

基于中医“阴阳自和”理论探讨自噬在骨质疏松症中的作用

吴克亮¹ 林晓生^{2*} 吴小绸³ 王宏波² 张震² 肖庆华² 朱建宗²

- 1.广州中医药大学,广东 广州 510405
- 2.深圳宝安第二人民医院(集团)总医院,广东 深圳 518104
- 3.广州中医药大学第四临床医学院,广东 深圳 518000

中图分类号: R274.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 06-0915-04

摘要: 骨质疏松症(osteoporosis,OP)是以骨量减少和骨微结构退化为特征的全身性骨骼疾病,属于中医“骨痿”的范畴。自噬是真核细胞清除受损细胞成分或老化蛋白质的过程,属于细胞的一种自我保护机制,在调节骨稳态中发挥重要作用。自噬清除和代谢的过程,与中医“阴阳自和”相互为用、相互制约,有着极其相似的内涵。本文将从“阴阳自和”角度探讨自噬与OP之间的关系,进而丰富OP发病机制的理论内涵,为防治OP提供一些新的思路。

关键词: 骨痿;阴阳自和;自噬;骨质疏松症

Discussion on the effects of autophagy in osteoporosis based on“harmony of yin and yang”theory in traditional Chinese medicine

WU Keliang¹, LIN Xiaosheng^{2*}, Wu Xiaochou³, WANG Hongbo², ZHANG Zhen², XIAO Qinghua², ZHU Jianzong²

- 1.Guangzhou University of Chinese medicine,Guangzhou 510405
- 2.Shenzhen Baoan Second People’s Hospital (Group) General Hospital,Shenzhen 518104
- 3.The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine,Shenzhen 518000

* Corresponding author: LIN Xiaosheng,Email:Lxshengtc@ 126.com

Abstract: Osteoporosis (OP) is a systemic skeletal disease characterized by bone loss and bone microstructure degeneration, which belongs to the category of “bone wilting” in Chinese medicine. Autophagy is a process in which eukaryotic cells remove damaged cell components or aging proteins. It’s a self-protection mechanism of cells and plays a vital role in regulating bone homeostasis. The process of autophagy metabolism is similar to the interaction and mutual restriction in harmony of yin and yang. We tried to explore the relationship between autophagy and OP from the perspective of harmony of Yin and Yang, so as to enrich the theoretical connotation of OP pathogenesis and provide some new ideas for the prevention and treatment of OP.

Key words: bone wilting; harmony of yin and yang; autophagy; osteoporosis

骨质疏松症(osteoporosis,OP)是以机体骨量减少和骨微结构破坏为特征的全身退行性骨病。据统计,我国50岁以上女性和男性发病率分别为20.7%和14.4%,且呈逐年上升趋势^[1]。预计到2050年,中国大陆骨质疏松性骨折发生率将达599万例/年,相应的医疗费用高达约254亿美元^[2],给社会带来

沉重负担。

自噬是近年研究的热点,属于真核细胞的一种“自食”现象,是细胞特有的自我保护机制。阴阳学说作为中医理论体系的奠基石,是对自然界相互关联的某些事物和现象对立属性的概括,被广泛用于阐释人体的生命活动、疾病的病因和病理变化^[3]。中医阴阳理论中的互根互用、对立制约属性与细胞自噬清除和代谢生理过程有着极其相似的内涵。因此,有人提出从自噬角度来探索和拓展中医的微观机制^[4-5]。自噬参与调节OP的病理过程,对维持骨代谢稳态具有重要意义;故笔者试从阴阳自和理论

基金项目: 广东省中医药局基金项目(20191292);深圳市科技创新委员会基金项目(JCYJ20180302144355408);深圳市宝安区医疗卫生基础研究基金项目(2018JD023)。

* 通信作者: 林晓生,Email:Lxshengtc@ 126.com

探讨细胞自噬与OP之间的关系,为防治OP提供一些新思路。

1 中医阴阳自和理论的源流

《伤寒论》首云:“凡病,若发汗……若亡血,亡津液,阴阳自和者,必自愈”。其实,《内经》早有云:“凡阴阳之要……两者不和,若春无秋,若冬无夏。因而和之,是谓圣度”。阴阳自和,实则阴阳双方维持和协调平衡的能力与趋势。后世医家在此基础上不断探索和总结,认为阴阳双方消长平衡的协调关系是人体生命活动的基础,正如《素问》^[6]曰:“阴平阳秘,精神乃治”。阴阳二者平衡协调的能力实为阴阳内在深层规律,是机体防病、愈病的根本始动力。

现今,越来越多的学者从人体微观角度对中医阴阳理论进行拓展和创新,将“阴阳自和”理论运用于维持人体生理状态的内环境中。研究^[7-8]发现,自噬过程也蕴含这种阴阳自和属性。

2 细胞自噬与OP的相关性

2.1 基于阴阳理论对OP的认识

OP属于中医“骨痿”的范畴,“肾为先天之本,主骨生髓”。正如《素问·痿论》云:“肾主身之骨髓……骨枯而髓减……发为骨痿”。“肾主骨”理论为后世医家从肾而论OP奠定了基础,中医阴阳理论也主要是从肾阴阳方面对OP进行阐述。肾阴肾阳为阴阳之根本,肾阴具有凉润、抑制的功能,而肾阳具有温煦、促进的作用,两者互根互用、制约平衡。“阳化气,阴成形”,阴阳自和对维持人体生长发育具有重要意义。

肖勇洪等^[9]认为OP的根本病机为患者年老,阳化气功能低下,脾肾阳虚,水谷失于腐熟运化,化生清气和精微不足,精血亏虚,继而阴的成功能低下,有形物质填充骨骼减少,骨失濡养而发为骨痿;另外,阳虚则阴盛,阴成功能亢进,病理产物痰、瘀堆积,也会加重OP病情。因此,临证应重视温阳补肾,辅以祛瘀化痰为要,调和阴阳,以达温阳化气、助阴成形之功。刘源等^[10]提出OP的本质是年老体衰导致机体阴阳失调,治疗重点应当“补其不足”,纠正阴阳偏颇。

在OP证型方面,历代主要以脏腑辨证为主,以肾、脾、肝三脏虚损为本,兼瘀血、气滞和痰湿为标。王和群等^[11]通过调查发现,OP可分为脾肾阳虚、肝肾阴虚、脾气虚弱三型。万雷等^[12]对广东省373名

OP患者进行调查,结果显示脾肾阳虚证和肾阴虚证分别为130例(34.85%)和161例(43.16%),气滞血瘀证75例(20.11%)。以上结果表明,脏腑阴阳失调是构成OP的重要分型。

2.2 自噬在OP中的作用

自噬可将代谢后的大分子物质回收利用,是骨细胞存活的重要机制,在维持骨代谢稳态中发挥重要作用^[13]。研究^[14-15]表明,骨形成和骨吸收两者之间失衡是OP的病理基础。Chen K等^[16]研究发现,年龄增长性骨量丢失是老年性OP和脆性骨折的主要原因,在此过程中,骨细胞自噬可能参与了骨质丢失的进程。

自噬抑制能减少破骨前体细胞分化,并造成破骨细胞功能障碍。Chung YH等^[17]发现,自噬相关基因Beclin-1是骨髓巨噬细胞向破骨细胞分化的必要条件,当人为敲低Beclin-1后,破骨细胞的生成显著减少。而在破骨细胞发挥功能时,突触结合蛋白VII和Rab7参与其褶皱边界的形成,自噬基因ATG介导了Rab7的募集,当在小鼠单核细胞中敲除ATG5时,小鼠破骨细胞数量明显减少,骨量显著增加^[18]。此外,P62是在自噬过程中的自噬通量标志物,当抑制P62的表达时,与破骨细胞生成相关的基因CatK、TRAP、NFATc1、Fra-2等的表达均明显下降,说明自噬抑制对降低破骨细胞生成具有重要作用。综上,Beclin-1、ATG5、P62等自噬相关基因对维持破骨细胞分化和生理功能均至关重要。

同样,自噬对维持成骨细胞的正常生理功能也发挥重要作用。Darcy A等^[19]发现自噬可抑制mTOR通路而促进成骨细胞的活性,调节骨形成。另一项研究表明^[20],当抑制自噬ATG5的表达时,成骨细胞的增殖和分化也会受到抑制。此外,敲除成骨细胞ATG7会降低骨自噬水平,并引起内质网应激,减少ALP、Runx2等成骨分化标志物的表达,骨基质的矿化减少,细胞凋亡增加^[21],表明自噬有助于维持成骨细胞稳态。另外,自噬参与保持间充质干细胞(BMSCs)的性状,并通过AMPK/Akt/mTOR信号通路调节BMSCs成骨分化^[22]。Qi M等^[23]通过抑制小鼠BMSCs中ATG5/Beclin-1的表达而降低细胞自噬水平,后发现BMSCs成骨分化显著减少,而脂滴形成增加。Chen K等^[16]发现,当抑制骨细胞自噬后,将增加SQSTM1/P62的表达和细胞凋亡;同时,LC3、Beclin-1的表达降低,这表明抑制骨细胞自噬与老年性OP发生有关。

3 从中医阴阳自和理论探讨自噬

从微观层面来说,人体的细胞、组织、DNA 等也蕴含阴阳对立统一。自噬的这种“促进生存”和“诱导死亡”转化平衡,包含“阴阳自和”的深刻内涵。细胞通过自噬降解无用的细胞器、蛋白质等代谢产物(阴),化生新的分子元素为细胞提供能量,实现物质和能量的更新(阳),整个过程可归纳为阴阳此消彼长的关系。“阴为体,阳为用”,细胞自噬通过这种阴阳制约互用的关系维持机体微观上的动态平衡,从而保持“阴阳自和”的状态。若自噬太过或不及,将导致阴阳失衡,形成“阴虚阳亢”或“阴盛阳衰”的局面^[24]。自噬过度,将导致细胞发生非逆性的损伤,过快过多地分解代谢产物;从中医角度来说,将致肾精亏损,肝血暗耗,肝肾阴虚则骨髓不充,失于濡养,使机体总体呈“阴虚阳亢”的局面;反之,细胞自噬抑制,新陈代谢功能低下,成骨细胞活性降低,破骨细胞增殖,代谢产物积聚,人体循环利用的能量不足,机体易出现“阳虚阴盛”的状态^[5]。自噬过犹或不及,均会造成阴阳失和而致病。

从上述意义上而言,自噬导致的“阴阳失和”与 OP 的中医病因病机较为相似,存在共通之处。“成骨细胞-破骨细胞”平衡及“RANKL-RANK-OPG”传递轴是 OP 的基本调节机制^[25],与中医阴阳协调和脏腑联动机制十分契合。有学者^[26]认为自噬不及导致蛋白质或亚细胞器等过多沉积,是中医痰瘀在细胞微观层面的体现。自噬失调,无法及时清除受损骨细胞,化湿为痰,堆积成瘀,经络滞涩,则患者全身多处痠痛不适。而自噬能清理代谢“废物(痰瘀)”,这种功能正是中医阳气气化功能、化痰祛瘀的微观体现,有助于促进能量转化,实现阴阳自和。

4 调整阴阳指导 OP 的治疗

“圣人之治病也,必知天地阴阳”,调整阴阳是中医治病的根本,治病当补虚泻实,调动机体功能,使阴阳调和。目前,OP 在分子生物学上的发病机制尚不甚明确,西医单纯靶点调节成骨和破骨细胞活性治疗 OP 的疗效差强人意,而中医药具有确切的疗效和优势^[5,27-28]。

调整机体阴阳,使细胞自噬保持稳定状态,实为防治 OP 的重要方向。尚奇等^[5]认为,当细胞自噬过强,骨代谢旺盛,机体出现阴虚阳亢(肾阴不足)的状态时,可通过壮水之主,培左肾之元阴,以达滋阴降火抑制自噬的功效,方以左归丸为代表;同理,

当细胞自噬抑制,骨代谢水平减弱,机体出现阳虚阴盛(肾阳虚衰)的状态时,可采用益火之源,温补肾阳来激活自噬,药用右归丸等。现代医学认为,自噬可通过调控 NF- κ B、Wnt/ β -catenin 信号通路促进 BMSCs 成骨分化^[29],左、右归丸对 OP 模型大鼠 BMSCs 的凋亡均有抑制作用^[27,30]。另有研究^[31]表明,左归丸可干预自噬凋亡的途径而调控 BMSCs 基因表达,减少骨量丢失。调整机体阴阳偏颇使自噬保持于正常水平,对 BMSCs 成骨和成脂分化平衡有一定的意义。

OP 病机复杂多样,机体阴阳动态制约平衡,虚中夹实,实中含虚。从这个意义上来说,应该从中医多靶点、多途径和多角度的整体特色治疗。滋阴降火、温补助阳及化痰祛瘀是防治 OP 的重要思路,但应在充分考虑患者自身的阴阳状态下辨证论治。除药物治疗之外,很多非药物措施也可以调理阴阳,包括采用针灸、推拿按摩,通调机体经络,改善骨痠酸痛症状。此外,适量的户外体育锻炼,调理老年人阴阳失和,平衡骨代谢;调畅情志,肝疏泻功能正常,达到形神统一,配合饮食调补五脏阴阳虚损。这些也会对 OP 的治疗起到辅助作用。

综上所述,机体阴阳失衡是导致 OP 的重要原因之一。自噬现象作为细胞生存的重要机制,其双向调节骨代谢的作用逐渐受到重视。细胞自噬与阴阳自和密切相关,自噬失调与中医太过或不及有异曲同工之处,均可能导致机体阴阳失衡。在阴阳自和理论的指导下,通过调和阴阳来调控自噬水平,实现骨形成和骨吸收动态平衡,是防治 OP 的新思路。未来,自噬可能成为改善 OP 的潜在靶点,但如何调控机体阴阳状态,使自噬精确维持骨代谢稳态仍需进一步研究。

【参考文献】

- [1] 欧阳晓俊. 老年骨质疏松症-《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》解读[J]. 实用老年医学, 2018,32(1):95-97.
- [2] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. Osteoporos Int, 2015,26(7):1929-1937.
- [3] 曲丽芳. 中医基础理论[M]. 上海:上海世界图书出版公司,2018.
- [4] 刘杰民, 纪云西, 蒋历, 等. 细胞自噬是探索中医药微观机制的新思路[J]. 时珍国医国药, 2013,24(2):425-426.
- [5] 尚奇, 任辉, 沈耿杨, 等. 基于肾阴阳理论探讨自噬在激素性骨质疏松症中的作用[J]. 中华中医药杂志, 2018,33(8):3300-3303.
- [6] 宾炜, 何丽君, 林晓彤, 等. 《素问·生气通天论》临床施治

思路刍议[J]. 新中医, 2017,49(4):169-170.

[7] 李白雪, 张传涛. 非编码 RNA 调控与中医阴阳理论[J]. 重庆医学, 2014,43(5):613-614.

[8] 谭娅, 陈明, 刘芳. 论“阴阳自和”与机体内环境稳态、细胞损伤修复的关系[J]. 湖南中医杂志, 2015,31(3):15-16,40.

[9] 肖勇洪, 杨瞳, 彭江云. 基于“阳化气,阴成形”理论浅谈骨质疏松症中医论治[C].第十六届中国中西医结合风湿病学术会议论文集,2018.

[10] 刘源, 郭艳幸, 郭珈宜, 等. 从虚论治骨质疏松症[J].风湿病与关节炎, 2016,5(8):67-69.

[11] 王和群. 中医辨证治疗骨质疏松症疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2007,3:2-3.

[12] 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.

[13] Dai XY, Zhao MM, Cai Y, et al. Phosphate-induced autophagy counteracts vascular calcification by reducing matrix vesicle release[J]. Kidney Int, 2013,83(6):1042-1051.

[14] Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2012,41(3):595-611.

[15] Wolski H, Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, et al. Polymorphism of bone morphogenetic protein (BMP2) and osteoporosis etiology[J]. Ginekol Pol, 2015,86(3):203-209.

[16] Chen K, Yang YH, Jiang SD, et al. Decreased activity of osteocyte autophagy with aging may contribute to the bone loss in senile population[J]. Histochem Cell Biol, 2014,142(3):285-295.

[17] Chung YH, Jang Y, Choi B, et al. Beclin-1 is required for RANKL-induced osteoclast differentiation[J]. J Cell Physiol, 2014,229(12):1963-1971.

[18] DeSelm CJ, Miller BC, Zou W, et al. Autophagy proteins regulate the secretory component of osteoclastic bone resorption[J]. Dev Cell, 2011,21(5):966-974.

[19] Darcy A, Meltzer M, Miller J, et al. A novel library screen identifies immunosuppressors that promote osteoblast differentiation[J]. Bone, 2012,50(6):1294-1303.

[20] Weng YM, Ke CR, Kong JZ, et al. The significant role of ATG5 in the maintenance of normal functions of Mc3T3-E1 osteoblast[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018,22(5):1224-1232.

[21] Li H, Li D, Ma Z, et al. Defective autophagy in osteoblasts induces endoplasmic reticulum stress and causes remarkable bone loss[J]. Autophagy, 2018,14(10):1726-1741.

[22] Shen G, Ren H, Shang Q, et al. Autophagy as a target for glucocorticoid-induced osteoporosis therapy[J]. Cell Mol Life Sci, 2018,75(15):2683-2693.

[23] Qi M, Zhang L, Ma Y, et al. Autophagy maintains the function of bone marrow mesenchymal stem cells to prevent estrogen deficiency-induced osteoporosis. Theranostics, 2017, 7(18):4498-4516.

[24] 王晋平, 刘布谷, 唐农, 等. 从细胞自噬探讨“温阳益气化浊法”的现代微观机制及在老年性痴呆中的作用[J]. 中华中医药杂志, 2017,32(1):114-116.

[25] Graham LS, Tintut Y, Parhami F, et al. Bone density and hyperlipidemia: the T-lymphocyte connection[J]. J Bone Miner Res, 2010,25(11):2460-2469.

[26] 蒋历, 纪国西, 刘杰民, 等. 细胞自噬的中医研究进展与评述[J]. 时珍国医国药, 2012,23(10):2591-2592.

[27] 孙千惠. 左、右归丸对去卵巢大鼠骨髓间充质干细胞成骨与成脂凋亡的研究[D].辽宁中医药大学,2017.

[28] 万永鲜, 徐丽丽, 卓乃强, 等. 自噬对骨质疏松症骨代谢的影响研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018,24(4):552-556.

[29] Chang KH, Sengupta A, Nayak RC, et al. p62 is required for stem cell/progenitor retention through inhibition of IKK/NF-κB/Ccl4 signaling at the bone marrow macrophage-osteoblast niche[J]. Cell Rep, 2014,9(6):2084-2097.

[30] 吴琼. 左、右归丸对去卵巢大鼠骨髓间充质干细胞成骨与成脂自噬的研究[D].辽宁中医药大学,2017.

[31] 赵旭, 郝传铮, 杨仁旭, 等. 左归丸对去卵巢大鼠骨髓间充质干细胞基因表达谱时间序列的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(16):1414-1419.

(收稿日期: 2019-05-04;修回日期: 2019-08-20)