

肾虚与骨质疏松症关联性研究进展

翁绳健^{1△} 吴立忠¹ 李炜明¹ 詹洋¹ 吴星¹ 康荣彬¹ 郑萍¹
郭洁梅^{2,3} 滕方舟³ 朱亚菊³ 王建辉³ 李保林³ 苏友新²

[关键词] 肾虚;骨质疏松症;关联性

[中图分类号] R274.39

[文献标志码] A

[文章编号]1005-0205(2018)12-0085-04

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨组织微细结构退变为特征的全身性代谢性骨骼疾病^[1],常见于老年人,随着我国人口老龄化的加剧,其发病率逐年上升。本病常可引起疼痛、脆性骨折、身高缩短、活动功能受限等临床表现^[2],严重影响了患者的日常生活质量,故开展本病防治的相关研究具有积极的意义。中医认为肾之精气是骨骼生长发育的根本,肾虚与 OP 的关系非常密切^[3]。近年来,不少学者采用补肾中药防治 OP,也取得了较好的临床疗效。本文通过对肾虚与 OP 关联性的理论、基础与临床研究三方面进行总结,旨在为 OP 的防治提供参考。

1 理论研究

1.1 中西医对“肾主骨”的认识

中医认为,“肾藏精,生髓,主骨”是肾中精气促进机体生长发育功能的具体体现,骨的生长发育依赖于肾中精气的滋养与推动,肾中精气充盈则骨髓生化有源,骨才能得到髓之滋养。“肾者,精之处也,其充在骨”,也说明肾藏精养骨,具有维持骨骼发挥正常机能的作用。《素问·逆调论》曰:“肾者水也,而生于骨,肾不生则髓不能满,故寒甚至骨也。”说明了肾病伤精,是骨病发生的主要病机。因此,骨骼的生长发育状况与肾精的盛衰密切相关。

现代组织胚胎学已证实^[4],肾与骨的发育均来源于中胚层,说明了两之间具有相关性。有学者通过现代内分泌学角度阐释了“肾主骨”的理论,其认为,肾脏通过自身的分泌促红细胞生成素、糖皮质激素以及体内多种激素,如生长激素、甲状腺素、甲状旁腺激素等互相作用,可直接或者间接影响着人体骨骼的生长及发育^[5]。且肾脏通过 1,25-羟维生素 D₃ (1,25-(OH)₂-VitD₃),化生为骨化三醇,继而调节钙磷代谢,

维持血钙水平,通过一系列的调节作用而促进骨质钙化和骨盐沉着。肾脏所产生的骨形成蛋白-7(BMP-7),具有高效骨诱导活性,可诱导间充质细胞向成骨、成软骨细胞分化,进而产生新生骨,在骨的发育和形成中也起着重要的作用^[6]。

1.2 中西医对骨质疏松症的认识

中医古籍中并无“骨质疏松症”记载,但本病的临床症状与“骨痹”“骨痿”的症状描述相似。《素问·长刺节论》曰:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹”,骨痹的骨髓酸痛症状与 OP 腰背酸痛的症状相契合。而骨痿患者症见腰背酸软,下肢筋脉迟缓,痿弱无力,不能随意运动,或伴有肌肉萎缩,面色暗黑,牙齿枯槁等,也是 OP 患者常见的临床表现^[7]。因此,OP 归属于中医“骨痹”“骨痿”等范畴。在病因病机方面,中医认为“骨痹”“骨痿”的发病与肾虚密切相关。《素问·痹论》有云:“骨痹不已,复感于邪,内舍于肾……”指出肾虚外感,寒邪舍骨,发为酸痛者即为骨痹,骨痹的发生必有肾虚。《素问·痿论篇》记载:“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”“肾者水脏也,今水不胜火,则骨枯而髓虚,故足不任身,发为骨痿”,说明了由于肾水不足不能制火,火热内盛,更耗肾中精气,导致肾无所充,其髓自虚而不养骨,导致骨痿。

现代医学认为,骨骼是一个动态的活性组织,它通过持续的重塑来维持其矿化平衡及自身结构的完整。在骨重塑的过程中,成骨细胞促进新骨形成,破骨细胞加快旧骨吸收,两种过程平衡协调,紧密偶联。当破骨细胞活性超过成骨细胞,旧骨吸收速度大于新骨形成速度,使骨量减少,骨密度降低,骨微结构破坏,造成骨脆性增加,进而导致 OP 的发生。

1.3 肾虚与骨质疏松症的关系

OP 是一种退行性疾病,与衰老的关系极为密切,而肾虚虚损是导致衰老的主要原因,因而肾虚与 OP 的发生存在着相关性。《素问·上古天真论》曰:“女子七岁,肾气盛,齿更发长……;三七,肾气平均,故真牙生而长极;四七,筋骨坚……”、“丈夫八岁,肾气实,发

基金项目:福建省自然科学基金项目(2015J01360)

¹ 福州市第二医院(福州,350004)

² 福建卫生职业技术学院

³ 福建中医药大学

△通信作者 E-mail:13609591369@163.com

长齿更;二八,肾气盛……;三八,肾气平均,筋骨劲强……;四八,筋骨隆盛……;五八,肾气衰,发堕齿槁……;七八,……精少,肾脏衰,形体皆极;八八,则齿发去。”阐述了肾精盛衰与骨骼强劲脆弱的密切联系。肾精充盛,骨髓生化有源,则骨骼得到骨髓的滋养而坚固有力。但随着年龄增长,肾中精气亏虚使骨髓化生不足、筋骨失养导致骨质脆弱。

肾藏精,肝藏血,精血同源,肝阴和肾阴相互滋养。肝阴血亏虚时亦会影响肾藏精主骨的功能,故而骨骼的生长发育亦依赖于肝血、肝阴的滋养。《医宗必读》曰:“东方之木,无虚不可补,补肾即所以补肝;北方之水,无实不可泻,泻肝即所以泻肾。”强调了肾与肝的密切关系,治疗上多相互兼顾。肾藏精,为先天之本,脾主运化,为后天之本,是气血化生之源。骨的生长发育不仅源于肾中精气的化生,也赖于后天之精的滋养。当精气匮乏,骨骼则由强健变脆弱,由脆弱变痿软。因此,肾虚是 OP 发病的关键,亦与肝虚、脾胃气血亏虚等因素密切相关,涉及肾、肝、脾胃等。

2 基础研究

2.1 检测指标关联性

肾虚可通过多个途径影响骨代谢而致 OP,故临床常检测血清中骨代谢标志物以判断肾虚 OP 的程度。骨代谢标志物中骨碱性磷酸酶(BAP)、血清骨钙素(BGP)、I 型前胶原氨基端前肽(PINP)属于骨形成标志物,是成骨细胞活动及骨形成时的代谢产物;而 I 型胶原交联羧基末端肽(ICTP),1,25-(OH)₂-VitD₃ 属于骨吸收标志物,是破骨细胞活动及骨吸收时的代谢产物。有研究者研究发现^[8],肾阴虚及肾阳虚 OP 的骨代谢标志物 BAP,BGP,PINP 及 ICTP 含量存在显著差异,肾阴虚组这些指标均高于肾阳虚组,进一步研究发现,通过补肾中药治疗后肾阴虚组 ICTP 显著下降,肾阳虚组 BAP,BGP 及 PINP 明显上升。由此可知,补肾法可能是通过调节骨组织代谢并调控骨代谢标志物的合成而发挥治疗 OP 的作用。另外,骨密度是骨矿代谢中骨的量化指标,可直接反映 OP 程度,临床上常借助骨密度对 OP 作出诊断及疗效评价,目前医学界一致认为骨密度是诊断 OP 的金标准^[9]。有研究表明^[10],肾虚 OP 患者的骨密度较其他证型 OP 患者低,故认为骨密度与肾虚 OP 具有相关性,骨密度可作为肾虚 OP 的临床诊断的客观指标。也有学者认为^[11],不同证型的 OP 患者检测指标存在差异,其研究结果发现肾阳虚组的雌二醇(E2)水平及肝肾阴虚组的胰岛素样生长因子-1(IGF-1)含量均与气滞血瘀组存在显著差异,认为这 2 个指标可作为 OP 虚证(肾阳虚或肝肾阴虚证)与实证(气滞血瘀证)的鉴别诊断指标。

随着蛋白质组学技术的飞速发展,目前已广泛运用到 OP 诊断和治疗的研究中^[12-14]。有学者通过补肾为主的方药对 OP 大鼠进行干预,运用蛋白质组学技术研究该药对 OP 大鼠股骨皮质骨及腰椎松质骨蛋白

表达的影响。结果发现,与正常大鼠相比,OP 大鼠股骨皮质骨中乳铁蛋白轻链、膜联蛋白等 6 个蛋白及腰椎松质骨中角蛋白、肌动蛋白等 6 个蛋白表达发生改变;而中药干预后的 OP 大鼠股骨皮质骨乳铁蛋白轻链、丙酮酸激酶同工酶等 9 个蛋白及腰椎松质骨血清白蛋白、碳酸酐酶等 7 个蛋白的表达有所调整,认为 OP 的发病与相关蛋白表达改变有关,中药干预 OP 大鼠的效应与其调整上述蛋白表达有关^[15,16]。也有研究表明^[17,18],肾阳虚大鼠股骨皮质骨中出现结合珠蛋白、载脂蛋白 A-I 和线粒体热休克蛋白 60 等 16 个差异表达的蛋白,而金匮肾气丸可反向调整载脂蛋白 A-I、原肌球蛋白异构体 2 α -3 链和热休克蛋白 60 等 6 个蛋白表达趋势。

此外,高通量组学技术的发展也为 OP 证型本质的研究提供了新的平台。有研究者^[19]采用人全基因组表达谱芯片检测 OP 肾阳虚证患者的基因表达谱,发现 OP 肾阳虚证的差异表达基因主要涉及免疫调节、TGF- β 及细胞周期调节等。亦有许多研究表明,促肾上腺皮质激素(ACTH)、促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)等激素水平会影响 OP,常被作为 OP 状态及干预效果的评价指标,而以上指标在肾虚患者中也有相应的改变。

2.2 病证结合动物模型

基础实验研究中常采用雌性大鼠双侧卵巢切除术复制 OP 模型,切除双侧卵巢的雌性大鼠会出现毛发稀疏无光泽、畏寒蜷卧、精神萎靡等肾虚表现,且骨密度及血清中 ACTH,E2,T3 及 T4 水平均显著降低^[20]。这种造模方法可降低雌性大鼠雌激素水平,模拟“天癸竭,地道不通,形坏而无子”的病理过程,即肾精亏虚,出现肾虚症状,证实了 OP 模型大鼠存在肾虚的病机。李媛等^[21]认为,肾虚证的分型与骨质疏松程度之间存在一定的联系,故建立病证结合模型,采用双侧卵巢切除并肌注氢化可的松的方法建立肾阳虚 OP 大鼠模型。结果显示,大鼠出现毛发干枯,畏寒喜暖,蜷缩弓背、小便清长等表现,且血清 cAMP,E2,ACTH,T3 及 T4 水平显著下降,骨密度、骨矿含量、肾上腺及甲状腺系数亦降低,故认为去势联合氢化可的松可成功建立肾阳虚 OP 大鼠模型。夏炳江等^[22]采用肌注地塞米松建立大鼠肾阴虚 OP 模型,结果发现,大鼠出现毛发干枯、躁动、易激动等肾阴虚症状,且肾上腺、脾脏、肝脏指数降低,ACTH 和 TSH 含量升高,E2 降低,cAMP/cGMP 比值升高,认为地塞米松肌注法构建肾阴虚 OP 病证结合模型是可行的,且有造模因素单一、干扰因素少,可控性较强等优点,值得推广。

2.3 补肾中药治疗肾虚骨质疏松症的实验

在研究药物治疗 OP 的基础实验中,常采用补肾为主的方药对肾虚 OP 模型进行干预,通过相关指标检测,研究补肾中药治疗肾虚 OP 的具体机制。丁海虎等^[23]采用地附补肾颗粒对肾虚 OP 模型大鼠进行

干预,结果显示地附补肾颗粒能显著提高模型大鼠 BMD, Ca^{2+} 及 E2 的水平,降低 TRAP 及 ALP 活性及骨转换率,可改善模型大鼠的症状。尚德阳等^[24]采用补肾中药对肾虚 OP 大鼠进行干预,结果表明补肾中药可不同程度地上调骨、肾组织及下调下丘脑组织中 Smurf1/Smurf2 的基因表达水平。故其认为肾虚 OP 的发生,与骨、肾、下丘脑组织中该基因表达异常有关,而补肾中药可调控相关基因,对 OP 有一定的防治作用。周强等^[25,26]通过左归丸对肾虚 OP 大鼠进行灌胃干预,发现模型组大鼠 GPR48, CREB, Notch1 及 BMP9 蛋白的表达水平明显下降,而左归丸可显著上调模型大鼠股骨中上述蛋白的表达,其认为股骨中这些蛋白的表达下降可能是 OP 的发病机理之一,而左归丸可对肾虚 OP 有一定的防治作用。孙宁等^[27]研究发现补肾活血复方可上调肾虚 OP 模型大鼠骨密度、VEGF 蛋白及其 mRNA 的表达,从而起到治疗肾虚 OP 的作用。综上,补肾为主的方药可通过上调肾虚 OP 模型大鼠相关蛋白及基因的表达而起到治疗作用。

3 临床研究

3.1 肾虚与骨质疏松症的关联性

基于“肾主骨”理论,许多学者尝试通过对比临床上不同证型的 OP 患者相关指标以印证肾虚与 OP 的关联性。韩丽萍等^[28]研究发现,肾阴虚证患者骨密度值比肾阳虚、肾阴阳两虚、肝肾阴虚、脾胃气虚证患者更低。黄文庭^[29]也发现肾虚证患者骨密度值以及骨矿含量均明显小于脾胃气虚证、肝阴不足证以及血瘀证,说明肾虚与 OP 患者的骨密度及骨矿含量存在相关性。刘娇萍等^[30]分别对肾阴虚及肾阳虚 OP 患者进行补肾中成药治疗后检测两组患者的骨代谢标志物,研究发现,肾阴虚组 ICTP 明显下降,肾阳虚组 BAP, BGP 及 PINP 明显上升,说明骨代谢指标与 OP 肾阴虚证、肾阳虚证有相关性。许惠娟等^[31]通过研究 OP 肾阳虚证关联基因 LTBP1 的 mRNA 表达水平,发现肾阳虚证 OP 患者 LTBP1 mRNA 表达水平低于正常人,提示 OP 肾阳虚证与 LTBP1 基因表达下调相关联,可作为其区别其他证型的参考指标。总之,通过临床研究可说明肾虚与 OP 之间关系密切。

3.2 从肾论治骨质疏松症的临床研究

中药可多环节、多靶点、全方位地调节机体内环境平衡,且具有不良反应小、价格低廉等特点,在防治 OP 方面显示出独特的优势。肾虚是 OP 发病的关键病机,因此临床上常从肾论治,大多都以“补肾”为基本治疗原则。

刘维等^[32]认为肾虚是 OP 的基本病机,加上 OP 易形成“瘀血-骨营养障碍-瘀血”恶性循环,因此在治疗本病时当以补肾填精、活血通络为主,采用杜仲、续断、牛膝、丹参等补肾活血中药加减治疗。结果显示,患者血清 BGP 及 BAP 明显升高,而 TRACP-5b, PINP 及 CTX 均明显下调,该研究表明补肾活血法中

药的作用机制可能与其调节骨转换代谢平衡相关。张宏波等^[33]采用补肾经方六味地黄丸治疗肾阴虚型 OP,结果发现患者的 BMD 明显提高,他们推测补肾中药可促进机体产生类雌激素样物质,从而增强成骨细胞活性。王国栋等^[34]进一步研究发现,采用补肾法分别治疗肾阴虚型和肾阳虚型 OP,不仅可有效提高患者 BMD,还能改善患者骨痛症状。刘丽香等^[35]基于脾胃为后天之本,气血生化之源,肾精亦须依赖脾精的滋养等理论,提出治疗 OP 时需补益脾胃、补肾兼补脾的观点。郑有鑫等^[36]认为健脾可增进食欲,增加水谷精微的吸收,补肾可延缓先天之本的消耗,健脾和补肾在一定程度可达到先后天双补的效果。其采用健脾益肾通督汤治疗脾肾阳虚型老年性 OP 患者,结果表明患者骨密度及平衡能力得到了提高。梁祖建等^[37]则认为,老年 OP 患者本身年高体衰、先天之精日益衰竭,且存在“因郁致痿、因痿致郁”的恶性循环,故予补肾调肝方治疗,结果表明,治疗组 OP 患者的中医证候疗效、疼痛疗效总有效率明显优于单纯口服阿仑膦酸钠片的对照组。

综上所述,中医药从肾论治,以补肾壮骨方药为主治疗本病,在改善骨密度、调节骨代谢等方面均取得一定的疗效。然而中医药方剂大多为经验方、自拟方,用药繁杂,仍有待进一步探索、规范与统一。

4 展望

现有研究表明,肾虚与 OP 的相关性多体现在肾虚证骨量、骨密度、骨微结构、骨代谢指标及相关蛋白表达等方面,今后临床研究应增加相关终点指标的检测,积极开展相关研究,从而更加直观、客观阐述肾虚与 OP 之间的联系,更有针对性地指导补肾理论在该病治疗中的临床应用,使更多 OP 患者获益。

参考文献

- [1] Costa ALD, Brito LMO, Nascimento ACB, et al. Osteoporosis in primary care: an opportunity to approach risk factors[J]. Revista Brasileira De Reumatologia, 2016, 56(2): 111-116.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 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, 20(5): 413-443.
- [3] 葛继荣, 郑洪新, 万小明, 等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1023-1028.
- [4] 周婉奕, 舒惠荃. “肾主骨”的现代医学证据[J]. 心血管病防治知识: 学术版, 2011(2): 46-47.
- [5] 廖军. 从内分泌学解释中医的“肾主骨”[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(3): 350-352.
- [6] 杨桂莲, 陈明. 从现代医学角度认识中医“肾主骨”之理论内涵[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(17): 159-160.
- [7] 郭鱼波, 王丽丽, 马如风, 等. 骨质疏松的中医病因病机分析及其中医药治疗的前景探讨[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2015, 17(4): 768-772.
- [8] 刘娇萍, 邹小娟, 沈霖, 等. 骨密度、骨代谢与骨质疏松症肾阴、阳虚证型的关系[J]. 光明中医, 2014, 29(4): 702-704.
- [9] 何涛, 杨定焯, 刘忠厚. 骨质疏松症诊断标准的探讨[J].

中国骨质疏松杂志, 2010, 16(2): 151-156.

- [10] 邹伟民, 冯学烽, 许汉权, 等. 骨质疏松症肾虚证与骨密度、OSTA 指数的相关性研究[J]. 江西医药, 2016, 51(6): 531-532.
- [11] 吴健雄, 黄崇博, 蔡桦, 等. 骨质疏松症中医证型与细胞因子、性激素、骨钙素的相关性临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 16(6): 1-3.
- [12] 张董喆, 倪力刚, 赵岩, 等. 蛋白质组学技术与骨质疏松症研究进展[J]. 中医学报, 2013, 28(1): 66-68.
- [13] 张颖, 李湏, 张杰, 等. 基于蛋白质组学方法研究左归丸治疗去卵巢所致骨质疏松症大鼠的作用机制[J]. 河北中医, 2016, 38(7): 1024-1028.
- [14] 杨军, 莫新民, 李劲平. 壮骨止痛方治疗大鼠去卵巢骨质疏松症的蛋白质组学分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(2): 166-168.
- [15] 苏友新, 李远志, 郑良朴, 等. 强骨宝 1 号对去卵巢骨质疏松大鼠腰椎松质骨蛋白质组的影响[J]. 福建中医药, 2011, 43(1): 1-3.
- [16] 苏友新, 李远志, 郑良朴, 等. 强骨宝 1 号对去多卵巢骨质疏松大鼠腰椎松质骨蛋白质组的影响[J]. 福建中医药, 2012, 44(1): 52-54.
- [17] 王艺茹, 王雯婷, 李亚楠, 等. 肾虚大鼠股骨皮质骨差异蛋白质表达分析[J]. 福建中医药, 2015, 47(6): 50-53.
- [18] 郑乃熙, 詹正烜, 张英杰, 等. 金匮肾气丸对肾阳虚证模型大鼠股骨皮质骨差异蛋白质表达的影响[J]. 康复学报, 2017, 27(1): 24-28.
- [19] 李生强, 冯尔宥, 谢冰颖, 等. 原发性骨质疏松症肾阳虚证骨组织全基因表达谱研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7): 846-850.
- [20] 许兵, 刘慧, 金红婷, 等. 经典骨质疏松症模型大鼠的肾虚证研究[J]. 中国骨伤, 2012, 25(9): 766-770.
- [21] 李媛, 许红涛, 李华强, 等. 肾阳虚骨质疏松大鼠动物模型的建立[J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 135-139.
- [22] 夏炳江, 童培建, 孙燕, 等. 地塞米松致骨质疏松肾阴虚型病证结合模型构建与评价的实验研究[J]. 中国骨伤, 2014, 27(8): 673-679.
- [23] 丁海虎, 王迪生, 龙子江, 等. 地附补肾颗粒对肾虚致骨质疏松模型大鼠的影响及机制的实验研究[J]. 安徽医药, 2013, 17(3): 388-390.
- [24] 尚德阳, 邓洋洋, 孙鑫, 等. 补肾中药对肾虚骨质疏松症大鼠骨、肾、下丘脑组织中 Smurf1/Smurf2 的 mRNA 表达影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3629-3633.
- [25] 周强, 孙鑫, 邓洋洋, 等. 左归丸对绝经后骨质疏松症大鼠骨组织中 GPR48、CREB 表达影响的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(9): 1782-1784.
- [26] 周强, 孙鑫, 邓洋洋, 等. 左归丸对去卵巢致绝经后骨质疏松症大鼠骨组织中 Notch1、BMP9 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 43(7): 2782-2784.
- [27] 孙宁, 邓洋洋, 孙鑫, 等. 补肾、活血复方对骨质疏松症模型大鼠 VEGF 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 43(9): 1096-1100.
- [28] 韩丽萍, 王小宁. 骨密度与骨质疏松肾虚证的相关性研究[J]. 陕西中医学院学报, 2009, 32(6): 63-65.
- [29] 黄文庭. 肾虚证与骨质疏松症的相关性研究[J]. 广西中医药, 2017, 40(5): 321-322.
- [30] 刘娇萍, 邹小娟, 沈霖, 等. 骨密度、骨代谢与骨质疏松症肾阴、阳虚证型的关系[J]. 光明中医, 2014, 29(4): 702-704.
- [31] 许惠娟, 谢丽华, 李生强, 等. 绝经后骨质疏松症肾阳虚证的关联基因 LTBP1 mRNA 的表达研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(5): 476-480.
- [32] 刘维, 张磊, 吴沅皞. 补肾活血法治疗老年骨质疏松症 100 例随机对照研究[J]. 中医杂志, 2015, 56(9): 769-772.
- [33] 张宏波, 李程洋. 六味地黄丸对原发性疏松症(肾阴虚型)骨密度影响的临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(6): 18-20.
- [34] 王国栋, 王学超. 补肾法治疗原发性骨质疏松症的临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(9): 30-31.
- [35] 刘丽香, 陆鹏, 任凤艳, 等. 从脾胃论治骨质疏松症[J]. 临床心身疾病杂志, 2016, 22(2): 215-216.
- [36] 郑有鑫, 郑金贤, 胡万云, 等. 健脾益肾通督汤对脾肾阳虚型老年性骨质疏松症患者骨密度及平衡功能的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(25): 115-118.
- [37] 梁祖建, 吴春飞, 张百挡, 等. 补肾调肝方治疗高龄原发性骨质疏松症 32 例临床观察[J]. 中医杂志, 2013, 54(8): 681-683.

(收稿日期: 2018-04-06)

(上接第 84 页)

- [31] Arslan F, Lai RC, Smeets MB, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Stem Cell Res, 2013, 10(3): 301-312.
- [32] Loeser RF. Aging processes and the development of osteoarthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2013, 25(1): 108-113.
- [33] Tofino-Vian M, Guillen MI, Perez DCM, et al. Extracellular vesicles from adipose-derived mesenchymal stem cells downregulate senescence features in osteoarthritic osteoblasts[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017: 7197598.
- [34] Chen TS, Lai RC, Lee MM, et al. Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs [J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(1): 215-224.
- [35] Meng F, Zhang Z, Chen W, et al. MicroRNA-320 regulates matrix metalloproteinase-13 expression in chondrogenesis and interleukin-1beta-induced chondrocyte responses[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(5): 932-941.
- [36] Ning G, Liu X, Dai M, et al. MicroRNA-92a upholds Bmp signaling by targeting noggin3 during pharyngeal cartilage formation[J]. Dev Cell, 2013, 24(3): 283-295.
- [37] Tao SC, Yuan T, Zhang YL, et al. Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model[J]. Theranostics, 2017, 7(1): 180-195.
- [38] Cheng L, Sharples RA, Scicluna BJ, et al. Exosomes provide a protective and enriched source of miRNA for biomarker profiling compared to intracellular and cell-free blood[J]. J Extracell Vesicles, 2014, 3.

(收稿日期: 2018-08-02)