

· 综述 ·

基于 OPG/RANK/RANKL 信号轴探讨中医“瘀证”与骨质疏松症之间的关系

曹盼举^{1,2} 张晓刚^{1,2*} 于海洋^{1,2} 秦大平^{1,2} 蒋宜伟^{1,2} 朱晓荣³ 郭强强¹ 王志鹏² 宋敏^{1,2} 赵希云²

1.甘肃中医药大学中医临床学院,甘肃 兰州 730000

2.甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730000

3.甘肃中医药大学中西医结合学院,甘肃 兰州 730000

中图分类号: R589.5;R259 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 01-0114-04

摘要: 近年来,随着中医学的不断发展,中医药在治疗骨质疏松症(osteoporosis, OP)中的应用愈加广泛,然而由于只有单纯的中医理论指导,而缺乏现代科学依据的支撑,故而广受争议。与此同时,OPG/RANK/RANKL 信号轴的发现又是现代分子生物学的一大突破。因此,笔者立足于中西医结合的角度,基于中医脏腑亏虚立论,从 OPG/RANK/RANKL 信号调控机制探讨中医学从“瘀证”论治骨质疏松症的合理性,从而为中医从“瘀”辨治 OP 以及临床研究提供科学理论依据。

关键词: OPG/RANK/RANKL 信号轴;瘀证;骨质疏松;中医中药

Study on the relationship between TCM blood stasis syndrome and osteoporosis based on OPG/RANK/RANKL signal axisCAO Panju^{1,2}, ZHANG Xiaogang^{1,2*}, YU Haiyang^{1,2}, QIN Daping^{1,2}, JIANG Yiwei^{1,2}, ZHU Xiaorong³, GUO Qiangqiang¹, WANG Zhipeng², SONG Min^{1,2}, ZHAO Xiyun²

1.School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000

2.The Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000

3.College of Integration of Traditional Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author: ZHANG Xiaogang, Email: zxcg0525@163.com

Abstract: In recent years, with the continuous development of traditional Chinese medicine (TCM), the application of TCM in the treatment of osteoporosis (OP) has become more and more widespread. However, due to the simple guidance of TCM theory and the lack of support from modern scientific basis, it is widely disputed. At the same time, the discovery of OPG/RANK/RANKL signal axis is a breakthrough in modern molecular biology. Therefore, in this article, based on the theory of deficiency of viscera and organs of traditional Chinese medicine, the authors explore the rationality of blood stasis in the treatment of OP in traditional Chinese medicine by introducing the mechanism of OPG/RANK/RANKL signal regulation, so as to provide scientific theoretical basis for differentiation and treatment of OP from blood stasis in traditional Chinese medicine and clinical research.

Key words: OPG/RANK/RANKL signal axis; stasis syndrome; osteoporosis; traditional Chinese medicine

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种因骨量减少、骨组织及显微结构退化,骨的质量受损且骨强度降低,而引发骨折发生率增加的代谢性骨病,其可

分为原发性、继发性以及特发性三大类。据统计,截至 2010 年,我国罹患此症的患者就达 7 000 万人之多。由于此病的发病过程较为隐匿,在早期并没有典型临床表现,多数患者在后期因骨量丢失较多,从而引发肢体疼痛,甚至发生脆性骨折以后才得以明确诊断,故而,此病又被称为沉默中的流行病。随着世界人口平均寿命的增加以及我国人口老龄化进程的逐渐加重,其已严重影响我国老年人的生活质

基金项目:国家自然科学基金(81560780, 81760873);甘肃省中医药管理局课题(GZK-2017-17);甘肃中医药大学中青年科研基金项目(ZQ2014-22);甘肃中医药大学教学改革科研项目(230514520202);2019 年甘肃省高等学校创新能力提升项目(2019B-107)

* 通信作者: 张晓刚, Email: zxcg0525@163.com

量^[1-4],故而此病越来越受到学界重视。目前有关此病的中医治疗,学界都以肾、肝、脾三脏亏虚立论治疗。笔者通读阅读文献发现,在肾、肝、脾三脏出现病变后,均可造成一定中医学之“瘀证”的出现。然而从“瘀”论治 OP 又缺乏现代医学理论的支撑。日前骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of NF- κ B, RANK)/核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)信号通路的发现是现代分子生物学的一大突破。故而,笔者基于此,从中西医结合的角度出发,通过分析 OPG/RANK/RANKL 信号通路去证明补肾活血、健脾活血、疏肝理气活血 3 个角度治疗 OP 的合理性,从而为现代临床研究与诊治此病提供新思路。

1 中医“瘀证”与骨质疏松症

1.1 中医学对“瘀证”的认识

瘀者,《说文解字》释曰:积血也。中医学认为“瘀”有瘀血和血瘀 2 种状态,其既属病理产物,又是一种病理状态,可成为继发性致病因素。“瘀”理论的形成和发展经历了漫长的过程,现已成为多学科相互交叉的病理因素^[5]。然因其继发于其他病理过程,故中医将“瘀”归为继发性病因。如《素问·生气通天论篇》有“宗气不下,脉中之血,凝而留止”记载。此言说明宗气不足,不能助心行血,故而引起血行瘀滞,即血流状态缓慢可引起凝血的形成。陈彦同等学者认为中医学“瘀”是一个独立的致病因素,故其有鲜明的致病特点。其一,“瘀”必兼气滞。中医学认为血为气之母,血能载气;气能行血、摄血,血气之间的关系,使“瘀”必兼有气滞;其二,“瘀”多夹痰,诚如《诸病源候论·诸痰候》所言:“诸痰者,此由血脉壅塞,饮水结聚而不消散,故成痰也。”痰多由瘀致;其三,“瘀”久而致虚,“瘀”滞留体内,阻碍津液运行,机体失去濡养,脏腑经络组织因久“瘀”而虚。现代研究表明,“瘀”久阻络而耗伤津血,营血难生而脏气失养,致疾病正常修复机制未能运作,取而代之的是其他组织填充,机体交换失常,久而“因瘀致虚”^[6]。

1.2 中医学脏腑理论中“瘀证”的形成

中医学认为,元气为肾所藏,《医林改错》云:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”此言说明肾虚失于封藏,而使肾之元气虚弱故而导致“瘀证”的发生;

脾主统血,脾气虚而致血无以统摄,溢于脉外,

亦可成瘀,导致“瘀证”的发生;肝主疏泄,若肝气虚损,失于疏泄,则可致血行不畅,甚则停滞而可致“瘀”。肺朝百脉,主治节,辅心行血,故而人体周身之气血津液输布,皆有赖于肺气推动。若肺气亏虚,肺失宣降,气血津液输布失常,停而亦可导致“瘀证”形成。

1.3 中医“瘀证”与骨质疏松症

传统中医学中并无骨质疏松症的命名,然翻阅中医古籍,不难发现,其应隶属于“骨痹”“骨蚀”“骨痿”等病证范畴之中。中医学认为,瘀者,瘀阻不通也。故而,笔者以为,因瘀而发生此病的中医学机理当时如此:若瘀于骨,则致骨内之血行闭塞而不通渐成瘀血。若瘀血长久停于骨内,气血痹阻于骨外,而使骨不得濡养,最终则可导致骨枯髓虚、足不任身的骨质疏松症的发生^[7]。而《灵枢·本藏篇》又载:“血和则经脉流行,营复阴阳,筋骨劲强”。此言说明,若血流通畅,则筋骨强劲。换言之,若瘀血不存,则筋脉畅通,骨病则去。

在现代临床,高子任等^[8]研究证明,微循环障碍是血瘀证出现的客观指标。同样,微循环也是 OP 骨细胞营养吸收及交换的重要场所。而血瘀证的出现则可使微循环障碍,进而阻滞骨细胞正常的代谢,最终可导致骨质疏松症的发生。邓伟民等^[9]通过电镜观察到,在骨质疏松症患者的骨质中会发现骨小梁微血管的狭窄萎缩,甚至发生断裂,从而使得骨内血流中断而“瘀”形成,导致骨的血供不足,使得骨小梁稀疏、变细。马克昌等^[10]研究发现,活血类药物可以改善血流状态,从而改善骨内微循环障碍,使骨内高压状态得以恢复,最终使得骨骼恢复正常。

2 OPG/RANK/RANKL 信号调控机制与骨代谢

OPG/RANK/RANKL 信号通路最早被 Simonet 等在 1997 年发现并应用于骨科疾病等研究领域,其三联体(OPG、RANK、RANKL)构成部分都为肿瘤坏死因子- α 受体超家族成员^[11-12]。其中 OPG 是一种可溶性糖蛋白,其主要存在于小肠的 cDNA 文库中,作用于骨组织中,增加骨密度,抑制破骨细胞生成^[13-14]。RANK 是一种 I 型跨膜蛋白,其在人体内主要有两种存在途径,一种是可溶性 RANK 蛋白;另一种是跨膜蛋白型 RANK 蛋白。其第一种主要存在于血液中,第二种主要存在于破骨细胞表面,然两种功能却截然相反。可溶性 RANK

蛋白主要是阻断 RANKL 促进破骨细胞分化的作用,而跨膜蛋白型 RANK 蛋白是选择性地与 RANKL 结合,从而达到促进骨吸收^[15-16]。故而,RANK 对破骨细胞分化、成熟乃至活化都有重要作用。RANKL 是一种 II 型跨膜蛋白,其在人体内分为 3 个亚型 RANKL1、RANKL2 以及 RANKL3,其中 RANKL1 的存在是最广泛的。RANKL 可以在成骨细胞、骨髓基质细胞上表达,其主要作用是维持破骨细胞功能并且促进相应分化的重要因素,其主要对破骨细胞的分化、成熟以及吸收具有重要意义^[17-18]。其三者之间的关系是 OPG 与 RANKL 竞争性地与 RANK 结合,从而最终抑制破骨细胞的代谢,故而 OPG/RANKL 比值可表达骨吸收的过程,其比值越大,则提示骨吸收抑制,反之亦反^[19]。

3 基于补肾、疏肝、健脾以祛“瘀”治疗 OP 的 OPG/RANK/RANKL 信号调控机制表达

随着分子生物学的发展,OPG/RANK/RANKL 信号轴的发现可以说是现代分子生物学的一大突破,其不但为骨质疏松症的认识与治疗提供了新的思路,并且在骨科多领域已被广泛应用。众所周知,中医学治疗 OP 目前多以肾、肝、脾三脏亏虚立论辨治,笔者在前文已做论述。而基于脏腑亏虚理论从“瘀”症治疗 OP 虽在临床上应用广泛,然其缺乏现代科学理论的支撑。如章林^[20]用补肾活血汤(熟地、山茱萸、淮山药、肉苁蓉、鹿衔草、淫羊藿、丹参、红花、白芍)治疗绝经后骨质疏松症 30 例,有效率达到 98.33%。吕云峰等^[21]自拟补肾健脾活血方治疗骨质疏松 60 例,取得良好效果。张应鹏等^[22]研究发现,补肾益肝活血胶囊不但可以促进新骨形成,还能抑制骨吸收,对骨质疏松症具有良好的防治功能。基于此,笔者通过阅读文献发现,通过补虚活血论治 OP,OPG/RANK/RANKL 信号表达将发生一系列变化。具体如下,陈奇红等^[23]通过造模发现,补肾活血颗粒(熟地黄、山药、杜仲、附子、肉桂、山茱萸、枸杞子、桃仁、红花、甘草)干预骨质疏松大鼠可明显增加其骨密度,并同时通过免疫组化染色发现,补肾活血颗粒能有效抑制其 RANKL mRNA 及其蛋白表达水平,同时可以增高其 OPG、RANK mRNA 及其蛋白的表达水平。李鸿泓等^[24]应用补肾健脾方治疗脾肾两虚型骨质疏松症的大鼠模型发现,OPG、胃动素等水平得到上调,同时抑制 RANKL,下调血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)。同时,郑召民等^[25]利用活血药川芎等能够降低骨内高

压,从而有效验证了活血化瘀法在 OP 病程治疗中应用的科学性。沙鑫等^[26]研究发现,活血类中药提取物丹参素可通过 Akt(Akt 是由 RANKL 在破骨细胞生成过程中激活的一种信号转导分子)下调磷酸化水平,其降低了 RANKL 对破骨细胞的分化及骨吸收的促进作用,从而达到防治 OP 的作用。

综上所述,中医学采用补肾、疏肝、健脾的同时,“化瘀”治疗 OP 可以有效调节 OPG/RANK/RANKL 信号轴的紊乱,从而调节 OPG/RANKL 的比值使破骨细胞的生成、活化有效地被抑制,同时改善血流通路,骨小梁结构得以营养修复,最终起到防治骨质疏松的目的。然而,科学是永无止境的,本研究虽在一定程度上揭示了从“瘀”论治 OP 的 OPG/RANK/RANKL 信号传导机制的表达。但限于科技水平的影响,只能从 OPG/RANK/RANKL 信号传导机制解释从“瘀”论治 OP 治疗层面上的合理性,并未对具体的各种方药是如何发挥作用的分子生物学机制作出合理的分析。故而,在下一步的科学研究中,应立意深远,致力于如何将 OPG/RANK/RANKL 信号通路作为中医药靶向治疗的中心环节作为研究重点,从而为中医药治疗 OP 提供科学合理的解释,并开辟中医药科学应用的新途径。

【参考文献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2-17.
- [2] Szamatowicz M.How can gynaecologists cope with the silent killer -osteoporosis? [J].Prz. Menopauzalny,2016,15(4):189-192.
- [3] 薛庆云.《骨质疏松症防治中国白皮书》的编写和解读[A]//中华医学会,中华医学会骨科学分会,中国工程院医药卫生学部.中华医学会第十二届骨科学术会议暨第五届 COA 国际学术大会教程汇编[C].成都,2010:8.
- [4] 郑波.中老年人骨质疏松的因素及研究进展[J].科技信息,2014,12(9):265-266.
- [5] 谭旭仪,卢敏,高书图.浅析激素性股骨头坏死的“瘀、虚、痰”理论[J].中医药导报,2014,20(16):7-9.
- [6] 刘旻,赵启亮,刘贵颖,等.从“邪伏肺络、因瘀致虚”析特发性肺纤维化[J].世界中医药,2016,11(8):1559-1561.
- [7] 谭旭仪,卢敏,高书图.浅析激素性股骨头坏死的“瘀、虚、痰”理论[J].中医药导报,2014,20(16):7-9.
- [8] 高子任,李跃华.中医血瘀证与骨质疏松症关系的研究[J].中华中医药杂志,2017,32(11):5154-5157.
- [9] Deng WM, Huang SM. Pay attention to the role of vascular formation, immune system and parathyroid hormone on bone[J].J Prac Med,2015,31(22):3637-3640.
- [10] 马克昌,冯坤,朱太永.骨生理学[M].郑州:河南医科大学出版社,2000:515-516.

- [11] Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond[J]. *Front Immunol*, 2014(5):511.
- [12] Nelson CA, Warren JT, Wang MW, et al. RANKL employs distinct binding modes to engage RANK and the osteoprotegerin decoy receptor[J]. *Structure*, 2012, 20(11): 1971-1982.
- [13] Xue JB, Zhan XL, Wang WJ, et al. OPG rs2073617 polymorphism associated with upregulated OPG protein expression and an increased risk of intervertebral disc degeneration[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2): 702-710.
- [14] Dougall WC, Chaisson M. The RANK/RANKL/OPG triad in cancer-induced bone diseases[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25(4): 541-549.
- [15] Deschner J, Wypasek E, Ferretti M, et al. Regulation of RANKL by biomechanical loading in fibrochondrocytes of meniscus[J]. *J Biomech*, 2005, 39(10): 1796-1803.
- [16] Zeng JZ, Ma LF, Meng H, et al. (5R)-5-hydroxytryptolide (LLDT-8) prevents collagen-induced arthritis through OPG/RANK/RANKL signaling in a rat model of rheumatoid arthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5): 3101-3106.
- [17] Mulcahy LE, Taylor D, Lee TC, et al. RANKL and OPG activity is regulated by injury size in networks of osteocyte-like cells[J]. *Bone*, 2010, 48(2): 182-188.
- [18] Liu Y, Ge J, Chen D, et al. Osteoprotegerin deficiency leads to deformation of the articular cartilage in femoral head[J]. *J Mol Histol*, 2016, 47(5): 1516-1522.
- [19] 章振林, 金小岚, 夏维波. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017版)要点解读[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(5): 411-412.
- [20] 章林. 补肾活血汤治疗绝经后骨质疏松症 30 例临床观察[J]. *湖南中医药导报*, 2004, 10(6): 52-53.
- [21] 吕云峰, 彭俊宇. 自拟补肾健脾活血方治疗老年性骨质疏松症临床观察[J]. *中医临床杂志*, 2015, 27(8): 1132-1134.
- [22] 张应鹏, 黄卫, 钟波, 等. 补肾益肝活血胶囊对去卵巢大鼠骨质疏松症的影响[J]. *中国基层医药*, 2005, 12(4): 416-417.
- [23] 陈奇红, 何帮剑, 姚新苗. 补肾活血颗粒对去势骨质疏松大鼠 OPG/RANK/RANKL 系统的影响[J]. *中国中医药科技*, 2016, 23(4): 403-406.
- [24] 李鸿泓, 于崢, 赵宏艳, 等. “脾肾相关”机理探讨补肾健脾方对脾肾两虚型骨质疏松症大鼠外周血中 OPG、RANKL、VIP、MTL、GAS 含量的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(12): 1628-1631.
- [25] 郑召民, 许振华, 苑壮. 川芎对骨内高压降压作用的实验研究[J]. *中华骨科杂志*, 1997, 17(7): 46-49, 69.
- [26] 沙鑫, 李锋, 吴太林, 等. 丹参素抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(36): 7017-7020.

(收稿日期: 2018-12-07; 修回日期: 2019-02-22)

(上接第 90 页)

- [14] Colon-Emeric CS, Datta SK, Matchar DB. An economic analysis of external hip protector use in ambulatory nursing facility residents[J]. *Age Ageing*, 2003, 32(1): 47-52.
- [15] Waldegger L, Cranney A, Man-Son-Hing M, et al. Cost-effectiveness of hip protectors in institutional dwelling elderly[J]. *Osteoporosis Int*, 2003, 14(3): 243-250.
- [16] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(5): 413-443.
- [17] International Osteoporosis Foundation. IOF One-minute osteoporosis risk test [EB/OL]. (2017-08-25) [2019-02-15]. <https://www.iofbonehealth.org/iof-one-minute-osteoporosis-risk-test>.
- [18] Nayak S, Edwards DL, Saleh AA, et al. Systematic review and metaanalysis of the performance of clinical risk assessment instruments for screening for osteoporosis or low bone density[J]. *Osteoporosis Int*, 2015, 26(5): 1543-1554.
- [19] Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield. Fracture risk assessment tool [EB/OL]. (2016-08-25) [2019-02-15]. <http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=2>.
- [20] Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation[J]. *Arch Osteoporos*, 2016, 11(1): 25.
- [21] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Osteoporosis Int*, 2013, 24(1): 23-57.

(收稿日期: 2019-02-11; 修回日期: 2019-03-25)