

脂质代谢紊乱和骨质疏松

厉婷 崔燎

中图分类号: R589.2; R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)06-0428-05

摘要: 骨质疏松或骨量减少与脂质代谢紊乱常并存,它们之间的关系日益受到研究者的关注。现在研究提示,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)等因子有可能在两者的发病机制中起到关键作用,并且脂质代谢紊乱导致的骨髓脂肪增多可能是导致骨髓微循环障碍和骨量减少的主要原因。能够同时纠正脂质代谢紊乱和防治骨质疏松的药物是目前药理学研究的热点之一。笔者就脂质代谢紊乱和骨质疏松的关系进行简要综述。

关键词: 脂质代谢; 骨质疏松; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 骨髓微循环

Lipid metabolism disorders and osteoporosis LI Ting, CUI Liao. Department of Pharmacology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China

Abstract: More and more people pay close attention to the relationship between osteoporosis or osteopenia and lipid metabolism disorders because they are intercurrent. Recently, research shows that peroxisome proliferators-activated receptor γ (PPAR γ) maybe take key role in osteoporosis or osteopenia and lipid metabolism disorders. Bone marrow fat cell caused by lipid metabolism disorders may be the important material with respect to bone marrow microcirculation and osteopenia. It is one of hot spots in pharmacology that drug can rectify lipid metabolism disorders and prevention and cure osteoporosis together.

Key words: Lipid metabolism; Osteoporosis; PPAR γ ; Bone marrow microcirculation

近年来,社会人口呈现老龄化,许多影响老年人生存质量的疾病已成为关注热点,特别是骨质疏松症,发生率逐年上升,已成为中老年骨痛、骨折及骨折致残的主要原因之一。而最近研究发现,各种原因导致的骨质疏松和骨量减少常伴发脂质代谢紊乱所致的相关疾病,而在对骨质疏松症的治疗过程中,脂质代谢紊乱往往也得以逆转,提示脂质代谢紊乱与骨质疏松症可能有着密切的关系。笔者将对脂质代谢紊乱和骨质疏松关系的研究进展进行综述。

1 脂质代谢紊乱 (Lipid metabolism disorders)

脂质代谢紊乱的定义较为广泛和复杂,其观测指标除临床常用的血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)和乳糜微粒外,还包括脂蛋白亚组分、载脂蛋白和脂

蛋白(a)等。目前认为,血浆甘油三酯增高,高密度脂蛋白降低,低密度脂蛋白及胆固醇偏高即为脂质代谢紊乱综合征。脂质代谢紊乱是高脂血症、动脉粥样硬化的主要致病因素,血清中TC和LDL-C升高能导致冠心病、脑梗塞等发病率增加^[1]。近年来研究发现高脂血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病与骨质疏松症也有密切的联系。

2 骨质疏松症(osteoporosis, OP)

骨质疏松症是以单位体积内骨量减少,骨的微结构退化,骨皮质变薄,骨小梁数目减少,骨髓腔增宽,骨强度降低,易于骨折等为特征的 systemic 疾病。临床常见的骨质疏松症可根据病因学分为原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症。原发性骨质疏松症又分为I型(绝经后骨质疏松症)和II型(老年性骨质疏松症),是临床最常见的类型。而继发性骨质疏松症是指由于某些疾病或某些原因诱发的骨质疏松,其病因如影响内分泌系统的疾病、长期使用影响骨代谢的药物(如大剂量使用糖皮质激素)、营养摄入和吸收障碍等。已有学者研究发现,患有骨质疏

松症的绝经后妇女以及大剂量使用糖皮质激素的患者往往都伴有脂质代谢紊乱^[2,3],且高脂血症与骨质疏松症成为并发于老年人群的主要疾病,两者在发病机制及临床治疗方面都密切相关。

3 脂质代谢紊乱与骨质疏松症的病因学联系

脂质代谢紊乱与骨质疏松症在病因学上的关系已经引起人们越来越多的关注。有学者在对绝经后妇女进行调查时发现骨量的丢失与血脂水平升高相伴^[4]。Yamaguchi等^[5]调查了214例绝经后妇女血脂水平与骨质疏松的相关性,结果提示血脂水平与骨量和骨脆性密切相关。Masse PG等^[6]研究认为在看似健康的绝经后妇女体内骨质疏松和心血管疾病的风险因素是共存的。有学者指出,摘除卵巢的大鼠其TC、LDL-C升高,而骨无机质含量和骨矿物质密度是降低的^[7]。在实验性激素股骨头坏死模型的研究中发现糖皮质激素首先是引起高脂血症,其次才引起骨质变化^[8]。而在以高脂高糖饮食饲养大鼠引起糖尿病的模型中,大鼠血三酰甘油显著升高伴有高密度脂蛋白下降,同时出现了明显的骨量丢失^[9]。也有学者调查发现绝经后妇女的血清甘油三酯与股骨颈骨密度(BMD)呈正相关,而与腰椎BMD无相关性,胆固醇水平和股骨颈及腰椎BMD没有明显的相关性^[10]。因此有关脂质代谢紊乱和骨质疏松的病因学关系还有待更进一步的研究探讨。

4 脂质代谢紊乱与骨质疏松症在发病机制方面的联系

4.1 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的作用

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是核内受体,与核内受体维甲酸X受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体,作为转录因子活化多种靶基因。PPAR以3种亚型存在,分别是PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ 。其中PPAR γ 主要存在于脂肪组织,免疫组化实验在脂肪丰富的骨髓中也检测出PPAR γ 蛋白的存在^[11]。某些脂肪酸及其代谢产物,贝特(Fibrate)类降脂药物(苯氧芳酸)和胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类(TZD)降糖药是PPAR γ 的特异配体。已知PPAR γ 是脂肪细胞分化关键性的调节因子,当它被激活后引起成脂相关基因终末分化的表达和脂肪生成。在对骨质疏松发生机制的研究过程中,人们发现增龄、去卵巢及其他原因造成的骨质疏松都存

在骨量减少和骨髓脂肪增加的现象。而骨髓中的成骨与成脂是交互相关的,在骨质疏松患者骨髓中,骨髓基质细胞(MSCs)在PPAR γ 介导下向脂肪细胞分化增多,而成骨细胞分化受到抑制。高脂饮食使体内游离脂肪酸含量增高,而作为PPAR γ 的内源性激活物,脂肪酸可以上调PPAR γ 的表达^[12]。这也就是高脂血症患者体内骨髓基质细胞的成脂增多,成骨减少,从而引起骨量减少的主要原因。人们在研究糖皮质激素引起的骨质疏松发生机制中发现,超生理剂量应用糖皮质激素在体内可以促使脂肪动员和脂肪分解,脂肪经脂肪酶作用分解成甘油和脂肪酸,为甘油三酯和胆固醇合成提供原料,脂肪酸增多,胆固醇合成增多,形成高胆固醇血症,引起体内脂肪沉积。同时糖皮质激素诱导骨髓基质细胞向脂肪分化,其机制也与PPAR γ 2基因转录有关^[13]。糖皮质激素激活了一种促脂肪转录因子CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP δ),C/EBP δ 能特异性连接在PPAR γ 启动子的位点上激活PPAR γ 的表达,从而诱导骨髓基质细胞分化为脂肪细胞,使骨髓腔中脂肪细胞堆积,抑制骨形成。

4.2 瘦素(Leptin)在骨代谢及脂质代谢中的作用

瘦素在骨代谢及脂质代谢两者中的作用是目前研究热点之一。瘦素是肥胖基因(OB)的表达产物,由167个氨基酸组成,其氨基端为21个氨基酸组成的信号肽,相对分子量为16 kD。瘦素于1994年被发现,最初瘦素基因仅被发现在白色脂肪组织中表达,但后来研究显示,其他细胞如胃黏膜细胞、骨骼肌细胞、骨髓基质细胞、垂体细胞和原代培养的成骨细胞也能够合成和分泌大量瘦素蛋白^[14]。人的瘦素受体(OB-R)长为70 kD,由20个外显子和19个内含子组成。OB-R广泛存在于机体各种组织中,提示瘦素在体内可能参与多种代谢的调节。

瘦素对骨代谢的影响表现在外周和中枢两个方面。一方面,瘦素在外周具有明显的直接促进成骨作用。有研究者向进入矿化期的原代培养正常人成骨细胞或骨肉瘤细胞培养液中加入瘦素,可显著增加骨细胞的矿化结节^[15]。另外,瘦素的外周促成骨作用还表现在,可能通过抑制过量骨吸收而对骨重构起到保护性作用^[16],还可促进骨髓成骨祖细胞向成骨细胞转化,并抑制向脂肪细胞转化。另一方面,Ducy等^[17]在瘦素缺乏小鼠和正常小鼠的下丘脑室内注入极少量的瘦素,发现其骨量下降,而在外周给予相同剂量的瘦素则没有效果,从而推断下丘脑是瘦素调控骨量的高级中枢,瘦素的中枢作用表现为

抑制骨形成。Takeda等^[18]进一步发现,瘦素的中枢作用是通过交感神经介导的,其激活中枢下丘脑神经元,继而激活交感神经系统,再通过激活成骨细胞表面的 β_2 肾上腺素能受体而抑制骨形成。综上所述,瘦素在外周刺激骨形成,在中枢则抑制骨形成,对骨代谢的最终作用可能为两方面综合调节的结果。

现已证实,体内存在“脂肪-胰岛素轴”,而瘦素在脂肪组织和胰岛素间起负反馈的信号传导作用。胰岛素是控制脂肪组织摄取和利用葡萄糖及从糖合成脂肪的主要生理因素,是主要的生脂激素。在生理情况下,胰岛素引起脂肪合成,而脂肪的堆积可以引起脂肪组织产生瘦素^[19],瘦素作用于下丘脑,使下丘脑弓状核分泌神经肽Y(NPY)减少,从而减少摄食,增加能量消耗和降低胰岛素水平,胰岛 β 细胞也有瘦素受体,瘦素可直接与胰岛 β 细胞的受体结合,抑制葡萄糖刺激的胰岛素分泌,减少脂肪同化作用,降低脂肪的储存。而在病理情况下,由于下丘脑瘦素受体对瘦素不敏感,即使高水平的瘦素也不能使其发挥作用,故产生了瘦素抵抗,瘦素抑制胰岛素的能力的下降,使正常的“脂肪-胰岛素轴”反馈机制破坏,导致高胰岛素血症,引起脂肪堆积,进一步导致胰岛素抵抗,肥大的脂肪细胞上胰岛素受体对胰岛素不敏感,受体数减少,依赖胰岛素的脂蛋白酯酶(LPL)活性下降^[20],使VLDL分解减少,清除障碍,使肥胖者的低密度脂蛋白(LDL)容易形成小而致密的颗粒,并容易迅速氧化,不利于清除,最终产生脂质代谢紊乱。呼金田等^[21]对冠心病患者血清瘦素水平及血脂指标的相关性研究发现,冠心病患者血清瘦素水平显著高于对照组,且与TG、TC、LDL-C呈正相关,与HDL-C呈负相关,进一步证明了瘦素在病理情况下与脂质代谢紊乱密切相关。

瘦素与体重、体质指数[body mass index, BMI = 体重(kg)/身高²(m²)]、体脂、体脂百分比呈正相关^[22]。有研究表明血清瘦素与骨密度(BMD)可呈正相关^[23],但也有学者报道两者呈负相关^[22, 24]甚至不相关^[25, 26],因此血清瘦素水平与骨密度关系目前尚无一致的结论。造成上述研究结论不一致的原因可能与研究方法、研究对象的性别、年龄及种族差异有关。总之,瘦素对脂质代谢及骨代谢的调节机制是复杂的,受到多种因素的影响。瘦素在二者之间的调控作用机制还需进一步研究探讨。

4.3 骨髓脂肪、骨髓微循环及骨量的关系

人们在研究骨质疏松症的过程中,发现在骨质

疏松症患者的骨组织中,一方面,骨髓脂肪细胞与成骨细胞的生成有着此消彼长的关系;另一方面,骨髓微循环也与骨髓成脂,成骨密切相关。在各种原因导致的骨质疏松症的发生过程中,几乎均可见到不同程度的骨髓脂肪堆积及微循环障碍。有学者在高脂血症模型动物实验中观察到骨髓腔脂肪面积增多,细胞构成发生改变,脂肪细胞增多,血窦面积明显减少^[27]。也有研究发现^[28],应用激素后股骨头的脂肪含量增加24%,脂肪细胞直径为对照组1.2倍,血窦床窦状隙明显受挤压,血窦缺失。王海彬等^[29]通过动物实验认为骨细胞内大量脂肪堆积是造成细胞死亡的原因之一。血管受压、血细胞聚集造成骨细胞代谢活力下降。有关脂质代谢紊乱引起的骨髓微循环障碍及骨量变化的发生机制,目前研究认为可能与以下因素有关:①脂质代谢紊乱、血脂增高导致高脂血症,其血管内皮合成一氧化氮(nitric oxide, NO)能力下降,NO作为血管内皮细胞释放的血管舒张因子与内皮细胞素(endothelin, ET)共同协调血管舒缩功能。NO合成下降,ET增多,导致血管舒缩功能紊乱,内皮受损,通透性改变,更易发生血栓,引起骨髓微循环障碍;②各种原因,尤其是长期大量使用激素,导致血中甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)含量明显增高,尤以TG升高明显,超过肝脏将TG转化为VLDL的能力,使TG堆积在肝细胞内,形成脂肪肝,使血内极低密度前 β 脂蛋白乳化不全,脂肪球相互结合形成直径大于6 μ m的颗粒,在外周血中构成脂肪栓子,阻塞骨髓血管,引起骨内压升高,可引起骨内微循环障碍^[30];③高脂血症、长期大量应用糖皮质激素等原因都可引起血液黏滞度增加,红细胞变形能力下降,出现微循环淤血,另外红细胞膜脂增加,使氧输送能力受影响,加重骨髓微循环障碍及组织缺氧;④在骨髓脂肪细胞增多的情况下,骨髓成骨减少,同时,骨髓微循环受压,使骨髓组织缺血、缺氧、代谢紊乱和水肿,产生继发性骨内压升高,进一步加重缺血缺氧,形成恶性循环,骨骼失养,骨细胞代谢能力下降,骨脆性增加,发生骨量丢失,最终形成骨质疏松。

5 抗脂质代谢紊乱的药物与骨质疏松

5.1 西药治疗

5.1.1 他汀类药物 他汀类药物属于3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂。HMG-CoA还原酶是胆固醇合成酶系中的限速酶,他汀类药物通过对其的抑

制作用,使胆固醇合成减少,促进低密度脂蛋白(LDL)受体活性提高,加速LDL的分解代谢,并能减少极低密度脂蛋白(VLDL)生成,使VLDL转换成LDL减少,从而进一步降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,故他汀类药物能显著降低胆固醇和低密度脂蛋白水平。近年来研究发现,他汀类药物在治疗骨质疏松症中也起到明显的作用。Maeda T等^[31]研究了他汀类药物对体外培养的前成骨细胞系(MC3T3-E1)的作用,发现辛伐他汀(simvastatin)通过促进胞外矿化及碱性磷酸酶(ALP)活性,并增加骨形态发生蛋白-2(BMP-2)、血管内皮生长因子(VEGF)、骨涎蛋白及骨钙素的基因表达,同时显著抑制了I型、III型胶原酶的基因表达,从而促进成骨细胞分化,具有骨的合成代谢作用。Li^[32]研究了洛伐他汀(Lovastatin)对多功能骨髓间充质细胞-D1细胞系的作用,Ohno^[33]在环孢菌素A诱导的高转换骨质减少大鼠模型中应用西伐他汀(cerivastatin),在上述学者的研究中均提示他汀类药物有促进成骨,增加骨量,并可能有抑制骨吸收的作用。Solomon等^[34]在临床研究发现应用他汀类药物可使绝经后妇女的髌部BMD明显升高。故他汀类药物有望成为治疗骨质疏松症的有效药物之一。

5.1.2 其他:双膦酸盐具有抑制骨溶解,增加骨强度的作用。可通过抑制胆固醇合成过程中甲羟戊酸合成途径的中间产物焦磷酸法尼酯等合成,使细胞内信号传导通路受阻,最终抑制破骨细胞的分化、增殖和成熟,还能够使成熟的破骨细胞程序性凋亡的时间间隔缩短,起到干扰破骨细胞功能并诱导其凋亡的作用^[35]。而在应用双膦酸盐的过程中,血浆低密度脂蛋白明显降低而高密度脂蛋白有所升高,从而也有降低动脉粥样硬化程度的作用^[36]。故双膦酸盐对骨质疏松及脂质代谢紊乱均有一定疗效。

雌激素作为骨转换抑制剂,常被应用于I型即绝经后骨质疏松症患者的治疗,可以抑制绝经后的快速骨量丢失,明显减少骨折的发生。而绝经后女性出现的脂质代谢紊乱(表现为LDL-C升高,HDL-C降低)^[37],也可被雌激素所逆转。有研究表明,雌激素可以作用于某些脂质和脂蛋白的代谢,从而降低血浆中TC、LDL-C、Lp(a)等成分的浓度,增加HDL-C的浓度尤其是HDL₂亚基的浓度^[38]。

5.2 中药治疗

在中药治疗方面,崔燎等^[39]采用能够改善骨的脂质代谢和改善骨髓微循环的药物丹参来对抗糖皮质激素所致骨质疏松,证实丹参水提物丹参素具有

可靠的预防作用。刘国雄^[40]、尤婷婷^[27]研究发现中药制剂复方丹参合剂(其组方为丹参、黄芪、白术、淫羊藿),可以预防糖皮质激素及高脂血症导致的大鼠骨量丢失,有促进骨形成的作用,并显示可明显升高大鼠HDL-C,有利于胆固醇的清除。田泉等^[41]发现葛根素可改善去卵巢大鼠的骨质量,有助于降低骨折风险和绝经后骨质疏松的发生,并可提高HDL-C水平,降低LDL-C,有助于预防脂质代谢紊乱相关疾病的发生。在防治脂质代谢紊乱及骨质疏松方面,中医药有着较大的开发和应用价值。

在对脂质代谢紊乱和骨质疏松研究过程中提示,两者的发生、发展及相互作用受到多种因素调控。中药特别是丹参及其提取物在预防脂质代谢紊乱和骨质疏松中,给我们提供了新的思路和方法,并取得了一定的成果,这也将是今后研究的热点之一。

【参 考 文 献】

- [1] 邢海燕,金永娟,朱文云,等.高脂血症血液流变与细胞流变性变化机理的研究.微循环杂志,2001,11(2):27-29.
- [2] Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. Am J Med, 1999, 106(3):273-278.
- [3] Fisher DE, Bickel WH. Corticosteroid-induced avascular necrosis. A clinical study of seventy-seven patients. J Bone Joint Surg Am, 1971, 53:859-873.
- [4] Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC, et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. Calcif Tissue Int, 1998, 62(3):209-213.
- [5] Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and Osteoporosis in postmenopausal women. Endocr J, 2002, 49(2):211-217.
- [6] Masse PG, Tranchant CC, Dossy J, et al. Coexistence of osteoporosis and cardiovascular disease risk factors in apparently healthy, untreated postmenopausal women. Int J Vitam Nutr Res, 2005, 75(2):97-106.
- [7] Czerny B, Pawlik A, Juzyszyn Z, et al. The effect of tamoxifen and fluoride on bone mineral density, biomechanical properties and blood lipids in ovariectomized rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2004, 95(4):162-165.
- [8] Zhu SX, Sun Q, Shao YX, et al. The experimental study of pathogenesis of steroid-induced aseptic necrosis of the femoral head. Acta Academiae Medicinae Nantong, 2002, 22(4):373-375 (in Chinese).
- [9] You TT, Wu T, Zhang ZP. Rat model of diabetes mellitus combined with osteoporosis established by intralipid and small-dose streptozotocin. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2006, 10(24):106-107 (in Chinese).
- [10] 李万根,陈澍,武兆忠,等.绝经后妇女血脂水平与骨密度的关系.中国骨质疏松杂志,2004,10(2):193-212.

- [11] Gimble JM , Robinson CE , Wu X , et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation by thiazolidinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells. *Mol Pharmacol* ,1996 , 50 (5) :1087-1094.
- [12] Loftus TM , Lane MD. Modulating the transcriptional control of adipogenesis. *Curr Opin Genet Dev* , 1997 , 7 (5) :603-608.
- [13] Shi XM , Blair HC , Yang X , et al. Tandem repeat of C/EBP binding sites mediates PPAR gamma 2 gene transcription in glucocorticoid-induced adipocyte differentiation , *J Cell Biochem* 2000 , 76 (3) :518-527.
- [14] Singhal A. Endothelial dysfunction : role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proc Nutr Soc* , 2005 , 64 (1) :15-22.
- [15] Reseland JE , Syversen U , Bakke I , et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001 , 16 (8) :1426-1433.
- [16] Blain H , Vuillemin A , Guillemin F , et al. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* , 2002 , 87 :1030-1035.
- [17] Ducy P , Amling M , Takeda S , et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay : a central control of bone mass. *Cell* , 2000 , 100 (2) :197-207.
- [18] Takeda S , Eleftheriou F , Levasseur R , et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* , 2002 , 111 (3) :305-317.
- [19] Seufert J , Kieffer TJ , Leech CA , et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets : implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* , 1999 , 84 (2) :670-676.
- [20] Knudsen P. Changes of lipolytic enzymes cluster with insulin resistance. *Diabetologia* , 1995 , 38 :48-52.
- [21] 呼金田 栗香 冠心病患者血清瘦素水平及血脂指标的相关性. *中国误诊学杂志* 2004 , 4 (7) :1088.
- [22] Kontogianni MD , Dafni UG , Routsias JG , et al. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res* , 2004 , 19 :546-551.
- [23] Pasco JA , Henry MJ , Kotowicz MA , et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 , 86 :1884-1887.
- [24] Chanprasertyotin S , Piaseu N , Chailurkit L , et al. Association of circulating leptin with bone mineral density in males and females. *J Med Assoc Thai* 2005 , 88 :655-659.
- [25] Ruhl CE , Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in the United States population. *J Bone Miner Res* 2002 , 17 :1896-1903.
- [26] Wosje KS , Binkley TL , Kalkwarf HJ , et al. Relationships between bone mass and circulating leptin concentrations in Huttefites. *Bone* 2004 , 34 :1017-1022.
- [27] You TT , Wu T , Zou LY. Effect of Salvia Miltiorrhiza Compound on Lipid and Bone in Hyperlipemia Rats. *Acta Universitatis traditionis medicall sinensis pharmacologiae Shanghai* , 2006 , 20 (2) :41-44.
- [28] Solomon L. Mechanisms of idiopathic osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* , 1985 , 16 (3) :655.
- [29] 王海彬 , 何伟 , 刘少军 , 等. 早期激素性股骨头缺血坏死病理及超微结构. *浙江中医学院学报* 2001 , 25 (5) :23-26.
- [30] Hong JY , Xu SL , Ruan JC , et al. Experimental study of the effects of Fuyuanan on microcirculation of steroid-induced necrosis of femoral head in rabbits. *China J Orthop and Trauma* , 2004 , 14 (1) :27-28 (in Chinese).
- [31] Maeda T , Matsumura A , Kurahashi I , et al. Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. *J Cell Biochem* , 2004 , 93 (3) :458-471.
- [32] Li X , Cui Q , Kao C , et al. Lovastatin inhibits adipogenic and stimulates osteogenic differentiation by suppressing PPAR gamma 2 and increasing Cbfa1/Runx 2 expression in bone marrow mesenchymal cell cultures. *Bone* 2003 , 33 (4) :652-659.
- [33] Ohno T , Shigetomi M , Ihara K , et al. Effects of cerivastatin on vascularized allogeneic bone transplantation in rats treated with cyclosporine A. *Calcif Tissue Int* 2003 , 73 (1) :50-56.
- [34] Solomon DH , Finkelstein JS , Wang PS , et al. Statin lipid-lowering drugs and bone mineral density. *Pharmacoeconom Drug Saf* , 2005 , 14 (14) :219-226.
- [35] Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003 , 9 :2643-2658.
- [36] Adami S , Braga V , Guidi G , et al. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res* 2000 , 15 (3) :599-604.
- [37] Lee TM , Chou TF , Tsai CH , et al. Differential role of K(ATP) channels activated by conjugated estrogens in the regulation of myocardial and coronary protective effects. *Circulation* 2003 , 107 (1) :49-54.
- [38] Balci H , Altunyurt S , Acar B , et al. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on plasma levels of nitric oxide and plasma lipids in postmenopausal women. *Maturitas* 2005 , 50 (4) :289-293.
- [39] Cui L , Zou LY , Liu YY. Preventing cancellous bone loss in steroid-treated rats and stimulating bone formation by water extract of salvia miltiorrhiza and danshensu. *Chinese Pharmacological Bulletin* , 2004 , 20 (3) :286-291 (in Chinese).
- [40] Liu GX , Xiao LB , Zou LY , et al. Study of compound Danshen restraining sclerostin loss in glucocorticoid rats. *Modern Medicine* , 2006 , 15 (23) :3190-3194 (in Chinese).
- [41] 田泉 汤旭磊 白孟海 , 等. 葛根素对去卵巢大鼠骨质疏松和血脂的作用. *中华老年医学杂志* 2006 , 25 (7) :543-545.