

• 综述 •

免疫-线粒体-肠道微生态：绝经后骨质疏松症的多轴驱动机制及中医药整合干预

王霞霞¹, 梁永林^{1*}, 朱向东^{2,3}, 白敏^{2,3}, 邵瑞雯¹, 景如歌¹, 杨彤¹, 安冬¹, 柳春¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 宁夏医科大学, 宁夏 银川 750004

3. 宁夏医科大学 中医燥证教育部重点实验室, 宁夏 银川 750004

摘要: 绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是由雌激素缺乏所触发的慢性低度炎症、线粒体功能障碍导致的成骨损害与破骨激活, 及肠道菌群失调引起的全身性炎症与代谢紊乱等多重病理机制共同驱动的结果。面对这一错综交织的多维病理网络, 传统的单靶点治疗策略显示出明显局限。中医药凭借“整体观”和“辨证论治”的理论优势, 展现出多靶点、多途径协同调控的系统性干预潜力。现有研究表明, 多种中药复方及活性成分能够通过综合调节上述多维病理网络, 有效恢复骨免疫微环境稳态、菌群与骨代谢平衡。系统综述了 PMOP 的多维作用机制, 重点阐述了中医药在该病理网络中的多靶点调控作用, 为深入解析 PMOP 病理机制、推动中西医融合的综合防治策略提供理论依据与研究思路。

关键词: 绝经后骨质疏松; 免疫炎症; 线粒体功能障碍; 肠道菌群; 中医药

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)13-5257-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.13.027

Immunity-mitochondria-gut microecology: Multi-axis driving mechanisms of postmenopausal osteoporosis and integrated intervention with traditional Chinese medicine

WANG Xiaxia¹, LIANG Yonglin¹, ZHU Xiangdong^{2,3}, BAI Min^{2,3}, SHAO Ruiwen¹, JING Ruge¹, YANG Tong¹, AN Dong¹, LIU Chun¹

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

3. Key Laboratory of Dryness Syndrome in Chinese Medicine, Ministry of Education, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

Abstract: Postmenopausal osteoporosis (PMOP) results from a combination of multiple pathological mechanisms, including osteogenic impairment and osteoclast activation triggered by estrogen deficiency-induced chronic low-grade inflammation and mitochondrial dysfunction, as well as systemic inflammation and metabolic dysregulation caused by gut microbiota imbalance. Faced with this intricate and multidimensional pathological network, conventional single-target therapeutic strategies exhibit obvious limitations. Traditional Chinese medicine (TCM), with its theoretical advantages of “holistic view” and “syndrome differentiation-based treatment,” demonstrates potential for systematic intervention through multi-target and multi-pathway coordinated regulation. Current studies indicate that various TCM formulas and active components can effectively restore the homeostasis of the bone-immune microenvironment and balance between gut microbiota and bone metabolism by comprehensively modulating these multidimensional

收稿日期: 2026-02-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82460897); 甘肃省自然科学基金资助项目 (24JRRA558); 甘肃省中医药研究中心专项开放课题 (zyzx-2024-zx01); 甘肃省高等学校产业支撑计划项目 (2021CYZC-03); 宁夏回族自治区 II 型糖尿病中医药态靶辨治基础与临床研究创新团队 (2022BSB03113); 甘肃省中医药研究中心专项开放课题 (zyzx-2025-zx08); 甘肃中医药大学研究生创新创业项目 (2026CXCY-208)

作者简介: 王霞霞, 博士, 从事中医药防治慢性骨病研究。E-mail: wx15002543662@163.com

*通信作者: 梁永林, 博士, 教授, 从事中医基础理论研究。E-mail: 875532437@qq.com

pathological networks. Based on this, this review systematically summarizes the multidimensional mechanisms of PMOP, highlighting the multi-target regulatory effects of TCM within this pathological network, thereby providing theoretical support and research ideas for in-depth elucidation of PMOP pathogenesis and for advancing integrated prevention and treatment strategies combining TCM and western medicine.

Key words: postmenopausal osteoporosis; immune-inflammation; mitochondrial dysfunction; gut microbiota; traditional Chinese medicine

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是一种由雌激素撤退诱发的、以骨量减低和骨微结构退变为特征的全身代谢性骨病^[1]。随着生活方式转变、预期寿命延长及人口老龄化进程的不断加速, PMOP 患病率持续攀升, 而因其导致的脆性骨折及相关并发症, 给社会医疗与经济带来了沉重负担, 成为一项严峻的公共卫生挑战^[2]。当前临床治疗手段虽能在一定程度上延缓骨丢失, 但长期用药易引发多种不良反应, 影响患者治疗依从性与认可度, 也限制了其临床应用范围^[3-4]。因此, 深入阐明 PMOP 的发病机制, 并探索更安全、高效的治疗策略, 已成为当前研究的迫切任务。

骨重塑失衡即成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收之间的耦联失调, 是 PMOP 发生的本质^[5]。近年来研究揭示, 这种失衡并非仅由单一因素驱动, 而是免疫炎症、线粒体功能障碍及肠道菌群失调等多条病理途径相互交织、共同作用的结果^[6-7]。具体而言, 在免疫炎症方面, 雌激素缺乏可导致慢性低度炎症状态, 通过促炎因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-17、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等导致辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cell, Th17) /调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 失衡^[8-9]、M1/M2 巨噬细胞极化异常, 直接破坏骨微环境, 导致骨丢失^[10]; 在线粒体功能方面, 作为细胞能量代谢中枢, 线粒体功能紊乱 (如生物合成不足、自噬受损、活性氧过量累积) 不仅影响成骨细胞正常分化, 也会加速破骨细胞活化, 从而加剧骨破坏进程^[11-12]; 在肠道菌群方面, 微生物稳态失调可通过“肠-骨轴”影响免疫微环境与骨代谢^[13], 其中短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 等有益代谢产物的减少, 将进一步削弱对骨稳态的保护作用, 加速骨质流失^[14]。

近年来, 随着研究的不断深入, 发现上述 3 大作用轴并非孤立存在, 而是构成了一个相互驱动、彼此放大的病理网络环。如线粒体功能障碍可加剧免疫炎症反应^[15], 免疫炎症因子又能损害肠道屏障与菌群稳态^[16], 而菌群失调则可能通过内毒素血症

等途径, 进一步促进全身免疫炎症反应与代谢紊乱, 形成恶性循环, 协同加速骨丢失进程^[17]。这种多维机制间的串扰与整合, 共同构成了 PMOP 发生发展的核心病理基础。在此背景下, 现代医学单靶点的干预策略已难以应对疾病的多维演进机制, 从传统单一靶点治疗转向多系统、多靶点的整合调控, 显得尤为重要。近年来, 随着分子生物与多组学技术的快速发展, 中医药基于其“整体观”与“辨证论治”的理论特点, 在调节免疫平衡^[18]、改善线粒体功能^[19]及恢复肠道稳态^[20]等方面, 展现出多途径、多靶点协同调控的独特潜力, 为 PMOP 的防治提供了新的视角与思路。

本文系统综述了 PMOP 的病理特征及其多维作用机制, 探讨了免疫炎症、线粒体功能与肠道菌群 3 大轴系之间的交互关系, 并总结了中医药基于该多维网络对 PMOP 的调控作用, 为中医药的临床应用及开发 PMOP 整合治疗新策略提供理论依据。

1 PMOP 概述

PMOP 作为一种“寂静的流行病”, 目前, 其临床管理主要依赖于药物与非药物干预相结合的策略, 核心目标在于预防脆性骨折^[21]。其中, 药物治疗主要着眼于改善骨健康、抑制破骨细胞活性及骨吸收^[22]。尽管现有疗法取得了一定成效, 但其长期应用常伴随显著的不良反应风险, 包括胃肠道反应、潜在致癌风险、心血管事件及异常骨硬化等^[3-4, 23]。而 PMOP 的非药物干预是一项综合性的长期管理策略, 重在预防、延缓与功能维护, 主要包括运动及营养干预、生活方式调整及进行一些跌倒预防与环境改造等^[24-25], 将上述方法通过科学组合后虽可降低骨折风险、提升生活质量。但这个过程周期长, 效果显现缓慢, 且进行不当会增加骨折风险^[26]。因此, 深入阐明 PMOP 的发病机制, 开发更为安全、高效的治疗手段, 具有至关重要的意义。

研究表明, PMOP 的核心发病机制在于骨重塑失衡, 即由破骨细胞介导的骨吸收与成骨细胞介导的骨形成之间的稳态破坏^[27]。破骨细胞来源于造血干细胞分化出的单核细胞, 是一种多核巨细胞, 在

骨重塑过程中附着于骨表面，负责降解骨基质（主要为I型胶原与无机盐），完成骨吸收^[28]。随后，成骨细胞利用这些降解产物，在骨表面合成新的有机基质并促进其矿化，最终部分成骨细胞嵌入骨基质中分化为骨细胞^[29]。因此，调控成骨细胞-破骨细胞平衡、恢复正常的骨重塑过程，是防治PMOP的关键。

近年来，研究揭示，导致成骨细胞-破骨细胞失衡的途径复杂多样，其中免疫炎症、线粒体功能障碍及肠道菌群失调是3大核心环节^[6-7]。研究发现，PMOP患者通常处于慢性低度炎症状态，表现为TNF- α 、IL-1、IL-6及IL-17等促炎因子水平升高，这些细胞因子直接为破骨细胞分化创造炎症微环境^[30]。此外，多种免疫细胞通过直接接触或旁分泌机制参与调控：如特定T细胞亚群通过表达TNF- α 及分泌IL-17等促进成骨细胞凋亡并驱动破骨细胞生成^[31]；B细胞则可通过产生核因子- κ B受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL）间接刺激破骨细胞形成^[8,32]。此外，绝经后妇女体内造血干细胞^[33]、淋巴细胞^[34]、髓系细胞^[35]等免疫细胞亚群中细胞因子与趋化因子表达上调进一步协同加剧了炎症性骨丢失。研究还发现，B细胞功能异常，如调节性B细胞缺陷及转化生长因子- β 1（transforming growth factor- β 1, TGF- β 1）生成减少，会进一步加重PMOP的炎症病理过程^[36]。

其次，线粒体功能紊乱，包括线粒体DNA（mitochondrial DNA, mtDNA）损伤、自噬失调、生物合成不足及活性氧过度累积也与PMOP发生发展密切相关^[37]。线粒体是细胞能量代谢与存活状态的核心调控者^[38]。如巨噬细胞可通过线粒体转移促进骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs）的成骨分化^[39]。更为关键的是，BMSCs的衰老被认为是PMOP骨恶化的核心机制之一^[40]。如在卵巢切除（ovariectomy, OVX）模型中的BMSCs常表现为早衰、三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）生成减少、活性氧累积及凋亡增加，而上调线粒体生物发生关键调控因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α （peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α ），可有效激活线粒体生物发生与自噬，逆转上述衰老表型，增强成骨分化能力^[41]。表明恢复线粒体稳态是极具前景的PMOP治疗方向。

此外，大量研究表明，肠道菌群通过其群落结构、多样性特征及代谢产物等多重机制参与骨稳态

调控^[42-43]。而雌激素缺乏可导致肠道菌群失调、肠黏膜屏障受损，脂多糖易位入血，引发系统性炎症反应，进而驱动骨丢失^[44]。Zhu等^[45]研究发现PMOP患者与健康个体在肠道菌群结构上存在显著差异，而将健康供体的粪便微生物群移植给OVX小鼠，有效改善了其菌群失衡并抑制了骨量减少^[46]。这一发现为理解“肠-骨轴”在PMOP中的作用提供了全新视角，并为未来开发以菌群为靶点的治疗策略奠定了理论基础。

综上，从免疫炎症、线粒体功能到肠道微生态多个系统性轴线的交互作用，共同构成了PMOP复杂的病理网络（图1）。针对这些多维机制的深入探索与整合干预，将为未来开发安全、有效的PMOP防治方案开辟新前景。

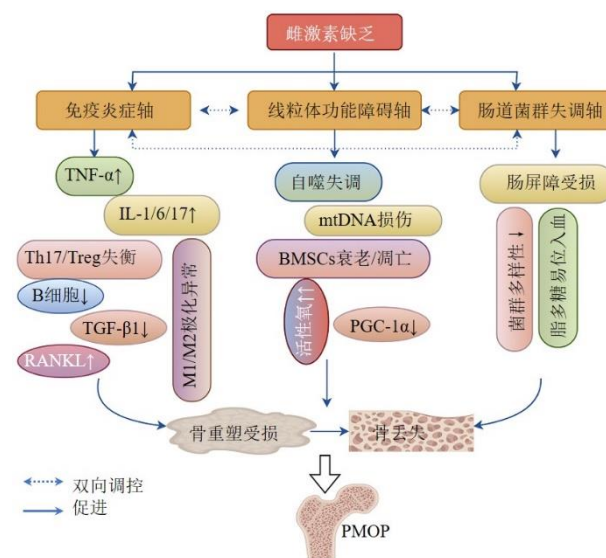


图1 PMOP多维病理网络示意图

Fig. 1 Schematic illustration of multidimensional pathological network underlying PMOP

2 PMOP发生发展的多维作用机制

2.1 免疫炎症轴

T细胞、B细胞、中性粒细胞、NK细胞等免疫细胞已被证实参与了PMOP的病理过程，如在雌激素缺乏状态下，机体免疫系统发生重构，即CD4⁺T细胞比例下降，导致CD4⁺T/CD8⁺T的值升高，Th/抑制性T细胞平衡失调，NK细胞与B细胞功能亢进；与此同时，TNF- α 、 γ 干扰素、IL-1、IL-6、IL-17等促炎因子水平显著上升，而雌激素对破骨细胞的直接抑制作用减弱^[47-49]，表明雌激素缺乏所诱导的免疫炎症稳态失衡是导致PMOP骨吸收亢进的关键驱动因素。成骨细胞和破骨细胞功能活动除受

雌激素直接调节外,还受到骨微环境中多种免疫炎症因子调节^[50]。众所周知, TNF- α 、 γ 干扰素、IL-1、IL-6、IL-17、IL-23、TGF- β 、IL-4 和 IL-10 等是重要的免疫炎症因子^[51-52],其中, TNF- α 、 γ 干扰素、IL-1、IL-6、IL-17、IL-23 等可促进骨吸收^[53-54], TGF- β 、IL-10 和 IL-4 则对骨吸收有抑制作用^[55]。

T 细胞与巨噬细胞被认为在骨稳态调节中发挥关键作用。研究发现,雌激素通过促进 T 细胞表面的 CD40 配体与 B 细胞表面的 CD40 受体相互作用,从而增强 B 细胞产生骨保护素,抑制破骨细胞生成,发挥骨保护作用^[55]。相反,雌激素缺乏可导致免疫系统持续低度活化,诱导促炎性微环境形成,使 TNF- α 、 γ 干扰素、IL-6、IL-17 和 IL-23 等炎症因子表达升高,这些炎症介质不仅促进初始 T 细胞向 Th17 细胞分化,还可诱导 IL-17 大量产生,进而形成级联放大效应,持续增强破骨细胞活性,导致免疫炎症骨丢失^[56-57]。研究还发现,当体内雌激素减少或缺乏时, CD4⁺ T 细胞亚群 Treg 和 Th17 失去雌激素的调节, Treg/Th17 平衡被破坏^[58], Treg 细胞分泌的 TGF- β 、IL-10 和 IL-35 减少,使其抑制 Th17 细胞活性、免疫反应和促进免疫耐受的作用被减弱,促进破骨细胞活动因子 IL-17、TNF- α 等分泌增多,从而使骨吸收过程增强,骨代谢平衡破坏^[59-60]。

此外,发挥吞噬消化、参与免疫应答的巨噬细胞已被证实参与骨代谢过程^[61]。研究证实,巨噬细胞的 M1/M2 极化是一个高度动态的过程, M1 巨噬细胞的长期极化和 M1/M2 高比率导致的慢性炎症状态,被认为是引起骨破坏和骨折的危险因素,相反, M2 巨噬细胞常常被认为与骨再生密切相关^[62]。极化 M1 型可产生丰富的促炎因子 IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α 、 γ 干扰素,一氧化氮和活性氧,不仅可直接促进骨吸收,还可诱导巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 和 RANKL 的表达,刺激破骨细胞并抑制成骨细胞,致使骨量减少^[63-65]。M2 巨噬细胞则分泌抗炎细胞因子 IL-4、IL-10 和 TGF- β , 不仅可直接抑制破骨细胞形成,还可产生成骨生长因子骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2)、骨桥蛋白,下调 RANKL 表达,对破骨细胞生成具有抑制作用^[66-67]。研究发现,绝经后雌激素减少导致免疫调节中巨噬细胞功能异常, IL-1、IL-6 和 TNF- α 等免疫炎症因子水平升高,刺激初始巨噬细胞转化为促炎性 M1 型,破骨细胞形成增多,骨丢失严重^[68]。

由此可知,免疫系统和骨骼系统互相作用,深度整合 (图 2)。因此,在骨免疫学视角下调控 T 细胞活化与巨噬细胞极化可能是防治 PMOP 的新途径。

2.2 线粒体功能轴

线粒体是调控细胞能量代谢、稳态维持与程序性死亡的核心细胞器^[69]。其功能稳态依赖于生物发生与自噬 2 大过程的动态平衡:前者通过合成新的线粒体蛋白和脂质与复制 mtDNA 以维持产能能力^[70];后者则通过清除功能缺陷或冗余的线粒体,减少活性氧来源,以维持线粒体质量^[71]。这一平衡一旦打破,即出现线粒体功能障碍,主要表现为生物能量下降与活性氧过度积累,其中,活性氧不仅能直接损伤 mtDNA,还可损害溶酶体功能,抑制自噬,形成恶性循环^[72]。

研究显示,线粒体功能障碍是骨质疏松发病的核心机制之一^[73]。成骨细胞与破骨细胞的正常功能高度依赖线粒体提供的能量与稳态环境,如线粒体功能障碍可通过破坏电子传递链,导致 ATP 合成不足与活性氧过量产生,进而损害成骨细胞的成骨分化与矿化功能,同时异常升高的活性氧作为信号分子又会异常活化破骨细胞,最终打破骨形成与骨吸收的平衡,导致骨丢失^[74-75]。

PGC-1 α 是线粒体生物发生的关键调控因子,研究证实, PGC-1 α 缺失会导致胶原蛋白等骨基质合成减少、成骨相关基因 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2)、骨生成蛋白转录因子 Osterix 表达下调,并可能促进破骨细胞分化,引发骨丢失^[76]。此外,研究还发现,介导线粒体自噬的核心调控通路 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1) /Parkin RBR E3 泛素蛋白连接酶 (parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, Parkin) 不仅协同介导受损线粒体的选择性清除,还通过调控骨细胞功能参与骨重塑和骨代谢稳态的维持^[77-78]。如在骨质疏松患者及模型动物中常观察到 PINK1 表达降低^[79]。此外,在成骨分化过程中, PINK1 表达上调伴随成骨标志物碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、骨钙素增加,反之,抑制线粒体自噬会导致功能障碍线粒体堆积、活性氧爆发,进而诱导线粒体途径的细胞凋亡,损害 BMSCs 的成骨潜能^[74-75,80]。

综上,线粒体生物发生与自噬的协调是维持骨稳态的重要基础,其功能失调是推动骨质疏松进展的关键环节 (图 3)。因此,以恢复线粒体稳态为目

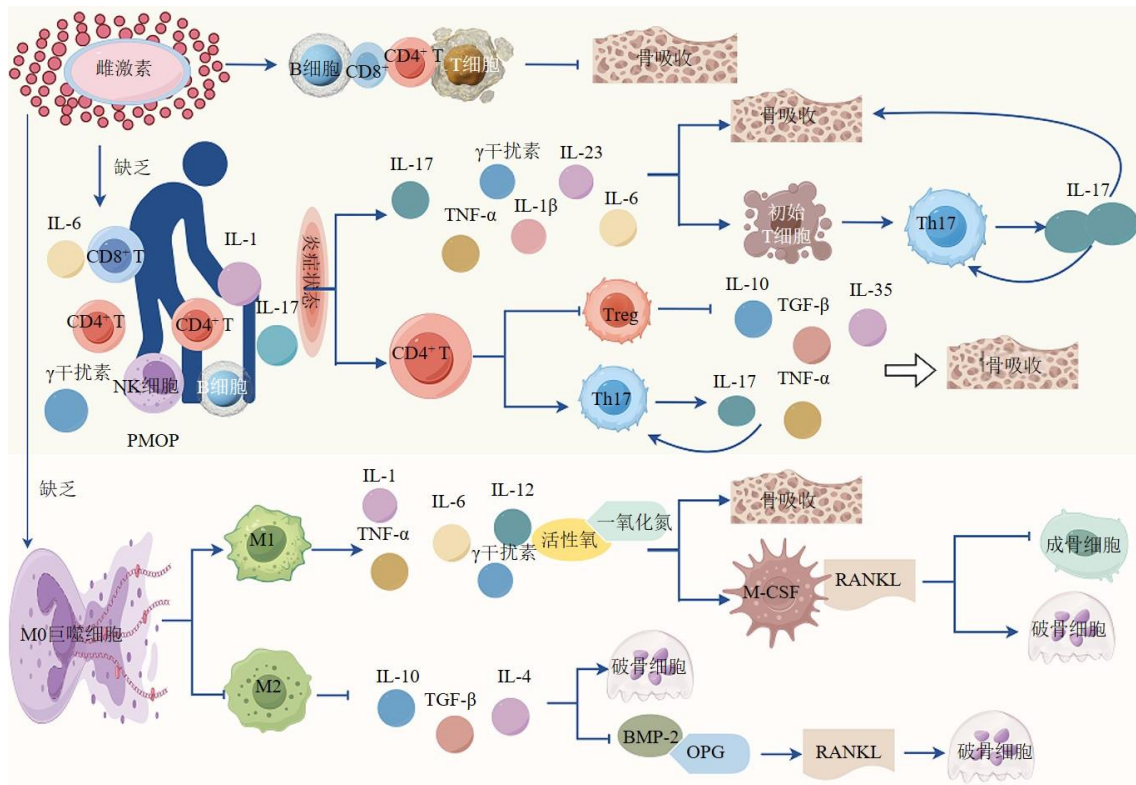


图2 雌激素-免疫炎症与PMOP之间的调控关系

Fig. 2 Regulatory mechanisms linking estrogen deficiency, immune inflammation and PMOP

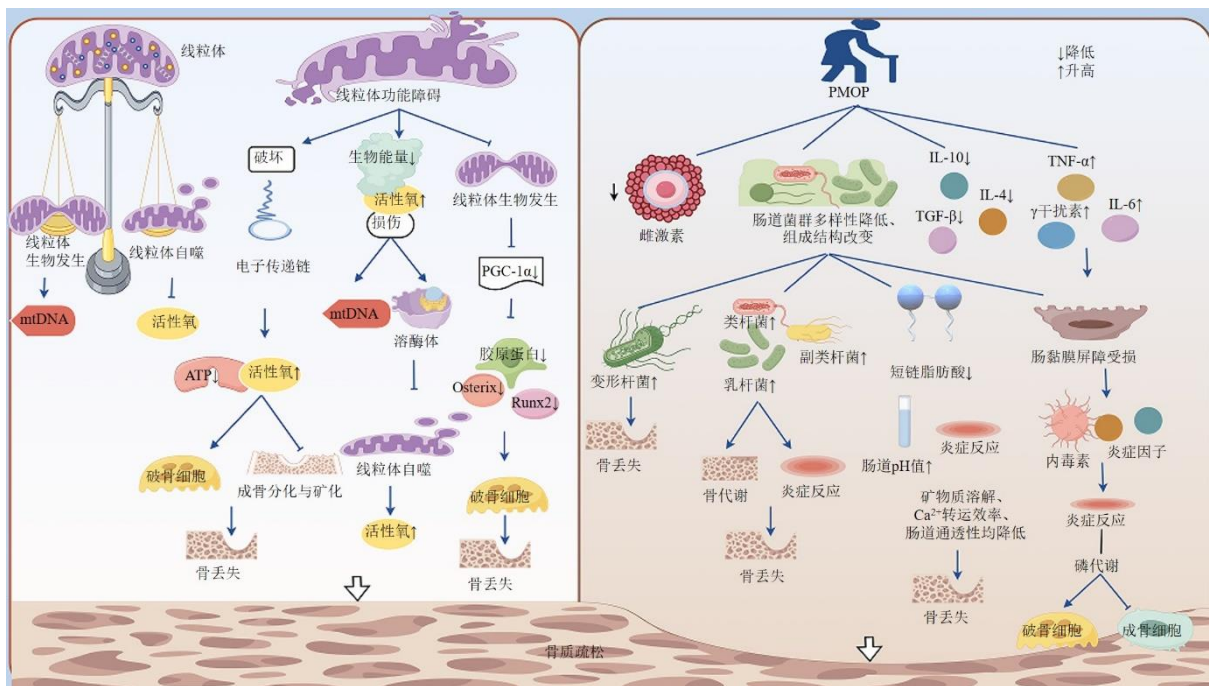


图3 线粒体功能-肠道菌群与骨质疏松之间的调控关系

Fig. 3 Regulatory relationships among mitochondrial function, gut microbiota and osteoporosis

标的干预策略,为防治PMOP提供了极具前景的新方向。

2.3 肠道菌群轴

肠道菌群被称为“人体第二基因库”,是定植于

胃肠道的复杂微生物群落，其数量高达万亿级别，在宿主的营养代谢、能量平衡及免疫调节等关键生理过程中扮演着不可或缺的角色^[81]。肠道屏障是维持菌群与宿主互惠平衡的核心结构，它有效分隔了肠腔内微生物与机体内部环境，构成了抵御病原侵袭的首道防线，从而确保二者处于一种既独立又相互影响的动态平衡之中^[82]。

近年来，研究揭示，肠道微生态的稳态与PMOP的发生发展存在深刻联系(图3)。研究发现，雌激素水平下降的同时常伴随肠道菌群多样性降低、组成结构改变，并出现血浆脂多糖水平升高、促炎因子IL-6、TNF- α 、 γ 干扰素等上升及抗炎因子IL-10、IL-4、TGF- β 等下降的系统性低度炎症状态^[83]。此外，PMOP的疾病进展与特定菌群丰度的变化显著相关：如变形菌门的增多与骨量呈负相关，而拟杆菌、副类杆菌及乳杆菌等菌群的相对丰度变化，则可能通过干扰骨代谢或加剧炎症反应，进一步推动骨丢失进程^[84-85]。

随着对肠道菌群研究的不断深入，众多研究发现，在正常生理条件下，肠道菌群可通过其代谢产物(如SCFAs)发挥多重保护作用：包括降低肠道pH、提高矿物质溶解与钙离子转运效率、调节肠道通透性、减轻局部炎症及促进营养吸收等，从而间接参与骨免疫与代谢调控^[86-87]。然而，在病理状态下，肠道菌群失调可导致肠黏膜屏障受损，促使内毒素及炎症因子等进入循环系统，引发全身性免疫与炎症反应，干扰钙磷代谢平衡，最终促进成骨细胞凋亡与破骨细胞活化^[88]。值得关注的是，通过益生菌等干预手段恢复菌群平衡，可有效逆转上述病理变化^[89]。

这些证据不仅为理解肠道菌群在骨稳态中的作用开辟了新视角，也为未来开发以菌群为靶点的诊断与治疗策略提供了潜在的科学依据。

3 PMOP-多维作用轴间串话：以活性氧与脂多糖为核心的恶性循环网络

雌激素缺乏不仅是PMOP的始动因素，更通过诱发免疫炎症、线粒体功能障碍与肠道菌群失调3大病理轴之间的交互串扰，形成一个自我驱动的恶性循环网络^[90-91]。其中，活性氧和脂多糖是连接各轴系、推动循环放大的2个关键分子节点^[92-95]。

3.1 活性氧：连接线粒体功能障碍与免疫炎症的核心信使

线粒体既是细胞内活性氧的主要来源，也是其

攻击的首要靶点^[72]。在雌激素缺乏状态下，线粒体电子传递链受损，导致活性氧过量产生，一方面，高浓度的活性氧直接损伤mtDNA和呼吸链复合物，进一步加剧线粒体功能障碍，形成“活性氧-线粒体损伤-活性氧爆发”的正反馈循环^[96]。另一方面，活性氧可氧化电子传递链复合物中的铁硫簇及线粒体内膜特有的心磷脂，通过抑制电子传递效率、破坏膜完整性并诱导线粒体通透性转换孔开放，进而引发膜电位崩溃和ATP合成停滞，同时释放大量的细胞色素C(cytochrome-C, Cyt-C)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)等促凋亡因子，将线粒体从“能量工厂”转变为“炎症信号中枢”^[97-98]。

此外，研究还发现，活性氧作为信号分子，可促进NOD样受体热蛋白结构域3(NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体的组装与活化，同时氧化降解核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)抑制蛋白 α 或激活上游I κ B激酶，从而解除NF- κ B的胞质滞留，诱导IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 等促炎因子大量释放^[99]。这些炎症因子不仅可促进Th17细胞分化及M1型巨噬细胞极化，诱导免疫应答^[56-57,63-65]，还能激活Caspase相关通路并下调PGC-1 α 表达，抑制线粒体生物发生、损害自噬流，进一步加剧线粒体功能障碍^[100]。构成了活性氧介导的“线粒体功能障碍-免疫炎症”双向驱动分子桥梁，使二者相互放大，协同推进骨丢失进程。

3.2 脂多糖：连接肠道菌群失调与全身炎症的关键介质

肠道菌群失调是PMOP的另一重要特征，雌激素缺乏不仅直接影响骨代谢，还可导致菌群多样性和组成结构失衡^[101]。脂多糖作为革兰阴性菌细胞壁外膜的特征性组分，是连接肠道菌群失调与全身低度炎症状态的关键分子桥梁^[102]。研究表明，雌激素缺乏可导致肠上皮细胞间紧密连接蛋白-1(Claudin-1)、封闭蛋白(Occludin)、闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)表达下调，杯状细胞分化减少，黏蛋白分泌、分泌性免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)及抗菌肽生成下降，进而增加肠细胞旁路通透性，使肠上皮直接暴露于菌群，削弱肠道屏障的保护功能，降低对细菌的免疫监视与清除能力，促使肠道来源的脂多糖大量易位进入门静脉循环乃至体循环，形成代谢性

内毒素血症^[103-104]。研究还发现,入血的脂多糖可与免疫细胞(尤其是巨噬细胞)表面的 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 受体结合,激活 TLR4/单核苷酸多态性识别蛋白 2 受体复合物,该复合物通过快速启动 NF- κ B 及丝裂原活化蛋白激酶通路,诱导 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等早期促炎因子的转录和大量释放,不仅诱发局部免疫反应,还将短暂的脂多糖刺激转化为持久而广泛的炎症状态^[105]。

上述炎症因子又可进一步下调紧密连接蛋白表达、诱导肠上皮细胞凋亡、抑制黏蛋白和抗菌肽的合成,加重肠道屏障损伤,从而形成肠源性闭合正反馈环路^[106]。值得注意的是,研究证实,脂多糖激活 TLR4 后,除了诱导免疫炎症反应外,还可激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,促进细胞内活性氧产生^[107]。这不仅增强了 NF- κ B 及 NLRP3 炎症小体的活性^[99],其所引发的氧化应激亦会进一步损害线粒体功能,使胞质源性活性氧与线粒体功能障碍产生的线粒体源性活性氧汇合,产生协同放大效应,共同驱动全身性低度炎症状态与肠道菌群失调。

3.3 活性氧与脂多糖的交互放大:三大轴系的恶性循环网络

活性氧与脂多糖之间存在正向协同放大关系,二者的交互作用将线粒体功能障碍、肠道菌群失调与免疫炎症三大轴系紧密耦联,形成了一个自我维持、不断放大的恶性循环网络。如线粒体来源的过量活性氧通过氧化应激损伤肠上皮细胞,破坏肠道屏障完整性,从而促进脂多糖入血^[108]。此外,脂多糖/TLR4 信号可进一步激活线粒体活性氧生成,形成“脂多糖 \rightarrow 炎症 \rightarrow 线粒体活性氧 \rightarrow 肠屏障损伤 \rightarrow 更多脂多糖入血”的跨轴系放大环路^[109]。在这一网络中,活性氧和脂多糖共同构成了免疫炎症的持续驱动力,即活性氧通过激活 NLRP3 炎症小体与 NF- κ B 通路,脂多糖通过 TLR4/髓样分化因子 88 (molecule myeloid differentiation factor 88, MyD88) 信号轴,二者又均可诱导 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-17 等促炎因子的大量释放^[99,105,107]。这些炎症因子不仅促进 Th17 细胞分化与 M1 型巨噬细胞极化,进一步放大局部和全身的炎症反应,还可通过抑制 Treg 功能,打破免疫稳态,使炎症状态得以长期维持^[56-57,63-65]。

更为关键的是,上述炎症因子对骨骼系统展现出双向破坏作用:一方面,它们通过激活 RANKL/

RANK 信号通路,促进破骨细胞的分化、活化和生存,增强骨吸收^[110];另一方面,通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路及 Runx2 等成骨相关因子表达,抑制成骨细胞的增殖、分化功能,削弱骨形成^[111]。这种“促吸收、抑形成”的协同作用迅速打破了骨重塑平衡,导致骨丢失加速。同时,慢性炎症环境不仅损害了 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬通路,阻碍受损线粒体的清除^[112];还可直接重塑肠道微生态,促进条件致病菌过度生长,抑制益生菌定植,进一步加剧菌群失调与脂多糖产生^[113]。

由此可知,三大轴系——线粒体功能障碍、肠道菌群失调与免疫炎症,并非三大病理轴系的简单叠加,而是以活性氧和脂多糖等为核心分子节点,相互锁定,形成一个自我强化、不断放大的病理闭环,协同加速 PMOP 的骨丢失进程。

4 中医药对 PMOP 发生发展多维机制的系统性调控作用

中医药基于“整体论”与“系统论”的医学范式,为认识生命与应对疾病提供了独特视角。其强调整体观念、个体化诊疗及天然药物来源的特点,逐渐受到全球健康领域的广泛关注。当前,中医药研究正经历从“是否有效”的初步验证向“为何有效”的机制解析深化,并向“如何更好”的标准化与创新阶段迈进。随着系统生物学和网络药理学方法的深入应用,传统“单药-单靶点”模式逐渐被“中药成分-靶点-通路-疾病”的多维互作网络所取代,为揭示中医药整体调控机制提供了新路径^[114-115]。因此,系统梳理并总结中医药在骨质疏松症发生发展中的多维调控机制,不仅有助于更精准地解析其防治规律、优化临床策略,也为推动中西医防治体系的深度融合与协同发展提供重要的理论支撑与实践路径。

4.1 调控免疫炎症轴

4.1.1 中药复方 现代研究揭示,中药复方的“整体调节”优势在很大程度上与调控机体免疫炎症反应相关^[116]。T 细胞、巨噬细胞作为免疫炎症系统的主要组成部分,在 PMOP 中扮演着重要角色。如白蕊等^[117]研究发现 PMOP 大鼠骨骼中破骨细胞数量及促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 水平升高,抗炎因子 IL-4、IL-10 水平下降,巨噬细胞 M1 型标志物诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、主要组织相容性复合体 II 类分子表达显著增加,巨噬细胞 M2 型标志物 CD206、CD163 表达

显著下降, 给予壮骨方干预后, 逆转了上述结果。表明壮骨方通过抑制 M1 型巨噬细胞极化并促进 M2 型巨噬细胞极化, 从而抑制了破骨细胞分化, 延缓了 PMOP 进程。

临床研究显示, 藤黄健骨胶囊可通过调控 TNF- α /IL-6/ Janus 激酶 2/信号传导及转录激活蛋白 3 通路, 降低肾虚血瘀型 PMOP 患者血清中 IL-6、TNF- α 、维甲酸相关孤儿受体 γ t (retinoid-related orphan receptor γ t, ROR γ t) 及 IL-17 等促炎因子水平, 升高 IL-33 水平, 进而抑制了 Th17 细胞分化^[118]。此外, 研究还发现, PMOP 妇女血清雌二醇水平、Treg 亚群比例及骨密度均明显降低, Th17 亚群比例明显升高; 左归丸治疗后骨密度明显升高, Th17 亚群比例、IL-17A、ROR γ t 表达明显降低, Treg 亚群比例、IL-10、叉头框蛋白 P3 (forkhead box P3, FoxP3) 蛋白表达明显升高, 且相关性分析表明, 骨密度与 Th17 亚群水平呈显著负相关, 与 Treg 亚群水平呈显著正相关^[119]。表明 PMOP 患者体内免疫稳态失衡, 而中药干预通过恢复 Th17/Treg 平衡, 减少了骨丢失, 发挥了抗 PMOP 作用。

此外, 曾英等^[120]研究发现壮骨止痛胶囊能显著升高 OVX 大鼠骨组织雌二醇水平, 上调 Treg 特异性因子 IL-10、FoxP3 表达, 下调 Th17 特异性因子 ROR γ t、IL-17A 表达, 且相关性分析显示, FoxP3/ROR γ t 的值与雌二醇水平呈正相关。研究还发现, 续苓健骨方可通过降低 OVX 大鼠血清 IL-17、IL-6 水平及骨组织 ROR γ t、RANKL 表达, 同时上调 IL-10、TGF- β 水平及骨组织 FoxP3、骨保护素表达, 从而增加 Treg 细胞数量、减少 Th17 细胞数量, 纠正 Th17/Treg 失衡, 进而调控骨保护素/RANKL 通路, 抑制破骨细胞分化^[121]。表明抑制骨组织 Th17 细胞数量和功能活动, 增加 Treg 细胞数量并增强其活动, 进而调控 Treg/Th17 平衡, 恢复免疫炎症稳态, 是壮骨止痛胶囊和续苓健骨方治疗 PMOP 的共同作用机制。

由上可知, 中医药防治 PMOP 的机制, 并非单一地直接抑制破骨或促进成骨, 而是着眼于整体“骨免疫内环境”的稳态恢复。

4.1.2 中药单体 除中药复方外, 中药单体亦能通过调控免疫系统, 在抑制 PMOP 进展中发挥关键作用。体外研究发现, 在高糖诱导的 BMSCs 模型中, 罗汉果苷 V 能降低 F4/80⁺CD86⁺比例及 iNOS、IL-1 β 等促炎因子表达, 抑制 M1 型巨噬细胞极化, 同

时, 还可增加钙结节和 ALP、Runx2、骨保护素表达, 促进成骨分化^[122]。此外, 研究发现黄芩苷也具有类似的免疫调节作用, 即黄芩苷减少了 TNF- α 、iNOS 表达, 增加 IL-10、精氨酸酶 1 表达, 在促进巨噬细胞向 M2 型极化的同时使 ALP、氨基酸 tRNA 合成酶活性上升, 骨钙素、Runx2、I 型胶原蛋白表达升高, 增强了 BMSCs 的成骨分化能力^[123]。

研究还发现, OVX 小鼠除出现骨微结构破坏外, 还伴有肠黏膜损伤及炎细胞浸润。如在 OVX 小鼠模型中, 银杏内酯 B 治疗可显著改善因卵巢切除引起的骨微结构退化 (骨密度、骨小梁数量、骨表面积与组织体积比及骨体积分数下调, 骨小梁分离度上调), 下调血清 I 型胶原 C 端肽 (C-terminal telopeptide of type I collagen, CTX)、RANKL 表达, 上调 I 型前胶原氨基端肽 (procollagen type I N-terminal propeptide, PINP)、骨保护素表达; 提升肠紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin 表达, 降低血清脂多糖及炎症因子 IL-6、TNF- α 水平, 调节肠系膜淋巴结和脾脏中 Th17/Treg 的值, 减轻肠道组织损伤, 延缓骨丢失^[124]。此外, 积雪草酸干预 OVX 模型鼠后, 通过恢复脾中 Treg 细胞比例及 Treg/Th17 的值, 不仅改善了骨微结构, 还使血清骨吸收标志物抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (tartrate-resistant acid phosphatase type 5b, TRACP-5b) 及促炎因子 IL-6、IL-17 水平及股骨 RANKL 蛋白表达下降, 抗炎因子 IL-10、TGF- β 水平及股骨骨保护素蛋白表达升高, 缓解了骨流失^[125]。

上述研究表明, 中药单体可通过多途径 (调节 Th17/Treg 平衡、促进巨噬细胞向 M2 型极化) 调控免疫炎症反应, 在抑制骨吸收的同时不仅促进骨形成, 还修复肠道屏障, 为 PMOP 的防治提供了重要的实验依据。

4.2 调控线粒体功能轴

4.2.1 中药复方 研究发现, OVX 大鼠血清中骨吸收标志物 I 型胶原交联 C 端肽、TRAP-5b 及氧化应激指标丙二醛、活性氧升高, 而成骨标志物骨钙素、I 型前胶原 C 端肽和抗氧化酶超氧化物歧化酶水平降低; 骨组织中促凋亡因子 (Cyt-C、Caspase-9、Caspase-3 等) 表达及活性均显著上升, 抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 表达下降; 固本增骨胶囊干预后, 大鼠骨密度及骨微结构得到改善, 骨吸收与氧化应激相关指标均被逆转^[126]。表明该胶囊通过抑制线粒体凋亡途径, 促进骨生成、抑制骨吸收, 发挥了

防治 PMOP 作用。杨莹等^[127]研究发现左、右归丸干预 BMSCs 后, 线粒体数量增多, 肿胀减少, 双层膜和嵴结构清晰, 内嵴断裂减少、空泡样改变减少, 线粒体细胞骨架抑制剂基因拷贝数和生物发生相关蛋白 PGC-1 α 、核因子 E2 相关因子 1/2 (nuclear factor E2 related factor 1/2, Nrf1/2)、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 表达显著上调, 成脂相关蛋白过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)、CCAAT/增强子结合蛋白 α/β 等表达下调。表明左、右归丸可能通过 PGC-1 α /PPAR γ 通路调控线粒体生物发生、改善线粒体结构与功能, 从而抑制 BMSCs 成脂倾向, 防治 PMOP。

由上可知, 中药复方的作用均非单一环节, 而是通过干预线粒体途径中的众多因素对骨代谢进行整体调节, 从而实现 PMOP 的有效治疗。

4.2.2 中药单体 Li 等^[128]研究揭示线粒体生物发生与线粒体自噬减弱, 导致活性氧累积和细胞功能紊乱是 PMOP 进展的又一驱动因子。因此, 促进二者功能进而减少活性氧累积是治疗 PMOP 的关键。

体内研究发现, OVX 大鼠骨微结构恶化, 沉默信息调节蛋白 3 (silent information regulator 3, SIRT3) 和 PGC-1 α 表达减少, 血清中丙二醛表达增加; 金雀异黄酮干预改善了 OVX 大鼠的骨微结构, 逆转了上述指标变化, 促进了 Parkin 向线粒体易位, 抑制了骨丢失^[129]。体外研究进一步发现, 在去卵巢 BMSCs 中, 金雀异黄酮以雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor α , ERR α) 依赖的方式上调 SIRT3、PGC-1 α 、Parkin、mtDNA、Nrf1、TFAM、TFB2M、Cyt-C 氧化酶亚基 IV 和线粒体外膜转位酶 20 水平, 下调活性氧水平, 促进线粒体生物发生, 而 ERR α 的敲除消除了金雀异黄酮的这一作用^[129]。表明金雀异黄酮以 ERR α 依赖的方式激活了线粒体生物发生和线粒体自噬, 恢复了线粒体稳态, 是 PMOP 骨丢失的潜在治疗靶点。此外, Yang 等^[130]研究发现肉豆蔻木脂素通过特异性结合 ERK, 抑制 OVX 小鼠体内 RANKL 诱导的破骨细胞线粒体功能, 显著降低破骨细胞相关基因 (T 细胞核因子 1、胶原酶 K、基质金属蛋白酶 9 等) 表达, 抑制线粒体诱导的破骨细胞分化。表明抑制破骨细胞活性和线粒体功能的改变可能是保护骨量的新途径。

由上可知, 中药单体成分金雀异黄酮和肉豆蔻木脂素分别通过截然不同但高度特异性的分子途

径, 前者通过 ERR α 依赖的线粒体合成与自噬激活, 后者通过 ERK 介导的破骨细胞分化抑制, 共同指向了线粒体功能这一核心, 不仅为 PMOP 的防治提供了新的潜在靶点和极具前景的候选药物, 还进一步印证了针对骨代谢中不同细胞命运进行多靶点、源头调控的治疗价值。

4.3 调节肠道菌群轴

4.3.1 中药复方 研究发现, 龟鹿二仙胶可降低 OVX 大鼠肠道厚壁菌门丰度、提高黏液真杆菌属丰度, 恢复菌群多样性与组成, 同时增加骨小梁厚度与百分比, 上调血清骨形成标志物 ALP、PINP, 下调骨吸收标志物 I 型胶原 β 型 C 端交联肽。提示其可能通过调控肠道菌群间接影响骨代谢, 从而防治 PMOP^[131]。另一项研究显示, OVX 大鼠出现结肠黏膜损伤及炎症细胞浸润, 肠道菌群多样性下降; 同时, 股骨与血清中骨形成标志物 ALP、骨钙素水平降低, 骨吸收标志物 TRAP-5b 水平升高; 血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及骨组织 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路蛋白表达均上调; 经补肾活血汤干预后, 该通路信号传导受到抑制, 上述生化与分子指标得以逆转, 机体炎症反应减轻, 肠道菌群结构改善、多样性增加, 进而调控骨代谢, 发挥抗 PMOP 作用^[132]。

此外, 研究还发现, OVX 小鼠结肠黏膜表层上皮出现严重损伤甚至脱落, 杯状细胞减少, 肠隐窝排列紊乱, 肠紧密连接蛋白 Claudin-1、Occludin 和 ZO-1 表达显著下降^[133]; 同时, 结肠中促炎因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平显著升高, sIgA 水平显著降低, 血清与结肠组织中脂多糖含量均明显上升, 肠道菌群中优势菌群比例减少, 机会致病菌丰度增加, 粪便中 SCFAs 含量下降; 经强骨宁干预后, 上述病理变化显著改善, 表明强骨宁可通过修复肠道屏障损伤, 进而促进骨形成。

由上可知, 在雌激素缺乏状态下, 肠道是重要的受累器官, “肠病”与“骨病”是 PMOP 一体化病理过程的不同表现, 而非孤立事件。上述中药复方在改善 OVX 模型鼠骨丢失的同时, 均能显著调节紊乱的肠道菌群, 表明“从肠治骨”可能是中医药防治 PMOP 的共通策略。这不仅体现了中医“整体观”下, 将骨骼疾病与消化系统功能联系起来的系统性思维, 还为中医药通过调控肠道菌群防治 PMOP 提供了直接的实验证据, 明确了“肠-骨轴”是其关键作用途径之一。

4.3.2 中药单体 研究表明, 枸杞多糖干预能够改

善 PMOP 患者的肠道菌群结构,具体表现为使结肠内容物和粪便中变形菌门的相对丰度增加,放线菌门的相对丰度降低^[134]。同时,SCFAs 及其主要组分乙酸、丙酸和丁酸的水平均显著升高,患者骨质流失也明显减少。另一项研究发现,OVX 大鼠骨小梁结构恶化,同时骨组织中骨吸收标志物 CTX-1、TRACP-5b 及关键因子 RANKL 表达上升,而保护性因子骨保护素及骨保护素/RANKL 的值下降,同时,结肠上皮细胞变性、坏死、脱落及炎性细胞浸润,血清中脂多糖及炎性因子 IL-1 β 、TNF- α 升高,结肠中 ZO-1、Occludin 下降,且厚壁菌门、梭菌属等增加,拟杆菌、乳杆菌等减少,肠道菌群紊乱^[135];经槲皮素干预后,上述骨骼与肠道的病理改变均得到显著改善,相关指标也得以逆转,然而,在预先耗竭肠道菌群的对照组中,槲皮素的这种保护作用完全消失^[135]。表明槲皮素通过调节肠道菌群、增强肠道屏障完整性并抑制炎症反应,发挥了抗骨质疏松作用。

此外,研究还发现,在 PMOP 模型小鼠中,冬凌草甲素能够通过促进益生菌增殖、抑制条件致病菌生长,有效优化肠道微生物群落结构,恢复生态平衡^[124]。伴随着肠道菌群的改善,小鼠骨微结构改善,血清骨形成标志物 ALP 上升,骨吸收标志物 TRACP-5b 下降^[136]。表明冬凌草甲素具有通过调控肠-骨轴来防治 PMOP 的潜力。同样地,针对 OVX 大鼠的研究显示,口服冬虫夏草提取物可有效增加肠道微生物群落的多样性。与此同时,大鼠骨组织中成骨细胞数量增多,破骨细胞数量减少,骨微结构得到改善,股骨的生物力学性能也随之提升^[137]。表明冬虫夏草提取物很可能通过恢复肠道微生物群稳态,抑制骨吸收、促进骨形成,发挥抗骨质疏松效应。上述研究将 PMOP 的病理认识从骨骼局部拓展到了“肠道微生态-代谢-骨骼”的系统性网络,并有力证明了中医药通过多靶点修复肠道菌群稳态可抑制骨吸收、促进骨形成,进而防治 PMOP 的科学性与独特优势。这为发展以“系统调控”为核心的理念的下一代 PMOP 整合疗法奠定了重要的理论与实践基础。

尽管现有研究已证实,PMOP 的发病机制并非源于单一通路的异常,而是由“线粒体功能障碍-免疫炎症激活-肠道菌群失调”三者构成的、具有正反馈放大效应的恶性循环网络,理想的治疗策略应从对单一轴系的孤立阻断,转向对整个串扰网络的系

统性纠偏。中医药的“整体观”与这一复杂的病理模型高度契合,中药复方“多成分、多靶点”的固有特点,理论上具备同时干预网络中的多个关键节点以实现系统性调控的潜力。然而,因中草药化学成分的多样性、药动学的非线性及复方内部活性成分间的协同/拮抗关系尚不明确,及当前研究多局限于“单轴验证”的传统范式,缺乏在同一实验体系中同时检测中药对线粒体功能、免疫炎症及肠道菌群 3 大轴系及其交互节点整合调控效应的研究设计。因此,中药复方及单体是否能够真正实现对 PMOP 病理网络的“整体纠偏”,其作用的关键节点与分子机制为何,目前仍不明确,亟待系统性的研究加以阐明。

5 结语与展望

PMOP 的防治已从单一靶点干预进入到理解并干预多维复杂病理网络的新阶段。本文系统阐明 PMOP 的核心病理基础是骨重塑稳态的失衡,而其发生发展由免疫炎症、线粒体功能障碍与肠道菌群失调三大轴系构成的动态网络共同驱动。三者相互驱动、彼此放大,协同加剧骨吸收并抑制骨形成,最终导致骨量丢失。

面对这一多维交织的病理机制,传统单靶点西药疗法虽能短期改善骨密度,但长期应用存在不良反应多、难以同时纠正多重病理环节等局限。相比之下,中医药基于“整体观”与“辨证论治”的理论精髓,展现出独特的系统调控优势。多种中药复方(如左归丸、壮骨止痛胶囊、龟鹿二仙胶等)及其活性成分(如金雀异黄酮、槲皮素等)能够通过多靶点、多途径协同干预上述病理网络。其作用机制涵盖:调节 Th17/Treg 免疫平衡与巨噬细胞极化,重塑骨免疫微环境;促进线粒体生物发生与自噬,改善细胞能量代谢与减少氧化损伤;修复肠道屏障,恢复“肠-骨轴”稳态。

尽管目前关于 PMOP 的多维发病机制及其中医药干预研究已取得显著进展,但现有工作多聚焦于单一病理环节,对于三大轴系在 PMOP 病程启动中的时序性、因果关联及空间特异性,仍缺乏清晰的认知。同时,当前多数研究侧重于验证中药的整体疗效,而其“多成分-多靶点”的复杂作用网络在很大程度上仍是一个待解析的“暗箱”。受此局限,迄今尚未见基于“网络-系统”对接策略,系统探讨中药复方或单体对三大轴系串扰进行整体调控效应的研究报道。此外,PMOP 具有高度异质性。即

不同患者在遗传背景、免疫炎症状态、肠道菌群构成及线粒体功能储备等方面存在显著差异。然而，当前研究多将PMOP视为同质性疾病，忽视了其背后可能存在的多种病理亚型，导致三大病理轴系在PMOP病程中的启动时序、因果关系及空间特异性尚不明确；中医药“辨证论治”的个体化优势未能与现代医学的精准分型有效结合；缺乏基于病理亚型的疗效预测生物标志物和治疗方案优化策略。

因此，未来需整合动态多组学与基因编辑模型，对PMOP进行精准分型并系统揭示中药复方干预PMOP恶性循环网络的分子机制，开展基于亚型的中医药干预研究。其次，需借助生物信息学、类器官共培养等技术，结合条件性基因敲除模型，系统阐明核心药效成分群、关键作用靶点及通路间的协同/拮抗关系。同时，建立符合中药复杂体系特点的质量控制标准与疗效评价体系，实现从“方剂”到“成分群”再到“分子机制”的层层解析，为复方优化与新药研发提供科学依据。此外，还需探索中医药与现有抗骨质疏松西药的合理联用方案，创新性设计以中医药“调菌群、稳免疫、改善代谢”为先导的基础治疗，联合靶向药物进行强化干预的序贯或协同整合策略，充分发挥中西医各自优势。最后，还应针对已识别的网络关键节点，利用高通量筛选从天然药物库中发现新型高选择性调节剂，同时，积极探索益生菌/元定制移植、线粒体靶向递送系统、纳米载体增强中药成分生物利用度等前沿生物技术在PMOP治疗中的应用潜力。

综上，深入揭示PMOP多维交互的病理网络，并充分利用中医药系统性干预智慧，将为开发更安全、有效且个性化的下一代整合治疗方案开辟广阔道路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨子娴, 林青, 黄嘉家, 等. 中成药治疗绝经后骨质疏松症的系统评价再评价 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4121-4131.
- [2] Zhou G Y, Zhou Q R, Li R Y, et al. Synthetically engineered bacterial extracellular vesicles and IL-4-encapsulated hydrogels sequentially promote osteoporotic fracture repair [J]. *ACS Nano*, 2025, 19(16): 16064-16083.
- [3] Gehrke B, Alves Coelho M C, Brasil d'Alva C, et al. Long-term consequences of osteoporosis therapy with bisphosphonates [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2023, 68: e220334.
- [4] Klara J, Lewandowska-Łańcucka J. How efficient are alendronate-nano/biomaterial combinations for anti-osteoporosis therapy? An evidence-based review of the literature [J]. *Int J Nanomed*, 2022, 17: 6065-6094.
- [5] Ahmad John A, Xie J, Yang Y S, et al. AAV-mediated delivery of osteoblast/osteoclast-regulating miRNAs for osteoporosis therapy [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 29: 296-311.
- [6] Sapra L, Saini C, Mishra P K, et al. *Bacillus coagulans* ameliorates inflammatory bone loss in post-menopausal osteoporosis via modulating the “gut-immune-bone” axis [J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2492378.
- [7] Wang X, Liu C J, Wang M Y, et al. Multi-modal microcarriers reprogram mitochondrial metabolism and activate efferocytosis in macrophages for osteoporotic bone repair [J]. *Biomaterials*, 2025, 322: 123384.
- [8] Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 123: 14-21.
- [9] Wu D, Cline-Smith A, Shashkova E, et al. T-cell mediated inflammation in postmenopausal osteoporosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 687551.
- [10] Yan Q Q, Liu H X, Zhu R Y, et al. Contribution of macrophage polarization in bone metabolism: A literature review [J]. *Cytokine*, 2024, 184: 156768.
- [11] Jiang L, He H D, Tang Y Y, et al. Activation of BK channels prevents diabetes-induced osteopenia by regulating mitochondrial Ca^{2+} and SLC25A5/ANT2-PINK1-PRKN-mediated mitophagy [J]. *Autophagy*, 2024, 20(11): 2388-2404.
- [12] Mendelsohn D H, Walter N, Cheung W H, et al. Targeting mitochondria in bone and cartilage diseases: A narrative review [J]. *Redox Biol*, 2025, 83: 103667.
- [13] He J, Chu Y N, Li J, et al. Intestinal butyrate-metabolizing species contribute to autoantibody production and bone erosion in rheumatoid arthritis [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(6): eabm1511.
- [14] Liu X F, Shao J H, Liao Y T, et al. Regulation of short-chain fatty acids in the immune system [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1186892.
- [15] Hu M M, Shu H B. Mitochondrial DNA-triggered innate immune response: Mechanisms and diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(12): 1403-1412.
- [16] Candelli M, Franza L, Pignataro G, et al. Interaction between lipopolysaccharide and gut microbiota in inflammatory bowel diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6242.
- [17] Wastyk H C, Fragiadakis G K, Perelman D, et al. Gut-

- microbiota-targeted diets modulate human immune status [J]. *Cell*, 2021, 184(16): 4137-4153.
- [18] Wang B Y, Xiao L H, Chen P, *et al.* Uncovering the role of traditional Chinese medicine in immune-metabolic balance of gastritis from the perspective of cold and hot: Jin Hong Tablets as a case study [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 134.
- [19] Shi Z X, Wang L P, Wang Z F, *et al.* Mitophagy and mitochondrial function regulation by traditional Chinese medicine small molecules in cancer therapy: Mechanisms, challenges, and translational opportunities [J]. *Phytother Res*, 2026, 40: 1290-1317.
- [20] Wang M, Fu R J, Xu D Q, *et al.* Traditional Chinese medicine: A promising strategy to regulate the imbalance of bacterial flora, impaired intestinal barrier and immune function attributed to ulcerative colitis through intestinal microecology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 116879.
- [21] Händel M N, Cardoso I, von Bülow C, *et al.* Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: Systematic review, network Meta-analysis, and Meta-regression analysis of randomised clinical trials [J]. *BMJ*, 2023, 381: e068033.
- [22] Bonaccorsi G, Rizzati M, Salani L, *et al.* Postmenopausal osteoporosis: Risk evaluation and treatment options [J]. *Minerva Obstet Gynecol*, 2021, 73(6): 714-729.
- [23] Rozenberg S, Di Pietrantonio V, Vandromme J, *et al.* Menopausal hormone therapy and breast cancer risk [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(6): 101577.
- [24] Quattrini S, Pampaloni B, Gronchi G, *et al.* The Mediterranean diet in osteoporosis prevention: An insight in a peri- and post-menopausal population [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 531.
- [25] Aibar-Almazán A, Voltés-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.
- [26] Kistler-Fischbacher M, Weeks B K, Beck B R. The effect of exercise intensity on bone in postmenopausal women (part 2): A Meta-analysis [J]. *Bone*, 2021, 143: 115697.
- [27] Walker M D, Shane E. Postmenopausal osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(21): 1979-1991.
- [28] Jie Xu, Yu L X, Liu F, *et al.* The effect of cytokines on osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling in osteoporosis: A review [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1222129.
- [29] Kim J M, Lin C J, Stavre Z, *et al.* Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis [J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2073.
- [30] Tao H Q, Li W M, Zhang W, *et al.* Urolithin A suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and postmenopausal osteoporosis by, suppresses inflammation and downstream NF- κ B activated pyroptosis pathways [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105967.
- [31] Hao F Y, Guo M Y, Zhao Y W, *et al.* Qing'e Pills ameliorates osteoporosis by regulating gut microbiota and Th17/Treg balance in ovariectomized rats [J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 7611-7629.
- [32] Yao Y, Cai X Y, Chen Y, *et al.* Estrogen deficiency-mediated osteoimmunity in postmenopausal osteoporosis [J]. *Med Res Rev*, 2025, 45(2): 561-575.
- [33] Wu S X, Ohba S, Matsushita Y. Single-cell RNA-sequencing reveals the skeletal cellular dynamics in bone repair and osteoporosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 9814.
- [34] Zhang M Z, Liu Y L, Afzali H, *et al.* An update on periodontal inflammation and bone loss [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1385436.
- [35] Ding P, Gao C, Zhou J, *et al.* Mitochondria from osteolineage cells regulate myeloid cell-mediated bone resorption [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 5094.
- [36] Frase D, Lee C, Nachiappan C, *et al.* The inflammatory contribution of B-lymphocytes and neutrophils in progression to osteoporosis [J]. *Cells*, 2023, 12(13): 1744.
- [37] Zhang S X, Zeng Y W, Zhang S X, *et al.* A metal-phenolic network-coated coacervate system mediates mitochondrial modulation and bone homeostasis restoration for postmenopausal osteoporosis therapy [J]. *Nano Lett*, 2025, 25(44): 15854-15863.
- [38] Gherardi G, Weiser A, Bermont F, *et al.* Mitochondrial calcium uptake declines during aging and is directly activated by oleuropein to boost energy metabolism and skeletal muscle performance [J]. *Cell Metab*, 2025, 37(2): 477-495.
- [39] Cai W J, Zhang J L, Yu Y Q, *et al.* Mitochondrial transfer regulates cell fate through metabolic remodeling in osteoporosis [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(4): 2204871.
- [40] Li D L, Zhao Z H, Zhu L Y, *et al.* 7, 8-DHF inhibits BMSC oxidative stress via the TRKB/PI3K/Akt/Nrf2 pathway to improve symptoms of postmenopausal osteoporosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 223: 413-429.
- [41] Fu Y Q, Meng L X, Zhang M L, *et al.* ED-71 alleviates OVX-induced osteoporosis by inhibiting macrophage senescence through SIRT1/PGC-1 α pathway: A potential therapeutic approach [J]. *Bone*, 2026, 203: 117737.

- [42] Indrio F, Salatto A. Gut microbiota-bone axis [J]. *Ann Nutr Metab*, 2025, 81(Suppl 1): 47-56.
- [43] Ticinesi A, Siniscalchi C, Meschi T, et al. Gut microbiome and bone health: Update on mechanisms, clinical correlations, and possible treatment strategies [J]. *Osteoporos Int*, 2025, 36(2): 167-191.
- [44] Guan Z Y, Zheng X Q, Zhu J X, et al. Estrogen deficiency induces bone loss through the gut microbiota [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 196: 106930.
- [45] Zhu C F, Zhang Y, Pan Y, et al. Clinical correlation between intestinal flora profiles and the incidence of postmenopausal osteoporosis [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2025, 41(1): 2465587.
- [46] Zhang Y W, Cao M M, Li Y J, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates bone loss in mice with ovariectomy-induced osteoporosis via modulating gut microbiota and metabolic function [J]. *J Orthop Transl*, 2022, 37: 46-60.
- [47] Lehmann J, Thiele S, Baschant U, et al. Mice lacking DKK1 in T cells exhibit high bone mass and are protected from estrogen-deficiency-induced bone loss [J]. *iScience*, 2021, 24(3): 102224.
- [48] Huang X Z, Ma J L, Wei Y K, et al. Identification of biomarkers associated with diagnosis of postmenopausal osteoporosis patients based on bioinformatics and machine learning [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1198417.
- [49] Azam Z, Sapra L, Baghel K, et al. *Cissus quadrangularis* (hadjod) inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis and augments bone health in an estrogen-deficient preclinical model of osteoporosis via modulating the host osteoimmune system [J]. *Cells*, 2023, 12(2): 216.
- [50] Luo J, Li L, Shi W S, et al. Oxidative stress and inflammation: Roles in osteoporosis [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1611932.
- [51] Ouyang L J, Li D, Li Z C, et al. IL-17 and TNF- β : Predictive biomarkers for transition to psychosis in ultra-high risk individuals [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 1072380.
- [52] Astolfi-Labrador L, Cabezas-Corado Á, Torres-Lagares D, et al. Differences in inflammatory genetic profiles in periodontitis associated with genetic and immunological disorders: A systematic review [J]. *Biomedicines*, 2025, 13(12): 2851.
- [53] Yan W H, Li L, Ge L H, et al. The cannabinoid receptor I (CB1) enhanced the osteogenic differentiation of BMSCs by rescue impaired mitochondrial metabolism function under inflammatory condition [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 22.
- [54] Wang H, Ideguchi H, Kajikawa T, et al. Complement is required for microbe-driven induction of Th17 and periodontitis [J]. *J Immunol*, 2022, 209(7): 1370-1378.
- [55] Yu F X, Chang J, Li J L, et al. Protective effects of oridonin against osteoporosis by regulating immunity and activating the Wnt3a/ β -catenin/VEGF pathway in ovariectomized mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110011.
- [56] Guo M Y, Liu H J, Yu Y T, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorates osteoporosis in ovariectomized rats by regulating the Th17/Treg balance and gut microbiota structure [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2190304.
- [57] Najar M, Rahmani S, Faour W H, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal/stem cells and their interplay with Th-17 cell response pathway [J]. *Cells*, 2024, 13(2): 169.
- [58] Yang X S, Zhou F X, Yuan P Y, et al. T cell-depleting nanoparticles ameliorate bone loss by reducing activated T cells and regulating the Treg/Th17 balance [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(10): 3150-3163.
- [59] Zhu L, Hua F, Ding W G, et al. The correlation between the Th17/Treg cell balance and bone health [J]. *Immun Ageing*, 2020, 17(1): 30.
- [60] Peng P, Wong P, Lv Z, et al. Tectorigenin ameliorates glucocorticoid-induced osteoporosis by inhibiting the NF- κ B signal pathway and modulating Treg-Th17 cell balance [J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(13): e70705.
- [61] Yao Y, Cai X Y, Ren F J, et al. The macrophage-osteoclast axis in osteoimmunity and osteo-related diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 664871.
- [62] Wang Q, Peng X L, Xu H, et al. Narirutin mitigates inflammatory arthritis and osteoporosis through modulating macrophage phenotype and osteoclastogenesis [J]. *J Orthop Transl*, 2025, 54: 115-130.
- [63] Cutolo M, Campitiello R, Gotelli E, et al. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867260.
- [64] Wu K K, Xu X F, Wu M Y, et al. MDM2 induces pro-inflammatory and glycolytic responses in M1 macrophages by integrating iNOS-nitric oxide and HIF-1 α pathways in mice [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 8624.
- [65] Zhang B, Yang Y, Yi J R, et al. Hyperglycemia modulates M1/M2 macrophage polarization via reactive oxygen species overproduction in ligature-induced periodontitis [J]. *J Periodontal Res*, 2021, 56(5): 991-1005.
- [66] Hsu C H, Pan Y J, Zheng Y T, et al. Ultrasound reduces inflammation by modulating M1/M2 polarization of microglia through STAT1/STAT6/PPAR γ signaling pathways [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(12): 4113-

- 4123.
- [67] Cai G H, Lu Y H, Zhong W J, *et al.* Piezo1-mediated M2 macrophage mechanotransduction enhances bone formation through secretion and activation of transforming growth factor- β 1 [J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(9): e13440.
- [68] Deng Z B, Zhong W. CX3CL1 promotes M1 macrophage polarization and osteoclast differentiation via NSUN5-mediated m5C modification [J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 25246.
- [69] Borchering N, Brestoff J R. The power and potential of mitochondria transfer [J]. *Nature*, 2023, 623(7986): 283-291.
- [70] Li J H, Lv M Q, Yuan Z J, *et al.* PGC-1 α promotes mitochondrial biosynthesis and energy metabolism of goose fatty liver [J]. *Poult Sci*, 2025, 104(1): 104617.
- [71] Lacombe A, Scorrano L. The interplay between mitochondrial dynamics and autophagy: From a key homeostatic mechanism to a driver of pathology [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2024, 161: 1-19.
- [72] Zhang Y, Zhang H Y, Zhao F Q, *et al.* Mitochondrial-targeted and ROS-responsive nanocarrier via nose-to-brain pathway for ischemic stroke treatment [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(12): 5107-5120.
- [73] Liu J L, Gao Z H, Liu X J. Mitochondrial dysfunction and therapeutic perspectives in osteoporosis [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1325317.
- [74] Yan C L, Shi Y, Yuan L Q, *et al.* Mitochondrial quality control and its role in osteoporosis [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1077058.
- [75] Sabini E, Arboit L, Khan M P, *et al.* Oxidative phosphorylation in bone cells [J]. *Bone Rep*, 2023, 18: 101688.
- [76] Pal S, Porwal K, Rajak S, *et al.* Selective dietary polyphenols induce differentiation of human osteoblasts by adiponectin receptor 1-mediated reprogramming of mitochondrial energy metabolism [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110207.
- [77] Wang W T, Wang Q, Li W M, *et al.* Targeting APJ drives BNIP3-PINK1-PARKIN induced mitophagy and improves systemic inflammatory bone loss [J]. *J Adv Res*, 2025, 76: 655-668.
- [78] Li W, Jiang W S, Su Y R, *et al.* PINK1/Parkin-mediated mitophagy inhibits osteoblast apoptosis induced by advanced oxidation protein products [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 88.
- [79] 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.
- [80] Wang Q, Liu J, Yang X M, *et al.* Gold nanoparticles enhance proliferation and osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells by PINK1-mediated mitophagy [J]. *Arch Oral Biol*, 2023, 150: 105692.
- [81] Zhou B L, Yuan Y T, Zhang S S, *et al.* Intestinal flora and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 575.
- [82] Chopyk D M, Grakoui A. Contribution of the intestinal microbiome and gut barrier to hepatic disorders [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 849-863.
- [83] Kverka M, Stepan J J. Associations among estrogens, the gut microbiome and osteoporosis [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2024, 23(1): 2.
- [84] Song C H, Ma Y J, Wang Y H, *et al.* Diosgenin reduces bone loss through the regulation of gut microbiota in ovariectomized rats [J]. *Gene*, 2023, 869: 147383.
- [85] Kermgard E, Chawla N K, Wesseling-Perry K. Gut microbiome, parathyroid hormone, and bone [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2021, 30(4): 418-423.
- [86] Yang K L, Mullins B J, Lejeune A, *et al.* Mitigation of osteoclast-mediated arthritic bone remodeling by short chain fatty acids [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(4): 647-659.
- [87] Lucas S, Omata Y, Hofmann J, *et al.* Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 55.
- [88] Wang J L, Wu S, Zhang Y S, *et al.* Gut microbiota and calcium balance [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1033933.
- [89] Barrea L, Verde L, Auremma R S, *et al.* Probiotics and prebiotics: Any role in menopause-related diseases? [J]. *Curr Nutr Rep*, 2023, 12(1): 83-97.
- [90] Shepherd R, Cheung A S, Pang K, *et al.* Sexual dimorphism in innate immunity: The role of sex hormones and epigenetics [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 604000.
- [91] Kim S, Lee J Y, Shin S G, *et al.* ESRR α (estrogen related receptor alpha) is a critical regulator of intestinal homeostasis through activation of autophagic flux via gut microbiota [J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 2856-2875.
- [92] Zhu Y, Fang Z Q, Bai J, *et al.* Orally administered functional polyphenol-nanozyme-armed probiotics for enhanced amelioration of intestinal inflammation and microbiota dysbiosis [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(17): 2411939.
- [93] Yin K, Wang D X, Zhang Y, *et al.* Polystyrene microplastics promote liver inflammation by inducing the formation of macrophages extracellular traps [J]. *J Hazard Mater*, 2023, 452: 131236.
- [94] Patoli D, Mignotte F, Deckert V, *et al.* Inhibition of mitophagy drives macrophage activation and antibacterial defense during sepsis [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11):

- 5858-5874.
- [95] Guo C L, Guo D D, Fang L, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide modulates gut microbiota and immune cell function to inhibit inflammation and tumorigenesis in colon [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 267: 118231.
- [96] Marques-Carvalho A, Kim H N, Almeida M. The role of reactive oxygen species in bone cell physiology and pathophysiology [J]. *Bone Rep*, 2023, 19: 101664.
- [97] San-Millan I, Sparagna G C, Chapman H L, *et al.* Chronic lactate exposure decreases mitochondrial function by inhibition of fatty acid uptake and cardiolipin alterations in neonatal rat cardiomyocytes [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 809485.
- [98] Yang L, Liu X F, Chen S Y, *et al.* Scutellarin ameliorates mitochondrial dysfunction and apoptosis in OGD/R-insulted HT₂₂ cells through mitophagy induction [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179: 117340.
- [99] He Y J, Li Z, Xu T, *et al.* Polystyrene nanoplastics deteriorate LPS-modulated duodenal permeability and inflammation in mice via ROS driven-NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. *Chemosphere*, 2022, 307(Pt1): 135662.
- [100] Zhang Y, Yin K, Wang D X, *et al.* Polystyrene microplastics-induced cardiotoxicity in chickens via the ROS-driven NF- κ B-NLRP3-GSDMD and AMPK-PGC-1 α axes [J]. *Sci Total Environ*, 2022, 840: 156727.
- [101] Chen C, Cao Z, Lei H H, *et al.* Microbial tryptophan metabolites ameliorate ovariectomy-induced bone loss by repairing intestinal AhR-mediated gut-bone signaling pathway [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(36): 2404545.
- [102] Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, *et al.* Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: A narrative review [J]. *Intern Emerg Med*, 2024, 19(2): 275-293.
- [103] Chen W J, Wang X L, Wang Y F, *et al.* LPL-RH suppresses bone loss in ovariectomised rat models [J]. *BMC Microbiol*, 2024, 24(1): 545.
- [104] Neurath M F, Artis D, Becker C. The intestinal barrier: A pivotal role in health, inflammation, and cancer [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2025, 10(6): 573-592.
- [105] Mao N N, Yu Y M, Lu X Q, *et al.* Preventive effects of matrine on LPS-induced inflammation in RAW264.7 cells and intestinal damage in mice through the TLR4/NF- κ B/MAPK pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 2): 113432.
- [106] Wang Y, Wang Y C, Ma J, *et al.* YuPingFengSan ameliorates LPS-induced acute lung injury and gut barrier dysfunction in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 312: 116452.
- [107] Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111334.
- [108] Chen F, Chu C N, Wang X Y, *et al.* Hesperetin attenuates sepsis-induced intestinal barrier injury by regulating neutrophil extracellular trap formation via the ROS/autophagy signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2023, 14(9): 4213-4227.
- [109] Zhou N, Gu T T, Duan M C, *et al.* Gut microbiota dysbiosis exacerbates polystyrene microplastics-induced liver inflammation via activating LPS/TLR4 signaling pathway in ducks [J]. *Poult Sci*, 2025, 104(11): 105757.
- [110] Wu G F, Nie W B, Wang Q, *et al.* Umbelliferone ameliorates complete Freund adjuvant-induced arthritis via reduction of NF- κ B signaling pathway in osteoclast differentiation [J]. *Inflammation*, 2021, 44(4): 1315-1329.
- [111] Zhao Y K, Li H, Guo Y Y. Interleukin family in vascular calcification: Molecular mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12: 1619018.
- [112] Ni C Y, Wang L P, Bai Y Y, *et al.* Taurochenodeoxycholic acid activates autophagy and suppresses inflammatory responses in microglia of MPTP-induced Parkinson's disease mice via AMPK/mTOR, Akt/NF κ B and Pink1/Parkin signaling pathways mediated by Takeda G protein-coupled receptor 5 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 235: 347-363.
- [113] Diaz D, Lopez-Dolado E, Haro S, *et al.* Systemic inflammation and the breakdown of intestinal homeostasis are key events in chronic spinal cord injury patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 744.
- [114] Zhang P, Zhang D F, Zhou W A, *et al.* Network pharmacology: Towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 25(1): bbad518.
- [115] Liu H T, Zheng J P, Lai H C, *et al.* Microbiome technology empowers the development of traditional Chinese medicine [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(11): 1759-1761.
- [116] Wang K J, Yin J, Chen J Y, *et al.* Inhibition of inflammation by berberine: Molecular mechanism and network pharmacology analysis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155258.
- [117] 白蕊, 李卫红, 陈迷, 等. 壮骨方调控巨噬细胞 M1/M2 型极化对绝经后骨质疏松症大鼠破骨细胞分化的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2025, 36(23): 4444-4451.
- [118] 颜春鲁, 石杨洋, 宋佳怡, 等. 藤黄健骨胶囊通过调控

- TNF- α /IL-6/JAK2/STAT3 通路抑制肾虚血瘀型绝经后骨质疏松患者 Th17 细胞分化的机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(14): 2445-2452.
- [119] 谢宝华, 赵霖, 朱肖肖, 等. 左归丸对绝经后骨质疏松妇女 Th17/Treg 亚群偏移的影响 [J]. 济宁医学院学报, 2019, 42(3): 166-170.
- [120] 曾英, 李伟娟, 章文娟, 等. 壮骨止痛胶囊对去卵巢骨质疏松大鼠骨组织 Treg/Th17 平衡的调节作用 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(7): 555-561.
- [121] 蒋红. 续苓健骨方对骨质疏松模型大鼠 Treg/Th17 细胞分化及其相关因子的作用研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2023.
- [122] 叶枝茂, 惠久莹, 钟晓霞, 等. 罗汉果苷 V 调控高糖状态巨噬细胞 M1 极化促进骨髓间充质干细胞的成骨分化 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(19): 3968-3975.
- [123] 龙隆海. 黄芩苷通过巨噬细胞 M2 极化促进骨髓间充质干细胞成骨分化的机制研究 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2024.
- [124] Wang N, Yang H, Tong X, *et al.* Ginkgolide B modulates the gut-bone axis to ameliorate bone loss in ovariectomized mice [J]. *J Orthop Surg Res*, 2025, 20(1): 804.
- [125] 王斌, 董洪洋, 高松, 等. 积雪草酸调节 Treg/Th17 平衡和肠道菌群改善卵巢切除小鼠骨质疏松症 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2025, 33(2): 253-259.
- [126] 宋敏, 文皓楠, 宋永嘉, 等. 固本增骨胶囊对绝经后骨质疏松大鼠骨组织氧化应激介导的线粒体途径凋亡及骨代谢的干预作用 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(23): 6721-6730.
- [127] 杨莹, 冯秀芝, 陈怡然, 等. 左、右归丸干预 PGC-1 α /PPAR γ 对骨髓间充质干细胞线粒体生物发生的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(9): 28-36.
- [128] Li J Y, Zhang D H, Zhang Y X, *et al.* Mitochondria - specific antioxidant mitoTEMPO alleviates senescence of bone marrow mesenchymal stem cells in ovariectomized rats [J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(8): e31323.
- [129] Li M Y, Yu Y J, Xue K, *et al.* Genistein mitigates senescence of bone marrow mesenchymal stem cells via ERR α -mediated mitochondrial biogenesis and mitophagy in ovariectomized rats [J]. *Redox Biol*, 2023, 61: 102649.
- [130] Yang T, Chen W W, Gan K, *et al.* Myrislignan targets extracellular signal-regulated kinase (ERK) and modulates mitochondrial function to dampen osteoclastogenesis and ovariectomy-induced osteoporosis [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 839.
- [131] 于冬冬, 陈奎竹, 郭强, 等. 基于“肠道菌群”探讨龟鹿二仙胶防治绝经后骨质疏松症的机制 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(6): 5-8.
- [132] 韩京辰, 廖建晖, 吴官保, 等. 补肾活血汤对去势骨质疏松大鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路及肠道菌群的影响 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(5): 1127-1131.
- [133] 李宁, 吴月滢, 裴环, 等. 基于“肠-骨”轴探讨药食同源复方强骨宁缓解绝经后骨质疏松症的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(5): 2308-2315.
- [134] 卓嘉璐, 李子祥, 杨宁, 等. 枸杞多糖对绝经后骨质疏松患者肠道菌群结构及短链脂肪酸的影响 [J]. 微循环学杂志, 2023, 33(4): 27-34.
- [135] Feng R B, Wang Q, Yu T T, *et al.* Quercetin ameliorates bone loss in OVX rats by modulating the intestinal flora-SCFAs-inflammatory signaling axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 136: 112341.
- [136] 郑修竹, 朱春雨, 梁彦博, 等. 冬凌草甲素对绝经后骨质疏松小鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(6): 799-805.
- [137] Li X Y, Xue C H, Yang Y M, *et al.* Therapeutic effects of *Isaria felina* on postmenopausal osteoporosis: Modulation of gut microbiota, metabolites, and immune responses [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1508634.

[责任编辑 赵慧亮]