

·综述·

基于钙沉积异常探讨原发性骨质疏松症“痰邪”的理论研究

周广文¹ 向楠^{1*} 周亚娜² 张麟³ 代轶楠¹ 周慧敏¹ 余欣然¹

1. 湖北中医药大学, 武汉 430065

2. 湖北省中医院, 武汉 430061

3. 武汉市中西医结合医院/武汉市第一医院, 武汉 430022

中图分类号: R255.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 04-0497-05

摘要: 骨质疏松症是以骨强度下降、骨折风险性增加为特征的骨骼系统疾病。与骨骼强度相关的因素主要包括骨矿密度和骨质量,骨矿化是骨代谢的重要过程,而钙的异常沉积是骨矿化异常的表现,是骨质疏松症发病及加重的因素之一。多种骨基质蛋白参与血管钙化等异位钙化的过程,研究发现治疗骨质疏松症的药物也能同时改善血管钙化,因此骨质疏松症的治疗可以从调节钙的沉积入手,通过对骨钙相关蛋白的调节,促进正常的骨矿化而抑制异位钙化,从而达到治疗骨质疏松症的目的。向楠教授领导的课题组在前期的研究中,基于对脂代谢紊乱与骨质疏松症的相关性的认识及痰浊在骨质疏松症发病中作用的认识,提出了“脂代谢异常可能与骨质疏松症痰浊有关”的假说,并制定了补肾化痰的新治则,进行了一系列的实验研究,表明了从“痰”论治骨质疏松症的可行性。现在,根据正常的钙代谢在人体内环境的调节作用及钙的异常沉积引起的病理表现,认为钙的异常沉积亦属于中医“痰邪”的范畴,因此从“痰”论治骨质疏松症还可从调节钙沉积的角度入手,运用补肾化痰法调节钙的沉积,从而达到治疗骨质疏松症的目的,这还有待进一步的研究与证实。

关键词: 钙沉积异常;原发性骨质疏松症;痰邪;理论研究

The theoretical study of phlegm in the primary osteoporosis based on the abnormal calcium deposition

ZHOU Guangwen¹, XIANG Nan^{1*}, ZHOU Yana², ZHANG Lin³, DAI Yinan¹, ZHOU Huimin¹, YU Xinran¹

1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065

2. Hubei Provincial Hospital of TCM, Wuhan 430061

3. Wuhan Integrated TCM & Western Medicine hospital/The first hospital of Wuhan, Wuhan 430022, China

Corresponding author: XIANG Nan, Email: xiangnan61@sina.com

Abstract: Osteoporosis is defined as a skeletal disease characterized by decrease of bone strength and increase of fracture risk. Bone mineral density and bone mass are the main factors related to bone strength. Bone mineralization is an important process of bone metabolism, and the abnormal deposition of calcium is one of the factors of osteoporosis. Many proteins are involved in the blood vessel calcification and abnormal deposition of calcium. It has been found that anti-osteoporosis drugs can relieve blood vessel calcification. Therefore, the treatment of osteoporosis can start from the regulation of calcium deposition by regulating bone calcium related proteins, and promote the normal bone mineralization and inhibit ectopic calcification. The hypothesis that osteoporosis may be related to abnormal lipid metabolism is proposed by the research group of Professor Xiang Nan, based on the correlation between lipid metabolic disorder and osteoporosis and the role of phlegm in the pathogenesis of osteoporosis. A new therapeutic formula is also proposed. A series of experimental studies have been carried out and demonstrated the feasibility of treating osteoporosis from dissipating phlegm. According to the normal regulation of calcium metabolism and pathological appearance of the abnormal calcium deposition, we believe that the abnormal deposition of calcium is a category of phlegm in Chinese traditional medicine. Therefore,

基金项目: 国家自然科学基金项目(30672591)

* 通讯作者: 向楠, Email: xiangnan61@sina.com

nourishing the kidney and dissipating phlegm formula can be used to treat osteoporosis from the regulation of calcium deposition. It needs to be further studied and confirmed.

Key words: Abnormal calcium deposition; Primary osteoporosis; Phlegm; Theoretical study

2001 年美国国立卫生研究院提出骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是以骨强度下降、骨折风险性增加为特征的骨骼系统疾病^[1]。与骨骼强度相关的因素主要包括骨矿密度和骨质量,其中骨矿密度可反映骨强度的 70%。骨矿化是骨代谢的重要过程,钙是骨矿化重要的物质基础,而钙的异常沉积是骨矿化异常表现,是骨质疏松症发病及加重的因素之一。中医理论认为血钙当属津液中的精微物质,而血钙的异常当属中医“痰”的范畴。笔者认为,对 OP 的治疗可以从调节钙沉积异常的角度入手。故本文基于钙沉积异常探讨原发性骨质疏松症“痰邪”的理论。

1 钙的异常沉积与骨质疏松的关系

骨组织由骨基质及数种细胞组成,骨基质的化学成分包括有机基质和无机成分两种,有机基质由胶原蛋白(骨胶原纤维)及少量无定形基质组成。无机成分又称骨盐(bone mineral),主要为羟磷灰石结晶[hydroxyapatite crystal, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$],属不溶性中性盐,呈细针状。骨矿化即是以 I 型胶原为支架,钙和磷等无机矿物质形成羟磷灰石并在各种胶原蛋白及相关酶类、脂类协同作用下发生沉积现象^[2]。其中,胶原纤维为骨骼提供了支撑和张力,钙磷结晶则为骨骼提供硬度和压力。钙是构成骨矿物质的重要元素,体内的钙 99% 存在于骨骼和牙齿中。骨骼的代谢包括骨吸收过程中钙盐的溶解和骨形成过程中钙盐在骨中的沉积。正常情况下,钙盐的溶解与沉积在成骨与破骨细胞的交互作用下保持动态平衡。一方面,钙的缺乏是 OP 发生的一个重要因素。钙摄入量的多少对最佳骨峰值的获得、骨量的丢失均有影响。血钙水平的下降可以导致甲状旁腺激素(parathormone, PTH)的分泌增多,破骨细胞广泛活化,骨吸收增加,骨吸收超过骨形成,骨显微结构遭到破坏,骨小梁变细、变薄、断裂,骨骼的矿物质钙磷减少,骨组织总量减少,骨强度降低,骨质疏松性增加,进而发生 OP。另一方面,正常的生物矿化是钙在骨骼、牙齿、生长板软骨等硬组织的沉积,但在软组织中并不存在^[3]。而病理性异位矿化则发生在软组织,包括血管、肾脏、关节软骨和心血管组织。当骨吸收与骨形成失衡,骨吸收增加,骨钙

融出入血,钙从骨组织中流失可导致骨质疏松症,而钙沉积在动脉血管壁则会导致血管钙化和动脉硬化等疾病的发生^[4]。在 OP 的病理机制研究中,伴随着骨代谢的异常如速率的下降和增快,都会产生一定的骨丢失,而这部分骨丢失会通过生物体自身的激素调节作用,产生对钙/磷分布的影响,骨代谢异常与骨矿化异常,往往互为因果。因此,正常情况下,钙的吸收与沉积是骨矿化的重要过程,而病理状态下,钙从骨组织流失而异常沉积于其他部位,也是 OP 发生与加重的原因之一。

2 调节钙的异常沉积治疗骨质疏松症

长期的临床研究观察发现骨质疏松与血管钙化(vascular calcification, VC)往往并存在同一个患者中,而近年来大量研究表明两者之间有共同的病理生理机制^[5]。多种与骨形成相关的物质也参与了 VC 的形成过程。有一些因子可以在钙化形成过程中激活成骨细胞(osteoblast, OB)的成熟,促进 VC 形成,如骨形成发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)可诱导非骨组织来源的细胞分化为 OB,导致异位成骨,具有启动骨形成的能力^[6],而研究表明 BMP-2 对 VC 的诱导作用与 Micro RNA、细胞凋亡、氧化应激及高血糖等因素都可能有关^[7]。骨钙素(bone gla Protein, BGP)是 OB 最终分化的特异性指标,主要由 OB 及钙化的血管细胞分泌,而正常的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)分泌量极少。BGP 在 VSMC 中的出现说明表达成骨细胞表型的细胞在 VC 的发生过程中起关键作用^[8]。另外一些因子则可以抑制 VSMC 转变为成骨细胞样表型的过程,从而抑制 VC 的发生。如骨保护素(osteoprotegerin, OPG)是血管代谢和骨代谢之间的一个连接蛋白^[9],是破骨细胞(osteoclast, OC)生成的抑制因子,在动脉及软骨组织中均有表达,研究发现 OPG 基因缺陷小鼠更容易出现骨质疏松和骨折,并且并发主动脉及肾动脉中膜钙化。OPG 也被证实可以抑制心尖瓣膜成肌纤维细胞的钙化^[10]。基质 Gla 蛋白(matrix Gla-protein, MGP)是一种骨基质蛋白,在成年期骨中的表达是相对恒定的,在血管中则主要由 VSMC 合成^[11]。MGP 成熟需要维生素 K 依赖性羧化酶的参与,当其 Y-赖氨

酸羧化成谷氨酸残基之后则具有抑制血管钙化的作用^[12]。敲除小鼠的 MGP 基因(MGP-/-)可导致致命性 VC, MGP-/- 的小鼠完全不表达 MGP, 致使骨矿化紊乱^[13]。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)可与 OC 表面的整合素 $\alpha v \beta 3$ 受体结合, 刺激 OC 活性, 促进骨的重吸收, 发挥溶骨作用^[14-15]。正常人体心脏与血管中 OPN 的表达很低, 但在动脉粥样硬化斑块中由 VSMC 和巨噬细胞表达。OPN 分子能够结合于异位矿化组织中的钙磷晶体表面, 抑制该晶体的生长钙化过程, 抑制血管软骨转化、软骨内矿物质以及胶原的累积^[16], 从而抑制 VC 的进一步发展及加重。

研究证实, 多种治疗 OP 的药物也可以影响 VC 的发生。二磷酸盐类药物作为治疗 OP 的一线药, 体内和体外实验均已证实具有抑制血管及软组织钙化的作用, 对 VC 具有预防作用^[17], 如阿仑膦酸钠是治疗肾移植术后骨质疏松和血管钙化的一种有效方法^[18]。特立帕肽[rh PTH(1-34)]是具有促骨形成机制的治疗 OP 的药物, 能够明显升高腰椎、股骨颈及总体的骨密度(bone mineral density, BMD), 降低椎体及非椎体的骨折率, 并能够改善骨的显微结构。此外, rh PTH(1-34)可以通过调节去卵巢大鼠 MGP 的活化及转录, 使得 uc-MGP 的含量在循环及血管组织中减少, 而血管 MGP mRNA 增加, 从而起到改善 VC 的作用^[19]。近年来, 他汀类药物与骨代谢的相关性得到了多个动物实验及临床试验的支持, 其能够上调骨细胞中 BMP-2, 并可能通过转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)/Smad3 信号通路抑制 OB 凋亡, 从而增加骨形成^[20], 提高 BMD, 防止骨丢失。此外, 他汀类药物对心血管病也有着多方面的益处, 阿托伐他汀能够抑制 TGF- $\beta 1$ 诱导的 VSMC 的成骨样分化, 并通过下调 β -catenin 表达诱导 VSMC 自噬进而发挥抑制成骨样分化作用^[21], 最终起到防治 VC 的作用。因此, 笔者认为 OP 的治疗可以从调节钙的沉积入手, 通过对骨钙相关蛋白的调节, 促进正常的骨矿化而抑制异位钙化, 从而达到治疗 OP 的目的。

3 钙的异常沉积与“痰邪”的关系

中医所言津液是由人体脏腑官窍所化生的富有营养的液态物质, 其组成成分除了水分之外, 尚包含一些营养物质, 主要由水谷精微化生, 内涵丰富。正常情况下, 分布于血液、细胞间液及软组织中的钙当属于中医“津液”中的营养物质。

任何能够导致津液代谢失常的病因皆可生痰。如肺失宣降, 则可至痰壅于肺; 脾失健运, 运化水湿和散精功能减退, 则津液环流迟缓, 水液不能正常运化和输布, 而生湿酿痰; 肝失疏泄, 则气机不畅, 气滞津停而为痰。又如气虚则湿聚为痰, 火旺则灼津为痰。痰邪既成则随气流转, 无处不到, 内而脏腑, 外而筋骨皮肉, 形成多种病证。而血浆中游离钙的异常沉积也会引起多种疾病。

3.1 钙的异常沉积是动脉粥样硬化、高血压、糖尿病、肾脏疾病等疾病普遍存在的病理基础

血管钙化(vascular calcification, VC)是发生于血管中膜和内膜的钙磷的异常沉积。自 20 世纪 90 年代后, 大量的研究表明 VC 的过程是血管的管壁细胞如 VSMC、成纤维细胞、巨噬细胞等转变为成骨细胞样表型, 是与骨发育相似的主动的、高度可调控过程^[22]。这个过程中细胞分泌多种骨形成蛋白如 OPG、BMP2、OCN 等, 在细胞内形成钙化^[23]。VC 的主要特征是动脉壁弹性降低和血流阻滞, 易导致心肌缺血、左心室肥大和心力衰竭, 引发血栓形成、斑块破裂, 是动脉粥样硬化、高血压、糖尿病血管病变、血管损伤、慢性肾病和衰老等普遍存在的病理表现, 是心脑血管疾病高发率和高死亡率的重要因素之一^[24]。

3.2 “痰邪”是动脉粥样硬化、高血压、糖尿病血管病变、慢性肾病等普遍存在的致病因素

“痰邪”是中医特有的概念。任何病因只要能够导致津液代谢失常, 皆可生痰。痰为无形之邪, 留于体内则随气升降而无处不到, 或停于胃, 或阻于肺, 或郁于肝, 或蒙心窍, 或动于肾, 或流窜经络, 或痰阻邪着而不行, 故朱丹溪《丹溪心法·痰十三》提出:“百病多有兼痰者”。动脉粥样硬化、高血压、糖尿病血管病变、慢性肾病等疾病亦与“痰邪”密切相关。

根据动脉粥样硬化涉及的部位及临床表现, 可归于祖国医学“痰瘀”等范畴, 临床从痰瘀辨治, 往往能获得良好疗效^[25]。高血压属于中医“眩晕”、“头痛”等范畴, 古代医家即多主张从痰论治此证, 如汉代张仲景从痰饮立论, 在《金匮要略》中用泽泻汤和小半夏汤治疗痰饮眩晕, 张璐在《张氏医通》中言:“无痰不作晕。”现代学者也普遍认为高血压与“痰邪”密切相关, 如刘德恒教授^[26]认为痰为高血压病的发病之本, 而由其引发的脾虚、痰热、痰火、瘀血、痰湿、气滞为发病之标, 治疗时当求其本而兼顾其标。糖尿病血管病变是糖尿病常见的慢性并发

症,而“痰邪”是其主要病理因素之一。糖尿病以气阴两虚为本,气虚运血无力或阴亏液少,血液瘀滞,郁久生热或消渴燥热,炼津为痰;抑或脾虚失运,水湿内生,聚而为痰。痰浊瘀血滞留在脉络(血管)腔和互结于脉络(血管)壁,致使管壁增厚,管腔狭窄,血管闭塞^[27]。慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)多属于中医“水肿”、“关格”等范畴,痰湿证可见于 CKD 的早中期,病情迁延^[28]。这里的“痰”即指人体津液的异常积留,是病理性的产物,是由于外感水湿或脾肾虚弱等因素导致脾失升清,肾失开阖,水湿内停,湿聚日久而凝结成痰,痰湿中阻,阻碍气机,继而又致肺失通调,脾肾愈虚,如此恶性循环。

综上所述,钙的异常沉积是动脉粥样硬化、高血压、糖尿病、肾脏疾病等疾病普遍存在的病理基础,而“痰邪”也是动脉粥样硬化、高血压、糖尿病血管病变、慢性肾病等疾病普遍存在的致病因素。根据正常的钙代谢在人体内环境的调节作用及钙的异常沉积引起的病理表现,笔者认为钙的异常沉积应属于中医“痰”的范畴。

4 从痰论治骨质疏松

中医认为 OP 属于“骨痿”、“骨痹”等范畴,现代学者大多认为 OP 的发生与肾精亏损、脾胃虚弱、肝血亏虚、瘀血阻络瘀血阻络 4 个因素有关^[29]。此外,对 OP 的现代研究表明脂代谢紊乱与 OP 关系密切^[30],而脂代谢紊乱是“痰浊”的物质基础^[31],因此向楠教授领导的课题组基于对痰浊在 OP 发病中作用的认识,并结合“肾主骨,生髓”的中医基础理论,提出了“脂代谢异常可能与骨质疏松症痰浊有关”的假说,并制定了补肾化痰的新治则,从“痰”论治骨质疏松^[32]。其前期研究已证实补肾化痰方能够显著提高去卵巢骨质疏松症大鼠的 BMD,降低血清脂联素(adiponectin, ADP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP5b)及血清 β -I 型胶原 C-末端肽(C-terminal telopeptides of type I collagen, β -CTX)水平。化痰中药能抑制根据骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCS)向脂肪细胞分化,补肾化痰中药则具有促进 BMSCS 向成骨分化的作用。此外,补肾化痰方能降低去势骨质疏松模型大鼠骨髓过氧化物酶体增殖物活化受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ 2) mRNA 表达,上调骨髓细胞中骨钙素(osteocalcin, OC) mRNA、核结合因子 α 1(core binding factor α 1, Cbfa1) mRNA、

BMP2 和 TGF- β 1 的表达水平,证实了从痰论治骨质疏松的可行性^[31-35]。

由于钙化的异常属于中医“痰邪”的范畴,因此笔者认为从“痰”论治骨质疏松还可从调节钙的沉积的角度入手。血管钙化往往与骨质疏松同时发生并随着年龄的增加而增加,两者病理改变的共同因素即钙的沉积部位的改变,而已有研究证实作为钙拮抗剂的复方丹参滴丸,在维生素 D 诱导的 VC 和 OP 模型上可以抑制 VC 的发生,并将钙转移到骨骼上刺激骨形成^[36-37]。笔者的前期临床研究证实,基质 gla 蛋白(MGP)作为 VC 的抑制剂,也参与到 OP 的发病过程中,其表达与 BMD 呈正相关^[38],而补肾中药淫羊藿等具有植物雌激素作用,能够促进血清 MGP 的表达,从而起到改善 OP 的作用。因此,笔者认为运用补肾化痰法能够调节钙的沉积,从而起到治疗原发性骨质疏松症的目的,这还有待进一步的研究与证实。

【参考文献】

- [1] The Chinese Medical Association of osteoporosis and bone mineral Disease Branch. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis. Chin J Osteoporosis & bone miner res, 2011 (4): 2-17.
- [2] Gorski JP. Biomineralization of bone: a fresh view of the roles of noncollagenous proteins. Front Biosci, 2011, 16: 2598-2621.
- [3] Wang MQ. Medicine of mineralization. Chinese Journal of Practical Stomatology, 2014, 7(10): 592-595.
- [4] Liu SY, Zhang N, Liu SW, et al. Research progress of vascular calcification in chronic kidney disease and general situation of traditional Chinese Medicine. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology 2015, 16(4): 352-356.
- [5] Mei YJ, Chen YQ, Zhang Q. Research advances in relationship between postmenopausal osteoporosis and arteriosclerosis. Journal of Medical and Pharmaceutical, 2014, 18: 593-596.
- [6] Balderman JA, Lee HY, Mahoney CE, et al. Bone morphogenetic protein-2 decreases microRNA-30b and microRNA-30c to promote vascular smooth muscle cell calcification. Am Heart Assoc, 2012, 6(1): 3905.
- [7] Li L, Liu JH, Zu XY, et al. New progress between bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) and vascular calcification. J Clin Pathol Res, 2014, 34(5): 622-625.
- [8] Qiao W, Chen L, Zhang M, et al. MicroRNA-205 regulates the calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. Cell Physiol Biochem, 2014, 33(6): 1945-1953.
- [9] Montagnana M, Lippi G, Danese E, et al. The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease. Ann Med, 2013, 45 (3): 254-264.
- [10] Tousoulis D, Siasos G, Maniatis K. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery

- disease. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5): 1924-1928.
- [11] Wang K. Matrix gla protein (MGP). *Rology and nephrology and foreign medical sciences*, 2005, 25: 413-415.
 - [12] Qiu CT, Lyu AL, Li H, et al. Research progress of vitamin K-dependent proteins inhibiting vascular calcification. *Chin J Clinicians (Electronic Edition)*, 2014(8): 2499-2501.
 - [13] Luo G, Ducey P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*, 1997, 386(6620): 78-81.
 - [14] Li X, Speer MY, Yang H, et al. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(2): 321-326.
 - [15] Speer MY, Chien YC, Quan M, et al. Smooth muscle cells deficient in osteopontin have enhanced susceptibility to calcification in vitro. *Cardiovasc Res*, 2005, 66(2): 324-333.
 - [16] Shao JS, Sierra OL, Cohen R, et al. Vascular calcification and aortic fibrosis, a bifunctional role for osteopontin in diabetic arteriosclerosis. *Arterioscler thromb. Vasc Biol*, 2011, 31(8): 1821-1833.
 - [17] Kurozumi A, Okada Y, Nakano K, et al. Arterial calcification: pathological mechanism and clinical application. *Bisphosphonates for vascular calcification*. *Clin Calcium*, 2015, 25(5): 723-728.
 - [18] Okamoto M, Yamanaka S, Yoshimoto W, et al. Alendronate as an effective treatment for bone loss and vascular calcification in kidney transplant recipients. *Transplant*, 2014, 2014: 269613.
 - [19] Chen BH, Chen QX, Jiang XH. Influence of teriparatide on the vascular calcification in aged ovariectomized rats. *Chin modern medicine*, 2015, 22(3): 4-8.
 - [20] Zhang KZ, Tian FM, Zhang L. Statins and bone formation. *Clinical Medicine of China* 2015, 31(5): 466-470.
 - [21] Liu DM. Atorvastatin induces autophagy and inhibits osteogenic differentiation in TGF β 1 stimulated VSMCs via B-catenin Dependent Manner. *Shijiazhuang: Hebei Medical University doctoral dissertation*, 2013.
 - [22] Niu ZR, Fang LH, Du GH. Research Progress on regulation of vascular calcification in atherosclerosis and the prevention and treatment of traditional Chinese Medicine. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2015, 31(6): 741-744.
 - [23] Wu MT, Cameron R, Cecilia M, et al. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcif Tissue*, 2013, 93(4): 365-373.
 - [24] Tang CS, Qi YF. A study on the new mechanism of vascular calcification. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version)*, 2010, 2(3): 5-8.
 - [25] Zhu B, Li QY. The understanding of treatment of atherosclerosis from phlegm and blood stasis. *Guide of China Medicine*, 2015, 13(22): 196-197.
 - [26] Ye J, Wu ZY, Chen WX, et al. Professor Liu Dehuan's experience in treating hypertension from phlegm. *Traditional Chinese Medicinal Research*, 2015, 28(3): 39-41.
 - [26] Zhang HY, Li H. Rediscussion on diabetic vascular disease. *Journal of Changchun University of traditional Chinese medicine*, 2009, 25(1): 46-47.
 - [27] Zhao J, Sun W. Treating of Chronic kidney disease from Removing Dampness. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology*, 2014, 15(11): 1010-1011.
 - [28] Liu Z, Wu Q, Huang SL. The study of etiology and pathogenesis and treatment Osteoporosis in traditional Chinese medicine. *Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2014, 46(2): 42-44.
 - [29] Tian L, Yu X. Lipid metabolism disorders and bone dysfunction—interrelated and mutually regulated (review). *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 783-794.
 - [30] Luo W, Gai GZ, Ren JX. Correlation between phlegm and hyperlipidemia. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*, 2009, 15(3): 171.
 - [31] Zhou YN, Xiang N. Treatment of osteoporosis from "phlegm". *Hubei Journal of TCM DEC*, 2013, 35(12): 36-38.
 - [32] Hu Y, Xiang N. The effect of Bushenhuatan Formula on serum TRACP5b and β -CTX in ovariectomized rats. *Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2011, 11: 2227-2229.
 - [33] Zhou YN. Experimental study on the effect of BuShen Huatan therapy on the osteogenic differentiation and adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Wuhan: Doctoral Dissertation of Hubei College of Traditional Chinese Medicine*, 2008.
 - [34] Hu A, Jian SH, Xiang N. Influence of bushen huatan decoction on expressions of BMP-2 and TGF- β 1 in bone tissue of ovariectomized rats. *Journal of Shanxi College of Traditional Chinese Medicine*, 2012, 13(1): 2-4.
 - [35] Hu Y, Jian SH, Xiang N. the effect of Bushenhuatan Formula on the expression of Cbfa1 and BCP mRNA in Bone marrow cells of ovariectomized rats. *Journal of Yangtze University (Natural Science Edition)*, 2012, 9(4): 1-3.
 - [36] Zhang JR, Wang YC, Shen L, et al. Complex Dribbling-Pill of Danshen on Inhibition of Vascular Calcification. *Chin J Arterioscler*, 2005, 13(5): 571-574.
 - [37] Zhang JR, Shen L, Lu WS, et al. Effect of osteoprogenin on expression in vascular calcification with denshen pills. *Journal of Shanghai Second Medical University* 2005, 25(10): 1045-1049.
 - [38] Zhou GW, Xiang N, Shen L, et al. Relationship between serum matrix Gla protein and postmenopausal osteoporosis. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2015, 8(4): 294-299.

(收稿日期: 2015-11-26)