

· 综述 ·

基于“脾主肉、肾主骨”理论探讨绝经后骨质疏松症的 OPG/RANK/RANKL 信号调控机制

石敏¹ 赵继荣^{2*} 薛旭³ 马同³

1. 兰州市城关区妇幼保健院, 甘肃 兰州 700030

2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 700050

3. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 700030

中图分类号: R24 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 09-1336-05

摘要: 中医理论传承“辨证论治”之道, 强调人作为机体的整体性与统一性, 肾主骨生髓为先天之本, 脾主肌肉充四肢为后天之源, 先后二天互资互生, 共同维持人体正常的生理机能, 但缺乏客观的分子生物学依据阐明其作用机理。OPG/RANK/RANKL 信号转导系统的发现在骨代谢史上具有里程碑的意义, 开创了中医药防治和研究绝经后骨质疏松症的新纪元, 骨微观信息的改变就是从脾肾论治对骨代谢调控机制的效应表达。本文基于“脾主肉、肾主骨”理论, 就绝经后骨质疏松症的病因病机及治法方药结合 OPG/RANK/RANKL 信号转导系统在骨代谢中的作用展开综述, 旨在为绝经后骨质疏松症的中医药防治从分子生物学水平提供科学依据, 以期更好地指导临床。

关键词: 绝经后骨质疏松症; OPG/RANK/RANKL 系统; 雌激素; 机制; 脾肾同治

Study on the mechanism of OPG/RANK/RANKL signal regulation on postmenopausal osteoporosis based on the spleen governing muscle and kidney governing bone theorySHI Min¹, ZHAO Jirong^{2*}, XUE Xu³, MA Tong³

1. Lanzhou Chengguan District Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou 730030, China

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

3. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China

* Corresponding author: ZHAO Jirong, Email: 1975938420@qq.com

Abstract: The theory of TCM inherits the treatment according to differentiation principle, emphasizing the integrity and unity of human beings as a whole body. The kidney governing bone and producing marrow is the congenital essence. The spleen governing muscle and filling with limbs is the postnatal source. They are interdependency to jointly maintain the normal physiological function of the human body. However, there is lack of objective molecular biology basis to explain its mechanism of action. The discovery of the OPG/RANK/RANKL signal transduction system is a milestone in the history of bone metabolism, which creates a new era of the research of prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP) with traditional Chinese medicine. The change of bone microscopic information is to express the effect of the system on the regulation mechanism of bone from the spleen and kidney. Based on the theory of spleen governing muscle and kidney governing bone, this paper reviews the etiology and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and the role of OPG/RANK/RANKL signaling pathway in bone metabolism, which aims to provide a scientific basis for the prevention and treatment of PMOP with traditional Chinese medicine from the molecular biological level, and to guide clinical practice better.

Key words: postmenopausal osteoporosis; OPG/RANK/RANKL system; estrogen; mechanism; joint treatment of spleen and kidney

基金项目: 国家自然科学基金(81760877); 兰州市人才创新创业专项(2018-RC-99)

* 通信作者: 赵继荣, Email: 1975938420@qq.com

骨质疏松症(osteoporosis, OP)的发生是悄无声息的, 是以骨量减低、骨微结构损坏、导致骨强度下降、骨折风险增高为特征的全身性骨病^[1]。绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)主

要因绝经后妇女的卵巢功能减退、雌激素水平下降、骨生成和骨吸收代谢失衡,临床主要表现为骨痛和骨折率增加为主,属于原发性骨质疏松症的一种,是绝经后妇女的常见病、多发病。据可靠资料显示,截至2016年,50岁以上人口在我国已超过2.1亿,PMOP的患病率高达36%^[2],后期并发脊柱、四肢及骨盆等重要部位的脆性骨折是致残、致死的主要原因^[3],严重影响老年女性群体身心健康和生活质量,巨大的经济投入和沉重的家庭负担,使绝经后骨质疏松成为我国目前面临的重要公共卫生问题。骨骼的健康依赖完整的结构和充足的骨量,骨吸收与骨形成之间调控机制是维持骨组织微环境稳定的重要保证。中医典籍中并无“绝经后骨质疏松症”的病名,据本病的病因病机和临床症状将其归属于“骨痿”、“骨枯”、“骨极”、“骨痹”的范畴。中医理论认为:肾主骨生髓为先天之本,脾主肌肉充四肢为后天之本,先后二天相辅相成、互资互生,肾精不足则骨枯髓空,脾虚失运气血生化乏源则四肢百骸失养、筋骨肌肉不充,而成骨痿^[4]。因证立法,治病求本,培补脾肾是治疗的关键。长期的临床实践表明从脾肾论治PMOP疗效确切,尚缺乏分子生物学依据解释其作用机理。本文基于“脾主肉、肾主骨”理论,结合OPG/RANK/RANKL信号转导系统在骨代谢中的调控作用,阐明从脾肾论治PMOP的科学依据,为中医药防治本病提供客观的分子生物基础。

1 绝经后骨质疏松症及发病机制

骨组织是作为主要性激素——雌激素(estrogen)作用的直接靶点之一,雌激素受体(estrogen receptor, ER)在成骨细胞(osteoblast, OB)和破骨细胞(osteoclast, OC)中广泛存在,ER可作用于OB和OC表面的受体和局部分泌的调节因子来影响骨的形成、吸收和代谢^[5]。PMOP一般发生于女性绝经后的5~10年内,是严重影响老年女性人群身心健康和生活质量的重要疾病,究其原因主要是由于绝经后雌激素水平降低,OC数量增加、凋亡减少、寿命延长,雌激素对OC的抑制作用减弱,导致骨吸收与骨形成之间失去平衡,骨吸收大于骨形成所致。另外骨重建活跃使小梁骨变细、断裂,皮质骨孔隙度增加,骨强度下降^[6],这是绝经后骨质疏松发生病理改变及脆性骨折的最主要因素。在绝经后的女性中,因雌激素缺乏导致OPG表达减低,抑制RANKL受体激活能力降低,造成OPG/RANK/RANKL信号通路紊乱^[7-8]。有研究者证实,氧化应

激被认为是人体内导致衰老和疾病的重要因素,其实质是中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,氧化与抗氧化作用失衡^[9]。而雌激素通过充当抗氧化剂以保护骨组织,抵抗氧化应激从而参与骨质疏松症的发病机制^[10]。随着年龄的增长,机体免疫系统低度活化使人体容易产生TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-7及PGE2等炎性物质,可减少分泌细胞的凋亡,OC形成增强,骨的吸收形成失衡^[11-12]。随着年龄的增长性腺功能也随之减退^[13],性激素的分泌水平和生物利用度也降低。肌肉系统与骨骼系统发生退行性改变,有效活动量减少使骨骼对力学刺激的敏感性降低,发生废用性骨量丢失的病理改变^[14]。上述各种不良因素作用于相关信号通路和细胞因子后能够刺激OC分化,抑制OB生成,最终导致PMOP发生。

2 “脾主肉、肾主骨”理论与PMOP的辨治机理

PMOP属中医“骨枯”、“骨痹”、“骨痿”之范畴,病位在骨,脏属脾肾,与肺、胃、肝关系密切,病性多虚。《素问·上古天真论》中:“五七,阳明脉衰,面始焦,发始堕”及“五八,肾气衰,发堕齿槁”是对人体五脏皆衰,始于脾肾两脏,责之先后二天的经典论述^[15]。而“脾肾不足-骨削肉减-髓空骨枯-骨肉不相亲”是PMOP发生的病机关键^[16]。脾居中土,主四时,运化水谷精微,生化气血以濡养四肢百骸、形体官窍,《素问·经脉别论》中:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精……”是对《素问·灵兰秘典论》中:“脾胃者,仓廪之官,气血出焉”这一论述的详细说明,更加清晰地阐释了脾为后天之本的重要功能。若气血生化有源,精微输布津液于全身,内灌五脏六腑,外输筋骨肌肉,濡养四肢百骸,使人体肌肤饱满润泽,骨骼肌肉强劲壮硕有力。绝经后女性各脏腑生理功能减退,脾虚运化无力,气血生化无源,五脏濡养无权,肌肉不充,筋骨失养^[17]。《脾胃论·脾胃胜衰论》指出:“大抵脾胃虚弱……脾病则下流乘肾,土克水,则骨乏无力,是为骨蚀……”,认为脾脏亏虚,其气不足,其所胜者水火之宅亦受其累^[18]。肾虚导致PMOP的发生是日前所公认的。中医典籍中相关理论的论述颇多,《黄帝内经》曰:“肾为先天之本,主骨生髓”,《素问·痿论》中:“肾主身之骨髓……骨枯而髓,发为骨痿”是对其最直接的论述。《医经精义》记载:“肾藏精,精生髓……精足则髓足,髓足者则骨强”。若先天之气充满,肾精充足,封藏有时,开泄有度,藏精生髓,骨得髓养,

才能使四肢肌肉强健有力,正如《素问·灵兰秘典论》所示:“肾者,作强之官,技巧出焉”。绝经后妇女肾中精血不足,精亏髓减,髓空骨枯。先天不足,则后天失养,脾虚不运,气血无源,筋骨、肌肉失却濡养,骨削肉减,骨肉不相亲,乃至骨痿。

3 OPG/RANK/RANKL 信号系统在 PMOP 中的调控作用

目前认为肿瘤坏死因子家族中的核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL), 核因子- κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK) 和骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 共同组成的 OPG/RANK/RANKL 信号轴参与调节骨形成、吸收与骨代谢平衡^[19]。RANKL 与 OC 或 OC 前体细胞表面的 RANK 相结合, RANK 被激活后, 刺激信号通过核转录因子 NF- κ B 呈递转运至细胞核内^[20], 使 c-Fos 的表达增强, 活化的 T 细胞核因子和 c-Fos 结合后信号进一步传导, 使与 OC 生成的特异性基因开始发生转录, 促进 OC 分化、增殖并抑制其凋亡, 最终增强骨吸收活性^[21]。OPG 属于肿瘤坏死因子受体超家族的成员蛋白, 能够竞争性地与破骨细胞膜表面的 RANK 相结合, 且结合能力强于 RANKL, 从而有效地阻止 RANKL 与 RANK 结合, 明显阻断能够引起破骨细胞链式反应的信号传递, 抑制 OC 的形成, 在 OC 的增殖分化、成熟过程中起着负性调节作用^[22]。OPG、RANK 和 RANKL 三者共同组成了 OPG/RANKL/RANK 信号转导系统, 在 OC 的分化成熟中发挥着关键作用。OPG/RANKL/RANK 信号通路在诱导 OC 分化成熟、促进骨吸收的同时, 骨髓基质及 OB 分泌的 OPG 使 OPG/RANK 比例保持在适当水平^[23], 以防止骨吸收过度, 从而维持骨代谢的平衡。

OPG/RANK/RANKL 信号轴的紊乱主要是由绝经后雌激素水平降低所引起的, OB 上具有转录活性的受体是雌激素的作用靶点之一, 雌激素减少可引起 OB 及骨髓干细胞上 RANKL 表达升高, OPG 表达降低^[24]。魏双双^[25]运用去卵巢 Wistar 大鼠建立 PMOP 模型, 探讨雌激素缺乏对骨小梁厚度 (Tb.Th)、间距 (Tb.Sp) 和数目 (Tb.N) 及 OPG、RANKL 表达的影响, 外源性予以 17β -雌二醇, 去势组与实验组比较, Tb.N 明显减少且排列稀疏, Tb.Th 变薄且 Tb.Sp 变宽, 大鼠胫骨平台骨皮质区的 OPG、 β -atenin、Wnt16mRNA 水平显著降低, RANKL 水平显

著升高, 说明 17β -雌二醇是通过上调 OPG 表达、下调 RANKL 表达以减缓绝经早期骨量的丢失而发挥骨保护作用的。Shimizu^[26]等研究发现, 卵巢切除 (OVX) 大鼠给予 OPG 后, 与未给予 OPG 的 OVX 大鼠比较其骨小梁明显增加, 认为, OPG 作为诱导因素抑制破骨细胞性骨吸收, 从而对 OVX 大鼠的骨质疏松症发挥预防作用。因此, 不少研究者将 OPG 作为 PMOP 骨折风险的血清检测因子, 以便及早发现、干预骨质疏松及脆性骨折的发生^[27]。

4 在脾肾同治 PMOP 中 OPG/RANK/RANKL 系统对骨代谢的调控

OPG/RANK/RANKL 系统是骨代谢史上里程碑式的发现, PMOP 的理论机制不断被学者深入阐释, 不仅为 PMOP 的治疗开辟了广阔的前景, 也为中医药防治和研究该病开创了新纪元^[28]。PMOP 的病理实质是骨肌结构的破坏和功能的失衡, 这与脾肾两脏的病理生理变化联系密切。中医理论强调人作为机体的整体性与统一性, 基于“脾主肉、肾主骨”的中医理念, 骨骼与肌肉的相互作用是脾肾关系的具体体现^[29], 脾主肌肉四肢, 肾主骨生髓, 脾肾为先后天之本, 共司肌肉筋骨, 同主关节运动, 维持人体正常的生理活动。绝经后女性肾精亏虚, 精不足则髓不充, 骨失养而日渐枯^[30], 概括而言“脾肾不足-骨削肉减-髓空骨枯-骨肉不相亲”最终导致 PMOP 的发生^[31]。因此注重调理脾肾, 肾充脾健是维系骨肉关系协调工作的物质条件。从脾肾论治绝经后骨质疏松症, 其核心理念既着眼于保护骨肌结构、调节骨肌功能, 又遵循辨证论治的传统诊疗思维对机体进行整体调控, 符合“治病必求于本”的治疗原则。Ma 等^[32]研究发现, 骨肉关系失衡, 使 OPG/RANK/RANKL 系统受到的有效刺激相应减少, OPG/RANK 比例降低, 骨吸收明显大于骨形成。同时有学者证实^[33-34], 由滋阴填精、益气壮阳的龟鹿二仙汤合补气健脾的四君子汤组方而成的补肾健脾方可下调血管活性肠肽 (VIP) 和 OB 受体 VPAC2 的表达, 使二者结合减少, 最后通过 OPG/RANKL 信号通路的最终环节上调 OPG 水平, 下调 RANKL 水平, 降低 OC 活性, 减少骨吸收, 有效防治脾肾两虚型骨痿的发生。相关药理学研究发现^[35-38], 淫羊藿苷、巴戟天、补骨脂素、女贞子等补肾健脾类中药干扰了 OPG/RANK/RANKL 系统而发挥调控骨量丢失的作用。尚艳锋等^[39-40]研究表明, 补肾健脾方 (黔淫羊藿、墨旱莲、女贞子、杜仲、枸杞子、黄芪、白术、山药、茯苓

等)可较强下调 RANKL mRNA 表达,上调 OPG mRNA 表达,同时对 TOV、TOBS、TORS、DLS、SLS、MA 等多项骨组织形态学指标影响显著,从而抑制骨质疏松症的骨代谢高转化状态而达到治疗的目的。也有研究者^[41]通过补肾健脾电针法(EA)针刺双侧足三里、肾俞、脾俞、太溪、及阿是穴,探讨 EA 疗法治疗 PMOP 患者的临床疗效,结果表明:EA 疗法能显著下调 OC/OB 比率,上调 OPG/RANKL 表达比率,增加 Tb.Th、Tb.N 和 Tb.Ar,增加 BMD,减低 Tb.Sp 指数,调节骨代谢平衡,维持骨生物力学结构稳定,防止骨量丢失。总之,辨证论治从宏观层面调控,因证立法从微观角度调节,健脾补肾以维持骨代谢正向平衡,从而达到防治 PMOP 的目的。

5 总结与展望

绝经后骨质疏松症的发生是多因素作用的结果,其本质是脾肾关系即骨骼与肌肉在结构和功能上的失衡,从生物分子学层面讲是 OPG/RANK/RANKL 信号转导系统发生的紊乱,骨形成、吸收与代谢之间的比率失调。基于中医“脾主肉、肾主骨”理论及“脾肾不足-骨削肉减-髓空骨枯-骨肉不相亲”的病理机制,脾肾同治是其最核心的治疗理念,但这并不是研究与治疗的终点,深信随着现代生物分子学及中医药事业的蓬勃发展,对绝经后骨质疏松病理机制、防治方面会取得更大进步,但能够真正意义上解决这一世界性难题,任重而道远。

【参考文献】

- [1] 马远征,王以朋,刘强,等.中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(12):1541-1567.
- [2] Chen P, Li ZZ, Hu YH. Prevalence of osteoporosis in China: a meta-analysis and systematic review[J]. BMC Public Health, 2016, 16(1):1039.
- [3] Tian L, Yang R, Wei L, et al. Prevalence of osteoporosis and related lifestyle and metabolic factors of postmenopausal women and elderly men: A cross-sectional study in Gansu province, Northwestern of China[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(43):e8294.
- [4] 陈旭,陈瀚宇.骨质疏松症从肝脾肾三脏论治探析[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(11):1533-1535.
- [5] 章振林,金小岚,夏维波,等.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-444.
- [6] 智信,陈晓,苏佳灿.绝经后骨质疏松症发病机制研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(11):1510-1513.
- [7] Kamiński K, Dziekan K, Wolski H, et al. The importance of gene polymorphisms in RANKL/RANK/OPG pathway in etiology of postmenopausal osteoporosis[J]. Pharmacolog Rep, 2017, 67:24.
- [8] Wolski H, Drews K, Bogacz A, et al. The RANKL /RANK /OPG signal trail: significance of genetic polymorphisms in the etiology of postmenopausal osteoporosis[J]. Ginekologia Polska, 2016, 87(5):347-352.
- [9] Wu Q, Zhong ZM, Pan Y, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in postmenopausal osteoporosis[J]. Med Sci Monitor, 2015, 21:2128-2132.
- [10] Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, et al. Bone mass density selectively correlates with serum markers of oxidative damage in post-menopausal women[J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(2):333-338.
- [11] Yao Z, Lei W, Duan R, et al. RANKL Cytokine Enhances TNF-induced Osteoclastogenesis Independently of TNF Receptor Associated Factor (TRAF) 6 by Degrading TRAF3 in Osteoclast Precursors[J]. J Biol Chem, 2017, 292(24):10169-10179.
- [12] Zhang W, Yang GJ, Wu SX, et al. The guiding role of bone metabolism test in osteoporosis treatment[J]. Am J Clin Exp Immunol, 2018, 7(2):40-49.
- [13] Zhang L, Yin X, Wang J, et al. Associations between VDR gene polymorphisms and osteoporosis risk and bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):981.
- [14] Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Steroid Biochem Mol Biol, 2013, 142:155-70.
- [15] 申浩,丁品胜,魏戎,等.基于文献的骨质疏松症中医证候特征研究[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(12):1676-1679.
- [16] 董万涛,吕泽斌,宋敏,等.从脾肾论治骨质疏松症的神经-内分泌-免疫网络平衡机制[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(11):1416-1419.
- [17] 秦臻,任艳玲,史馨钰.绝经后骨质疏松症的中药用药规律研究[J].时珍国医国药,2018,29(10):2531-2534.
- [18] 沈耿杨,杨志东,任辉,等.浅析岭南人脾虚体质与骨质疏松症关系[J].中国中医药信息杂志,2016,23(4):108-109.
- [19] Pepene CE, Ilie IR, Marian I, et al. Circulating osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in polycystic ovary syndrome: relationships to insulin resistance and endothelial dysfunction[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(1):61-68.
- [20] Feng J, Liu S, Ma S, et al. Protective effects of resveratrol on postmenopausal osteoporosis: regulation of SIRT1-NF-kappaB signaling pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2014, 46(12):1024-1033.
- [21] Cheon YH, Baek JM, Park SH, et al. Stauntonia hexaphylla (Lardizabalaceae) leaf methanol extract inhibits osteoclastogenesis and bone resorption activity via proteasome-mediated degradation of c-Fos protein and suppression of NFATc1 expression[J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15:280.

(下转第 1356 页)

- treatment for stage I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*, 2003, 85:371-375.
- [40] 李明亮, 高根德. 体外冲击波治疗家兔股骨头坏死的实验研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26(11): 648-651.
- [41] Liu T, Ma J, Su B, et al. A 12-year follow up study of combined treatment of postsevere acute respiratory syndrome patients with femoral head necrosis [J]. *Therapeutics & Clinical Risk Management*, 2017, 13:1449-1454.
- [42] Ma YW, Jiang DL, Zhang D, et al. Radial extracorporeal shock wave therapy in a person with advanced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016, 95(9): e133-e139.
- [43] 弓永顺, 万超, 徐毅. 甲状旁腺激素联合低频脉冲电磁场治疗老年骨质疏松性股骨粗隆骨折的临床疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(1): 1-4.
- [44] 陈宇雄, 陈贤哲, 倪梦杉, 等. 低频脉冲电磁场在三维支架下对脂肪源干细胞增殖和成骨分化的影响[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(18): 2828-2833.
- [45] 方清清, 李志忠, 周建, 等. 低频脉冲电磁场通过 cAMP/PKA 信号通路促进成骨细胞分化的研究[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(11): 1508-1513.
- [46] 李建平. 低频脉冲电磁场对早期激素性股骨头坏死的治疗作用及机理研究[D]. 武汉大学, 2014.

(收稿日期: 2018-07-16; 修回日期: 2018-10-15)

(上接第 1339 页)

- [22] Zhang Z, Song C, Fu X, et al. High-dose diosgenin reduces bone loss in ovariectomized rats via attenuation of the RANKL/OPG ratio[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(9): 17130-17147.
- [23] Zheng X, Wu G, Nie Y, Lin Y. Electroacupuncture at the governor vessel and bladder meridian acupoints improves postmenopausal osteoporosis through osteoprotegerin/RANKL/RANK and Wnt/ β -catenin signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(2): 541-548.
- [24] He XF, Zhang L, Zhang CH, et al. Berberine alleviates oxidative stress in rats with osteoporosis through receptor activator of NF- κ B/receptor activator of NF- κ B ligand/osteoprotegerin (RANK/RANKL/OPG) pathway [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2017, 17(4): 295-301.
- [25] 魏双双. 雌激素对去卵巢大鼠 Wnt16/ β -catenin/OPG/RANKL 表达的影响[D]. 南京医科大学, 2017.
- [26] Shimizu-Ishihara M, Kawana F, Sasaki T. Osteoprotegerin administration reduces femoral bone loss in ovariectomized mice via impairment of osteoclast structure and function[J]. *J Electron Microsc*(Tokyo), 2002, 51(5): 315-325.
- [27] 赵希云, 张晓刚, 曹林忠, 等. 从脾肾论治骨质疏松症的 OPG/RANK/RANKL 信号调控机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(9): 1206-1210.
- [28] Zhao H, Zhao N, Zheng P, et al. Prevention and Treatment of Osteoporosis Using Chinese Medicinal Plants: Special Emphasis on Mechanisms of Immune Modulation[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 6345857.
- [29] 蒋林博, 宋敏, 刘小钰, 等. 结合力生长因子探讨骨肉不相亲理论与骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(3): 385-388, 405.
- [30] 尚奇, 任辉, 沈耿扬, 等. 基于肾主骨髓理论探讨老年性骨质疏松症的中医治疗[J]. 中医杂志, 2017, 58(16): 1433-1435.
- [31] 董万涛, 吕泽斌, 宋敏, 等. “骨肉不相亲”理论发微—从脾肾论治原发性骨质疏松症的科学涵义[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(6): 714-717.
- [32] Ma B, Zhang Q, Wu D, et al. Strontium fructose 1, 6-diphosphate prevents bone loss in a rat model of postmenopausal osteoporosis via the OPG/RANKL/RANK pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018; 33(4): 479-489.
- [33] 李鸿泓, 于峥, 赵宏艳, 等. “脾肾相关”机理探讨补肾健脾方对脾肾两虚型骨质疏松症大鼠外周血中 OPG、RANKL、VIP、MTL、GAS 含量的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(12): 1628-1631.
- [34] 李鸿泓. 基于破骨细胞分化调节通路 OPG/RANKL 探讨补肾健脾方治疗骨质疏松症的作用机理[D]. 中国中医科学院, 2013.
- [35] 张顺聪, 郭丹青, 李永贤, 等. 淫羊藿苷对人成骨样细胞成骨分化及 OPG/RANKL 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 433-436, 457.
- [36] 李钺, 谢炜星, 晋大洋, 等. 巴戟天防治骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(4): 530-533.
- [37] 武密山, 赵素芝, 任立中, 等. 补肾脂素对成骨细胞核因子- κ B 受体激活配体和骨保护素表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(1): 66-69.
- [38] Chen B, Wang L, Li L, et al. Fructus ligustri lucidi in osteoporosis: a review of its pharmacology, phytochemistry, pharmacokinetics and safety[J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1469.
- [39] 尚艳锋, 陈久毅, 李玉雄, 等. 补肾健脾法对骨质疏松大鼠 OPGmRNA、RANKLmRNA 表达影响的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 16(5): 28-30.
- [40] 尚艳锋, 陈久毅, 李玉雄, 等. 补肾健脾法对骨质疏松大鼠骨组织形态学影响的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 287-288.
- [41] 钟小文. 补肾健脾针法配合阿是穴治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[D]. 广州中医药大学, 2008.

(收稿日期: 2019-02-18; 修回日期: 2019-04-13)