

髓病理论及其在骨病学中的应用

胡雪琴, 金红婷, 施振宇, 童培建

(浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006)

摘要 髓是维持人体生命活动的基本物质。中医文献对髓的认识较为丰富, 但缺乏对髓病理论的系统研究。本文溯本求源, 介绍了髓的概念, 梳理了髓病理论的历史源流, 探讨了髓的物质基础和功能, 总结了髓病理论在骨病学中的应用进展。

关键词 髓; 髓病理论; 髓系骨病; 骨稳态; 骨系细胞

髓是维持人体生命活动的基本物质, 为奇恒之腑之一。中医文献对髓的认识较为丰富, 但缺乏对髓病理论的系统研究。《素问·脉要精微论》曰: “骨者, 髓之府; 髓者, 骨之充也。” 髓是藏于骨腔内的精微物质, 藏于颅腔者为脑髓, 藏于脊髓管腔者为脊髓, 藏于骨腔者为骨髓, 统称“三髓”。魏晋时期的医家已经认识到脑髓、骨髓、脊髓虽然位置不同, 但相互贯通, 同出一源, 为后世研究髓病学说的“一源三岐”奠定了理论基础^[1]。

干细胞研究技术的发展, 为探索髓的生物学基础提供了可行的技术手段。多项研究发现, 干细胞及其组织微环境与髓在来源、分布和功能上具有很高的相似性; 益髓中药可通过影响干细胞及其组织微环境治疗多种髓系病证。因此, 通过对髓病理论进行系统深入的研究, 系统构建髓系病证的理论框架, 对推动中医学基础理论体系的创新发展具有重要意义。

1 髓病理论的历史源流

《说文解字》云: “髓者, 骨中脂也。” 中医学对髓的认识最早见于《史记·扁鹊仓公列传》: “疾之居腠理也, 汤熨之所及也; ……其在骨髓, 虽司命无奈之何”, 这里髓的概念是指深部的病位层次。《汉书·艺文志》也有“医经者, 原人血脉、经落、骨髓、阴阳、表里, 以起百病之本、死生之分”的记载。可见在秦汉时期, 髓已成为相对独立研究的学术领域, 而且髓与骨并提, 骨髓一体论成为中医髓学说的主干^[2]。《黄帝内经》对髓的认识主要有 2 个方面: 一是把“髓”作为“奇恒之腑”; 二是认为髓为液状物质, 即五液(汗、

溺、泣、唾、髓)之一^[3]。宋·洪迈《夷坚志》记载的张二大夫右足腕折骨破, 范接骨以治的案例, 提出了“凡人上自头, 下至足, 皆以髓为主, 故能恃以久长……。今大夫髓枯矣, 无复可接”的观点^[4], 是目前所见最早的髓病学说在骨伤科运用的病例, 阐明了髓枯骨萎为骨伤疾病的重要病机之一。在《黄帝内经》之后, 《脾胃论》《卫生宝鉴》《世医得效方》《景岳全书》《寓意草》《永乐大典》《古今图书汇编》等著作中对髓病学说均有论述。髓病理论在长期的临床实践和理论创新的基础上逐步发展。

《中西汇通医经精义》云: “肾系贯脊, 通于脊髓”。在此之前, 中医文献中并没有脊髓这一分类, 脊隶属于骨的范畴。此外, 唐宗海提出了五脏皆可治髓的观点, 丰富和扩充了髓病学说的内容。尽管诸髓形态、组织发育各异, 但诸髓皆由肾精化生, 是人体生理和病理的根本。《素问》中有“肾生养骨髓”“肾主身之骨髓”“肾不生, 则髓不能满”的记载, 《类经·脏象类》中也有“髓者, 骨之充也”的论述。因此, 我们认为肾精是多髓共病的本源, 肾气强则骨髓充满, 肾气弱则骨髓枯竭, 肾不生髓则百病将至。

随着干细胞尤其是骨髓干细胞对脑组织、心脏组织、骨组织、肝脏组织修复作用及机制的研究, 髓病理论的研究取得了若干进展, 髓病理论体系也逐渐清晰。全小林教授创造性地提出髓系疾病的概念, 将神经系统疾病从传统的三焦辨证中分离出来^[5]。王拥军教授提出的肾-髓-脑、肾-髓-骨等生物轴均以“肾髓系统”为核心^[1], 都是对髓病理论的丰富和发展。现代研究表明, 髓的生物学基础是干细胞及其组织微环境^[6]。例如, 有研究者发现坏死股骨头内骨髓间充质干细胞的增殖活性、成骨活性均下降, 而骨髓间充质干细胞具有分化为成骨细胞的潜力, 与骨髓的

基金项目: 国家自然科学基金项目(81873325, 81673997); 浙江省中医药科技计划项目(2019ZB040)

通讯作者: 童培建 E-mail: tongpeijian@163.com

功能类似^[7]。可见确实如中医学文献中所载,骨髓是骨骼发育、生长和代谢的重要物质基础。尽管诸髓形态、组织发育各异,但彼此之间存在着千丝万缕的联系,有学者称之为“泛髓关系”^[8]。

2 髓的物质基础与功能

2.1 髓的物质基础 目前,已有多项研究表明干细胞及其组织微环境与髓在功能上相近,是髓在细胞层次的存在形式,类似种子与土壤的关系。如骨髓间充质干细胞及其微环境对骨骼进行充填、滋养与修复,发挥“髓以养骨”的生理功能;神经干细胞产生大量脑组织细胞,并进行自我更新,为脑组织细胞提供足量的分化潜能细胞,发挥“髓以养脑”的生理功能。根据髓不同的分布部位,髓系疾病可具体分为髓系脑病、髓系骨病、髓系血病等。不同功能类型的干细胞及其组织微环境是髓在细胞层次的不同存在形式。有研究表明,骨质疏松症与阿尔茨海默病存在一些共有的致病因素、发病机制和信号通路^[9]。也有学者认识到髓的空虚是导致阿尔茨海默病与骨质疏松症发病的共同机制。这些研究提示“髓系骨病”和“髓系脑病”存在相似的物质基础和发病机制,同属髓系疾病。

2.2 髓的功能 机体内部不是处于固定不变的静止状态,而是处于动态平衡状态,内环境稳态是细胞维持正常生理功能和机体维持正常生命活动的必要条件。骨细胞的代谢平衡形成了骨组织内环境的稳态,是骨骼健康的标志。骨稳态的维持受到生长因子、细胞因子、激素等多种因素的调控。从这个意义上讲,髓具有调控骨稳态的功能。这一调控体系一旦被打破,骨组织内环境稳态就会失去平衡,发生“髓亏”“髓虚”“髓萎”。中医理论中也有“诸颤痿痿,腰脊难挺,皆属于髓”的论述,“髓虚”造成的骨稳态失衡被认为是骨骼相关疾病的共同生物学基础。

3 髓病理论在骨病学中的应用

人体的生长发育及体格的强弱皆依赖于髓的滋养,髓足则骨强体健,髓亏则骨虚体弱。“肾主骨,生髓”的理论提示,骨髓间充质干细胞不仅是骨组织工程的种子库,可向骨原细胞、成骨细胞、成脂细胞、破骨细胞等骨系细胞分化,而且能促进骨髓组织修复,为骨骼的生长发育提供稳定的内环境。骨骼相关疾病的病理基础是骨髓间充质干细胞调控的骨稳态体系被打破,骨稳态失衡,从而影响骨的生长和重建。以调节骨系细胞的阴阳平衡来维持骨稳态为指导,开

展防治髓系骨病的循证研究,对骨伤疾病理论研究和临床治疗均有重要的指导意义。

3.1 髓系骨病的病机 《素问·痿论》云:“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿。”骨病的一个重要病机就是骨枯髓萎,骨系细胞消长失衡,骨的正常代谢活动出现障碍,动态的骨重建过程失去平衡,最终形成以骨稳态失衡为特征的髓系骨病。骨系细胞代谢的信号通路和信号转导是髓系骨病研究的热点。Smad 蛋白家族与骨形态发生蛋白^[10]、Wnt/ β -catenin^[11]、核因子 κ B 受体活化因子/核因子 κ B 受体活化因子配体/骨保护素^[12]等信号通路均可作为“髓活骨”治疗的靶点,实现“调髓活骨”的目的。

骨坏死早期多表现为局部微骨折,成骨和破骨失衡,导致骨稳态无法维持。犬自体骨髓间充质干细胞经动脉回输后能迁移至股骨头坏死区,并分化为成骨细胞,可减弱甚至逆转骨稳态的失衡^[13]。经典名方右归饮协同转染血管内皮生长因子的间充质干细胞移植治疗激素性股骨头坏死,能促进血管再生,较好地改善血液循环与骨修复重建,增强骨髓间充质干细胞的成骨能力^[14]。通过集落细胞刺激因子动员外周血干细胞,再经股骨头主要供血动脉旋股内侧动脉移植骨髓间充质干细胞,能增加股骨头内血管内皮生长因子和转化生长因子- β 等生长因子的表达,促进血管再生,改善缺血,创造有利于骨髓间充质干细胞增殖分化的微环境,实现“髓生骨”以修复坏死骨组织^[15]。这些研究不仅深化了对髓系骨病生物学机制的认识,而且探索和丰富了调髓新治法——益肾调髓活骨。补肾填精以生髓,活血通脉以调髓,生髓调髓以活骨。活骨的根本在于调髓,通过骨髓间充质干细胞的移植治疗,局部直接输入“髓”使其速生,建立血液循环和改善微环境以生“髓”,实现“髓足骨强”的目的。

3.2 髓系骨病的生物轴调控 国内医学界运用现代医学技术对中医学“肾”本质的研究多集中在下丘脑-垂体-靶腺轴。以沈自尹院士为代表的很多研究者,认为肾本质与神经内分泌免疫调节网络有关,提出肾阳虚是下丘脑-垂体-靶腺轴功能失常,推测肾阳虚证的发病环节主要在下丘脑^[16]。因此,肾虚理论的现代研究多围绕神经-内分泌-免疫调节网络展开。

肾主骨,骨为髓之府,肾、骨、髓三者之间具有密

切的生理病理联系,肾-骨-髓是一个整体系统^[17]。因而,髓病理论的生物轴在肾虚证的下丘脑-垂体-靶腺轴基础上被衍生到了细胞层面。童培建等^[18]以骨质疏松症、股骨头坏死等疾病为研究对象,发现下丘脑-垂体-靶腺轴可以直接或间接调控骨系细胞。可见,髓系骨病的生物轴应为下丘脑-垂体-靶腺-骨系细胞,它调控着周期性的、动态的、稳定的骨吸收和骨生成,即骨重建过程,实现骨稳态的平衡和机体的阴阳平衡。

3.3 益髓中药在髓系骨病治疗中的应用 临床上以补肾益髓中药治疗骨坏死、骨质疏松症等相关骨病的效果已得到认可。补肾益髓中药具有类性激素样作用,主要机制是调节下丘脑-垂体-靶腺-骨系细胞轴的功能。经典的补肾益髓方六味地黄丸、金匱肾气丸、二仙丸等均有不同程度的促进骨髓间充质干细胞成骨分化与矿化的能力^[19]。益髓中药如杜仲、淫羊藿、肉苁蓉、菟丝子、仙茅、补骨脂等均具有良好的促进成骨细胞增殖的作用,可通过多环节、多途径调节骨生成与骨吸收^[20-25]。

4 小 结

中医学髓病理论的历史悠久,在长期的临床实践和理论创新的基础上不断发展。从中医学理论和现代医学的干细胞理论来看,髓的物质基础是干细胞及其组织微环境,功能是维持内环境稳态,这种内环境稳态一旦被打破就会发生“髓亏”“髓虚”“髓萎”等髓系病证。根据髓的不同分布部位,髓系疾病可分为髓系脑病、髓系骨病、髓系血病等病证。

“髓虚”造成的骨稳态失衡被认为是髓系骨病的共同生物学基础。近年来以“调节骨系细胞的阴平阳秘来维持骨稳态”思想为指导,开展的髓系骨病的病机研究、生物轴调控研究和益髓中药在髓系骨病治疗中的应用研究,为“髓系骨病”的理论创新和疾病防护提供了新的思路。但目前中医“髓系骨病”理论与下丘脑-垂体-靶腺-骨系细胞轴之间的关联方面的研究尚少,有待进一步深入研究。

5 参考文献

- [1] 张紫嫣,黄雅薇,张新雪,等.“肾髓系统”的理论渊源[J].世界科学技术-中医药现代化,2017,19(5):744-748.
- [2] 郑炜.髓学说初探[J].上海中医药杂志,1992,(12):39-41.
- [3] 孙广仁.中医基础理论[M].北京:中国中医药出版社,2002:97.
- [4] 洪迈.夷坚支志[M].北京:中华书局,1981:145.
- [5] 王涵,吴学敏,顾成娟,等.诸颤瘫痪腰脊难挺皆属于髓——全小林髓系病病机探讨及干预[J].吉林中医药,2018,38(3):270-274.
- [6] 李瀚旻.髓本质研究进展[J].湖北中医药大学学报,2015,17(6):100-103.
- [7] ZHUN W, DONGHAI L, ZHOUYUAN Y, et al. Efficiency of Cell Therapy to GC-Induced ONFH: BMSCs with Dkk-1 Interference Is Not Superior to Unmodified BMSCs [J]. Stem Cells Int, 2018, (2): 1-9.
- [8] 刘伟,王新陆.泛髓论[J].中医药学刊,2005,23(12):2176-2177.
- [9] 朱音,舒冰,王拥军,等.骨质疏松症与阿尔茨海默病的相关性[J].世界中医药,2018,13(2):517-521.
- [10] HUANG RL, SUN YB, HO CK, et al. IL-6 potentiates BMP-2-induced osteogenesis and adipogenesis via two different BMPRII-mediated pathways [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2):144.
- [11] LEE WC, GUNTUR AR, LONG FX, et al. Energy metabolism of the osteoblast: implications for osteoporosis [J]. Endocr Rev, 2017, 38(3):255-266.
- [12] VARLEY I, HUGHES DC, GREEVES JP, et al. RANK/RANKL/OPG pathway: genetic associations with stress fracture period prevalence in elite athletes [J]. Bone, 2015, 71:131-136.
- [13] JIN HT, XU TT, CHEN QQ, et al. The fate and distribution of autologous bone marrow mesenchymal stem cells with Intra-Arterial infusion in osteonecrosis of the femoral head in Dogs [J]. Stem Cells Int, 2016, (9):1-10.
- [14] 王萧枫,许兵,童培建,等.右归饮协同干细胞转染 VEGF 移植修复激素性骨坏死的研究[J].中华中医药学刊,2013,31(9):1930-1933.
- [15] MAO Q, WANG W, XU T, et al. Combination treatment of biomechanical support and targeted intra-arterial infusion of peripheral blood stem cells mobilized by granulocyte-colony stimulating factor for the osteonecrosis of the femoral head: a randomized controlled clinical trial [J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(4):647-656.
- [16] 沈自尹.“肾的研究”通过“与时俱进”而不断进取[J].中国中西医结合杂志,2015,35(8):946-949.
- [17] 李佳,邓洋洋,孙鑫,等.“肾-精-髓-骨-关节软骨”系统联系的理论探讨[J].时珍国医国药,2016,27(3):656-658.

- [18] 童培建,姚新苗,金红婷,等. 基于肾主骨理论骨系细胞维持骨稳态的机制和应用研究[J]. 中国科技成果, 2017,18(20):69.
- [19] 程志安,韩凌,危建安,等. 六味地黄丸、金匱肾气丸及健骨二仙丸含药血清对 BMSCs 成脂、成骨细胞分化相关基因的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 261-265.
- [20] QI S, ZHENG H, CHEN C, et al. Du - Zhong(Eucommia ulmoides Oliv.) Cortex Extract Alleviates Lead Acetate - Induced Bone Loss in Rats [J]. Biol Trace Elem Res, 2018, (6): 1-9.
- [21] ZHANG S, FENG P, MO G, et al. Icariin influences adipogenic differentiation of stem cells affected by osteoblast - osteoclast co - culture and clinical research adipogenic[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 436-442.
- [22] LI TM, HUANG HC, SU CM, et al. Cistanche deserticola extract increases bone formation in osteoblasts [J]. J Pharm Pharmacol, 2012, 64(6): 897-907.
- [23] GAO JM, LI R, ZHANG L, et al. Cuscuta chinensis seeds water extraction protecting murine osteoblastic MC3T3 - E1 cells against tertiary butyl hydroperoxide induced injury[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(2): 587-595.
- [24] WANG L, HE YJ, HAN T, et al. Metabolites of curculigosside in rats and their antiosteoporotic activities in osteoblastic MC3T3 - E1 cells [J]. Fitoterapia, 2017, 117(24): 109-117.
- [25] AN J, YANG H, ZHANG Q, et al. Natural products for treatment of osteoporosis: The effects and mechanisms on promoting osteoblast - mediated bone formation [J]. Life Sci, 2016, 147: 46-58.

(收稿日期:2018-10-08 本文编辑:李晓乐)

• 通 知 •

全国水针刀微创技术及中医筋骨三针法学习班通知

水针刀微创技术、中医筋骨三针疗法是由北京世针联中医微创针法研究院院长吴汉卿教授经过 30 余年潜心研究,在传统九针、刀针、水针疗法、针挑疗法、运动针法及太极针法基础上,根据中医经筋学说及软组织解剖学所总结的融中西医针法于一体的中医微创技术。该技术已被纳入国家中医药管理局“中医医疗适宜技术”,写入全国高等中医药院校创新教材,确定为中医药 I 类继续教育推广项目。该技术问世以来,全国性培训班已成功举办 200 余期,培训学员数万名,学员来自国内包括台湾、香港等地区及国外,如:马来西亚、新加坡、韩国、俄罗斯、澳大利亚、美国等,其“短、平、快”的治疗特点受到了国内外专家及广大学员的好评。为满足广大医师要求,继续举办学习班,培训内容如下。

水针刀微创技术、三氧融盘技术 ①水针刀微创技术结合三氧融盘技术治疗软组织损伤病,如:颈椎病、肩关节周围炎、肘关节病变、腕管综合征、腰椎间盘突出症、膝关节病变、坐骨神经痛、臀上皮神经痛、风湿类风湿关节炎、腱鞘炎、跟痛症等骨伤疼痛疾病。②水针刀尸体解剖微创入路内容:该班在医学院解剖馆进行,结合新鲜尸体全面讲解人体全身三维解剖以及三针法定位、进针方向、针下层次、危险区的划分、常用针法及操作技巧等内容,学员能自己动手练习。

中医筋骨三针疗法 中医筋骨三针疗法分为微型筋骨三针疗法与巨型筋骨三针疗法 2 种,微型筋骨三针疗法的优点:该针具针体细如银针,创伤微、痛苦小,融合了中医针法和西医刀法,定位独特,针法灵活多变,既有微创针刀的松解分离功能,又有针灸的补泻候气、疏通经络功能;该疗法主治:中风偏瘫、失语症、三叉神经痛、面瘫、肋间神经痛、坐骨神经痛、皮神经卡压症、四肢末端病等。巨型筋骨三针疗法的优点:该针法有钝性松解、安全可靠、通透力强、松解力度大等特点。其主要针法有:筋膜扇形撬拨法、筋骨减压术、椎间孔针旋转术等 10 大针法;该疗法主治:颈腰椎术后综合征、腰椎管狭窄症、强直性脊柱炎驼背、颈 1 横突综合征、颈 7 棘突综合征等临床疑难病。同时培训水针刀松解埋线技术内容:脊背九大诊疗区,应用水针刀松解、注射、磁线留置并配合整脊手法快速治愈颈性心脏病、颈性咽炎、面瘫、癫痫、慢性支气管炎、哮喘、胃炎、胃溃疡、结肠炎、生殖疾病等;并教授三氧自血疗法治疗心脑血管疾病,乙肝、丙肝、脂肪肝等肝病,妇科疾病及皮肤病性病等。

培训时间:每月 1 日正式上课,学期 12 天,请提前 1 天报到。

培训方式及待遇:学习班由吴汉卿教授主讲,采用小班授课,理论结合临床实习和尸体解剖操作,学期结束后颁发培训证书及 I 类继续教育学分证书。

培训地址:①北京班地址:北京市东城区广渠门内夕照寺街东玖大厦 B 座 703 室,北京世针联中医微创针法研究院。②河南南阳班地址:河南省南阳市仲景路与天山路口,水针刀研究院。

联系电话:400 8377 618 **联系人:**黄建老师 13721820657, 0377-63282507

网址:www. shuizhendao. com (中华水针刀微创网)