

基于“肾主骨”理论的中药调控线粒体自噬防治骨质疏松症的研究进展

张孝炯¹, 张 杰^{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二医院骨伤二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年6月30日; 录用日期: 2026年8月5日; 发布日期: 2026年8月18日

摘 要

目的: 系统综述中医“肾主骨”理论指导下, 中药调控线粒体自噬防治骨质疏松症的作用机制与研究进展, 为中医药干预骨代谢疾病提供科学依据。方法: 检索PubMed、CNKI、Bioscience、知网、万方、维普等国内外数据库, 筛选相关文献, 分析中药干预与线粒体自噬的关联性研究。结果: 淫羊藿、骨碎补、补骨脂等单味中药提取物, 以及左归丸、右归丸、八子补肾胶囊、补肾健脾方等中药复方, 可通过PINK1/Parkin通路、ULK1/FUNDC1通路、HIF-1 α /BNIP3通路等多靶点调节线粒体自噬, 改善骨微环境, 延缓骨量流失, 促进成骨。其作用机制与“肾主骨”理论中补肾填精、健脾益气的治法高度契合。结论: 中药调控线粒体自噬为骨质疏松症防治提供了新思路, 但仍需进一步明确其作用靶点及临床转化路径。

关键词

肾主骨, 线粒体自噬, 骨质疏松症, 中药, 机制研究

Research Progress on the Use of Traditional Chinese Medicine to Regulate Mitochondrial Autophagy and Prevent Osteoporosis Based on the Theory of “The Kidney Governs the Bones”

Xiaotong Zhang¹, Jie Zhang^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The Second Department of Orthopedics and Traumatology, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 张孝炯, 张杰. 基于“肾主骨”理论的中药调控线粒体自噬防治骨质疏松症的研究进展[J]. 中医学, 2026, 15(8): 211-218. DOI: 10.12677/tcm.2026.158428

Abstract

Objective: To systematically review the mechanisms and research progress of traditional Chinese medicine (TCM) in regulating mitochondrial autophagy to prevent and treat osteoporosis under the guidance of the TCM theory that “the kidney governs bones”, thereby providing a scientific basis for TCM intervention in bone metabolism disorders. **Methods:** Relevant literature was retrieved from domestic and international databases, including PubMed, CNKI, Bioscience, CNKI Knowledge Base, Wanfang, and VIP, with a focus on studies investigating the relationship between TCM interventions and mitochondrial autophagy. **Results:** Extracts of individual herbs, such as *Lygodium japonicum*, *Achyranthes bidentata*, and *Psoralea corylifolia*, as well as TCM compound formulations, such as Zuogui Wan, Yougui Wan, Bazibushen Capsule, and Bushen Jianshi Formula, can modulate mitochondrial autophagy through multiple pathways—including PINK1/Parkin, ULK1/FUNDC1, and HIF-1 α /BNIP3—to improve the bone microenvironment, delay bone loss, and promote osteogenesis. These mechanisms align closely with the TCM therapeutic principles of “tonifying the kidney and replenishing essence” and “strengthening the spleen and enhancing qi”. **Conclusion:** TCM regulation of mitochondrial autophagy offers novel approaches for osteoporosis prevention and treatment; however, further clarification of its target mechanisms and clinical translation pathways is required.

Keywords

The Kidney Governs Bones, Mitophagy, Osteoporosis, Traditional Chinese Medicine, Mechanistic Studies

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)是一种以骨量下降,骨微结构损坏,导致骨骼脆性增加,从而易发生骨折为特征的全身性骨病。据相关统计数据,全球大约有 18%的人患有 OP,其中女性所占比例为 23%,男性为 12% [1]。国内首次关于骨质疏松症的流行病学调查结果显示,65 岁以上男性的患病率为 10.7%,而女性的患病率高达 51.6%,其发病机制与年龄、女性绝经、生活方式、营养及遗传等因素显著相关[2],这些因素会打破破骨细胞和成骨细胞之间的动态重建平衡,致使骨量减少、骨强度下降,从而诱发脆性骨折,为医疗行业 and 患者家庭产生巨大压力。从中医角度出发,《素问·痿论》有言:“水不胜火,则骨枯而髓虚……发为骨痿。”其中提到的骨痿症状如:腰背部位出现酸痛、四肢感觉乏力以及容易发生骨折等情况,和骨质疏松的表现极为相似;肾主骨首次记载于《黄帝内经》:“肾主骨,生髓”,肾为先天之本,其在体为骨,藏精而生髓。肾精充足,则髓海充盈,骨骼得以滋养,强健有力。反之,若肾精亏损,则髓海空虚,骨骼失养难以支撑久立,遂羸弱无力。二者分别说明了 OP 在中医层面的证候及其病机,而近年来随着中医药分子层面研究的深入[3],许多学者发现,使用具有补肾健骨功效的单味中药或复方时,可通过调控线粒体自噬维持骨细胞稳态,最终实现防治 OP 的疗效。故本文将从“肾主骨”理论出发,总结近年来国内外关于中药调控线粒体自噬防治骨质疏松症的研究进展,为新药研发及精准医疗提供方向。

2. “肾主骨”理论与骨质疏松症的中医阐释

2.1. 古籍记载

《黄帝内经》云“人始生，先成精”，此处的精，即先天之精，而肾藏精，主命火，是生命的原始动力，明末医家李中梓在《医宗必读》有言“先天之本在肾，肾应北方之水……”可见肾在中医传统中拥有其独特的地位；而肾主骨理论起源同样可追溯至《黄帝内经》，在《素问·宣明五气》中就有：“肾主骨，生髓……”的记载，此论述揭示了肾与骨、骨髓之间的密切联系，奠定了肾主骨理论的基础。《素问·逆调论》曰：“肾者水也，而生于骨，肾不生则髓不能满”，《中西汇通医经精义·脏腑之官》曰：“髓者，肾精所生，精足则髓足，髓在骨内，髓足者骨强”，阐述了人体骨骼健康与肾气盛衰之间的直接联系，骨骼依赖骨髓充盈，骨髓依赖肾精的滋养，肾精充足，骨髓生化有源，则骨强健。反之就如《素问·痿论》“肾气热……骨枯而髓减，发为骨痿”，出现“足不任身”“腰脊不举”等证候，与 OP 患者感觉到乏力，腰背容易疼痛，甚至全身骨痛，严重骨质疏松还可导致身体出现驼背等变形情况高度符合。

2.2. 现代研究

近年来随着中医药在动物实验及细胞分子学的研究开展，我们得以知晓：成功建立 SD 大鼠肾阳虚模型后，大鼠会表现出毛发干枯、畏寒喜暖、卷缩弓背等症状，长期监测会发现其活动次数明显减少，骨密度、骨矿含量显著降低[4]；由于肾阳虚，出现海马体内线粒体 ATP 与 AMP 含量的显著降低，神经调节方面导致下丘脑-垂体-靶腺轴功能紊乱，内分泌激素的反馈调节失效，导致海马神经元缺乏能量供给，无法将神经内分泌信号精准传递；在免疫调节方面，由于能量供给不足，免疫细胞与海马神经元细胞之间，通过细胞因子、神经肽等物质相互调节的平衡被打破，最终导致机体神经、内分泌、免疫相关疾病风险上升[5]。顾伏龙[6]通过临床观察自拟方：抗骨疏方，发现其能改善患者骨密度、功能障碍、疼痛程度等方面，同时还通过动物实验，进一步验证了中药干预能显著升高 PINK1、Parkin 及 LC3 的表达，进而在一定程度上恢复线粒体自噬功能，促进线粒体的清除和更新，进而维持骨细胞的正常功能。林伟[7]使用补肾潜阳汤，针对脾肾阳虚型 OP，治疗 12 周后，总有效率 96.08%对比阿仑膦酸钠维 D3 西药组 78.43%，显著降低 β -CTX (β 胶原降解产物，骨吸收指标)，升高 BGP (骨钙素，骨形成指标)；陈柯如[8]使用加味金刚丸，治疗女性绝经后肾阳虚型 OP，治疗 6 个月，可显著增加全髋、腰椎骨密度，调节 RANK/RANKL/OPG 轴。在中医理论指导下，运用中药辨证论治，辨证施治均能取得不错疗效，故收集近年来基于“肾主骨”理论的中药调控线粒体自噬防治骨质疏松症的研究进展，为日后 OP 领域的研究提供方向和思路。

3. 线粒体自噬在防治骨质疏松症中的关键作用

线粒体自噬是一种选择性巨自噬过程，用于识别并清除受损、老化或多余的线粒体。它不仅是维持线粒体网络质量的核心机制，也参与发育、细胞分化以及对各种应激的适应。

3.1. 泛素依赖的线粒体自噬：PINK1-Parkin 通路

在正常线粒体中，丝氨酸/苏氨酸激酶(PINK1)通过外膜和内膜转位酶进入线粒体后，在一系列的加工和降解后，其在线粒体内始终维持极低水平。但当线粒体受损，膜电位($\Delta\Psi_m$)丧失时，PINK1 无法进入内膜，大量累积于线粒体外膜，PINK1 磷酸化线粒体外膜表面的泛素分子，生成磷酸化泛素(pUb)。pUb 作为“锚定信号”与胞质中自抑制状态的 E3 泛素连接酶 Parkin 结合，诱导其构象打开。随后 PINK1 进一步磷酸化 Parkin 自身的类泛素(Ubl)结构域，赋予 Parkin 强大的泛素连接酶活性。激活的 Parkin 在线粒体外膜广泛催化泛素化反应，合成 K63 和 K48 连接的泛素链。PINK1 持续磷酸化这些新生泛素链，产生

更多的 pUb, 形成正反馈环, 使线粒体表面迅速被磷酸化泛素链“装饰”, 与自噬受体结合后, 最终将受损区域孤立包裹, 形成自噬体, 与溶酶体融合后完成降解。

3.2. 泛素非依赖的受体介导线粒体自噬

3.2.1. BNIP3/NIX 通路

BNIP3 和其同源蛋白 NIX (BNIP3L) 属于 BH3-only 蛋白, 受 HIF-1 α 转录调控, 在低氧条件下大量表达。其结构包含与自噬受体相同的 LIR 基序, 可直接诱导自噬。此外, BNIP3/NIX 也能通过影响线粒体分裂蛋白 Drp1 的募集, 协同促发自噬。

3.2.2. FUNDC1 通路

FUNDC1 是线粒体外膜整合蛋白(Tyr18 和 Ser13), 在生理状态下被 Src 激酶和 CK2 磷酸化, 抑制其 LIR 基序与 LC3 的结合。缺氧时, 线粒体蛋白磷酸酶 PGAM5 使 FUNDC1 的 Ser13 去磷酸化, Src 活性降低也使 Tyr18 磷酸化下降, 去磷酸化的 FUNDC1 暴露出 LIR, 与 LC3 亲和力剧增, 高效介导线粒体自噬。

3.2.3. 其他线粒体自噬受体

BCL2L13: 哺乳动物中 BCL2L13 含有 LIR 基序, 能绕过 Parkin 直接诱导自噬, 且在网织红细胞成熟中可替代 NIX 功能。

FKBP8: 外膜蛋白 FKBP8 通过其 N 端 LIR 与 LC3A 结合, 避免受损线粒体依赖泛素信号进入自噬途径。

4. 骨细胞中的线粒体自噬

成骨细胞中线粒体自噬起到维持高能合成、抵抗氧化凋亡的质控作用[3], 主要通过 PINK1/Parkin 通路清除受损线粒体, 减少活性氧(ROS)积累, 避免氧化应激诱导的成骨细胞凋亡, 从而维持成骨功能[9]; 同时在成骨分化过程中, 线粒体自噬通过 ATG7 依赖的代谢重编程, 将细胞能量代谢从糖酵解转向氧化磷酸化(OXPHOS), 为矿化过程提供充足 ATP。

在破骨细胞中, 它具有精准调控信号强度与保障极端微环境作业的能力[10], 破骨细胞受成骨细胞所分泌的骨保护素(OPG)作用, 会激活破骨细胞内的 PINK1/Parkin 通路蛋白, 增强其线粒体自噬, 降低破骨细胞内 ROS 水平, 从而抑制骨吸收功能[11]。同时当线粒体自噬过度激活时, 破骨细胞内 ATP 生成不足, 导致骨吸收能力下降, 反之, 自噬抑制会加剧骨吸收; 泛素特异性蛋白酶 USP8 通过去泛素化稳定 Parkin 蛋白, 维持线粒体自噬水平, 若 USP8 缺失会导致破骨细胞线粒体功能障碍[12], ROS 积累, 进而异常分泌炎症因子, 间接抑制成骨细胞功能。

在间充质干细胞(MSCs)中, 线粒体自噬是决定成骨/成脂分化的代谢开关[13], 线粒体自噬水平适度升高可促进 MSCs 向成骨细胞分化, ATG7 驱动在线粒体自噬通过激活 PI3K-AKT 通路, 重编程能量代谢, 显著提升 MSCs 的成骨分化能力及骨再生效率, 而过度自噬则导致线粒体过度损耗[14], 促使 MSCs 转向脂肪分化, 加剧骨质疏松; MSCs 可通过隧道纳米管(TNTs)向成骨细胞转移健康线粒体, 直接修复其线粒体损伤[15], 若 MSCs 自身线粒体自噬受损(如肥胖状态下), 则丧失转移能力, 导致成骨功能下降, 若遭受辐射损伤后, MSCs 转移的线粒体若功能异常(如 ROS 水平高) [16], 反而会异常激活破骨细胞, 加剧骨溶解。

综上所述: 线粒体自噬失衡打破骨代谢平衡成骨细胞线粒体自噬不足会导致氧化应激累积, 成骨功能下降; 破骨细胞线粒体自噬过度激活, 细胞能量供应不足, 骨吸收会相对减弱; MSCs 线粒体自噬失调

会导致成骨分化障碍、异常分泌炎症因子最终加剧骨流失; PINK1/Parkin 通路在三类细胞中均参与线粒体自噬, 成骨细胞中激活该通路促进骨形成; 破骨细胞中激活该通路抑制骨吸收; MSCs 中激活该通路优化成骨分化。AMPK 通路通过调节自噬水平, 在成骨细胞中促进骨再生, 在破骨细胞中抑制骨吸收。

5. 中药调控线粒体自噬防治骨质疏松症的实验与临床研究

5.1. 单味中药及活性成分

5.1.1. 淫羊藿

淫羊藿最早见于《神农本草经》, 其性温, 味辛、甘, 归肝、肾经, 具有温补肾阳, 强筋骨等疗效, 临床常用于治疗骨质疏松等疾病, 淫羊藿苷(ICA)作为淫羊藿的主要活性化合物, 具有明确的抗骨质疏松作用[17], 王宁[18]等人, 通过绝经后骨质疏松症(PMOP)小鼠模型的建立, 证实了淫羊藿苷可通过雌激素受体 α (ER α)介导的沉默调节蛋白 1 (SIRT1)/叉头框蛋白 O3a (FOXO3a)途径, 提高 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬水平, 从而调节骨代谢, 促进骨重塑, 改善绝经后骨质疏松症。实验中巧妙运用了 ER α 拮抗剂及 SIRT1 抑制剂, 使下游分子出现相应变化, 更具说服力。

5.1.2. 骨碎补

骨碎补为水龙骨科植物槲蕨的干燥根茎, 性温味苦, 归肝、肾经, 具有活血续伤、补肾强骨等功效。其提取物骨碎补总黄酮(TFDF), 具有抗骨质疏松、肾保护、促进骨折愈合及牙齿生长的作用[19], YILI ZHANG [20]团队通过建立结合卵巢切除术与慢性不可预测轻度应激(OVX-CUMS)的小鼠模型, 模拟绝经后 OP 伴有类似抑郁的行为, 通过给予不同浓度的 TFDF, 与模型组和雌二醇治疗组进行比较, 得出 TFDF 组的骨形成标志物表达水平升高, 骨吸收标志物表达水平低于模型组, 其中 TFDF 高剂量组最接近假手术组/雌二醇治疗组; 并发现 TFDF 恢复了 SIRT1-FOXO3-DEPP1 信号传导以及 MC3T3-E1 细胞中的自噬-线粒体平衡, 为 TFDF 治疗绝经后抑郁症 OP 提供了实用的“单药双器官”策略可能。

5.1.3. 补骨脂

补骨脂作为传统中药, 其味辛、苦, 性大温, 归肾、脾经, 具有温补脾肾, 固精缩尿等作用, 其提取物补骨脂素能够调控成骨细胞/破骨细胞平衡, 进而促进骨折愈合[21], 程俊[22]通过细胞分子实验研究发现, 补骨脂素能够提高线粒体自噬相关蛋白 PINK1 和 Parkin 表达, 降低 p62 表达, 这一作用被线粒体抑制剂所抑制, 且分子对接及动力学模拟也显示补骨脂素与 PINK1 直接靶向结合较强, 二者共同指向补骨脂素可能通过激活小鼠颅顶前成骨细胞(MC3T3-E1 细胞)PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬, 清除受损线粒体, 上调成骨相关蛋白表达, 增强成骨活性, 促进骨基质矿化, 在骨质疏松症的防治工作上具有积极效应, 但因其长期或高剂量使用可能存在潜在的肝肾毒性风险[23], 故而仍需进一步实验, 以寻求安全且有效的剂量及使用方法。

5.2. 中药复方

5.2.1. 左、右归丸

左、右归丸是明代著名医家张景岳(张介宾)所创, 他依据《黄帝内经》“阴阳互根”理论, 提出“善补阳者, 必于阴中求阳……善补阴者, 必于阳中求阴”的核心思想, 在两方中均使用了熟地、山药、山萸肉、枸杞、菟丝子、鹿角胶。而左归丸含龟板胶、川牛膝, 重在滋阴; 右归丸含肉桂、附子、当归、杜仲, 重在温阳。现代研究证实其在延缓衰老、调节免疫、抗骨质疏松[24]等方面有广泛药理作用。郭晔[25]成功建立 SD 大鼠绝经后骨质疏松症(PMOP)模型, 并通过对各组大鼠胫骨三维重建(Micro-CT)检测, 显示与模型组比较, 各给药组骨密度、骨体积分数、骨小梁厚度显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), 骨小梁分离

度显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$); 用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清骨钙素(BGP), 发现与模型组比较, 各给药组血清 BGP 含量显著降低($P < 0.01$), 与西药组比较, 左归丸组和右归丸组血清 BGP 含量显著降低($P < 0.01$); 通过 Western Blot 检测, 发现与模型组比较, 各给药组 PINK1 蛋白表达均显著下调($P < 0.01$), 但各给药组 LC3II/LC3I 均高于模型组, 左、右归丸组优于西药组, 说明左、右归丸能促进 LC3I 向 LC3II 转换, 改善线粒体自噬水平。综上该研究证实左、右归丸在促进骨形成的同时, 能通过调控 PINK1/Parkin 信号通路改善线粒体自噬水平, 进而调节骨代谢, 故而可以考虑 PINK1/Parkin 信号通路, 作为左、右归丸防治 PMOP 的新靶点。

5.2.2. 八子补肾胶囊

八子补肾胶囊作为一种补肾填精的中药制剂, 以种子类药为基础, 充分利用种子类药“以子补子”特性来补肾填精, 调理阴阳、温扶元气辅之以充养形神, 临床上常用于补肾抗衰老。近年药理研究显示该药可明显抑制衰老小鼠骨微结构的破坏和骨强度的下降, 恢复氧化还原平衡[26], 但其药理作用机制尚不明确, 故而龚博炆[27]进行动物实验, 通过饲养 SAMP6 小鼠为衰老模型小鼠, 同源抗老化 SAMR1 小鼠作为对照组。实验结果如下: Micro-CT 结果显示, 与对照组相比, 模型组小鼠的腰椎质量明显降低, 与模型组相比, 八子补肾胶囊组中腰椎 Tb.N、Tb.Th、Tb.Sp 和 BV/TV 水平增加, 八子补肾胶囊组小鼠相比模型组小鼠, 周边的皮质骨和中间的松质骨的结构更致密且变厚, 骨小梁增粗, 数量增加, 可见八子补肾胶囊干预后有效恢复了腰椎质量; 后续又针对骨髓间充质干细胞进行体外实验, 在 JC-1 荧光探针实验中, 通过观察对比, 发现八子补肾胶囊能够改善衰老骨髓间充质干细胞线粒体膜电位; 后续又通过 mCherry-GFP-LC3 重组腺病毒转染检测细胞自噬, 发现八子补肾胶囊提升衰老骨髓间充质干细胞内的自噬体以及自噬溶酶体的数量; 通过 Western blot 检测蛋白表达, 结果显示与空白组相比, 模型组 Atg7、Beclin1 和 LC3 蛋白表达明显降低($P < 0.01$, $P < 0.001$), 而 P62 蛋白表达明显升高($P < 0.01$); 使用八子补肾胶囊干预后, 对比模型组 Atg7、Beclin1 和 LC3 蛋白表达显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), P62 蛋白的表达下降($P < 0.05$, $P < 0.01$), 综上: 八子补肾胶囊可能通过改善线粒体功能、调节线粒体自噬等来提升骨髓间充质干细胞的成骨分化能力, 减少成脂分化, 使“骨脂平衡”得到恢复, 从而治疗老年骨质疏松症。

5.2.3. 补肾健脾方

随着物质水平的发展, 生活水平的提高, 人们“肥甘厚味”“不知持满”, 伤及脾肾, 而中医认为肾为先天之源, 脾为后天之本, 故而部分医家主张肾虚脾弱才是骨质疏松的主要病机, 在此思路下辨证论治, 辽宁中医药大学郑洪新教授自拟补肾健脾方, 此方由熟地、鹿角胶、淫羊藿、党参、黄芪、炙甘草组成, 临床研究发现其能显著改善脾肾两虚型原发性骨质疏松患者的临床症状, 防止骨密度下降[28]。为探寻其细胞层面的作用机理及相关离子通道途径, 付夜平[29]聚焦于 ULK1/FUNDC1 通路, 在动物实验中成功建立 SD 大鼠 OP 模型, 后续通过对大鼠左侧股骨及腓肠肌组织使用 Western blot 法, 进行 ULK1、FUNDCl、LC3-II/LC3-I 蛋白的检测, 出现两个结果: 第一, 与正常组相比, 模型组股骨组织 FUNDCl 表达降低, ULK1、LC3-II/I 表达升高, 线粒体自噬水平升高; 与模型组相比, 除补肾组外, 其余各组线粒体自噬均呈现抑制状态; 第二, 与正常组相比, 模型组腓肠肌组织 ULK1、FUNDCl、LC3-II/I 表达均降低, 线粒体自噬水平降低; 与模型组相比, 各用药组 ULK1、FUNDCl、LC3-II/I 表达均升高, 线粒体自噬水平升高。腓肠肌与股骨之间线粒体自噬趋势相反, 这说明在中医补肾健脾的治法干预下可能是通过降低骨组织的线粒体自噬水平、提高肌肉组织的线粒体自噬水平来防止骨质疏松的发生, 其作用机制可能是通过 ULK1/FUNDCl 信号通路调控线粒体自噬水平。孙鑫等[30]则大胆猜测, 探讨补肾健脾方是通过调控 HIF-1 α /BNIP3 通路介导的线粒体自噬而开展动物实验, 在建立 SD 大鼠 OP 模型后, 通过 ELISA 检测血清中 ALP、PINP 含量, 发现与空白组相比, 模型组 ALP 升高, PINP 降低, 与模型组相比, 补肾健脾

方中药组 ALP、PINP 均升高; 与空白组相比, 模型组 ROS 升高, 与模型组相比, 西药组、补肾健脾方高剂量组 ROS 升高, 补肾健脾方中、低剂量组 ROS 降低; Micro-CT 重建结果显示模型组骨小梁相对稀疏, 骨小梁数量减少, 用药组则出现不同程度改善, 其中西药组改变效果最为明显, 同时与空白组相比, 模型组 BMD 降低, 与模型组相比, 西药组及补肾健脾方中、低剂量组 BMD 升高, 补肾健脾方高剂量组 BMD 降低; 通过 Western blot 法对各组大鼠股骨组织线粒体自噬相关蛋白检测结果显示: 与空白组相比, 模型组 HIF-1 α 、P62 蛋白表达降低, BNIP3、LC3-II/I 蛋白表达升高。与模型组相比, 补肾健脾方高剂量组 BNIP3 蛋白表达降低, HIF-1 α 、p62、LC3-II/I 蛋白表达升高; 补肾健脾方中剂量组 HIF-1 α 、BNIP3、P62 蛋白表达升高, LC3-II/I 蛋白表达降低; 补肾健脾方低剂量组 HIF-1 α 、BNIP3、LC3-II/I 蛋白表达降低, P62 蛋白表达升高。综合实验结果显示, 补肾健脾方能够显著改善 OP 大鼠的骨密度及骨组织结构, 同时能促进成骨相关指标 ALP、PINP 高表达, 同时还观察到 OP 大鼠模型中 HIF-1 α 和 BNIP3 的表达异常, 而补肾健脾方干预后, 能够调控该通路相关蛋白的表达, 促进 HIF-1 α 和 BNIP3 蛋白表达, 改善线粒体自噬情况, 但 p62 蛋白检测结果则提示线粒体自噬流可能存在不通畅的情况, 这表明补肾健脾方可能存在其他线粒体自噬调控的补偿机制。综上补肾健脾方可促进 HIF-1 α /BNIP3 介导的线粒体自噬水平, 降低 ROS 表达, 这一发现为从分子机制层面阐释中医药防治 OP 的作用提供了新的靶点和思路。

6. 结论

在“肾主骨”理论指导下, 使用具有补肾功效的中药或者复方已经证实在不同通路上能够调控线粒体自噬, 改善骨代谢, 促进成骨, 达到防治骨质疏松症的效果, 同时避免了西药作用机制单一, 易产生耐药性等缺点, 但根据目前已有研究, 可见目前对于线粒体自噬在 OP 领域还处于动物实验阶段, 临床转化不足。

7. 讨论

目前挑战: 首先中药有效成分往往难以确定, 其效应多样, 临床上更多使用复方, 作为一个整体发挥作用, 故而在未来探究中药介导的线粒体自噬实验设计上, 希望将更多通路蛋白纳入检测范围, 以便更加详尽地分析阐述实验结果。展望: 基于“肾主骨”理论的中药调控线粒体自噬防治骨质疏松症的研究可以立足于前人已有研究, 开展相关中药成分靶点的筛选技术, 结合纳米中药技术, 通过将载体移植到纳米载体表面的配体[31], 实现药物输送到特定的细胞或器官的主动靶向, 以此设计针对特定线粒体自噬靶点的中药临床试验。

参考文献

- [1] Paranthaman, M., Angu Bala Ganesh, K.S.V. and Silambanan, S. (2024) Linking Bone Marrow Fat with Decreased Bone Mineral Density among Indian Patients with Osteoporotic Fracture. *Bioinformation*, **20**, 49-53. <https://doi.org/10.6026/973206300200049>
- [2] 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.
- [3] 时武, 于冬冬. 线粒体自噬在骨质疏松症中的调控机制及中医药干预[J]. 中医临床研究, 2025, 17(29): 128-134.
- [4] 李媛, 许红涛, 李华强, 等. 肾阳虚骨质疏松大鼠动物模型的建立[J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 135-139.
- [5] 侯思宁. 基于线粒体能量代谢探讨“肾脑相济”艾灸对肾阳虚型抑郁症大鼠 NMDAR-p38MAPK 的影响[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2025.
- [6] 顾伏龙. 抗骨疏方治疗脾肾阳虚型绝经后骨质疏松症的临床观察与机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
- [7] 林伟, 章建卫, 黄志明. 自拟补肾潜阳汤联合阿仑膦酸钠维 D3 治疗骨质疏松症疗效及对骨代谢和 TMAO-NF- κ B/NFATc1 通路影响分析[J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(1): 108-115.
- [8] 陈柯如, 张乐, 刘科, 等. 加味金刚丸治疗肾阳虚型绝经后骨质疏松症的疗效及作用机制评价[J]. 现代生物医学

- 进展, 2026, 26(1): 110-116.
- [9] Li, W., Jiang, W., Su, Y., Tu, K., Zou, L., Liao, C., *et al.* (2023) PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy Inhibits Osteoblast Apoptosis Induced by Advanced Oxidation Protein Products. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05595-5>
- [10] 高佳斌, 李天奇, 徐坤, 等. 线粒体自噬调控破骨细胞: 骨质疏松症治疗的新视角[J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(23): 5982-5991.
- [11] 范旗, 马辰希, 董忠. 骨质疏松症的病理基础及治疗进展[J]. 生物医学转化, 2025, 6(4): 50-59.
- [12] Chaugule, S., Yang, Y., Sato, T., Mayer, E. and Shim, J. (2026) USP8-Mediated Mitochondrial Regulation in Osteoclasts Is Essential for Skeletal Development. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **83**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-06012-0>
- [13] 刘小峰, 储旭东, 刘亚兰, 等. 线粒体通过介导骨髓间充质干细胞影响骨代谢的机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(7): 1069-1074.
- [14] 金芳全, 樊成虎, 唐晓栋, 等. 线粒体功能障碍与骨质疏松症相关性研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2023, 43(6): 761-767.
- [15] 叶锋浩, 蒋宜伟, 张业松, 等. 线粒体转移与老年性骨质疏松症相关性研究进展[J]. 医学研究杂志, 2025, 54(6): 6-9, 56.
- [16] Li, J., Chen, X., Ou, L., Ren, L., Xia, J. and Cheng, B. (2025) Myofibroblast-Transformed MSCs Promote Osteoclastogenesis via Mitochondrial Transfer in Osteoradionecrosis of the Jaws. *Materials & Design*, **258**, Article ID: 114626. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2025.114626>
- [17] Gao, L.F. and Zhang, S.Q. (2022) Antiosteoporosis Effects, Pharmacokinetics, and Drug Delivery Systems of Icaritin: Advances and Prospects. *Pharmaceuticals*, **15**, Article 397. <https://doi.org/10.3390/ph15040397>
- [18] 王宁, 丛楠, 刘珣, 等. 基于雌激素受体 α 介导的成骨细胞线粒体自噬调控探究淫羊藿苷改善绝经后骨质疏松症的分子机制[J]. 中国中药杂志, 2026, 51(4): 1016-1030.
- [19] 李中强, 郭文韬, 黄晓巍, 等. 骨碎补化学成分与关节炎治疗研究进展[J/OL]. 人参研究: 1-5. <https://link.cnki.net/urlid/22.1156.S.20260603.1527.008>, 2026-06-12.
- [20] Zhang, Y., Guo, X., Wang, Q., Xiao, L., Liu, Q., Gan, Y., *et al.* (2026) Targeting a Shared Mitophagy Regulator: The SIRT1-FOXO3-DEPP1 Axis Underpins the Dual Bone and Brain Benefits of Total Flavonoids from *Drynaria fortunei*. *Research*, **9**, Article 1125. <https://doi.org/10.34133/research.1125>
- [21] Zhang, T., Han, W., Zhao, K., Yang, W., Lu, X., Jia, Y., *et al.* (2019) Psoralen Accelerates Bone Fracture Healing by Activating Both Osteoclasts and Osteoblasts. *The FASEB Journal*, **33**, 5399-5410. <https://doi.org/10.1096/fj.201801797r>
- [22] 程俊, 郭彦涛, 马露, 等. 补骨脂素通过 PINK1/Parkin 通路调控线粒体自噬促进 MC3T3-E1 细胞成骨分化的研究[J/OL]. 中国中药杂志: 1-12. <https://link.cnki.net/doi/10.19540/j.cnki.cjcmm.20260305.403>, 2026-06-15.
- [23] 杨阔, 高茸, 申宝德, 等. 异补骨脂素的药理作用和肝肾损伤机制研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(11): 1399-1403, 1408.
- [24] 陈知斌, 张文达, 胡美思, 等. 左、右归丸调控 AMPK/mTOR 信号通路促进绝经后骨质疏松症大鼠骨形成的研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3584-3588.
- [25] 郭哋, 任艳玲. 左、右归丸干预 PINK1/Parkin 信号通路调控绝经后骨质疏松症自噬的机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(3): 1208-1212.
- [26] 李红蓉, 魏聪, 集川原, 等. 八子补肾胶囊的抗衰老研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 239-246.
- [27] 龚博扬. 基于骨髓间充质干细胞探讨八子补肾胶囊通过线粒体自噬抗老年性骨质疏松的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2024.
- [28] 顾伏龙, 周斌, 姜江, 等. 补肾健脾壮骨方治疗脾肾两虚型原发性骨质疏松症的临床研究[J]. 中药材, 2019, 42(1): 216-218.
- [29] 付夜平, 杨芳, 孙鑫, 等. 补肾健脾法对 OP 大鼠肌骨中 ULK1/FUNDC1 介导的线粒体自噬的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(7): 953-958.
- [30] 孙鑫, 杨芳, 付夜平, 等. 补肾健脾方调控 HIF-1 α /BNIP3 介导的线粒体自噬影响细胞焦亡改善骨质疏松症的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2026, 37(4): 601-607.
- [31] 田琳, 柯晓, 孙月明, 等. 纳米中药的发展与中药现代化[J]. 世界中医药, 2023, 18(4): 588-592.