DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20220825.003
网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.r.20220825.1044.006.html

基于“肾-血-骨”理论探究 GH/IGF-1 系统在青娥丸防治骨质疏松症中的作用机制

孙 鑫,杨铠宁,王庆谚,李 佳,杨 芳,燕 燕,尚德阳,付夜平
(辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110032)

[摘要] **目的**:通过观察大鼠血、肾及骨组织生长激素(GH)/胰岛素样生长因子-1(IGF-1)系统的变化,探讨青娥丸对肾虚骨质疏松症的防治作用及机制,为研究肾虚骨质疏松症的病因病机提供依据。**方法**:大鼠骨质疏松症模型采用去卵巢法建立,将其随机依次分为正常组、模型组、西药组、健脾组、青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量组、青娥丸低剂量组,灌胃给药8周后取材,ELISA法检测血清碱性磷酸酶(ALP),抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP),以及肾、骨和血中生长激素(GH)、生长激素受体(GHR)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)的含量,所得数据用SPSS 25.0软件进行统计分析。**结果**:与正常组相比,模型组大鼠血清TRACP、ALP含量显著增加,提示大鼠发生高转换性骨质疏松;与正常组相比,模型组大鼠血、骨及肾组织GHR、IGF-1及IGF-1R的含量显著下降;与模型组相比,青娥丸高、中、低剂量组血清TRACP、ALP含量显著降低;与模型组相比,青娥丸高、中、低剂量组血、骨及肾组织GHR、IGF-1及IGF-1R的含量升高。**结论**:青娥丸能够改善骨质疏松症骨代谢情况;青娥丸可能是通过提高血、骨及肾中GHR、IGF-1及IGF-1R的含量实现对骨质疏松症防治。

[关键词] 肾虚;生长激素(GH);绝经后骨质疏松症(PMOP);生长激素受体(GHR);青娥丸;胰岛素样生长因子-1(IGF-1)
[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2022)23-1785-07

Based on the theory of “Kidney-blood-bone” to explore the mechanism of GH/IGF-1 system in the prevention and treatment of osteoporosis in Qing ´e pill

SUN Xin, YANG Qi-ning, WANG Qing-yan, LI Jia, YANG Fang, YAN Yan, SHANG De-yang, FU Ye-ping
(*Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, *Shenyang* 110032, *China*)

[*Foundation Project*]: *Project of Science and Technology Department of Liaoning Province* (2019-*ZD*-0958); *General Program of National Natural Science Foundation of China* (81973719); *Youth Program of NSFC* (82104709)

[*Author*]: *SUN Xin*, *Ph.D.*, *Associate Professor*, *E-mail*: *zyxy-sunx@lnutcm.edu.cn.*

Received: 2022-06-19 *Revised*: 2022-08-22 *JHMU*, 2022;28(23):1785-1791

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective**: To observe the changes of growth hormone (GH)/insulin-like growth factor-1 (Igf-1) system in blood, kidney and bone tissue of rats, and to explore the preventive and therapeutic effect of Qing ′e pill on osteoporosis due to kidney deficiency and its mechanism, to provide the basis for studying the etiology and pathogenesis of osteoporosis due to kidney deficiency. **Methods**: The rat osteoporosis model was established by ovariectomy, they were randomly divided into normal group, model group, Western Medicine Group, Jianpi Group, high-dose group, middle-dose group and low-dose group, the levels of serum alkaline phosphatase (ALP), tartrate acid phosphatase (TRACP), growth hormone (GH) and GHR (Ghr) in kidney, bone and blood were determined by Elisa, the contents of insulin-like growth factor-1 (Igf-1) and insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) were analyzed by SPSS 25.0 software. **Results**: 1. Compared with the normal group, the contents of TRACP and ALP in serum of the model group were significantly increased, suggesting that the rats developed high-conversion osteoporosis. 2. The levels of serum, bone and renal GHR, Igf-1 and insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) in the model group were sig-

[基金项目] 辽宁省科技厅项目(2019-ZD-0958);国家自然科学基金面上项目(81973719);国家自然科学基金青年项目(82104709)
[作者简介] 孙鑫,博士,副教授,E-mail:zyxy-sunx@lnutcm.edu.cn。
[收稿日期] 2022-06-19 [修回日期] 2022-08-22 网络出版时间:2022-08-26 11:03:43

nificantly lower than those in the control group. 3. Compared with the model group, the contents of TRACP and ALP in the high, middle and low dose groups were significantly decreased. 4. Compared with the model group, the contents of GHR, Igf-1 and IGF-1R in blood, bone and kidney tissue of the high, middle and low dose groups were increased. **Conclusion**: 1. Qing′e pill can improve the bone metabolism of osteoporosis. 2. Qinge pill may prevent and cure osteoporosis by increasing the contents of GHR, Igf-1 and IGF-1R in blood, bone and kidney.

[**KEYWORDS**] Deficiency of the kidney; Growth hormone (GH); Postmenopal osteoporosis (PMOP); GHR (GHR); Qing′e pill; Insulin-like growth factor-1(IGF-1)

骨质疏松症(osteoporosis,OP)是一种全身性骨病,具有骨量减少、骨骼微结构受损及骨骼脆性增加的疾病特点[1]。中医认为肾藏精主骨“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也,……,其充在骨”(《素问·六节藏象论》),骨病首责于肾。补肾经典方剂青娥丸在临床上常用于骨质疏松症治疗[2]。生长激素(GH)/胰岛素样生长因子-1(IGF-1)系统在骨骼生长发育及代谢过程中都发挥着重要的作用[3]。本研究应用青娥丸对OP进行防治,探讨GH/IGF-1系统对肾虚OP发生发展过程中GH、GHR、IGF-1、IGF-1R以及ALP、TRACP的变化情况,探究青娥丸对绝经后骨质疏松症(PMOP)的防治及其作用机制,为研究肾虚性OP的因机证治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 实验动物分组及造模

本实验选取3月龄SPF级SD大鼠(雌性未交配)70只。采用去卵巢法建立OP大鼠模型。分7个实验组,包括正常组、模型组、西药组、健脾组、青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量组、青娥丸低剂量组。其中正常组不手术,给于生理盐水灌胃;去卵巢后,模型组大鼠灌胃生理盐水,其余各组大鼠灌胃相应药物8周(西药组:福善美,健脾组:升阳举陷汤,青娥丸高、中、低剂量3个实验组)。本实验遵循所有适用的机构和政府有关道德使用动物的规定,动物伦理学审查编号:21000042021096。

1.2 实验药品

根据中国药典中青娥丸处方中杜仲、补骨脂、核桃仁、大蒜的比例为16∶8∶5∶4,本实验应用颗粒剂配制灌胃用汤药。

根据《药理学实验方法》,按照体表面积的转换,大鼠的等效剂量为人的6.3倍。实验中,青娥丸低、中、高剂量组分别为1.26、2.52、5.04 g/kg,按照每1 mL/100 g进行灌胃。阳性中药对照药为补中益气汤,具有补中益气,升阳举陷之功,该方由黄芪、党参、白术、炙甘草等十味药物组成。西药对照药为福善美(杭州默沙东制药有限公司)。大鼠灌胃给药等效剂量为成人剂量的6.3倍,容积为0.875 mL/100 g体重。

1.3 取材

灌胃给药8周后,取肾、血及骨,进行相关指标检测。

1.4 指标检测

双能X线检测大鼠离体股骨骨密度(BMD),ELISA法检测大鼠肾、血及骨中TRACP、ALP、GH、GHR、IGF-1和IGF-1R蛋白表达情况。

1.5 统计学处理

SPSS 25.0软件对数据应用单因素方差分析(one-way ANOVA))进行统计处理,结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠BMD及血清TRACP、ALP含量变化

(1)BMD检测结果显示:与正常组比较,模型组明显降低($P<0.01$);与模型组比较,正常组、健脾组、西药组及青娥丸高剂量组明显升高($P<0.01$),青娥丸中剂量组升高($P<0.05$);青娥丸低剂量组增高,但无差异。其中青娥丸高剂量组效果最优。见表1。

(2)TRACP含量统计结果显示:与正常组比较,模型组显著增高($P<0.01$);健脾组显著增高(P

表1 各组大鼠股骨BMD(n=10,$\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Bone mineral density of femur in each group(n=10, $\bar{x}\pm s$)

组别	BMD(g/cm^2)
正常组	0.287±0.059
模型组	0.155±0.071**
健脾组	0.277±0.039$^{●●}$
西药组	0.266±0.090$^{●●}$
青娥丸高浓度组	0.286±0.125$^{●●}$
青娥丸中浓度组	0.232±0.097$^{●}$
青娥丸低浓度组	0.215±0.069
P	0.006
F	3.406

注:与正常组相比,$^{*}P<0.05$、$^{**}P<0.01$;与模型组相比,$^{●}P<0.05$、$^{●●}P<0.01$。

＜0.01)；西药组增高，无差异；青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量组、青娥丸低剂量组显著增高(P＜0.01)。与模型组相比，健脾组无差异；西药组显著降低(P＜0.01)；青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量组、青娥丸低剂量组显著降低(P＜0.01)。青娥丸高剂量组优于中剂量及低剂量组(表2)。

(3)ALP含量统计结果显示：与正常组比较，模型组显著增高(P＜0.01)；健脾组显著增高(P＜0.01)；西药组增高，无差异；青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量组、青娥丸低剂量组显著增高(P＜0.01)。与模型组相比，健脾组降低，无差异；西药组显著降低(P＜0.01)；青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量组、青娥丸低剂量组显著降低(P＜0.01)。青娥丸高剂量组优于中剂量及低剂量组(表2)。

表2 各组大鼠血清TRACP、ALP含量的比较(n=8，$\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of TRACP and ALP contents in serum of rats in each group(n=8，$\bar{x}\pm s$)

组别	TRACP(pg/mL)	ALP(U/L)
正常组	1 594.86±110.04	125.40±11.17
模型组	3 054.39±127.05**	233.53±5.85**
健脾组	2 815.43±134.74**●●	208.88±6.78**●●
西药组	1 867.10±175.40●●	131.78±5.46●●
青娥丸高剂量组	1 940.16±99.68**●●	167.57±6.58**●●
青娥丸中剂量组	2 122.05±47.84**●●	187.20±7.04**●●
青娥丸低剂量组	2 413.47±76.67**●●	197.75±6.38**●●
P	0.000	0.000
F	164.70	241.32

注：与正常组比较，*P＜0.05、**P＜0.01；与模型组比较，●P＜0.05、●●P＜0.01。

2.2 各组织中GH/IGF-1系统的变化 见表3、4。

2.2.1 大鼠血清中GH、GHR、IGF-1及IGF-1R含量变化情况 (1)大鼠血清GH含量统计结果，与正常组比较，各组含量均显著降低(P＜0.01)；与模型组相比各组含量均显著升高(P＜0.01)。

(2)大鼠血清GHR含量统计结果。与正常组比较，模型组、青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量组和青娥丸低剂量组显著降低(P＜0.01)，健脾组降低(P＜0.05)，西药组降低，无差异；与模型组比较，正常组显著升高(P＜0.01)，各用药组均有一定的升高，但均无差异。

(3)大鼠血清IGF-1含量统计结果。与正常组比较，模型组血清中IGF-1显著降低(P＜0.01)，健脾组降低，无差异，西药组降低无差异，青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量组、青娥丸低剂量组显著降低(P＜0.01)。与模型组比较，正常组、健脾组、西药组、青娥丸高剂量、青娥丸中剂量组显著升高(P＜0.01)，青娥丸低剂量组升高，无差异。

(4)大鼠血清IGF-1R含量统计结果。与正常组比较，模型组、健脾组、青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量及青娥丸低剂量组显著降低(P＜0.01)、西药组降低，无差异。与模型组比较，正常组、健脾组、西药组、青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量及青娥丸低剂量组显著升高(P＜0.01)。

2.2.2 大鼠骨组织中GH、GHR、IGF-1及IGF-1R含量变化情况 (1)大鼠骨组织中GH含量统计结果。与正常组比较，模型组、健脾组、青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量及青娥丸低剂量组显著降低(P＜0.01)、西药组降低，无差异；与模型组比较，正常组、健脾组及西药组显著升高(P＜0.01)，青娥丸高、中及低剂量组略有升高，无差异。

(2)大鼠骨组织中GHR含量统计结果。与正常组比较，模型组、健脾组、青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量及青娥丸低剂量组显著降低(P＜0.01)、西药组降低，无差异；与模型组比较，正常组、西药组、青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量及青娥丸低剂量组显著升高(P＜0.01)。

(3)大鼠骨组织中IGF-1含量统计结果。与正常组比较，模型组、健脾组、青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量及青娥丸低剂量组显著降低(P＜0.01)、西药组降低，无差异；与模型组比较，正常组、西药组、青娥青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量显著升高(P＜

表3 各组大鼠血GH、GHR、IGF-1、IGF-1R含量的比较(n=8,$\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of serum GH, GHR, Igf-1, IGF-1R levels in rats of each group(n=8,$\bar{x}\pm s$)

组别	GH(μg/L)	GHR(ng/L)	IGF-1(ng/L)	IGF-1R(ng/L)
正常组	20.35±0.31	133.51±8.19	10.20±0.56	5.47±0.07
模型组	13.14±0.40**	99.70±15.23**	8.07±0.32**	4.23±0.06**
健脾组	18.30±0.82**●●	117.80±7.43*	9.63±0.33●●	4.91±0.49**●●
西药组	18.13±1.99**●●	122.76±3.50	9.94±0.26●●	5.28±0.06●●
青娥丸高剂量组	16.83±0.41**●●	112.61±3.56**	8.96±0.18**●●	4.92±0.09**●●
青娥丸中剂量组	16.50±0.42**●●	103.72±3.63**	8.95±0.29**●●	4.79±0.07**●●
青娥丸低剂量组	15.40±0.41**●●	98.49±1.91**	8.21±0.12**	4.82±0.28**●●
P	0.000	0.000	0.000	0.000
F	55. 16	23. 84	52. 88	25. 68

注：与正常组比较，*P<0.05、**P<0.01；与模型组比较，●P<0.05、●●P<0.01。

0.01)，青娥丸低剂量组升高，无差异。

(4)大鼠骨组织中IGF-1R含量统计结果。与正常组比较，模型组、青娥丸高剂量组显著降低(P<0.01)；与模型组比较，正常组、健脾组、西药组、青娥青娥丸中剂量组、青娥丸低剂量显著升高(P<0.01)，青娥丸高剂量组升高，无差异。

表4 各组大鼠骨骼GH、GHR、IGF-1、IGF-1R含量的比较(n=8,$\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of bone Gh, GHR, Igf-1, IGF-1R contents in each group(n=8,$\bar{x}\pm s$)

组别	GH(μg/L)	GHR(ng/L)	IGF-1(ng/L)	IGF-1R(ng/L)
正常组	19.85±0.76	166.36±2.38	12.95±0.65	6.67±0.21
模型组	13.42±0.27**	94.47±1.51**	9.12±0.18**	5.11±0.41**
健脾组	16.12±0.32●●**	132.20±1.59**	10.93±0.20**●●	6.25±0.27●●
西药组	18.45±1.26●●	151.94±11.36●●	12.61±0.16●●	6.54±0.08●●
青娥丸高剂量组	14.38±0.63**	133.47±2.89**●●	11.20±0.46**●●	5.68±1.12
青娥丸中剂量组	13.32±0.37**	125.16±4.70**●●	10.66±1.46**●●	6.15±0.12**●●
青娥丸低剂量组	13.84±1.02**	117.42±4.91**●●	10.10±1.26**	6.56±0.50●●
P	0.000	0.000	0.000	0.000
F	98.13	156.23	22.82	9.84

注：与正常组比较，*P<0.05、**P<0.01；与模型组比较，●P<0.05、●●P<0.01。

2.2.3 大鼠肾组织中GH、GHR、IGF-1及IGF-1R含量变化情况 见表5。(1)大鼠肾组织中GH含量统计结果。与正常组比较，模型组、健脾组、青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量及青娥丸低剂量组显著降低(P<0.01)、西药组降低，无差异；与模型组比较，正常组、健脾组及西药组明显升高(P<0.01)，青娥丸高剂量组及低剂量组略有升高，无差异。

(2)大鼠肾组织中GHR含量统计结果。与正常组比较，模型组、青娥丸高剂量组明显降低(P<0.01)；与模型组比较，正常组、健脾组、西药组、青娥青娥丸高剂量组明显升高(P<0.01)、青娥丸中剂量升高(P<0.05)，青娥丸高剂量组升高，无差异。

(3)大鼠肾组织中IGF-1含量统计结果。与正常组比较，模型组、健脾组、西药组、青娥丸高剂量

组、青娥丸中剂量组及青娥丸低剂量组明显降低(P<0.01);与模型组比较,正常组、健脾组、西药组、青娥丸高剂量组、青娥丸中剂量组及青娥丸低剂量组明显升高(P<0.01)。

(4)大鼠肾组织中IGF-1R含量统计结果。与正常组比较,模型组、西药组、青娥丸中剂量组、青娥丸低剂量组明显降低(P<0.01);与模型组比较,正常组、西药组、青娥丸中剂量组、青娥丸低剂量组明显升高(P<0.01)。

表5 各组大鼠肾组织GH、GHR、IGF-1、IGF-1R含量的比较(n=8,$\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of GH, GHR, Igf-1, IGF-1R contents in renal tissue of rats in each group(n=8,$\bar{x}\pm s$)

组别	GH含量(μg/L)	GHR含量(ng/L)	IGF-1含量(ng/L)	IGF-1R量(ng/L)
正常组	19.85±0.76	150.14±1.95	12.40±0.43	6.10±0.07
模型组	13.42±0.27**	105.17±4.02**	7.76±0.38**	4.73±0.12**
健脾组	16.12±0.32**●●	151.76±19.39●●	10.78±0.19**●●	5.18±1.14
西药组	18.45±1.26●●	143.53±5.07●●	11.34±0.14**●●	5.75±0.17**●●
青娥丸高剂量组	14.38±0.63**	122.99±2.70**●●	10.20±0.21**●●	5.11±0.62
青娥丸中剂量组	13.32±0.37**	111.80±2.89**●	10.11±0.21**●●	5.11±0.11**●●
青娥丸低剂量组	13.84±1.02**	109.81±3.11**	9.18±0.16**●●	4.37±0.11**●●
P	0.000	0.000	0.000	0.000
F	170.89	50.86	250.83	10.79

注:与正常组比较,$^{*}P$<0.05、$^{**}P$<0.01;与模型组比较●P<0.05、●●P<0.01。

3 讨论

3.1 肾虚OP骨代谢情况评价

去卵巢法建立的PMOP模型,能够很好地模拟绝经后高转换型OP,是被世界卫生组织等推荐使用的模型。在本研究中模型组血中TRACP、ALP较正常组显著升高,符合高转换型OP的特征。

女子“七七”之时,与PMOP的发病时期相吻合,《素问•上古天真论》中描述“天癸竭,地道不通,形坏而无子”[4],与现代女性更年期的特点相一致。天癸竭的最重要原因是肾精严重不足,而肾精是生髓化血的基础,肾精亏虚,生髓不足,髓减无以生血养骨,骨失所养则会出现骨枯。骨质疏松易折是骨枯的主要表现,因此,笔者以PMOP模型作为研究肾虚骨枯髓减的模型。本研究中结果显示,补肾中药青娥丸高剂量组对TRACP、ALP调节效果优于健脾组,从一定程度上证明PMOP的主要病因病机在于肾虚。

3.2 青娥丸对肾虚OP骨代谢的调节作用

青娥丸是治疗肾虚腰痛的代表方,在临床常用于OP腰痛治疗[5]。已有临床研究表明,青娥丸对改善PMOP患者肾虚腰背疼痛和腰膝酸软症状有明显作用[6]。在实验研究方面也取得了一些成果,如青娥丸对PMOP大鼠的治疗作用可能是通过提高骨髓灌注及改善骨髓微循环实现的[7];青娥丸含药血清可以通过MMP3-OPN-P53信号通路促使破骨细胞(OC)凋亡,降低骨量丢失,实现PMOP的预防及治疗[8]。陈帆等[9]通过Meta分析结果发现青娥丸对骨质疏松性疼痛、股骨等骨质密度具有明显的改善,其治疗效果优于西药常规治疗(P=0.004)。在本研究中,青娥丸能够显著降低模型大鼠血中ALP、TRACP的含量,起到调节PMOP骨代谢的作用。

3.3 GH/IGF-1系统与肾虚OP

GH/IGF-1系统与骨骼的生长发育及代谢都有着密切的关系。GH在体内功能的表现通过GHR及IGF-1两条途径实现[10]。GHR属于细胞因子受体超家族,存留于肝脏为代表的重要脏器以及软骨和骨等组织中[11]。IGF-1介导了GH对机体的大部分作用,包括对骨组织的作用[12]。GHR存在于成骨细胞和破骨细胞的表面,GH通过激活和聚集破骨细胞,直接或间接调节成骨细胞的增殖和分化,促进破骨细胞的分化,进而影响骨的重吸收[13]。电针肾俞、足三里配合滋肾强骨汤可调节骨组织及血清中的GH/IGF-1系统,增加去卵巢骨质疏松大鼠的

BMD[14]；女贞子发挥抗骨质疏松的作用可能是通过调节GH/IGF-1信号通路来降低去卵巢大鼠血清GH水平，增加IGF-1在骨与肝脏的表达来实现的[15]。IGF-1及其信号通路广泛参与骨的生长发育，实验发现IGF-1基因敲除的小鼠骨形成和骨吸收下调是导致其骨发育异常的主要原因[16]。且IGF-1基因缺失小鼠骨髓中，成骨和破骨发生能力不足，其相应细胞数量减少。IGF-1受体IGF-1R缺陷小鼠在骨发育上也出现异常[17]，在人类研究中也证明了IGF-I在骨骼发育中起关键作用。此外，IGF-1的表达量与(或)其活性下降会引发与年龄有关的低水平骨形成与骨丢失[18]。

笔者的研究结果显示，模型大鼠肾、血及骨中GH、GHR、IGF-1和IGF-1R的含量较正常组明显降低，而青娥丸各组能够提高模型大鼠肾、血及骨中GHR、IGF-1和IGF-1R的含量，对PMOP起到调节作用。肾、血及骨组织中GH/IGF-1系统的异常改变是PMOP的机制之一，而青娥丸可以通过调节GH/IGF-1系统进而改善PMOP，所以，GH/IGF-1系统的异常改变是肾虚的机制之一。

3.4 “肾-血-骨”系统与肾虚OP

在人类，GH/IGF-1系统的作用在青春期生长期间达到高峰，临床研究表明，青春期生长期间，BMD增加40%～50%，主要归因于性类固醇激素和GH/IGF轴的表达和活性水平[19]。并通过刺激细胞外基质的产生和BMD的增加来调节骨骼的获得。在多个组织中，GH/IGF-1和性类固醇轴之间存在密切的相互作用[20]。在衰老过程中，相关激素的活性下降，这种状态被称为“躯体-骨骼”状态，与对肌肉骨骼系统的损害有关。这种趋势与“天癸”的至竭高度一致，与之同时出现的骨骼改变也高度吻合。

肾藏精，“其充在骨”(《素问·六节藏象论》)，在生理情况下，肾精充盛，能够推动骨的生长发育及骨的强壮。这种功能的维持离不开血和髓的作用，肾藏精，精能生髓，其中骨髓居于骨中，不断滋养着骨，髓充骨强；肾藏精，精可化血，滋养全身，包括滋养骨，血足养骨，骨骼强健。而当肾精不足，无力生髓化血，则骨髓失于濡养，则会出现骨质的疏松易折，通过补肾中药的防治，能够改善骨的情况。本研究结果显示，肾精不足之时，肾、血及骨组织GH、GHR、IGF-1和IGF-1R的含量明显降低，骨代谢加快，骨量丢失，出现骨质疏松而见血中ALP、TRACP的含量显著升高，提示GH/IGF-1系统的异常与骨代谢增强发生高转换型骨质疏松密切相关，GH/IGF-1系统的异常改变是肾精不足，髓减骨枯的机制之一；应用补肾代表方青娥丸进行干预后，GH/IGF-1系统的异常改变得到了改善，GH通过促进体内IGF-1的分泌和表达，在维持骨代谢平衡中发挥作用[16]，BMD有所增加，同时血中ALP、TRACP的含量显著降低，进一步说明了GH/IGF-1系统与肾虚OP的相关性。

综上所述，肾藏精，精可生髓化血，其充在骨。“肾-血-骨”联系密切，骨骼的强健离不开肾精的充盛，肾精充盛其生髓化血的功能旺盛，则骨骼能够得到滋养，保证骨骼的生长发育及骨骼的强韧。青娥丸是补肾经典方，作为临床常用的肾虚腰痛治疗方剂，其能够对肾、血及骨中GH/IGF-1系统进行调节，从而起到了防治PMOP的作用；从一定程度上，说明GH/IGF-1系统对骨的调节作用是肾藏精主骨的生物学基础之一，“肾-血-骨”中GH/IGF-1系统的异常改变是肾虚骨质疏松的病因病机之一，补肾方剂青娥丸通过调节肾-血-骨”中GH/IGF-1的含量发挥防治OP的作用。

作者贡献度说明：

杨铠宁：硕士研究生，实验操作及数据统计的主要完成人。王庆谚，李佳：研究合作者，参与实验造模、取材等相关工作，并对解决实验中所遇到的相关科学问题给予了较多的指导和帮助。孙丽：研究合作者，参与实验造模、取材等相关工作，并对研究生进行实验方法相关辅导。杨芳：研究合作者，参与实验造模、取材等相关工作，并对本实验进行了经费支持及理论指导。燕燕，尚德阳，付夜平：参与部分实验、数据统计工作及论文修改工作

参考文献

1 陈镜，冯正平.骨质疏松症治疗药物研究进展[J].中国骨质疏松杂志，2021，27(5)：776-780.

2 李晶，李建国，谢兴文，等.经方青蛾丸防治绝经后骨质疏松症的基础及临床研究进展[J].西部中医药，2021，34(4)：158-160.

3 Dixit M，Poudel SB，Yakar S. Effects of GH/IGF axis on bone and cartilage. Mol Cell Endocrinol，2021，519：111052.

4 彭勋潜.基于“天癸竭”探讨补肾法治疗绝经后骨质疏松症[J].湖北中医杂志，2019，41(6)：53-55.

5 王晓燕，常时新，李冠武，等.经方青娥丸对去势大鼠骨质疏松作用机制的实验研究[J].中国骨质疏松杂志，2017，23(2)：197-202.

6 卞庆来，邹小娟，沈霖.青娥丸治疗绝经后骨质疏松症肾虚血瘀证的疗效观察[J].中华中医药杂志，2018，3301：308-312.

7 王晓燕，常时新，李冠武，等.青娥丸对去卵巢大鼠骨质疏松骨微循环的作用机制研究[J].环球中医药，2017，10(7)：802-807.

8 王度,戴燚,范彦博.不同浓度青娥丸含药血清对体外诱导破骨细胞MMP3OPN通路蛋白表达及其凋亡机制的影响[J].中国医院药学杂志,2016,3624:2173-2178.
9 陈帆,魏戊,崔鑫,等.青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的系统评价及Meta分析[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(2):179-189.
10 苏海容,邓伟民,黄思敏,等.GH/IGF-1轴在成年人骨质疏松发生发展和治疗中的作用[J].实用医学杂志,2016,32(16):2764-2766.
11 Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton[J]. Endocr Rev, 2008, 29(5): 535-59.
12 Lindsey RC, Mohan S. Skeletal effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I therapy[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 432: 44-55.
13 Nishiyama K, Sugimoto T, Kaji H, et al. Stimulatory effect of growth hormone on bone resorption and osteoclast differentiation[J]. Endocrinology, 1996, 137(1): 35-41.
14 魏科祥,张璇,曹华.电针肾俞、足三里联合滋肾强骨汤对去卵巢骨质疏松大鼠骨组织和血清GH/IGF-1系统的影响[J].针灸临床杂志,2019,35(11):74-77
15 贾强强,陈贝贝,朱如愿,等.女贞子对去卵巢大鼠抗骨质疏松作用及其对GH/IGF-1信号通路的影响[J].中草药,2019,50(16):3852-3858.
16 曾永芬,黄义德.胰岛素样生长因子1及其在组织和器官生长发育中的作用[J].生命科学研究,2015,19(2):165-168,184.
17 Davidopoulou S, Chatzigianni A. Craniofacial morphology and dental maturity in children with reduced somatic growth of different aetiology and the effect of growth hormone treatment[J]. Prog Orthod, 2017, 18(1): 10.
18 Backeljauw P, Bang P, Clayton PE, et al. Diagnosis and management of primary insulin-like growth factor-I deficiency: Current perspectives and clinical update[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2010, 7Suppl 1:154-171. Erratum in: Pediatr Endocrinol Rev, 2010 , 7(4): 362.
19 Richman C, Kutilek S, Miyakoshi N, et al. Postnatal and pubertal skeletal changes contribute predominantly to the differences in peak bone density between C3H/HeJ and C57BL/6J mice[J]. J Bone Miner Res, 2001, 16(2): 386-397.
20 Liu Z, Mohan S, Yakar S. Does the GH/IGF-1 axis contribute to skeletal sexual dimorphism? Evidence from mouse studies[J]. Growth Horm IGF Res, 2016, 27: 7-17.

[本文编辑] 邹 洲 宋睿璞 朱 昊

(上接第1784页)

19 韩静, 袁泉, 刘昕怡, 等. 补中益气颗粒对自身免疫性甲状腺炎模型大鼠甲状腺超微结构的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 211-215.
20 韩静. 扶正消瘿方治疗桥本氏甲状腺炎(HT)的临床研究[D]; 北京中医药大学, 2019.
21 曹拥军, 徐作俊, 陈亚琴, 等. 穿山龙对桥本甲状腺炎患者Th17/Treg型细胞因子表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3294-3297.
22 周刘华, 姚涛, 郭爱灵, 等. 近十年中药免疫双向调节研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(7): 1016-1020,1033.
23 唐伟, 刘超, 刘翠萍, 等. 碘剂对自身免疫性甲状腺病大鼠甲状腺功能影响[J]. 中国公共卫生, 2005, (6): 690-692.
24 姚婷, 高原, 曾芳馨. 苦参素对实验性自身免疫性甲状腺炎大鼠Th1/Th2细胞平衡及相关通路的影响[J]. 实验动物与比较医学, 2021, 41(3): 244-251.
25 俞灵莺, 傅晓丹, 章晓芳, 等. 夏枯草干预实验性自身免疫甲状腺炎Th1/Th2失衡的研究[J]. 中华全科医学, 2018, 16(5): 725-728,743.
26 侯丽萍, 耿建林, 谷巍, 等. 硒酵母联合维生素D对实验性自身免疫甲状腺炎大鼠甲状腺相关激素及抗体的影响[J]. 天津医药, 2021, 49(2): 136-141.
27 曲燕燕. 桥本甲状腺炎中医证候分布规律的研究[D]; 山东中医药大学, 2017.
28 郑献敏. 甲亢(瘿气)临床辨证分型规律的研究[D]; 广州中医药大学, 2006.
29 Xu WD, Huang AF. Role of interleukin-38 in chronic inflammatory diseases: A comprehensive review [J]. Front Immunol, 2018, 9:1462.
30 Xu J, Huang G, Weng L, et al. Low serum interleukin-38 levels in patients with Graves′ disease and Hashimoto′s thyroiditis [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(1): e24101.
31 Eemaeilzadeh A, Bahmaie N, Nouri E, et al. immunobiologicalproperties and clinical applications of Interleukin-38 for immune-mediated disorders: A systematic review study [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12552.
32 Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells [J]. Nature, 2006, 441(7090): 235-238.

[本文编辑] 邹 洲 宋睿璞 朱 昊