

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.17.046

神经肽 CGRP、SP、NPY 对软骨细胞的影响研究

夏先学 蒋萍 陈路 宋超敏 蔚 芃

(川北医学院附属医院骨科 四川 南充 637000)

摘要:近年来,由于创伤和感染等多类原因导致的骨折和骨不连等症状均是威胁到人类生命安全及生活质量的一个医学难题,为了更好地提升对于此类患者的治疗效果,有必要明确骨形成和重建等病理生理学情况以及相应的生物学机制。同时,骨组织是一类随细胞外基质的矿化,并根据其自身需求进行修复的动态组织,也是有着血管和神经支配的活性组织,所以,骨折的修复过程当中不仅含机体各类组织和细胞因子间的复杂作用,还和血液供应及神经支配紧密相连。目前,临床关于神经肽的研究逐渐增多,且越来越多的报道表明神经肽类物质能够在骨折愈合及重建过程中发挥出重要作用,原因可能和机体神经发挥相应的调控作用,并刺激骨细胞发生变化等因素有关。本文即据此展开关于神经肽 CGRP (降钙素基因相关肽, Calcitonin gene-related peptide)、SP(P 物质, Substance P)、NPY(神经肽 Y, Neuropeptide Y)对软骨细胞影响情况的综述分析,从而更好地服务临床。

关键词:神经肽; CGRP; SP; NPY; 软骨细胞; 影响研究

中图分类号:R68 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)17-3370-04

Impact of Neuropeptide CGRP, SP, NPY on Chondrocytes

XIA Xian-xue, JIANG Ping, CHEN Lu, SONG Chao-min, WEI Peng

(Department of orthopedics, Affiliated Hospital of Chuanbei Medical College, Nanchong, Sichuan, 637000, China)

ABSTRACT: In recent years, bone fractures and nonunion caused by various factors such as trauma and infection were all medical problems that threatened human safety and quality of life, in order to promote the therapeutic effect for such patients, there was a need to clarify the pathophysiology as well as the corresponding biological mechanisms of bone formation and renewal. Bone tissue is a type of extracellular matrix mineralization, and can repair itself according to its own needs dynamically, bones also had blood vessels and nerve tissue activity, so the repair process of fractures not only consist of complex role of cytokines of various organizations but also of nerve and blood supply. Currently, clinical research on neuropeptides gradually increased, and a growing number of reports indicated that neuropeptides healing and rebuilding process could play an important role in the fracture, probably due to the body's nerves and they also play a relevant role in regulating and stimulating bone cells and other factors change. This paper accordingly review on the impact of neuropeptide CGRP(calcitonin gene-related peptide, Calcitonin gene-related peptide), SP (P substance, Substance P), NPY (neuropeptide Y, Neuropeptide Y) on chondrocytes in order to serve the clinic better.

Key words: Neuropeptide; CGRP; SP; NPY; Chondrocytes; Impact study

Chinese Library Classification(CLC): R68 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)17-3370-04

前言

解剖学认为骨组织主要是带血管和神经支配的机体活性组织,而骨折修复过程主要包含机体多类组织和细胞因子间较为严密的协同作用。早期实施的骨发育学实验表明,部分先天性颅面发育存在缺陷的病症大都伴随神经系统的发育障碍,这也提示了神经系统对于骨发育过程支配及调节具有重要性^[1]。此外,诸多解剖学和神经生物学,以及相应的临床实践均表明神经因素对于骨折愈合和骨修复等过程有确切生物调节功能,国内外亦有较多研究表明神经系统对于此过程的作用十分重要,尤其是软骨细胞的成长,联系更加紧密。而诸多报道均围绕

CGRP、SP 及 NPY 等物质的分散性研究,为进一步帮助临床医务人员掌握 CGRP、SP 及 NPY 对于软骨细胞的影响,本文综述如下。

1 软骨细胞

在医学上,软骨细胞主要处在软骨陷窝中,通常而言,幼稚软骨细胞处在软骨组织表层,呈单个分布,且体积较小,为椭圆形,其长轴和软骨表面基本平行,而深层软骨细胞的体积间增大,并呈现出圆形或卵圆形。显微镜下可见颜色较浅,其细胞质呈弱嗜碱性,可见数量各异的脂滴。显微学发现,成熟软骨细胞常为 2 至 8 个成群,主要分布在软骨陷窝中,此类软骨细胞主要经相同的母细胞进行分裂增殖所得,系同源细胞群。在电镜下观察,软骨细胞含有一定的突起及皱褶,其细胞质中还有较多粗面内质网及高尔基复合体,除此之外,还有少量线粒体。组织切片可发现软骨细胞能够收缩成不规则形,于软骨囊及细胞

作者简介:夏先学(1980-),男,本科,医师,从事骨外科方面的研究, E-mail:100611173@qq.com

△通讯作者:蔚芃,1963-,男,教授, E-mail: weipeng789@vip.163.com

(收稿日期:2015-02-03 接受日期:2015-02-23)

间产生较大腔隙。国外有报道称^[2],神经肽与软骨细胞之间有一定的联系,因此对其间关系加以分析显得十分必要。

2 CGRP 的相关研究

CGRP 是人类利用分子生物学理论发现的首个活性多肽,其主要经 37 种氨基酸构成,分子量大约是 3800 道尔顿,研究表明^[3],CGRP 的生物半衰期大约是 18min,其可广泛存于人类机体各系统内,例如在中枢、外周及其他系统内均有分布,但在脊髓中的含量最高。其有着强大的生理活性,对于疾病的诊断及治疗可发挥重要意义。CGRP 是降钙素超家族的成员,其主要含 α -CGRP 及 β -CGRP 两个亚型,国内有学者经免疫组化法证实正常人的成骨细胞表层含有 CGRP 受体^[4],此类证据表明 α -CGRP 受体主要存在于人体成骨及破骨细胞的表面,亦提示了 α -CGRP 对其具有一定的调节作用。目前,对于骨髓基质干细胞 (Bone marrow stem cells, BMSCs) 在临床上的研究比较少,但因其有着多向分化的潜能,可在机体骨代谢过程中发挥出重要的作用,于适宜体内及体外环境中均可诱导分化成软骨细胞和成骨细胞,以及基质细胞等多类细胞。由此可知,描述神经肽对于 BMSc 的相关作用更利于我们了解其对于软骨细胞的影响作用。Jung SH 等人^[5]尝试自受体拮抗的有效性和 mRNA 表达,以及蛋白表达等多角度证明 BMSCs 可表达 CGRP 受体,实验中,学者从 mRNA 的表达及蛋白表达等方面证实了 α -CGRP 受体可在 BMSCs 和其所诱导的软骨细胞及成骨细胞中进行表达,同时,伴随诱导过程的不断进行, α -CGRP 受体表达量亦不断上升。根据 RT-PCR 的检测结果显示, α -CGRP 受体关于 mRNA 的表达可在软骨或成骨诱导的一、二周时表现为增高平稳,但在第三周时则表现为增高显著。Western Blot 的检测结果表明,CGRP 受体的表达伴随诱导时间的逐渐增加,并于第三周达到峰值。从此过程能够看出,BMSCs 在朝着成骨细胞或软骨细胞进行诱导分化的有关过程当中,对于 CGRP 的作用有着更高的敏感性,而 CGRP 亦具有了可长期作用在成骨细胞或软骨细胞的基础条件,其也可能在由 BMSCs 朝成骨细胞或软骨细胞进行分化的过程中产生了重要作用。此情况也进一步提示了 CGRP 能够刺激 BMSCs 朝着成骨细胞或软骨细胞进行分化具有较大的可行性。

骨组织内分布的有关神经中,含有感觉神经纤维及交感神经纤维。而 CGRP 常源自感觉神经纤维,其中阳性纤维在有着活跃骨代谢的骨髓及生长盘交界处含量十分丰富,且在骨髓和髓段及骨膜的周围亦均有分布,甚至在血管周亦可观察 CGRP 阳性纤维包绕,髌骨固有腱组织当中也有较低度水平的 CGRP 的神经支配。这表明 CGRP 的阳性纤维可广泛分布在骨组织内,甚至在骨代谢调节过程中发挥出重要的作用。孙晓新等人^[6]还发现,大鼠胫骨发生的成角骨折当中,其骨折局部的 CGRP 水平较高,表明 CGRP 水平的含量多少可能是大鼠骨折愈合及重建的重要条件,还可推测出 CGRP 参与到骨痂形成及改建。该研究团队在实验前期研究当中,已构建兔股骨缺损的模型,研究人员通过对血管束及感觉神经束进行植入后发现其可使股骨缺损加速愈合,且当检测缺损部位神经肽时,CGRP mRNA

水平显著大于空白对照组,提示 CGRP 对于骨缺损愈合具有重要作用,此现象在软骨细胞中亦有类似的结果。

3 SP 的相关研究

SP 是重要的神经调质,其是在 1932 年被 Von Euler and Gaddum 研究发现,在当时的研究中,提取到的此类物质可使血压降低,同时使肠平滑肌发生收缩,因其有较为强大的生活活性效能,因此被命名为 Substance P,词义中含有一定的 Power 意思。SP 作为速激肽家族的成员,和其他成员如神经激肽 A (NKA)、激肽 B (NKB) 及神经肽 K 以及神经肽 α 一样,均有 1 个相同的 C 末端。其有三类不同受体,分别为:神经激肽 -1 型受体 (NK1-R) 和神经激肽 -2 型受体 (NK2-R),以及神经激肽 -3 型受体 (NK3-R)。在这三类受体中,SP 对于 NK1-R 受体的亲和力最高,许多生物活性均通过 NK1-R 加以完成。Kadakkuzha BM 等人^[7]报道称,SP 多肽通常集中于无髓鞘的 C 神经感觉纤维,且大部分处在神经节后根并经 B 型神经元细胞进行合成。而后经中枢或外周神经系统不断运输至身体各部位,从而参与到机体生理活动,Boillat A 等人^[8]报道表明,SP 能够通过自身受体不断参与到血管再生以及骨代谢过程,使用免疫组化法进行检测后发现,骨细胞四周常可发现 SP 神经纤维,特别是骨生成活跃处的含量水平更多,例如骨髓板和骨膜下以及骨髓。这也提示了 SP 可参与到骨代谢过程。另有学者报道称^[9],SP 受体 NK1-R 在机体骨组织中的有关细胞中均有表达,例如软骨细胞、成骨细胞以及破骨细胞等。这在一定程度上说明 SP/NK1-R 通路可能参与到骨组织的代谢活动。

软骨内成骨通常而言是一类较为常见的骨生成方式,其和永久性软骨有所差异,暂时性软骨终将由骨组织取代,而 BMSCs 是一种有着多向的分化潜能的重要细胞,其在特定条件之下能够分化成软骨细胞和成骨细胞。研究表明,BMSCs 的表面有多类神经多肽受体,主要含 CGRP、SP 及血管活性肠肽受体,其中的 SP 通过和 BMSCs 表面 NK1-R 受体进行结合以调控其分化。而骨组织生成进程即是造血系统不断将 BMSCs 转运至骨生成处,分化并成为暂时性软骨细胞,再经细胞的增殖和分化,进入软骨形成的后期,随着血管内向性生长,导致软骨骨化,而后经由软骨内成骨方式产生骨组织。已有学者关注到 SP 对于软骨内成骨具有一定的影响,甚至于骨松质的血管壁中发现大量具有 SP 细小性感觉神经纤维。近年来,亦有研究证实,交感神经所分泌的 SP 能够调节机体软骨细胞代谢活动,利于软骨细胞增殖,可能经调节局部的血流量影响到软骨中的成骨作用,这也表明了 SP 对于骨生成具有较大的影响效果。甚至可以推测,这对于软骨细胞的再生医学领域研究可能是突破口。国外 Zhang S 等人^[10]报道称,透明软骨中因不存在血管和神经,因此可能是其能够保持处于程度较高的软骨分化的重要条件。其在研究中也强调,SP 对于正常关节软骨并无明显刺激效应,亦无相应的增殖效应,此类研究虽然也揭示了 SP 对软骨细胞有影响,但对于 SP 与正常的关节软骨之间的联系结果,有一定的局限性。缺乏大样本容量的深入研究。该学者分析其中的可能因为 SP 多肽能够促使中胚层细胞增殖逐渐参与到骨生

成活动,易在骨生长当中刺激到前体细胞,并使之发生增殖。对于成年人而言,组织和器官若已经形成,则 SP 增殖效应理论上已立刻停止,但于病理条件下,相应的 SP 物质可刺激机体的软骨降解酶(MMP-13)形成,从而增加了基质降解,并对蛋白聚糖的沉淀过程产生抑制,最终打破了软骨形成的动态平衡。同时这也表明正常情况时,SP 对于软骨内成骨具有一定的刺激效应,可促进骨生成,并且对于骨发生具有较为重要的作用。而这对于关节软骨,即永久性软骨而言,就不具有相应的刺激效应,因此 SP 对于维持正常的软骨关节面具有一定作用。另有研究学者报道称,机械力可能会影响到软骨细胞和 BMSCs 对 SP 受体进行表达的相关过程,亦从侧面说明了机械负荷可能影响到骨产生,然而其中的具体机制目前尚不清楚,有待深入研究。

需要指出的是,在软骨细胞方面外,SP 在局部的骨更新代谢当中产生的作用效应具有一定的矛盾性,换言之,其成骨效应和破骨效应截至目前仍然存在一些争议。有报道证实^[1],SP 受体 NK1-R 均可在成骨细胞和破骨细胞中进行表达,但其中机制仍不十分明确。

4 NPY 的相关研究

NPY 是由 36 个氨基酸组成的肽,氨基端是酪氨酸,羧基端则是酪胺酰胺,各分子均含五个氨基酸残基。其广泛存在于机体的中枢及外周神经系统中,是一种介导二者调控的重要因素。诸多研究发现^[2],NPY 对于体重调节而言可发挥重要作用,其中最为主要的作用是促进食物摄入,减少饱食动物的机体产热效应。Pan XQ 等人^[3]报道称,NPY 可作为调节体重的关键性物质,而 NPY 抑制剂能够成为控制肥胖的主要药物。由于 NPY 在人类大脑中各区域中均可存在,且含量最高的部位是基底节,例如尾状核及豆状核壳部。而后是边缘系统和杏仁核,及海马回和下丘脑等,NPY 以神经递质或者是调质发挥生理调节功能,并和去甲肾上腺素同时存在于机体交感神经的末梢,并和 NE 一起释放,此二者的作用类似,同时呈现出显著的协同关系。近年来,亦有研究称^[4],NPY 在骨形态和骨动态平衡等方面有重要作用,这也是通过 NPY 和受体结合从而产生作用来实现的,其中受体主要是 Y1、Y2、Y4、Y5 和 Y6,Catak Z 等人^[5]发现,Y1 及 Y2 均为调控机体骨动态有关机制的因素。一项针对 NPY 对于体外培养软骨细胞实施干预的研究表明,NPY 可阻止 OA 和 SEDT-PA 软骨退变,这也为临床治疗提供了一些实验依据。而 NPY 可稍微增加软骨细胞 ERK 信号表达,表明这可能即为其对于 OA 软骨细胞产生的作用机制。此外,经 NPY 干预之后上清液 MMP-3 浓度水平降低,表明 NPY 还可抑制 SEDT-PA 软骨细胞对 MMP-3 的分泌。

5 小结

和身体其他部位的组织类似,骨组织的代谢过程亦可受到多类神经调质和细胞因子以及激素等的调节作用。而神经肽作为存在于机体当中的神经活性较高的肽类物质,有着广泛生物学效应,其中的 CGRP 和 SP 及 NPY 等均为具有代表性的物质,且 CGRP 和 SP 及 NPY 通过影响 BMSc 及软骨细胞等的生

物学活性从而对骨生成的过程产生影响^[16-20]。总之,神经肽 CGRP 和 SP 及 NPY 对于骨代谢平衡的调节具有重要作用,还可经多途径对骨形成和骨吸收产生影响。由于 BMSCs 具有较为强大的分化潜能,其在骨再生的过程中扮演非常重要的角色,还可诱导分化形成软骨细胞,因此研究神经肽对于 BMSCs 具有的作用更利于临床医务人员进一步了解神经肽对于骨代谢所具有的重要作用,这不仅可揭示骨再生过程当中的有关神经生物学机制,也是今后研究的方向之一。

综上所述,神经肽 CGRP 和 SP 及 NPY 对于软骨细胞的代谢过程具有较大的影响,且可追溯至分化为软骨细胞的 BMSCs,因此,临床研究中可对此情况进行进一步探讨,值得深入分析。

参考文献(References)

- [1] 王义生,左松,荆凯,等.激素对人骨髓间充质干细胞凋亡及神经肽受体基因表达的影响[J].中华实验外科杂志,2013,30(3): 602-604
Wang Yi-sheng, Zuo Song, Jing Kai, et al. Effect of steroids on apoptosis and neuropeptide receptor gene expression of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2013, 30(3): 602-604
- [2] 马涛,杨晓宇,温鹏,等.胶原酶消化分离兔关节软骨细胞及体外聚集培养的观察[J].宁夏医科大学学报,2014,36(1): 98-100,封3
Ma Tao, Yang Xiao-yu, Wen Peng, et al. Observation of aggregation cultured chondrocytes isolated from rabbit articular cartilage cells by collagenase digestion and in vitro [J]. Journal of Ningxia Medical University, 2014, 36 (1): 98-100, 3
- [3] 张辉,薛文,刘林.人 NGF 促进感觉神经生长和诱导 SP 释放实验研究[J].中华神经外科疾病研究杂志,2013,12(5): 418-420
Zang Hui, Xue Wen, Liu Lin. Human nerve growth factor promotes sensory nerve growth and induces substance P in vitro:an experimental study [J]. Chinese Journal of Neurosurgical Disease Research, 2013, 12(5): 418-420
- [4] 张振宇,韩一生,毕龙,等.降钙素相关肽诱导 SD 大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的机制 [J].现代生物医学进展,2010,10(24): 4606-4611
Zhang Zhen-yu, Han Yi-sheng, Bi Long, et al. Effect of calcitonin gene-related peptide on bone marrow-derived mesenchymal stem cells and osteogenic differentiation in rats [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(24): 4606-4611
- [5] Jung SH, Lee JH, Chae H, et al. Identification of a novel insect neuropeptide, CNMa and its receptor [J]. FEBS Lett, 2014, 2(14): 314-317
- [6] 孙晓新,张柳,刘志奎,等.骨折愈合过程中降钙素基因相关肽表达与脑损伤的影响 [J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(2): 263-267
Sun Xiao-xin, Zhang Liu, Liu Zhi-kui, et al. Expression of calcitonin gene-related peptide in fracture healing and its effect on brain injury [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13(2): 263-267
- [7] 夏国安.复方苦参注射液联合 SP 方案治疗晚期胃癌的临床观察 [J].辽宁医学院学报,2013,34(1): 37-38

- Xia Guo-an. Clinical observation of compound matriline injection combined with SP regimen in the treatment of advanced gastric cancer[J]. Journal of Liaoning Medical University, 2013,34 (1): 37-38
- [8] Boillat A, Alijevic O, Kellenberger S, et al. Calcium entry via TRPV1 but not ASICs induces neuropeptide release from sensory neurons[J]. Mol Cell Neurosci, 2014, 30(14): 44-46
- [9] 李强, 李山山, 张艳, 等. 丝胶对糖尿病大鼠脊髓及脊神经节细胞神经肽 Y 表达的作用[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(1): 110-111
Li Qiang, Li Shan-shan, Zhang Yan, et al. Changes of neuropeptide Y expression in spinal cord and spinal ganglia cells of diabetes mellitus rats and protective effects of sericine [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2013, 33(1): 110-111
- [10] Zhang S, Jin X, You Z, et al. Persistent Nociception Induces Anxiety-like Behavior in Rodents: Role of Endogenous Neuropeptide S[J]. Pain, 2014, 30(14): 205-207
- [11] Cleary DR, Roeder Z, Elkhatib R, et al. Neuropeptide Y in the rostral ventromedial medulla reverses inflammatory and nerve injury hyperalgesia in rats via non-selective excitation of local neurons[J]. Neuroscience, 2014, 30(14): 338-398
- [12] 王钊, 金丹, 文君, 等. 神经肽对大鼠骨髓间质干细胞增殖影响的研究[J]. 中华骨科杂志, 2010, 30(12): 1223-1227
Wang Zhao, Jin Dan, Wen Jun, et al. The effect of neuropeptides on proliferation of rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2010, 30(12): 1223-1227
- [13] Pan XQ, Malykhina AP. Estrous Cycle Dependent Fluctuations of Regulatory Neuropeptides in the Lower Urinary Tract of Female Rats upon Colon-Bladder Cross-Sensitization [J]. PLoS One, 2014, 9(5): 872-874
- [14] 康永生. 颈性眩晕与神经肽 Y 相关性研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(11): 1041-1042
Kang Yong-sheng. Correlation studies of cervical vertigo and neuropeptide Y [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2011, 25(11): 1041-1042
- [15] Catak Z, Aydin S, Sahin I, et al. Regulatory neuropeptides (ghrelin, obestatin and nesfatin-1) levels in serum and reproductive tissues of female and male rats with fructose-induced metabolic syndrome[J]. Neuropeptides, 2014, 48(3): 167-177
- [16] Sousa DM, McDonald MM, Mikulec K, et al. Neuropeptide Y modulates fracture healing through Y1 receptor signaling[J]. J Orthop Res, 2013, 31(10): 1570-1578
- [17] Orita S, Miyagi M, Kobori S, et al. I κ B kinase β inhibitor downregulates pain-related neuropeptide production in the sensory neurons innervating injured lumbar intervertebral discs in the dorsal root ganglia of rats[J]. Spine J, 2013, 13(3): 284-288
- [18] Miyagi M, Ishikawa T, Orita S, et al. Disk injury in rats produces persistent increases in pain-related neuropeptides in dorsal root ganglia and spinal cord glia but only transient increases in inflammatory mediators: pathomechanism of chronic diskogenic low back pain[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2011, 36(26): 2260-2266
- [19] Szadek KM, Hoogland PV, Zuurmond WW, et al. Possible nociceptive structures in the sacroiliac joint cartilage: An immunohistochemical study[J]. Clin Anat, 2010, 23(2): 192-198
- [20] Shen PC, Shiau AL, Jou IM, et al. Inhibition of cartilage damage by pro-opiomelanocortin prohormone overexpression in a rat model of osteoarthritis[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2011, 236(3): 334-340

(上接第 3344 页)

- Zhao Qing-ping, Zhang Yan-yan. The effect study of nursing intervention on the influence of life quality for Nanjing area veteran osteoporosis patients [J]. Chinese Nursing Research, 2012, 26(10): 2633-2634
- [16] 李晓兰, 王慧文. 疼痛护理方案对老年女性骨质疏松腰背痛患者的影响[J]. 护理学杂志, 2013, 28(24): 32-35
Li Xiao-lan, Wang Hui-wen. The effect of pain nursing program on older women patients with osteoporosis back pain [J]. Journal of Nursing Science, 2013, 28 (24): 32-35
- [17] 沈晶, 卜淑敏. 运动预防绝经后骨质疏松症发生的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(22): 4365-4367
Shen Jing, Bu Shu-min. Research state of exercise on prevention of postmenopausal osteoporosis [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009,9 (22): 4365-4367
- [18] 吴丽华, 叶学丽, 田庆显. 健康教育对骨质疏松性骨折患者生活质量的影
- 响[J]. 中国现代医生, 2013, 51(3): 120-122
Wu Li-hua, Ye Xue-li, Tian Qing-xian. The effect of health education on the life quality of patients with osteoporotic fracture [J]. Chinese Modern Doctor, 2013, 51 (3): 120-122
- [19] 唐海梅. 中医护理干预对老年原发性骨质疏松症患者的影响[J]. 中医药导报, 2013, 18(7): 114-115
Tang Hai-mei. The influence of traditional Chinese medicine nursing intervention for elderly patients with primary osteoporosis [J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2013, 18 (7): 114-115
- [20] 吴亚楠, 符琴, 谭芳. 老年骨质疏松症患者有关健康知识教育的研究[J]. 中国老年保健医学, 2012, 10(1): 7-15
Wu Ya-nan, Fu Qin, Tan Fang. Elderly patients with osteoporosis related health knowledge education research [J]. Chinese Journal of Geriatric Care, 2012, 10 (1): 7-15