

基于中医“脾肾互赞”理论探讨补肾健脾法 治疗绝经后骨质疏松症的作用机理

尹肃¹, 南凯², 余红超¹, 武倩倩¹, 呼延晓婷¹

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046;

2. 西安市红会医院, 陕西 西安 710054)

摘要 绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是女性绝经后雌激素水平下降引发的骨代谢失衡性疾病, 属中医“骨痿”“骨枯”等范畴, 其核心病因病机在于脾肾两虚所致的精微不运、骨失所养。中医“脾肾互赞”理论认为, 脾肾之间具有相互协同、辅助的关系。而脾肾与线粒体之间的关系不容忽视。补肾健脾法是中医治疗 PMOP 的常用治法, 其作用机理可能是通过调节线粒体自噬改善 PMOP 患者的骨代谢失衡。本文概述了脾肾互赞理论及 PMOP 的中医病因病机; 分析了线粒体自噬与 PMOP 的关系; 基于中医“脾肾互赞”理论, 从脾肾与线粒体的关系、补肾健脾法对线粒体自噬的调节作用 2 个方面, 对补肾健脾法治疗 PMOP 的作用机理进行了探讨。

关键词 骨质疏松, 绝经后; 脾肾同治; 健脾; 补肾; 线粒体自噬

骨质疏松症是一种以骨量低下、骨组织微结构破坏导致脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病^[1]。绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是最常见的原发性骨质疏松症类型, 其发病与雌激素水平下降引发的骨代谢失衡关系密切, 可严重威胁中老年女性健康^[2]。中医理论认为, 脾为后天之本, 主四肢肌肉; 肾为先天之本, 藏精主骨; 脾肾之间相互协同、辅助, 即“脾肾互赞”。PMOP 属中医“骨痿”“骨枯”等范畴, 其核心病机在于脾肾两虚所致的精微不运、骨失所养。补肾健脾法是中医治疗 PMOP 常用的方法。该方法针对绝经后女性肾精亏虚、天癸衰竭导致的骨失充养, 和脾失健运、精微不布所致的骨骼失荣, 通过补肾填精和健脾益气以充养先天、调补后天, 补肾和健脾协同作用达到改善骨代谢、提高骨密度的目的。研究^[3]表明, 补肾健脾复方可通过肾脾相互滋养的协同模式, 有效降低 PMOP 患者血清中炎症因子水平, 提高患者的骨密度。

线粒体是一种存在于大多数真核细胞中的双层膜结构细胞器, 负责细胞呼吸和能量代谢, 其功能障碍与多种疾病的发生发展有关。线粒体自噬是细胞内重要的选择性自噬过程, 目的是清除受损或老化的线粒体, 对于维持细胞内线粒体的质量和数量具有重

要意义^[4-5]。近年来, 线粒体自噬在骨代谢调控中的作用逐渐被揭示, 线粒体自噬功能障碍已被确定为导致骨质流失的重要因素^[6]。从主司“能量”的角度来看, 先天之本肾和后天之本脾与线粒体之间的关系不容忽视。研究^[7-9]表明, 补肾健脾类中药可通过调节线粒体自噬改善骨质疏松模型动物的骨微结构。

为进一步了解补肾健脾法治疗 PMOP 的作用机理, 为中医药精准治疗 PMOP 提供理论基础, 我们概述了“脾肾互赞”理论及 PMOP 的中医病因病机, 分析了线粒体自噬与 PMOP 的关系, 基于“脾肾互赞”理论对补肾健脾法治疗 PMOP 的作用机理进行了探讨。

1 “脾肾互赞”理论及 PMOP 的中医病因病机

李中梓在《医宗必读》中提出, “脾、肾者, 水为万物之元, 土为万物之母, 二藏安和, 一身皆治, 百病不生……脾安则肾愈安……肾安则脾愈安也”, 认为“二藏有生人之根本”“二藏有相赞之功能”。“脾肾互赞”理论强调脾与肾在生理功能上相互依存、相互资生的关系, 体现了中医学“先天(肾)与后天(脾)共养生命”的核心思想^[10]。脾主运化水谷精微, 将饮食转化为气血, 濡养全身脏腑, 为肾精的持续充养提供物质基础; 而肾主藏精, 主骨生髓, 肾精化生肾气, 激发脾的运化功能, 为脾的生理活动提供原动力。二者精微互化、水液同调、互滋互生。

肾藏精, 主骨生髓, 是骨骼健康的关键^[11]。《素问·上古天真论》曰: “女子……七七, 任脉虚, 太冲脉

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2024JC-YBQN-0896); 西安市卫生健康委员会科研项目 (2024qn11)

通讯作者: 南凯 E-mail: drnankai@xjtu.edu.cn

衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”《素问·痿论》曰:“肾主骨髓,故热则骨枯而髓减,发则为骨痿……肾者,水藏也。今水不胜火,则骨枯而髓虚,故足不任身,发为骨痿。”女性绝经后生理机能衰退,肾阴不足,虚火内生灼伤阴津致肾中精气不足、骨髓空虚,骨骼失去滋养而脆弱无力^[12]。因此,中医学界多认为,骨质疏松症的主要病机是肾虚血瘀。但脾为后天之本、气血生化之源,筋骨肌肉的营养状态依赖于脾对水谷精微的运化功能,筋骨肌肉的痿废不用均与脾虚有关。脾虚是骨质疏松症发病的主要病因之一^[13]。《四圣心源》曰:“肌肉者,脾土之所生也,脾气盛则肌肉丰满而充实。”肾虚元气不足,肾阳无法温煦脾脏,致使脾运化功能衰退;脾虚阳气不能升发、水谷不能运化,五脏失于濡养,会加重肾虚。PMOP 是脾肾两脏精气互损所致,其核心病因病机在于脾肾两虚所致的精微不运、骨失所养。

2 线粒体自噬与 PMOP 的关系

线粒体自噬与 PMOP 的发生发展有着密切联系,其影响 PMOP 的机制主要与氧化应激反应、PTEN 诱导的激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) / Parkin 信号通路和 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

2.1 氧化应激反应

女性绝经后雌激素水平下降会诱发线粒体功能障碍及氧化应激反应,产生过量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 而抑制成骨细胞生成、促进破骨细胞活化。氧化应激反应是体内氧化和抗氧化作用失衡,引起中性粒细胞炎症和蛋白酶分泌增多,产生大量氧化产物的反应。氧化应激反应产生过量的 ROS 可直接损伤线粒体 DNA 及呼吸链复合物,导致线粒体膜电位去极化,进而激活线粒体自噬。当线粒体自噬过程受到干扰时,会导致线粒体功能障碍,进而加剧氧化应激反应的程度。研究^[14-15]发现,氧化应激与炎症反应在 PMOP 的发生发展中具有关键性作用。邓若尘等^[16]研究发现,PMOP 患者血清中 8-羟基脱氧鸟苷水平明显降低,认为氧化应激反应与 PMOP 的发生发展紧密相关。

2.2 PINK1/Parkin 信号通路

PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬是清除损伤线粒体的主要途径^[17]。李微等^[18]研究发现,雌激素水平下降可导致成骨细胞线粒体膜电位降低,促使 PINK1 在线粒体外膜积累并激活 E3 泛素连接

酶 Parkin, 进而通过泛素化修饰受损线粒体表面蛋白,募集自噬受体蛋白形成自噬体。雌激素受体 α 信号减弱可抑制 PINK1/Parkin 信号通路活性,导致线粒体自噬清除能力下降,致使功能异常线粒体蓄积并释放过量 ROS,通过激活活化 B 细胞核因子 κ 轻链增强子信号通路促进破骨细胞分化,同时抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路阻碍成骨细胞矿化,最终导致骨吸收-形成耦联失衡^[19]。

2.3 Wnt/ β -catenin 信号通路

PMOP 的发生与 Wnt/ β -catenin 信号通路异常及线粒体自噬失调有密切关系。 β -catenin 核转位可上调自噬相关基因表达,增强线粒体自噬能力。雌激素缺乏可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路活性,导致 β -catenin 核转位减少,进而下调成骨细胞分化关键因子及线粒体生物合成调控因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂-1 α 的表达,使线粒体功能受损并诱发氧化应激反应^[20]。线粒体自噬障碍导致 ROS 过量蓄积,可抑制 Wnt 配体分泌并激活糖原合成酶激酶-3 β ,加剧 β -catenin 磷酸化降解,抑制 Wnt 靶基因表达,导致成骨细胞分化受阻。

3 补肾健脾法通过调节线粒体自噬治疗 PMOP 的作用机理

3.1 脾肾与线粒体的关系

3.1.1 脾与线粒体的关系 中医理论认为,脾的功能在于运化水谷精微,化生气血,滋养五脏六腑及四肢百骸。脾运化功能的强弱直接影响着人体肌肉是否强健及四肢功能的发挥^[21]。金元四大家之一李东垣认为,脾胃功能正常是人体保持健康的根本。其在《脾胃论》中曰:“元气之充足,皆由脾胃之气无所伤,而后能滋养元气。若胃气之本弱,饮食自倍,则脾胃之气既伤,而元气亦不能充,而诸病之所由生也。”线粒体的主要功能是进行有氧呼吸并合成腺苷三磷酸,为细胞活动提供能量支持,被称为细胞内的“能量工厂”。线粒体自噬是细胞在应对氧化应激反应等压力条件下的生物学现象,用于清除多余的或功能失调的线粒体,以维持线粒体数目和质量的平衡,对于整个线粒体网络的功能完整性和细胞生存来说十分关键。从能量生产和调节的角度来看,脾和线粒体的功能十分相似。另外,线粒体对体液环境变化十分敏感,体液稳态失衡与线粒体功能障碍关系密切。中医以健脾为主的“培土制水”法,可通过促进水液代谢改善线

粒体功能^[22]。

3.1.2 肾与线粒体的关系 中医理论认为,肾为封藏之本、精之处,肾精为生命活动的物质基础,主司生长发育与能量化生。线粒体通过自噬选择性清除受损的线粒体,维持细胞能量供应及氧化还原稳态^[23]。这与肾精主生长发育与能量化生的功能相契合。肾虚状态下能量代谢障碍常伴线粒体自噬异常。具有补肾益气作用的中药复方可减少 ROS 堆积,提高线粒体的膜电位,影响线粒体的活性^[24]。补肾中药还可通过激活 PINK1/Parkin 信号通路增强线粒体自噬,修复线粒体网络功能,改善细胞能量危机^[25]。何林熹^[26]研究发现,肾阳虚体质受试者的线粒体基因组中存在一些共同的单核苷酸多态性位点,这些位点与衰老进程、能量代谢、生殖功能及精神情志异常相关,表明线粒体基因单核苷酸多态性改变可能是肾阳虚体质形成的生物学基础。

3.2 补肾健脾法对线粒体自噬的调节作用

机体的衰老伴随着线粒体功能的下降,线粒体自噬能力减弱会引起肌肉、骨骼功能的衰退^[27]。补肾健脾中药能够调控氧化应激反应,影响 PINK1/Parkin、Wnt/ β -catenin 信号通路,并通过这些机制调节线粒体自噬,促进受损线粒体清除,重建线粒体能量代谢网络,提高成骨细胞活性,改善骨代谢失衡。

PMOP 的中医病因病机是肾精亏虚、脾失健运;西医病理是氧化应激反应,导致 ROS 大量蓄积,直接损伤线粒体功能并抑制线粒体自噬活性,线粒体自噬受到抑制又加重氧化应激反应^[28]。中医“脾肾互赞”理论指导下的补肾健脾法通过增强脾肾协同作用打破了这一恶性循环。补肾经典方左归丸和右归丸可调控 PINK1/Parkin 信号通路,影响该信号通路介导的线粒体自噬,从而改善骨代谢^[29]。补肾健脾活血方可减轻成骨细胞的氧化应激损伤,调控线粒体介导的细胞凋亡^[30];还可通过影响成骨细胞中 Wnt 信号通路的表达,提高成骨细胞的活性及分化能力^[31]。

4 小结

PMOP 的中医病因病机以脾肾两虚为本。现代研究则发现,线粒体自噬异常导致的骨代谢失衡与 PMOP 的发生发展存在密切关联。补肾健脾法通过调控氧化应激反应、影响 PINK1/Parkin 和 Wnt/ β -catenin 信号通路,清除受损线粒体、促进成骨分化,改善 PMOP 的骨稳态失衡。补肾健脾法治疗 PMOP 不

是单一路径的干预,而是脾肾功能“生化互资、气化相协”的系统调节,充分体现了中医“脾肾互赞”理论与现代“代谢-自噬调控”理论的深度融合,为 PMOP 的防治提供了新的范式。

关于补肾健脾法治疗 PMOP 具体作用机制的研究仍具有以下不足:①脾肾两虚证候的代谢组学特征尚未系统解析,缺乏与线粒体自噬相关的特异性生物标志物;②目前的相关研究多为动物实验,临床循证证据薄弱,中药复方干预的长期疗效及安全性有待验证;③中药复方成分复杂,调控线粒体自噬的关键活性成分及多靶点协同机制尚未明确。未来研究需整合代谢组学、转录组学及蛋白质组学技术,构建“证候-代谢-靶点”多维关联模型,筛选脾肾两虚证候的核心分子标记;同时开展多中心临床研究,验证补肾健脾法的临床转化潜力;还需结合分子对接、网络药理学及基因编辑技术,阐明中药复方中活性成分对线粒体自噬网络的精准调控机制,为开发靶向线粒体质量控制的中药、创新制剂奠定基础。

基于中医“脾肾互赞”理论探讨补肾健脾法通过调节线粒体自噬治疗 PMOP 的作用机理,为推动 PMOP 的精准治疗提供了理论基础,有利于 PMOP 防治体系的创新发展。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3): 281-309.
- [3] 卢朝霞, 王欣, 周少怀. 补肾健脾汤对绝经后骨质疏松症患者细胞因子及骨密度水平的影响[J]. 陕西中医, 2017, 38(4): 438-439.
- [4] 王意园, 刘斯仪, 姜虹会, 等. 线粒体自噬调节骨重建及药物干预作用的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(11): 1483-1490.
- [5] 程婧, 魏林, 李苗. 线粒体动力学及线粒体自噬调控机制的研究进展[J]. 生理学报, 2020, 72(4): 475-487.
- [6] 陈明杏, 文皓楠, 刘小钰, 等. 线粒体自噬在绝经后骨质疏松症中的调控机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(4): 209-214.
- [7] 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.
- [8] 文晓晨, 刘若实, 朱克, 等. 补肾健脾法调控自噬相关

- PINK1/Parkin 信号通路治疗糖尿病性骨质疏松症[J]. 中国中医基础医学杂志, 2025, 31(4): 649 - 654.
- [9] 米健国, 乔荣勤, 刘少津. 补肾健脾活血方干预骨质疏松模型大鼠骨代谢、氧化应激及自噬的变化[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(26): 4147 - 4152.
- [10] 黄锴, 周大鹏. 基于“脾肾互赞”探讨老年性骨质疏松辨治思路[J]. 实用中医内科杂志, 2025, 39(5): 137 - 139.
- [11] 王岚, 王平, 邹新蓉, 等. 从“肾藏精主骨”理论探讨中医药治疗 CKD 骨-血管轴病变的机理[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(2): 385 - 387.
- [12] 赖依瑶, 吴冬梅. 基于“阳化气, 阴成形”探讨脾肾阳虚型绝经前后诸证的辨治[J]. 湖北中医杂志, 2025, 47(5): 53 - 56.
- [13] 戴志远, 杨浩森, 严寅嘉, 等. 基于“脾主为卫”理论从脾论治骨质疏松症[J]. 中医正骨, 2024, 36(8): 66 - 68.
- [14] 孙振双, 耿元卿, 张丽君, 等. 氧化应激介导绝经后骨质疏松发病机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(8): 1063 - 1067.
- [15] 智信, 陈晓, 苏佳灿. 绝经后骨质疏松症发病机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(11): 1510 - 1513.
- [16] 邓若尘, 房庆城, 方睿. 绝经后骨质疏松症与氧化应激的相关性研究[J]. 现代医院, 2022, 22(2): 310 - 312.
- [17] 周俊, 胡彝, 戴力维, 等. 中药对线粒体自噬影响的研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(22): 50 - 54.
- [18] 李微, 张博, 张雨薇, 等. 雌激素调节骨代谢作用的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2): 262 - 266.
- [19] 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.
- [20] 廖秀凤, 陈叶. 基于 MicroRNA 介导 Wnt/ β -catenin 通路防治绝经后骨质疏松的中西医研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(29): 3298 - 3303.
- [21] 吕林, 王凤云, 马祥雪, 等. 中医脾虚本质科学内涵研究之探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(3): 622 - 627.
- [22] 林海鸣, 郑敏麟, 阮诗玮, 等. 水湿困脾证与线粒体的关系研究[J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27(3): 35 - 38.
- [23] 李凤娇, 顾雯, 俞捷, 等. 线粒体自噬机制、相关疾病及中药对其调节作用的研究进展[J]. 中国药房, 2018, 29(20): 2865 - 2871.
- [24] 樊立鹏, 孙自学, 门波, 等. 益肾通络方改善精子线粒体膜电位的临床研究[J]. 中药材, 2024, 47(6): 1553 - 1556.
- [25] 马洪月, 宋琳, 朴钟源, 等. 线粒体自噬在临床疾病中的作用及中药对其影响的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 250 - 257.
- [26] 何林熹. 中医体质分类辨识及肾阳虚体质线粒体基因 SNP 研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [27] 黄佳纯, 黄宏兴, 万雷, 等. 脾肾-肌骨-线粒体理论探析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(12): 1844 - 1847.
- [28] 郝彦宏. 线粒体氧化应激在绝经后骨质疏松中的作用机制[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2024.
- [29] 郭晔, 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.
- [30] 李颖, 林燕平, 黄佳纯, 等. 补肾健脾活血方调控 Apaf-1/CHOP-Caspase-9/Bcl-2 通路抑制成骨细胞氧化应激[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(5): 649 - 654.
- [31] 吴睿哲, 吴洁, 刘凯, 等. 基于分子对接及实验验证研究补肾健脾活血方通过 Wnt 信号通路防治骨质疏松症的作用机制[J]. 中医药导报, 2022, 28(8): 27 - 31.

(收稿日期: 2025-02-21 本文编辑: 时红磊)

(上接第 49 页)

- [39] PUROHIT S D, SINGH H, BHASKAR R, et al. Gelatin-alginate-cerium oxide nanocomposite scaffold for bone regeneration[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 116: 111111.
- [40] 孟令杰, 钱辉, 盛晓磊, 等. 3D 打印建模联合骨水泥成形微创治疗塌陷 Sanders III 型跟骨骨折[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(24): 3784 - 3789.
- [41] 刘崑, 宗雅琪. 四肢骨缺损患者治疗的研究进展[J]. 医疗装备, 2022, 35(16): 183 - 185.
- [42] 石永新, 逢增金, 羊明智, 等. 3D 打印技术制备聚磷酸钙/淫羊藿苷骨支架诱导骨髓间充质干细胞成骨分化治疗骨缺损[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(21): 3309 - 3315.
- [43] 孙果梅, 刘群, 刘永章. 3D 打印在骨科手术中的安全性和有效性: 系统综述和 Meta 分析[J]. 中国医疗设备, 2020, 35(4): 142 - 148.
- [44] 刘嗣聪, 刘宏治, 殷亚然. 生物可降解聚酯/生物陶瓷 3D 打印骨组织工程支架研究进展[J]. 复合材料学报, 2024, 41(4): 1672 - 1693.
- [45] 吴吉岑元, 朱舟, 裴锡波. 3D 打印水凝胶仿生结构修复运动系统的组织损伤[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(29): 4703 - 4709.

(收稿日期: 2025-04-18 本文编辑: 时红磊)