

骨质疏松症与阿尔茨海默病的相关性

朱音^{1,2} 舒冰^{1,3,4} 王拥军^{1,3,4} 王晶^{1,3,4}

(1 上海中医药大学附属龙华医院, 上海, 200032; 2 复旦大学附属华东医院, 上海, 200040; 3 上海中医药大学脊柱病研究所, 上海, 200032; 4 教育部重点实验室, 上海, 200032)

摘要 骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 是一种以骨量低下、骨微结构破坏, 导致脆性骨折的退行性骨病。阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 主要表现为记忆力减退和认知功能障碍。表面上看 OP 和 AD 不论是在症状还是在体征方面都截然不同, 但越来越多的研究表明两者存在一些共有的致病因素、发病机制和信号通路。

关键词 骨质疏松; 阿尔茨海默病; 骨密度; 淀粉样蛋白

Research Progress of the Correlation between Osteoporosis and Alzheimer's disease

Zhu Yin^{1,2}, Shu Bing^{1,3,4}, Wang Yongjun^{1,3,4}, Wang Jing^{1,3,4}

(1 Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2 Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 3 Institute of Spine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 4 Key Laboratory of Theory and Therapy of Muscles and Bones, Ministry of Education, Shanghai 200032, China)

Abstract Osteoporosis (OP) can be defined as a degenerative bone disease characterized by low bone mass and the microarchitectural deterioration, with a consequent increase in the fragility of bone and susceptibility to fracture. Alzheimer's disease (AD) is a disease with memory loss and cognitive impairment. Despite their different signs and symptoms, these two diseases share many common risk factors, pathogenesis and signaling pathways.

Key Words Osteoporosis; Alzheimer disease; Bone density; Amyloid

中图分类号: R714; R257 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.066

骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 是一种以骨量低下、骨微结构破坏, 导致脆性骨折的退行性骨病。阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 即老年性痴呆, 主要表现为记忆力减退和认知功能障碍。表面上看 OP 和 AD 不论是在症状还是在体征方面都截然不同, 但越来越多的研究表明两者存在一些共有的信号通路^[1-3], 且 AD 患者更易罹患 OP^[4-5], 现就 OP 与 AD 的相关性做一简要综述。

1 分类综述

1.1 流行病学

1.1.1 OP 的流行病学调查研究 发达国家的 OP 发病率男性为 2%~8% 不等, 女性为 9%~38% 不等^[6]。绝经后由于雌激素减少, 女性的骨量流失速度明显快于男性, 同时女性的预期寿命普遍高于男性, 男性骨质疏松性骨折的死亡率又高于女性, 这些原因都导致女性 OP 患者多于男性。而这样的性别差异在 OP 的标准化死亡率方面也有迹可循。丹麦的一项队列研究发现确诊后接受治疗的 50 岁男性

OP 患者剩余预期寿命为 18.2 年, 75 岁男性患者为 7.5 年, 而这一数字在 50 岁和 75 岁女性 OP 患者中分别为 26.4 年和 13.5 年^[7]。

在我国 OP 的发病特征不仅表现为女性多于男性 (25.41% 比 15.33%), 还表现为农村多于城市 (23.92% 比 20.87%)、南方多于北方 (23.17% 比 20.13%), 2012—2015 年我国的 OP 发病率为 27.96%, 80 岁及以上老年人的发病率则高达 56.1%^[8], 可见 OP 与增龄密切相关。除此之外, 缺乏体育锻炼、低维生素 D 水平、吸烟、饮酒和高咖啡因也会降低骨密度 (Bone Mineral Density, BMD) 从而导致 OP^[9]。意大利的一项调查则证实体质量、甲状腺功能亢进、肾结石、克罗恩病、溃疡性结肠炎、乳糖不耐、缺乏日照和 50 岁前卵巢切除史都有可能是 OP 的预测因素^[10]。当然 OP 的发病也与骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG)、核因子- κ B 受体活化因子 (Receptor Activator of NF- κ B, RANK)、核因子- κ B 受体激活配体 (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B, RANKL)

基金项目: 国家科技部重点领域“创新团队”(2015RA4002); 国家教育部“创新团队发展计划”(IRT1270)

作者简介: 朱音 (1985.07—), 女, 博士研究生在读, 主治医师, 研究方向: 老年骨退行性病变, E-mail: gloriashu@126.com

通信作者: 王晶 (1987.01—), 女, 硕士研究生, 助理研究员, 研究方向: 中医药防治骨退行性疾病, E-mail: wangjing-shlh@qq.com

pa-B Ligand, RANKL)、低密度脂蛋白受体相关蛋白(Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein, LRP)4/5、雌激素受体1、主要组织相容性复合体和骨硬化蛋白等基因相关^[11],是环境、饮食及遗传等多因素共同作用的结果。

1.1.2 AD的流行病学调查研究 荟萃分析发现我国的AD患者数量在1990年、2000年和2010年分别为193万、371万和569万^[12]。台湾全民健康保险研究资料库显示,2005—2010年台湾地区确诊的AD患者女性多于男性(54%比46%),年龄多在75~84岁之间,发病率由2005年的5.63/千人年上升至2010年的8.17/千人年,且6年的累计发病率为33.54%^[13]。AD的发病率和患病率都随着年龄的增长而呈指数级增长,尤其多见于65岁以上的老年人。以欧洲和美国为例,2002—2012年的AD发病率为3%~7%不等,其中英国(45~65岁)为0.04/千人年,美国(≥65岁)为16.8/千人年^[14]。根据2010年的美国人口普查,470万65岁及以上AD患者中将近60万死亡,据保守估计到2050年AD的患者数和死亡数可达1380万和160万^[15]。

前瞻性研究发现AD患者的BMD和血浆瘦素水平均低于非AD人群。低BMD、骨量丢失的速率、吸烟及日常饮酒都会增加AD的患病风险,而高瘦素水平则能预防AD。进一步研究发现OP、高血压、糖尿病和高脂血症能加快轻度认知障碍的认知功能下降,低BMD、高血压、糖尿病、高脂血症和低25-羟维生素D水平和高OPG均与AD的发病相关^[16]。

1.2 发病机制 无论女性还是男性,在其峰值骨量维持期后进入骨量丢失期,表现为相对或绝对的骨吸收大于骨形成。尤其是女性患者更年期卵巢功能中断,加速了绝经后骨量的丢失,出现过度的骨吸从而导致OP。而AD的典型病理特征是 β -淀粉样蛋白(Amyloid Beta, A β)为核心的老年斑、tau蛋白高度磷酸化形成的细胞内神经元纤维缠结(Neurofibrillary Tangles, NFTs)和神经元细胞减少。基于OP与AD的共同致病因素,研究者们试图从发病机制入手寻找两者的相关性。

1.2.1 雌激素 Lee等^[17]通过检测不同程度认知障碍的女性BMD发现认知损害与低BMD有关,简易精神状态检查与BMD呈正相关,临床痴呆评定量表与BMD呈负相关,提示雌激素缺乏可能是认知功能减退的诱因之一。现有研究认为雌激素的神经保护功能除了能调节突触可塑性外还主要得益于:1)脑内存在的雌激素受体;2)调节认知过程的神经传

导物质;3)防止A β 沉积、氧化损伤、缺血性卒中和细胞凋亡。而雌激素缺乏也会引起绝经后妇女骨量减少。雌性啮齿类动物卵巢切除术后,低雌激素水平会增加骨量的流失,并出现骨质疏松基因表型^[18]。若给予持续依赖的雌激素治疗能够提高BMD,防止骨质疏松性骨折^[19]。目前已知雌激素主要通过增加成骨细胞(Osteoblast, OB)促进骨形成,抑制高骨转换从而防止骨量流失^[20]。研究发现语言记忆障碍的发病随着股骨颈BMD升高而降低,调整吸烟、饮酒等因素后,BMD和语言记忆障碍之间的相关性明显减小,由此推断BMD与语言记忆障碍之间的生物学机制是雌激素暴露^[21]。

1.2.2 Wnt信号通路 研究显示Wnt信号通路与OP和AD都密切相关。Wnt在大脑内参与轴突导向、神经母细胞迁移和神经元增殖、分化^[22],同时也对OB分化起到重要作用^[23]。Dickkopf相关蛋白1(Dickkopf-related Protein1, Dkk1)作为该信号通路的重要拮抗剂,是大脑和骨骼的重要分子链^[24],其活性受到LRP调控。Dkk1通过与Wnt竞争结合LRP6,阻断Wnt/ β -catenin,从而抑制骨形成。研究证实血清Dkk1水平与骨密度呈负相关^[25],抑制Dkk1能促进OB分化和骨形成^[26],防止全身骨量流失,敲除Dkk1基因有助于增加骨量提高BMD^[27]。Fujita等^[28]发现Dkk1能抑制OB分化和成熟,并上调OPG和RANKL的表达,可见Dkk1在平衡骨形成和骨吸收中起着重要作用。另一方面Dkk1的抑制作用与A β 和tau蛋白过度磷酸化的神经毒性都有关。在转基因AD鼠脑内发现A β 沉积会引起Dkk1表达和分泌增加,间接导致突触丢失和神经元细胞凋亡^[29]。激活Wnt信号通路却能减少 β -淀粉样前体蛋白裂解酶1(A β Precursor Protein Cleaving Enzyme 1, BACE1)^[30],而Dkk1过表达能通过抑制Wnt信号通路引起tau蛋白过度磷酸化^[31]。上述研究都证实Dkk1在脑内高表达可以增加AD的风险,提示Dkk1可能是OP和AD共有的危险因素。

1.2.3 核转录因子- κ B(Nuclear Transcription Factor Kappa B, NF- κ B)信号通路 OB分泌OPG,破骨细胞(Osteoclast, OC)分泌RANK。RANK能与RANKL结合,激活OC分化。而OPG与RANK存在竞争性抑制,能与RANKL结合,进而抑制OC分化与成熟。OPG基因敲除小鼠会出现早发型OP^[32],RANKL突变小鼠则表现为骨硬化症^[33]。已知NF- κ B信号通路在炎症反应过程中发挥着重要作用,长期暴露于炎症反应环境下可以明显激活NF- κ B,抑制OB的功

能及骨髓间充质干细胞向 OB 定向分化的能力^[34]。而该信号通路的激活也与 NFTs 和细胞外 A β 沉积有关。AD 脑内炎症因子增高会促进淀粉样蛋白前体 (Amyloid Precursor Protein, APP) 降解生成 A β , A β 激活 NF- κ B 介导炎症因子表达, 炎症因子再次作用于 APP 产生 A β 的恶性循环, 这种级联反应在 AD 的发病中至关重要^[35]。这就意味着抑制 NF- κ B 激活能明显减轻 A β 所致的炎症反应, 降低炎症因子对神经元细胞的损害, 同时减少 NFTs 和 A β 沉积。Li 等^[36] 在大鼠骨髓单核细胞中发现 A β 对 RANKL 介导的 OC 生成并无作用, 但能促进骨吸收。在分子层面, A β 可以增强 NF- κ B 的活性, 激活细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular Regulated Protein, ERK) 磷酸化并刺激钙离子震荡, 引起破骨细胞活化 T 细胞核因子表达上调。上述研究证明激活 NF- κ B 会导致 OP 和 AD。

1.2.4 淀粉样蛋白前体 体内 APP 裂解后产生 A β , 当 A β 透过血脑屏障发生转运障碍时, A β 寡聚体形成、沉积, 产生神经毒性, 最终造成神经功能障碍和细胞凋亡。此外, 大量聚集的 A β 可以通过激活星形胶质细胞或小胶质细胞释放炎症因子, 触发神经损伤通路, 引起神经毒性。体内外研究发现 APP 和 A β 能够调节 OC 分化。Li 等^[37] 活检骨组织后发现, 与对照组比较, OP 患者和去卵巢大鼠的 A β 42、APP 在 mRNA 及蛋白表达方面都显著增高, 且与 BMD 呈负相关。APP 主要位于骨细胞膜, 而 A β 42 除了出现在上述部位外, 还沉积于细胞质及细胞外基质。A β 42 虽能有效增强 OC 的分化与激活, 但并不影响后者的活性与数量。Tg2576 鼠是基于调控抗病毒表达的一种瑞典 APP 基因突变小鼠, 对 OC 的激活具有双向调节作用。Cui 等^[38] 在 4 月龄以下的 Tg2576 小鼠模型中发现 A β 寡聚体和晚期糖化终末产物受体 (Receptor for Advanced Glycation End products, RAGE) 会促进 OC 生成。而在 4 月龄以上的 Tg2576 小鼠中 RAGE 增多却减少了 OC 的形成和活性, 主要是因为 RAGE 是通过抑制 RANKL 诱导了 OC 生成。提示 AD 患者调节骨重建的潜在机制, 提示 APP/A β 是 AD 与 OP 的共同特性。

1.3 用药规律 临床上主要以双磷酸盐类、降钙素类、雌激素类来抑制骨吸收, 同时中药、体育运动、戒烟、钙剂和维生素 D 等支持疗法也有助于改善 OP。AD 的治疗方法多集中于防止 A β 生成或增加脑内 A β 清除。治疗药物包括: 胆碱酯酶抑制、兴奋性氨基酸受体拮抗剂、抗氧化剂、脑代谢增强剂、中药以及

抗精神病药物。目前尚无逆转 AD 的药物, 只能改善症状和延缓病程。鉴于 OP 和 AD 在诱发因素和发病机制上的共性, 研究者们开展了一系列对症治疗, 中医药治疗由于不良反应少疗效明显。

目前临床上约有 33 种中药方剂用于治疗 OP, 有效组分有黄酮类、木酚类、皂苷类及环烯醚萜苷类, 作用机制包含 Wnt/ β -catenin、BMP/Smad、MAPK 信号通路和 RANKL/OPG 系统^[39]。在台湾地区, 独活寄生汤和杜仲是最长用的方剂和单味药^[40]。研究发现多数补肾中药都能作用于骨代谢, 例如淫羊藿、女贞子和补骨脂, 将这 3 味中药组成的方剂既能作用于成骨也能抗破骨, 保护 BMD^[41]。Liu 等^[42] 进一步研究发现淫羊藿和女贞子的混合提取物能够改善 BMD, 影响骨组织形态, 整合下丘脑-垂体-性腺轴的激素水平, 提高性激素受体的蛋白及 mRNA 表达。

A β 引起的线粒体功能障碍是 AD 的一个重要特点。作为淫羊藿的活性组分, 淫羊藿苷能够促进线粒体转运, 增强细胞活性, 减少 A β ₂₅₋₃₅ 引起的细胞凋亡, 降低海马内 A β 、老年斑、APP 和 BACE1 水平, 抑制 A β 生成及 tau 蛋白过度磷酸化, 改善 AD 患者的空间学习能力和记忆力^[43-45]。柴胡皂苷 C 则对 A β 及 tau 蛋白有着双向作用, 可以显著抑制 A β 1-40、A β 1-42 释放, 加速神经生长因子介导的神经突生长及微管的集合, 但并不影响 BACE1 的活性和表达^[46]。也有研究发现了芍药苷的神经保护作用, 包括减少线粒体膜电位、促进细胞色素 C 释放、激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3/9, 从而减轻/恢复 A β ₂₅₋₃₅ 对 PC12 细胞引起的损伤^[47]。这些研究都给 OP 和 AD 的治疗方法提供了崭新的思路。

2 小结

目前对于 OP 与 AD 相关性的研究较少, 又都集中于动物试验, 缺乏大样本的临床流行病学研究。已经证实, OP 与 AD 的共同致病因素有高龄、女性、吸烟、酗酒、雌激素下降和维生素 D 水平^[48]。共有的信号通路与相似的用药规律也提示这 2 种疾病的相关性, 然而 OP 与 AD 互为相关的作用途径以及 A β 在激活 OC 中起到的作用仍是未知, 还需通过试验和临床研究进一步加以阐述。

参考文献

- [1] Li S, Yang B, Teguh D, et al. Amyloid β Peptide Enhances RANKL-Induced Osteoclast Activation through NF- κ B, ERK, and Calcium Oscillation Signaling[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(10): E1683.
- [2] Guo X, Tang P, Liu P, et al. Dkk1: A promising molecule to connect Alzheimer's disease and osteoporosis[J]. Med Hypotheses, 2016, 88: 30-32.

- [3] Cornelius C, Koverech G, Crupi R, et al. Osteoporosis and Alzheimer pathology: role of cellular stress response and hormetic redox signaling in aging and bone remodeling[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 120.
- [4] Amouzougan A, Lafaie L, Marotte H, et al. High prevalence of dementia in women with osteoporosis[J]. *Joint Bone Spine*, 2016, 84(5): 611-614.
- [5] Chang KH, Chung CJ, Lin CL, et al. Increased risk of dementia in patients with osteoporosis; a population-based retrospective cohort analysis[J]. *Age (Dordr)*, 2014, 36(2): 967-975.
- [6] Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, et al. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries[J]. *Arch Osteoporos*, 2014, 9: 182.
- [7] Abrahamsen B, Osmond C, Cooper C. Life Expectancy in Patients Treated for Osteoporosis; Observational Cohort Study Using National Danish Prescription Data[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(9): 1553-1559.
- [8] Chen P, Li Z, Hu Y. Prevalence of osteoporosis in China: a meta-analysis and systematic review[J]. *BMC Public Health*, 2016, 16(1): 1039.
- [9] Huitrón-Bravo G, Denova-Gutiérrez E, Talavera JO, et al. Levels of serum estradiol and lifestyle factors related with bone mineral density in premenopausal Mexican women: a cross-sectional analysis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 437.
- [10] Cavalli L, Guazzini A, Gianferrotti L, et al. Prevalence of osteoporosis in the Italian population and main risk factors: results of BoneTour Campaign[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 396.
- [11] Styrkarsdóttir U, Halldorsson BV, Gretarsdóttir S, et al. New sequence variants associated with bone mineral density[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 15-17.
- [12] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis[J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2016-2023.
- [13] Hung YN, Kadziola Z, Brnabic AJ, et al. The epidemiology and burden of Alzheimer's disease in Taiwan utilizing data from the National Health Insurance Research Database[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2016, 8: 387-395.
- [14] Takizawa C, Thompson PL, van Walsem A, et al. Epidemiological and economic burden of Alzheimer's disease: a systematic literature review of data across Europe and the United States of America[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(4): 1271-1284.
- [15] Weuve J, Hebert LE, Scherr PA, et al. Deaths in the United States among persons with Alzheimer's disease (2010-2050) [J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(2): e40-e46.
- [16] Zhou R, Deng J, Zhang M, et al. Association between bone mineral density and the risk of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24(1): 101-108.
- [17] Lee DY, Na DL, Seo SW, et al. Association between cognitive impairment and bone mineral density in postmenopausal women[J]. *Menopause*, 2012, 19(6): 636-641.
- [18] Nelson HD. Menopausal hormone therapy and primary prevention. *Ann Intern Med*, 2013, 158(2): 141.
- [19] Stevenson JC, International Consensus Group on HRT and Regulatory Issues. HRT, osteoporosis and regulatory authorities Quis custodiet ipsos custodes? [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(7): 1668-1671.
- [20] Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain[J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19(3): 197-209.
- [21] Zhang Y, Seshadri S, Ellison RC, et al. Bone mineral density and verbal memory impairment: Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Am J Epidemiol*, 2001, 154(9): 795-802.
- [22] Liu CC, Tsai CW, Deak F, et al. Deficiency in LRP6-mediated Wnt signaling contributes to synaptic abnormalities and amyloid pathology in Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2014, 84(1): 63-77.
- [23] Manolagas SC. Wnt signaling and osteoporosis[J]. *Maturitas*, 2014, 78(3): 233-237.
- [24] He Y, Chen Y, Zhao Q, et al. Roles of brain and muscle ARNT-like 1 and Wnt antagonist Dkk1 during osteogenesis of bone marrow stromal cells[J]. *Cell Prolif*, 2013, 46(6): 644-653.
- [25] Butler JS, Murray DW, Hurson CJ, et al. The role of Dkk1 in bone mass regulation: correlating serum Dkk1 expression with bone mineral density[J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(3): 414-418.
- [26] Yacoby S, Ling W, Zhan F, et al. Antibody-based inhibition of DKK1 suppresses tumor-induced bone resorption and multiple myeloma growth in vivo[J]. *Blood*, 2007, 109(5): 2106-2111.
- [27] Morvan F, Boulukos K, Clément-Lacroix P, et al. Deletion of a single allele of the Dkk1 gene leads to an increase in bone formation and bone mass[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(6): 934-945.
- [28] Fujita K, Janz S. Attenuation of WNT signaling by DKK-1 and -2 regulates BMP2-induced osteoblast differentiation and expression of OPG, RANKL and M-CSF[J]. *Mol Cancer*, 2007, 6: 71.
- [29] Purro SA, Dickins EM, Salinas PC. The secreted Wnt antagonist Dickkopf-1 is required for amyloid β -mediated synaptic loss[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(10): 3492-3498.
- [30] Parr C, Mirzaei N, Christian M, et al. Activation of the Wnt/ β -catenin pathway represses the transcription of the β -amyloid precursor protein cleaving enzyme (BACE1) via binding of T-cell factor-4 to BACE1 promoter[J]. *FASEB J*, 2015, 29(2): 623-635.
- [31] Scali C, Caraci F, Gianfriddo M, et al. Inhibition of Wnt signaling, modulation of Tau phosphorylation and induction of neuronal cell death by DKK1[J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 24(2): 254-265.
- [32] Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification[J]. *Genes Dev*, 1998, 12(9): 1260-1268.
- [33] Douni E, Rinotas V, Makrinou E, et al. A RANKLG278R mutation causing osteopetrosis identifies a functional amino acid essential for trimer assembly in RANKL and TNF[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(4): 784-798.
- [34] Guo R, Yamashita M, Zhang Q, et al. Ubiquitin ligase Smurf1 mediates tumor necrosis factor-induced systemic bone loss by promoting proteasomal degradation of bone morphogenetic signaling proteins[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(34): 23084-23092.
- [35] 吴军. 阿尔茨海默病发病机理、诊断及治疗的实验研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
- [36] Li S, Yang B, Teguh D, et al. Amyloid β Peptide Enhances RANKL-

- Induced Osteoclast Activation through NF- κ B, ERK, and Calcium Oscillation Signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): pii: E168.
- [37] Li S, Liu B, Zhang L, et al. Amyloid beta peptide is elevated in osteoporotic bone tissues and enhances osteoclast function[J]. *Bone*, 2014, 61: 164-175.
- [38] Cui S, Xiong F, Hong Y, et al. APPswe/A β regulation of osteoclast activation and RAGE expression in an age-dependent manner[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(5): 1084-1098.
- [39] Zhang ND, Han T, Huang BK, et al. Traditional Chinese? medicine formulas for the treatment of osteoporosis; Implication for antiosteoporotic drug discovery[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 189: 61-80.
- [40] Shih WT, Yang YH, Chen PC. Prescription patterns of chinese herbal products for osteoporosis in taiwan; a population-based study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 752837.
- [41] Leung PC, Siu WS. Herbal treatment for osteoporosis; a current review[J]. *J Tradit Complement Med*, 2013, 3(2): 82-87.
- [42] Liu R, Kang X, Xu L, et al. Effect of the combined extracts of herba epimedii and fructus ligustri lucidi on sex hormone functional levels in osteoporosis rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 184802.
- [43] Chen Y, Han S, Huang X, et al. The Protective Effect of Icaritin on Mitochondrial Transport and Distribution in Primary Hippocampal Neurons from 3 $\times$ Tg-AD Mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): E163.
- [44] Zhang D, Wang Z, Sheng C, et al. Icaritin Prevents Amyloid Beta-Induced Apoptosis via the PI3K/Akt Pathway in PC-12 Cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 235265.
- [45] Zhang L, Shen C, Chu J, et al. Icaritin decreases the expression of APP and BACE-1 and reduces the β -amyloid burden in an APP transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(2): 181-191.
- [46] Lee TH, Park SH, You MH, et al. A potential therapeutic effect of Saikosaponin C as a novel dual-target anti-Alzheimer agent[J]. *J Neurochem*, 2015.
- [47] Li JI, Ji X, Zhang J, et al. Paeoniflorin attenuates A β_{25-35} -induced neurotoxicity in PC12 cells by preventing mitochondrial dysfunction[J]. *Folia Neuropathol*, 2014, 52(3): 285-290.
- [48] Zhao L, Liu S, Wang Y, et al. Effects of Curculigoside on Memory Impairment and Bone Loss via Anti-Oxidative Character in APP/PS1 Mutated Transgenic Mice[J]. *PLOS ONE*, 2015, 10(7): e0133289.
- (2017-03-15 收稿 责任编辑: 杨觉雄)
- (上接第 516 页)
- [15] 张晨曦, 刘素香, 赵艳敏, 等. 基于液质联用技术的连翘化学成分分析[J]. *中草药*, 2016, 47(12): 2053-2060.
- [16] 宋青青, 赵云芳, 张娜, 等. 生地黄 HPLC 指纹图谱的建立及其 HPLC-ESI-MS 分析[J]. *中草药*, 2016, 47(23): 4247-4252.
- [17] 董昕, 刘敏, 赵靖霞, 等. 传统中药川乌炮制前后的离子阱质谱研究[J]. *药实践杂志*, 2009, 27(5): 349-352.
- [18] 徐昱婷, 张学博, 苏静, 等. 超高效液相色谱-串联四级杆质谱法测定中药材(饮片)中非法添加 6 种水溶性红色素通用方法的研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18(5): 911-918.
- [19] 于泓, 胡青, 张甦, 等. 超高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱法检测中药及保健食品中 21 种非法添加的降脂类药物[J]. *食品安全质量检测学报*, 2016, 7(7): 2704-2709.
- [20] 张甦, 胡青, 孙健, 等. 液质联用检测中成药和保健食品中非法添加的 48 种抗生素类成分[J]. *中成药*, 2015, 37(3): 542-548.
- [21] 胡莹, 吴啟南, 郑嘯, 等. LC-MS/MS 法同时测定金樱子中 7 种主要成分的含量[J]. *中药材*, 2016, 39(12): 2798-2800.
- [22] 吕亚男, 谭光国. 芎归汤主要化学成分的 HPLC-TOF-MS 分析[J]. *药实践杂志*, 2015, 33(1): 49-52, 71.
- [23] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [24] 周秀娟, 李燕芳, 陈莹, 等. 基于 UPLC-Q Exactive 四级杆-轨道阱液质联用法快速建立清热灵颗粒中潜在中药质量标志物(Q-Marker)成分库[J]. *中草药*, 2017, 48(1): 67-74.
- [25] 宋祥珍, 李莉, 张自强. 非法添加止咳平喘类药物中药制剂的 HPLC-MS/MS 检测系统研究[J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(10): 1822-1828.
- [26] Shi F, Guo C, Gong L, et al. Application of a high resolution bench-top quadrupole-Orbitrap mass spectrometry for the rapid screening, confirmation and quantification of illegal adulterated phosphodiesterase-5 inhibitors in herbal medicines and dietary supplements[J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1344: 91-98.
- (2017-03-12 收稿 责任编辑: 杨觉雄)