中医“肾主骨”理论的组学机制研究进展

肖 鹏 谢 文 陈宝龙（通讯作者）

河南省洛阳正骨医院（河南省骨科医院） 河南 洛阳 471002

【摘 要】：肾主骨理论为中医学里有关肾和骨之间关系的主要观点，对骨组织的生长、代谢、功能展现以及骨伤病防治有重要指导价值。随着基因组学、转录组学、蛋白质组学以及代谢组学等组学技术的进步，肾脏对骨组织调控的分子机制逐步被揭晓。科研发现肾脏通过分泌活性因子、调节骨代谢相关基因的表达以及多条信号传导通路，对蛋白质与代谢产物水平产生影响，直接或者间接参与到骨组织的生理及病理调节过程，证实肾主骨的本质为多因子、多基因、多通路的动态网络调控。补肾中药的干预措施在骨骼疾病里也显示出多组学方面的调控效能。本论文综述近段时间肾主骨理论的组学研究新进展，目的是为该理论的现代化以及骨伤病的中医药防治提供分子方面的根据。

【关键词】：中医；肾主骨；组学机制；骨代谢；骨质疏松

DOI:10.12417/2811-051X.26.14.045

1 前言

肾主骨理论主张肾藏精，精生髓，髓养骨，肾精是否充足对骨骼的生成、修复、代谢及性能有着直接作用。处于现代医学的表述情境中，该理论和肾、骨轴相对应：肾脏通过分泌活性因子、调控钙磷代谢、激活维生素D等机理作用于骨代谢，肾脏病症常常并发骨代谢失常[1]。长久以来此理论主要依靠宏观辨证，其微观的分子机制仍不清晰。组学手段为阐释肾和骨之间的分子相互作用网络、挑选生物标志物及治疗靶点提供新的视角[2]。

2 “肾主骨”理论的现代科学基础

肾脏通过调控钙磷的重吸收和排泄、活化维生素D（1,25－二羟维生素D）并且分泌多种活性因子，对骨矿化和骨细胞功能产生影响。肾脏所分泌的促红细胞生成素（EPO）能够通过作用于骨髓微环境，对骨形成和骨髓脂肪分化的平衡产生影响[3]；FGF23主要由骨细胞分泌出来，会作用于肾脏来推动磷排泄，并且抑制活性维生素D生成，从而构成肾、骨反馈环路，Klotho蛋白当作FGF23的辅助受体参与到磷排泄与维生素D代谢的调节之中[4]。除此之外肾脏通过调节酸碱平衡对骨代谢产生影响，慢性代谢性的酸中毒能够促使骨脱矿加速。慢性肾脏病矿物质和骨异常（CKD-MBD）、肾性骨病等都体现出肾功能和骨代谢的紧密联系，和中医肾虚骨弱高度相符[1]。

3 基因组学与转录组学

FGF23、Klotho、PTH等基因搭建起肾、骨轴的分子基础，这些基因表达以及信号通路出现异常，能够引发继发性甲状旁腺功能亢进和高周转性肾性骨营养不良。骨质疏松易患基因LRP5、SOST的表达由肾脏调控：CKD病患SOST表达增加，硬骨素（sclerostin）水平提高，抑制Wnt/β-catenin途径，降低骨形成[5]。转录组学分析表明，肾虚证模型以及肾性骨营养不良模型里骨和肾的基因表达图谱出现普遍变化，涉及鞘氨醇代谢等多个通路[6,7]；单细胞转录组学更深入地展现出，CKD初期骨细胞谱系各阶段的基因表达就已出现紊乱[8]。这种多器官、跨体系的分子网络改变，和肾主骨整体观念高度相符。

4 蛋白质组学与代谢组学

肾脏所分泌的蛋白Klotho和骨源性FGF23之间的相互作用为肾、骨轴的主要所在。当肾功能出现损伤时，FGF23会明显升高、Klotho水平降低，进一步引发高磷血症以及骨矿化障碍；骨组织之中骨钙素、骨保护素等蛋白表达出现异常，RANKL/OPG信号轴失去平衡，促使骨吸收和骨量减少[4]。代谢组学显示，肾功能出现障碍时，氨基酸、脂质、能量等众多代谢通路存在紊乱情况，还能够筛选肾、骨疾病的生物标志物，像二甲基砜、甘氨酸、柠檬酸等代谢产物和骨代谢表型关联紧密[9]。

5 多组学整合与中医药干预

多组学整合分析表明，肾主骨的实质为多因子、多基因、多通路的动态网络调节。补肾类中药通过多靶点、多途径协同对骨代谢进行调节：骨碎补能够调节亚油酸、甘油磷脂等代谢路径以及多种骨组织蛋白，让骨密度和骨微结构得以改善[10]；二至丸可对肾、骨以及骨髓里多种代谢物和蛋白的表达进行调节，改善骨质疏松状况[11]；金匮肾气丸会使Wnt10b、Osterix等成骨相关基因上调，改善骨、脂平衡[12]；补骨生髓汤通过激活PI3K/Akt推动成骨细胞的增殖与分化[13]；右归丸通过多组分、多靶点对骨重塑和骨矿化相关基因实施调控[14]。系统生物学和网络药理学进一步搭建药物、靶点、通路、表型多层次网络，阐释中药复方多成分、多靶点、多途径的协同调节机制，为中医药防控骨代谢疾患提供分子支撑。

基金：河南省中医药科学研究专项课题（编号：2024ZY1022）。

6 组学研究推动骨病防治新策略

通过组学数据的中医药干预能够按照患者的分子分型和病理特点，实现个体化、精准的用药规划。多组学整合能够揭示中医药对 Wnt/β-catenin、PI3K/Akt、NF-κB 等信号通路进行调控的作用机制，为新药研发和临床转化提供分子方面的根据。随着大数据、人工智能和组学技术的深度结合，中医药骨病防治会更精准化与个体化，促使其从经验医学朝循证及机制导向的现代医学转变。

7 结论与展望

组学研究揭示出肾脏调节骨代谢的繁杂分子网络，验证且丰富肾主骨理论的科学意蕴，还证实了补肾中药的多靶点效应。现阶段仍然存在组学数据匮乏、多组学融合欠佳、因果关联证据缺失等状况。未来需推进多组学协作和数据融合，搭建系统的肾、骨调节网络模型，深入该理论的分子机理研究，推动中医药防治骨病的精准化和现代化。

参考文献：

[1] Suzuki K,Soeda K,Komaba H.Crosstalk between kidney and bone:insights from CKD-MBD.J Bone Miner Metab.2024;42(4):463-469.

[2] Duan Y,Zhao LJ,Lu YT,Li J,Li SX.Crosstalk between kidney and bones:New perspective for modulating osteoporosis.Ageing Res Rev.109:102776.

[3] Noguchi CT.Erythropoietin regulates metabolic response in mice via receptor expression in adipose tissue,brain,and bone.Exp Hematol.92:32-42.

[4] Brzęczek M,Hyla-Klekot L,Kokot F,Synder M.Contribution of Bone Tissue to Regulation of Calcium and Phosphate Metabolism.Role of FGF23 and Klotho Protein.Ortop Traumatol Rehabil.2020;22(2):69-76.

[5] Chen M,Li W,Lei L,Zhang L.Role of SOST in Response to Mechanical Stimulation in Bone and Extraosseous Organs.Biomolecules.2025;15(6).

[6] Yang S,Wang T,Zhang J,Leng X,Yao B.Integrated RNA-Seq Analysis Uncovers the Potential Mechanism of the"Kidney Governing Bones"Theory of TCM.Evid Based Complement Alternat Med.2022:7044775.

[7] Wang Y,Di Y,Li Y,et al.Role of sphingolipid metabolism signaling in a novel mouse model of renal osteodystrophy based on transcriptomic approach.Chin Med J(Engl).2025;138(1):68-78.

[8] Agoro R,Nookaew I,Noonan ML,et al.Single cell cortical bone transcriptomics define novel osteolineage gene sets altered in chronic kidney disease.Front Endocrinol(Lausanne).14:1063083.

[9] Baptista AL,Padilha K,Malagrino PA,et al.Potential Biomarkers of the Turnover,Mineralization,and Volume Classification:Results Using NMR Metabolomics in Hemodialysis Patients.JBMR Plus.2020;4(7):e10372.

[10] Jiang YC,Li YF,Zhou L,Zhang DP.UPLC-MS metabolomics method provides valuable insights into the effect and underlying mechanisms of Rhizoma Drynariae protecting osteoporosis.J Chromatogr B.1152:122262.

[11] Shang G,Zhou X,Yin J,et al.Multi-omics analysis of kidney,bone and bone marrow explored potential mechanisms of Erzhi Wan against osteoporosis with kidney-Yin deficiency.J Pharm Biomed Anal.246:116211.

[12] Shang Q,Zhao W,Shen G,et al.Jingui Shenqi Pills Regulate Bone-Fat Balance in Murine Ovariectomy-Induced Osteoporosis with Kidney Yang Deficiency.Evid Based Complement Alternat Med.2020:1517596.

[13] Wei X,Qi B,Ma R,et al.Quantitative Proteomics Revealed the Pharmacodynamic Network of Bugu Shengsui Decoction Promoting Osteoblast Proliferation.Front Endocrinol(Lausanne).12:833474.

[14] Li M,Shi XL,Xu C,et al.Mechanism action of Chinese herbal compound and target network pharmacology of Yougui pill for the treatment of osteoporosis.Zhongguo Gu Shang.2020;33(10):933-937.