

肾主骨生髓与绝经后骨质疏松症病理基础关系

● 睦承志*

关键词 肾主骨生髓 绝经后骨质疏松症 中医理论 生理 病理 关系

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是以骨量减少,骨组织显微结构退化,骨的脆性增加,极易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。其中绝经后骨质疏松症(Postmenopausal osteoporosis, PMOP)又称 I 型骨质疏松症,是妇女退行性病变之一,多发生绝经后 5~15 年,即年龄在 51~70 岁。临床主要表现为腰背疼痛,活动不利;身高缩短,驼背;易发生骨折(常见脊椎压缩性骨折及桡骨远端骨折)等。因本病严重影响中老年妇女的生存质量,故如何对其进行防治已成为当今医学领域研究的热点。

依据祖国医学的整体观念,遵循“肾主骨,生髓”的理论,笔者认为绝经后骨质疏松症是伴发人体衰老、机体生理顺应性下降的全身性、退行性骨病,是多种因素综合作用的结果。五脏虚损和气血功能紊乱与其发病密切相关,其中肾精不足、肾气虚衰是其核心病机,是主要发病因素和病理生理基础。

1 “肾主骨,生髓”与绝经后骨质疏松症发病的中医理论关系

1.1 “肾”与妇女绝经和衰老的关系 肾为先天之本,生命之根。肾藏精,主生长发育与生殖。肾所藏的精包括先天之精和后天之精,先天之精禀受于父母的生殖之精,所以称肾为“先天之本”,后天之精指脾胃运化而生的水谷精气和脏腑所化生的精气。女子生、长、壮、老、已的自然规律与肾中精气的盛衰存在着密切关系。《素问·上古天真论》曰:“女子七岁,

肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子;三七,肾气平均,故真牙生而长极;四七,筋骨坚,发长极,身体盛壮;五七,阳明脉衰,面始焦,发始堕;六七,三阳脉衰于上,面皆焦,发始白;七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”祖国医学认为妇女绝经后的主要生理改变是肾虚元气不足。伴随着妇女生长发育和衰老的过程,肾气在不同阶段存在生理规律性的变化。月经的来潮与断绝和肾气的盛衰、天癸的至竭、任冲的盛衰有直接关系,而肾气处于主导地位。肾气盛→天癸至→任通→冲盛→月经时下;肾气衰→任虚→冲少→天癸竭→闭经或绝经。天癸为阴精,属于精血一类,是促进性腺发育成熟的物质,由此而产生女血(月经)。天癸来源于肾精,肾气盛而天癸至,天癸至则性机能逐渐成熟;肾脏衰而天癸竭,天癸竭则表现为性机能衰竭。它随肾气的盛衰而盛衰。人的生长发育和衰老的全过程均由肾气及天癸的盛衰所主导。肾气由盛渐衰,天癸由于不能得到肾气的滋养而由少渐至衰竭,冲任二脉也随之而衰少,精血日趋不足,肾的阴阳平衡失调,不能激发、推动机体的正常生理活动,进而导致脏腑经络功能失调。因此,肾虚是导致机体退变的重要原因,肾气的衰弱是妇女衰老的中心环节。

1.2 “肾主骨,生髓”与绝经后骨质疏松症发病的中医理论关系 肾主骨生髓,骨骼的生长、发育、修复均有赖于肾中精气的充盈、滋养与推动。《素问·六节藏象论》曰:“肾者主蛰,封藏之本,精之处也,其充在骨。”《素问·四时刺逆从论》曰:“肾主身之骨髓。”《医经精义》曰:“肾藏精,精生髓,髓生骨,故骨者肾之所合也,髓者,肾精所生,精足则髓足,髓在骨内,髓足则骨强。”肾中所藏的先天之精是骨髓产生的物质始

* 作者简介 睦承志,男,医学硕士,厦门市第一医院主任医师。主要从事中西医结合骨科的临床和科研工作。

• 作者单位 福建中医学院 2005 级博士研究生(350003)

基,后天之精是骨髓充盈的物质保障,《灵枢·五癯津液别》曰:“五谷之津液和合而为膏者,内渗于骨空。”由脾胃运化输布而来的水谷精气,与肾中所藏的精气相合,在肾中所藏先天精气的激发作用下,生成骨髓滋养骨骼。肾精充足,则骨髓生化有源,骨骼才能得到骨髓的充分濡润而坚固有力。若肾精虚少,骨髓化源不足,不能濡养骨骼,便会出现骨质失养,引发骨质疏松。《素问·痿论篇第四十四》曰:“肾者,水脏也,今水不胜火,则骨枯而髓虚,故足不任身,发为骨痿。”《素问·脉要精微论》曰:“腰者,肾之府,转摇不能,肾将惫矣。骨者,髓之府,不能久立,行则振掉,骨将惫矣。”《素问·生气通天论》曰:“因而强力,肾气乃伤,高骨乃坏。”《素问·长刺节论》曰:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛。”由此可见绝经后骨质疏松症的病机关键是肾虚精衰,骨髓亏虚,骨骼失养。从症状上看,妇女绝经后因肾精亏损,不能充养骨髓和脑髓,不能循阳脉上荣耳面发瞳,可导致身材变矮,驼背弯腰;脊痛肢酸,活动不利;动作迟缓,易于骨折;以及神疲健忘,面焦形坏;耳鸣眼花,发堕齿槁等骨质疏松综合表现。

2 “肾主骨,生髓”与绝经后骨质疏松症现代生理病理基础的关系

2.1 “肾”及“肾主骨,生髓”的现代生理学意义 祖国医学中的“藏象”,不是单纯的解剖学概念,也不是局限于单一器官的功能,而且是相互关联的生理功能在系统意义上的组合,它可以涉及西医多脏器、多系统的相关结构和功能。中医肾本质的现代研究证实,中医学的“肾”涉及到内分泌、神经、免疫、生殖、代谢等多种功能,对全身的生理功能尤其是对生长、发育、壮盛、衰老及繁殖等均有重要的调控作用。

对中医学“肾”的理解可以概括为以下两个方面内容:①解剖学意义上的肾脏,即“肾者水脏,主津液。”维持体内津液代谢平衡是肾脏的主要功能之一,与现代医学中肾脏在泌尿系统的作用相类似,与水及电解质代谢平衡有着极大的关系。②综合功能意义上的“肾”,具有“藏精、主生长、发育与生殖”等功能,涵盖生殖系统、内分泌系统、神经系统等多系统的功能。

基于现代医学对骨代谢物质基础的认识,联系祖国医学有关“肾”与骨骼之间关系的描述,可以认为“肾主骨,生髓”理论中的“肾”事实上包括了解剖学上的肾脏,以及所有与骨代谢有关的组织、器官。因此,“肾主骨,生髓”理论也可以概括为两个方面:①从解剖学意义上的肾脏对骨代谢的影响来理解,可以称为狭义的肾主骨,其实

质主要指肾脏 1α 羟化酶的活性及肾脏对钙磷代谢的调控;②从肾脏以外调节因素的角度,即从中医学综合概念意义上的“肾”对骨代谢的复杂调控网络来理解,可以称为是广义的肾主骨,即包括对下丘脑-垂体-靶腺轴不同环节、不同层面功能的概括,也包括骨骼组织局部微环境各种调节因子的功能。

2.2 “肾主骨,生髓”与绝经后骨质疏松症现代生理病理基础的关系

2.2.1 解剖学意义上的肾脏对骨代谢的影响 维生素D在维持正常骨钙化、钙平衡及肠道钙吸收等方面起着十分重要的作用。然而源于皮肤合成的和食物中的维生素D本身并没有生物活性,必须在肝脏中经25羟化酶的羟化,转化成 $25(\text{OH})\text{D}_3$,转运至肾皮质后被位于肾脏近曲小管上皮细胞线粒体内的 1α 羟化酶羟化为 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 才能发挥骨代谢调节激素的生理效应。生理剂量的 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可促进小肠钙磷吸收,促进钙盐沉积,还可刺激成骨细胞分泌胶原蛋白,促进骨有机基质的成熟,从而有利于成骨。由于 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 在调节骨的生长发育方面有明确的作用机制,因此它可能是肾主骨的物质基础之一。此外,肾脏还可通过对经肾排泄的钙磷的重吸收来调节血浆中的钙磷浓度。在一定意义上,钙、磷代谢异常会影响骨的生长和发育。肾功能正常是维护人体钙磷代谢正常所必需的条件。若肾脏功能衰退时,肾精不足(如肾功能异常,包括 $1-\alpha$ 羟化酶系统异常),一方面,可以影响活性维生素D的生成,导致肠钙吸收减少,骨矿化延迟,成骨不足,破骨增加;另一方面,由于血中代谢物滞留,血磷增高,血钙降低,钙磷比例失调,从而影响钙盐在骨有基质中的沉积,两方面因素均为发生骨质疏松的病理基础。

此外,肾脏是生成促红细胞生成因子(EPO)的重要场所,90%内源性EPO由肾脏远曲小管、肾脏皮质、髓质小管周围的毛细血管内皮细胞产生。EPO是一个由193个氨基酸组成的糖蛋白激素。EPO可促进原始红细胞的增生分化成熟、促进骨髓内网织红细胞的释放、促进骨髓对铁的吸收,有利于红细胞生成^[1],为骨骼的生长发育提供了必要的物质条件,这进一步证明了中医“髓能养骨”理论的客观性。

2.2.2 中医学综合概念意义上的“肾”对骨代谢的影响 下丘脑、垂体的靶腺包括甲状腺、甲状旁腺、性腺以及肾上腺等。它们通过分泌不同的激素发挥对骨代谢的调控作用,如垂体直接分泌的生长激素,虽然不直接作用于骨和软骨,但生长激素经肾(或肝)转化为类

胰岛素因子一类的物质,可作用于成骨细胞和骨细胞,促进胶原和硫酸软骨素的合成及沉积。又如甲状旁腺分泌的甲状旁腺激素(PTH),是调节钙、磷代谢的重要激素,在血钙水平降低时,PTH 升高,使破骨细胞的活性增加,骨吸收增强,大量骨钙入血;血钙增高时,PTH 则降低,破骨活动减弱。甲状腺的旁滤泡分泌的降钙素(CT)可以直接作用于破骨细胞受体,抑制破骨细胞活性,减少骨吸收。甲状腺分泌甲状腺素可直接刺激破骨细胞导致骨吸收,甲状腺激素分泌过多时成骨、破骨细胞活性增高,骨转化率增高。肾上腺皮质分泌的皮质醇可直接抑制成骨细胞的骨基质合成,减少肠钙吸收,增加尿钙排出,抑制蛋白质合成,使其分解增加导致负钙及负氮平衡,使骨生成障碍。主要由性腺分泌的雌激素可以促进成骨细胞活性,使骨基质形成增加,骨形成加快,其对骨的作用可能是间接通过 IL-1 和 IL-6 实现的。雌二醇可能通过抑制这些骨吸收因子的生成而抑制骨吸收,增加成骨细胞 TGF- β 的生成量导致体内和体外研究中破骨细胞的凋亡。另外,雌二醇在其受体介导下作用于肾上腺皮质细胞,抑制皮质类固醇激素分泌,进而发挥调节成骨细胞的功能。肾虚时,下丘脑-垂体-性腺轴、甲状腺轴、肾上腺轴的三个靶腺轴功能紊乱,而且在不同靶腺和不同环节均有不同程度的紊乱^[2]。在女性肾虚的实质表现为垂体、甲状腺、肾上腺、卵巢等腺体的功能衰退,而这些腺体分泌的激素多与骨代谢密切相关。而妇女绝经后,卵巢功能减退,雌激素水平下降,对下丘脑及腺垂体负反馈机制减弱,引起促卵泡素、黄体生成素升高。用放射免疫法测试发现,绝经后妇女血清雌二醇、生长素、甲状腺激素浓度明显降低,与骨密度(BMD)呈正相关;促卵泡素、黄体生成素随增龄血清浓度增高,与 BMD 呈负相关^[3]。雌激素具有促进降钙素和抑制破骨细胞、刺激成骨细胞的作用,雌激素分泌不足,一方面使破骨细胞过于活跃,骨转换增加,即骨形成与骨吸收均增加,骨吸收大于骨形成,骨生成跟不上骨吸收的速度,影响骨胶原的成熟和转换以及骨矿化;另一方面雌激素分泌不足,抑制 PTH 的分泌,PTH 分泌减少,使肾脏 25 羟 1 α -羟化酶的活化发生障碍,造成 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 合成减少,肠钙吸收减少,造成负钙平衡,骨矿含量减少,由此引起的骨代谢异常导致骨质疏松。

造骨微环境中大量的细胞因子,它们对骨吸收和骨形成的调节作用相互交错重叠。有的促进破骨细胞前体增殖分化为成熟的破骨细胞和(或)直接刺激成熟的多核破骨细胞功能,使骨吸收增加。相反,也有一

些细胞因子抑制破骨细胞成熟,促进其凋亡,从而抑制骨吸收。促进骨形成的细胞因子主要有类胰岛素样生长因子 I,II(IGF-I,II),生长转化因子 β (TGF- β),成纤维细胞生长因子(FGF)。促进骨吸收的细胞因子主要有白细胞介素 1- α , β (IL-1 α , β),白细胞介素 6(IL-6),生长转化因子 α , β (TGF- α , β)肿瘤坏死因子 α , β (TNF α , β),其中 IL-1 α , β ,TNF α ,TGF- β 还可抑制骨形成,IL-4, α -干扰素(IFN- α),巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)则可抑制骨吸收^[4]。细胞因子呈交网络状调节骨形成与骨吸收的平衡,在骨质疏松症的发病中起重要作用。大量研究表明雌激素可直接抑制造血干细胞和单核细胞产生刺激破骨细胞前体增殖的细胞因子,而且可直接抑制成熟破骨细胞的极化,促进破骨细胞的凋亡,从而抑制了骨吸收。正常情况下雌激素的这种抑制作用使骨吸收与骨形成处于一种平衡状态。而当雌激素缺乏时,这种抑制大大降低,骨转换大大增加,骨转换的增加使得骨丢失速度增加,这就是高转换型的绝经后骨质疏松的根本原因^[5]。

3 结 语

通过从“肾主骨,生髓”的角度探讨绝经后性骨质疏松症的发病机理,说明本病不仅仅是骨代谢的改变,而且是妇女全身性退行性改变在骨骼系统的反映。骨代谢的调控既存在于肾脏本身,也存在于除肾脏之外的组织器官,在骨骼组织局部的微环境还存在着已知的和尚未发现的各种调节因子。无论解剖学意义上的肾脏,还是其它各种调控环节,均在骨代谢以及骨质疏松的发病中起作用。随着现代医学的发展,特别是分子生物学技术的应用,对中医“肾主骨,生髓”理论的内涵的研究将不断深入,这一宏观领域的学说可望从微观的物质水平上得到论证,从而为本病的防治提供科学理论依据。

参考文献

- [1] 崔若兰. 现代肾脏病药物治疗学[M]. 北京:人民军医出版社, 2001:183-214.
- [2] 郭世绂. 骨质疏松基础与临床[M]. 天津:天津科技出版社,2001:535.
- [3] 侯淑琴,肖占森. 绝经妇女骨代谢变化及雌激素对骨代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2000,6(1):72-73.
- [4] 邸明芝,庞 炜,王治伦. 部分细胞因子在原发性骨质疏松症发病机理中的作用[J]. 中国骨质疏松杂志,2000,6(2):87-90.
- [5] 赵燕玲,丁桂芝,刘忠厚,等. 原发性骨质疏松症的发病机理[J]. 中国骨质疏松杂志,1998,4(4):73-77.