

基于二仙汤“仙灵脾-知母”药对的中医阴阳平衡理论视角探讨中药抗骨质疏松机制研究策略

沈晓峰^{1,2} 梁国强^{1,3*}

1.南京中医药大学附属苏州市中医医院,江苏 苏州 215009

2.南京中医药大学附属苏州市中医医院骨伤科,江苏 苏州 215009

3.苏州市吴门医派研究院,江苏 苏州 215009

中图分类号: R28 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020)10-1542-05

摘要: 中药验方二仙汤治疗骨质疏松症以其不良反应少、标本兼治等特点,已成为临床常用方药。成骨-破骨细胞耦联的骨稳态与中医“阴阳平衡”理论具有微妙的关联性,骨质疏松发病的根本机制即为骨稳态失衡。既往的研究发现二仙汤之“仙灵脾-知母”药对配伍很可能通过“平衡阴阳”改善骨质疏松,是其抗骨质疏松过程中所隐含的规律性特征与辨证施治内涵体现。依托中医阴阳学说诠释成骨细胞与破骨细胞在骨稳态中的阴阳属性,基于二仙汤“仙灵脾-知母”药对的中医阴阳平衡理论视角探讨抗骨质疏松机制研究的策略,阐明这些方法的基本原理以及应用特点,可为阐释药对配伍规律的科学内涵及优化组方的应用提供重要支撑,也可为其他药对的现代研究提供探索性思路与方法。

关键词: 二仙汤;仙灵脾-知母;阴阳平衡;骨质疏松;研究策略

Mechanism research strategies of anti-osteoporosis of Erxian Decoction based on “Balancing Yin and Yang” in Traditional Chinese Medicine of “Xianlingpi-Zhimu”

SHEN Xiaofeng^{1,2}, LIANG Guoqiang^{1,3*}

1.Suzhou TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215009

2.Department of Orthopedics and Traumatology, Suzhou TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215009

3.Suzhou Academy of Women Chinese Medicine, Suzhou 215009

* Corresponding author; LIANG Guoqiang, Email:616250366@qq.com

Abstract: Traditional Chinese medicine such as erxian decoction has become a trend of clinical treatment because it has less side effects and addresses both the symptoms and the root cause. Osteoblasts-osteoclasts coupled bone homeostasis has subtle correlation with the theory of “balancing Yin and Yang” in Traditional Chinese Medicine, and the imbalance of bone homeostasis is the fundamental mechanism of osteoporosis. Previous studies had found that the herb pair “Xianlingpi-Zhimu” for tonifying kidney was likely to improve osteoporosis by “balancing Yin and Yang”, which implicated certain regularity and some connotation of erxian decoction for diagnosis and treatment based on an overall analysis of anti-osteoporosis of the illness and the patient’s condition. Interpretation basis of Yin-Yang property of osteoblasts and osteoclasts in bone balance, mechanism research strategies of anti-osteoporosis of erxian decoction based on “balancing Yin and Yang” in Traditional Chinese Medicine of “Xianlingpi-Zhimu”, this paper provides important support for elucidating scientific connotation of compatibility regularity of herb pairs and application of formulae optimization, as well as explorative ideas and approaches for modern research on other herb pairs.

Key words: erxian decoction; Xianlingpi-Zhimu; Balancing Yin and Yang; osteoporosis; research strategies

基金项目: 全国第六批国家中医师承项目(KJ180101);江苏省青年医学人才项目(QNRC2016252);江苏省苏州市科技发展计划项目(sys2018091)。

* 通信作者: 梁国强, Email:616250366@qq.com

骨质疏松症(osteoporosis, OP)作为一种常见的代谢性骨病,以老年人和绝经后妇女多发,近年又有年轻化的趋势,因其早期症状不明显而易被忽视^[1-2]。其主要病理变化以骨量减低、骨微结构受损、骨脆性增加和骨强度下降等为表现,最为常见并

发病为骨质疏松疏松性骨折^[3]。当前我国的骨质疏松症患者已经超过1亿,随着发病率的上升必然导致医疗费用的不断增加,由此迫在眉睫的是寻找更安全有效的治疗方法和机制研究策略^[4]。既往的临床和实验研究均证实了中医药具有明显的抗骨质疏松成效和潜力^[5]。本文以“仙灵脾-知母”药对配伍及其药效成分的药理协同效应等,在中医阴阳平衡理论视角下探讨成骨细胞(osteoblast, OB)“阴”和破骨细胞(osteoclast, OC)“阳”分别主导骨生成和骨吸收在抗骨质疏松机制研究中的策略,对于药对配伍合理性和科学性的现代研究起到借鉴与参考的作用。

1 二仙汤之“仙灵脾-知母”药对配伍的中医理论内涵

现代中医对骨质疏松的临床表现与研究认为,阴阳平衡是人体物质与功能活动的形成为基础,阴和阳分别代表物质基础和功能活动,二者互根互用,相辅相成。把这种中医的思维赋予给在骨稳态中 OB 和 OC,在宗经典《素问·阴阳应象大论篇》所述:“阴成形,主静”和“阳化气,主动”等特性,可将 OB 及其主导的骨生成归属于“阴”;将 OC 及其主导的骨吸收归属于“阳”。OB 主导的骨生成和 OC 主导的骨吸收通过细胞间信号的交互,完成细胞间的协调耦联,维持骨稳态的动态“阴阳”平衡,进行周期性的骨重建^[6]。以此为基础,对药对配伍效应与功效物质现代研究策略的形成,具有一定的指导意义

二仙汤的基本组方为:仙茅 9 g、仙灵脾 9 g、当归 9 g、巴戟天 9 g、黄柏 4.5 g、知母 4.5 g。方中“二仙”指仙茅和仙灵脾(又名淫羊藿),与巴戟天共同体现温肾阳,补肾精的功效;加黄柏、知母以泻肾火、滋肾阴;配当归以温润养血,调理冲任,全方配伍最为突出的特点是滋阴泻火药与壮阳药共用,既能适应俱虚于下之症,又可兼顾虚火上炎的复杂症候。临床研究已经证实二仙汤可起到有效防治 OP 作用,与中医“骨痿”“骨枯”中“肾主骨”的理念相吻合^[7-8],作用机制与抑制骨吸收和促进骨形成密切相关^[9-10]。但是尚未见以本方中“仙灵脾-知母”作为药对配伍进行系统研究的报道。仙灵脾与知母均始载于汉代《神农本草经》中品,亦是现代临床常用中药。仙灵脾为小檗科草本植物淫羊藿的地上部分,性辛甘温,归肝、肾经。主要功效补肾阳、强筋骨、祛风湿,为临床肾阳虚衰之临证配方常用。主要

治疗 OP、更年期综合征、乳腺肿瘤、心血管综合症等疾病,另外还具有一定的提高机体免疫、抗衰老等药理作用^[11]。知母为百合科植物,以干燥根茎入药,性苦寒,归肺、胃、肾经。具有清热泻火,滋阴润燥的功效。其以盐制品入二仙汤,主治肾阴虚火旺之症,依咸者入肾之理,具有清肾中虚热之效。其在机体的循环系统、免疫系统、中枢神经系统和运动系统等均有一定的药理作用^[12]。由此,依据中医治病调整阴阳平衡过程的理论,根据该方配伍规律,选择温肾阳的仙灵脾与滋肾阴的知母的药对配伍作为对治“阴阳失衡”的代表。仙灵脾作为君药,针对主证起主要治疗作用的药物,知母作为佐药,辅以仙灵脾疗治兼证,亦或调控仙灵脾所具备的药毒性,亦或起反佐作用而发挥“阴阳平衡”的效应。从而利用现代医学的技术方法和效应机制与其有机的结合产生工作假设,从而“解读”中医“阴阳平衡”理论与 OB-OC 间耦联的骨稳态平衡之间的关联性。

2 成骨细胞/破骨细胞“阴阳平衡”交互调节思考

OB 和 OC 间的比例平衡是维持正常骨量的关键且在功能上对应且协同,骨骼的发育和形成与其密切相关。OB 的骨生成相对增强,超过 OC 的骨吸收,或者 OC 活性异常增加,超过骨生成均会导致 OP 等骨性疾病发生^[13]。OB 具有对骨基质合成、分泌的主要功能,而 OC 具有的主要功能为骨吸收,这个耦联的复杂过程涉及多种阳性调节和阴性调节,共同维持骨稳态的平衡^[14]。

OB 和 OC 间均能通过分泌各种阳性调节因子分别正向刺激 OB 和 OC 分化及发育^[15-16]。例如 OB 分泌核因子- κ B 配体的受体激活剂(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF),刺激破骨细胞前体及 OC 的生成和发育。另外 OB 亦能分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、Wnt5a、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1),上调 RANK 的表达,从而来调节 OC 的发育。另如在骨吸收过程中,OC 通过对骨基质的溶解,释放胰岛素样生长因子(insulin like growth factor system, IGFs)、骨成型蛋白质(bone morphogenetic protein, BMPs)和 TGF- β 等,进而刺激成骨细胞的分化和发育^[17]。另一方面,OB-OC 具有稳定的负向阴性调节机制,以互相抑制细胞的分化

和功能。OB 在分泌 RANKL 的同时还能够分泌骨保护素 (osteoprotegerin, OPG), 与 RANKL 拮抗性结合, 抑制 OC 的分化。同样, OC 也能够抑制 OB 的发育和分化。OC 主导骨吸收的同时, 在吸收梳的边缘产生抑制成骨前体细胞分化的因子而抑制 OB 的过度生成^[18]。这些研究充分表明了 OB 和 OC 之间的阳性调节和阴性调节的关系, 可作为划分骨稳态及 OB、OC 阴阳属性的基础试论。

OB-OC 维持的骨稳态是防治骨质疏松症的关键靶标所在, 近年的研究表明 OB-OC 系统内 TGF- β /Smads 通路 与 RANK/RANKL/OPG 存在交互, TGF- β 破骨细胞具有“阴阳”式双向调节破骨细胞的作用^[19]。一方面 TGF- β 通过直接作用于骨髓巨噬细胞 (bone marrow macrophages, BMMs) 诱导 RANKL 与巨噬细胞集落刺激因子结合促进破骨细胞生成; 同步 TGF- β 在 RANKL 的调控下, 通过募集破骨细胞前体细胞 (osteoclast precursor cell, OPC) 而促进 OC 分化, 从而诱导骨吸收增强。调控 OC 分化进程的关键因素为 RANKL 介导 smad2/3 与 Smad4 组成的复合体易位到细胞核, TGF- β 在此过程中能够明显的起到增强作用。另一方面, TGF- β 还能通过影响 BMMPs 周围的基质细胞而间接抑制破骨细胞的形成。再有 TGF- β 亦能通过竞争性结合 RANK 促进 OB 分泌 OPG, 干扰 RANKL 与 RANK 的相互结合, 从而也能起到抑制 OC 分化的功能。另外研究发现 RANKL/RANK/OPG 通路调控细胞的破骨分化, Wnt/ β -catenin 通路主要调节细胞成骨分化和功能。它们可以系统地、局部地传递信号, 在重塑周期内决定骨吸收和形成的平衡, 成为骨质疏松症药物干预的潜在重要目标^[20]。

以上对 OB-OC 之间的“阴阳”耦联作用进行了初步阐述, 基于二仙汤“仙灵脾-知母”药对/“阴阳”属性之间如何沟通交流? 在病理状态下如何通过调整阴阳达到“阴平阳秘”的状态从而发挥防治 OP 的作用? 这些都是研究人员关注的问题。为此有必要进一步通过分析关于仙灵脾与知母文献研究的基础, 判断和验证研究策略的可行性和科学性。

3 “仙灵脾-知母”配伍调节成骨细胞/破骨细胞“阴阳平衡”思考

仙灵脾的主要成分淫羊藿苷为黄酮类淫羊藿总黄酮, 具有抗骨质疏松和促进生殖内分泌功能、抗肿瘤等作用^[21]。淫羊藿苷防治 OP 作用明显与其具有双重活性紧密相关, 其不但能够抑制骨吸收用还

可以促进骨形成。一方面淫羊藿苷通过 Notch 途径抑制过氧化物酶增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)、脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid binding protein 4, FABP4) 和重组人 CCAAT 增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein- α , C/EBP α) 的表达, 抑制 OP 慢性炎症诱导的破骨细胞过度的增殖生长, 提高 OB 的 Smad4 表达水平, 刺激 OB 增殖及其成骨性分化, 另外淫羊藿苷及其活性代谢产物还可通过提高大鼠 OB 的 OPG 表达水平有效调控骨吸收, 阻止 OC 前体细胞分化成熟, 调节 OPG/RANKL 比值来调控骨吸收^[22-23]。另一方面淫羊藿苷抑制 OC 前体细胞的增殖, 抑制 OC 中 P38 和 JNK 信号途径而抑制 OC 发生, 使细胞周期停滞, 诱导成熟 OC 凋亡, 抑制 OC 特异性基因的表达而抑制骨吸收^[24]。同时其还可通过促进 OC 的 OPG 的表达以及抑制 RANKL 的表达进一步阻止骨吸收, 主要为调节 RANKL 与 OPG 比例而调控骨代谢, 从而减少 OC 数量和抑制 OC 分化以及降低 OC 中 Ca^{2+} 浓度^[25]。知母抗 OP 的主要活性成分为知母皂苷, 主要促进 OB 成骨, 一方面其具有抑制 OP 导致机体的周身慢性炎症; 另一方面通过调节 BMP/Smad/Ostrix 信号通路增加 OB 的增殖、分化, 由此对骨髓细胞向 OC 的分化起到一定的抑制, 从而减少 OC 的产生, 以提高其成骨能力^[26]。

综上所述, 二仙汤及其活性物质群均有不同程度促进 OB 增值或者抑制 OC 骨吸收的交互作用等等, 从而抗 OP。淫羊藿苷和知母皂苷皆为二仙汤抗 OP 的核心物质基础。淫羊藿苷发挥其促进骨形成和抑制骨吸收的双重活性, 有效改善 OB-OC 维持的骨稳态而提高骨强度, 而知母皂苷抗 OP 的作用主要是通过促进骨形成, 不抑制骨吸收、提高骨密度, 对骨代谢的影响亦可见一斑^[27]。说明二仙汤之“仙灵脾-知母”药对配伍在抗 OP 过程中与 OB-OC 的稳态平衡存在“阴阳平衡”的联系。

4 结语

现代中医虽将 OP 归于传统中医“骨痿”、“骨枯”等范畴, 临床上对 OP 的防治也体现出独特的疗效以及优势见解^[28]。但是在机制研究方面与现代医学研究交互的阐释尚少见文献报道。既往的研究基础可推断中医“阴阳平衡”理论与 OB-OC 间耦联的骨稳态平衡具有极其微妙的关联性^[29]。根据中医理论关于阴阳内涵与 OB 和 OC 来源的同一性有

机的联系,认为 OB 和 OC 间存在的中医理念的生、克、制、化关系,在骨稳态内体现为典型的阴阳关系,认为 OB 及其主导的骨生成属于“阴”,OC 及其主导的骨吸收属于“阳”,二者“阴阳”动态平衡发挥骨稳态的支撑作用^[30]。

二仙汤收载于《中医方剂临床手册》,是上世纪60年代由上海中医学院附属曙光医院张伯讷教授所创立。集寒热补泻之妙用,发挥温而不燥、凉而不寒和阴阳并调的效用,既温肾阳又补肾精,既滋肾阴又泻相火,共奏调理冲任、平衡阴阳之效^[31]。其防治骨质疏松临证以不良反应小,标本兼顾的特点愈发成为临床的一种治疗趋势。“仙灵脾-知母”药对配伍为“君-佐”的关系,根据二药的中医药属性,仙灵脾为“阳”,知母为“阴”,体现阴阳互补,寒热相济^[32]。

药对是传统中医在辨证施治、遣方用药过程中对两药相合作用的经验总结,能很好地阐释中医方剂“合群妙用”和“合群巧用”的特点;药对不但是单味中药与若干方剂之间的桥梁,而且还是许多方剂隐含的规律性特征与辨证施治内涵体现^[33]。由此提示有必要探讨近代的一些名方中的药对配伍的妙用,既往的研究已经表明二仙汤“仙灵脾-知母”药对对 OB-OC 间双向信号转导平衡具有一定的调节作用。但是以“仙灵脾-知母”作为药对配伍的系统研究 OB 与 OC 之间的信号交流目前尚未见文献报道^[34]。

本文通过基于二仙汤药对“仙灵脾-知母”的中医阴阳平衡理论视角探讨了以 OB 与 OC 之间的关系抗骨质疏松机制研究策略,试论了方法的原理与应用特点,以期能为阐明药对配伍规律的科学内涵及优化组方的应用提供支撑,有助于辨析和认识中药的复杂系统,阐明药对及其方剂多成分通过多种途径作用于人体多个靶点发挥整合调节的优越性及其机制,揭示药对及其方剂配伍规律的科学内涵。中西医理论各异,用中医理论阐释西医观念仍需不断升级更新探索研究的策略。

【参 考 文 献】

[1] 翁绳健,吴立忠,李炜明.肾虚与骨质疏松症关联性研究进展[J].中国中医骨伤科杂志,2018,26(12):89-92.
 [2] 赵丹,施丹,史晓.围绝经期女性预防骨质疏松症研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(2):118-121.
 [3] 游利.骨质疏松症的现状、筛查和预防[J].中国全科医学,2016,19(14):1616-1619.
 [4] Wang Y, Tao Y, Hyman ME, et al. Osteoporosis in China[J].

Osteoporos Int, 2009, 20(10):1651-1662.

- [5] 金瑜.中医药治疗骨质疏松症的疗效分析[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(20):72-73.
 [6] Kim JH, Kim N. Signaling pathways in osteoclast differentiation [J]. Chonnam Med J, 2016, 52(1):12-17.
 [7] 刘波,王莹,谢珍,等.二仙汤及其拆方含药血清对成骨细胞分化的影响[J].中药药理与临床,2019,35(1):22-27.
 [8] 杨昌文,侯晓强,张辉军.二仙汤治疗老年类风湿关节炎伴骨质疏松的疗效观察[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(10):1447-1450.
 [9] 刘波,吴琪,刘志文,等.二仙汤含药血清对过氧化氢诱导成骨细胞骨形成的影响[J].中医杂志,2018,59(15):1318-1322.
 [10] 张建花,沈焱,何玉琼,等.二仙汤抗骨质疏松有效组分对维甲酸致骨丢失大鼠的影响[J].第二军医大学学报,2018,39(2):165-17.
 [11] 罗露,袁志鹰,黄惠勇,等.淫羊藿化学成分及药理研究进展[J].亚太传统医药,2019,15(6):190-194.
 [12] 冯菲.知母的药理作用研究进展[J].中医临床研究,2017,9(12):133,137.
 [13] Laurent M, Antonio L, Sinnesael M, et al. Androgens and estrogens in skeletal sexual dimorphism [J]. Asian J Androl, 2014, 16(2):213-222.
 [14] Shim KS, Lee CJ, Yim NH, et al. Alpinia officinarum Stimulates Osteoblast Mineralization and Inhibits Osteoclast Differentiation [J]. Am J Chin Med, 2016, 44(6):1255-1271.
 [15] Baum R, Gravalles EM. Bone as a Target Organ in Rheumatic Disease: Impact on Osteoclasts and Osteoblasts [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2016,51(1):1-15.
 [16] Chen X, Wang Z, Duan N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions[J].Connect Tissue Res, 2017, 59(2):1.
 [17] Liu FL, Chen CL, Lee CC, et al. The simultaneous inhibitory effect of niclosamide on RANKL-induced osteoclast formation and osteoblast differentiation [J]. Int J Med Sci, 2017, 14(9):840-852.
 [18] Gu DR, Lee JN, Oh GS, et al. The inhibitory effect of beta-lapachone on RANKL-induced osteoclastogenesis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(4):1073-1079.
 [19] Yasui T, Kadono Y, Nakamura M, et al. Regulation of RANKL-induced osteoclastogenesis by TGF- β through molecular interaction between Smad3 and Traf6. [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(7):1447.
 [20] Yasui T, Kadono Y, Nakamura M, et al. Regulation of RANKL-induced osteoclastogenesis by TGF- β through molecular interaction between Smad3 and Traf6 [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(7):1447-1456.
 [21] 袁航,曹树萍,陈抒云,等.淫羊藿的化学成分及质量控制研究进展[J].中草药,2014,45(24):3630-3640.
 [22] 李建国,谢兴文,李鼎鹏,等.中药淫羊藿治疗骨质疏松症的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(3):389-393.

(下转第 1560 页)

- [45] Colaiaanni G, Mongelli T, Cuscito C, et al. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):2811.
- [46] Metzger CE, Narayanan SA, Elizondo JP, et al. DSS-induced colitis produces inflammation-induced bone loss while irisin treatment mitigates the inflammatory state in both gut and bone [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):15144.
- [47] Colaiaanni G, Mongelli T, Colucci S, et al. Crosstalk between muscle and bone via the muscle-myokine irisin [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2016, 14(4):132-137.
- [48] Klangjareonchai T, Nimitphong H, Saetung S, et al. Circulating sclerostin and irisin are related and interact with gender to influence adiposity in adults with prediabetes [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014(2):261545.
- [49] Vibha S, Lawson EA, Ackerman KE, et al. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and are associated with bone density and strength estimates[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e100218.
- [50] Faienza MF, Brunetti G, Sanesi L, et al. High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with type 1 diabetes[J]. *Diabet Res Clin Pract*, 2018, 141(9):14-17.
- [51] Colaiaanni G, Faienza MF, Sanesi L, et al. Irisin serum levels are positively correlated with bone mineral status in a population of healthy children.[J]. *Pediatr Res*, 2019, 85(4):484-488.
- [52] 时超楠,李雪梓,刘玲玲.绝经后妇女血清鸢尾素与骨密度和骨代谢的相关性研究[J].*中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(8): 1125-1128.
- [53] Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(5):1633-1642.
- [54] Wu LF, Zhu DC, Tang CH, et al. Association of plasma irisin with bone mineral density in a large chinese population using an extreme sampling design[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103(3): 246-251.
- [55] Yan J, Liu H J, Guo W C, et al. Low serum concentrations of irisin are associated with increased risk of hip fracture in Chinese older women[J]. *Joint Bone Spine*, 2017, 85(3):353-358.
- [56] Zhang Dongdong, Bae ChuHyun, Lee Junghak, et al. The bone anabolic effects of irisin are through preferential stimulation of aerobic glycolysis[J]. *Bone*, 2018, 114:150-160.
- [57] Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ β -catenin signaling in the treatment of osteoporosis.[J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(2):121-132.
- [58] 史纪元,易智,刘宗智,等.不同程度骨关节炎中 Wnt/ β -catenin 信号通路、OPN 和 MMP-13 的相关性的研究[J].*现代生物医学进展*, 2017, 17(24):4639-4644.
- [59] Lin C, Jiang X, Dai Z, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/ β - catenin signaling[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(10):1651-1661.
- [60] Cai J, Pardali E, Gonzalo Sánchez-Duffhues, et al. BMP signaling in vascular diseases [J]. *FEBS Letters*, 2012, 586(14):1993-2002.
- [61] Ominsky MS, Li X, Asuncion FJ, et al. RANKL inhibition with osteoprotegerin increases bone strength by improving cortical and trabecular bone architecture in ovariectomized rats [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 23(5):672-682.
- [62] Esen E, Lee SY, Wice BM, et al. PTH-IGF signaling promotes bone formation through glycolysis; PTH promotes bone anabolism by stimulating aerobic glycolysis via IGF signaling [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(11):1959-1968.

(收稿日期:2019-11-11;修回日期:2020-02-26)

(上接第1545页)

- [23] 冯云波,刘小坡,曹国龙,等.淫羊藿总黄酮对骨质疏松大鼠的保护作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(15): 1425-1427.
- [24] Liu RH, Kang X, Xu LP, et al. Effect of the combined extracts of herba epimedii and Fructus Ligustris Lucidi on sex hormone functional levels in osteoporosis rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015(9):184802.
- [25] 刘亦恒,臧洪敏,张海英,等.淫羊藿总黄酮对成骨细胞中 OPG 和 RANKL mRNA 基因表达影响的实验研究 [J]. *中药材*, 2005(12):1076-1078.
- [26] 杨茗,季晖,张树平,等.知母皂苷元对成骨细胞活性和破骨细胞分化及功能的影响 [J]. *中国药科大学学报*, 2009, 40(6): 544-548.
- [27] 年华.二仙汤抗骨质疏松的物质基础研究[D].第二军医大学, 2006.
- [28] 朱凌,陈旺,胡胜利.益肾补骨汤联合椎体成形术治疗老年骨质疏松性胸腰椎压缩骨折效果观察[J].*世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(76):143-145.
- [29] Gallagher JC. The pathogenesis of osteoporosis [J]. *Bone Miner*, 1990, 9(3):215-227.
- [30] 赵东峰,邢秋娟,王晶,等.骨稳态中成骨细胞与破骨细胞的阴阳属性[J].*上海中医药杂志*, 2015, 49(4):5-10.
- [31] 上海中医学院.中医方剂临床手册[M].上海:上海人民出版社, 1973:113.
- [32] 陈世洲,毛国庆.二仙汤及加减方治疗骨质疏松症的研究进展 [J].*中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(12):1644-1646, 1651.
- [33] 王胜鹏,陈美婉,王一涛.中药药对的系统研究(I)-理论与物质基础研究[J].*世界科学技术-中医药现代化*, 2012, 14(2):1317-1321.
- [34] Vargas A, Roux-Dalvai F, Droit A, et al. Neutrophil-derived exosomes: a new mechanism contributing to airway smooth muscle remodeling [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55(3): 450-461.

(收稿日期:2019-08-30;修回日期:2020-02-08)