

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.16.022

基于肾主骨生髓理论探讨老年性骨质疏松症的中医治疗

尚奇¹, 任辉¹, 沈耿杨¹, 张志达¹, 余翔¹, 黄锦菁¹, 招文华¹, 梁德², 江晓兵^{2*}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州市机场路 12 号, 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院)

摘要 总结中医学和现代医学“肾主骨生髓”理论的内涵, “肾主骨生髓”是中医肾脏生理功能的一个重要组成部分, 而现代医学对“肾主骨生髓”的认识多从人体激素调控水平阐释。探讨“肾主骨生髓”与老年性骨质疏松症(SOP)的关系, 指出 SOP 属于中医学“骨痿”范畴, 其发病机制与肾脏的关系较为密切, 肾虚骨衰髓减是 SOP 发病的根本病机。在治疗方面古代和现代医家多采用补肾强骨、填精益髓的方法。

关键词 老年性骨质疏松症; 肾主骨生髓; 骨痿; 肾虚; 补肾强骨; 填精益髓

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是指单位体积骨量减少, 骨组织微结构发生改变, 骨的脆性增加, 以致易于发生骨折的代谢性骨病。骨质疏松症分为原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症, 其中原发性骨质疏松症又分为绝经后骨质疏松症和老年性骨质疏松症(senile osteoporosis, SOP)。SOP 多发生于 65 岁以上的女性和 70 岁以上的男性。随着我国逐渐进入老龄化社会, 研究 SOP 显得尤为必要。

1 中医对 SOP 的认识

SOP 的主要临床症状是腰背痛、驼背、骨折和呼吸功能下降, 其发生主要与年龄有关^[1]。其主要发病机制是老年人骨髓基质细胞向成骨细胞的分化受抑制, 同时破骨细胞对骨的吸收增强, 最终导致骨量丢失^[2]。根据其发病原因和主要临床症状可归属于中医学“骨痿”“骨枯”“骨痹”范畴, 其中比较准确的当属“骨痿”。《素问·痿论》云:“肾主身之骨髓, ……肾气热, 则腰脊不举, 骨枯而髓减, 故足不任身, 发为骨痿。”明代张景岳亦认为, “骨痿者, 骨痿也”, 可见骨痿与肾藏精生髓功能的下降密切相关。

“肾主骨生髓”是中医肾脏生理功能的一个重要组成部分, 正如《灵枢·经脉》所云“人始生, 先成精, 精成而脑髓生, 骨为干, 脉为营”;《素问·六节藏象论》曰“肾者, 主蛰, 封藏之本, 精之处也, 其华在发, 其充在骨”, 说明肾精对骨髓的生长发育有着重要的作用。《素问·上古天真论》中论述了男子与女子的生长发育规律, 曰“男子八岁, 肾气实, 发长齿更, ……七八天癸竭, 精少, 肾脏衰, 形体皆极, 八八则齿发去”;“女子七岁, 肾气盛, 齿更发长, ……七七任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也”, 说明骨髓的生长、发育、充盛、衰弱与肾精的盛衰密切相关, 而导致最终肾精逐渐亏虚的首要原因就是年龄。

《素问·脉要精微论》云“骨者, 髓之府, 不能久立, 行则振掉, 骨将惫矣”;《素问·逆调论》云“肾不生, 则髓不能满”;《医法心传》云“在骨内髓足则骨强, 所以作强耐力过人也”。可见无论在生理还是病理方面, 肾与骨髓都存在密不可分的关系。唐宗海《中西汇通医经精义》言:“肾藏精, 精生髓, 髓养骨, 故骨者, 肾之合也。髓者, 发精所生, 精足则髓足, 髓在骨中, 髓足则骨强”。肾为五脏, 在体合骨, 骨、髓为奇恒之腑, 而髓又能养骨, “肾主骨生髓”的实质是说明肾精具有促进机体生长发育的作用。肾精充足则骨髓得以充养而骨骼有力强健, 肾精亏虚则骨髓失养而骨骼无力痿弱。通过长期的临床观察和实践, 中

基金项目: 国家自然科学基金(81674000, 81503591); 国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项(2015L01); 广东省自然科学基金(2016A030313645, 2014A030310082); 广东省科学技术厅项目(2014A020221021); 广东省中医药管理局重点项目(20173006); 广州市科技计划(201707010298, 201710010078); 广州中医药大学第一附属医院青年科研人才培养项目(2015QN03); 广州中医药大学第一临床优博培育项目(YB201602)

* 通讯作者: spinedrjxb@sina.com

医学形成了“肾藏精，精生髓，髓养骨”的“肾-精-骨-髓”一体观。

2 现代医学对“肾主骨生髓”的阐释

现代医学多从分子水平阐释对“肾主骨生髓”的认识。认为肾脏不仅是一个解剖学器官，而且也是一个复杂的内分泌器官，这与中医学“肾主骨生髓”理论不谋而合^[1]。

2.1 促红细胞生成素

促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 可促进骨髓红细胞的生成，而肾脏是 EPO 合成的主要器官。研究发现，EPO 对骨形成和骨吸收均发挥作用，EPO 可在体外直接激活间充质细胞向成骨细胞分化^[2]，EPO 通过与破骨细胞表面受体 Epor 结合，改变破骨细胞内相关基因表达，影响破骨细胞的分化和活化^[3]。

2.2 $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$

人体循环中的活性维生素 D_3 ($1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$) 主要在肾脏 1α 羟化酶的羟化作用下形成，并通过维生素 D 受体 (VDR) 调节机体钙磷代谢和骨的生长发育，而 VDR 主要分布于小肠、骨骼和肾脏中。 $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ 可以促进肾脏中钙的重吸收^[4]，抑制骨保护素合成与分泌，促进成骨细胞 RANKL 的表达^[5]。研究表明， $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ 可以在一定程度上防治去卵巢大鼠的骨质疏松症，抑制成骨细胞凋亡可能是其部分机制^[6]。

2.3 骨形成蛋白 7

骨形成蛋白 7 (BMP-7) 主要由肾脏和骨骼分泌，对于肾脏功能的维持具有重要的作用，并具有成骨作用，因此，陈立等认为，BMP-7 可以成为肾藏精理论的物质基础^[7]。研究表明，BMP 信号通路在骨髓间充质干细胞的成骨诱导中有着重要的作用^[8]，另有研究证实，Wnt3a 因子和 BMP-7 都具有促进 BMSCs 成骨分化的诱导作用^[9]。

2.4 Klotho

Klotho 主要由肾远曲小管分泌，其联合成纤维细胞因子 23 (FGF23) 共同影响骨的形成。有学者推测，肾所藏之“ α -Klotho 基因”是“肾主骨”的途径之一，其与骨骼分泌的 FGF23 结合，通过影响钙磷代谢，最终调节骨代谢^[10]。研究表明，当 Klotho 基因下调时，会导致成骨细胞减少和骨量减少^[11]。

3 “肾主骨生髓”与 SOP 的中医治疗

3.1 肾虚骨枯髓减是 SOP 的根本原因

《灵枢·经脉》云“足少阴之气绝，则骨枯，……

骨不濡则肉不能著也，骨肉不相亲，则肉软却，……发无泽者骨先死。”肾藏精，精生髓，髓养骨，肾在体为骨，肾虚骨枯髓减是导致 SOP 的主要原因，SOP 的临床症状是“肾虚骨枯髓减”的病机反映。腰为肾之府，肾虚则腰府失养，不荣则痛，故腰背痛；疼痛日久，身体被迫弯腰以减轻疼痛，在长期的弯腰作用下导致驼背和身长缩短；肾主骨生髓，肾虚则骨枯髓减，骨髓无以充养骨骼，导致骨骼脆性增加，故容易发生骨折；肾为气之根，肺为气之本，金水相生，肾久病及肺，同时由于椎体压缩性骨折和脊柱后弯导致胸廓畸形，使肺活量明显降低，故可出现胸闷、气短等呼吸功能下降的临床表现。

部分临床研究亦证实这一理论的正确性。如谢嘉禧等^[12]对 102 例 SOP 患者的中医证型进行分析得出，骨质疏松组肾精亏虚的证候比例占 52%，其根本原因主要责之于肾，并涉及肝、脾。现代医家对 SOP 的证型划分虽然不尽相同，但是肾虚证则是共同的不可缺少的证型。何青眉^[13]探讨 SOP 的中医证型，将其分为肝肾不足、脾肾两虚、脾胃气虚、血瘀四个证型。在《原发性骨质疏松症中医临床实践指南》中，将原发性骨质疏松症分为肾阳虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚、血瘀气滞四型^[14]，由此可见肾虚证在 SOP 中地位和作用。

3.2 补肾强骨、填精益髓是治疗 SOP 的重要方法

肾虚骨枯髓减是 SOP 的根本原因，因此，补肾强骨、填精益髓是治疗 SOP 的重要方法。“肾主骨”理论形成于《黄帝内经》，成熟于明清时期，杨清叟在《外科集验方》中提出了“肾实则骨有生气”，注重补肾与强骨的关系；黄元御《四圣心源》云“髓骨者，肾水之所生也，肾气盛则髓骨坚凝而轻利”。历代医家的著作中还有很多基于“肾主骨生髓”治疗骨痿的良方，如《圣济总录》中的补骨脂丸方、肉苁蓉丸方等，《丹溪心法》之虎潜丸、《医宗必读》之牛膝丸，均有补肾强骨、填精益髓的作用。

卢建华等^[15]根据肾主骨生髓理论，运用左归丸滋阴补肾，右归丸温补肾阳，分补肾阴肾阳，结果表明，该方法对骨质疏松症患者有一定的治疗作用。林晓光等^[16]对 42 例肾阳虚型 SOP 患者运用温阳补肾汤进行治疗，发现该方能明显改善 SOP 患者的疼痛症状和中医临床症状，临床效果肯定。齐建永^[17]运用自拟补肾强骨方对 100 例 SOP 患者进行临床观察，认为该方可明显改善患者骨密度，缓

解临床症状。李艺敏^[20]对 60 例肾阳虚型 SOP 患者运用温肾坚骨方治疗,发现该方可以明显改善患者骨密度值,提高血清骨钙素,降低血清 I 型胶原吡啶交联终肽,对 SOP 患者的治疗安全有效。

综上所述,中医学“肾藏精,精生髓,髓养骨”的“肾-精-骨-髓”一体观与现代医学中肾通过内分泌作用调控骨生长发育的认识具有相似的内涵。肾虚骨枯髓减是 SOP 的根本原因,补肾强骨、填精益髓是防治 SOP 的重要方法,中医学“肾主骨生髓”理论为 SOP 的研究和防治提供了理论基础。但是由于动物模型设计的局限,使补肾药物的作用机制与肾主骨生髓理论的联系不够紧密,如关于“肾主骨”的理论研究较多,而“髓养骨”的理论研究较少。肾主骨生髓理论的现代研究涉及整体、器官、细胞、分子、基因等各个水平,今后应更好地将中医辨证论治的传统优势与现代医学结合起来,从而为中西医结合治疗 SOP 提供更多的指导。

参考文献

- [1] 王智民,郑洪新. 中医“肾主骨”之理论内涵及临床意义 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7): 1553-1554.
- [2] ALONSO-BOUZON C, DUQUE G. Senile osteoporosis: an update [J]. Rev Esp Geriatr Gerontol, 2011, 46(4): 223-229.
- [3] 谢院生,魏凯,尹智炜. 用现代医学诠释中医“肾主骨”的科学内涵 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(6): 471-474.
- [4] SHIOZAWA Y, JUNG Y, ZIEGLER AM, et al. Erythropoietin couples hematopoiesis with bone formation [J]. PLoS One, 2010, 5(5): e10853. doi: 10.1371/journal.pone.0010853.
- [5] 刘姗姗,史册,郑荣,等. 促红细胞生成素对破骨细胞调控机理的研究 [J]. 北京口腔医学, 2014, 22(3): 121-124.
- [6] SUZUKI Y, LANDOWSKI CP, HEDIGER MA. Mechanisms and regulation of epithelial Ca^{2+} absorption in health and disease [J]. Annu Rev Physiol, 2008, 70: 257-271. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.031905.161003.
- [7] HAUSSLER MR, HAUSSLER CA, WHITFIELD GK, et al. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the “Fountain of Youth” to mediate healthful aging [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010, 121(1-2): 88-97.
- [8] 彭文芳,黄珊. $1,25(OH)_2D_3$ 对去卵巢大鼠骨组织成骨细胞、骨细胞凋亡的影响 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2010, 3(1): 34-42.
- [9] 陈立,王小琴. 从骨形态发生蛋白-7 探讨肾藏精理论的物质基础 [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 35(5): 736-740.
- [10] DONG M, JIAO G, LIU H, et al. Biological silicon stimulates collagen type 1 and osteocalcin synthesis in human osteoblast-like cells through the BMP-2/Smad/RUNX2 signaling pathway [J]. Bio Trace Elem Res, 2016, 173(2): 306-315.
- [11] 阿勒泰别克·闹乎旦,张玉玲,白广超,等. Wnt 因子联合 BMP-7 诱导 BMSCs 向成骨分化的研究 [J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2017, 35(1): 334-339.
- [12] 王长江,王平,王小琴,等. 基于 Klotho 基因的生物学效应探讨“肾藏精”的科学内涵 [J]. 中医杂志, 2016, 57(24): 2078-2082.
- [13] JOHN GB, CHENG CY, KURO-O M. Role of Klotho in aging, Phosphate Metabolism, and CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(1): 127-134.
- [14] 谢嘉禧,胡锡其,曾桂平. 老年性骨质疏松症的证候特征及相关危险因素的分析 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(5): 22-23, 25.
- [15] 何青眉. 老年性骨质疏松症中医证型的相关性探讨 [J]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [16] 谢雁鸣,宇文亚,董福慧,等. 原发性骨质疏松症中医临床实践指南(摘录) [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(7): 1886-1890.
- [17] 卢建华,王维佳,储小兵,等. 补肾方对去卵巢大鼠 I 型胶原代谢的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1109-1111.
- [18] 林晓光,曾振明,潘国铨. 温阳补肾汤治疗肾阳虚型老年性骨质疏松症 42 例临床观察 [J]. 新中医, 2013, 45(12): 88-90.
- [19] 齐建永. 自拟补肾强骨方治疗老年性骨质疏松症的疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(22): 2461-2463.
- [20] 李艺敏. 温肾坚骨方治疗老年性骨质疏松症肾阳虚型临床研究 [J]. 福州: 福建中医药大学, 2015.

(收稿日期: 2017-04-05; 修回日期: 2017-05-20)

编辑: 黄 健