

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.14.009
文章编号: 1005-8982 (2023) 14-0051-06

综述

基于骨免疫微环境探讨补肾活血方防治绝经后骨质疏松症的研究进展*

杨允尚¹, 肖龙¹, 陈双双², 王志荣¹

(南京中医药大学附属张家港医院 1. 骨伤科, 2. 风湿免疫科, 江苏 张家港 215600)

摘要: 骨质疏松症(OP)是我国人群中最常见的多发病,好发于绝经后的老年妇女,增加了患者骨折的风险。绝经后骨质疏松症(PMOP)是一种以骨量减少和骨折风险增加为特征的全身性疾病,主要是绝经后雌激素水平显著降低导致的。除了雌激素缺乏对骨骼的直接负面影响外,绝经后妇女免疫状态的改变间接导致骨骼的持续破坏,因为绝经后妇女通常表现出慢性低级别炎症表型,细胞因子表达和免疫细胞谱发生改变。PMOP已严重危害我国女性健康。补肾活血方是一种应用广泛的补肾活血中药,近年来,随着我国临床医师与患者越来越重视中医药,补肾活血方被应用于多种疾患,包括骨科的多种疾病,其对PMOP的防治效果亦明显。该文基于骨免疫微环境,以骨代谢对PMOP产生影响为基础,论述补肾活血方的作用机制。

关键词: 骨质疏松症;骨免疫微环境;骨代谢;补肾活血方;绝经后骨质疏松症

中图分类号: R681

文献标识码: A

Advance in the mechanisms of Bushen Huoxue Recipe on the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis from the perspective of the bone immune microenvironment*

Yang Yun-shang¹, Xiao Long¹, Chen Shuang-shuang², Wang Zhi-rong¹

(1. Department of Orthopedics, 2. Department of Rheumatology, Zhangjiagang TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China)

Abstract: Osteoporosis (OP) is one of the most prevalent diseases in Chinese people, especially among the postmenopausal elderly women, and it increases the risk of fracture. Postmenopausal osteoporosis (PMOP) is a systemic disease characterized by decreased bone mass and increased fracture risk, which is mainly attributed to the significant reduction in estrogen levels after menopause. In addition to the direct negative effects of estrogen deficiency on the bone, the alterations in immune status in postmenopausal women may indirectly lead to sustained bone destruction, as postmenopausal women usually show a chronic low-grade inflammatory phenotype as well as changes in the expressions of cytokines and the spectrum of immune cells. PMOP has seriously endangered the health of female residents in China, and the prevention and treatment of this disease are particularly essential. Bushen Huoxue Recipe is a widely-used traditional Chinese medicine for invigorating the kidney and activating blood circulation. In recent years, as Chinese clinicians and patients pay more and more attention to the role of traditional Chinese medicine, the Bushen Huoxue Recipe has been applied to a variety of diseases including multiple orthopedic diseases, and it exhibits great efficacy in the prevention and treatment of PMOP. This review will elucidate the potential mechanisms of the Bushen Huoxue recipe on PMOP from the perspective of the bone immune

收稿日期: 2022-07-12

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:82104892, No:82074473); 苏州市科技计划-科技创新示范项目(No:SKY2021001)

[通信作者] 肖龙, E-mail: zgjfy_spine_xl@njucm.edu.cn; Tel: 13616247189

microenvironment, which may affect PMOP through the bone metabolism.

Keywords: osteoporosis; bone immune microenvironment; bone metabolism; Bushen Huoxue Recipe; postmenopausal osteoporosis

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是一种由于绝经后体内雌激素水平下降,骨转化增加,骨的形成低于吸收,从而导致骨丢失的常见病。在骨免疫微环境中,免疫因素通过影响骨骼系统参与骨转化的调节;免疫系统和骨骼系统联系密切,共用许多细胞因子与调控因子。传统医学中并无骨质疏松症(Osteoporosis, OP),其归属于中医“骨萎”,在中医经典著作《黄帝内经》中提出“肾枯而髓减,发为骨萎”,可见其发病本虚为肾虚;《素问·上古天真论》曰:“女子七七,则任脉虚,天冲脉衰少”,冲任脉弱而血虚,血虚无力推动气血运行,则脉瘀,故标实为血瘀,故而针对PMOP的肾虚血瘀证的治疗方法为补肾兼而活血,标本兼治。补肾活血方为骨伤科常用方,且治疗PMOP疗效明显。本文论述骨免疫微环境参与骨代谢的影响PMOP,探究补肾活血方防治PMOP复方及各中药主要成分的作用机理,为临床应用补肾活血方防治PMOP提供理论依据。

1 骨免疫微环境影响骨代谢参与PMOP

骨免疫学是研究骨骼与免疫系统关系的一个学科,后者通过B细胞、T细胞和树突细胞等分泌多种因子,通过介质调控破骨细胞、成骨细胞的增殖与分化,进而影响骨代谢。骨代谢是骨形成和骨吸收不断重复进行的过程。骨代谢通过多种细胞因子、炎症因子和信号通路等影响PMOP的发生、发展。

1.1 骨免疫微环境因子影响PMOP

雌激素为免疫与骨骼系统的中介,作用于免疫细胞,抑制破骨细胞的活性和分化。女性绝经后雌激素水平明显下降,其通过旁分泌及直接调控机制对应的免疫机制来表达^[1-2],显著提高T细胞增殖与活化能力,引起骨吸收-骨形成耦联失衡,引起骨代谢紊乱,进而导致PMOP。雌二醇(Estradiol, E2)有助于防止骨丢失,而绝经后E2水平降低,导致骨快速丢失,其机制与E2通过诱导树突状细胞的Fas配体和细胞凋亡来调节白细胞介素7(Interleukin-7, IL-7)和IL-15的丰度^[3]。免疫微环境中炎症状态也

会对骨质疏松产生较大的影响,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和IL-6等促炎细胞因子在免疫反应和骨代谢中发挥重要作用。TNF- α 和IL-6增强巨噬细胞活化和抗原呈递,并通过不同机制调节免疫:TNF- α 在分化的某些阶段抑制成骨细胞活性,并刺激破骨细胞增殖和分化;而与此相反,IL-6通过复杂的机制介导成骨细胞和破骨细胞的作用,这反映了促炎细胞因子在OP中的双重效应^[4]。巨噬细胞在骨折相关骨修复过程中参与骨形成的调节,活化的巨噬细胞通过其分泌的不同细胞因子调节破骨细胞生成,参与骨丢失相关环节调节;同时,巨噬细胞融合可形成多核破骨细胞,从而通过IL-4和IL-13的表达促进骨吸收^[5]。T细胞与骨吸收关系密切,通过产生 γ 干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)干扰RANKL-RANK信号通路,显著抑制破骨细胞的生成^[6]。

1.2 骨免疫因子通过多种信号通路影响PMOP

Wnt/ β -catenin信号通路是一种经典Wnt通路,可以被肠道菌群中的核梭杆菌和脆弱拟杆菌等细菌激活,同时亦受雌激素水平的影响^[7],可通过体内免疫调控成骨细胞与破骨细胞的分泌,参与体内骨代谢进程,从而影响OP^[8]。因此,有效地调节Wnt/ β -catenin通路可大幅度改善PMOP。

RANKL/RANK/OPG信号通路在免疫与骨代谢中发挥重要作用。多种因素对RANKL/RANK/OPG信号通路的调节作用反映在RANKL/OPG比值上,雌激素水平降低可导致该比值增加,抑制免疫系统;与此同时,促进骨吸收的肿瘤坏死因子和白细胞介素等相关炎症因子持续增加,最终导致骨代谢过程中RANKL过度表达,表现为骨质的快速丢失,从而导致PMOP的发生、发展^[9]。

核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是一种转录因子,是炎症和免疫稳态的主要调节因子,其激活被认为是应激反应的一部分,NF- κ B可被多种刺激物激活,如促炎细胞因子、抗原受体和活化的AMPK等^[10];研究也证实了NF- κ B的激活可以达到抑制炎症^[11]、巨噬细胞M1极化^[12]的效用,从而进一步抑制破骨细胞的形成,达到防治

PMOP 的疗效。骨免疫因子通过多种信号通路影响 PMOP 的机制示意图见图 1。

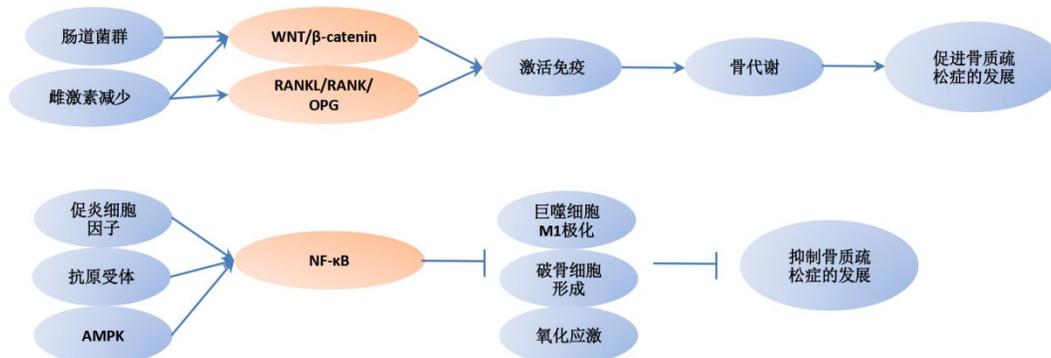


图 1 骨免疫因子通过多种信号通路影响 PMOP

2 补肾活血方复方防治 OP 的中西医作用机理

补肾活血方是补肾活血的经典中草药处方,出自清代著名医家赵竹泉的《伤科大成》,本文所述方剂由此经典方加减而成,由炙黄芪、熟地黄、淫羊藿、补骨脂、怀牛膝、当归、丹参、白芍、葛根等组成。其组方依据中医经典理论:中医所谓“正气存内,邪不可干”,其机制就是“气”发挥了防御的作用,意为气具有防御外邪使其人体免受疾患之功能,而“气”的这种抵御外邪的作用可比之现代医学所述机体免疫功能,同样免疫功能愈强,疾病愈而难发。藏象学说提出“肾,藏精,为先天之本”,肾藏精谓之肾对精气的封藏,使其不易外漏。精气所含受自父母之先天精气和脾胃运化之水谷精气,而精气又为“气”生成最为重要之源。细而分之,发挥抵抗外邪入侵的“气”为“卫气”,其来源于水谷之精气,闭藏于肾。肾虚则精气失于封藏,精气外漏,卫气合成减少,抵御外邪能力亦弱,疾病发之。亦推之,肾虚则卫气虚,则机体免疫功能下降,疾患则生。故而增强机体免疫功能,可通过补肾之法。

多项研究证实补肾活血方对卵巢功能的调节作用^[13-16]。在环磷酸腺苷诱导的卵巢储备降低小鼠模型中^[13],补肾活血方处理组小鼠的 CD4⁺T 细胞、Th1、Th17、Treg 亚群比例升高,血清 IFN- γ 、TNF- α 、IL-17A、IL-6 和 IL-10 水平升高,T-bet、ROR γ T 和 Foxp3

mRNA 表达显著降低。以上研究提示补肾活血方可减轻卵巢功能的自身免疫损伤。补肾活血方被证实可通过调控凋亡基因的表达水平,调节机体的免疫反应,从而达到改善卵巢的免疫功能^[14]。补肾活血方可通过提高患者体内的免疫球蛋白 M、免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 A,增强机体免疫功能^[14]。此外,补肾活血方在激素调节方面同样发挥重要作用。SONG 等^[15]研究表明,补肾活血方可显著改善控制性卵巢过度刺激小鼠模型子宫内膜促血管生成因子(包括 HIF1 α 、COX2-PGE2 途径)和下游因子(即 MMP2、MMP9、TIMP2 和 FGF2)的异常表达,继而改善小鼠的胚胎着床结局。王岩岩等^[16]临床研究证实补肾活血方可有效降低卵巢早衰患者卵巢异常免疫应答,增加雌激素水平,如外周血 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞和雌二醇等,明显改善因雌激素水平下降所引起疾病的症状。综上所述,补肾活血方一方面可能通过调节机体免疫功能从而发挥其卵巢保护作用;另一方面还可参与卵巢激素的调节,而这一过程可能与其调控免疫应答相关,因此,有望在 PMOP 中发挥有益的作用。

目前,已有一些研究尝试从细胞生物学水平探讨补肾活血方对 PMOP 的作用。郑维蓬等^[17]的研究结果表明,补肾健脾活血方含药血清可通过上调自噬相关基因 Beclin-1,促进 MC-3T3-E1 细胞增殖能力及碱性磷酸酶活性,继而发挥其在骨代谢中的调控作用。补肾活血方亦可参与调节骨代谢相关

信号通路。研究表明,补肾活血方可通过调控 JAK/STAT 信号通路中免疫相关基因的表达,降低 IL-8、IL-6 水平,调节骨代谢,改善 PMOP 的症状^[18]。另外一项研究证实补肾活血方通过调节体内 OPG 和 RANKL 水平,调控骨代谢,防治因 PMOP 引起的骨折^[19]。通过对临床患者的实验研究,补肾活血方通过降低 I 型前骨胶原氨基端前肽,增加骨型碱性磷

酸酶和骨钙素的水平,明显减轻 PMOP 患者的症状^[20]。

综上所述,补肾活血方在调节机体免疫和卵巢功能方面具有重要的作用;在机制方面,补肾活血方可参与一些骨代谢相关基因和信号通路的调节,继而发挥其对 PMOP 的防治作用(见图 2)。

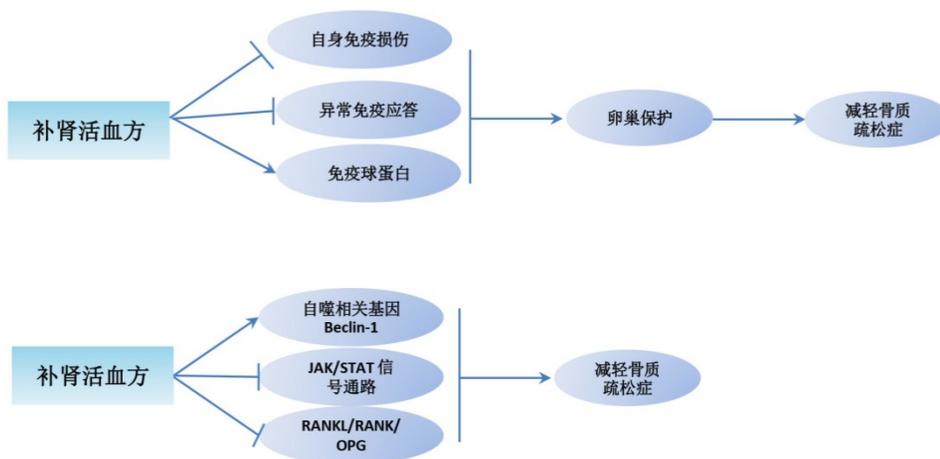


图 2 补肾活血方复方防治 OP 的中西医作用机制

3 方中各单味药的主要成分对 OP 的防治作用机制

黄芪中的主要有效成分“黄芪多糖”,具有多种药理活性,其通过改变肠道菌群中重要细菌,激活肠道免疫并参与骨代谢^[21],有效地调节 Wnt/ β -catenin 通路等^[22],改善 PMOP 的症状。熟地黄提取物可显著增强免疫功能^[23],通过参与调控成骨细胞的增殖和碱性磷酸酶活性等方式改善 OP^[24]。淫羊藿的主要提取物淫羊藿苷可通过多种机制影响 T 细胞功能^[25],影响骨代谢,继而降低 PMOP 的发病率。补骨脂的主要成分是补骨脂素可通过 Wnt/ β -catenin 和 NF- κ B 等通路调控骨代谢^[26-27],或者通过多种机制影响 T 细胞平衡,以及抑制肿瘤坏死因子及白细胞介素等水平,达到调节免疫功能的作用^[28]。怀牛膝中提取的主要成分牛膝多糖可介导包括 NF- κ B、Wnt/ β -catenin 在内的多条信号通路,调节骨代谢^[29-30]。当归中的主要提取成分当归多糖通过激活 AKT/FOXO3、Wnt/ β -catenin 等信号通路,参与骨代谢

的调节^[31-32]。当归中最有效的生物活性成分是藜本内酯,可明显改善实验动物骨吸收抑制作用,并促进成骨细胞分化,包括成骨前细胞系和骨髓间充质干细胞的增殖、分化与活性,参与骨代谢进程中^[33]。丹参的主要成分丹参多糖可通过激活 NF- κ B、Wnt/ β -catenin 等信号通路,影响免疫功能,调控骨代谢,改善 PMOP^[34]。经体内动物实验表明,丹参提取物通过抑制破骨细胞分化和增殖,进一步抑制骨吸收和骨小梁的丢失^[35]。白芍饮片中常见的提取物是白芍总苷和葛根的主要提取物葛根素,可通过调节大鼠肠道菌群组成及多样性,提高体内免疫功能^[36-37]。此外,这两种活性成分被证实通过抑制 NF- κ B、Akt/mTOR 等信号通路,参与骨代谢,改善 OP^[38-39]。

4 总结与展望

PMOP 已成为危害绝经后女性健康的主要疾病,现代医学研究表明,其主要机制是绝经后雌激素下降,致使成骨细胞的骨形成不及破骨细胞的骨

吸收。为进一步探究其防治药物,骨免疫学愈发受到研究人员的重视,通过骨免疫干预骨代谢,抑制破骨细胞和促进成骨细胞两者的增殖与分化,起到明显改善 PMOP 的作用。而中医学则认为 PMOP 的根本就是肾虚血瘀,补肾活血方就是依据此理论而应用,其方中各中药饮片的主要提取物通过影响免疫功能,干预骨代谢,进而改善 PMOP 这一理论,已在基础及临床实验研究中所证实。

本文主要论述了骨免疫微环境参与骨代谢,影响 PMOP 的机制及补肾活血方中各中药提取物的作用机制,而关于补肾活血方复方制剂对 PMOP 的作用机制研究甚少,尤其是涉及到上述 3 者关系的基础实验更少,因此未来可以更多关注于此复方制剂的研究,让补肾活血方不仅在临床中有疗效,还要在分子生物学上也更有说服力。补肾活血方已在临床中广泛应用于 PMOP,且取得较好的疗效,相信在未来通过更深层次的临床和基础研究,补肾活血方会越来越得到广大医者及患者的信赖。

参 考 文 献 :

- [1] 李冠慧,李灿东,李西海,等. 雌激素调控绝经后骨质疏松症骨吸收-骨形成耦联失衡的机制[J]. 中医正骨, 2016, 28(2): 36-40.
- [2] KO Y, LEE G, KIM B, et al. Modification of the RANKL-RANK-binding site for the immunotherapeutic treatment of osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2020, 31(5): 983-993.
- [3] CLINE-SMITH A, AXELBAUM A, SHASHKOVA E, et al. Ovariectomy activates chronic low-grade inflammation mediated by memory T cells, which promotes osteoporosis in mice[J]. J Bone Miner Res, 2020, 35(6): 1174-1187.
- [4] WANG T T, HE C Q. TNF- α and IL-6: the link between immune and bone system[J]. Curr Drug Targets, 2020, 21(3): 213-227.
- [5] YANG D H, YANG M Y. The role of macrophage in the pathogenesis of osteoporosis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 2093.
- [6] TAKAYANAGI H, OGASAWARA K, HIDA S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN- γ [J]. Nature, 2000, 408(6812): 600-605.
- [7] 陈清河,陈闻佳,曾维铨. 骨质疏松合并骨关节炎患者血清中 Wnt 通路调节因子研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(12): 1721-1724.
- [8] RUBINSTEIN M R, WANG X W, LIU W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin[J]. Cell Host Microbe, 2013, 14(2): 195-206.
- [9] AB-RAHIM S, SELVARATNAM L, KAMARUL T. The effect of TGF- β 1 and beta-estradiol on glycosaminoglycan and type II collagen distribution in articular chondrocyte cultures[J]. Cell Biol Int, 2008, 32(7): 841-847.
- [10] NI Y L, SHEN H T, SU C H, et al. Nerolidol suppresses the inflammatory response during lipopolysaccharide-induced acute lung injury via the modulation of antioxidant enzymes and the AMPK/Nrf-2/HO-1 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9605980.
- [11] TANG W K, XIAO L, GE G R, et al. Puerarin inhibits titanium particle-induced osteolysis and RANKL-induced osteoclastogenesis via suppression of the NF- κ B signaling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(20): 11972-11983.
- [12] WANG X Y, JI Q B, HU W H, et al. Isobavachalcone prevents osteoporosis by suppressing activation of ERK and NF- κ B pathways and M1 polarization of macrophages[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 94: 107370.
- [13] HUANG C, SONG K K, MA W W, et al. Immunomodulatory mechanism of Bushen Huoxue Recipe alleviates cyclophosphamide-induced diminished ovarian reserve in mouse model[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 208: 44-56.
- [14] 张至惠,胡述博,王志峰,等. 补肾活血汤联合曲妥珠单抗治疗 Her-2 阳性晚期乳腺癌临床疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(4): 993-996.
- [15] SONG Y F, ZHOU F R, TAN X J, et al. Bushen Huoxue recipe attenuates early pregnancy loss via activating endometrial COX2-PGE2 angiogenic signaling in mice[J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21(1): 36.
- [16] 王岩岩,刘媛媛,杜马,等. 补肾活血方治疗卵巢早衰的疗效及对患者免疫调节的影响[J]. 世界中医药, 2021, 16(9): 1468-1471.
- [17] 郑维蓬,胡伟坚,赵国源,等. 补肾健脾活血方含药血清干预过表达、沉默 Beclin-1 基因的 MC-3T3-E1 细胞增殖及碱性磷酸酶活性[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(29): 4650-4655.
- [18] 陈立业,蔡迎峰,刘保新,等. 补肾活血方对绝经后骨质疏松症患者 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 现代医院, 2020, 20(6): 895-897.
- [19] 刘义辉,陈冬梅,王立忠,等. 补肾活血汤对骨质疏松性胸腰椎压缩骨折患者术后血清 OPG、RANKL 水平的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 3036-3038.
- [20] 王彬,林松青. 补肾活血方治疗绝经后骨质疏松症的疗效及对骨代谢指标的影响[J]. 中医药导报, 2017, 23(24): 74-77.
- [21] LIU J S, LIU J, LIU L, et al. The gut microbiota alteration and the key bacteria in Astragalus polysaccharides (APS)-improved osteoporosis[J]. Food Res Int, 2020, 138(Pt B): 109811.
- [22] OU L, WEI P F, LI M, et al. Inhibitory effect of Astragalus polysaccharide on osteoporosis in ovariectomized rats by regulating FoxO3a/Wnt signaling pathway[J]. Acta Cir Bras, 2019, 34(5): e201900502.
- [23] GONG W, ZHANG N D, CHENG G, et al. Rehmannia glutinosa libosch extracts prevent bone loss and architectural deterioration and enhance osteoblastic bone formation by regulating the IGF-1/PI3K/mTOR pathway in streptozotocin-induced diabetic rats[J].

- Int J Mol Sci, 2019, 20(16): 3964.
- [24] XIA T S, DONG X, JIANG Y P, et al. Metabolomics profiling reveals rehmanniae radix preparata extract protects against glucocorticoid-induced osteoporosis mainly via intervening steroid hormone biosynthesis[J]. *Molecules*, 2019, 24(2): 253.
- [25] SHEN R, WANG J H. The effect of icariin on immunity and its potential application[J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2018, 7(3): 50-56.
- [26] REN Y L, SONG X M T, TAN L, et al. A Review of the pharmacological properties of psoralen[J], 2020, 11: 571535.
- [27] ZHANG T, HAN W Q, ZHAO K X, et al. Psoralen accelerates bone fracture healing by activating both osteoclasts and osteoblasts[J]. *FASEB J*, 2019, 33(4): 5399-5410.
- [28] 张引红, 李美宁, 王春芳, 等. 补骨脂素对类风湿性关节炎小鼠模型的免疫调节作用[J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(2): 207-210.
- [29] YAN C Y, ZHANG S J, WANG C S, et al. A fructooligosaccharide from *Achyranthes bidentata* inhibits osteoporosis by stimulating bone formation[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 210: 110-118.
- [30] OU N, SUN Y Q, ZHOU S Z, et al. Evaluation of optimum conditions for *Achyranthes bidentata* polysaccharides encapsulated in cubosomes and immunological activity in vitro[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 109: 748-760.
- [31] 李莉, 卢鹏, 高霞. 当归多糖通过 AKT/FOXO3 通路调节免疫性卵巢早衰小鼠内分泌功能[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(7): 3268-3272.
- [32] XIE X Y, LIU M, MENG Q. Angelica polysaccharide promotes proliferation and osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells by regulation of long non-coding RNA H19: an animal study[J]. *Bone Joint Res*, 2019, 8(7): 323-332.
- [33] YANG F, LIN Z W, HUANG T Y, et al. Ligustilide, a major bioactive component of *Angelica sinensis*, promotes bone formation via the GPR30/*EGFR* pathway[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6991.
- [34] CHEN Y N, LI H F, LI M F, et al. Salvia miltiorrhiza polysaccharide activates T lymphocytes of cancer patients through activation of TLRs mediated -MAPK and -NF- κ B signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 200: 165-173.
- [35] LEE S R, JEON H, KWON J E, et al. Anti-osteoporotic effects of *Salvia miltiorrhiza bunge* EtOH extract both in ovariectomized and naturally menopausal mouse models[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112874.
- [36] 牧亚峰, 向楠, 左新河, 等. 白芍总苷对自身免疫性甲状腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的影响[J]. *中草药*, 2021, 52(11): 3269-3277.
- [37] 何莉莎. 基于 Th17/Treg 平衡的肠道免疫稳态探讨葛根苓连汤改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗分子机制[EB/OL]. [https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx? FileName=SNAD000001864494& DbName=SNAD2020](https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?FileName=SNAD000001864494&DbName=SNAD2020).
- [38] YANG L Y, LIU S Y, MU S, et al. Paeoniflorin attenuates dexamethasone-induced apoptosis of osteoblast cells and promotes bone formation via regulating AKT/mTOR/autophagy signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6623464.
- [39] YANG X, YANG Y, ZHOU S, et al. Puerarin stimulates osteogenic differentiation and bone formation through the ERK1/2 and p38-MAPK signaling pathways[J]. *Curr Mol Med*, 2018, 17(7): 488-496.

(李科 编辑)

本文引用格式: 杨允尚, 肖龙, 陈双双, 等. 基于骨免疫微环境探讨补肾活血方防治绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(14): 51-56.

Cite this article as: YANG Y S, XIAO L, CHEN S S, et al. Advance in the mechanisms of Bushen Huoxue Recipe on the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis from the perspective of the bone immune microenvironment[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(14): 51-56.