

· 基础研究 ·

补肾通络方促进骨质疏松症大鼠骨形成机制

韩 龙¹ 闵 文² 吴铭杰² 周晨露¹ 韩诗雨¹ 张丁韦¹ 方彭华¹ 袁 翰² 黄桂成²

摘要 **目的** 探讨补肾通络方干预绝经后骨质疏松症骨形成机制。**方法** 将 72 只大鼠采用去卵巢方式制备骨质疏松症动物模型,随机分为模型组、阿仑膦酸钠组、氟化钠组、补肾组、通络组、补肾通络组等 6 组,另设假手术组,每组 12 只,分别予生理盐水(5 mL/kg)、阿仑膦酸钠(1 mg/kg)、氟化钠(5 mg/kg)、补肾方(5.4 g/kg)、通络方(0.9 g/kg)、补肾通络方(6.3 g/kg)灌胃 70 天,1 次/日,假手术组干预同模型组。采用 ELISA 法检测血清碱性磷酸酶(TALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP); 双能 X 线吸收法测定股骨颈骨密度(BMD); Micro-CT 观察骨微结构; RT-PCR、Western Blot 分别检测骨组织 β -catenin mRNA 及蛋白表达。**结果** 与假手术组比较,模型组 TALP 水平、BMD、 β -catenin mRNA 及蛋白表达降低($P < 0.01$, $P < 0.05$), TRAP 水平升高($P < 0.05$)。与模型组比较,阿仑膦酸钠组、补肾组、补肾通络组 TALP 升高($P < 0.01$, $P < 0.05$); 补肾组、通络组及补肾通络组血清 TRAP 水平降低($P < 0.05$); 各给药组 BMD、 β -catenin mRNA 及蛋白表达升高($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与通络组比较,补肾通络组血清 TALP 水平升高($P < 0.05$),血清 TRAP 水平降低($P < 0.05$)。与补肾组、通络组比较,补肾通络组 BMD、 β -catenin 蛋白表达升高($P < 0.05$)。**结论** 补肾通络方增加 β -catenin 表达,促进骨形成,逆转绝经后骨质疏松症骨量丢失,方中两类中药配伍具有协同效应。

关键词 补肾通络方; 骨质疏松症; 骨形成; β -链蛋白

Mechanism of Bushen Tongluo Formula in Promoting Bone Formation in Osteoporosis Rats HAN Long¹, MIN Wen², WU Ming-jie², ZHOU Chen-lu¹, HAN Shi-yu¹, ZHANG Ding-wei¹, FANG Peng-hua¹, YUAN Han², and HUANG Gui-cheng² 1 Hanlin College, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu (225300); 2 The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210023)

ABSTRACT **Objective** To investigate the mechanism of the Bushen Tongluo Formula in promoting bone formation in postmenopausal osteoporosis. **Methods** Totally 72 ovariectomized rats were randomly divided into 6 groups, including the model group, the alendronate group, the sodium fluoride group, the Bushen group, the Tongluo group and the Bushen Tongluo group, a sham-operation group was set up, 12 rats in each group. Each group was respectively given saline (5 mL/kg), alendronate (1 mg/kg), sodium fluoride (5 mL/kg), Bushen Formula (5.4 g/kg), Tongluo Formula (0.9 g/kg) and Bushen Tongluo Formula (6.3 g/kg) for 70 days, once a day. The intervention of sham-operation group was consistent with the model group. Serum total alkaline phosphatase(TALP) and tartrate-resistant acid phosphatase(TRAP) were determined by ELISA, bone mineral density (BMD) was detected with X-ray, bone micro-structure was observed by Micro-CT, bone β -catenin mRNA and protein were measured by RT-PCR and Western Blot. **Results** Compared with the sham-operation group, TALP level, BMD, β -catenin mRNA and protein expression in the model group decreased ($P < 0.01$, $P < 0.05$), TRAP level increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, TALP in the alendronate group, the Bushen group and the Bushen Tongluo group increased ($P < 0.01$, $P < 0.05$), and the serum TRAP level of the Bushen group, the Tongluo group and the Bushen Tongluo group decreased ($P < 0.05$). The expression of BMD,

基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(No. BK20151357);江苏省高等学校大学生创新训练项目(No. 201613981007Y)

作者单位:1. 南京中医药大学翰林学院(江苏 225300); 2. 南京中医药大学第一临床医学院(南京 210023)

通讯作者:闵 文, Tel: 025-85811959, E-mail: wenge1977@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180807.195

β -catenin mRNA and protein in each medication administration group increased ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with the Tongluo group, the level of serum TALP in the Bushen Tongluo group increased ($P < 0.05$), and serum TRAP level decreased ($P < 0.05$). Compared with the Bushen group and the Tongluo group, the expression of BMD, β -catenin protein in the Bushen Tongluo group increased ($P < 0.05$). Conclusions Bushen Tongluo Formula increases the expression of β -catenin, promotes bone formation and reverses bone loss in postmenopausal osteoporosis. There are synergistic effects in the compatibility of Bushen Formula and Tongluo Formula.

KEYWORDS Bushen Tongluo Formula; osteoporosis; bone formation; β -catenin

绝经后骨质疏松症是骨代谢障碍所致的一种全身性骨骼疾病,其病理特征是骨量减少和骨微结构退化,骨脆性明显增加,极易发生骨折,甚至导致死亡,严重危害绝经后妇女身心健康和生活质量^[1,2]。多功能蛋白质 β -链蛋白(β -catenin)是 Wnt/ β -catenin 信号通路的关键分子,在成骨细胞介导的骨形成过程中发挥至关重要的作用^[3]。绝经后骨质疏松症发生与 β -catenin 表达减少密切相关,成骨细胞 β -catenin 表达水平下降将导致成骨细胞数量减少和骨形成障碍^[4]。

补肾通络方是治疗绝经后骨质疏松症的临床验方。该方中补肾中药能增加 β -catenin 蛋白表达,刺激成骨细胞增殖,促进骨形成^[5-9]。而通络中药是否具有上述作用和机制,两类中药是否存在协同增效的配伍效应,目前尚缺乏实验证据。本研究建立去卵巢骨质疏松症大鼠模型,通过观察骨密度、骨微形态、血清相关因子以及骨形成关键因子 β -catenin 等指标,探讨补肾通络方及两类中药对绝经后骨质疏松症骨形成的干预机制。

材料与方

1 动物 6 月龄 SD 系 SPF 级雌性大鼠 104 只,体重 300 ~ 320 g,购于扬州大学比较医学中心,许可证号:SCXK(苏)2012-0004。实验动物于南京中医药大学翰林学院动物实验室饲养 1 周,温度 20 ~ 22 °C,自由饮水和饮食。动物实验经南京中医药大学伦理委员会批准, No. ACV-08(20151116)。

2 药物 补肾方:淫羊藿 12 g 骨碎补 12 g 续断 12 g 茯苓 9 g 白芍 9 g 甘草 6 g。通络方:蜈蚣 5 g 全蝎 5 g。补肾通络方:淫羊藿 12 g 骨碎补 12 g 续断 12 g 蜈蚣 5 g 全蝎 5 g 茯苓 9 g 白芍 9 g 甘草 6 g。上述中药由南京药业股份有限公司生产,经南京中医药大学中药鉴定学教研室刘圣金副教授鉴定为道地药材。制剂由南京中医药大学附属医院制剂室完成,各方分别加水浸泡 2 h,水煎煮 2 次,每次 40 min,合并两次提取液,减压回收溶剂浓缩至

1 g/mL, 4 °C 冷藏备用。西药:阿仑膦酸钠片, 10 mg/片,广东彼迪药业有限公司,批号:20160109,溶解浓度为:0.2 mg/mL;氯化钠,500 g,上海泰坦科技股份有限公司,批号:GB2071B,溶解浓度为:1 mg/mL。

3 仪器与试剂 CFX-Connect 实时定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad), HH-4 数显恒温水浴锅(国华电器有限公司) UV-2450、Shimadzu 分析天平(日本岛津公司), Western Blot 电泳槽(美国 Bio-Rad), Tecan Infinite 200 Pro 多功能酶标仪 30050303 (Tecan Austria GmbH Unterschbergstr 1A A-5082 Grodig, Austria), 小动物双能 X 线仪 MEDIX90 (法国 Medlnk 公司), Micro-CT SKYSCAN1176 (比利时 Bruker 公司), 高速冷冻离心机 3H16R1 (长沙湘智离心机仪器有限公司)。裂解液 RL(北京天根生化科技有限公司,批号:DP424), BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号:P0010), RI-PA 裂解液(康为世纪生物科技有限公司,批号:CW2333), SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒(凯基生物技术公司,批号:KGP113), PVDF 膜(美国 Millipore 公司,批号:R6PA1237B), β -catenin 一抗(CST,批号:8480), β -actin 一抗(北京博奥森生物技术有限公司,批号:bs-0061R), β -actin 上游引物:5'-GGCTGTGTGTCCCTGTATG-3'(美国 Invitrogen 公司,批号:NSO-4413855-001), 下游引物:5'-AATGTCACG-CACGATTTCC-3'(美国 Invitrogen 公司,批号:NSO-4413855-002), 长度 226 bp; β -catenin 上游引物:5'-ACCATCGAGAGGGCTTGTG-3'(上海捷瑞生物工程有限公司,批号:N170116A02), 下游引物:5'-CTGGCGACCCAAGCATTTC-3'(上海捷瑞生物工程有限公司,批号:N170116A03), 长度 75 bp。

4 模型制备及干预方法 大鼠分为假手术组和手术组(将 104 只大鼠编号,将末位数为 1 和 2 的抽取合为一组,作为假手术组,剩余为手术组),分别为 22 只和 82 只。模型制备参照闵文等^[9]方法。全部动物按照 300 mg/kg 水合氯醛腹腔麻醉。用碘伏行

皮肤消毒后,用手术剪刀沿后正中中线切开皮肤,切口长约 2 cm。于肋弓下脊柱旁开 1 cm 处切开肌肉,打开后腹膜。找到位于肾脏后下方的脂肪团,将卵巢轻柔提出,并分离周围脂肪组织,结扎双侧卵巢下方的输卵管、血管。切除双侧卵巢,放入固定液固定。然后逐层缝合,在每侧手术部位注射青霉素 1 mL。假手术组仅切除双侧卵巢旁部分脂肪,余处理同实验组。术后腹腔注射青霉素钠盐 5 万 IU/d,连续 3 天。术后 70 天从两组分别随机选 10 只大鼠,用 7% 水合氯醛 (300 mg/kg) 进行腹腔麻醉,待麻醉生效后,取右侧股骨,去除附着肌肉和结缔组织,采用双能 X 射线骨密度仪进行检测,以验证造模是否成功,经检测模型组造模成功率 100%。检测后剩余假手术组 12 只和手术组 72 只,手术组重新编号,随机分为模型组、阿仑膦酸钠组、氟化钠、补肾组、通络组、补肾通络组 6 组,每组 12 只。假手术组及模型组给予 5 mL/kg 生理盐水,给药剂量按照人与大鼠体表面积折算,补肾组、通络组、补肾通络组分别给予 5.4、0.9、6.3 g/kg 相应药物水提液^[9],阿仑膦酸钠组与氟化钠组分别给予 1.5 mg/kg 相应药物溶解液。每天灌胃 1 次,共 70 天。

5 检测指标及方法 观察并记录各组大鼠体重、精神状态、毛发、活动、饮食饮水、大小便等。给药结束后,动物空腹 12 h,采用 7% 水合氯醛 (300 mg/kg) 进行腹腔麻醉。待麻醉生效后,用 5 mL 一次性注射器从大鼠腹主动脉抽取血液,转入血液采集管,并标记及记录。取出大鼠 L3 椎体以及股骨,剔除软组织及骨膜,以 4 ℃ 预冷生理盐水冲洗干净后,用锡箔纸包裹并标记,放入 -80 ℃ 冰箱中冻存^[9]。

5.1 血清总碱性磷酸酶、抗酒石酸酸性磷酸酶检测 采用 ELISA 检测血清总碱性磷酸酶 (total alkaline phosphatase, TALP)、血清抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)。采用 5 mL 注射器腹主动脉取血 4 mL,转入 5 mL 离心管中,4 ℃ 静置过夜,后用移液枪小心吸出血清转入 1.5 mL 离心管中待用,若保存,置于 -20 ℃ 冰箱。

5.2 骨密度及骨微结构检测 采用双能 X 线吸收法测定股骨颈骨密度 (bone mineral density, BMD),采用 Micro-CT 观察骨微结构。

5.3 RT-PCR 检测骨组织 β -catenin mRNA 表达 按 10 ~ 20 mg 加入 300 μ L 裂解液 RL 抽提骨组织总 RNA。取 RNA 样品,分别测定样品在波长 260 nm 和 280 nm 的吸光值确定 RNA 质量。RNA 浓度 = $A_{260} \times$ 稀释倍数 $\times 0.04$ g/L, $A_{260/280}$ 在 1.8 ~

2.1 视为抽提的 RNA 的纯度符合实验要求。取 2 μ g 总 RNA,用逆转录试剂盒逆转录后 PCR 反应检测 β -catenin mRNA,PCR 反应条件:95 ℃ \times 15 min,95 ℃ \times 30 s,60 ℃ \times 30 s,40 个循环,以 β -actin 为内参照。反应结束后,数据以 $2^{-\Delta Ct} \times 100\%$ 来分析。

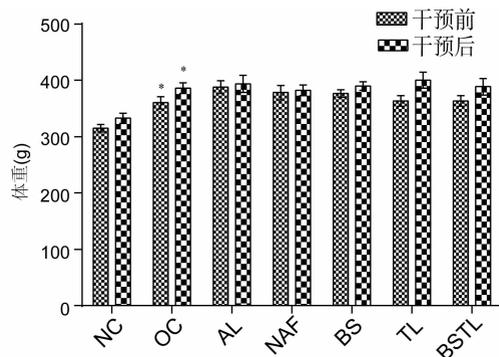
5.4 Western Blot 法检测骨组织 β -catenin 蛋白表达 用液氮将骨组织研磨至粉末状,将粉末转入预冷的离心管,按 0.6 g/mL 的比例加入裂解液剧烈震荡,以使组织充分裂解。3 000 r/min 离心,取上清得到骨组织蛋白。通过 BCA 法测得其浓度。依据所得蛋白浓度调整煮样的浓度,然后,12% 分离胶中加入 30 μ g 样品。接着将分离的蛋白转到 PVDF 膜上;室温封闭 2 h;一抗 4 ℃ 过夜,次日 1xTBST 洗 3 次,每次 10 min;然后室温孵育二抗 2 h。再洗涤后,通过超敏发光液看到免疫反应条带并且使用 Bio-Rad 软件定量。计算公式: $(\beta\text{-catenin}/\beta\text{-actin}) \times 100\%$ 。

6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较,方差齐多重检验采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Duncan's t 检验,方差不齐采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般状态比较 与假手术组比较,造模后模型组大鼠皮毛欠光滑,其他一般状况 (精神状态、活动、饮食饮水、大小便) 均未见明显异常。与模型组比较,给药 70 天后,各给药组大鼠精神状态、活动、饮食饮水、大小便均无差异。

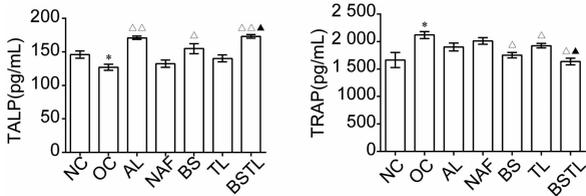
2 各组大鼠体重变化比较 (图 1) 与假手术组比较,模型组大鼠干预前后体重均明显增加 ($P < 0.05$)。与模型组比较,各给药组大鼠体重均无明显变化 ($P > 0.05$)。



注:NC 为假手术组;OC 为模型组;AL 为阿仑膦酸钠组;NAF 为氟化钠组;BS 为补肾组;TL 为通络组;BSTL 为补肾通络组;图 2、5、6、7、8 同;与假手术组比较,* $P < 0.05$ 。

图 1 各组大鼠干预前后体重比较

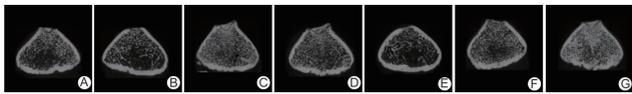
3 各组大鼠血清 TALP 及 TRAP 水平比较 (图 2) 与假手术组比较,模型组大鼠血清 TALP 水平降低($P < 0.05$),血清 TRAP 水平升高($P < 0.05$)。与模型组比较,阿仑膦酸钠组、补肾组、补肾通络组 TALP 血清升高($P < 0.01, P < 0.05$);补肾组、通络组及补肾通络组血清 TRAP 水平降低($P < 0.05$)。与通络组比较,补肾通络组血清 TALP 水平升高 ($P < 0.05$),血清 TRAP 水平降低($P < 0.05$)。



注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$;与通络组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

图 2 各组大鼠血清 TALP 及 TRAP 水平比较

4 各组大鼠骨微形态和 BMD 比较(图 3-5) 与假手术组比较,模型组大鼠骨量明显丢失,骨质形态结构破坏,BMD 降低($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组骨量提升,骨微结构改善,BMD 升高($P < 0.01, P < 0.05$)。与补肾组、通络组比较,补肾通络组

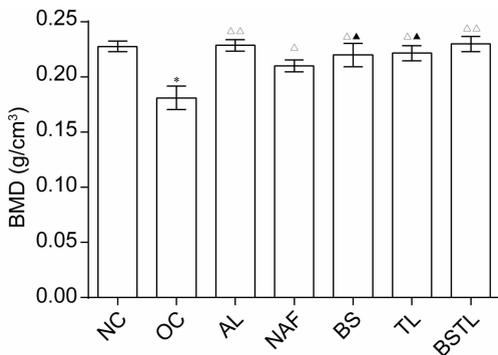


注:A 为假手术组;B 为模型组;C 为阿仑膦酸钠组;D 为氟化钠组;E 为补肾组;F 为通络组;G 为补肾通络组;图 4 同

图 3 股骨 Micro-CT 扫描二维图



图 4 股骨 Micro-CT 扫描三维重建图



注:与假手术组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$;与补肾通络组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

图 5 各组 BMD 比较

BMD 升高($P < 0.05$)。

5 各组大鼠骨组织 β -catenin mRNA 表达比较 (图 6、7) 与假手术组比较,模型组大鼠骨组织 β -catenin mRNA 表达水平降低($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组 β -catenin mRNA 表达升高($P < 0.01, P < 0.05$)。通络组比较,补肾通络组 β -catenin mRNA 表达升高($P < 0.05$)。

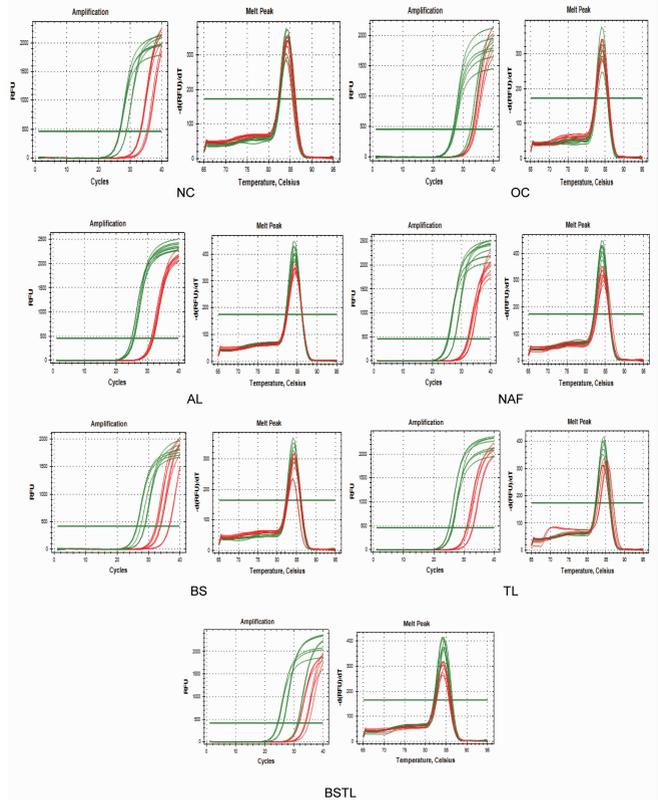
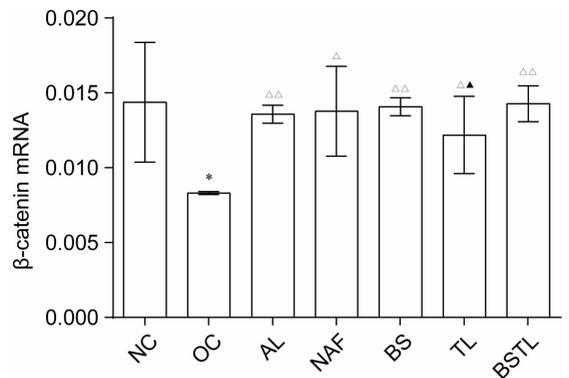


图 6 各组溶解曲线比较

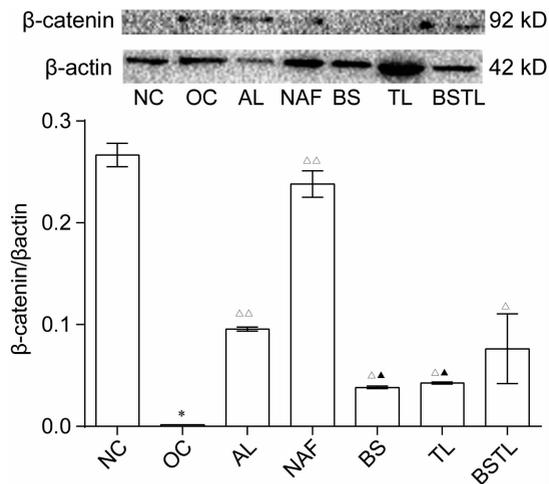


注:与假手术组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$;与补肾通络组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

图 7 各组 β -catenin mRNA 表达比较

6 各组大鼠骨组织 β -catenin 蛋白表达比较 (图 8) 与假手术组比较,模型组大鼠骨组织 β -cate-

nin 蛋白表达水平降低 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 各给药组 β -catenin 蛋白表达升高 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与补肾组、通络组比较, 补肾通络组 β -catenin 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)。



注: 与假手术组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与补肾通络组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

图 8 各组 β -catenin 蛋白表达比较

讨 论

中医学认为, 肾主骨生髓, 骨的生长退化与肾密切相关。“肾虚则骨枯髓减”直接指明, 肾虚是骨质疏松症的基本病机^[10]。现代研究证实, 肾虚是导致骨质疏松症之衰老和增龄疾病的根本病理因素^[11-14]。骨质疏松症还具有久痛、久病的络病特质。骨质疏松症多发老年人群, 肾精亏虚, 气血不畅, 骨络失养, 引起“不荣则痛”; 身体机能衰退, 易受外邪侵袭, 继生痰瘀阻滞骨络, 导致“不通则痛”。因此, 络阻是肾虚导致的重要继发病机, 通络是补肾治疗骨质疏松症的必要补充。

去卵巢后雌性大鼠骨密度降低, 证明造模成功。实验发现, 模型组大鼠体重明显高于假手术组, 可能与雌激素减少引起的内分泌紊乱密切相关^[15,16]。模型大鼠血清 TALP、TRAP 水平分别明显降低和升高, 较好地模拟了绝经后骨质疏松症患者骨形成障碍和骨吸收亢进的异常骨代谢状态, 双能 X 线和 Micro-CT 也直观反映出骨量丢失和骨微结构病变。补肾通络方是基于 PMOP“肾虚络阻”核心病机深入认识拟定的临床验方^[8], 由淫羊藿、骨碎补、续断、蜈蚣、全蝎、茯苓、白芍、甘草等中药组成。该方以补肾壮骨功效明显的淫羊藿、骨碎补、续断为主药, 配伍蜈蚣、全蝎等虫类通络中药。从干预的结果可以看出, 补肾方、通络方、补肾通络方与阳性对照药物一

致, 对模型大鼠骨重建失衡都有明确的纠正作用, 均能有效逆转骨量丢失和修复骨微结构。与补肾方、通络方相比, 补肾通络方作用更为明显。补肾组、补肾通络组血清 TALP 水平提升证实了其促进的骨形成的积极作用。

β -catenin 是骨形成的直接和关键调节因子, 其表达水平和骨形成呈正相关。 β -catenin 表达降低将导致血清 TALP 增加, 骨密度降低以及骨微形态结构显著变化^[4], 导致骨质疏松症发生。该机制在本研究中再次得到证实。补肾方、通络方、补肾通络方均能提升去卵巢骨质疏松症大鼠骨组织 β -catenin mRNA 和蛋白表达水平, 而补肾通络方对 β -catenin mRNA 和蛋白表达水平的提升作用明显优于补肾方和通络方, 这也从分子水平证实和解释了补肾通络方中两类中药配伍的协同效应, 对临床治疗绝经后骨质疏松症具有重要的指导意义。

本研究明确了通络法及虫类中药提升骨组织 β -catenin 表达水平和促进骨形成的效应机制, 为其临床运用提供了实验依据, 拓展了骨质疏松症“从肾论治”的传统思路。但由于实验设计局限, 补肾中药、通络中药的配伍比例及其治疗骨质疏松症的量效关系有待深入研究。

利益冲突: 作者申明无竞争性利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 申浩, 魏戎, 谢雁鸣, 等. 绝经后骨质疏松症骨折危险因素及中医症状相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(1): 50-56.
- [2] 刘晨, 李兴勇, 姚兴璋, 等. 绝经后骨质疏松症的流行病学概况及发病机制研究进展[J]. 中医正骨, 2018, 30(3): 52-55.
- [3] Di NC, Zizzari VL, Zara S, et al. RANK/RANKL/OPG signaling pathways in necrotic jaw bone from bisphosphonate-treated subjects [J]. Eur J Histochem, 2015, 59(1): 2455.
- [4] Liu Y, Huang L, Hao B, et al. Use of an osteoblast overload damage model to probe the effect of icariin on the proliferation, differentiation and mineralization of MC3T3-E1 cells through the Wnt/ β -Catenin signalling pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(4): 1605-1615.
- [5] 肖亚平, 曾杰, 焦琳娜, 等. 补肾中药对骨质疏松症的治疗及其信号通路调节作用的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(1): 21-30.
- [6] 刘光旺, 高娟, 郭含军, 等. 补肾填精中药血清对去势小鼠骨髓干细胞 Wnt/ β -catenin 成骨分化信号通路的影响

[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(4): 324 - 329.

[7] 许应星, 吴承亮, 吴岩, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白在补肾活血颗粒含药血清影响成骨细胞过程中的表达及意义[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4): 537 - 541.

[8] 闵文, 黄桂成, 马勇, 等. 补肾通络对原发性骨质疏松症中医证候影响的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(5): 344 - 346.

[9] 闵文, 黄桂成, 华永庆, 等. 补肾通络方对去卵巢骨质疏松模型大鼠骨组织 RANKL/OPG 基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(15): 258 - 261.

[10] Ohlsson C. Bone metabolism in 2012: Novel osteoporosis targets [J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(2): 72 - 74.

[11] 尹君, 李根林, 杜志谦. 补肾方药治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 中医正骨, 2009, 21(4): 67 - 70.

[12] 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): 1 - 2.

[13] 戴芳芳, 岳丽. 肾虚与骨质疏松症的理论与临床研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(1): 20 - 22.

[14] Wang SJ, Yue W, Rahman K, et al. Mechanism of treatment of kidney deficiency and osteoporosis is similar by traditional Chinese medicine [J]. Current Pharm Des, 2016, 22(3): 312 - 320.

[15] Frank A, Brown LM, Clegg DJ. The role of hypothalamic estrogen receptors in metabolic regulation [J]. Front Neuroendocrinol, 2014, 35(4): 550 - 557.

[16] Antunes IF, Willemsen ATM, Sijbesma JWA, et al. In vivo quantification of ER β expression by pharmacokinetic modeling: studies with 18F-FHNP PET [J]. J Nuclear Med, 2017, 58(11): 1743 - 1748.

(收稿: 2017 - 04 - 29 在线: 2018 - 09 - 03)
责任编辑: 赵芳芳

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总编辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷燕

顾问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之
曹洪欣 韩济生

编辑委员

于德泉	王一涛	王卫霞	王宁生	王伟	王阶	王拥军(上海)	王拥军(北京)	王昌恩		
王学美	王硕仁	王舒	卞兆祥	方邦江	方敬爱	邓跃毅	叶文才	田金洲	史载祥	白彦萍
吕志平	吕维柏	朱兵	朱明军	危北海	庄曾渊	刘干中	刘瓦利	刘龙涛	刘平	刘良
刘建平	刘建勳	刘保延	刘鲁明	齐清会	阮新民	孙汉董	孙燕	阳晓	花宝金	苏励
李乃卿	李大金	李廷谦	李军祥	李连达	李国栋	李国勤	李恩	李涛	李焕荣	杨任民
杨宇飞	杨秀伟	连方	时毓民	吴大嵘	吴万垠	吴泰相	吴根诚	吴烈	邱峰	张大钊
张卫东	张永贤	张永祥	张荣华	张俊华	张亭栋	张家庆	张敏州	张敏建	陆付耳	陈士奎
陈小野	范吉平	范维琥	林志彬	林谦	林瑞超	郁仁存	果德安	季光	周俊	周霁祥
郑国庆	赵一鸣	赵伟康	赵芳芳	赵健雄	胡义扬	胡晓梅	胡镜清	侯凡凡	饶向荣	洪传岳
栗原博(日本)	夏城东	顾振纶	徐凤芹	徐浩	殷惠军	凌昌全	高瑞兰	郭军	郭艳	
郭赛珊	唐旭东	黄光英	黄熙	黄璐琦	梅之南	曹小定	崔红	麻柔	梁春	梁挺雄
梁晓春	梁繁荣	董竞成	董福慧	谢竹藩	谢明村	谢恬	蔡定芳	裴正学	廖福龙	衡先培
戴瑞鸿	Yung-chi CHENG(美国)	Sheng-xing MA(美国)	Qun-hao ZHANG(美国)							

(以上名单按姓氏笔画为序)