

补肾活血中药治疗膝骨性关节炎与骨质疏松症“共病”机制研究进展

杨浩宇, 王世坤, 杨东元, 尹润宇, 邹远超, 李远栋*

天津中医药大学第一附属医院, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘要: 膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种以膝关节软骨退行性病变和继发性骨质增生为特征的慢性关节疾病。骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种代谢性骨病, 主要由于骨量丢失与降低、骨组织微结构破坏、骨脆性增加, 导致患者容易出现骨折的全身代谢性骨病。KOA 与 OP 在病因、发病机制方面有很多相似之处, 2 病病机特点均为以肾虚为本、血瘀为标。通过从促进骨修复、抑制骨破坏 2 方面对补肾活血类中药治疗 KOA 与 OP “共病”作用机制进行归纳总结, 为深入研究 KOA 与 OP “共病”机制提供支持与参考。

关键词: 膝骨性关节炎; 骨质疏松症; 补肾活血中药; 细胞自噬; 激素水平; 氧自由基

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)11-3898-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.11.031

Mechanism of co-morbidity between osteoarthritis of knee and osteoporosis treated with traditional Chinese medicine for tonifying kidney and activating blood

YANG Haoyu, WANG Shikun, YANG Dongyuan, YIN Runyu, ZOU Yuanchao, LI Yuandong

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: Knee osteoarthritis (KOA) is a chronic joint disease characterized by degenerative cartilage lesions and secondary osteophytes in the knee joint. Osteoporosis (OP) is a metabolic bone disease, which is a systemic metabolic bone disease mainly due to the loss and decrease of bone mass, destruction of bone microstructure, and increase of bone brittleness, resulting in easy fracture of the patient. There are many similarities in the etiology and pathogenesis of KOA and OP, and the pathogenesis of the two diseases is characterized by renal deficiency as the basic principle, and blood stasis as the symptom. By summarizing the mechanism of kidney-tonifying and blood-activating medicinal in the treatment of KOA and OP from the aspects of promoting bone repair and inhibiting bone destruction, we can provide support and reference for the in-depth study of the mechanism of KOA and OP.

Key words: knee osteoarthritis; osteoporosis; kidney-tonifying and blood-activating medicinal; cellular autophagy; hormone levels; oxygen radicals

膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 主要表现为膝关节疼痛伴随活动受限、关节畸形, 严重影响患者的生活质量。骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是以骨密度和骨质量下降, 骨微结构破坏, 造成骨脆性增加, 从而容易发生骨折的全身性骨病, 本质上是骨形成与吸收之间的平衡破坏。KOA 的发病率随年龄增长呈现上升趋势。据相关研究统计, 我国 KOA 发病率为 11.1%~21.9%^[1-2]。我国 65 岁

及以上人口 OP 患病率为 32%, 并且持续走高, 预计 2035—2050 年, 我国居民骨质疏松性骨折发生例次将上升至 599 万例左右^[3]。KOA 与 OP 是临床上 2 种老年人常见的退行性疾病, 且临床上发现很大一部分患者同时出现 2 种疾病, 尤其是绝经妇女, 2 种疾病总和甚至超过老年高血压发病率。因此 2 病在病机特点上同属于“本虚标实”, 即以肾虚为本、以血瘀为标。肾虚血瘀可从多方面影响 KOA 及 OP

收稿日期: 2024-01-15

基金项目: 天津市中医中西医结合科研课题 (2021105); 天津中医药大学第一附属医院主题案例征集项目 (JX2023009); 天津市教委教改项目 (TJYG020)

作者简介: 杨浩宇 (1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治脊柱关节疾病的临床与基础。E-mail: 203634881@qq.com

*通信作者: 李远栋 (1980—), 男, 副主任医师, 硕士生导师, 从事中医药防治脊柱关节疾病的基础与临床研究。E-mail: 33724755@qq.com

的发病, 以此病机为基础施以补肾活血法对证治疗已被证实能够取得很好疗效^[4]。

中药在治疗 KOA 与 OP “共病” 中优势显著, 有研究表明, 中药在治疗 KOA 方面疗效优于安慰剂和化学药, 中西药联用治疗疗效优于单独使用化学药^[5]。中药对 OP 也同样有着明确治疗作用, 中药中的活性成分在发现新型抗 OP 药物方面存在潜力。中药复方中的活性成分可以结合使用, 与单个化合物相比, 这些药物可能表现出更好抗骨质疏松作用^[6]。补肾活血中药以补肾治肾虚, 以活血行血瘀, 且具有多途径、多靶点、多信号通路的特点, 在 KOA 与 OP “共病” 治疗中疗效显著, 并取得较好的进展。KOA 与 OP 虽为 2 种疾病, 但在中医理论、分子机制及临床证象等方面存在相关性。本文针对 KOA 与 OP “共病” 发病机制, 对补肾活血中药治疗 KOA 与 OP “共病” 作用机制进行综述, 为深入开展中医药治疗 KOA 与 OP “共病” 基础研究提供依据。

1 KOA 与 OP 在中医理论层面的相关性

KOA 在中医属 “痹证”, OP 多属 “痿证”, 肾虚为本, 是痹证发生的病机基础, 亦是痿证发病的基本条件; 血瘀为标, 是痹痿重要病机, 且肢体之痹痿, 内联脏腑。补肾活血中药在治疗 KOA 与 OP 方面多表现为痹痿同治。其病因病机大致有以下几类。

1.1 外邪致病

“痹” “痿” 最早见于《黄帝内经》。《素问·痹论篇》对痹证成因记载道: “风、寒、湿三气杂至, 合而为痹也。” 因此, 痹证由风、寒、湿、热等外邪侵袭人体, 痹阻经络, 气血运行不畅所致。另外, 《素问》中亦阐述外邪侵袭可致痿, 如《素问·痿论篇》阐述: “有渐于湿, 以水为事, 若有所留, 居处相湿, 肌肉濡渍, 痹而不仁, 发为肉痿。” 说明湿困肌肉, 肢体麻痹不仁, 形成肉痿。《素问·六元正纪大论篇》中指出: “民病寒湿, 发肌肉萎, 足痿不收。” 进一步提出寒湿之邪可相兼致痿。张锡纯在继承《黄帝内经》痿证成因理论基础上, 指出: “证之大旨, 当为三端, 其人或风寒袭入经络; 或痰涎郁塞经络; 或风寒痰涎, 互相凝结经络之间, 以致血脉闭塞。” 痿证病因可归纳为风、寒、痰涎 3 个方面, 且这些邪气往往相兼致痿, 并言: “痹之甚者即令人全体痿废。” 因此 KOA 可逐渐发展成为 OP, 进一步证明 KOA 与 OP 在理论依据上的相关性。

1.2 气虚致病

张锡纯强调元气亏虚在痹痿发病中具有根本性

作用, 并提出痹痛发生的先决条件是元气壮旺与否, “从来治腿疼、臂疼者, 多责之, 或血瘀、气滞、痰涎凝滞, 不知人身之气化壮旺流行, 而周身痹者、瘀者、滞者, 不治自愈, 知元素质盛之人, 得此病者极少”, 在治疗气虚痹痛的健运汤方中, 黄芪与党参并用, 共补大气、元气。张锡纯认为大气虚损在痿证发病中同样具有决定性作用。如振颓汤方中所述: “大气虚, 则腠理不固, 而风寒易受, 脉管湮瘀, 而痰涎易郁矣。” 胸中大气已虚, 风、寒、痰涎方有致痿可能, 若大气旺, 外邪即难内侵为病。综上, 气虚不仅是痹证的病机基础, 亦是痿证发病的基本条件。这也从侧面证明分别对应痹证和痿证的 KOA 与 OP 在中医学角度具有极强的相关性。

1.3 气血凝滞

气血凝滞是痹证、痿证发生发展的重要病机。闭必得通, 通则气血运行正常, 肢体得以濡养而活动如常。外邪及气虚皆有可能凝滞气血, 血行不畅, 不通诱发痹证, 不荣诱发痿证。气血凝滞对痹痿发生发展的直接影响, 闭必得通, 通则气血运行正常, 肢体得以濡养而活动如常, 因此, 治疗痹证与痿证的各方中多配伍通气活血之品。

2 KOA 与 OP 在遗传机制方面的相关性

遗传机制为生物体生命过程提供了表观遗传学修饰等在内的各种蓝图。表观遗传机制参与机体对环境的适应和应对复杂疾病发病的调控^[7]。Jeffries 等^[8]应用 DNA 甲基化分析了 KOA 患者的关节软骨和软骨下骨, 发现有大量基因在关节软骨及软骨下骨的相同区域共表达。其中 G 蛋白偶联受体参与骨与软骨发育、炎症和免疫反应等多种生物学过程, 是调节骨关节发育和重建的必要物质, 其破坏或突变可能导致临床上出现非对称性关节间隙变窄、软骨下骨硬化或囊性病变、关节边缘骨赘形成等证象。陈桐莹等^[9]利用生物信息学方法分析了 KOA 与 OP 的关系, 发现 4 个微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 在 KOA 与 OP 中有交集, 其表观遗传机制在 KOA 与 OP “共病” 的发病、病理过程中具有重要的调节作用。综上, KOA 与 OP 在分子层面同样存在关联。

3 补肾活血中药对 KOA 与 OP “共病” 的作用机制

3.1 补肾活血中药可促进骨与软骨修复

3.1.1 调节信号通路 补肾活血中药可通过调控转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) /骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein,

BMPs) 信号通路、Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin)、Hippo 信号通路等, 促进骨与软骨修复。

(1) TGF- β /BMPs 信号通路: 有研究表明, TGF- β /BMPs 通路在维持 KOA 患者关节内环境稳态及关节软骨修复方面具有重要作用, 证明 TGF- β 等一系列促软骨生长因子能够诱导软骨、骨及结缔组织生长^[10]。补肾活血中药在基础及临床研究中已被证实能够有效调节 TGF- β /BMPs 通路。杨帆等^[11]通过探讨补肾活血汤对兔 KOA 模型 TGF- β 及 BMPs 的影响, 发现骨碎补、桑寄生、川牛膝等补肾活血中药能够调节 TGF- β 及 BMP4、BMP7 分泌, 促进骨、软骨及相关结缔组织形成。其中 BMP7 可有效增强碱性磷酸酶活性进而促进骨形成, BMP4 在体内、外皆具有促进成骨细胞增值分化的能力, TGF- β 除可减轻滑膜炎外, 主要促进软骨细胞及基质的合成并诱导干细胞分化为软骨, 在形成和维护骨架中发挥重要作用。王宁宁等^[12]通过对 KOA 患者实施补肾活血汤联合针灸治疗发现补肾活血方中怀牛膝、骨碎补、淫羊藿等补肾活血中药可促进 TGF- β 及 BMPs 合成, 促进软骨修复从而缓解 KOA 患者症状。另外也有研究指出 OP 状态下患者骨组织内 BMPs 含量降低, 使骨生成量减少^[13]。因此, 补肾活血中药可以通过调节 TGF- β /BMPs 细胞通路, 直接作用于成骨细胞, 增强成骨细胞活性, 同时改善 KOA 与 OP 症状。

(2) Wnt/ β -catenin 信号通路: Wnt/ β -catenin 信号通路在调控细胞增殖和分化方面扮演着至关重要的角色, 是一类高度保守的基因序列, Wnt 信号通路处于过度激活状态时, 软骨及软骨下骨的细胞表型和分子功能失衡, 同时也会影响细胞外基质的合成, 这在 KOA 的发病过程中具有重要意义^[14]。汤鹏^[15]通过研究补肾活血中药治疗 KOA 与 Wnt/ β -catenin 信号通路的作用关系, 发现 Wnt 蛋白在活化状态下能够抑制胞内 β -catenin 的磷酸化及降解, 导致 β -catenin 持续增多并最终转移进胞核, 通过结合淋巴增强因子和 T 细胞因子 (T cell factor, TCF) 促进下游靶基因的表达。而补肾活血类中药能够通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路, 抑制 Wnt 信号通路活性并恢复软骨细胞增值能力, 促进骨与软骨的修复。另外, β -catenin 能够直接影响低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low density lipoprotein receptor-related protein 5, LRP5), LRP5 是低密度脂蛋白受体超家族成员, 能够直接影响骨量和骨密度, 对成骨细胞

的分化有促进作用, 其功能的缺失突变直接表现为骨质疏松。许应星等^[16]通过研究补肾活血颗粒含药血清影响成骨细胞分化及 Wnt/ β -catenin 信号通路, 探究其治疗 OP 的作用机制。发现含药血清能提高碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性, 矿化结节形成, 并上调 β -catenin、LRP5 及 TCF 表达。表明补肾活血颗粒可增加成骨细胞的成骨活性及矿化, 促进骨及软骨的修复, 从而发挥治疗 OP 的作用, 其机制可能与影响 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。综上, Wnt/ β -catenin 通路可通过促进骨修复起到治疗 KOA 与 OP “共病” 的作用。

(3) Hippo 信号通路: Hippo 信号通路是近年来发现的在骨生长发育中发挥重要调节功能的生长控制信号通路, 可以参与细胞膜向细胞核的传递, 如细胞生长、细胞增殖等^[17]。张晨等^[18]研究发现 Hippo 不仅可以直接参与 KOA 与 OP “共病” 的发病过程, 还可以作为许多骨性关节炎相关通路的上游信号, 参与骨与软骨的修复。首先, Hippo 信号通路可刺激环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 加速软骨细胞修复。其次, Hippo 信号通路可促进上述 2 种信号通路, Hippo 信号通路可抑制 Wnt/ β -catenin 通路, 进一步诱导基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 和 MMP13 降低, 加速软骨的修复。Hippo 信号传导途径可以与 TGF- β 效应蛋白结合进入细胞核^[19]。导致细胞核内积累增加, 进而抑制细胞生长并影响各种转录过程, 包括修复受损的软骨细胞和维持成骨细胞与破骨细胞间的平衡, 影响骨的自我更新过程。补肾活血中药中牛膝总苷、藏红花素等活性成分均可通过增强 Hippo 信号通路, 抑制血清中的白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、MMP13 炎症介质, 下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 与促进 B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白合成, 以增强软骨修复并抑制炎症反应^[20]。

3.1.2 调节胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 水平 IGF-1 与 TGF- β 同为促软骨生长因子。KOA 是骨刺、骨赘形成的常见病因, OP 本质特征是骨量丢失, 而 IGF-1 恰好与骨赘形成及 OP 时骨量丢失有密切关系^[21]。因此, 调节 IGF-1 水平同样能够缓解 KOA 与 OP “共病” 症状。马文娟^[22]通过测定兔软骨细胞内对应促软骨细胞因子 mRNA 表达, 发现高剂量的补肾活血汤中丹参有效成分等能够显著提高软骨细胞内 IGF-1 mRNA 表达, 抑制关节软骨 IL-1 β 表达强度, 保

护关节软骨并促进修复因此补肾活血中药能够通过调节 TGF- β 、BMPs 及 IGF 水平, 促进骨及软骨修复。

3.1.3 调节激素水平 软骨细胞、滑膜细胞及软骨下成骨细胞中存在雌激素受体。梁其隆等^[23]认为调节雌激素水平的下丘脑-垂体轴近似于中医“天癸”功能, 下丘脑-垂体轴功能异常会导致雌激素水平发生变化, 进而影响骨代谢。“天癸”最早见于《黄帝内经》中《素问·上古天真论》, “天癸”源于先天之精, 靠后天之精滋养, 是促进与维持男女性机能的物质, 这与现代医学中雌激素功能有相似之处。“天癸”藏于肾, 并随肾气生理消长而变化。肾气初盛, 天癸亦微; 肾气既盛, “天癸”蓄极而泌; 肾气渐衰, “天癸”乃竭。肾主生殖功能是通过“天癸”体现, 同时肾主骨, “天癸”功能一定程度上可以反应骨代谢功能。雌激素水平下降, 关节软骨中成骨细胞与破骨细胞功能协调稳定将被打破, 造成骨量丢失, 这是雌激素失调导致 OP 形成的主要原因。王岩岩等^[24]研究表明补肾活血方可通过降低卵巢异常免疫应答而增加雌激素水平, 达到治疗绝经后 OP。补肾活血中药中补骨脂有效成分具有雌激素样作用, 菟丝子有效成分含黄酮类成分, 可促进内源性雌激素产生, 促进成骨细胞增殖。淫羊藿主要成分是黄酮类化合物, 属于植物激素, 其能与骨组织中雌激素 β 受体结合, 抑制破骨细胞活性, 使成骨细胞与破骨细胞保持动态平衡, 并有效防治 OP。蛇床子能够间接性抑制 IL-1 与 IL-6 分泌; 同时促进降钙素合成。骨碎补主要成分是骨碎补总黄酮可直接作用于下丘脑-垂体-性腺轴功能, 并有效改善激素紊乱, 调节骨代谢同时起到抗炎作用。鹿茸具有抗骨质疏松作用, 其主要成分雌酚酮、雌二醇等具有性激素样治疗作用。杜仲叶醇提取物被证明具有雌激素样作用, 增强成骨细胞活性以增加骨量。黄芪主要成分黄芪总黄酮, 其雌激素样作用可以抑制破骨细胞活性。葛根有效成分为葛根素、大豆苷具有弱雌激素样作用, 促进骨骼形成、增加骨密度^[25]。杜仲可以通过促进成骨细胞分泌 ALP 和骨保护素 (osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG), 并上调 OPG/核因子- κ B 受体激活因子配体 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 的值, 促进成骨细胞的功能恢复。

3.2 补肾活血中药能够抑制骨与软骨的破坏

3.2.1 调节信号通路 (1) 丝裂原活化蛋白激酶

(mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路: MAPK 磷酸酶是 MAPK 信号传导的负调节因子。在 KOA 病程中, MKP-1 主要发挥抑制关节炎症的作用, 其在软骨中的表达能够降低 p38 磷酸化水平, 进而抑制 p38 的磷酸化过程。这种抑制作用有助于减少 COX-2、MMP3、IL-6 及软骨下骨前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)^[26], 在 KOA 的治疗中能够协同非甾体抗炎药 (NSAIDs)、类固醇药物、透明质酸类药物, 抑制关节炎症、软骨退变等病理过程^[27]。而在 OP 相关病程中, MKP-1 可诱导破骨细胞分化促进骨吸收^[28]。Griffin 等^[29]发现 MKP-1 基因敲除后小鼠成骨细胞分化和矿化功能被抑制, 导致小鼠骨量减少。杨小四等^[30]发现丹皮酚可抑制 KOA 大鼠 p38 MAPK 蛋白表达, 减轻 KOA 大鼠继发性关节炎症, 改善 KOA 疼痛的症状。紫云英苷能够下调 KOA 大鼠软骨组织中 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK 磷酸化蛋白表达, 抑制 JNK、p38 MAPK 信号通路激活。罗汉果苷 IV 可通过抑制 p38 MAPK 信号通路表达, 抑制软骨炎症反应和细胞凋亡, 减轻 OP 症状。

(2) RANK/RANKL 信号通路: KOA 的发生发展同样与 RANK/RANKL 表达水平有关, 林燕云等^[31]通过实验证明降低 RANK/RANKL 表达可抑制 OC 的分化与成熟, 从而有效缓解 KOA 症状。RANK 在 OA 患者晚期阶段软骨细胞中呈高度表达状态, 且 RANK 多态性与 KOA 患者个体易感性遗传相关联, RANK 基因可能是 OA 的潜在危险因素, 而 KOA 患者中 RANKL 在表达水平也会增加, RANKL 的过表达可能从软骨细胞扩散到软骨下骨, 促进 OC 的增殖与分化, 使得骨破坏进一步加重^[32]。此外, RANK/RANKL 信号通路也是女性绝经后 OP 发生、发展的重要路径之一, RANK 是诱导破骨细胞成熟的关键细胞因子, 其主要功能在破骨细胞及其前体细胞表面与 RANKL 结合, 促进破骨细胞的成熟、分化, 且减慢破骨细胞凋亡。肖亚平等^[33]通过对淫羊藿、补骨脂、蛇床子、杜仲、续断等补肾中药在 RANK/RANKL 信号通路的调节作用发现此类中药可通过作用破骨细胞抑制骨吸收。淫羊藿苷及蛇床子素可作用于破骨细胞, 显著减少骨吸收陷窝的数目和面积, 下调 RANK 信号通路表达。骨碎补总黄酮作用于去睾丸 OP 大鼠, 可显著提高股骨的骨密度及骨小梁数目, 显著上调去势骨质疏松大鼠破骨细胞中 OPG/RANKL 的值, 下调

RANK、RANKL 的基因表达,达到改善骨质疏松的目的。杜仲中的木脂素、紫云英苷等均可通过 OPG/RANKL/RANK 信号通路作用于破骨细胞抑制骨吸收。此外,续断有效成分可显著降低模型组大鼠中 Ca、ALP、RANKL 的含量,提高 OPG 和 RANK 的表达,提高软骨增殖速度,改善 OP 状。

3.2.2 调控细胞自噬 KOA 主要病理学特点为软骨基质持续降解及软骨细胞总量不断降低,而 OP 主要病理学特点为骨量丢失与骨组织微细结构破坏,2 病共同特点均为代谢平衡破坏导致骨细胞减少。自噬是细胞经溶酶体吞噬再循环的一种代谢平衡过程,López 等^[34]研究发现自噬水平降低会导致软骨细胞损伤。因此,提高自噬水平成为延缓 KOA 与 OP “共病”病情进程手段之一。黄鑫等^[35]研究发现补肾活血汤中熟地、独活、秦艽、赤芍、当归、川芎、杜仲等能够增强软骨细胞自噬,使软骨细胞能够祛除多余氧化自由基和功能障碍的细胞结构,改善软骨细胞应对机械压力等各类外界环境变化的适应力,调控膝关节部位的新陈代谢稳态来防治 KOA 与 OP “共病”。miR-140-5p 可促进骨关节炎软骨细胞细胞自噬和增殖,减轻细胞损伤,而红花黄色素可促进体外骨关节炎软骨细胞中 miR-140-5p 表达,并且下调 miR-140-5p 还可逆转红花黄色素的这种作用,提示红花黄色素可通过上调 miR-140-5p 的表达促进骨关节炎软骨细胞自噬,减少凋亡,并抑制炎症因子分泌,改善骨关节炎及 OP 症状^[36]。

3.2.3 抑制氧自由基对软骨破坏 氧自由基是一种游离基,指氧分子中 2 个氧原子间的共价键被光热电离或其他化学反应所断裂,形成 2 个带有未成对电子的氧离子基团。在 KOA 及 OP 病程中,氧自由基可能会引起骨细胞膜破坏、引发骨及软骨细胞 DNA 突变、损伤及加速老化。Hosseinzadeh 等^[37]认为氧自由基导致氧化损伤是 KOA 及 OP 病程中重要因素。李朝军等^[38]研究发现补肾活血汤可通过降低超氧化物歧化酶、一氧化氮、丙二醛表达以抑制氧自由基产生。可见补肾活血汤可通过抑制氧自由基以减少软骨细胞破坏,从而缓解 KOA 与 OP “共病”症状。

3.2.4 抑制 MMPs 对软骨破坏 骨代谢关键因素之一是软骨细胞合成的蛋白酶,可以促进软骨修复,延缓软骨破坏,改善 KOA 及 OP 症状。MMPs 增高会激活蛋白酶裂解,加快软骨细胞损伤,KOA 患者关节软骨基质中 MMP3 和金属蛋白酶组织抑制因

子(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP)水平均和病变严重程度相关,用于评价 KOA 病程和进展的有效指标。软骨细胞可分泌 MMP3,促使破骨细胞加速破坏软骨质导致病情继续发展。而软骨细胞又能分泌 TIMP,通过抑制成骨细胞分化及破骨细胞凋亡来控制骨代谢^[39]。此外,MMP9 可促进细胞间质成分降解,加快钙盐代谢,致使钙磷代谢紊乱,从而导致骨质代谢异常加重 OP 病情^[40],使 OP 患者 MMP9 高表达,且与患者骨密度有着直接关系^[41]。罗静等^[42]研究发现补骨脂有效成分可通过 NF- κ B 通路影响 MMPs 对关节软骨的破坏。当归有效成分当归多糖可以通过调节骨组织中 MMP3 表达,抑制关节软骨退变^[43]。骨碎补可通过抑制 MMP3 抑制软骨细胞凋亡作用^[44]。杜仲可调控 MMP13 表达从而引起膝关节血清及滑膜组织中 IL-1 β 、TNF- α 及 MMP13 含量降低,延缓软骨破坏同时具有消炎的作用^[45]。因此调控 MMPs 水平能够有效延缓 KOA 与 OP “共病”病程。

3.2.5 抑制炎症反应 KOA 与炎症因子之间存在明确的直接联系。卜寒梅等^[46]提出 KOA 患者的膝关节中存在炎症因子的过度表达现象。此外,炎症因子与 OP 之间也存在密切的关联,OP 在绝经后妇女中的发病率相对较高,雌激素水平降低会加快 T 细胞增值分化,介导炎症因子 IL 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。炎症因子诱导破骨细胞加速增殖并抑制成骨细胞分化,骨吸收强于骨形成,加重 OP 症状^[47]。在 KOA 合并 OP 病程中,IL-1 是导致骨质疏松和膝关节软骨损伤重要的细胞因子之一,IL-1 β 则刺激软骨细胞产生 MMPs,导致滑膜炎及骨吸收产生。另外,TNF- α 能够刺激软骨细胞分泌蛋白水解酶,抑制胶原合成。因此,降低 IL-1 表达有望成为预防和治疗 KOA 合并 OP 的有效方法之一。另外,TNF 主要包含 TNF- α 、TNF- β 、TNF- γ 3 种,其中 TNF- α 与 OP 关系密切,可促使破骨细胞数量增多、活性增强,使成骨细胞数量减少,继而导致骨吸收增加、骨形成降低,另外,TNF 也可诱导 IL-1、IL-6 产生以加速对软骨细胞破坏。KOA 患者血清和关节液中 IL-1 和 TNF- α 均显著升高,损伤膝关节软骨细胞。因此,降低患者血清中 IL-1 与 TNF- α 含量,能够有效改善膝关节功能,从而起到治疗 KOA 与 OP “共病”的作用。补肾活血药物中,红花有效成分红花黄色素能够降低关节液中 IL-8 水平以抑制退行性改变并抑制炎症。

杜仲提取物能够降低血清及关节液 TNF- α 及 IL-1 β 等关键炎症因子水平^[48]。熟地黄有效成分熟地黄多糖可以通过调控 miR-140 水平抑制炎症因子释放^[49]。没药可以通过活化蛋白激酶信号作用于骨代谢系统从而抑制 IL-6 分泌^[50]。肉苁蓉主要成分肉苁蓉多糖能够减少 IL-6 分泌^[51]。牛膝有效成分牛膝总皂苷能够降低关节滑膜液中 IL-3 以缓解炎症。骨碎补有效成分也能够协同上述各药抑制 IL-6、TNF- α 水平^[52]。炎症因子在 KOA 及 OP 发病过程中关键因素，能够以各种方式影响 NF- κ B 信号通路或酶蛋白因子等直接或间接干预成骨与破骨功能平衡及骨组织稳态平衡。补肾活血中药在抑制炎症因子方面

效果好、不良反应低，能够同时干预并缓解 KOA 及 OP 症状。

此外，除调节成骨细胞与破骨细胞活性外，雌激素也能够抑制炎症因子表达，有效改善 KOA 与 OP “共病” 患者症状。雌激素可以抑制炎症因子表达。陈彦飞等^[53]认为“天癸竭”近似等同于雌激素水平下降，导致抗炎作用减弱，因此治疗 KOA 及 OP 时应考虑雌激素带来影响。蔡心银等^[54]研究发现补肾活血中药诸如补骨脂、牛膝、当归、白芍等均含有不同种类植物雌激素成分，可以炎症反应所导致红、肿、热、痛等症状。有效改善 KOA 与 OP “共病” 症状。

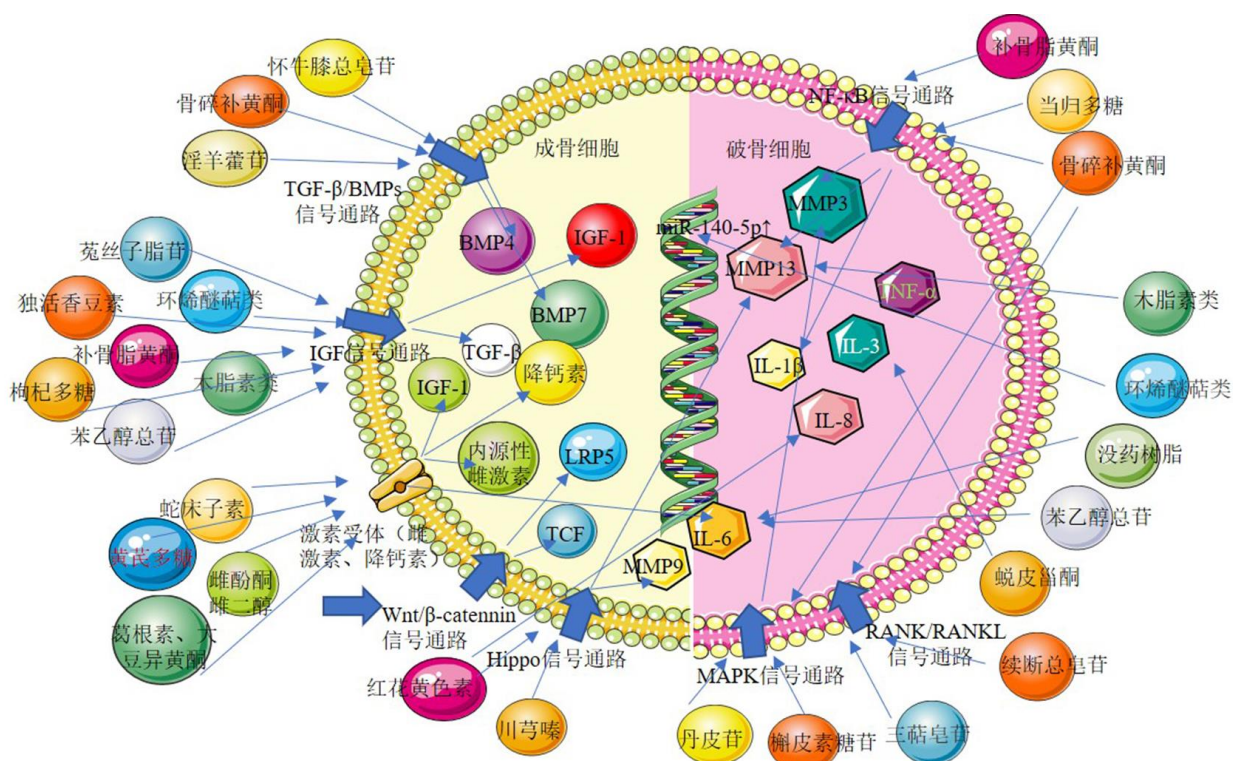


图 1 补肾活血中药有效成分治疗 KOA 与 OP “共病” 作用机制

Fig. 1 Mechanism of “co-morbidity” between osteoarthritis of knee and osteoporosis treated with active ingredients of traditional Chinese medicine for tonifying kidney and activating blood

4 结语与展望

KOA 并非单纯软骨退变，还包括软骨下骨改变、骨赘形成、滑膜炎症及韧带和肌肉改变，而引起关节僵硬、疼痛及功能障碍；OP 以骨吸收异常活跃，骨代谢平衡失调，致骨微结构改变，骨脆性增加，骨折危险性增加为特点，其可能是 KOA 早期病理特点，即在 KOA 早期，软骨下骨吸收增强、软骨下骨骨髓改变、骨强度减弱，而引起或加重软骨退变。中药有效成分防治 KOA 的研究已显示出巨

大潜力。补肾活血中药治疗无论是通过扶正补益效果增强自身免疫，防止外邪侵入，还是通过针对 KOA 与 OP “共病” 炎症反应、软骨破坏、细胞凋亡、骨修复抑制等方面都表现出较满意的治疗效果。

尽管补肾活血中药在治疗 KOA 与 OP “共病” 研究中不断深入，且与临床疗效相符合，但仍有不足：（1）目前已有研究对炎症因子及雌激素等发病因素研究较为深入，但对于信号通路、促生长因子及其他激素（瘦素、降钙素等）的研究仍停留于基

基础研究, 缺乏临床研究。(2) KOA 与 OP 在病机特点上同属“肾虚血瘀”, 符合中医基础理论治法中“同病异治”概念, 但现有研究仅罗列了作用机制, 未能与中医理论融会贯通, 未能体现祖国医学优势。

值得注意的是, 补肾活血中药越来越多作用机制被不断发掘, 如瘦素、降钙素、IGF、TGF 等, 这更加证明 KOA 与 OP 存在紧密关联, 且 KOA 与 OP “共病”治疗路径将更加多样化, 同时也证明了中医药科学性。结合补肾活血中药丰富种类以及配伍方法与现代药理学微观层面的研究技术, 更多治疗 KOA 与 OP “共病”的补肾活血中药有效成分被发掘也将成为可能, 为进一步研究补肾活血中药治疗 KOA 与 OP “共病”提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang Z Q, Jones G, Winzenberg T, *et al.* Effectiveness of *Curcuma longa* extract for the treatment of symptoms and effusion-synovitis of knee osteoarthritis: A randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(11): 861-869.
- [2] Gueugnon M, Fournel I, Soilly A L, *et al.* Effectiveness, safety, and cost-utility of a knee brace in medial knee osteoarthritis: The ERGONOMIE randomized controlled trial [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(4): 491-501.
- [3] 《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.
- [4] 吕浩. 复方补肾活血颗粒治疗老年性骨质疏松症临床疗效观察和网络药理学研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [5] Liang Y Q, Xu Y, Zhu Y, *et al.* Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154029.
- [6] Zhang N D, Han T, Huang B K, *et al.* Traditional Chinese medicine formulas for the treatment of osteoporosis: Implication for antiosteoporotic drug discovery [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 189: 61-80.
- [7] Krieger N. Inheritance and health: What really matters? [J]. *Am J Public Health*, 2018, 108(5): 606-607.
- [8] Jeffries M A, Donica M, Baker L W, *et al.* Genome-wide DNA methylation study identifies significant epigenomic changes in osteoarthritic subchondral bone and similarity to overlying cartilage [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(6): 1403-1414.
- [9] 陈桐莹, 高丰禾, 汪悦东, 等. 基于生物信息学探讨骨质疏松症与膝骨关节炎的关系 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(1): 6-12.
- [10] 燕梦云, 依香叫, 李金诚, 等. 刺老苞根皮水提物对成骨细胞 TGF- β /BMPs 信号通路的影响 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(11): 1541-1544.
- [11] 杨帆, 徐江喜, 常冰, 等. 补肾活血法对膝骨关节炎兔的 TGF- β /BMPs 信号通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(12): 5401-5405.
- [12] 王宁宁, 张洋, 李晓刚. 补肾活血方联合针灸治疗膝关节骨性关节炎疗效观察及对血清 NTX、COMP 表达的影响 [J]. *四川中医*, 2022, 40(4): 154-157.
- [13] 黄奎. 补骨脂素联合 rhBMP-2 对骨质疏松小鼠骨折愈合影响的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [14] 肖强, 郭子龙, 杨晓宏. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨川芎嗪延缓膝骨关节炎软骨退变的机制 [J]. *中医药导报*, 2022, 28(2): 37-42.
- [15] 汤鹏. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探究补肾活血方干预膝骨关节炎软骨细胞凋亡的作用机制 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [16] 许应星, 吴承亮, 吴岩, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白在补肾活血颗粒含药血清影响成骨细胞过程中的表达及意义 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(4): 537-541.
- [17] Kim C L, Choi S H, Mo J S. Role of the hippo pathway in fibrosis and cancer [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 468.
- [18] 张晨, 宋国瑞, 刘子歌, 等. Hippo-YAP/TAZ 信号通路在骨性关节炎中的表达 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2021, 43(10): 1088-1091.
- [19] Patel S, Tang J Q, Overstreet J M, *et al.* Rac-GTPase promotes fibrotic TGF- β 1 signaling and chronic kidney disease via EGFR, p53, and Hippo/YAP/TAZ pathways [J]. *FASEB J*, 2019, 33(9): 9797-9810.
- [20] 傅永升, 谭茗月, 王卫国, 等. 中药调控膝骨关节炎相关信号通路的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22): 231-243.
- [21] Barta E, Maroudas A. A theoretical study of the distribution of insulin-like growth factor in human articular cartilage [J]. *J Theor Biol*, 2006, 241(3): 628-638.
- [22] 马文娟. 补肾活血汤对骨质疏松症与骨性关节炎共病动物模型关节软骨增殖的研究 [D]. 贵阳: 贵阳医学院, 2017.
- [23] 梁其隆, 蔡学, 詹伟波, 等. 无偿献血者免疫功能指标与血液流变学检测的临床意义 [J]. *黑龙江医学*, 2021, 45(9): 992-994.
- [24] 王岩岩, 刘媛媛, 杜马, 等. 补肾活血方治疗卵巢早衰的疗效及对患者免疫调节的影响 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(9): 1468-1471.
- [25] 高已东. 基于“精气互化”理论探讨填精益气中药对 BMSCs 成骨分化及“雌激素-雌激素受体”信号通路的影响

- 影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [26] Harvey Z H, Chen Y W, Jarosz D F. Protein-based inheritance: Epigenetics beyond the chromosome [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 195-202.
- [27] Broome D T, Datta N S. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1: Function and regulation in bone and related tissues [J]. *Connect Tissue Res*, 2016, 57(3): 175-189.
- [28] Tuure L, Hämäläinen M, Nummenmaa E, et al. Downregulation of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) expression in chondrocytes is regulated by MAP kinase phosphatase-1 (MKP-1) [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71: 139-143.
- [29] Griffin A C 3rd, Kern M J, Kirkwood K L. MKP-1 is essential for canonical vitamin D-induced signaling through nuclear import and regulates RANKL expression and function [J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26(10): 1682-1693.
- [30] 杨小四, 姚文兵, 胡华麟, 等. 丹皮酚对佐剂性关节炎大鼠继发性炎症的作用 [J]. *中成药*, 2022, 44(9): 3000-3004.
- [31] 林燕云, 游纯秋, 蒋擎, 等. 独活寄生汤抑制白细胞介素-1 β 诱导的软骨细胞凋亡的作用机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(7): 1702-1705.
- [32] 李斌, 郭姝娜, 张继胜. 补肾活血方对膝关节炎大鼠 MMP-3、MMP-13 及 OPG/RANKL 轴的影响 [J]. *中医研究*, 2020, 33(3): 73-76.
- [33] 肖亚平, 曾杰, 焦琳娜, 等. 补肾中药对骨质疏松症的治疗及其信号通路调节作用的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(1): 21-30.
- [34] López de Figueroa P, Lotz M K, Blanco F J, et al. Autophagy activation and protection from mitochondrial dysfunction in human chondrocytes [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(4): 966-976.
- [35] 黄鑫, 熊辉湧, 徐睿琛, 等. 补肾化痰祛湿法对兔膝关节炎 Beclin1、LC3 调节作用的研究 [J]. *江西中医药大学学报*, 2022, 34(5): 83-87.
- [36] 陈浩凡, 马燕妮, 陈健文, 等. 红花黄色素上调 miR-140-5p 影响 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞自噬、凋亡及炎症因子分泌的机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(24): 3350-3353.
- [37] Hosseinzadeh A, Kamrava S K, Joghataei M T, et al. Apoptosis signaling pathways in osteoarthritis and possible protective role of melatonin [J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(4): 411-425.
- [38] 李朝军, 韩丽, 李小健, 等. 自拟补肾活血方对膝关节炎性骨性关节炎血清 SOD NO 及 MDA 水平的影响 [J]. *四川中医*, 2016, 34(2): 101-102.
- [39] 郭波, 马旭, 柳柳, 等. 膝关节炎患者软骨炎症因子表达与病变程度的相关性 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(2): 236-241.
- [40] 魏海英, 宋立文. 健脾益肾壮骨汤治疗原发性骨质疏松症的疗效及对血清 IGF-1 MMP-9 ET-1 水平的影响 [J]. *河北医学*, 2021, 27(12): 2101-2105.
- [41] 姚彦冰. 骨质疏松与血清 IGF-1、ET-1 及 MMP 水平具有相关性 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(1): 123-128.
- [42] 罗静, 陈光耀, 陈嘉琪, 等. 补骨脂对骨关节炎软骨细胞模型基质金属蛋白酶及核因子- κ B 表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(12): 1490-1495.
- [43] 赵飞, 丁冬, 巩凡, 等. 枸杞多糖干预膝骨关节炎模型兔关节软骨组织 CD151 和基质金属蛋白酶 3 的表达 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(17): 2648-2653.
- [44] 金连峰. 骨碎补对骨性关节炎家兔作用的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(8): 1953-1957.
- [45] 孙亮亮, 章煌杰, 鲁琛, 等. 补肾活血中药“杜仲-当归”治疗骨性关节炎的作用及机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(11): 2639-2644.
- [46] 卜寒梅, 王世坤, 李远栋, 等. 补肾中药基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路对原发性骨质疏松症作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(10): 3209-3217.
- [47] Zhao R Q. Immune regulation of bone loss by Th17 cells in oestrogen-deficient osteoporosis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43(11): 1195-1202.
- [48] Wang J Y, Yuan Y, Chen X J, et al. Extract from *Eucommia ulmoides* Oliv. ameliorates arthritis via regulation of inflammation, synoviocyte proliferation and osteoclastogenesis in vitro and in vivo [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 609-616.
- [49] 张明焕, 毛文, 刘雷, 等. 熟地黄多糖对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡及炎症因子的影响及其机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(7): 1491-1494.
- [50] 曹旭含, 白子兴, 孙承颐, 等. “乳香-没药”治疗膝骨关节炎网络药理学分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(5): 746-753.
- [51] 许南忠. 补肾活血汤联合火龙罐治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎的临床研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.
- [52] 高坤, 张勇, 陈大字, 等. 牛膝总皂苷干预兔膝骨关节炎滑膜液来源细胞因子的表达 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(33): 5317-5321.
- [53] 陈彦飞, 赵勇, 李元浩, 等. 从“肝肾同源”论雌激素与膝骨性关节炎的相关性 [J]. *环球中医药*, 2018, 11(4): 566-568.
- [54] 蔡心银, 张紫佳. 植物雌激素药理作用及相关中药的研究进展 [J]. *现代中药研究与实践*, 2020, 34(2): 75-78.

[责任编辑 赵慧亮]