

补肾活血药治疗骨质疏松症的研究进展

游翔宇¹, 王想福², 叶丙霖², 陈伟国², 赵恒¹, 张万乾¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

摘要 骨质疏松症(osteoporosis, OP)是骨科常见疾病,发病机制复杂。临床上应用补肾活血药治疗 OP 疗效显著,但其作用机制尚不明确。本文从单味药物和复方药物两个方面对补肾活血药治疗 OP 的应用现状进行了总结,从激活 Wnt/ β -catenin 信号通路、调控骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化、上调转化生长因子的表达几个方面对补肾活血药治疗 OP 作用机制的研究进展进行了综述。

关键词 骨质疏松;补肾;活血;药理作用;综述

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是骨代谢失衡导致的以骨量减少、骨脆性增加和易骨折为特征的全身性疾病,其病理特点主要有骨小梁数目减少、骨微结构退化、骨强度和骨密度降低等。目前治疗 OP 的常用药物主要包括促进骨形成药(钙剂、维生素 D、甲状旁腺激素、他汀类药物)、抑制骨吸收药(双膦酸盐类药物、雌激素、降钙素)和具有双重调节作用的药物(锶盐)。但应用这些药物进行抗 OP 治疗的风险尚无定论。OP 在中医学中属“骨痿”“骨痹”的范畴,其发生与肾密切相关。《素问·痿论篇》曰:“肾主身之骨髓。”《素问·六节藏象论篇》曰:“肾者,主蛰……其华在发,其充在骨。”肾虚元气不足,肢体失于濡养,气不足则运血无力、瘀血阻络。中医学认为 OP 的病因病机主要为肾虚血瘀,临床应用补肾活血药治疗 OP 取得了显著的疗效。虽然关于补肾活血药治疗 OP 作用机制的研究有很多,但具体机制目前仍不明确。本文从应用现状和作用机制两个方面,对补肾活血药治疗 OP 的研究进展进行了综述。

1 补肾活血药治疗 OP 的应用现状

1.1 单味药物的应用 具有补肾、活血功效的中药,如杜仲、淫羊藿、骨碎补和丹参等,对防治 OP 有一定作用。研究表明,淫羊藿对促进骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)向成骨细胞分化作用显著^[1]。单味中药治疗 OP 虽有一定的效果,但由于药性单一,临床疗效并不稳定。故临床应用单味中药防治 OP 并不多见。由于种种原因,现有的关

于单味补肾、活血中药防治 OP 的机制研究大多停留在动物实验阶段^[2-3],且研究结果难以与复方的作用机制研究有效结合。

1.2 复方药物的应用 在我国古代就有应用补肾、活血药物组方治疗 OP 的相关记载,且疗效显著。现代医疗技术的发展,极大地促进了补肾活血复方在防治 OP 中的推广和应用。骨质疏松性骨折是 OP 的严重并发症之一,临床常规处理以促进骨折愈合和减少并发症为主,然而治疗中存在骨折愈合缓慢、疼痛和肿胀消除不明显,甚至血栓形成等问题,对患者的生活质量造成极大的影响。但在常规治疗的基础上加用补肾活血方药,可以显著缩短骨折愈合时间、降低并发症的发生率。陈伟国等^[4]应用二仙汤联合经皮球囊扩张椎体后凸成形术治疗绝经后骨质疏松性椎体压缩性骨折,极大地缩短了患者的康复时间。以补肾活血中药组成的补肾活血方用于 OP 的治疗,疗效确切^[5-7]。补肾活血复方治疗 OP 具有应用广泛、疗效确切、易于被患者接受和安全性较高等优势。但由于复方药物的组成复杂,使得对复方治疗 OP 作用机制的研究相对困难。且由于患者个体的差异,方中药物的配伍关系也难以做到统一。

2 补肾活血药治疗 OP 的作用机制

2.1 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路是 Wnt 信号传导通路中的经典通路。Wnt 信号可以与低密度脂蛋白受体相关蛋白和卷曲蛋白结合,作用于胞质内的蓬乱蛋白,促进 β -catenin 的积累,并进入细胞核与核内转录因子相互作用调节靶基因的表达,促进成骨细胞形成。研究表明,补肾活血药物可激活 Wnt 信号通路,提高 β -catenin

基金项目:甘肃省科技计划项目(18JR3RA067, 20JR10RA357)

通讯作者:王想福 E-mail:wangxf_1969@163.com

在细胞内的含量,促进成骨细胞增殖^[8]。补肾活血药还可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路提升血清中雌二醇、碱性磷酸酶和骨钙素水平,增强机体成骨能力^[9]。王大伟等^[10]认为,补肾活血药可启动 Wnt/ β -catenin 信号通路,抑制破骨细胞增殖,进而减少骨吸收。

细胞的生长、发育和分化与 Wnt/ β -catenin 信号通路密切相关。 β -catenin 是 Wnt/ β -catenin 信号通路中最关键的成骨因子,也是治疗 OP 的重要作用靶点。因此,促使 β -catenin 在细胞内生成和累积可能是补肾活血药治疗 OP 的重要作用机制之一。

2.2 调控 BMSCs 向成骨细胞分化 BMSCs 是一种具有分化能力的细胞亚群,经诱导后可向成骨细胞、软骨细胞、肌腱细胞和肌管等方向分化。《灵枢·经脉》曰:“人始生,先成精……皮肤坚而毛发长。”《黄帝内经》曰:“肾藏精,精生髓,髓生骨。”“精”作为人体内的精微物质,可促进人的生长发育并濡养骨骼四肢。BMSCs 在一定条件下可分化为成骨细胞和肌细胞^[11],这与中医学肾主骨生髓理论高度契合^[12-13]。研究发现补肾活血药可促进大鼠 BMSCs 的成骨分化^[14]。李杨等^[15]研究发现,丹参提取物对大鼠 BMSCs 的增殖和成骨分化具有明显促进作用。此外,淫羊藿总黄酮和女贞子提取物也可以促进 BMSCs 向成骨细胞分化,从而提高骨的修复和再生能力^[16-17]。

BMSCs 具有易于移植和转染、不易引起免疫反应等优点。但 BMSCs 向成骨细胞分化是一个复杂的过程,对于如何准确把握 BMSCs 的分化方向,以及怎么明确补肾活血药通过调控 BMSCs 分化治疗 OP 的机制等问题,尚需更多的研究来解答。

2.3 上调转化生长因子的表达 转化生长因子- β (transformation growth factor- β , TGF- β) 是由 Roberts 等^[18]在 1981 年发现并分离的多肽蛋白,在特定条件下(如机体温度升高或内环境酸碱度改变)可转变为具有生物活性的二聚体参与调控骨形成^[19-20]。尚立芝等^[21]发现,补肾药物可通过增加 TGF- β 1 的表达促进骨形成。韩丽萍等^[22]研究发现,具有补肾活血功效的仙鹿壮骨方可提高 TGF- β 1 含量,促进骨形成。曲雷鸣等^[23]通过动物研究发现,鹿茸可调控下丘脑-肾-骨反馈机制,影响 TGF- β 1 含量,进而调控骨代谢。

TGF- β 是骨代谢过程中的重要调节因子,对骨

代谢具有双重调节作用,但其作用机制尚不明确。因此,对于 TGF- β 调节骨代谢的具体机制还需进行更深入的研究,才能为以 TGF- β 为靶点防治 OP 提供坚实的理论依据。

3 小 结

OP 的发生与肾、气、血关系密切。一方面,肾为先天之本,主骨而藏精,具有滋养骨骼并使其坚固有力的作用,肾的异常可致骨骼生理异常;另一方面,肾虚元气不足,易导致血液运行无力,气虚则血滞,血滞则精微不布,骨失所养,则见痿软疼痛。瘀血不去,新血不生,精无所化,肾精亏虚,肾虚和血瘀的共同作用可加速骨质疏松的发展,故补足肾气、化瘀通络是治疗 OP 的重要方法。

补肾活血药治疗 OP 的作用机制研究,目前多集中于激活 Wnt/ β -catenin 信号通路、调控 BMSCs 分化和上调 TGF- β 的表达方面,虽然取得了一些成果,但具体机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 迟利业,原超,卢义,等.淫羊藿含药血清对 BMSCs 中 Sirt1mRNA 的表达的影响[J].时珍国医国药,2018,29(11):2575-2577.
- [2] 郭威.丹参酮 II A 对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化影响的实验研究[D].锦州:辽宁医学院,2012.
- [3] 马江涛,万雷,黄宏兴.基于网络药理学探讨骨碎补治疗骨质疏松症的作用机制[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(4):490-496.
- [4] 陈伟国,王想福,叶丙霖,等.二仙汤联合经皮球囊扩张椎体后凸成形术治疗绝经后骨质疏松性椎体压缩性骨折临床研究[J].中国中医药信息杂志,2019,26(6):14-18.
- [5] 李智奎,孔俊博,赵王林.补肾活血方辅助治疗对绝经后骨质疏松患者炎症因子及骨代谢指标的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(9):1901-1904.
- [6] 周洁,林松青,王彬.补肾活血方治疗老年性骨质疏松症 35 例临床观察[J].湖南中医杂志,2018,34(5):11-13.
- [7] 吴海艳,王旭.参芪补肾活血方治疗糖尿病性骨质疏松的临床观察[J].辽宁中医杂志,2018,45(11):2314-2317.
- [8] 马威,潘静,胡必成,等.补肾活血中药对骨质疏松大鼠 Wnt 信号的影响[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(7):820-823.
- [9] 许兵,金红婷,刘慧,等.补肾活血颗粒对去势大鼠骨组织 Wnt/ β -Catenin 通路的影响研究[J].中华中医药杂志,2013,28(11):3400-3405.

(下转第 63 页)