

补肾类方药治疗绝经后骨质疏松的药理机制研究进展



赵雪琛¹, 孙羽亭², 谢凡², 刘文静², 王飘飘², 李文艳²

1. 上海大学医学院 (上海 200444)
2. 上海市浦东新区公利医院临床药学部 (上海 200135)

【摘要】随着我国人口老龄化进程不断加快, 绝经后骨质疏松症 (PMOP) 的发病率持续攀升, 已成为影响中老年女性健康的重大公共卫生问题, 给患者家庭及社会医疗体系带来沉重负担。现代医学认为, PMOP 是一种与雌激素水平显著下降密切相关的慢性炎症性全身性代谢性骨病, 其核心病理机制在于骨形成与骨吸收的平衡被破坏, 导致骨密度降低、骨微结构退化、骨骼脆性增加, 进而显著增加骨折发生风险。中医理论强调“肾藏精, 主骨生髓”, 认为肾精亏虚是 PMOP 的核心病机, 以致骨髓失养、骨脆不坚。近年来, 大量实验与临床研究证实, 补肾类中药复方及单味药在防治 PMOP 方面疗效显著, 具有多成分、多靶点、整体调节的优势。本文系统梳理了补肾类方药治疗 PMOP 的最新研究进展, 重点阐述其调控骨代谢平衡、抑制炎症反应、调节氧化应激及信号通路等相关药理作用机制, 以期深入探索补肾类方药的临床应用价值及后续相关研究提供理论依据与实践参考。

【关键词】 绝经后骨质疏松; 补肾类方药; 药理机制; 研究进展

【中图分类号】 R285.5

【文献标识码】 A

Research progress on the pharmacological mechanism of kidney-tonifying formulas in the treatment of postmenopausal osteoporosis

ZHAO Xuechen¹, SUN Yuting², XIE Fan², LIU Wenjing², WANG Piaopiao², LI Wenyan²

1. School of Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China

2. Department of Pharmaceutical, Gongli Hospital, Shanghai Pudong New Area, Shanghai 200135, China

Corresponding author: LI Wenyan, Email: liwenyan_linda@163.com

【Abstract】 With the accelerating aging process of China's population, the incidence rate of postmenopausal osteoporosis (PMOP) continues to rise. It has become a major public health issue affecting the health of middle-aged and elderly women, and imposing a heavy burden to patients' families and the social healthcare system. Modern medicine believes that PMOP is a chronic inflammatory systemic metabolic bone disease closely associated with a significant decline in estrogen levels. Its core pathological mechanism lies in the disruption of the balance between bone formation and bone resorption, reduced bone mineral density, degeneration of bone microstructure, and increased bone fragility, thereby significantly increasing the risk of fracture occurrence. Traditional

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202508002](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202508002)

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统领先人才项目 (PWR12021-11); 上海市浦东新区卫生健康委员会临床药学重点学科项目 (PWZxk2022-26); 上海市“科技创新行动计划”创新药械产品应用示范项目 (24SF1900604)

通信作者: 李文艳, 硕士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: liwenyan_linda@163.com

Chinese medicine theory emphasizes that "the kidney stores essence and governs bone and marrow production", and believes that kidney essence deficiency is the core pathogenesis of PMOP, resulting in bone marrow loss of nourishment and brittle bones. In recent years, numerous experimental and clinical studies have demonstrated that kidney-tonifying traditional Chinese medicine formulas and single herbs show significant efficacy in preventing and treating PMOP, offering the advantages of multi-component, multi-target, and holistic regulation. This article systematically reviews the latest research progress on kidney-tonifying formulas in the treatment of PMOP, with a focus on regulating pharmacological mechanisms related to bone metabolism balance, inhibition of the inflammatory response, regulation of oxidative stress and signaling pathways. The aim is to provide a theoretical basis and practical reference for further exploration of the clinical application value of kidney-tonifying formulas and subsequent related research.

【Keywords】 Postmenopausal osteoporosis; Kidney-tonifying formulas; Pharmacological mechanism; Research progress

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是指绝经后妇女由于卵巢功能衰退导致的雌激素水平下降, 从而引起骨量减少、骨组织微结构受损和骨密度下降的一种退行性病变, 其主要症状包括骨骼脆性增加、疼痛、焦虑抑郁情绪产生等^[1]。据统计, PMOP 在绝经后妇女中患病率高, 约有超过 50% 的绝经后妇女存在骨量低下或骨质疏松的问题, 导致其骨质疏松性骨折的风险显著增加。此外, 该病的患病率随年龄增长而持续上升, 一旦发生骨质疏松性骨折, 后果往往十分严重, 给患者家庭及社会带来沉重的医疗与经济负担^[2]。

研究表明, PMOP 的发生不仅与雌激素缺乏有关, 促卵泡激素水平升高、炎症因子水平上升以及氧化应激增强等因素也在其疾病进程中发挥重要作用^[3]。目前, PMOP 的药物疗法主要依赖双膦酸盐 (如阿仑膦酸钠)、甲状旁腺激素类似物、选择性雌激素受体调节剂 (如雷洛昔芬) 等, 并常辅以激素替代疗法、常规疗法 (如适量运动、补充维生素 D) 以及必要时的手术干预^[4-5]。然而, 长期使用上述药物可能引发一系列不良反应, 例如雌激素和双膦酸盐长期应用可能增加乳腺癌、颌骨坏死等继发性疾病的发生风险^[6-7], 而雷洛昔芬则与发生静脉血栓栓塞事件相关^[8]。这些安全性问题凸显了开发多靶点、低毒性治疗新策略的迫切性。在此背景下, 补肾类方药因其“天然、多效性”的特点, 在 PMOP 治疗中展现出独特潜力。中医理论强调“肾藏精, 主骨生髓”, 认为肾精亏虚是 PMOP 的核心病机。现有研究提示, 补肾方药可能通过多成分、多通路协同作用, 如调节

体内激素水平、促进钙沉积等, 从而改善骨代谢平衡。然而, 关于不同补肾复方的作用特点及其主导信号通路等关键科学问题, 仍有待系统阐明。

鉴于此, 本文不仅旨在系统梳理补肾方药治疗 PMOP 的药理机制, 更力求提炼其蕴含的科学规律。本文将重点评述不同作用途径间的关联与特性, 并据此构建一个以“肾-骨”轴为核心、整合免疫与代谢网络的系统性研究框架, 以期突破单一靶点局限、推动中药现代化研究提供新思路与坚实的理论依据。

1 PMOP的中医理论阐述

在中医药理论中, PMOP 归属于“骨痿”“骨痹”等范畴。其核心病机在于女性年届“七七”, 天癸竭、肾精亏虚, 致使“肾主骨、生髓”功能衰退, 骨髓失于充养, 发为骨痿, 此为本病之根本^[9]。然而, PMOP 虽病位在骨, 实为多脏腑功能失调的全身性表现, 与肝、脾二脏关系尤为密切。肝主筋、藏血, 肝肾同源, 肝血不足可累及肾精, 从而加剧骨髓空虚^[10]; 脾为后天之本、气血生化之源, 脾虚则水谷精微无以化生, 四肢百骸失于濡养, 正合“治痿独取阳明”之旨。因此, PMOP 的中医病机可概括为“本在肾, 标在肝脾”, 属于由核心脏腑功能衰退所引发的系统性生理失衡^[11]。基于现有研究与临床诊疗指南, PMOP 常分为 4 种中医证型 (表 1): 脾肾阳虚型、肝肾阴虚型、肾虚血瘀型及肾精亏虚型, 其中以肝肾阴虚型较为多见^[17-18]。这一辨证体系不仅体现了中医“同病异治”的精准思维, 也提示临床治疗应在补肾固本的基础上, 兼顾调肝、健脾、活血

等法，施行多靶点、系统性的干预策略。

综上所述，绝经后肾精亏虚，通过“肾-髓-骨”这一内在生理联系，直接导致骨髓生化无源、骨骼失于濡养，最终引发 PMOP。因此，“肾虚”被确立为 PMOP 的核心病机。基于这一理论，临床治疗当以“补肾固本”为根本法则，这也奠定了补肾类方药在 PMOP 治疗中的核心地位。

2 补肾类方药概述

补肾类方药在 PMOP 治疗中积累了丰富的临床经验^[19]，其核心组分多归肾经，旨在通过滋填肾精、温助肾阳或平衡阴阳，恢复“肾主骨生髓”的生理功能。根据中医理论与配伍规律，常用补肾中药可依功效分为以下几类：温补肾阳（如淫羊藿、杜仲、骨碎补）、滋补肾阴（如熟地黄、枸杞子、龟甲）、补肾活血（如牛膝、丹参）及补肾安神（如灵芝）等。通过君臣佐使的合理配伍，形成了一系列经典复方，如侧重滋阴补肾的左归

丸与六味地黄丸、偏于温肾助阳的右归丸与二仙汤等，其根本目标在于从肾论治、强健筋骨^[20-23]。现代药理学研究亦为其提供了科学支持，证实其作用机制具有多靶点特性。例如，右归丸被证实涉及骨骼发育、成骨与破骨细胞分化等多个生物学过程^[24]；左归丸则显示出对神经、生殖及骨骼等多系统的整体调节潜力^[25]，初步印证了补肾类方药“多成分、多靶点”的作用特点。表 2 归纳了常用于治疗 PMOP 的补肾复方及其临床疗效。

3 补肾方治疗 PMOP 的机制研究

现代研究表明，补肾类方药治疗 PMOP 并非通过单一靶点发挥作用，而是构建了一个以直接调控骨稳态为核心，同时整合免疫调节与代谢改善的协同作用网络。基于“肾-骨-免疫-代谢”这一系统性视角，本文选取了近十年来机制研究较为明确的经典补肾复方相关文献，旨在系统归纳其作用机制，具体内容见表 3。

表1 PMOP中医证型及常用方剂

Table 1. PMOP traditional Chinese medicine syndrome types and commonly used formulas

证型	主要症状	常用方剂	代表药物
脾肾阳虚型 ^[12]	腰膝酸软、畏寒肢冷、面色苍白、食欲不振、大便稀溏等	金匱肾气丸、固本增骨胶囊、二仙益肾骨康汤	附子、肉桂、山茱萸等
肝肾阴虚型 ^[13-14]	腰膝酸软、头晕耳鸣、潮热盗汗、失眠多梦等	六味地黄丸、更年骨竖方	熟地黄、山茱萸、牡丹皮等
肾虚血瘀型 ^[15]	关节屈伸不利、肌肉枯瘦、腰膝酸痛、肢体麻木、畏寒肢冷、舌质紫暗等	桃红四物汤、藤黄健骨丸、补肾还五汤、血府逐瘀汤	桃仁、红花、当归等、川芎、赤芍、丹参、牛膝、熟地黄、肉苁蓉等
肾精亏虚型 ^[16]	脉搏细弱、腰膝酸软、记忆力减退、精神疲乏等	左归丸、骨疏康颗粒、强骨胶囊、肾骨胶囊	淫羊藿、熟地黄、骨碎补、黄芪、牡蛎、枸杞子、杜仲、山药等

表2 常用于治疗 PMOP 的补肾类复方

Table 2. Commonly used kidney tonifying compound for treating PMOP

中药复方	所含药味	功效	临床疗效评价
六味地黄丸 ^[26]	山药、山茱萸、熟地黄、泽泻、牡丹皮、茯苓	改善骨质疏松、腰膝酸软、头晕耳鸣、盗汗等症状	BMD↑ ^[27]
左归丸 ^[28]	熟地黄、山药、枸杞子、山茱萸、龟板胶、鹿角胶、菟丝子、牛膝	改善骨质疏松，缓解潮热、失眠、情绪波动等症状	BMD↑、BGP↑、25-(OH)D↑ ^[29]
二仙汤 ^[30]	淫羊藿、纤毛苜、巴戟天、当归、知母、黄柏	温肾阳，补肾精，调理冲任	BMD↑、BGP↑、PINP↓ ^[31]
固本增骨胶囊 ^[32]	炙黄芪、当归、白芍党参、炙淫羊藿、熟地黄、肉苁蓉等	补肾壮骨、益气健脾、活血通络	BGP↑ ^[33]
龟鹿二仙胶 ^[34]	龟板、鹿角胶、人参、枸杞子	填补精血，益气壮阳	β-CTX↑、N-MID OC↑、25-(OH)D↑ ^[35]
骨疏康颗粒 ^[36]	淫羊藿、熟地黄、骨碎补、黄芪、丹参、木耳、黄瓜子	补肾壮骨、益气养血	BGP↓、CTX-1↓、PINP↑ ^[37]
强骨饮 ^[38]	鹿角霜、鸡血藤、蜂房、秦艽、防风、肉桂、川芎、杜仲、黄芪、骨碎补、川芎、独活	益气温经、补益肝肾，活血强骨之	BMD↑ ^[39]
强骨胶囊 ^[40]	淫羊藿、熟地黄、杜仲、骨碎补、丹参、白芍、延胡索、鸡血藤、三七	滋阴补肾，养血填精、强筋壮骨、改善微循环、调节内分泌	β-CTX↑、PINP↑ ^[41]
仙灵骨葆胶囊 ^[42]	淫羊藿、续断、丹参、知母、补骨脂、地黄	滋补肝肾，活血通络，强筋壮骨	B-ALP↑ ^[43]

续表2

中药复方	所含药味	功效	临床疗效评价
补肾祛瘀汤 ^[44]	熟地黄、山萸肉、巴戟天等	祛瘀活血、益精填髓、滋阴补肾	β-CTX↑、BGP↑、PINP↑
补肾宁心方 ^[45]	仙灵脾、当归、知母、补骨脂、菟丝子、枸杞子、生地黄、酸枣仁、黄柏、甘草	补肾壮骨、滋阴降火、宁心安神	β-CTX↑ ^[46]
补肾活血汤 ^[47]	熟地黄、补骨脂、菟丝子、杜仲、枸杞子、归尾、山茱萸肉、肉苁蓉、没药、独活、红花	补肾活血强骨	OC↑、PINP↑、IGFBP-3↑、β-CTX↑、hs-CRP↑ ^[48]

注：BMD：骨密度 (bone mineral density)；BGP：骨钙素 (bone gla protein)；25-(OH)D：25羟基维生素D (25-hydroxyvitamin D)；PINP：I型前胶原N端前肽 (procollagen type I N-terminal propeptide)；β-CTX：血清I型胶原β-C-末端肽 (type I collagen cross-linked C-terminalpeptide)；N-MID OC：骨钙素N端中分子片段 (N-terminalmid-fragment of osteocalcin)；CTX-1：I型胶原C端肽 (C-telopeptide of type I collagen)；B-ALP：血清骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase)；IGFBP-3：胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (insulin-like growth factor binding protein 3)；hs-CRP：超敏C反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein)；“↑”表示上升；“↓”表示下降。

表3 常用补肾方药治疗PMOP的药理机制

Table 3. Pharmacological mechanism of commonly used kidney-tonifying formulas in the treatment of PMOP

代表方药	涉及机制通路	关键影响因子
左归丸 ^[28] 、固本增骨胶囊 ^[33] 、龟鹿二仙胶 ^[34] 、补肾益气活血方 ^[49] 、骨金丹 ^[50] 、补肾调冲汤 ^[51]	Wnt3a/β-catenin信号通路	Wnt7b、Runx2、TNF-α、IL-6、OPN、Wnt3a、β-catenin
金匱肾气丸 ^[52] 、右归丸 ^[53] 、藤黄健骨丸 ^[54]	BMP-Smads信号通路	ERK1/2、p38、c-Jun激酶、Smad蛋白
右归丸 ^[55] 、左归丸 ^[56] 、密骨颗粒 ^[57]	TGF-β1/Smad信号通路	TGF-β1、Smads蛋白、ALP
补肾活血汤 ^[58] 、补肾健脾活血方 ^[59] 、补肾化痰方 ^[60] 、补肾固本方 ^[61] 、骨松益骨方 ^[62] 、六味地黄丸 ^[63]	PI3K/Akt/mTOR信号通路	PI3K、Akt
藤黄健骨胶囊 ^[64] 、补肾活血汤 ^[65]	SIRT1/Runx2信号通路	Runx2、SIRT1、PGC-1α、Bcl-2、Nrf2、Caspase-3
六味地黄汤 ^[66] 、左归丸 ^[67] 、右归丸 ^[68]	OPG/RANK/RANKL信号通路	RANKL、TRACP-5b、β-CTX
左归丸 ^[69]	COX-2/PGE2/cAMP信号通路	COX-2、IL-1和IL-6、PGE2
六味地黄丸 ^[70-71] 、补肾化痰方 ^[72]	JAK/STAT信号通路	ALP、BALP、TRAP、IL-6、JAK2、STAT3
强骨胶囊 ^[40]	Notch信号通路	Jagged1、Notch1、Hes1、PRDX1、PRDX6、SOD、HO-1、Nrf2

注：Runx2：Runt相关转录因子2 (Runt-related transcription factor 2)；TNF-α：肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-alpha)；IL：白细胞介素 (interleukin)；OPN：骨桥蛋白 (osteopontin)；ERK1/2：细胞外信号调节激酶1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2)；TGF-β1：转化生长因子-β1 (transforming growth factor-beta 1)；ALP：碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase)；PI3K：磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase)；Akt：蛋白激酶B (protein kinase B)；mTOR：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)；SIRT1：沉默信息调节因子1 (sirtuin 1)；PGC-1α：过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha)；Bcl-2：B细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2)；Nrf2：核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2)；Caspase-3：半胱天冬酶-3 (cysteiny aspartate specific proteinase-3)；TRACP-5b：酒石酸盐抗酸性磷酸酶5b (tartrate-resistant acid phosphatase 5b)；β-CTX：I型胶原β交联C-端肽 (β-carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen)；COX-2：环加氧酶-2 (cyclooxygenase-2)；PGE2：前列腺素E2 (prostaglandin E2)；cAMP：环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate)；JAK2：Janus激酶2 (Janus kinase 2)；STAT：信号传导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription)；BALP：骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase)；TRAP：抗酒石酸盐性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase)；PRDX：过氧化还原蛋白 (peroxiredoxin)；SOD：超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase)；HO-1：血红素加氧酶1 (heme oxygenase-1)。

现有证据表明，补肾方药能够直接强化“肾-骨”轴功能，其调控骨重建的过程见图1^[73]。一方面，补肾方药通过激活Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)-Smads等信号通路，促进成骨细胞的增殖、分化及基质合成^[74-75]；另一方面，则通过干预骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子κB受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL)/核因子κB受体活化因子(receptor activator of nuclear factor kappa-B, RANK)系统等机制，有效抑制破骨细胞的形成及其骨吸收活性^[76]。值得注意的是，其作用远不止于直接调控骨骼。研究进一步揭示，补肾方药能够调节机体免疫状态，通

过抑制促炎细胞因子的释放，改善骨骼局部的免疫微环境；同时，还能从代谢层面发挥作用，通过缓解氧化应激损伤、调节肠道菌群等方式，为骨重建提供有利的全身性支持环境。

3.1 直接调控骨稳态

3.1.1 促进成骨细胞活性

补肾类方药治疗PMOP的核心机制在于直接调节骨代谢平衡。即通过多种信号通路促进成骨细胞介导的骨形成，同时抑制破骨细胞主导的骨吸收，从而逆转绝经后骨质流失的失衡状态。

在促进成骨方面，补肾方药表现出多通路协同激活的特点。Wnt/β-catenin作为经典的促成骨通路，是多种补肾复方的重要靶点。例如，左归丸、骨金丹等可显著上调Wnt3a、

β -catenin 等关键蛋白表达, 进而驱动成骨细胞分化与增殖^[28, 50]。TGF- β 1/Smad 通路也发挥重要作用, 如淫羊藿-女贞子药对及左归丸能通过提高 TGF- β 1 水平、调控 Smad 蛋白表达 (如增强 Smad2/3、抑制 Smad7), 促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化, 加速骨基质合成^[77-79]。同时, 与细胞存活和增殖密切相关的 PI3K/Akt/mTOR 通路也被证实参与其中, 补肾活血汤、六味地黄丸等方剂通过激活该通路, 有效增强成骨细胞活性并抑制其凋亡^[58, 63]。值得关注的是, 补肾方药还能通过上调 SIRT1/Runx2 通路关键因子, 在促进成骨分化的同时发挥抑制成骨细胞凋亡的保护作用, 为“强筋骨”传统功效提供了细胞层面的科学依据^[64, 69, 80]。

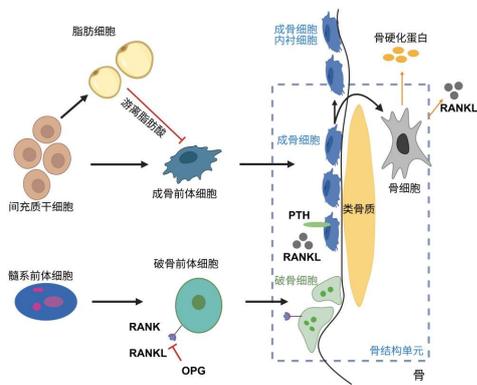


图1 骨重建过程^[73]

Figure 1. Bone reconstruction process^[73]

3.1.2 抑制破骨细胞生成与功能

在抑制骨吸收方面, 补肾类方药的核心机制在于干预破骨细胞的生成与功能。其中, OPG/RANKL/RANK 系统作为调控破骨细胞生命周期的中心环节, 是众多补肾方药的共同作用靶点。研究表明, 六味地黄汤、左归丸及右归丸等经典方剂能够通过多种途径上调 OPG 的表达, 同时抑制 RANKL 的活性。这一调节作用重塑了 OPG/RANKL 的平衡, 从而竞争性地阻断 RANKL 与其受体 RANK 的结合, 从源头上抑制了破骨细胞前体的分化与成熟破骨细胞的活化^[68, 81-82]。值得注意的是, 左归丸的相关作用可能与调节下丘脑-骨骼轴 (如 β 2 肾上腺素能受体) 或肝脏铁代谢枢纽等系统性因子有关, 体现了补肾法“整体调节”的鲜明特色^[78, 83-84]。

除了核心的 OPG/RANKL 系统外, 补肾方药还通过调节其他与炎症和免疫相关的通路, 间接抑制破骨过程。例如, 六味地黄丸和补肾

化痰方可干预 JAK/STAT 信号通路, 通过降低血清 IL-6 等促炎因子水平, 抑制 JAK2、STAT3 等关键信号的磷酸化, 从而阻断破骨细胞分化过程中的炎症驱动因素^[70-72]。同样, 左归丸等方药也被发现能够抑制 COX-2 及其下游产物 PGE2 的生成, 有助于减轻因雌激素缺乏引起的炎性骨吸收效应^[69, 85]。

综上所述, 现有研究从促进成骨与抑制破骨两个层面, 构建了补肾方药直接调控“肾-骨”轴的分子基础, 阐明了其逆转骨代谢失衡的直接机制。然而, 骨骼作为机体重要的代谢器官, 其功能状态始终受到全身免疫炎症水平和能量代谢状况的深刻影响。在此基础上, 有必要进一步探讨补肾方药在发挥直接作用的同时, 如何通过调节机体整体状态, 为骨重建营造适宜的体内环境。

3.2 调节免疫-炎症网络

3.2.1 调控巨噬细胞极化与炎症因子

巨噬细胞作为先天免疫系统的关键细胞, 其极化状态对骨代谢平衡具有重要影响。研究表明, 多种补肾方药能够有效调节炎症因子的释放。例如, 补益肝肾方在激活 Wnt 信号通路的同时, 还可显著抑制 TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子的表达^[86]。类似地, 滋阴补肾方药也被证实能够降低骨髓基质细胞中 IL-1 和成骨细胞中 IL-6 的表达水平^[87]。这些促炎因子作为破骨细胞活化的强效刺激剂, 其水平下降提示补肾方药可能通过调控巨噬细胞等功能, 抑制异常的免疫激活, 从而间接削弱骨吸收的驱动信号。

3.2.2 调节T淋巴细胞亚群平衡

在适应性免疫应答中, T 淋巴细胞亚群的动态平衡对维持骨骼稳态具有关键作用。其中, Th17 细胞与 Treg 细胞之间的平衡失调, 被认为是 PMOP 免疫发病机制的核心环节。研究表明, 补肾化痰方可通过多靶点作用调节这一平衡: 一方面显著降低血清 IL-6 水平, 另一方面抑制骨组织中 JAK2/STAT3 信号通路的基因表达与蛋白磷酸化, 从而有效阻断 IL-6/JAK2/STAT3 信号轴的异常活化^[76]。从免疫药理学的角度分析, IL-6 作为促进初始 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化的关键细胞因子, 其水平下降提示补肾方药可能通过干预该分化路径, 促使免疫平衡向 Treg 细胞方向倾斜, 进而重建骨免疫稳态。这一发现不仅深化了对补肾方药免疫调节机制的认识, 也为阐释中医

药“扶正祛邪”理论的现代科学内涵提供了新的实验依据。

3.2.3 通过 OPG/RANKL 系统以外的免疫相关通路影响破骨

除经典的 OPG/RANKL 系统外,补肾方药还通过调节其他免疫炎症相关通路间接调控骨代谢。其中,COX-2/PGE2 信号通路作为关键的炎症-骨吸收耦联通路,在 PMOP 的发病过程中具有重要作用。研究表明,左归丸能够显著抑制成骨细胞中 COX-2 的基因转录和蛋白表达,减少下游效应分子 PGE2 的生物合成,进而通过干扰 cAMP 信号转导等途径,抑制破骨细胞前体的分化与活化^[88-90]。这一发现不仅证实了补肾方药对炎症介导的骨吸收过程具有干预作用,也揭示了其在免疫-骨骼交互调控网络中的多靶点作用特征。

现有证据表明,补肾类方药通过双重机制调节绝经后机体的免疫稳态:一方面通过“祛邪”作用抑制 TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子的过度产生;另一方面通过“扶正”效应调节 Th17/Treg 的平衡状态。这种对先天免疫与适应性免疫系统的协同调控,从分子与细胞层面阐释了补肾方药恢复免疫-骨骼轴稳态的药理基础。补肾方药对免疫-炎症网络的多层次调节作用,不仅为理解其治疗 PMOP 的系统性机制提供了新视角,也印证了中医药“整体调节”治疗理念的科学价值。骨骼稳态的维持不仅依赖于骨组织细胞的功能平衡,更需要适宜的免疫微环境支持,而补肾方药凭借其多靶点免疫调节特性,正成为这一微环境的重要稳态调节剂。

3.3 改善能量与代谢稳态:提供骨骼支撑

3.3.1 缓解氧化应激损伤

绝经后雌激素水平下降会导致机体氧化还原状态失衡,而升高的氧化应激水平是加速骨代谢紊乱的关键病理因素之一。补肾类方药通过多靶点调控机制,有效激活内源性抗氧化系统并修复受损的信号转导通路,从而改善骨骼微环境稳态。

在抗氧化防御机制方面,补肾方药展现出明确的药理活性。左归丸含药血清实验证实,该方能显著增强成骨细胞内 SOD 的生物活性,同时降低脂质过氧化终产物丙二醛的生成量。从分子药理学角度分析,其作用机制与激活 Nrf2/HO-1 信

号轴密切相关,通过促进下游抗氧化蛋白的表达,有效增强细胞对氧化应激的耐受能力^[91]。

在细胞信号通路调控层面,补肾方药对 Notch 信号通路表现出显著的双向调节特性。研究发现,强骨胶囊通过抑制 Notch1-Hes1 信号传导,并同时上调 PRDX1 与 PRDX6 的表达,在缓解氧化损伤的同时维持骨代谢平衡^[40]。值得注意的是,左归丸、右归丸等方剂在特定病理状态下又能促进 Notch 通路的活化,这种具有剂量和时间依赖性的双向调节特点,体现了中药复方多组分协同作用的独特优势^[88-90,92]。此外,研究提示雌激素的骨保护效应可能与一氧化氮信号传导存在关联,但该信号在补肾方药药理作用中的具体贡献机制仍有待深入探索^[83]。

综上所述,补肾类方药通过协同调控 Nrf2/HO-1 等抗氧化通路与 Notch 等细胞命运决定信号,从活性氧清除和细胞功能调节两个维度构建了完整的抗氧化防御体系。这种多靶点、多维度的作用模式,为其治疗绝经后骨质疏松提供了重要的药理学基础。

3.3.2 调控肠道菌群及相关代谢产物

根据中医“肾为先天之本,脾为后天之本”的理论,现代“肠-骨轴”研究为阐释补肾方药通过调理脾胃(后天)以充养骨骼(先天)的作用机制提供了新的科学视角。柴爽^[83]采用高通量测序技术,揭示了骨疏康对去卵巢大鼠股骨组织转录组的调节作用。该研究发现,骨疏康可能通过调控差异表达的长链非编码 RNA,进而激活 BMP-2/Smads 信号通路,最终抑制骨细胞凋亡并改善骨微结构。这一发现从转录组学层面,为补肾中药经“肠-骨轴”调节骨代谢提供了分子依据。六味地黄丸的相关研究进一步深化了这一认识。研究表明,该方可显著优化去卵巢骨质疏松模型动物的肠道菌群结构,提高乳杆菌属和双歧杆菌属等有益菌的相对丰度。伴随菌群结构的改善,肠道及循环系统中的短链脂肪酸水平也显著上升^[84]。中短链脂肪酸作为重要的菌群代谢信号分子,能够通过多种途径参与骨代谢调节,包括直接抑制破骨细胞分化、调节免疫系统功能以及促进肠道钙离子吸收等。

值得注意的是,骨疏康在调节骨代谢的同时,还被发现能够显著提升血液中雌二醇和睾酮的水平^[93]。这一现象与肠道菌群参与类固醇激素代谢

的现代研究结论相吻合，提示补肾方药可能通过调节肠道微生态，影响体内性激素平衡，进而参与骨代谢的调控。补肾方药可能通过作用于肠道菌群这一特殊的“微生态器官”，促进具有生物活性的代谢产物生成，并改善全身激素环境，从而实现对骨骼的远端保护作用。这一机制不仅拓展了“肾-骨”轴的科学内涵，还将“肠-骨轴”有机整合进“肾-骨-免疫-代谢”这一系统性理论框架之中，为理解补肾方药多靶点、整体性的作用特点提供了新的研究方向。然而，该领域目前仍处于初步探索阶段，肠道菌群变化与骨代谢改善之间的因果关系及具体分子通路，仍有待进一步深入验证。

综上所述，补肾类方药治疗 PMOP 的作用机制呈现出显著的系统性特征：以直接调控“肾-骨”轴为核心，向上整合免疫-炎症网络，向下连通能量代谢途径，共同构成一个多维立体的调控体系。这种多系统、多层次、多靶点的协同作用模式，不仅体现了中医药整体观念在复杂疾病治疗中的独特价值，也为阐释补肾方药相对于单一靶点药物的潜在优势提供了科学依据—即通过系统性干预，更全面地恢复机体内环境稳态。未来研究应着力运用系统生物学方法，深入解析该复杂调控网络中各组分的相互作用与整合机制。

4 结语

本研究系统阐述了补肾类方药通过“肾-骨-免疫-代谢”多维网络防治 PMOP 的作用机制。现有证据表明，补肾方药不仅通过 Wnt/ β -catenin、OPG/RANKL 等信号通路直接调节骨代谢平衡，还能通过调控炎症因子水平和免疫细胞功能改善骨骼微环境，同时借助抗氧化应激等途径调节机体代谢状态，形成多层次、多靶点的协同治疗效应，体现了中医药整体调节的独特优势。

然而，补肾类方药的深入研究仍面临若干重要挑战。首先，中药复方化学成分复杂，其有效成分群的辨识及体内代谢过程尚不明确，不同成分间的药效相互作用机制有待深入解析。其次，补肾方药的安全性评价需要更加系统化。虽然六味地黄丸等滋阴类方剂在长期临床应用中显示出较好的安全性，但含有附子、补骨脂等药材的温阳类方剂需特别关注其潜在毒性。例如，附子所含的乌头类生物碱具有明确的心脏毒性和神经毒

性，治疗窗较窄；而补骨脂中的补骨脂素等成分可能具有肝毒性风险。目前，大多数补肾方剂的毒理学研究仍停留在急性毒性试验阶段，缺乏长期毒性评价数据，且基于健康动物模型的研究难以准确反映疾病状态下的药物代谢动力学特征。

未来研究应着重在以下方面取得突破：运用代谢组学等技术深入解析复方物质基础，阐明有效成分群及其相互作用机制；建立符合中药特点的病证结合安全性评价模型，特别对含毒性药材的方剂进行系统的毒代动力学与药代动力学研究；开展多中心、大样本的临床研究，为补肾方药的临床合理应用提供高级别循证医学证据。通过上述系统性工作，将推动补肾类方药在骨质疏松防治领域的科学发展和临床合理应用。

参考文献

- Li J, Chen X, Lu L, et al. The relationship between bone marrow adipose tissue and bone metabolism in postmenopausal osteoporosis[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 52: 88–98. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.02.003).
- Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 142: 155–170. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2013.09.008](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.09.008).
- Huang J, Zhang Z, He P, et al. Possible mechanisms underlying the regulation of postmenopausal osteoporosis by follicle-stimulating hormone[J]. *Heliyon*, 2024, 10(15): e35405. DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e35405](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35405).
- Xu F, Wang Y, Zhu X. The Safety and Efficacy of abaloparatide on postmenopausal osteoporosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2024, 46(3): 267–274. DOI: [10.1016/j.clinthera.2023.12.010](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.12.010).
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(1): 3–44. DOI: [10.1007/s00198-018-4704-5](https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5).
- Rachner TD, Platzbecker U, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw after osteoporosis therapy with denosumab following long-term bisphosphonate therapy[J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(4): 418–419. DOI: [10.1016/j.mayocp.2013.01.002](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.002).
- Meyer MR, Barton M. Estrogens and coronary artery disease: new clinical perspectives[J]. *Adv Pharmacol*, 2016, 77: 307–360. DOI: [10.1016/bs.apha.2016.05.003](https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.05.003).
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators[J]. *JAMA*, 1999, 282(7): 637–645. DOI: [10.1001/jama.282.7.637](https://doi.org/10.1001/jama.282.7.637).
- 曹盼举, 张晓刚, 王志鹏, 等. 中医古籍对骨质疏松症病

- 因病机及治则的认识探析[J]. 中医药信息, 2018, 35(5): 31-34. [Cao PJ, Zhang XG, Wang ZP, et al. Analysis on etiology, pathogenesis, and therapeutic principles of osteoporosis in TCM ancient books[J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2018, 35(5): 31-34.] DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.180142.
- 10 徐娟, 朱俊卿, 陈智勇, 等. 浅谈中药治疗绝经后骨质疏松症[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(2): 441-444. [Xu J, Zhu JQ, Chen ZY, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis using traditional chinese medicine[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 44(2): 441-444.] DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2017.02.074.
- 11 张文达, 任艳玲. 绝经后骨质疏松症病因病机研究概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(7): 101-104. [Zhang WD, Ren YL. Research profile of pathogenesis about postmenopausal osteoporosis[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2019, 21(7): 101-104.] DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2019.07.026.
- 12 肖菲, 高毅, 师伟, 等. 绝经后骨质疏松症中医证型与握力的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(2): 167-171. [Xiao F, Gao Y, Shi W, et al. Study on TCM syndromes and grip strength in postmenopausal osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2021, 27(2): 167-171.] DOI: CNKI:SUN:ZGZS.0.2021-02-006.
- 13 杨淮叶, 狄丹华. 更年骨竖方治疗绝经后骨质疏松症(肝肾阴虚型)对患者血清 Leptin、BGP、E2 水平的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(9): 165-167. [Yang HY, Di DH. Effect of using Gengnian Gujian recipe in treatment of liver-kidney Yin-deficiency type postmenopausal osteoporosis and its influence on the levels of serum Leptin, BGP and E2[J]. Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine, 2020, 38(9): 165-167.] DOI: CNKI:SUN:SCZY.0.2020-09-053.
- 14 李伦莘, 吴连国, 梁博程, 等. 六味地黄丸防治肾阴虚型绝经后骨质疏松的临床疗效评价[J]. 中华全科医学, 2022, 20(8): 1392-1395. [Li LX, Wu LG, Liang BC, et al. Evaluation of the preventive and curative effects of Liuwei Dihuang pills on the postmenopausal osteoporosis with the type of kidney-yin deficiency[J]. Chinese Journal of General Practice, 2022, 20(8): 1392-1395.] DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002605.
- 15 张旭辉. 藤黄健骨丸对肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症患者骨密度影响的临床研究[D]. 长春: 吉林大学, 2024. DOI: 10.27162/d.cnki.gjlin.2024.006933.
- 16 吴琨. 补肾壮骨中成药对绝经后骨质疏松症的疗效评价[D]. 北京: 北京中医药大学, 2011. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10026-101118039.htm>.
- 17 卫荣, 史红霞, 王莉, 等. 绝经后骨质疏松症骨代谢标志物与中医证型的研究[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(9): 1178-1181. [Wei R, Shi HX, Wang L, et al. Study on bone metabolic markers and TCM syndromes of postmenopausal osteoporosis[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2018, 41(9): 1178-1181.] DOI: CNKI:SUN:XJYY.0.2018-09-029.
- 18 中华中医药学会. 绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(2): 1-13. [China Association of Chinese Medicine. Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis (Gu Wei) with traditional chinese medicine (2019 edition)[J]. The Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology, 2020, 32(2): 1-13.] DOI: CNKI:SUN:ZYZG.0.2020-02-001.
- 19 吴昆仑, 唐蕊蕊, 都乐亦, 等. 滋阴补肾法治疗围绝经期综合征对性激素水平的影响[J]. 中成药, 2010, 32(2): 347-348. [Wu KL, Tang BX, Du LY, et al. The effect of nourishing yin and tonifying kidney therapy on sex hormone levels in perimenopausal syndrome[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2010, 32(2): 347-348.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2010.02.062.
- 20 孙勤国, 徐鸿婕, 罗蒙, 等. 滋阴补肾方对糖尿病合并卵巢骨质疏松大鼠的作用及对 Wnt/ β -catenin 信号的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3): 419-424. [Sun QG, Xu HJ, Luo M, et al. Effect of nourishing Yin and tonifying kidney recipe on the treatment of diabetes mellitus combined with osteoporosis after ovariectomy and the Wnt/beta-catenin signal pathway in rats[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2020, 26(3), 419-424.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.03.024.
- 21 唐蕊蕊, 吴昆仑, 都乐亦, 等. 滋阴补肾方对围绝经期综合征患者雌激素及雌激素受体的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(2): 27-30. [Tang BX, Wu KL, Du LY, et al. The effect of kidney-Yin tonifying prescription on estron and estron receptors in perimenapausal syndrome patients[J]. Academic Journal of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2016, 30(2): 27-30.] DOI: 10.16306/j.1008-861x.2016.02.007.
- 22 黄丽娜. 滋阴补肾法治疗肾阴虚型围绝经期综合征患者的临床研究及对 DA、5-HT 的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021. DOI: 10.26922/d.cnki.ganzc.2021.000141.
- 23 黄雯雯, 张作丹, 赵斌, 等. 滋阴补肾方对围绝经期综合征患者雌激素及雌激素受体的影响分析[J]. 基层中医药, 2023, 2(9): 20-25. [Huang WW, Zhang ZD, Zhao B, et al. Effects of Ziyin Bushen decoction on estrogen and estrogen receptor in patients with perimenopausal syndrome[J]. Basic Traditional Chinese Medicine, 2023, 2(9): 20-25.] DOI: 10.20065/j.cnki.btc.20230189.
- 24 李敏, 史晓林, 许超, 等. 右归丸抗骨质疏松症的中药化合物及靶点网络药理学作用机制[J]. 中国骨伤, 2020, 33(10): 933-937. [Li M, Shi XL, Xu C, et al. Mechanism action of Chinese herbal compound and target network pharmacology of Yougui (YG) pill for the treatment of osteoporosis[J]. China Journal of Orthopaedics and Traumatology, 2020, 33(10): 933-937.] DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2020.10.009.
- 25 陈好远, 沈灿, 张泽权, 等. 左归丸干预子代先天精亏进展及其“补益先天”探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(17): 51-59. [Chen HY, Shen C, Zhang ZQ, et al. Zuoguiwan for treating congenital essence deficiency in offspring[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(17): 51-59.] DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20241001.
- 26 阮红良, 余冬梅, 孙绍裘, 等. 六味地黄丸对绝经后骨质疏松症肾阴虚证的作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(11): 1587-1591. [Ruan HL, She DM, Sun SQ, et al. The effect of the six-ingredient rehmannia pill on kidney yin deficiency in postmenopausal

- osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2023, 29(11): 1587–1591.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2023.11.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2023.11.006).
- 27 兰挨元, 王中元, 刘彦平. 六味地黄丸改善绝经后骨质疏松症的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(21): 56–58. [Lan AY, Wang ZY, Liu YP. Clinical observation of Liuwei Dihuang pills in improving postmenopausal osteoporosis[J]. China's Naturopathy, 2021, 29(21): 56–58.] DOI: [10.19621/j.cnki.11-3555/r.2021.2121](https://doi.org/10.19621/j.cnki.11-3555/r.2021.2121).
- 28 黄展辉, 魏其鹏, 梁炜瑜, 等. 左归丸通过 FNDC5/Wnt3a/ β -catenin 通路治疗绝经后骨质疏松症的机制研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(8): 1147–1153. [Huang ZH, Wei QP, Liang WY, et al. Study on the mechanism of action of Zuogui pill through FNDC5/Wnt3a/ β -catenin pathway in the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2023, 29(8): 1147–1153.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2023.08.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2023.08.009).
- 29 蔡寒涛. 加味左归丸对肝肾阴虚型绝经后骨质疏松症的临床疗效观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020. DOI: [10.27134/d.cnki.ghbzc.2020.000380](https://doi.org/10.27134/d.cnki.ghbzc.2020.000380).
- 30 刘志文, 刘波, 吴琪, 等. 二仙汤对去卵巢骨质疏松大鼠股骨蛋白质组的影响[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(13): 2558–2563. [Liu ZW, Liu B, Wu Q, et al. Effect of Er-Xian decoction on femur proteomics in ovariectomized osteoporosis rats[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2017, 42(13): 2558–2563.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjmm.20170609.008](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20170609.008).
- 31 陈凤丽, 邱德龙. 二仙汤治疗肾阳虚型绝经后骨质疏松症的效果以及对其骨密度的影响探讨[J]. 中国实用医药, 2025, 20(14): 132–134. [Chen FL, Qiu DL. Er-Xian decoction treatment of kidney Yang deficiency type postmenopausal osteoporosis effect and its impact on bone mineral density discussion[J]. China Practical Medicine, 2025, 20(14): 132–134.] DOI: [10.14163/j.cnki.11-5547/r.2025.14.036](https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2025.14.036).
- 32 刘小钰. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨固本增骨胶囊含药血清促进骨髓间充质干细胞成骨分化的机制研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2018. DOI: [CNKI:CDMD:2.1018.847603](https://doi.org/CNKI:CDMD:2.1018.847603).
- 33 刘静怡. 固本增骨胶囊治疗脾肾阳虚型绝经后骨质疏松症的临床观察[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2024. DOI: [10.27026/d.cnki.ggszc.2024.000329](https://doi.org/10.27026/d.cnki.ggszc.2024.000329).
- 34 牛素生, 李楠, 张燕, 等. 龟鹿二仙胶诱导大鼠骨髓基质干细胞成骨分化作用及对 Wnt 通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(1): 72–78. [Niu SS, Li N, Zhang Y, et al. Guilu Erxian glue induced osteogenic differentiation of BMMSCs and its effects on wnt signal pathway[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2017, 37(1): 72–78.] DOI: [10.7661/CJIM.2017.01.0072](https://doi.org/10.7661/CJIM.2017.01.0072).
- 35 陈治湛. 龟鹿二仙胶(丸剂)与西药福善美防治骨质疏松症的临床对照研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10315-2010245212.htm>.
- 36 唐彬彬, 袁一峰, 刘康, 等. 骨疏康颗粒影响破骨细胞外泌体治疗绝经后骨质疏松的机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(3): 339–347. [Tang BB, Yuan YF, Liu K, et al. Effect of Gushukang granule on osteoclast exosomes in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a mechanism study[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2024, 44(3): 339–347.] DOI: [10.7661/j.cjim.20231110.309](https://doi.org/10.7661/j.cjim.20231110.309).
- 37 黄淑伟, 田红杰, 郭志勇, 等. 骨疏康颗粒联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1728–1732. [Huang SW, Tian HJ, Guo ZY, et al. Clinical study on Gushukang granules combined with raloxifene in treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Drugs & Clinic, 2023, 38(7): 1728–1732.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.030](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.030).
- 38 Tang B, Yuan Y, Wang S, et al. The Chinese herbal formula QiangGuYin regulates the Wnt/ β -catenin pathway in osteoblasts by intervening in the expression of miRNAs derived from osteoclast exosomes[J]. Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine, 2022, 3: 100087. DOI: [10.1016/j.prmcm.2022.100087](https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2022.100087).
- 39 李少华, 康石发, 孙坚钢, 等. 强骨饮对肾虚血瘀型绝经后骨质疏松患者跌倒风险因素的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(8): 1611–1616. [Li SH, Kang SF, Sun JG, et al. Influence of Qianggu Yin on risk factors of falls in postmenopausal osteoporosis patients with kidney deficiency and blood stasis syndrome[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2021, 38(8): 1611–1616.] DOI: [10.13359/j.cnki.gzxbtm.2021.08.014](https://doi.org/10.13359/j.cnki.gzxbtm.2021.08.014).
- 40 鲁林, 方虹. 基于 Notch1-Hes1-Prdx 蛋白家族通路探究强骨胶囊治疗绝经后骨质疏松的炎症及氧化应激机制[J]. 中国医药导报, 2023, 20(23): 8–15. [Lu L, Fang H. Exploration on the mechanism of inflammation and oxidative stress of Qianggu capsules in the treatment of postmenopausal osteoporosis based on the Notch1-Hes1-Prdx protein family pathway[J]. China Medical Herald, 2023, 20(23): 8–15.] DOI: [10.20047/j.issn1673-7210.2023.23.02](https://doi.org/10.20047/j.issn1673-7210.2023.23.02).
- 41 王燕, 刘瑾, 侯彦雪, 等. 地仲强骨胶囊治疗骨质疏松症的安全性和疗效研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(10): 1454–1457. [Wang Y, Liu J, Hou YX, et al. Study on the safety and efficacy of Dizhongqianggu capsule in the treatment of osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2019, 25(10): 1454–1457.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2019.10.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2019.10.019).
- 42 彭儒仪, 张林, 田源, 等. 仙灵骨葆胶囊组方药物致绝经后骨质疏松大鼠模型肝损伤风险的研究[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(13): 2429–2438. [Peng XY, Zhang L, Tian Y, et al. Analyzing the risk of liver injury in a rat model of postmenopausal osteoporosis induced by medicinals of Xianling Gubao capsule[J]. Journal of Li-shizhen Traditional Chinese Medicine, 2025, 36(13): 2429–2438.] DOI: [10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-1305](https://doi.org/10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-1305).
- 43 安一方, 章轶立, 谢雁鸣, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗绝经后骨质疏松症有效性的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(1): 47–61. [An YF, Zhang YL, Xie YM, et al. The effectiveness of Xianling Gubao capsule in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a systematic review and Meta-analysis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2019, 25(1): 47–61.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2019.01.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2019.01.010).
- 44 肖丽, 谢菊英, 刘韵, 等. 补肾祛瘀汤联合常规治疗对肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症患者的临床疗效[J]. 中成药,

- 2024, 46(8): 2601–2605. [Xiao L, Xie JY, Liu Y, et al. Clinical effects of Bushen Quyu decoction combined with conventional treatment on patients with postmenopausal osteoporosis due to kidney deficiency and blood stasis[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2024, 46(8): 2601–2605.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2024.08.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2024.08.017).
- 45 王玉东, 李大金, 王文君, 等. 补肾宁心方对小鼠绝经后骨质疏松的选择性作用[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(3): 156–159. [Wang YD, Li DJ, Wang WJ, et al. Selective effect of Bushen Ningxin decoction on mouse models of postmenopausal osteoporosis[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2006, 21(3): 156–159.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-1727.2006.03.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-1727.2006.03.007).
- 46 雷海燕, 钟发明, 杜薇. 补肾宁心方治疗绝经后骨质疏松症临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(10): 105–108. [Lei HY, Zhong FM, Du W. Tonifying kidney and calming heart recipe in the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2024, 22(10): 105–108.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-2779.2024.10.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2779.2024.10.033).
- 47 韩京辰, 廖建晖, 吴官保, 等. 补肾活血汤对去势骨质疏松大鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路及肠道菌群的影响[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(5): 1127–1131. [Han JC, Liao JH, Wu GB, et al. Bushen Huoxue decoction on ovariectomized osteoporotic rats TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway and intestinal flora effect[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2024, 35(5): 1127–1131.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-0805.2024.05.23](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0805.2024.05.23).
- 48 熊润萍, 陈静, 黄丽君, 等. 补肾活血汤治疗绝经后骨质疏松症 63 例临床观察[J]. 江西中医药大学学报, 2024, 36(2): 55–57. [Xiong RP, Chen J, Huang LJ, et al. Clinical observation of Bushen Huoxue decoction in treating 63 cases of postmenopausal osteoporosis[J]. Journal of Jiangxi University of Chinese Medicine, 2024, 36(2): 55–57.] DOI: [10.20140/j.2095-7785.2024.02.15](https://doi.org/10.20140/j.2095-7785.2024.02.15).
- 49 王庆谚, 郑洪新. 补肾益气活血方对去势大鼠 Wnt7b/ β -catenin 信号通路的调控机制[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4249–4253. [Wang QY, Zheng HX. Regulatory mechanism of Bushen Yiqi Huoxue formula on Wnt7b/ β -catenin signaling pathway in ovariectomized rats[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2019, 34(9): 4249–4253.] DOI: [CNKI:SUN:BXYY.0.2019-09-095](https://doi.org/CNKI:SUN:BXYY.0.2019-09-095).
- 50 周煜. 中药复方治疗绝经后骨质疏松系统评价和用药规律探究及骨金丹干预治疗的作用机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023. DOI: [10.26980/d.cnki.gcczc.2023.000066](https://doi.org/10.26980/d.cnki.gcczc.2023.000066).
- 51 伍娟娟, 严斯琪, 汤舒荻, 等. 基于 miRNA 组学探讨补肾调冲汤对薄型子宫内膜大鼠作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(10): 39–45. [Wu JJ, Yan SQ, Tang SD, et al. Study on the mechanism of Bushen Tiaochong decoction on thin endometrial rats based on miRNA omics[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2022, 24(10): 39–45.] DOI: [10.13194/j.issn.1673-842x.2022.10.009](https://doi.org/10.13194/j.issn.1673-842x.2022.10.009).
- 52 张倩. 金匮肾气丸通过调控 BMP/Smad 信号通路防治绝经后骨质疏松症的机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022. DOI: [10.27282/d.cnki.gsdzu.2021.000154](https://doi.org/10.27282/d.cnki.gsdzu.2021.000154).
- 53 孟菲菲, 高志礼, 王嘉昀, 等. 右归丸调控 BMP-2/Smad 信号通路促进绝经后骨质疏松症大鼠骨形成[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(4): 100–106. [Meng FF, Gao ZL, Wang JY, et al. Mechanism of Youguiwan regulating BMP-2/Smad signaling pathway to promote bone formation in postmenopausal rats with osteoporosis[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(4): 100–106.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20231203](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20231203).
- 54 张文静, 王雨辰, 段瑶, 等. 藤黄健骨丸调控 BMP-2/Smad 信号通路治疗绝经后骨质疏松症[J]. 吉林中医药, 2023, 43(12): 1459–1464. [Zhang WJ, Wang YC, Duan Y, et al. Effect of Tenghuang Jiangu Wan in the treatment of postmenopausal osteoporosis model rats by regulating BMP-2/Smad signaling pathway[J]. Jilin Journal of Chinese Medicine, 2023, 43(12): 1459–1464.] DOI: [10.13463/j.cnki.jlzyy.2023.12.022](https://doi.org/10.13463/j.cnki.jlzyy.2023.12.022).
- 55 何丽娟, 宋因, 何文智, 等. 左、右归丸通过 TGF- β 1/Smad4 信号途径对大鼠骨髓间充质干细胞成骨诱导的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(22): 6382–6384. [He LJ, Song N, He WZ, et al. The effect of ZuoGuiWan and YouGuiWan induce bone marrow mesenchymal stem cells to osteoblast through TGF- β 1/Smad4 signaling pathway[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 34(22): 6382–6384.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2014.22.067](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2014.22.067).
- 56 吕海波. 左归丸对去卵巢大鼠骨组织中 TGF- β 1、Smad4 信号转导通路的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10162-1011201886.htm>.
- 57 任艳玲, 郑洪新, 杜松. 密骨颗粒对去卵巢大鼠 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(2): 104–108. [Ren YL, Zheng HX, Du S. Effects of Mi Gu granule on expression of TGF- β 1 in OVX osteoporotic rat[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2004, 10(2): 104–108.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2004.02.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2004.02.032).
- 58 杨焯坚, 周小海, 刘力菠, 等. 补肾活血汤对去卵巢骨质疏松小鼠的干预作用研究: 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(5): 36–41. [Yang LJ, Zhou XH, Liu LB, et al. Mechanism of Bushen Huoxue decoction in the treatment of rats with based on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2023, 19(5): 36–41.] DOI: [10.11954/ytctyy.202305006](https://doi.org/10.11954/ytctyy.202305006).
- 59 米健国, 乔荣勤, 刘少津. 补肾健脾活血方干预骨质疏松模型大鼠骨代谢、氧化应激及自噬的变化[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(26): 4147–4152. [Mi JG, Qiao RQ, Liu SJ. Bushen Jianpi Huoxue recipe improves bone metabolism, oxidative stress, and autophagy in osteoporotic rats[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2022, 26(26): 4147–4152.] DOI: [CNKI:SUN:XDKF.0.2022-26-009](https://doi.org/CNKI:SUN:XDKF.0.2022-26-009).
- 60 熊梦欣. 基于丁酸介导的 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路探讨补肾化痰方防治绝经后骨质疏松症的机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023. DOI: [10.27134/d.cnki.ghbzc.2022.000038](https://doi.org/10.27134/d.cnki.ghbzc.2022.000038).
- 61 强胜林, 刘涛, 贾永龙, 等. 补肾固本方对大鼠骨质疏松模型中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路表达的调控研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(7): 983–987. [Qiang SL, Liu T, Jia YL, et al. Regulation of the expression of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway by nourishing kidney and consolidating fundamental recipe

- in rat osteoporosis model[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2020, 26(7): 983–987.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2020.07.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2020.07.009).
- 62 郑旭霞, 柴爽, 魏立伟, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路的骨松益骨方对去势大鼠的骨保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(12): 1691–1699. [Zheng XX, Chai S, Wei LW, et al. The osteoprotective effect of Gusong Yigu decoction on ovariectomized rats based on PI3K/Akt signal pathway[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2023, 34(12): 1691–1699.] DOI: [10.19378/j.issn.1003-9783.2023.12.006](https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2023.12.006).
- 63 谢丽华, 郭澜, 陈赛楠, 等. 基于 ERK/mTOR 信号通路探讨六味地黄丸对氧化应激状态下成骨细胞自噬的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(1): 1–5. [Xie LH, Guo L, Chen SN, et al. Liuwei Dihuang pills induce osteoblast autophagy under oxidative stress via ERK/mTOR signaling pathway[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2023, 29(1): 1–5.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2023.01.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2023.01.001).
- 64 安方玉, 王霞霞, 颜春鲁, 等. 藤黄健骨胶囊通过 SIRT1/PGC-1 α /Nrf2 信号通路抑制绝经后骨质疏松大鼠成骨细胞凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(3): 383–392. [An FY, Wang XX, Yan CL, et al. Tenghuangjiangu capsule inhibits osteoblast apoptosis in postmenopausal osteoporosis rats through SIRT1/PGC-1 α /Nrf2 signaling pathway[J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2024, 40(3): 383–392.] DOI: [10.13865/j.cnki.cjbmb.2024.02.1330](https://doi.org/10.13865/j.cnki.cjbmb.2024.02.1330).
- 65 余丽娟, 罗毅文, 熊云谱, 等. 补肾活血汤含药血清对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(2): 346–351. [Yu LJ, Luo YW, Xiong YP, et al. Effect of serum containing kidney-nourishing blood-activating decoction on osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro*[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2021, 38(2): 346–351.] DOI: [10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.02.023](https://doi.org/10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.02.023).
- 66 戴冰, 李玉星, 张嘉妮, 等. 六味地黄汤及其“补泻”药对对绝经后骨质疏松大鼠股骨和肾脏中 OPG 及 RANKL 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 116–122. [Dai B, Li YX, Zhang JN, et al. Effect of Liuwei Dihuangtang and "reinforcing and reducing" herb pairs on OPG and RANKL in femur and kidney of ovariectomized rats model with osteoporosis[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2018, 24(2): 116–122.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.2018020116](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2018020116).
- 67 Liu F, Tan F, Tong W, et al. Effect of Zuoguiwan on osteoporosis in ovariectomized rats through RANKL/OPG pathway mediated by β 2AR[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 1052–1060. DOI: [10.1016/j.biopha.2018.04.102](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.102).
- 68 王如然, 冯艳华, 张玉杰, 等. 左归丸、右归丸对去卵巢骨质疏松模型大鼠的效用[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(3): 1104–1109. [Wang RR, Feng YH, Zhang YJ, et al. Function of Zuogui pill, Yougui pill on ovariectomized rats model of osteoporosis[J]. Genomics and Applied Biology, 2018, 37(3): 1104–1109.] DOI: [10.13417/j.gab.037.001104](https://doi.org/10.13417/j.gab.037.001104).
- 69 邹军, 董苗森, 张丽, 等. 运动配合左归丸对去卵巢大鼠鼠骨质疏松的偶联信号 IL-1、IL-6 及 COX-2 传递的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(6): 407–411. [Zou J, Dong MM, Zhang L, et al. The effect of movement combined Zuogui pills on the osteoporotic couple signal transmission IL-1, IL-6 and COX-2 of ovaries extirpation rats[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2010, 16(6): 407–411.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2010.06.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2010.06.005).
- 70 雷欣东, 于慧, 杨磊, 等. 研究不同炮制山茱萸入方的六味地黄汤对去卵巢绝经后骨质疏松症大鼠的干预作用及机制[J]. 中南药学, 2020, 18(3): 439–443. [Lei XD, Yu H, Yang L, et al. Effect and mechanism of Liuwei Dihuang decoction with different processed Corni Fructus on ovariectomized postmenopausal osteoporosis model rats[J]. Central South Pharmacy, 2020, 18(3): 439–443.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2020.03.019](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2020.03.019).
- 71 陈娟, 谢丽华, 李生强, 等. JAK/STAT 通路介导的六味地黄丸对绝经后骨质疏松症肾阴虚证的免疫调节作用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1747–1750. [Chen J, Xie LH, Li SQ, et al. Relationship between JAK/STAT pathway and immunomodulatory effects of Liuwei Dihuang pills on postmenopausal osteoporosis patients with syndrome of deficiency of kidney Yin[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2017, 32(4): 1747–1750.] DOI: [CNKI:SUN:BXYY.0.2017-04-100](https://doi.org/CNKI:SUN:BXYY.0.2017-04-100).
- 72 谭张奎, 向楠, 张妍, 等. 基于 IL-6/JAK2/STAT3 通路探讨补肾化痰方改善去势大鼠骨丢失的作用机制[J]. 中草药, 2021, 52(16): 4904–4912. [Tan ZK, Xiang N, Zhang Y, et al. Mechanism of Bushen Huatan recipe on improving bone loss of ovariectomized rats based on IL-6/JAK2/STAT3 pathway[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2021, 52(16): 4904–4912.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2021.16.015](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2021.16.015).
- 73 Al Saedi A, Stupka N, Duque G. Pathogenesis of osteoporosis[J]. Handb Exp Pharmacol, 2020, 262: 353–367. DOI: [10.1007/164_2020_358](https://doi.org/10.1007/164_2020_358).
- 74 Lu Y, Ma ZX, Deng R, et al. The SIRT1 activator SRT2104 promotes BMP9-induced osteogenic and angiogenic differentiation in mesenchymal stem cells[J]. Mech Ageing Dev, 2022, 207: 111724. DOI: [10.1016/j.mad.2022.111724](https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111724).
- 75 Li K, Liu L, Liu H, et al. Hippo/YAP1 promotes osteoporotic mice bone defect repair via the activating of Wnt signaling pathway[J]. Cell Signal, 2024, 116: 111037. DOI: [10.1016/j.cellsig.2024.111037](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111037).
- 76 Jin Y, Zhou BH, Zhao J, et al. Fluoride-induced osteoporosis via interfering with the RANKL/RANK/OPG pathway in ovariectomized rats: oophorectomy shifted skeletal fluorosis from osteosclerosis to osteoporosis[J]. Environ Pollut, 2023, 336: 122407. DOI: [10.1016/j.envpol.2023.122407](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.122407).
- 77 马翔. 补肾益气中药对去势大鼠绝经后骨质疏松症肾脏 TGF- β 1 调控的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2006. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10162-2006159091.htm>.
- 78 李晓曦, 陈宇恒, 唐秀凤, 等. 淫羊藿和女贞子配伍对绝经后骨质疏松症大鼠 TGF- β 1/Smads 信号通路的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(12): 1685–1690. [Li XX, Chen YH, Tang XF, et al. Effects of the combination of herba

- epimedii and fructus Ligustri Lucidi on TGF- β 1/Smads signaling pathways in ovariectomy-induced osteoporosis rats[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2019, 25(12): 1685-1690.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2019.12.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2019.12.004).
- 79 李娅玲. 左归丸对 PMOP 大鼠肾组织中 TGF- β 1/Smad4 信号转导通路的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011. DOI: [10.7666/d.y1750908](https://doi.org/10.7666/d.y1750908).
- 80 Zhou L, Wang SI, Moon YJ, et al. Overexpression of SIRT1 prevents hypoxia-induced apoptosis in osteoblast cells[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16(3): 2969-2975. DOI: [10.3892/mmr.2017.6917](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6917).
- 81 Bird TA, Saklatvala J. Identification of a common class of high affinity receptors for both types of porcine interleukin-1 on connective tissue cells[J]. Nature, 1986, 324(6094): 263-266. DOI: [10.1038/324263a0](https://doi.org/10.1038/324263a0).
- 82 吴佳莹, 李岳泽, 刘红, 等. “肾主骨”机理研究——左归丸对 Hepcidin、Fpn1 及 OPG/RANKL mRNA 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(11): 1548-1551. [Wu JY, Li YZ, Liu H, et al. "Kidney governing bones" mechanism study--Zuogui Wan on Hepcidin, Fpn1 and OPG/RANKL mRNA expression effect[J]. Journal of Basic Chinese Medicine, 2017, 23(11): 1548-1551.] DOI: [10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2017.11.021](https://doi.org/10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2017.11.021).
- 83 柴爽. 去卵巢大鼠骨组织 mRNA 和 lncRNA 表达特征及中药的干预作用[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019. DOI: [10.27044/d.cnki.ggzuz.2019.000422](https://doi.org/10.27044/d.cnki.ggzuz.2019.000422).
- 84 崔少千, 李书琴, 刚丕寰, 等. 补肾方药骨疏康防治原发性骨质疏松机理研究[J]. 中国医科大学学报, 2001, 30(5): 34-37. [Cui SQ, Li SQ, Gang PH, et al. Nourishing kidney prescription Gushukang in preventing and treating primary osteoporosis[J]. Journal of China Medical University, 2001, 30(5): 34-37.] DOI: [10.3969/j.issn.0258-4646.2001.05.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.0258-4646.2001.05.012).
- 85 王明远. 补益肝肾方对骨质疏松症大鼠 miRNA 表达及软骨下骨组织学影响的研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2023. DOI: [10.27658/d.cnki.gzzzy.2022.000016](https://doi.org/10.27658/d.cnki.gzzzy.2022.000016).
- 86 鞠大宏, 张丽坤, 赵红艳, 等. 滋阴补肾法对卵巢切除所致骨质疏松大鼠骨髓基质细胞 IL-1 和成骨细胞 IL-6 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(7): 495-498. [Ju DH, Zhang LK, Zhao HY, et al. Effect of the method of nourishing the kidney-Yin on the expression of the bone matrix cell IL-1 and the osteoblast IL-6 in the ovariectomy-induced osteoporosis rats[J]. Journal of Basic Chinese Medicine, 2005, 11(7): 495-498.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3250.2005.07.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3250.2005.07.007).
- 87 孙鑫. 左、右归丸对绝经后骨质疏松症大鼠 Notch 信号通路调节机制的比较研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2015. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10162-1015660010.htm>.
- 88 苏麒麟, 孙鑫, 邓洋洋, 等. 补肾中药对绝经后骨质疏松症大鼠肾组织 Notch 信号通路的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(12): 2522-2526. [Su QL, Sun X, Deng YY, et al. Bushen traditional Chinese medicine on postmenopausal osteoporosis rats kidney tissue Notch signaling pathway effect[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2015, 17(12): 2522-2526.] DOI: [10.11842/wst.2015.12.019](https://doi.org/10.11842/wst.2015.12.019).
- 89 许日明, 陈美雄, 林业武, 等. 温肾固疏方对绝经后骨质疏松症肾虚型患者类固醇激素受体辅激活子 3、转录元件辅激活蛋白、B 细胞淋巴瘤基因 -2 的蛋白表达及骨髓间充质干细胞 Notch 信号通路的影响[J]. 河北中医, 2019, 41(10): 1470-1474. [Xu RM, Chen MX, Lin YW, et al. Effect of Wenshen Gushu recipe on the expression of steroid receptor coactivator-3, transcription element co activator protein, B-cell lymphoma gene-2 and the Notch signaling pathway of bone marrow mesenchymal stem cells in postmenopausal osteoporosis patients with kidney yang deficiency type[J]. Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 41(10): 1470-1474.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-2619.2019.10.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-2619.2019.10.006).
- 90 乔久涛, 关德宏, 王冬艳, 等. 左归丸对成骨细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(7): 1052-1056. [Qiao JT, Guan DH, Wang DY, et al. Zuogui pill has protective effect against oxidative stress injury in osteoblasts[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2020, 24(7): 1052-1056.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-4344.1854](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.1854).
- 91 李永贤, 张顺聪, 梁德, 等. 补肾中药通过调控 Notch1 蛋白的表达治疗大鼠骨质疏松性骨折的作用研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(11): 1425-1430. [Li YX, Zhang SC, Liang D, et al. The effect of Chinese kidney-tonifying herbal medicine on osteoporotic fractures by regulating Notch1 protein in rats[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2017, 23(11): 1425-1430.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2017.11.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2017.11.006).
- 92 Wimalawansa SJ, De Marco G, Gangula P, et al. Nitric oxide donor alleviates ovariectomy-induced bone loss[J]. Bone, 1996, 18(4): 301-304. DOI: [10.1016/8756-3282\(96\)00005-1](https://doi.org/10.1016/8756-3282(96)00005-1).
- 93 柴爽, 马江涛, 杨岩冰, 等. 雌激素受体在骨疏康治疗绝经后骨质疏松症中的作用与机制[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(16): 2574-2578. [Chai S, Ma JT, Yang YB, et al. The role and mechanism of estrogen receptor in the treatment of postmenopausal osteoporosis by Gushukang[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2024, 28(16): 2574-2578.] DOI: [10.12307/2024.298](https://doi.org/10.12307/2024.298).

收稿日期: 2025 年 08 月 01 日 修回日期: 2025 年 10 月 11 日
 本文编辑: 钟巧妮 李 阳