

· 综述 ·

“肾气热则骨枯髓减”探讨儿童糖皮质激素性骨质疏松的发病机制

马涵琳^{1,3} 张霞^{1,2,3*} 张帅^{1,3} 韩姗姗^{1,2,3} 任献青^{1,2,3} 丁樱^{1,2,3}

1. 河南中医药大学儿科医学院,河南 郑州 450000
2. 河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450000
3. 河南中医药大学,河南 郑州 450000

中图分类号: R272;R681;R729 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2023)10-1528-05

摘要: 糖皮质激素性骨质疏松 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP) 是儿童常见的继发性骨质疏松症。因其影响儿童骨骼的正常发育,导致生长发育障碍,降低患儿生活质量,逐渐在世界范围内受到广泛关注。GIOP 归属于中医“骨枯”“骨痿”范畴,其产生与“肾气热”密切相关。肾为水脏,水不胜火,则热灼精枯,骨失濡养发而为病。糖皮质激素属阳刚燥烈之品,为 GIOP 发病的源头,过用可出现热盛阴虚的证候,与“肾气热则骨枯髓减”所述病机相吻合。本文基于此理论,结合现代医学研究探讨 GIOP 的中医发病机制,以期为临床辨证治疗提供思路。

关键词: 糖皮质激素性骨质疏松;儿童;骨痿;中医药;病机

Investigation of the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children based on the theory of marrow loss and bone exhaustion caused by warm kidney qi

MA Hanlin^{1,3}, ZHANG Xia^{1,2,3*}, ZHANG Shuai^{1,3}, HAN Shanshan^{1,2,3}, REN Xianqing^{1,2,3}, DING Ying^{1,2,3}

1. Pediatric Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
3. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

* Corresponding author; ZHANG Xia, Email: zhangxia0600@163.com

Abstract: Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is the most common secondary osteoporosis in children. Because it affects the development of children's bones and leads to growth development disorders, and reduces the quality of life in children, it has gradually attracted wide attention worldwide. GIOP is classified to the category of bone loss and bone impotence in traditional Chinese medicine. Its occurrence is closely related to warm kidney qi. Kidney is the bank of water. Water is conquered by fire. When heat causes marrow exhaustion, the bone is suffered from non-nourishment. Glucocorticoid is the source of GIOP. It belongs to the hot and acrid in traditional Chinese medicine. Overdose of glucocorticoids may cause consumption of kidney essence due to intense heat, which is consistent with the theory of marrow loss and bone exhaustion caused by warm kidney qi. Based on this theory, this paper explores the pathogenesis of GIOP in traditional Chinese medicine combined with modern medical research, in order to provide ideas for clinical dialectical treatment.

Key words: glucocorticoid-induced osteoporosis; children; atrophic debility of bones; traditional Chinese medicine; pathogenesis

基金项目: 中国民族医药学会科研项(2021Z21183-400617); 河南省中医药科学研究专项课题(2019ZY1010, 2021ZY2045); 河南省科技厅-河南省科技研发计划联合基金项目-优势学科培育类(222301420078); 河南省自然科学基金面上项目(222300420488); 2022年度河南省健康中青年学科带头人培养项目[豫卫人(2022)26号]

* 通信作者: 张霞, Email: zhangxia0600@163.com

糖皮质激素性骨质疏松症 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP) 是由糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 长期过量使用所引起的骨性疾病^[1], 是儿童最常见的继发性骨病^[2-3]。与成人不同, 儿童 GIOP 不仅可导致骨量降低、增加骨折风险, 还影响骨生长及成年后的峰值骨量, 导致患儿身高受限, 严重阻碍生长发育, 降低生活质量。儿童

GIOP可归属于中医“骨痿”“骨枯”“骨蚀”等范畴,《黄帝内经》针对骨痿的产生提出:“肾气热则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”,认为热盛伤阴导致的肾精亏损、骨髓失养是发病的关键。GCs的过量应用是GIOP发病的根本原因,儿童服用GCs后可出现面色潮红、五心烦热、口燥咽干、心率增快、血压升高等症状,故中医多将GCs归为阳刚燥热之品,具有辛热的药性,久用可耗气伤阴^[4]。患儿过用GCs而出现热灼精枯,骨失濡养的表现,与《内经》所述“骨痿”病机相合。故基于此,本文从“肾气热则骨枯髓减”理论出发,结合现代医学研究探讨儿童GIOP的中医发病机制,以期为临床辨证诊疗提供思路。

1 “肾气热则骨枯髓减”与儿童GIOP的产生

1.1 从“肾主骨藏精”看肾与骨骼的关系

肾与骨骼的生长发育密切相关,古代医家认为肾气的盛衰常表现于骨。《备急千金要方·卷第十九·肾脏脉论第一》言:“骨应足少阴,少阴气绝则骨枯”。足少阴属肾脉,伏行于肌肉深部濡养骨髓,当肾脉衰竭,则骨髓不濡,具体表现为大骨枯槁,牙齿枯燥,头发干枯等。现代研究也证实了肾与骨的密切关系,从分子特征来看,肾、骨、牙骨质和牙髓均起源于中胚层,在生长发育阶段具有同源性^[6-7]。Annemieke等^[8]研究表明,维生素D活化后可与肾上腺皮质细胞中的维生素D受体结合,对骨起到补充和保护作用。此外,伍子贤等^[9]通过梳理肾与骨的相关研究发现,肾脏可以通过调节钙磷代谢、骨形成蛋白7(BMP-7)、1,25二羟基维生素D₃[1,25(OH)₂D₃]、纤维细胞生长因子23(FGF23)等影响骨的代谢,参与骨骼结构与功能的改变。

肾主骨依托于“肾藏精”的功能,肾精充足是骨骼正常生长和发育的关键。《医经精义》云:“肾藏精,精生髓……精足则髓足,髓足者则骨强”,髓为骨中凝脂,为骨的生长发育提供营养,由肾中所藏先天之精和后天水谷之精而化,肾精盈满,则髓化生有源,骨骼强健,故肾精亏损是骨类疾病产生的根本。现代研究认为“精髓”的生物学基础为间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)^[10]。MSCs源于受精卵,具有自我更新、多向分化与修复等功能,与中医“精为生之本”的概念相符。其中骨髓MSCs可向成骨细胞(osteoblast, OB)、破骨细胞(osteoclast, OC)、成脂细胞等多种骨细胞分化,参与骨的生长和

发育。在分化的过程中,相关信号通路的调节可平衡各细胞间的分化水平,以维持骨稳态^[12]。当平衡破坏,则导致骨病的产生,例如OB与成脂细胞间的平衡被破坏后,成脂细胞分化的增加,可致骨量降低,骨内脂肪细胞堆积,阻断供血,最终发展为股骨头坏死^[13],而OB与OC间的平衡破坏则易诱发骨质疏松^[12]。肾精的亏损受多种因素的影响,《素问·痿论第四十四》中言“肾气热”是导致肾精亏损发为骨痿的主要原因。

1.2 从“热盛伤阴”探讨“肾气热”致GIOP的产生机理

“肾气热则骨枯髓减”源于《素问·痿论第四十四》对“骨痿”发病的相关论述:“肾有邪热,热浊精枯,致使髓减骨枯,腰脊不能举动,变生骨痿。”肾为水脏,精主闭藏而静谧于内,其性属阴,热为阳邪,阳盛则阴病,可致水不胜火、阴不胜阳,髓化无源,骨失濡养,发为骨痿。《石室秘录》进一步阐释了相关机制:“痿废之症,乃阳明火症,肾水不足以滋之,则骨空不能立。”意为邪入阳明易化火,土旺乘水,胃火盛则铄尽肾水,灼耗阴精,出现骨中空虚无法滋润,两足不能支持身体的表现。《下经》曰:“骨痿者,生于大热也”亦表明骨痿由热邪损伤所致,故“热”是骨痿发病的主要原因。现代医学将炎症归为中医的热证^[14]。Evans等^[15]研究发现,炎症状态下全身和局部促肾上腺皮质激素分泌可促进骨髓MSCs向软骨细胞分化增多,而相关研究证实肾阴虚的产生恰好与下丘脑-垂体-肾上腺轴功能相关^[16]。目前暂无研究证明由热邪伤阴所致的疾病更易诱发骨质疏松,但张莉莉等^[17]通过Meta分析发现,在以GCs为主要治疗手段的疾病中,系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等以“热毒伤阴”为基本病机的慢性免疫性疾病并发GIOP的发生率,显著高于肾病综合征这类以“阳虚水泛”为基本病机的肾小球疾病。这从侧面反映了由热邪所致疾病可能更易产生骨骼上的改变。

“肾气热则骨枯髓减”理论所述为骨痿致病的共同机制,“骨痿”所含骨类疾病庞杂,其中原发性骨质疏松(primary osteoporosis, POP)及绝经后骨质疏松(postmenopausal osteoporosis, PMOP)亦归于“骨痿”“骨枯”等范畴。但与儿童GIOP相较,3者“肾气热”致病的原因各有不同。POP为原发性疾病,发病多因自身内伤所致,与中医体质相关,其中阴虚质是原发性骨质疏松症的危险体质^[18],故其“热”多与阴虚体质相关。PMOP多因卵巢功能衰退、雌

激素水平降低导致,病机多与肝藏血功能密切相关,肝肾同源,精血相生,肝血亏虚则不足以生精养骨,因而肝肾阴虚证是 PMOP 的主要证型^[19]。而 GIOP 为外邪所致的继发性疾病,发病原因明确,多不涉及遗传因素,GCs“壮火食气”的药性,是 GIOP 发病的根本。

1.3 GCs 为“壮火之品”是导致“肾气热”的原因

GCs 的长期应用是 GIOP 发病的根源,研究发现泼尼松每日剂量超过 2.5 mg 即会增加罹患骨折的风险,且与用药时长及累积量成正相关^[20]。GCs 分内源性与外源性,外源性激素即药用类 GCs,如泼尼松、甲泼尼龙、地塞米松等,主要应用于肾脏疾病、自身免疫性疾病及各种炎性疾病等^[21],具有抗休克、利尿、升血糖、提高中枢兴奋性等作用。中医因其有补火助阳,回阳救逆,行气利水的功效^[22],且过用会出现食欲亢进、面赤身热、心烦少寐、口干咽燥,舌红少津、脉细数等热盛阴虚之证,故将其归为“温阳燥烈之品”、“壮火之品”^[23-24]。《素问·阴阳应象大论》云:“壮火食气”,GCs 温阳作用虽可调整阴阳失调,但应中病即止。而在临床中,部分疾病如儿童原发性肾病综合征、儿童系统性红斑狼疮等需长期应用 GCs,这使得温阳作用持续存在,加之小儿体禀纯阳,患病更易化火化热,日久则邪热侵入肾脏,伤肾中蛰藏之阴精。精亏则髓无以养,故患儿易出现骨痛、关节变形、身高受限、骨质疏松等临床改变,与“肾气热则骨枯髓减”理论所述病机一致。因而 GCs 的“壮火”偏性是导致“肾气热”的根本原因。

超生理剂量的 GCs 可通过多种信号通路影响骨的代谢与稳态,诱发骨质疏松。研究显示 WNT/ β -catenin 信号通路(以下简称 Wnt 信号通路)的抑制使骨量和密度降低^[25],而过量 GCs 可上调 Wnt 抑制因子 DKK-1 和 sclerostin 的表达,抑制 Wnt 信号通路,促进 OB 的凋亡^[26]。OPG/RANK/RANKL 信号通路可调节 OB 与 OC 间的动态平衡^[27],其骨保护素(osteoprotegerin, OPG)可通过与核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)结合,抑制 OC 的成熟与分化^[28]。Kondo 等^[29]研究发现,过量 GCs 可下调 OPG 的表达,使 RANKL/OPG 比例失衡,增加 OC 分化。Notch 信号通路与骨髓 MSCs 的增殖、分化与凋亡密切相关,是维持骨代谢平衡的重要途径^[30]。Zanotti 等^[31]研究发现,过量 GCs 可通过抑制该通路上 HEY3、HEYL 靶基因的表达,减少骨量的生成。

2 “肾气热则骨枯髓减”理论在 GIOP 治疗中的运用

2.1 中药对 GIOP 的治疗

GIOP 病机为由“热”所致的肾精亏损,因此治疗多从“热”论治,然而不同医者有不同看法。《医宗金鉴》云:“肾不能藏精,坎宫之火无所附而妄行,是精不足者补之以味也,用以大滋肾阴,填精补髓,壮水之主。”GIOP 发病以精亏为本,因此部分医者认为治疗需还精于肾,临床应多用熟地黄、墨旱莲等滋阴益肾填精之品补其所亏,调整阴阳。刘艳秋等^[32]研究显示墨旱莲提取物可调控 RANKL/RANK/NF- κ B 途径抑制 OC 吸收活性。武密山等^[33]研究发现,生地黄有效成分梓醇能促进 OB 株 MC3T3-E1 细胞增殖、提高碱性磷酸酶的活性,促进骨钙素合成和分泌。

“肾气热”是致病的关键,故部分医家认为仅补其不足并不能断其病火之源。邪热侵犯肾阴,病终在阳不在阴,应运用知母、黄柏等药滋阴降火,使邪火去,则病自可愈。现代相关研究亦证实了以上观点,冯萌等^[34]研究发现,知母皂苷 B II 可能通过调节 RANKL/RANK/c-Fos 信号通路,抑制 OC 的分化,改善骨质疏松。刘波等^[35]研究发现,二仙汤中配伍的佐药知母、黄柏能明显增加骨量、防止骨微细结构破坏。但亦有部分医者持不同观点,认为 GIOP 的治疗仅滋阴即可不必降火,提出“凡阳胜者不必泻阳,只补其阴以配阳,使水火均平,自无偏生之患”的观点,在治疗时多选用龟板、龙骨、牡蛎等滋阴潜阳之药,通过降阳亢之火性,使阳重归肾位方法,调节肾中阴阳。杨鹤祥等^[36]研究发现,龟鹿二仙膏可以提高 GIOP 大鼠腰椎骨密度,改善骨小梁结构,增加血清钙磷碱性磷酸酶水平,减少地塞米松引起的骨细胞凋亡数量。龙骨、牡蛎合用除可滋阴潜阳外,其收敛的作用还可防止肾精的进一步亏损,胡振波等^[37]观察发现,龙牡壮骨颗粒对 GIOP 大鼠的治疗效果明显。由以上可知,尽管 GIOP 的治疗方法多样,但调整“肾气热”导致的肾中阴阳失衡,维持肾脏正常的生理机能始终是治疗的根本目的。

2.2 GIOP 的早期预防

GIOP 产生于原发性疾病中 GCs 的长期应用中,减少激素使用是有效降低 GIOP 发病率的关键。目前 GCs 作为某些疾病的一线用药,仍有其不可替代性,故增加了 GIOP 的患病风险。目前国内外尚无儿童 GIOP 相关的诊疗指南,2017 年美国风湿病

协会(American Rheumatology Association, ACR)发布的《糖皮质激素性骨质疏松症预防与治疗指南》中建议^[1],年龄4~17岁的儿童与成人均可通过补充钙和维生素D、双膦酸盐来防治骨量的丢失。但除钙和维生素D之外,双膦酸盐、狄诺塞麦、雷洛昔芬片等药物在儿童中的长期应用及安全性仍缺乏进一步研究,部分药物如特里帕拉甚至明确禁用于儿童^[38-40]。此外,钙剂及维生素D等治疗仅为对症治疗,无法减少患儿对激素的依赖,从根源解决疾病的产生,且长期过量维生素D的补充还会增加胃肠道不良反应及肾结石形成,存在一定局限性。

清·徐大椿在《医学源流论》提出“药有个性之长短,方有合群之妙用”,中药具有种类丰富,功效齐全的优点,可通过合理配伍,发挥相辅相成或相反相成的综合疗效,做到标本兼治,达到真正治疗疾病的目的,如与西药配伍使用可为临床提供更多的选择。因此可在长期应用GCs治疗的疾病中,运用配伍原则,以GCs为“君”取功专力宏之药效,直中病邪,中药为“臣”,为“佐”,为“使”,发挥“增效减毒”的作用,既可扩大疗效,亦可兼顾GIOP等GCs不良反应。以难治性肾病综合征为例,该病以尿蛋白不易缓解或反复发作为临床特点,传统治疗需长期应用GCs及免疫抑制剂^[41],易出现GIOP、青光眼、库欣综合征等不良反应,导致儿童生长发育障碍,迫切需要可减少激素使用的新疗法。而除减少激素的使用外,有效控制激素不良反应,减少疾病反复同等重要。蔡永郁^[42]发现,六味地黄丸在治疗难治性肾病综合征时,可显著提高霉酚酸酯和GCs的疗效并降低不良反应,减少疾病反复。王龙等^[43]提倡以调整阴阳失衡为核心的激素-中药序贯疗法,认为难治性肾病综合征病程较长,反复使用GCs可导致气阴两虚,日久阴损及阳,出现阴阳两虚的证候,使疾病反复形成恶性循环,六味地黄丸既可补肾阴,又可阳中求阴,是治疗难治性肾病气阴两虚型的常用方剂。该方还具有滋阴补血,益精填髓的功效,同时也是治疗GIOP的代表方,这一“异病同治”也在温明韬等^[44]的研究中得到证实,六味地黄丸可通过调节肿瘤坏死因子(TNF)、药物代谢过程、低氧诱导因子(HIF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、FOXO转录因子、雌激素调节、Toll样受体(TLR)等信号通路发挥多成分、多靶点、多网络的抗骨质疏松症的药理作用。故GCs与六味地黄丸联用既可治疗难治性肾病综合征,又可预防和治疗GIOP,减少疾病反复,既发挥了“增效减毒”的作用,又协同治疗了多种并发

症,可达到治疗根本目的。

3 小结

儿童具有“脏腑娇嫩,形气未充”的生理特点,其肾气未盛,骨骼未坚,故与成人相比,儿童GIOP的发病除增加骨折的风险,还严重影响儿童骨骼的正常发育,需要重点关注。GCs作为发病的源头,久服后“壮火”的偏性可内伐于肾,使肾中产生邪火,导致肾精亏损,髓化无源,骨骼失养,产生GIOP,是“肾气热则骨枯而髓减”理论的具体内涵。基于此理论,在临床上平衡肾中阴阳以维持正常肾脏机能是治疗的根本目的,可采用滋阴降火,益肾填精,补益肝肾,滋阴潜阳等法。此外,严格控制GCs的使用,是降低其发病的关键,临床应根据病情变化及时联合二线药物,把握GCs的使用剂量及疗程。目前免疫抑制剂、生物制剂的使用在一定程度上减少了激素的使用,但GCs在多种疾病的治疗中仍具有不可替代的作用。故除“开源”之外,“节流”亦十分重要,在已知治疗方案上联合中药提高GCs的疗效,减少其所产生的GIOP等不良作用,对发挥中医药的优势有着重要的意义。

【参考文献】

- [1] 陈佩玲.2017年美国风湿病协会糖皮质激素性骨质疏松症预防与治疗指南[J].肾脏病与透析移植杂志,2018,27(2):161-167.
- [2] 高洁,陈朝英.儿童糖皮质激素诱发的骨质疏松症[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2021,14(5):537-543.
- [3] 洪建国,徐虹,王天有.儿童糖皮质激素性骨质疏松症(GIOP)规范诊治——儿童GIOP规范诊治全国专家研讨会会议纪要[J].中国实用儿科杂志,2013,28(11):825-829.
- [4] 柳红良,董斐.基于中医理论探讨西药应用思维模式[J].中华中医药杂志,2020,35(6):2715-2718.
- [5] 程海涛,张晓暄,李银辉.肾性骨病发病机制研究及进展[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(10):1550-1554.
- [6] Kiecker C, Bates T, Bell E. Molecular specification of germ layers in vertebrate embryos[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(5):1-25.
- [7] 沙洛,张蕴达.胚眼“囊泡”性发育和其生物学价值[J].国际眼科杂志,2007(1):139-146.
- [8] Annemieke V, Geert C, Roger B, et al. Vitamin D: a pleiotropic hormone[J]. Kidney Int, 2010, 78(2):140-145.
- [9] 伍子贤,戴如璋,林少豪,等.肾性骨病相关分子通路的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(1):146-151.
- [10] 李瀚旻.髓本质研究进展[J].湖北中医药大学学报,2015,17(6):100-103.
- [11] 张进,徐志伟,史亚飞,等.基于干细胞的“脏腑之精”理论内涵研究[J].中医杂志,2012,53(5):364-367.

- [12] 赵久梅,王哲,李学英.调控软骨形成的信号通路及相关因子在骨髓间充质干细胞骨向分化中的作用[J].中国生物工程杂志,2021,41(10):62-72.
- [13] Li J, Liu X, Zuo B, et al. The role of bone marrow microenvironment in governing the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis [J]. *Aging Dis*, 2016, 7(4): 514-525.
- [14] 吕杰,王耀献,刘玉宁.从炎症发病机制探讨糖尿病肾病从热论治[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(1):60-61.
- [15] Evans JF, Ragolia L. Systemic and local ACTH produced during inflammatory states promotes osteochondrogenic mesenchymal cell differentiation contributing to the pathologic progression of calcified atherosclerosis [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79(6): 823-826.
- [16] 潘向军,楼百层,朱延涛.肾阴虚模型制备方法及肾阴虚证研究进展[J].新中医,2019,51(3):23-27.
- [17] 张莉莉,李立东,洪小丽,等.我国人群全身应用糖皮质激素致骨质疏松患病率的 Meta 分析[J].现代预防医学,2022,49(12):2298-2304.
- [18] 杨保星.原发性骨质疏松症与中医体质的相关性分析[D].济南:山东中医药大学,2022.
- [19] 杨洪彬,徐祖健,汪新象,等.绝经后女性骨质疏松症中医证型及证候分布规律的研究[J].四川中医,2009,27(4):23-25.
- [20] van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses[J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2000, 39(12):1383-1389.
- [21] Al-Bishri J, Attar S, Bassuni N, et al. Comorbidity profile among patients with rheumatoid arthritis and the impact on prescriptions trend [J]. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 2013,6:11-18.
- [22] 刘芬芬,羊维,黄琳等.中医学对糖皮质激素主治功效的药性认识[J].中华中医药杂志,2015,30(4):1268-1270.
- [23] 杨巧丽,郑好飞,刘颖.“壮火食气,少火生气”对“火”病和“气”病的指导意义[J].中医学报,2020,35(12):2514-2517.
- [24] 李爱君,毋淑娟,姚瑶,等.中医对糖皮质激素药理作用理解的探讨[J].山西医药杂志,2018,47(6):700-701.
- [25] Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments [J]. *Nat Med*, 2013, 19(2):179-192.
- [26] Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26):2547-2556.
- [27] Ali R, Hammad A, El-Nahery E, et al. Serum RANKL, osteoprotegerin (OPG) and RANKL/OPG ratio in children with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2019, 28(10): 1233-1242.
- [28] Lei G, Zhang L, Hua Q, et al. Middle-aged Female Depression in Perimenopausal Period and Square Dance Intervention [J]. *Psychiatry Danubina*, 2016, 28(4):372-378.
- [29] Kondo T, Kitazawa R, Yamaguchi A, et al. Dexamethasone promotes osteoclastogenesis by inhibiting osteoprotegerin through multiple levels[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 103(1): 335-345.
- [30] Carreira AC, Lojudice FH, Halcsik E, et al. Bone morphogenetic proteins facts, challenges, and future perspectives[J]. *Journal of Dental Research*, 2014, 93(4):335.
- [31] Zanotti S, Yu J, Adhikari S, et al. Glucocorticoids inhibit notch target gene expression in osteoblasts[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 6016-6023.
- [32] 刘艳秋,马慧朋.墨旱莲提取物调控 RANKL/RANK/NF- κ B 途径抑制破骨细胞骨吸收活性[J].中华中医药杂志,2017,32(2):774-777.
- [33] 武密山,赵素芝,李恩,等.地黄活性成分梓醇对小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 增殖、分化和矿化的影响[J].中国药理学通报,2010,26(4):509-513.
- [34] 冯萌,党院霞,刘芬,等.基于分子对接探究知母皂苷 B II 对破骨细胞分化过程中的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(19):146-152.
- [35] 刘波,谢珍,吴琪,等.二仙汤及其拆方对去卵巢大鼠骨质疏松症的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(9):2082-2085.
- [36] 杨鹤祥,刘朋,吕静,等.龟鹿二仙膏对糖皮质激素性骨质疏松大鼠骨细胞凋亡影响的实验研究[J].中华中医药学刊,2022,40(11):8-12,260-261.
- [37] 胡振波,赵刚,刘惟莞,等.龙牡壮骨颗粒对糖皮质激素所致大鼠骨质疏松症作用研究[J].世界中医药,2017,12(12):3068-3070.
- [38] 康小俊,田执梁.儿童糖皮质激素性骨质疏松的防治[J].中国儿童保健杂志,2017,25(6):582-584+610.
- [39] 高洁,陈朝英.儿童糖皮质激素诱发的骨质疏松症[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2021,14(5):537-543.
- [40] 刘海波,孟宪梅,党西强.儿童糖皮质激素性骨质疏松的发病机制及诊治[J].国际儿科学杂志,2016,43(5):364-368.
- [41] 王道静,王筱雯,丁娟娟,等.利妥昔单抗在儿童难治性肾病综合征中的疗效评估[J].中华实用儿科临床杂志,2022,37(19):1473-1477.
- [42] 蔡永郁.六味地黄丸联合霉酚酸酯与糖皮质激素治疗难治性肾病综合征[J].黑龙江医学,2012,36(6):404-406.
- [43] 王龙,高敏,丁樱.丁樱教授辨治小儿肾病综合征经验举隅[J].中国中西医结合儿科学,2017,9(4):361-363.
- [44] 温明韬,梁学振,李嘉程,等.基于网络药理学与分子对接技术探讨六味地黄丸抗骨质疏松症的机制研究[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(8):1129-1134,1153.

(收稿日期:2023-02-06;修回日期:2023-04-03)