

· 论 著 ·

壮骨方对糖尿病大鼠骨质疏松的防治及其对血清 IGF-1、TNF- α 水平的影响粟麟¹ 李双蕾^{2*} 陈文辉² 马汝洁³ 莫文秋¹

1. 广西中医药大学研究生院, 南宁 530001

2. 广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530001

3. 要江苏连云港市赣榆区中医医院, 连云港 222100

中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 04-0428-05

摘要: 目的 探讨壮骨方对糖尿病大鼠骨质疏松进程的干预作用及其对血清 IGF-1、TNF- α 水平的影响。方法 建立 2 型糖尿病大鼠模型, 分为空白组、模型组、二甲双胍组及壮骨方高、中、低剂量 6 组, 分别给予相应药物灌胃 12 周。12 周后测定各组大鼠全身骨密度, 行胫骨干骺端病理切片测定骨计量参数, 采用酶联免疫吸附法测定各组血清 IGF-1、TNF- α 的水平。结果 模型组大鼠的骨密度、骨剂量参数、血清 IGF-1 水平均明显下降, 血清 TNF- α 表达增高 ($P < 0.01$), 壮骨方可提高血清 IGF-1、降低 TNF- α 水平, 防止骨密度、骨参数下降 ($P < 0.01$), 且中药高剂量组作用均优于二甲双胍组 ($P < 0.01$)。结论 壮骨方可能通过升高血清 IGF-1 水平、降低 TNF- α 水平, 进而影响糖尿病骨代谢进程。

关键词: 中医中药; 壮骨方; IGF-1; TNF- α ; 2 型糖尿病骨质疏松症

The effect of Zhuanggu-decoction on the treatment and on serum IGF-1 and TNF- α in type 2 diabetes rats with osteoporosis

SU Lin¹, LI Shuanglei^{2*}, CHEN Wenhui², MA Rujie³, MO Wenqiu¹

1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001

3. Ganyu Centre Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lianyungang 222100, China

Corresponding author: LI Shuanglei, Email: lslei66@126.com

Abstract: **Objective** To study the effect of the traditional Chinese medicine, Zhuanggu-decoction, on serum IGF-1 and TNF- α in type 2 diabetes rats during the process of osteoporosis. **Methods** Rat type 2 diabetic model was established and the rats were divided into 6 groups: blank group, DM group, DM + metformin group (MET), DM + MET + low dose Zhuanggu-decoction (ZGF-L) group, DM + MET + medium dose Zhuanggu-decoction (ZGF-M) group, and DM + MET + high dose Zhuanggu-decoction (ZGF-H) group. The rats were gavaged with corresponding drugs for 12 weeks. After 12 weeks, the bone mineral density, quantitative bone histomorphometry of the tibial stem epiphyseal, and serum IGF-1 and TNF- α were measured in each group. **Results** The bone mineral density, quantitative bone histomorphometry parameters, and serum IGF-1 decreased, but serum TNF- α increased in DM group ($P < 0.01$). Serum IGF-1 increased, serum TNF- α decreased, and the decrease of bone mineral density and histomorphometry parameters was prevented in Zhuanggu-decoction groups. The effect in DM + MET + ZGF-H group was better than that in DM + MET group ($P < 0.01$). **Conclusion** Zhuanggu-decoction affects osteoporosis process by increasing serum IGF-1 and decreasing serum TNF- α level in type 2 diabetic rats.

Key words: Traditional Chinese medicine; Zhuanggu-decoction; IGF-1; TNF- α ; Type 2 diabetic osteoporosis

糖尿病性骨质疏松症 (diabetic osteoporosis,

DOP) 是因糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 高血糖葡萄糖水平的内环境下并发的骨吸收与骨形成失衡致使骨量减少、骨显微结构受损、骨强度降低, 骨折风险增加^[1]。中医认为 DOP 属于“骨痿”、“骨痹”等范畴, 病位在肾, 与肝、脾密切相关, 性属本虚标

基金项目: 国家自然科学基金(81160486); 广西名老中医民族医传承工作室建设项目(桂卫中[2014]9号文件)

* 通讯作者: 李双蕾, Email: lslei66@126.com

实,其主证为肾虚脾亏、脉络瘀阻。其治疗规律不同于一般骨痿,应以消渴为本,骨痿为标。壮骨方以补肾壮骨、益气健脾、活血通络佐益气养阴为法,在骨痿病性的基础上兼顾消渴气阴两虚的特点。经临床观察对2型糖尿病合并骨质疏松症具有较好的疗效^[2],但对其疗效的现代机制研究尚不足。胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor, IGF-1)是促细胞分化增殖作用以及刺激后成骨细胞分化增强的因子,在促进成骨细胞生成、分化、增强其活性方面具有重要作用^[3-4];肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor, TNF- α)作为重要的炎性因子,介导炎性过程导致骨量丢失,起着关键性作用而受到研究者的关注^[5]。本研究通过动物实验从血清 IGF-1、TNF- α 表达水平等方面探讨壮骨方防治 DOP 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康 SPF 级雄性 SD 大鼠 70 只,体重(161 ± 6.56)g,实验动物许可证号:SCXK 桂 2009-0002,大鼠饲养于广西中医药大学实验动物中心动物房,室温 $25^{\circ}\text{C} \sim 28^{\circ}\text{C}$,通风,自然采光,大鼠自由进食、饮水。所有实验动物饲料均由广西中医药研究所提供。

1.2 主要试剂和仪器

酶联免疫吸附法(Elisa)检测试剂盒(苏州卡尔文生物科技有限公司);血糖仪(德国罗氏血糖仪公司);Discovery-A 型双能 X 线吸收骨密度仪(美国 HOLOGIC 公司);倒置显微镜、半自动图像数字化分析仪(日本 OLYMPUS 公司);酶标仪(芬兰 Labsystems Multiskan)。

1.3 药品

壮骨方(淫羊藿、枸杞、黄芪、骨碎补、杜仲、牛膝、山药、白术、丹参、田七、甘草组成,采用江阴天江药业有限公司生产的单味中药浓缩颗粒剂);盐酸二甲双胍片(江苏苏中海欣制药有限公司生产,批准文号:国药准字 H32021625;生产批号:12123012);链脲佐菌素(美国 sigma 化学试剂公司);水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司)。

1.4 方法

1.4.1 动物模型建立:适应性喂养 1 周后,随机将 70 只大鼠分为空白组(Blank 10 只)、造模组(60 只)。造模组给予高脂饲料,空白组给予普通饲料,喂养 4 周后,予以禁食 12 h,造模组一次性腹腔注射 2% STZ(35 mg/kg),空白组腹腔等量注射 0.1 mol/L 柠檬酸盐缓冲液。72 h 后断尾取血测定空腹血

糖,以空腹血糖 ≥ 16.7 mmol/L 视为 2 型糖尿病大鼠模型造模成功,共 54 只大鼠造模成功。

1.4.2 动物分组及给药方法:随机挑选 50 只 2 型糖尿病造模成功大鼠随机分为 5 组:模型组(DM)、二甲双胍组(DM + MET)、壮骨方低剂量组(DM + MET + ZGF-L)、壮骨方中剂量组(DM + MET + ZGF-M)、壮骨方高剂量组(DM + MET + ZGF-H),各 10 只。DM + MET 组用盐酸二甲双胍片以 157.5 mg/kg 用蒸馏水溶解灌胃。壮骨方 3 个剂量组在与 DM + MET 组使用同等剂量盐酸二甲双胍灌胃的基础上分别以壮骨方高、中、低剂量灌胃,其中不同剂量组别分别含生药 3 g/ml、1.5 g/ml、0.75 g/ml。空白组及模型组等量蒸馏水灌胃。各组大鼠灌胃量均为 1.5 ml/100 g,2 次/天,灌胃后正常进食,经以上处理 12 周。

1.5 检测指标

1.5.1 血清检测:分别于给药后第 4、8、12 周,麻醉下眶缘静脉取血,室温静置后离心($3000 \text{ r}/10 \text{ min}$)分离血清,用酶联免疫吸附法(Elisa 法)测定血清 IGF-1、TNF- α 水平,按 Elisa 试剂盒说明书操作。

1.5.2 骨密度(BMD)测定:由广西壮族自治区人民医院骨密度室专业人员操作完成,采用美国 HOLOGIC 公司 Discovery-A 型双能 X 线吸收骨密度仪,扫描软件为小动物软件(版本:3.9.4),测量条件为:扫描速度 60 mm/s,测定面积 0.24 cm^2 。

1.5.3 骨形态学及骨计量单位测定:给药后第 12 周,麻醉下腹主动脉取血处死大鼠,冰上剥离动物右侧后肢胫骨,剔除所有筋膜、软组织,用低速锯取上段备用。置于 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 h,放入 7% EDTA 脱钙 2 周,流水冲洗 24 h,乙醇中逐级脱水,正丁醇过夜,二甲苯透明,浸蜡,包埋,切片($5 \mu\text{m}$),使用图像分析系统测量以下参数:骨小梁面积(Trabecular Bone Area, Tb. Ar);骨小梁周长(Trabecular Surface, Tb. Pm);骨小梁面积百分比(Percent Trabecular Area, % Tb. Ar);骨小梁数量(Trabecular Number, Tb. N);骨小梁分离度(Trabecular Separation, Tb. Sp)。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件包,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组样本之间的两两比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖

给药后对各组的 FBG 水平监测显示(表 1),

DM 组血糖水平明显高于其他各组, 壮骨方治疗组与二甲双胍组均可降低血糖 ($P < 0.01$)。壮骨方治疗组与二甲双胍组相比在第 4 周、第 8 周血糖水平无明显差异 ($P > 0.05$), 但是第 12 周壮骨方高剂量组 FBG 水平低于同期单纯二甲双胍治疗组 ($P < 0.01$)。

表 1 壮骨方对 2 型糖尿病大鼠 FBG 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of ZGF on FBG in type 2 diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	第 4 周 (mmol/L)	第 8 周 (mmol/L)	第 12 周 (mmol/L)
空白组	5.43 ± 0.78 ^{▲*}	5.32 ± 0.65 ^{▲*}	5.40 ± 0.78 ^{▲*}
模型组	22.74 ± 3.81 ^{●*}	25.35 ± 3.44 ^{●*}	23.89 ± 3.05 ^{●*}
二甲双胍组	14.98 ± 2.74 ^{▲●}	13.48 ± 2.29 ^{▲●}	12.48 ± 0.89 ^{▲●}
低剂量	13.84 ± 2.38 ^{▲●}	13.04 ± 1.66 ^{▲●}	12.04 ± 1.10 ^{▲●}
中剂量组	14.84 ± 2.74 ^{▲●}	13.84 ± 2.22 ^{▲●}	11.94 ± 1.20 ^{▲●}
高剂量组	12.89 ± 1.66 ^{▲●}	11.74 ± 1.59 ^{▲●}	10.70 ± 1.08 ^{▲*▲●}

注: 与空白组比较: [○] $P < 0.05$, [●] $P < 0.01$; 与模型组比较: [△] $P < 0.05$, [▲] $P < 0.01$; 与二甲双胍组比较: ^{*} $P < 0.05$, ^{*} $P < 0.01$

2.2.1 给药 12 周后骨密度结果: 给药 12 周后, 给

药后对各组的骨密度检测显示 (表 2), DM 组骨密度值 (0.1496 ± 0.0061) g/cm^2 低于空白组 (0.1796 ± 0.0072) g/cm^2 , $P < 0.01$; 壮骨方治疗组骨密度值均高于模型组 ($P < 0.01$), 且呈剂量依赖性, 其中低剂量组骨密度值为 (0.1628 ± 0.0057) g/cm^2 , 中剂量组骨密度值为 (0.1665 ± 0.0052) g/cm^2 , 高剂量组骨密度值为 (0.1745 ± 0.0062) g/cm^2 ; 二甲双胍组骨密度值 (0.1590 ± 0.0055) g/cm^2 高于模型组 ($P < 0.05$)。壮骨方高剂量组骨密度值高于单纯二甲双胍组 ($P < 0.01$)。

2.2.2 给药 12 周后骨形态计量学静态参数结果: 给药 12 周后, DM 组 Tb. Ar、Tb. Pm、% Tb. Ar、Tb. N 明显下降, Tb. Sp 增加 ($P < 0.01$), 壮骨方 3 个剂量组与二甲双胍组 Tb. Ar、Tb. Pm、% Tb. Ar、Tb. N 水平明显增加 ($P < 0.01$); 其中壮骨方高剂量组、中剂量组 Tb. Ar、% Tb. Ar 水平较二甲双胍组增加 ($P < 0.05$); 高剂量组 Tb. Pm、Tb. N 水平较二甲双胍组增加 ($P < 0.05$), 骨小梁分离度各组之间比较无明显差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 给药 12 周后各组骨形态计量学静态参数结果 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 The result of bone histomorphometry parameters in each group after the treatment for 12 weeks ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	骨小梁面积 (mm^2) TbAr	骨小梁周长 (mm) TbPm	骨小梁面积比 (%) TbAr	骨小梁数量 (#/mm) Tb. N	骨小梁分离度 (μm) Tb. Sp
空白组 (Blank)	3.29 ± 0.044 ^{▲*}	104.41 ± 4.488 ^{▲*}	26.69 ± 0.410 ^{▲*}	5.08 ± 0.212 ^{▲*}	144.39 ± 5.821 ^{▲*}
模型组 (DM)	2.01 ± 0.017 ^{●*}	63.37 ± 2.905 ^{●*}	17.96 ± 0.294 ^{●*}	3.40 ± 0.159 ^{●*}	241.91 ± 11.439 ^{●*}
二甲双胍组 (DM + MET)	2.75 ± 0.114 ^{●▲}	86.83 ± 0.536 ^{●▲}	23.43 ± 0.212 ^{●▲}	4.48 ± 0.043 ^{●▲}	170.03 ± 1.932 ^{●▲}
低剂量 (DM + MET + ZGF-L)	2.75 ± 0.007 ^{●▲}	86.86 ± 0.530 ^{●▲}	23.45 ± 0.121 ^{●▲}	4.49 ± 0.042 ^{●▲}	169.96 ± 1.845 ^{●▲}
中剂量组 (DM + MET + ZGF-M)	2.77 ± 0.010 ^{●▲*}	88.56 ± 0.794 ^{●▲}	23.69 ± 0.171 ^{●▲*}	4.49 ± 0.044 ^{●▲}	170.41 ± 1.832 ^{●▲}
高剂量组 (DM + MET + ZGF-H)	2.83 ± 0.015 ^{●▲*}	92.61 ± 0.705 ^{●▲*}	23.73 ± 0.144 ^{●▲*}	4.59 ± 0.034 ^{●▲*}	166.72 ± 1.397

注: 与空白组比较: [○] $P < 0.05$, [●] $P < 0.01$; 与模型组比较: [△] $P < 0.05$, [▲] $P < 0.01$; 与二甲双胍组比较: ^{*} $P < 0.05$, ^{*} $P < 0.01$

2.3 血清 IGF-1、TNF- α

第 4、8、12 周监测各组大鼠血清 IGF-1 (表 3)、TNF- α (表 4) 水平后显示, 治疗组较 DM 组血清 IGF-1 水平增高、TNF- α 水平降低 ($P < 0.01$), 但比

较各治疗组之间显示: 壮骨方高、中剂量治疗组较二甲双胍组血清 IGF-1 水平增高、TNF- α 水平降低 ($P < 0.01$), 壮骨方低剂量组与二甲双胍组之间比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 3 壮骨方对 2 型糖尿病大鼠血清 IGF-1 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 3 Effect of ZGF on serum IGF-1 in type 2 diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	第 4 周 (ng/mL)	第 8 周 (ng/mL)	第 12 周 (ng/mL)
空白组 (Blank)	19.64 ± 0.72 ^{△*}	20.07 ± 1.16 ^{△*}	19.86 ± 1.24 ^{△*}
模型组 (DM)	12.79 ± 0.85 ^{●*}	9.71 ± 0.82 ^{●*}	7.89 ± 0.63 ^{●*}
二甲双胍组 (DM + MET)	14.57 ± 0.96 ^{●△}	13.02 ± 0.66 ^{●△}	11.66 ± 0.65 ^{●△}
低剂量 (DM + MET + ZGF-L)	14.48 ± 0.89 ^{●△}	12.65 ± 0.79 ^{●△}	11.17 ± 0.91 ^{●△}
中剂量组 (DM + MET + ZGF-M)	16.60 ± 0.59 ^{●△*}	15.03 ± 0.65 ^{●△*}	13.83 ± 0.73 ^{●△*}
高剂量组 (DM + MET + ZGF-H)	17.91 ± 0.754 ^{●△*}	17.04 ± 0.89 ^{●△*}	15.84 ± 0.68 ^{●△*}

注:与空白组比较:°P<0.05,°P<0.01;与模型组比较:△P<0.05,△P<0.01;与二甲双胍组比较:°P<0.05,*P<0.01

表 4 壮骨方对 2 型糖尿病大鼠血清 TNF-α 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 4 Effect of ZGF on serum TNF-α in type 2 diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	第 4 周 (pg/mL)	第 8 周 (pg/mL)	第 12 周 (pg/mL)
空白组 (Blank)	83.36 ± 7.94 ^{△*}	85.55 ± 12.39 ^{△*}	86.55 ± 6.69 ^{△*}
模型组 (DM)	213.63 ± 21.37 ^{●*}	252.39 ± 19.97 ^{●*}	293.62 ± 10.37 ^{●*}
二甲双胍组 (DM + MET)	173.56 ± 9.26 ^{●△}	197.45 ± 15.47 ^{●△}	247.34 ± 16.13 ^{●△}
低剂量 (DM + MET + ZGF-L)	175.45 ± 9.35 ^{●△}	187.44 ± 8.19 ^{●△}	248.03 ± 9.43 ^{●△}
中剂量组 (DM + MET + ZGF-M)	150.71 ± 7.51 ^{●△*}	169.98 ± 12.63 ^{●△*}	208.44 ± 12.64 ^{●△*}
高剂量组 (DM + MET + ZGF-H)	98.47 ± 6.44 ^{●△*}	125.72 ± 10.68 ^{●△*}	165.31 ± 11.76 ^{●△*}

注:与空白组比较:°P<0.05,°P<0.01;与模型组比较:△P<0.05,△P<0.01;与二甲双胍组比较:°P<0.05,*P<0.01

3 讨论

DOP 独特病理内环境增加了合并慢性炎症的风险和(或)炎症严重程度^[6],使骨矿物丢失增加^[1]。Verhaeghe J 等研究发现糖尿病大鼠血清 1, 25(OH)₂D₃ 结合蛋白显著下降,十二指肠钙吸收障碍,胫骨骨小梁数量下降 44%,成骨细胞及其前体减少 10%^[7]。通过诱导大鼠产生 2 型糖尿病,通过双能 X 线吸收骨密度仪检测发现糖尿病模型组 BMD 较其他各组下降($P<0.05$),并对造模成功的 DM 大鼠胫骨组织切片通过半自动图像数字化分析仪观测到 DM 组大鼠较空白组大鼠骨小梁数量下降 33%,小梁面积和周长减小($P<0.05$),确定 2 型糖尿病大鼠骨质疏松形成。

壮骨方(淫羊藿、枸杞、黄芪、骨碎补、杜仲、牛膝、山药、白术、丹参、田七、甘草等)中以淫羊藿温补肾阳,枸杞滋补肾阴,黄芪益气健脾用为君药,三

药组合,阴阳双补,使肾精充沛,脾气健运,补益先天,调补后天。针对消渴并骨痿脾肾亏虚的根本病机发挥作用。研究发现,骨碎补总黄酮能增强成骨细胞活性与分化,另一方面调节下丘脑-垂体-性腺轴功能,提高体内雌激素水平,降低甲状腺激素水平,促进肠钙吸收和骨钙沉积^[8]。此外 Yin 等^[9]研究发现骨碎补具有降低核因子-κB 及其受体激活剂(receptor activator of nuclear factor-κB-ligand, RANKL)表达抑制破骨细胞活性的作用。淫羊藿苷有通过增加 TNF 受体家族之一的骨保护素(OPG) mRNA 的表达而使核因子-κB 受体 RANKL 受到竞争性抑制,进一步阻碍破骨细胞分化和成熟,抑制骨吸收^[10]。高血糖使炎性因子及 RANKL 表达增多,OPG 表达下降。实验证实壮骨方高、中剂量组较二甲双胍组血清 TNF-α、FBG 水平显著下降,但低剂量组与之相比无明显差异,由此推测壮骨方呈剂量依赖性通过降低血浆葡萄糖水平与其中所含淫羊藿苷

使 OPG 表达增多竞争性结合 TNF- α 因子使血清 TNF- α 水平有关;骨碎补总黄酮及骨碎补苷增强成骨细胞活性、促进肠钙吸收,抑制破骨细胞分化、成熟,抑制骨破坏。

研究发现,糖尿病患者即使骨量、骨密度正常或升高也因 IGF-1 水平下降而致使骨折风险增加^[11],因此 IGF-1 成为评估骨质疏松和骨折风险的因素之一^[12]。IGF-1 由肝细胞合成和释放,与其受体 IGF1R 在调控蛋白的作用下分布于血清入循环和局部骨组织而发挥其活性,在骨结构形成过程中调控软骨细胞的肥大促进纵向骨生长^[13],同时也直接或间接介导体循环中生长激素而促进成骨细胞的增殖、分化和骨结构的形成^[14-15]。近年来研究者们通过直接补充人重组 IGF-1 或间接升高体内 IGF-1 水平的方式达到控制骨重吸收,抑制骨量减少,增加骨强度降低骨折风险等目的^[16-18]。笔者通过监测给药过程中各组血清 IGF-1,发现壮骨方高、中剂量治疗组 IGF-1 水平明显高于二甲双胍组,结合其骨计量参数结果,推断壮骨方可能通过升高机体内血清 IGF-1 水平而维持骨微结构,且这种作用呈现出剂量依赖性。

通过动物实验,得出壮骨方防治 2 型糖尿病骨质疏松的可能机制为通过降低血糖、升高血清 IGF-1、降低血清 TNF- α 水平促进骨形成抑制骨吸收。但是其作用表现出剂量依赖性,提示进一步进行药物最大有效量及相关药物毒理研究。随着细胞分子研究的开展,壮骨方对成骨细胞及破骨细胞的作用信号通路仍有待探明。

【参 考 文 献】

- [1] Garcia-Hernandez A, Arzate H, Gil-Chavarria I, et al. High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells. *Bone*, 2012, 50(1): 276-288.
- [2] 李双蕾,李巧云,罗广波. 壮骨方联合钙剂治疗 2 型糖尿病合并骨质疏松症疗效观察. *辽宁中医杂志*, 2008, 35(2): 234-236.
Li SL, Li QY, Luo GB. Investigational Zhuanggu-decoction and calcium combined treatment for type 2 diabetes osteoporosis. *The journal of Chinese medicine in liaoning*, 2008, 35(2): 234-236. (in Chinese)
- [3] Johansson AG, Lindh E, Ljunghall S. Insulin-like growth factor I stimulates bone turnover in osteoporosis. *Lancet*, 1992, 339(8809): 1619.
- [4] Kawai M, Rosen CJ. The Insulin-Like Growth Factor System in Bone: Basic and Clinical Implications. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41(2): 323.
- [5] Coste E, Greig IR, Mollat P, et al. Identification of small molecule inhibitors of RANKL and TNF signalling as anti-inflammatory and antiresorptive agents in mice. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(1): 220-226.
- [6] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 98-107.
- [7] Verhaeghe J, van Herck E, Visser WJ, et al. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes. Decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes*, 1990, 39(4): 477-482.
- [8] Ko YJ, Wu JB, Ho HY, et al. Antiosteoporotic activity of *davallia formosana*. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2): 558-565.
- [9] Yin FM, Xiao LB, Zhang Y. Research progress on *Drynaria fortunei* naringin on inflammation and bone activity. *Zhongguo Gu Shang*, 2015, 28(2): 182-186.
- [10] Hsieh TP, Sheu SY, Sun JS, et al. Icaritin inhibits osteoclast differentiation and bone resorption by suppression of MAPKs/NF-kappaB regulated HIF-1alpha and PGE (2) synthesis. *Phytomedicine*, 2011, 18(2-3): 176-185.
- [11] Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, et al. Bone quality and vitamin K2 in type 2 diabetes: review of preclinical and clinical studies. *Nutr Rev*, 2011, 69(3): 162-167.
- [12] Li F, Xing WH, Yang XJ, et al. Influence of polymorphisms in insulin-like growth factor-I on the risk of osteoporosis in a Chinese postmenopausal female population. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 5727-5732.
- [13] Cooper KL, Oh S, Sung Y, et al. Multiple phases of chondrocyte enlargement underlie differences in skeletal proportions. *Nature*, 2013, 495(7441): 375-378.
- [14] Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev*, 2008, 29(5): 535-559.
- [15] Ljunghall S, Lindh E, Johansson AG. Endocrine interactions of insulin-like growth factor I on bone. *Acta Paediatr Suppl*, 1994, 399: 178-179.
- [16] Carney EF. Bone: modulation of IGF-1 might prevent osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(8): 440.
- [17] Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1998, 128(10): 801-809.
- [18] Laron Z. Insulin-like growth factor-I treatment of children with Laron syndrome (primary growth hormone insensitivity). *Pediatr Endocrinol Rev*, 2008, 5(3): 766-771.

(收稿日期: 2015-12-18)