

· 综述 ·

基于肾之“精气”“阴阳”理论探析绝经后骨质疏松症的病机变化

冯秀芝¹ 吴继雷² 任艳玲^{1*}

1. 辽宁中医药大学中医学院, 辽宁 沈阳 110847

2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

中图分类号: R228 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 03-0418-04

摘要: 中医学防治绝经后骨质疏松症具有完善的理论体系、确切的临床疗效, 中医药的现代研究又为其防治绝经后骨质疏松症提供了客观依据。基于古代文献和中医临床立法用药规律, 结合现代医学对绝经后骨质疏松症发病机制的研究, 围绕肾之“精气”“阴阳”理论阐释绝经后骨质疏松症的病机变化为以肾精亏虚为先导, 继而肾之阴阳平衡失调, 导致骨髓失养、代谢紊乱、骨枯形伤, 出现疼痛、骨量减少、骨强度下降、骨脆性增加、易于骨折等临床表现。

关键词: 中医中药; 肾虚; 阴阳失衡; 绝经后骨质疏松症; 病机变化

Analysis of the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis based on the theory of essence and Qi, and Yin and Yang of the kidney

FENG Xiuzhi¹, WU Jilei², REN Yanling^{1*}

1. Chinese Medicine College of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

* Corresponding author; REN Yanling, Email: yanlingren@tom.com

Abstract: The prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis with traditional Chinese medicine has a perfect theoretical system and definite clinical efficacy. Modern research in traditional Chinese medicine has provided an objective basis for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Based on ancient literature and the laws of traditional Chinese medicine clinical legislation, combined with the research of modern medicine on the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis, the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis is explained based on the essence and Qi, and Yin and Yang theory of the kidney. Deficiency of essence is a guide, followed by imbalance of Yin and Yang in the kidney, leading to bone marrow dystrophy, metabolic disorders, bone withering and shape injury, pain, decreased bone mass, decreased bone strength, increased bone fragility, and vulnerable to fractures.

Key words: Chinese traditional medicine; deficiency of the kidney; imbalance of Yin and Yang; postmenopausal osteoporosis; pathogenesis

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是指女性在绝经后由于卵巢功能减退、雌激素水平下降等引起骨代谢稳态失衡, 导致以骨量减少、骨微结构改变、骨脆性增加及易于骨折为特征的临床常见疾病^[1]。中医学对 PMOP 的发病机制有深入的认识和独到的见解, 且有确切的

疗效。基于中医学肾之“精气”“阴阳”及其相互关系的理论, 结合中医药防治 PMOP 的立法用药规律以及相关实验研究结果, 阐释其根本病机为以肾精亏虚为主导的阴阳关系失衡, 以此为中医药防治 PMOP 提供借鉴与思考。

1 中医学肾之“精气”“阴阳”与 PMOP

古代文献中无骨质疏松症这一病名, 相关内容可散见于“骨枯”、“骨蚀”、“骨痹”、“骨痿”、“骨痛”、“骨极”、“腰痛”等的论述中。中医学认为该病

基金项目: 国家自然科学基金 (81774185)

* 通信作者: 任艳玲, Email: yanlingren@tom.com

主要与肾精亏虚、阴阳失衡、脾虚、气血不足、血瘀等有关,其中以肾精亏虚、阴阳失衡为根本。

1.1 肾之精气与骨的生理病理

生命源于先天之精,依赖于后天水谷之精,二者藏于肾,谓之肾精。“肾-精-髓-骨”理论体系可以概括肾与骨的生理病理联系,具体表现为肾精能生髓,肾精化肾气,肾精足,则肾气充,骨髓充,肾精亏,则肾气衰,骨髓枯。古代文献对这一理论体系有详实的记载,如《素问·阴阳应象大论》言:“寒生水,水生咸,咸生肾,肾生骨髓”;《素问·解精微论》载:“髓者骨之充也”。人体的生长发育赖于肾精、肾气的充盈与否,并从“齿、骨、发”的变化中体现出来,即《素问·上古天真论》所言女子“三七,肾气平均,故真牙生而长极”,“四七,筋骨坚,发长极,身体盛壮”,男子“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”。《素问·逆调论》载:“肾者水也,而生于骨,骨不生则髓不能满”;《素问·刺要论》载:“刺骨元伤髓,髓伤则销铄”;《灵枢·本神》曰:“精伤则骨酸痿厥”;《诸病源候论·腰背痛诸候》曰:“肾主腰脚,肾经虚损,风冷乘之,故腰痛也”;《备急千金要方·肾脏脉论第一》记载:“少阴者,冬脉也,伏行而濡滑骨髓者也”。以上论述均提示肾、精、髓、骨之间的密切关系,即肾藏精,精生髓,髓充骨,肾精亏则骨软腰痛,髓减则形伤。

人体各个脏腑组织的衰老均是随着肾精肾气的逐渐衰少而产生的,因此肾精亏虚为骨质疏松症发生的根本原因。随着衰老的发生,机体逐渐出现肾精亏虚,不能化髓充骨,使骨髓空虚,从而导致骨质疏松症的发生,如《备急千金要方·肾脏脉论第一》所言:“足少阴气绝则骨枯”,“肾藏精,精舍志……志伤则善忘其前言,腰脊痛不可以俯仰屈伸”。中医学通过辨证论治,从肾虚着手,注重调整阴阳,在骨质疏松症的防治中取得了良好的疗效,验证了中医学对骨质疏松症病机阐释的科学性。

1.2 肾之阴阳与骨的生理病理

肾中精气化阴阳,肾阴、肾阳是肾生理活动的物质基础及动力来源。肾阳能温煦形体官窍,推动和激发各种功能;肾阴能滋润濡养形体官窍,宁静和抑制各种功能,二者在人体的筋脉骨骼系统中具有对立统一、相反相成、平衡协调的关系,阴精构成并充养骨骼,阳气推动骨组织的各种代谢活动,如此新陈代谢,共同维持骨骼的生长发育和各种生理功能。

肾精亏虚,继则肾之阴阳不足,加之阴阳之互根

互用、对立制约关系,骨质疏松症在肾精亏虚的基础上,由于各种外感、内伤诱发因素和患者体质状态的不同,有偏于肾阴虚者,亦有偏于肾阳虚者。《素问·痿论》曰:“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”,“肾者水脏也,今水不胜火,则骨枯而髓虚,故足不任身,发为骨痿”;《寿世保元·痿》言:“痿者,手足不能举动是也……此症属血虚,血虚属阴虚,阴虚能生热,热则筋弛,步履艰难,而手足软弱”,皆是言其偏于肾阴虚者。《备急千金要方·肾虚实第二》曰:“肾气虚寒阴痿,腰脊痛,身重缓弱”,《备急千金要方·膀胱虚实第二》“膀胱肾冷,坐起欲倒……气不足骨痿”;《脾胃论·脾胃虚衰论》言“骨蚀”是因“脾胃虚弱,阳气不能生长,是春夏之令不行,五脏之气不生,脾病则下流乘肾,土克水,则骨乏无力,是为骨蚀”,“此阴盛阳虚之证”;《儒门事亲·指风痹痿厥近世差玄说二》言:“真气元衰,加之坐卧冷湿……腰之高骨坏而不用,两胯似折,面黑如炭,前后廉痛,痿厥嗜卧”,皆言其偏于肾阳虚者。《备急千金要方·骨虚实第六》论曰:“骨虚者,酸疼不安好倦。骨实者,苦烦热……热则应脏,寒则应腑。”结合其后针对骨髓疼痛之寒热证的用药便知“热”为肾阴虚之虚热,“寒”为肾阳虚之虚寒。因此骨质疏松症除了出现骨关节相关的症状外,其表现往往是复杂的、全身性的。比如围绝经期出现的潮热盗汗、五心烦热、失眠多梦、舌红少苔、脉细数等为肝肾阴虚表现;绝经后逐渐出现畏寒肢冷、口唇色淡或青紫、易受风寒、舌质淡胖、脉沉等为肾阳虚的表现。

1.3 肾之精气亏虚、阴阳失衡与 PMOP

女性到了围绝经期,肾中精气逐渐衰少,肾“主骨”“生髓”的功能减退,精髓空虚,骨髓失于充养而影响骨的健康状态,“不荣则痛”,从而出现骨痛、腰背痛、驼背、易于骨折等症状。其中“天癸”是随着肾精肾气的逐渐充盈而至,随着肾精肾气的逐渐衰少而竭绝的一种精微物质,具有促进和维持女性生殖功能的作用,类似于现代医学之雌激素样作用,女性绝经后“天癸竭”与现代医学之雌激素水平下降密切相关,是 PMOP 发生的重要机制之一。

人体各脏腑组织的功能活动皆有赖于肾阳的温煦、推动与激发,有赖于肾阴的濡养、宁静与抑制,二者功能平衡协调,则脏腑组织功能活动自如,当这种平衡由于肾精亏虚、阴阳关系失调而被破坏,就会导致激发与抑制、物质与功能等的失调,在“肾-精-髓-骨”系统就会出现代谢紊乱,这种基于中医学之“阴

阳”理论的认识与现代医学对 PMOP 发病机制的研究结果不谋而合。有学者认为骨髓间充质干细胞在中医理论中当归属于肾精、髓的范畴,其具有的多向分化特性与先天之精化生后天之精类似^[2]。随着年龄的增长和髓内微环境的改变,骨髓间充质干细胞的成骨分化和成脂分化出现了平衡失调,使骨形成减少,影响了骨重建的动态平衡,导致骨质疏松。根据中医学对事物和现象的阴阳归类方法,以及“阳化气,阴成形”理论对阴阳生理功能的阐释,骨形成是在气的推动作用下形成有形物质,骨吸收则是有形物质转化为无形之气,因此,骨形成作用及其促进因素可归属于阴,骨吸收作用及其促进因素可归属于阳,骨形成与骨吸收的平衡失调类似中医学之阴阳平衡失调。骨髓间充质干细胞的成骨分化与成脂分化之间的互根互用、此消彼长,骨形成与骨吸收之间的相互依存、相互制约,从微观层面验证了中医学之阴阳观,揭示了 PMOP 阴阳失衡的本质属性。

2 从补肾填精、调补阴阳防治 PMOP

研究近十年来中医药防治骨质疏松症的临床研究文献,探索其治法用药规律发现,皆以补肾为核心,其中益精填髓为必用之法,同时或温补肾阳,或滋补肾阴。绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019年版)将 PMOP 分为肝肾阴虚证、脾肾阳虚证和肾虚血瘀证三种基本辨证证型,治疗上则随证选用补肾填精、强筋健骨、滋补肝肾、温补脾肾及活血止痛之法,方剂分别选用左归丸或六味地黄汤加减,右归丸或金匱肾气丸加减,补肾活血方加减^[3]。临床研究发现,应用补肾中药能有效缓解骨质疏松症患者的临床症状,改善相关血清学指标,改善机体高骨转换状态,维持骨代谢平衡,增强骨密度等^[4-8]。仇宋明^[9]将以左归丸为主方治疗原发性骨质疏松的临床研究文献进行了 Meta 分析,结论是左归丸对原发性骨质疏松症具有显著的临床疗效,能提高患者的骨密度、降低骨吸收标志物。刘振涛等^[10]研究发现,二至丸能促进围绝经期妇女成骨细胞的增殖分化,有效防治骨质疏松。

中医药防治 PMOP 的相关实验研究进一步揭示了其作用机制,为中医学对 PMOP 的病机阐释提供了客观证据。本课题组前期实验研究发现,左、右归丸通过补肾填精,调补阴阳,对去卵巢大鼠骨髓间充质干细胞的成骨和成脂分化具有调节作用,可促进去卵巢大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化,并抑制

其成脂分化^[11-13]。张静等^[14-15]研究发现,以补肾填精、温阳益阴为主要功效的温肾固疏方能增加 PMOP 大鼠的腰椎骨密度、改善骨代谢和脂代谢,从而有效防治 PMOP,其作用机制可能与调节相关细胞因子的水平与表达有关。

3 结语

女性绝经后的骨量丢失包括年龄相关的骨量丢失和绝经性骨量丢失,即除了存在年龄所带来的骨重建失衡外,雌激素水平的降低加重了骨代谢紊乱。女性绝经后雌激素水平明显下降,所带来的与脂肪和骨骼相关的变化主要表现在以下三个方面,一是导致骨髓间充质干细胞成骨与成脂分化的平衡失调;二是机体脂肪代谢缓慢,引起脂肪组织的堆积;三是抑制破骨细胞的骨吸收作用减弱,导致破骨细胞凋亡减少、数量增加,其所司的骨吸收功能增强,加重了骨重建中骨形成与骨吸收之间的负平衡,从而促进了 PMOP 的发生。从骨髓间充质干细胞的中医学内涵和其成骨与成脂分化的平衡关系,以及骨吸收与骨形成相反相成、互根互用、对立制约的关系,基于中医学肾之“精气”“阴阳”理论,阐释 PMOP 的病机变化为以肾精亏虚为根本,继而出现阴阳平衡关系失调,从而引起骨代谢紊乱,最终导致各种临床症状的发生。启示我们在 PMOP 的防治上应从补肾填精、调整阴阳着手,以补肾填精为基础,并根据患者的临床症状,辨证阴阳亏虚之偏倚,或以滋补肾阴为主,或以温补肾阳为主,同时做到根据阴阳的相互依存关系而阴中求阳、阳中求阴,如此,肾精充足则骨髓得养,阴阳互济则形体正常、功能自如。

【参考文献】

- [1] Ott SM. Postmenopausal osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2016, 374(21):2095-2096.
- [2] 卞琴,沈自开,王拥军.骨髓间充质干细胞在中医理论中的归属[J].中国中医基础医学杂志,2011,17(7):794-797.
- [3] 史晓林,王和鸣,高毅,等.绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019年版)(网络首发)[J].中国骨质疏松杂志,2019-11-26.
- [4] 王新梅,马蓉,朱雪莲,等.补肾调冲方治疗绝经后肾虚血瘀型骨质疏松疗效及对患者细胞因子、骨生化标志物的影响[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(9):1317-1322.
- [5] 王国栋,王学超.补肾法治疗原发性骨质疏松症的临床观察[J].中国中医骨伤科杂志,2012,20(9):30-31.

(下转第 425 页)

- [17] Takai E, Mauck RL, Hung CT, et al. Osteocyte viability and regulation of osteoblast function in a 3D trabecular bone explant under dynamic hydrostatic pressure [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(9):1403-1410.
- [18] Liu MY, Sun F, Feng YX, et al. MicroRNA-132-3p represses Smad5 in MC3T3-E1 osteoblastic cells under cyclic tensile stress [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 458(1-2):143-157.
- [19] Stavenschi E, Corrigan MA, Johnson GP, et al. Physiological cyclic hydrostatic pressure induces osteogenic lineage commitment of human bone marrow stem cells: a systematic study [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):276.
- [20] Sande MAJVD, Judith VMG Bovée, Domselaar MV, et al. Successful disinfection of femoral head bone graft using high hydrostatic pressure [J]. *Cell Tissue Bank*, 2018, 19(3):333-340.
- [21] Evans CE, Mylchreest S, Andrew JG. Age of donor alters the effect of cyclic hydrostatic pressure on production by human macrophages and osteoblasts of sRANKL, OPG and RANK [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2006, 7:21.
- [22] Henstock JR, Rotherham M, Rose JB, et al. Cyclic hydrostatic pressure stimulates enhanced bone development in the foetal chick femur in vitro [J]. *Bone*, 2013, 53(2):468-477.
- [23] Gardinier JD, Gangadharan V, Wang L, et al. Hydraulic pressure during fluid flow regulates purinergic signaling and cytoskeleton organization of osteoblasts [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2014, 7(2):266-277.
- [24] Ren Li, Yang Pengfei, Wang Zhe, et al. Biomechanical and biophysical environment of bone from the macroscopic to the pericellular and molecular level [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2015, 50:104-122.
- [25] Scheiner S, Pivonka P, Hellmich C. Poromicromechanics reveals that physiological bone strains induce osteocyte-stimulating lacunar pressure [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2016, 15(1):9-28.
- [26] Geng Bin, Wang Cuifang, Zhang Bo, et al. Fluid shear stress inhibits TNF- α -induced osteoblast apoptosis via ERK5 signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(1):117-123.
- [27] Ding N, Geng B, Li Z, et al. Fluid shear stress promotes osteoblast proliferation through the NFATc1-ERK5 pathway [J]. *Connect Tissue Res*, 2019, 60(2):107-116.
- [28] Kennedy OD, Lendhey M, Mauer P, et al. Microdamage induced by in vivo Reference Point Indentation in mice is repaired by osteocyte-apoptosis mediated remodeling [J]. *Bone*, 2017, 95:192-198.
- [29] Zeng Q, Wang Y, Gao J, et al. miR-29b-3p regulated osteoblast differentiation via regulating IGF-1 secretion of mechanically stimulated osteocytes [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24:11.
- [30] Riquelme MA, Cardenas ER, Xu H, et al. The role of connexin channels in the response of mechanical loading and unloading of bone [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):1146.
- [31] Wang X, He Y, Tian S, et al. Fluid shear stress increases osteocyte and inhibits osteoclasts via downregulating receptor-activator of nuclear factor κ B (RANK)/osteoprotegerin expression in myeloma microenvironment [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:5961-5968.

(收稿日期: 2020-02-29;修回日期: 2020-06-27)

(上接第 420 页)

- [6] 梁祖建, 吴春飞, 张百挡, 等. 补肾调肝方治疗高龄原发性骨质疏松症 32 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2013, 8(54):681-683.
- [7] 于海洋, 汪海燕, 徐克武, 等. 补肾固本方治疗绝经后骨质疏松的临床研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(4):509-513.
- [8] 万雷, 黄宏兴, 蔡桦, 等. 补肾健脾活血方对老年女性骨质疏松患者疼痛和血清 β -CTx、N-MID、T-PINP 的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(9):1690-1692.
- [9] 仇宋明. 左归丸治疗原发性骨质疏松症的 Meta 分析 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [10] 刘振涛, 张怡元, 林煜, 等. 二至丸促进围绝经期妇女成骨细胞增殖的分子机制 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(4):524-529.
- [11] 徐岩, 宋囡, 任艳玲. 左、右归丸对大鼠骨髓间充质干细胞成骨及成脂诱导的研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(8):946-948.
- [12] 宋囡, 何文智, 王智民, 等. 左、右归丸及其拆方对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(7):1268-1274.
- [13] 葛心慈, 徐岩, 任艳玲. 左归丸、右归丸及其拆方对去卵巢大鼠骨髓间充质干细胞成脂诱导的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(21):99-103.
- [14] 张静, 孙振双, 郭海英. 温肾固疏方对 PMOP 大鼠骨密度及细胞因子表达的影响 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36(1):53-59.
- [15] 朱媛媛, 郭海英, 孙振双, 等. 温肾固疏方对去势大鼠骨组织中 I 型胶原及组织蛋白酶 K 表达的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(4):533-538.

(收稿日期: 2020-06-02;修回日期: 2020-06-27)