

基于“骨肉不相亲”理论探讨肌少症与骨关节炎关系

齐鹏坤^{1,2}, 侯德才², 吕艳芳³, 王一品², 于冬冬²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032;
3. 沈阳市第四人民医院, 辽宁 沈阳 110031)

摘要:目的 在“骨肉不相亲”中医理论基础上对肌肉减少症和骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 的相关性研究进行综述。方法 查阅国内外肌少症和 OA 的大量相关研究文献, 从中医理论角度对两者的相关性进行总结。结果 肌少症合并骨关节炎的本质在于脾肾功能不足, 肾主骨生髓, 脾主四肢肌肉, 在治疗上, 关键是通过“补肾壮骨, 健脾生肌”的方法来防止疾病的传变。结论 为防治肌少症和 OA 提供新的中医临床和科研思路, 尽管对于两者关系的阐述仍需进一步地研究, 但从中医理论的角度切入, 将会为中医药治疗肌少症和 OA 提供更多理论基础。

关键词:骨肉不相亲; 肌少症; 骨关节炎; 中医理论

中图分类号:R274

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)12-0189-05

Exploring Relationship between Sarcopenia and Osteoarthritis Based on Theory of “No Relationship between Flesh and Bone”

QI Pengkun^{1,2}, HOU Decai², LYU Yanfang³, WANG Yipin², YU Dongdong²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;
2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China;
3. The Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, Liaoning, China)

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82374480); 辽宁省教育厅科学研究经费项目(L202032); 沈阳市科技计划项目(22-321-34-10)

作者简介:齐鹏坤(1984-), 男, 辽宁沈阳人, 副主任医师, 博士在读, 研究方向: 骨与关节疾病。

通讯作者:侯德才(1961-), 男, 辽宁沈阳人, 主任医师、教授, 博士研究生导师, 博士, 研究方向: 骨与关节疾病。E-mail:lnzyhdc@163.com。

吕艳芳(1985-), 女, 辽宁沈阳人, 副主任医师, 硕士, 研究方向: 骨与关节疾病。E-mail:454609042@qq.com。

- [12] 孙妍, 王静, 侯喆, 等. 麦冬有效部位提取及对支原体感染小鼠肺组织免疫调节作用[J]. 吉林中医药, 2021, 41(4): 510-515.
- [13] 张欢. 基于核受体靶点的小分子设计及化学生物学研究[D]. 泉州: 华侨大学, 2015.
- [14] 陈朗东. 基于表面等离子共振的活性成分筛选系统的建立及应用[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [15] HUBER W. A new strategy for improved secondary screening and lead optimization using high-resolution SPR characterization of compound-target interactions[J]. J Mol Recognit, 2005, 18(4): 273-281.
- [16] CHAUDHRY R, GHOSH A, CHANDOLIA A. Pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae*: an update[J]. Indian J Med Microbiol, 2016, 34(1): 7-16.
- [17] 尚云晓. 肺炎支原体感染与儿童哮喘[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(4): 250-252.
- [18] FULLER R W, CHOUDRY N B. Increased cough reflex associated with angiotensin converting enzyme inhibitor cough[J]. Br Med J, 1987, 295(6605): 1025-1026.
- [19] TREVISANI M, MILAN A, GATTI R, et al. Antitussive activity of iodo-resiniferatoxin in guinea pigs[J]. Thorax, 2004, 59(9): 769-772.
- [20] DOHERTY M J, MISTER R, PEARSON M G, et al. Capsaicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 2000, 55(8): 643-649.
- [21] 贾维刚, 曲颖, 周泉宇, 等. 芩百清肺浓缩丸对感染后咳嗽大鼠 SP, CGRP, NEP 的影响[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(3): 334-338.
- [22] 袁胜男, 张新庄, 刘婧, 等. 杏贝止咳颗粒对豚鼠感染后咳嗽的治疗作用[J]. 中草药, 2023, 54(10): 3197-3204.
- [23] GRACE M S, DUBUIS E, BIRRELL M A, et al. Pre-clinical studies in cough research: role of Transient Receptor Potential (TRP) channels[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2013, 26(5): 498-507.
- [24] LOGU F D, PATACCHINI R, FONTANA G, et al. TRP functions in the broncho-pulmonary system[J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(3): 321-329.
- [25] 叶新民, 刘春丽, 钟南山, 等. 感染后咳嗽及其神经源性炎症机制研究进展[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2010, 4(5): 317-320.
- [26] LIM K G, RANK M A, KITA H, et al. Neuropeptide levels in nasal secretions from patients with and without chronic cough[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, 107(4): 360-363.

Abstract: *Objective* To review the correlation between sarcopenia and steoarthritis(OA) based on the theory of "no relationship between flesh and bone". *Methods* A large number of related literatures about sarcopenia and OA were reviewed, and the correlation between them was summarized from the perspective of TCM theory. *Results* The essence of sarcopenia complicated with OA lies in the insufficiency of spleen and kidney function. Kidney is in charge of bone and marrow, and spleen is in charge of limbs and muscle. In the treatment, the key is to prevent the disease from changing by the method of "tonifying kidney and strengthening bone, invigorating spleen and promoting muscle". *Conclusion* This article provided a new TCM clinical and scientific research ideas for the prevention and treatment of sarcopenia and OA. Although the relationship between them still needs further study. From the perspective of TCM theory, it will provide more theoretical basis for the treatment of both diseases.

Keywords: no relationship between flesh and bone; sarcopenia; osteoarthritis; traditional Chinese medicine theory

肌肉减少症(sarcopenia)(简称肌少症)是一种广泛性、进行性骨骼肌质量和力量下降综合征。这种综合征导致了患者体能下降、生活质量降低以及可能的死亡等不良后果^[1]。骨关节炎(osteoarthritis, OA)是多种因素引起的以关节软骨退变和继发骨质增生为特征的退行性关节病^[2-4]。研究发现,肌少症和OA密切相关,并且二者可以相互促进致病。这两种疾病的病因相关,发病人群也相似,并且均增加了中老年人摔倒的风险,甚至导致中老年人的整体死亡风险增加,严重危害了人类健康,给社会带来了严重的经济负担^[5-6],随着中国社会老龄化的到来,肌少症合并OA的发病率正逐渐增长^[7]。因此,肌少症在OA中研究应受到重视,为了更好地防治肌少症OA,需要研究者深入了解肌少症与OA之间的病理机制。而中医经典著作很早就有对肌骨退变相关病理变化的描述,其中以“骨肉不相亲”的记载最为详实^[8-12]。本文以中医学“骨肉不相亲”理论为切入点,探讨肌少症与OA的联系,为中医临床治疗二者疾病提供新的思路,并为后续相关实验研究提供理论支撑。

1 骨肉不相亲理论

“骨肉不相亲”源于《灵枢·经脉》,《灵枢·经脉》记载:“足少阴气绝,则骨枯。少阴者,冬脉也,伏行而濡骨髓者也,故骨不濡,则肉不能着也;骨肉不相亲,则肉濡而却,故齿长而垢,发无泽;发无泽,骨先死。”是中医对肌与骨的关系最早论述^[13]。中医学认为生理状态下“骨肉相保”,病理状态下“骨肉不相亲”,“骨肉不相亲”是中医学对肌、骨病理关系的概括。

《说文解字》曰“筋,肉之力也”,说明筋是“肉中之力”的来源^[14]。《素问·五脏生成篇》曰“诸筋,皆属于节”,《内经·痿论》曰“宗筋主束骨而利机关”,说明筋对肌起主导作用,筋是肉的效应器。综上可知,筋为肉连接关节部分,为肉的延续,筋与肉密切相关,筋肉归属于肌,因此“骨肉不相亲”也包括对筋的作用^[15]。《灵枢·经脉》记载:“…骨为干,脉为营,筋为刚,肉为墙…”说明筋肉对人体具有保护作用。《素问·脉要精微论篇》记载:“膝者筋之府,屈伸不能,行则倮附,筋将惫矣。”膝是筋汇聚的地方,筋对关节的稳定性具有重要的作用,筋为肉连接关节部分,为肉的延续,说明筋肉对膝关节保护作用。这与现代医学提出等长收缩等运动疗法提高肌肉的稳定性治疗膝关节OA相吻合^[16]。

“骨肉不相亲”理论虽属于肌骨失于濡养,实则则为脾肾之生克制化失衡。中医学认为生理状态下,肾为先天之本,肾主骨,脾为后天之本,脾主肌,先天生后天,后天滋养先天;病理状态下,后天不能滋养先天,先天失于濡养,脾肾失约,肌骨失于濡养,则致骨肉不相亲,发骨痹,即“肌少-OA”的病理状态。

《内经》认为生理下“骨肉相保”,病理状态下“骨肉不相亲”,是肌与骨关系高度总结。肌、肉、筋属于现代医学软组织范畴,肌萎缩、减少可引起骨骼疾病,骨与关节疾病长期存在可出现肌等软组织的损害而加重原发病,肌在骨与关节疾病中发挥着重要的作用。因此,深入探究“骨肉不相亲理论”,有助于肌少症与OA关系的揭示,为维护人类健康作出贡献。

2 肌、骨骼与关节的相关性

2.1 肌、骨骼、关节之间相互关系

肌、骨骼、关节同属运动系统的组成部分,三者在解剖上相连,功能上相关。骨与骨以不同方式连接联结在一起,构成骨连接,形成了人体的形态基础,为肌提供附着点。肌是运动系统的主要动力装置,在神经支配下,肌收缩牵拉其所附着的骨,以关节为枢纽产生杠杆运动。骨骼肌是能量和蛋白质代谢调节的主要场所^[17],同时,骨骼肌也被认为具有内分泌功能的重要分泌器官^[18]。骨骼肌可以产生和分泌多种细胞因子,这些因子通过内分泌形式发挥生物学作用^[19-22],对骨骼肌内的信号转导、外周组织代谢起到调节作用。常见的肌细胞因子有肌生长抑制素(Myostatin)、装饰蛋白(Decorin)、IL-6、干扰素- γ 、鸢尾素(Irisin)、IL-15和 β -氨基异丁酸等,这些肌细胞因子可以通过自分泌、旁分泌或内分泌途径作用于骨骼肌、脂肪组织、肝脏、胰腺、骨骼等多个器官^[23],从而调节体内的代谢、免疫和神经等多种生理过程^[19,24-25]。同时肌细胞因子可以作为疾病的生物标志物^[26],用于检测和诊断某些疾病,如肌肉萎缩症和心血管疾病等^[27-28]。此外,肌细胞因子可用于治疗肌肉萎缩症、炎症性疾病和代谢性疾病等疾病^[29-31],并成为治疗的重要靶点。因此,在未来的疾病诊断和治疗中,肌细胞因子将发挥更加重要的作用。

2.2 肌对骨骼的影响

肌是骨与骨连接的纽带,与骨的生长和发育密切相关。肌是重要的内分泌器官,肌肉分泌的相关因子参与骨骼合成与代谢,对骨骼的生长、发育、发展有一定的影响^[32]。肌内微环境改变对于调节骨骼发育、修复和重塑起着重要作用^[33]。影响肌内微环境的因素主要包括肌源性干细胞、微循环、生物力学、信号转导通路、肌收缩产生的机械负荷等。肌质量和肌力是决定骨强度的重要因素^[34],骨骼所承受肌的力学刺激对其发育和维持有着重要的作用^[35]。

2.3 骨骼对肌的影响

骨骼系统对肌有调节作用,骨细胞的分泌因子可作用肌组织,调控肌发育、肌量和肌力。骨通过合成分泌骨钙素和成纤维细胞因子来调节机体磷和能量代谢。现如今,骨钙素被认为对肌肉力量具有直接影响,并在体育锻炼后增加其血清水

平^[36]。研究者在实验中发现,小鼠敲除骨钙素基因后肌肉量会出现明显的减少,并伴随着肌肉的功能减退^[37]。此外,骨细胞对剪切应力的反应产生的前列腺素 E2 和 Wnt3a,已被证明促进肌肉生成和调节肌肉功能^[38-39]。

2.4 肌对关节的影响

肌肉对关节产生的作用是通过肌肉收缩产生力矩,从而使关节产生屈曲、伸展、旋转等运动。一些双关节肌肉在其不同的区域受到不同的神经支配,因此可以对关节产生不同的作用^[40]。生理状态下,肌肉具有保护关节的功能,具有维持关节稳定性,减轻关节负荷的作用。肌肉收缩运动对关节产生应力可促进滑膜分泌滑液,进而营养关节软骨。病理状态下肌减少、萎缩,肌肉对关节的保护减弱,可增加身体对关节的负荷,增加关节软骨刺激,影响滑液的分泌和关节软骨的营养,进而发生关节退变。

3 肌少症与 OA 的关系

3.1 肌少症对 OA 影响

肌少症和 OA 均属年增龄相关的退行性疾病,肌少症对于 OA 的发生、发展有着重要的影响。有研究发现,肌少症患者肌肉力量下降会显著增加关节的负荷、降低了关节稳定性,加重关节退变^[41]。肌少症对 OA 影响在下肢关节表现明显,其中膝关节表现最明显。膝关节是人体主要的负重关节,膝关节周围肌对关节的稳定性起到重要作用,其中股四头肌对膝关节稳定性至关重要。研究表明,股四头肌肌力下降可能导致膝关节 OA 疼痛加重以及软骨退变加快^[42]。肌少症的老年人有症状性膝关节 OA 的患病率远远高于正常人群,在肌少症随访4年新发症状性膝关节 OA 的发病率为 46.9%^[43],这提示膝关节 OA 与肌少症呈显著相关。因此,学者基于肌少症中 OA 的高发病率,建议将肌少症和 OA 合称肌少性 OA^[44]。研究者认为肌少症患者容易发生骨质疏松、超重或肥胖、糖尿病等,这些因素均可损伤关节,引起 OA^[45]。肌少症患者合并肥胖,而肥胖会增加其关节负荷,导致或加速关节软骨退变,最终造成 OA。在机制层面上来说,肌肉细胞在某些疾病、损伤以及刺激条件下分泌的炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1) 和白细胞介素-6 (IL-6) 等,被认为与软骨退化有关^[46]。同时,肌肉细胞分泌的一些蛋白酶如基质金属蛋白酶 (MMPs) 和组织蛋白酶 (TIMPs) 等也可能导致软骨退化^[47-48]。

肌少症会影响 OA 的治疗效果^[49]。研究表明,患有肌少性膝关节 OA 的患者接受膝关节置换术后,康复过程较慢且容易出现功能障碍^[50-51]。因此,肌少症对 OA 的预后产生严重影响,在临床上应对确诊的肌少症患者进行 OA 筛查,以便早期发现 OA 的存在并防止其进展。

3.2 OA 对肌少症的影响

对于 OA 来说,关节疼痛是 OA 最主要的症状。关节疼痛是肌肉量减少、肌肉力量下降的重要原因。下肢关节长期疼痛导致人的活动力下降,促使骨骼肌的线粒体氧化应激,激活了钙蛋白酶和自噬-溶酶体蛋白酶系统,使骨骼肌蛋白分解增加,合成也减少而出现肌少^[42]。OA 属于慢性无菌性炎症性疾病,患者长期的慢性低度炎症状态,会激活白介素-6、白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子在肌少症的发生发展中起着重要的作用^[52]。目前还没有 OA 患者中肌少症患病率的

流行病学报道。OA 是肌少症发生和加速进展的高危因素,需要医生重视。

3.3 肌少症和 OA 的发病机制相关性

3.3.1 肌少症、OA 在炎症机制上的相关性 随着衰老发生,体内处于一种慢性炎症状态,血液中炎症介质的不断上调^[53]。炎症状态下某些炎性细胞因子破坏肌肉中蛋白质的分解、合成的平衡,导致引起肌少。引起肌少症的常见炎性因子与肌肉质量下降有关。NF- κ B 通路是一个促炎症通路, TNF- α 和白介素-1 (IL-1) 可上调 NF- κ B 促进肌肉的分解代谢增加,而导致肌肉质量下降。关节僵硬是 OA 临床症状之一, TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等促炎细胞因子可导致关节僵硬程度增加^[52]。研究发现, IL-1、TNF- α 、白介素-1 β (IL-1 β) 均可通过激活滑膜细胞和软骨细胞中 NF- κ B 途径,破坏关节软骨的细胞外基质、参与 OA 病理过程。慢性炎症介质会激活 TAK1,使关节软骨中主要成分聚蛋白多糖降解,使关节软骨破坏^[52]。综上,炎性与肌少症和 OA 均密切相关,肌少症和 OA 的发病可通过炎症反应实现,其中常见通路为 NF- κ B 通路^[54]。

3.3.2 肌少症、OA 在肥胖方面的相关性 肥胖症属于人体脂类代谢性异常引起的代谢紊乱综合征,一些慢性疾病,如糖尿病,冠心病、高血压病、骨质疏松、肌少症、OA,均与肥胖存在相关性。肥胖是肌少症发生、发展的重要因素,肥胖与肌少症关系密切。肥胖引起脂肪组织在体内蓄积可导致炎症水平上调,使得肌蛋白分解增加、合成减少,从而导致肌少症的发生^[31-32]。肥胖从力学上加重关节负荷,引起关节受力不均,导致关节软骨退变、关节磨损。肥胖人群脂肪增多,脂肪是内分泌组织,脂肪分泌大量的脂肪因子,脂肪因子可诱发炎症和软骨降解,进而加速关节软骨退变^[55]。肥胖人群生活方式也促进了肌肉的废用性萎缩。近期研究发现,肌少性肥胖不仅在 OA 患者具有较高的患病率,肌少性肥胖在 OA 的疾病进展和转归中起着重要的作用,同时肥胖也是导致 OA 的重要危险因素之一。因此,肥胖、OA 和肌少症三者之间相互影响、相互作用,加速了老年人的功能减退、失能的发生。

3.3.3 肌少症、OA 在胰岛素抵抗上的相关性 胰岛素抵抗与肌少症的发生有关,当胰岛素抵抗时,骨骼肌的合成减少而分解增加,引起肌少症的发生。OA 出现胰岛素抵抗时,肌肉质量下降更迅速,同时可导致骨关节炎的发生和发展^[1]。研究发现,早期类风湿性关节炎患者存在肌肉减少和胰岛素抵抗,肌肉是整体身体胰岛素介导的葡萄糖代谢的主要组织,肌肉减少和肌肉肥胖可能是胰岛素抵抗的重要因素^[56]。

3.3.4 肌少症、OA 在维生素 D 分泌方面的相关性 维生素 D 能调节钙磷平衡,同时可参与调节肌细胞代谢。研究发现维生素 D 通过产生维生素 D 受体 (VDR), VDR 可激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶^[57-58],促进肌肉细胞增殖和分化,使肌纤维增长,肌肉的合成增加。若缺乏维生素 D 的患者,患肌少症的风险会明显增加,补充维生素 D 减缓肌少症的发生和进展。

研究表明,维生素 D 能保护软骨细胞,通过增加关节软骨细胞中一氧化氮的产生和诱导型一氧化氮合酶的表达,从而减少关节软骨破坏及延缓骨进展。因此维生素 D 对肌少症和 OA 均有保护作用,可延缓两者病情的进展^[59-60]。

4 结论

随着中国人口老龄化问题的加重,OA 和肌少症已成为威

胁人类健康的常见疾病。OA 和肌少症不仅有着共同的发病基础,而且相互影响,导致老年人的生活质量和生存能力下降。OA 和肌少症常常同时存在,严重危害了中老年人的健康,增加了社会负担。因此,在 OA 中应该重视对肌少症的研究,OA 和肌少症患者都应该定期进行筛查,以及早确定这两种疾病的合并存在,及早进行临床干预,以提高患者的生活质量。

肌少症和 OA 是相互影响的骨骼肌肉系统疾病,当前的基础研究和临床研究都表明两者之间存在较强的相关性,主要体现在发病机制和治疗方面。肌少症和骨关节炎的病理机制与炎症、肥胖、胰岛素抵抗、维生素 D 等密切相关,但仍然有部分机制尚未得到充分阐明,需要更多的研究证据来支持。肌少症和 OA 都属于难治性疾病,目前没有根治方法,当前认为运动治疗是预防和治疗 OA 并发肌少症的有效手段,其目的是减轻体质量、增加肌肉、改善关节功能,提高老年人的生活质量和健康状况^[61]。

笔者认为,“骨肉不相亲”其根本在于“脾与肾”,因此,对于肌少症合并 OA 的治疗当立足于“脾肾”,《黄帝内经》载:“上古之人,其知道者,法于阴阳,和于术数,饮食有节,起居有常,不妄作劳,故能形与神俱,而尽终其天年,度百岁乃去”。由此可知,饮食在预防疾病中处于第一位,而《素问·生气通天论篇》记载:“味过于咸,大骨气劳,短肌,心气抑。味过于甘,心气喘满,色黑,肾气不衡。”咸味入肾,过食咸,会导致肾损伤骨,肌肉萎缩,心气压抑;甘味入脾,过食甘,心气喘满,面色发黑,肾气失于平衡。因此,基于“骨肉不相亲”理论,肌少症合并 OA 的高风险人群,在饮食上应当不宜过咸,过甘,顺应脏腑喜好,以达到脏腑平和,阴阳平衡的状态,更好地生肌壮骨,未病先防^[62]。其次,《黄帝内经》记载:“四肢皆禀气于胃,而不得至经,必因于脾,乃得禀也。今脾病不能为胃行其精液,四肢不得禀水谷气,气日以衰。脉道不利,筋骨肌肉,皆无气以生,故不用焉。”又曰:“脾之合肉也,其荣唇也,其主肝也。肾之合骨也,其荣发也,其主脾也。”因此,肌少症合并 OA 其根本在于“脾肾”,肾主骨生髓,脾主四肢肌肉,故在治疗上,治疗大法当为“补肾壮骨,健脾生肌”,既病防变。

当前,虽然肌少症合并 OA 已引起了国内一些学者的关注,但其相关研究仍处于探索阶段,有很多不足之处,如缺乏可靠数据证明,先进理论支持,因此,对该理论的深入探索,未来尚需更多的临床试验研究及理论探讨研究。

参考文献

[1] 甄志龙,赵建民,孙逊,等. 肌少症的诊疗共识解读与研究进展[J]. 生物骨科材料与临床研究,2023,20(1): 71-75.

[2] 赵晓燕. 淫羊藿苷对人骨关节炎软骨细胞增殖凋亡的影响[J]. 海南医学,2018,29(1): 10-13.

[3] 王红光. 软骨细胞损伤及其自噬与关节炎[J]. 微量元素与健康研究,2019,36(2): 57-59.

[4] 吴昌强,王敏,郑一鸣,等. 干扰 miR-483-5p 对骨关节炎软骨细胞增殖及炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2023,43(12): 3040-3042.

[5] 周洋,高慧婷,曲桂玉,等. 社区老年人肌少症患病率及影响因素的 meta 分析[J]. 职业与健康,2023,39(11): 1539-1544.

[6] 刘爱强,隋雪琴,兰文华,等. 社区老年慢性阻塞性肺病患者肌少症与跌倒风险的相关研究[J]. 潍坊医学院学报,2023,45(3):

207-210.

[7] 张之良,李佳慧,杨延硯,等. 全身振动训练对膝关节炎患者疼痛和功能影响的 meta 分析[J]. 中国康复医学杂志,2023,38(7): 966-971.

[8] 李双蕾,陈红霞,陈文辉,等. 从“骨肉不相亲”理论探讨少肌症与骨质疏松的关系[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(7): 1396-1400.

[9] 郑明轩,杨鹤祥. 基于“骨肉不相亲”理论探讨肌肉与骨质疏松症的关系[J]. 中华中医药学刊,2019,37(3): 754-756.

[10] 戚晓楠,姚啸生,郑洪新,等. 基于“骨肉不相亲”理论骨与骨骼肌关系的探讨[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(10): 1487-1492.

[11] 郑浩,戚晓楠,姚啸生. “骨肉不相亲”理论指导下肌抑素在肌少-骨质疏松症中的机制探讨[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(11): 1675-1680,1693.

[12] 王乾,施杞,唐德志. 中医“骨肉不相亲”理论分析肌肉与老年骨质疏松性骨折的关系[J]. 中国骨质疏松杂志,2023,29(5): 734-738.

[13] 陈红霞,李双蕾,陈文辉. “骨肉不相亲”与骨质疏松症关系的探讨[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(6): 781-785,790.

[14] 许慎. 说文解字[M]. 北京:艺术中国,2012.

[15] 王丽慧.《黄帝内经》痿证考[J]. 中医文献杂志,2002(4): 26-27.

[16] 姚春鹏. 黄帝内经[M]. 北京:中华书局,2016.

[17] MENG Z X, GONG J, CHEN Z, et al. Glucose sensing by skeletal myocytes couples nutrient signaling to systemic homeostasis[J]. Molecular Cell,2017,66(3): 332-344.

[18] STEENSBURG A, VAN HALL G, OSADA T, et al. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6[J]. The Journal of Physiology,2000,529(1): 237-242.

[19] 段晓辉,屈晓旋,常晋瑞,等. 骨骼的内分泌功能[J]. 生理科学进展,2010,41(4): 248-255.

[20] 王少堃,王世强,王一杰,等. 骨骼肌介导的运动神经保护效应:作用途径和分子机制[J]. 中国体育科技,2023,59(4): 58-66.

[21] 曾越茜,游利. 成纤维细胞生长因子 19 亚家族在骨骼肌中的作用[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2016,9(3): 209.

[22] KANN A P, HUNG M, KRAUSS R S. Cell-cell contact and signaling in the muscle stem cell niche[J]. Current Opinion in Cell Biology,2021,73: 78-83.

[23] SEVERINSEN M C K, PEDERSEN B K. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines[J]. Endocrine Reviews,2020,41(4): 594-609.

[24] 赖明慧,肖卫华. 骨骼肌是内分泌器官[J]. 自然杂志,2020,42(6): 463-470.

[25] BARROS D, MARQUES E A, MAGALHÃES J, et al. Energy metabolism and frailty: The potential role of exercise-induced myokines-A narrative review[J]. Ageing Research Reviews,2022,82: 101780.

[26] LATIF N, SARATHCHANDRA P, CHESTER A H, et al. Expression of smooth muscle cell markers and co-activators in calcified aortic valves[J]. European Heart Journal,2015,36(21): 1335-1345.

[27] DAS D K, GRAHAM Z A, CARDOZO C P. Myokines in skeletal

- muscle physiology and metabolism: Recent advances and future perspectives[J]. *Acta Physiologica*,2020,228(2): e13367.
- [28] CAI J, WANG Q, LI J, et al. Serum Meteorin-like is associated with weight loss in the elderly patients with chronic heart failure[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*,2022,13(1): 409-417.
- [29] HUH J Y, DINCER F, MESFUM E, et al. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans[J]. *International Journal of Obesity*,2014,38(12): 1538-1544.
- [30] ELLINGSGAARD H, HAUSELMANN I, SCHULER B, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells[J]. *Nature Medicine*,2011,17(11): 1481-1489.
- [31] YE W, WANG J, LIN D, et al. The immunomodulatory role of irisin on osteogenesis via AMPK-mediated macrophage polarization[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*,2020,146: 25-35.
- [32] ZHOU R, GUO Q, XIAO Y, et al. Endocrine role of bone in the regulation of energy metabolism[J]. *Bone Research*,2021,9(1): 25.
- [33] 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):1221-1229,1236.
- [34] 李斌, 陈林. 肌源性干细胞促进周围神经再生的研究进展[J]. *中国医药*,2023,18(1): 139-142.
- [35] 王晓晨, 胡海燕, 向继林, 等. 神经生长因子对胫骨骨折大鼠骨力学、骨强度及骨桥蛋白及下游相关因子水平的影响[J]. *临床骨科杂志*,2022,25(5): 745-749.
- [36] FERNÁNDEZ-REAL J M, IZQUIERDO M, ORTEGA F, et al. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,2009,94(1): 237-245.
- [37] PAOLINI C, QUARTA M, WEI-LAPIERRE L, et al. Oxidative stress, mitochondrial damage, and cores in muscle from calsequestrin-1 knockout mice[J]. *Skeletal Muscle*,2015,5(1): 1-17.
- [38] MO C, ROMERO-SUAREZ S, BONEWALD L, et al. Prostaglandin E2: from clinical applications to its potential role in bone-muscle crosstalk and myogenic differentiation[J]. *Recent Patents on Biotechnology*,2012,6(3): 223-229.
- [39] HUANG H. Prognostic significance of relaxin-2 and S100A4 expression in osteosarcoma[J]. *Skeletal Muscle*, 2019(3): 317-319.
- [40] WATANABE K, VIEIRA T M, GALLINA A, et al. Novel insights into biarticular muscle actions gained from high-density electromyogram[J]. *Exercise and Sport Sciences Reviews*,2021,49(3): 179-187.
- [41] 蔡苗苗, 高艳虹. 肌少-骨质疏松症的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*,2021,41(5): 678.
- [42] 刘娟, 丁国宪. 骨关节病和肌少症[J]. *中国实用内科杂志*, 2022,42(8): 631.
- [43] 康知然, 龚利, 戴大城. 股四头肌结构功能改变在膝骨关节炎发病中的研究进展[J]. *实用老年医学*,2021,35(10): 1067.
- [44] 罗宇, 周平. 肌肉减少症与骨关节炎之间的联系及共同发病机制[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2020,4(24): 107-111.
- [45] KIM H J, HONG Y H. Age-related low skeletal muscle mass correlates with joint space narrowing in knee osteoarthritis in a South Korean population: a cross-sectional, case-control study[J]. *Journal of Yeungnam Medical Science*,2022,39(4): 285-293.
- [46] ABUDUPATAER M, ZOU W, ZHANG W, et al. Histamine deficiency delays ischaemic skeletal muscle regeneration via inducing aberrant inflammatory responses and repressing myoblast proliferation[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*,2019,23(12): 8392-8409.
- [47] LIU J, YU Q, YE Y, et al. Abnormal expression of miR-4784 in chondrocytes of osteoarthritis and associations with chondrocyte hyperplasia[J]. *Exp Ther Med*,2018,16(6): 4690-4694.
- [48] WEI Y, BAI L. Recent advances in the understanding of molecular mechanisms of cartilage degeneration, synovitis and subchondral bone changes in osteoarthritis[J]. *Connective Tissue Research*, 2016,57(4): 245-261.
- [49] 华楠, 师亚, 黄姣玲, 等. 基于CiteSpace的肌少性肥胖研究现状及热点可视化分析[J]. *军事护理*,2023,40(6): 48-52.
- [50] 朱欢, 王双, 汤惠宇, 等. 老年肥胖性肌少症的临床研究进展[J]. *实用老年医学*,2021,35(4): 419-422.
- [51] 师燕, 杨秋萍. 肌少性肥胖发病机制的研究进展[J]. *中国临床研究*,2023,36(1): 156-160.
- [52] 王强, 陈俊, 缪逸鸣, 等. OA合并OP患者IL-1、IL-6、IL-1 β 的表达及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*,2023,15(6): 1064-1067.
- [53] 王慧, 滕士超, 胡紫薇, 等. 从脾肾探讨中医对肌少症的认识与研究进展[J]. *实用中医内科杂志*,2023,37(10): 122-125.
- [54] 潘盛强, 谢兴文, 李宁. microRNA与NF- κ B信号通路在骨性关节炎中相互作用的研究进展[J]. *西部医学*,2023,35(5): 775-780.
- [55] 刘中, 刘贞, 罗红梅, 等. 肥胖和脂肪因子在骨关节炎中的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*,2020,48(1): 5-8.
- [56] MÜLLER R, KULL M, LEMBER M, et al. Insulin resistance in early rheumatoid arthritis is associated with low appendicular lean mass[J]. *BioMed Research International*,2017,2017: 1-8.
- [57] 罗宇. 老年住院患者肌肉减少症与膝骨关节炎的相关性分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [58] 索荣, 刘行, 赵辉. 维生素D3通过VDR-p38途径抑制内皮细胞VCAM-1表达的研究[J]. *重庆医学*,2020,49(24): 4045-4049,4054.
- [59] 刘雅倩, 徐胜前, 杨小珂. 1,25-二羟维生素D3通过NF- κ B通路改善骨关节炎软骨细胞模型的炎症反应及细胞凋亡[J]. *临床和实验医学杂志*,2021,20(23): 2497-2500.
- [60] 陆永莉, 李辉, 王文彪. 不同剂量维生素D2对膝关节骨性关节炎大鼠IL-1 β 和MMP-13表达的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*,2022,28(12): 1808-1812.
- [61] JONES C, CHEN K M, WEEKS B, et al. Healthy Beat Acupunch exercise program: Validation and feasibility study for older adults with reduced physical capacity or probable sarcopenia[J]. *EXPLORE*,2021,17(6): 498-504.
- [62] 洪蕾, 洗华. 中医“治未病”的理论研究[J]. *中国中医基础医学杂志*,2007,13(2): 92-94.