

基于肾生髓理论探究补肾方药对小儿生长发育的作用

齐卉¹, 陈天柱², 李冉¹, 刘传英¹, 刘华³

1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405
2. 中山市博爱医院, 广东 中山 528403
3. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

[摘要] 肾生髓理论与神经-内分泌-免疫系统具有强关联性, 其核心内涵包括肾精化生骨髓与脑髓。在肾精生骨髓方面, 补肾方药可通过补肾生髓化骨、补肾消脂生骨、肾精填髓化血3个方面, 多途径、多靶点调节髓中精微物质, 促进成骨分化, 调控造血功能及脂肪代谢, 为小儿生长奠定物质基础。在肾精生脑髓方面, 补肾方药可调节中枢神经免疫应答, 依托于髓与脑之间的双向调控机制, 影响骨骼发育与内环境稳态。临床中, 辨证、谨慎地运用补肾方药治疗性早熟患儿取得一定效果, 体现出其作用于髓的可能。本文基于中医肾生髓理论, 认为髓是肾脑关系的媒介, 补肾类方药或可通过调控以髓为中心的治疗靶点, 使髓中的变化先于其它各个环节的发生, 进而影响脑腑, 调节小儿生长发育。

[关键词] 生长发育; 小儿; 补肾方药; 肾生髓; 肾精; 骨髓; 脑髓; 肾阳虚

[中图分类号] R272 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2025) 15-0197-07

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.15.035

Exploration on Effect of Kidney-Tonifying Formulas and Medicinals on Growth and Development in Children Based on Theory of Kidney Generates Marrow

QI Hui¹, CHEN Tianzhu², LI Ran¹, LIU Chuanying¹, LIU Hua³

1. The First Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China; 2. Bo'ai Hospital of Zhongshan, Zhongshan Guangdong 528403, China; 3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China

Abstract: There is a strong relationship between the theory of kidney generates marrow and the neuro-endocrine-immune system and the core connotation lies in kidney essence transforming and generating bone marrow and brain marrow. In the aspect of kidney essence generating bone marrow, kidney-tonifying formulas and medicinals can regulate the fine substances in the marrow through multiple pathways and targets, promote osteogenic differentiation, regulate hematopoietic function and fat metabolism, and lay a material foundation for children's growth through three aspects, including tonifying kidney to generate bone marrow and bone, tonifying kidney and clearing lipid to generate bone and tonifying kidney and filling marrow to transform blood. In terms of kidney essence generating brain marrow, kidney-tonifying formulas and medicinals can regulate the immune response of the central nervous system by the two-way regulatory mechanism between the marrow and the brain, thus affecting bone development and homeostasis. In clinical practice, using kidney-tonifying formulas and medicinals by syndrome differentiation and caution has a certain curative effect on children with precocious puberty, reflecting the possibility of its effect on marrow. This paper is grounded in the theory of kidney generates marrow in Chinese medicine, positing that marrow serves as a crucial intermediary in the

[收稿日期] 2025-01-24

[修回日期] 2025-07-24

[基金项目] 广东省中医药局基金面上项目 (202106032016122750)

[作者简介] 齐卉 (2000-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: qihui@stu.edu.gzucm.cn。

[通信作者] 刘华 (1975-), 女, 主任中医师, E-mail: liuhua0321@126.com。

kidney-brain connection. It is suggested that kidney-tonifying formulas and medicinals may affect the brain and further regulate children's growth and development by the regulation of treatment targets centered on marrow so that the occurrence of each link is preceded by alterations in the marrow.

Keywords: Growth and development; Children; Kidney-tonifying formulas and medicinals; Kidney generates marrow; Kidney essence; Bone marrow; Brain marrow; Kidney-yang deficiency

《黄帝内经》曰：“人始生，先成精，精成而脑髓生。”父母生殖之精相合于胞宫，得气血充养，而后成人。人秉承先天之精，寄藏于肾，是为肾精，肾气充盈则肾精得长，而后生髓。《圣济总录》曰：“肾水流行，则髓满而骨强。”《医林改错》载：“至三四岁，脑髓渐满，囟门长全，耳能听，目有灵动，鼻知香臭，言语成句。所以小儿无记性者，脑髓未满。”可见，肾精足，则髓充盈，小儿骨骼强健、蓬勃生长；若肾精不足，《素问·逆调论》曰：“肾不生，则髓不能满。”在骨则为骨髓失充，可见“五软”，在脑则为脑窍失养，可见“五迟”。可见，肾-髓之间的依存关系，肾精匮乏而髓失充盈可导致小儿出现一系列的生长发育障碍症状。因此，笔者认为髓是调控小儿生长发育的重要节点，并基于中医肾生髓理论，探讨中医补肾类方药对小儿生长发育的作用。

1 肾生髓

《素问·六节脏象论》云：“肾者，精之处也。”肾精与胚胎干细胞的生理功能及特性十分相近^[1]。研究发现，急性肾损伤小鼠模型中的胚胎干细胞可迁移至肾脏，且肾髓质乳头区可能是肾脏干细胞密集以及再生能力较强的区域，其功能类似于骨髓基质部分的间充质干细胞^[2]，或为肾生髓的生理机制。而补肾阴中药复方(左归丸)能抑制人胚胎干细胞分化，促进其增殖，补肾阳中药复方(右归丸)则能抑制胚胎干细胞凋亡，但对其增殖、分化无明显影响^[3]，可见补肾类方药能通过调节肾中精气的盛衰，影响髓的生理功能。

1.1 肾精生骨髓 髓为奇恒之腑，是一种存在于骨腔中的液态膏状精微物质。骨髓主要包含3种类型的祖细胞，即间充质干细胞、淋巴干细胞和造血干细胞。骨髓基质中的间充质干细胞，可分化为脂肪细胞、成骨细胞或软骨细胞等^[4]，是儿童时期骨成熟的

重要来源，可为儿童生长发育带来更多潜能。

1.1.1 补肾生髓化骨 肾者，阴阳水火之宅也，肾主骨，骨骼的发育离不开肾阴的滋润及肾阳的温煦。现代研究表明，肾脏和骨骼均始源于中胚层^[5]，相同来源意味着肾和骨在生长发育及修复过程中的关系密不可分，肾阴充足则濡养骨髓生化，肾阳充足则骨髓升发旺盛，四肢百骸之骨得以蓬勃生长。《圣济总录》曰：“夫骨者肾之余，髓者精之所充也。”肾精充沛，则髓海有余，人则轻劲多力，生理功能旺盛的骨髓可为小儿骨骼生长发育提供更多的营养支持。小儿骨骼的形成和发育主要通过膜内成骨与软骨内成骨来完成^[6]，骨髓间充质干细胞(BMSC)的聚集和分化在骨发育进程中有重要的生理作用。少部分的BMSC在聚集后可直接分化为成骨细胞使得膜内成骨，如颅盖骨、面颅骨等，温补肾元则填髓益阳。细胞实验发现，淫羊藿补肾阳、强筋骨，可通过上调磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、Akt(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B)、CXCR4(趋化因子受体4)蛋白水平以促进BMSC的髓内迁移并提高迁移数量^[7]，与引经药的作用通路类似^[8]，进而分化为成骨细胞，诱导膜内成骨，符合肾主骨的理论内涵。培肾之元阴，可滋水生髓。动物实验表明，左归丸可通过上调Cx43表达水平，促进先天肾虚幼鼠颅骨中骨缝的软骨发育^[9]，Cx43膜蛋白是髓中形成间隙连接通道的重要信号传导蛋白，能通过调控BMSC的成骨能力，影响小儿骨骼、牙齿的发育。大部分的BMSC在聚集后会分化为软骨，软骨的生成是小儿胚胎时期骨发育的关键环节。许多中药能作为介质添加物促进BMSC的趋向聚集并向软骨细胞转化，尤其是补肾类方药，如菟丝子含药血清可显著上调BMSC中表达的骨形成关键因子——骨形态发生蛋白2的水平，诱导软骨细胞分化，并促进软骨细胞分泌合成Ⅱ型胶原^[10]，增大软骨体积；低浓度的淫羊藿可促进生长分化因子5的合

成,诱导大量 BMSC 的成软骨分化^[11];左归丸、右归饮、龟鹿二仙胶汤、肾髓同治方等补肾复方均有此功效^[12]。

可见,BMSC可能是髓的重要精微物质之一。值得注意的是,尝试将 BMSC 直接输注到体内,因其强大的增殖分化能力,可能会导致肿瘤发生及免疫排斥反应等问题。而补肾中药通过滋养肾精而生髓化骨、由髓养骨的间接作用,可发挥出更多治疗潜力。在诱导分化 BMSC 方面,补肾阳方更优于补肾阴方^[13],补肾阴方在诱导 BMSC 增殖作用方面则优于补肾阳方,即补肾类方药可通过多途径、多靶点的方式,调节髓中精微物质的能力盛衰,促使其向成骨转化,进而调控小儿的骨生长发育,以上均与中医补肾生髓化骨的理论内涵相契合。

1.1.2 补肾消脂生骨 儿童青春期的生长发育通常伴随骨髓脂肪的重塑,骨髓在整个生命过程中会逐渐从红骨髓转化为黄骨髓^[14]。《圣济总录》载:“肾脂不长,则髓涸而气不行。”小儿稚阴稚阳之体,肾气尚未稳固,肾周脂肪等内环境在青春期启动时会发生短暂且可逆的骤变^[15],易于受外界因素扰动而阴阳失衡。部分罹患生长发育疾病的小儿可见体胖倦懒之态,因小儿运化尚未健旺,又生长发育迅速,对精血津液等营养物质的需求大,加之饮食常不知自节,恣食肥甘、膏脂壅滞,易致脾阳衰败,运化失司导致本不充裕的髓海愈加枯竭,令骨中清气不行,而后浊气郁蒸。气不行则停蓄为痰饮、膏脂,骨髓中的脂肪虽然参与骨形成的局部能量代谢、调节成骨细胞的功能^[16],但过量的脂肪堆积、病理性的增多以及髓中脂肪酸水平的升高可损害正处在发育中的成骨细胞,使得骨髓脂肪组织与骨量之间存在明显负相关^[17]。

《素问·逆调论》有“肾者水脏,主津液”的论述。肾可主持和调节水液代谢,肾阳温煦则水液得以蒸腾气化,补肾阳方药能温化髓中痰饮、消脂生骨,如鹿茸中的寡肽组分可能通过促进细胞间及胞外基质间相互作用来促进脂肪干细胞向软骨细胞分化^[18];骨碎补、杜仲含药血清、金匮肾气丸等均可促进大鼠幼鼠 BMSC 向成骨细胞分化并抑制其向脂肪细胞分化^[19-21]。水不得化气,必致阳郁化火、阴不制阳,火之有余使得髓海进一步枯涸,或会过早惊扰封藏的肾气,虚火上行、肾阴难合,使得肾阳提前

鼓动并催发肾精化生为天癸,打破能量代谢和生殖轴的平衡,从而激活性腺轴,导致青春期的提前启动^[22]。以补肾阴方药益肾填髓,可通过滋养先天以使得后天之本生化有源,运化脾阳以消脂生骨,促进髓正常生理功能的维持,如六味地黄丸、健骨二仙丸含药血清等也可促进大鼠幼鼠 BMSC 向成骨细胞分化并抑制其向脂肪细胞分化^[21]。

此外,不同的补肾方药在治疗过程中,均先下调成脂分化的相关基因而后上调成骨分化相关基因^[22],且补肾阳法抑制成脂分化、促进成骨分化的作用较补肾阴法更为显著。说明补肾类方药或可抑制 BMSC 的成脂分化,进而为成骨细胞的分化提供更多空间,促进小儿的骨发育。

1.1.3 肾精填髓化血 骨髓的生长离不开血脉的濡养,长骨两端和扁骨的骨松质内,终生保持着具有造血功能的红骨髓,而补肾填精法可通过调控干细胞及骨髓微环境,激活内源性造血干细胞,发挥促进骨髓有效造血作用^[23],且补肾阳方更优于滋肾阴方^[24],可见肾精填髓,而后化生气血、营养物质需由肾气、肾阳推动得以布散至小儿周身,促进生长。肾脏作为重要的内分泌器官,为营血的生化之本。其氧气张力可以调控骨髓造血干细胞增殖^[25],提升骨髓内网织红细胞的释放及骨髓对铁的吸收水平^[26],故而肾气直接影响着髓的盛衰及血的虚实。补肾填精得以化血,如六味地黄丸、金匮肾气丸均可促进 Runx2 的表达,Runx2 是存在于骨髓微环境中的转录因子,在最终造血和骨化过程中起关键作用^[27],可以被视作为髓的现代客观物质,促进 BMSC 往成骨方向分化^[28]。肾水充足可以髓养肝,化生肝木,同时也能促进乳腺发育。还有学者认为,精血互生、藏泄互用,骨髓-外周血的干细胞动员策略的关键环节可能是下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的激活^[29],而补肾方剂也可降低或增加糖皮质激素水平缓解 HPA 轴的紊乱^[30-31],调控骨髓造血。

可见,补肾益精填髓法得以调控关键物质的分泌及表达,在于元阴元阳的交替作用鼓舞气血生长,并通过血脉将精微之气布散周身,说明肾、骨髓与造血之间的微妙耦合和顺利转化可作为儿童生长发育的营养来源,增强小儿生长发育原动力,改善小儿生长发育迟缓。

1.2 肾精生脑髓 骨髓在脑则为脑髓。骨髓中的淋

巴干细胞是免疫细胞分化、成熟的原料,颅骨和椎体骨髓可以通过骨包裹的血管通道连接到中枢神经系统边界,将免疫细胞从骨髓中迁移出来^[32],能修复脊髓损伤,跨越血脑屏障,通过通道的血管周围空间或沿着通道的血管腔,成为中枢神经系统的免疫门户^[33]。脑髓对于形成大脑和脑膜的免疫反应非常重要,只有肾中元阴充足、滋养脏腑,才不会被外来的病邪侵袭,补肾方药如六味地黄丸、地黄合剂可以通过脑脊液对T淋巴细胞产生影响,调控中枢神经的免疫应答^[34-35]。小儿成骨的基础是由免疫细胞和炎症细胞奠定的,骨化的骨髓培养物比没有骨化的骨髓培养物更能特异性地显示出免疫和炎症通路^[36],故而若患儿过敏体质、生病多,慢性炎症会导致间充质干细胞迁移、破骨细胞增多、骨丢失、机体对能量需求增加而摄入不足,可以影响身高增长速度。补益肾阳则人体真阳得以充沛,肾中元气行于外可达肌肤腠理。如补骨脂可有效增强炎症微环境下大鼠新生鼠下颌骨成骨细胞的成骨分化能力^[37];淫羊藿对在炎症因子刺激下的人软骨细胞增殖有促进作用,对细胞自噬和炎症反应有明显抑制作用^[38],还能在炎症环境下,增强碱性磷酸酶的表达,促进成骨细胞分化^[39]。物质属阴,功能属阳,免疫细胞在髓中不断增殖分化为肾阴不断充盈的基础,在髓中参与再次免疫应答的发生并促进小儿骨的生长功能则为中医肾阳蒸腾和气化作用的体现。

2 脑通于髓

张介宾在《类经》中谓:“诸髓皆属于脑,故精成而后脑髓生。”明确指出髓由肾精所化生,进而充于脑。在生长过程中神经支配逐渐发育,髓参与维持脑中神经稳态,其微环境中包含许多神经递质、神经递质受体^[40],能通过募集神经和成骨细胞释放的分子调节大脑发育和多种认知功能^[41],骨的成熟度也可以影响多个脑区皮质髓鞘发育,骨龄越大对脑中皮质髓鞘发育的影响可能更为复杂^[42],而中枢神经系统作为处理外周激素信号的中介又对正常骨骼发育至关重要^[43],即髓与脑之间存在双向调控,参与儿童骨发育与稳态的调节。

若肾气虚弱则髓减,髓损则脑消神伤,会出现下丘脑-垂体-靶腺(肾上腺皮质、甲状腺、性腺和胸腺)轴不同环节、不同程度的功能紊乱,易令天癸不至、齿发不生。补肾则生脑髓,补肾中药往往具

有促进神经干细胞增殖分化、改善脑内微环境、调控多条内分泌轴等作用^[44]。目前补肾阴方剂如知柏地黄丸、六味地黄丸可治疗小儿生长发育疾病如性早熟、乳房早发育、儿童注意力缺陷多动障碍等,涉及如雌激素、雄激素受体及孕酮受体等潜在靶点^[45],降低性激素表达水平,改善骨代谢相关因子的表达^[46]。

但若补肾阳太过,致肾阳虚浮、肾气不藏,易通髓上脑,干扰元神之府的清净,导致正常生命活动的紊乱。因为许多补肾阳中药的活性成分(尤其是黄酮类)不仅具有雌激素样作用^[47],还具有促性腺激素样的多成分-多靶点的综合调节作用^[48],影响下丘脑、垂体的分泌功能,存在促进儿童性发育的可能性及具有潜在药理作用机制,故若见肾气已足,应即勿补之。但孕期健康的母亲饮用补肾阳方药后是否对胎儿颅骨发育、股骨生长板有影响^[9],目前尚不明确。小儿为稚阴稚阳之体,阳气未充,阴精未盛,患有肾阳虚证型疾病的儿童长期服用补肾阳方药或中药单体后,是否仍能使青春期启动提前亦尚未见报道,更多作用机制仍有待进一步研究。补肾阳中药与补肾阴方剂的合用或可为儿科临床治疗提供新思路,可谓阳中求阴,阴中求阳。

3 病案举例

蓝某,女,8岁2个月,2022年8月18日初诊。主诉身高增长缓慢4月余。患儿于2021年10月外院完善检查后诊断青春期快速进展,开始使用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗,于2022年4月开始联用重组人生长激素(rhGH)治疗,近4个月来患者身高增长缓慢,4个月生长速率为1.5 cm,遂寻求中医治疗。见表1。查体:身材匀称,无特殊面容,后发际线无下移,无颈短颈蹼,乳房B3期,阴毛PH1期,脊柱无侧弯,皮肤未见咖啡斑。双鼻黏膜苍白肿胀,心肺听诊未见明显异常。四肢肌力、肌张力无异常。望诊可见面色萎黄,眼袋黧黑,唇色淡暗,舌淡红苔白腻;问诊可知患儿纳可,不挑食,运动量可,每天跳绳30 min,自觉有鼻塞感,晨起喷嚏,夜间入睡时间约22点,眠欠安,睡时打鼾,大小便调;切诊可感患儿脉象沉细。患儿足月、顺产,出生身长48 cm,体质量3 kg,出生时无产伤及窒息抢救史。既往反复上呼吸道感染病史,否认食物、药物过敏史,否认家族性遗传病史,否认家族性肿瘤病史。父亲身高165 cm,母亲身高148 cm,

遗传身高150±5 cm。母亲初潮年龄12岁，有一弟弟4岁，身高96 cm(-2SD)。西医诊断：青春期发育过早(快进展型)；未达到其他预期的正常生理发育水平；鼻炎。中医诊断：性早熟，肾阴虚证；鼾症，肺脾两虚证。方用知柏地黄丸加减。处方：茯苓10 g，白术10 g，泽泻6 g，酒山萸肉10 g，知母8 g，炒麦芽6 g，陈皮6 g，法半夏9 g，丹参10 g，黄芪8 g，防风10 g，炒苍耳子8 g，甜叶菊1 g。共14剂，每天1剂，水煎服，配合均衡营养饮食、规律充足的睡眠、适量的户外运动。

表1 患儿就诊前情况

就诊时间	身高(cm)	体质量(kg)	药物治疗
2021-10-30	113.2(-2.2SD)	23.4	使用 GnRHa
2022-04-09	116.5(-2.0SD)	25.6	加用 rhGH
2022-08-18	117.0(-2.2SD)	27.6	rhGH+GnRH 联用共4个月

2022年9月22日二诊：家长线上反馈诉服药后鼻塞、眠时鼻鼾情况有改善，纳眠可，近1个月身高增长1.5 cm，面色较前红润，舌淡红苔薄白，脉沉。处方：地黄8 g，酒山萸肉10 g，补骨脂10 g，茯苓10 g，白术10 g，甘草6 g，牡蛎30 g，白芍8 g，陈皮6 g，法半夏9 g，黄芪8 g，防风10 g，甜叶菊1 g。共14剂，每天1剂，水煎服。

2023年8月10日三诊：症见眠时汗多，余无明显不适，近1年身高增长7.5 cm，舌淡红苔薄白，脉细。处方：地黄10 g，酒山萸肉10 g，补骨脂10 g，茯苓8 g，白术8 g，牡丹皮6 g，泽泻6 g，龙骨15 g，糯稻根8 g，黄芪8 g，防风10 g，甜叶菊1 g。共14剂，每天1剂，水煎服。

联合中药治疗期间患儿肝肾功能水平、性激素水平监测平稳、子宫B超的监测稳定、骨龄增长未见明显加速、乳房的Turner分期无进展。

按：患儿青春期发育过早、未达预期的正常生理发育水平诊断明确。四诊合参，小儿平素体弱，易反复生病，禀赋不足，肾中精气亏虚无以主骨生髓，则气血生化不足，五脏失养，故面色萎黄，身材矮小；加之东南沿海地势低而湿气盛，或饮食不节，滋腻碍脾，导致脾胃亏损，无法充养培育先天元气。患儿正值肾中阳气开始充盛之时，若脾主运化功能下降，土不克水，则易致肾中虚火萌动，脑髓失充，神不守舍，则夜寐不安，影响生长发育。

首诊证属肾阴虚、肺脾两虚证，治宜固本培元、健脾益肺、滋阴降火，予知柏地黄丸加减。二诊时患儿身高增长理想，症状好转，肺脾之气渐复，痰湿已清，治宜继续固本培元，加入补骨脂以补益肾阳、促进身高增长，但又恐少阴之火直如奔马，故予牡蛎、白芍以敛降归元，再兼滋阴益精，行气补气。三诊时证属余邪已清、表虚不固，治宜补肾滋阴、固表止汗，予六味地黄丸合玉屏风散加减，配合龙骨、糯稻根等敛汗之品。本案例提示，临证中需紧扣性早熟阴虚火旺的核心病机，在运用补益类中药时，须评估儿童脏腑、气血、阴阳虚损情况，辨证、谨慎地使用，“有故无殒，亦无殒也”，有病则病当之，无病则体受之，用药亦需中病即止。本案患儿青春期发育过早，进展速度快，以GnRHa治疗延缓骨龄进展，但同时出现身高增长减速，使用rhGH治疗的助长作用欠佳。此时在西医治疗基础上，采用中药治疗，最终获得满意的身高，体现出补肾方作用于髓的可能，发挥出中药多靶点、多通路的优势。

4 小结

肾所主器官组织，包括骨、髓、脑、齿、发、性腺等，肾在小儿生长发育中占据重要地位。髓主要由肾所藏先天之精所化。《黄帝内经》中提出了肾髓脑在经络、物质上的相关理论；唐至金元认为髓是肾与脑的媒介，宋代解剖出脑髓、脊髓；到了明清时期，各医家更是详尽阐述了脑的生理病理状态和肾功能之间的联系^[49]。儿童骨髓改变、骨的年龄生长遵循一个恒定的模式，骨髓转化为骨骼的模式是复杂的过程，受到神经-内分泌-免疫系统的多环节双向调控，并非直接的因果和受体-配体而是网络关系，骨髓中3种主要类型的祖细胞，即间充质干细胞、淋巴干细胞和造血干细胞的增殖与互相转化，以及髓和髓分泌的物质对中枢的调控作用，使得补肾中药“肾-精-髓-脑”理论体系参与儿童生长发育成为可能。

本文通过总结补肾阴、肾阳的中药和方剂对儿童生长发育各个环节的干预及优势区别，认为髓作为媒介的作用较为突出，并探讨了目前研究存在的不足，如补肾阳中药尽管在促进骨形成上有显著作用，但存在导致性早熟可能，以及其在一定浓度范围内促进成骨细胞的生成。

[参考文献]

- [1] 沈自尹. “肾的研究”通过“与时俱进”而不断进取[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(8): 946-949.
- [2] GRANGE C, MOGGIO A, TAPPARO M, et al. Protective effect and localization by optical imaging of human renal CD133+ progenitor cells in an acute kidney injury model[J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(5): e12009.
- [3] 安红梅, 胡兵, 史云峰, 等. 补肾阳中药对小鼠胚胎干细胞活动及相关基因表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(9): 774-776.
- [4] SONG L, TUAN R S. Transdifferentiation potential of human mesenchymal stemcells derived from bone marrow[J]. *FASEB J*, 2004, 18: 980-982.
- [5] 柳源, 刁永帅, 冯奇, 等. “肾主骨”理论的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(7): 1558-1561.
- [6] BERENDSEN A D, OLSEN B R. Bone development[J]. *Bone*, 2015, 80: 14-18.
- [7] 王晓博, 张君涛, 刘爱峰, 等. 淫羊藿苷促进骨关节炎软骨修复机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 171-174.
- [8] 李应福, 谢兴文, 李宁, 等. 引经理论与骨髓间充质干细胞、信号通路的相关性[J]. 中医杂志, 2019, 60(6): 477-481.
- [9] 萧冈. 基于Cx43蛋白研究先天肾虚影响仔鼠骨发育的机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [10] 刘星, 李啸红, 王燕, 等. 菟丝子含药血清对大鼠肢芽细胞、骨形成蛋白2及Ⅱ型胶原表达的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(7): 37-40.
- [11] 汪建祥, 殷嫦嫦, 王子瑶, 等. 淫羊藿素促进BMSCs成软骨分化的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(11): 1866-1870, 1886.
- [12] 单鸿哲, 齐鹏坤, 商岚清, 等. 中药干预骨髓间充质干细胞成软骨分化治疗膝骨性关节炎研究进展[J/OL]. 实用中医内科杂志, 1-9[2025-01-08]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20240327.1620.005.html>.
- [13] 谭峰. 补肾方剂诱导骨髓间充质干细胞增殖分化的理论和实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [14] MOORE S G, DAWSON K L. Red and yellow marrow in the femur: age-related changes in appearance at MR imaging[J]. *Radiology*, 1990, 175: 219-223.
- [15] 林小雅, 黄宝江, 张军, 等. 性早熟对雌性大鼠糖脂代谢的影响[J/OL]. 中山大学学报(医学科学版), 1-10[2024-06-30]. [https://doi.org/10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ\(med.sci\).20240305.005](https://doi.org/10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20240305.005).
- [16] SADIE-VAN GIJSEN H, CROWTHER N J, HOUGH F S, et al. The interrelationship between bone and fat: from cellular see-saw to endocrine reciprocity[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(13): 2331-2349.
- [17] GAO Y, ZONG K, GAO Z, et al. Magnetic resonance imaging-measured bone marrow adipose tissue area is inversely related to cortical bone area in children and adolescents aged 5-18 years[J]. *Clin. Densitom*, 2015, 18(2): 203-208.
- [18] 张展. 鹿茸肽促进人脂肪来源间充质干细胞增殖及成软骨分化的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2011.
- [19] 舒晓春, 刘君静, 朱丹华, 等. 不同浓度的骨碎补总黄酮对大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(7): 1261-1264.
- [20] 曹旭, 向文英, 陆苑, 等. 杜仲含药血清对成骨细胞的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3016-3019.
- [21] 程志安, 韩凌, 危建安, 等. 六味地黄丸、金匱肾气丸及健骨二仙丸含药血清对BMSCs成脂、成骨细胞分化相关基因的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 261-265.
- [22] 段娟, 刘莱莱. 脂肪细胞转分化对青春期中发育及骨生长的调控机制[J]. 中国医药导报, 2022, 19(27): 39-42.
- [23] 吴志奎. 从障碍性贫血探讨“肾生髓”理论的研究[D]. 北京: 中国中医科学院广安门医院, 2014.
- [24] 墙壮, 马林, 乔耕, 等. 补肾滋阴方剂对小鼠骨髓CFU—E作用的观察[J]. 南京体育学院学报, 1998, 12(1): 29-31.
- [25] ERSLEV A J. Kidney-bone marrow interaction[J]. *Trans N Y Acad Sci*, 1961, 24: 131-134.
- [26] LIU Q, DAVIDOFF O, NISS K, et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis[J]. *J Clin Invest*. 2012, 122(12): 4635-4644.
- [27] CAO Y Y, CHENG P, SANG S B, et al. 3D printed PCL/GelMA biphasic scaffold boosts cartilage regeneration using co-culture of mesenchymal stem cells and chondrocytes: in vivo study[J]. *Materials & Design*, 2021, 210: 110065.
- [28] 杨强健, 董克芳, 王凡, 等. 三种补肾方含药血清对衰老骨髓间充质干细胞成骨分化及Runx2表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(1): 53-58.
- [29] 高文婷. 下丘脑垂体肾上腺轴反应对骨髓干细胞的动员作用与分子机制[D]. 重庆: 第三军医大学, 2013.
- [30] 曹广海, 魏磊, 刘玉洁, 等. 补肾活血汤辅助泼尼松对原发性肾病综合征儿童眼部不良反应、视盘结构参数、复发的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9): 140-143.
- [31] 胡珏, 李芳芳, 陈丹飞, 等. 基于“肾藏志”理论对补肾法调控儿童注意缺陷多动障碍下丘脑-垂体-肾上腺轴的探究[J]. 陕西中医, 2023, 44(9): 1265-1268.
- [32] MAZZITELLI J A, PULOUS F E, SMYTH L C D, et al. Skull bone marrow channels as immune gateways to the central nervous system[J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(12): 2052-2062.
- [33] BRIOSCHI S, WANG W L, PENG V, et al. Heterogeneity of meningeal B cells reveals a lymphopoietic niche at the CNS borders[J]. *Science*, 2021, 373(6553): eabf9277.
- [34] 吕建军, 吴海深, 张玉岭. 六味地黄丸对病毒性脑炎脑脊液淋巴细胞的影响[J]. 河北中医, 2009, 31(8): 1176-1177.
- [35] 蒋丽霞, 高敏, 高聪, 等. 地黄合剂对多发性硬化患者外周血及脑脊液中T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(6): 49-51.

- [36] GURKAN U A, GOLDEN R, KISHORE V, et al. Immune and inflammatory pathways are involved in inherent bone marrow ossification[J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(9): 2528-2540.
- [37] 陈舜杰, 张昊, 周永庆. 补骨脂素对炎症微环境下大鼠下颌骨成骨细胞成骨分化的影响及机制[J]. 临床口腔医学杂志, 2022, 38(8): 455-459.
- [38] 颜荣耀, 曾志远, 王浩, 等. 淫羊藿苷对白细胞介素-1 β 刺激的软骨细胞增殖、自噬和炎症反应的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(22): 3301-3305.
- [39] 韩月, 王雨菲, 刘婉晴, 等. 淫羊藿苷在炎症环境下对MC3T3-E1细胞增殖分化的影响[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(23): 3709-3714.
- [40] MAESTRONI G J. Neurohormones and catecholamines as functional components of the bone marrow microenvironment[J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 917: 29-37.
- [41] ROUSSEAUD A, MORICEAU S, RAMOS-BROSSIER M, et al. Bone-brain crosstalk and potential associated diseases[J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2016, 28(2): 69-83.
- [42] 贾凤林, 廖怡, 宁刚, 等. 儿童及青少年骨成熟度对大脑皮质髓鞘发育的影响[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(8): 1129-1132.
- [43] MOTYL K J, BARBE M F. Chapter 18: Bone and the Brain [M]// BURR D B, ALLEN M R. Basic and Applied Bone Biology. 2nd ed. Amsterdam: Academic Press, 2019: 349-367.
- [44] 应春苗, 麻玉成, 樊飞燕, 等. 中药调控神经干细胞治疗阿尔茨海默病的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(15): 2385-2394.
- [45] 蔡锶, 黄钢花. 基于网络药理学的知柏地黄丸治疗性早熟机制研究[J]. 中国现代中药, 2021, 23(3): 475-484.
- [46] 陆影, 龙海旭. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路、性激素、骨代谢探究知柏地黄丸联合治疗女性特发性性早熟的效果及机制[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(6): 82-88.
- [47] 夏天爽, 薛黎明, 张巧艳, 等. 补肾阳与补肾阴中药抗骨质疏松作用的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2019, 37(2): 109-114, 155.
- [48] 孟雪丹, 张文婷, 赵崇军, 等. 补肾阳中药治疗促性腺激素缺乏型男性不育的网络分子机制初探[J]. 环球中医药, 2020, 13(1): 29-34.
- [49] 王新月, 景凯丽, 唐明学, 等. 基于“肾脑相济”探讨神经源性排尿困难[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(7): 90-93.

(责任编辑: 钟志敏)