

## 基于线粒体自噬从“虚气留滞”理论探讨 原发性骨质疏松症的病机与治疗

张佳丽<sup>1</sup>, 张宇彬<sup>1</sup>, 宋若莹<sup>2</sup>, 李健强<sup>1</sup>, 李峰<sup>3</sup>, 郭珈宜<sup>3\*</sup>

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 河南中医药大学 骨伤学院, 郑州 450046;

3. 河南省洛阳正骨医院 (河南省骨科医院), 河南 洛阳 417002)

**[摘要]** 原发性骨质疏松症(POP)是以骨量减少、骨微结构退化及骨脆性增加为特征的代谢性骨骼疾病,其发病机制涉及遗传、衰老、内分泌及环境等多种因素的交互作用,至今尚未完全阐明。线粒体功能障碍可引起三磷酸腺苷(ATP)生成不足及活性氧(ROS)异常堆积,激活氧化应激与炎症通路,进而抑制成骨细胞分化、促进破骨细胞活化,加剧POP的骨代谢负平衡。线粒体自噬作为线粒体质量控制的核心机制,能够选择性识别并清除受损线粒体,有效减少ROS堆积和能量代谢障碍,从而维持成骨-破骨细胞分化平衡。其在维持骨稳态及POP的预防与治疗中发挥关键作用。中医学“气化”功能与线粒体在能量生成及物质转化中的作用存在相似性;而“虚气留滞”的病理状态可能与线粒体自噬功能障碍相关联,“痰瘀互结”的致病特点亦与自噬流受阻诱发的代谢废物堆积有相通之处。该文基于“虚气留滞”理论,探讨其与线粒体自噬的相关性,并以此为切入点,阐释其在POP发病机制中的潜在作用。同时,结合POP“因虚致滞、虚实夹杂”的病机特点,提出基于“益气扶正、通络行滞”法从线粒体自噬视角论治POP的新思路,以期为进一步探索中医药防治POP提供理论支撑与研究启示。

**[关键词]** 原发性骨质疏松症; 虚气留滞; 线粒体自噬; 骨代谢; 中医药

**[中图分类号]** R681;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)20-0230-12

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20260713

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20260604.1457.003>

**[网络出版日期]** 2026-06-04 16:59:11



## Exploring Pathogenesis and Treatment of Primary Osteoporosis from Theory of Qi Deficiency and Stagnation and Mitochondrial Autophagy

ZHANG Jiali<sup>1</sup>, ZHANG Yubin<sup>1</sup>, SONG Ruoying<sup>2</sup>, LI Jianqiang<sup>1</sup>, LI Feng<sup>3</sup>, GUO Jiayi<sup>3\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. College of Orthopedics and Traumatology, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046,

China; 3. Luoyang Orthopedic-traumatological Hospital of Henan Province (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Luoyang 471002, China)

**[Abstract]** Primary osteoporosis (POP) is a metabolic bone disease characterized by reduced bone mass, degenerated bone microstructure, and increased bone fragility. Its pathogenesis involves the interaction of multiple factors such as genetics, aging, endocrine, and environment, which remain incompletely elucidated. Mitochondrial dysfunction can lead to insufficient adenosine triphosphate (ATP) production and abnormal accumulation of reactive oxygen species (ROS), activating oxidative stress and inflammation pathways, thereby inhibiting osteoblast differentiation and promoting osteoclast activation, exacerbating the negative bone metabolism balance in POP. Mitochondrial autophagy, as the core mechanism of mitochondrial quality control, selectively identifies and clears damaged mitochondria to effectively reduce ROS accumulation and energy metabolism disorders, thus maintaining the balance between osteoblast and osteoclast differentiation. It plays a critical role in maintaining bone homeostasis and

**[收稿日期]** 2026-03-17

**[基金项目]** 国家中医药管理局科技专项(GZY-KJS-2023-012);河南省中医药科研专项(2025ZY1020);全国中医学学术流派传承工作室第二轮建设项目(国中医药人教函[2019]62号)

**[第一作者]** 张佳丽,在读硕士,从事中医药防治骨关节病方面的研究,E-mail:2725879412@qq.com

**[通信作者]** \*郭珈宜,硕士,教授,主任医师,博士生导师,从事中医药防治骨关节病方面的研究,E-mail:1184760535@qq.com

the prevention and treatment of POP. The traditional Chinese medicine (TCM) theory of Qi transformation shares similarities with the functions of mitochondria in energy generation and substance conversion. The pathological state of Qi deficiency and stagnation may be associated with mitochondrial autophagy dysfunction, and the pathogenic characteristics of combined phlegm and stasis align with the metabolic waste accumulation induced by obstructed autophagy flow. This article explores the correlation of the theory of Qi deficiency and stagnation with mitochondrial autophagy and elucidates its potential role in the pathogenesis of POP. Additionally, considering the pathogenesis features of POP, which involve deficiency causing stagnation and a mixture of deficiency and excess, this article proposes a novel therapeutic approach: tonifying Qi to support the body and unblocking collaterals to resolve stagnation from the perspective of mitochondrial autophagy. This article aims to provide theoretical support and research insights for further exploration of TCM in the prevention and treatment of POP.

**[Keywords]** primary osteoporosis; Qi deficiency and stagnation; mitochondrial autophagy; bone metabolism; traditional Chinese medicine

骨质疏松症(OP)是一种以骨量减少、骨微结构退化及骨脆性增加为主要病理特征的代谢性骨骼疾病,显著提升了骨折发生的风险<sup>[1]</sup>。该病临床主要分为原发性和继发性两大类,其中,原发性骨质疏松症(POP)作为一种与增龄及遗传、环境等因素密切相关的“无声流行病”,好发于老年人群及绝经后女性<sup>[2]</sup>。流行病学数据显示,我国POP平均患病率约为13%,且随着老龄化进程加速,其发病率呈正增长态势,已成为威胁人类健康的十大慢性疾病之一<sup>[3]</sup>。POP的临床表现不仅限于骨关节疼痛、脊柱变形及肢体短缩等躯体症状,多数患者还伴随焦虑、抑郁等精神心理障碍,且心理症状的严重程度与性别无关<sup>[4]</sup>。然而,由于POP的发病机制尚未完全阐明,临床治疗多以对症治疗为主,目前主要依赖钙剂、维生素D补充剂及抗骨质疏松药物,虽然能缓解症状,却难以从根本上逆转病程进展;加之长期用药存在疗效折扣及不良反应风险,致使患者依从性降低,很大程度上制约了临床疗效的发挥<sup>[5-6]</sup>。相比之下,中医药在POP的临床防治中展现出独特优势。多项针对骨质疏松的临床研究证实,龟鹿二仙汤能显著下调骨转换标志物并抑制炎症<sup>[7]</sup>;二仙补肾汤可提升骨密度及调节性激素<sup>[8]</sup>;左、右归丸加减能缓解疼痛并双向调控骨代谢指标<sup>[9]</sup>;补肾活血汤则在改善证候及降低骨折风险方面疗效确切<sup>[10]</sup>。然而,这些方药在临床上展现出的“多靶点骨保护”优势,其背后的微观生物学基础尚未被完全阐明。

线粒体自噬是细胞通过特异性识别并降解受损或功能失调的线粒体,以降低细胞内活性氧(ROS)水平、维持细胞活性的关键防御机制<sup>[11]</sup>。在骨代谢领域,该机制对骨髓间充质干细胞(BMSCs)、成骨细胞及破骨细胞的增殖、分化及功能表达具有显著的调控作用,是维持骨稳态的重要环节<sup>[12-13]</sup>。研究表明,线粒体自噬维持着各类骨细胞的分化平衡,一旦这一过程发生异常,将导致线粒体功能障碍,进而破坏骨细胞的生存微环境<sup>[14]</sup>。这一病理改变恰与中医“虚气留滞”之“本虚标实”病机相契合:三磷酸腺苷(ATP)生成不足对应“虚气”内生之“本”,受损线粒体清除障碍对应“痰瘀留滞”之“标”。然而,现有西医研究常忽视能量代谢与废物清除的整体联动,中医研究则少有深究其微观生物学基础。笔者认为,将“气化失司”与线粒体自噬相结合,不仅能为“虚气留滞”理论提供现代生物学注脚,更能为POP病机阐释提供“微观-宏观”互通的新视角,阐明中医药靶向调节线粒体自噬防治POP的科学内涵。

中医药防治POP的临床有效性已得到广泛验证,为从线粒体自噬机制角度阐释其科学内涵提供了坚实的实践基础。因此,本文将立足于“虚气留滞”理论,结合线粒体自噬在POP发病过程中的关键作用,深入剖析其中西医病理机制。同时,进一步阐明在“益气扶正,通络行滞”治则指导下,中医药通过靶向调节线粒体自噬以防治POP的科学内涵。

## 1 虚气留滞的理论溯源

“虚气”一词最早见于《黄帝内经》,现多引申指代“气血阴阳失和”或“脏腑精气亏虚”的病理状态。该理论源于《素问》“气滞则血瘀”之论,至宋代杨士瀛在《仁斋直指方》中首次明确记载其病候特征,指出脾气虚无力推动致气滞,明确了虚证是郁滞发生的前提条件<sup>[15]</sup>。现代医家王永炎院士系统确立了“虚气留滞”理论,认为其核心病机在于“因虚致实”的动态演变,即元气衰微导致虚气丛生,继而引发气血津液输布失常,形成痰瘀等病理产物<sup>[16]</sup>。该理论强调“虚气在先,以虚为本;留滞在后,以滞为标”,其中“虚气”涵盖气、血、阴、阳及脏腑亏虚,而气为生命活动之基,故诸虚中以气虚为主;“留滞”则是因气机不畅导致物质停聚所形成的病理产物<sup>[17]</sup>。在这一病理过程中,因虚致滞、滞而累虚,虚与滞互为因果,邪实拥塞进一步扰乱气机、堵塞营卫,从而加重脏腑虚弱。这种本虚标实、虚实夹杂的病理状态,不仅是中医心脑血管疾病防治的关键环节,更是许多慢性疾病共同的病理特征,目前在骨质疏松症等慢性疾病诊疗领域被广泛发掘应用<sup>[18-19]</sup>。

近年来,“虚气留滞”理论的科学内涵在多种慢性疾病中得到了证实。该病机实质上是细胞能量代谢衰退与病理产物蓄积的生物学缩影。例如在慢性心力衰竭中,“虚气”被证实与线粒体动力学紊乱及铁死亡导致的脂质过氧化高度契合,而炎症反应则是“留滞”的微观映射<sup>[20]</sup>;在糖尿病周围神经病变中,PTEN诱导激酶1/帕金蛋白(PINK1/Parkin)介导的线粒体自噬受阻直接对应了“因虚致滞”引起的代谢毒物蓄积<sup>[21]</sup>。此外,在慢性阻塞性肺疾病<sup>[22]</sup>、难治性咳嗽<sup>[23]</sup>及类风湿关节炎<sup>[24]</sup>中,脏腑虚损与痰瘀交结的病理网络,亦被证实是机体自我更新失衡的体现。这为将“虚气留滞”引入POP的机制研究提供了坚实的旁证。

## 2 虚气留滞与POP

### 2.1 肝脾肾虚、虚气内生为POP发病之本

**2.1.1 肾气亏虚,虚气内生之源** 中医学理论认为,肾为先天之本,内藏精气,所化生的元气是生命活动的根本动力,而肾

主骨生髓则是骨骼强健的物质基础。《素问·骨空论》言“肾虚则骨空”，指出肾中精气盈亏直接决定骨髓充盈度，进而影响骨质坚实程度。生理状态下，肾精充沛则髓生有源，骨得髓养而坚韧致密，正如《四圣心源》所云“髓足则筋骨坚硬”。然而，随着年岁增长，肾中精气必然由盛转衰，天癸耗竭，冲任气血渐亏。若因年迈体弱、劳倦内伤或久病累及，致使肾气进一步亏损，则精不化髓，骨骼失养而脆弱无力。正如《素问·痿论》所载：“肾气热，则腰脊不举，骨枯而髓减，发为痿”，此时骨髓空虚，骨质退变，发为骨痿。《脉经》亦将此概括为“足少阴气绝”，印证肾气虚损程度之深。从病机本质而言，肾气亏虚不仅意味着物质基础匮乏，更代表气化功能减退，因虚无力推动与防御，致使正气不足以维持内环境稳态，虚气内生留滞骨髓，故肾气亏虚是POP发病的始动环节与根本源头。

**2.1.2 肝肾同损，精血失于充养** 在生理上，肝肾二脏同居下焦，借经络相通，构成了“乙癸同源”的紧密联系，二者在精血化生与输布上维持着动态平衡。肾藏精，肝藏血，精血之间通过“母子相生”的机制相互转化，这种互资互用的关系是维持骨骼强健的物质基础。《石室秘录》曾指出：“肝为木脏，木由水所生，其源在肾”，说明肾精充盈是肝血化生的前提。对于POP患者而言，其发病过程并非单一脏腑的孤立病变，而是呈现出一种“母病及子”或“子盗母气”的渐进式演变。若因年老体衰、久病劳倦或情志内伤，首先导致肝血暗耗，肝主疏泄功能失常，气血不能下注冲任以养筋骨，便会下汲肾精，致使肾精亏虚。肝主筋，肾主骨，筋骨相连，一旦肝肾精血双亏，必致筋骨同病。《素问·六节藏象论》云肝“其充在筋”，若肝血不足，筋膜失养，则骨骼失去筋膜的强力约束与支撑，力学结构不稳；正如《素问·痿论》所云：“肝主筋而藏血……虚劳损血耗髓，故伤筋骨也”。这种“血不养筋”与“精不生髓”的双重病理改变，使得骨骼既缺乏内在精气的滋养，又失去了外部筋膜的维系，髓减骨枯，POP之基由此渐成。

**2.1.3 脾运不健，元气化生无源** 脾胃同居中焦，主受纳运化水谷，为后天之本，气血生化之源。金元时期李东垣在《脾胃论》中强调“元气非胃气不能滋之”，指出脾胃化生的水谷精气是充养先天元气、温煦脏腑的根本动力。然而，脾主运化的功能不仅在于化生气血，更关乎津液之输布。正如文中论述津液有“濡养骨节、脏腑”之功，若饮食失节，如《圣济总录》所云“膏粱之疾……消谷耗液”，则脾胃受损，津液枯竭，筋骨关节失于濡润。这种运化失司的病理改变，在外则表现为肌肉失养。《素问·太阴阳明论》明确指出“脾病而四肢不用……筋骨肌肉，皆无气以生”，说明脾虚致气血津液皆无以生，肌肉瘦削，骨骼失去外在的支撑与保护。《灵枢·本神》亦补充“脾气虚则四肢不用”，进一步印证了脾主肌肉对肢体功能的重要性。更为关键的是，脾运不健还会导致病理产物内生，一方面运化无力致湿聚成痰，另一方面脾不统血致血溢成瘀，阻滞脉络，恰好如《素问·阴阳应象大论》所载“脾主肉”，土失健运则痰瘀互结，新血不生，骨失所养。从脏腑相关性来看，脾肾之间存在“后天滋养先天”的依存关系，《素问·五脏生成》明言“肾之合骨也……其主脾也”，若脾虚日久，后天无法充养先天，必致肾精亏虚，这一传变过程暗合

《脾胃论》所述“脾病则下流于肾……是为骨蚀”，脾病累肾，最终导致骨髓空虚，骨质脆弱。因此，脾运不健亦是推动POP发生发展的核心病机之一。

## 2.2 痰瘀蕴结、留滞骨髓为POP演变之标

**2.2.1 气机郁滞，骨络血瘀之渐** 《素问·调经论》云：“人之所有者，血与气耳。”气血二者在生理状态下相互依存，气的推动与固摄作用维持着血液的正常运行，而气的循行又需依赖血的承载，两者互根互用，不可分割。然而，在POP的病程演进中，多种致病因素常导致这一平衡打破。一方面，随着年龄增长，肾中元气渐亏，无力通达血管。仿若王清任在《医林改错》中所云：“元气亏虚……血液失去推动，停滞为瘀”，揭示了气虚致瘀的病机。另一方面，肝主疏泄而藏血，若情志失调，疏泄失职，则气机郁滞，血行不畅，印证了《傅青主女科》所言“肝气郁结，血不流畅，遂成瘀滞”，说明气滞同样是瘀血形成的重要途径。瘀血既成，则作为病理产物反作用于机体，不仅阻碍气机，更导致津液输布障碍，《血证论》指出“瘀血发渴者……气为血阻”，表明瘀血可阻滞气机与津液运行，形成痰瘀互结之势。这种病理改变留滞于骨络，导致“血瘀则营卫不周，气血不得营养四肢”，骨髓失于濡养。更为关键的是，瘀血不去，新血不生，肾精失去后天水谷精微的充养，致使“血不化精，肾精亏虚”，骨髓空虚，最终导致骨枯筋萎，加速POP的进程。

**2.2.2 气化失司，髓中痰湿之积** 痰湿作为机体水液代谢失司形成的病理产物，其本质属“留滞”范畴，中医素有“脾为生痰之源”之说。明代张景岳在《景岳全书》中进一步阐发：“五脏虽俱能生痰，然无不由乎脾肾”，指出脾虚运化无权，水湿内停，肾虚开合不利，水泛为痰，二者功能失常是痰浊内生的主要根源。这种内生的痰湿具有随气升降、无处不到的特点，若素体肥胖或过食肥甘，损伤脾胃，痰浊壅盛，极易流窜入络。正如明代朱丹溪在《丹溪心法》中所云，痰在骨中，则“行动艰难，遍身疼痛”，说明痰湿流注于筋骨关节，会阻碍气机运行，致使气血流通不畅。《素问》亦指出“痰湿阻脉络，筋骨失润”，痰浊一旦停聚于四肢百骸，骨骼便失去气血濡养，出现筋骨疼痛、脆弱无力等骨痿症状。更为严重的是，痰湿久留不去，不仅耗伤阳气，还会导致津液输布障碍，津凝为痰，血滞为瘀，终致痰瘀互结。这种病理状态如郁滞于骨络，导致经络闭阻，髓中痰湿积聚，正如前文所述“不通则痛”，最终引发骨质退化，形成本病。

**2.3 虚滞相因，骨痿迁延难愈** POP病机属本虚标实，“虚气”为发病之本，“留滞”为致病之标，二者因果相连，构成恶性病理循环。《景岳全书》云：“凡人之气血犹源泉也……虚则无有不滞者”，深刻揭示了虚气与留滞互为转化的理论基础。临床上，肾元亏虚是关键始动环节，一方面气虚鼓动无力，血行不畅致瘀；另一方面气化失司，津液不布聚而为痰，痰瘀互结，留滞骨络。这种“留滞”并非静止，而是反作用于脏腑，阻碍气血津液之输布，使肾精充养无源，骨质失濡。如此虚气致滞、滞气伤虚，如前所述“非但为脏腑虚衰之果，更反作用于脏腑”，致使“虚气不荣”与“留滞不通”并存，最终加速骨痿进程。

基于上述经典论述，笔者认为，从现代生物学视角来看，“虚气留滞”的本质就是“气化失司引发的能量耗竭与代谢废

浊堆积”。具体而言,肝肾脾亏虚意味着“动力源”不足,直接对应线粒体产能障碍(ATP不足);而气血津液运行不畅形成的痰瘀,则与线粒体自噬流阻滞导致的代谢产物累积高度一致。这一“因虚致滞、虚实夹杂”的病理链条提示,治疗的关键在于恢复细胞的“气化”功能,即修复线粒体质量控制。虚气留滞与POP作用机制见图1。

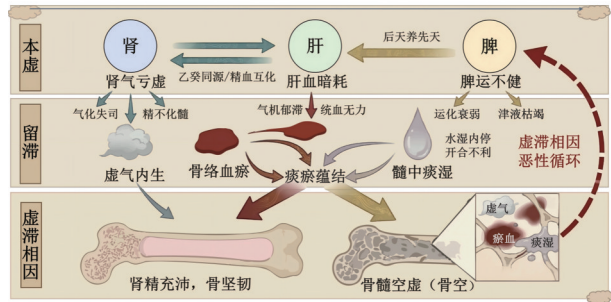


图1 虚气留滞在POP中的作用

Fig.1 Role of deficient Qi retention in POP

### 3 线粒体自噬与POP

#### 3.1 线粒体自噬对骨移植细胞的作用

**3.1.1 对BMSCs分泌的影响** BMSCs是骨微环境中具有自我更新与多向分化潜能的干细胞群体,可以分化为成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞,其向成骨细胞分化是骨形成的细胞学基础<sup>[25-26]</sup>。在此过程中,线粒体作为能量代谢中枢,通过氧化磷酸化产生大量ATP,导致机体耗氧量明显提高,为BMSCs的增殖与成骨分化提供了必要的能量支持<sup>[27]</sup>。然而,高效的代谢过程必然伴随ROS的生成与生物能量的消耗,若缺乏有效调控,极易引发细胞内环境紊乱。此时,线粒体自噬发挥关键的“细胞器识别剔除”功能,其诱导激活可有效减轻氧化应激所致生物能量下降及ROS积累,维持线粒体网络稳态<sup>[28-29]</sup>。在正常生理状态下,这一防御机制能精准清除功能障碍的线粒体,避免ROS过度累积损伤细胞,确保BMSCs维持旺盛的存活能力;反之,若线粒体自噬受到抑制,则会导致BMSCs成骨分化功能受阻,破坏骨稳态<sup>[30]</sup>。此外,通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)等信号通路激活线粒体自噬,已被证实可促进BMSCs向成骨方向分化<sup>[31]</sup>。由此可见,线粒体自噬通过“能量供给”与“稳态维系”双重机制,保障了BMSCs的成骨分化功能,是维持骨稳态的重要生理基础。

**3.1.2 对成骨细胞功能的影响** 成骨细胞(OB)由BMSCs定向分化而来,作为骨重塑单位的核心效应细胞,主要负责骨基质的合成、分泌与矿化,对维持骨骼结构的完整性具有决定性作用<sup>[32]</sup>。在OB成熟的生理过程中,线粒体自噬发挥着不可替代的“更新换代”功能,通过及时识别并降解老化或功能低下的线粒体,确保细胞拥有健康的线粒体群体,从而保障骨量的正常积累<sup>[33]</sup>。这种更新机制为OB提供了充足的代谢底物与能量支持,是维持细胞高度矿化活性的前提。此外,沉默信息调节因子1(SIRT1)等信号分子在调控OB活性方面亦扮演着重要角色。现有研究表明,白藜芦醇作为SIRT1的激动剂,能够通过激活SIRT1并进一步调控磷脂酰

肌醇3-激酶/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路,有效增强线粒体自噬水平,从而维持线粒体稳态并促进OB的生理功能<sup>[34]</sup>。值得注意的是,线粒体自噬对成骨功能的调控具有复杂性与双向性,在特定条件下,适度抑制PINK1/Parkin介导的自噬反而可能正向调节OB的矿化功能<sup>[35]</sup>。综上所述,生理状态下的线粒体自噬主要通过维护线粒体效能与调节能量代谢,保障成骨细胞的正常分化与矿化,是维持骨稳态的重要生理基础。

**3.1.3 对破骨细胞活性的影响** 破骨细胞(OC)起源于单核/巨噬细胞造血谱系,是骨稳态中负责骨吸收的关键效应细胞,其核心生理功能是分泌酸性物质与水解酶,溶解骨基质无机成分并降解骨基质蛋白<sup>[36]</sup>。由于骨吸收过程是一个高耗能的生理活动,OC的分化与功能执行高度依赖线粒体氧化磷酸化途径产生的ATP,这使其对线粒体的质量与功能状态极为敏感<sup>[37]</sup>。在此生理背景下,线粒体自噬发挥着不可替代的“清理整顿”作用。一方面,其通过及时清除受损或老化的线粒体,维持线粒体网络的完整性,从而保障破骨细胞进行骨吸收所需的稳定能量供应。另一方面,鉴于OC在活跃吸收时会产生大量ROS,线粒体自噬能够特异性地清除产生过量ROS的受损线粒体,维持细胞内ROS稳态,防止氧化应激对细胞正常生理功能的干扰<sup>[38]</sup>。此外,在OC介导的生理性骨吸收过程中,自噬标志蛋白微管相关蛋白1轻链3(LC3)会特异性定位于细胞褶皱边缘,协同溶酶体释放及骨吸收相关蛋白的表达,共同维持正常的骨代谢水平<sup>[39]</sup>。综上,线粒体自噬通过能量供给与氧化防御的双重机制,保障了破骨细胞的正常分化与功能。

从整体视角来看,线粒体自噬对上述3种骨细胞的各种调控虽各有侧重,但殊途同归,本质上均是维持骨微环境“稳态”的基石。一旦这一基石动摇,骨代谢的平衡必将随之瓦解。

**3.2 线粒体自噬失衡诱发POP的机制** 生理状态下,线粒体自噬是维持骨代谢平衡的重要保障,而在POP的病理进程中,线粒体自噬功能常表现出明显的失衡状态。这一病理过程的本质正是“虚气留滞”的微观体现:线粒体功能的“虚”导致清除能力下降,进而引发代谢废物的“滞”,二者互为因果,通过氧化损伤、能量紊乱及信号异常3个环节加速骨丢失。

**3.2.1 ROS导致的氧化损伤** 线粒体是细胞内ROS的主要来源,也是ROS攻击的首要靶点<sup>[40]</sup>。在病理状态下,OC过度活跃或OB功能受到抑制,常伴随线粒体呼吸链电子漏增加,导致ROS过量堆积<sup>[41]</sup>。ROS的过度积累会破坏线粒体膜电位,诱导线粒体DNA损伤,进而触发氧化应激级联反应<sup>[42]</sup>。研究显示,在高血糖或氧化应激诱导的OB模型中,过量的ROS不仅直接损伤细胞结构,还作为信号分子过度激活线粒体自噬,导致细胞成分过度降解,加速MC3T3-E1成骨细胞的增殖抑制与凋亡,从而削弱骨形成的能力<sup>[43]</sup>。此外,晚期氧化蛋白产物(AOPP)等氧化应激标志物的升高,会进一步抑制PINK1/Parkin介导的自噬保护机制,加剧成骨细胞的功能障碍<sup>[44]</sup>。由此可见,ROS的失控性堆积是线粒体自噬失衡、诱发骨细胞氧化损伤的关键“毒邪”。

**3.2.2 细胞能量障碍的影响** 线粒体作为细胞的“能量工厂”,其自噬功能障碍必然导致ATP生成不足,直接影响骨重

塑单位的能量供应。OB的分化与矿化是一个高耗能过程,依赖于线粒体氧化磷酸化提供ATP。当线粒体自噬受损,受损线粒体在细胞内堆积,不仅占据细胞空间,更导致呼吸链效率下降,ATP合成锐减。这种能量匮乏状态直接抑制了OB的成熟与基质矿化过程<sup>[45]</sup>。同时,OC的骨吸收过程同样是一个ATP密集型过程,需要大量能量来维持皱褶边缘的形成和质子泵的运作<sup>[46]</sup>。虽然适度的自噬有助于维持OC的能量代谢,但病理性线粒体功能障碍会破坏细胞能量供应,影响正常OC功能,甚至诱导其异常凋亡或存活,从而扰乱骨重塑周期<sup>[47]</sup>。这种能量底物的匮乏与代谢动力的缺失,正是中医“气虚无力推动”病机在微观层面的直观体现,是骨量丢失的根本内因。

**3.2.3 PINK1/Parkin 信号丢失的功能障碍** PINK1/Parkin 通路作为线粒体自噬的“分子开关”,其信号转导的完整性在

POP病理演变中起决定性作用。与生理状态下的稳态维持不同,病理状态下该通路受到上游调控因子的异常干扰。研究发现,在糖皮质激素诱导的骨丢失模型中,肿瘤蛋白p53的异常激活会竞争性阻碍Parkin与线粒体外膜的结合,导致受损线粒体无法被有效识别与清除,进而诱发BMSCs的成骨分化障碍<sup>[48]</sup>。此外,破骨细胞与成骨细胞在该通路的调控上表现出显著的差异性,祝震亚等<sup>[49]</sup>研究证实,微小RNA-181a(miR-181a)在POP模型中高表达,通过靶向下调Parkin抑制OC的线粒体自噬,反而延缓了OC的凋亡,延长了其骨吸收活性。这种成骨细胞中“清除受阻”与破骨细胞中“存活延长”的信号失衡,是导致骨代谢负平衡的核心机制。这一微观机制深刻揭示了POP“因虚致滞”的病理本质——清除机制之“虚”与代谢废物之“滞”互为因果,最终导致骨稳态崩塌。

综上,线粒体自噬失衡导致POP的作用机制见图2。

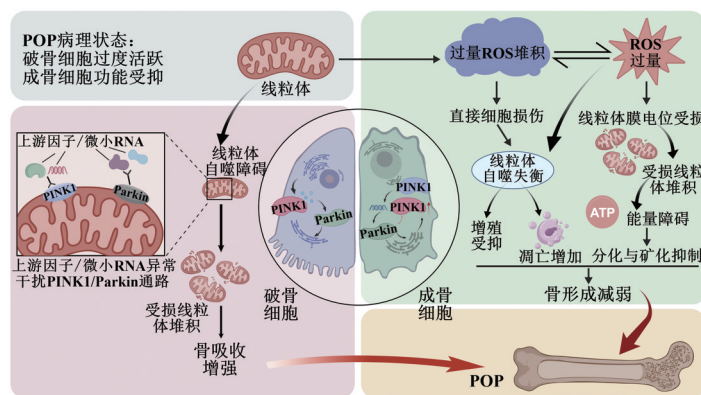


图2 线粒体自噬失衡导致POP的作用机制

Fig. 2 Mechanism of action of POP induced by mitochondrial autophagy dysfunction

#### 4 虚气留滞与线粒体自噬的相关性

从能量代谢视角来看,现代研究为“气”的生物学本质提供了直接注解。LEONG等<sup>[50]</sup>基于线粒体在能量代谢中的核心作用,提出将阳气扩展为线粒体驱动的细胞和身体功能;李默涵等<sup>[51]</sup>系统论证了气通过升降聚散产生的“气化”过程,与线粒体氧化磷酸化生成ATP供能的过程高度相似,且“阳气亏虚即线粒体功能障碍”,气虚日久所致有形之邪丛生,与能量代谢紊乱后的代谢产物堆积具有同质性。肖雪等<sup>[52]</sup>亦从线粒体质量控制角度揭示了阳气亏虚与线粒体功能障碍的内在关联。上述研究表明线粒体氧化磷酸化正是“气化”功能的微观体现——气虚则呼吸链效率下降、ATP生成减少,AMPK能量感应轴失灵,自噬启动不足;气滞则线粒体分布与运输障碍,自噬体靶向识别受损;痰瘀蕴结则ROS交联损伤致自噬流阻滞,代谢废物清除受阻。由此,“气虚”“气滞”“痰瘀”与自噬启动不足、选择性障碍及流阻滞的对应关系,可从能量生成、线粒体分布及废物清除3个环节加以贯通。

**4.1 线粒体自噬与气功能的高度契合** 在中医理论中,“气”具有推动、温煦、防御、固摄、气化等功能,是维持生命活动和促进气血流动的核心动力,强调机体整体能量流动与代谢平衡。《素问》指出:“气化则生”,即气的流动和变化在生命过程中起着决定性作用。现代生物学研究揭示,线粒体是细

胞的“能量工厂”,其通过氧化磷酸化过程生成ATP,维持细胞基本生命活动<sup>[53]</sup>。而线粒体自噬则是细胞通过选择性清除受损或功能障碍的线粒体来维持线粒体质量的重要机制<sup>[54]</sup>。当线粒体发生损伤或ATP合成能力下降时,细胞通过PINK1/Parkin通路启动线粒体自噬,此过程不仅有助于清除受损线粒体,还能减少ROS的积累,从而恢复细胞的能量供应和氧化还原平衡<sup>[55]</sup>。

在骨代谢过程中,线粒体功能直接影响成骨细胞和破骨细胞的功能。研究表明,线粒体自噬的正常执行对于维持骨质稳定至关重要<sup>[56]</sup>。ROS的过量生成、细胞凋亡率升高和骨形成能力下降等则是自噬功能受损的表现<sup>[57]</sup>。因此,线粒体自噬的正常功能正是中医“气化”功能的现代生物学反映,二者在维持生命活动平衡方面具有高度一致性。

研究表明,线粒体自噬功能受损可以导致OB能量代谢危机,具体表现为线粒体结构异常、氧化磷酸化效率降低、ATP合成不足及ROS过度累积,同时伴随成骨分化标志物表达显著下降和矿化功能障碍<sup>[58]</sup>。具体来说,线粒体自噬不足会导致成骨细胞能量供应受限,骨质疏松的风险增加<sup>[59]</sup>。这一现象与中医“气虚则推动无力”的理论相吻合,表明气的虚损直接影响了细胞能量的供应和骨质的维护。

**4.2 肝脾肾虚气亏损与线粒体自噬启动不足** 上述能量代

谢视角下,“气虚”致自噬启动不足在肝脾肾不同脏腑亏虚中的体现如下。中医理论认为,肝脾肾三脏虚损是骨质疏松的核心病机,三者相互滋生,形成“一脏损而三脏俱损”的病理格局。肾为先天之本,主骨生髓,肾精充盈则骨髓生化有源;若肾精亏虚,则骨髓空虚,发为骨痿。脾为后天之本,气血生化之源,脾运健旺则化生气血濡养筋骨;若脾气虚弱,运化失司,气血乏源,骨枯髓减。肝主疏泄,肝血充足则气行血畅;若肝血不足,疏泄失常,气滞血瘀,骨络瘀阻。三脏之中,肾为根本,脾为枢纽,肝为调畅。肾亏则脾失温煦,脾虚则肝失濡养,肝郁则脾受克制,三脏恶性循环,终致气血津液俱虚,骨骼失养,骨质疏松由此而生<sup>[60]</sup>。这与现代医学研究一致,肝脾肾虚损会导致能量代谢失调,进而影响线粒体自噬的正常进行。

线粒体自噬的启动依赖于细胞内能量传感器 AMPK 和 mTOR 信号通路<sup>[61]</sup>。生理状态下,当细胞能量不足时,AMPK 激活并通过抑制 mTOR 信号通路来启动自噬过程,以回收能量<sup>[52,61]</sup>。然而,在骨质疏松“虚气”久病的病理状态下,这种代偿机制往往面临失灵或耗竭。即便存在能量危机,由于细胞长期亏虚,自噬启动信号变得迟钝,导致应该开的“门”不开。研究表明,骨质疏松模型中,PINK1/Parkin 及自噬相关蛋白 LC3 的表达水平明显降低,线粒体自噬的启动能力显著下降<sup>[62-63]</sup>。

此外,雌激素缺乏也能引发骨质疏松,研究发现,雌激素缺乏小鼠模型中,OB 的线粒体功能受损,并且自噬水平下降<sup>[64-65]</sup>。这些证据皆表明虚气亏损不仅影响全身的能量代谢,还直接影响到骨骼的健康和功能,进而促进骨质疏松的发生。

**4.3 瘀痰蕴结与线粒体自噬流阻滞** 与“气虚”致能量生成障碍相对,“瘀痰”病理则造成代谢废物清除障碍。“瘀痰”是指体内的病理产物,包括痰湿、瘀血及蕴结所化之“毒”。该病并非骤然形成,而是多重病因长期累积的结果。首先,脏腑生理功能紊乱是基础,脾运失司致水湿内停而酿痰,肾阳式微致蒸化无权而聚饮;其次,气血流通受阻,无论气滞或气虚皆可致血行涩滞,瘀血一旦形成反过来阻碍气机,致使津液输布失常,痰瘀相互搏结;最终,病程迁延深入经络,内生邪毒与痰瘀相互胶着,隐伏骨髓深处,酿成“瘀痰蕴毒”之顽疾。在骨髓这一“骨之髓海”中,瘀痰的积聚具有特定的病机特征:痰性黏滞,易阻滞气机,使气血不能濡养骨窍;瘀血内停,则新血不生,骨失所养;痰瘀互结,日久化热生毒,灼伤骨络。上述病理过程与现代生物学中“自噬流阻滞”的微观机制高度契合:痰浊之黏滞,犹如 ROS 对生物大分子的交联损伤;瘀血之停积,恰似线粒体功能障碍导致的代谢阻断;而毒邪之蕴结,则对应氧化应激引发的细胞凋亡。现代研究亦揭示,氧化应激、慢性炎症及代谢废物的累积,均为骨质疏松的推动因素<sup>[66]</sup>。研究发现,骨质疏松患者常伴有低度慢性炎症状态,炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 等能够通过调控自噬通路,抑制线粒体的清除过程,导致骨代谢紊乱<sup>[67]</sup>。

此外,氧化应激是线粒体功能障碍的另一重要因素。研究表明,ROS 的积累不仅损伤线粒体,还会抑制自噬体与溶酶体的融合,导致自噬流阻滞<sup>[68]</sup>。当自噬流受阻时,损伤线

粒体积聚,进一步加剧骨细胞的损伤,最终导致骨量丧失。尤为值得注意的是,在 BMSCs 模型中,炎症微环境诱导了细胞命运的偏移:BMSCs 倾向于分化为脂肪细胞而非成骨细胞,这种“成脂抑骨”的代谢偏移显著抑制了骨形成<sup>[69]</sup>。这正是“痰湿黏滞、浊邪害清”的微观体现——痰瘀毒邪不仅阻滞气机使自噬受阻,更改变了骨髓环境的属性,迫使干细胞向无功能的脂肪细胞转化,加剧了骨量的丢失。

## 5 中药调控线粒体自噬治疗骨质疏松

**5.1 中药有效成分** 中药单体成分通过精细调控线粒体自噬相关信号通路,改善氧化应激、抑制细胞凋亡、促进骨形成,从而治疗原发性骨质疏松症。

黄酮类成分中,槲皮素与柚皮素作用机制各异。赵继辉<sup>[70]</sup>研究发现槲皮素能调节 SIRT3 的表达激活线粒体自噬,上调 PINK1/Parkin、LC3B I/II 蛋白表达、骨密度、Runt 相关转录因子 2 (Runx2)、I 型胶原 (Col I) 及碱性磷酸酶 (ALP) 活性,同时降低 ROS 水平及成脂分化能力,发挥抗成骨细胞凋亡作用,改善骨质疏松;潘兆丰<sup>[71]</sup>研究发现柚皮素能激活核因子 E<sub>2</sub> 相关因子 2/泛素结合蛋白 p62/Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Nrf2/p62/Keap1) 信号通路,提高 Nrf2 表达及 p62/Keap1 结合率,降低 ROS、脂质过氧化物 (LPO)、丙二醛 (MDA) 及线粒体活性氧 (mtROS),说明柚皮素可以通过清除 mtROS 挽救线粒体膜电位下降,抑制过度自噬,激活 Nrf2/p62/Keap1 信号通路清除 ROS,治疗铁过载性骨质疏松症。上述研究证明黄酮类成分通过抗氧化应激反应元件调控非经典自噬途径,体现了中药“祛瘀生新”的微观机制,即通过清除氧化“瘀毒”恢复细胞稳态。

苷类成分以淫羊藿苷为代表,王宁等<sup>[72]</sup>及姜涛等<sup>[73]</sup>研究发现该成分能通过雌激素受体  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) 介导的 SIRT1/叉头框蛋白 O3a (FoxO3a) 途径提高 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬水平,具体表现为升高 PINK1/Parkin、LC3 II/I、自噬关键分子酵母 Atg6 同系物 (Beclin1)、SIRT1、FoxO3a、骨桥蛋白 (OPN)、骨保护素 (OPG) 蛋白表达及骨代谢指标,促进成骨细胞自噬体数量增加、成骨分化标志物表达、骨微结构参数改善,同时降低 p62、I 型胶原 C 端肽 (CTX-1) 及细胞凋亡率,说明了淫羊藿苷可通过 ER $\alpha$  介导的 SIRT1/FoxO3a 途径提高 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬水平,调节骨代谢,促进骨重塑,改善骨质疏松症。淫羊藿苷作为补肾阳代表药物的核心成分,其通过雌激素受体-SIRT1-FoxO3a 多轴调控网络激活线粒体自噬的机制,为“肾-骨-内分泌”轴理论提供了分子佐证。

多酚类成分以白藜芦醇为代表,杨旭浩<sup>[74]</sup>研究发现该成分能增强 SIRT1 蛋白的活性表达,抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,表现为升高 SIRT1、LC3、Beclin1、自噬相关蛋白 7 (Atg7) 蛋白表达及骨密度、成骨细胞增殖活力,同时降低磷酸化 (p)-Akt、p-mTOR、线粒体外膜转位酶 20 (TOM20) 及骨转换指标,这说明了白藜芦醇可增强糖皮质激素型骨质疏松大鼠的成骨细胞内 SIRT1 蛋白的活性表达,抑制细胞内 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,进而增强细胞内线粒体自噬,提高成骨细胞的增殖和活力,改善骨质疏松。

多糖类成分以党参多糖为代表,刘进进<sup>[75]</sup>研究发现该成

分具有双重作用机制:在整体层面,能上调Runx2、 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)表达,降低Pumilio同源蛋白2(PUM2)表达及破骨细胞数量,改善骨微结构;在细胞层面,能升高LC3 II/I及B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)表达,降低过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、ROS及p62水平。这说明党参多糖通过PUM2-RNA结合蛋白轴激活线粒体自噬,减轻氧化损伤并抑制成脂分化。作为补气药代表,其机制深刻体现了“气能生血、血能养骨”的理论内涵。

香豆素类成分以欧前胡素为代表,谭亮等<sup>[76]</sup>研究发现该成分能提高自噬水平,对抗3-甲基腺嘌呤(3-MA)的自噬抑制效应,表现为升高骨量、骨小梁参数、力学强度、矿物沉积速率、血清I型前胶原N端前肽(PINP)和骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)、BMSCs ALP活性、成骨基因表达及异位成骨能力,这说明了欧前胡素通过提高自噬水平恢复内源性BMSCs成骨能力,治疗骨质疏松。

**5.2 中药复方及中成药** 中医药治疗POP遵循补肾填精、健脾益气、调和阴阳的治则,经典方剂通过调控线粒体自噬相关信号通路发挥多靶点骨保护作用。

“肾主骨生髓”理论奠定了骨质疏松症的中医病机基础。章晓云等<sup>[77]</sup>研究指出,补肾填精类方药能有效改善骨微结构及提升骨密度。在补肾填精法方面,龟鹿二仙胶作为血肉有情之品,修禹<sup>[78]</sup>研究发现该方能显著调控PINK1/Parkin信号通路,具体表现为升高PINK1、Parkin、LC3B I/II蛋白表达,上调Col I、Runx2、骨钙蛋白(OCN)等成骨分化标志物,增加线粒体呼吸链复合物II、III、IV、V蛋白表达及骨密度,同时降低p62和骨小梁分离度。该方通过促进线粒体呼吸链功能恢复和受损线粒体清除,激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,从而改善小鼠骨质疏松,体现了“血肉有情之品”填补精髓以调控线粒体质量控制的科学内涵。

阴阳双补法则以左归丸、右归丸为代表,郭晔等<sup>[79]</sup>研究证实该方能调控PINK1/Parkin信号通路,升高骨密度、骨体积分数(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th),降低骨小梁分离度(Tb.Sp)、血清骨钙蛋白(BGP)含量,下调PINK1、Parkin、LC3 I、LC3 II蛋白表达及LC3 II/I值。研究显示,该方能抑制病理状态下的过度自噬,恢复成骨-破骨平衡,印证了“善补阳者,必于阴中求阳”的经典理论在分子层面的体现。

补肾健脾法方面,孙鑫等<sup>[80]</sup>研究发现调控缺氧诱导因子-1 $\alpha$ /Bcl-2/腺病毒E1B相互作用蛋白3(HIF- $\alpha$ /Bcl-2/BNIP3)信号通路,上调HIF-1 $\alpha$ 、BNIP3蛋白表达,促进线粒体自噬相关蛋白LC3 II/I及p62表达,同时下调IL-1 $\beta$ 、白细胞介素-18(IL-18)、ROS、NOD样受体蛋白3(NLRP3)、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)和消泡素D(GSDMD)等细胞焦亡关键蛋白表达。该机制揭示了“补肾健脾”法通过阻断炎症小体激活导致的死亡级联反应,体现了中医“培土生火、后天滋先天”的整体调节优势。

益气健脾法以补中益气汤为代表,付夜平等<sup>[81]</sup>研究发现该汤能调控unc-51样自噬激活激酶1(ULK1)/线粒体外膜蛋白FUN14结构域蛋白1(FUNDC1)信号通路,改善氧化应激指标总超氧化物歧化酶(T-SOD)、ROS、MDA及炎症因子白

细胞介素-6(IL-6)、IL-1 $\beta$ 、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、TNF- $\alpha$ 水平,说明了该汤可通过调控ULK1/FUNDC1介导的线粒体自噬改善股骨、腓肠肌中氧化应激状态,起到防治骨质疏松症的作用。该研究从“脾主肌肉”理论出发,揭示了补气方药通过线粒体外膜受体FUNDC1介导的选择性自噬,协同改善骨骼与肌肉组织能量代谢的独特优势。值得注意的是,AMPK作为细胞能量感应器,在“气虚”状态下活性受抑,而健脾益气类复方通过补充能量底物,恢复AMPK活性,进而调控mTOR,维持自噬平衡,这与后续补肾固本方抑制PI3K/Akt/mTOR通路的机制形成呼应,共同体现了中医药对mTOR-自噬轴的多层次调控<sup>[82]</sup>。

此外,补肾固本方通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路发挥骨保护作用。强胜林等<sup>[83]</sup>研究发现该方能显著升高血清雌二醇(E<sub>2</sub>)水平、LC3及Beclin1表达,降低血清BGP、ALP水平,下调胱天蛋白酶-9(Caspase-9)、PI3K、p-Akt及mTOR蛋白表达,说明补肾固本方通过抑制经典自噬抑制通路,解除对自噬流的阻滞,从而保护骨细胞免受凋亡损伤,改善去卵巢大鼠的骨质疏松状态。

抗衰老法则以八子补肾胶囊为代表,龚博扬<sup>[84]</sup>研究发现该胶囊能改善线粒体功能、调节线粒体自噬,具体表现为升高LC3、Atg7、Beclin1蛋白表达,上调线粒体膜电位、ATP含量、SOD2、过氧化氢酶(Catalase)活性及骨形成指标,同时降低p62、ROS、IL-6、IL-1 $\beta$ 、MMP-9、TNF- $\alpha$ 、p16蛋白(p16)、p21蛋白(p21)及成脂分化指标,说明该胶囊通过改善线粒体功能、调节线粒体自噬延缓BMSCs衰老治疗骨质疏松症。该研究从“精血互生”理论角度,阐明了种子类中药通过增强线粒体生物能量代谢和抗氧化防御,抑制干细胞衰老性成脂转分化的现代机制。

**5.3 中药对线粒体自噬调控的系统整合** 综合上述单体成分与复方制剂的作用机制,中医药对线粒体自噬的调控可纳入自噬时序过程进行系统解析。在起始环节,白藜芦醇、补肾固本方通过抑制PI3K/Akt/mTOR解除对ULK1复合物的抑制,促进隔离膜形成;补中益气汤则通过ULK1/FUNDC1信号通路直接激活选择性自噬起始。在延伸环节,淫羊藿苷、龟鹿二仙胶及党参多糖通过促进LC3脂质化和Beclin1表达,推动自噬体延伸及靶线粒体识别。在成熟与溶酶体融合环节,柚皮素通过Nrf2/p62/Keap1信号通路清除ROS以改善溶酶体膜稳定性,补肾健脾方则通过HIF-1 $\alpha$ /BNIP3促进线粒体选择性包裹与自噬体-溶酶体对接。在降解与循环环节,槲皮素通过SIRT3激活促进线粒体呼吸链复合物再生,八子补肾胶囊通过降低p62提示降解效率提升。此外,左归丸/右归丸、姜黄素及葛根素等依据病理状态呈现双向调节,在自噬过度激活时抑制、在自噬不足时促进。

从共性与差异来看,单体成分多作用于上游信号转导通路(如SIRT1、Nrf2、ER $\alpha$ ),通过调控mTOR或AMPK等能量感应节点影响自噬起始;复方制剂则多靶向下游清除执行通路(如PINK1/Parkin、BNIP3、FUNDC1),直接促进受损线粒体的识别与降解。这种“单体调信号、复方管执行;补虚促启动、调阴阳控双向”的层次差异,体现了中医药多靶点、多环

节协同调控线粒体质量控制的科学内涵。上述中药对线粒体自噬不同环节的靶向特征见表1。

表1 中药对线粒体自噬环节的靶向调控

Table 1 Targeted regulation of mitochondrial autophagy by traditional Chinese medicine

| 自噬环节  | 核心分子事件                  | 代表性中药            | 调控靶点                                   |
|-------|-------------------------|------------------|----------------------------------------|
| 起始    | ULK1 激活, mTOR 抑制        | 白藜芦醇、补中益气汤、补肾固本方 | SIRT1-PI3K/Akt/mTOR; ULK1/FUNDC1       |
| 延伸    | LC3 II / I ↑, Beclin1 ↑ | 淫羊藿苷、龟鹿二仙胶、党参多糖  | ERα-SIRT1-FoxO3a; PINK1/Parkin; PUM2 轴 |
| 成熟/融合 | 自噬体-溶酶体融合 ↑             | 柚皮素、补肾健脾方        | Nrf2/p62/Keap1; HIF-1α/BNIP3           |
| 降解/循环 | p62 ↓, 呼吸链复合物再生         | 槲皮素、八子补肾胶囊       | SIRT3-PINK1/Parkin; 多靶点综合              |
| 双向调节  | 病理状态依赖性                 | 左归丸/右归丸、姜黄素、葛根素  | PINK1/Parkin 双向; RANK-JNK-Beclin1      |

注: ↑. 上调; ↓. 下调

综上所述, 中药无论是单体成分还是复方制剂, 均展现出对线粒体自噬的多维度调控能力。其机制涵盖了从上游的能量感知(AMPK)、信号转导(PI3K/Akt/mTOR、SIRT1)到下游的清除执行(PINK1/Parkin、Nrf2/p62)全过程, 这与中医整体观念和辨证论治的治病特色高度契合, 为临床应用提供了坚实的生物学依据。值得注意的是, 上述中药对线粒体自噬的调控并非简单的线性增强或抑制, 而是呈现显著的双向调节与病理状态依赖性。白藜芦醇在 MC3T3-E1 成骨细胞中表现为典型的浓度依赖性, 0.1~10 μmol·L<sup>-1</sup> 可浓度依赖性地促进自噬体形成, 但 100 μmol·L<sup>-1</sup> 时反而抑制细胞增殖, 提示其促自噬效应存在“最适浓度窗”<sup>[85]</sup>; 在糖皮质激素型骨质疏松大鼠中, 白藜芦醇低剂量与高剂量均能通过 SIRT1/Akt/mTOR 通路诱导自噬, 且 SIRT1 表达随剂量递增而升高<sup>[34]</sup>。姜黄素则表现出病理状态依赖性双向调节: 在基础状态下可直接促进破骨细胞前体自噬, 但在核因子-κB 受体活化因子配体(RANKL)诱导的过度自噬状态下, 通过抑制 RANK-肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6)-c-Jun 氨基末端激酶(JNK)-Bcl-2-Beclin1 信号轴减少自噬体形成, 从而抑制过度自噬<sup>[86]</sup>。葛根素在 10~50 μmol·L<sup>-1</sup> 浓度依赖性地抑制破骨细胞前体基础自噬, 同时又能逆转 RANKL 诱导的过度自噬激活<sup>[87]</sup>。上述证据表明, 中药单体依据细胞所处的能量状态、氧化应激水平及病理微环境进行动态调节, 这与中医“因人因时因地制宜”的个体化治疗思想高度契合。

6 小结

该文基于“虚气留滞”理论, 结合线粒体自噬机制探讨了 POP 的病机与治疗。POP 发病以肝、脾、肾虚气亏损为本, 痰瘀留滞为标, 形成“因虚致实、虚实夹杂”的病理循环。就临床辨证分型而言, 肾阳虚型、肾阴虚型、脾肾两虚型以“虚气”偏重, 对应线粒体自噬启动不足, 能量代谢障碍; 痰瘀阻络型以“留滞”偏重, 对应自噬流阻滞, 致使 ROS 等浊毒堆积损伤骨细胞; 肝肾阴虚型则因阴精亏耗、虚火内扰, 对应自噬早期过度激活、晚期耗竭等, 提示 POP“本虚标实”病机在不同证型中呈现为线粒体自噬不同环节的失衡。笔者认为, 线粒体自噬作为“气化”功能的微观体现, 其失衡与 POP 密切相关。气虚则自噬启动不足, 能量代谢障碍; 痰瘀蕴结则自噬流受阻, 致使 ROS 等浊毒堆积损伤骨细胞。这种微观层面“痰瘀”的留滞与宏观病理改变相互交织, 共同破坏骨稳态, 加速骨量丢

失。中医药可通过调控线粒体自噬防治 POP。龟鹿二仙胶、左归丸、补中益气汤等复方, 以及槲皮素、淫羊藿苷、白藜芦醇等有效成分, 能激活 PINK1/Parkin、HIF-1α/BNIP3 等信号通路, 双向调节自噬水平, 促进成骨、抑制破骨, 恢复骨稳态。

尽管如此, 利用中医药干预线粒体自噬以诊治 POP 的相关探索尚处于起步阶段, 仍面临着若干问题: ①POP 发病机制尚未完全阐明, 线粒体自噬与细胞内其他应激反应的串扰机制仍待明确; ②现有研究多关注短期药效, 缺乏对远期骨强度及安全性的深入验证; ③POP 患者多为老年或绝经后女性, 基础疾病多, 目前研究多局限于单一疾病模型, 缺乏基于“虚气留滞”理论的病证结合模型。未来应以此为指导, 深化中医药多靶点调控机制研究, 为 POP 防治提供新思路。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] AIBAR-ALMAZÁN A, VOLTES-MARTÍNEZ A, CASTELLOTE-CABALLERO Y, et al. Current status of the diagnosis and management of osteoporosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 9465.

[2] MICHAEL A C, NICHOLAS C H, ELIZABETH M C, et al. The epidemiology of osteoporosis[J]. Br Med Bull, 2020, 133(1): 105-117.

[3] 李冲, 吕伟华, 王亭亭, 等. 1 088 例医务人员骨质疏松的流行病学研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(10): 1217-1220.

LI C, LYU W H, WANG T T, et al. Epidemiological study of osteoporosis in 1 088 medical staff[J]. Chin J Osteoporos, 2015, 21(10): 1217-1220.

[4] KASHFI S S, ABDOLLAHI G, HASSANZADEH J, et al. The relationship between osteoporosis and depression[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 11177.

[5] LANGDAHL B L. Overview of treatment approaches to osteoporosis[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(9): 1891-1906.

[6] 任国伟, 耿林丹, 任栋, 等. 《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》解读[J]. 河北医科大学学报, 2024, 45(4): 373-377.

REN G W, GENG L D, REN D, et al. Interpretation of "Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2022)"[J]. J Hebei Med Univ, 2024, 45(4): 373-377.

[7] 许家成, 王智, 简体健, 等. 龟鹿二仙汤治疗肾精亏虚型绝经后

- 骨质疏松症的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2026, doi: 42. 1340. r. 20260312. 1036. 002.
- XU J C, WANG Z, JIAN T J, et al. Clinical observation on efficacy of Guilu Erxian decoction in treating postmenopausal osteoporosis with kidney essence deficiency pattern[J]. Chin J Orthop Traumatol Tradit Chin Med, 2026, doi: 42. 1340. r. 20260312. 1036. 002.
- [ 8 ] 陈洁, 徐小平, 金曼, 等. 二仙补肾汤对围绝经期骨质疏松症患者的临床疗效[J]. 中成药, 2026, 48(1): 102-105.
- CHEN J, XU X P, JIN M, et al. Clinical efficacy of Erxian Bushen decoction on patients with perimenopausal osteoporosis [J]. Chin Tradit Pat Med, 2026, 48(1): 102-105.
- [ 9 ] 陈木柯, 朱葛馨, 郭其裕, 等. 左、右归丸加减辨治肾虚型骨质疏松症的疗效观察[J]. 江西中医药, 2025, 56(11): 42-44.
- CHEN M K, ZHU G X, GUO Q Y, et al. Efficacy observation of modified Zuogui pill and Yougui pill in treating osteoporosis with kidney deficiency pattern[J]. Jiangxi J Tradit Chin Med, 2025, 56(11): 42-44.
- [10] 黄永铨, 欧爱华, 麦秀钧, 等. 补肾活血汤调节骨代谢改善骨质疏松疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(7): 986-992.
- HUANG Y Q, OU A H, MAI X J, et al. Efficacy observation of Bushen Huoxue decoction in regulating bone metabolism and improving osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos, 2025, 31(7): 986-992.
- [11] 李俊杰, 张睿智, 徐又佳. 线粒体自噬与骨质疏松症[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2023, 16(5): 503-508.
- LI J J, ZHANG R Z, XU Y J. Mitophagy and osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos Bone Miner Res, 2023, 16(5): 503-508.
- [12] ZHENG C X, SUI B D, QIU X Y, et al. Mitochondrial regulation of stem cells in bone homeostasis[J]. Trends Mol Med, 2020, 26(1): 89-104.
- [13] GUSTAFSSON Å B, DORN G W. Evolving and expanding the roles of mitophagy as a homeostatic and pathogenic process[J]. Physiol Rev, 2019, 99(1): 853-892.
- [14] 万超超, 曹林忠, 王多贤, 等. 线粒体调控成骨细胞功能的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(7): 1079-1083.
- WAN C C, CAO L Z, WANG D X, et al. Research progress on mitochondria regulating osteoblast function [J]. Chin J Osteoporos, 2023, 29(7): 1079-1083.
- [15] 移康军, 徐晓华, 吴煜, 等. 基于“虚气留滞”探讨化疗所致周围神经病变病机及论治[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11): 6418-6421.
- YI K J, XU X H, WU Y, et al. Discussion on pathogenesis and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy based on "Xuqi Liuzhi" (deficient Qi stagnation) [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(11): 6418-6421.
- [16] 黄世敬, 王永炎. 缺血性脑白质病变“虚气留滞”病机探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(8): 513-516.
- HUANG S J, WANG Y Y. Discussion on pathogenesis of "Xuqi Liuzhi" (deficient Qi stagnation) in ischemic cerebral white matter lesions[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2011, 34(8): 513-516.
- [17] 官杰, 冯兴中. 基于“虚气留滞”学说论糖尿病微血管病变的防治[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(8): 1065-1067.
- GUAN J, FENG X Z. Discussion on prevention and treatment of diabetic microangiopathy based on "Xuqi Liuzhi" (deficient Qi stagnation) theory[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2020, 26(8): 1065-1067.
- [18] 段航, 曾凡, 卢敏. 基于“虚气留滞”理论探讨原发性骨质疏松症的病机及论治[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(11): 2718-2721.
- DUAN H, ZENG F, LU M. Discussion on pathogenesis and treatment of primary osteoporosis based on "Xuqi Liuzhi" (deficient Qi stagnation) theory[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(11): 2718-2721.
- [19] 原梦飞, 沈晓旭, 翁洁琼, 等. 基于“虚气留滞”理论以“平治于权衡, 去宛陈莝”法论治心力衰竭[J]. 江苏中医药, 2022, 54(9): 9-12.
- YUAN M F, SHEN X X, WENG J Q, et al. Treatment of heart failure based on "Xuqi Liuzhi" (deficient Qi stagnation) theory by "Pingzhi Yu Quanheng, Quwan Chencuo" method[J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2022, 54(9): 9-12.
- [20] 袁子阳, 张艳, 张伟, 等. 基于“虚气留滞”探讨铁死亡对慢性心力衰竭的调控机制及中医药防治进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(2): 248-255.
- YUAN Z Y, ZHANG Y, ZHANG W, et al. Discussion on regulatory mechanism of ferroptosis in chronic heart failure and progress of traditional Chinese medicine prevention and treatment based on "Xuqi Liuzhi" (deficient Qi stagnation) [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(2): 248-255.
- [21] 张世恩, 刘晓明. 基于“虚气留滞”探讨线粒体自噬在糖尿病周围神经病变中的作用[J]. 现代中医临床, 2025, 32(5): 107-112.
- ZHANG S E, LIU X M. Discussion on role of mitophagy in diabetic peripheral neuropathy based on "Xuqi Liuzhi" (deficient Qi stagnation) [J]. Mod Clin Tradit Chin Med, 2025, 32(5): 107-112.
- [22] 刘璐, 赵文娟, 董晓云, 等. 基于“虚气留滞”理论探讨慢性阻塞性肺疾病的因机证治[J]. 现代中西医结合杂志, 2025, 34(11): 1549-1552, 1557.
- LIU L, ZHAO W J, DONG X Y, et al. Discussion on etiology, mechanism, pattern and treatment of chronic obstructive pulmonary disease based on "Xuqi Liuzhi" (deficient Qi stagnation) theory[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2025, 34(11): 1549-1552, 1557.
- [23] 王琳琳, 刘勇明, 庞立健, 等. 难治性慢性咳嗽“虚气留滞”病机演变与治疗思路探微[J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(7): 26-30.
- WANG L L, LIU Y M, PANG L J, et al. Exploration on pathogenesis evolution and treatment ideas of refractory chronic cough with "Xuqi Liuzhi" (deficient Qi stagnation) [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2026, 44(7): 26-30.
- [24] 张宜丽, 郑福增, 马俊福, 等. “虚气留滞”理论与类风湿关节炎病因病机探微[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(12): 2961-2963.
- ZHANG Y L, ZHENG F Z, MA J F, et al. Exploration on "Xuqi Liuzhi" theory and etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2019, 30(12): 2961-2963.
- [25] NING K, LIU S, YANG B, et al. Update on the effects of energy

- metabolism in bone marrow mesenchymal stem cells differentiation[J]. *Mol Metab*,2022,58:101450.
- [26] NAJI A, EITOKU M, FAVIER B, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications[J]. *Cell Mol Life Sci*,2019,76(17):3323-3348.
- [27] 石玉,尹贝,李鑫,等. 表观遗传和代谢调控间充质干细胞成骨分化的研究进展[J]. *生物医学转化*,2023,4(2):57-71.
- SHI Y, YIN B, LI X, et al. Research progress on epigenetic and metabolic regulation of osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Biomed Transl*,2023,4(2):57-71.
- [28] JIANG Y, ZHANG P, ZHANG X, et al. Advances in mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of osteoporosis[J]. *Cell Prolif*,2021,54(1):e12956.
- [29] LI M, YU Y, XUE K, et al. Genistein mitigates senescence of bone marrow mesenchymal stem cells via  $ERR\alpha$ -mediated mitochondrial biogenesis and mitophagy in ovariectomized rats[J]. *Redox Biol*,2023,61:102649.
- [30] 杨楠,王光,周威,等. 绝经后骨质疏松环境下TNF- $\alpha$ 对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. *口腔生物医学*,2017,8(4):171-176.
- YANG N, WANG G, ZHOU W, et al. Effect of TNF- $\alpha$  on osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in postmenopausal osteoporosis environment[J]. *Oral Biomed*,2017,8(4):171-176.
- [31] CHEN L, SHI X, XIE J, et al. Apelin-13 induces mitophagy in bone marrow mesenchymal stem cells to suppress intracellular oxidative stress and ameliorate osteoporosis by activation of AMPK signaling pathway[J]. *Free Radic Biol Med*,2021,163:356-368.
- [32] LEE W C, GUNTUR A R, LONG F, et al. Energy metabolism of the osteoblast: Implications for osteoporosis[J]. *Endocr Rev*,2017,38(3):255-266.
- [33] PLOUMI C, DASKALAKI I, TAVERNARAKIS N. Mitochondrial biogenesis and clearance: A balancing act[J]. *FEBS J*,2017,284(2):183-195.
- [34] YANG X, JIANG T, WANG Y, et al. The role and mechanism of SIRT1 in resveratrol-regulated osteoblast autophagy in osteoporosis rats[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):18424.
- [35] ZHAO W, ZHANG W, MA H, et al. NIPA2 regulates osteoblast function by modulating mitophagy in type 2 diabetes osteoporosis[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):3078.
- [36] ZHU S, YAN M Q, MASSON A, et al. Cell signaling and transcriptional regulation of osteoclast lineage commitment, differentiation, bone resorption and diseases[J]. *Cell Discov*,2026,12(1):6.
- [37] 谢芋涛,王想福,叶丙霖,等. 靶向线粒体质量控制防治骨质疏松症及其中药的治疗进展[J]. *中草药*,2024,55(5):1770-1778.
- XIE Y T, WANG X F, YE B L, et al. Progress in targeting mitochondrial quality control for prevention and treatment of osteoporosis and traditional Chinese medicine therapy[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*,2024,55(5):1770-1778.
- [38] WANG J, ZHANG Y, CAO J, et al. The role of autophagy in bone metabolism and clinical significance[J]. *Autophagy*,2023,19(9):2409-2427.
- [39] DESELM C J, MILLER B C, ZOU W, et al. Autophagy proteins regulate the secretory component of osteoclastic bone resorption[J]. *Dev Cell*,2011,21(5):966-974.
- [40] GAN X, HUANG S, YU Q, et al. Blockade of Drp1 rescues oxidative stress-induced osteoblast dysfunction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2015,468(4):719-725.
- [41] 于子轩,于永生. 线粒体在成骨细胞功能中的相关研究进展[J]. *中南药学*,2023,21(12):3109-3115.
- YU Z X, YU Y S. Research progress on mitochondria in osteoblast function[J]. *Cent South Pharm*,2023,21(12):3109-3115.
- [42] TAO H, GE G, LIANG X, et al. ROS signaling cascades: Dual regulations for osteoclast and osteoblast[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*,2020,52(10):1055-1062.
- [43] ZHANG P, LIAO J, WANG X, et al. High glucose promotes apoptosis and autophagy of MC3T3-E1 osteoblasts[J]. *Arch Med Sci*,2023,19(1):138-150.
- [44] LI W, JIANG W, SU Y, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy inhibits osteoblast apoptosis induced by advanced oxidation protein products[J]. *Cell Death Dis*,2023,14(2):88.
- [45] MÜLLER D, STOLL C, PALUMBO-ZERR K, et al. PPAR $\delta$ -mediated mitochondrial rewiring of osteoblasts determines bone mass[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):8428.
- [46] KNOWLES H J. Hypoxic regulation of osteoclast differentiation and bone resorption activity[J]. *Hypoxia (Auckl)*,2015,3:73-82.
- [47] SARKAR J, DAS M, HOWLADER M, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits osteoclastic differentiation by modulating mitophagy and mitochondrial functions[J]. *Cell Death Dis*,2022,13(10):908.
- [48] ZHANG F, PENG W, ZHANG J, et al. P53 and Parkin co-regulate mitophagy in bone marrow mesenchymal stem cells to promote the repair of early steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Cell Death Dis*,2020,11(1):42.
- [49] 祝震亚,童蕾,陆燕群. miR-181a调控PINK1/Parkin通路对骨质疏松大鼠破骨细胞线粒体自噬的影响[J]. *解放军医学杂志*,2022,47(6):569-578.
- ZHU Z Y, TONG L, LU Y Q. Effect of miR-181a regulating PINK1/Parkin pathway on mitophagy in osteoclasts of osteoporotic rats[J]. *Med J Chin PLA*,2022,47(6):569-578.
- [50] LEONG P K, WONG H S, CHEN J, et al. Yang/Qi invigoration: An herbal therapy for chronic fatigue syndrome with Yang deficiency?[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2015,2015:945901.
- [51] 李默涵,葛昭,刘桐作,等. 基于线粒体能量代谢探讨益气活血法治疗心肌缺血损伤的科学内涵[J]. *中医学报*,2025,40(6):1171-1176.
- LI M H, GE Z, LIU T Z, et al. Discussion on scientific connotation of Yiqi Huoxue method in treating myocardial ischemia injury based on mitochondrial energy metabolism[J]. *Acta Chin Med*,2025,40(6):1171-1176.

- [52] 肖雪,谭从娥. 线粒体质量控制与肾阳虚证的相关性[J]. 中医学报,2022,37(4):751-756.  
XIAO X, TAN C E. Correlation between mitochondrial quality control and kidney Yang deficiency pattern[J]. Acta Chin Med, 2022,37(4):751-756. .
- [53] PALIKARAS K, LIONAKI E, TAVERNARAKIS N. Mitophagy: In sickness and in health[J]. Mol Cell Oncol, 2016, 3(1): e1056332.
- [54] XU X, PANG Y, FAN X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: From mechanisms to therapeutic advances[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1):190.
- [55] NARENDRA D P, JIN S M, TANAKA A, et al. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin [J]. PLoS Biol, 2010, 8(1): e1000298.
- [56] 朱汉民,王松,肖文琳,等. 线粒体自噬调控骨代谢[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(8): 1676-1683.  
ZHU H M, WANG S, XIAO W L, et al. Mitophagy regulates bone metabolism[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2025, 29(8): 1676-1683.
- [57] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLITT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. Physiol Rev, 2014, 94(3): 909-950.
- [58] LEE S Y, AN H J, KIM J M, et al. PINK1 deficiency impairs osteoblast differentiation through aberrant mitochondrial homeostasis[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 589.
- [59] 杨泽,夏谭茜月,杨鉴书,等. 线粒体自噬在老年性骨质疏松中调控机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2025, 22(16): 56-60.  
YANG Z, XIA T Q Y, YANG J S, et al. Research progress on regulatory mechanism of mitophagy in senile osteoporosis[J]. China Med Herald, 2025, 22(16): 56-60.
- [60] 段誉,徐梦启,曹玉举. 基于“虚气留滞”理论探讨绝经后骨质疏松症的病机与诊治[J]. 中国医药导报, 2025, 22(15): 150-153.  
DUAN Y, XU M Q, CAO Y J. Discussion on pathogenesis and pattern treatment of postmenopausal osteoporosis based on "Xuqi Liuzhi" (deficient Qi stagnation) theory[J]. China Med Herald, 2025, 22(15): 150-153.
- [61] HERZIG S, SHAW R J. AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(2): 121-135.
- [62] CHEN X J, YANG Y Y, PAN Z C, et al. The inhibition of PINK1/Drp1-mediated mitophagy by hyperglycemia leads to impaired osteoblastogenesis in diabetes[J]. iScience, 2025, 28(1): 111519.
- [63] MA Y, QI M, AN Y, et al. Autophagy controls mesenchymal stem cell properties and senescence during bone aging[J]. Aging Cell, 2018, 17(1): e12709.
- [64] YIN X, ZHOU C, LI J, et al. Autophagy in bone homeostasis and the onset of osteoporosis[J]. Bone Res, 2019, 7: 28.
- [65] CAMUZARD O, SANTUCCI-DARMANIN S, BREUIL V, et al. Sex-specific autophagy modulation in osteoblastic lineage: A critical function to counteract bone loss in female[J]. Oncotarget, 2016, 7(41): 66416-66428.
- [66] IANTOMASI T, ROMAGNOLI C, PALMINI G, et al. Oxidative stress and inflammation in osteoporosis: Molecular mechanisms involved and the relationship with microRNAs[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3772.
- [67] YAN B, JU W, XUE H, et al. The hidden driver of osteoporosis: Mitochondria-dominated inflammation[J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1): 450.
- [68] HAN M, ZHAO M, BAI F, et al. Reactive oxygen species (ROS) drive osteocyte dysfunction in diabetic osteoporosis by impairing autophagy and triggering apoptosis[J]. Antioxidants (Basel), 2025, 14(11): 1306.
- [69] 李佳阳,周雨萌,罗钰雯,等. 骨-血管轴共病动物模型研究进展[J]. 四川大学学报:医学版, 2025, 56(2): 355.  
LI J Y, ZHOU Y M, LUO Y W, et al. Research progress on animal models of bone-vascular axis comorbidity[J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed, 2025, 56(2): 355.
- [70] 赵继辉. 槲皮素通过 SIRT3 激活线粒体自噬改善骨质疏松的机制研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2024.  
ZHAO J H. Study on mechanism of quercetin improving osteoporosis by activating mitophagy through SIRT3 [D]. Shenyang: China Medical University, 2024.
- [71] 潘兆丰. 柚皮素通过 Nrf2/p62/Keap-1 途径调节线粒体自噬治疗铁过载性骨质疏松症的机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2023.  
PAN Z F. Study on mechanism of naringenin regulating mitophagy through Nrf2/p62/Keap-1 pathway in treating iron overload osteoporosis[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2023.
- [72] 王宁,丛楠,刘恒,等. 基于雌激素受体 $\alpha$ 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.  
WANG N, CONG N, LIU X, et al. Exploration on molecular mechanism of icariin improving postmenopausal osteoporosis by regulating estrogen receptor  $\alpha$ -mediated mitophagy in osteoblasts [J]. China J Chin Mater Med, 2026, 51(4): 1016-1030.
- [73] 姜涛,凌翠敏,陈庆真,等. 淫羊藿苷通过提高自噬促进成骨细胞分化防治骨质疏松[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(17): 2643-2649.  
JIANG T, LING C M, CHEN Q Z, et al. Icariin prevents and treats osteoporosis by promoting autophagy to enhance osteoblast differentiation[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2021, 25(17): 2643-2649.
- [74] 杨旭浩. SIRT1 在白藜芦醇调控骨质疏松大鼠的成骨细胞线粒体自噬中的作用及机制[D]. 沈阳:中国医科大学, 2019.  
YANG X H. Role and mechanism of SIRT1 in resveratrol-regulated mitophagy in osteoblasts of osteoporotic rats [D]. Shenyang: China Medical University, 2019.
- [75] 刘进进. 党参多糖对去卵巢大鼠骨质疏松的影响及机制研究[D]. 兰州:兰州大学, 2023.  
LIU J J. Effect and mechanism of *Codonopsis pilosula* polysaccharide on osteoporosis in ovariectomized rats [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2023.
- [76] 谭亮,王小娇,肖炜. 欧前胡素通过提高自噬水平缓解大鼠雌激素缺乏性骨质疏松[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(11): 1542-1547.  
TAN L, WANG X J, XIAO W. Imperatorin alleviates estrogen

- deficiency-induced osteoporosis in rats by enhancing autophagy [J]. *Basic Med Sci Clin*, 2016, 36(11):1542-1547.
- [77] 章晓云,曾浩,黎征鹏,等. 骨质疏松症的发病机制及中医药治疗研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(1):311-320.
- ZHANG X Y, ZENG H, LI Z P, et al. Research progress on pathogenesis of osteoporosis and traditional Chinese medicine treatment [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(1):311-320.
- [78] 修禹. 龟鹿二仙胶激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬治疗骨质疏松症的机制研究[D]. 福州:福建中医药大学, 2025.
- XIU Y. Study on mechanism of Guilu Erxian glue treating osteoporosis by activating PINK1/Parkin-mediated mitophagy[D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2025.
- [79] 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.
- GUO X, REN Y L. Mechanism of Zuogui pill and Yougui pill intervening in PINK1/Parkin signaling pathway to regulate autophagy in postmenopausal osteoporosis [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(3):1208-1212.
- [80] 孙鑫,杨芳,付夜平,等. 补肾健脾方调控 HIF-1 $\alpha$ /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.
- SUN X, YANG F, FU Y P, et al. Experimental study on Bushen Jianpi formula regulating HIF-1 $\alpha$ /BNIP3-mediated mitophagy to affect pyroptosis and improve osteoporosis [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2026, 37(4):601-607.
- [81] 付夜平,杨芳,孙鑫,等. 补中益气汤调控 ULK1/FUNDC1 介导的线粒体自噬防治骨质疏松症的机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2025, 36(23):4421-4428.
- FU Y P, YANG F, SUN X, et al. Study on mechanism of Buzhong Yiqi decoction regulating ULK1/FUNDC1-mediated mitophagy in preventing and treating osteoporosis [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2025, 36(23):4421-4428.
- [82] 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):6.
- MI J G, QIAO R Q, LIU S J. Effect of Bushen Jianpi Huoxue formula on bone metabolism, oxidative stress and autophagy in osteoporotic model rats [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2022, 26(26):6.
- [83] 强胜林,刘涛,贾永龙,等. 补肾固本方对大鼠骨质疏松模型中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路表达的调控研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(7):983-987.
- QIANG S L, LIU T, JIA Y L, et al. Study on regulatory effect of Bushen Guben formula on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway expression in rat osteoporosis model [J]. *Chin J Osteoporos*, 2020, 26(7):983-987.
- [84] 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]. 天津:天津中医药大学, 2024.
- GONG B Y. Study on effect and mechanism of Bazi Bushen capsule against senile osteoporosis through mitophagy based on bone marrow mesenchymal stem cells [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [85] CAI W, SUN B, SONG C, et al. Resveratrol induces proliferation and differentiation of mouse pre-osteoblast MC3T3-E1 by promoting autophagy [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1):121.
- [86] KE D, XU H, HAN J, et al. Curcumin suppresses RANKL-induced osteoclast precursor autophagy in osteoclastogenesis by inhibiting RANK signaling and downstream JNK-Bcl-2-Becclin1 pathway [J]. *Biomed J*, 2024, 47(1):100605.
- [87] ZHANG G, WANG Y, TANG G, et al. Puerarin inhibits the osteoclastogenesis by inhibiting RANKL-dependent and -independent autophagic responses [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1):269.
- [责任编辑 顾雪竹]