

## • 文献综述 •

# “骨-脑轴”在中枢神经系统与骨骼代谢双向调节中的作用及其研究进展

游沛杰<sup>1</sup> 龚冠亦<sup>2</sup> 刘锦涛<sup>2△</sup>

**[摘要]** 骨-脑轴作为近年来备受关注的前沿研究领域,其生理与病理机制的研究取得了显著进展,揭示了骨骼代谢系统与中枢神经系统之间的双向调节机制。然而在神经系统疾病和骨骼疾病的关联及治疗方面,骨-脑轴的研究仍存在不足。基于此,本文首先总结了骨-脑轴的生理与病理机制,探讨了骨骼通过释放骨源性分子调节大脑功能的机制,以及中枢神经系统通过交感神经系统、神经递质及神经-内分泌轴对骨代谢的调控作用。在此基础上,本文进一步详细总结了骨代谢疾病(如骨质疏松)与神经退行性疾病(如帕金森病、痴呆和癫痫)之间的关联,并探讨了靶向骨源性因子及炎症因子在治疗骨骼与神经系统疾病中的应用前景。

**[关键词]** 骨-脑轴;骨代谢;神经系统;骨源性分子

**[中图分类号]** R681 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2025)06-0091-06

**DOI:** 10. 20085/j. cnki. issn1005-0205. 250616

## The Role of the “Bone Brain Axis” in the Bidirectional Regulation of Central Nervous System and Bone Metabolism and Its Research Progress

YOU Peijie<sup>1</sup> GONG Guanyi<sup>2</sup> LIU Jintao<sup>2△</sup>

<sup>1</sup> Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

<sup>2</sup> Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215001, Jiangsu China.

**Abstract** As a frontier research field that has attracted much attention in recent years, the research on the physiological and pathological mechanisms of bone brain axis has made significant progress, revealing the bidirectional regulation mechanism between the bone metabolic system and the central nervous system. However, there are still deficiencies in the study of bone brain axis in the association and treatment of neurological and skeletal diseases. Based on this, this paper first summarizes the physiological and pathological mechanisms of bone brain axis, discusses the mechanism of bone regulating brain function by releasing bone derived molecules, and the regulation of bone metabolism by the central nervous system through sympathetic nervous system, neurotransmitters and neuroendocrine axis. On this basis, this paper further summarizes the association between bone metabolic diseases (such as osteoporosis) and neurodegenerative diseases (such as Parkinson's disease, dementia and epilepsy), and discusses the application prospect of targeting bone derived factors and inflammatory factors in the treatment of bone and nervous system diseases.

**Keywords:** bone brain axis; bone metabolism; nervous system; bone derived molecules

基金项目:江苏省中医药领军人才培养项目(SLJ0310)

江苏省重点学科和医学重点实验室建设项目

(苏卫科教[2022]17号)

苏州市中医骨科重点实验室建设项目(苏财教

[2022]141号)

<sup>1</sup> 南京中医药大学(南京, 210023)

<sup>2</sup> 南京中医药大学附属苏州市中医医院

△通信作者 E-mail: okdoctor@163. com

骨-脑轴(Bone Brain Axis)指骨骼系统与大脑之间通过神经、内分泌和免疫途径相互作用与调控的生物学机制。这一机制揭示了骨骼健康对神经系统功能的潜在影响,同时也表明神经系统可能反过来影响骨骼健康。近年来,该研究领域逐渐崛起,为深入理解骨骼与大脑之间的相互作用提供了新的理论框架和研究方向。现代研究表明,骨骼不仅能够通过分泌骨源性分子调控大脑功能,大脑亦可通过交感神经系统及神

经内分泌轴影响骨代谢,从而维持骨骼与神经系统的稳态。此外,越来越多的证据表明,骨骼疾病与神经系统疾病存在一定关联,二者在病理机制上可能具有共同的分子通路,在临床治疗中亦表现出潜在的相互影响。本文围绕骨-脑轴的生理、病理机制展开论述,重点探讨骨源性因子(如骨钙素、硬化蛋白、成纤维细胞生长因子 23(FGF23)和骨形态发生蛋白(BMPs))在神经功能调控中的作用,以及中枢神经系统如何通过自主神经系统和神经-内分泌轴影响骨代谢。此外,本文综述了骨骼疾病与神经疾病的相关性,并探讨其在临床实践中的应用价值及潜在治疗策略。

## 1 骨-脑轴的生理机制

骨-脑轴的生理作用主要体现在骨骼和大脑之间的相互信号传递。研究表明骨骼通过分泌骨源性分子与中枢神经系统建立了直接的联系,大脑也通过交感神经系统、神经递质和神经-内分泌轴等调控骨骼代谢。

### 1.1 骨骼对大脑的调控

近些年的研究发现,包括骨钙素、硬化蛋白、成纤维细胞生长因子 23 和骨形态发生蛋白在内的多种骨源性分子不仅在骨代谢中发挥关键作用,还可跨越血脑屏障,通过多种信号通路调控神经元功能、学习记忆、情绪状态及神经发育。骨钙素(Osteocalcin)是由成骨细胞分泌的骨源性分子,不仅参与骨代谢,还能够穿越血脑屏障调节大脑的认知功能<sup>[1]</sup>。研究表明骨钙素不仅能够与大脑不同区域的神经元结合(如脑干、海马体等),以促进神经生成、增强学习和记忆能力<sup>[2]</sup>,还可以通过刺激大脑中神经递质(如 5-羟色胺和去甲肾上腺素)的合成,发挥调节情绪状态的关键作用<sup>[3]</sup>。硬化蛋白(Sclerostin)是由骨细胞分泌的负调节因子,其通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对神经元的可塑性和学习记忆功能产生显著影响<sup>[4]</sup>。研究显示硬化蛋白可穿越血脑屏障,并通过与脑内神经元或胶质细胞上的 LRP4/6 受体结合,抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,在调控神经元可塑性、突触形成以及学习和记忆等方面发挥重要作用,从而影响认知功能<sup>[4-5]</sup>。成纤维细胞生长因子 23 是一种由骨细胞和骨母细胞分泌的激素,尽管关于其与大脑功能的研究尚处于初期阶段,但已有证据表明成纤维细胞生长因子 23 可以通过与成纤维细胞生长因子受体(FGFR)结合,激活 MAPK/ERK 等信号通路,对神经系统功能产生潜在影响<sup>[6]</sup>。此外,骨形态发生蛋白作为广为人知的骨骼发育和修复调节因子,近年来研究发现其信号梯度在大脑皮层形态特征的分化中起关键作用,表明骨形态发生蛋白可能在神经发育领域具有重要的调控作用<sup>[7]</sup>。

### 1.2 大脑对骨骼的调控

交感神经系统(Sympathetic Nervous System, SNS)及下丘脑-垂体轴通过调控神经递质、激素及生长因子影响骨代谢,其中交感神经系统抑制骨形成并促进骨吸收,而下丘脑-垂体-甲状旁腺轴(Hypothalamic-Pituitary-Parathyroid Axis, HPT 轴)、下丘脑-垂体-性腺轴(Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis, HPG 轴)和下丘脑-垂体-生长激素轴(Hypothalamic-Pituitary-Growth Hormone Axis, HPS 轴)则分别通过甲状旁腺激素(Parathyroid Hormone, PTH)、性激素及生长激素(Growth Hormone, GH)、胰岛素样生长因子-1(Insulin-Like Growth Factor-1, IGF-1)通路对骨形成与骨吸收进行精细调控。交感神经纤维分布于骨髓和骨膜中,尤其在接近成骨细胞、破骨细胞及骨髓基质细胞的位置,通过神经末梢释放去甲肾上腺素等神经递质,与靶细胞表面的受体结合,从而调节骨细胞功能<sup>[8]</sup>。HPT 轴通过调控甲状旁腺激素的分泌直接参与骨代谢调控,研究表明甲状旁腺激素在骨形成和骨吸收中具有双重效应:持续大剂量甲状旁腺激素可促进骨吸收,而间歇性小剂量甲状旁腺激素则能显著促进骨形成<sup>[9]</sup>。HPG 轴通过调节性激素(如雌激素和睾酮)的分泌影响骨代谢,雌激素通过与雌激素受体结合调控破骨细胞相关基因的表达,抑制破骨细胞的分化和溶骨活性。此外,雌激素还通过上调瞬时受体电位香草酸亚型 5(TRPV5)通道的表达,抑制核因子  $\kappa$ B 受体激活蛋白配体(RANKL)诱导的破骨细胞分化<sup>[10]</sup>。HPS 轴近年来在骨代谢研究中也受到广泛关注,HPS 轴通过调节生长激素的分泌,刺激肝脏产生胰岛素样生长因子-1 并直接作用于骨骼,促进骨形成和抑制骨吸收。胰岛素样生长因子-1 可增强骨基质蛋白的合成,提升成骨细胞活性,从而促进骨矿化并提高骨密度。此外,研究发现胰岛素样生长因子-1 可上调核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体的表达,对破骨细胞的分化与功能调控至关重要<sup>[11]</sup>。这一机制表明胰岛素样生长因子-1 不仅在骨形成过程中发挥关键作用,还通过调节破骨细胞活性影响骨吸收。

下丘脑中的瘦素(Leptin)、神经肽 Y(Neuropeptide Y, NPY)以及中枢神经系统分泌的神经递质(如血清素和多巴胺)在骨代谢的调控中具有重要作用。研究表明瘦素信号的增强会通过交感神经增加对骨骼的神经支配,激活成骨细胞上的  $\beta$ 2-肾上腺素受体( $\beta$ 2-ARs),从而减少骨形成并增加骨吸收<sup>[12]</sup>。此外,瘦素也能够直接刺激成骨细胞分化和骨形成,同时抑制破骨细胞生成,展现出双重调节作用<sup>[13]</sup>。神经肽 Y 作为一种在下丘脑和外周神经系统中广泛表达的促食欲神经肽<sup>[14]</sup>,通过中枢和外周机制参与骨代谢的调控。研

究发现下丘脑中神经肽 Y 表达的增加与骨量减少和破骨细胞活性增强密切相关<sup>[15]</sup>；而在外周神经肽 Y 的 Y1 和 Y2 受体在成骨细胞和破骨细胞上表达，对骨代谢具有合成代谢作用<sup>[16]</sup>。血清素在骨代谢中表现出复杂的中枢及外周效应。中枢血清素水平升高通常伴随骨量减少和破骨细胞活性增加，而外周血清素则对骨代谢具有合成代谢的积极影响<sup>[17]</sup>。例如，中枢血清素合成的关键酶色氨酸羟化酶 2 (Tryptophan Hydroxylase 2) 条件性缺失的小鼠表现出骨量增加的表型，这说明中枢血清素对骨代谢具有抑制作用<sup>[18]</sup>。相反，缺失色氨酸羟化酶 1 (外周血清素产生的关键酶) 的小鼠显示出骨量减少的表型，进一步证明外周血清素对骨骼平衡的促进作用<sup>[19]</sup>。多巴胺作为一种重要的神经递质，通过 D1 型受体促进成骨细胞分化与矿化，并通过 D2 型受体抑制破骨细胞的形成。多巴胺的作用还包括通过自主神经系统间接调控骨代谢，从而维持骨形态和代谢的动态平衡。一项研究指出，多巴胺通过 D1 受体激活细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路，促进骨髓间充质干细胞的成骨分化<sup>[20]</sup>；另一研究表明，多巴胺通过 D2 样受体依赖的机制抑制破骨细胞分化，并通过 cAMP/PKA/CREB 信号通路调控这一过程<sup>[21]</sup>。

## 2 骨-脑轴的病理机制

在多种疾病状态下，骨-脑轴的失调可能对骨骼和大脑的健康产生负面影响。

### 2.1 骨代谢异常对大脑功能的影响

骨源性因子在大脑发育和神经功能调控中具有重要作用，其中骨钙素、硬化蛋白、成纤维细胞生长因子 23 及骨形态发生蛋白等的异常表达均可能影响神经功能，涉及认知能力、突触可塑性及神经炎症调节等多个方面。研究表明骨钙素异常可能显著影响大脑发育。一项研究发现在缺乏骨钙素的小鼠中，海马体体积明显减小，伴随焦虑和抑郁行为增加，以及学习和记忆能力的显著受损<sup>[22]</sup>。进一步研究还表明，骨钙素水平的下降与认知功能减退密切相关<sup>[23]</sup>。此外，哥伦比亚大学的研究团队发现，在暴露于压力源的小鼠中，骨钙素水平迅速上升，其存在对于能量代谢、血糖调节、体温维持和心率增加至关重要<sup>[3]</sup>。基于此，推测骨钙素水平的下降可能会增加抑郁和焦虑的风险。硬化蛋白通过抑制 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路，显著增加  $\beta$ -分泌酶 1 (BACE1) 的表达，进而促进  $\beta$ -淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 的生成和积累，而 A $\beta$  的过度积累是阿尔茨海默病 (AD) 的主要病理特征之一<sup>[4]</sup>。小鼠模型研究还发现，硬化蛋白水平的升高会导致突触密度降低、突触可塑性受损，最终表现为学习和记忆能力下降，以及焦虑和抑郁样行为的增加。因此，硬化蛋白水平的异常 (尤其

是升高) 可能与大脑功能障碍密切相关。近年来，成纤维细胞生长因子 23 的水平异常升高被认为与认知功能障碍显著相关。一项研究比较了 90 例阿尔茨海默病患者和 90 名健康对照者的血清成纤维细胞生长因子 23 水平，发现阿尔茨海默病患者的成纤维细胞生长因子 23 水平显著高于对照组<sup>[24]</sup>。另一项针对 206 例脑小血管病 (CSVD) 患者的研究中，认知功能障碍组患者的成纤维细胞生长因子 23 水平显著高于认知功能正常组<sup>[25]</sup>。此外，在脑梗死患者的研究中也观察到类似结果，认知功能障碍组的血清成纤维细胞生长因子 23 水平显著高于非认知功能障碍组<sup>[26]</sup>。骨形态发生蛋白作为骨骼发育和修复的重要调节因子，其水平异常 (升高或降低) 对大脑均会产生重要影响。当骨形态发生蛋白水平异常升高时，过度激活的骨形态发生蛋白信号通路会加剧神经炎症反应。在创伤性脑损伤模型中，骨形态发生蛋白-4 的表达上调与反应性星形胶质细胞增生和小胶质细胞活化密切相关，这可能进一步加重炎症并影响神经功能恢复<sup>[27]</sup>。此外，骨形态发生蛋白水平的升高可能抑制神经干细胞向神经元分化的能力，从而影响神经再生和修复。在体外研究中，骨形态发生蛋白/维甲酸诱导的神经特异性蛋白 3 (Brin3) 在丙戊酸钠诱导的神经元分化过程中表达上调，提示骨形态发生蛋白在这一过程中具有重要调控作用<sup>[28]</sup>。相反，当骨形态发生蛋白水平异常降低时，其在成熟神经系统中的神经保护作用可能被削弱。在一项大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤模型的研究中，骨形态发生蛋白-7 通过下调 Caspase-3 的表达抑制神经细胞凋亡，从而发挥神经保护作用。然而，当骨形态发生蛋白水平降低时，这种保护机制可能失效，使神经元更易受到损伤<sup>[29]</sup>。因此，骨代谢异常不仅损害骨骼健康，还可能对大脑功能产生深远影响。

### 2.2 大脑功能障碍对骨代谢的影响

中枢神经系统通过自主神经系统和神经-内分泌轴调控骨代谢，其功能失衡可能导致骨吸收增加、骨密度降低，并通过炎症反应等途径进一步影响骨代谢。首先，交感神经系统在骨代谢中占据重要地位。交感神经通过  $\beta$ 2-肾上腺素受体对破骨细胞进行调控，其过度活跃可增加骨吸收，降低骨密度，从而导致骨质疏松<sup>[30]</sup>。其次，中枢神经系统通过多个神经-内分泌轴对骨代谢进行全身性调控。其中，HPT 轴调节甲状腺激素分泌，甲状腺激素过多或不足均可能影响骨代谢。甲状腺激素过多会增强骨吸收，而甲状腺功能减退则会抑制成骨细胞活性<sup>[31]</sup>。HPS 轴则通过皮质醇调节骨代谢，应激状态下皮质醇的过量分泌会抑制成骨作用并增加骨吸收，显著影响骨密度<sup>[32]</sup>。此外，穹窿下器官 (SFO) 作为中枢神经网络的重要节点，通过调控



甲状旁腺素的分泌对骨代谢产生深远影响。研究表明穹窿下器官神经元的过度激活会导致甲状旁腺激素水平升高,从而增加骨吸收,降低骨量<sup>[33]</sup>。最后,中枢神经系统的功能失衡还可能通过炎症反应、血管功能障碍等间接途径影响骨代谢。例如,慢性应激状态下炎症因子(如 IL-6、TNF- $\alpha$ )的持续升高,不仅损害骨细胞功能,还可能加速骨矿物质流失<sup>[34]</sup>。

### 3 骨-脑轴的临床体现

临床实践中,骨骼疾病和神经疾病的相关性可以结合骨-脑轴领域来分析。

#### 3.1 骨质疏松引发神经疾病

骨质疏松不仅影响骨骼健康,还伴随慢性炎症、血管功能障碍及维生素 D 缺乏,这些因素共同损害脑微循环和神经功能,加速认知衰退。同时,骨质疏松相关的血管钙化和情绪障碍进一步加剧认知功能下降,形成恶性循环。首先,骨质疏松患者往往伴有慢性炎症状态和内皮功能障碍。炎症因子如白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的升高,不仅对骨代谢产生不利影响,还可通过破坏血脑屏障(BBB)和引发脑微循环障碍,诱发脑小血管病变<sup>[35]</sup>。其次,骨质疏松与维生素 D 缺乏密切相关,而维生素 D 在神经保护和脑功能调控中发挥着重要作用。维生素 D 受体(VDR)广泛分布于大脑多个区域,其不足可能导致神经元功能受损、炎症反应增强以及脑血流调节异常,加速认知能力的衰退<sup>[36]</sup>。此外,骨质疏松相关的血管钙化进一步加剧了脑血管硬化和弹性下降,显著影响脑部供血能力,从而加重认知功能减退的风险<sup>[37]</sup>。最后,值得注意的是,骨质疏松患者还常伴有抑郁和焦虑等情绪障碍。这些精神症状通过神经-内分泌-免疫网络的相互作用,可能进一步放大对认知功能的损害,形成恶性循环。因此,骨质疏松的管理不仅应聚焦于骨骼健康,还需综合考虑其对脑功能和精神健康的潜在影响。

#### 3.2 神经疾病对骨骼代谢的影响

神经系统疾病(如帕金森病、痴呆和癫痫)通过运动功能障碍、神经调节紊乱、药物影响等多途径干扰骨代谢,显著增加骨质疏松和骨折风险。帕金森病患者由于运动功能障碍导致身体活动减少,而长期卧床及相关肌肉萎缩进一步降低骨骼的机械负荷,从而促进破骨细胞活性,增加骨吸收并加速骨量丢失<sup>[38]</sup>。痴呆患者则因神经调节功能紊乱,常伴随维生素 D 缺乏和慢性炎症,这些因素共同扰乱骨代谢平衡,导致骨重塑过程失衡并增加骨质疏松风险<sup>[39]</sup>。此外,癫痫患者因长期使用抗癫痫药物(如苯妥英钠和卡马西平),这些药物可能通过抑制维生素 D 代谢或直接干扰成骨细胞与破骨细胞的功能,导致骨密度降低<sup>[40]</sup>。综上所述,

这些研究揭示了神经系统疾病通过骨-脑轴调节、内分泌干预以及药物作用等多重途径,对骨代谢产生深远影响,为相关疾病的骨骼并发症管理提供了重要理论依据。

### 4 骨-脑轴的临床应用

在临床实践中,骨-脑轴的研究为治疗多种疾病提供了新的视角和潜在治疗途径。

#### 4.1 神经退行性疾病的治疗

近年来,骨-脑轴在神经退行性疾病治疗中的作用逐渐受到关注,研究表明通过靶向骨代谢和炎症因子等途径,有望为神经退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病)的治疗提供创新的多靶点综合治疗策略。骨细胞作为骨代谢的关键调控因子,其分泌的硬化蛋白能够穿越血脑屏障,直接作用于中枢神经系统,抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活。这一过程削弱了神经元突触的可塑性和结构完整性,加速了阿尔茨海默病等神经退行性疾病的发生与进展。基于这一机制,靶向硬化蛋白的中和抗体(如 Romosozumab)被认为是一种潜在的创新治疗策略,通过恢复神经元内 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的活性,增强突触功能并延缓认知衰退<sup>[4]</sup>。与此同时,脑-肠-骨轴的调节在帕金森病等神经退行性疾病中的作用也引起了广泛关注。研究表明肠道微生物群的紊乱通过影响骨代谢,进一步加剧脑内神经炎症的发生,并损害多巴胺神经元的功能<sup>[41]</sup>。针对这一复杂轴线的干预措施,如改善肠道微生物群结构、增强骨密度和靶向神经炎症,已被提出作为帕金森病综合治疗的新方向。此外,炎症因子和神经递质在骨-脑轴中的作用机制进一步揭示了其在疾病治疗中的潜力。例如,慢性炎症状态下的促炎因子(如 IL-6、TNF- $\alpha$ )不仅通过直接影响神经元生存和突触活动,还可能通过骨骼间接干预脑功能。因此,通过抗炎治疗或增强骨密度的药物干预,被认为在缓解神经退行性病变方面具有潜在的保护作用。这些研究表明,骨-脑轴不仅是神经退行性疾病的重要病理环节,还为开发多靶点综合治疗策略提供了新的研究视角和方向。

#### 4.2 骨质疏松症的治疗

靶向骨源性因子的治疗策略,如骨硬化素抗体和 mTOR 抑制剂,通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 和 mTOR/自噬等关键信号通路,能够促进骨形成、抑制骨吸收,从而为骨质疏松症的治疗提供新的治疗潜力。研究表明 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路以及 mTOR/自噬信号通路在骨代谢中起着至关重要的调节作用。通过靶向这些关键通路的相关因子,开发新的治疗药物已成为当前研究的热点。骨硬化素作为由骨细胞分泌的糖蛋白,能够与 LRP5/6 受体结合并拮抗 Wnt 通路,从而抑制

骨形成。针对骨硬化素的单克隆抗体(如 Romosozumab),通过阻断其作用,促进骨形成并减少骨吸收,最终提高骨密度并降低骨折风险<sup>[42]</sup>。此外,mTOR/自噬信号通路在细胞生存、发展和平衡中发挥着重要作用。研究发现自噬基因的缺陷与骨量下降密切相关,且骨细胞自噬活性下降被认为是老年人骨量丢失的主要原因之一。结合当前的研究成果,推测 mTOR 抑制剂如雷帕霉素(Rapamycin)通过激活细胞自噬,抑制破骨细胞分化,增加骨密度,可能成为治疗骨质疏松症的潜在新药<sup>[43]</sup>。

## 5 总结

本文系统总结了骨-脑轴在骨骼与中枢神经系统双向调控中的生理与病理机制。在生理状态下,骨源性因子调控神经功能,神经系统通过交感神经和神经-内分泌轴反向调控骨代谢;在病理状态下,骨-脑轴失衡可能促进神经退行性疾病和骨质疏松症的发生发展。再结合相关神经疾病及骨骼疾病的靶向治疗,可以认为骨-脑轴在骨骼代谢及骨关节疾病的发生、发展和治疗过程中具有双向调控作用。未来研究应深入解析骨源性因子的分子通路,探索个性化干预策略,并结合临床试验验证疗效。

## 参考文献

- [1] KARSENTY G, FERRON M. The contribution of bone to whole-organism physiology[J]. *Nature*, 2012, 481(7381): 314-320.
- [2] WU J, DOU Y, LIU W, et al. Osteocalcin improves outcome after acute ischemic stroke[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(1): 387-396.
- [3] BERGER J M, SINGH P, KHRIMIAN L, et al. Mediation of the acute stress response by the skeleton[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 890-902.
- [4] SHI T, SHEN S, SHI Y, et al. Osteocyte-derived sclerostin impairs cognitive function during ageing and Alzheimer's disease progression[J]. *Nat Metab*, 2024, 6(3): 531-549.
- [5] 徐伟丽, 牛玲玲, 王文侠, 等. 经典 Wnt 信号通路对骨代谢的调节作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(3): 376-380.
- [6] RICHTER B, FAUL C. FGF23 actions on target tissues with and without klotho[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 189.
- [7] YANG S, WAGSTYL K, MENG Y, et al. Cortical patterning of morphometric similarity gradient reveals diverged hierarchical organization in sensory-motor cortices[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(8): 109582.
- [8] ZHANG Y, CHEN C Y, LIU Y W, et al. Neuronal induction of bone-fat imbalance through osteocyte neuropeptide Y[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(24): e2100808.
- [9] TAKAKURA A, LEE J W, HIRANO K, et al. Administration frequency as well as dosage of PTH are associated with development of cortical porosity in ovariectomized rats[J]. *Bone Res*, 2017, 5: 17002.
- [10] CHEN F, OUYANG Y, YE T, et al. Estrogen inhibits RANKL-induced osteoclastic differentiation by increasing the expression of TRPV5 channel[J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(4): 651-658.
- [11] WANG Y, NISHIDA S, ELALIEH H Z, et al. Role of IGF-1 signaling in regulating osteoclastogenesis[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(9): 1350-1358.
- [12] BEIER E E, SHEU T J, RESSEGUIE E A, et al. Sclerostin activity plays a key role in the negative effect of glucocorticoid signaling on osteoblast function in mice[J]. *Bone Res*, 2017, 5: 17013.
- [13] CORNISH J, CALLON K E, BAVA U, et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo[J]. *J Endocrinol*, 2002, 175(2): 405-415.
- [14] YANG C H, ANN-ONDA D, LIN X, et al. Neuropeptide Y1 receptor antagonism protects  $\beta$ -cells and improves glycemic control in type 2 diabetes[J]. *Mol Metab*, 2022, 55: 101413.
- [15] ELEFTERIOU F, AHN J D, TAKEDA S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART[J]. *Nature*, 2005, 434(7032): 514-520.
- [16] BALDOCK P A, LIN S, ZHANG L, et al. Neuropeptide Y attenuates stress-induced bone loss through suppression of noradrenaline circuits[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(10): 2238-2249.
- [17] SHI H, CHEN M. The brain-bone axis: unraveling the complex interplay between the central nervous system and skeletal metabolism[J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 317.
- [18] YADAV V K, OURY F, SUDA N, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure[J]. *Cell*, 2009, 138(5): 976-989.
- [19] YADAV V K, RYU J H, SUDA N, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum[J]. *Cell*, 2008, 135(5): 825-837.
- [20] WANG C X, GE X Y, WANG M Y, et al. Dopamine D1 receptor-mediated activation of the ERK signaling pathway is involved in the osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 12.
- [21] WANG L, HAN L, XUE P, et al. Dopamine suppresses osteoclast differentiation via cAMP/PKA/CREB pathway[J]. *Cell Signal*, 2021, 78: 109847.
- [22] OURY F, KHRIMIAN L, DENNY C A, et al. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions[J]. *Cell*, 2013, 155(1): 228-241.
- [23] NAKAMURA M, IMAOKA M, TAKEDA M. Interaction of bone and brain: osteocalcin and cognition[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(11): 1115-1123.
- [24] 李婷婷, 陈凤, 刘然. 阿尔茨海默病患者血清 FGF23 和

- ZAG 水平表达与认知功能的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(6): 166-169.
- [25] 王依宁, 廖子蔚, 杜娟, 等. 脑小血管病患者血清 3-NT、Hcy、PLR 和 FGF23 水平与认知功能障碍的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(4): 665-668.
- [26] 马晓伟, 田伟, 冯文霞, 等. 外周血 Lp-PLA2 和 FGF23 水平变化与脑梗死后认知功能障碍的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2024, 27(4): 463-467.
- [27] DIVOLIS G, STAVROPOULOS A, MANIOUDAKI M, et al. Activation of both transforming growth factor- $\beta$  and bone morphogenetic protein signalling pathways upon traumatic brain injury restrains pro-inflammatory and boosts tissue reparatory responses of reactive astrocytes and microglia[J]. Brain Commun, 2019, 1(1): fcz028.
- [28] 何辉, 李雯, 刘娟, 等. 骨形态发生蛋白/维甲酸诱导的神经特异性蛋白 3 在丙戊酸钠诱导神经干细胞向神经元分化过程中的作用[J]. 解剖学报, 2020, 51(6): 832-838.
- [29] 李红云, 裴海涛, 汝丽娟. 骨形态发生蛋白-7 对大鼠脑缺血再灌注后 Caspase-3 表达的影响[J]. 解剖学报, 2012, 43(3): 335-339.
- [30] UYGUR B, DUBERMAN J, FERGUSON S M. A guide to time lag and time lag shortening strategies in oncology-based drug development[J]. J Commer Biotechnol, 2017, 23: 75-81.
- [31] ZHU S, PANG Y, XU J, et al. Endocrine regulation on bone by thyroid[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 873820.
- [32] SUAREZ-BREGUA P, GUERREIRO P M, ROTLLANT J. Stress, glucocorticoids and bone: a review from mammals and fish[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 526.
- [33] ZHANG L, LIU N, SHAO J, et al. Bidirectional control of parathyroid hormone and bone mass by subfornical organ[J]. Neuron, 2023, 111(12): 1914-1932.
- [34] WANG T, HE C. TNF- $\alpha$  and IL-6: the link between immune and bone system[J]. Curr Drug Targets, 2020, 21(3): 213-227.
- [35] MOGHADDASI M, NABOVVATI M, KOUSHKI A, et al. Randomized control trial of evaluation of Clemastine effects on visual evoked potential, nerve fiber layer and ganglion cell layer complex in patients with optic neuritis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 193: 105741.
- [36] SAILIKE B, ONZHANOVA Z, AKBAY B, et al. Vitamin D in central nervous system: implications for neurological disorders[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14): 7809.
- [37] KIM J M, PARK K Y, KIM H R, et al. Association of bone mineral density to cerebral small vessel disease burden[J]. Neurology, 2021, 96(9): e1290-e1300.
- [38] YAJUN W, JIN C, ZHENG RONG G, et al. Betaine attenuates osteoarthritis by inhibiting osteoclastogenesis and angiogenesis in subchondral bone[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 723988.
- [39] REHMAN R, ALAM F, BAIG M, et al. Editorial: vitamin D deficiency and sufficiency in reproduction and bone metabolism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 740021.
- [40] SINISCALCHI A, MURPHY S, CIONE E, et al. Antiepileptic drugs and bone health: current concepts[J]. Psychopharmacol Bull, 2020, 50(2): 36-44.
- [41] AGIRMAN G, YU K B, HSIAO E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. Science, 2021, 374(6571): 1087-1092.
- [42] HEATH V. Pharmacotherapy: novel antibody therapy demonstrates potential for building bone in osteoporosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(3): 125.
- [43] 李希宁, 董颖, 赵宇, 等. 雷帕霉素通过抑制 mTOR 通路激活自噬缓解氟骨症大鼠早期的骨质疏松[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2021, 39(5): 321-327.

(收稿日期: 2025-01-01)

(上接第 90 页)

- [2] 陈栋, 陈春慧, 胡志超, 等. 中国成人腰痛流行病学的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(6): 651-655.
- [3] LAO Y, FU J, CHEN Y, et al. Traditional Chinese herbal compound as complementary treatment for nonspecific low back pain: a randomized controlled trial[J]. Medicine, 2024, 103(45): e40392.
- [4] 顾佳辉, 张培祥. 张培祥辨治腰椎间盘突出症医案举隅[J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(12): 916.
- [5] 陈杨达豪, 劳杨骏, 徐彬, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨张氏腰痛方治疗腰椎间盘突出退变的作用机制[J]. 风湿病与关节炎, 2024, 13(3): 1-6.
- [6] 施玉博, 郭卫春, 余铃. 非特异性下腰痛: 北美脊柱协会(NASS)循证医学指南解读[J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35(10): 1336-1340.
- [7] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 294.
- [8] 彭宝淦, 侯树勋. 交感神经在腰椎间盘的分布和盘源性下腰痛的神经传导通路[J]. 颈腰痛杂志, 2001, 22(3): 247-248.
- [9] 张友, 刘慧林, 林岷瑜, 等. 基于腰腹核心肌群探讨针灸治疗非特异性腰痛的局部用穴思路[J]. 北京中医药, 2024, 43(7): 832-836.
- [10] 钱晓明, 章柯杰, 朱利民. 张氏百草伤膏联合身痛逐瘀汤在急性气滞血瘀型腰椎间盘突出症中的应用[J]. 浙江中医药大学学报, 2023, 47(6): 659-663.
- [11] 朱婷, 李英鹏, 吕邵娃, 等. 经典黑膏药剂型的“方药-效用”特征[J]. 中成药, 2019, 41(3): 650-653.

(收稿日期: 2024-10-08)