

基于“乙癸同源，肝肾同治”理论探讨四至丸治疗绝经后骨质疏松症的作用机理

颜雍霖^{1*}, 孙承霞¹, 黄明雄¹, 王孝杰¹, 高永翔^{2#}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院风湿免疫科, 四川 成都

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年4月7日; 发布日期: 2025年4月23日

摘要

“乙癸同源，肝肾同治”理论为探究四至丸治疗绝经后骨质疏松症(PMOP)的作用机理提供了独特视角。现代药物治疗PMOP常伴有诸多不良反应，且难以根本改善骨代谢，中医整体辨证论治优势凸显。该理论源于《黄帝内经》，经发展明确了肝肾在生理与病理上的紧密联系，为PMOP治疗开拓新思路。肝肾亏虚是PMOP发病的主因，会造成骨量及结构异常，引发疼痛、骨折、脊柱畸形等症状。四至丸在二至丸基础上加当归、淫羊藿。女贞子、墨旱莲滋阴，当归补血活血，淫羊藿温阳，共同促进肝肾机能，与上述理论契合。药理研究显示，其成分可调节骨代谢。临床依滋补肝肾、调和气血、燮理阴阳、防治兼施四大核心思想应用四至丸，能提升骨密度、缓解围绝经期症状、降低骨折风险，疗效获临床观察与实验证实。当前，四至丸治疗PMOP的研究在多成分协同机制、人体药代动力学特征等方面有待深化拓展，这为后续研究指明方向。

关键词

“乙癸同源，肝肾同治”，四至丸，绝经后骨质疏松症，作用机理

Exploring the Mechanism of Si Zhi Wan in Treating Postmenopausal Osteoporosis Based on the “Homology of the Liver (Yi) and Kidney (Gui), and Simultaneous Treatment of Liver and Kidney” Theory

Yonglin Yan^{1*}, Chengxia Sun¹, Mingxiong Huang¹, Xiaojie Wang¹, Yongxiang Gao^{2#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 颜雍霖, 孙承霞, 黄明雄, 王孝杰, 高永翔. 基于“乙癸同源，肝肾同治”理论探讨四至丸治疗绝经后骨质疏松症的作用机理[J]. 中医学, 2025, 14(4): 1532-1540. DOI: 10.12677/tcm.2025.144231

¹College of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Apr. 7th, 2025; published: Apr. 23rd, 2025

Abstract

The theory of “Homology of the Liver (Yi) and Kidney (Gui), Simultaneous Treatment of the Liver and Kidney” has provided a unique perspective for exploring the efficacy of Si Zhi Wan in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP). In contrast to modern drug therapies for PMOP, which are plagued by numerous adverse reactions and face challenges in fundamentally improving bone metabolism, the holistic syndrome differentiation and treatment approach of traditional Chinese medicine exhibits distinct advantages. Stemming from the “The Inner Canon of the Yellow Emperor”, this theory, over time, has elucidated the physiological and pathological interconnections between the liver and the kidney, thus opening up a new avenue for PMOP treatment. Liver-kidney deficiency is a pivotal factor in the pathogenesis of PMOP. It gives rise to abnormalities in bone mass and structure. Common pathological manifestations include fractures, pain, and spinal deformities. Si Zhi Wan is composed by adding *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels and *Epimedium brevicornu* Maxim. to Er Zhi Wan. *Ligustrum lucidum* Ait. and *Eclipta prostrata* L. in Si Zhi Wan nourish yin, *Angelica sinensis* enriches and promotes blood circulation, while *Epimedium brevicornu* Maxim. warms the yang and enhances the functions of the liver and kidney. Pharmacological studies have demonstrated that the components of Si Zhi Wan can regulate bone metabolism. In clinical practice, based on four core principles, namely nourishing the liver and kidney, regulating qi and blood, balancing yin and yang, and integrating prevention and treatment, Si Zhi Wan has been shown to increase bone density, alleviate perimenopausal symptoms and reduce the risk of fractures. Its effectiveness has been corroborated by both clinical observations and experimental studies. However, it is evident that many crucial aspects of the research on Si Zhi Wan for treating PMOP, such as the synergistic mechanisms of its multiple components and its pharmacokinetic characteristics in humans, still need to be further deepened and broadened. This clearly indicates the direction for subsequent research.

Keywords

“Homology of the Liver (Yi) and Kidney (Gui), Simultaneous Treatment of the Liver and Kidney”, Si Zhi Wan, Postmenopausal Osteoporosis, Pharmacological Mechanism

Copyright © 2025 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(Postmenopausal Osteoporosis, PMOP)是因雌激素水平急剧下降所引发的一种全身性代谢性骨病,其特征为骨量减少、骨微结构遭到破坏,骨折风险显著增加[1]。当前,诸如双膦酸盐类、地诺单抗、特立帕肽等治疗药物,虽能在短期内缓解疼痛症状,但长期使用易诱发胃肠道不适、心血管疾病等不良反应,且在改善骨微结构以及从根本上调节骨代谢等方面效果不尽如人意[2]-[4]。与之相比,中医凭借其整体观念与辨证论治的特色,展现出独特优势。“乙癸同源,肝肾同治”理论在中医妇科、骨科等诸多领域广泛应用。该理论认为肝肾在精血、阴阳等方面相互关联,绝经后女性由于肾中精气渐衰,

肝血失养，易出现骨失所养的情况，故此理论为从肝肾论治绝经后骨质疏松症指明了方向。四川省名中医高永翔教授依据临床经验，在二至丸基础上加味，自拟四至丸——女贞子、墨旱莲、淫羊藿、当归，用于治疗本病。四至丸具有补肾填精、活血化瘀之功效，临床疗效显著。[5]本研究基于“乙癸同源，肝肾同治”理论，深入探讨四至丸治疗绝经后骨质疏松症的作用机理，有望为患者提供更有效的治疗方案。

2. “乙癸同源，肝肾同治”理论溯源和内涵

2.1. “乙癸同源，肝肾同治”理论溯源

“乙癸同源，肝肾同治”理论历史久远，源头可上溯至中医经典古籍《黄帝内经》。《素问·五运行大论》中记载：“北方生寒，寒生水，水生咸，咸生肾，肾生骨髓，髓生肝”，[6]首次从五行相生的角度，明确揭示了肾与肝之间存在的紧密联系，为“肝肾同源”理论奠定了基石。此后，《难经》指出：“肝肾俱沉也”[7]，深入且精妙地阐释了肝肾二者阴阳互根互用的内在机理，极大地拓展了该理论的深度与广度，推动其进一步发展。在漫长的医学发展历程中，历代医家持续为这一理论注入新的活力。唐代著名医家孙思邈，在对下焦病症的论治中提出“热则泻于肝，寒则补于肾”的观点[8]，敏锐地指出了肝肾相火与真阴之间的联系，从临床应用层面丰富了该理论的内涵。明代李中梓于《医宗必读》深刻阐释，明确提出“乙癸同源，肝肾同治”的理论观点[9]，详细阐述肝肾同源在阴阳、五行、脏腑协同等方面的应用，归纳出肝肾同治的补虚泻实准则，至此理论走向成熟。

2.2. “乙癸同源，肝肾同治”理论内涵

肝属木，职司疏泄，其气主升发；肾属水，功在闭藏，为先天之本。“乙癸同源，肝肾同治”理论突显肝肾在生理基础上的紧密联系，其中包括精血同源、阴阳互滋、藏泄互用和经络互通。

2.2.1. “乙癸同源”的生理基础

精血同源：精血同源乃“乙癸同治”的根基。其义有二：一则起源相同，二则相互转化。[10]精与血皆禀受于父母先天之精，此为其先天之本源。然二者亦需要后天水谷精微充养，以维持其正常之生理功能。且精血可相互转化，肝藏血，肾藏精，精可生血，血之化生，必赖肾中精气之蒸腾气化，肾精充沛，则能化而为肝血；血能化精，肾中精气之盈满，亦需血液之濡养，肝血充盈，方能滋补肾精。**阴阳互滋：**五行生克之理，水以生木，故肾乃肝之母，肝为肾之子。肾阴者，实乃肝阴之根基所在，肾精充盈满溢，则肝阴得其所养，肝阳方能守中，不致上亢妄动，使得肝之疏泄畅达，周身气血得以无碍畅行；且木可润水，肝阴亦能资助肾阴之化生，肝凭借藏血、调血之能，输布精血以濡养脏腑百骸，其富足之余的精血，又还归藏于肾，化为肾精，由此观之，肝阴与肾阴，同源而生，肝肾阴阳相互滋养，二者休戚相关，同荣共损。**藏泄互用：**肝主疏泄，其能畅达周身气机，佐助肾精之闭藏，令疏泄和封藏相宜；肾主封藏，所藏之精可润泽肝木，促使肝主疏泄之机能正常运转，二者于气机之通达、水液之代谢上紧密协作，互为助力。肝肾同居下焦，毗邻相依，互济互助，相火源于命门，寄于肝肾二脏。于肝中，相火助力调理气机、升发少阳；于肾内，相火统摄下焦精血、交通心肾。且相火之气化，全赖肝肾之阴的扶助，唯阴液充足，方能使相火稳定，维系机体平衡。**经络互通：**足厥阴肝经与足少阴肾经相互络属，气血相通，相互贯注，交会穴起着关键衔接作用，如三阴交，乃肝、脾、肾三经交会之枢纽，肾经精气藉此佐助肝气疏泄，肝经冗余之精血又可经此化为肾精，达成肝肾双向转化之功；太溪穴身为肾经原穴，与肝经关联紧密，肾经原气可滋养肝阴，肝气血强盛之际亦反哺肾经；章门穴兼顾肝脾之余，尚能将气血精华“分流”至肾经，确保肝肾经气互通无碍；期门穴为肝经募穴，与肾经遥相呼应，既能疏解肝郁，又可助力滋养肾经。诸般交会穴协同发力，构筑起肝肾经络间的交通之道，为“肝肾气血互通”提供基础。

现代科学研究发现，肝脏作为人体物质代谢的关键枢纽，深度介入蛋白质、脂肪、糖类等物质代谢

进程[11];肾脏作为人体重要排泄器官,肩负排泄代谢废物、精准调控电解质平衡的重任[12]。并且,二者在激素代谢、免疫调节等诸多领域存在着广泛且深入的相互作用[13]。这些现代科研成果,从全新的视角为中医“乙癸同源,肝肾同治”理论提供了有力的科学佐证。为中医理论在当代医学语境下的传承与发展奠定了坚实基础。

2.2.2. “肝肾同治”的应用延伸

“乙癸同源,肝肾同治”一说,深蕴中医脏腑相关之妙理。此理论不单彰显出肝与肾于生理机能层面的协同共生,更是着重强调二者在病理演变进程中的紧密关联,休戚与共。一旦肝之气血阴阳失常,极易波及于肾,反之亦然,所谓“肝病及肾,肾病及肝”,明代李中梓于《医宗必读》所言之“血不足者濡之,水之属也。壮水之源,木赖以荣。水既无实,又言泻肾者,肾阴不可亏,而肾气不可亢也”,恰是对这一病理传变思想的精妙阐释,有力印证了“乙癸同治”的至关重要性。于临床治疗而言,该理论精准归纳出“肝肾同治”在补虚泻实中的运用准则。预防肝肾阴虚病症之际,着重养护肝血,谨遵养生之道,力避熬夜、过度劳累等戕害肝脏之行为。缘因肝阴亏虚,常累及肾阴。而针对已然罹患的肝肾相关疾病,常以疏肝理气、养肝柔肝之法为先行引导,先行调理肝脏气机与阴血,使肝之疏泄、藏血功能趋于正常,再佐以补肾固本之药,标本兼治。

随着乙肝相关性肾炎、肝硬化性肾病以及肝肾综合征等病症的相继发现,其作为中医学所论肝肾同病的有力实证[14],从现代医学的视角,清晰映照出中医“乙癸同源,肝肾同治”理论所蕴含的前瞻性与科学性。当下,现代医家已然敏锐捕捉到该理论的精妙之处,并将其充分运用至多种病症的临床治疗实践之中,尤其在诸多女性围绝经期相关疾患领域成效斐然,诸如骨质疏松症[15]、卵巢功能不全[16]、小便不禁[17]和抑郁症[18]等。从肝肾同治角度着手,依据“乙癸同源”、相互影响的特性,巧妙运用疏肝、养肝、补肾、固精等多元治法,协同发力,充分彰显“肝肾同治”在上述特定病症诊疗全程中的关键枢纽作用,为女性专科疾病的精准诊疗开辟崭新思路。

3. 绝经后骨质疏松症(PMOP)与肝肾的关系

3.1. 肝肾亏虚为发病关键

中医理论体系将绝经后骨质疏松症分为多种中医证型,包括脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、肾虚血瘀证,其中以肝肾阴虚证最为常见[19]。并且认为肝肾阴虚为绝经后骨质疏松症的发病关键[20]。

绝经后,天癸竭,肾中精气渐衰,肾精不足则骨髓生化无源,骨骼失养,骨量渐减。女子以肝为先天,肝血亦随年龄增长及绝经影响而亏虚,肝主筋,筋失所养则挛急、乏力,筋骨协同失衡,进一步加重骨骼的退变进程。在现代医学研究下,证明了肝肾亏虚和绝经后骨质疏松症之间存在着诸多紧密且内在的逻辑关联。雌激素作为维持骨骼健康的关键内分泌激素之一,在骨代谢进程中扮演着不可或缺的角色[21]。雌激素充足时,能够有效抑制破骨细胞的过度活化,同时促进成骨细胞的增殖与分化,进而保障骨形成与骨吸收处于动态平衡,维持骨密度稳定。一旦雌激素缺乏,破骨细胞活性增强,成骨细胞功能则受到严重抑制,骨形成能力显著下降,骨吸收远超骨形成速率,最终引发骨质疏松症。这一过程是中医理论中肝肾不能对骨骼滋养、调控的外在表现[22]。中医理论强调肝肾具有精血同源、藏泄互用、司一身精血化生与气机运行的重要职责。在现代医学研究下,钙代谢异常和微环境的紊乱失衡是绝经后骨质疏松症的关键病机之一。当机体处于肝肾亏虚时,身体对于这些关键营养物质的摄取、转化以及运输能力均会出现不同程度的下降,导致体内微环境紊乱失衡。这一现象类似于中医所阐述的肝肾亏虚致精血化生乏源,气机升降失常的表现[23],为骨质疏松症的发生埋下伏笔。临床上,非酒精性脂肪性肝病与骨质疏松之间的紧密联系[24],进一步支持钙代谢异常和微环境的紊乱失衡与肝有重要关联。肝脏作为人体重

要的代谢枢纽,参与维生素D的活化过程,维生素D对于钙的吸收和利用起着关键调控作用,肝脏功能失常可能会导致骨质疏松症的发生。

3.2. 肝肾亏虚的病理转归

绝经后骨质疏松症的临床表现包括骨质疏松性骨折、疼痛和脊柱畸形[25]。本质上,均可归结为中医肝肾亏虚病理转归的外在客观呈现,绝经后骨质疏松症和肝肾亏虚病机之间存在着深层次的内在联系。

骨质疏松性骨折,源于雌激素下降,破骨、成骨细胞动态失衡使骨质流失;钙代谢异常,摄入、吸收与沉积受阻,骨骼强度受损;长期缺乏运动或衰老致骨小梁变细、减少,力学承载能力降低,遇外力易骨折[26]。中医认为,骨质疏松性骨折与肝肾亏虚密切相关。肾主骨生髓,肝肾亏虚则肾精不足、髓海空虚,骨骼脆弱易折。肝藏血主筋,肝血亏虚致筋失养,韧性降低,难以束骨以稳定结构[27]。而肝肾亏虚使气血滞、瘀血生,骨失濡养又遭痹阻,更易骨折。疼痛,源于骨质疏松后,下肢骨小梁稀疏脆弱,力量传导受阻,局部骨骼承受压力远超其承载能力,就会引发微小骨折或骨膜牵拉,如胸椎前压缩骨折等,刺激神经末梢产生疼痛信号[28]。中医认为,肾主骨生髓,肝肾亏虚则肾精耗、髓海空,骨失养而痛生[29]。肝藏血主筋,肝血亏致筋失养,不利机关,易损而发痛。肝肾亏亦使气血滞,骨处“营血匮乏”、“瘀血痹阻”,痛剧难耐。脊柱畸形,源于骨质快速流失,脊柱椎体骨小梁受损严重,结构松散。病情发展下,椎体承压、抗扭力降低,日常站立行走致椎体楔形改变,成驼背畸形[30]。在中医理论体系中,肾主骨生髓,脊柱为人体“支柱”,依赖肾精的充养,肾精亏虚,则骨骼发育不良、脆弱易损,引发畸形;肝主筋,藏血,肝血不足,筋失所养,筋的韧性与约束力下降,难以维持脊柱正常形态[31]。

除此之外,临床研究发现一系列典型的围绝经期综合征表现,如腰膝酸软、神疲乏力、眩晕耳鸣、失眠多梦、急躁易怒等等,同样出现在绝经后骨质疏松症患者身上[32]。这些围绝经期表现均可归结为中医肝肾亏虚病理转归的外在客观呈现。

4. 四至丸组方解析与药理作用

二至丸出自明代医家吴旻辑的《扶寿精方》,原本由女贞子、墨旱莲两味药等量配伍而成[33]。女贞子甘苦凉,归肝肾经,有着滋补肝肾、明目乌发的显着功效,其特性禀受纯阴[34],擅长补益肾精、增添精髓,为肝肾滋养之佳品;墨旱莲甘酸寒,同样入肝肾经,可滋阴益肾、凉血止血,二者相互配伍,寒温特性得以调和,补泻功能兼具,协同发力,共同奏起补益肝肾、滋阴止血的功效,精准针对肝肾阴虚之证施展药力[35]。

高永翔教授在传统二至丸的基础上加入当归,其性温,功擅补血活血、调经止痛,属血中气药。其温润之性可助女贞子、墨旱莲补而不滞,使精血得以顺畅化生;又添淫羊藿,性温,归肝肾经,能补肾壮阳、祛风除湿,在众多滋阴药中佐以温阳之品,可防滋阴过度而致阳气受损,还能进一步激发肝肾的生理机能,全方位地为肝肾相关病症的调治提供助力[5]。

现代药理研究表明,女贞子具有多种功效。在抗氧化方面,具有调节 Nox4/ROS/NF- κ B 信号通道、提升酶活性、清除自由基的作用,从而缓解骨质疏松的发展[36];免疫调节上,与免疫细胞表面受体结合,激活细胞内信号通路,促使 T 淋巴细胞、巨噬细胞等增殖分化,增强机体免疫力[37];在骨骼领域,其提取物作用于成骨细胞,激活成骨相关转录因子 Runx2,促进成骨细胞增殖、分化与矿化,同时抑制破骨细胞内 NF- κ B 等关键信号通路激活,下调破骨细胞特异性基因 RAP、CTSK 等表达,减少骨吸收[38]。墨旱莲中黄酮类成分的结构中含有酚羟基等活性基团,能够清除自由基,减轻氧化应激对机体的损伤,促使超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶大量合成,对骨代谢具有调节作用[39];墨旱莲提取物具有促进 CXC 趋化因子受体 4 (CXCR4)蛋白表达介导骨髓间充质干细胞(BMSCs)迁移和向成

骨分化的作用[40]。香豆素类成分与内皮型一氧化氮合酶(eNOS)结合,促使一氧化氮(NO)释放,舒张血管平滑肌,扩张血管,改善骨组织血液灌注,推动骨形成与修复,维持骨骼正常代谢[41]。同时,墨旱莲提取物具有调控 RANKL/RANK/NF- κ B 途径抑制破骨细胞骨吸收活性的作用[42]。当归中富含阿魏酸,作用于血管平滑肌细胞,抑制钙离子内流,降低细胞内钙浓度,使平滑肌舒张,同时激活腺苷酸环化酶,促使细胞内环磷酸腺苷(cAMP)含量升高,增强血管舒张效果[43],还能抑制血小板聚集,保障血管通畅[44],辅助女贞子、墨旱莲发挥药效,促进骨骼修复。淫羊藿的关键成分淫羊藿苷,对于绝经后女性等雌激素水平低的群体,可与雌激素受体结合,在细胞内上调骨保护素(OPG)基因表达,抑制核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)表达,调控破骨细胞分化与活化,减少骨吸收[45],还能激活肝肾细胞内 AMPK 等能量代谢相关信号通路[46],激发肝肾机能,协同女贞子、墨旱莲增强骨代谢调节能力。

5. 基于理论的四至丸临床应用探讨

在“乙癸同源,肝肾同治”的理论指导下,四至丸精心组方,在绝经后骨质疏松症临床治疗上效果显著。一、调阴阳,固根基:绝经后女性肝肾阴虚,阳失潜藏,虚火内扰,潮热盗汗、心烦意乱频现;肾阴虚损,则肾阳失于滋养,亦渐趋衰弱,无力施展温煦之能,致使骨髓空虚,致骨痿疏松之患渐成。四至丸中,女贞子、墨旱莲禀甘寒之性,直入肝肾,滋阴补液,祛虚热,养真阴,为阴阳调和夯实之基;淫羊藿性辛温,擅补肾壮阳,鼓动阳气,激发机体骨骼生成,与女贞、旱莲配伍,阴阳相济,令机体重归平和中正之态,使气血生化有序,藏泄互用。二、补肝肾,强筋骨:肝为血脏,主疏泄气机;肾乃精府,司闭藏之职,肝肾亏虚,则精血匮乏,骨骸失于濡养,筋骨枯萎乃生。女贞子、墨旱莲精准入肝肾二经,持续涵养肝肾真阴,使得肾精盈满,精可生血,输布百骸,血亦可化精,双向恢复精血相互转化功能正常;淫羊藿温补肾阳,煦暖肝肾,激活脏腑机能,促精血化生不绝;当归补血养肝,畅行肝血,既补绝经失血之亏,又以血荣筋,坚韧筋骨。三、通经络,畅气血:绝经以后,气血渐亏,经络为之痹阻,经行不畅又阻碍气血生成,使得气血愈发亏虚,仿若恶性循环,致精血难达骨骸。四至丸中当归辛散温通,补血活血,破瘀血积滞,疏经络要冲,使气血畅行无阻,确保女贞子、墨旱莲、淫羊藿之滋补能畅达脏腑百骸。经络通气血畅,则肝肾经络再次互通,肝肾阴阳互滋,则筋骨得养。四、调脏腑,助化生:肝肾同源,唯精血化生畅达,方能周身得养。四至丸组方精巧,女贞子、墨旱莲滋阴奠基,提供精血化生物质本源;淫羊藿补肾阳,恢复气血对骨骼的温养功能;当归调和气血,营造和煦化生之境,三者合力,滋补肝肾精血,持续为骨骼生长、修复输送养分,全维度扭转绝经后骨质疏松颓势,纾解患者疾苦,助其复归康健。

临床观察发现,肝肾阴虚型绝经后骨质疏松症患者长期服用二至丸加减方剂后,骨密度检测值有不同程度的提升[47],并且对缓解患者围绝经期综合征症状亦佳[48]。通过补益肝肾,激发肾主骨生髓功能,调节骨代谢相关激素水平,促使钙盐在骨骼中沉积,改善骨骼微观结构,增强骨骼力学强度,有效降低骨折风险,提高患者活动能力与生活质量。我们团队此前的多个动物实验也证实其功效:高剂量四至丸给药能逆转小鼠去卵巢所致骨参数变化,改善骨密度;体内外实验显示,它可抑制破骨细胞过度激活,调节破骨前体细胞自噬,借 AMPK 通路干扰细胞自噬[49],还能抑制破骨、促凋亡,阻断 NF- κ B 等失衡信号传导链,全方位守护骨骼健康[50]。

绝经后女性因肝肾阴虚,常出现腰膝酸软、神疲乏力、眩晕耳鸣、失眠多梦、急躁易怒等围绝经期综合征症状,中医认为是肝肾阴虚致筋脉失养、气血不畅引发。四至丸中的女贞子、墨旱莲调节骨代谢相关激素水平,改善骨质疏松;当归的阿魏酸可以作用血管平滑肌,抑制钙内流,激活腺苷酸环化酶,舒张血管,改善循环,助濡养筋脉止痛[51];淫羊藿苷针对绝经后雌激素低的现象,与雌激素受体结合,上调 OPG 基因、抑制 RANKL 表达,调控破骨细胞[52],从根源减轻骨骼疼痛源。此外,四至丸还能够

调整机体的气血运行,改善肝肾亏虚、气血不畅所致周身乏力、头晕耳鸣等,整体减轻患者痛苦,助其回归生活常态。

6. 结论与展望

“乙癸同源,肝肾同治”理论在阐释绝经后骨质疏松症发病机理及指导治疗策略方面意义深远,为相关研究提供了深刻而独到的见解。四至丸依循此理论,精准聚焦肝肾阴虚这一核心病理机制,在临床应用中已初步彰显出其在改善骨代谢、治疗和预防骨质疏松症方面的积极成效,展现出广阔的应用前景。然而,当前研究仍存在诸多有待深化与拓展的关键领域,尽管在作用靶点方面已有所探索,初步明确了部分关键信号通路及细胞因子的参与作用,但对于四至丸成分之间协同发挥精细调控骨代谢效应的具体分子机制细节,仍未完全洞悉。例如,各药材活性成分与细胞内受体之间的结合亲和力以及在体内动态变化的规律尚未得到研究。未来研究将围绕这些关键问题展开深入探索,为后续研究工作指明方向。

参考文献

- [1] LeBoff, M.S., Greenspan, S.L., Insogna, K.L., Lewiecki, E.M., Saag, K.G., Singer, A.J., et al. (2022) Correction to: The Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*, **33**, 2243-2243. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06479-8>
- [2] Kendler, D.L., Cosman, F., Stad, R.K. and Ferrari, S. (2022) Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, **39**, 58-74. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01936-y>
- [3] Tsai, J.N., Uihlein, A.V., Lee, H., Kumbhani, R., Siwila-Sackman, E., McKay, E.A., et al. (2013) Teriparatide and Denosumab, Alone or Combined, in Women with Postmenopausal Osteoporosis: The DATA Study Randomised Trial. *The Lancet*, **382**, 50-56. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60856-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60856-9)
- [4] Chartrand, N.A., Lau, C., Parsons, M.T., Handlon, J.J., Ronquillo, Y.C., Hoopes, P.C., et al. (2023) Ocular Side Effects of Bisphosphonates: A Review of Literature. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **39**, 3-16. <https://doi.org/10.1089/jop.2022.0094>
- [5] 魏蜀君, 付康华, 何青蔓, 等. 基于网络药理学探讨四至丸治疗绝经后骨质疏松的作用机制[J]. 中药与临床, 2020, 11(4): 15-20.
- [6] 李小茜, 何建成. 肝肾同源理论之溯源[J]. 西部中医药, 2019, 32(9): 45-49.
- [7] 杨雯, 方肇勤, 颜彦. 《难经》有关肝理论的探究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2): 141-143.
- [8] 李忻, 文玉敏, 严美花, 等. 浅谈肝肾同源理论的科学内涵[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11): 3853-3855.
- [9] 郭婷, 滕士超. 基于“乙癸同源”理论谈中医药治疗老年认知障碍[J]. 中国民族医药杂志, 2024, 30(8): 43-46.
- [10] 陈攀, 徐志伟, 敖海清. “肝肾同源”理论研究现状的概述[J]. 北方药学, 2013, 10(2): 68-69.
- [11] Scoditti, E., Sabatini, S., Carli, F. and Gastaldelli, A. (2024) Hepatic Glucose Metabolism in the Steatotic Liver. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **21**, 319-334. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00888-8>
- [12] Welling, P.A. (2016) Roles and Regulation of Renal K Channels. *Annual Review of Physiology*, **78**, 415-435. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105423>
- [13] Roedl, K., Jarczok, D. and Fuhrmann, V. (2017) Organinteraktion Leber und Niere. *DMW—Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **142**, 1365-1372. <https://doi.org/10.1055/s-0043-104465>
- [14] 王耀光. “肝肾同源”理论初探[J]. 中医杂志, 2008, 49(1): 5-7.
- [15] 王健, 李维军, 王海燕, 等. 肝肾同治法治疗妇女绝经后骨质疏松症 38 例疗效观察[J]. 新中医, 2008, 40(6): 54-55.
- [16] 程鉢, 李学智. 基于态靶理论探讨肝肾同治法治疗早发性卵巢功能不全[J]. 光明中医, 2024, 39(24): 4935-4939.
- [17] 干翠萍, 吴耀持. 基于“肝肾同源”理论治疗围绝经期女性小便不禁的疗效观察[J]. 上海医药, 2024, 45(20): 32-35.
- [18] 雷红艳, 黄知曼, 袁源, 等. 基于“肝肾同源”理论探讨滋肾疏肝法治疗围绝经期抑郁症[J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(1): 60-63.
- [19] 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.
- [20] 万雯馨. 绝经后骨质疏松症中医证型分布特点及其发病因素探讨[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2013.

- [21] Lu, L. and Tian, L. (2023) Postmenopausal Osteoporosis Coexisting with Sarcopenia: The Role and Mechanisms of Estrogen. *Journal of Endocrinology*, **259**, Article ID: e230116. <https://doi.org/10.1530/joe-23-0116>
- [22] 陈彦飞, 赵勇, 李元浩, 等. 从“肝肾同源”论雌激素与膝骨性关节炎的相关性[J]. 环球中医药, 2018, 11(4): 566-568.
- [23] 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(2017) [J]. 中国全科医学, 2017, 20(32): 3963-3982.
- [24] Vachliotis, I.D., Anastasilakis, A.D., Goulas, A., Goulis, D.G. and Polyzos, S.A. (2022) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Osteoporosis: A Potential Association with Therapeutic Implications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **24**, 1702-1720. <https://doi.org/10.1111/dom.14774>
- [25] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014版) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010.
- [26] Yoo, J.E., Shin, D.W., Han, K., Kim, D., Yoon, J.W. and Lee, D. (2021) Association of Female Reproductive Factors with Incidence of Fracture among Postmenopausal Women in Korea. *JAMA Network Open*, **4**, e2030405. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30405>
- [27] 中华中医药学会. 骨质疏松性骨折中医诊疗指南[J]. 中医正骨, 2023, 35(1): 1-9.
- [28] Kutsal, F.Y. and Ergin Ergani, G.O. (2021) Vertebral Compression Fractures: Still an Unpredictable Aspect of Osteoporosis. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **51**, 393-399. <https://doi.org/10.3906/sag-2005-315>
- [29] 李鸿, 徐无忌. 加味身痛逐瘀汤治疗骨质疏松椎体压缩性骨折经皮穿刺椎体成形术后残余痛临床研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(11): 1545-1547+1551.
- [30] Harrison, R.A., Siminoski, K., Vethanayagam, D. and Majumdar, S.R. (2007) Osteoporosis-Related Kyphosis and Impairments in Pulmonary Function: A Systematic Review. *Journal of Bone and Mineral Research*, **22**, 447-457. <https://doi.org/10.1359/jbmr.061202>
- [31] 冯兴华, 姜泉, 刘宏潇, 等. 中医辨证治疗强直性脊柱炎的临床疗效评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(10): 1309-1314.
- [32] 马堃, 陈燕霞. 中西医结合治疗围绝经期综合征策略的探讨[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(20): 3899-3906.
- [33] 蔡秀江, 黄美艳, 丁安伟, 等. 二至丸考源及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 272-275.
- [34] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [35] 王浩, 庄威, 薛晓鸥. 中药复方二至丸考源、沿革及现代药理研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(12): 93-97.
- [36] Wang, L., Ma, R., Guo, Y., Sun, J., Liu, H., Zhu, R., et al. (2017) Corrigendum: Antioxidant Effect of *Fructus Ligustri Lucidi* Aqueous Extract in Ovariectomized Rats Is Mediated through Nox4-ROS-NF- κ B Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **8**, Article 590. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00590>
- [37] Cao, M., Wu, J., Peng, Y., Dong, B., Jiang, Y., Hu, C., et al. (2023) *Ligustri Lucidi Fructus*, a Traditional Chinese Medicine: Comprehensive Review of Botany, Traditional Uses, Chemical Composition, Pharmacology, and Toxicity. *Journal of Ethnopharmacology*, **301**, Article 115789. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115789>
- [38] Ma, Z., Tang, X., Chen, Y., Wang, H., Li, Y., Long, Y., et al. (2023) *Epimedium Folium* and *Ligustri Lucidi Fructus* Promote Osteoblastogenesis and Inhibit Osteoclastogenesis against Osteoporosis via Acting on Osteoblast-Osteoclast Communication. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2023**, Article 7212642. <https://doi.org/10.1155/2023/7212642>
- [39] Timalisina, D. and Devkota, H.P. (2021) *Eclipta prostrata* (L.) L. (Asteraceae): Ethnomedicinal Uses, Chemical Constituents, and Biological Activities. *Biomolecules*, **11**, Article 1738. <https://doi.org/10.3390/biom11111738>
- [40] 安然, 蔡铭祺, 覃小燕, 等. 墨旱莲提取物促进小鼠骨髓来源的间充质干细胞迁移和成骨方向分化作用研究[J]. 天津中医药, 2022, 39(2): 259-265.
- [41] 韩琳娜, 康廷国. 墨旱莲中香豆素类成分的药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 227-230.
- [42] 刘艳秋, 马慧朋. 墨旱莲提取物调控 RANKL/RANK/NF- κ B 途径抑制破骨细胞骨吸收活性[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 774-777.
- [43] Hou, Y., Yang, J., Zhao, G. and Yuan, Y. (2004) Ferulic Acid Inhibits Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation Induced by Angiotensin II. *European Journal of Pharmacology*, **499**, 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.107>
- [44] Zhou, Z., Xu, J., Zhao, W., Chen, X., Jin, Y., Tang, N., et al. (2017) Ferulic Acid Relaxed Rat Aortic, Small Mesenteric and Coronary Arteries by Blocking Voltage-Gated Calcium Channel and Calcium Desensitization via Dephosphorylation of ERK1/2 and MYPT1. *European Journal of Pharmacology*, **815**, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.008>
- [45] Mok, S., Chen, W., Lai, W., Leung, P., Wang, X., Yao, X., et al. (2010) Icariin Protects against Bone Loss Induced by

- Oestrogen Deficiency and Activates Oestrogen Receptor-Dependent Osteoblastic Functions in UMR 106 Cells. *British Journal of Pharmacology*, **159**, 939-949. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00593.x>
- [46] Sun, J., Wang, Z. and An, W. (2021) Protection of Icariin against Hydrogen Peroxide-Induced MC3T3-E1 Cell Oxidative Damage. *Orthopaedic Surgery*, **13**, 632-640. <https://doi.org/10.1111/os.12891>
- [47] 曾文泓, 王丽华, 梅鸥. 二至丸治疗绝经后肝肾阴虚型骨质疏松症的临床效果及对骨生化标志物的影响[J]. 中国医学创新, 2020, 17(11): 78-82.
- [48] 黄冬菊, 代芳. 二至丸合大补阴丸加减治疗围绝经期综合症 30 例临床观察[J]. 北方药学, 2014, 11(1): 26-27.
- [49] Huang, Y., Yao, H., Tjahjono, A.W., Xiang, L., Li, K., Tang, J., *et al.* (2024) Si-Zhi Wan Regulates Osteoclast Autophagy in Osteoporosis through the AMPK Signaling Pathway to Attenuate Osteoclastogenesis. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **76**, 236-244. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgad126>
- [50] He, Q., Fu, K., Yao, H., Wei, S., Xiang, L., Liu, S., *et al.* (2022) Traditional Chinese Decoction Si Zhi Wan Attenuates Ovariectomy (OVX)-Induced Bone Loss by Inhibiting Osteoclastogenesis and Promoting Apoptosis of Mature Osteoclasts. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 983884. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.983884>
- [51] 李曦, 张丽宏, 王晓晓, 等. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(6): 1023-1028.
- [52] Si, Y., Li, Y., Gu, K., Yin, H. and Ma, Y. (2024) Icariin Ameliorates Osteoporosis in Ovariectomized Rats by Targeting Cullin 3/Nrf2/OH Pathway for Osteoclast Inhibition. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **173**, Article 116422. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116422>