

基于肌少-骨质疏松性骨折模型探讨健脾补肾方促进 SMSCs 分化的作用

金镇雄^{1,2}, 张静之¹, 李之豪¹, 沈恽^{2,3}, 施杞^{2,3}, 李艳^{1*}, 唐德志^{2,3*}

(1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院针推伤科, 上海 200233; 2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 3. 上海中医药大学脊柱病研究所, 上海 200032)

摘要: 目的 基于骨骼肌卫星细胞条件性敲除 β -catenin 诱发的肌少-骨质疏松症背景建立骨折模型, 探讨健脾补肾方促进骨骼肌卫星细胞成肌分化改善骨折愈合的作用。方法 选用 60 只 1 月龄 Pax7-Cre^{ERT2/+}; β -catenin^{fl/fl} 条件性基因敲除小鼠。3 月龄时统一建立骨折模型, 术后第 2 天灌胃给药, 7、14 d 后检测相关指标。Western blot 与免疫组化法检测 β -catenin 信号通路相关蛋白表达, HE 染色观察肌肉组织形态与炎症浸润, Masson 染色评估骨折周围肌肉胶原纤维形成, 免疫荧光染色检测肌分化抗原 (MyoD) 等成肌分化标志物表达。结果 Pax7-Cre^{ERT2/+}; β -catenin^{fl/fl} 条件性基因敲除小鼠表现出肌纤维萎缩和分离度增加等肌少症特征, 骨质疏松性骨折后愈合迟缓。经健脾补肾方给药后, 骨折局部的肌肉结构更为紧实, 胶原纤维合成增加, 骨骼肌卫星细胞的成肌分化标志物表达升高。结论 本研究首次成功构建了肌少-骨质疏松性骨折复合模型。健脾补肾方可通过介导 β -catenin 信号, 有效增强骨骼肌卫星细胞的成肌分化能力, 修复骨折周围的肌肉损伤, 为骨质疏松性骨折的愈合提供良好的肌肉微环境, 最终加速骨折愈合过程。

关键词: 健脾补肾方; 肌少-骨质疏松性骨折; 骨骼肌卫星细胞; 成肌分化; β -catenin

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)06-2022-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.035

骨质疏松性骨折 (osteoporotic fracture, OPF) 又称脆性骨折, 是骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 最严重的并发症之一, OPF 通常多呈粉碎性, 且愈合慢^[1]。发生 OPF 时往往忽略肌肉对骨的作用影响。肌少症是一种以骨骼肌力量下降, 肌肉质量进行性减少, 和/或躯体功能下降为特征的综合征^[2]。随着对慢性疾病及其共病模式的深入研究, OP 与肌少症作为 2 种常见的肌肉骨骼系统障碍, 其共存状态 (即肌少-骨质疏松症) 近年来日益受到重视。大量研究表明, 肌少-骨质疏松症患者衰弱、跌倒、骨折及死亡风险显著增加, 已成为一项持续增长的全球健康挑战^[3-5]。

骨骼肌卫星细胞 (skeletal muscle satellite cells, SMSCs) 附着在肌膜和基底膜之间的肌肉纤维上^[6]。它们通常处于相对静止状态, 但在刺激后, 如多能性干细胞, 可以表现出多能的间充质干

细胞活性。受伤骨折时, 一些卫星细胞分化为成肌细胞和成骨细胞, 而一些卫星细胞恢复到静态并通过自我更新来补充卫星细胞池^[7-8]。SMSCs 的这些特征是维持肌肉的先决条件和形成^[9]。SMSCs 的成肌潜能归因于成对的盒子家族 (Pax3 和 Pax7)^[10]。Pax7 是 SMSCs 的重要分子标志物, 可确定胚胎发生过程中 SMSCs 的形成^[11]。

课题组前期研究发现, 健脾补肾方及其有效组分可以通过 β -catenin 信号通路上调骨骼肌中 SMSCs 活性, 促进其向成骨多向分化^[12]。因此, 本研究选择 Pax7-Cre^{ERT2/+} 小鼠与 β -catenin^{fl/fl} 小鼠杂交繁殖后的 Pax7-Cre^{ERT2/+}; β -catenin^{fl/fl} 条件性基因敲除小鼠。但正常情况下, Pax7-Cre^{ERT2/+}; β -catenin^{fl/fl} 小鼠在无他莫昔芬诱导的情况下, 属于无活性状态; 当注射他莫昔芬后, 可使 Pax7-CreERT2 进细胞核, 识别 loxp 位点并发挥 Cre 重组

收稿日期: 2026-01-14

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (C 类) (82305262); 国家自然科学基金面上项目 (82274548); 国家科技部重点研发计划项目 (2018YFC1704300); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (zyyzdxk-2023070); 中西医协同“旗舰”科室建设项目 (沪卫中管便函 [2024] 17 号); 上海市中医药管理局中医重点病种建设项目 (ZDBZ-202605); 上海市自然科学基金项目 (19ZR1458000); 上海市第六人民医院院级课题 (LY33. X-6194)

作者简介: 金镇雄 (1993—), 男 (朝鲜族), 硕士, 住院医师, 从事中医药防治骨退行性疾病的研究。E-mail: 448997934@qq.com

* **通信作者:** 唐德志 (1982—), 男, 博士, 研究员, 从事中医药防治骨退行性疾病的研究。E-mail: dztang702@126.com

李艳 (1978—), 女, 博士, 主任医师, 从事中医针药结合防治筋骨病的研究。E-mail: 0001liyan@163.com

酶活性,从而特异性在SMSCs中敲除 β -catenin。同时,课题组前期的独立研究已在该模型上系统证实,健脾补肾方可显著促进骨愈合,表现为骨痂体积增加、新骨形成加速等完整表型^[13]。然而,该疗法如何通过调控肌肉侧的核心细胞-骨骼肌卫星细胞来发挥作用,其具体机制尚不明确。因此,本研究旨在前述确定的骨愈合疗效基础上,深入肌肉层面,聚焦于阐明健脾补肾方通过调控SMSCs中 β -catenin信号通路,在肌少-骨质疏松性骨折修复中的肌肉特异性作用。

1 材料

1.1 实验动物

1.1.1 基因鉴定 在幼鼠3周龄时,剪取鼠尾进行基因鉴定,并剪取脚趾进行编号。将鼠尾装进EP管中,加入50 μ L碱性液(ALB),水煮(95 $^{\circ}$ C, 20 min);水煮后加入50 μ L中性液(NB);转录。CRE转录体系为6 μ L ddH₂O、12.5 μ L 2 \times Premix Tag (dye plus)、2 μ L Primer (P1、P2、P3、P4各0.5 μ L)、2 μ L Genomic DNA; β -catenin转录体系为7 μ L ddH₂O、10 μ L 2 \times Premix Tag (dye plus)、1 μ L Primer (P1、P2各0.5 μ L)、2 μ L Genomic DNA。CRE循环反应设置程序为94 $^{\circ}$ C, 2 min; 94 $^{\circ}$ C, 30 s; 58 $^{\circ}$ C, 30 s; 72 $^{\circ}$ C, 30 s, 35个循环; 72 $^{\circ}$ C, 5 min; 4 $^{\circ}$ C, ∞ 。 β -catenin循环反应设置程序为94 $^{\circ}$ C, 3 min; 94 $^{\circ}$ C, 30 s; 60 $^{\circ}$ C, 30 s; 72 $^{\circ}$ C, 30 s, 35个循环; 72 $^{\circ}$ C, 5 min; 12 $^{\circ}$ C, ∞ 。凝胶电泳(100 V, 40 min)、曝光。引物序列见表1。

表1 引物序列

基因	序列号
CRE	P1:ACCGATGGATTTCGGTCTCTGG
	P2:AGCTTGCATGATCTCCGATTGAA
	P3:CAAATGTTGCTTGTCTGCTG
	P4:GTCAGTCGAGTGCACAGTTT
β -catenin	P1:AAGGTAGAGTGATGAAAGTTGTT
	P2:CACCATGTCTCTGTCTATTTC

1.1.2 随机区组分组 由上海南方模式生物提供Pax7-Cre^{ERT2/+}; β -catenin^{fl/fl}小鼠60只,同窝阴性 β -catenin^{fl/fl}小鼠20只,饲养于上海中医药大学动物房[实验动物使用许可证号SYXK(沪)2020-0009,伦理审批号PZSHUTCM190329005],自由饮水和进食,饲养至4周龄。

1.2 药物 健脾补肾方由党参12 g、骨碎补9 g、仙灵脾9 g、刺五加12 g、丹参12 g和独活9 g组成(共63 g)^[14-15],药材由上海中医药大学附属龙

华医院中药房提供。称取健脾补肾方单日剂量(一付)的药材,置于砂锅中。首次煎煮:加入8倍量纯水浸泡30 min,武火(大火)煮沸后,改用文火(小火)维持微沸,煎煮30 min,用4层纱布过滤,收集滤液;向药渣中再加入6倍量纯水,武火煮沸后改用文火煎煮20 min,同法过滤,合并2次滤液,于60 $^{\circ}$ C水浴中浓缩至终体积130 mL,4 $^{\circ}$ C冷藏保存备用。阳性对照药强骨胶囊(北京岐黄制药有限公司,批号200101)由上海中医药大学附属龙华医院提供,将强骨胶囊内容物取出,用0.9%生理盐水配制成5.687 5 mg/mL的混悬液,4 $^{\circ}$ C冷藏保存备用。

1.3 试剂 他莫昔芬(美国Sigma-Aldrich公司,货号T5648);RIPA裂解液、HE试剂盒(上海碧云天生物技术股份有限公司,货号P0013B、C0105);YeaRed核酸染料(上海翊圣生物科技有限公司,货号10202ES76);2 \times EasyTaq PCR SuperMix、DNA Marker II(北京全式金生物技术股份有限公司,货号AS1111、BM411-01);山羊抗兔二抗、GAPDH、 β -catenin、Pax7、BrdU、Sca1抗体(英国Abcam公司,货号ab205718、ab181602、ab6302、ab187339、ab6326、ab25031);MEF2C、MyoD1抗体、Anti-rabbit IgG(H+L)、Anti-rat IgG(H+L)二抗(美国CST公司,货号5030、13812、4413、4417);ABC-HRP免疫组化试剂盒、抗荧光淬灭封片剂(含DAPI)、DAB底物试剂盒(美国Vector Laboratories公司,货号PK-6100、H-1200、SK-4100);Masson试剂盒(武汉赛维尔生物科技有限公司,货号G1006-20ML);Anti MYOD antibody(美国Novus Biologicals公司,货号NBP1-54153)。

1.4 仪器 -80 $^{\circ}$ C冰箱(美国Thermo Fisher Scientific公司);4 $^{\circ}$ C、-20 $^{\circ}$ C冰箱(海尔集团公司);低温离心机(美国Sigma公司);电子天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司);电泳仪(美国Bio-Rad公司);组织脱水机、全自动石蜡包埋机、摊片机、烘片机、轮转式切片机(德国Leica公司);恒温培养箱(上海福玛实验设备有限公司);全片组织扫描仪(日本Olympus公司)。

2 方法

2.1 基因敲除及骨质疏松性骨折模型建立

2.1.1 他莫昔芬诱导 为特异性诱导基因敲除,对Pax7-Cre^{ERT2/+}; β -catenin^{fl/fl}小鼠进行他莫昔芬诱导。他莫昔芬粉末溶解于二甲基亚砜(DMSO)

中, 配制成为 10% 母液, 随后与玉米油充分混合, 于 37 °C 摇床 (230 r/min) 中振荡过夜以确保完全溶解, 最终给药质量浓度为 10 mg/mL。小鼠腹腔注射他莫昔芬, 每只 0.25 mL, 连续 5 d, 首次注射时间点为骨折造模前 8 周。

2.1.2 胫骨中段骨折模型建立 在他莫昔芬诱导结束后, 建立小鼠左侧胫骨骨折模型。小鼠经 3% 异氟烷吸入麻醉后, 取仰卧位固定, 左下肢备皮、碘伏消毒, 铺无菌洞巾。于胫骨前缘作一长约 1.5 cm 的纵向皮肤切口, 钝性分离筋膜与肌肉, 充分暴露胫骨中上 1/3 处。预先使用 1 mL 注射针头作为髓内针, 从胫骨平台内侧钻孔, 逆行插入胫骨髓腔作为内固定。在胫骨中上 1/3 (已暴露且未固定部分) 使用手术剪进行横断, 造成标准的横行骨折。随后将髓内针顺行插入远心端骨髓腔, 深度约为胫骨全长的 3/4, 并将针尾端弯曲部埋于胫骨平台下以加强固定。后使用 5-0 可吸收缝线逐层缝合肌肉筋膜, 使用 5-0 不可吸收缝线缝合皮肤。术后小鼠单笼饲养, 自由进食饮水。

2.2 分组与给药 同窝阴性 β -catenin^{fl/fl} 小鼠作为 Con-Vehicle (对照生理盐水) 组, Pax7-Cre^{ERT2/+}; β -catenin^{fl/fl} 小鼠随机分为 TM-Vehicle (他莫昔芬诱导敲除-生理盐水) 组、TM-Formula (他莫昔芬诱导敲除-复方) 组、TM-Positive (他莫昔芬诱导敲除-阳性药物) 组, 每组 20 只, 每组再分为 7、14 d 2 个时间点, 每个时间点 10 只小鼠, 雌雄各半。术后第 2 天, TM-Formula 组灌胃给予健脾补肾方 9.4 g/kg (根据《中药新药药理学方法》, 按人与小鼠体表面积等效剂量换算系数 9.1, 成人体质量 60 kg 进行计算), TM-Positive 组灌胃给予强骨胶囊 113.75 mg/kg, Vehicle 组灌胃给予生理盐水, 灌胃体积 0.2 mL/10 g。于药物干预后 7、14 d 分别处死小鼠、取材, 进行相关指标检测。

2.3 检测指标

2.3.1 肌肉系数 采集前称定小鼠体质量。解剖后肢肌肉组织, 包括腓肠肌、比目鱼肌及胫骨后肌。记录每块肌肉的湿重, 随后计算各肌肉湿重与体质量的比值, 即肌肉系数。

2.3.2 Western blot 检测 提取腓肠肌蛋白; BCA 法测定蛋白浓度, 95 °C 加热 10 min 使蛋白变性; 配制 8% ~ 12% SDS-PAGE 分离胶; 蛋白上样; 电泳、转膜后, 5% BSA 封闭液室温封闭 1 h; 加入用 1% BSA 稀释的一抗工作液, 4 °C 摇床孵育过夜; TBST 缓冲液洗膜 5 次, 加入用 1% BSA 稀

释的相应二抗工作液, 室温孵育 2 h; TBST 缓冲液洗膜 5 次, 滴加 ECL 化学发光底物反应液, 于显微镜下观察, 采集图像。

2.3.3 免疫组化染色 取胫骨后肌石蜡切片, 60 °C 烤箱烘烤 30 min, 脱蜡至水; 加 10% 甲醇静置 15 min; 0.1% 胰酶 37 °C 修复 30 min; PBS 洗片, 4% BSA 封闭 30 min; 滴加一抗, 4 °C 孵育过夜; PBS 洗片, 滴加二抗, 室温孵育 60 min; PBS 洗片, 滴加 DAB 染色液, 室温显色 30 min; 乙醇分化, 二甲苯透明后树胶封片, 于显微镜下观察。

2.3.4 Masson 染色 取比目鱼肌石蜡切片, 60 °C 烤箱烘烤 30 min, 脱蜡至水; 浸入 Masson A 液, 过夜, 自来水冲洗; 等量混合 Masson B 液与 Masson C 液, 浸染 1 min, 自来水清洗; 1% 盐酸乙醇分化, 自来水洗涤; Masson D 液染色 6 min, 自来水洗涤; Masson E 液浸染 1 min, 不水洗; 置入 Masson F 液中染色 2 ~ 30 s; 1% 冰醋酸溶液分化, 无水乙醇脱水 2 次, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 于显微镜下观察。

2.3.5 HE 染色 取比目鱼肌石蜡切片, 60 °C 烤箱烘烤 30 min, 脱蜡至水; 苏木精染液染色 2 min, 蒸馏水冲洗 1 min; 盐酸乙醇分化 5 s, 氨水返蓝 15 s, 蒸馏水冲洗 1 min; 伊红染色 2 min, 蒸馏水冲洗 1 min; 乙醇分化, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 于显微镜下观察。

2.3.6 免疫荧光染色 取胫骨后肌石蜡切片, 60 °C 烤箱烘烤 30 min, 脱蜡至水, 蒸馏水洗 1 min; 0.1% 胰酶 37 °C 修复 30 min, PBS 洗涤 3 次; 5% BSA 溶液 37 °C 封闭 30 min, 不水洗; 滴加一抗 4 °C 孵育过夜; 室温静置 30 min 后 PBS 洗涤 3 次; 滴加二抗室温避光孵育 1 h, PBS 洗涤 3 次; DAPI 避光染核, 封片, 于荧光显微镜下观察。

2.4 统计学分析 通过 SPSS 24.0 软件进行处理, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 方差齐时采用 Dunnett 检验, 方差不齐采用 Dunnett T3 检验。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 基因鉴定 通过琼脂凝胶电泳检测基因表达情况, Cre 表达 2 条为 Cre 阳性, 1 条为 WT 型; β -catenin 表达 1 条且在下方为 WT 型, 2 条为杂合子, 1 条在上方为纯合子, 见图 1。

3.2 肌肉系数 骨折造模后给予药物干预 7 d 时, 与 Con-Vehicle 组比较, TM-Vehicle 组腓肠肌、比

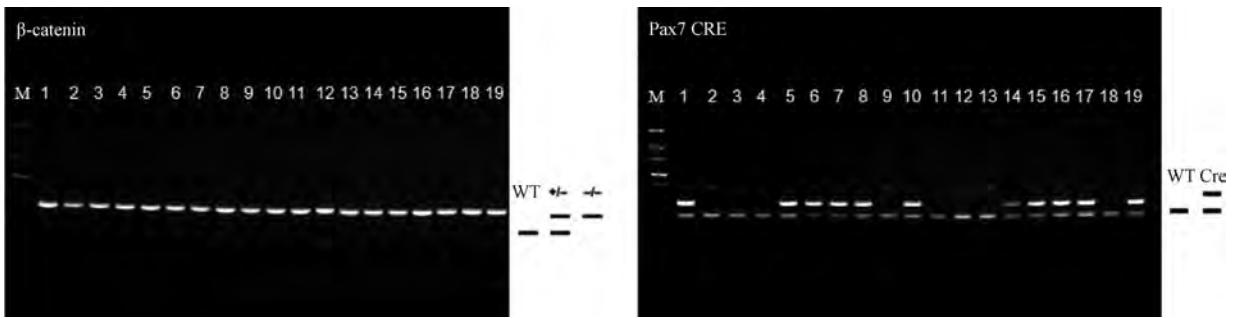
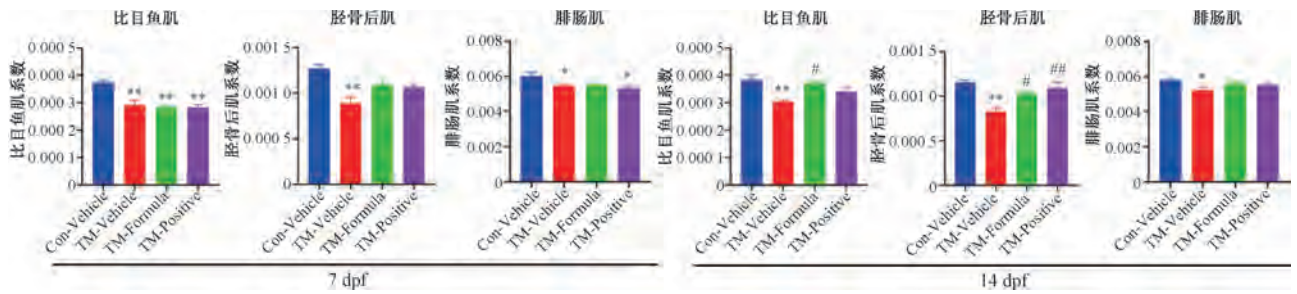


图1 琼脂凝胶电泳-基因鉴定结果

目鱼肌和胫骨后肌肉系数均降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而 TM 三组间比较无明显差异 ($P > 0.05$), 说明敲除骨骼肌卫星细胞中 β -catenin 可造成小鼠肌少症模型。14 d 时, 与 Con-Vehicle 组比较, TM-Vehicle 组腓肠肌、比目鱼肌和胫骨后肌肉系数

均降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与 TM-Vehicle 组比较, TM-Formula 组小鼠比目鱼肌和胫骨后肌肉系数升高 ($P < 0.05$), TM-Positive 组小鼠胫骨后肌肉系数升高 ($P < 0.01$), 见图 2。



注: 与 Con-Vehicle 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 TM-Vehicle 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图2 各组小鼠肌肉系数比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

3.3 腓肠肌 β -catenin、MyoD1 和 MEF2C 蛋白表达 给药 7 d, 与 Con-Vehicle 组比较, TM-Vehicle 组腓肠肌 β -catenin 和 MyoD1 蛋白表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。给药 14 d, 与 Con-Vehicle 组比较, TM-Vehicle 组腓肠肌 β -catenin 和 MyoD1 蛋白表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与 TM-Vehicle 组比较, TM-Formula 组腓肠肌 MyoD1 蛋白表达升高 ($P < 0.05$), TM-Positive 组 β -catenin 蛋白表达升高 ($P < 0.05$), 见图 3。

3.4 胫骨后肌 β -catenin 蛋白免疫组化染色 给药 7、14 d, 与 Con-Vehicle 组比较, TM-Vehicle 组胫骨后肌 β -catenin 蛋白阳性表达降低 ($P < 0.01$); TM 各组间胫骨后肌 β -catenin 蛋白阳性表达比较无显著差异 ($P > 0.05$), 见图 4。

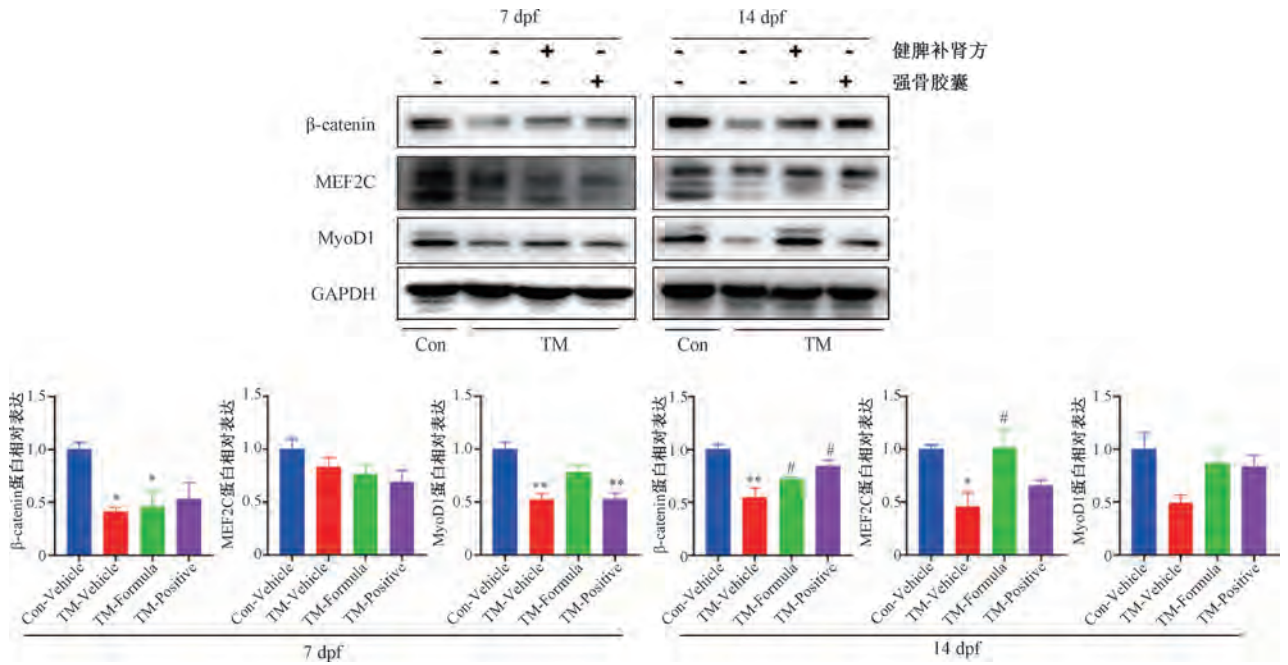
3.5 比目鱼肌 HE 染色 给药 7 d, Con-Vehicle 组小鼠比目鱼肌紧实; 与 Con-Vehicle 组比较, TM-Vehicle 组、TM-Formula 组和 TM-Positive 组小鼠比目鱼肌松弛。给药 14 d, TM-Formula 组、TM-Positive 组小鼠比目鱼肌松弛现象有所改善, 但未优于 Con-Vehicle 组, 见图 5。

3.6 比目鱼肌 Masson 染色 给药 7 d, 各组间比目鱼肌胶原纤维分布未见显著差异。给药 14 d, TM-Formula 组小鼠比目鱼肌胶原纤维分布较 TM-Vehicle 组更为显著。该结果表明, 健脾补肾方不仅能增强比目鱼肌的紧实度, 还可促进骨折邻近区域胶原纤维的生成, 见图 6。

3.7 胫骨后肌 MyoD 与 BrdU、Pax7 与 Sca1 免疫荧光染色 给药 14 d, 与 Con-Vehicle 组比较, TM-Vehicle 组胫骨后肌 MyoD 与 BrdU 共表达、Pax7 与 Sca1 共表达降低 ($P < 0.01$); 与 TM-Vehicle 组比较, TM-Positive 组胫骨后肌 Pax7 与 Sca1 共表达升高 ($P < 0.05$), 见图 7~8。

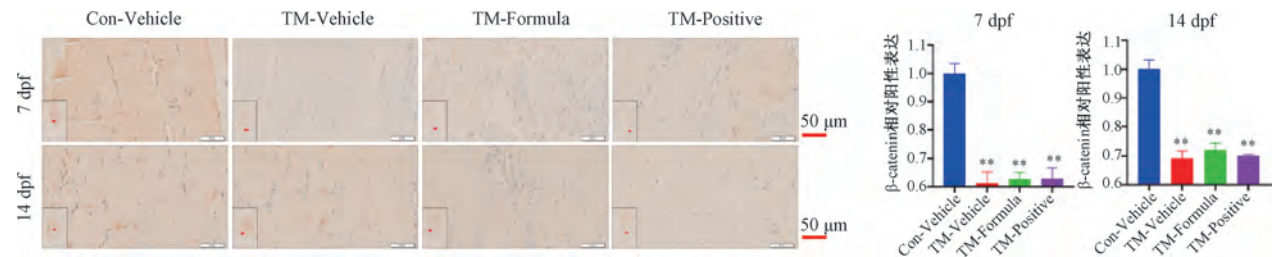
4 讨论

本团队前期研究发现, 利用 Pax7-Cre^{ERT2/+}; β -catenin^{fs/fs} 条件性基因敲除小鼠, 敲除 SMSCs 的 β -catenin 可致骨量降低、骨微结构破坏及肌肉系数下降, 且体外敲除后 SMSCs 成骨能力下降^[16]。其次, 前期研究发现健脾补肾方能够促进 OPF 愈合; 可通过 β -catenin 通路增强 SMSCs 的活性, 促进其向成骨分化; 平衡破骨与成骨细胞, 促进骨折愈



注：与 Con-Vehicle 组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与 TM-Vehicle 组比较，# $P < 0.05$ 。

图 3 各组小鼠腓肠肌 β-catenin、MyoD1 和 MEF2C 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)



注：与 Con-Vehicle 组比较，** $P < 0.01$ 。

图 4 各组小鼠胫骨后肌 β-catenin 蛋白免疫组化染色 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

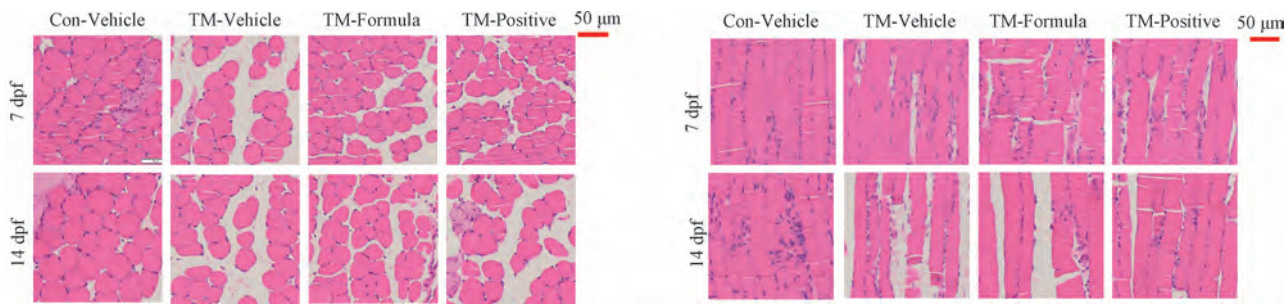


图 5 各组小鼠比目鱼肌横断面 (左) 与纵断面 (右) HE 染色 ($\times 200$)

合^[12-13]。目前肌少症研究缺乏公认造模金标准，团队创新性地将共病整合于同一动物模型之中，为研究提供了一个重要的基础研究工具。本实验使用国医大师施杞先生的经验方——健脾补肾方，发现其可通过 β-catenin 信号增强 SMSCs 的成肌分化能力，修复骨折周围的肌肉损伤，从而为骨质疏松性骨折的愈合提供良好的肌肉微环境，加速骨折愈合。这项研究进一步加深中医“肝脾肾同治”“筋

骨并重”的科学内涵，为临床应用提供进一步科学依据。但该方剂及其含药血清是否直接作用于骨骼肌卫星细胞，并通过 β-catenin 等特定信号通路调控其分化，尚需体外细胞实验予以进一步验证和阐明。

人口老龄化使肌少-骨质疏松症成为全球性公共健康问题^[17]。miR-34a、miR-27a-3p 等外泌体 miRNA 构成肌骨的关键媒介，延缓疾病进展^[18]。

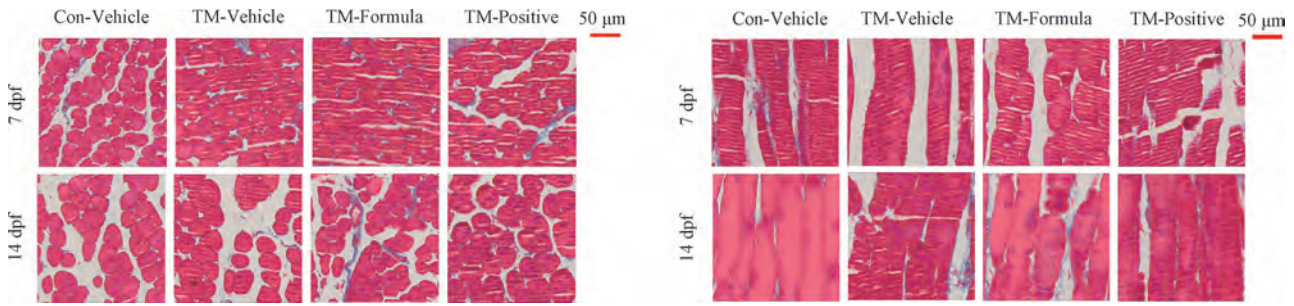
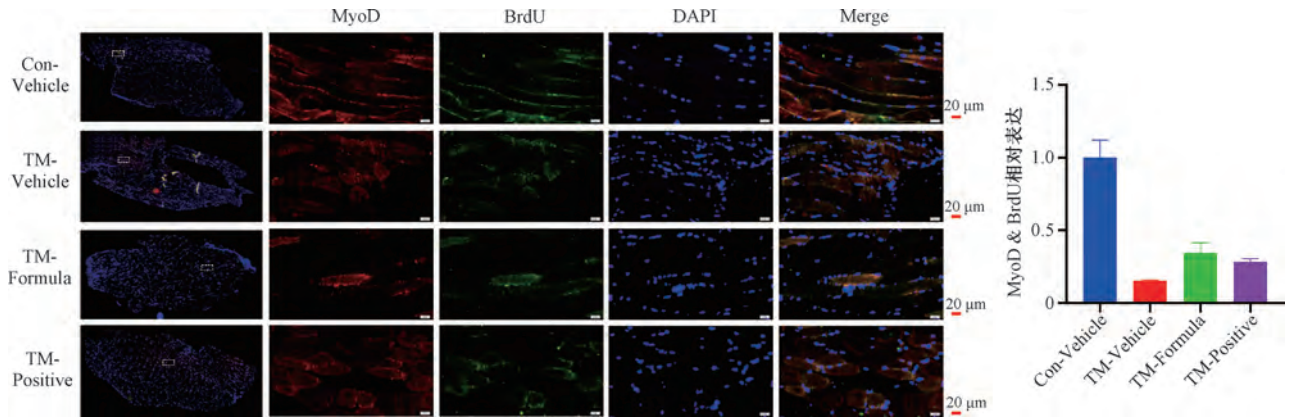
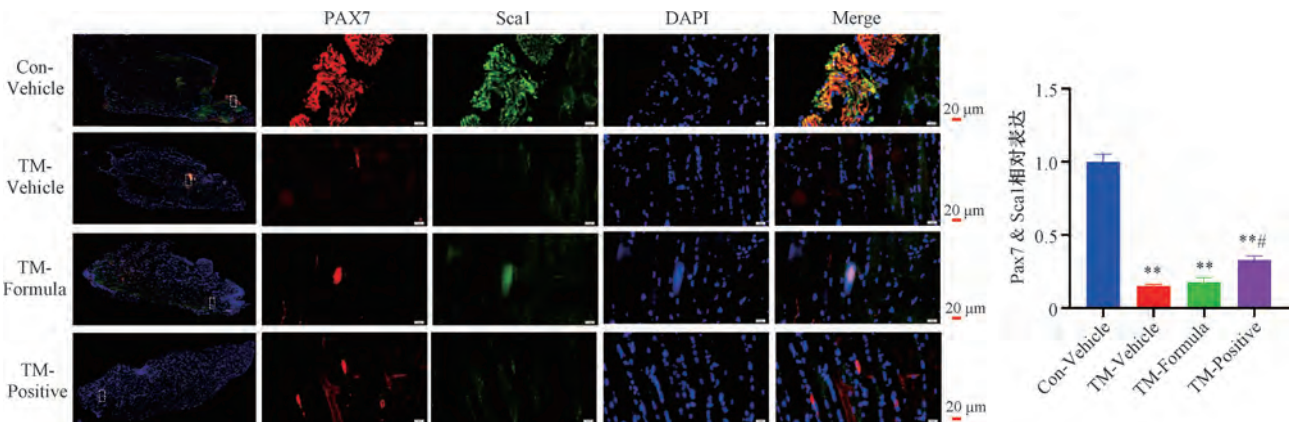


图6 各组小鼠比目鱼肌横断面(左)与纵断面(右) Masson 染色 ($\times 200$)



注: 与 Con-Vehicle 组比较, $** P < 0.01$ 。

图7 各组小鼠胫骨后肌 MyoD 与 BrdU 免疫荧光双染 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)



注: 与 Con-Vehicle 组比较, $** P < 0.01$; 与 TM-Vehicle 组比较, $\# P < 0.05$ 。

图8 各组小鼠胫骨后肌 Pax7 与 Sca1 免疫荧光双染 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

此外, 表观遗传改变及细胞衰老微环境通过 SASP 因子加剧肌骨组织流失, 提示靶向衰老细胞或表观调控可能成为治疗新策略^[19]。临床上, 肌少-骨质疏松症显著增高患者不良结局风险。该病全球患病率约 18.5%, 女性高于男性, 并显著提升跌倒与骨折风险^[20], 并与老年人死亡风险显著相关^[21]。髌部骨折患者中该共病更为常见, 影响预后^[22]。在诊断方面, 高分辨率外周定量 CT 等新技术的应用, 提高了对该病的识别能力, 通过骨微结构参数实现更精准分型^[23]。目前营养补充如肌酸、益生

菌等可改善肌骨代谢^[24-25], 维生素 D 与新型髌部保护器的联合使用也被推荐用于骨折预防^[26-27]。然而, 现有干预措施仍待大规模临床试验验证。

中医对骨与肌肉的记载见于《灵枢·邪气脏腑病形论》: “有所用力举重……则伤肾”^[28-29], “内搏于骨, 则为骨痹”^[30]。《素问·痿论》云: “脾气热……发为肉痿; 肾气热……发为骨痿”^[31], 揭示痿证与脾、肾密切相关。这一认识为临床诊治痿证奠定了理论基础^[32]。OPF 核心病机为肾虚, 兼及脾、肝及血瘀^[33], 肾精赖于后天水

谷精充养^[34]。同时,本团队将“阴阳学说”与干细胞研究相结合,认为BMSCs及其主导的促进骨生成属于“阴”,将SMSCs及其主导的促进骨折愈合属于“阳”,认为二者在骨折愈合过程中属于中医学“阴阳”范畴^[35]。“脾肾互助、筋骨并重”对应BMSCs(阴)-SMSCs(阳)的动态平衡,提供细胞层面的调控靶点。

慢性筋骨病如骨质疏松症、肌少症及其共病,已成为骨伤疾病主要负担^[36-37]。骨质疏松性骨折发生率高且危害重^[38],但在诊治中常忽视肌肉-骨骼单元的整体性与相互作用。肌与骨在解剖、功能、调控上共享诸多因素,包括遗传、内分泌、信号通路和共同的靶点等等^[39-41]。以上结果提示应从整体观出发,重视肌骨共病的内在病机与综合治疗策略。因此,深入探讨肌少-骨质疏松症的生物学基础与临床干预路径,不仅有助于推动慢性筋骨病的研究范式的转变,也将为开发中西结合、防治一体的精准诊疗方案提供重要依据。

参考文献:

[1] Zhou G, Zhou Q, Li R, et al. Synthetically engineered bacterial extracellular vesicles and IL-4-encapsulated hydrogels sequentially promote osteoporotic fracture repair[J]. *ACS Nano*, 2025, 19(16): 16064-16083.

[2] Ye J Y, Chang L F, Chen R, et al. Prevalence of sarcopenia in middle-aged and older adults with cognitive impairment: a meta-analysis[J]. *Age Ageing*, 2025, 54(5): afaf114.

[3] Nishiwaki K, Saeki C, Kanai T, et al. Bioelectrical impedance analysis-derived phase angle predicts osteosarcopenia and mortality in patients with chronic liver disease[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 24857.

[4] Saeki C, Kanai T, Ueda K, et al. Osteosarcopenia predicts poor survival in patients with cirrhosis: a retrospective study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 196.

[5] Saeki C, Saito M, Tsubota A. Association of chronic liver disease with bone diseases and muscle weakness[J]. *J Bone Miner Metab*, 2024, 42(4): 399-412.

[6] Li L, Cheng X, Chen L, et al. Long noncoding ribonucleic acid MSTRG. 59589 promotes porcine skeletal muscle satellite cells differentiation by enhancing the function of PALLD[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 1220.

[7] Cornelison D. “Known Unknowns”: current questions in muscle satellite cell biology[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2018, 126: 205-233.

[8] Wang Y X, Rudnicki M A. Satellite cells, the engines of muscle repair[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 13(2): 127-133.

[9] Zhao Y, Chen M, Lian D, et al. Non-coding RNA regulates

the myogenesis of skeletal muscle satellite cells, injury repair and diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 988.

[10] Hernández-Hernández J M, García-González E G, Brun C E, et al. The myogenic regulatory factors, determinants of muscle development, cell identity and regeneration[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 72: 10-18.

[11] Corona B T, Greising S M. Challenges to acellular biological scaffold mediated skeletal muscle tissue regeneration[J]. *Biomaterials*, 2016, 104: 238-246.

[12] 竺巍伟. 健脾补肾方及有效组分调控肌源性干细胞成骨分化促进骨质疏松性骨折愈合的研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2016.

[13] Jin Z, Da W, Shen Y, et al. A traditional herbal decoction regulates skeletal muscle satellite cell osteogenesis and myogenesis for repairing osteosarcopenic fractures via β -catenin[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 521.

[14] 竺巍伟, 赵永见, 兰儒贤, 等. 健脾补肾方增加 β -catenin、Runx2 表达而促进骨质疏松性骨折愈合的疗效观察[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(6): 719-726.

[15] 上海中医药大学附属龙华医院. 一种健脾补肾的中药方剂及其制品改善肌少症及骨折后肌肉萎缩: 中国, 202210349863. 4[P]. 2022-07-22.

[16] Jin Z, Da W, Zhao Y, et al. Role of skeletal muscle satellite cells in the repair of osteoporotic fractures mediated by β -catenin[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(2): 1403-1417.

[17] Polito A, Barnaba L, Ciarapica D, et al. Osteosarcopenia: a narrative review on clinical studies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5591.

[18] Zhang B, Chen Y, Chen Q, et al. Exosomal miRNAs in muscle-bone crosstalk: mechanistic links, exercise modulation and implications for sarcopenia, osteoporosis and osteosarcopenia[J]. *Metabolism*, 2025, 170: 156333.

[19] Nusrat S, Din R U, Tariq M A, et al. Epigenetic dysregulation and osteocyte senescence: convergent drivers of osteosarcopenia in aging bone and muscle[J/OL]. *Aging Dis*: 1-15 (2025-06-13) [2026-01-14]. <https://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2025.0370>.

[20] Candow D G, Kirk B, Chilibeck P D, et al. The potential of creatine monohydrate supplementation in the management of osteosarcopenia[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2025, 28(3): 235-239.

[21] Veronese N, Ragusa F S, Sabico S, et al. Osteosarcopenia increases the risk of mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2024, 36(1): 132.

[22] Tosounidis T, Manouras L, Chalidis B. Osteosarcopenia and geriatric hip fractures: current concepts[J]. *World J Orthop*, 2025, 16(3): 102930.

[23] Cheng K Y, Chow S K, Hung V W, et al. Identification of osteosarcopenia by high-resolution peripheral quantitative computed tomography[J]. *J Pers Med*, 2024, 14(9): 935.

- [24] Moreira-Velasco J E, Contreras-Alvarado M F, Rammal H, et al. Beyond calcium and vitamin D: exploring creatine, β -Hydroxy- β -methylbutyrate, prebiotics and probiotics in osteosarcopenia[J]. *Nutrients*, 2025, 17(14): 2332.
- [25] Abdulsalam A J, Aksakal M F, Kara M, et al. Osteosarcopenia: adjust for the BMI or bare the bias[J]. *Calcif Tissue Int*, 2024, 114(5): 554-555.
- [26] Chen S, Xu X, Gong H, et al. Global epidemiological features and impact of osteosarcopenia: A comprehensive meta-analysis and systematic review[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2024, 15(1): 8-20.
- [27] 金镇雄, 黄 晨, 唐德志. 非药物疗法促进维生素 D 吸收的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(4): 873-878.
- [28] 黄满玉, 周国琪. 《内经》伤骨科疾病汇通[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005(11): 79-82.
- [29] 马小兰. 《内经》病因病机学说源流研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2005.
- [30] 李满意, 娄玉钤. 骨痹的源流及相关历史文献复习[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(12): 59-68.
- [31] 王中琳. 《内经》痿证理论钩玄[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(8): 648-649.
- [32] 金镇雄, 舒 冰, 黄 晨, 等. 基于中医“肾主骨”理论刍议“脾肾同治”[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7288-7291.
- [33] 金镇雄, 舒 冰, 王 乾, 等. 中医辨证分型治疗骨质疏松性骨折的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(12): 1843-1846.
- [34] 师双斌. “肾藏精”藏象基础理论核心概念诠释[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013.
- [35] 金镇雄, 唐德志, 施 杞. 骨折愈合中骨髓间充质干细胞与骨骼肌卫星细胞的阴阳属性[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(7): 891-896.
- [36] 王拥军, 施 杞. 中西医结合防治慢性筋骨病的理论与实践[C]//第四届世界中西医结合大会论文集. 天津: 中国中西医结合学会, 2012: 110-111.
- [37] 孙悦礼, 姚 敏, 崔学军, 等. 慢性筋骨病的中医认识与现代理解[J]. 中医杂志, 2014, 55(17): 1447-1451.
- [38] Shen L, Gao C, Hu S, et al. Using artificial intelligence to diagnose osteoporotic vertebral fractures on plain radiographs[J]. *J Bone Miner Res*, 2023, 38(9): 1278-1287.
- [39] 陈锦成, 朱国涛, 刘洪文, 等. “肌少-骨质疏松症”的共同发病机制[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(1): 95-102.
- [40] 赵常红, 李世昌, 孙 朋, 等. 运动对骨骼和肌肉的共调作用研究[J]. 首都体育学院学报, 2017, 29(6): 565-570.
- [41] 黄宏兴, 吴 青, 李跃华, 等. 肌肉、骨骼与骨质疏松专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(10): 1221-1229.

药事管理暨中药科学监管栏目征稿公告

国家药监局发布的《关于促进中药传承创新发展的实施意见》提出, 鼓励运用现代科学技术和传统中医药研究方法, 深入开展中药监管科学研究。根据国家中药科学监管大会精神的新要求, 进一步加强药品监管和政策法规的研究。《中成药》期刊即日起, 增设药事管理栏目, 以满足相关领域读者阅读学习和作者撰稿交流的需要, 特发布征稿公告。

(一) 征稿稿件的内容:

- (1) 与药事管理暨中药监管科学相关的政策与法规, 如药监政策法规、卫生政策法规、医疗保险政策、医药产业政策等的研究与解读。
- (2) 药事管理法规在药品研制、生产、流通、使用等领域应用的理论探讨和实践经验总结。
- (3) 药事管理技术方法的介绍与效果评价。
- (4) 中药科学监管工作发展的展望及其他相关内容等。

(二) 征稿要求:

- (1) 文稿主题明确、内容精练、文字通顺。
- (2) 文稿内容应具备思想性、科学性、新颖性、逻辑性、实用性、伦理性。
- (3) 文稿书写格式请参阅国家有关科技论文的标准, 一般不要超过 6000 字。

投稿: 请登陆 <http://www.zcyjjournal.com> 或 <http://zcy.cbp.cnki.net> 进行线上投稿。

联系地址: 上海市黄浦区福州路 107 号 206 室《中成药》编辑部

邮编: 200002

电话: (021) 63213275

E-mail: zcy.med@foxmail.com

QQ: 1242130380