

·综述·

氧化应激介导绝经后骨质疏松发病机制的研究进展

孙振双¹ 耿元卿¹ 张丽君² 郭海英^{1*}

1. 南京中医药大学第二临床医学院, 南京 210023

2. 洛阳市第一中医院妇产科, 洛阳 471000

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 08-1063-05

摘要: 研究证实氧化应激是绝经后骨质疏松症的重要发病机制。妇女绝经后受衰老和雌激素不足等因素的共同影响, 体内氧化应激水平增高, 使骨重建失衡, 导致骨质疏松发病。其中衰老、雌激素缺乏、FoxO 转录因子、Nox 亚型与活性氧的产生和骨质疏松发病有着密切的关系。近年来, 氧化应激导致骨质疏松发病机制方面的研究日益增多, 并取得了一定进展, 本文通过查阅国内外相关文献, 对氧化应激介导绝经后骨质疏松发病机制的研究进展进行综述, 总结了氧化应激导致绝经后骨质疏松发病的相关因素及机制, 并结合抗氧化治疗骨质疏松的研究现状和远景提出了思考。

关键词: 氧化应激; 绝经; 骨质疏松; 氧自由基

Research progress on the pathogenesis of oxidative stress mediated osteoporosis

SUN Zhenshuang¹, GENG Yuanqing¹, ZHANG Lijun², GUO Haiying^{1*}

1. The Second Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023

2. Luoyang No. 1 Hospital of TCM, Luoyang 471000, China

Corresponding author: GUO Haiying, Email: sunzhenshuang@126.com

Abstract: Oxidative stress may play an important role in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. After menopause, the body is affected by a combination of factors, including aging, estrogen deficiency, etc., which increases the level of oxidative stress in the body. Oxidative stress can cause bone remodeling imbalance, and eventually can lead to osteoporosis. Of these, aging, estrogen deficiency, FoxO transcription factor and Nox subtype all have a close relationship with the production of reactive oxygen species and the pathogenesis of osteoporosis. In recent years, a number of studies investigated the pathogenesis of osteoporosis induced by oxidative stress, and progress has been made. By reviewing international and domestic literatures, this article summarizes the research progress on the pathogenesis of osteoporosis induced by oxidative stress. We also summarized the related factors and mechanisms of oxidative stress in the pathogenesis postmenopausal osteoporosis, and put forward some thoughts on the current research status and the perspectives of using antioxidant in the treatment of osteoporosis.

Key words: Oxidative stress; Postmenopausal; Osteoporosis; Reactive oxygen species

骨质疏松是常见的年龄相关性疾病, 以全身性骨量减少和微结构损伤为特点, 进而导致易碎性骨折发生^[1]。这些与年龄相关的变化被认为是内在和外在的机制共同产生的结果。外部机制包括性激素缺乏、体力活动减少、营养缺乏、糖皮质激素过量。内在机制包括更广泛的细胞衰老机制、细胞损伤和修复中的改变、影响骨骼祖细胞更新和分化、骨基质的成熟和构成^[2-3]。而内在机制在改变与衰老有关的骨细胞功能和骨骼完整性方面至关重要。正常骨

组织重塑处于成骨细胞促骨形成和破骨细胞促骨吸收的动态平衡状态。这种平衡状态在妇女绝经期被打破, 妇女在绝经后, 常常处于骨量的快速丢失阶段。绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 与其伴随的骨折已成为危害绝经后妇女健康和生活质量的严重社会问题^[4]。

1 绝经后氧化应激状态与骨质疏松的关系

对于骨质疏松, 氧化应激是一种与年龄相关的发病机制。国内外对绝经后骨质疏松症的深入研究发现, 雌激素对骨健康的保护作用可能与其全身抗氧化作用有关^[4], 将雌激素缺乏作为骨质疏松的发

基金项目: 江苏省研究生科研创新计划项目 (KYZZ15-0272)

* 通讯作者: 郭海英, Email: sunzhenshuang@126.com

病机制不够完善。研究表明雌激素的分泌减少、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的增加是绝经后骨质疏松症发生的重要原因^[5]。氧化应激(oxidative stress, OS)是绝经后骨质疏松的发病机制^[6-7]。

氧化应激是由氧自由基特别是 ROS 的产生与抗氧化处理自由基的能力不平衡而产生,进而造成对细胞的氧化损伤。正常细胞内代谢产生副产物活性氧(自由基),如超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、羟基($HO^{\cdot}$)、过氧化氢(H_2O_2)。而人体内的抗氧化体系包括活性氧清除酶类,如超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、还原型谷胱甘肽(GSH)、过氧化氢酶(CAT)。另外,叉头框蛋白 FoxO 转录因子家族以及人体的性激素均可清除活性氧,对抗氧化应激的发生,从而保持骨重建平衡,保持正常的骨密度和骨微结构;绝经期妇女日益衰老,雌激素水平低下,人体的抗氧化体系水平降低,细胞膜相关的 NADPH 氧化酶(NOX)活性增加时均可导致活性氧不能及时清除而累积诱导氧化应激发生^[8]。继而氧化应激会损伤细胞膜及细胞核中的脂类、线粒体 DNA 和转录因子等大分子物质^[9]。成骨细胞和骨细胞的凋亡增多,骨重建失衡,骨密度降低和骨微结构破坏,骨折风险增加。

2 氧化应激介导绝经后骨质疏松发病的关键因素

2.1 绝经后雌激素缺乏与氧化应激介导的骨质疏松

在女性人群,绝经后的个体被视为更容易比生育年龄个体产生氧化应激,因为她们的氧化平衡错乱不仅因为日渐的衰老,且伴 17 β -雌二醇(E_2)的减少,而雌二醇被视为一种抗氧化剂^[10]。对人类破骨细胞系的实验研究显示 E_2 可以提高细胞内的抗氧化保护机制,进一步说明了绝经前妇女的雌激素骨骼保护作用,至少可以部分归结于雌激素对抗氧化应激的作用^[11]。此外,发现绝经后妇女血清炎性细胞因子浓度和促氧化生物标志物,如 4-羟基壬烯醛和丙二醛均高于绝经前妇女^[12]。而血清炎性细胞因子浓度和促氧化生物标志物的提高意味着绝经后处于一个高氧化应激水平^[12-13]。

雌激素在女性的骨骼形成和维持中扮演着重要的角色。绝经期妇女通常月经停止后的 5~8 年,约 20%~30% 骨小梁和 5%~10% 的皮质骨丢失。大约 8~10 年后更年期,第二阶段的骨质流失成为占

主导地位,在这个阶段骨小梁和骨皮质骨量以相等的速度损失。骨组织丢失导致骨骼微结构破坏从而增加骨折的风险。绝经后期,与衰老相关的骨损失及伴随的物质改变使雌激素不足相关的骨质流失加剧。雌激素的下降已被证明在绝经期骨量丢失中发挥了重要作用,它对骨髓和骨细胞有多方面的保护作用。特别是雌激素可以通过减弱破骨细胞的生成和功能,以及增加破骨细胞凋亡来增加骨形成^[14-15]。这种对破骨细胞的影响是通过雌激素对破骨细胞分化和存活的两个重要信号分子 RANKL 和 CSF-1 的抑制发挥作用的^[14-17]。然而,由于在绝经期雌激素的缺乏,这种对骨的有益作用就丧失了。

此外,在绝经期高水平的促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)刺激破骨细胞分化和肿瘤坏死因子(TNF)- α 产生,这两者都在骨质疏松骨量流失中发挥了重要作用^[18]。综上,从促炎症因子和雌激素在骨重塑中的作用可见氧化应激是绝经后骨质疏松发病的主要原因。

2.2 FoxO 转录因子家族与氧化应激介导的骨质疏松

叉头框蛋白 FoxO 转录因子家族在进化中高度保守并在很多细胞过程发挥十分重要作用。如在细胞周期中调控基因的表达^[19]、修复 DNA 损伤^[20]、抗氧化应激^[21]、能量代谢、调节细胞凋亡^[22]。FoxO 转录因子家族对抗氧化及骨内稳态都至关重要。FoxO 转录因子激活抗氧化酶基因编码,如细胞内的超氧化物歧化酶^[21]、过氧化氢酶^[23]和细胞外的硒蛋白 P^[24]、血浆铜蓝蛋白^[25]。累积的活性氧使细胞核内叉头框蛋白 FOXO 转录因子停留,继而激活修复 Gadd45、ROS 解毒(Sod2, Cat)、细胞周期停滞(CyclinG2, Cdkn1a, Cdkn1b)、细胞凋亡(Faslg, Bin1)等。此外, β -连环蛋白(β -catenin)是 FoxO 转录因子必不可少的共激活因子,这意味着 FoxO 转录因子和 Wnt- β -catenin 信号通路之间存在信号交叉转导,而 Wnt 信号通路是一个关键的骨内稳态通路。在老年个体中,氧化应激随着年龄的增长而增加, FoxO 转录因子通过吸收更多的 β -catenin 来影响 Wnt- β -catenin 信号通路的活性。因此,这一机制可能通过促进骨形成减少和骨量丢失而与衰老和骨质疏松症发病相关^[26-27]。

在成骨细胞中,衰老等相关刺激引起线粒体中氧自由基积累增多,活性氧在线粒体中积累增多,造成氧化应激,通过 JNK 使 FoxO 磷酸化,磷酸化的 FoxO 结合 β -catenin 并转位入核,致使 Wnt/ β -

catenin 信号通路中有限的 β -catenin 池从 TCF/LEF 转向 FoxO 介导的转录,致使 β -catenin 脱离 Wnt 信号,从而抑制 β -catenin/TCF 介导的转录,降低成骨细胞形成、增殖与分化,最终,氧化应激造成机体骨质疏松^[28-29]。

2.3 衰老与氧化应激介导的骨质疏松

衰老是绝经后骨质疏松发病的重要因素。衰老可以被视为影响骨组织易受氧化应激攻击的重要因素,因为它与绝经后的大多数代谢改变和疾病密切相关^[10],并且它影响抗氧化效应。绝经期妇女与绝经后模型小鼠均被证实其抗氧化水平显著下降,从而导致氧自由基水平的上升和骨量的丢失^[30-31]。氧化应激水平的升高及氧化损伤的累积与衰老本身及衰老相关的障碍有关。p53-p66Shc 信号通路是细胞内氧化还原状态一个重要的调节者,与年龄相关的骨重建密切相关^[32]。p53 通过增加大量的 p66Shc 蛋白表达而提高氧自由基水平。这一现象在 p66Shc 蛋白敲除小鼠模型上被证实,这些小鼠与野生小鼠相比表现出普遍的氧化应激水平的降低,同时伴有骨组织细胞内较低的氧自由基浓度和较高的骨量^[32-33]。同时与野生近交小鼠相比,p66Shc 蛋白敲除小鼠生命周期延长了 30%,这充分肯定了氧化应激与衰老密切相关。并且提高 p53 活性的小鼠表现出过早成熟和衰老而发生骨质疏松^[34]。

2.4 Nox (NADPH 氧化酶)亚型调节活性氧物质的产生

虽然有充分的证据表明,氧化还原信号通过活性氧在破骨细胞分化过程中过发挥着必不可少的作用,活性氧的来源仍不太清楚。研究指出活性氧的主要产生者很可能是 NADPH 氧化酶的一个亚型^[35]。通过沉默不同的 Nox 亚型来评估各自对活性氧产生的相关性,Nox2siRNA 敲除并没有对 RANKL 调节氧自由基的产生和破骨细胞的形成产生影响,而 Nox1 沉默时会极大地减少氧自由基的产生和骨裂变的发生,提示 Nox1 是 RANKL 兴奋中氧自由基产生的主要的来源^[17]。与上述研究结果不同,研究者发现 Nox1 siRNA 敲除并没有对 RANKL 调节氧自由基的形成产生影响,只有在 Nox1 和 Nox2 的表达都减少的情况下才会减少氧自由基的产生。同时指出骨裂变依赖于 NADPH 氧化酶亚型转换。骨髓巨噬细胞中存在 Nox2,而它是先天免疫反应过程中所需过氧化物的潜在生产者,破骨细胞依赖功能相似但能产生少量过氧化物满足细胞活动的不同亚型^[36]。Nox4 因为其选择性激活和其在内

质网、线粒体、胞核这一类细胞内膜可以找到而显得非常独特^[37]。一项最近的研究发现 Nox4 可能在骨裂变过程中参与产生活性氧^[38]。在这项研究中 Nox4 敲除小鼠骨质疏松显型增加,从钙黄绿素染色来看并非因为骨形成的缺失。进一步的分析发现除了骨吸收标志物外,破骨细胞数量明显减少。敲除 Nox4 同时可以下调 ROS 和钙离子水平,表明 Nox4 当时可能在 H_2O_2 的产生中发挥着重要作用。此外,卵巢摘除诱导骨量丢失的小鼠表现出骨组织中 Nox4mRNA 和蛋白水平的增加,当给予 Nox4 抑制剂的时候与对照组相比这一表现明显减弱。综上所述,数据表明 NADPH 氧化酶是破骨细胞分化和骨形成中产生 ROS 的重要酶类,但是证据尚不明显,需要进一步的研究。

3 抗氧化防治绝经后骨质疏松研究的现状与展望

氧化应激能导致骨质疏松,因此可通过使用有抗氧化活性的物质来治疗骨质疏松。每天摄入一定量抗氧化剂的人群,发生骨质疏松的风险明显降低^[39]。植物药抗氧化研究是目前热点。其中植物多酚是很好的抗氧化剂,含有酚羟基结构,对活性氧等自由基具有很强的捕捉能力。其中最具有代表性的是白藜芦醇,在对抗骨质疏松方面,白藜芦醇除了具有雌激素样作用外,也属于多羟基化合物而具有抗氧化活性。白藜芦醇通过激活 SIRT1 抑制 PPAR γ 激活,刺激 BMSCs 向成骨细胞分化及削弱脂肪细胞分化。在破骨细胞中,白藜芦醇通过使 RelA/p65 去乙酰化,抑制 RANKL 激活 NF-KB,减少破骨细胞形成^[40]。研究表明,茶多酚具有抗氧化、抗动脉粥样硬化、防癌、抗辐射、抑菌、抗病毒、降血糖、调血脂和抗衰老等方面的药理作用。近年来动物实验和细胞实验均显示,茶多酚还具有抗骨质疏松的作用。茶多酚通过激活 Wnt/ β -catenin 途径来增强碱性磷酸酶的活性,从而使成骨细胞活性增加^[41]。另外,植物黄酮在防治骨质疏松的作用上有独特的机制,临床应用也在进一步验证,并取得了一定进展。黄酮类化合物的结构呈多元化,大多数与雌激素相似,具有抗炎、抗菌、抗癌、抗氧化、促成骨、抑制破骨、雌激素样等作用。其中,有抗骨质疏松活性的研究较多的黄酮化合物有骨碎补总黄酮、淫羊藿总黄酮、大豆异黄酮等,相应活性成分有柚皮苷、淫羊藿苷、大豆苷元、染料木黄酮等^[42]。新的研究还发现对成骨细胞促进活性极强的有高良姜黄酮、

绿茶黄烷类化合物^[43]。

目前看来,绝经后女性骨质疏松的发病与氧化应激息息相关,绝经后骨质疏松的发病可由其中一种因素或多种因素引起,但无论是衰老还是雌激素缺乏均与氧化应激密切相关。近年来虽然对氧化应激介导绝经后骨质疏松的研究取得了较大进展,但具体机制尚未完全阐明,通过基础实验研究探明氧化应激在绝经后骨质疏松发病中的具体作用机制,对于寻找有效防治本病的方法具有重要意义。立足于我国丰富的植物药资源进行抗氧化研究或许有较好的科研前景。

【参 考 文 献】

- [1] Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*, 2011,377(9773):1276-1287.
- [2] Kassem M, Marie PJ. Senescence-associated intrinsic mechanisms of osteoblast dysfunctions. *Aging Cell*, 2011,10(2):191-197.
- [3] Marie PJ, Kassem M. Extrinsic mechanisms involved in age-related defective bone formation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(3):600-609.
- [4] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2008, 19(4):399-428.
- [5] Hamidi MS, Corey PN, Cheung AM. Effects of vitamin E on bone turnover markers among US postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2012, 27(6):1368-1380.
- [6] Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, et al. Oxidative stress and bone resorption interplay as a possible trigger for postmenopausal osteoporosis. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(2004):961-992.
- [7] Ibáñez L, Ferrández ML, Brines R, et al. Effects of Nrf2 deficiency on bone microarchitecture in an experimental model of osteoporosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014(5):390-392.
- [8] Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: A review. *Reprod Biol Endocrinol*, 2012,10(1):141-185.
- [9] Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev*, 2010,31(3):266-300.
- [10] Pansini F, Mollica G, Bergamini CM. Management of the menopausal disturbances and oxidative stress. *Curr Pharm Des*, 2005,11(16):2063-2073.
- [11] Lean JM, Davies JT, Fuller K, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen deficiency bone loss. *J Clin Invest*, 2003, 112(6):915-923.
- [12] Signorelli SS, Neri S, Sciacchitano S, et al. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas*, 2006,53(1):77-82.
- [13] McLean RR. Pro inflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*, 2009,7(4):134-139.
- [14] Farr JN, Khosla S, Miyabara Y, et al. Effects of estrogen with micronized progesterone on cortical and trabecular bone mass and microstructure in recently postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013,98(2):249-257.
- [15] Gallet M, Sai di S, Hay E, et al. Repression of osteoblast maturation by ER α accounts for bone loss induced by estrogen deficiency. *PLoS One*, 2013,8:e54837.
- [16] Blair HC, Zaidi M. Osteoclastic differentiation and function regulated by old and new pathways. *Rev Endocr Metab Disord*, 2006,7(1-2):23-32.
- [17] Lee NK, Choi YG, Baik JY, et al. A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation. *Blood*, 2005,106(3):852-859.
- [18] Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, et al. Bone mass density selectively correlates with serum markers of oxidative damage in post-menopausal women. *Clin Chem Lab Med*, 2012,51(2):333-338.
- [19] Medema RH, Kops GJ, Bos JL, et al. AFX-like Forkhead transcription factors mediate cell-cycle regulation by Ras and PKB through p27kip1. *Nature*, 2000,404(6779):782-787.
- [20] Tran H, Brunet A, Grenier JM, et al. DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein. *Science*, 2002,296(5567):530-534.
- [21] Kops GJ, Dansen TB, Polderman Pe, et al. Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress. *Nature* 2002,419(6904):316-321.
- [22] Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell*, 1999,96(6):857-868.
- [23] Nemoto S, Finkel T. Redox regulation of forkhead proteins through a p66shc-dependent signaling pathway. *Science*, 2002, 295(5564):2450-2452.
- [24] Speckmann B, Walter PL, Alili L, et al. Selenoprotein P expression is controlled through interaction of the coactivator PGC-1 α with FoxO1a and hepatocyte nuclear factor 4 α transcription factors. *Hepatology*, 2008,48(6):1998-2006.
- [25] Sidhu A, Miller PJ, Hollenbach AD. FOXO1 stimulates ceruloplasmin promoter activity in human hepatoma cells treated with IL-6. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011,404(4):963-967.
- [26] Almeida M. Unraveling the role of FoxOs in bone-insights from mouse models. *Bone*, 2011,49(3):319-327.
- [27] Essers MA, VriesSmits LM de, Barker N, et al. Functional interaction between β -catenin and FOXO in oxidative stress signaling. *Science*, 2005,308(5725):1181-1184.
- [28] Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, et al. Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 2011,16(1):21-30.
- [29] Maria A, Han L, Ambrogini E, et al. Glucocorticoids and tumor necrosis factor increase oxidative stress and suppress Wnt protein signaling in osteoblasts. *Journal of Biological Chemistry*,

- 2011,286(52):44326-44335.
- [30] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem*, 2007, 282(37):27285-27297.
- [31] Ozgocmen S, Kaya H, Fadillioglu E, et al. Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Mol Cell Biochem*, 2007, 295(1-2):45-52.
- [32] Nemoto S, Finkel T. Redox regulation of forkhead proteins through a p66shc-dependent signaling pathway. *Science*, 2002, 295(5564):2450-2452.
- [33] Bartell SM. Deletion of the redox amplifier p66shc decreases ROS production in murine bone and increases osteoblast resistance to oxidative stress and bone mass. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(1):85.
- [34] Tyner D, Venkatachalam S, Choi J, et al. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature*, 2002, 415(6867):45-53.
- [35] Lee NK, Choi HK, Kim DK, et al. GTPase regulates osteoclast differentiation through TRANCE-induced NF-kappa B activation. *Mol Cell Biochem*, 2006, 281(1-2):55-61.
- [36] Sasaki H, Yamamoto H, Tominaga K, et al. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species are essential for differentiation of a mouse macrophage cell line (RAW264.7) into osteoclasts. *J Med Invest*, 2009, 56(1-2):33-41.
- [37] Takac I, Schroder K, Zhang LL, et al. The e-loop is involved in hydrogen peroxide formation by the nadph oxidase Nox4. *J Biol Chem*, 2011, 286(15):13304-13313.
- [38] Goettsch C, Babelova A, Trummer O, et al. NADPH oxidase 4 limits bone mass by promoting osteoclastogenesis. *J Clin Invest*, 2013, 123(11):4731-4738.
- [39] Rao LG, Mackinnon ES, Josse RG, et al. Lycopene consumption decreases oxidative stress and bone resorption markers in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2007, 18(1):109-115.
- [40] Shakibaei M, Buhrmann C, Mobasheri A. Resveratrol-mediated SIRT-1 interactions with p300 modulate receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) activation of NF-kappaB signaling and inhibit osteoclastogenesis in bone-derived cells. *J Biol Chem*, 2011, 286(13):11492-11505.
- [41] Mount JG, Muzylak, Allen S, et al. Evidence that the canonical Wnt signaling pathway regulates deer antler regeneration. *Dev Dyn*, 2006, 235(5):1390-1399.
- [42] 苏艳杰, 陈亚辉, 崔燎. 植物黄酮抗骨质疏松作用研究进展. *中国骨质疏松杂志* 2014, 20(5):562-568.
Su YJ, Chen YH, Cui L. Research progress in anti-osteoporotic effect of plant flavonoids. *Chin J Osteoporosis*, 2014, 20(5):562-568. (in Chinese)
- [43] Zeng XB, Tian J, Cai K, et al. Promoting osteoblast differentiation by the flavones from Huangshan Maofeng tea is linked to a reduction of oxidative stress. *Phyto medicine*, 2014, 21(3):217-224.

(收稿日期: 2016-02-27)

(上接第 1046 页)

- [4] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿 2014 版). *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9):1-4.
Zhang ZH, Liu ZH, Li N, et al. Expert consensus on diagnostic criteria of osteoporosis in China. *Chin J Osteoporos*, 2014, 20(9):1-4. (in Chinese)
- [5] Miura S, Saavedra OL, Yamamoto S. Osteoporosis in urban postmenopausal women of the Philippines: prevalence and risk factors. *Arch Osteoporos*, 2008, 3(1-2):17-24.
- [6] Mohammadi Z, Keshtkar A, Fayyazbakhsh F, et al. Prevalence of osteoporosis and vitamin D receptor gene polymorphisms (FokI) in an Iranian general population based study (Kurdistan) (IMOS). *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 2014, 29:238-238.
- [7] 叶竹, 刘坚, 王应立, 等. 补肾壮骨冲剂对老年男性骨量减少及骨质疏松患者骨代谢指标影响的临床观察. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(10):887-891.
- Ye Z, Liu J, Wang YL, et al. Clinical observation of Bushen Zhuanggu granules reduced in elderly male patients with osteoporosis bone mass and bone metabolism index influence. *Chin J Osteoporos*, 2014, 20(9):1-4. (in Chinese)
- [8] Cao XY, Zhou JH, Cai GY. Long term effects on mineral and bone metabolism by low versus standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2):2031-2037.
- [9] Jongseok L, Sungwha L, Sungok J, et al. Age-related changes in the prevalence of osteoporosis according to gender and skeletal site: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2013, 28(3):180-191.
- [10] Peggy M, Cawthon. Gender differences in osteoporosis and fractures. *Clin Orthop Relat Res*, 2011, 469(7):1900-1905.

(收稿日期: 2016-03-11)