

· 学术探讨 ·

从髓论治膝骨关节炎

吴丛姿¹, 金红婷², 童培建³

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江中医药大学骨伤研究所, 浙江 杭州 310053;

3. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

摘要 膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种慢性退行性病变,多见于中老年人群。中医学认为“肾主骨生髓”,该理论对 KOA 的治疗具有重要的指导意义;但是临床上既往多侧重于从肾虚角度治疗该病,而忽视了作为连接肾与骨的髓这一关键环节的作用。本文介绍了髓的内涵与生物学基础,分析了肾、髓、骨之间的联系,从干细胞角度论述了 KOA 的发病机制,总结了从髓论治 KOA 的方法,以期临床治疗 KOA 提供理论依据。

关键词 骨关节炎;膝;髓;间质干细胞

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种常见的慢性退行性关节疾病,其主要特征包括进行性软骨退变、软骨下骨重塑、半月板损伤、骨髓损伤和滑膜炎,主要症状表现为疼痛和关节活动障碍^[1]。该病在我国的患病率为 18%^[2],若治疗不当或延误治疗将会引起关节畸形甚至残疾,严重影响患者正常生活和工作。中医学认为“肾主骨生髓”,该理论对 KOA 的治疗具有重要的指导意义;但是临床上既往多侧重于从肾虚角度治疗该病,而忽视了作为连接肾与骨的髓这一关键环节的作用。本文就从髓论治 KOA 的有关内容阐述如下。

1 髓的内涵与生物学基础

1.1 髓的内涵 髓为奇恒之腑,亦脏亦腑,非脏非腑,是维持人体生命活动的基本物质,因其分布部位不同分为脑髓、骨髓、脊髓,三者同出一源,皆由肾所生^[3]。其中骨髓与骨病关系最为密切。早在《素问·脉要精微论》中就载有“骨者髓之府”。汉代许慎在《说文解字》中将“髓”定义为“骨中脂”。因此,可将“髓”视为骨髓中充养骨骼的精微物质。髓的产生与肾关系密切,《素问·阴阳应象大论》曰:“肾生骨髓”,表明肾之精气能长骨髓;同时骨与髓又可反映肾气,即“在体为骨”^[4]。若肾虚无以生髓则会发为骨病,即《素问·痿论》的“骨枯而髓减,发为骨痿”。

1.2 髓的生物学基础 间充质干细胞(mesenchymal

stem cells, MSCs)是一类具有自我复制和多向分化能力的多能祖细胞^[5]。目前,已有多项研究^[6-11]表明干细胞与髓存在相似性,主要体现在 2 个方面:一是功能上的相似性。现代医学所提及的干细胞具有分化成骨、软骨、脂肪等组织以及参与造血等功能,与髓具有藏精气、充骨化血功能类似^[6-8]。二是治疗疾病上的相似性。已有多项研究发现股骨头坏死、骨质疏松等骨病存在干细胞功能紊乱,而补肾益髓中药能直接作用于干细胞,可以促进骨病的恢复^[9-11]。有研究^[10]认为,补肾益髓的方剂能够明显促进股骨头坏死兔股骨近端自体骨髓 MSCs 的增殖和成骨活性,增强其修复能力,对于股骨头坏死具有一定的治疗效果。将小鼠干细胞的 β -catenin 条件性敲除后,补肾益髓方无法发挥挽救骨质疏松样表型的作用,提示干细胞是补肾益髓方抗骨质疏松作用的靶点,该方主要通过干细胞中的 β -catenin 信号传导起作用^[11]。

2 肾-髓-骨之间的联系

肾-髓-骨之间的联系可表现在 3 个方面:首先,肾、髓、骨在生理上密不可分。《素问·宣明五气篇》记载五脏各有所主,而肾主骨;《灵枢·九针十二原》曰:“少阴者,冬脉也,伏行而濡骨髓者。”足少阴肾经能够通过经络濡养骨髓。其次,肾、髓、骨在病理上相互影响。《素问·痿论》云:“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿。”骨与关节失去髓的滋养,就会出现诸如骨骼脆弱无力、发育不良等各种骨伤疾病,表现为“肾虚髓萎骨枯”的病机^[12]。最后,从现代医学角度来看,肾、髓、骨的平衡依赖于调控轴^[13-18]。

基金项目:国家自然科学基金项目(81873324);浙江省中医药科技计划项目(2018ZZ011, 2021ZZ014)

通讯作者:童培建 E-mail:tpjzjtem@139.com

沈自尹^[13]揭示了肾的物质基础为下丘脑-垂体-靶腺(hypothalamus-pituitary-target gland, HPT)轴。肾、骨之间存在着联系,可通过下丘脑-垂体-肾上腺-骨系细胞轴维持骨稳态来体现^[14]。然而,目前的研究尚不能充分证明肾、髓之间存在调控轴。但是就髓与干细胞的相似性而言,HPT轴对骨代谢中干细胞的行为具有潜在的影响。HPT轴通过Wnt/ β -catenin、ephrinB2/EphB4、Janus 激酶/信号转导与转录激活子、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等信号通路,调控干细胞-骨系细胞的生物学联系,对下游的骨细胞发挥调节作用^[15-18]。由此可以推测,下丘脑-垂体-靶腺-干细胞-骨系细胞轴可能是调控肾、髓、骨之间关系的核心轴。

3 从干细胞角度论述 KOA 的发病机制

KOA 属中医“痹证”“骨痹”的范畴。《素问·刺节论》将其临床症状描述为“骨髓酸痛,寒气至”,而《素问·逆调论》则阐述了根本病因在于“肾不生,则髓不能满”^[19]。中医认为 KOA 病机为:肾虚导致髓对精气的藏泻和转化异常,骨与关节组织内环境失稳,从而引起骨与关节的病损^[20-22]。关节软骨为 KOA 的主要受累部位,而软骨下骨的病变同样在 KOA 疾病进展中发挥着重要作用^[23]。软骨下骨的稳态被破坏也是 KOA 的重要病理变化^[24]。KOA 发生时,成骨细胞和破骨细胞(软骨细胞)的表型发生改变,使成骨细胞的活动大于破骨细胞的活动,导致软骨下骨中 TGF- β 的水平升高,促使 MSCs 和骨祖细胞的聚集,从而出现软骨下骨硬化、骨髓损伤、骨小梁变薄等病变^[25]。

MSCs 可直接调控软骨下骨干细胞稳态,与干细胞参与的骨重塑和骨吸收活动密切相关。KOA 模型大鼠注射 MSCs 后软骨下骨骨体积分数、骨小梁数量显著增加,骨小梁分离度降低,MSCs 通过保护软骨下骨的微结构,平衡软骨中基质金属蛋白酶-13/金属蛋白酶组织抑制因子-1 的比例,促进自噬,从而延缓大鼠 OA 病情进展^[26]。研究表明 HPT 轴同样对 KOA 干细胞稳态起调节作用,如促肾上腺皮质激素作为 HPT 的组成部分,能够上调 $\alpha 2$ 巨球蛋白的表达,进而诱导转化生长因子 β 表达,促进 MSCs 向成骨细胞分化^[27]。血管加压素过多则抑制原代骨髓基质细胞培养物中的成骨细胞形成,而催产素与其作用

相反^[28]。此外,生长激素、促卵泡激素、促甲状腺激素、催乳素等也可通过 G 蛋白偶联受体直接调节干细胞^[29]。因此,HPT 轴能够通过一系列复杂环节和机制调节干细胞及其周围关节组织微环境,影响软骨下骨的修复过程,体现肾、髓对骨的调控。

4 从髓论治 KOA 的方法

针对“肾虚髓萎”的病机,治疗 KOA 应以补肾益髓为主,再根据不同证型辨证论治,共奏肾髓同治之效。按照给药途径不同可分为内源性调髓法与外源性补髓法。

4.1 内源性调髓法 内源性调髓法主要是服用补肾益髓方药治疗 KOA,调节关节处微环境的平衡,从而达到阴平阳秘。如袁家骏等^[30]将 70 例早期 KOA 患者随机分为 2 组,分别采用口服补肾活血汤(含有 9 味高频调髓药^[31])和塞来昔布胶囊治疗,结果发现前者在缓解膝关节疼痛、改善膝关节功能、延缓病变进展方面的疗效优于后者。孙荣新^[32]将 60 例 KOA 患者随机分为 2 组,分别采用右归饮内服联合玻璃酸钠关节腔内注射与单纯玻璃酸钠关节腔注射治疗,结果发现前者的临床疗效优于后者。对于肝肾亏虚、肾阳虚等不同证型,临床上运用补肾益髓方药治疗 KOA 也能发挥良好效果,且不良反应较少^[33]。

4.2 外源性补髓法 外源性补髓法指在膝关节腔内注射干细胞,使干细胞发挥髓样作用,滋养修复软骨下骨。目前用于治疗 KOA 的主要药物是非甾体类消炎药,然而长期使用此类药常导致不良反应的发生^[34]。干细胞疗法因其临床疗效明显且不良反应少,近年来被临床上广泛应用。目前临床应用最广泛的为起源于骨髓和脂肪的 MSCs^[35]。Pers 等^[36]对 18 例严重 KOA 患者行关节内注射脂肪干细胞(adipose stem cells, ASCs)治疗,结果发现 ASCs 能够调节免疫细胞并发挥持续性的免疫调节作用。张圣扬等^[37]将 108 例 KOA 患者随机分为膝关节注射自体 ASCs 组和透明质酸组,结果发现膝关节注射自体 ASCs 的疗效优于透明质酸组;并证明 ASCs 能减少软骨下骨磨损。Chahal 等^[38]对 12 名重症 KOA 患者采用骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)注射治疗,随访 12 个月后发现 KOA 患者的疼痛症状明显得到改善。MSCs 治疗 KOA 也许与多条信号通路参与 MSCs 的分化有关^[39-40]。Lian 等^[41]研究认为,晚期 KOA 患者软骨下骨干细胞较

BMSCs 表现出异常的高成骨分化倾向,并认为注射正常干细胞也许能替代异常软骨下骨干细胞发挥调节作用,减少软骨下骨硬化和异常骨形成。

5 小 结

“肾主骨生髓”理论在临床上对 KOA 的治疗具有重要的指导意义,但既往多偏重于从肾虚角度治疗该病,而忽视了髓的作用。髓藏于骨腔,具有藏精气、充骨化血的功能。骨与关节一旦失去髓的滋养,则易出现诸如骨骼脆弱无力、发育不良等各种骨伤疾病。而且现代医学所提及的干细胞与髓在来源、分布和功能上具有很高的相似性,是髓的生物学基础。关节软骨为 KOA 的主要受累部位,而软骨下骨的病变同样在 KOA 疾病进展中发挥着重要作用。软骨下骨干细胞的稳态失衡可导致 KOA 的发生,而 MSCs 可直接调控软骨下骨干细胞稳态,与干细胞参与的骨重塑和骨吸收活动密切相关。目前从髓论治 KOA 主要有内源性调髓与外源性补髓两种治疗方法,且这两种方法在临床上均取得了满意的疗效。总之,从髓论治 KOA 不仅可以丰富“肾主骨生髓”的理论内涵,还能深化对 KOA 的理解,并为其他骨病的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] HARRELL C R, MARKOVIC B S, FELLABAUM C, et al. Mesenchymal stem cell - based therapy of osteoarthritis: Current knowledge and future perspectives [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 2318 - 2326.
- [2] 王斌, 邢丹, 董圣杰, 等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 134 - 142.
- [3] 张紫嫣, 黄雅薇, 张新雪, 等. “骨髓系统”的理论渊源 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2017, 19(5): 744 - 748.
- [4] 张荣华, 欧阳菁. 肾主骨生髓理论与骨髓间充质干细胞骨向分化 [J]. 中医杂志, 2006, 47(10): 730 - 732.
- [5] 王连, 侯鹏, 蒋涛, 等. 不同来源间充质干细胞在膝关节软骨修复中的临床研究进展 [J]. 中国骨伤, 2017, 30(6): 581 - 586.
- [6] 胡雪琴, 金红婷, 肖鲁伟, 等. “浙派中医”骨伤学家肖鲁伟辨治“髓系骨病”的学术经验 [J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(10): 1071 - 1073.
- [7] 卞琴, 沈自尹, 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.
- [8] 张进, 徐志伟, 陈群, 等. 干细胞与中医基础理论中的先天之精学说 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(7): 189 - 192.
- [9] 刘幸明, 赵永杰, 蔡俊笙, 等. 补肾中药对老化间充质干细胞内外微环境改变及其分化方向调控的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(9): 2233 - 2236.
- [10] 刘铨, 杜斌, 孙光权, 等. 右归饮诱导骨髓间充质干细胞修复兔激素型股骨头坏死的实验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(6): 809 - 814.
- [11] XIA C, ZOU Z, FANG L, et al. Bushenhuoxue formula promotes osteogenic differentiation of growth plate chondrocytes through β -catenin-dependent manner during osteoporosis [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110.
- [12] 胡雪琴, 金红婷, 施振宇, 等. 髓病理论及其在骨病学中的应用 [J]. 中医正骨, 2018, 30(11): 39 - 42.
- [13] 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.
- [14] XU T T, JIN H T, TONG P J. Essence of “Shen (Kidney) controlling bones”: conceptual analysis based on hypothalamic - pituitary - adrenal - osteo - related cells axis [J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(11): 806 - 808.
- [15] WEIVODA M M, RUAN M, HACHFELD C M, et al. Wnt signaling inhibits osteoclast differentiation by activating canonical and noncanonical cAMP/PKA pathways [J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(1): 65 - 75.
- [16] ELANGO J, RAHMAN S U, HENROTIN Y, et al. Parathyroid hormone - related protein (PTHrP) accelerates soluble RANKL signals for downregulation of osteogenesis of bone mesenchymal stem cells [J]. J Clin Med, 2019, 8(6): 836.
- [17] TIERNEY E G, MCSORLEY K, HASTINGS C L, et al. High levels of ephrinB2 over - expression increases the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells and promotes enhanced cell mediated mineralisation in a polyethyleneimine - ephrinB2 gene - activated matrix [J]. J Control Release, 2013, 165(3): 173 - 182.
- [18] CRANE J L, CAO X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF - β signaling in bone remodeling [J]. J Clin Inves, 2014, 124(2): 466 - 472.
- [19] 孙雪莲, 刘渊. 从中医“肾主骨”理论出发防治骨关节炎 [J]. 西部中医药, 2016, 29(3): 48 - 50.
- [20] CAMERNIK K, MIHELIC A, MIHALIC R, et al. Comprehensive analysis of skeletal muscle - and bone - derived mesenchymal stem/stromal cells in patients with osteoarthritis and femoral neck fracture [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 146.
- [21] MCGONAGLE D, BABOOLAL T G, JONES E. Native joint-resident mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(12): 761 - 772.

- 719 – 730.
- [22] BARNETT R. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2018, 391(10134): 1985.
- [23] LI G, YIN J, GAO J, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(6): 223.
- [24] 李西海, 叶蕤芝. 从肾通于脑初探下丘脑 – 垂体 – 靶腺轴与骨关节炎的关系[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2342 – 2345.
- [25] ZHEN G, CAO X. Targeting TGF β signaling in subchondral bone and articular cartilage homeostasis[J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(5): 227 – 236.
- [26] CHEN W, SUN Y, GU X, et al. Conditioned medium of mesenchymal stem cells delays osteoarthritis progression in a rat model by protecting subchondral bone, maintaining matrix homeostasis, and enhancing autophagy[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2019, 13(9): 1618 – 1628.
- [27] SADEGHI F, VAHEDNIA E, NADERI MESHKIN H, et al. The effect of adrenocorticotrophic hormone on alpha – 2 – macroglobulin in osteoblasts derived from human mesenchymal stem cells[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(8): 4784 – 4790.
- [28] SUN L, TAMMA R, YUEN T, et al. Functions of vasopressin and oxytocin in bone mass regulation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(1): 164 – 169.
- [29] ZAIDI M, NEW M I, BLAIR H C, et al. Actions of pituitary hormones beyond traditional targets[J]. J Endocrinol, 2018, 237(3): R83 – R98.
- [30] 袁家骏, 罗程, 黄毅, 等. 口服自拟补肾活血汤治疗早期膝骨关节炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2017, 29(8): 26 – 32.
- [31] 刘源香. 髓的中医文献研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [32] 孙荣新. 右归饮加减内服联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝骨关节炎(脾肾阳虚型)的临床疗效观察[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [33] 田惠萍, 刘莹, 王海洋, 等. 膝骨关节炎的中医药治疗临床研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(1): 67 – 71.
- [34] MCALINDON T E, BANNURU R R, SULLIVAN M C, et al. OARSI guidelines for the non – surgical management of knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(3): 363 – 388.
- [35] OKUMACHI E, LEE S Y, NIKURA T, et al. Comparative analysis of rat mesenchymal stem cells derived from slow and fast skeletal muscle in vitro[J]. Int Orthop, 2015, 39(3): 569 – 576.
- [36] PERS Y M, QUENTIN J, FEIRREIRA R, et al. Injection of adipose-derived stromal cells in the knee of patients with severe osteoarthritis has a systemic effect and promotes an anti-inflammatory phenotype of circulating immune cells[J]. Theranostics, 2018, 8(20): 5519 – 5528.
- [37] 张圣扬, 吕帅洁, 丁权威, 等. 自体脂肪干细胞关节腔内注射治疗膝骨关节炎的随机对照研究[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(23): 1426 – 1434.
- [38] CHAHAL J, GÓMEZ – ARISTIZÁBAL A, SHESTOPALOFF K, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cell treatment in patients with osteoarthritis results in overall improvement in pain and symptoms and reduces synovial inflammation[J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(8): 746 – 757.
- [39] WANG P E, DONG R, WANG B L, et al. Genome – wide microRNA screening reveals miR – 582 – 5p as a mesenchymal stem cell – specific microRNA in subchondral bone of the human knee joint[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 21877 – 21888.
- [40] NI Z, ZHOU S, LI S, et al. Exosomes: roles and therapeutic potential in osteoarthritis[J]. Bone Res, 2020, 8: 25.
- [41] LIAN W S, WU R W, LEE M S, et al. Subchondral mesenchymal stem cells from osteoarthritic knees display high osteogenic differentiation capacity through microRNA – 29a regulation of HDAC4[J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(12): 1327 – 1340.

(收稿日期: 2020-09-08 本文编辑: 时红磊)

(上接第 51 页)

- [34] ZHANG L, LIU Y, HUANG Z N, et al. Toxicity effects of methylene blue on rat intervertebral disc annulus fibrosus cells[J]. Pain physician, 2019, 22(2): 155 – 164.
- [35] 刘春雨, 金丽, 彭宝淦. 硬膜外注入亚甲蓝对腰椎脊髓及脊神经节结构的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(38): 6160 – 6164.
- [36] 刘春雨, 彭宝淦, 高春华, 等. 硬膜外腔注入亚甲蓝对大鼠腰椎脊髓及脊神经节功能的电生理影响[J]. 脊柱外科杂志, 2012, 10(5): 304 – 309.
- [37] LAMARQUE G C C, MÉNDEZ D A C, MATOS A A, et al. Cytotoxic effect and apoptosis pathways activated by methylene blue-mediated photodynamic therapy in fibroblasts[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2020, 29: 101654.
- [38] 郝其全, 孙海燕, 袁超, 等. 经皮激光椎间盘减压术 + 亚甲蓝治疗椎间盘源性下腰痛效果观察[J]. 颈腰痛杂志, 2017, 38(2): 185 – 186.

(收稿日期: 2020-11-03 本文编辑: 吕宁)