis related mechanism of signaling pathways, cytokines, and related gene expression is summarized. Based on these, the problems of current research are pointed out. The problems mainly include the unknown mechanism of aspirin in the treatment of postmenopausal osteoporosis, and a lack of relevant epidemiological studies. At last, the research ideas of next step are proposed, in order to offer the reference for related researchers.

Key words: Aspirin; Postmenopausal osteoporosis; Experimental research

骨质疏松症是一种全身性、代谢性骨骼系统疾病, 其病理特征为骨量降低、骨微细结构破坏、骨脆性增加, 骨强度下降, 易发生骨折; 与年龄、性别、种族等因素密切相关, 绝经后妇女多发^[1]。绝经后骨质疏松 (POP) 是由于妇女绝经后, 卵巢功能衰退, 体内雌激素水平随之下降, 雌激素的骨骼效应消除后, 破骨细胞的骨吸收大于成骨细胞的骨形成作用导致的骨质疏松^[2]。尤其绝经后妇女的骨质疏松症和

骨折并发症发病率更高, 男女比率约 1:8^[3]。目前, 骨质疏松性骨折的治疗包括外科干预、积极应用药物治疗及功能锻炼等。治疗骨质疏松药物种类很多, 但存在着许多的问题, 如副作用较大, 费用较高等。

阿司匹林 (Aspirin) 是一种历史悠久的解热镇痛药, 早在公元前 5 世纪, 古希腊医生希波克拉底已从柳树皮提取的苦味粉末用来镇痛、退烧。传统临床应用中, 解热镇痛、消炎抗风湿是其常用的范畴, 后来又发现其有抗凝血、消炎等作用, 从而应用于心脑血管疾病中, 降低心脑血管疾病的发生率及死亡

基金项目: 国家自然科学基金 (81270959)

* 通讯作者: 桑宏勋, Email: hxsang@fmmu.edu.cn

率^[4-7]。这一百年老药的新用途仍在不断地被发现和应用。阿司匹林临床上还可用来治疗糖尿病^[8]、抗肿瘤^[9]、防治老年性白内障、治疗胆道蛔虫病、提高妊娠成功率、降低流产发生。此外阿司匹林在农业上有抗旱能力,提高种子发芽率,预防农作物病害,减少作物落花落果,改善农作物品质,提高农作物产量等作用。

近年来,流行病学研究发现阿司匹林可提高老年人的骨密度^[10,11],从而推断其可治疗绝经后骨质疏松症。阿司匹林有多种生物学途径,如有抑制 COX1、COX2 和 PG2 活动等,目前还没能完全阐明阿司匹林治疗绝经后骨质疏松详细的功能机制,有以下多种可能与治疗骨质疏松相关的生物学途径:①抑制 Fas 抗体诱导骨髓间质干细胞的死亡,诱导活化的 T 细胞的死亡;②抑制去势小鼠成纤维细胞集落单位的生成和诱导骨髓间质干细胞的增殖;③增加 Runx2 基因的表达式,从而提高骨髓间质干细胞端粒酶活性和长度;④降低酸性磷酸酶活性;⑤减少 RANKL 表达,增加 OPG 的水平;⑥加速退化磷酸 β -蛋白的降解,增加 Wnt 信号的水平^[12]。在此方面,实验研究取得了一定进展。阿司匹林是一种老药,不但副作用较少、廉价,而且治疗疾病的范围广。因此探讨阿司匹林对骨质疏松的作用及其机制意义重大,笔者将对阿司匹林治疗绝经后骨质疏松的实验研究进展做一综述。

1 POP 动物模型的构建

目前构建 POP 的动物模型多使用 Sprague-Dawley (SD) 或者 Wistar 雌性大鼠,在适当的实验条件下适应一段时间,通过摘除双侧卵巢模拟女性绝经,摘除卵巢后的雌性大鼠,因雌激素下降,形成以松质骨丢失为主的高转换型骨质疏松症,这一特点与临床绝经后骨质疏松的病理机制相似^[13-15]。

2 阿司匹林治疗绝经后骨质疏松的实验研究

2.1 在体实验

在体实验研究发现,阿司匹林对骨质疏松大鼠的骨密度、骨组织形态学及骨生物力学、骨代谢指标等均有调节作用。

2.1.1 提高骨密度: Yamaza 等^[12]用低剂量阿司匹林研究其对去势鼠的骨密度影响。对 3 月龄的去势鼠进行为期 3 个月低剂量阿司匹林治疗,然后使用显微 CT 分析发现,阿司匹林治疗组显著改善去势

小鼠骨小梁和皮质骨密度。Chen 等^[16]通过动物实验探讨阿司匹林对绝经后骨质疏松症的治疗作用。将 40 只 3 月龄 SD 雌性大鼠随机分成 5 组:对照组 (Sham)、去势组 (OVX) 及 3 个阿司匹林治疗组 (Aspirin)。OVX 及 Aspirin 组采用卵巢切除法去势,饲养 3 个月建立骨质疏松模型。3 个阿司匹林治疗组分别为 8.93、26.79 及 80.36 mg/kg (A1、A2 及 A3),每天灌胃 1 次,连续灌胃 3 个月,Sham 组和 OVX 组每天用等量的生理盐水灌胃 3 个月。双能 X 线吸收骨密度测量仪 (DXA) 及 Micro-CT 测量结果显示:3 个阿司匹林治疗组腰 4 椎体骨密度、骨小梁厚度、骨小梁数量均显著高于 OVX 组,且与 Sham 组相近。表明阿司匹林可以有效地促进大鼠绝经后骨质疏松骨小梁的改建,改善骨小梁的三维结构,增加骨质的骨密度。Huang 等^[17]通过去势大鼠骨质疏松性骨折愈合模型,探讨阿司匹林对绝经后骨质疏松的影响。将 60 只 3 月龄雌性 Wistar 大鼠,随机分成去势组 50 只,假手术组 5 只和空白组 5 只,构建去势大鼠骨质疏松模型。确认模型成功后,将去势组大鼠全部造成左侧股骨中点骨折,用克氏针髓内固定。再将制成骨折模型的 50 只大鼠,随机分成 A 组和 B 组 (每组 25 只),A 组给予阿司匹林灌胃,33 mg/次,1 次/d,B 组给予等量生理盐水。两组分别于骨折术后测定骨密度值,然后处死取骨痂,行骨痂组织学检查,8、12 w 行放射学观察。两组剩余的 5 只大鼠于 12 w 时行左股骨生物力学测定。结果显示阿司匹林组各时间点骨密度均高于对照组,差异有统计学意义。

2.1.2 改善骨组织形态学及骨生物力学: Chen 等^[16]通过动物实验也证实阿司匹林可以有效地促进大鼠绝经后骨质疏松骨小梁的改建,改善骨小梁的三维结构,增加骨质的骨密度和力学强度。Huang 等^[17]实验结果显示,组织学观察到 HE 染色,阿司匹林组软骨内成骨过程较对照组加快;生物力学测定显示,术后 12 w,阿司匹林组左侧股骨的三点弯曲载荷高于对照组,差异有统计学意义。从而证明阿司匹林能够促进去势大鼠骨质疏松性骨折愈合,增加骨质的骨密度和生物力学强度。Yao 等^[18]观察阿司匹林对于趋势大鼠骨质疏松的影响,探究不同剂量及不同时期口服阿司匹林对骨质疏松的辅助治疗作用。取 42 只 6 个月龄的雌性 Wistar 大鼠,随机选取 6 只作为假手术组 (A),余 36 只作为去势组。去势组分为阿司匹林预防组:去势对照组 (B),去势阿司匹林 (8.92 mg/kg) 组 (C),去势阿

司匹林(26.75 mg/kg)组(D)和阿司匹林治疗组:去势对照(E),阿司匹林(8.92 mg/kg)组(F),阿司匹林组(26.75 mg/kg)组(G)。预防组于去势后 3 d 给予不同剂量阿司匹林灌胃,治疗组于去势后 12 w 灌胃。对 42 只大鼠双侧股骨干进行取材,对双侧股骨干行生物力学测定。结果显示预防部分与治疗部分的去势对照组较假手术组、去势 8.92 mg/kg 组及去势 26.75 mg/kg 的三点弯曲载荷显著降低($P < 0.05$)。预防组与治疗组同剂量间比较,预防组的最大破坏应力指标高于治疗组($P < 0.05$)。表明早期应用阿司匹林能增加去势大鼠的骨密度,增加骨质生物力学强度。Wang 等^[19]研究阿司匹林对去势大鼠腰椎微观结构的影响。取 48 只 3 月龄 SD 雌性大鼠随机分为 6 组:去势组(OVX 组)、对照组(Sham 组)及 4 个阿司匹林治疗组(Aspirin 组),每组 8 只。OVX 组及 Aspirin 组采用卵巢切除法建立骨质疏松模型。去势后 1w,阿司匹林治疗组剂量分别为 2.25、4.46、8.92 及 26.75 mg/kg(A1、A2、A3 及 A4 组),每天灌胃 1 次,OVX 组及 Sham 组予同等量生理盐水灌胃。灌胃 3 个月后处死取腰椎椎体,以 Micro-CT 进行测量分析。Micro-CT 分析表明:与 OVX 组比较,阿司匹林各剂量组骨体积分数(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th)、骨小梁数量(Tb.N)、骨密度(BMD)均显著性提高($P < 0.01$),骨表面积骨体积比(BS/BV)、骨小梁分离度(Tb.Sp)显著性降低($P < 0.01$),阿司匹林各剂量组 BV/TV、BS/BV、Tb.Th、Tb.N、Tb.Sp、BMD 与 Sham 组相比有统计学差异($P < 0.01$)。表明阿司匹林可以改善去势大鼠骨小梁结构,增加骨质密度,对去势大鼠骨质疏松具有防治作用。

2.1.3 改善骨代谢生化指标:Wang 等^[20]研究阿司匹林预防去势大鼠骨质疏松的作用及机制。实验动物分组及干预同文献^[10],去势大鼠灌胃 3 个月后观察血清骨源性碱性磷酸酶及骨钙素水平。结果显示与 OVX 组比较,8.92 及 26.75 mg/kg 剂量阿司匹林组骨源性碱性磷酸酶显著降低($P < 0.05$)。4.46、8.92 及 26.75 mg/kg 剂量阿司匹林组骨钙素与 Sham 组相比显著升高($P < 0.05$)。提示阿司匹林治疗绝经后骨质疏松的发生机制可能是通过抑制骨吸收及刺激骨形成发挥作用。

2.1.4 调节相关细胞因子表达:Yang 等^[21]探讨阿司匹林对去卵巢骨质疏松模型鼠体内白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)表达的影响,以及其防治骨

质疏松的作用。选取 Sprague-Dawley 大鼠 60 只,随机分为对照组(10 只)和去卵巢模型组(50 只),术后 1 w 去卵巢模型组大鼠再随机分为骨质疏松组,其中, A 组(0.25 mmol/L 阿司匹林)、B 组(0.5 mmol/L)、C 组(1.0 mmol/L)和 D 组(1.5 mmol/L),各 10 只。检测各组血清和骨组织 IL-1、IL-6、TNF- α 和 M-CSF 水平,同时采用 Micro-CT 对骨小梁微观三维形态结构进行分析。结果骨质疏松组血清 IL-1、IL-6、TNF- α 、M-CSF 分别为 80.15 ± 7.18 、 82.16 ± 6.63 、 30.21 ± 4.73 pg/mL 和 11.42 ± 4.25 pg/mL,均明显高于对照组($P < 0.05$)。A、B、C、D 组中,D 组 IL-1、IL-6、TNF- α 和 M-CSF 水平最低($P < 0.05$)。骨质疏松组骨组织 IL-1、IL-6、TNF- α 和 M-CSF 分别为 71.24 ± 8.10 、 78.02 ± 5.15 、 26.92 ± 3.23 pg/mL 和 (10.22 ± 3.15) pg/mL,均明显高于对照组($P < 0.05$);A、B、C、D 组中,D 组 IL-1、IL-6、TNF- α 和 M-CSF 水平最低($P < 0.05$)。提示阿司匹林能抑制去势大鼠骨流失,这可能与阿司匹林抑制大鼠血清和骨组织 IL-1、IL-6、TNF- α 和 M-CSF 的表达有关,从而使破骨活动减弱的作用。

2.2 离体实验

2.2.1 促进成骨细胞表达:Feng 等^[22]通过体外试验研究阿司匹林对骨髓基质细胞成骨性分化的影响。培养 SD 大鼠骨髓基质细胞(BMSCs),传代 3 次后进行成骨诱导分化,诱导培养基中加入不同浓度阿司匹林(0.5、1、2、5、10 mmol/L),同时设立对照组。采用 cck-8 法分析细胞增殖情况。比较阿司匹林组与对照组在细胞碱性磷酸酶(ALP)活性、骨钙素(OC)分泌量、钙结节染色等方面的成骨性差异。结果显示阿司匹林无促进细胞增殖活性,而高浓度阿司匹林能够强烈抑制细胞增殖。0.5、1、2 mmol/L 浓度阿司匹林可促进 BMSCs 的成骨性分化,中低浓度组碱性磷酸酶含量、骨钙素分泌量在不同阶段显著高于对照组。14d 茜素红染色可见中低浓度组钙结节数量高于对照组。提示中低浓度阿司匹林作用于骨髓基质细胞可促进其成骨细胞特性表达,表明阿司匹林有促进骨代谢合成的作用。

2.2.2 抑制破骨细胞分化成熟:Zhang 等^[23]研究不同浓度阿司匹林对体外培养大鼠破骨细胞(Osteoclast, OC)分化成熟及骨吸收活性的影响。建立由核激活因子受体配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)共同作用的大鼠破骨细胞骨髓诱导体系,将雌激素(10~6

mmol/L) 和不同浓度的阿司匹林 (0.25、0.5、1.0、1.5 mmol/L) 分别作用于破骨细胞。诱导培养后分别对破骨细胞进行抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) 染色, 观察细胞形态并计数破骨样细胞数量; 将各组破骨细胞接种于骨磨片上, 建立破骨细胞-骨磨片活性分析模型, 于不同时间点对骨磨片进行光镜和扫描电镜观察, 分析计算骨吸收陷窝面积。结果显示随着阿司匹林浓度的增加, 阿司匹林组 TRAP 阳性多核破骨细胞数量、骨吸收陷窝面积逐渐减少直至消失。与雌激素组相比, 低浓度阿司匹林组 (0.25 mmol/L) 没有明显差异; 但中、高浓度阿司匹林实验组 (0.5、1.0、1.5 mmol/L) 破骨细胞数量和骨吸收陷窝面积减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明阿司匹林可抑制破骨细胞的分化成熟及骨吸收功能, 且呈剂量依赖性。

2.2.3 抑制破骨细胞 RANK 表达: Zhang 等^[24] 体外试验研究不同浓度阿司匹林对体外培养大鼠破骨细胞 (osteoclast, OC) RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B, 核因子 κ B 受体活化因子) 表达的影响。采用 RANKL 和 M-CSF 诱导大鼠骨髓单核巨噬细胞破骨分化模型, 给予不同浓度的阿司匹林 (0.25、0.5、1.0、1.5 mmol/L) 和雌激素 (雌二醇 10 ~ 6 mmol/L) 处理, 而后进行抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) 染色观察细胞形态特征, 扫描电镜观察骨磨片破骨细胞骨吸收陷窝, RT-PCR 技术检测破骨细胞表面 RANK 基因的表达, ELISA 法检测 RANK 蛋白的表达。结果显示阿司匹林和雌激素都可以使大鼠破骨细胞成熟分化程度和骨吸收活性降低, 抑制破骨细胞 RANK 基因和蛋白的表达, 且阿司匹林的抑制作用具有剂量依赖性。表明阿司匹林对大鼠破骨细胞 RANK 的表达有抑制作用且呈剂量依赖性, 从而抑制破骨细胞的成熟分化及骨吸收功能。

2.2.4 抑制破骨细胞相关信号通道: Zeng 等^[25] 通过离体实验探讨阿司匹林对破骨细胞生成的影响及其分子机制。体外培养 RAW264.7 细胞, 以 100 ng/mL 核激活因子 κ B (NF- κ B) 受体配体 (RANKL) 诱导培养, 并同时添加不同溶度的阿司匹林 (0、0.25、0.5、1.0、1.5 mmol/L) 培养 5d。在不同时间点, 通过抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP) 染色的方法来观察破骨细胞诱导生成能力, 用实时荧光 PCR 方法检测其破骨细胞系标志基因, 包括组织蛋白酶 K (CTSK)、TRAP、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 和降钙

素受体 (CTR) mRNA 的表达。裂解不同培养条件的细胞并提取蛋白上样, 行 Western 印迹检测 NF- κ B 通道蛋白的表达以及有丝分裂原激活蛋白激酶 (MAPKS) 通道蛋白的表达, 通过免疫荧光的方法分析确定 NF- κ B 的 P65 的核易位。结果显示阿司匹林抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成, 随着阿司匹林浓度增加, 破骨细胞形成数量明显减少; 其标志基因 TRAP、CTSK、MMP9 及 CTR 的 mRNA 表达均有所下调; 磷酸化的 P65、P50、IKB-a、P38 以及氨基端激酶 (C-JNK) 和胞外信号调节蛋白激酶 (ERK) 蛋白表达均有所减少, 而其非磷酸化的蛋白表达水平无明显变化。阿司匹林同时对 NF- κ B P65 的核易位也表现出抑制效果。表明在 RAW264.7 细胞系中, 阿司匹林通过抑制 NF- κ B 系统 (P65、P50、IKB-a) 和 MAPKS 系统 (P38、C-JNK 和 ERK) 通道的激活来抑制破骨细胞的生成, 从而发挥治疗骨质疏松的作用, 且在一定范围内和阿司匹林浓度呈正相关。

3 小结

大量动物体内试验及离体实验研究表明, 阿司匹林治疗绝经后骨质疏松症疗效肯定, 主要表现为阿司匹林可提高去势大鼠骨密度 (BMD) 值, 显著改善骨组织形态学、骨生物力学、骨代谢生化指标、骨代谢密切相关的细胞因子水平, 影响骨质疏松发生机制的信号通路转导。且阿司匹林治疗骨质疏松具有双向良性调节作用, 既可达到与外源性雌激素相同的效果, 又可避免外源性雌激素过量所出现的副作用^[26]。

近年来, 阿司匹林治疗绝经后骨质疏松的实验虽然取得了较大进展, 但尚存在以下问题: 第一, 阿司匹林治疗绝经后骨质疏松的作用机理尚未完全阐明, 目前已从骨代谢、细胞因子水平及破骨细胞相关标志基因表达水平等方面对其作用机制做了初步探讨, 下一步可继续从破骨细胞及成骨细胞相关信号通路、基因水平等方面入手进行更深入的研究, 以揭示阿司匹林促进骨形成、抑制骨吸收的效应机制。第二, 仍需进一步通过流行病学确定阿司匹林治疗骨质疏松的剂量多少及疗程多长才能达到有佳疗效。从而为阿司匹林这一老药治疗绝经后骨质疏松症提供更多的研究基础。

【参 考 文 献】

- [1] 邱贵兴, 裴福兴, 胡俊明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南 (骨质疏松性骨折诊断及治疗原则). 中华骨与关节外科杂

- 志, 2015, 8(5): 371-374.
- Qiu GX, Pei FX, Hu ZM, et al. Diagnosis and treatment guidelines of China osteoporosis fracture (osteoporosis fractures diagnosis and treatment principles). Chinese Journal of Bone and Joint Surgery, 2015, 8(5): 371-374. (In Chinese)
- [2] Horst-Sikorska, Wanda, Wawrzyniak Anna. The role of hormonal therapy in osteoporosis. Endokrynologia Polska, 2011, 62(1): 61-64.
- [3] Doggrell SA. Recent important clinical trials of drugs in osteoporosis. Expert Opin Pharmacother, 2004, 5(7): 1635-1638.
- [4] Gordon H, Guyatt Elie A Akl, Mark Crowther, et al. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012, 142(14): 17-47.
- [5] John A Camm, Gregory YH Lip, Raffaele De Caterina, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal, 2012, 33(14): 1385-1413.
- [6] Joep Perk, Guy De Backer, Helmut Gohlke, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). European Heart Journal, 2012, 33(33): 1635-1701.
- [7] Luis A García Rodríguez, Lucía Cea-Soriano, Elisa Martín-Merino, et al. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. The British Medical Journal, 2011, 343(10): 343-347.
- [8] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 2013, 36(1): 11-66.
- [9] Peter M Rothwell, F Gerald R Fowkes, Jill FF Belch, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet, 2011, 377(9759): 31-41.
- [10] Laura D Carbone, Frances A Tylavsky, Jane A Cauley, et al. Association between bone mineral density and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: impact of cyclooxygenase selectivity. Journal of Bone and Mineral Research, 2003, 18(10): 1795-1802.
- [11] Douglas C Bauer, Eric S Orwoll, Kathleen M Fox, et al. Aspirin and NSAID use in older women: Effect on bone mineral density and fracture risk. Journal of Bone and Mineral Research, 11(1): 29-35.
- [12] Yamaza T, Miura Y, Bi Y, et al. Pharmacologic stem cell based intervention as a new approach to osteoporosis treatment in rodents. PLoS One, 2008, 3(7): e2615.
- [13] Zang Y, Tan QC, Ma XY, et al. Osteogenic actions of metoprolol in an ovariectomized rat model of menopause. The Journal of The North American Menopause Society, 2016, 23(9): 1-7.
- [14] Chen GM, Wang CP, Wang JF, et al. Antiosteoporotic effect of icariin in ovariectomized rats is mediated via the Wnt/ β -catenin pathway. Experimental And Therapeutic Medicine, 2016, 12(1): 279-287.
- [15] Thompson DD, Simmons HA, Pirie CM, et al. FDA guidelines and animal models for osteoporosis. Bone, 1995, 17(4 suppl): S125-S133.
- [16] 陈志文, 吴子祥, 桑宏勋, 等. 阿司匹林治疗大鼠绝经后骨质疏松的实验研究. 中华医学杂志, 2011, 91(13): 925-929.
- Chen ZW, Wu ZX, Sang HX, et al. Effect of aspirin administration for the treatment of osteoporosis in ovariectomized rat model. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2011, 91(13): 925-929. (In Chinese).
- [17] 黄新虎, 尹芸生, 陈越, 等. 阿司匹林对大鼠骨质疏松性骨折愈合过程影响的实验研究. 中国医疗前沿, 2011, 6(23): 20-22.
- Huang XH, Yin YS, Chen Y, et al. Effects of aspirin on healing of osteoporotic fractures. National Medical Frontiers of China, 2011, 6(23): 20-22. (In Chinese).
- [18] 姚志伟, 张世旭, 李乾, 等. 阿司匹林预防和治疗大鼠骨质疏松的实验研究. 中国医药指南, 2014, 12(7): 51-54.
- Yao ZW, Zhang SX, Li Q, et al. Study of Prevention and Treatment Effect on Female Osteoporotic Mice with Aspirin. Guide of China Medicine, 2014, 12(7): 51-54. (In Chinese)
- [19] 王建超, 颜强, 桑宏勋, 等. 阿司匹林对去势大鼠腰椎骨密度及微观结构的影响. 现代生物医学进展, 2012, 12(12): 2265-2268.
- Wang JC, Jie Q, Sang HX, et al. The preventive effect of aspirin on osteoporosis in ovariectomized rat. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(12): 2265-2268. (In Chinese)
- [20] 王建超, 颜强, 桑宏勋, 等. 阿司匹林预防去卵巢大鼠骨量丢失. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2012, 5(2): 111-118.
- Wang JC, Jie Q, Sang HX, et al. The preventive effect of aspirin on osteoporosis in ovariectomized rat. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2012, 5(2): 111-118. (In Chinese)
- [21] 杨超, 曾艳平, 杨桐, 等. 阿司匹林抑制去势大鼠 IL-1, IL-6, TNF- α 和 M-CSF 的表达及其防治绝经后骨质疏松作用的研究. 中国药业, 2015, 24(21): 15-17.
- Yang C, Zeng YP, Yang T, et al. Aspirin in restraining IL-1, IL-6, TNF- α and M-CSF expression and its effect in preventing post-menopause osteoporosis. China Pharmaceuticals, 2015, 24(21): 15-17. (In Chinese)
- [22] 冯靖, 桑宏勋, 白建萍, 等. 阿司匹林对体外培养骨髓基质细胞成骨性分化影响. 现代生物医学进展, 2011, 11(13): 448-452.
- Feng J, Sang HX, Bai JP, et al. Effects of aspirin on differentiation of bone marrow stromal cells into osteoblasts in vitro. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(3): 448-452. (In Chinese)
- [23] 张毅, 牛二龙, 李阳, 等. 阿司匹林对大鼠破骨细胞分化成熟和骨吸收活性的影响. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(5): 435-440.
- Zhang Y, Niu EL, Li Y, et al. Effect of aspirin on rat osteoclast differentiation and bone resorption activity. Chin J Osteoporos, 2013, 19(5): 435-440. (In Chinese)
- [24] 张毅, 匡红英, 牛二龙, 等. 阿司匹林通过抑制大鼠破骨细胞 RANK 表达抑制骨质吸收. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(12): 1219-1223.
- Zhang Y, Kuang HY, Niu EL, et al. Aspirin inhibits bone resorption by inhibiting RANK expression in rat osteoclasts. Chin J Osteoporos, 2013, 19(12): 1219-1223. (In Chinese)
- [25] Zeng YP, Yang C, Yang HJ, et al. Aspirin inhibits osteoclastogenesis by suppressing the activation of NF- κ B and MAPKs in RANKL-induced RAW264.7 cells. Molecular Medicine Reports, 2016, 14(3): 1957-1962.
- [26] Lin SE, Huang JP, Wu LZ, et al. Prevention of osteopenia and dyslipidemia in rats after ovariectomy with combined aspirin and low-dose diethylstilbestrol. Biomed Environ Sci, 2013, 26(4): 249-257.

(收稿日期: 2016-07-13; 修回日期: 2016-09-10)