

复方贞术调脂胶囊 对糖皮质激素诱导骨质疏松大鼠骨量和骨转换指标的研究

孙平¹,蔡妹群²,董群伟²,王晓东¹

(广东药学院附属第一医院骨质疏松基地¹、骨科²,广东 广州 510080)

【摘要】目的 观察复方贞术调脂胶囊(FTZ)对糖皮质激素诱导骨质疏松大鼠骨密度、生物力学特性和血清骨转换指标的影响。**方法** SPF级雄性SD大鼠32只,随机等分为四组:Nrm组为正常对照组,Met组皮下注射甲强龙(Met)5 mg/kg·d,每周5次,FTZL组和FTZH组在Met组基础上每日分别给予低剂量FTZ(1.5 g/kg)和高剂量FTZ(6 g/kg)灌胃,实验期为12周。QDR4500A型双能X线骨密度测定仪测定股骨和腰椎骨密度,MTS-858型生物力学实验机测定股骨和腰椎生物力学性能。ELISA法测量血清中1型前胶原氨基末端前肽(P1NP)、I型胶原羧基端肽(β -CTX)和骨钙素(OC)含量。**结果** Met组大鼠股骨和腰椎的骨密度、最大载荷、刚度和血清OC、P1NP均显著低于Nrm组相应指标($P<0.01$),血清 β -CTX显著高于Nrm组($P<0.01$);FTZL组大鼠的最大载荷、刚度和P1NP较Met组有升高趋势, β -CTX有降低趋势,但两组间各指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$);FTZL组大鼠L_s的骨密度和血清OC明显高于Met组($P<0.05$);FTZH组大鼠股骨和腰椎的骨密度、最大载荷、刚度、血清OC和P1NP显著高于Met组相应指标($P<0.01$), β -CTX明显低于Met组($P<0.05$);FTZH组大鼠腰椎的最大载荷、L_s的骨密度和血清OC均明显高于FTZL组($P<0.05$)。**结论** FTZ能够改善糖皮质激素诱导骨质疏松大鼠股骨和腰椎的骨密度(BMD)及生物力学特性,改善骨转换指标,效果显著。

【关键词】 糖皮质激素;复方贞术调脂胶囊;骨密度;骨生物力学;骨转换指标;骨质疏松

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2016)01—0003—04

通讯作者:王晓东。E-mail:wangxiaodong@163.com

转移机制的研究基础依然是建立稳定的转移模型。本研究选用了先天无胸腺和体内无T细胞的裸鼠,并选择了经脾注射法。此法能使癌细胞有充裕的时间转移到肝脏,并切除主要免疫器官之脾脏,也符合单向性肝转移模型的构思,更有助于研究单纯性肝转移。

本研究结果显示,*HOXB6*基因对大肠癌肝转移模型有明显的抑癌机制。对*HOXB6*组进行解剖观察发现转移性肝癌形成缓慢均衡,不伴有血性腹水及远处转移,且4周累积生存率明显高于对照组。在*HOXB6*组肝转移癌细胞的生长增殖能力鉴定中,发现其生长繁殖能力不抵于侵袭能力。另一种解释方法是,虽然*HOXB6*组的肝转移癌细胞具备较强的侵袭能力,可其生长增殖能力相比较差。我们的研究结果打破了传统的转移性肿瘤的生长主流,这一结局关系到*HOXB6*基因的抗转移作用。至于相关的抑制转移机理和具体的*HOXB6*基因传导通路有待于更进一步深入研究。

综上所述,*HOXB6*可抑制裸鼠大肠癌肝转移的形成,并且可作为肿瘤转移的评判指标。但有必要进行亚临床研究来证实其量化效果,同时要不断进行对*HOXB6*基因抗转移作用机理的研究。

参 考 文 献

- [1] Xue Y, Gu D, Ma G, et al. Genetic variants in lncRNA HOTAIR are associated with risk of colorectal cancer [J]. Mutagenesis, 2015, 30 (2): 303-310.
- [2] Vider BZ, Zimber A, Chastre E, et al. Deregulated expression of homeobox-containing genes, *HOXB6*, *B8*, *C8*, *C9*, and *Cdx-1*, in human

colon cancer cell lines [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 272 (2): 513-518.

- [3] 袁晖,黄波,湛献能,等.结直肠癌中同源异型盒基因(HOX)A5和B6表达的研究[J].中国现代医药杂志,2011,13(3): 1-4.
- [4] 刘福全,王建,赵雪峰.裸鼠人异位移植胃癌肝转移和腹膜转移模型的实验研究[J].大连医科大学学报,2014,36(5): 435-439.
- [5] Waisberg J, Ivankovics IG. Liver-first approach of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: A reverse strategy [J]. World J Hepatol, 2015, 7(11): 1444-1449.
- [6] Chen KF, Yen CC, Lin JK, et al. Cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A(CIP2A) is an independent prognostic marker in wild-type KRAS metastatic colorectal cancer aftercolorectal liver metastasectomy [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 301.
- [7] 夏翠锋,李强,沈焘,等.不同分期大肠癌组织中VEGF、CEA、Endostatin的表达及其与肝转移的关系[J].海南医学,2015,26(12): 1722-1724.
- [8] Kogo R, Shimamura T, Mimori K, et al. Long noncoding RNA HO-TAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers [J]. Cancer Res, 2011, 71(20): 6320-6326.
- [9] Bhatlekar S, Addya S, Salunek M, et al. Identification of a developmental gene expression signature, including *HOX* genes, for the normal human colonic crypt stem cell niche: overexpression of the signature parallels stem cell overpopulation during colon tumorigenesis [J]. Stem Cells Dev, 2014, 23(2): 167-79.
- [10] Beck F, Tata F, Chawengsaksophak K. Homeobox genes and gut development [J]. Bioessays, 2000, 22(5): 431-441.
- [11] Aisu N, Yoshida Y, Ishii F, et al. A successfully resected case of recurrent lung and liver metastases of rectal cancer treated with XELIRI+ Bevacizumab therapy [J]. Case Rep Oncol, 2013, 6(1): 143-147.

(收稿日期:2015-07-07)

Effects of Fufang Zhenzhu Tiaozhi on bone mass and bone turnover markers in rat models with glucocorticoid-induced osteoporosis. SUN Ping¹, CAI Mei-qun², DONG Qun-wei², WANG Xiao-dong¹. Department of Osteoporosis¹, Department of Orthopedics², the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, Guangdong, CHINA

[Abstract] **Objective** To observe the effects of Fufang Zhenzhu Tiaozhi (FZT) Capsule on bone mineral density (BMD), biomechanics of femur and lumbar vertebra, and bone turnover markers in rat models with glucocorticoid-induced osteoporosis. **Methods** Thirty two male SD rats of SPF grade were randomized into four groups: normal control group (Nrm group), methylprednisolone group (Met group, hypodermic injection of methylprednisolone $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ for 5 days per week), FTZL group (hypodermic injection of methylprednisolone $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ for 5 days per week plus gavage administration of FTZ 1.5 g/kg per day), FTZH group (hypodermic injection of methylprednisolone $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ for 5 days per week plus gavage administration of FTZ 6 g/kg per day). The study period was 12 weeks. BMD of femur and lumbar vertebra was detected by dual energy X-ray absorptiometry (DXA, QDR4500A), and biomechanics of femur and lumbar vertebra were tested by MTS 858 MiniBionix II testing system. The serum levels of N-terminal propeptide of type 1 procollagen (P1NP), C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (β -CTX) and osteocalcin (OC) were determined by ELISA. **Results** Met group was significantly lower than Nrm group in BMD, maximum load, rigidity of femur and lumbar vertebra, as well as serum OC, P1NP levels ($P < 0.01$), while Met group had significantly higher β -CTX ($P < 0.01$). Maximum load, rigidity, P1NP and β -CTX were slightly higher in FTZL group than Met group, but β -CTX was slightly lower, with no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). In FTZL group, BMD of fifth lumbar vertebrae (L5) and serum OC were significantly higher than those in Met group ($P < 0.05$). In FTZH group, BMD, maximum load, rigidity, OC and P1NP were significantly higher than those in Met group ($P < 0.01$), while β -CTX was significantly lower ($P < 0.05$). FTZH had significantly higher maximum load, L5 BMD and OC than FTZL group ($P < 0.05$). **Conclusion** FTZ has active effect on the BMD, biomechanics of femur and lumbar vertebra and bone turnover markers in rat models with glucocorticoid-induced osteoporosis.

[Key words] Glucocorticoid; Fufang Zhenzhu Tiaozhi (FTZ); Bone mineral density (BMD); Biomechanics; Bone turnover markers; Osteoporosis

糖皮质激素性骨质疏松症(Glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP)是糖皮质激素治疗炎症和自身免疫性疾病最严重的副作用,其发生率仅次于绝经后骨质疏松症及老年性骨质疏松症而位居第3位^[1]。有报道指出,糖皮质激素首先是引起脂质代谢紊乱,其次引起骨量减少,如近年来发现他汀类药物在抗骨质疏松的治疗中起到积极作用^[2-3],但对肝脏、肾脏等副作用较明显。基于此,本研究选用我校自主创新研发的具有护肝调脂作用的复方贞术调脂胶囊(FTZ),通过改善脂代谢失衡,以期对GIOP的防治起到积极作用。

1 材料与方法

1.1 动物模型和实验分组 3个月龄SPF级雄性SD大鼠32只,体质量(210 ± 15)g,购于南方医科大学实验动物中心。适应性喂养7 d后,随机平均分为四组:Nrm组为正常对照组, Met组为皮下注射甲强龙(Met) $5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,每周5次^[4],低剂量组(FTZL)和高剂量组(FTZH)分别在Met组基础上每天给予FTZ 1.5 g/kg 和FTZ 6 g/kg灌胃,实验期12周。实验结束后3.3%浓度的水合氯醛溶液(10 ml/kg)麻醉,左心室放血处死大鼠,留取血标本做骨转换指标检测,双侧股骨及L₄₋₅,剔除附着的软组织,用浸湿生理盐水的纱布包裹,置于置于-20℃的冰箱内保存备骨生物力学和骨密度测定。

1.2 生物力学测定

1.2.1 三点弯曲试验 取右侧股骨,并剔除附着的软组织,置于生物力学试验机(MTS-858型, USA)上,支点跨距17 mm,加压点为中点,加载速度2 mm/min,加载至骨折,计算机记录载荷-位移曲线,

得出其力学参数。

1.2.2 压缩试验 去除L₄椎弓及附件单留椎体,砂纸打磨椎体上下表面,使之相互平行,置于生物力学试验机(同上)上,下表面紧贴于不锈钢板上,加载方向与不锈钢表面垂直,加速度为2 mm/min,计算机记录载荷-位移曲线,得出其力学参数。

1.3 股骨和L₅骨密度测定 采用QDR4500A型双能X线骨密度测定仪,小动物梯级标准分析软件,扫描速度10 mm/s,扫描间距0.5 mm×0.5 mm。

1.4 血清标本的检测 血清标本用于大鼠骨钙素(Osteocalcin, OC)、1型前胶原氨基末端前肽(N-terminal propeptide of type 1 procollagen, P1NP)、I型胶原羧基端肽(C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, β -CTX)的检测,均采用大鼠OC、P1NP和 β -CTX ELISA试剂盒(武汉华美生物工程有限公司)。

1.5 统计学方法 应用SPSS16.0统计软件进行数据分析,所有计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用两独立样本t检验及方差分析(One-way ANOVA),LSD多重检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 FTZ对大鼠骨生物力学参数的作用 实验期满后, Met组大鼠股骨和L₄的最大载荷和刚度均显著低于Nrm组相应指标($P < 0.01$);FTZL组大鼠最大载荷和刚度较Met组有升高趋势,但两组间各指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);FTZH组大鼠股骨和L₄的最大载荷、刚度均明显高于Met组($P < 0.05$);股骨的

最大载荷和刚度FTZH组和FTZL组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但L₄的最大载荷FTZH组明显高于FTZL组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1和表2。

表1 各组大鼠股骨(右)三点弯曲试验参数的结果($\bar{x}\pm s$)

组别	标本数	最大载荷(N)	刚度(N/mm)
Nrm组	8	104.15±9.75	222.92±25.85
Met组	8	85.18±11.39 ^a	168.09±30.01 ^b
FTZL组	8	88.82±12.43 ^a	182.31±21.20 ^a
FTZH组	8	96.76±8.33 ^c	201.53±17.04 ^c
F值		5.109	7.859
P值		0.001	0.000

注:与Nrm组比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.001$;与Met组比较,^c $P<0.05$ 。

表2 各组大鼠L₄压缩试验参数的结果($\bar{x}\pm s$)

组别	标本数	最大载荷(N)	刚度(N/mm)
Nrm组	8	107.32±9.57	193.78±25.27
Met组	8	83.03±11.95 ^c	159.58±18.43 ^b
FTZL组	8	87.11±12.03 ^b	170.34±15.49 ^a
FTZH组	8	99.35±11.36 ^{ef}	183.77±16.08 ^d
F值		7.848	4.879
P值		0.000	0.001

注:与Nrm组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$,^c $P<0.001$;与Met组比较,^d $P<0.05$,^e $P<0.01$;与FTZL组比较,^f $P<0.05$ 。

2.3 药物对大鼠左侧股骨和L₅骨密度的作用 四组大鼠间左侧股骨和L₅的骨密度差异均有统计学意义($P<0.001$, $P<0.01$, $P<0.05$),Met组显著低于Nrm组($P<0.001$);FTZH组股骨和L₅骨密度均高于Met组($P<0.01$, $P<0.05$);FTZL组L₅骨密度显著高于Met组($P<0.05$),FTZH组L₅骨密度显著高于FTZL组($P<0.05$),见表3。

表3 各组大鼠骨密度结果(g/cm², $\bar{x}\pm s$)

组别	标本数	股骨	L ₅
Nrm组	8	0.237±0.011	0.228±0.007
Met组	8	0.210±0.007 ^b	0.208±0.005 ^b
FTZL组	8	0.217±0.008 ^b	0.214±0.006 ^{bc}
FTZH组	8	0.225±0.005 ^{ad}	0.220±0.005 ^{ade}
F值		15.535	24.45
P值		0.000	0.000

注:与Nrm组比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.001$;与Met组比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$;与FTZL组比较,^e $P<0.05$ 。

2.4 药物对大鼠血清骨转换指标的作用 实验期满后, Met组OC和P1NP显著低于Nrm组($P<0.001$), β -CTX显著高于Nrm组($P<0.01$);FTZL组OC较Met组显著升高($P<0.05$),P1NP有增加趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$); β -CTX有降低趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$);FTZH组OC和P1NP较Met组显著性升高($P<0.001$, $P<0.05$), β -CTX显著性降低($P<0.05$);FTZH组OC较FTZL组显著性增加($P<0.05$);余各指标间差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 各组大鼠血清骨转换指标的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	标本数	OC(μg/L)	P1NP(ng/ml)	β -CTX(pg/ml)
Nrm组	8	2.76±0.18	308.03±71.95	21.21±15.17
Met组	8	1.56±0.10 ^c	180.91±54.27 ^c	43.17±13.90 ^b
FTZL组	8	1.72±0.11 ^{cd}	242.35±51.36 ^a	36.05±13.50 ^a
FTZH组	8	1.90±0.13 ^{cef}	260.11±62.25 ^d	29.37±10.08 ^d
F值		129.195	6.037	3.979
P值		0.000	0.000	0.003

注:与Nrm组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$,^c $P<0.001$;与Met组比较,^d $P<0.05$,^e $P<0.001$;与FTZL组比较,^f $P<0.05$ 。

3 讨论

长期应用糖皮质激素可抑制骨基质矿化,减少性激素分泌,抑制肠道对钙的重吸收,增加肾脏对钙、磷的排泄,增加骨吸收;同时抑制骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,降低成骨细胞增殖和活性,抑制骨保护素(Osteoprotegerin,OPG)、胰岛素样生长因子-1(Insulin-like growth factor-1,IGF-1)等细胞因子的表达,抑制骨形成。GIOP是医源性骨质疏松的最常见原因。据统计,在接受糖皮质激素治疗的慢性疾患者群中,最终有30%~50%发展为骨质疏松,有超过1/3的绝经后妇女长期(>6个月)口服糖皮质激素治疗,椎体至少发生过1次椎体骨折^[5],且绝经后妇女及长期使用糖皮质激素的患者往往同时伴有骨质疏松和脂质代谢紊乱^[6~7],有学者调查发现绝经后妇女的血清低密度脂蛋白水平与股骨颈及全髋BMD呈显著负相关^[8],胆固醇和低密度脂蛋白水平与股骨颈和腰椎BMD亦呈显著负相关^[9],而在抗骨质疏松治疗的过程中,脂代谢紊乱往往得以逆转,因此高脂血症与骨质疏松症两者在发病机制及临床治疗方面的相互关系已引起人们越来越多的关注。

回顾GIOP的治疗,目前仍没有理想方法,原因是由此引起的骨质疏松机制复杂。中药尤其是中药复方具有多环节、多靶点、多效应器官发挥功效的特点,中药复方也体现了中医的思想,即针对疾病本身起作用,又对其并发症有很好的疗效,其在防治脂质代谢紊乱及骨质疏松方面,有着较大的开发和应用价值。我校自主研发的具有护肝调脂作用的FTZ以佛手、黄连、杜仲、白术、丹参等为主要成分,具有调脂、降糖、抑斑块、保护内皮等一系列作用。唐春萍等^[10]研究发现,FTZ能有效调节实验性动脉粥样硬化家兔的脂代谢异常,显著降低非酒精性脂肪肝大鼠空腹血糖、胰岛素、胰岛素抵抗指数,下调大鼠肝组织中LXR- α 和SREBP-1c mRNA的表达,对高脂血症相关的HMG-CoA还原酶(HMGR)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)等均有潜在作用^[11~13],同时发现该药物能够显著增加大鼠皮质骨厚度和骨小梁数目,因此本研究以降脂为基点,分别采用高、低剂量的FTZ以期观察其对GIOP大鼠的骨量和骨质量具有积极作用。

BMD 是诊断骨质疏松症的“金标准”，可以间接评价骨质健康情况及骨强度，同时可以提示超过 60% 的骨量变化，能够较好地预测骨折的发生风险。本研究发现，GIOP 大鼠股骨和腰椎的 BMD 较正常组均显著下降，说明本实验采用甲强龙致大鼠骨质疏松模型建立成功，FTZH 组能够显著增加 GIOP 大鼠股骨和腰椎的 BMD，FTZL 组仅能够显著增加腰椎 BMD，且 FTZH 组显著高于 FTZL 组，提示 FTZ 能够增加 GIOP 大鼠的 BMD，特别是松质骨的 BMD，有效延缓糖皮质激素诱导的大鼠骨量丢失，且呈剂量依赖性。骨生物力学是全面评价骨质量最可靠的指标，是骨量、骨结构和骨强度的综合体现，在评价治疗骨质疏松药物对骨质量影响中的作用无法被其他测定方式所取代。其中三点弯曲实验主要反映皮质骨的力学特性，压缩实验主要是松质骨力学特性的体现。我们实验发现，GIOP 大鼠股骨和腰椎的结构力学特性(最大载荷)、材料力学特性(刚度)均较正常组显著降低，与其 BMD 的下降相一致，通过给予 FTZH 可显著增加大鼠股骨和腰椎的结构力学特性，在股骨三点弯曲实验中，高、低剂量的 FTZ 两组间未见显著性差异；而在腰椎压缩实验中，FTZH 组的最大载荷显著优于 FTZL 组，表明高剂量的 FTZ 对提高骨生物力学特性方面有积极作用，且呈剂量依赖性，特别是对松质骨力学特性的改善作用。

骨转换的过程是成骨细胞形成新骨和破骨细胞吸收旧骨的过程，在此过程中，成骨、破骨标志物进入血清，且浓度发生变化，反映了骨重建的动态变化，检测具有代表意义的骨转换标志物，有利于分析药物对机体骨重建的影响和药物疗效的评价。血清 OC、P1NP 和 β -CTX 是目前临床常用的骨形成及骨吸收的生化标志物，本研究提示，糖皮质激素干预 12 周后的大鼠血清 OC、P1NP 较正常对照组显著降低， β -CTX 较对照组显著升高，提示糖皮质激素干预大鼠的成骨细胞活性降低、破骨细胞活性增强，即骨形成减少，骨吸收增加，与 GIOP 以骨形成缺陷为主，骨重建功能减退一致。这也与以往报道相一致^[14-15]，在使用糖皮质激素后患者血清 P1NP 浓度较对照组明显降低， β -CTX 浓度则明显升高，提示骨代谢以骨形成降低，骨吸收增加为主；但亦有研究提示^[16]给予糖皮质激素干预后大鼠成骨细胞和破骨细胞活性均增强，与本研究结果不符，可能与药物剂型、药物剂量及观察时间等不同有关。本研究给予 FTZH 能够显著增加大鼠血清 OC 和 P1NP 水平，显著降低 β -CTX 水平，且 FTZH 组血清 OC 水平显著高于 FTZL 组，提示 FTZ 能够增加 GIOP 大鼠的骨形成，抑制骨吸收，改善骨重建。

本研究结果初步表明，具有护肝调脂作用的 FTZ 能够改善 GIOP 大鼠的骨量丢失，增加 BMD，维持骨生物力学特性，改善骨质量，降低骨折发生风险，这提

示 FTZ 在减缓骨丢失、改善骨质量、降低骨折的发生方面有一定的积极作用。本研究只是初步观察了 FTZ 对糖皮质激素诱导骨质疏松的预防作用的同时给我们提供了新的思路和方法，后续 FTZ 对骨代谢的影响及其机制方面的探讨目前正在进行中。

参 考 文 献

- Hansen LB, Vondracek SF. Prevention and treatment of nonpostmenopausal osteoporosis [J]. Am J Health Syst Pharm, 2004, 61(24): 2637-2654.
- Brittain SB, Gohil SV, Nair LS, et al. Statins as bioactive molecules to support bone regeneration [J]. Curr Med Chem, 2014, 21(25): 2980-2988.
- Adah F, Benghuzzi HA, Tucci MA. Cholesterol production inhibitor (statin) increased angiogenesis in surgically created femoral defect in an animal model [J]. Biomed Sci Instrum, 2014, 50: 54-61.
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy [J]. Osteoporos Int, 2007, 18 (10): 1319-1328.
- Angeli A1, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study [J]. Bone, 2006, 39(2): 253-259.
- Tian L1, Yu X. Lipid metabolism disorders and bone dysfunction-interrelated and mutually regulated [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 783-794.
- Hernandez JL, Olmos JM, Romana G, et al. Bone mineral density in statin users: a population-based analysis from a Spanish cohort [J]. J Bone Miner Metab, 2014, 32(2): 184-191.
- Li S1, Guo H, Liu Y, et al. Relationships of serum lipid profiles and bone mineral density in postmenopausal Chinese women [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 82(1): 53-58.
- Garg MK, Marwaha RK, Tandon N, et al. Relationship of lipid parameters with bone mineral density in Indian population [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2014, 18(3): 325-332.
- 唐春萍, 江涛, 郭姣, 等. 复方贞术调脂胶囊对兔动脉粥样硬化模型脂质代谢的影响[J]. 中药材, 2010, 33(8): 1285-1289.
- 姚红霞, 郭姣, 唐春萍, 等. 复方贞术调脂胶囊对大鼠非酒精性脂肪肝调脂保肝作用及机制研究[J]. 中草药, 2011, 42(10): 2074-2077.
- 陈艳芬, 郭姣, 姚红霞, 等. 复方贞术调脂胶囊对非酒精性脂肪肝 LXR- α 和 SREBP-1c 表达的影响[J]. 广东药学院学报, 2014, 30 (4): 467-471.
- Wang L, Tao W, Luo D, et al. Potential synergistic effects of Chinese herbal prescription FTZ components detected in blood towards hepatic lipid-modulating targets [J]. Complement Ther Med, 2014, 22(5): 887-893.
- Farahmand P, Marin F, Hawkins F, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation during teriparatide therapy correlate with improvements in vertebral strength in men with glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(12): 2971-2981.
- 刘晓红, 卢文, 钱浩, 等. 糖皮质激素对肾小球疾病患者骨密度和骨转换指标的影响[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(22): 3583-3586.
- 任辉, 沈耿杨, 江晓兵, 等. 糖皮质激素干预后大鼠骨量、骨转换指标、雌激素水平变化及其相互关系[J]. 中国修复重建外科杂志, 2015, 29(30): 307-314.

(收稿日期:2015-08-06)