

从“肾主骨”到“多器官 - 骨轴”：中医脏腑理论防治骨质疏松症的系统生物学诠释

舒昂云¹, 李洪涛^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院骨伤一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年8月4日; 录用日期: 2026年8月27日; 发布日期: 2026年9月7日

摘要

骨质疏松症(OP)的发病机制认知正从“局部骨骼退化”拓展为“全身系统性网络失调”。现代医学提出的“多器官 - 骨轴”(Multi-Organ-Bone Axis, MOBA)理论, 与中医学“整体观念”及“脏腑辨证”在思维逻辑上具有一定的相通。本文以“肾主骨”理论为核心, 系统梳理了中医脏腑理论与现代多器官 - 骨轴的跨学科映射关系: 从“肾主骨”到“肾 - 骨轴”的分子网络互释, 从“脾肾互资”到“肠 - 肾 - 骨轴”的肠道微生态调控, 从“肝肾同源”到“肝 - 骨轴”的脂代谢 - 骨代谢对话, 从“心肾相交”到“心(脑) - 肾 - 骨轴”的神经内分泌调节, 逐层构建了中医多脏协同调控骨代谢的系统生物学诠释框架。在此基础上, 进一步探讨了补肾中药通过调控能量代谢与铁死亡、重塑骨免疫微环境、激活肠道菌群及发挥植物雌激素样作用等多途径, 实现从单轴解析到多轴协同的网络调控优势, 以期骨质疏松症的中西医结合防治提供新的理论依据。

关键词

骨质疏松症, 多器官 - 骨轴, 肾主骨, 脏腑理论, 系统生物学, 补肾中药, 多轴协同, 网络调控

From “Kidney Governs Bone” to “Multi-Organ-Bone Axis”: A System Biology Interpretation of Traditional Chinese Medicine Zang-Fu Theory in the Prevention and Treatment of Osteoporosis

Angyun Shu¹, Hongtao Li^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 舒昂云, 李洪涛. 从“肾主骨”到“多器官-骨轴”: 中医脏腑理论防治骨质疏松症的系统生物学诠释[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 682-691. DOI: 10.12677/acm.2026.1693095

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang²The First Department of Orthopedics Trauma, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: August 4, 2026; accepted: August 27, 2026; published: September 7, 2026

Abstract

Osteoporosis (OP) is a chronic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration, and the understanding of its pathogenesis is shifting from “local skeletal degeneration” to “systemic network dysregulation”. The “Multi-Organ-Bone Axis” (MOBA) theory proposed by modern medicine is highly consistent with the “holistic concept” and “Zang-Fu syndrome differentiation” of traditional Chinese medicine (TCM) in logical thinking. Taking the “Kidney Governs Bone” theory as the core, this article systematically reviews the interdisciplinary mapping between TCM Zang-Fu theory and the modern MOBA framework: from the molecular network interpretation of “Kidney Governs Bone” to the “Kidney-Bone Axis”, from the gut microbiota regulation of “Spleen-Kidney Mutual Support” to the “Gut-Kidney-Bone Axis”, from the lipid metabolism-bone metabolism dialogue of “Liver-Kidney Common Origin” to the “Liver-Bone Axis”, and from the neuroendocrine regulation of “Heart-Kidney Interaction” to the “Heart (Brain)-Kidney-Bone Axis”, thereby constructing a systems biology interpretive framework for multi-organ synergistic regulation of bone metabolism in TCM. Furthermore, the article explores the multi-pathway mechanisms by which kidney-tonifying herbal medicines achieve network regulation advantages from single-axis analysis to multi-axis synergy, including modulating energy metabolism and ferroptosis, reshaping the bone immune microenvironment, activating gut microbiota, and exerting phytoestrogen-like effects. This study aims to provide a new theoretical basis for the integrated Chinese and Western medicine prevention and treatment of osteoporosis.

Keywords

Osteoporosis, Multi-Organ-Bone Axis, Kidney Governs Bone, Zang-Fu Theory, System Biology, Kidney-Tonifying Chinese Herbal Medicine, Multi-Axis Synergy, Network Regulation

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

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下、骨微结构破坏为特征的慢性骨骼疾病,其核心病理机制为成骨细胞、破骨细胞和骨细胞功能失衡导致的骨吸收与骨形成动态紊乱,使骨的脆性增加,骨折风险显著提高。随着我国人口老龄化进程加速,骨质疏松症的患病率呈快速攀升趋势,已成为重大公共健康问题。流行病学数据显示,我国50岁以上人群骨质疏松症患病率为19.2%,患病人数约为9000万,给家庭和社会带来沉重的医疗负担[1]。近年来,医学界对OP发病机制的认知,正逐步从“局部骨骼退化”拓展为“全身系统性网络失调”[2]。现代医学提出的“多器官-骨轴(Multi-Organ-Bone Axis, MOBA)”理论,亦提示了骨骼不仅是力学支撑器官,更是活跃的内分泌器官,通过分泌骨因子、细胞外囊泡(EVs)及代谢物,与全身多系统进行着复杂的双向通信[3]。这与中医学自古秉持的“整体观念”在思维逻辑上具有一定的相通之处。

中医学对骨病的认识,首先立足于“肾主骨”这一核心理论,进而拓展为多脏腑协同调控的整体观。

具体而言, OP 属“骨痿”“骨痹”范畴, 其病机以肾虚为本, 并常涉及肝藏血主筋、脾主运化等功能的协同失调[4]。这种以“肾主骨”为理论内核、强调多脏腑协同调控骨质平衡的体系, 为防治 OP 提供了独特的系统论视角。

中医学“多脏腑协同”的宏观理论为骨质疏松症(OP)的防治提供了独特视角, 而现代研究初步揭示的中药多通路、多靶点骨保护效应, 则从微观层面为“多器官-骨轴”的前沿理念提供了初步支持[5]。然而, 如何将“肾主骨”及其脏腑协同的宏观经验, 在现代多器官网络的分子语境下进行系统诠释, 仍是需要深入探索的问题。系统生物学方法的引入, 为解析这一复杂网络提供了关键工具。基于此, 本文旨在系统梳理中医药防治 OP 的最新研究进展, 探讨“肾主骨”理论在“多器官-骨轴”框架下的系统生物学内涵, 以期 OP 的中西医结合临床防治与新药研发提供科学依据。

2. “肾主骨”与“肾-骨轴”的科学互释及微观映射

2.1. 多器官-骨轴的理论演进与科学基础

近年来, 骨骼的内分泌功能及其与全身多器官的双向通信网络逐渐被揭示。在外周调控层面, Zaiss 等[6]系统阐述了“肠-骨轴”(Gut-Bone Axis)概念, 揭示了肠道菌群代谢产物(特别是短链脂肪酸 SCFAs)通过免疫调节与代谢重编程影响骨稳态的机制。在组织微环境层面, Ma 等[7]发现骨骼肌来源的细胞外囊泡(Mu-EVs)可运输糖酵解酶至骨髓间充质干细胞, 促进成骨分化, 揭示了“肌-骨轴”(Muscle-Bone Axis)的分子基础。在中枢调控层面, Zaidi 等[8]系统综述了垂体激素(TSH、FSH、催乳素等)对骨骼、脂肪组织及大脑的多重调控作用, 构建了“垂体-骨轴”的理论框架; Babey 等[9]则进一步发现母体脑源激素 CCN3 可直接促进骨骼生长, 揭示了“脑-骨轴”(Brain-Bone Axis)的直接内分泌通路。上述研究从外周代谢、组织力学到中枢内分泌, 逐层构建了 MOBA 理论的科学基石。

2.2. 中医“肾主骨”理论的历史渊源与辨治体系

“肾主骨”理论源于《素问》, 《素问·六节藏象论》提出“肾主骨, 生髓”, 又称其为“封藏之本, 精之处也……”, 构建起由“肾藏精, 精生髓, 髓养骨”三个递进环节构成的核心框架[10]。肾精充盛则骨髓化源充足, 骨骼坚固; 肾精亏虚则发为骨痿、骨枯[11]。历代医家确立了以“补肾壮骨、填精益髓”为核心的辨治体系, 并创制了八味肾气丸、六味地黄丸、左归丸、右归丸等传世名方[12]。随着临证经验积累, 后世医家在补肾基础上衍生出滋补肝肾、健脾益气等治法, 形成了以肾为核心、兼顾多脏腑的调治格局[11]。

2.3. “肾-骨轴”通讯网络的分子阐释

随着器官间通讯研究的深入, 上述的中医“肾主骨”理论所描述的肾-骨功能联动获得了分子层面的系统阐述。现代医学提出了“肾-骨轴”(Kidney-Bone Axis)的概念揭示了两者在代谢调控中的深度互动[13]。一方面, 肾脏合成的活性维生素 D $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ 、分泌型 Klotho 蛋白、促红细胞生成素(EPO)及骨形态发生蛋白-7(BMP-7)等, 构成了“肾精化髓养骨”的现代物质基础[14]。另一方面, 骨细胞分泌的成纤维细胞生长因子 23(FGF23)作用于肾脏, 抑制活性维生素 D 合成并促进尿磷排泄, 构成经典的“VD-FGF23-Klotho 轴”负反馈环路[14][15]。此外, 最新研究发现了“肾-骨轴”的逆向直接指令机制: 在急性肾损伤等状态下, 受损肾脏释放的甘油-3-磷酸(G-3-P)可通过血液循环直达骨髓, 刺激骨细胞大量分泌 FGF23, 揭示了肾脏在应激条件下对骨骼代谢的直接调控能力[16]。

2.4. 肾精、肾阴、肾阳与“肾-骨轴”核心分子的微观映射

中医“肾主骨”理论中的肾精、肾阴、肾阳并非抽象的哲学概念, 从功能类比的角度来看, 它们可能

与核心信号分子存在一定的微观对应关系,但这种对应更多是一种启发式的理论假设,而非经过充分验证的严格等价关系。

首先,从功能类比的角度,肾精可能微观对应于肾脏及骨微环境合成并分泌的多效性内分泌因子。其中,活性维生素 D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]与 Klotho 蛋白构成核心组合——前者促进肠道钙磷吸收与骨基质矿化,后者协同激活成骨、抑制破骨,二者共同维持骨稳态,或可视为“肾精”功能的重要分子载体。此外,BMP-7 作为肾脏分泌的成骨诱导因子,直接参与骨髓间充质干细胞的成骨分化调控,从细胞命运决定层面丰富了“精生髓”的分子内涵[12][14][15]。

其次,作为一种理论假设,肾阴可能微观映射于抑制破骨、抗炎抗氧化的保护性分子网络。肾阴的实质主要体现为 OPG (骨保护素)、Klotho 及活性 VD 等能够抑制破骨细胞过度活化的保护性分子。OPG 作为 RANKL 的天然诱饵受体,能竞争性阻断破骨细胞的生成[17];而 Klotho 与 VD 则通过抗氧化应激发挥保护作用[15]。当“肾阴亏虚”时,OPG/RANKL 比值失衡,导致破骨细胞异常活化。这种微观层面的失衡,可以为绝经后雌激素撤退引发的骨吸收亢进及自身免疫疾病中的慢性炎症骨破坏,提供基于“虚火灼骨”病机的分子诠释[18]。

最后,借助功能类比的思路,肾阳的“气化”功能在分子生物学内涵,或许可归纳为两个层级:在系统层面,映射于下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)的驱动功能,其正常运转是维持骨细胞活力与功能的神经内分泌基础[19];在细胞层面,体现为成骨细胞内的有氧糖酵解代谢重编程——在 HIF-1 α 驱动下,成骨细胞将葡萄糖高效转化为 ATP 以支撑基质矿化,这正是“肾阳温煦”在细胞能量代谢层面的微观呈现。若肾阳虚衰,HIF-1 α 表达受抑,能量代谢障碍,精微物质不能有效利用而壅滞为病理产物,即所谓“阳虚生痰”,阻滞骨络,骨失所养[20]。

上述肾精、肾阴、肾阳与特定分子网络的功能类比性对应关系,初步构成了“肾主骨”理论微观映射的基本框架,为后续从系统生物学角度整合多器官-骨轴信息奠定了分类基础。需要指出的是,上述对应关系目前仍属理论假设层面的功能类比,尚需更多实验证据加以验证。

3. 中医多脏协同理论与“多器官-骨轴”的跨学科映射

3.1. 基于“脾肾互资”的“肠-肾-骨轴”协同调控

中医学认为“脾为后天之本,肾为先天之本”,两者“脾肾互资”是维持骨骼强健的核心[21]。在现代医学视角下,这一理论在功能层面可类比为“肠-肾-骨轴”的多器官协同网络。

在“肠-肾”互作层面,肠道菌群代谢产物(如短链脂肪酸 SCFAs)可通过抑制 NF- κ B 通路从而减少促炎因子释放并抑制成纤维细胞的异常活化,最终发挥延缓肾脏纤维化的保护作用[22][23];反之,“脾虚失运”导致的肠黏膜屏障受损,会引发系统性微炎症,加重肾脏负担[24]。在“肾-骨”互作层面,肾脏负责活性维生素 D 的羟化及 Klotho 的分泌,直接维系成骨-破骨平衡[13]。此外,肠道菌群代谢产物可通过血液循环直接作用于骨组织,构成“肠-骨”直接通讯通路。例如,短链脂肪酸(SCFAs,如丙酸和丁酸)可通过诱导破骨细胞前体的代谢重编程(增强糖酵解),直接抑制其分化与骨吸收功能;而当肠屏障破坏后,入血的脂多糖(LPS)等细菌产物则可通过激活破骨细胞及其前体上的模式识别受体(如 TLR4),促进破骨细胞的存活与活化,从而加剧骨丢失[25][26]。当“脾肾两虚”导致肠-肾轴紊乱时,上述多重通路失调,最终引发“骨枯髓减”。基于此,补肾健脾法展现出了“调肠-护肾-壮骨”的多靶点优势,通过重塑肠道菌群、修复肠黏膜屏障,阻断肠源性毒素对肾脏及骨微环境的级联侵蚀[27]。

3.2. 基于“肝肾同源”的“肝-骨轴”协同调控机制

“肝肾同源”认为肝藏血主筋,肾藏精主骨,精血互化,二者在维护骨骼强健中协同作用。这一认

识与现代“肝-骨轴”(Liver-Bone Axis)概念在功能层面存在某种相通之处。

首先, 肝脏是核心促骨因子(如 IGF-1、BMP9)的合成枢纽, 并负责维生素 D 的初步羟化, 构成骨形成的重要上游调控节点[28] [29]。

其次, 脂质代谢与骨代谢的深度耦联为“肝肾同源”提供了新的分子注脚。肝脏分泌的卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)在胆固醇逆转运中发挥决定性作用, 不仅改善血脂, 还能直接抑制破骨细胞成熟。老年肝肾亏虚状态下, LCAT 表达下调, 导致血脂泛滥与骨量流失并存, 这一现象恰可对应中医“精血俱虚、筋骨失养”之病机, 为二者的关联提供了现代生物学注解[29] [30]。

此外, 肝脏可通过细胞外囊泡(EVs)进行远距离信号传递[31], 而“肝主筋”蕴含的生物力学刺激, 亦能通过 OPG/RANKL 轴转化为正向成骨应答[32]。

滋补肝肾方药(如左归丸)已有研究提示其可能多靶点上调肝脏 LCAT 与 IGF-1 表达, 纠正 OPG/RANKL 失衡, 抑制骨免疫炎症[33] [34]。未来结合双器官微生理系统(MPDs)等前沿技术, 有望精准解析中药调控“肝-骨轴”的时空动态网络[35]。

3.3. 基于“心肾相交”的“心(脑)-肾-骨轴”神经内分泌调控

“心主神明”“脑为元神之府”, 心肾“水火既济”是维持机体稳态的核心[36] [37]。围绝经期女性肾水亏虚, 不能上济心火, 形成“心肾不交”, 引发“神扰-髓空-骨弱”的病理级联, 这是绝经后骨质疏松症(PMOP)伴发焦虑、失眠等“形神同病”的核心病机[37] [38]。

现代医学的“神经-内分泌共病”模式为其提供一种可能的微观诠释。从功能类比角度看, “心火不降、肾水不升”或可对应于中枢神经递质耗竭及 HPA 轴过度激活[36] [39]。慢性应激导致 HPA 轴亢进, 过量释放的皮质醇(COR)直接抑制成骨并激活破骨[39] [40]; 同时, 骨源性激素减少亦可穿透血脑屏障损害海马神经元, 形成骨-脑恶性循环[41]。此外, “心肾不交”还涉及代谢应激层面的 O-GlcNAc 糖基化修饰异常, 该修饰通过整合代谢信号, 直接抑制成骨关键转录因子并介导心肾代谢障碍[42]。临床研究证实, 交通心肾类方剂不仅能抑制骨转换、提升骨密度, 更能显著下调 ACTH 与皮质醇水平, 同步改善焦虑、失眠等症状, 从“调神治形”角度为心-肾-骨轴的中医药干预提供了循证依据[38]。该修饰作为细胞能量状态的传感器, 在慢性应激下过度激活, 通过整合葡萄糖代谢信号, 直接抑制成骨关键转录因子 Runx2 的活性, 并介导心肌细胞及肾小管细胞的代谢障碍, 从翻译后修饰层面为理解“水火不济”的多器官损害机制提供了新的研究视角[42]。

4. 基于 MOBA 理论的中医药干预策略：多轴协同与系统调控

中医药对骨质疏松症的干预, 其核心优势不在于单一靶点的强效激动, 而在于通过多成分、多靶点的协同作用, 同时调节多条器官-骨通信轴, 实现对骨代谢网络的系统调控。以下从肾-骨轴、免疫-骨轴、肠-骨轴、神经-内分泌轴及肌-骨轴五个维度, 分述中医药干预的分子机制及其多轴协同特征。

4.1. 靶向“肾-骨轴”与能量代谢重编程

中医“肾阳虚”的病理特征与线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)功能低下密切相关。温补肾阳方药(如右归丸)可通过激活 SIRT3-PGC1 α 信号轴, 促进线粒体生物合成, 恢复 OXPHOS 效率[43], 从能量代谢层面诠释“肾阳温煦”的科学内涵。此外, 骨细胞铁死亡(Ferroptosis)是衰老性骨丢失的重要机制。补肾中药骨碎补及其活性成分可靶向调控 SLC7A11/GPX4 信号轴, 抑制铁过载诱导的 ROS 积累, 阻断成骨细胞铁死亡[44]; 淫羊藿苷等亦可通过 Nrf2/HO-1 通路减轻氧化应激对骨髓间充质干细胞的损伤, 为“肾精亏虚-髓减骨枯”提供了铁死亡层面的新注解。

4.2. 重塑“免疫-骨轴”与纠正骨免疫微环境

“炎症衰老”及骨免疫微环境失衡是驱动破骨的关键。补肾中药可通过多靶点调控固有免疫与适应性免疫细胞, 阻断“炎症-骨破坏”病理环路: 其中淫羊藿苷、黄芪甲苷等黄酮及皂苷类活性成分, 一方面可抑制 NF- κ B 通路活化, 推动巨噬细胞向 M2 抗炎表型极化, 降低促炎因子分泌; 另一方面可调控 CD4⁺ T 细胞亚群分化, 上调 Treg 比例、抑制 Th17 细胞功能, 纠正 Treg/Th17 免疫失衡, 进而减少 RANKL 介导的破骨细胞分化[5] [45]。另一项研究表明, 补肾益精方也能纠正 Th9/Th17/Th22 失衡, 并靶向激活 SLIT3/ROBO1 通路, 在抑制破骨的同时促进骨形成[46]。

最新单细胞研究证实, PMOP 中存在 CD16⁺促炎单核细胞亚群的异常扩增[47]。补肾中药(如淫羊藿苷)不仅能促进巨噬细胞向 M2 型极化, 更有潜力通过干预如 AKR1A1 介导的乳酰化代谢-免疫串扰[48], 从表观代谢层面为理解“痰瘀互结”导致的破骨链路提供新的研究线索。

4.3. 激活“肠-骨轴”与中药多糖的“益生元”效应

补肾健脾类中药中的多糖成分(如黄芪多糖、淫羊藿多糖)具有显著的“益生元”效应[49]。它们能直接调节肠道微生态, 提升双歧杆菌等有益菌丰度, 促进短链脂肪酸(SCFAs)生成[49] [50]。SCFAs 不仅能修复肠黏膜, 还可通过“肠-免疫-骨轴”诱导结肠 Treg 生成, 从而降低全身炎症, 抑制破骨。经典名方如补肾健脾方已有研究提示其可通过调节“肠道菌群-SCFAs-Treg/Th17 轴”改善绝经后骨质疏松, 体现了“脾肾互资”的系统调控优势。

4.4. 调节“神经-内分泌轴”与植物雌激素样作用

针对 PMOP “天癸竭”的核心病理, 补肾中药(如淫羊藿、补骨脂)中的黄酮类与香豆素类成分具有显著的植物雌激素样作用[51]。它们能可选择性结合雌激素受体, 双向调节内环境, 激活 Wnt/ β -catenin 成骨通路, 同时避免传统激素替代疗法(HRT)增加肿瘤风险的副作用[52]。滋补肾阴类方药(如左归丸)亦可通过调节 HPG 轴功能及免疫微环境, 改善雌激素缺乏导致的骨丢失[45]。

4.5. 强化“肌-骨轴”与筋骨并治的临床循证

在 MOBA 框架下, 骨骼肌与骨骼通过力学负荷形成“肌-骨轴”。一项高质量 RCT 提示, 基于“筋骨同治”理论的补髓丹(含杜仲、补骨脂等), 在常规西药基础上可同步提升骨密度与下肢肌峰力矩, 显著改善步态参数, 降低跌倒及脆性骨折发生率[53], 这一临床证据从“脾主肌肉、肝肾同源”双重维度, 验证了中医药多轴协同干预的临床转化价值, 为“脾主肌肉、肝肾同源、筋骨同治”的理论提供了一种可能的现代解释。

上述五个维度的调控并非孤立运作。以淫羊藿苷为例, 其既可激活肾-骨轴的成骨信号, 又可重塑免疫-骨轴的 Treg/Th17 平衡, 同时通过肠道菌群代谢发挥间接骨保护效应, 体现了“一药多轴”的网络调控特征。网络药理学与多组学整合分析, 为系统揭示这种多轴协同的分子网络提供了关键工具。

5. 总结与展望

5.1. 总结与科学假说

综上所述, 基于 MOBA 框架的中医药干预策略, 已突破传统“就骨论骨”的局限。中药复方及其活性成分在功能上或可被视为“多器官网络调节剂”: 通过“肝肾同源”所对应的免疫与肌骨网络调控, 通过“脾肾互资”所对应的肠道微生态重建, 通过“心肾相交”所对应的中枢神经稳态调节。需要说明的是, 上述对应关系目前仍属基于功能类比的学术假说, 有待后续实验验证。这种多轴协同模式, 与 MOBA

理论所强调的“系统生态恢复”在理念上具有一定的相通性。

为进一步推动上述理论框架向可验证的科学命题转化, 本文基于所构建的“多器官-骨轴”诠释体系, 提出以下三个假说:

假说一: 基于“脾肾互资”与肠-骨轴, 可以推测补肾健脾方剂的骨保护效应或许并非直接作用于骨组织, 而是把肠道菌群当作“中继站”——方剂中的多糖等成分先“招募”产丁酸菌, 抬高循环和骨髓微环境中的丁酸浓度, 丁酸再经 GPR43 受体或 HDAC 抑制途径, 推动 Treg 扩增、压制 Th17, 间接平息骨免疫的失衡。当然, “方剂→特定菌群→丁酸→Treg→破骨抑制”这条链条中, 方剂究竟“招募”了哪些产丁酸菌、丁酸能否真正穿越肠屏障抵达骨髓, 目前仍缺少直接证据, 也是本假说最脆弱的一环。因此可以考虑在 OVX 小鼠中先用广谱抗生素对菌群“清场”, 再分别给予该方剂灌胃和丁酸钠补充, 比较骨表型差异来进行验证; 若抗生素预处理后方剂的骨保护效应随之消失, 则提示菌群介导是其中不可或缺的“中间人”。

假说二: 根据“肝肾同源”与肝-骨脂代谢对话, 已有研究提示, 老年状态下肝脏 LCAT 表达下降与骨量流失存在相关性[29][30], 但二者之间是否存在因果尚不清晰。可能机制为: LCAT 下调使胆固醇逆转运“清运”受阻, 胆固醇在破骨前体细胞膜脂筏中异常堆积, 进而过度激活 RANKL/NF- κ B 信号, 让破骨细胞“亢进”。滋补肝肾方(如左归丸)或许能通过上调肝脏 LCAT 来打断这一链条。需要坦率承认, “脂筏胆固醇直接调控 RANKL 信号”这一步目前证据最为有限, 多数研究仍停留在相关性层面。验证上, 可考虑构建肝脏特异性 LCAT 条件敲除小鼠并叠加高脂饮食, 观察破骨表型; 同时在体外用甲基- β -环糊精耗竭破骨前体细胞膜胆固醇, 观察 RANKL 信号是否随之“降温”, 以此初步检验脂筏假说。

假说三: 参照“心肾相交”与神经-骨代谢轴, 临床上 PMOP 患者常合并焦虑、失眠等情志症状, 交通心肾类方剂一边缓解这些情志困扰, 一边提升骨密度[38], 提示中枢应激与外周骨代谢之间可能存在彼此“牵线”的功能耦合。合理推测其分子路径可能为: 慢性应激使 HPA 轴持续“亢奋”, 皮质醇过量, 进而抑制成骨细胞 HIF-1 α 介导的糖酵解, 使基质矿化“动力不足”; 而交通心肾方可能通过恢复海马 GR 负反馈, 为皮质醇“踩下刹车”。不过, 这一假说的验证难度较大——如何在动物模型中同时量化“中枢应激”与“外周骨代谢”两个终点, 目前尚无成熟范式。初步设想是建立慢性不可预见性应激(CUS)联合 OVX 的复合模型, 用 fMRI 观察海马-前额叶功能连接变化, 同时检测成骨细胞的能量代谢通量(如 Seahorse 分析), 但行为学评价与骨表型之间的因果关联仍需进一步“搭桥”。

5.2. 本综述的局限性

本综述及当前研究的局限性。尽管本文尝试构建中医脏腑理论与多器官-骨轴的系统生物学诠释框架, 但必须诚恳地指出本综述及当前领域研究存在以下不足:

第一, 概念简化的内在挑战。中医学的“肾”“脾”“肝”“心”等脏腑概念本质上是动态的、整体的功能性范畴。本文将其映射为相对固定的分子通路(如 VD-FGF23-Klotho 轴、SCFAs-Treg 轴等), 虽有助于建立跨学科对话, 但不可避免地存在过度还原的风险, 可能丢失中医理论中“阴阳互根”“动态平衡”等核心整体性内涵。读者宜将本文的映射关系视为启发性的功能类比与理论假设, 而非经过充分验证的严格等价物。

第二, 叙述性综述的选择性偏倚风险。本文属于叙述性综述, 未能遵循 PRISMA 等标准化流程进行系统性文献检索与筛选, 因此可能存在选择性偏倚——即倾向于纳入支持“中西医映射”假说的阳性结果, 而忽略了阴性或不一致的证据。

第三, 机制解析的局限与临床转化的不确定性。在机制层面, 当前关于轴间串扰的研究多集中于单一激素检测, 缺乏多组学系统性解析; 在证据层面, 本文引用的绝大多数机制研究为细胞或动物实验(临

床前阶段), 符合国际高标准的大样本 RCT 依然匮乏。动物模型与人体疾病存在种属差异等多重转化壁垒, 因此本文探讨的“多轴协同”效应能否在临床复现仍存在较大不确定性, 不宜直接外推为临床推荐。

5.3. 未来展望

未来研究可从两方面协同推进。在机制探索方面, 亟需借助功能性磁共振(fMRI)、代谢物示踪及单细胞测序等前沿技术, 精准量化“形神同调”的生物学效应, 系统解析多轴互作的分子网络。在临床评价方面, 应引入 AMSTAR-2、GRADE 等国际循证评价工具, 规范临床研究的方案设计与数据报告, 同时借助系统生物学与纳米技术, 阐明中药复方及植物源性囊泡等新型递药系统的药代动力学特征与临床转化路径。唯此, 方能推动中医药抗骨质疏松研究从“临床前机制探索”向“国际高水平循证医学证据”的实质性跨越, 为骨质疏松症从“局部骨修复”向“全身网络重塑”的范式转变提供具有原创性的中国方案。

参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022) [J]. 中国全科医学杂志, 2022, 26(14): 1671.
- [2] Deng, A.-F., Wang, F.-X., Wang, S.-C., Zhang, Y., Bai, L. and Su, J. (2024) Bone-Organ Axes: Bidirectional Crosstalk. *Military Medical Research*, **11**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s40779-024-00540-9>
- [3] Wen, R., Wang, H. and Wang, S. (2026) Deciphering Inter-Organ Communication: The Multi-Organ-Bone Axis in Osteoporosis and Emerging Therapeutic Strategies. *Journal of Orthopaedic Translation*, **58**, Article 101119. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2026.101119>
- [4] 柴勇, 赵宏艳, 刘红, 等. 基于脏腑辨证理论探讨骨质疏松症的中医治疗[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(3): 302-304.
- [5] 杨健辉, 曹缈, 陈仁炜, 等. 中药成分调控骨免疫微环境治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2026, 41(4): 1159-1164.
- [6] Zaiss, M.M., Jones, R.M., Schett, G. and Pacifici, R. (2019) The Gut-Bone Axis: How Bacterial Metabolites Bridge the Distance. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 3018-3028. <https://doi.org/10.1172/jci128521>
- [7] Ma, S., Xing, X., Huang, H., Gao, X., Xu, X., Yang, J., et al. (2023) Skeletal Muscle-Derived Extracellular Vesicles Transport Glycolytic Enzymes to Mediate Muscle-to-Bone Crosstalk. *Cell Metabolism*, **35**, 2028-2043.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.10.013>
- [8] Zaidi, M., Yuen, T. and Kim, S. (2023) Pituitary Crosstalk with Bone, Adipose Tissue and Brain. *Nature Reviews Endocrinology*, **19**, 708-721. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00894-5>
- [9] Babey, M.E., Krause, W.C., Chen, K., Herber, C.B., Torok, Z., Nikkanen, J., et al. (2024) A Maternal Brain Hormone That Builds Bone. *Nature*, **632**, 357-365. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07634-3>
- [10] 王冰. 黄帝内经素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963.
- [11] 周俊洁, 黄梓莹, 胡日鹤. 基于肾主骨生髓理论探讨肾性骨病的证治思路[J]. 新中医, 2026, 58(10): 108-113.
- [12] 尚奇, 任辉, 沈耿杨, 等. 基于肾主骨生髓理论探讨老年性骨质疏松症的中医治疗[J]. 中医杂志, 2017, 58(16): 1433-1435.
- [13] Duan, Y., Zhao, L., Lu, Y., Li, J. and Li, S. (2025) Crosstalk between Kidney and Bones: New Perspective for Modulating Osteoporosis. *Ageing Research Reviews*, **109**, Article 102776. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102776>
- [14] Carullo, N., Sorbo, D., Faga, T., Pugliese, S., Zicarelli, M.T., Costa, D., et al. (2024) Anemia and Mineral Bone Disorder in Kidney Disease Patients: The Role of FGF-23 and Other Related Factors. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 12838. <https://doi.org/10.3390/ijms252312838>
- [15] 康意. 从肾主骨理论探讨 VD-FGF23-Klotho 轴与 DKD 及其中医证候相关性[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [16] Massy, Z.A. and Drueke, T.B. (2020) A New Player in the Kidney-Bone Axis: Regulation of Fibroblast Growth Factor-23 by Renal Glycerol-3-Phosphate. *Kidney International*, **98**, 1074-1076. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.037>
- [17] 姜刚刚, 漆文霞, 李志婷, 等. 基于“肾主骨”理论探讨中医药干预类风湿关节炎骨破坏与 OPG/RANK/RANKL

- 的相关性进展[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(12): 58-62.
- [18] 钦扬, 唐华燕. 从肾-骨-免疫轴探讨系统性红斑狼疮合并骨质疏松的共病机制与中医干预进展[J/OL]. 中国中药杂志: 1-9. <https://link.cnki.net/doi/10.19540/j.cnki.cjcmm.20260518.501>, 2026-05-20.
- [19] 李杰, 范永升, 丁兴红. 基于“肾主骨”理论探讨解毒祛瘀滋阴方治疗糖皮质激素性骨质疏松的作用机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(7): 846-850.
- [20] 熊梦欣, 朱伟, 邓阿黎, 等. 由成骨细胞糖代谢重编程从“肾痰”论治绝经后骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志, 2026, 32(5): 722-726.
- [21] 姚乾宁, 李宁, 谢兴文, 等. 从“脾肾互资”辨治骨质疏松症研究进展[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(1): 220-223.
- [22] Li, L., Ma, L. and Fu, P. (2017) Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Kidney Diseases. *Drug Design, Development and Therapy*, **11**, 3531-3542. <https://doi.org/10.2147/dddt.s150825>
- [23] Huang, W., Man, Y., Gao, C., Zhou, L., Gu, J., Xu, H., et al. (2020) Short-Chain Fatty Acids Ameliorate Diabetic Nephropathy via GPR43-Mediated Inhibition of Oxidative Stress and NF- κ B Signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, 1-21. <https://doi.org/10.1155/2020/4074832>
- [24] 朱金惠, 王玲, 陶金华, 等. 基于“肠-肾”轴理论的肠道微生态影响慢性肾病发生发展的机制及干预治疗[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(10): 1054-1062.
- [25] Lucas, S., Omata, Y., Hofmann, J., Böttcher, M., Iljazovic, A., Sarter, K., et al. (2018) Short-Chain Fatty Acids Regulate Systemic Bone Mass and Protect from Pathological Bone Loss. *Nature Communications*, **9**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02490-4>
- [26] Wei, J., Liu, Q., Yuen, H., Lam, A.C., Jiang, Y., Yang, Y., et al. (2025) Gut-Bone Axis Perturbation: Mechanisms and Interventions via Gut Microbiota as a Primary Driver of Osteoporosis. *Journal of Orthopaedic Translation*, **50**, 373-387. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2024.11.003>
- [27] 郭海瑞, 田林灵, 张文彬, 等. “肠-骨轴”机制在骨质疏松症与肠道疾病中的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(12): 1851-1855.
- [28] 王俊博, 吕敦庆, 潘晓华. 肝骨轴在骨质疏松症中的关键作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2026, 32(3): 441-446.
- [29] Han, S., Wei, Y., Yu, G., Jia, W., Liao, W., He, Y., et al. (2026) The Liver-Bone Axis: An Emerging Player in Disease Pathogenesis and Therapeutic Intervention. *Science China Life Sciences*, **69**, 2264-2283. <https://doi.org/10.1007/s11427-025-3207-5>
- [30] 高城翰, 熊阔海, 杨关林, 等. 基于“肝骨同源”论肝骨轴与老年骨质疏松症伴血脂异常[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(10): 145-147.
- [31] Lin, L., Guo, Z., He, E., Long, X., Wang, D., Zhang, Y., et al. (2023) SIRT2 Regulates Extracellular Vesicle-Mediated Liver-Bone Communication. *Nature Metabolism*, **5**, 821-841. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00803-0>
- [32] 权祯, 秦大平, 张晓刚, 等. 基于“肝主筋、肾主骨”理论探讨 OPG/RANKL/RANK 信号轴与绝经后骨质疏松症的筋骨相关性[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(6): 890-894.
- [33] 赵继荣, 薛旭, 邓强, 等. 基于“肝肾同源”理论的绝经后骨质疏松症病因病机及治疗探讨[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9): 2220-2222.
- [34] 欧飞微, 熊曼玲, 解丽菲, 等. 从“肝肾同源”探讨绝经后骨质疏松症的发病机制[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(7): 52-56.
- [35] Gupta, P., Mehrotra, S., Aspera-Werz, R.H., Mairal, A., Pandit, A.H., Nüssler, A.K., et al. (2026) Dynamic Modelling of Liver-Bone Axis: A Microphysiological Approach to Hepatic Osteodystrophy. *Bioactive Materials*, **58**, 505-530. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2025.12.011>
- [36] 韩化伟, 王欣哲, 金杰, 等. 基于“心-肾-骨”轴论治围绝经期骨质疏松[J]. 山东中医杂志, 2025, 44(4): 396-400.
- [37] 张泽, 陈巨鹏, 殷松江, 等. 许建安基于“肾-脑-骨轴”理论治疗绝经后骨质疏松症之经验[J]. 江苏中医药, 2026, 58(4): 17-20.
- [38] 李龙军. 基于心肾-脑-骨轴探讨滋肾养心方治疗心肾不交型 PMOP 的疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2024.
- [39] 权祯, 秦大平, 高国栋, 等. 中医“肾虚髓枯”理论介导“下丘脑-垂体-肾上腺轴”在 PMOP 治疗中的应用进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(11): 1621-1625.
- [40] 许云腾, 李西海. 从肾-脑-骨轴初探绝经后骨质疏松骨内稳态失衡的机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 4797-4800.
- [41] 陈莹莹, 江雨, 许淼淼, 等. 基于肾-髓-脑-骨轴探讨骨质疏松症的发病机制[J]. 中医药临床杂志, 2026, 38(3):

- 449-455.
- [42] Wang, S., Guo, M., Yang, B., Fan, T., Zhang, X., Feng, C., *et al.* (2026) O-GlcNacylation: A Bridge for Regulating the Function of the “Heart-Kidney-Bone Axis”. *Biochemistry and Biophysics Reports*, **46**, Article 102635. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2026.102635>
- [43] 陈宇, 孙鑫, 方佳琪, 等. 温补肾阳方药调控线粒体能量代谢改善骨相关细胞的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2026, 32(4): 559-564.
- [44] 齐朋朋. 基于“肾主骨”理论骨碎补调控 SLC7A11/GPX4 轴抑制铁死亡抗骨质疏松的机制研究与临床观察[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2024.
- [45] Jiao, Y., Wang, X., Wang, Q., Geng, Q., Cao, X., Zhang, M., *et al.* (2023) Mechanisms by Which Kidney-Tonifying Chinese Herbs Inhibit Osteoclastogenesis: Emphasis on Immune Cells. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1077796. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1077796>
- [46] 周陈西, 李东, 李开华, 等. 补肾益精方靶向调控 SLIT3/ROBO1 通路治疗肾精亏虚型原发性骨质疏松症骨形成的机制研究[J]. 中医药信息, 2026, 43(7): 44-51.
- [47] Tao, L., Jiang, W., Li, H., Wang, X., Tian, Z., Yang, K., *et al.* (2024) Single-Cell RNA Sequencing Reveals That an Imbalance in Monocyte Subsets Rather than Changes in Gene Expression Patterns Is a Feature of Postmenopausal Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **39**, 980-993. <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjae065>
- [48] Shao, Z., Deng, Q., Cheng, L., Wu, J., Sun, W., Liang, W., *et al.* (2025) Lactylation-Related Gene AKR1A1 Contributes to Osteoporosis via Metabolic-Immune Regulation: Evidence from Multi-Omics Integration, Single-Cell Transcriptomics, and *in Vitro* Validation. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1680305. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1680305>
- [49] Zheng, Z., Yang, F., Ye, X., Jin, Y., Zhu, H., Zhou, X., *et al.* (2026) Molecular Mechanisms of Polysaccharide Components of Kidney-Tonifying Traditional Chinese Medicine in Regulating Osteoporosis. *Frontiers in Pharmacology*, **17**, Article ID: 1685724. <https://doi.org/10.3389/fphar.2026.1685724>
- [50] 杨虎, 郑宇, 王通, 等. 中药调节肠道菌群治疗骨质疏松症的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2026, 32(4): 583-589.
- [51] 李昊星, 宋敏, 刘小钰, 等. 淫羊藿有效成分抗骨质疏松作用机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2026, 32(4): 608-613.
- [52] Duan, Y., Su, Y., Ren, J., Zhou, Q., Tang, M., Li, J., *et al.* (2023) Kidney Tonifying Traditional Chinese Medicine: Potential Implications for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 1063899. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1063899>
- [53] 廖翼涛, 张贤, 李超, 等. 补髓丹治疗老年性骨质疏松症肾阳虚证的临床研究[J]. 中医正骨, 2026, 38(4): 24-32.