

· 综述 ·

骨质疏松症中医证型现代化研究思路探索

尹恒¹ 苏秋菊^{2*} 王建伟¹ 马勇³

1.南京中医药大学无锡附属医院骨伤科,江苏 无锡 214071

2.南京医科大学附属无锡人民医院针灸科,江苏 无锡 214023

3.南京中医药大学,江苏 南京 210038

中图分类号: R24 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 03-0454-04

摘要: 骨质疏松症(osteoporosis, OP)的发病率逐年上升,严重影响患者生活。中医药治疗 OP 具有优势,但限制其发展的是中医辨证客观化、规范化、标准化及现代化不足。本综述对 OP 中医证型现代化研究现状进行分析与评价,从中英文数据库中筛选文献,发现 OP 中医证型判别尚不统一;常用的 OP 现代化指标不能全面阐述“证”的实质。因而提出统一公认的中医证型是科学研究的基础,非编码 RNA 中 LncRNA、miRNA 以及组学技术等新兴技术可以为 OP 中医证型研究提供新思路 and 较全面的科学依据。联合多组学技术对 OP 中医证型的相关性研究、运用多组学技术检测中医药治疗 OP 中医具体证型的疗效研究以及 OP 肾虚证与 LncRNA、miRNA、靶基因网状调控系统相关性研究是进一步探索的方向。

关键词: 骨质疏松症;中医证型;现代医学

Exploration of modernization of TCM syndrome type of osteoporosis.YIN Heng¹, SU Qiuju², *, WANG Jianwei, ¹, MA Yong³

1. Department of Orthopedics and Traumatology, Wuxi TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214071, China

2. Department of Acupuncture and Moxibustion, The Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

3. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210038, China

* Corresponding author: SU Qiuju, Email: suqiuju_1982@126.com

Abstract: The incidence of osteoporosis (OP) is increasing year by year, seriously affecting the live of the patients. TCM treatment of OP has advantages, but its development is limited by the lack of objectivity, standardization, and modernization of TCM syndrome differentiation. This review analyses and evaluates the current research status of TCM syndrome modernization of OP. By screening the literatures from Chinese and English databases, it is found that the differentiation of TCM syndrome type of OP is not uniform. The commonly used OP modernization indicators can not fully elaborate the essence of "syndrome". Therefore, it is proposed that universally recognized TCM syndromes are the basis of scientific research. New technologies such as LncRNA, microRNA, and genomics in non-coding RNA can provide new ideas and more comprehensive scientific basis for TCM syndrome research of OP. It is the further study direction by combination of OP TCM syndromes with genomics technology, by application of the genomics technology to detect the efficacy of TCM in treating OP of different TCM syndromes, and by the correlation between kidney deficiency syndrome of OP and LncRNA, microRNA, target gene reticular regulatory system.

Key words: osteoporosis; TCM syndrome; modern medicine

骨质疏松症(osteoporosis, OP)的特征是骨量减

少,骨质量受损及骨强度降低、骨折风险性增加^[1]。中医药治疗 OP 具有独特优势,在长期临床中已得到了有效验证,但其缺点在于中医辨证的客观化、规范化、现代化及标准化不足,严重限制了中医药治疗 OP 的发展。笔者通过文献查阅将 OP 中医证型现代化研究概况及进一步研究思路综述如下。

基金项目:国家自然科学基金(81973878,81873320);江苏省自然科学基金(BK20180167);江苏省中医药领军人才项目(SLJ0218);无锡市卫计委科教强卫工程(QNRC042)

* 通信作者:苏秋菊,Email:suqiuju_1982@126.com

1 OP 中医证型分布概况

通过研究文献不难发现 OP 辨证尚缺乏统一论述。李志远等^[2]将原发性骨质疏松症分为肝气郁结、气滞血瘀、肝肾阴虚、脾肾阳虚型;柴勇等^[3]将 OP 分为脾肾亏虚、肝肾阴虚、肝郁肾虚、肺脏不调、胆腑不调证;朱玉翔等^[4]发现乌鲁木齐绝经后骨质疏松症(PMOP)女性肝肾阴虚、脾肾阳虚主症及气虚血瘀兼证;戴芳芳等^[5]将 OP 分为肾虚血瘀证、脾肾两虚证、肝郁肾虚证;靳灵芝等^[6]研究得出气血两虚、肾精不足、脾肾阳虚、肝肾阴虚、肾虚瘀滞是 OP 的标准化分类。

OP 在中医理论中属于“骨痹”、“骨痿”等范畴^[7],笔者认为采用“病证结合”模式,以中医脏腑辨证和八纲辨证理论为基础,参考《中西医结合风湿免疫病学》与《中医诊断学》教材中出现的中医证候名称以及《2015 年中医药防治原发性骨质疏松专家共识》,可归纳其基本证型为脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、肾虚血瘀证、肾阴阳两虚证^[8-9]。统一规范的 OP 中医证型是研究的基础。

2 OP 中医证型研究常用现代医学指标

越来越多学者希望能找到体现 OP 不同“证型”的高效能微观检测指标来阐述中医药治疗 OP 的机理,为中医药靶向和高效防治 OP 提供现代医学支撑。但目前研究 OP 中医证型的常用现代医学指标具有一定局限性,不能全面阐述及区分中医“证”的概念。

2.1 骨密度

双能 X 线吸收法(DXA)骨密度测定是目前公认的临床科研监测手段^[10]。一些学者进行了骨密度与中医证型相关性研究。万雷等^[11]发现肝肾阴虚证患者髌部骨密度明显低于脾肾阳虚证。李小圳等^[12]发现骨密度值只能初步反向证实中医辨证的精确性。骨密度的变化较慢,有一定观察期;骨密度检测仪无法区分人体松质骨及退行性的增生性皮质骨^[13],敏感性差。这与中医证型因人而异、因时各异的思维不相符。

2.2 骨代谢标志物

骨代谢调节激素、细胞体液因子、骨吸收、骨形成标志物等可以评价骨代谢状态,动态监测药物疗效。有学者^[14]发现 OP 脾肾两虚组雌二醇(E2)明显高于肾虚血瘀组;OP 中医证型与 I 型胶原 C 端肽、25 羟维生素 D₃ 等数值^[15]相关;王蕾等^[16]研究

发现 OP 肾阳虚证与其他证型区别方法之一是集落刺激因子(M-CSF)、细胞核因子 κB 受体活化因子配基 RANKL 的蛋白表达水平。但是单一或者少数几个骨代谢指标尚不能完全鉴别 OP 的各种证型,缺乏整体考量。

3 现代医学新技术为 OP 中医证型研究提供新思路

随着生物信息学、高通量测序技术及生物芯片技术的不断发展,OP 中医证型现代化研究已经不局限于上述常用指标。非编码 RNA 及组学技术的逐渐成熟必将为 OP 中医证型研究提供更有力的科学依据。

3.1 非编码 RNA

长链非编码 RNA(long noncoding RNA, LncRNA)是指不被翻译成蛋白质的一类功能 RNA 分子。有研究^[17]发现 LncRNA NEAT1 与 OP 发生有较大关系。LncRNA 可能是一种生物标志物和靶标淋巴细胞中 OP 的基因^[18]。陈娟等^[19]以 PMOP 为对象,研究发现 8 条 LncRNA 参与肾阴虚证的发生发展过程。

微小 RNA(micro RNA, miRNA)是一类广泛存在于真核生物中,来源于内源性染色体上的非编码单链小分子。有研究发现 miRNA 在骨骼发育、代谢过程中,能够调控骨细胞生长、分化和功能表达^[20]。miRNA 在骨重塑过程中发挥着重要调控作用,未来有望通过在特定组织中过表达或抑制特异性 miRNA,延缓骨量丢失、促进骨重塑,从而治疗 OP^[21]。miRNA 具有“肾精”理论现代物质基础特征。梁文娜等^[22]探讨了血清 miRNA 与 PMOP 肾虚证的关系;谢丽华等^[23]通过研究建立了 PMOP 肾阴虚证的 miRNA 基因表达谱。

LncRNA 及 miRNA 与 OP 中医证型的相关性研究尚处于初步阶段,有学者^[24]提出对 LncRNA、miRNA、靶基因的调控关系网进行研究的假说,这也为我们 OP 中医证型研究提出新方向。

3.2 组学技术

组学技术已经成为中医学研究热门,其具有整体性、高通量、微观化等特点,可以为 OP 中医证型研究提供新思路。

3.2.1 基因组学:基因组学可以从整体基因表达水平阐明证的本质,也能为中医“证”的客观化、微观化研究提供思路和方法。目前基因组学在 OP“证”的研究主要涉及证候的基因表达。李颖等^[25]发现

脾肾阳虚与8-羟基脱氧鸟苷酸(8-OHdG),肝肾阴虚与线粒体DNA(mtDNA)拷贝数关系最为密切;黄广平等^[26]发现原发性骨质疏松的中医证型与Runx2基因多态性可能存在内在联系;李生强等^[27]研究原发性骨质疏松症肾虚证骨组织全基因表达谱。目前基因组学对OP的肾虚证研究较多,但对其他证型涉及较少,而且研究样本量较少。

3.2.2 蛋白质组学:蛋白质组学具有多样、动态、相对无限的特点^[28]。目前已有学者将蛋白组学技术运用于OP的研究:如张颖等^[29]发现左归丸可能通过调节骨髓内与细胞增殖、分化、代谢、凋亡及氧化反应等相关蛋白质来防治PMOP;刘志文等^[30]运用蛋白组学技术研究二仙汤防治OP。但蛋白组学在OP中医证型上的研究仍是空白。由于蛋白质组学的整体性、动态性、阶段性特征与中医辨证论治思维模式相符,且差异蛋白质组学在技术上具有更好的可实现性,所以在中医证候研究方面具有较大优势。鉴于蛋白组学技术已经被运用于数种疾病的中医证型研究^[31-32],因此蛋白组学在OP中医证型上的研究具有可行性。

3.2.3 代谢组学:代谢组学是研究定量测量生物系统全部相对分子质量在1000以下的小分子代谢物的组成,以及这些代谢物在内外刺激下动态变化的科学^[33]。代谢组学与中医思维一样注重辨证性^[34]。实例表明用代谢组学研究OP具有较高的价值且可操作性很高。有研究探索了OP代谢模式及骨疏丹抗骨质疏松作用的代谢途径^[35];蒋益萍等^[36]用代谢组学技术发现淫羊藿和仙茅配伍抗骨质疏松与协同调控糖代谢、牛磺酸代谢和谷氨酸代谢相关。虽然代谢组学与OP中医证型相关性研究几乎空白,但代谢组学的辨证性、整体性、客观性及可操作性的特点值得我们在此方向深入研究。

3.2.4 多组学技术:目前已有多组学技术对OP发病机制的研究,朱维^[37]鉴定了3个新的BMD关联候选基因和13个关联候选蛋白质。方霁^[38]通过代谢组、蛋白组和转录组学方法初步研究补肾活血方防治PMOP的可能分子机制。但多组学技术对OP的中医证型研究甚少,谢丽华等^[39]研究发现PMOP肾阴虚证与多个基因的表达相关,并与谷胱甘肽代谢通路相关。多组学技术在OP中医证型方面的研究尚属于尝试阶段,值得进一步深入探讨。

4 展望

综上所述,笔者认为今后的研究可以存在以下

几大方向:联合多组学技术对OP单个中医证型进行深入研究;基于多组学技术对OP单个中医证型进行中医药技术的临床疗效检测;结合代谢组学及蛋白组学技术深入对OP所有中医证型的判别研究;对OP肾虚证型与LncRNA、miRNA靶基因网状调控系统相关性研究,为中医药方法靶向治疗OP提供更精确的现代医学依据。

【参考文献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-443.
- [2] 李志远,吴泽莉,方坚.中医辨证论治原发性骨质疏松症疗效观察[J].中医药临床杂志,2019,31(2):323-326.
- [3] 柴勇,赵宏艳,刘红,等.基于脏腑辨证理论探讨骨质疏松症的中医治疗[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(3):302-304.
- [4] 朱玉翔,吕刚,吴迎春.乌鲁木齐地区女性绝经后骨质疏松症中医证型的探究[J].新疆中医药,2019,37(1):83-85.
- [5] 朱琦琦,姚超,戴芳芳.戴芳芳主任医师辨治骨质疏松症经验撷萃[J].中医药信息,2019,36(3):73-76.
- [6] 靳灵芝,钱先.基于德尔菲法及共识会议法的骨质疏松症中医证型研究[J].中医药导报,2016,22(19):26-28.
- [7] 杨志鹏,魏成建,龚双全.骨质疏松症的中医治疗研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(11):1381-1384.
- [8] 杨小纯,刘维,吴沅峰.骨质疏松症中医证型地区分布特点的文獻研究[J].风湿病与关节炎,2017,6(9):40-42.
- [9] 葛继荣,郑洪新,万小明,等.中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(9):1023-1028.
- [10] Kälvesten J, Lui LY, Brismar T, et al. Digital X-ray radiogrammetry in the study of osteoporotic fractures; comparison to dual energy X-ray absorptiometry and FRAX[J]. Bone, 2016, 86:30-35.
- [11] 万雷,黄宏兴,邓伟民,等.广东省中老年女性骨质疏松症患者骨密度、中医证型及其影响因素调查分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(1):107-112.
- [12] 李小渊,刘奕辰,宋志超,等.基于双能X线骨密度测量法对骨质疏松症的诊断及骨密度值与中医证型的相关性研究[J].中国中西医结合影像学杂志,2018,16(4):335-337.
- [13] 刘鹏,王娟,马剑,等.骨代谢物指标检测骨质疏松性脊柱骨折骨密度的价值[J].宁夏医学杂志,2018,40(8):698-700.
- [14] 卫荣,史红霞,王莉,等.绝经后骨质疏松症骨代谢标志物与中医证型的研究[J].新疆医科大学学报,2018,41(9):1178-1181.
- [15] 张波,杨传东,史耀勋,等.骨质疏松症(肾虚血瘀证)与骨吸收标志物的相关性研究[J].中国医药指南,2013,11(7):279-280.
- [16] 王蕾,谢智惠,袁春生,等.骨质疏松症患者破骨细胞相关细胞因子与中医证型的关系[J].南京中医药大学学报,2017,33

- (2):122-124.
- [17] 洪宇桁,雪原.lncRNA NEAT1 过表达促进破骨细胞分化并抑制成骨细胞分化诱发骨质疏松[J].天津医科大学学报,2019,25(1):5-9,23.
- [18] Jin D, Wu X, Yu H, et al. Systematic analysis of lncRNAs, mRNAs, circRNAs and miRNAs in patients with postmenopausal osteoporosis[J]. Am J Translat Res, 2018, 10(5):1498-1510.
- [19] 陈娟,谢丽华,李生强,等.lncRNA 在绝经后骨质疏松症肾阴虚证中的表达特征及调控网络分析[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(5):553-559.
- [20] 陈哲,李惠林,李增英,等.“miRNA—肾主骨—骨质疏松”相关性假说[J].医学争鸣,2018,9(6):28-31
- [21] Ge DW, Wang WW, Chen HT, et al. Functions of microRNAs in osteoporosis.[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(21):4784-4789.
- [22] 梁文娜,李西海,李灿东.血清 microRNA 与绝经后骨质疏松症肾阴虚证的关系[J].中医正骨,2017,29(10):53-56.
- [23] 谢丽华,陈娟,谢冰颖,等.miRNA 在绝经后骨质疏松症肾阴虚证中的表达谱特征及生物信息学分析[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(6):732-737.
- [24] 解春林,岳桥宁,滕兆伟.骨质疏松疾病发生的一种非编码 RNA 科学假说[J].昆明医科大学学报,2019,40(1):1-5.
- [25] 李颖,黄宏兴,吴伙燕,等.线粒体 DNA 相关因子与骨质疏松症中医证型的关系研究[J].广州中医药大学学报,2015,32(4):656-660
- [26] 黄广平,陈民,李腾辉.原发性骨质疏松患者中医证型与 Runx2 基因多态性的相关性研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2018,39(10):1120-1123.
- [27] 李生强,冯尔宥,谢冰颖,等.原发性骨质疏松症肾阳虚证骨组织全基因表达谱研究[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(7):846-850,863.
- [28] 宋明,陈家旭,刘玥芸,等.论蛋白质组学与中医证候研究[J].中华中医药杂志,2017,329(11):4804-4807.
- [29] 张颖,李湏,张杰,等.基于蛋白质组学方法研究左归丸治疗去卵巢所致骨质疏松症大鼠的作用机制[J].河北中医,2016,38(7):1024-1028,1033.
- [30] 刘志文,刘波,吴琪,等.二仙汤对去卵巢骨质疏松大鼠股骨蛋白质组的影响[J].中国中药杂志,2017,42(13):2558-2563.
- [31] 王端,贺莉,张婕,等.应用蛋白质组学技术筛选抽动障碍患儿不同中医证型血清相关蛋白[J].中国妇幼健康研究,2018,29(2):149-153.
- [32] 吴玮,卢传坚,胡坤华,等.利用蛋白质组学技术筛选不同中医证型的寻常型银屑病血浆的相关蛋白[J].中华中医药杂志,2015,30(1):35-37.
- [33] Bezabeh T, Ijare OB, Nikulin AE, et al. MRS-based metabolomics in cancer research[J]. Magnet Res Insight, 2014, 2014,7:1-14.
- [34] Sun H, Zhang A, Wang X. Potential role of metabolomic approaches for Chinese medicine syndromes and herbal medicine [J]. Phytother Res,2012,26(10):1466-1471.
- [35] 黄月,武晓,薄云海,等.基于 RP-UPLC-MS 和 HILIC-UPLC-MS 的骨疏丹对糖皮质激素性骨质疏松模型大鼠干预作用的尿液代谢组学研究[J].中国药理学杂志,2016,51(23):2045-2052.
- [36] 蒋益萍,夏天爽,张志伟,等.淫羊藿和仙茅有效部位配伍防治骨质疏松的代谢组学研究[J].药学服务与研究,2018,18(5):326-331.
- [37] 朱维.关于骨质疏松症发病机理的基因组学和蛋白质组学研究[D].湖南师范大学,2018.
- [38] 方霁.基于多组学的补肾活血方防治绝经后骨质疏松症机制研究[D].暨南大学,2016.
- [39] 谢丽华,赵毅鹏,陈可,等.绝经后骨质疏松肾阴虚证相关基因的信息学分析[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(15):2833-2837.

(收稿日期:2019-05-26;修回日期:2019-07-23)