

基于生物节律与骨代谢关系的研究 探讨绝经后骨质疏松症的防治策略

许云腾¹, 卓俊宽¹, 张海凤¹, 陈鑫雨², 韩一旦¹, 张欣¹, 段辛威¹, 朱在师¹,
严辉², 王珊珊², 王晓宁², 李西海²

(1. 福建中医药大学中西医结合研究院, 福建 福州 350122;

2. 福建中医药大学中西医结合学院, 福建 福州 350122)

摘要 绝经后骨质疏松症是一种以骨吸收和骨形成耦联失衡为基本发病机制的代谢性疾病。骨代谢受到生物节律的严格调控, 包括激素分泌的节律性、骨细胞代谢的节律性及生物钟基因的协调表达等。对骨代谢相关生物节律调控机制的深入研究, 能够阐明节律性骨重建的生理基础和绝经后骨质疏松症的部分发病机制, 进而为探讨绝经后骨质疏松症的防治策略提供新思路。本文概述了生物节律与骨代谢的关系, 对生物节律系统与骨代谢关系分子机制的研究进展进行了综述, 并基于生物节律与骨代谢的关系探讨了绝经后骨质疏松症的防治策略。

关键词 骨质疏松, 绝经后; 生物节律; 骨生成; 骨吸收

绝经后骨质疏松症是指妇女绝经后卵巢功能减退、雌激素水平下降所引起的以骨吸收和骨形成耦联失衡为特征的全身性骨骼疾病^[1-2]。随着年龄的增长, 骨生物节律系统发生显著变化, 下丘脑视交叉上核-骨生物节律系统的紊乱打破了机体神经内分泌、骨代谢等的生理平衡, 进而导致绝经后骨质疏松症的发生。对骨代谢相关生物节律调控机制的深入研究能够阐明节律性骨重建的生理基础和绝经后骨质疏松症的部分发病机制, 进而为探索绝经后骨质疏松症的防治策略提供新思路。本文概述了生物节律与骨代谢的关系, 对生物节律系统与骨代谢关系分子机制的研究进展进行了综述, 并基于生物节律与骨代谢的关系探讨了绝经后骨质疏松症的防治策略。

1 生物节律与骨代谢关系的概述

骨代谢调节的相关生物节律理论可追溯到《黄帝内经》中以“天人相应”和“整体观”为核心的思想理念, 其内涵包括生命周期、季节变化及昼夜更迭对人体生理和病理的影响。《素问·上古天真论》曰: “女子七岁肾气盛……七七任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也。” 女子七七之后, 肾气渐衰, 天癸将绝, 则骨枯髓减; 表明女性骨量在以“七”为单位的生命周期中存在节律性变化。《素问·宝命全形论》曰: “五脏应四时, 各有收受乎。” 提示人体要适

应四时阴阳的变化规律。现代医学研究表明, 25-羟维生素 D、I 型胶原交联 C 端肽、甲状旁腺激素、碱性磷酸酶等骨代谢相关分子的分泌表达具有显著的季节性差异^[3-5]。《灵枢·大惑论》曰: “夫卫气者, 昼日常行于阳, 夜行于阴, 故阳气尽则卧, 阴气尽则寤。” 记载了人体昼夜营卫运行、阴阳交替之别, 即睡眠与醒寤的机理。不良的睡眠模式与内分泌和代谢功能紊乱密切相关, 可引起骨代谢的紊乱^[6-7]。研究表明, 骨代谢标志物的表达水平呈现显著的昼夜节律性^[8-9]。

2 生物节律系统与骨代谢关系的分子机制

生物节律系统是一个复杂的反馈网络, 涉及中枢神经系统和外周组织之间的相互作用。生物节律系统的调控是由脑和肌肉组织芳香烃受体核转运蛋白的类似蛋白 1 (brain and muscle-arnt-like 1, BMAL1)、昼夜节律钟 (clock circadian regulator, CLOCK)、神经元 PAS 结构域蛋白 2 (neuronal PAS domain protein 2, NPAS2) 等正调控因子协同周期蛋白、隐花色素、核受体亚家族 1D 组成员 1 (nuclear receptor subfamily 1 group D member 1, NR1D1) 等负调控因子共同介导的一种转录-翻译反馈机制^[10]。生物节律系统调控骨代谢的平衡, 其紊乱可导致骨吸收和骨形成耦联失衡, 而骨代谢信号也可反馈到生物节律系统, 调节相关生物钟基因的表达。

2.1 下丘脑视交叉上核-骨生物节律系统介导骨代谢的作用机制 下丘脑视交叉上核是哺乳动物生物

钟系统的调控中心,其通过对自主神经系统和内分泌系统的调控,在骨生物节律系统的调节中起着核心作用。交感神经系统通过肾上腺素能受体调节骨重塑及核心生物钟基因的表达。肾上腺素能 β 受体及 $\alpha 1B$ 受体通过调节成骨细胞中的生物钟基因周期蛋白 2、BMAL1 和孤儿核受体家族成员 REV-ERB α ,从而使前列腺素内过氧化物合酶 2、肿瘤坏死因子受体超家族 11B 等骨代谢调节因子节律性表达^[11-12];肾上腺素能 $\alpha 1$ 受体通过上调成骨细胞中的 NFIL3 (E4BP4) 的表达进而调节周期蛋白 2、BMAL1 和骨形态生成蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 4 的表达,调控骨代谢的昼夜节律^[13]。内分泌系统在骨代谢中发挥着重要作用,能够实现下丘脑视交叉上核-骨生物节律系统同步化。糖皮质激素、甲状旁腺激素、褪黑素等激素可协调骨生物节律。糖皮质激素能够将昼夜节律信号自视交叉上核传递至破骨细胞,调节骨吸收的昼夜节律,其调节骨代谢节律性的作用机制与组织蛋白酶 K 和活化 T 细胞核因子 c1 (nuclear factor of activated T cells c1, NFATc1) 的表达有关;糖皮质激素的节律性分泌发生紊乱会导致与年龄相关的骨质疏松症^[14-15]。成骨细胞中组成性甲状旁腺激素/甲状旁腺素相关肽受体的活化能够激活成骨细胞周期蛋白 1 基因的表达,进而影响成骨细胞在骨合成代谢中的作用^[16]。Kunimoto 等^[17]研究发现,甲状旁腺激素能够改变骨折部位和生长板中周期蛋白 2 荧光素酶活性的峰值时间。褪黑素是大脑松果体合成的吲哚类神经内分泌激素,具有调节昼夜节律、抗炎及抗氧化等功能,其分泌的节律性受下丘脑视交叉上核调控。褪黑素能够通过激活 MEK/ERK1/2、BMP/ERK/WNT、BMP/SMAD 信号通路促进成骨细胞的分化,也能够通过抑制核因子- κB 信号通路,下调 NFATc1 的表达,进而抑制破骨细胞的分化^[18-19]。

2.2 骨生物节律系统介导骨代谢的作用机制 骨代谢相关生物节律的调控机制是骨细胞中生物钟基因的协调表达。骨骼需要不断地重塑以保持骨强度,不断地修复微骨折以维持骨稳态。骨生物节律系统可通过 BMAL1、CLOCK、周期蛋白、隐花色素等生物钟基因在破骨细胞和成骨细胞中节律性表达直接调节骨吸收和骨形成的平衡。Fu 等^[20-23]研究发现, BMAL1 与隐花色素 2 和周期蛋白 2 作用不同,敲除 BMAL1 基因的小鼠表现出低骨量,机制分析发现

BMAL1 可通过调节 MC3T3-E1 细胞中 BMP2 的表达来促进成骨细胞分化。Xu 等^[24]研究发现,破骨细胞中 BMAL1/Clock 异源二聚体通过与类固醇受体共激活因子的相互作用及与 E-box、NFATc1 启动子的结合来调节骨吸收。Dudek 等^[25]研究发现,敲除小鼠周期蛋白或隐花色素基因,可促进成骨细胞的增殖,提高骨形成率。REV-ERB α 由生物钟基因 NR1D1 编码,是生物钟的重要组成部分,REV-ERB α 的表达可负向调控 BMAL1 基因。在 Raw264.7 细胞中,REV-ERB α 是调节破骨细胞生成和分化的关键因子,其可通过抑制 p38/MAPK 通路负向调节破骨细胞的分化,而 REV-ERB α 过表达可增强褪黑素抑制破骨细胞生成的作用^[26-28]。He 等^[29]研究发现,在骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cell, BMSC) 中,REV-ERB α 的表达能够促进 BMSC 的衰老,认为其可能是晚期成骨活动的负调节因子。此外,在骨生物节律的形成和 BMSC 分化的机制中,维甲酸相关孤儿受体 (retinoid acid receptor-related orphan receptor, ROR) 表现出与 REV-ERB α 相反的作用,ROR 的表达在 BMSC 分化为成骨细胞的过程中增加,其能够激活 BMAL1 基因^[30-31]。生物钟基因参与影响破骨细胞与成骨细胞活动的动态平衡及 BMSC 的分化平衡。因此,生物钟基因的靶向调控可能成为重塑骨稳态的新疗法。

生物节律系统也可通过调节脂代谢、氧化应激等生理活动影响骨代谢的平衡。在骨髓中,生物钟调控蛋白 Nocturnin 通过核转位进入细胞核中,进而调节过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)- γ 的活性,在调节间充质干细胞谱系分化中发挥独特作用;Nocturnin 也可通过增强 CCAAT/增强子结合蛋白 α 、PPAR- γ 及脂蛋白脂酶等的表达,促进 MC3T3-E1 细胞的成脂分化,抑制其成骨分化^[32-33]。褪黑素对人体的生物节律起着调节作用,也是有效的抗氧化剂,其通过维持去乙酰化酶 1 在细胞内的抗氧化特性,恢复受损 BMSC 的成骨分化能力^[34]。此外,骨代谢异常会扰乱生物节律系统,影响生物钟基因的表达。Tsukamoto-Yamauchi 等^[35]研究发现,在促肾上腺皮质激素细胞中,周期蛋白 2 的表达可被 BMP-4 抑制。

3 骨代谢相关的生物节律在绝经后骨质疏松症防治中的应用

生物节律与疾病的防治模式、治疗效果以及药物

的耐受性和安全性等方面均具有一定的相关性。但临床上这种相关性易被忽略。因此,在时间治疗学与时间药理学的指导下,根据骨代谢相关的生物节律,控制药物等干预措施的治疗时机,是提高绝经后骨质疏松症防治效果的有效措施。

针对女性骨量在以“七”为单位的生命周期中存在节律性变化,尽可能提高绝经后女性的骨量及延缓骨质流失,是预防绝经后骨质疏松症发生的重要方向。生活方式改变是预防绝经后骨质疏松症的重要策略。定期运动是维持峰值骨量和防止老年人及绝经后女性骨质流失的有效干预措施,而短期高强度力量训练、冲击运动联合阻力训练能够提高年轻女性的峰值骨量和绝经前后女性的骨密度^[36]。

中医学认为五脏应四时,肾主骨,肾应冬。在冬季,通过服用补肾中药、补充维生素 D、增加紫外线照射等在一定程度上能够缓解绝经后女性的骨质流失^[37-40]。同时,骨质疏松性股骨颈、髌部骨折好发于老年女性,高发于冬季,应提前做好老年女性特定时间段的预防工作^[41-42]。五脏主五味,根据季节变化,应调整饮食结构,合理膳食,保证维生素 D、钙等适时适量的摄入,以达到女性各年龄时期及特殊生理阶段骨骼健康的长期管理。

昼夜节律影响骨重塑的调节,在维持骨健康方面发挥着关键作用。昼夜节律对口服药物治疗绝经后骨质疏松症的有效性具有一定的影响。不同的给药时间下,ONO-5334、特立帕肽、降钙素等抗绝经后骨质疏松症药物对骨转换标志物的影响不同^[43-45]。睡眠觉醒周期与昼夜节律相协调,不良睡眠模式会导致女性骨量减少和骨质疏松症的风险增加,尤其是中老年女性^[46-47]。研究发现,给予小鼠每周颠倒的明暗周期刺激,会导致小鼠骨矿化减少、骨结构改变,这与小鼠体内生物钟基因的表达紊乱导致骨转换减少有关,而通过限制进食的时间可以提高小鼠对明暗周期变化的适应能力^[48-49]。因此,对于无法保证睡眠觉醒周期节律性的人群,通过饮食干预或许能够加快其对昼夜节律系统的适应性。

4 小 结

绝经后骨质疏松症是一种以骨吸收和骨形成耦联失衡为基本发病机制的代谢性疾病。以“七”为单位的生命周期、季节变化及昼夜更迭等节律均与骨代谢关系密切。下丘脑视交叉上核通过自主神经系统

和内分泌系统调控骨生物节律,进而影响骨代谢;骨生物节律系统可通过 BMAL1、CLOCK、周期蛋白、隐花色素等生物钟基因在破骨细胞和成骨细胞中的节律性表达,直接调节骨吸收和骨形成的平衡。基于生物节律与骨代谢的关系,可通过改变生活方式预防绝经后骨质疏松症,而控制药物等干预措施的治疗时机是提高绝经后骨质疏松症防治效果的有效措施。此外,针对特定人群还可以采用饮食限制、运动锻炼等个性化的预防策略。然而,目前对于生物节律性的研究及应用尚显不足。如何提高机体生物节律系统的适应性以及探究不同外周生物钟之间的串扰机制,是未来生物节律研究的重要方向。

参考文献

- [1] 梁文娜,沈建英,闵莉. 绝经后骨质疏松症肾虚证与骨髓基质干细胞分化失衡内在联系的探微[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 4794-4796.
- [2] COSMAN F. Long-term treatment strategies for postmenopausal osteoporosis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30(4): 420-426.
- [3] YANG L, SATO M, SAITO-ABE M, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels among 2-year-old children: findings from the Japan environment and children's study (JECS) [J]. BMC Pediatr, 2021, 21(1): 539.
- [4] RAJAKUMAR K, HOLICK M F, MOORE C G, et al. Impact of seasonal flux on 25-hydroxyvitamin D and bone turnover in pre-and early pubertal youth [J]. Pediatr Int, 2014, 56(1): 35-42.
- [5] DOMÍNGUEZ-MENÉNDEZ G, POGGI H, MOORE R, et al. Seasonal variations in 25-hydroxy vitamin D₃, parathormone and alkaline phosphatase in school-aged children [J]. Rev Chil Pediatr, 2020, 91(6): 881-890.
- [6] LIN J, CHEN L, NI S, et al. Association between sleep quality and bone mineral density in Chinese women vary by age and menopausal status [J]. Sleep Med, 2019, 53: 75-80.
- [7] ZHU Y, LIU S, CHEN W, et al. Epidemiology of low-energy fracture in Chinese postmenopausal women: changing trend of incidence since menopause and associated risk factors, a national population-based survey [J]. Menopause, 2019, 26(3): 286-292.
- [8] WU Q Y, WANG J, TONG X, et al. Emerging role of circadian rhythm in bone remodeling [J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(1): 19-24.
- [9] SWANSON C M, KOHRT W M, BUXTON O M, et al. The importance of the circadian system & sleep for bone health [J].

- Metabolism, 2018, 84: 28–43.
- [10] 李欢, 徐尚福, 刘杰. 生物钟基因: 中药作用的新靶点[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5464–5467.
- [11] HIRAI T, TANAKA K, TOGARI A. β -adrenergic receptor signaling regulates Ptg2 by driving circadian gene expression in osteoblasts[J]. J Cell Sci, 2014, 127(17): 3711–3719.
- [12] HIRAI T, TANAKA K, TOGARI A. α 1B-Adrenergic receptor signaling controls circadian expression of Tnfrsf11b by regulating clock genes in osteoblasts[J]. Biol Open, 2015, 4(11): 1400–1409.
- [13] HIRAI T, TANAKA K, TOGARI A. α 1-adrenergic receptor signaling in osteoblasts regulates clock genes and bone morphogenetic protein 4 expression through up-regulation of the transcriptional factor nuclear factor IL-3 (NfIL3)/E4 promoter-binding protein 4 (E4BP4)[J]. J Biol Chem, 2014, 289(24): 17174–17183.
- [14] SCHILPEROORT M, KROON J, KOOIJMAN S, et al. Loss of glucocorticoid rhythm induces an osteoporotic phenotype in female mice[J]. Aging Cell, 2021, 20(10): e13474.
- [15] FUJIHARA Y, KONDO H, NOGUCHI T, et al. Glucocorticoids mediate circadian timing in peripheral osteoclasts resulting in the circadian expression rhythm of osteoclast-related genes[J]. Bone, 2014, 61: 1–9.
- [16] HANYU R, HAYATA T, NAGAO M, et al. Per-1 is a specific clock gene regulated by parathyroid hormone (PTH) signaling in osteoblasts and is functional for the transcriptional events induced by PTH[J]. J Cell Biochem, 2011, 112(2): 433–438.
- [17] KUNIMOTO T, OKUBO N, MINAMI Y, et al. A PTH-responsive circadian clock operates in ex vivo mouse femur fracture healing site[J]. Sci Rep, 2016, 6: 22409.
- [18] MUNMUN F, WITT-ENDERBY P A. Melatonin effects on bone: Implications for use as a therapy for managing bone loss[J]. J Pineal Res, 2021, 71(1): e12749.
- [19] MACDONALD I J, TSAI H C, CHANG A C, et al. Melatonin inhibits osteoclastogenesis and osteolytic bone metastasis: implications for osteoporosis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9435.
- [20] FU L, PATEL M S, BRADLEY A, et al. The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation[J]. Cell, 2005, 122(5): 803–815.
- [21] MARONDE E, SCHILLING A F, SEITZ S, et al. The clock genes period 2 and cryptochrome 2 differentially balance bone formation[J]. PLoS One, 2010, 5(7): e11527.
- [22] SAMSA W E, VASANJI A, MIDURA R J, et al. Deficiency of circadian clock protein BMAL1 in mice results in a low bone mass phenotype[J]. Bone, 2016, 84: 194–203.
- [23] MIN H Y, KIM K M, WEE G, et al. BMAL1 induces osteoblast differentiation via regulation of BMP2 expression in MC3T3-E1 cells[J]. Life Sci, 2016, 162: 41–46.
- [24] XU C, OCHI H, FUKUDA T, et al. Circadian clock regulates bone resorption in mice [J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(7): 1344–1355.
- [25] DUDEK M, MENG Q J. Running on time: the role of circadian clocks in the musculoskeletal system[J]. Biochem J, 2014, 463(1): 1–8.
- [26] GIBBS J E, BLAICKLEY J, BEESLEY S, et al. The nuclear receptor REV-ERB α mediates circadian regulation of innate immunity through selective regulation of inflammatory cytokines[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(2): 582–587.
- [27] KIM K, KIM J H, KIM I, et al. Rev-erb α negatively regulates osteoclast and osteoblast differentiation through p38 MAPK signaling pathway[J]. Mol Cells, 2020, 43(1): 34–47.
- [28] TIAN Y, GONG Z, ZHAO R, et al. Melatonin inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis through the miR-882/Rev-erb α axis in Raw264.7 cells[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(2): 633–642.
- [29] HE Y, LIN F, CHEN Y, et al. Overexpression of the circadian clock gene Rev-erb α affects murine bone mesenchymal stem cell proliferation and osteogenesis [J]. Stem Cells Dev, 2015, 24(10): 1194–1204.
- [30] 胡巍, 王译凡, 袁一方, 等. 节律基因调控成骨和破骨活动机制的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2019, 46(3): 302–307.
- [31] MEYER T, KNEISSEL M, MARIANI J, et al. In vitro and in vivo evidence for orphan nuclear receptor ROR α function in bone metabolism[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(16): 9197–9202.
- [32] KAWAI M, GREEN CB, LECKA-CZERNIK B, et al. A circadian-regulated gene, Nocturnin, promotes adipogenesis by stimulating PPAR- γ nuclear translocation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(23): 10508–10513.
- [33] KAWAI M, ROSEN CJ. PPAR γ : a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(11): 629–636.
- [34] CHEN W, CHEN X, CHEN A C, et al. Melatonin restores the osteoporosis-impaired osteogenic potential of bone ma-

- row mesenchymal stem cells by preserving SIRT1-mediated intracellular antioxidant properties [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 146: 92 – 106.
- [35] TSUKAMOTO-YAMAUCHI N, TERASAKA T, IWASAKI Y, et al. Interaction of pituitary hormones and expression of clock genes modulated by bone morphogenetic protein-4 and melatonin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459(1): 172 – 177.
- [36] XU J, LOMBARDI G, JIAO W, et al. Effects of exercise on bone status in female subjects, from young girls to postmenopausal women: an overview of systematic reviews and meta-analyses [J]. *Sports Med*, 2016, 46(8): 1165 – 1182.
- [37] 李建军, 蔡榕琪, 孟依临, 等. 特定冬季服用补肾中药对绝经后骨质疏松症患者骨吸收影响的研究 [J]. *世界中医药*, 2017, 12(9): 2109 – 2113.
- [38] 蔡榕琪, 孟依临, 毕晋, 等. 冬夏使用补肾中药治疗绝经后骨质疏松症临床研究 [J]. *天津中医药大学学报*, 2019, 38(2): 139 – 142.
- [39] MANIOS Y, MOSCHONIS G, LYRITIS G P. Seasonal variations of vitamin D status in Greek postmenopausal women receiving enriched dairy products for 30 months: the postmenopausal health study [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2011, 65(3): 412 – 414.
- [40] MICIC I, JEON I H, PARK S H, et al. The effect of short-term low-energy ultraviolet B irradiation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized single-blinded controlled clinical trial [J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2013, 141(9/10): 615 – 622.
- [41] 张改, 陈玉梅, 李淑芳, 等. 5117 例股骨颈骨折患者流行病学调查分析 [J]. *天津护理*, 2021, 29(5): 505 – 508.
- [42] MAZZUCCHELLI R, CRESPI-VILLARÍAS N, PÉREZ-FERNÁNDEZ E, et al. Weather conditions and their effect on seasonality of incident osteoporotic hip fracture [J]. *Arch Osteoporos*, 2018, 13(1): 28.
- [43] EASTELL R, DIJK D J, SMALL M, et al. Morning vs evening dosing of the cathepsin K inhibitor ONO-5334: effects on bone resorption in postmenopausal women in a randomized, phase 1 trial [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(1): 309 – 318.
- [44] LUCHAVOVA M, ZIKAN V, MICHALSKA D, et al. The effect of timing of teriparatide treatment on the circadian rhythm of bone turnover in postmenopausal osteoporosis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(4): 643 – 648.
- [45] ANDO H, OTODA T, OOKAMI H, et al. Dosing time-dependent effect of raloxifene on plasma plasminogen activator inhibitor-1 concentrations in post-menopausal women with osteoporosis [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013, 40(3): 227 – 232.
- [46] FU X, ZHAO X, LU H, et al. Association between sleep duration and bone mineral density in Chinese women [J]. *Bone*, 2011, 49(5): 1062 – 1066.
- [47] LIN J, CHEN L, NI S, et al. Association between sleep quality and bone mineral density in Chinese women vary by age and menopausal status [J]. *Sleep Med*, 2019, 53: 75 – 80.
- [48] SCHILPEROORT M, BRAVENBOER N, LIM J, et al. Circadian disruption by shifting the light-dark cycle negatively affects bone health in mice [J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 1052 – 1064.
- [49] REN B, MA C, CHEN L, et al. Impact of time-restricted feeding to late night on adaptation to a 6 h phase advance of the light-dark cycle in mice [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 634187.

(收稿日期: 2022-07-14 本文编辑: 吕宁)

(上接第 60 页)

- [21] 白慧, 时高波. 柴胡桂枝干姜汤治疗膝骨性关节炎 33 例 [J]. *河南中医*, 2019, 39(1): 28 – 31.
- [22] 尹海溶, 郭永红. 柴胡桂枝汤加减治疗脊柱疾病验案举隅 [J]. *中国民族民间医药*, 2020, 29(20): 88 – 90.
- [23] 张伟强, 郭英, 廖江龙, 等. 柴胡桂枝汤对中期 KOA 患者痛点镇痛效果临床疗效观察 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(8): 105 – 109.
- [24] 郭婷婷, 邱明山. 小柴胡汤合桂枝茯苓丸治疗痹病验案举隅 [J]. *亚太传统医药*, 2019, 15(12): 114 – 115.
- [25] 罗成, 叶莹. 《金匱要略》活用“少火生气”、“壮火食气”探析 [J]. *中国处方药*, 2021, 19(12): 123 – 125.
- [26] 黄思敏, 吴雨蒙, 张丽, 等. 甘草附子汤对大鼠骨关节炎及关节软骨蛋白质组学的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(3): 661 – 669.
- [27] 张续, 郑洁, 赵莉平, 等. 独活寄生汤对膝骨关节炎大鼠 IL-17/NF- κ B 通路的影响 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(6): 691 – 695.

(收稿日期: 2022-09-17 本文编辑: 郭毅曼)