

基于“态靶辨证”论治原发性骨质疏松

林大军, 孙丽莎, 袁俊, 陈秋*

成都中医药大学附属医院内分泌科, 四川 成都

收稿日期: 2024年8月28日; 录用日期: 2024年9月27日; 发布日期: 2024年10月9日

摘要

目前广泛认同的骨质疏松机制为骨重建失衡, 针对此机制西药主要干预手段为抑制骨吸收及促骨形成药物的使用, 但面临单用干预路径相对单一、联用价格昂贵的问题; 随着现代药理学对中药单药及复方研究的深入, 越来越多的证据表明中药具有诱导成骨细胞增殖分化、抑制破骨细胞形成、改善氧化应激等复合作用。为充分发挥中医药优势, 本文基于仝小林院士“态靶结合”的辨治模式, 提出围绕“肾虚为本”“少阳为枢”为干预核心, 通过补肾壮骨与和解少阳并用以“纠态”, 根据现代药理学研究指导选药“打靶”, 恢复骨重建平衡的现代中药精准辨治思路。

关键词

骨质疏松, 态靶辨证, 少阳为枢, 骨重建平衡

Treating Primary Osteoporosis Based on “State-Target Discrimination”

Dajun Lin, Lisha Sun, Jun Yuan, Qiu Chen*

Department of Endocrinology, Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

Received: Aug. 28th, 2024; accepted: Sep. 27th, 2024; published: Oct. 9th, 2024

Abstract

At present, it is widely accepted that the mechanism of osteoporosis is the imbalance of bone reconstruction. For this mechanism, the main means of intervention of western medicine are the inhibition of bone resorption and the use of pro-osteogenic drugs, but it faces the problem of relatively single path of intervention and expensive price of combination; with the in-depth research of modern pharmacology on Chinese medicine and compound prescription, more and more evidences show that Chinese medicine has the compound effect of inducing osteoblasts to proliferate and

*通讯作者。

differentiate, inhibiting osteoclast formation, and improving oxidative stress. In order to give full play to the advantages of traditional Chinese medicine, this paper, based on the “state-target combination” treatment model of academician Tong Xiaolin, proposes to focus on “kidney deficiency as the basis” and “Shaoyang as the pivot” as the core of intervention, through the use of the “kidney deficiency as the basis” and “Shaoyang as the pivot” as the core of intervention, and the use of traditional Chinese medicine as the core of treatment, by tonifying the kidneys and reconciling Shaoyang to “correct the state”, and according to modern pharmacological research to guide the selection of medicines “hitting the target”, to restore the balance of bone reconstruction of the modern traditional Chinese medicine precise identification and treatment of the idea.

Keywords

Osteoporosis, State-Target Discrimination, Shaoyang as the Pivot, Bone Reconstruction Balance

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种全身性骨骼疾病,其特征是骨量减少、骨组织微结构受损,导致骨骼变得脆弱易碎,增加发生骨折的风险[1]。中医多从肝脾肾论治,西药主要通过抑制骨吸收及促骨形成以干预骨重建过程。在现代医学飞速发展的背景下,仝小林院士“态靶结合”的辨治模式在临床上收效甚佳,现以此思想为指导,结合“肾虚为本”“少阳为枢”的中医生理机制,对骨质疏松的证治进行简述。

2. 现代医学认识对骨质疏松的认识

骨组织的构建基于骨质形成和吸收。胶原等有机基质成分由位于骨膜内表面下的成骨细胞分泌,形成新生骨质,而骨吸收过程则由位于骨表面的破骨细胞完成[2]。

骨组织在生理状态下骨吸收与骨形成维持动态平衡,反之则重建失衡,骨吸收显著高于骨形成[3],骨孔洞扩大、增加,骨量不断丢失,最终达到骨质疏松标准。因此主要药物治疗手段包括了:双磷酸盐类、rankl 抑制剂、降钙素、雌激素代表的抑制骨吸收药物;甲状旁腺激素类似物为代表的促进骨形成药物;及硬骨素单克隆抗体代表的双向调节剂(未上市) [1],以上均有不错降低骨折风险的疗效,其中综合疗效以甲状旁腺激素类似物、双磷酸盐类、rankl 抑制剂占优,也有更大范围的使用[4]。

现代医学对病理生理认知的加深、新药的应用,使中医逐渐退居为骨质疏松治疗的“辅助手段”,如何利用中医药提高抗骨质疏松的疗效?对于中医学而言,挑战也伴随着机遇。

3. 骨质疏松的中医认识

3.1. 肾虚为本

中医将骨质疏松归为“骨萎”,“骨枯”,一般认为肾精亏虚为其基本病机[5],《素问·六节藏象论篇》曰:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也,其华在发,其充在骨。”肾为精气的储存之地,而精气则是生命活动的根本,充足时可以转化为骨髓,骨髓则为骨骼提供滋养,使其强健有力。故女性肾精的

虚衰为骨萎的主因——《素问·上古天真论》记载：“女子七七，任脉虚，太冲脉衰少，天癸竭，地道不通，故形坏而无子也。”女子绝经，冲任虚，气血不足，筋骨失荣。“肾者水脏也，今水不胜火，则骨枯而髓减，故足不任身，发为骨痿。”《素问·痿论篇》更是直接表明肾精不足，阴阳失调，则发为骨枯。

3.2. 少阳为枢

《伤寒论——辨太阳病脉证并治》所述少阳提纲：“往来寒热……或胸中烦而呕，或渴，或腹中痛，或胁下痞鞭，或心下悸，小便不利，或不渴，身有微热或咳”，或然症众多。阴阳调和关乎人体物质能量的交换与平衡，枢机不利，则阴阳转换、物质代谢、气机升降等生命活动均失衡。

《灵枢·根结》言：“太阳为开，阳明为阖，少阳为枢。”意少阳为生命活动的调控中心；《素问·热论》提出：“伤寒……三日，少阳受之，少阳主骨”。直言少阳与骨的密切关系；《灵枢·经脉》又曰：“胆足少阳之脉……主骨所生病者……胸胁肋髀膝外至胫绝骨外踝前及诸节皆痛……为此诸痛……取之少阳”又言着眼少阳为肢节疼痛的干预思路。

《伤寒论》言“阴阳自和者，必自愈”。于骨质疏松而言，一方面为骨质量流失的客观事实，另一方面则为骨重建失衡导致的“不可愈”，此两点或是中医辨治骨质疏松的关键。

4. 基于“态靶辨证”的辨治方案

疗效是检验医学的最终标准。中医用药基于中医理论与“中医中药药理学”，契合病机，若同时若还可契合微观靶点，自是最佳，中医人切不可闭门造车，故现代中药药理学应当成为新时代下的《本草经 2.0》。应此背景，全小林院士提出的“态靶结合”理念，是在现代医学框架下，将传统中医治疗的整体观念与现代医学的微观研究相结合的重要突破[6]。宏观“纠态”与微观“打靶”结合能否为骨质疏松的中医治疗注入新活力？

4.1. “识态”

整体观与辨证论治一直是中医学先进性的体现。辨证是对疾病的整体认知，是对疾病发展过程中某一阶段的概括[7]。本文言“识态”并非放弃这一方法，而实为在现代医学对人体的不断审视下，拓宽辨证思路，从疾病整体到微环境、最小功能单元等的全局审视，于骨质疏松，正虚与失衡为其基本“态”。

“正虚态”：全国骨质疏松症的流行病学调查，发现在 40 至 49 岁年龄段的人群中，患有骨质疏松症的比例为 3.2%；而在 50 岁及以上的人群中，这一比例则上升至 19.2%；而对于 65 岁及以上的老年人，骨质疏松症的患病率更是高达 32.0% [8]。宏观言，骨质疏松多见于 50 岁以上人群，体质多虚，肝肾不足，肾中所藏的先天之精枯竭，骨骼生长发育的基础不足，导致骨质疏松；微观看，老年人群生理功能低下，精微物质的转化吸收储备不足，表现为构成骨的物质基础不足；骨矿物质、骨基质丢失，皮质骨孔隙增多增大，骨小梁穿孔、连续性中断[9]，表现为骨物理强度下降的“虚态”。

“失衡态”：《灵枢·根结》言及“少阳为枢……枢折，即骨繇而不安于地”，宏观稳态不足，难以支撑正常生理活动，可表现为关节失稳、僵硬，中轴骨偏曲、压缩等，因此由跌倒带来的 95% 的股骨颈低暴力骨折，及 62% 至 94% 的其它部位的低暴力骨折[10]，成为了骨折疏松的特征性骨折类型；从功能单元而言，骨多细胞单位承担着骨形成与吸收的职能，骨质疏松患者却表现为成骨细胞更多地凋亡，破骨细胞凋亡下调、寿命延长这一“不公平”状态[1]。

4.2. “纠态”与“打靶”并举

着眼于恢复少阳枢机以恢复骨重建平稳，辅以益肾壮骨是本文的核心思路。“和法”为少阳病基本治法，和解少阳以调和脏腑，少阳失衡见众多双向症、或然症，和之以复常，胡聿昕[11]等基于少阳生理

功能, 选经取穴恢复月经正常周期, 杨利娟[12]等从少阳枢机不利论治肥胖同样取得了不错效果, 具有借鉴价值。

《伤寒论》言: “支节烦疼……柴胡桂枝汤主之”, “支节烦疼”为骨质疏松症常见的临床表现。扶世杰[13]等使用柴胡桂枝汤干预关节炎合并骨质疏松症, 结果显示膝关节功能改善明确, 同时白介素 1、肿瘤坏死因子- α 含量均下降。刘方红等用柴胡桂枝汤和解之法治疗身痛同样取得了较好疗效[14]。在此基础上, 据“态靶结合”遣药思维, 以加味柴胡桂枝汤“纠态”, 配合现代药理研究的成果, 在不改变治疗思路的前提下, 选择靶药。全方柴胡、黄芩、大枣、人参、芍药、甘草、桂枝、生姜、半夏, 加味续断、杜仲、骨碎补, 轻补重调, 在本团队前期临床观察中获得了积极结论: 经柴胡桂枝汤差异性干预后, 实验组患者 I 型前胶原氨基端原肽与跌倒次数均显著下降[15]。

本方合用小柴胡汤与桂枝汤, 兼有和解少阳与调和营卫之意, 调整三焦气化、使气、血、津、液运行输布复常, 重建骨代谢调定点。方中柴胡苦平, 入肝胆经, 调达肝胆气, 舒少阳之郁, 黄芩苦寒, 清解少阳郁邪, 两药共为君药, 使少阳之气外透内清; 胆气不利, 气机上逆, 臣以半夏、生姜降气止呕; 本虚标实, 佐以人参、大枣益气扶正, 芍药、甘草酸甘化阴, 桂枝、甘草辛甘化阳, 共补阴阳气血之虚。全方主以和解少阳、调达枢机, 紧扣骨质疏松之“失衡态”, 再以续断、杜仲、骨碎补兼顾“虚态”并精准“打靶”, 直达病所。

现代药理学研究中: 杨莹[16]、刘开飞[17]等使用续断活性成分对大鼠进行干预, 观察到在显著促进大鼠成骨细胞与 MG-63 细胞的增殖的同时, 碱性磷酸酶活性也明显上调; 抑制破骨细胞形成及骨吸收活性。Tian [18]、胡倩影[19]等注意到杜仲有效成分可使骨小梁数量和骨形成增加, 骨破坏减少; 同样有抑制骨吸收的效应。齐鹏飞[20]、Dong [21]等成功利用骨碎补相关成分诱导间充质干细胞向成骨细胞的分化。以上研究均证实, “打靶”药物具有对骨重建的双向调节作用。值得一提的是, 柴胡桂枝汤原方中的单药同样有协同抗骨松的潜力, 郭中华[22]等发现柴胡皂苷可改善骨质疏松大鼠的骨微结构和骨生物力学性能, 这可能是通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路, 抑制氧化应激实现的; 李高峰[23]等发现不同剂量人参多糖干预去卵巢小大鼠均表现出骨密度、刚度、最大应力及最大载荷的明显增加, BALP、OC、OPG 及 P^{3+} 、 Ca^{2+} 也呈一致性增加。临床选取时也可参考调整剂量。

5. 总结

现代医学对疾病的认识不断加深, 于中医药行业是一阵强风, 顺逆之道无需多言。骨质疏松标于骨量减低, 本于骨重构失衡, 准确了解现代医学之病理生理后, 着眼“少阳为枢”、辅以补肾壮骨为纠正平衡之思路, 利用“态靶辨证”指导用药, 可提高中医药于骨质疏松的疗效。

基金项目

四川省自然科学基金(青年基金项目), 基于“少阳主骨”探讨加味柴胡桂枝汤通过 OPG/RANKL-RANK 通路治疗绝经后骨质疏松症的研究(2023NSFSC1542); 四川省中医药管理局: “基于中医学联合高通量测序技术探究三才连梅颗粒实现早期 2 型糖尿病缓解的临床疗效及相关机制”(2023zd020)。

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疗指南(2022) [J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691.
- [2] Seeman, E. (2008) Bone Quality: The Material and Structural Basis of Bone Strength. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 26, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00774-007-0793-5>
- [3] Andersen, T.L., Sondergaard, T.E., Skorzynska, K.E., Dagnaes-Hansen, F., Plesner, T.L., Hauge, E.M., et al. (2009) A

Physical Mechanism for Coupling Bone Resorption and Formation in Adult Human Bone. *The American Journal of Pathology*, **174**, 239-247. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080627>

- [4] 哈娜, 张新建, 海鑫. 抗骨质疏松药物预防原发性骨质疏松症患者骨折发生风险——基于贝叶斯框架的网状 Meta 分析[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(5): 84-98.
- [5] 中华中医药学会. 绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019 年版) [J]. 中医正骨, 2020, 32(2): 1-13.
- [6] 何莉莎, 宋攀, 赵林华, 等. 态靶辨证——中医从宏观走向精准的历史选择[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(1): 1-4.
- [7] 张伯礼. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017.
- [8] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023)》工作组, 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会, 中国医疗保健国际交流促进会骨质疏松病学分会, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2023) [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2023, 16(10): 865-885.
- [9] 林华. 骨质疏松症骨微结构的病变与药物治疗[J]. 中华骨科杂志, 2022, 42(22): 1531-1538.
- [10] 陈浩, 冯飞, 包利, 等. 老年骨质疏松人群跌倒危险因素[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(2): 136-142.
- [11] 胡聿昕, 李博. 从少阳理论探讨月经不调与脾胃病合病的中医病机及诊疗[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(12): 173-177.
- [12] 杨利娟, 杨传经, 李敏. 基于少阳三焦纵横论浅析杨传经治疗肥胖症验案[J]. 中国民间疗法, 2024, 32(3): 83-86.
- [13] 扶世杰, 杨本伍, 舒从科, 等. 和解少阳治疗膝骨性关节炎合并原发性骨质疏松症的近期疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(24): 1-2.
- [14] 刘方红. 柴胡桂枝汤治案举隅[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(9): 1227.
- [15] 孙丽莎, 张晓冉, 陈秋. 柴胡桂枝汤治疗绝经后骨质疏松的机制探讨[J]. 健康必读, 2021(24): 191.
- [16] 杨莹, 康显杰, 杜伟锋, 等. 续断“发汗”前后 HPLC 指纹图谱与细胞增殖分化药效的谱效关系研究[J]. 中草药, 2019, 50(16): 3909-3916.
- [17] 刘开飞. 川续断皂苷VI通过抑制破骨细胞生成来保护胶原诱导型关节炎引起的骨破坏[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [18] Tian, S., Zou, Y., Wang, J., Li, Y., An, B. and Liu, Y. (2022) Protective Effect of Du-Zhong-Wan against Osteoporotic Fracture by Targeting the Osteoblastogenesis and Angiogenesis Couple Factor SLIT3. *Journal of Ethnopharmacology*, **295**, Article ID: 115399. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115399>
- [19] 胡倩影, 尹瑞林, 王一飞, 等. 杜仲中松脂素二葡萄糖苷和松脂素对成骨细胞中 OPG 和 RANKL 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10): 181-186.
- [20] 齐鹏飞, 尹文哲, 孙奇峰, 等. 失重下骨碎补总黄酮抑制 JNK 通路促间充质干细胞增殖的研究[J]. 中医学报, 2016, 31(11): 1742-1745.
- [21] Dong, G., Ma, T., Li, C., Chi, C., Su, C., Huang, C., et al. (2020) A Study of *Drynaria fortunei* in Modulation of BMP-2 Signaling by Bone Tissue Engineering. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **50**, 1444-1453. <https://doi.org/10.3906/sag-2001-148>
- [22] 郭中华, 史栋梁, 曹玉举, 等. 柴胡皂苷 A 通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路对骨质疏松症大鼠发挥保护作用[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(22): 2500-2506.
- [23] 李高峰, 王艺味, 李光淳, 等. 人參多糖调控 Wnt3/β-catenin/Runx2 信号通路改善去卵巢大鼠骨质疏松的作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(12): 1730-1736.