

· 综述 ·

激素性股骨头坏死中医“证”的三大组学研究进展

汪小敏¹ 曹林忠^{1,2,3*} 张晓刚² 张虎林² 郭成龙² 秦太平^{1,2} 苏亮磊¹ 郭明峻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

3. 甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室, 甘肃 兰州 730020

中图分类号: R681.8 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 07-0966-05

摘要: 糖皮质激素的不规范使用致使激素性股骨头坏死(SANFH)的发病率呈上升趋势,已成为一个严重的公共卫生问题而备受关注。近年来,国内外学者基于三大组学(蛋白组学、基因组学、代谢组学)探究 SANFH 中医“证”的分子学机制,已取得初步成果,但研究尚不够系统和完善。笔者查阅最近几年相关文献,将 SANFH 中医“证”的三大组学研究现状进行综述,指出研究中存在的问题,并展望未来中医药治疗 SANFH 的前景,以期更好地指导科研与临床。

关键词: 激素性股骨头坏死;中医“证”;基因组学;蛋白组学;代谢组学

Research progress in TCM syndromes of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head using proteomics, genomics, and metabonomicsWANG Xiaomin¹, CAO Linzhong^{1,2,*}, ZHANG Xiaogang², ZHANG Hulin², GUO Chenglong², QIN Daping^{1,2}, SU Lianglei¹, WU Mingjun¹

1. Gansu University of TCM, Lanzhou 730000

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

3. Key Laboratory for the Prevention and Treatment of Chronic Diseases by Tradition Chinese Medicine, Gansu, Lanzhou 730020, China

* Corresponding author; CAO Linzhong, Email: clzh1@163.com

Abstract: Due to the irregular use of glucocorticoid in clinical treatment, the incidence of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head (SANFH) is gradually increasing, which has become a serious social problem attracted much attention. In recent years, national and international scholars explore the molecular mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes in SANFH by using technologies of genomics, proteomics and metabonomics, and have achieved initial progress. However, the related research is not systematic and perfect enough. This paper summarizes the research status of genomics, proteomics and metabonomics in TCM syndromes of SANFH, points out the existing problems in the research and looks into future prospects of treating SANFH using TCM, in order to provide better guidance for future scientific research and clinical work.

Key words: Steroid induced avascular necrosis of the femoral head; TCM syndrome; Genomics; Proteomics; Metabonomics

激素性股骨头坏死 (Steroid induced Avascular Necrosis of Femoral Head, SANFH) 是由于糖皮质激素 (Glucocorticoid, GC) 大剂量应用致使骨内循环障碍,骨代谢失衡,破骨细胞 (Osteoclast, OC) 发生增多而成骨细胞 (Osteoblast, OB) 逐渐凋亡,破坏股骨头

局部血运,引起缺血、坏死,继而导致股骨头塌陷、骨折的一种骨疾病。近年来,由于 GC 在临床治疗中的不规范应用和滥用, SANFH 的发病率日渐增高,占非创伤性股骨头坏死的首位,起病隐袭,病情发展较快,致残性强,已成为困扰医患的重大公共难题之一^[1,2]。因此,如何有效防治 SANFH 是现阶段研究的新热点,中医辨证治疗 SANFH 疗效确切,而中医辨证施治的精髓在于对“证”的探究。“证”是致病原因作用于机体而发生的整体反应和机体与周围环境、脏腑、经络、细胞与体液之间相互作用的综合表

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 81160444); 2014 年甘肃省卫生行业科研管理项目 (GWGL2014-65); 2014 年甘肃中医药大学中青年基金项目 (ZQ2014-13)

* 通讯作者: 曹林忠, Email: clzh1@163.com

现^[3]。现代系统生物学的研究热点是生物体中所有组成成分(蛋白质、基因、mRNA 等)的构成,以及在这些组分间在某些特定条件下相互关系的科学,其特征是研究其整体性和相关性。因此,系统生物学与中医学研究目标有着相通性。引入系统生物学可以为更好地阐明中医证候的实质,高通量的蛋白组学、基因组学、代谢组学等系统生物学技术的不断发展为中医“证”本质的研究提供了新的平台。“证”是中医临床辨治的基础,也是中医的精髓所在和科学研究的关键。但是,“证”这一重要的中医学概念,被现代科学认可和接受的程度较低,尚未能从分子学和生物学水平揭示其特异性,本文就 SANFH 中医“证”的三大组学研究综述如下。

1 中医对 SANFH 的认识

1.1 SANFH 的中医病因病机

SANFH 隶属中医“骨痹”、“骨蚀”、“骨痿”等范畴^[4]。GC 为现代医学名称,归属中医“药邪”的范畴,为“纯阳”之品,易损伤肾阴肾精^[5]。大剂量或长期服用 GC 而致脾肝肾等脏器受损,肝肾不足,脾失健运,聚湿生痰,痰湿蕴结,流注关节,胶着粘滞,日久则痰、瘀互结,阻于骨髓、经脉,筋骨失荣,骨肉不相亲,乃至骨枯髓空,发为 SANFH。故本病病性为:脾肝肾三脏亏虚为本,痰瘀互结为标。最早在《灵枢·经脉》和《灵枢·刺节真邪》篇中分别提到:“足少阴气绝,则骨枯……骨肉不相亲……骨先死。”、“虚邪之入身也深,寒与热相搏……内伤骨为骨蚀”,指出“虚”是骨痹发生的核心,且与肾脾二脏密切相关。其后《黄帝内经》和《三因极·叙痹论》分别提出“痰致痹痛”、“因痰致痹”等观点。陈士铎在《辨证录》中则着重强调“治痹必治痰”,《诸病源候论》云:“诸痰者,此由血瘀壅塞……故能痰也”指出“痰瘀同病”。《脾胃论》曰:“脾病则下流乘肾……是为骨蚀,令人骨髓空虚。”脾为化生气血之源泉,脾病日久,运化失司,则气血乏源,脾又主湿,聚湿为痰,痰阻脉络则为瘀,髓海失养,则骨枯髓减,亦可致痹,此即“因痰致虚”。肝肾亏虚是 SANFH 发病的关键基础,痰湿蕴滞是 SANFH 发病的重要病机,血瘀是 SANFH 的病理产物和致病因素^[6,7]。

2.1 SANFH 的中医辨证分型

辨证施治是中医诊治疾病的基本原则,是中医学研究和处理疾病的一种特殊方法,包括辨证和施治两个过程。SANFH 的精准辨证对其施治有引领性作用。于潼等^[8]认为各种外邪致病和(或)脏腑

气血亏虚、失调,所致的“痰瘀阻络”为本病致病核心,中医辨证主要分为“肾虚证”,“痰湿证”,“瘀血证”。陈镇秋等^[9]通过研究发现,SANFH 大致分为气滞血瘀型,肾虚血瘀型,痰瘀蕴结型。陈卫衡^[10,11]等提出 SANFH 的三期四型(肝肾亏虚型、痰瘀阻络型、经脉痹阻型、气滞血瘀型)症候规律,并总结、分析 SARS 后发生 SANFH 患者,发现痰瘀阻络和经脉痹阻两型为其主要症候。虽然日前对 SANFH 的中医辨证分型尚无统一标准,但是以“虚”证、“痰”证、“瘀”证为主的分型方法被多数学者认可及采用。

2 SANFH 中医“证”的三大组学研究

2.1 SANFH 中医“证”的蛋白组学研究

蛋白质是遗传信息的表达者,是生命活动中的执行者,广泛参与和调节细胞的生理病理过程,故揭示疾病的规律和本质就必须得对蛋白质进行深入探究。蛋白组学是对同一疾病不同阶段或不同疾病相同证候的蛋白质表达及其差异进行研究,从而揭示其关键蛋白质,这与中医“同病异治、异病同治”的理念有异曲同工之妙^[12]。因此,基于蛋白组学研究 SANFH 有助于阐明本病的病因机制并提供临床防治的新思路。曾平等^[13]研究证实,抗凝血酶Ⅲ/血清淀粉样蛋白 A-2 可作为 SANFH“瘀”证的潜在特异性蛋白标志物;补体 C4/富亮氨酸 α -2-糖蛋白可作为 SANFH“虚”证潜在标志物。运用 PCR 技术对 63 例 SANFH 患者进行研究,探讨其载脂蛋白 B 基因的单核苷酸多态性与 SANFH 中医证的相关性,发现 SANFH 患者“筋脉瘀滞证”与载脂蛋白 B 基因的 C7623T 位点 TT 基因型和 T 等位基因密切相关^[14]。夏雄智等^[15]运用补肾法对 SANFH 兔进行干预,发现六味地黄丸能改善 SANFH 兔成骨样细胞相关蛋白 OS-732 的表达,干预其细胞凋亡过程,促进成骨样蛋白的表达。

然而,以蛋白质为研究对象,探讨 SANFH 中医“证”的蛋白组学研究才刚刚起步,研究量不足,且对 SANFH 中医“痰”证的研究尚少,研究对象多为动物,其可靠性与准确性值得进一步思考。随着蛋白组学技术和分子学技术的不断进步、实验数据的不断累积、研究的逐步规范化,未来对 SANFH “证”的研究可针对其关键的靶蛋白进行系统的功能研究,发现其相关蛋白质在 SANFH “证”中所扮演的角色,以便更清楚地了解 SANFH 及其发病机制,从而探索新的治疗方向和药物靶点。

2.2 SANFH 中医“证”的基因组学研究

从中医辨证观来看,“证”是疾病发生、发展过程中不同阶段病因及病机的高度概括,同一证候有共同或相似的临床表达、病理机制及其物质基础,这种共同或相似的物质基础将一定程度上反映在基因和(或)基因组水平上。中医从基因的微观结构和分子角度探究中医证候,建立中医证型的基因表达谱,以期逐步揭示中医证候的物质基础。SANFH 中医辨证施治具有复杂性和灵活性,很难将其微观化、客观化,这对 SANFH “证”实质研究带来一定困难,基因芯片技术的迅速发展给 SANFH “证”的研究提供了重要的技术支撑,科研工作者也进行了大量的研究。李勇等^[16]对 70 例 SANFH 患者进行 DNA 序列全自动激光检测,发现 SANFH “瘀”证的发生与 ABCB1-21 基因突变密切相关。孙丙银等^[17]对 70 例 SANFH 患者进行基因相关性分析,通过 PCR-LDR(聚合酶链反应-连接酶法)检测,分析得出 CYP1A2_G2 964 A 结合位点 AG + GG 基因型与 SANFH “瘀”证的发生有很大相关性,而其结合位点突变 AA 基因型是 SANFH “虚”证发生的危险因素。万蓉等^[18]对 SANFH 鸡分别予以祛痰化瘀类方药和补肾活血类方药,通过基因检测技术和 MIS 图像分析仪检测股骨头区相关基因的表达,指出两种方法均能提高 OB 形成相关的 OPG mRNA 的表达同时减少 OC 发生的 RANKL mRNA 的表达,而降低 OC 的活性,且祛痰化瘀法能更早、更快的起效。李鹏飞等^[19]以补虚活血类药物为主的袁氏生脉成骨片对 SANFH 大鼠进行干预,采用 RNA 标记法与基因芯片杂交技术检测到大鼠 OB 的 miRNA 相关靶基因 miR-672-5p 等的表达显著下降,从而重建骨平衡,有效防治 SANFH。

SANFH 基因组学研究对“虚”证和“瘀”证的报道相对较多,但对“痰”证和其他证型的研究较少。目前的研究仍处于对 SANFH “证”的探索阶段,尚未构建出 SANFH “证”的相关基因网络调控机制,且未能研发出专门针对其证候研究的分析软件,因此,数据的可靠性有待进一步考证。

2.3 SANFH 中医“证”的代谢组学研究

人体一切生命活动是基于细胞代谢的,通过物质代谢途径和代谢组学的研究有助于揭示疾病的发生发展的内在本质和规律。随着分子生物学技术在中医药研究领域的发展,近年来众多学者通过分子学技术对 SANFH 中医药干预的代谢组学信息进行相关研究,并取得一定成果。脂质代谢出现异常是

SANFH 发生的重要病理基础, SANFH 的中医“痰”证和脂质代谢密切相关,且祛痰化瘀药血脂康胶囊可通过调节甘油三脂代谢而防治早期 SANFH^[20,21]。花生四烯酸、油酸、亚油酸等游离脂肪酸代谢异常与 SANFH 的发生具有很大相关性,由活血逐瘀中药组成骨蚀宁胶囊通过调节胆固醇、甘油酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白的代谢紊乱而防治早期 SANFH^[22]。另有研究发现^[23,24],补肾活血方药能降低 SANFH 大鼠模型的血脂水平,改善高脂血症,且能降低 OC 活性相关的 CTX-I 水平,提高骨形成相关的 1,25-(OH)-D₃ 水平,改善脂代谢和骨代谢,一定程度上延缓 SANFH 的病情发展。

综上,众多学者以祛痰、补肾、活血法对 SANFH 进行干预,利用代谢组学技术,对 SANFH 进行大量研究和分析。但是,多数研究未能针对 SANFH 中医“证”直接对代谢的终端产物进行综合分析,缺乏其中医证候的整体性考量,从而更多地揭示该病的代谢组学的相关信息,使中医辨证施治科学化和定量化。

3 思考与展望

三大组学揭示了 SANFH 中医“证”可能的生物标志物,以三大组学作为切入点对 SANFH 中医“证”的研究是可行且必要的,而以它为作为纽带联系微观研究和整体研究,从而为中医药诊治 SANFH 的客观化提供依据。但是,也存在一些问题。①目前的研究只探讨了 SANFH 的“虚、痰、瘀”证候与三大组学的生物学指标的相关性,且对“虚”、“瘀”证研究较多,但对“痰”证研究较少,而这些相关指标对 SANFH 的影响机制研究不够深入。②中医讲究整体观念,单纯的蛋白组学、基因组学、代谢组学对 SANFH 的中医辨证施治是不全面的,需要将三大组学有机的整合起来,使 SANFH 的中医药研究更系统化和规范化。③SANFH 发展过程中,中医证候是发展、转化的,如脾虚证发展到一定程度可转化为痰湿证、肾虚证、脾肾两虚证、肾虚血瘀等,所以,生物学信息的获取准确性值得进一步规范。④多数研究只停留在基础研究和实验研究阶段,而临床上通过生物标志物来验证疗效的研究相对较少,需要学者更深入的探究临床疗效和生物标志物的相关性。

因此,在今后的临床及科研中,首先应加强中医理论、实验研究与临床研究三者的有机整合,注重对 SANFH 病因病机的认识,完善规范化、系统化、标准化的辨证分型研究,制定统一的疗效判定标准;其次

要构建出 SANFH “证”的相关蛋白、基因网络调控机制,研发出专门针对其证候研究的分析软件,使所研究的数据更具说服力;再次要加强蛋白组学、基因组学、代谢组学三者的整体结合,进一步挖掘 SANFH 中医“证”的特异性指标;再者发挥我国丰富的中药资源优势,结合三大组学技术研究出多靶点、多功效、疗效好、成本低、易于被患者接受的新药及规范化治疗方案,使中医药治疗 SANFH 逐渐成为一种趋势。我们坚信,中医药治疗 SANFH 前景广阔,未来可期!

【 参 考 文 献 】

- [1] Wang T, Teng S, Zhang Y, et al. Role of mesenchymal stem cells on differentiation in steroid-induced avascular necrosis of the femoral head. *Experimental and therapeutic medicine*, 2017, 13 (2): 669-675.
- [2] 谭旭仪, 高非非, 高书图, 等. 多孔钽棒配合股骨头坏死愈胶囊治疗激素性股骨头坏死临床观察. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(1): 40-43.
Tan Xuyi, Gao Feifei, Gao Shutu, et al. Treatment of Steroid-induced Osteonecrosis of Femoral Head by porous tantalum rod and Gugutou Huaisi yu capsule. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2016, 36(1): 40-43.
- [3] 朱明丹, 杜武勋, 姜民, 等. 中医证候与基因、蛋白质、代谢组学研究思路探讨. *中国中医基础医学杂志*, 2010, 16(1): 69-71.
Zhu Mingdan, Du Wuxun, Jiang Ming, et al. Discussion on TCM Syndromes, Genes, Proteins and Metabolomics. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*, 2010, 16(1): 69-71.
- [4] 曹林忠, 张晓刚, 赵希云, 等. 从“虚”论治激素性股骨头坏死与 OPG/RANK/RANKL 系统相关性研究进展. *中国中医药信息杂志*, 2017, 24(4): 123-126.
Cao Linzhong, Zhang Xiaogang, Zhao Xiyun, et al. Research Progress in Relationship Between Treating Steroid-induced Osteonecrosis of Femoral Head by Deficiency and OPG/RANK/RANKL. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*, 2017, 24(4): 123-126.
- [5] 杜旭召, 邓素玲, 杨豪. 补肾活血通络汤治疗糖皮质激素致骨质疏松症临床观察. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(4): 193-197.
Du Xuzhao, Deng Suling, Yang Hao. Clinical Observation on Bushen Huoxue Tongluo Decoction in Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Chinese Journal of Experimental Prescriptions*, 2017, 23(4): 193-197.
- [6] 谭旭仪, 陈献韬, 高书图, 等. 补肾、活血、祛痰法对激素性股骨头坏死模型血液流变学的影响. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(6): 594-598.
Tan Xuyi, Chen Xiantao, Gao Shutu, et al. Hemorheology of Steroid-Induced Femoral Head Necrosis with Methods: Tonifying Kidney, Activating Blood and Eliminating Phlegm. *Journal of Hunan University of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 37 (6): 594-598.
- [7] 谭旭仪, 卢敏, 高书图. 浅析激素性股骨头坏死的“瘀、虚、痰”理论. *中医药导报*, 2014, 20(16): 7-9.
Tan Xuyi, Lu Min, Gao Shutu. Analysis of the theory of "osteoporosis, deficiency and phlegm" in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2014, 20 (16): 7-9.
- [8] 于潼, 谢利民, 王文岳, 等. 从中医证候学研究探讨股骨头坏死的病因病机. *中国中医骨伤科杂志*, 2014, 22(3): 74-76.
Yu Tong, Xie Limin, Wang Wenye et al. To study the etiology and pathogenesis of femoral head necrosis from the research of TCM syndromes. *Chinese Journal of orthopedics*, 2014, 22 (3): 74-76.
- [9] 陈镇秋, 何伟, 魏秋实. 股骨头坏死中医证型与血液学指标的相关性研究. *中华中医药杂志*, 2013, 28(7): 2205-2208.
Chen Zhenqiu, He Wei, Wei Qiushi. Correlation research on TCM syndrome type and hematologic index of femoral head necrosis Chinese. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2013, 28 (7): 2205-2208.
- [10] 陈卫衡, 刘道兵, 张洪美, 等. 股骨头坏死的三期四型辨证思路. *中国中医基础医学杂志*, 2003, (12): 51-52.
Chen Weiheng, Liu Daobing, Zhang Hongmei, et al. Thought or Syndrome Differentiation in Necrosis of the Femoral Head by Third-periods and Fourth-Patterns. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*, 2003, (12): 51-52.
- [11] 陈卫衡, 张强, 周卫, 等. SARS 后骨坏死早期中医证候规律初探. *中国中医基础医学杂志*, 2006, (2): 140-142.
Chen Weiheng, Zhang Qiang, Zhou Wei, et al. Study on TCM Syndrome Rules of Early Stage of Osteonecrosis after SARS. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*, 2006, (2): 140-142.
- [12] 胡智旭, 谢丽华, 葛继荣. 原发性骨质疏松症中医“证”的三大组学研究进展. *中华中医药杂志*, 2015, 30(9): 3233-3236.
Hu Zhixu, Xie Lihua, Ge Jirong. Research progress on genomics, proteomics and metabolomics of TCM syndromes of primary osteoporosis. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2015, 30(9): 3233-3236.
- [13] 曾平, 梁景超, 周怡, 等. 激素性股骨头坏死中医证型的蛋白质组学研究. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(5): 785-789, 795.
Zeng Ping, Liang Jingchao, Zhou Yi, et al. Proteomics Study on Traditional Chinese Medicine Syndrome of Steroid-induced Avascular Necrosis of Femoral Head. *Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine*, 2015, 32 (5): 785-789, 795.
- [14] 曾平, 韦标方, 何伟, 等. 激素性股骨头坏死中医证候与载脂蛋白 B 基因多态性的关联. *新中医*, 2010, 42(12): 24-26, 167.
Zeng Ping, Wei Biaofang, He Wei, et al. Correlation of TCM Syndromes and Apolipoprotein B Gene Polymorphism in Hormonal Avascular Necrosis of Femoral Head. *New Chinese Medicine*, 2010, 42 (12): 24-26, 167.
- [15] 夏雄智, 樊粤光, 刘武, 等. 补肾法对激素干预成骨样细胞作

- 用的差异蛋白分析. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, (33): 6411-6415.
- Xia Xiongzi, Fan Yueguang, Liu Wu, et al. Differential protein analysis of hormone intervening effect on osteoblast-like cells using kidney-tonifying method. Chinese Journal of Tissue Engineering Research and Clinical Rehabilitation, 2008, (33): 6411-6415.
- [16] 李勇, 何伟, 张庆文, 等. 激素性股骨头坏死基因多态性与中医证型的关联性研究. 新中医, 2012, 44(6): 87-89.
- Li Yong, He Wei, Zhang Qingwen, et al. Study on the association of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head with TCM syndromes. New Chinese Medicine, 2012, 44(6): 87-89.
- [17] 孙丙银, 赵宝祥, 韦标方. 激素性股骨头坏死中医证候与CYP1A2基因多态性的关联研究. 南京中医药大学学报, 2015, 31(3): 210-213.
- Sun Bingyin, Zhao Baoxiang, Wei Biaofang. Relationship between TCM Syndromes and CYP1A2 Gene Polymorphism in Steroid-induced Avascular Necrosis of Femoral Head. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2015, 31(3): 210-213.
- [18] 万蓉, 李莉, 孔祥英, 等. 不同治法方药对激素性股骨头坏死鸡股骨头 OPG, RANKL mRNA 表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 149-153.
- Wan Rong, Li Li, Kong Xiangying, et al. Different treatment prescriptions on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head OPG, RANKL mRNA expression. Chinese Journal of Experimental Prescriptions, 2011, 17(8): 149-153.
- [19] 李鹏飞, 孙楠, 樊粤光, 等. 袁氏生脉成骨片对激素干预后大鼠成骨细胞的差异表达 miRNA 的实验研究. 中华中医药学刊, 2017, 35(1): 91-94, 260.
- Li Pengfei, Sun Nan, Fan Yueguang, et al. Experimental Study of Differential Expression of miRNA in Osteoblasts after Hormone Intervention by Yuan's Shengmai Chenggu Tablet in Rats. Chinese Archives of Traditional Medicine, 2017, 35(1): 91-94, 260.
- [20] 陈凯云, 于雪峰, 刘贞, 等. 基于代谢组学技术对中西药干预股骨头坏死后甘油三酯代谢分析. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4452-4455.
- Chen Kaiyun, Yu Xuefeng, Liu Zhen, et al. Triglyceride metabolism analysis after Chinese and western intervention to femoral head necrosis by hormone using the metabolomics technology. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2016, 31(11): 4452-4455.
- [21] 刘军莲, 宋剑南, 雷燕, 等. 血脂异常及动脉粥样硬化不同痰瘀证候血浆蛋白差异表达谱的研究. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(5): 482-487.
- Liu Junlian, Song Jiannan, Lei Yan, et al. Dyslipidemia and atherosclerosis phlegm and blood stasis syndrome Study on differential expression profiles of plasma proteins. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2010, 30(5): 482-487.
- [22] 于雪峰, 彭维霞, 陈凯云, 等. 基于代谢组学技术对骨蚀灵胶囊干预激素诱发股骨头坏死的机制探讨. 中华中医药杂志, 2014, 6: 1805-1808.
- Yu Xuefeng, Peng Weixia, Chen Kaiyun, et al. Metabonomic study on the mechanism of steroid-induced avascular necrosis of femoral head with Gushiling Capsule. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014, 6: 1805-1808.
- [23] 吉万波, 刘冠虹, 刘锦涛, 等. 股密葆方对大鼠激素性股骨头坏死脂质代谢影响的实验研究. 中国骨质疏松杂志, 2016, 12: 1580-1584.
- Ji Wanbo, Liu Guanhong, Liu Jingtao, et al. Lipid metabolism research on Gumibao Recipe in treating Steroid-induced Necrosis of the Femoral Head in rats. Chinese Journal of Osteoporosis, 2016, 12: 1580-1584.
- [24] 吉万波, 刘冠虹, 刘锦涛, 等. 益气化痰补肾法对大鼠激素性股骨头坏死骨代谢的影响. 广州中医药大学学报, 2014, 2: 239-242, 321.
- Ji Wanbo, Liu Guanhong, Liu Jingtao, et al. Effect of the method of Yi Qi, Hua Yu and Bu Shen on Bone Metabolism in Steroid-induced Avascular Necrosis of Femoral Head in Rats. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2014, 2: 239-242, 321.
- (收稿日期: 2017-10-01; 修回日期: 2017-11-12)

(上接第 913 页)

- [15] Karsenty G, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development[J]. Developmental Cell, 2002, 2(4): 389-406.
- [16] Zhang P, McGrath B, Li S, et al. The PERK eukaryotic initiation factor 2 alpha kinase is required for the development of the skeletal system, postnatal growth, and the function and viability of the pancreas[J]. Mol Cell Biol, 2002, 22(11): 3864-3874.
- [17] He L, Lee J, Jang JH, et al. Osteoporosis regulation by salubrinal through eIF2α mediated differentiation of osteoclast and osteoblast[J]. Cellular Signalling, 2013, 25(2): 552-560.
- [18] Hamamura K, Yokota H. Stress to endoplasmic reticulum of mouse osteoblasts induces apoptosis and transcriptional activation for bone remodeling [J]. FEBS Lett, 2007, 581(9): 1769-1774.
- [19] Ariyasu D, Yoshida H, Hasegawa Y. Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Endocrine Disorders[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 382.
- [20] Karsenty G, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development[J]. Developmental Cell, 2002, 2(4): 389-406.
- [21] 骆勇全, 成锋, 卢建华. 他汀类药物治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 浙江临床医学, 2009, 11(6): 641-643.
- Luo YQ, Cheng F, Lu JH. Research progress of statins in the treatment of osteoporosis [J]. Zhejiang Journal of Clinical Medicine, 2009, 11(6): 641-643.
- (收稿日期: 2018-05-19; 修回日期: 2018-05-28)