

# 中医药基于阴阳理论干预能量代谢防治绝经后骨质疏松症的机制研究\*

郭 晔, 任艳玲\*\*

(辽宁中医药大学中医学院 沈阳 110847)

**摘要:**能量代谢是一切生命活动的基础,能量代谢失衡与多种重大疾病的发生密切相关。阴阳理论是中医学最为重要的哲学思想,同样伴随着人类的生老病死。本文阐述了能量代谢与骨质疏松症、能量代谢与中医学阴阳理论的关系,并探讨中医药从阴阳理论角度干预能量代谢防治骨质疏松症的机制,为绝经后骨质疏松症的防治拓宽思路。

**关键词:**骨质疏松症 绝经后骨质疏松症 能量代谢 线粒体 中医药 阴阳理论

doi: 10.11842/wst.20210425007 中图分类号: R226 文献标识码: A

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是常见骨骼疾病,以骨量减少、骨组织微结构破坏、骨强度下降和易发生骨折为主要特征<sup>[1,2]</sup>。据美国国立骨质疏松症基金会统计显示,美国有1020万OP患者,每年发生骨质疏松性骨折的患者超过200万,其中女性占70%<sup>[3]</sup>。我国40-49岁女性OP的患病率为4.3%,而50岁以上女性OP的患病率则达到32.1%,且好发于绝经后5-10年<sup>[1]</sup>。因此,绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)已成为中老年女性不可忽视的健康问题。能量代谢指的是在物质代谢过程中伴随的能量释放、转移、储存和利用。人的各种生理活动伴随着能量代谢,同样疾病的发生、发展也伴随着能量代谢。而中医学认为,疾病发生的根本原因是阴阳失调。故越来越多的学者应用传统中医学中“阴阳互济”“阴阳变易”等思维阐述人体的生理功能和病理变化,从更深的层次和更高的水平归纳机能活动、组织结构及其内稳态的相互关系<sup>[4]</sup>。女性绝经后雌激素分泌减少,似中医学所述“阴精不足”,因此PMOP、能量代谢、阴阳失衡三者之间可能有密切的联系。故本文旨在探讨

中医药基于阴阳理论干预能量代谢防治绝经后骨质疏松症的机制,为本课题的研究奠定理论基础。

## 1 能量代谢与骨质疏松症

骨量的维持主要依靠骨重建,骨重建包含骨吸收和骨形成。骨吸收主要由破骨细胞参与,而骨形成主要由成骨细胞参与。绝经后由于卵巢功能衰退、雌激素水平下降,导致破骨细胞功能亢进,成骨细胞活性减弱,骨吸收多于骨形成,从而造成骨量丢失。说到能量代谢,就不得不提到一个细胞器——线粒体。成骨细胞和破骨细胞若要实现各种生物学行为,必然会伴随能量代谢。

骨形成由成骨细胞主导。成骨细胞(osteoblast, OB)具有高代谢活性。有研究表明,体外培养的成骨细胞,其分化过程伴随着细胞内ATP生成、能量代谢及线粒体膜电位的变化。成熟成骨细胞的ATP生成量和线粒体膜电位均高于未成熟的成骨细胞<sup>[5]</sup>。与此同时,在骨基质合成、分泌和矿化的每一个过程中,均需要大量的能量供给<sup>[6]</sup>。骨吸收由破骨细胞主导。破

收稿日期:2021-04-25

修回日期:2022-03-22

\* 国家自然科学基金委员会面上项目(81774185):“阴阳互济”干预AMPK/mTOR通路能量代谢调控绝经后骨代谢稳态的研究,负责人:任艳玲;国家自然科学基金委员会面上项目(82174260):“阴中求阳”法调控PGC-1 $\alpha$ /PPAR $\gamma$ 通路干预骨髓脂肪的线粒体生物发生抗骨质疏松症的机制研究,负责人:任艳玲。

\*\* 通讯作者:任艳玲,女,教授,主要研究方向:中药理论及应用的研究。

骨细胞(osteoclast, OC)是一种多核巨细胞,是目前已知唯一具有骨吸收能力的细胞。质子泵,又称 $H^+$ -ATP酶,在骨吸收的过程中起关键作用。 $H^+$ -ATP酶能够水解ATP产生能量,并促进 $H^+$ 逆浓度梯度跨膜传输。在骨吸收时,破骨细胞不断将 $H^+$ -ATP酶从胞浆贮存池转运到刷状膜处<sup>[7]</sup>。因此,ATP水平、细胞线粒体膜电势均够影响破骨细胞的活性及凋亡。有研究表明,成熟破骨细胞中的ATP水平低于破骨细胞前体细胞,而且ATP水平越低、膜电势越高,破骨细胞越易凋亡,同时ATP还可通过调控细胞骨架结构影响破骨细胞的分化和功能<sup>[8]</sup>。由此可见,骨形成与骨吸收的过程均伴随能量代谢。

参与骨重建且与能量代谢相关的信号途径主要包括PI3k/Akt通路、MAPK通路、Wnt/ $\beta$ -catenin通路、NF- $\kappa$ B通路等,其中MAPK通路又包括JNK、p38、ERK5和ERK1/2四种通路。PI3K/Akt、ERK5、Wnt/ $\beta$ -catenin通路主要表现为促进成骨细胞的分化增殖或抑制其凋亡<sup>[9]</sup>;JNK、NF- $\kappa$ B通路则主要表现为抑制成骨细胞的分化增殖,或加速其凋亡,从而抑制骨形成<sup>[9]</sup>。至于p38通路,多数学者的研究显示,该通路的激活可促进小鼠胚胎成骨前体细胞(MC3T3-E1)的增殖和分化<sup>[10]</sup>;但部分学者的研究显示,p38通路能够诱导成骨细胞凋亡<sup>[11]</sup>,抑制该通路可以提高成骨细胞的活性,进而抑制成骨细胞的凋亡<sup>[12]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin通路亦能抑制破骨细胞分化和活性<sup>[13]</sup>,但其促进成骨细胞增殖的作用较强。ERK1/2通路对于成骨细胞凋亡的调控机制尚不明确。AMPK作为Wnt/ $\beta$ -catenin、ERK等通路的上游,受到颇多关注;同时PGC-1 $\alpha$ 亦是近年研究的热点。故作者所在课题组目前致力于AMPK通路和PGC-1 $\alpha$ 通路的研究。

腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是蛋白激酶链中的关键一员,被称为真核细胞的“能量感受器”。AMPK既能够感应细胞能量代谢变化,又可通过多种途径调节ATP产生与消耗之间的平衡<sup>[14]</sup>。有学者指出,AMPK被激活后,通过调控不同的下游因子,既能调节成骨细胞分化和骨形成,又能调节破骨细胞分化和骨吸收<sup>[15]</sup>,是骨代谢的重要通路。二甲双胍作为AMPK经典激动剂,可阻断线粒体呼吸链复合体I的传递,通过抑制细胞的氧化磷酸化来激活AMPK<sup>[16]</sup>。有研究显示,AMPK通路的激活可促进MC3T3-E1的增殖、分化和矿化<sup>[17]</sup>;激活的

AMPK可通过BMP-2/Smad信号促进成骨分化<sup>[18]</sup>,使其碱性磷酸酶活性增强,I型胶原酶合成增多,骨钙素表达升高,并上调成骨细胞特异性转录因子Runx2的表达<sup>[19]</sup>。亦有多位学者证实,AMPK通路的激活可促进骨髓、脂肪和肌肉等间充质干细胞的成骨分化,而AMPK通路被阻断后,成骨分化受到抑制<sup>[20,21]</sup>。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是AMPK下游的重要信号分子,有研究发现AMPK与mTOR的活性调节有关<sup>[22]</sup>,AMPK/mTOR通路同时调控骨形成和骨吸收<sup>[23,24]</sup>。

过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 辅助活化因子-1 $\alpha$ (Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )是机体能量代谢的关键调节因子,主要在心脏、肝脏、骨骼肌等线粒体分布丰富的组织中表达<sup>[25]</sup>。PGC-1 $\alpha$ 是调节线粒体生物合成的关键因子,可增强线粒体的生物活性。在骨代谢中,PGC-1 $\alpha$ 既能促进成骨细胞的增殖和分化,又能抑制破骨细胞的生成<sup>[26]</sup>。骨细胞是由骨髓间充质干细胞分化而成的。研究证实,PGC-1 $\alpha$ 在Wnt通路中可通过ERK和p38 MAPK途径使表达上调<sup>[27]</sup>,从而促进骨髓间充质干细胞的成骨分化。同时有研究表明,ERR $\alpha$ 与PGC-1 $\alpha$ 的结合在Wnt通路的亦能调节成骨细胞分化。在PGC-1 $\alpha$ /ERR $\alpha$ 信号激活后,Runx2的表达上调,可促进成骨细胞的分化,使骨组织的形成增加<sup>[28]</sup>。另有研究显示,小鼠体内骨骼干细胞中的PGC-1 $\alpha$ 可通过调控骨髓局部炎症微环境,对周围破骨细胞产生旁分泌作用,间接引起破骨细胞的改变<sup>[29]</sup>。在PGC-1 $\alpha$ 基因敲除小鼠体内,皮质骨上破骨细胞的面积和数量增加,骨转换标志物I型胶原蛋白的C端肽(CTX-I)的水平升高;同时,小鼠骨髓中RANKL水平升高,RANKL/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)比值升高<sup>[30]</sup>。

## 2 中医学阴阳理论与能量代谢

阴阳学说是中医理论体系的重要组成部分。《素问·阴阳应象大论》曰:“阳化气,阴成形”。明·张景岳《类经》注释云:“阳动而阴散,故化气;阴静而凝,故成形。”明·李中梓《内经知要》云:“阳无形,故化气;阴有质,故成形。”清·张志聪亦在《黄帝内经素问集注》曰:“阳化万物之气,而吾人之气由阳化之;阴成万物之形,而吾人之形由阴成之。”现代亦有诸多学者在前人的基础之上进一步加以阐释。《黄帝内经素问校释》<sup>[31]</sup>:

“阳的运动,可以化生清气和能量;阴的凝聚,可以构成有形的物质。”《黄帝内经素问白话解》<sup>[32]</sup>:“阳易动散,故能化气;阴易凝敛,故能成形。”《黄帝内经素问译释》<sup>[33]</sup>:“阳能化生力量,阴能构成形体。”《黄帝内经素问校注语译》<sup>[34]</sup>:“阳可以化生出功能,阴可以构成有形的物质。”

由此可见,“阳化气”着重于人体的生命活动,“阴成形”则突出在人的形体变化。阳气温煦,是化气的动力,可以把外界摄入的物质或者机体的物质化为无形之气,以此来推动人体的功能;而阴气柔静,是有形的物质基础,可以把外界摄入的物质或者自身的无形之气化为有形之物,以此来生成人体的形质。中医学认为构成人体生命的基础物质有气、血、津、液等。相对来说,气属阳,而血、津、液属阴。在气的推动、激发作用之下,人体表现出精力旺盛,动作迅速,反应敏捷;在血、津、液的濡养、滋润作用之下,骨骼逐渐强健,身形逐渐高壮,皮肉逐渐坚韧丰满。反之,气、血、津、液亏虚,人常表现出精力不足,动作缓慢,反应迟钝;骨骼逐渐疏松,身形逐渐萎缩,皮肉逐渐松弛消瘦。

能量代谢包括分解代谢与合成代谢。分解代谢是消耗物质、释放能量的过程。在这个过程中,ATP及产热均增加,物质储存减少,故机体表现出活动、兴奋、亢进等特点。合成代谢是利用能量、形成物质的过程。在这个过程中,ATP及产热均减少,ATP等化学能转移到糖和脂肪等化合物中,故机体表现出停滞、低沉、抑制等特点。因此,分解代谢是将有形物质转变为能量的过程,犹如“阳化气”;这是一个“有形”向“无形”转化的过程,以此保证脏腑功能;合成代谢是将能量转变为有形物质的过程,犹如“阴成形”,这是一个“无形”向“有形”转化的过程,以此充养身体形质。

在骨代谢的过程中同样存在“阴”与“阳”。成骨细胞的作用是促进骨基质的合成、分泌和矿化,在这个过程中,骨肉等有形成分增多,能量转变为有形物质。破骨细胞的作用是促进骨基质的降解、吸收,在这个过程中,骨肉等有形成分减少,有形物质转变成能量。依据中医学阴阳理论,在骨重建范围内,破骨细胞为阳,成骨细胞为阴;骨吸收的过程为“阳化气”,骨形成的过程为“阴成形”<sup>[35]</sup>。故中医学阴阳理论与能量代谢之间有密切的联系,因此通过调整阴阳可能会改变成骨细胞或破骨细胞的能量代谢,达到促进骨形

成或抑制骨吸收的目的。

### 3 中医药调控能量代谢防治骨质疏松症

目前,也可见到中医药通过干预能量防治骨质疏松症的研究报道。杨柳等<sup>[36]</sup>运用补阳药淫羊藿观察其对成骨细胞及破骨细胞影响发现,淫羊藿可以促进破骨细胞的凋亡,其作用途径是提高破骨细胞线粒体膜电势,并降低细胞间ATP。Zhang D等<sup>[37]</sup>亦通过研究表明,淫羊藿能促进破骨细胞凋亡,其作用机制可能是通过线粒体途径干扰细胞周期,达到抑制破骨细胞增殖和分化的效果,从而改变破骨细胞骨吸收活性。朱芳兵等<sup>[38]</sup>发现补阳药仙茅的主要生物活性成分仙茅苷能提高成骨细胞的线粒体膜电位水平,促进成骨细胞增值和分化。由此可以看出,补阳药可以改变破骨细胞和成骨细胞的能量代谢。

与此同时,本课题组前期研究显示,左、右归丸可调控 AMPK/mTOR 通路,既能促进 PMOP 大鼠的骨形成<sup>[23]</sup>,又能抑制其骨吸收<sup>[24]</sup>。另外也有某些中药活性成分可通过 AMPK 通路来防治骨质疏松症<sup>[15]</sup>。例如人参皂苷 Rd,能够激活 AMPK/BMP-2 通路以促进 MC3T3-E1 的成骨分化和矿化;葛根、鸡血藤、黄芪和当归所含芒柄花黄素,通过激活 AMPK/ $\beta$ -catenin 通路减少脂肪形成,改善高脂饮食诱导小鼠的肥胖和骨丢失。土甘草中的高山异黄酮,通过激活 AMPK/NOX-2 通路抑制活性氧产生,从而缓解糖皮质激素诱导的骨细胞凋亡。绿茶中所含儿茶素没食子酸酯可以激活 AMPK 通路来抑制骨吸收,从而减少 PMOP 模型大鼠骨丢失。此外,虎杖、桑椹等所含白藜芦醇,可能通过激活 AMPK/mTOR 通路抑制内源性活性氧的产生,从而促进衰老骨髓间充质干细胞的成骨分化。另外,常用补肾中药杜仲、续断、淫羊藿、补骨脂、骨碎补中的活性成分,均可通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进骨形成<sup>[39]</sup>,但是否同时激活 AMPK 通路尚待研究。

陈艳婷等<sup>[40]</sup>研究发现补肾壮骨颗粒(由鹿角胶、龟板胶、淫羊藿、骨碎补、生地、山药、水蛭组成)能使 PMOP 大鼠的骨密度提高,其机制可能与上调血清中 PGC-1 $\alpha$  的水平以及骨髓组织中 PGC-1 $\alpha$  mRNA 的表达有关。姚若愚<sup>[41]</sup>等运用自拟温阳补肾汤(由熟地黄、淫羊藿、补骨脂、杜仲、续断、骨碎补、黄芪、当归等组成)治疗骨质疏松骨折,发现恢复期患者骨密度提高的同时,血清中 PGC-1 $\alpha$  表达亦升高,提示中药在亦可

能在 PGC-1 $\alpha$  通路中发挥作用。

由此可见,中药或中药提取物从干预能量代谢途径对于防治骨质疏松症具有积极的意义。

#### 4 展望

中医学虽无“绝经后骨质疏松症”这一病名,但根据其临床表现特征,本病属于“骨痿”“骨痹”“骨枯”等范畴。中医学认为该病的发生和肾有密切的关系。《素问》曰:“肾生骨髓……在体为骨”;“肾主身之骨髓……骨枯而髓减,发为骨痿”。由此可见,骨痿的发生与肾藏精生髓的功能密切相关。肾精充盛则骨强,肾精亏虚则骨痿。“女子七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通”。天癸竭即说明肾中精气大衰,肾精大衰可致骨髓失养,发生骨痿。这与现代医学对本病的认知不谋而合。同时,中医学认为五脏皆有阴阳,故肾精可分为阴精、阳精,即肾阴、肾阳,两者皆以肾的精气作为物质基础;阴阳偏盛偏衰是各种疾病最基本的病理变化。肾阴、肾阳在生理上相互依存、彼此制约,保持着动态平衡,共同维护肾脏的功能;这种平衡被打破,某一方出现偏盛或偏衰,导致肾的功能失调,就会发生病变。绝经后骨质疏松症中医药诊疗指南(2019年版)已将本病的常见证型简化为脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、肾虚血瘀证三种<sup>[1]</sup>。康剑等<sup>[42]</sup>对南昌市500例PMOP患者的中医证型分布情况统计显示,肾虚血瘀型占比最大(34.20%),其次为肝肾亏虚型(22.00%),再次为肾阳虚型(12.40%)和肾阴虚型(9.60%)。但无论何种证型,最终的转归都是阴阳俱虚。因此骨痿的发生亦伴随着肾阴阳失衡,故中医学对骨痿的治法多从补益肾精、调整阴阳出发<sup>[43]</sup>。左归丸、右归丸是临床治疗PMOP的常用方剂。两方皆能益精填髓,但左归丸偏于滋补肾阴,而右归丸偏于温

补肾阳。作者所在本课题组前期研究显示,左、右归丸均有促进骨形成、抑制骨吸收的作用,并且左归丸作用更佳<sup>[23,24,44]</sup>。

目前从中医学阴阳理论探讨中医药干预PMOP能量代谢作用机制的研究甚少,但已有实验证实阳虚或阴虚与肝脏、肾脏、心肌、脑组织细胞的能量代谢有密切关系。卢德赵等<sup>[45]</sup>利用激素型肾阳虚动物模型,研究肝细胞线粒体蛋白质组与能量代谢的关系。通过实验发现,二氢硫辛酰胺脱氢酶在线粒体能量代谢中起重要作用,其表达量降低是肾阳虚动物细胞内糖代谢异常的主要原因,进而导致三羧酸循环障碍。齐敏瑞等<sup>[46]</sup>通过动物模型发现,肾阳虚小鼠肾上腺超微结构发生变化。与正常小鼠相比,肾阳虚组不仅线粒体数量显著减少,甚至出现部分线粒体肿胀变形,粗面内质网变少,滑面内质网显著扩张等。尹德辉等<sup>[47]</sup>亦使用造模方法检测大鼠心肌和脑组织的线粒体DNA,发现模型组的线粒体DNA缺失率明显高于老年对照组和青年对照组。该研究结果可能提示线粒体DNA的氧化损伤是脾阴虚衰老的原因之一。由此我们能够看出,阳虚或阴虚可使线粒体的结构或功能发生异常,从而影响能量的代谢。而赵新永<sup>[48]</sup>等发现左归丸不仅能提高衰老小鼠卵母细胞内ATP含量,还能提高线粒体的数量和膜电位,同时上调PGC-1 $\alpha$ 蛋白的表达量。说明调整阴阳对能量代谢可能具有重要意义。

本文基于中医学阴阳理论分析能量代谢,总结中医药通过能量代谢途径防治骨质疏松症的研究进展,为推动本课题的开展提供可靠的科学依据。线粒体作为细胞内能量代谢的主要场所,在PMOP的发病机制中占据重要地位。通过应用补阳药或补阴药,改善成骨细胞或破骨细胞线粒体能量代谢,可能是防治绝经后骨质疏松症新的突破点。

#### 参考文献

- 1 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). 中医正骨, 2020, 32(2):1-13.
- 2 Watts N B, Camacho P M, Lewiecki E M, et al. American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract*, 2021, 27(4):379-380.
- 3 Wright N C, Looker A C, Saag K G, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(11):2520-2526.
- 4 于波. 从《黄帝内经》阴阳变易角度谈骨质疏松症与骨髓间充质干细胞分化的相关性. 中华中医药杂志, 2021, 3(3):1267-1270.
- 5 Komarova S V, Ataulkhanov F I, Globus R K. Bioenergetics and mitochondrial transmembrane potential during differentiation of cultured osteoblasts. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 279(4):C1220-1229.
- 6 Bolton J G, Patel S, Lacey J H, et al. A prospective study of changes in bone turnover and bone density associated with regaining weight in

- women with anorexia nervosa. *Osteoporos Int*, 2005, 16(12):1955-1962.
- 7 Holliday L S, Welgus H G, Hanna J, et al. Interstitial collagenase activity stimulates the formation of actin rings and ruffled membranes in mouse marrow osteoclasts. *Calcif Tissue Int*, 2003, 72(3):205-214.
  - 8 Miyazaki T, Iwasawa M, Nakashima T, et al. Intracellular and extracellular ATP coordinately regulate the inverse correlation between osteoclast survival and bone resorption. *J Biol Chem*, 2012, 287(45):37808-37823.
  - 9 张腾,魏鹤翔,张永,等. 经线粒体途径相关信号通路对成骨细胞的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(8):1226-1248.
  - 10 韩晓梅,陈智华,范希萍,等. 辛伐他汀通过激活 p38MAPK 信号通路促进 MC3T3-E1 细胞增殖的研究. *扬州大学学报(农业与生命科学版)*, 2020, 42(3):17-22.
  - 11 Guo C, Yang X G, Wang F, et al. IL-1 $\alpha$  induces apoptosis and inhibits the osteoblast differentiation of MC3T3-E1 cells through the JNK and p38 MAPK pathways. *Intern J Mol Med*, 2016, 38(1):319-327.
  - 12 陈泽群,朱文雄,江铭,等. 艾塞那肽通过 p38MAPK 通路对成骨细胞促增殖和抗凋亡的作用研究. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(6):869-871.
  - 13 郭宇,王凌,刘仪. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在骨代谢疾病中的研究进展. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(3):460-464.
  - 14 Steinberg G R, Carling D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(7):527-551.
  - 15 孙娜,张丽妍,徐钢,等. 中药活性成分靶向激活 AMPK 防治骨质疏松症的研究进展. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 11(11):1704-1707.
  - 16 Wang Y, An H, Liu T, et al. Metformin improves mitochondrial respiratory activity through activation of AMPK. *Cell Rep*, 2019, 29(6):1511-1523, 1515.
  - 17 Cortizo A M, Sedlinsky C, McCarthy A D, et al. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *Eur J Pharmacol*, 2006, 536(1-2):38-46.
  - 18 Kim D Y, Park Y G, Quan H Y, et al. Ginsenoside R<sub>d</sub> stimulates the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells by activating AMP-activated protein kinase via the BMP-2 signaling pathway. *Fitoterapia*, 2012, 83(1):215.
  - 19 Molinuevo M S, Schurman L, McCarthy A D, et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in vitro studies. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(2):211-221.
  - 20 Marycz K, Tomaszewski K A, Kornicka K, et al. Metformin decreases reactive oxygen species, enhances osteogenic properties of adipose-derived multipotent mesenchymal stem cells in vitro, and increases bone density in vivo. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:9785890.
  - 21 Ma W Q, Sun X J, Wang Y, et al. Restoring mitochondrial biogenesis with metformin attenuates beta-GP-induced phenotypic transformation of VSMCs into an osteogenic phenotype via inhibition of PDK4/oxidative stress-mediated apoptosis. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 479:39-53.
  - 22 Tong X S, Gu J H, Song R, et al. Osteoprotegerin inhibit osteoclast differentiation and bone resorption by enhancing autophagy via AMPK/mTOR/p70S6K signaling pathway in vitro. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2):1630-1642.
  - 23 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. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6):3584-3588.
  - 24 张文达,胡美思,任艳玲. 基于 AMPK/mTOR 信号通路探讨左、右归丸对绝经后骨质疏松症大鼠骨吸收的影响. *中华中医药杂志*, 2021, 3(3):1379-1383.
  - 25 张劝劝,秦虹. PGC-1 $\alpha$  调控肥胖相关代谢性疾病机制的研究进展. *中国药理学通报*, 2021, 37(6):741-745.
  - 26 温宇华,刘培培,宋利格. PGC-1 $\alpha$  在骨代谢中的作用. *同济大学学报(医学版)*, 2021, 42(2):266-279.
  - 27 An J H, Yang J Y, Ahn B Y, et al. Enhanced mitochondrial biogenesis contributes to Wnt induced osteoblastic differentiation of C3H10T1/2 cells. *Bone*, 2010, 47(1):140-150.
  - 28 Gomes P S, Zomorodian A, Kwiatkowski L, et al. In vivo assessment of a new multifunctional coating architecture for improved Mg alloy biocompatibility. *Biomed Mater*, 2016, 11(4):045007.
  - 29 Yu B, Huo L H, Liu Y S, et al. PGC-1 $\alpha$  controls skeletal stem cell fate and bone-fat balance in osteoporosis and skeletal aging by inducing TAZ. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(4):615-623.
  - 30 Colaiani G, Lippo L, Sanesi L, et al. Deletion of the transcription factor PGC-1 $\alpha$  in mice negatively regulates bone mass. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103(6):638-652.
  - 31 山东中医学院. 黄帝内经素问校释. 北京:人民卫生出版社, 1982:63.
  - 32 王洪图. 黄帝内经素问白话解. 北京:人民卫生出版社, 2004:30.
  - 33 孟景春,王新华. 黄帝内经素问译释(4版). 上海:上海科学技术出版社, 2009:48.
  - 34 郭霭春. 黄帝内经素问校注语译. 贵州:贵州教育出版社. 2010:29.
  - 35 赵东峰,邢秋娟,王晶等. 骨稳态中成骨细胞与破骨细胞的阴阳属性. *上海中医药杂志*, 2015, 49(4):5-10.
  - 36 杨柳,尹宏,钱卫庆. 淫羊藿对成骨细胞及破骨细胞影响的研究进展. *上海中医药杂志*, 2015, 49(2):94-96.
  - 37 Zhang D, Zhang J, Fong C, et al. Herba epimedii flavonoids suppress osteoclastic differentiation and bone resorption by inducing G2/M arrest and apoptosis. *Biochimie*, 2012, 94(12):2514-2522.
  - 38 朱芳兵,章英良,侯桥,等. 仙茅苷对成骨细胞增殖分化和炎症因子表达的影响及机制分析. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(5):642-648.
  - 39 肖亚平,曾杰,焦琳娜,等. 补肾中药对骨质疏松症的治疗及其信号通路调节作用的研究进展. *中国中药杂志*, 2018, 43(1):21.
  - 40 陈艳婷,魏秋实,吴庆荣,等. 补肾壮骨颗粒对去势大鼠骨密度和 SRC-3 及 PGC-1 $\alpha$  表达的影响. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(25):2737-2741.
  - 41 姚若愚,范赵翔,封彦齐,等. 温阳补肾法对骨质疏松骨折患者恢复期血清疼痛介质、应激状态及 BMP-2、PGC-1 $\alpha$ 、SRC-3 表达影响. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(7):161-164.
  - 42 康剑,万小明,闻金,等. 南昌市青山湖区绝经后妇女骨质疏松症流

- 行病学调查及中医辨证分型研究. 江西中医药, 2018, 49(430): 33-35.
- 43 冯秀芝, 吴继雷, 任艳玲. 基于肾之“精气”“阴阳”理论探析绝经后骨质疏松症的病机变化. 中国骨质疏松杂志, 2021, 3(3):418-420.
- 44 张添昊, 任艳玲, 艾思羽, 等. 左归丸与右归丸对去卵巢大鼠股骨骨髓RUNX2、COL1基因与蛋白表达的影响. 辽宁中医杂志, 2017, 44(5):1090-1092.
- 45 卢德赵, 沃兴德, 施孟如, 等. 激素型肾虚动物肝线粒体蛋白质组与能量代谢相关性. 中国生物化学与分子生物学报, 2005, 21(6): 807-814.
- 46 齐敏瑞, 陈娜, 谭从娥. 肾阳虚证与线粒体能量代谢功能失调的相关性研究. 辽宁中医杂志, 2018, 45(12):2531-2533.
- 47 尹德辉, 王彩霞, 李德新, 等. 脾阴虚证衰老模型大鼠心肌和脑组织线粒体DNA缺失情况. 中国临床康复, 2006, 10(35):100-102.
- 48 赵新永, 孙岩, 赵鸿森, 等. 左归丸对自然衰老小鼠卵母细胞线粒体功能的改善作用. 中药新药与临床药理, 2020, 31(8):924-929.

## Study on the Mechanism of Traditional Chinese Medicine Intervention on Energy Metabolism to Prevent and Treat Postmenopausal Osteoporosis

Guo Xian, Ren Yanling

(College of Traditional Chinese Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

**Abstract:** Energy metabolism is the basis of all life activities. The imbalance of energy metabolism is closely related to the occurrence of many serious diseases. The theory of yin and yang is the most important philosophy of traditional Chinese medicine (TCM), which is also accompanied by the birth and death of human beings. This paper expounded the relationship between energy metabolism and osteoporosis (OP), energy metabolism and the theory of yin and yang, and discussed the mechanism of Chinese medicine intervening energy metabolism to prevent and treat OP from the perspective of yin-yang theory, so as to broaden the methods for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.

**Keywords:** Osteoporosis, Postmenopausal osteoporosis, Energy metabolism, Mitochondria, Traditional Chinese medicine, Theory of yin and yang

(责任编辑: 周阿剑、刘玥辰, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)