

· 综述 ·

基于中医瘀血理论探讨骨质疏松症中医发病机制认识及治疗进展

景少博¹ 张建平¹ 李建国^{2,3*} 王兴盛¹ 武将¹ 杨勇¹ 王博¹ 高学斌¹

1. 甘肃省中医院,甘肃 兰州 730050

2. 西北民族大学附属医院,甘肃 兰州 730030

3. 甘肃省第二人民医院,甘肃 兰州 730030

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 02-0275-04

摘要: 随着我国社会人口老龄化日渐加剧,骨质疏松症(osteoporosis, OP)患病率亦显著增加,已成为我国三大老年慢性疾病之一。高发病率、严重并发症及昂贵的医疗费用等使其成为全球关注的公共健康问题。近年来以中医理论为指导的相关研究不断深入,显示出中医药治疗 OP 的独特优势。既往研究大多以“肾主骨生髓”理论进行研究,瘀血理论作为中医学基本理论之一,越来越多的研究表明其对 OP 防治具有独特的优势。本文将从血管内皮因子、红细胞相关指标、微循环状态及活血化瘀法临床疗效等阐明瘀血理论与 OP 发病的相关性方面进行综述,旨在为 OP 的进一步实验研究及临床辨证治疗提供依据。

关键词: 骨质疏松;瘀血理论;中医

Discussion on the pathogenesis and treatment progress of osteoporosis based on the blood stasis theory in traditional Chinese medicine

JING Shaobo¹, ZHANG Jianping¹, LI Jianguo^{2,3*}, WANG Xingsheng¹, WU Jiang¹, YANG Yong¹, WANG Bo¹, GAO Xuebin¹

1. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050

2. Affiliated Hospital of Northwest University for Nationalities, Lanzhou 730030

3. The Second People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730030

* Corresponding author: LI Jianguo, Email: 1021705179@qq.com

Abstract: With the aging of Chinese population, the prevalence of osteoporosis (OP) has increased significantly, and it has become one of the three major chronic diseases of the elderly in China. High incidence, serious complications and high medical costs have made it a public health problem of global concern. In recent years, the related researches guided by the theory of Traditional Chinese Medicine have been deepened continuously, showing the unique advantages of Traditional Chinese Medicine in the treatment of OP. Previous studies mostly studies the theory of kidney advocate bone marrow, blood stasis theory as the basic theory of TCM, More and more studies have shown that it has unique advantages for OP control. This article will review the relationship between vascular endothelial factor, red blood cell related indicators, microcirculation status and the clinical efficacy of the method of promoting blood circulation and removing blood stasis to clarify the relationship between blood stasis theory and the onset of OP. It aims to provide a basis for further experimental research and clinical treatment of OP.

Key words: osteoporosis; blood stasis theory; traditional Chinese medicine

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是多种原因引起

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860864);国家中医药管理局中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2015080);甘肃省省属科研院所条件建设专项(18JR2TA016);甘肃省省级引导科技创新发展专项资金项目;兰州市科技计划项目(2016-3-102)

* 通信作者: 李建国, Email: 1021705179@qq.com

的以单位体积骨含量降低为特点的全身代谢性骨病。我国社会老龄化率居世界之首,随着老龄化程度的不断加快,OP 发病率显著增加。我国 40 岁以上 OP 患者约 1.4 亿^[1],60 岁以上男性患病率约 23%,女性患病率约 49%^[2]。65 岁以上患者跌倒时骨折发病率高达 87%^[3],致残率、致死率较高,尤其

是髌部骨折,被称为“人生最后一次骨折”^[4]。预计 2050 年女性 OP 患病率将高达 50 %~70 %^[5],用于治疗 OP 性骨折的相关费用将高达 245.3 亿美元^[6]。中医认为 OP 的发病与瘀血密切相关,本文基于中医瘀血理论对 OP 的认识,从历代典籍、现代医学及以临床疗效等方面进行综述,旨在为 OP 的进一步研究提供指导。

1 瘀血理论的发展

《黄帝内经》中未明确提出“瘀血”一词,但记载“衄血”“留血”“恶血”“血脉凝泣”等词语。至汉代张仲景《金匮要略·惊悸吐衄下血胸满瘀血病脉证治第十六》记载“病人胸满,唇痿,舌青……为有瘀血”,明确提出“瘀血”病名。我国首部药学专著《神农本草经》记载“消瘀血”“除血痹”“逐恶血”等为“瘀血理论”奠定药理学发展基础。金元时期张子和主张治疗多以调气活血化瘀。张石顽依据瘀血部位提出三焦辨治,叶天士则依据卫气营血辨证理论拓展“瘀血理论”临床应用。《医林改错》详尽系统阐述瘀血产生的病因、病机、诊断、治疗。《血证论》记载:“旧血不去,则新血断然不生……瘀血之去,乃新血日生”,表明瘀血与新血的关系,得出“祛瘀新生”在临床广泛使用。综上所述,瘀血理论贯穿在中医几千年历史中日臻完善。

2 基于典籍探讨瘀血理论指导下 OP 防治依据

中医认为 OP 发病为“肾虚为本,血瘀为标”,瘀血为 OP 发生的病理基础^[7],既是 OP 发生的重要因素又是 OP 早期病理产物,张鹏等^[8]对年龄大于 60 岁以上的骨质疏松症患者研究发现,气滞血瘀证型(27 %)比例显著高于其他证型,同时发现气滞血瘀组患者骨代谢指标 CTX-I、PINP、及 BALP 显著高于其他证型切差异具有统计学意义($P<0.01$)。笪巍伟等^[9]基于数据挖掘中老年骨质疏松性骨折相关研究表明,气滞血瘀证型约占 17.50 %。《灵枢·本藏篇》曰:“血和则经脉流行,营复阴阳,筋骨劲强,关节清利矣”,指出气血流畅则营血滋养四肢骨骼,筋骨关节功能正常。《医林改错》记载:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”,指出气血不畅留滞为瘀血,阻碍营养物质进入骨哈佛氏系统滋养骨骼而继发骨痿^[10],瘀血阻碍气血运行及新血生成,导致脉络瘀阻,骨骼失养而发生 OP。黄海燕等^[11]对临床 OP 患者骨密度(bone mineral

density, BMD)与瘀血评分相关性进行研究,发现患者腰椎、股骨 BMD 水平与瘀血评分呈现负相关($r=-0.405$, $P=0.000$; $r=-0.716$, $P=0.000$),随着患者瘀血程度加重,患者 OP 病情亦加重。《血证论》记载:“瘀血在经络脏腑之间,则周身作痛,……所谓痛则不通也”,王清任认为“诸痹证疼痛定有瘀血”,表明瘀血阻碍气血运行引起全身骨痛,与 OP 骨痛临床症状相符。《读医随笔》记载:“经络之中,必有推荡不尽之瘀血,若不驱除,新生之血不能流通,甚有传为劳损者”,表明活血化瘀在治疗中发挥着重要作用,正如“流水不腐,户枢不蠹”,现代医学亦证实,活血化瘀类方药能够促进微血管形成,改善微循环来发挥 OP 防治作用^[12]。综上所述,瘀血在 OP 的发病过程中发挥着重要作用,应用活血化瘀法能够有效缓解患者疼痛等临床症状,增加患者 BMD 水平,显著提高临床治疗有效率。

3 现代医学阐释瘀血理论与 OP 发病的相关性

现代医学认为血细胞参数变化为循环障碍及 OP 患者瘀血产生的病理学基础。血液动力变化、血液流变或微血管相关因子异常导致血液微循环改变,阻碍营养物质及氧气在骨细胞进行正常交换,从而导致骨细胞生长障碍,进而影响骨代谢水平,发生骨骼退化及 OP。

3.1 基于血细胞参数变化及微血管变化分析 OP 与瘀血

中医认为活血化瘀能够利血脉、散瘀血来改善血液流变及调节血液循环,通过活血化瘀能够有效的调节相关血细胞及血管因子来缓解血液“瘀、滞、黏、腻”的病理状态^[13]。任之强等^[14]通过临床检测原发性 OP 患者血细胞参数来探讨血瘀与患者骨代谢相关性,结果显示红细胞体积分布宽度(red blood cell distribution width-coefficient of variation, RDW-CV)、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、血小板体积分布宽度(platelet distribution width, PDW)及平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)等瘀血指标与骨代谢、BMD 有显著的相关性,瘀血能够通过加速骨转化率及骨量流失引起骨代谢障碍,科学的证实瘀血在 OP 发病中发挥着重要作用。同时对 99 例女性 OP 患者瘀血评分量表、血细胞指标与 OP 相关性研究发现,患者疼痛评分与血瘀评分及 RDW-CV 呈正相关($r=0.535$, $P<0.01$; $r=0.357$, $P<0.01$)^[15],表明患者体内血细

胞指数变化及瘀血导致骨微循环阻碍,影响骨代谢失衡而形成 OP。

血管生成在骨形成及骨重建中发挥着重要作用^[16],血管损伤或血管生成相关因子变化能够导致 OP 的发生。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与 OP 发生关系密切,VEGF 不仅能够改善骨内微循环,提供骨代谢必须营养物质,而且能够作用于骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cells, BMSC)、成骨细胞、破骨细胞等调节骨代谢水平,改善骨微观结构,增加骨强度及 BMD^[17]。Kusumbe 等^[18]研究发现,骨内膜血管中 H 型内皮细胞与成骨细胞具有相关性,其能够通过分泌 Tgfb3 (β 转化生长因子 3)、Tgfb1 (β 转化生长因子 1)、Pdgfb(血小板源性生长因子 b)、Pdgfa(血小板源性生长因子 a)等显著促进骨祖细胞增殖。Rajkumar 等^[19]对去卵巢大鼠的实验表明,骨内膜血管内皮损伤能够导致 OP 的发生,改善局部微循环能够延缓 OP 发生及促进骨折断端的愈合。综上所述,骨内膜血管内皮损伤或血管生成相关因子改变导致骨形成及骨吸收的骨代谢异常,骨量流失加快,易于形成 OP。

3.2 基于微循环障碍分析 OP 性疼痛与瘀血

疼痛为 OP 患者最常见的临床症状,有研究^[20-21]表明瘀血与 OP 性疼痛密切相关,中医将其病机归纳为“不通则痛,不荣则痛”范畴,《金匱要略·藏府经络先后病脉证》中指出“血脉相传,壅塞不通”表明营卫不通、血凝不流的病理过程,叶天士《临证指南医案》曰:“营卫不和,致气血凝涩”,指出营卫失和则血凝滞不通。OP 患者营卫气血不调,血脉凝塞不通形成骨内高压,导致栅栏状骨小梁减少、变细、脆性增加及强度降低等导致骨内微观骨折、微血管损伤形成瘀血,导致骨内高压而产生疼痛。马克昌等^[22]表明骨内高压是疼痛产生的关键,属于是中医瘀血范畴。骨内微小骨折引血窦破裂改变血液动力及血液流变而形成瘀血,瘀血导致微循环障碍,微循环障碍进一步阻碍新血形成,加重瘀血,恶最后形成瘀血-微循环障碍-瘀血的恶性循环^[23]。刘芳等^[24]临床对 OP 性股骨颈骨折患者发生疼痛机制研究发现,利用扫描电镜对患者骨折处观察发现骨小梁断裂的同时骨折处有血管断裂及游离红细胞,由此表明瘀血为引起 OP 性疼痛的中重要素。早期文献表明^[25],活血化瘀能够通过调节骨内高压下骨内微循环及骨血液流变病理状态,有效的降低骨内高压的状态。一项有关于腰椎微循环血

流状态研究^[26]表明,微循环障碍能够导致骨量流失加快,能够加速 OP 的发生。以上文献表明,骨内微骨折导致瘀血引起骨组织内微循环障碍导致骨组织内部营养无法通过哈佛氏系统发挥滋养骨骼的作用,进而形成瘀血-骨组织微循环障碍-瘀血的恶性循环,加重 OP 及 OP 性疼痛。

4 基于活血化瘀法的临床疗效

既往临床研究^[27-28]证实,活血化瘀中药能够通过发挥类性激素样作用及降低血浆内皮素等改善血液循环,调节骨代谢来发挥抗 OP 作用。李雪等^[29]从临床疗效及药性药理分析古代治疗 OP 的方药,发现活血化瘀法能够畅通经络,调达脏腑,防治骨量流失,降低骨折风险。宋力^[30]临床应用身痛逐瘀汤加减治疗单纯骨质疏松型椎体压缩性骨折患者取得较好的临床疗效。崔新会等^[31]临床应用丹红注射液治疗 OP 患者,得出其能够显著增加 OP 患者腰椎、股骨颈及大转子处 BMD,降低血清碱性磷酸酶水平,显著增加临床治疗有效率。陈天顺等^[32]临床使用气活血消瘀止痛法对 OP 性骨折患者进行治疗,与单纯手术组比较,治疗组患者 VAS、ODI 评分显著降低及 JOA 评分明显增加($P<0.01$),显著的缩短患者疼痛时间及腰部锻炼时间($P<0.01$),临床疗效突出。韩鹏勃等^[33]应用加味身痛逐瘀汤对 OP 性骨痛患者进行治疗,4 周后发现患者 VAS 评分及腰椎、股骨 BMD 显著增加,临床治疗总有效率明显提高。综上所述,活血化瘀不仅能够显著增加 OP 患者 BMD、改善患者疼痛等临床症状,同时能有有效的防止 OP 的进一步加重及 OP 性骨折的发生。

5 展望

中医药治疗 OP 多从“肝、脾、肾”等脏腑入手,对瘀血理论研究较少。近年来研究表明瘀血与 OP 间关系密切,且运用活血化瘀法治疗 OP 疗效显著,在改善血液流变及血液动力的同时改善骨内微循环,有效防治骨量流失及 OP 性骨折的发生。但相关实验研究及大样本多中心临床研究较少,同时对活血化瘀类复方及中药中有效成分筛选研究不足,在今后研究中应当重视活血化瘀药物对骨内膜血管及骨组织中哈佛氏系统的作用,进一步明确活血化瘀治疗 OP 的微观分子机制;利用现代医学分子生物学、网络药理学及蛋白组学等进一步筛选活血化瘀类复方及中药中分子作用靶点,发挥中医药独特优势,提高临床疗效。相信随着现代科研技术的不断

断进步及中医瘀血理论的不断完善,将为活血化瘀法治疗 OP 提供新的辨证施治依据。

【参 考 文 献】

- [1] 张智海,张智若,刘忠厚,等.中国大陆地区以-2.0SD 为诊断标准的骨质疏松症发病率文献回顾性研究[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(1):1-8.
- [2] 贺丽英,孙蕴,姜文娟,等.2010-2016 年中国老年人骨质疏松症患者 Meta 分析[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(12):1590-1596.
- [3] Kyllonen L, D Este M, Alini M, et al. Local drug delivery enhancing fracture healing in osteoporotic bone [J]. Acta Biomater, 2015, 11(1):412-434.
- [4] 李建国,谢兴文,黄晋,等.基于中医体质学说探讨中医药防治骨质疏松症的作用及现状[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(11):1623-1626.
- [5] 冯嘉威,谢国平,何伟东,等.综合治疗绝经后骨质疏松症的疗效观察[J].中国医药科学,2015,5(23):17-20.
- [6] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. Osteoporosis international, 2015, 26(7):1929-1937.
- [7] 吴文哲.论血瘀是骨质疏松的病理基础及病理产物[D].中国中医科学院,2015.
- [8] 张鹏,罗伟.老年性骨质疏松症中医证型与骨代谢指标的相关性研究[J].山东中医杂志,2020,39(3):265-267,276.
- [9] 笪巍伟,唐德志,金镇雄,等.基于数据挖掘中老年骨质疏松性骨折患者的中医证候研究[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(1):6-10.
- [10] 任之强,庄洪,晋大祥.活血化瘀法在治疗原发性骨质疏松症中的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2014(5):569-574.
- [11] 黄海燕,侯建明.血瘀量化评分与老年男性骨密度相关性分析[J].中医正骨,2011,23(9):12-13.
- [12] 陈叶飞,付笑影.基于血管生成探讨活血化瘀法对骨质疏松的防治作用[J].辽宁中医杂志,2017,44(4):735-737.
- [13] 张永忠,李建国,谢兴文.祛瘀生新对骨质疏松临床治疗研究[J].甘肃科技纵横,2019,48(11):81-84.
- [14] 任之强,阎晓霞,晋大祥,等.原发性骨质疏松症血瘀与骨代谢关系研究[J].中华中医药杂志,2015,30(5):1838-1840.
- [15] 任之强.基于血瘀理论探讨女性原发性骨质疏松症的发病机制[D].广州中医药大学,2016.
- [16] Xie H, Cui Z, Wang L, et al. PDGF-BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis [J]. Nat Med, 2014, 20(11):1270-1278.
- [17] 谢兴文,李建国,黄晋,等.血管内皮生长因子防治骨质疏松的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(7):1030-1033.
- [18] Kusumbe AP, Ramasamy SK, Itkin T, et al. Age-dependent modulation of vascular niches for haematopoietic stem cells [J]. Nature, 2016, 532(7599):380-384.
- [19] Rajkumar DS, Faltelson AV, Gudyrev OS, et al. Comparative evaluation of enalapril and losartan in pharmacological correction of experimental osteoporosis and fractures of its background [J]. Journal of Osteoporosis, 2013, 2013(4):325693-325693.
- [20] 阎晓霞,任之强,何升华.原发性骨质疏松症血瘀与疼痛的关系研究[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(6):757-760.
- [21] 吕海洋,莫颖宁.丹红注射液治疗老年病的临床应用及药理作用研究进展[J].天津中医药,2016,33(2):120-124.
- [22] 马克昌,冯坤,朱太咏,等.骨生理学[M].郑州:河南医科大学出版社,2000:515-516.
- [23] 陈琼,王亮.微循环与骨质疏松的关系[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(8):1086-1089,1099.
- [24] 刘芳,黄海,邓伟民,等.从骨质疏松骨小梁微血管变化剖析瘀血疼痛的基础[J].中国老年学杂志,2011,31(5):750-752.
- [25] 张伯昭.活血化瘀对骨内高压的降压作用[J].中国中医骨伤科,1999,3:57-58.
- [26] Lin OY, Lu GM. Dysfunctional microcirculation of the lumbar vertebral marrow prior to the bone loss and intervertebral disc degeneration [J]. Spine, 2015, 40(10):E593-E600.
- [27] 陈泽华,李楠,王和鸣.活血化瘀法治疗绝经后骨质疏松的可行性分析[J].中国中医骨伤科杂志,2015,23(8):72-75.
- [28] 何升华,任之强,王建,等.从血瘀对骨代谢的影响探讨血瘀在女性原发性骨质疏松症发病中的作用机制[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(1):69-73,96.
- [29] 李雪,申意伟,张晓峰,等.从“血瘀”论治骨质疏松症之古代方药研究[J].中医药学报,2019,47(1):11-14.
- [30] 宋力.身痛逐瘀汤加减治疗单纯骨质疏松型椎体压缩性骨折的效果分析[J]. International Infections Diseases (Electronic Edition), 2020, 9(1):153.
- [31] 崔新会.丹红注射液应用于骨质疏松症治疗的效果观察[J].中国合理用药探索,2018,15(11):123-125.
- [32] 陈天顺.行气活血消瘀止痛法治疗老年骨质疏松压缩性骨折的临床研究[J].白求恩医学杂志,2018,16(3):318-319.
- [33] 韩鹏勃,于继岗.加味身痛逐瘀汤对骨质疏松性疼痛患者的干预效应研究[J].辽宁中医杂志,2019,46(12):2571-2573.

(收稿日期:2020-01-06;修回日期:2020-06-15)