

OPG/RANK/RANKL 系统与原发性骨质疏松症的关联性及补肾活血法的调节作用研究进展

王振¹ 张晓刚^{2*} 宋敏¹ 秦大平² 曹林忠² 赵希云¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730020

中图分类号: R274.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016)12-1601-05

摘要: 随着我国社会人口老龄化的到来,罹患原发性骨质疏松症的人将越来越多,加之该病起病隐匿,早期症状不典型,往往到出现严重疼痛甚至发生骨折才得以明确诊断,因此已成为一个全社会性的问题,给个人、家庭以及社会造成严重负担,研究原发性骨质疏松症的治疗意义重大。目前西药治疗该疾病存在很多毒副作用,而中医药对其防治积累了丰富的经验,形成了一套成熟的理论。本文通过中国知网检索 2005 年至 2016 年关于现代医学 OPG/RANK/RANKL 系统与原发性骨质疏松症的关系及中医补肾活血法治疗原发性骨质疏松症作用的现代研究文献,从中挖掘出 OPG/RANK/RANKL 系统与原发性骨质疏松症的关联性,以期探讨补肾活血法治疗原发性骨质疏松症的作用途径,为临床提供客观的实验室依据,促进补肾活血法治疗原发性骨质疏松症的临床推广应用。

关键词: 原发性骨质疏松症;OPG/RANK/RANKL 系统;补肾活血;中医中药

Research progress on the relationship between OPG/RANK/RANKL system and primary osteoporosis and on the regulation effect of invigorating kidney and promoting blood circulation

WANG Zhen¹, ZHANG Xiaogang^{2*}, SONG Min¹, QIN Daping², CAO Linzhong², ZHAO Xiyun¹

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000

2. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China

Corresponding author: ZHANG Xiaogang, Email: WZ05110327@163.com

Abstract: With the advancement to the era of population aging, there are more and more primary osteoporosis patients. Since the onset of the disease is not obvious, and early symptoms are not typical, osteoporosis is often only diagnosed after severe pain and even fractures. It has become a problem to the whole society, and brings heavy burden to individuals, families and the society. Therefore research on the treatment of primary osteoporosis is of great significance. Western medicines currently exist have many side effects, whereas the prevention and treatment of osteoporosis using Chinese medicine has accumulated rich experience and formed a set of mature theory. This paper through CNKI retrieval of literature from 2005 to 2016 on the relationship between OPG/RANK/RANKL system in modern medicine and primary osteoporosis and on the regulation effect of invigorating kidney and promoting blood circulation on primary osteoporosis, evaluated the relevance of OPG/RANK/RANKL system and primary osteoporosis, with the aims of exploring the functional pathway of invigorating kidney and promoting blood circulation, providing objective laboratory evidence for clinical application and promoting the clinical application of invigorating kidney and promoting blood circulation in the treatment of primary osteoporosis.

Key words: Primary osteoporosis; OPG/RANK/RANKL system; Invigorate kidney and promote blood circulation; Traditional Chinese Medicine

原发性骨质疏松症是指单位体积内骨量减少,

骨组织微观结构改变,骨脆性增加致骨折风险增高的一种全身性骨代谢障碍性疾病^[1],起病隐匿,早期无典型临床症状,后期骨量丢失较为严重时疼痛加剧甚至引发骨折才得以明确诊断。当成骨细胞(osteoblast, OB)或破骨细胞(osteoclast, OC)的数量

基金项目: 国家自然科学基金项目(81560780)

* 通讯作者: 张晓刚, Email: WZ05110327@163.com

和功能异常时,将导致骨吸收和骨形成的动态平衡被破坏,骨组织生理代谢发生异常,最终骨组织结构和力学特征也发生改变,引发骨质疏松症^[2]。根据有关流行病学调查结果,预计未来 5 年,我国骨质疏松症患者人数将达 2.866 亿,21 世纪中叶,因骨质疏松症导致的髋部骨折患者可能超过 300 万/年^[3]。故对原发性骨质疏松症的治疗研究意义远大,而原发性骨质疏松症发病机制复杂,目前 OPG/RANK/RANKL 系统已成为众多研究者研究骨生理机制及骨代谢性疾病防治中的焦点,被认为是骨质疏松症发病最为关键的可能分子病理生理机制。近年研究中医药防治原发性骨质疏松症与 OPG/RANK/RANKL 系统的关联性也取得了一定成果,本文将“补肾活血法”治疗该病与现代分子生物学对该病的研究进行联系,探讨其内在关联性,以期说明“补肾活血法”指导治疗原发性骨质疏松症的临床实用性。

1 OPG/RANK/RANKL 系统与原发性骨质疏松症易感因素的相关性

1.1 OPG/RANK/RANKL 系统及其与骨细胞代谢

OB 与 OC 的动态平衡维持骨组织的正常新陈代谢,OC 在骨重塑过程中属“启动者”,OB 在骨重塑中为“调解者”,而核因子- κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand, RANKL) 是骨形成与骨吸收的偶联关键。骨保护蛋白 (osteoprotegerin, OPG) 属肿瘤坏死因子受体超家族成员,可由成骨细胞、骨髓间质细胞、血管平滑肌细胞或者内皮细胞等多种细胞分泌而来^[4],OPG 的多肽链由一段信号肽、肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNF-R) 结构域、2 个同源性死亡 (death domain homologous, DDH) 结构域及一个肝素结合结构域 (heparin binding domain) 共 4 个部分组成^[5]。核因子- κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor kappa beta, RANK) 是一种 I 型跨膜蛋白,亦属肿瘤坏死因子受体超家族中的一份子。人的 RANK 是由 616 个氨基酸所构成的肽段,这个肽段中的信号肽由 28 个氨基酸构成,其跨膜区、胞外区 N 端以及胞浆区 C 端是由 21 个氨基酸构成^[6]。它是目前已知的 RANKL 的惟一受体,是参与 OC 分化、成熟、发挥功能的重要因子,并且能够直接促进 OC 分化、活化成熟及阻止 OC 的凋亡。人的 RANKL 也属多肽,由 317 个氨基酸组成。在骨髓和骨中, RANKLmRNA 表达最高,淋巴组织

中的 RANKLmRNA 也是高表达,在其他细胞如单核/巨噬细胞,成骨细胞以及骨髓干细胞或者免疫细胞 T、B 淋巴细胞中也进行表达^[7]。Weitzmann 等^[8]进行相关研究后认为, RANKL 是其他相关细胞因子作用于 OC,使其进行分化、成熟以及骨吸收的最后下游效应。

1.2 OPG/RANK/RANKL 系统与原发性骨质疏松症

正常骨组织中,新骨形成和旧骨破坏保持着动态平衡^[9],当新骨形成异常减少或者旧骨破坏异常增多时,便形成了骨质疏松症的基本病理学基础,最终引发骨量持续丢失。在骨形成与骨吸收过程中,OB 与 OC 是调节其保持动态平衡的关键。据相关文献报道,OPG/RANK/RANKL 系统可能是引发骨质疏松症最为重要的因素之一^[10]。有研究者发现,类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者的 OPG/RANKL 系统的调节发生紊乱,使外周血中 OPG/RANKL 比率下降,引发骨质流失,进一步导致骨质疏松症,将 OPG/RANKL 比率上调可以防止骨质流失的加速^[11]。OPG/RANK/RANKL 系统能够调节 OC 的分化、发育并影响其功能。RANKL 在骨骼中的生物学效应是促进 OC 分化,并且能够增强成熟的 OC 活力,阻止其凋亡。RANKL 通过与 RANK 结合,使破骨前体细胞接收信号分子,并促进其分化为 OC,研究者应用 RANKL 抗体对抗 RANKL 后,发现 RANKL 抗体可抑制 OC 的分化和 OC 的生理功能,使骨转换下降,相反骨量、骨密度以及骨强度得以增加^[12-13]。另有研究文献报道,可溶性 RANKL 过度表达的大鼠,在其骨组织中显示骨吸收与骨骼脆性均有所增加,而骨密度显示为降低,与临床中绝经后的骨质疏松症状相类似^[14]。OPG 可以竞争性结合 RANKL 和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis inducing ligand, TRAIL),起到阻断 RANKL 与 RANK 结合的作用,并且进一步抑制 OC 分化成熟、诱导其凋亡^[15]。Bekker 等^[16]通过皮下注射人重组 OPG 进行临床研究,观察到治疗组的骨吸收指标 I-型胶原氨基末端肽 (NTx) 的变化情况,以及骨形成指标血清骨碱性磷酸酶 (BSAP) 无明显变化,可见人重组 OPG 能够对骨吸收产生迅速有效地抑制作用,而对骨形成并未产生太大影响。而 RANKL 主要起破骨作用,故促进 OPG 的表达,抑制 RANKL 的表达,成为调节 OPG/RANK/RANKL 信号通路以治疗骨质疏松症的主要手段。

1.3 OPG/RANK/RANKL 系统与血管-骨对话机制

1.3.1 血液、血管与骨代谢:骨组织的营养供应,废物排泄以及离子交换等都需要血液来满足,丰富的血液供应是骨组织维持生长、发育、重塑的关键^[17]。而骨组织的血液供应需要血管来运输,血管的形成对骨代谢至关重要。血管的病变可能导致成骨所需的相关细胞因子缺失,影响骨生成。邓伟民等^[18]通过扫描电镜观察,发现骨质疏松的骨质中,骨小梁微血管变形,狭窄萎缩甚至发生断裂,骨的血供不足,使骨小梁稀疏、变细、变薄,间隙增大,发生微骨折。

1.3.2 OPG/RANK/RANKL 系统与 VEGF、血管-骨对话机制:血管的形成过程中,多种细胞因子、生长因子起到促进作用,其中一部分因子同时能够对骨形成产生作用。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最重要的与骨血管有关的因子,能够通过促进血管新生发挥促进成骨作用。同时有研究证实,VEGF 又可直接对 OB 与 OC 发挥作用,且对 OC 的作用强于 OB,同时 OB 也可以表达 VEGF 及其受体,VEGF 对骨形成与骨吸收均能起到调节作用。而 Pouya 等^[19]的研究又证实 OPG/RANK/RANKL 系统与 VEGF 存在一定联系,OPG 可通过抑制 RANK/RANKL 活性,诱导 VEGF 表达上调,促进血管新生。由此可知,OPG/RANK/RANKL 系统对血管和骨均能产生一定的作用。当血管发生病变时,往往也可能伴随有骨的病变。Bucay 等^[20]发现被敲除 OPG 基因的小鼠,其发生骨质疏松症的同时伴随有较为严重的主动脉、肾动脉中层钙化。可能的原因是在骨质疏松症与血管钙化各自的发病机制之中,OPG/RANK/RANKL 信号通路均有参与,该系统是血管-骨对话机制的共同因素。赵彩霞等^[21]通过研究发现,血管钙化与骨密度之间存在相关性,而 OPG 不仅是血管钙化的独立影响因素,同时也是骨密度的独立影响因素,推测 OPG 作为血管钙化、骨密度代谢异常的标志物,在两者的发生机制中也是极其重要的参与者。但是对血管-骨对话机制的研究目前还未完全清楚,血管钙化与骨密度代谢异常之间是否存在某种因果关系,抑或相互之间发生作用,彼此相互影响,同时 OPG/RANK/RANKL 系统在其中的具体作用尚需进一步研究加以阐明。

2 “补肾活血法”论治原发性骨质疏松症

2.1 以“肾虚”论原发性骨质疏松症

原发性骨质疏松症是西医病名,根据其病因

病机、临床症状,与中医“骨痿”的描述最为接近,而中医认为肾虚是其发病的关键。肾为先天之本,主骨生髓,与骨骼关系最为密切,《素问·阴阳应象大论》记载:“肾生骨髓”,“肾之和,骨也。”《仙授外科集验方》中记载:“肾实则骨有生气。”说明先天充足,则骨有所养,坚而不萎。若先天不足,或后天失养,劳损过度,则可致肾虚,生髓不足,骨髓空虚,发为“骨痿”,骨代谢异常,失其正常的坚固有力。《丹溪心法》有云:“肾虚受之,腿膝枯细,骨节酸疼,精走髓空。”现代医学所讲的下丘脑-垂体性腺轴功能减退符合中医的肾虚机理,垂体功能减退致生长激素、雌激素和雄激素分泌下降,钙磷代谢紊乱,引起骨形成与骨吸收失衡,使骨量丢失,骨密度下降,骨质疏松症形成。蔡新吉等^[22]甚至将骨矿化物的含量变化作为肾虚型骨质疏松症的无创性诊断指标。许应星等^[23]研究证实,补肾活血颗粒可以通过促进 OB 的增殖,使骨代谢失衡得到纠正。因此补肾在治疗原发性骨质疏松症中具有非常重要的作用。

2.2 从“瘀”发微论原发性骨质疏松症

肾虚日久,元气虚衰无以运血,或血脉失于肾阳的温煦,抑或肾阴不足,虚火灼津,均可影响血脉的运行,致脉络瘀阻,影响到骨的血液供应。各种证型的骨质疏松症都存在着“瘀”的病机,可以说“瘀”是骨质疏松症发病的必经阶段,因虚致瘀,瘀又可成为新的致病因素,进一步使虚加重,两者相互影响,互为病因。朱晓峰等^[24]在论血瘀与原发性骨质疏松症关系一文中提到,血瘀征象在原发性骨质疏松症患者中普遍存在,认为瘀血与原发性骨质疏松症之间存在着密切的联系。这与现代研究发现的血管钙化与骨密度之间存在相关性^[21],许多心血管病变(特别是动脉硬化)与骨质疏松症之间存在相关性^[25-26]的结论相符合。同时因虚致瘀,瘀又可成为新的致病因素的病因病机与血管钙化和骨密度代谢异常之间的抑或互为因果,或者是因为有 OPG/RANK/RANKL 系统共同参与调节两者的病理演变的推测相谋和。另外中医讲“不通则痛”,血脉瘀阻,骨痛而发。原发性骨质疏松症患者早期主要的临床表现就是疼痛,骨小梁微血管损伤,骨组织微循环障碍,致骨小梁血供不足,代谢异常发生微型骨折,以及静脉回流受阻,骨内压增高,瘀血刺激等导致疼痛。刘芳等^[27]通过研究,证实淤血是引起骨质疏松性骨痛的重要机制之一,其病理基础是微血管的改变,导致骨

组织及神经血供减少,微循环障碍,成骨减少,骨量降低,骨超微结构发生改变以及发生微型骨折,骨内压增高。而 OPG/RANK/RANKL 系统、促进血管新生的 VEGF 以及 OB、OC 三者之间相互彼此影响,故活血化瘀疗法能够通过影响调节三者的关系,发挥对原发性骨质疏松症的治疗作用。

3 “补肾活血法”论治原发性骨质疏松症中 OPG/RANK/RANKL 信号调控机制

OPG/RANK/RANKL 信号调控系统对骨代谢的调控机制研究可以说在骨质疏松症研究中具有划时代的意义,不仅从分子生物学角度揭示了骨质疏松症的发生发展,而且为其治疗提供了一个新的思路。OB 由骨髓基质干细胞分化而来,在进行分化的过程中,RANKL/OPG 的比值将随着 OB 与基质细胞的分化成熟逐渐变小,最终 RANKL/OPG 对 OC 的分化及成熟的调控作用完全失效,新骨形成与旧骨吸收便是如此达到动态平衡的^[28]。骨质疏松症患者的骨形成、骨吸收动态平衡被破坏,由 OPG/RANK/RANKL 信号系统所组成的来调控 OC 形成、分化及成熟的三角关系发生紊乱,骨密度和骨强度最终受到严重影响^[29]。

目前 OPG/RANK/RANKL 系统亦成为了众多学者用来研究中药治疗原发性骨质疏松症的潜在靶点。研究对原发性骨质疏松症具有较好临床疗效的补肾活血类中药,探索其对 OPG/RANK/RANKL 系统的影响,将为中医理论、方药的疗效挖掘出客观的分子生物学证据,推动中医药现代化。马小妮等^[30]通过实验证明淫羊藿苷能够通过升高 OPG 及 OPG/RANKL 的比值来达到抑制骨吸收的作用。李鸿泓等^[31]建立了脾肾两虚型骨质疏松症大鼠模型,通过实验证实了补肾健脾方能够治疗脾肾两虚型骨质疏松症,其治疗机制是使 OPG、胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)水平得到上调,同时使 RANKL、血管活性肠肽(VIP)的水平下调。孙贵才等^[32]采用 MTT 和 Western blot 法测定高、中、低 3 种剂量的骨乐冲剂体外 OB 的增殖活性和 OB 中 OPG、RANKL 的含量,结果高、中剂量的滋阴补肾中药骨乐冲剂可以明显提高 OPG 的表达,同时使 RANKL 的分泌降低,能够促进 OB 的增殖,起到治疗骨质疏松症的作用。刘梅洁等^[33]通过检测脾虚、肾虚、脾肾两虚模型大鼠的骨密度(bone mineral density, BMD)、OPG、RANKL 及 VIP、GAS、MTL 的含量,得出脾肾两虚和肾虚组大鼠的 OPG、BMD、GAS 以及 MTL 含量较对照组大

鼠均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),RANKL 及 VIP 的含量较对照组则显著增高($P < 0.01$)。可见,肾虚型骨质疏松症大鼠的 OPG、RANKL 的变化更为明显,如果是脾肾两虚型,则两项指标的变化会更大。故补肾疗法,无论是具有补肾作用的中药单体、单味中药抑或是中药复方,均能通过影响 OPG/RANK/RANKL 系统达到治疗原发性骨质疏松症的作用。沙鑫等^[34]首次进行了丹参素抑制 OC 分化的研究,发现丹参素抑制 RANKL 诱导的 OC 分化机制是下调 Akt 磷酸化水平。Akt 是 OC 生成过程中由 RANKL 激活的一种信号转导分子,丹参素通过下调磷酸化 Akt 水平,减弱了 RANKL 对 OC 的分化、成熟及骨吸收的促进作用。具有活血化瘀作用的中药单体、单味中药以及中药复方均能通过调节影响 OPG/RANK/RANKL 系统对骨形成及骨吸收发挥作用,其对 VEGF 的影响也能与 OPG/RANK/RANKL 系统取得联系。

总之,补肾法、活血法均可调节 OPG/RANK/RANKL 信号传导紊乱,对 RANKL/OPG 的比值产生影响,使 OC 的活化和生成受到抑制,重建骨代谢的平衡,同时对骨组织的血运供应进行改善,使骨小梁微血管再血管化,骨小梁超微结构得以修复,最终对原发性骨质疏松症起到治疗作用。但是本文仅从 OPG/RANK/RANKL 系统轴对补肾活血法治疗原发性骨质疏松症进行综述,另外中药成分复杂,其产生药效学的分子生物学机制更是错综复杂,因此研究具体的中药单体成分或者复方中哪些成分发挥治疗作用,及其参与到其中的蛋白分子、分子之间的相互关系,还需要更多的研究来进行阐明。如果将来能够发现越来越多的中药有效成分,甚至能够针对各成分之间的组合进行大量的规律性研究,以 OPG/RANK/RANKL 系统轴作为疗效靶点的中心环节,那么便是从分子生物学水平为中医药治疗原发性骨质疏松症开拓出了一条新的路径,中医药的现代化将会走的更远。

【参 考 文 献】

- [1] Grant RE, Wilson DB. Prevention and management of osteoporosis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003, 2(Suppl 1):53-71.
- [2] Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? Am J Pathol, 2007, 170(2):427-435.
- [3] Hu J, Zhang H. Advance of epidemiological trends, prevention and cure in osteoporosis. Clinical Focus, 2011, 26(8):729-731.
- [4] Gori F, Hofbauer LC, Dunstan CR, et al. The expression of

- osteoprotegerin and RANK ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated. *Endocrinology*, 2000, 141(12): 4768-4776.
- [5] Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, et al. RANKL/RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends in Molecular Medicine*, 2006, 12(1):17-25.
- [6] Blair JM, Zheng Y, Dunstan CR. RANK ligand. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(6):1077-1081.
- [7] Greene ND, Stanier P, Copp AJ. Genetic of human neural tube defects. *Human Molecular Genetics*. 2009, 18(2):113-129.
- [8] Weitzmann MN. The Role of Inflammatory cytokines, the RANKL/OPG axis, and the immunoskeletal interface in physiological bone turnover and osteoporosis. *Scientifica*, 2013, 20(13):543-550.
- [9] Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, et al. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2009, 2(1):56-64.
- [10] Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond. *Front Immunol*, 2014, 5:511.
- [11] Xu SQ, Wang Y, Lu JQ, et al. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis. *Rheumatology International*, 2012, 32(11): 3397-3403.
- [12] Ominsky Ms, Stouch B, Schroeder J, et al. Denosumab, a fully human RANKL antibody, reduced bone turnover markers and increased trabecular and cortical bone mass, density, and strength in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Bone*, 2011, 49(2):162-173.
- [13] Genant HK, Engelke K, Hanley DA, et al. Denosumab improves density and strength Parameters as measured by QCT of the radius in Postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*, 2010, 48(1):131-139.
- [14] Enomoto T, Furuya Y, Tomimori Y, et al. Establishment of a new mu-rine model of hypercalcemia with anorexia by overexpression of soluble receptor activator of NF- κ B ligand using an adenovirus vector. *Bone Miner Metab*, 2011, 29(4): 414-412.
- [15] Sasaki N, Kusano E. Bone and bone related biochemical examinations. Bone and collagen related metabolites, Measurement and clinical role of OPG. *Clin Calcium*, 2006, 16(6):956-962.
- [16] Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(2):348-360.
- [17] Rao RR, Stegmann JP. Cell-based approaches to the engineering of vascularized bone tissue. *Cytotherapy*, 2013, 15(11): 1309-1322.
- [18] Deng WM, Huang SM. Pay attention to the role of vascular formation, immune system and parathyroid hormone on bone. *The Journal of Practical Medicine*, 2015, 31(22): 3637-3640.
- [19] Pouya F, Kerachian MA. Avascular Necrosis of the Femoral Head: Are Any Genes Involved?. *Archives of bone and joint surgery*, 2015, 3(3): 149-155.
- [20] Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*, 1998, 12(9):1260-1268.
- [21] Zhao CX, Zhang X, Cao J, et al. The important role of osteoprotegerin in the relationship between vascular calcification and osteoporosis. *West China Medical Journal*, 2014, 29(7): 1220-1223.
- [22] Cai XJ. The relationship between kidney deficiency and bone mineral content. *Journal of Shangdong University of Traditional Chinese Medicine*, 1992(2):52.
- [23] Xu YX, Wu CL, Wu Y, et al. The expression and significance of Wnt/ β -catenin signal pathway protein in the effect of Bushen Huoxue Granule Containing serum on the osteoblast. *CJITWM*, 2011, 31(4): 537-541.
- [24] Zhu XF, Zhang RH. Relationship between blood stasis and primary osteoporosis. *Research on traditional Chinese Medicine*, 2002, 18(5):10-11.
- [25] Zhou R, Zhou H, Cui M, et al. The association between aortic calcification and fracture risk in postmenopausal women in China: the prospective Chongqing osteoporosis study. *PLoS One*, 2014, 9(5):93882.
- [26] Kim NL, Suh HS. Correlation of arterial stiffness and bone mineral density by measuring brachial-ankle pulse wave velocity in healthy Korean women. *Korean J Fam Med*, 2015, 36(6):323-327.
- [27] Liu F, Huang H, Deng WM, et al. Analyzing the basis of pain caused by ecchymosis from the trabecular microvascular changes of osteoporosis. *Chinese Journal of Gerontology*, 2011, 31(5): 750-752.
- [28] Anne K, Sundeep K, Paul K. RANK and OPG regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocrine Reviews*, 2008, 29(2):155-192.
- [29] Li YL, He M, Chen BX, et al. OPG-RANKL-RANK signaling system is an important approach to regulate osteoclasts and osteoporosis. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2015, 19(24):3894-3898.
- [30] Ma XN, Ge BF, Chen KM, et al. Mechanism research of icariin regulation of bone resorption through OPG/RANKL signal pathway. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2013, 19(5):1-5.
- [31] Li HH, Yu Z, Zhao HY, et al. Discussion of the spleen kidney related mechanism—study of effects of Bushen Jianpi Decoction on the OPG, RANKL, VIP, MTL, GAS content in peripheral blood on both deficiency of spleen and kidney type osteoporosis rat. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*, 2014, 20(12):1628-1631.
- [32] Sun GC, Xu YE, Zheng CY, et al. Effect of Chinese medicine on the osteoblast of expression of the OPG and RANKL. *Journal of traditional Chinese Medicine*, 2015, 43(6):15-18.
- [33] Liu MJ, Li HH, Zhao HY, et al. Analysis on different expression characteristics of OPG, RANKL, VIP, MTL and GAS in peripheral blood of rats with syndrome of spleen deficiency, kidney deficiency and deficiency of spleen and kidney. *China Journal of Traditional Chinese Pharmacy*, 2015, 30(10):3466-3469.
- [34] Sha X, Li F, Wu TL, et al. Danshensu suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis in vitro. *Progress in Modern Biomedicine*, 2015, 15(36):7017-7020.

(收稿日期: 2016-05-02; 修回日期: 2016-05-29)