

[77]江晶晶. 茶黄素对糖尿病小鼠肾脏损伤及肠道菌群紊乱的作用研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2023.

[78]Zhang S S, Zhang N N, Guo S, *et al.* Glycosides and flavonoids from the extract of *Pueraria thomsonii* Benth leaf alleviate type 2 diabetes in high-fat diet plus streptozotocin-induced mice by modulating the gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2022, 13(7): 3931-3945.

[79]Ahmed E S, Mohamed H E, Farrag M A. Luteolin loaded on zinc oxide nanoparticles ameliorates non-alcoholic fatty liver disease associated with insulin resistance in diabetic rats *via* regulation of PI3K/Akt/FoxO1 pathway[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2022, 36: 3946320221137435.

PGC-1α 信号通路在骨质疏松症中作用及中药干预的研究进展

张金龙¹, 汪海燕¹, 甘海业¹, 张 辉², 张文辉², 杨玉平², 杨青山³, 台会平^{2*}
(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院创伤骨科, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省人民医院运动医学科, 甘肃 兰州 730000)

摘要：骨质疏松症是一种骨科常见的代谢障碍性疾病。近年来研究发现，过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (PGC-1 α) 信号通路通过调控线粒体生物发生、线粒体自噬、氧化应激损伤、葡萄糖代谢来影响成骨细胞、破骨细胞和骨脂代谢，使骨形成量大于骨吸收量，改善骨质流失。中药具有疗效确切、低毒性、多靶点的显著优势，其复方、提取物在干预骨质疏松症方面发挥重要作用，可通过调控 PGC-1 α 信号通路改善骨质疏松糖代谢、脂代谢、线粒体生物发生、骨代谢。本文总结了 PGC-1 α 信号通路调控成骨细胞、破骨细胞与骨脂代谢的分子机制，以及中药通过干预该信号通路防治骨质疏松的研究成果，以期治疗本病挖掘新的思路和潜在的靶点。

关键词：中药; 复方; 提取物; 骨质疏松症; PGC-1 α 信号通路

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2025)10-3345-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.025

骨质疏松症是一种以骨量、骨基质、骨小梁数量减少，骨组织微结构破坏，骨脆性增高为特征的全身代谢障碍性疾病^[1]。随着我国社会人群老龄化的加剧，骨质疏松症的患病率不断增加，已成为我国公共健康领域的重要问题。2020 年，我国骨质疏松症患者中 50 岁以上的患病率为 9.2%，2050 年预计达到 1.2 亿^[2]。骨质疏松症的主要发病机制之一是骨形成和骨吸收之间的平衡被打破，使得成骨细胞介导的骨形成量小于破骨细胞介导的骨吸收量^[3]。过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (peroxisome proliferator activated receptor- γ co-activation factor-1 α , PGC-1 α) 是骨质疏松症发生发展的关键调节因子，主要参与调节骨重塑细胞的线粒体生物发生、线粒体自噬、氧化应激损伤和葡萄糖代谢^[4-7]。目前，临床治疗骨质疏松症的常用药物包括雌激素受体调节剂、双膦酸盐、Sclerostin 抑制剂、氟化物等，尽管疗效显著，但是这些药物长期服用会出现胃肠道不适、肿瘤风险增加、肾毒性等严重不良反应^[8]，而中药具有疗效确切、毒性低、靶点多的显著优势。本文综述 PGC-1 α 信号通路调控成骨/破骨细胞与骨脂代谢的分子机制，以及中药调控 PGC-1 α 信号通路干预骨质疏松的

分子机制，以期对相关基础研究和临床治疗提供理论依据。

1 骨质疏松症概述

骨质疏松症是一种全身骨代谢障碍性疾病，具有骨密度降低和骨组织微结构破坏的显著特征，其主要发病机制之一是骨形成和骨吸收之间的平衡状态被打破。骨形成主要由大量成骨细胞在骨膜下持续分泌富含 I 型胶原的类骨基质，并参与羟基磷灰石晶体在胶原纤维的沉积过程，即骨矿化过程，形成新生骨质^[7]。Runt 相关的转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, Runx2) 是分化早期促进成骨细胞分化成熟的关键调节因子，在晚期也能够调控成骨细胞外基质骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、骨钙蛋白 (osteocalcin, OCN)、骨涎蛋白 (bone sialoprotein, BSP)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 的表达和转录，促进成骨细胞的成熟和矿化作用^[8]。骨吸收主要发生在骨表面，由破骨细胞在骨代谢过程中持续吸收完成，破骨细胞分化的关键调节因子是巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 和核因子 κ B 受体激活因子 (receptor activator of NF- κ B, RANK)，而 RANK/核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of

收稿日期：2025-01-13
基金项目：甘肃省自然科学基金 (24JRRA587)；甘肃省人民医院内科科研基金项目 (23GSSYD-8)
作者简介：张金龙 (2000—)，硕士生，从事骨科临床、基础研究。E-mail: 2451032336@qq.com
* 通信作者：台会平 (1967—)，主任医师，从事创伤骨科临床、基础研究。E-mail: thp9638@163.com

NF- κ B ligand, RANKL) 信号通路存在天然拮抗剂骨保护素 (osteoprotegerin, OPG), 是一种具有抑制破骨细胞分化的糖蛋白, OPG 通过与 RANKL 竞争结合 RANK 来抑制破骨细胞分化^[9-10]。另外, 骨质疏松症患者骨髓间充质干细胞 (bone marrowmesenchymal stem cells, BMSCs) 出现骨-脂代谢紊乱, 导致成骨细胞分化减少, 脂肪细胞分化增加, 进而出现骨质减少与脂肪堆积^[11]。但骨质疏松症的具体分子机制仍不明确, 还需进一步研究。

2 PGC-1 α 生物学功能

PGC-1 α 是一种 91 kDa 的核受体诱导共调节剂, 1998 年在酵母 2 杂种筛选中首次被确定为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptory, PPAR γ) 的共激活因子, 具有驱动适应性产热的作用^[12]。研究表明, PGC-1 α 与 PGC-1 β 蛋白质氨基酸序列的 N 端 (40% 同源性) 和 C 端 (48% 同源性) 高度同源, 具有相似的特征和功能, 两者主要表达在需要消耗高能量的心、脑、褐色脂肪等组织中, 负责调控线粒体功能、线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 表达、氧化应激和脂肪代谢^[13-14]。

研究证实, PGC-1 α 是线粒体生物发生的中心调节剂, 能够同时调控细胞核基因组和线粒体基因组的功能, 从而维持线粒体数量、功能蛋白和基因组处于平衡稳定的状态^[15]。它可以调控多种转录因子影响线粒体生物发生, 包括雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor α , ERR α)、

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear transcription factor E2 related factor 2, Nrf2)、叉头框蛋白 O (forkhead box protein Os, FoxOs)、具有 PDZ 结合基序的转录共激活因子 (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)、PPAR γ 、p53 等^[16-17], 其中 Nrf2 与 PGC-1 α 相互作用, 启动线粒体呼吸链复合体亚单位、线粒体通道蛋白、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 的转录, 进一步促进线粒体生物发生^[18]; Nrf2 转录因子上的核呼吸因子 1 (nuclear respiratory factor 1, NRF1) 启动子可调控在线粒体生物发生中起到关键作用的核基因组, 能够影响线粒体蛋白的功能和数量^[19]。另外, PGC-1 α 与 PPAR γ 相互作用能够激活线粒体中的解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1), 利用脂肪酸 β 氧化方式为长期处于应激或者饥饿状态下的机体提供能量, 调节机体的能量代谢和脂肪代谢^[20], 即激活 PPAR γ /PGC-1 α /UCP1 信号通路可减少成熟脂肪细胞生成, 进而阻遏前脂肪细胞 3T3-L1 的成脂分化过程, 有效减少脂肪堆积^[21]; PGC-1 α 参与调控 BMSCs 成骨-成脂代谢, 其过表达导致 BMSCs 分化为脂肪细胞的能力下降, 分化为成骨细胞的能力增加, 进而使脂肪堆积量维持在正常范围内, 从而增加骨骼结构支撑力, 降低骨组织孔隙率, 对骨重塑过程起到积极作用^[22]。综上所述, PGC-1 α 是线粒体生物发生、线粒体自噬、氧化应激损伤、脂代谢等多种途径的关键靶点, 对疾病可能存在着复杂的网络调控机制, 见图 1。

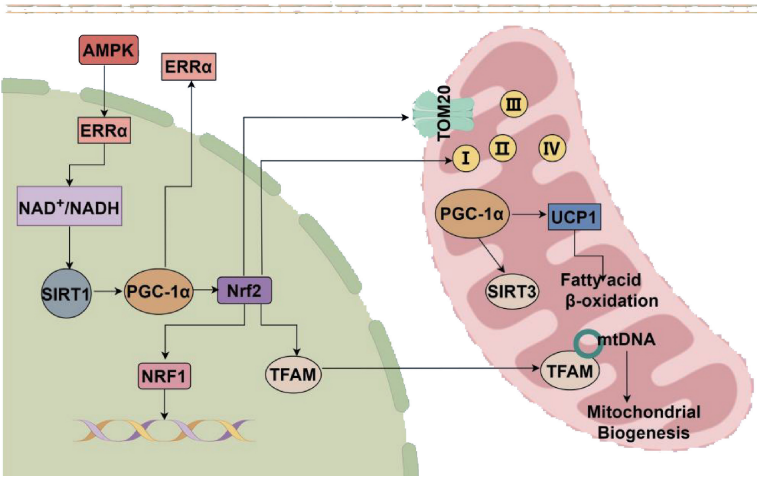


图 1 PGC-1 α 对线粒体的调控机制

3 PGC-1 α 对骨质疏松症的调控作用

3.1 成骨细胞 成骨细胞矿化功能异常使得使得骨形成量小于骨吸收量, 这一过程常伴随线粒体功能障碍。以往研究中, ERR α 可以促进或抑制骨形成, 表现出相互矛盾的结果, 后来发现这一现象取决于 PGC-1 α 是否存在, 其存在时通过强制活化 ERR α 来激活非经典 Wnt 信号, 类似于 β -连环蛋白核移位, 能激活淋巴增强因子/T 细胞因子 (lymphatic enhancement factor/T-cell factor, Lef/Tcf) 表达, 促进成骨细胞特异性 mRNA 表达^[23]。另外, ERR α 与 PGC-1 α 相互作用能够调节线粒体稳态, 并协调控制氧化磷酸化

途径和线粒体功能, 进而调节 *OCN* mRNA 表达, 在骨形成过程发挥重要生理作用^[4]。研究发现, 表没食子儿茶素没食子酸酯和白藜芦醇可调节成骨细胞能量代谢, 升高脂联素受体 1 (adiponectin receptor 1, AdipoR1) 表达, 但不影响 AdipoR2 表达; 腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activatedproteinkinase, AMPK) 是 AdipoR1 的下游调节因子, 通过激活 PGC-1 α 来影响 Runx2 表达和线粒体参数, 最终刺激人胎儿成骨细胞分化成熟^[24]; 沉默 AdipoR1 和 AMPK 抑制剂 dorsomorphin 均可阻碍 PGC-1 α 的表达、腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 的产生

和人胎儿成骨细胞的分化，表明表没食子儿茶素没食子酸酯和白藜芦醇通过 AdipoR1/AMPK/PGC-1 α 信号通路介导的能量代谢重编程诱导成骨细胞分化。

研究证实，沉默信息调节因子（silent information regulation, SIRT）是 PGC-1 α 的上游靶点，SIRT/PGC-1 α 信号轴可以调节线粒体的生物发生和线粒体呼吸链、活性氧（reactive oxygen species, ROS）的清除，进而影响成骨细胞分化^[25]。镉暴露诱导 ROS 释放是成骨细胞凋亡和氧化应激损伤关键机制之一，当 ROS 大量累积时会抑制 SIRT1/PGC-1 α /p53 信号轴，导致 OPG/RANKL 比例和 ATP 水平降低，半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase）被激活，引起成骨细胞凋亡^[26]。Ding 等^[5]发现，敲除 MC3T3-E1 细胞的 SIRT3 可抑制 Runx2、OCN 等成骨细胞关键调节因子的表达，而敲除 SIRT3 使 PGC-1 α 的稳定性降低，导致超氧化物歧化酶 2（superoxide dismutase 2, SOD2）、NRF1、TFAM 表达降低，引起线粒体生物发生降低和成骨分化异常，然而 PGC-1 α 过表达可逆转敲除 SIRT3 导致的线粒体密度降低、线粒体膜电位降低和 ROS 水平升高，恢复线粒体超微结构，从而增加成骨细胞线粒体生物发生，故 SIRT3/PGC-1 α 信号轴可能是调节成骨细胞分化所需线粒体生物发生的关键机制。此外，PGC-1 α 可通过激活下游转录因子驱动线粒体自噬，选择性地清除和修复功能受损的线粒体进而维持成骨细胞内环境稳定，Zhao 等^[27]利用 db/db 小鼠的原代培养成骨细胞和高糖处理的人胎儿成骨细胞进行体外实验，结果显示，普拉德-威利综合征/安琪儿综合征非印记蛋白 2（Non-imprinted in Prader-Willi/Angelman syndrome region protein 2, NIPA2）/PGC-1 α 信号轴参与调控 2 型糖尿病骨质疏松症的成骨细胞自噬，2 型糖尿病骨质疏松症的成骨细胞中 NIPA2 表达降低，导致 Mg²⁺ 转运过程受到抑制，低浓度 Mg²⁺ 通过抑制 PGC-1 α 表达来促进 FoxO3a 活化，活化的后者能增加线粒体膜通透性，进而降低线粒体膜电位（mitochondrial membrane potential, MMP），PTEN 诱导的激酶 1（PTEN induced putative kinase 1, PINK1）可累积在缺乏膜电位的线粒体外膜上，PINK1 激活 E3 泛素连接酶（PINK1 activates E3 ubiquitin ligase, Parkin）并使 Parkin 定位于线粒体，进一步募集 p62 和微管相关蛋白轻链（microtubule associated protein light chain 3, LC3）等自噬相关分子，推动成骨细胞发生线粒体自噬，抑制骨形成，提示激活 NIPA2/PGC-1 α /FoxO3a/PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬途径可能对成骨细胞具有正向调节作用。综上所述，PGC-1 α 在成骨细胞分化、氧化应激损伤、线粒体生物发生、线粒体自噬等多种途径发挥重要调控作用，PGC-1 α 分子可能是促进骨形成的关键靶点，这可能会成为未来研发抗骨质疏松症药物的关键依据^[6]。

3.2 破骨细胞 PGC-1 α 缺失引起小鼠骨骼结构受损，表现出胫骨皮质厚度和骨小梁厚度减小，但骨小梁数量增加，在骨体积分数不变的情况下，各向异性程度增加，导致胫

骨弯曲强度降低，骨折风险增加，PGC-1 α 缺失小鼠的骨质流失可能与骨皮质表面破骨细胞数量和骨吸收标志物的增加有关^[28]。Yan 等^[29]发现，由线粒体 DNA 编码的 MOTS-c 可抑制双侧卵巢切除（ovariectomized, OVX）小鼠破骨细胞生产，减少骨质破坏，但其具体机制尚不明确。MOTS-c 在超高分子量聚乙烯（ultra-high molecular weight polyethylen, UHMWPE）颗粒诱导的骨溶解中同样发挥骨保护作用，并且 MOTS-c 通过激活磷酸腺苷依赖的蛋白激酶（AMP-dependent protein kinase, AMPK）来调节骨细胞分泌，增加 OPG/RANKL 比值，从而抑制破骨细胞的分化和噬骨功能。另外，AMPK 活化可促进 PGC-1 α 表达，增加线粒体电子传递活性，进一步限制 ROS 的大量积累，ROS 作为核因子 κ B（nuclear factor kappa-B, NF- κ B）的第二信使，激活炎症信号通路，说明 MOTS-c 可能通过 AMPK/PGC-1 α /ROS 轴调节炎症反应，从而改善骨质溶解。研究证实，激活 ERR α /PGC-1 α 信号通路可促进乳腺癌细胞和成骨细胞骨代谢中线粒体谷氨酰胺异位，谷氨酰胺通过修复三羧酸循环中间体促进能量代谢。然而，有报道认为破骨细胞不表达 PGC-1 α ，只能通过间接作用调控破骨细胞的功能，但 PGC-1 β 作为 ERR α 的共激活因子直接诱导线粒体基因，增强线粒体生物发生和氧化磷酸化，以满足破骨细胞分化的高能量需求，增强破骨细胞分化和骨质吸收线粒体能量代谢^[30]。多项研究表明，PGC-1 β 对破骨细胞的调控机制与铁调素、膜铁转运蛋白（ferroportin, FPN）、转铁蛋白受体 1（transferrin receptor protein 1, Tfr1）等铁转运蛋白密切相关，其中铁调素是一种由肝细胞合成释放的铁稳态调节激素，可与跨膜蛋白 FPN 受体结合抑制细胞铁进入循环^[31-33]；FPN 是脊椎动物体内唯一的铁输出蛋白，如果铁调素诱导后其活化不充分或无效，机体可能出现铁过载或者铁在骨骼中沉积^[34]；OVX 小鼠铁调素表达降低，升高铁调素表达，可降低铁累积和 PGC-1 β 表达，进而抑制 ROS 产生和线粒体生物发生，很大程度上减少破骨细胞的分化和数量^[31]。还有研究发现，破骨细胞分化过程中环磷腺苷效应元件结合蛋白（cAMP-responsive element-binding protein, CREB）磷酸化激活 RANKL，诱导 PGC-1 β 转录并促进线粒体生物发生，导致对铁的需求增加，机体通过 Tfr1 摄取铁供应给线粒体中的血红素蛋白和铁硫簇，产生大量 ROS，以正反馈机制进一步增加 PGC-1 β 转录，增强破骨细胞的噬骨功能^[32]。目前，PGC-1 α 在破骨细胞中的作用机制研究较少，但与其功能相似的 PGC-1 β 参与调控破骨细胞的线粒体生物发生和铁代谢，故在未来的研究中 PGC-1 α 如何间接调节破骨细胞的分子机制可能是重点。

3.3 骨脂分化 充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSCs）作为一种非造血干细胞群，具有多向分化的潜能，可分化为软骨细胞、肝细胞、脂肪细胞、成骨细胞等，其中成骨与成脂失衡在骨质疏松症的发生发展中极为重要。骨形态发生蛋白（bone morphogenesis protein, BMP）被认为是骨组织工程中的重要生长因子，具有较强的成骨细胞再生潜

能,在骨质疏松症骨脂分化过程中发挥重要作用^[11]。Li 等^[35]从大鼠股骨和胫骨分离原代 MSCs,用腺病毒载体转染 BMP-2,结果显示,BMP-2 过表达可增加 PGC-1 α 转录,刺激线粒体呼吸链复合体活性增加,升高 Runx2、OCN 等成骨分化关键蛋白的表达,而当 BMP-2 过表达时会干扰 PGC-1 α 表达,并且线粒体活性和成骨分化均受到抑制。研究发现,雷公藤红素通过刺激 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号转导来激活线粒体抗氧化酶,清除大量累积的 ROS,改善氧化应激,有效减少 OVX 小鼠的骨质流失和脂肪累积,延缓骨质疏松症的发展^[36]。同样,PGC-1 α 在高脂饮食诱导的骨质疏松症中也具有抗氧化应激作用,与未处理的 BMSCs 相比,敲除载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 后 miR-130b-3p mRNA 表达和脂质水平升高,PGC-1 α 蛋白表达、ATP 水平降低,并伴有 ROS 过度产生和骨形成标志物降低,进一步验证了缺乏 PGC-1 α 可升高 ROS 水平,促进氧化应激,而辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 和 miR-130b-3p 抑制剂能逆转这一过程,改善 BMSCs 的成骨细胞和脂肪细胞谱系分配^[37],提示 CoQ10 可能通过 miR-130b-3p/PGC-1 α 信号通路抑制氧化应激,促进线粒体生成,调节 BMSCs 骨脂分化。

骨质疏松症患者骨代谢紊乱可影响全身葡萄糖稳态,研究发现,OVX 大鼠脂肪细胞中磷酸化蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 表达降低,而 p38 MAPK 可通过促进 PGC-1 α 表达来升高葡萄糖摄取和葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 活性,说明骨代谢和糖代谢之间的联系可能是由 p-Akt/p38 MAPK/PGC-1 α /GLUT4 信号通路控制的^[6]。醛酮还原酶 1A1 (aldo-keto reductase family 1 member A1, AKR1A1) 是一种催化醛还原为醇的糖醇解酶,在 MSCs 成骨分化中 AKR1A1、丙酮酸激酶 (pyruvate kinase M2, PKM2)、乳酸水平均降低,PGC-1 α 表达、氧化磷酸化水平升高,当 AKR1A1 过表达时 SIRT1 表达降低,PPAR γ 表达升高, MSCs 成脂分化中的 PKM2、PGC-1 α 、TAZ 表达降低,促进成脂分化中的糖醇解^[38]。TAZ 属于 Hippo 信号通路,能被大肿瘤抑制因子 1/2 (large tumor suppressor kinase 1/2, LATS1/2) 磷酸化,被认为是细胞增殖分化和结构形成的核心传感器,能调节细胞的增殖、迁移、生长等生理过程。TAZ 已被确定为精原干细胞 (spermatogonial stem cells, SSCs) 骨脂分化的关键决定因素,PGC-1 α 的缺失不仅可降低 TAZ 表达,还能增加 SSCs 中 ROS 水平。在肾脏中,ROS 可通过半胱氨酸-谷胱甘肽来稳定和激活 TAZ,但 SSCs 缺失 PGC-1 α 导致 TAZ 不能转录激活,推测 SSCs 中氧化应激对 TAZ 的调控可能依赖于细胞环境^[39]。综上所述,PGC-1 α 通过调节氧化应激、线粒体生物发生和糖代谢影响骨脂代谢平衡,进一步明确 PGC-1 α 介导的信号网络调控分子机制有望成为未来骨质疏松症发病机制的研究热点。

4 中药干预骨质疏松症作用机制

4.1 复方 骨质疏松症患者骨代谢异常往往伴随糖耐量下

降和胰岛素抵抗,导致 2 型糖尿病的发病率增加^[40]。研究证实,VOX 大鼠脂肪组织中葡萄糖关键转运蛋白 GLUT4 的表达下降,GLUT4 数量决定骨骼肌、脂肪细胞中葡萄糖代谢水平,提示模型鼠体内糖耐量下降,存在胰岛素抵抗,可能与雌激素缺乏引起的脂肪代谢紊乱密切相关。二至丸出自《扶寿精方》,由女贞子、墨旱莲组成,具有滋补肝肾、强壮腰膝的作用^[41],干预后 VOX 大鼠脂肪组织中 SIRT1/PGC-1 α /GLUT4 信号通路被激活,有效增加脂肪细胞葡萄糖摄取和氧化磷酸化水平,进而改善脂肪组织的糖代谢紊乱^[42]。补肾通络方是基于“肾虚络阻”病机的治疗骨质疏松症临床验方,能增加 VOX 大鼠的骨密度,降低骨骼肌脂肪细胞血糖水平,可能是补肾通络方通过激活 PGC-1 α 表达来促进 GLUT4 表达^[43]。

绝经后骨质疏松症由于雌激素缺乏而出现的骨代谢疾病,雌激素通过骨细胞上的受体调节骨代谢,受体的活性受到 PGC-1 α 、类固醇受体辅助激活因子 3 (steroid receptor coactivator-3, SRC-3) 等核受体辅助激活因子的调控。补肾壮骨颗粒干预后,VOX 大鼠 PGC-1 α 、SRC-3 表达升高,两者与骨密度呈正相关,可能是骨质疏松严重程度的潜在预测因子^[44]。藤黄健骨胶囊由熟地黄、鹿衔草、骨碎补 (烫)、肉苁蓉、淫羊藿、鸡血藤、莱菔子等中药配伍而成,具有补肾壮骨、活血止痛功效。安方玉等^[45]发现,VOX 大鼠 SIRT1 表达降低,藤黄健骨胶囊干预后被激活,并促进 PGC-1 α 表达,进而升高 Nrf2、Runx2 表达,提高成骨细胞的抗氧化应激能力,增加骨形成,推测可能与 PGC-1 α 参与调节生物发生的过程有关,它还通过激活 SIRT1/PGC-1 α 信号通路影响 Bax/Bcl-2 比值,降低 Caspase-3、Caspase-9 表达,有效抑制成骨细胞凋亡,减少骨质丢失^[46]。左归丸和右归丸分别从滋补肾阳和肾阴入手,能治疗绝经后女性肾虚所致的骨质疏松^[47]。药晓雨^[48]采用左、右归丸分别干预 VOX 大鼠,发现两者均能减少骨髓脂肪的体积,与激活 PGC-1 α 信号通路密切相关,并均可升高 UCP1、PGC-1 α 蛋白表达,其中右归丸促进棕色脂肪对脂质的调节效果更为显著,它们还可促进血清中 ATP、SOD 的产生,清除线粒体内积累的大量 ROS,从而减轻氧化应急损伤。此外,左、右归丸能促进细胞色素 C (cytochrome c, cyt C)、环氧酶-1 (cyclooxygenase-1, COX1)、ATP5 α 1 蛋白表达,导致线粒体呼吸链复合物 I 和 II 的酶活性增强,从而正向调控细胞线粒体生物发生。

4.2 提取物 白藜芦醇是多酚类化合物,来源于虎杖,具有骨骼保护作用^[49]。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 引起成骨细胞前体细胞 MC3T3-E1 线粒体功能障碍,导致线粒体中超氧化物增加,ALP、OPN、OCN、Runx2 等成骨细胞分化关键调节因子水平降低,白藜芦醇干预后 LPS 对 MC3T3-E1 细胞成骨分化的抑制作用明显改善,并增加 ATP、MMP 的生成,降低超氧化物的产生,进而促进骨形成^[50]。线粒体被认为是白藜芦醇的作用靶点,能促进 SIRT1、PGC-1 α 的活化,可能是通过激活 SIRT1/PGC-1 α 信

号通路来维持线粒体功能^[51]，但其抗骨质疏松的作用机制尚未明确，需要进一步研究维持骨稳态的分子机制。甲基乙二醛是糖酵解的代谢副产物，其水平升高与糖尿病骨病密切相关，甘草素预处理 MC3T3-E1 细胞可减轻其细胞毒性，减少 ROS、超氧化物、心磷脂过氧化物的产生，缓解氧化应激损伤，抑制破骨细胞死亡，它还能升高 PGC-1 α 表达，促进乙二醛酶 I 活性，有效抑制线粒体膜电位耗散，可能通过增加乙二醛酶 I 活性，促进线粒体生物发生，从而提高抗氧化活性^[52]。另外，甘草素与来源于罗勒、薄荷等中药的木犀草素有类似功效，能升高 PGC-1 α 表达，抑制 TNF- α 、ROS、超氧化物产生，减轻成骨细胞氧化应激损

伤，促进线粒体生物发生^[53]。以往研究认为，PGC-1 α 对骨形成起到促进作用，而 Rong 等^[54]报道，巴戟天多糖通过抑制 PGC-1 α /PPAR γ 信号通路来提高 VOX 大鼠的骨密度和血清 Cu、Mg、Fe 水平，使 SOD、谷胱甘肽（glutathione，GSH）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）水平升高，丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平降低，减轻氧化应激损伤，推测 PGC-1 α 的持续激活可能加剧与年龄相关的骨小梁丢失，削弱药物的保护作用。在未来的研究中，中药提取物可作为调控成骨细胞的切入点，筛选出治疗骨质疏松的新药物。

具体见表 1。

表 1 中药复方及提取物通过 PGC-1 α 信号通路干预骨质疏松症的作用机制

名称	组成	靶点及通路	文献
二至丸	女贞子、墨旱莲	促进 SIRT1/PGC-1 α /Glut4 信号通路,升高 GLUT4 表达,增加脂肪细胞葡萄糖摄取和氧化磷酸化水平	[42]
补肾通络方	淫羊藿、骨碎补、续断、蜈蚣、全蝎、茯苓、白芍、甘草	升高 PGC-1 α 、GLUT4 表达,降低血糖水平	[43]
补肾壮骨颗粒	淫羊藿、鹿角胶、龟板胶、生地、骨碎补、山药、水蛭	升高 PGC-1 α 、SRC-3 表达,促进骨形成	[44]
藤黄健骨胶囊	熟地黄、鹿衔草、骨碎补(烫)、肉苁蓉、淫羊藿、鸡血藤、莱菔子	促进 SIRT1/PGC-1 α /Nrf2 信号通路,升高 SIRT1、PGC-1 α 、Bcl-2 表达,降低 Caspase-3、Caspase-9 表达,抑制成骨细胞凋亡	[46]
左归丸	熟地黄、山茱萸、炒山药、鹿角胶、龟板胶、菟丝子、枸杞子、牛膝	升高 UCP1、PGC-1 α 表达,促进棕色脂肪对脂质的调节,右归丸效果更为显著。左、右归丸均能促进 ATP、SOD 产生,清除线粒体内 ROS,减轻氧化应急损伤,升高 cyt C、COX1、ATP5 α 1 表达,促进线粒体生物发生	[48]
右归丸	熟地黄、炒山药、山茱萸、枸杞子、菟丝子、当归、鹿角胶、杜仲、附子、肉桂		
白藜芦醇	虎杖	促进 SIRT1/PGC-1 α 信号通路,升高 ALP、OPN、OCN、Runx2 表达,促进骨形成,增加 ATP、MMP 生成,抑制超氧化物产生	[50]
甘草素	罗勒、薄荷等	升高 PGC-1 α 表达和乙二醛酶 I 活性,抑制 ROS、超氧化物、心磷脂过氧化物产生,促进线粒体生物发生,减轻氧化应激损伤	[52]
木犀草素	金银花、菊花、荆芥、白毛夏枯草、洋蓟、紫苏属、黄芩属、裸花紫珠等	抑制 TNF- α 、ROS、超氧化物产生,升高 PGC-1 α 表达,促进线粒体生物发生	[53]
巴戟天多糖	巴戟天	抑制 PGC-1 α /PPAR γ 信号通路,升高血清 Cu、Mg、Fe、SOD、GSH、GSH-Px 水平,降低 MDA 水平	[54]

5 结语与展望

PGC-1 α 参与成骨细胞、破骨细胞和骨脂代谢的线粒体生物发生、线粒体自噬、氧化应激损伤、葡萄糖代谢，其具体机制主要与 ERR α 、AMPK、AdipoR1、SIRT、NIPA2、FoxO3a、BMP、AKR1A1、TAZ 等介导的信号通路相关。本文对国内外中药干预 PGC-1 α 信号通路改骨质疏松的文献进行汇总，发现复方有二至丸、补肾通络方、补肾壮骨颗粒、藤黄健骨胶囊、左归丸、右归丸，提取物有白藜芦醇、甘草素、木犀草素、巴戟天多糖，可通过调控 PGC-1 α 信号通路改善骨质疏松糖代谢、脂代谢、线粒体生物发生、骨代谢。目前，中药调控 PGC-1 α 信号通路的研究还存在很多不足之处，首先，中药复方成分复杂，各种活性成分之间协同、拮抗机制尚不明确；再者，关于中药调控 PGC-1 α 信号通路调节破骨细胞及骨吸收的研究较少；其次，对于 PGC-1 α 信号通路作用于骨质疏松症的作用机制研究较为零散，并且相关药物尚未深入考察。今后，有必要进

一步探寻中药调节 PGC-1 α 信号通路来防治骨质疏松症的分子机制。

参考文献：

[1] 王雨榕, 邓 强, 李中锋, 等. 温肾强骨丸对脾肾阳虚型骨质疏松症大鼠骨密度、骨生物力学的影响[J]. 中成药, 2021, 43(10): 2851-2853.

[2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 男性骨质疏松症诊疗指南[J]. 中华骨质疏松症和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(5): 381-395.

[3] Yan C L, Zhang J L, An F Y, *et al.* Research progress of ferroptosis regulatory network and bone remodeling in osteoporosis[J]. *Front Public Health*, 2022, 10(2): 910675.

[4] Fan S Q, Yan X M, Hu X X, *et al.* Shikonin blocks CAF-induced TNBC metastasis by suppressing mitochondrial biogenesis through GSK-3 β /NEDD4-1 mediated phosphorylation-dependent degradation of PGC-1 α [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024,

43(1): 180.

[5] Ding Y, Yang H M, Wang Y C, *et al.* Sirtuin 3 is required for osteogenic differentiation through maintenance of PGC-1 α -SOD2-mediated regulation of mitochondrial function[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(2): 254-264.

[6] Min W, Fang P H, Huang G C, *et al.* The decline of whole-body glucose metabolism in ovariectomized rats[J]. *Exp Gerontol*, 2018, 113(4): 106-112.

[7] Wang X X, Sun B, Wang Y J, *et al.* Research progress of targeted therapy regulating Th17/Treg balance in bone immune diseases[J]. *Front Immunol*, 2024, 15(2): 1333993.

[8] 颜春鲁, 李盛华, 郭爱军, 等. 藤黄健骨胶囊对去卵巢骨质疏松症大鼠骨密度和骨代谢的影响[J]. 中国骨质疏松症杂志, 2018, 24(1): 5-9; 19.

[9] Hong G J, Chen Z Q, Han X H, *et al.* A novel RANKL-targeted flavonoid glycoside prevents osteoporosis through inhibiting NFATc1 and reactive oxygen species[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(5): e392.

[10] Saleh S R, Saleh O M, El-Bessoumy A A, *et al.* The therapeutic potential of two Egyptian plant extracts for mitigating dexamethasone-induced osteoporosis in rats: Nrf2/HO-1 and RANK/RANKL/OPG signals[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(1): 66.

[11] 王玉洁, 安方玉, 颜春鲁, 等. 骨形态发生蛋白介导的 Smad 依赖途径和 Smad 非依赖途径对骨质疏松症的潜在调节作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(2): 277-286.

[12] Zhou S Y, Taskintuna K, Hum J, *et al.* PGC-1 α repression dysregulates lipid metabolism and induces lipid droplet accumulation in retinal pigment epithelium[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(6): 385.

[13] Ono T, Denda R, Tsukahara Y, *et al.* Simultaneous augmentation of muscle and bone by locomimeticism through calcium-PGC-1 α signaling[J]. *Bone Res*, 2022, 10(1): 52.

[14] Bruno G, Pietrafesa M, Crispo F, *et al.* TRAP1 modulates mitochondrial biogenesis *via* PGC-1 α /TFAM signalling pathway in colorectal cancer cells[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2024, 102(10): 1285-1296.

[15] Halling J F, Pilegaard H. PGC-1 α -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2020, 45(9): 927-936.

[16] Kuo F C, Tsai H Y, Cheng B L, *et al.* Endothelial mitochondria transfer to melanoma induces M2-Type macrophage polarization and promotes tumor growth by the Nrf2/HO-1-mediated pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1857.

[17] Arisumi S, Fujiwara T, Yasumoto K, *et al.* Metallothionein 3 promotes osteoclast differentiation and survival by regulating the intracellular Zn²⁺ concentration and NRF2 pathway[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 436.

[18] Abdel-Wahab B A, Zafaar D, Habeeb M S, *et al.* Nicorandil mitigates arsenic trioxide-induced lung injury *via* modulating vital signalling pathways SIRT1/PGC-1 α /TFAM, JAK1/STAT3, and miRNA-132 expression[J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(17): 215-3231.

[19] Zhang J, Feng Q S. Pharmacological effects and molecular protective mechanisms of astragalus polysaccharides on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(2): 854674.

[20] 刘 丽, 张学红, 陆 彪, 等. 线粒体脂肪酸 β -氧化障碍的研究新进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(5): 4-7.

[21] 段佳琪, 王晓慧, 李梦颖, 等. 冷应激蛋白 Cirbp 通过 PPAR γ -PGC1 α -UCP-1 信号通路抑制前脂肪细胞 3T3-L1 成脂分化[C]//中国营养学会特殊营养分会第十三次学术会议论文摘要汇编. 银川: 中国营养学会特殊营养分会, 2023: 22-23.

[22] Kim D Y, Ko S H. Common regulators of lipid metabolism and bone marrow adiposity in postmenopausal women[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(2): 322.

[23] Auld K L, Berasi S P, Liu Y, *et al.* Estrogen-related receptor α regulates osteoblast differentiation *via* Wnt/ β -catenin signaling[J]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48(2): 177-191.

[24] 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(9): 110207.

[25] Huang R X, Tao J. Nicotinamide mononucleotide attenuates glucocorticoid-induced osteogenic inhibition by regulating the SIRT1/PGC-1 α signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(1): 145-154.

[26] Ran D, Zhou D Z, Liu G L, *et al.* Reactive oxygen species control osteoblast apoptosis through SIRT1/PGC-1 α /P53^{lys382} signaling, mediating the onset of Cd-induced osteoporosis[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 6(71): 5991-6002.

[27] Zhao W, Zhang W L, Ma H D, *et al.* NIPA2 regulates osteoblast function by modulating mitophagy in type 2 diabetes osteoporosis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3078.

[28] Colaïanni G, Lippo L, Sanesi L, *et al.* Deletion of the transcription factor PGC-1 α in mice negatively regulates bone mass[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103(6): 638-652.

[29] Yan Z, Zhu S, Wang H L, *et al.* MOTS-c inhibits osteolysis in the mouse calvaria by affecting osteocyte-osteoclast crosstalk and inhibiting inflammation[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 147(4): 104381.

[30] Huang T L, Fu X K, Wang N, *et al.* Andrographolide prevents bone loss *via* targeting estrogen-related receptor- α -regulated metabolic adaption of osteoclastogenesis[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(21): 4352-4367.

[31] Zhang H, Wang A F, Shen G S, *et al.* Hepcidin-induced reduction in iron content and PGC-1 β expression negatively regulates osteoclast differentiation to play a protective role in postmenopausal osteoporosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8): 11296-11314.

[32] Tang C, Tao J, Sun J, *et al.* Regulatory mechanisms of energy metabolism and inflammation in oleic acid-treated HepG2 cells

from *Lactobacillus acidophilus* NX2-6 extract[J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(10): e13925.

[33] Wang L, Fang B, Fujiwara T, *et al.* Deletion of ferroportin in murine myeloid cells increases iron accumulation and stimulates osteoclastogenesis *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(24): 9248-9264.

[34] Zhang Q, Yuan H, Zhang C, *et al.* Epigallocatechin gallate improves insulin resistance in HepG2 cells through alleviating inflammation and lipotoxicity[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 142(3): 363-373.

[35] Li Y N, Fu G G, Gong Y H, *et al.* BMP-2 promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by enhancing mitochondrial activity[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2022, 22(1): 123-131.

[36] Li L, Wang B, Li Y W, *et al.* Celastrol regulates bone marrow mesenchymal stem cell fate and bone-fat balance in osteoporosis and skeletal aging by inducing PGC-1 α signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(17): 16887-16898.

[37] Meng M, Wang J Y, Wang C Y, *et al.* Coenzyme Q10 protects against hyperlipidemia-induced osteoporosis by improving mitochondrial function *via* modulating miR-130b-3p/PGC-1 α pathway[J]. *Calcif Tissue Int*, 2024, 14(2): 182-199.

[38] Yu B, Huo L H, Liu Y S, *et al.* PGC-1 α controls skeletal stem cell fate and bone-fat balance in osteoporosis and skeletal aging by inducing TAZ[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(2): 193-209.

[39] Huang G W, Chen X, Chen Y B, *et al.* Causal relationship between type 2 diabetes mellitus and bone mineral density: a Mendelian randomization study in an East Asian population[J]. *Osteoporos Int*, 2023, 34(10): 1719-1727.

[40] Chiang C H, Lin Y H, Kao Y C, *et al.* Mechanistic study of the aldo-keto reductase family 1 member A1 in regulating mesenchymal stem cell fate decision toward adipogenesis and osteogenesis[J]. *Life Sci*, 2024, 336(3): 122336.

[41] 田 涛, 傅 强, 朱健奎, 等. 二至丸治疗斑马鱼骨质疏松模型效益观察及破骨细胞自噬机制[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(3): 352-357.

[42] 韩 龙, 谭 登, 万仕炜, 等. 二至丸对绝经后骨质疏松模型大鼠脂肪组织糖代谢影响[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(5): 419-423; 438.

[43] 闵 文, 万仕炜, 韩 龙, 等. 补肾通络方改善骨质疏松大鼠糖代谢的作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 153-158.

[44] 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 α 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(25): 2737-2741.

[45] 安方玉, 颜春鲁, 孙 柏, 等. 藤黄健骨胶囊通过 SIRT1/NF- κ B/NLRP3 信号通路调节绝经后骨质疏松大鼠破骨细胞分化[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(11): 2044-2052.

[46] 安方玉, 王霞霞, 颜春鲁, 等. 藤黄健骨胶囊通过 SIRT1/PGC-1 α /Nr2 信号通路抑制绝经后骨质疏松大鼠成骨细胞凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(3): 383-392.

[47] Wang Y H, Zhang J H, Wang L, *et al.* Twelve-component pharmacokinetic study of rat plasma after oral administration of You-Gui-Wan in osteoporosis rats with kidney-yin deficiency and kidney-yang deficiency[J]. *Biomed Chromatogr*, 2023, 37(6): e5619.

[48] 药晓雨. 左、右归丸调控 PGC-1 α 介导的骨髓线粒体抗 PMOP 模型大鼠的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.

[49] Brockmueller A, Sajeev A, Koklesova L, *et al.* Resveratrol as sensitizer in colorectal cancer plasticity[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(1): 55-85.

[50] Ma J, Wang Z, Zhao J Q, *et al.* Resveratrol attenuates lipopolysaccharides (LPS) -induced inhibition of osteoblast differentiation in MC3T3-E1 cells[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24(2): 2045-2052.

[51] Li S Y, Han B H, Li J Y, *et al.* Resveratrol alleviates liver fibrosis induced by long-term inorganic mercury exposure through activating the Sirt1/PGC-1 α signaling pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(28): 15985-15997.

[52] Suh K S, Rhee S Y, Kim Y S, *et al.* Protective effect of liquiritigenin against methylglyoxal cytotoxicity in osteoblastic MC3T3-E1 cells[J]. *Food Funct*, 2014, 5(7): 1432-1440.

[53] Xu K H, Yang D F, Liu M Y, *et al.* Hepatoprotective effects and mechanisms of *L*-theanine and epigallocatechin gallate combined intervention in alcoholic fatty liver rats[J]. *J Sci Food Agric*, 2024, 104(13): 8230-8239.

[54] Rong K, Chen P B, Lang Y, *et al.* *Morinda officinalis* polysaccharide attenuates osteoporosis in rats underwent bilateral ovariectomy by suppressing the PGC-1 α /PPAR γ pathway[J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2022, 30(3): 10225536221130824.