

从肾藏象论衰老与骨关节炎

殷海波* 王海南 刘宏潇 樊 蕾

中国中医科学院广安门医院风湿免疫科,北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号,100053)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072805)

* 通讯作者:wqy726@163.com, (010)88001230

[摘要] 骨关节炎(OA)发病与肾脏关系尤为密切,肾虚骨衰是 OA 发病的病机关键。肾为先天之本,在体为骨,藏精生髓,肾虚是衰老的根本原因。现代医学认为,OA 是关节软骨的退行性病变,是衰老的一种表现。因此,衰老可能是 OA 发生的核心机制,把中医的整体论与系统生物学联系起来,阐释衰老、肾虚与 OA 的关系,为中西医结合认识与治疗 OA 提供思路。

[关键词] 骨关节炎;肾藏象;衰老

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是以关节疼痛、活动受限和关节畸形^[1]为主要临床表现的风湿性疾病,其病因及发病机制至今未明。一般认为,与遗传、年龄、肥胖、职业、体力活动、外伤及雌激素水平下降等因素有关,发病机制有免疫学学说、细胞因子学说、Wnt 信号通路学说等。骨关节炎属于中医学“骨痹”、“筋痹”、“鹤膝风”范畴。先天禀赋不足或年高肾气衰退,肾精不足,筋骨不坚,复感外邪或长期慢性劳损,骨失所养而致骨痹。肾为先天之本,在体为骨,藏精生髓,为作强之官,故 OA 发病与肾藏象关系尤为密切。随着现代医学的发展,认为 OA 是关节软骨的退行性病变,是衰老的一种表现。故阐释衰老、肾虚与 OA 的关系,对中西医结合认识和治疗 OA 具有重要意义。

1 肾虚骨衰是 OA 的病机关键

骨痹始见于《黄帝内经》。《素问·长刺节论》曰:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹。”《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也。……以冬遇此者为骨痹。……痹在于骨则重。……骨痹不已,复感于邪,内舍于肾。”《素问·气穴论》曰:“积寒留舍,荣卫不居,卷肉缩筋,肋肘不得伸,内为骨痹,外为不仁,命曰不足,大寒留于溪谷也。”《灵枢·寒热》指出:“骨痹,举节不用而痛,汗注烦心,取三阴之经补之。”《中藏经·论痹》曰:“大凡风寒暑湿之邪……入于肾则名骨痹。”唐代孙思邈《备急千金要方》中提及“骨极”,认为骨极是骨痹及肾的后果。综上,中医学认为,骨痹的主要症状为关节疼痛,活动受限,遇寒冷则疼痛加重;病症表现主要在关节,而其本源在肾;主要病因病机为肾气亏虚,肾精不足,肾虚引邪入内,内外合邪而发骨痹。

正如《中藏经》中指出:“骨痹者,乃嗜欲不节,伤于肾也,肾气内消……而精气日衰,精气日衰则邪气妄入……”。强调了肾虚引邪入客的病机关键。

肾藏精,主骨生髓,肾中精气是促进机体生长发育功能的重要组成部分。《黄帝内经》指出:“肾主骨。”《素问·阴阳应象大论》曰:“肾生骨髓”,《素问·六节藏象论》曰:“其充在骨”,说明只有肾中精气充盈,才能充养骨髓,故《素问·痿论》说:“肾主身之骨髓”。说明人随着年龄的增长出现骨软无力,骨及软骨发生退行性病变,都与肾中精气不足、骨髓空虚有关。肾藏精,精生髓,髓养骨,肾精充足则骨髓生化有源,骨又得髓之滋养而坚固有力,肾虚则骨髓空,不能束骨而利关节也。《黄帝内经》云:“邪之所凑,其气必虚”,故肾虚骨衰是 OA 发病的病机关键。

另外,OA 发病与肝、脾相关。肝为罢极之本,藏血主筋,统司筋骨关节,《黄帝内经》指出:“肝主筋”。又云:“膝者筋之府,屈伸不能,行则僂附,筋将惫矣。”肝藏血,肾藏精,称之为“精血同源”;“肝肾同源”。肾精不足,则不能滋生肝阴、肝血,肝体不足,则不能滋荣筋腱,以致筋挛节痛。正如《医学摘粹》所言:“筋膜者,肝木之所生也。肝气盛,则筋膜滋荣而和畅。髓骨者,肾水之所生也。肾气盛,则髓骨坚凝而轻利。”脾为后天之本,气血生化之源,主四肢肌肉。肾为先天之本,赖于后天之本的滋养,脾为后天之本,需在先天之本的基础上发挥作用,即“先天生后天,后天养先天”。脾运健旺,生血有源,则肝有藏。肝的血液充盈,才能养筋,筋得其所养,才能运动有力而灵活。

现代研究表明,下丘脑—垂体—腺体或激素系

统是肾主骨的调节手段。肾可将垂体分泌的生长激素转化为胰岛素因子类的物质,促进胶原和硫酸软骨素的合成及沉积。由性腺分泌的雌激素可直接促进钙的沉积,骨基质的增多或成骨细胞的活跃^[2]。随着人的衰老,肾精气亏虚,肾主骨功能减退,出现胶原、硫酸软骨素的合成减少,使细胞外基质的降解代谢超过其合成代谢,导致软骨退行性病变。在OA中,软骨代谢发生显著变化,表现为软骨下骨疏松、软骨下骨板逐渐增厚,骨骺部位逐渐增粗等^[3],这主要与髓内血循环系统紊乱有关。因肾元亏虚,无力鼓动血脉,气不能帅血正常运行于四肢关节,则经脉运行不畅,停留于骨关节局部而形成瘀血,使髓内血循环系统紊乱,导致关节失养,加之瘀血阻滞经络痹阻关节,骨内压增高,不通则痛,发为骨痹。

2 肾虚是衰老的根本原因

衰老的原因是多方面的,有肾气虚衰学说、脾胃虚衰学说、脏器虚损学说、阴阳失调学说、气滞血瘀学说等,其中尤其强调肾藏象在衰老中的作用,提出肾虚是衰老的最根本原因。《素问·上古天真论》曰:“丈夫……三八,肾气平均,筋骨劲强,……四八,筋骨隆盛,肌肉满壮,五八,肾气衰,发落齿槁……七八,肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极。”认为肾对全身的生理功能起着调节、整合作用,特别对人的生、长、壮、老、已有重要调控作用。朱丹溪认为,衰老的主要原因是肾精亏耗,元阴不足而相火妄动,曰:“相火易起,五性厥阳之火相煽,则妄动矣。火起于妄,变化莫测,无时不有,煎熬津液,阴虚则病,阳厥则死。”赵献可则强调命门火(肾中元阳)在衰老中起主要作用,其《水火论》曰:“以无形之水沃无形之火,当而可久者也,是谓真水真火,升降既宜……”张景岳则认为,元阴元阳在衰老中都有着重要的作用,曰:“天之大宝,只此一丸红日,人之大宝,只此一息真阳”;“阴虚则精虚,精虚则气无所附,气化之机息矣。……命门居两肾之间而兼具水火,为性命之本”。叶天士认识较为全面,认为肾阴虚、肾阳虚均可促成衰老,曰:“男子向老,下元先亏;花甲以外年岁,到底下元衰矣;高年下焦根底已虚”,“六旬又六真阴衰,年高水亏,高年下焦阴弱”。

基于中医学对肾与衰老关系的认识,现代医学认为,肾可归属于下丘脑—垂体—腺体或激素系统,衰老是生理性肾虚,是下丘脑—垂体—腺体轴的提前老化。沈自尹^[4]提出“肾气虚衰—免疫功能低下—衰老”,称之为“肾气—免疫—寿命”学说,认为

衰老与肾脏关系密切。研究表明,以自然衰老大鼠为肾虚证模型,发现不同月龄大鼠体内各个“层次”的网络,包括神经内分泌、免疫、骨代谢、NF- κ B 信号转导通路、代谢组学(血清)、基因之间“联系”都呈现年龄依赖的由盛至衰^[5]。

3 衰老可能是 OA 发生的核心机制

衰老是机体组织、器官功能随年龄增长而发生的退行性变化^[6]。关于衰老机制的学说主要有神经—内分泌—免疫网络失调学说、自由基学说、端粒学说、线粒体 DNA 损伤学说、基因调控学说。OA 患病率在世界三大老年病中居于首位,是导致老年人活动能力丧失最重要的原因^[7]。可见老年人群是 OA 的高发人群。在文献整理过程中,分析关节软骨的结构、代谢与年龄相关的变化,发现随着年龄增长,软骨的退行性病变呈现加重趋势^[8]。中医学认为,人过半百,年高体衰,肝肾精血渐亏;气血不足,肾虚不能主骨,肝虚无以养筋,致筋骨失养,是 OA 发病基础。故衰老与 OA 发病关系密切。

五脏之中,肾为先天之本,内蕴元阴元阳,能够激发机体各种生理活动,是生命的原动力,支配着人的生、长、壮、老、已。生命科学研究则认为,机体生长、发育与衰老的基础是以细胞周期为核心的细胞增殖、分化与衰老等生命活动,故学者提出肾可能与以细胞周期为核心的细胞增殖、分化、衰老等细胞基本生命活动相关,认为以细胞衰老为突破口可能会从另一个角度揭示中医肾本质^[9]。目前已明确认识到,机体衰老的基础是细胞衰老^[10-12]。软骨细胞是关节软骨中唯一的细胞。现代医学借助分子生物学技术,研究软骨细胞衰老与 OA 的关系。软骨细胞老化的特征有:衰老相关 β -半乳糖苷酶的表达、不可逆的生长停滞、端粒长度缩短、软骨细胞分化特征的改变^[13]。细胞衰老典型的形态学特征及代谢标志为 β -半乳糖苷酶^[14]。Martin 等^[15]以 β -半乳糖苷酶、有丝分裂和端粒长度作为细胞衰老的标记,发现随年龄增长, β -半乳糖苷酶的表达增加,有丝分裂活动减少,端粒长度缩短,证实细胞的衰老降低了软骨的修复能力,使骨关节炎发病率增高。测定 β -半乳糖苷酶,显示正常关节软骨中不表达衰老相关 β -半乳糖苷酶,骨关节炎软骨中衰老相关 β -半乳糖苷酶的表达随软骨退变程度增加而逐渐增多,衰老软骨细胞阳性率随软骨退变程度增加^[16]。基于中医学与现代分子生物学的认识,我们认为,衰老可能是 OA 发生的核心机制。

4 补肾法是治疗 OA 的重要治法

孙思邈《备急千金要方》首次将补肾方药应用于痹证的治疗中,“腰背痛者,皆由肾气虚弱,卧冷湿地,当风所得也,不时速治,喜流入腰膝,为偏枯、冷痹、缓弱疼重,若有腰痛挛脚重痹,急宜服独活寄生汤”。宋代《圣济总录》中载有骨痹 6 方,主要是从肾脏亏虚进行治疗,多为鹿角胶丸、补肾熟地黄丸、鹿茸天麻丸等,多以补肾填精药物为主,强调了补肾药的君药地位。元代《卫生宝鉴》载:“老年腰膝久痛,牵引少腹两足,不堪步履,奇经之脉,隶于肝肾。”明确提出老年人年高所患腰膝疼痛,是肝肾两虚的表现。故治疗上要采用温补肝肾、填精益髓、大壮筋骨的治疗原则。明代《证治准绳·类方·鹤膝风》中载有经进地仙丹,亦是从补肾益精、大壮筋骨入手。清代林珮琴在《类证治裁》中描述鹤膝风为“上下腿细,惟膝独大,形如鹤膝……”,并强调了以补肾为主的治疗方法。

现代医学研究证实,补肾法可以通过促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡^[17]、改善 DNA 随年龄性变化^[18]、改善氧自由基的异常代谢、抑制 NO 合成^[19]等多个环节来恢复关节软骨的代谢平衡。药理学研究发现,温肾药对于机体组织细胞和基本结构成分具有增强和保护作用,补益肝肾可改善微循环、防止自由基过量产生,增强免疫功能,延缓衰老,使软骨退行性病变得到改善和修复。因此,我们认为,补肾法可能是通过调补肾气,延缓衰老治疗 OA。

肾的功能与作用,涉及了分子—细胞—器官—整体多个层面。细胞分子生物学作为一门新兴学科,因其反映了细胞的微观分子结构,研究了生命物质基础,又反映了人的整体水平的功能规律,而成为当前生命科学中最重要和最具有活力的学科。因此,从软骨细胞分子水平研究衰老对 OA 软骨退行性病变的分子机制,揭示衰老在分子水平的调控规律,进而揭示补肾类中药复方治疗 OA 作用的靶点、作用环节和作用过程,从而阐明其作用机理。把中医的整体论与系统生物学联系起来,阐明衰老、肾虚、OA 的关系,将为中西医结合认识与治疗 OA 提供思路。

参考文献

- [1]王承德,沈不安,胡荫奇.实用中医风湿病学[M].北京:人民卫生出版社,2009:760.
- [2]沈自尹.从肾的研究谈谈如何深入的体会[J].中国中

医结合杂志,1992,12(6):368.

- [3]曲俊才.膝骨关节炎模型兔关节液中细胞因子白细胞介素-1 水平及复方归芪液的干预效应[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(20):3845-3848.
- [4]刘正才.中医免疫[M].重庆:重庆出版社,1983:117.
- [5]沈自尹,黄建华,林伟,等.从整体论到系统生物学进行肾虚与衰老的研究[J].中国中西医结合杂志,2009,29(6):548-550.
- [6]Turnheim K, Klau S. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly[J]. Ex Gerontol, 2003, 38(8): 843-853.
- [7]Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: implications for research[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, 427(Suppl): 6-15.
- [8]谢志杰,许建中.关节软骨的结构和代谢与年龄相关的变化[J].中华老年医学杂志,2000,19(5):394-396.
- [9]安红梅,胡兵.肾虚衰老理论研究的新思路[J].中国中医基础医学杂志,2004,10(4):42-44.
- [10]Fossel M. Cell senescence in human aging: a review of the theory[J]. In Vivo, 2000, 14(1): 29-34.
- [11]Faragher RG. Cell senescence and human aging: where's the link[J]. Biochem Soc Trans, 2000, 28(2): 221-226.
- [12]Mathon NF, Lloyd AC. Cell senescence and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2001, 1(3): 203-213.
- [13]张艳,柴岗,刘伟,等.软骨细胞老化特征及机制的研究进展[J].上海第二医科大学学报,2004,24(4):322-325.
- [14]Dimri GP, Lee X, Basile G, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(20): 9363-9367.
- [15]Martin JA, Buckwalter JA. The role of chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis and in limiting cartilage repair[J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85A(Suppl 2): 106-110.
- [16]李良军,雷光华,涂敏,等.骨关节炎软骨中衰老 β -半乳糖苷酶和 c-Fos 蛋白的表达[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(2):196-200.
- [17]胡阿威,张磊,吕建芳,等.复方健骨关节汤治疗骨关节炎的实验研究[J].中国中医骨伤科杂志,2007,15(2):42-46.
- [18]卓勤,徐琦.补肾益精药物对老年小鼠 DNA 双链结构及损伤修复能力的影响[J].中国中医基础医学杂志,1998,4(9):40-44.
- [19]李爱萍,何昌谋.独活寄生汤对兔膝骨关节炎体液中 NO、SOD 水平的影响[J].陕西中医,2010,31(10):1430-1431.

(收稿日期:2012-01-09;修回日期:2012-02-07)