

• 综述 •

肾虚与骨质疏松症的理论与临床研究进展

戴芳芳 岳丽

中图分类号: R692 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)01-0067-04

摘要: 中医认为“肾主骨”“肾为先天之本”,人体经历着生长壮老已,骨骼亦遵循生长、发育、成熟、衰老的规律。随着年龄增长,肾气渐虚而发骨质疏松,肾虚证是原发性骨质疏松症最常见的证型。本文就近年来有关肾虚与骨质疏松症相关性的理论与临床研究作一综述,为研究骨质疏松症提供参考。

关键词: 骨质疏松症; 肾虚; 补肾中药

The advanced research of the relationship between kidney deficiency and osteoporosis DAI

Fangfang, YUE Li Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Abstract Kidney controls bone and is the congenital root of body. As the experience of body from birth to death, the bone also follows the rule of growing, maturing and aging. Deficiency of kidney qi leads to Osteoporosis. With aging, kidney deficiency is the main differentiation of original Osteoporosis. This article is about the relationship between kidney deficiency and Osteoporosis with theoretic and clinical researches. This article also provides reference for the research of Osteoporosis.

Key words Osteoporosis; Kidney deficiency; Herbs of nourishing kidney

骨质疏松症是一种以全身性的骨量减少及骨组织的显微结构退化为特征,并导致骨的脆性增加,骨的强度降低,在无创伤、或轻度和中度创伤情况下,骨折危险度增加的疾病^[1]。随着人均寿命延长,人口老龄化迅速发展,骨质疏松症的发病率越来越高,严重影响着中、老年人的健康。

1 祖国医学对于骨质疏松症的基本理论病因、病机的研究

中医学虽无骨质疏松这一病名,但根据其临床症状及发病机理,与“骨痹”、“骨痿”等描述颇为相似,隶属于“骨痹”、“骨痿”、“骨缩病”等范畴。《素问·上古天真论》曰:“女子七岁,肾气盛,齿更发长……;三七,肾气平均,故真牙生而长极;四七,筋骨坚……”“丈夫八岁,肾气实,发长齿更;二八,肾气盛……;三八,肾气平均,筋骨劲强,故真牙生而长极;四八,筋骨隆盛,肌肉满壮;五八,肾气衰,发堕齿槁……;七八,肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极;八八,则齿发去。”;《医经精义》中明确阐明“肾藏精,精生髓,髓生骨,故骨者肾之所

合也”。因此中医认为肾虚是骨质疏松症的根本病机,骨的功能是否正常与肾的精气盛衰密切相关,且随着年龄的增长,肾精逐渐亏虚,髓亏骨痿,而发生骨质疏松,并逐渐加重。

此外本病亦与脾胃气血亏虚、肝虚、血瘀等因素密切相关,总之本病的发生是以脏腑亏虚为本,血脉瘀阻为标。其发生发展的根本在于肾虚,涉及脾、肝,病理表现为精气不足,骨髓空虚,骨质脆弱。

2 现代医学对于骨质疏松症的理论研究

2.1 肾虚证与性激素变化关系的临床研究

肾虚者多具有下丘脑-垂体-性腺轴功能减退,性腺激素分泌减少,使成骨功能下降,单位体积内骨组织减少,最终导致骨质疏松。通过性激素水平的测定,可以确定肾虚是偏于肾阳虚还是肾阴虚抑或是肾气虚,并根据其性激素水平高低来指导临床用药。关瑞锦等^[2]认为中老年人性激素随年龄变化,中老年女性睾酮(T),雌激素(E₂)水平下降,T/E₂水平升高,男性正相反,性激素变化反映出肾气的盛衰。而各肾虚类型的T与E₂水平以及变化不尽相同,方素钦等^[3]研究发现肾阳虚证中老年人确实有更严重的性激素紊乱,与对照组、肾气虚组和肾阴虚组相比较,男性T值显著降低,E₂值显著增

作者单位: 210029 南京,江苏省中医院内分泌科

通讯作者: 戴芳芳, Email dfm166@126.com

高, T/E_2 显著降低 ($P < 0.05$); 女性 T 值显著增高, E_2 值显著降低, T/E_2 显著升高 ($P < 0.05$)。何成奇等^[4]研究结果显示女性绝经后骨质疏松患者性激素 T 、 T/E_2 含量随肾气虚、肾阴虚、肾阳虚而增高, 而 E_2 含量随之降低; 性激素水平变化与肾虚三证关系密切, 性激素含量水平可反应肾虚程度, 依肾气虚 → 肾阴虚 → 肾阳虚逐渐加重; 提示性激素水平变化可作为判断女性 POP 肾虚不同证型的客观指标。

2.2 肾虚证与骨密度相关性分析

骨密度是骨质疏松症患者在临床检测中常用到的量化指标, 在借助它们协助对骨质疏松症作出诊断的同时, 还可以与临床证型或症候相结合, 探讨这些检测指标与骨质疏松症患者证型之间的相关性。全国十三省市骨矿含量调查合作组^[5]通过对我国十三省市各年龄组健康人骨密度的测定证实随着年龄增长骨量逐渐减少, 证实了肾主骨的主导作用, 祖国医学关于肾主藏精, 肾主生殖, 主人体壮盛理论的正确性。张波等^[6]为研究原发性骨质疏松症的肾虚髓亏证候轻重程度与骨密度的变化之间的相关性, 测定骨密度采用的是双能 X 线 (DEXA) 测定法, 确定肾虚髓亏证轻重程度采用的是目前通用的主次症不同权重计分法, 求得每位患者的证候计分, 以证候计分为作为证候轻重程度的指标。用 SPSS10.0 软件将肾虚髓亏证证候计分分别与 L_{1-4} 部位、股骨颈、大转子、Ward's 三角 4 个部位骨密度进行一元线性相关分析, 结果显示肾虚髓亏证证候计分与 L_{1-4} 部位骨密度成弱负相关, 与股骨颈、大转子、Ward's 骨密度相关性无统计学意义。提示 OP 患者肾虚髓亏证的轻重程度与骨密度的变化并不相称, 肾虚髓亏证轻重程度与骨密度并不存在量的依赖关系。

2.3 肾虚证与骨质疏松相关基因表达的相关性研究

进入后基因组时代以来, 从基因变化角度对骨质疏松的证型研究逐渐增多, 内容主要涉及骨代谢已知功能相关基因的表达调控, 以期揭示骨质疏松症的证型与某些基因表达谱的相关性。葛继荣等^[7]以肾虚型绝经后骨质疏松症患者为对象, 按中医辨证分为肾阴虚、肾阳虚和肾阴阳两虚三型, 采用聚合酶链反应限制性片段长度多态性技术检测绝经后骨质疏松症患者的维生素受体基因多态性, 研究发现在某些基因型中, 肾阴虚、肾阳虚和肾阴阳两虚三组的骨密度比较, 只有肾阴阳两虚的腰椎骨密度明显低于肾阴虚, 而其他中医证型相近, 提示维生素

受体基因多态性联合中医证型与绝经后骨质疏松症患者骨密度存在相关性。赵云芳等^[8]曾对 120 例绝经后骨质疏松症患者进行研究, 把中医辨证与降钙素受体 (CTR) 基因多态性联合起来分析, 将 CTR 基因分为 TT 型、CC 型及 CT 三型, 在 CC 型中, 肝肾阴虚、脾肾阳虚和气滞血瘀 3 组的骨密度 t 检验比较: 气滞血瘀的腰椎骨密度明显低于脾肾阳虚 ($P < 0.0105$), 研究发现 CTR 基因多态性及中医证型分类与绝经后骨质疏松症骨密度存在相关性。

2.4 肾虚证与成骨细胞相关细胞因子蛋白表达的相关性研究

成骨细胞来源于未分化间充质中的多潜能干细胞, 是由具有多种形态和功能特点的细胞亚群构成, 参与了骨的吸收、形成及改建。成骨细胞与破骨细胞在多种细胞因子的调控下, 通过复杂的分子机制, 两者协同维持了骨的代谢平衡活动。李中万等^[9]根据中医辨证分型的原则, 将绝经后骨质疏松症患者分为肾阳虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚、气滞血瘀 4 种不同证型, 分析内皮素 (ET)、一氧化氮 (NO) 在不同证型间变化的内在联系。结果: ET-1、NO、BMD 及 E_2 在气滞血瘀组与肾阳虚衰组中均存在着显著的差异。黄宏兴等^[10]为探讨骨保护素 (OPG)、核因子 κB 受体活化因子配体 (RANKL) 在绝经后骨质疏松症不同中医证型间变化的内在关系, 根据中医辨证分型的原则, 将 108 例绝经后骨质疏松症患者分为肾阳虚组、肝肾阴虚组、脾肾阳虚组及气滞血瘀组, 采用双能 X 射线 (DEXA) 骨密度仪测量第 2-4 腰椎椎体侧位的骨密度 (BMD), ELISA 法测定患者雌激素 (ER)、OPG 及 RANKL 以水平, 经统计学分析后证实气滞血瘀组 OPG 和 RANKL 水平高于肾阳虚组、脾肾阳虚组、肝肾阴虚组, 均有显著性差异 ($P < 0.05$); ER 水平及 BMD 值明显低于肾阳虚组, 有显著性差异 ($P < 0.05$)。

3 补肾法用于骨质疏松症的研究

肾虚是骨质疏松症的根本病机, 现代药理实验和临床实践证实, 补肾中药具有兴奋下丘脑-垂体-肾上腺 (或性腺或甲状腺) 轴的作用, 通过调节雌激素的生理效应而实现防治骨质疏松。同时亦可调节体内内环境、微量元素平衡, 促进矿物质在骨中沉积, 增强骨密度, 降低骨代谢, 调节骨细胞的生长与分化, 增加骨量。其对骨质疏松症的治疗是一个整体的调理作用, 其可作用于多个环节, 与调节机体内分泌、免疫、微量元素等系统有关。

3.1 复方制剂治疗原发性骨质疏松症

郭郡浩等^[11]通过临床研究补肾抗松丸(由熟地黄、桑寄生、山药等中药组成)对绝经后骨质疏松症患者骨密度的影响,得出结论:绝经后妇女腰椎骨密度随绝经年数的增加而逐渐降低,两者呈显著负相关关系,经过补肾抗松丸干预后,两者之间无显著负相关关系,说明绝经后妇女腰椎 BMD 下降趋势具有逆转的可能。并且补肾抗松丸能显著提高患者 BMD。柯青等^[12]通过观察治疗组口服健骨方制剂(由补骨脂、肉苁蓉、淫羊藿等组方),对照组服用阿仑膦酸钠片,两组均连服 3 个月后对绝经后骨质疏松症患者骨密度及血钙、血清碱性磷酸酶的影响,结果治疗组治疗后血清碱性磷酸酶水平低于治疗前,雌二醇水平及骨密度治疗后高于治疗前,差异均有显著性($P < 0.05$)。健骨方具有类雌激素样作用及促进骨形成的作用。方建伟^[13]提出补肾方药可以通过影响与人体骨代谢有关的激素水平,而起到治疗骨质疏松的作用。对 47 例治疗组骨质疏松症患者采用自拟方“补肾健骨汤”(仙灵脾、补骨脂、熟地等),服用 6 个月,检测骨密度、骨钙素、 β 胶原系列。结果显示,治疗组的骨密度、骨钙素测值升高, β 胶原系列测值下降,临床症状改善,治疗组与对照组比较 $P < 0.05$ 。鞠宏等^[14]采用免疫组化法,观察补肾方药左归丸含药血清对成骨细胞白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)和环加氧酶-2(COX-2)表达的影响,结果显示,卵巢切除(OVX)血清组成骨细胞 IL-1、IL-6 和 COX-2 的表达明显强于正常血清组,而 OVX 含药血清组的表达较 OVX 血清组明显减弱,与正常血清组比较则无显著性差异,提示左归丸可能是通过抑制成骨细胞 IL-1、IL-6 和前列腺素的 E_2 (PGE_2) 分泌,进而达到治疗骨质疏松症的目的。

3.2 单味中药治疗原发性骨质疏松症

3.2.1 淫羊藿:李盛林等^[15]采用未经纯化的淫羊藿提取液,研究发现在不增加成骨细胞增殖的浓度下,也可提高成骨细胞的功能,淫羊藿的抗骨质疏松作用可能更多的是通过促进成骨细胞功能,表达更多的骨基质蛋白促进骨形成而实现的。翟远坤等^[16]证实淫羊藿苷不仅可以促进骨形成,而且可以抑制骨吸收,从而双重活性发挥抗骨质疏松作用。

3.2.2 补骨脂:体外试验表明,补骨脂能抑制分离破骨细胞在骨片上形成的吸收陷窝的增加与扩张,说明其对分离破骨细胞有抑制作用^[17]。林举择等^[18]研究发现补骨脂对新生大鼠成骨细胞的增殖

有显著促进作用。表明补骨脂抗骨质疏松的作用与其增加成骨细胞的数量和促进成骨细胞的增殖能力有关。

3.2.3 续断:王威等^[19]研究报道,续断的含药血清具有刺激骨基质蛋白(碱性磷酸酶和骨钙素)生成和分泌作用,并具有刺激成骨增殖作用,达到防治骨质疏松的目的。

3.2.4 五加皮:杨功旭等^[20]研究表明五加皮对骨质疏松的防治具有良好效果,其主要药效学机理在于:改善骨吸收与骨形成偶联失衡状况,即增加骨形成而抑制骨吸收,促进骨钙沉积,从而使骨生物力学指标显著改善。

3.2.5 黄芪:林晓生等^[21]指出黄芪能促进蛋白质合成,从而促使胶原蛋白合成增加,促进成骨细胞分泌类骨质,有抑制破骨细胞的功能,同时也促进骨形成的补骨功效。

3.3 中药单体治疗原发性骨质疏松症

3.3.1 郑高利等^[22]通过药理实验与临床观察研究葛根总异黄酮(TIP)对雌激素缺乏引起的骨质疏松症的防治作用,表明许多具雌激素样活性的异黄酮在体内和体外均能改善骨质代谢。李斌斌等^[23]总结体外实验表明,葛根素对大鼠成骨细胞增殖无明显的刺激作用,但能够促进成骨细胞合成、分泌 ALP。同时,造成体外培养的破骨细胞空泡性变,骨吸收陷窝面积减小和培养液上清中 Ca^{2+} 含量降低。提示葛根通过抑制骨吸收,刺激骨形成来调控骨代谢,其中抑制骨吸收的效果较强。

3.3.2 韩立民等^[24]进行体外成骨细胞(OB)培养实验发现:淫羊藿血清组和淫羊藿总黄酮血清组均能直接显著促进 OB 的增殖,提高 OB 蛋白质含量和碱性磷酸酶活性,降低 Ca 含量水平。说明淫羊藿有较好的促进 OB 增殖作用。张大威等^[25]采用 1, 25-(OH) $_2$ D $_3$ 诱导兔骨髓单核细胞形成破骨细胞样细胞以及原代分离的乳兔成熟破骨细胞与骨片共培养的方法,研究发现淫羊藿苷不仅可以明显抑制破骨细胞的分化,同时具有抑制破骨细胞的骨吸收功能的作用,提示淫羊藿苷具有改善骨吸收功能亢进的潜力。

3.3.3 胡彬等^[26]在分子水平上发现蛇床子素可以增加大鼠成骨细胞 OPG(骨保护素)的表达,同时轻微抑制 RANKL(破骨细胞分化因子)的表达。罗小玲等^[27]研究发现蛇床子总香豆素能够预防腰椎、股骨上段骨密度丢失,使骨小梁面积明显增加,矿化沉积率增高,且血清 IGF-1 及血清 25-OH 维生素 D 浓

度值升高,但对血淋巴细胞维生素 D 受体含量无明显影响。

3 3 4 骨碎补总黄酮对去卵巢所致的 OP 具有明显的防治作用。谢雁鸣等^[28]用骨碎补总黄酮来观察去卵巢大鼠骨密度和骨组织形态计量学变化,结果表明骨碎补总黄酮对去卵巢所致的 OP 具有明显的防治作用。

3 3 5 殷俊芳等^[29]以成骨样细胞 UMR-106 的增殖为活性指标,观察了苍术挥发油对该细胞系增殖的作用,由于采用的是苍术挥发油和细胞共同体外培养的方法,推测苍术挥发油中含有直接刺激成骨样细胞增殖的成分,为苍术治疗骨质疏松症提供初步筛选。

骨质疏松主要由增龄因素导致,肾虚是增龄的结果,关于肾虚与骨质疏松的研究,现有研究涉及性激素水平,骨密度,骨细胞,细胞因子的变化,治疗包括益肾壮骨复方及其复方制剂,单味中药涉及补肾阴、温肾阳等,中药单体来源于上述补肾药物,已有深入研究,但是复方的中药制剂来源于辨证,由于作用靶点不直接,导致对其作用不能明确,矛盾之处就在于,中医学核心注重整体辨证,组方论治,多药联合,建议加强关于骨质疏松症肾虚证的中医基础研究,注意终点指标的观察(如:骨折发生率及发生人数,人次等),肾虚症骨量、骨质量、骨微结构、骨代谢指标最好有机结合起来:如肾主骨的生理基础,肝脾肾不足,血络不畅致骨质量、骨代谢指标的改变,及相互之间以何种形式产生关联的,较为直观和客观的表述上述观点;治疗领域的研究上应注意复方制剂与单味、单体中药的优劣,把辨证与单味药应用有机的结合起来,以利于中药安全、优效、价廉的走向世界,使更多骨质疏松症患者获益。

【参 考 文 献】

- [1] 中国老年学学会骨质疏松委员会“手册”编写专家组.《中国人群骨质疏松诊疗手册》2007年版.中国骨质疏松杂志, 2007 年增刊.
- [2] 关瑞锦,胡锡辰,林立芳,等.增龄与性激素变化规律的对照研究.老年学杂志, 1994 14(1): 217.
- [3] 方素钦.中老年人肾虚证与性激素及免疫功能的研究.福建中医药, 2002 33(2): 1.
- [4] 何成奇,谢薇,熊素芳,等.女性原发性骨质疏松肾虚三证与性激素变化关系的临床研究.华西医学, 2003 (1): 2-14.
- [5] 全国十三省市骨矿含量调查合作组.骨骼生长衰老规律和原发性骨质疏松症预测的研究.中国骨质疏松杂志, 1995 1(1): 1.
- [6] 张波,刘向前,姚共和.原发性骨质疏松症肾虚髓亏证与骨密度相关性分析.中医正骨, 2004 16(10): 9-10.
- [7] 葛继荣,李生强,朱小香,等.不同中医证型及维生素 D 受体基因 Bms1L 多态性与绝经后骨质疏松症患者骨密度的关系.中国临床康复, 2006 10(15): 42-44.
- [8] 赵云芳,陈荣庄,白董,等.CTR 基因多态性及中医证型与绝经后妇女骨质疏松骨密度的关系.中国骨质疏松杂志, 2009 15(2): 99-102.
- [9] 李中万,庄洪,李钊,等.ET、NO 与绝经后骨质疏松症中医证型关系的临床初探.中国中医骨伤科杂志, 2005 13(1): 5-8.
- [10] 黄宏兴,万雷,邓伟民,等.骨保护素、核因子 κ B 受体活化因子配体与绝经后骨质疏松症中医证型变化的关系.中国组织工程研究与临床康复, 2007 11(10): 1960-1963.
- [11] 郭郡浩,张永文,赵智明,等.补肾抗松丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度的影响.安徽中医学院学报, 2008 27(5).
- [12] 柯青,刘海全,牛维.补肾方药对绝经后骨质疏松症患者骨密度及血钙、血清碱性磷酸酶的影响.中国临床康复, 2005 9(31): 35-38.
- [13] 方建伟.中西医结合治疗骨质疏松症的临床观察.临床医学, 2005 25(9): 92-93.
- [14] 鞠大宏,赵宏艳,刘梅洁,等.左归丸含药血清对成骨细胞 IL-1、IL-6 和 COX-2 表达的影响.中国实验动物学报, 2006 14(2): 27-30.
- [15] 李盛林,高华,章魁华,等.淫羊藿对小鼠成骨细胞增殖功能及凋亡的影响.北京大学学报(医学版), 2008 2 43-46.
- [16] 翟远坤,李志峰,程国政,等.淫羊藿苷抗骨质疏松研究进展.中国骨质疏松杂志, 2009 15(7): 543-545.
- [17] 张润荃,史凤芹,庞淑珍,等.补肾脂对分离破骨细胞作用的研究.现代口腔医学杂志, 1995 9(3): 136.
- [18] 林举择,陈升恺,罗家栋.补肾脂注射液对体外培养大鼠成骨细胞增殖的影响.中医正骨, 2004 16(6): 6.
- [19] 王威,史红,何永炎,等.中药续断含药血清对成骨细胞增殖和骨基质蛋白产生的影响.中国骨质疏松杂志, 2009 15(2): 103-106.
- [20] 杨功旭,赵述艳,黎祥胜,等.五加皮对去卵巢大鼠骨质疏松防治作用的生物力学研究.中国中医骨伤科杂志, 2008 16(6): 2-30.
- [21] 林晓生,曹顺海,王健.黄芪及其制剂对骨质疏松症的治疗作用.中医正骨, 2008 20(7): 25-28.
- [22] 郑高利,张信岳,方晓林,等.葛根异黄酮对去卵巢大鼠骨矿密度和骨强度的影响.中草药, 2001 32(5): 10-13.
- [23] 李斌斌,于世凤.葛根防治骨吸收的研究进展.国外医学中医中药分册, 2005 27(1): 25-29.
- [24] 韩立民,刘波,徐彭.淫羊藿对成骨细胞增殖的血清药理学研究.中医药学刊, 2003 21(5): 678.
- [25] 张大威,程岩,张金超,等.淫羊藿苷对破骨细胞的分化及骨吸收功能的影响.中国药理学通报, 2007 23(4): 463-467.
- [26] 胡彬,吴翠环,陈璐璐.蛇床子素对大鼠成骨细胞中 OPG 和 RANKL 基因 mRNA 表达的影响.中国骨质疏松杂志, 2004 10(4): 415.
- [27] 罗小玲,梁晓萍,文锦丽.蛇床子总香豆素对骨质疏松大鼠骨密度、骨形态计量学影响.中国中医急症, 2008 17(3): 362-368.
- [28] 谢雁鸣,鞠大宏,赵晋宁.骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠骨密度和骨组织形态计量学影响.中国中药杂志, 2004 29(4): 343.
- [29] 殷俊芳,黄宝康,吴锦忠,等.苍术挥发油对成骨样细胞增殖的作用.时珍国医国药, 2008 19(6): 1302-1318.

(收稿日期: 2009-10-15)