从脾肾论治骨质疏松症的神经-内分泌-免疫网络平衡机制

董万涛¹ 吕泽斌² 宋敏^{3*} 蒋宜伟³ 巩彦龙³ 刘涛³

1. 甘肃中医药大学附属医院, 兰州 730020

2. 平凉市人民医院, 平凉 744000

3. 甘肃中医药大学, 兰州 730000

中图分类号: R274.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 11-1416-04

摘要: NEI网络调控秉承现代医学“元素中心论”建立,而中医理论秉承“系统中心论”建立,两者均强调机体的整体性和时空性特点,各种激素、细胞因子、神经递质等信使不仅是神经、内分泌、免疫三大系统的“共同语言”,同时也是中西医交融的结合点或共通点。在骨质疏松症的发生演变过程中,NEI网络对骨代谢的调控机制与其“脾肾同病、骨枯髓空、骨肉不相亲”的病机特点存在诸多联系,或者说后者是NEI网络微观信息的最终表达。鉴于此,本文就骨质疏松(骨痿)的病因病机及治则方药结合NEI网络对骨代谢的调控平衡机制做一综述,旨在为中医药防治原发性骨质疏松症提供客观的分子生物学依据。

关键词: 骨质疏松症;神经内分泌免疫网络(NEI);脾肾同治;机制

NEI regulation mechanism of osteoporosis from spleen and kidney theory

DONG Wantao¹, LV Zebin², SONG Min³, JIANG Yiwei³, GONG Yanlong³, LIU Tao³

1. The Affiliated Hospital of Gansu University of TCM, Lanzhou 730020, China

2. People's Hospital of Pingliang City, Pingliang, Gansu 744000, China

3. Gansu University of TCM, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: SONG Min, Email: 597482778@qq.com

Abstract: NEI network regulation is established according to central element theory of the modern medicine, but the theory of traditional Chinese medicine (TCM) is established according to system theory. Both emphasize body integrity and time and space features. All kinds of hormones, cytokines, and neurotransmitter messengers are not only the common language among nerve, endocrine, and immune system, but also the interact point of TCM and Western Medicine. During the occurrence and development of osteoporosis, there are many links between regulation of NEI network on bone metabolism and the TCM pathogenesis of spleen and kidney deficiency, marrow exhausted to bone withered, and disharmony between bone and muscle. In another word, the latter is the ultimate expression of NEI micro information. In view of this, this article reviews the mechanism of NEI network balance in the treatment of osteoporosis from the spleen and kidney theory, in order to provide an objective molecular biology basis of TCM in the prevention and treatment of primary osteoporosis (bone impotent).

Key words: Osteoporosis; Nerve-endocrine-immune network (NEI); Simultaneous treatment of spleen and kidney; Mechanism

骨质疏松症是一种以骨量降低、骨微结构破坏、骨脆性增加、骨强度下降、骨折风险增大为特征的全身性、代谢性骨骼系统疾病。近年来,随着全球人口

老龄化的到来,骨质疏松症的发病率逐年增高,欧洲50岁以上人群中,男性发病率为5.9%~7.2%,女性为19.1%~23.5%^[1],已然成为影响老年人口生活质量的重大公共卫生问题,也是中医药防治骨病研究的热点和难点。中医理论认为:肾为先天之本主骨生髓,肾虚则骨枯髓削,脾为后天之本主运化气血充养四肢百骸,脾虚则气血乏源筋骨失养,脾肾同病,发于筋骨,终致骨痿(骨质疏松)^[2,3]。因此也确

基金项目:国家自然科学基金项目(81360554);甘肃省自然科学基金计划(1506RJZA048);甘肃省财政厅基本科研业务课题(BH2010-428);甘肃省中药现代制造工程研究院项目(YWW-2015049)

* 通讯作者:宋敏,Email:597482778@qq.com

立了“脾肾亏虚、骨枯髓空、骨肉不相亲”的病机关键,治疗多从脾肾论治。尽管经过长期的临床实践证实,从脾肾论治骨质疏松确实行之有效,但尚缺乏有力的分子生物学依据解释其作用机理。本文结合引用 NEI 网络对骨代谢的调控作用,探讨揭示从脾肾论治骨质疏松的分子生物学机理,旨在为中医药防治原发性骨质疏松症提供客观的分子生物学依据。

1 从脾肾论治骨质疏松的辨治机理

骨质疏松属中医“骨痿”、“虚劳”等范畴,病位在骨,脏属脾肾,病性多虚,而与肝、胃、肺等关系密切,其中,“脾肾亏虚-骨枯髓空-骨肉不相亲-骨痿”是其病机关键^[4,6]。中医理论认为,肾藏精,生髓主骨,虚则髓空骨枯,痿不任身,脾主运化,合肌肉主四肢,虚则气血生化乏源,肌肉瘦削枯萎,肢体倦怠无力。脾肾为先后天之本,生理上相互资生促进,病理上亦相互影响,脾虚失运,则无以滋养先天肾精,肾精乏源则无以温化后天脾运,脾肾同病而骨枯肉却,终致骨痿、虚劳。相关理论在中医典籍中多有论述,《难经·二十四难》记载:“足少阴气绝即骨枯。少阴者冬脉也,伏行而温于骨髓,故骨髓不温,即肉不着骨,骨肉不相亲……无润泽者,骨先死^[7]”即是对“骨枯髓空”、“骨肉不相亲”导致骨质疏松(骨痿)的精辟阐释。根据法因证立,方随法出的辨治思路,各代医家多取补益清虚之法,从脾肾论治,“治痿独取阳明”即是其治法总则,处方遣药也多选虎潜丸、六味地黄丸、牛膝、巴戟天等方药滋补脾肾,充髓泽骨。

2 从脾肾论治骨质疏松的现代研究

脾肾两大功能集团之间密切的生理病理联系表现在骨质疏松的发生发展,其实质是骨肌结构与功能的破坏,脾肾同治的治疗理念也是着眼于对骨肌结构与功能的调节。近年来,大量研究显示补肾健脾方药可通过调节骨代谢相关基因、细胞因子、信号通路等发挥治疗作用,邓伟民等^[8]研究发现,补肾健脾化痰方药(淫羊藿、鹿角胶、龟板胶、生地、骨碎补、山药、水蛭)可下调骨髓内环境中 $ERR\alpha$ mRNA 表达,上调 $PGC-1\alpha$ mRNA 表达,从而发挥抑制破骨细胞活性,促进成骨细胞活性的作用,达到治疗目的。相关药理与临床研究^[9-12]发现,熟地、淫羊藿、白术、泽泻等补肾健脾中药可通过抑制成骨细胞对 IL-1、IL-6、PGE2 等破骨细胞活性刺激因子的分泌,

进而抑制骨吸收,同时通过上调血清雌激素水平,促进骨形成,改善骨密度,达到治疗目的。

此外,骨肌系统作为机体的重要功能单元,与其物质结构(骨)相互依存,相互影响,是骨质疏松的发生发展的机制之一。人体通过肌肉收缩带动骨骼产生运动,长期适量的运动,可以促进骨肌循环,增强营养物质的代谢。同时,有助于增强肌力和身体的平衡协调性,提高机体自我调控机能,维持对骨骼的应力刺激。根据 Woolf 理论,骨骼的质和量与其所处的应力环境密不可分,而骨肌运动功能是其纽带,任何影响机体运动的因素均可反映在骨质与量的变化,正所谓生命不止,运动不息。余根秀等^[13]研究显示,中等强度的上肢运动能减少去势大鼠椎体骨量丢失,减缓骨质量的降低速度,有助于防治骨质疏松。Tveit 等^[14]研究发现,退役运动员发生脆性骨折的风险明显低于预期值,即就是说年轻时由于运动所带来对骨骼生长的应力刺激,可降低老年时脆性骨折的发生率。

3 NEI 网络对骨代谢的调控机制

NEI 网络主要研究神经、内分泌、免疫等人体三大调节系统通过激素、神经递质、细胞因子等“共同语言”对各种内外环境刺激进行联动调节防卫的机制,三者之间各司其职且互补促进,共同参与维护机体内环境的稳定,而人体活跃的骨代谢也同样直接或间接接受 NEI 网络的调控。刘锡仪等^[15]通过毁损大鼠下丘脑弓状核的方法成功制备骨质疏松动物模型,并运用此模型研究弓状核神经细胞对骨代谢的调控作用,发现弓状核神经细胞可促进性腺激素和生长激素的分泌,经过处理的弓状核细胞丧失了这种作用,即下丘脑-垂体-性腺(甲状腺、肾上腺)三个靶腺轴功能紊乱,表现为激素水平低落,导致骨质疏松发生。此外,弓状核也可通过影响机体免疫功能参与调控骨代谢。研究^[16-18]显示:免疫细胞和骨细胞源于相同的祖细胞,其分化受相同的支持细胞驱动,机体免疫系统可通过多种途径调节成骨细胞与破骨细胞的平衡,包括免疫细胞本身作为破骨细胞的前体细胞参与骨代谢。鞠大宏^[19]等从 NEI 网络调节的角度研究了去卵巢大鼠致骨质疏松的机制,结果显示雌激素缺乏除直接使骨吸收增加外,还使 NEI 网络发生了紊乱,导致对骨代谢有直接或间接作用的细胞因子和激素含量或活性发生了改变,这种改变使骨形成和骨吸收均有增加,而以促进骨吸收的因素表现显著,导致骨质疏松的发生。因此,

可以认为 NEI 网络的部分功能在一定程度上体现了骨质疏松发生发展的机制,对防治骨质疏松具有重要的意义。

4 脾肾同治骨质疏松症中 NEI 骨代谢调控机制

NEI 网络调控秉承现代医学“元素中心论”建立,而中医理论秉承“系统中心论”建立,两者均强调机体的整体性和时空性特点,各种激素、细胞因子、神经递质等信使不仅是神经、内分泌、免疫三大系统的“共同语言”,同时也是中西医交融的结合点或共通点。近年来,鉴于脾肾两脏和 NEI 网络调控在骨质疏松发生发展机制中的重要作用,国内学者开展了大量的研究,试图揭示两者之间可能存在的神秘关系。研究^[20,21]显示,当脾肾亏虚时,机体下丘脑-垂体-靶腺轴(性腺、甲状腺、肾上腺)发生不同层次紊乱,包括植物神经功能和胃肠激素分泌紊乱以及免疫系统功能低下等改变,而中医针、药疗法可通过调节 5-羟色胺、雌激素、雄激素、生长激素、ACTH、T 细胞亚群等的信使,实现对下丘脑-垂体-性腺(HPA)轴的良性调节作用。刘海全等^[22]研究认为补肾中药淫羊藿含药血清可抑制 POP 大鼠 MSCs 及其在成脂分化过程中 PPAR γ mRNA 的表达,从而抑制 MSCs 成脂分化,以防治 POP。胡娜等^[23]研究认为脾虚的发生发展与一系列神经肽、内分泌激素、免疫细胞因子异常释放有关,而健脾益气升阳药能调节神经肽 Y、白介素 2(IL-2)、促甲状腺激素(TSH)等含量变化。

综上,脾肾两脏与 NEI 网络调控在骨质疏松发生机制中均有重要作用,基于脾肾同治法的中医药物治疗可调节 NEI 网络紊乱,进而影响成骨细胞、破骨细胞活性,影响骨代谢,达到防治骨质疏松的目的。

【参 考 文 献】

[1] E. Hernlund, A. Svedbom, M. Ivergard, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden [J]. Archives of Osteoporosis, 2013, 11 (8): 136.

[2] 郭鱼波,王丽丽,马如风,等. 骨质疏松的中医病因病机分析及其中医药治疗的前景探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(4): 768-772.

Guo YB, Wang LL, Ma RF, et al. Analysis of etiology and pathogenesis of osteoporosis in TCM and the prospect of medical treatment [J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2015, 17 (4):

768-772.

- [3] 戴芳芳,岳丽. 肾虚与骨质疏松症的理论与临床研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(1): 67-70.
- Dai FF, Yue L. The advanced research of the relationship between kidney deficiency and osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2010, 16(1): 67-70.
- [4] 董万涛,吕泽斌,宋敏,等. 中医“骨枯髓空”的病理机制及从肾论治原发性骨质疏松症的科学涵义 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 10: 1245-1249.
- Dong WT, Lv ZB, Song M, et al. The pathological mechanism of marrow exhausted to bone wither in the Chinese medicine and the scientific meaning of the theory of treatment of primary osteoporosis from the kidney [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, 10: 1245-1249.
- [5] 董万涛,吕泽斌,宋敏,等. “骨肉不相亲”理论发微—从脾肾论治原发性骨质疏松症的科学涵义 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 06: 714-717.
- Dong WT, Lv ZB, Song M, et al. Scientific meaning of the theory of “disharmony between bone and muscle” and treatment of primary osteoporosis from spleen and kidney [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, 06: 714-717.
- [6] 王兵,李富震,张森,等. 骨痿探源 [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 02: 417-419.
- Wang B, Li FZ, Zhang M, et al. Origins of bone atrophy [J]. Journal of Changchun University of Chinese Medicine, 2015, 02: 417-419.
- [7] 郭霭春. 郭霭春中医经典白话解系列 难经集注白话解. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 73-79.
- Guo AC. Nanjin Jizhu Baihuajie. Beijing: China Press of Traditional Medicine, 2012: 73-79.
- [8] 邓伟民,魏秋实,谭新,等. 补肾健脾化痰方对去势大鼠股骨骨髓 ERR α 和 PGC-1 α mRNA 表达的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, (10): 1143-1147, 1158.
- Deng WM, Wei QS, Tan X, et al. Effect of kidney-tonifying, spleen-strengthening, and blood stasis removing recipe on the expression ERR α and PGC-1 α mRNA in the bone marrow of the femurs in ovariectomized rat model [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, (10): 1143-1147, 1158.
- [9] 赵宏艳. 左归丸对破骨细胞骨吸收功能的影响以及成骨细胞的介导作用 [D]. 中国中医研究院, 2005.
- Zhao HY. Effect of the Serum Containing Zuogui Pill on Bone Resorption Induced by Osteoclast and the Induction of Osteoblasts in This Process [D]. China Academy of Chinese Medical Sciences, 2005.
- [10] 宋敏,罗晓,李宁,等. 淫羊藿总黄酮含药血清对成骨细胞 OPG/OPGL 基因表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23 (4): 883-885.
- Song M, Luo X, Li N, et al. Effects of Drug-containing Serum of Total Flavone of Epimedium on Expression of OPG /OPGL Gene Osteoblasts [J]. LISHIZHEN MEDICINE AND MATERIA MEDICA RESEARCH, 2012, 23(4): 883-885.
- [11] 李晶,宋敏,罗晓,等. 淫羊藿总黄酮对去势大鼠骨密度的影

- 响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(6): 1661-1664.
- Li J, Song M, Luo X, et al. Effects of the total flavone of epimedium on bone mineral density in ovariectomized rats [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2012, 27(6): 1661-1664.
- [12] 李焯, 童杰, 周衍晶, 等. 补肾壮骨中药抗骨质疏松有效成分及其药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1038-1043.
- Li Y, Tong J, Zhou YJ, et al. Research progress on anti-osteoporotic active ingredients and pharmacological action mechanism of traditional Chinese kidney-tonifying and bone-strengthening drugs [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2015, 40(6): 1038-1043.
- [13] 余根秀, 刘建宇. 中等强度上坡运动对去势大鼠椎体骨质疏松的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, (23): 6736-6737.
- Yu GX, Liu JY. The effect of moderate intensity of uphill exercise on the osteoporosis in ovariectomized rats [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, (23): 6736-6737.
- [14] Amund Tveit, Magnus Lie Hetland. Former male elite athletes have lower incidence of fragility fractures than expected. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2013, 45(3): 405-410.
- [15] 刘锡仪, 刘浩宇. 大鼠脑源性骨质疏松动物模型[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(3): 143-147.
- Liu XY, Liu HY. An animal model of osteoporosis of brain origin [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2008, 14(3): 143-147.
- [16] Pierre JM, Eric H, Dominique M, et al. Cadherin-Mediated Cell-Cell Adhesion and Signaling in the Skeleton [J]. Calcified Tissue International, 2014, 94(1): 46-54.
- [17] Sarah EW, Vicky N, Nicole JH, et al. Cells of the Immune System Orchestrate Changes in Bone Cell Function [J]. Calcified Tissue International, 2014, 94(1): 98-111.
- [18] 吴晨, 谢吟灵, 史晓. 老年废用性骨质疏松症的发病机制探讨[J]. 医学综述, 2013, 19(22): 4148-4150.
- Wu C, Xie YL, Shi X. Exploration of Pathogenesis of Elder Disuse Osteoporosis [J]. Medical Recapitulate, 2013, 19(22): 4148-4150.
- [19] 鞠大宏. 补肾法防治骨质疏松症的神经内分泌免疫调节机制的实验研究[D]. 北京: 中国中医研究院/中国中医科学院, 1998.
- Ju DH. The experimental study on the mechanism of the neuroendocrine immune regulation for the prevention and treatment of osteoporosis by the kidney-tonifying method [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 1998.
- [20] 马淑然, 王乐鹏, 肖遥, 等. 五藏调控理论与“神经-内分泌-免疫网络”(NEI)调控理论比较[A]. 中华中医药学会、中华中医药杂志社. 中医药现代化研究学术大会论文集[C]: 2001年.
- Ma SR, Wang LP, Xiao Y, et al. Comparison between five viscera control theory and NEI regulation theory [A]. China Association of Chinese Medicine & China Journal of Traditional Chinese Medicine. [C]: 2001.
- [21] 付义, 陈冰. 神经-内分泌-免疫(NEI)网络研究促进中西医交融[J]. 中华中医药学刊, 2008, 04: 821-822.
- Fu Y, Chen B. Study the Neuro-Endocrine-Immunity Network (NEI) to Promote the Combination of TCM and Modern Medicine [J]. CHINESE ARCHIVES OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE, 2008, 04: 821-822.
- [22] 刘海全, 秦佳佳, 吴倩. 淫羊藿对骨质疏松 MSCs 成脂分化 PPAR γ mRNA 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(4): 382-385.
- Liu HQ, Qin JJ, Wu Q. Effect of Herb Epimedium on Expression of PPAR γ mRNA of MSCs During Adipogenesis in postmenopausal osteoporosis rats [J]. Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology, 2013, 24(4): 382-385.
- [23] 胡娜. 升阳法对脾虚大鼠神经内分泌免疫网络影响的实验研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2008, 01: 28-30.
- Hu N. Experimental study on the effect of yang-tonifying method to spleen deficiency rat neuroendocrine immune network [J]. Journal of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, 2008, 01: 28-30.

(收稿日期: 2015-05-29)