

六味地黄丸治疗肾阴虚型绝经后骨质疏松症的机制研究进展

刘毅¹, 陈巨鹏^{2*}

¹南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京

²南京中医药大学附属医院骨伤科, 江苏 南京

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年4月1日

摘要

绝经后骨质疏松症是一种与衰老有关的骨代谢疾病, 主要发生于绝经后妇女, 由于雌激素缺乏导致骨量减少及骨组织结构变化, 使骨脆性增多, 易于骨折, 严重地影响老年女性的身体健康和生活质量, 甚至缩短寿命。而在POMP早期症状不明显, 缺乏特异性临床表现, 直到轻微的创伤诱发骨折引起疼痛、骨骼变形、出现合并症才会引起重视, 所以早期的PMOP预防十分关键。而传统中药复方在预防和治疗PMOP方面有着悠久的历史与渊源, 抗骨质疏松中药复方与单一药物相比具有明显的优势。六味地黄丸作为经典补肾阴方剂, 临床运用广泛, 疗效确切。通过检索近年来关于六味地黄丸治疗PMOP相关文献, 从六味地黄丸对骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、成骨细胞(osteoblasts, OB)的作用及干预骨质疏松症相关信号通路的进展, 探讨六味地黄丸对PMOP的潜在治疗机制。

关键词

绝经后骨质疏松, 六味地黄丸, 成骨细胞, 骨髓间充质干细胞, 信号通路

Research Progress on the Mechanism of Liuwei Dihuang Pill in Treating Postmenopausal Osteoporosis of Kidney Yin Deficiency Type

Yi Liu¹, Jupeng Chen^{2*}

¹The First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

²Department of Orthopedics and Traumatology, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

*通讯作者。

文章引用: 刘毅, 陈巨鹏. 六味地黄丸治疗肾阴虚型绝经后骨质疏松症的机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 661-667. DOI: 10.12677/acm.2026.1641292

Abstract

Postmenopausal osteoporosis (PMOP) is a bone metabolic disorder associated with aging, primarily occurring in postmenopausal women. Due to estrogen deficiency, it leads to a reduction in bone mass and changes in bone tissue structure, resulting in increased bone fragility and susceptibility to fractures. This condition severely affects the physical health and quality of life of elderly women and may even shorten their lifespan. In the early stages of PMOP, symptoms are often subtle and lack specific clinical manifestations. It is not until minor trauma triggers fractures, causing pain, skeletal deformities, and complications, that the condition receives attention. Therefore, early prevention of PMOP is crucial. Traditional Chinese medicine (TCM) compounds have a long history and profound background in preventing and treating PMOP, offering significant advantages over single-drug therapies. Liuwei Dihuang Pills, a classic formula for nourishing kidney yin, are widely used clinically with proven efficacy. By reviewing recent literature on the treatment of PMOP with Liuwei Dihuang Pills, this paper explores the potential therapeutic mechanisms of Liuwei Dihuang Pills in PMOP by examining their effects on bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs), osteoblasts (OBs), and their intervention in signaling pathways related to osteoporosis.

Keywords

Postmenopausal Osteoporosis, Liuwei Dihuang Pill, Osteoblast, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, Signal Path

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

绝经后骨质疏松症(PMOP, Postmenopausal osteoporosis)为常见原发性骨质疏松症类型, 绝经后中老年妇女往往是高发人群。流行病学调查数据[1]显示: 50岁以上人群骨质疏松症患病率为19.2%, 其中女性为32.1%, 男性为6.9%; 65岁以上人群骨质疏松症患病率为32%, 其中女性为51.6%, 男性为10.7%。据此估算, 目前我国骨质疏松症患者约9千万, 其中女性约7千万, 且PMOP的发病率呈逐年上升趋势。相对于西药, 中药复方拥有多组分、多途径、多靶点、多层次整合的特点, 能有效提高患者骨密度, 缓解骨痛等症状, 并且兼具药效理想、安全性高、副作用小等优势。本文通过查阅文献, 将六味地黄丸治疗PMOP的近年相关实验文献进行总结, 为六味地黄丸防治PMOP的基础研究提供理论基础。

2. 资料与方法

本文旨在系统回顾六味地黄丸治疗肾阴虚型绝经后骨质疏松症的机制研究进展, 为确保综述的全面性与客观性, 特制定以下文献检索策略。

2.1. 检索数据库

中文数据库: 中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库(VIP)。英文数据库: PubMed、Web of Science、Cochrane Library。

2.2. 检索时间范围

从各数据库建库至 2024 年 01 月 31 日。

2.3. 检索关键词

中文检索词包括：“六味地黄丸”、“绝经后骨质疏松症”、“肾阴虚”、“成骨细胞”、“骨髓间充质干细胞”、“信号通路”、“OPG/RANKL/RANK”、“Wnt/ β -catenin”、“JAK/STAT”等。英文检索词包括：“Liuwei Dihuang Pill”、“Postmenopausal Osteoporosis”、“PMOP”、“Kidney Yin Deficiency”、“Osteoblasts”、“Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells”、“BMSCs”、“Signal Pathway”等。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式，并通过布尔逻辑运算符(AND, OR)进行组合检索。

2.4. 文献纳排标准

纳入标准：1) 研究类型：公开发表的关于六味地黄丸(或其主要活性成分)治疗绝经后骨质疏松症的实验研究、临床观察及机制探讨的原创性论文和综述。2) 研究对象：涉及绝经后骨质疏松症动物模型、细胞模型或临床患者的文献。3) 干预措施：实验组采用六味地黄丸(或其含药血清、主要活性成分)进行干预。

排除标准：1) 重复发表的文献。2) 会议摘要、新闻报道、个人见解等非学术性文献。3) 研究内容与六味地黄丸治疗 PMOP 机制无关的文献。4) 无法获取全文的文献。

3. 六味地黄丸的方解及现代药理作用

“补阴方药之祖”——地黄丸，始见于北宋名医钱仲阳^[2]《小儿要证直诀》：“地黄丸治肾怯失音，凶开不合，神不足，目中白睛多，面色晄白等方……如梧子大，空心，温水化下三丸。”明代薛己^[3]在《正体类要》中将其冠名为六味地黄丸，由汉代名医张仲景《金匮要略》中的肾气丸化裁而来。由熟地黄、山茱萸、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻组成。方中熟地黄入肝肾经滋阴补肾，填精益髓，为君药；山茱萸补肝益肾，并能涩精，山药补益脾阴，亦能固肾，共为臣药。三药相配，肝脾肾三阴并补，称为“三补”。泽泻利湿泄浊之余又防熟地黄之滋腻；茯苓淡渗脾湿并助山药之健运；牡丹皮清泄相火，并制山茱萸之温涩。合而称之为“三泄”，渗湿利浊，平胜治标，皆为佐药。三补三泄，以补为主，三阴并补，以肾为要，全方精炼，配伍严谨，诸药合用，共奏滋阴补肾、填精益髓之功。六味地黄丸有效成分众多，具有抗炎、调节骨参数、骨密度的药效特征，临床证实具有治疗骨质疏松的作用。现代药理研究表明^[4]，六味地黄丸中内含有与骨质疏松相关的药理成分如槲皮素，山奈酚，儿茶素等，并且通过各种实验推断出其是六味地黄丸发挥促进骨形成、抑制骨吸收的主要活性成分。通过药物实验研究^[5] ^[6]，槲皮素通过清除衰老的 BMSCs (骨髓间充质干细胞)，且改善 BMSCs 的增殖及骨化方向，促进骨质愈合，防止骨质疏松。也有学者^[7]-^[9]指出如槲皮素、山奈酚等植物源性物质具有雌激素活性。它们对 ALP (成骨细胞的碱性磷酸酶)活性具有刺激作用，通过结合 ER (雌激素受体)快速激活成骨细胞的 ERK (细胞外调节激酶)从而既可以降低破骨细胞活性又可以刺激成骨细胞活性。同时崔琳娜等人^[10]实验研究表明山奈酚可以通过 mTOR 通路，促进胞内钙离子外流钙化，从而抑制骨的吸收和钙的丢失。多位学者^[11] ^[12]实验研究表明，表没食子儿茶素没食子酸酯在一定浓度下能激活成骨细胞的细胞活力，增强了成骨能力。可见六味地黄丸能够通过促进骨的形成，抑制骨的吸收从而防止骨质疏松。

4. 六味地黄丸调控成骨细胞、骨髓间充质干细胞的作用机制

骨的健康生长主要由骨重建(旧骨被新骨取代)来决定，而骨稳态则是成骨细胞(OB)与破骨细胞(OC)

的共同参与维护。OB 由间充质细胞分化而成, 通过矿化形成新的成熟骨组织(骨形成)。OC 由造血干细胞分化而来, 吸收而移除旧骨(骨吸收)。当两者处于正常的动态平衡时, 骨则处于健康的状态。但当骨吸收超过骨形成时, 净骨丢失、骨量减少, 这种紧密耦合过程的不平衡则会导致长期的骨量减少最终将导致骨质疏松症。许多实验都充分证实, 六味地黄丸作为常见补肾阴方剂, 能促进 BMSCs 分化及 OB 的形成, 抑制 OC 的增殖, 防治 PMOP。

4.1. 六味地黄丸调节成骨细胞的作用机制研究进展

在骨重建过程中, OB 和 OC 之间的相互交流可以通过细胞与细胞、细胞与相关因子、物质的接触来进行。通过膜结合的介质进行双向激活信号转导, 调节彼此的分化和存活。在一个基本多细胞单元内完成不同的骨重建阶段[13]。郭澜等[14]细胞实验表明, 六味地黄丸含药血清在一定水平下可能通过诱导细胞自噬来实现减轻成骨细胞的氧化损伤, 有效缓解 PMOP 的进展。谢丽华等[15]学者实验发现, 六味地黄丸含药血清能减轻 OB 的氧化应激损伤, 这一过程是通过抑制 ERK/mTOR 信号通路来诱导 OB 的自噬完成的。陶乐维等[16][17]通过六味地黄丸含药血清对小鼠成骨细胞体外培养试验发现, 六味地黄丸有效促进成骨增殖, 并且可以通过促进 Runx2 mRNA、骨钙素 mRNA 的表达, 增加骨基质中的主要蛋白骨钙素的产生, 促进骨组织的发育。上述研究表明, 六味地黄丸可通过不同组织和细胞的培养, 可激活相关成骨相关因子, 调控成骨 mRNA 表达, 促进 OB 增殖, 抑制 OC 活性, 达到防治 PMOP 的目的。

4.2. 六味地黄丸干预骨髓间充质干细胞增殖及分化的研究进展

间充质干细胞起源于中、外胚层, 而在骨髓中的部分的骨髓间充质干细胞来自于中胚层, 单个细胞呈纺锤状, 有多向分化潜能, 在不同特定情况下能诱导分化为成骨细胞等多种功能细胞[18]。黄勇、杨强健等学者[19][20]通过实验发现, 六味地黄丸增加衰老 BMSCs 成骨分化过程中 COL1(I 型胶原蛋白)的表达和 ALP 活性, 并且其能够促进 Runx2 mRNA 的表达, 并促进衰老 BMSCs 往成骨方向分化。谭峰等[21]通过细胞实验研究发现, 在一定浓度范围内, 六味地黄丸水提液能够作用于体外培养的大鼠提高 BMSCs 的增殖能力、诱导 BMSCs 向 OB 分化, 并且上调人骨形态发生蛋白-2 表达, 从而达到预防和治疗 PMOP 的目的。综上, 六味地黄丸通过 BMSCs 相关的成骨分化因子, 调控成骨 mRNA 表达, 促进 BMSCs 增殖, 并且能够诱导其向 OB 分化, 使骨组织增加, 最终减少骨丢失。

5. 六味地黄丸干预骨质疏松症相关信号通路的研究进展

5.1. OPG/RANKL/RANK 信号通路

OPG/RANK/RANKL 信号通路是调节破骨细胞功能过程中极其重要的通路, RANKL/OPG 的比值决定了骨吸收的程度[22]。OB 释放的 RANKL 与 OC 表面的 RANK 结合可以促进 OC 的增殖与分化, 骨保护素(OPG)可以通过抑制 RANKL 与 RANK 进行结合, 从而减少骨吸收。而雌激素可以刺激 OB 中的 OPG 的表达, 从而抑制巨噬细胞集落刺激因子的分泌[23], 而巨噬细胞集落刺激因子是 OC 增殖的重要因子, 因此当绝经后, 雌激素的缺乏导致 OC 增多, 从而使骨的吸收增多, 戴冰等[24]通过建立绝经后骨质疏松症动物模型, 实验发现山茱萸-牡丹皮药对和六味地黄汤同样具有能够调整 OPG/RANKL/RANK 信号通路, 从而抑制破骨细胞活性, 降低骨吸收。雷欣东等[25]进而比较不同炮制山茱萸入方的六味地黄汤对 OPG/RANKL/RANK 信号通路的作用区别, 实验发现不同种山茱萸入方均使 OPG/RANKL 比值上升, RANKL 与 RANK 的结合减少。综上, 六味地黄丸能够通过调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路, 从而抑制 OC 活性与增殖, 使骨吸收水平下降, 改善 PMOP。从中医角度看, OPG/RANKL 比值的下降, RANKL 过度激活, 可视为“虚火内扰”在分子层面的微观表现。肾阴亏虚, 阴不制阳, 虚火内生, 扰动骨髓, 导

致破骨细胞异常亢进, 骨吸收过度, 恰如“虚火燔灼, 消铄骨髓”。六味地黄丸中的“三补”(熟地、山萸肉、山药)填补肾精以治其本, 增强成骨细胞 OPG 的生成, 犹如“滋阴以制火”; 而“三泻”(丹皮、泽泻、茯苓)清泄虚火以治其标, 抑制 RANKL 的过度表达, 犹如“降火以安骨”。通过“补泻兼施”, 重新平衡 OPG/RANKL 比值, 最终抑制破骨细胞活性, 减缓骨丢失。

5.2. Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路[26]是参与骨代谢调节的经典通路, 细胞外 Wnt 蛋白与相关受体(低密度脂蛋白受体和卷曲蛋白受体)结合从而激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 通过抑制 β -catenin 磷酸化, 进而启动下游靶基因的转录。在激活 Wnt/ β -catenin 信号通路后, 进而促进相关靶基因(Runx2, Osx 等)的转录活性及相关成骨因子(骨钙素与骨形态发生蛋白 4)等成骨因子的表达, 干预 BMSCs、成骨细胞以及破骨细胞等的增殖、迁移和极化等发挥调节骨代谢作用。马苟平[27]通过采用六味地黄丸混悬液对去卵巢大鼠(模拟绝经后骨质疏松)经口灌胃的方法, 实验发现去势大鼠的骨参数、骨密度和骨组织的病理状态都有所改善。朱志祺等[28]实验发现, 六味地黄丸可以通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制磨损微粒(如钛颗粒)诱导的骨形成减少, 调节 OB 分化和矿化, 从而增加骨密度, 改善调控假体周围骨溶解。Bingjiang Xia [29]等对去势大鼠进行 12 周的六味地黄丸灌胃治疗后, Lrp-5、 β catenin、Runx2、osx 等表达明显上调。综上, 以去卵巢大鼠建立的绝经后骨质疏松模型的实验证明, 六味地黄丸能够通过调控经典 Wnt/ β -catenin 信号通路, 防治 PMOP。Wnt/ β -catenin 信号通路是促进成骨细胞分化、骨形成的核心通路, 其活性可视为“肾精”推动骨骼生长发育功能的微观体现。肾阴(精)充足, 则骨髓生化有源, Wnt 信号通路活跃, Runx2 等成骨基因得以表达, 骨形成旺盛。反之, 肾阴虚则“骨髓不满”, 表现为 Wnt 通路活性下降, 成骨能力减弱。六味地黄丸通过上调 Lrp-5、 β -catenin 等关键分子, 激活此通路, 促进骨形成, 这正是其“填精益髓、补肾壮骨”传统功效的现代科学诠释。

5.3. JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT 信号通路[30]为细胞外因子调控的基因表达提供了直接机制, 是一种普遍表达的细胞内信号转导途径。广泛参与众多重要的生物学过程, 包括细胞增殖、分化、凋亡以及免疫调节。并且 JAK/STAT 信号通路的持续激活与许多免疫和炎症性疾病密切相关。于雪冰等[31]通过临床实验研究表明, 六味地黄丸可以通过刺激 OSM 和 IRF1 基因表达上调, 而 IL-6 水平显著降低, 而 IL-6 激活 JAK/STAT 信号通路后可促进成骨细胞分化[32], 而干扰素激活 JAK/STAT 信号通路后可引起破骨细胞分化[33]。Ge [34]等发现六味地黄丸可上调 CLCF1(心肌营养因子 1)的表达。CLCF1 通过调节 JAK2 和 STAT3 的表达, 降低参与骨代谢和骨重建平衡的 IL-6 和 IL-8 水平, 激活 JAK/STAT 信号通路, 从而提高患者骨密度, 达到临床治疗水平。以上研究证实, 六味地黄丸可通过调控 JAK/STAT 信号传导, 从而影响 OB 与 OC 的分化, 进而使骨密度增加, 改善 PMOP。JAK/STAT 信号通路与炎症、免疫密切相关, 其过度激活常伴随 IL-6 等炎性因子升高, 这与中医“阴虚生内热”的理论高度吻合。肾阴亏虚, 虚热内生, 扰动气血, 可视为一种低度炎症状态(微炎症), 这种状态会通过 JAK/STAT 通路影响骨代谢平衡, 促进骨吸收。六味地黄丸通过上调 CLCF1, 调控 JAK/STAT 通路, 降低 IL-6 水平, 有效改善了这种“虚热”状态下的骨微环境紊乱, 起到“滋阴清热、安和骨髓”的作用。

6. 总结与展望

PMOP 在 50 岁以上的女性中最为普遍, 随着中国老龄化问题愈发严重, 未来更年期及老年女性的骨质问题将会成为研究和治疗的热点, 中药复方具有常规治疗骨质疏松所不具备的多靶点、多成分的治疗

特点,能够解决具有复杂生理病理和治疗靶点的疾病[35]。六味地黄丸能够通过调控多条信号通路改善骨的代谢,通过成骨和破骨相关基因及蛋白的表达,抑制 OC 骨吸收,促 OB 增殖,增加 PMOP 骨密度的同时,改善临床症状。综上所述,六味地黄丸通过多靶点、多通路干预骨代谢,体现了其“滋阴补肾”的现代科学内涵。具体而言,其对 OPG/RANKL 通路的调控,可视为“清虚火、抑骨吸”;对 Wnt/ β -catenin 通路的激活,可视为“填肾精、促骨成”;对 JAK/STAT 通路的调节,则可视为“退虚热、调免疫”。这三条通路并非孤立,它们共同构成了一个与“肾阴亏虚、虚火内扰”这一核心病机相对应的分子网络。六味地黄丸正是通过作用于这个网络,恢复了成骨与破骨之间的动态平衡,即达到了“阴平阳秘”的健康状态。根据目前已知的 PMOP 发病机制及信号通路,在防 PMOP 上中医和西医具有共同的作用,而对六味地黄丸治疗 PMOP 的相关机制研究已经深入到分子甚至基因水平,但研究方向多集中在调控成骨细胞和破骨细胞方面,今后可从骨免疫、氧化应激与炎症反应、骨微结构、肠道菌群等方面进一步深入研究,还可以关注肌少-骨质疏松症这一新的综合症的理论,研究六味地黄丸-肌少症-POMP 的全新领域,从而丰富六味地黄丸治疗 PMOP 的机制,阐明六味地黄丸的作用靶点,增强科学性、安全性。

参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,章振林.原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J].中国全科医学,2023,26(14):1671-1691.
- [2] 宋·钱乙.小儿药证直诀[M].太原:山西科学技术出版社,2010.
- [3] 明·薛己.正体类要[M].上海:上海科学技术出版社,1959.
- [4] 王雷,和李盛华.六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症作用机制[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(7):1042-1049.
- [5] Zhang, D., Yu, K., Yang, J., et al. (2020) Senolytic Controls Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Fate Improving Bone Formation. *American Journal of Translational Research*, **12**, 3078-3088.
- [6] 卞伟,杨丽,孙宏,等.槲皮素对骨髓间充质干细胞增殖和骨向分化的影响[J].中药药理与临床,2016,32(5):27-30.
- [7] Prouillet, C., Mazière, J., Mazière, C., Wattel, A., Brazier, M. and Kamel, S. (2004) Stimulatory Effect of Naturally Occurring Flavonols Quercetin and Kaempferol on Alkaline Phosphatase Activity in MG-63 Human Osteoblasts through ERK and Estrogen Receptor Pathway. *Biochemical Pharmacology*, **67**, 1307-1313. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2003.11.009>
- [8] Wattel, A., Kamel, S., Mentaverri, R., Lorget, F., Prouillet, C., Petit, J., et al. (2003) Potent Inhibitory Effect of Naturally Occurring Flavonoids Quercetin and Kaempferol on *in Vitro* Osteoclastic Bone Resorption. *Biochemical Pharmacology*, **65**, 35-42. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(02\)01445-4](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(02)01445-4)
- [9] Miyake, M., Arai, N., Ushio, S., Iwaki, K., Ikeda, M. and Kurimoto, M. (2003) Promoting Effect of Kaempferol on the Differentiation and Mineralization of Murine Pre-Osteoblastic Cell Line MC3T3-E1. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **67**, 1199-1205. <https://doi.org/10.1271/bbb.67.1199>
- [10] 崔琳娜,蒋校文,黄华庆,等.山奈酚通过 mTORC1 信号促进牵张力下小鼠骨髓间充质细胞成骨分化机制研究[J].口腔疾病防治,2021,29(4):234-240.
- [11] Zhang, L., Wang, M., Qiu, H., Wei, Y., Zhou, L., Nian, N., et al. (2023) Epicatechin Gallate Promotes Vascularization in Co-Culture of Human Osteoblasts and Outgrowth Endothelial Cells. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, **248**, 732-745. <https://doi.org/10.1177/15353702231171894>
- [12] 谢睿锋,李岩,王东.不同浓度表儿茶素没食子酸酯对体外培养成骨细胞的影响[J].中国现代医生,2018,56(11):34-37,42.
- [13] 仲蕾蕾,杨冰,黄晓斌,孙元明. OPG/RANKL/RANK 系统在成骨细胞和破骨细胞相互调节中的作用[J].中国骨质疏松杂志,2011,17(11):1010-1013.
- [14] 郭澜,李莉,葛继荣,黄景文,柴昊,谢丽华,陈娟,许鹏超.六味地黄丸含药血清通过诱导自噬对氧化应激状态下成骨细胞增殖的影响[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(1):11-16.
- [15] 谢丽华,郭澜,陈赛楠,李生强,陈娟,葛继荣.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.
- [16] 陶乐维,陆灏.六味地黄丸含药血清对 MC3T3-E1 细胞增殖以及对 Runx2、FOXO1 mRNA 表达的影响[J].上海

- 中医药杂志, 2018, 52(9): 65-68.
- [17] 陶乐维, 陆灏. 六味地黄丸含药血清对 MC3T3-E1 细胞骨钙素的影响及其对“异病同治”理论的启示[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(5): 75-78.
- [18] Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F.C., Krause, D.S., *et al.* (2006) Minimal Criteria for Defining Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. the International Society for Cellular Therapy Position Statement. *Cytotherapy*, **8**, 315-317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- [19] 黄勇, 董克芳, 王凡, 杨强健. 三种补肾方含药血清对衰老骨髓间充质干细胞中 COL1和 ALP 的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(7): 1082-1086.
- [20] 杨强健, 董克芳, 王凡, 林少如, 黄勇, 李为. 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.
- [21] 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]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [22] 李子怡, 李玉坤. OPG/RANK/RANKL 信号通路在骨质疏松症中的研究进展和应用[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2017, 3(2): 124-128.
- [23] Hofbauer, L.C., Khosla, S., Dunstan, C.R., Lacey, D.L., Spelsberg, T.C. and Riggs, B.L. (1999) Estrogen Stimulates Gene Expression and Protein Production of Osteoprotegerin in Human Osteoblastic Cells. *Endocrinology*, **140**, 4367-4370. <https://doi.org/10.1210/endo.140.9.7131>
- [24] 戴冰, 李玉星, 张嘉妮, 易健, 肖子曾. 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.
- [25] 雷欣东, 杨磊, 朱付平, 易建, 于慧, 龙琼, 李俊威, 黄莉, 肖望重, 戴冰. 不同炮制山茱萸入方的六味地黄汤对去卵巢大鼠股骨 OPG/RANK/RANKL 基因表达的干预作用及机理[J]. 中医药信息, 2021, 38(9): 16-21.
- [26] 元宇, 张玲莉. 长链非编码 RNA 介导 Wnt/ β -Catenin 信号通路调控骨代谢的研究进展[J]. 生物工程学报, 2021, 37(7): 2342-2350.
- [27] 马苟平. 基于经典 Wnt- β -Catenin 通路六味地黄丸抗去势大鼠骨质疏松作用的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.
- [28] 朱志祺, 苑思杰, 张梓琳, 纪仕杰, 蒙明松, 颜安明, 韩婧. 六味地黄丸对钛颗粒诱导骨溶解成骨影响的机制[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(3): 392-397.
- [29] Xia, B., Xu, B., Sun, Y., Xiao, L., Pan, J., Jin, H., *et al.* (2014) The Effects of Liuwei Dihuang on Canonical Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Osteoporosis. *Journal of Ethnopharmacology*, **153**, 133-141. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.040>
- [30] Xin, P., Xu, X., Deng, C., Liu, S., Wang, Y., Zhou, X., *et al.* (2020) The Role of JAK/STAT Signaling Pathway and Its Inhibitors in Diseases. *International Immunopharmacology*, **80**, Article ID: 106210. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106210>
- [31] 于雪冰, 马建强, 汪栋, 等. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症肾虚证对骨钙素、骨密度及 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 中药材, 2020, 43(3): 734-737.
- [32] Heinrich, P.C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H.M., Müller-Newen, G. and Schaper, F. (2003) Principles of Interleukin (IL)-6-Type Cytokine Signalling and Its Regulation. *Biochemical Journal*, **374**, 1-20. <https://doi.org/10.1042/bj20030407>
- [33] Abraham, A.K., Ramanathan, M., Weinstock-Guttman, B. and Mager, D.E. (2009) Mechanisms of Interferon- β Effects on Bone Homeostasis. *Biochemical Pharmacology*, **77**, 1757-1762. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.01.007>
- [34] Ge, J., Xie, L., Chen, J., Li, S., Xu, H., Lai, Y., *et al.* (2016) Liuwei Dihuang Pill Treats Postmenopausal Osteoporosis with Shen (Kidney) Yin Deficiency via Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription Signal Pathway by Up-Regulating Cardiotrophin-Like Cytokine Factor 1 Expression. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **24**, 415-422. <https://doi.org/10.1007/s11655-016-2744-2>
- [35] Wang, T., Liu, Q., Tjhi, W., Zhao, J., Lu, A., Zhang, G., *et al.* (2017) Therapeutic Potential and Outlook of Alternative Medicine for Osteoporosis. *Current Drug Targets*, **18**, 1051-1068. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170321105425>