

引用:周雯姣,董必成,艾一多,张汉芹.基于“本痿标痹”和 Wnt/ β -catenin 信号通路的关系探讨 CKD-MBD 病机[J].湖南中医杂志,2023,39(11):112-115.

基于“本痿标痹”和 Wnt/ β -catenin 信号通路的关系 探讨 CKD-MBD 病机

周雯姣¹,董必成²,艾一多¹,张汉芹¹

(1. 顺昌县医院,福建 顺昌,353200;

2. 诸暨市中医院,浙江 诸暨,311800)

[摘要] 慢性肾脏病-矿物质与骨异常(CKD-MBD)是慢性肾衰竭的常见并发症,骨细胞特异性 Wnt/ β 联蛋白(β -catenin)信号通路的表达在 CKD-MBD 的发生发展中扮演着重要的角色。中医学认为 CKD-MBD 的核心病机是本痿标痹,Wnt/ β -catenin 发病机制与本痿标痹的机制相似,均有复杂性、虚耗性、难愈性、不可逆性的特点。本文从中医学对本痿标痹和 CKD-MBD 的认识、本痿标痹和 Wnt/ β -catenin 信号通路的关系来阐述 CKD-MBD 的病机,并认为痿痹兼顾法可通过促进 Wnt/ β -catenin 信号通路表达从而达到缓解 CKD-MBD 的目的。

[关键词] 慢性肾脏病-矿物质与骨异常;本痿标痹;Wnt/ β 联蛋白信号通路

[中图分类号] R277.525 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.11.030

慢性肾脏病-矿物质与骨异常(chronic kidney disease-mineral bone disorder,CKD-MBD)是慢性肾脏病(CKD)最常见的并发症之一,也是 CKD 患者出现血管和心脏瓣膜钙化从而诱发心脑血管意外的重要危险因素。目前认为 CKD-MBD 的发生机制主要与钙磷代谢调节障碍、甲状旁腺功能亢进、活性维生素 D 代谢障碍、微炎症状态等相关^[1],骨代谢异常是 CKD-MBD 的中心致病环节。现代研究表明,Wnt/ β -catenin 表达被抑制是 CKD-MBD 患者骨代谢异常的重要原因^[2]。

1 中医学对本痿标痹和 CKD-MBD 的认识

最早关于“痹”的记载见于《黄帝内经》。《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也”,说明痹的病因是外感邪气。《千里医案·卷五·痹》述:“前贤谓风寒湿三气合而为痹,又有行、着、痛三痹之别”,说明痹病还可根据致病邪气轻重细分三痹。《症因脉治·卷三·痹证》云:“痹者闭也……麻痹不仁,或攻注作痛……或重着难移”,表明痹者,不通也,临床可表现肢体麻木或疼痛。《中藏经·论痹》记载:“痹者闭也,五脏六腑感于邪气,乱

于真气,闭而不仁,故曰痹”,阐述了痹的发生不仅关乎外感邪气,亦关乎内脏真气受损,是为虚实夹杂之证。《医宗金鉴·杂病心法要诀》曰:“痹在筋骨痛难已,留连皮脉易为功,痹久入脏中虚死,脏实不受复还生”,阐述了痹病在皮肉筋骨者易治,体虚邪气内传脏腑者难治。

“痿”首载于《素问·痿论》:“五脏因肺热叶焦,发为痿”,《杂症会心录·下卷·痿症》也记载:“一损损于皮毛……痿果肺脏叶枯,则身中毛发尽皆败落矣”,认为痿病的发生与娇脏感受热邪相关。肺热煎灼津液,无以滋养肌肉,可出现行走不利的症状。《张氏医通·卷二·诸伤门》曰:“短为拘,弛长为痿”,痿表现为肌肉肢体弛弱无力。《时方妙用·卷三·痿症》曰:“痿者,两足痿弱不能行也(痿而不痛),治宜独取阳明……若阳明虚,不能受水谷之气而布化,则五脏无所禀。宗筋无所养,而痿蹇作矣”,皆明确提出治疗痿病的关键在于调和脾胃。

古籍中虽未有“肾性骨病”的记载,但现代医家将此病归于中医学“骨痹”“骨痿”范畴。“骨痹”和“骨痿”皆首见于内经,《素问·痹论》曰:“风寒湿

三气杂至,合而为痹也……以冬遇此者为骨痹”,详细阐述了骨痹的病因、病机及病情发展规律。《医宗金鉴·杂病心法要诀》云:“以冬时遇此邪为骨痹,则骨重酸疼不能举也”,提出骨痹在冬天加重的特性。《圣济总录·骨痹》云:“病名曰骨痹……骨乃痹而其证内寒也”,《针灸甲乙经·阴受病发痹第一(下)》亦载:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹”,皆提出骨痹的发生与寒邪关系更为密切。关于“骨痿”,《杂病证治准绳·杂病》曰:“自下而损者,一损损于肾,故骨痿不起于床”,又曰:“骨痿……阴不足而有热疾,是为虚热”,提出骨痿关乎热邪伤肾,导致肾精损耗,骨髓亏虚。张仲景所著《金匮要略方论·卷上·中风历节病脉证并治》载:“咸则伤骨,骨伤则痿,名曰枯”,认为饮食重咸味可伤骨,骨伤则四肢不荣,发为痿证。

现今大多数医家已形成共识,认为 CKD-MBD 以本痿标痹为中医核心病机,以本虚标实,虚实夹杂为其主要病理特点。“本痿”责之于脾肾亏虚,“标痹”以湿、浊、毒、瘀壅塞,阻滞关节、络脉为主。沈霖教授认为在 CKD 1~3 期,患者虽已开始出现钙磷代谢紊乱、成骨-破骨机制失衡,但较少出现关节或骨头疼痛症状,此时患者多为脾肾亏虚,气血匮乏,髓枯骨痿,中医辨证当属“骨痿”范畴,治疗当补肾健脾固其本^[3]。在 CKD 3~5 期,患者开始出现继发性甲状旁腺机能亢进、低钙高磷、成骨-破骨机制失衡加重,《灵枢·本藏》有论:“经脉者,所以行气血而营阴阳、濡筋骨,利关节者也”,脾肾衰败,气血不能濡养骨骼,气滞血瘀,不通则痛,故见转移性钙化、骨痛等;气滞血瘀,湿浊之邪壅塞脉道,继而充斥三焦,经脉关节痹阻,临床可见骨痛、关节肿痛,此时中医辨证当属“骨痹”范畴,治疗应祛瘀化浊攻其标,兼补益脾肾。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路与 CKD-MBD 的关系

Wnt/ β -catenin 信号作为 Wnt 信号的经典途径,在骨代谢中发挥着刺激干细胞复制、促进软骨细胞成熟、诱导成骨细胞发生、阻碍成骨细胞和骨细胞凋亡等作用^[4]。研究表明,促进 Wnt/ β -catenin 活化可促进成骨细胞的增殖,例如 Wnt3 可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进骨髓间充质干细胞(MSCs)可明显提高成骨细胞分化活跃度^[5]。陈坤等^[6]的研究也表明,MSCs 的 Wnt/ β -catenin 信

号通路活化能上调骨钙素和 Runt 相关转录因子 2 (Runx2) 的表达,促进 MSCs 向成骨分化。 β -catenin 是 Wnt 信号通路的关键调节因子,它可激活 β -catenin 信号通路,Runx2 与 DNA 结合后,开启下游基因转录,成骨细胞增殖活跃,分化加强^[7]。反之,当骨代谢相关基因转录减少,会导致骨生长障碍,出现钙磷代谢障碍,甲状旁腺激素(PTH)、成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23) 因子紊乱^[2]。研究表明,Wnt/ β -catenin 信号通路可通过调控成骨及破骨细胞,诱发骨重建,改善肾性骨病骨质疏松^[8]。Sabbagh 等^[9]的研究表明,CKD 早期患者体内细胞核内的 β -catenin 就已经出现了减少,且在其骨活检组织中发现,作为 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂的硬化蛋白(SOST)水平也有所增高。另一项动物研究也表明,在多囊肾疾病和 Alport 肾病的早期 CKD 动物模型中,骨细胞核内 β -catenin 降低,SOST 水平增高,均证实了 CKD 患者 Wnt/ β -catenin 信号通路早期就已被抑制^[10]。 β -catenin 信号通路的抑制可导致其靶向的成骨-破骨细胞机制出现异常,成骨细胞出现功能障碍,破骨细胞活跃,促进 CKD-MBD 进展^[9]。

3 “本痿标痹”与 Wnt/ β -catenin 信号通路的相似性

本痿标痹的过程具有复杂性、虚耗性、难愈性、不可逆性等特点。Wnt/ β -catenin 信号通路活化可通过调控成骨及破骨细胞,诱发骨重建,改善肾性骨病骨质疏松,当被抑制时又可导致其靶向的成骨-破骨细胞机制异常,成骨细胞出现功能障碍,破骨细胞活跃,促进 CKD-MBD 进展,这与本痿标痹复杂性相同;CKD 早期患者体内细胞核内的 β -catenin 就已出现了减少和抑制,并随着 CKD 的进展进一步影响使成骨细胞和破骨细胞失衡,这与本痿标痹虚耗性相同;当骨代谢相关基因转录减少时,会导致骨生长障碍,出现钙、磷、PTH、FGF-23 因子紊乱,可加重心血管及肾脏损害,状态持久且不可逆转,这与本痿标痹难愈性和不可逆性相同。沈霖教授认为,本痿标痹乃脾肾虚损,肾虚不能生骨养髓,脾虚不能化生气血,此为本;疾病后期脾肾衰败,无以运化气血,气滞血瘀,湿浊之邪壅塞骨髓,关节痹阻,此为标;本痿标痹合而为病,是为骨病^[3]。PTH、FGF-23、SOST 等水平增高可明显抑制

β -catenin 信号通路表达, Runx2 转录减少, 成骨细胞活性降低, 骨密度减少, 骨质疏松加重, 促进 CKD-MBD 的发生发展^[11]。笔者认为, 在 CKD-MBD 疾病早中期, 病情以脾肾虚损之骨痿为主, 发展至晚期, 病情以实邪壅盛之骨痹为主。 β -catenin 在 CKD 早期即有减少和抑制, 骨代谢相关基因转录减少, 以“虚损”为主, 发展至 CKD4~5 期, 成骨-破骨细胞机制出现明显失衡, 症见骨痛、关节肿痛, 以“实痹”为主。现代研究表明, β -catenin 信号通路能促进肾脏祖细胞自我更新与分化, 促进 MSCs 分化为成骨细胞, 而当肾功能出现问题时, Wnt/ β -catenin 表达异常, 骨代谢失衡, 导致 CKD-MBD 病情进展^[12], 这与本痿标痹的过程极其相似。故笔者认为, 本痿标痹的病理过程和 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制有着极其相似的致病特点。

4 痿痹兼顾法可促进 Wnt/ β -catenin 信号通路表达从而治疗 CKD-MBD

叶天士在《临证指南医案·痹证案》中曰:“大凡邪中于经为痹, 邪中于络为痿。今痹痛全止, 行走痿弱无力, 经脉受伤, 阳气不为护持, 法当温养通补。”《医学入门·外集·卷四·杂病》述“痹久亦能成痿”。笔者认为, 在疾病后期, 痿与痹可同时存在, 互相影响, 痿可致痹, 痹可加重痿。CKD-MBD 病情复杂, 迁延难愈, 病机为本虚标实, 故治疗应扶痿除痹, 标本兼顾。肾为先天之本, 主骨生髓; 脾为后天之本, 主肌肉, 司运化。笔者认为治疗本病应补肾健脾贯穿始终以荣之, 同时兼顾瘀浊湿毒之邪, 因势利导以通之。

壮骨止痛方由淫羊藿、女贞子、骨碎补、枸杞子、川牛膝等组成, 具有补肾壮骨、活血化瘀、祛风除湿的作用。现代药理研究表明, 壮骨止痛方可正向调节去势大鼠骨组织中 Wnt7b、TCF3 蛋白的表达, 抑制 GSK3 β 蛋白的表达, 从而来调控 Wnt/ β -catenin 信号通路, 改善骨质疏松, 加快骨愈合^[13]。方中淫羊藿可强筋骨、补肝肾、实腰膝, 有研究表明其可明显上调成 Runx2 以及 Wnt 信号通路相关基因的表达^[14], 淫羊藿甙可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 BMSCs 成骨化, 促进骨生成, 并可利用 OPG/RANKL/RANK 系统, 抑制破骨细胞活动, 进而抑制骨吸收^[15]。方中骨碎补可补肾强骨, 续伤止痛, 《证治要诀》云其与独活寄生汤合用可治肾虚骨

痿。研究表明, 骨碎补可抑制组织蛋白酶 K 调控蛋白, 促进 Wnt/ β -catenin 调控蛋白活化调节骨代谢失衡。动物研究表明, 其药物成分柚皮苷可促进成骨细胞的形成, 改善骨质疏松症状^[16]。中医经典补肾方左归丸可滋阴补肾、填精益髓, 由熟地黄、枸杞子、山茱萸、菟丝子、龟胶、鹿胶等药物组成, 研究证实左归丸可活化 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促使 BMSCs 向成骨细胞分化, 改善骨密度^[17]。方中熟地黄可生骨填髓、益精生血。现代药理研究表明, 熟地黄能明显升高 Wnt2、 β -catenin mRNA 表达水平, 并使其稳定于细胞质中, 进而促进细胞成骨化, 改善骨代谢^[18]。益骨汤由补骨脂、淫羊藿、丹参等药物组成, 有温补肾阳、补髓生精的功效。林晓芳等^[19]的研究表明, 益骨汤可通过抑制去势大鼠骨组织中 Dickkopf-1 (DKK1) 基因的过度表达, 促使 Wnt 与低密度脂蛋白受体相关蛋白 (LRP5/6) 形成复合物, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。CKD-MBD 本痿标痹证病情长且隐匿, 病机复杂, 遣方用药需遵循八纲, 辨清虚实主次, 标本兼顾, 方可达到较好疗效。

5 小 结

笔者认为本痿标痹是 CKD-MBD 的核心病机, Wnt/ β -catenin 信号通路的表达与活化在 CKD-MBD 的发生发展过程中扮演着重要角色。本痿标痹与 Wnt/ β -catenin 信号通路在 CKD-MBD 致病上都有着复杂性、虚耗性、难愈性、不可逆性的致病特点。Wnt/ β -catenin 信号通路在 CKD-MBD 早期即有被抑制, 它的“虚损”可导致成骨-破骨细胞体制失衡, 促进 CKD-MBD 病情进展; 它的活化和表达可促进成骨细胞增值分化, 调控破骨细胞凋亡, 诱发骨重建, 改善骨质疏松。这种病理特征与本痿标痹的特点相似。随着中医学对 CKD-MBD 认识的深入, 采用痿痹兼顾法治疗 CKD-MBD 疗效确切。现代生物学研究亦充分表明了中药的有效成分可以通过促进 Wnt/ β -catenin 信号通路的表达缓解 CKD-MBD 病情。期待未来在中医本痿标痹的理论指导下, 能够发现 Wnt/ β -catenin 信号通路的中药激发剂, 为中医药治疗 CKD-MBD 提供新思路。

参考文献

- [1] 程海涛, 张晓喧, 李银辉. 肾性骨病发病机制研究及进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(10): 1550-1554.

- [2] 赵玉,王文赞,王静. Pin1 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号参与 CKD-MBD 的发病[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(7): 1118-1121.
- [3] 薛卡明. 沈霖教授“本痿标痹”辨治肾性骨病学术思想及临床应用[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2015.
- [4] WESTENDORF JJ, KAHLER RA, SCHROEDER TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases[J]. Gene, 2004, 341:19-39.
- [5] NEMOTO E, SAKISAKA Y, TSUCIYA M, et al. Wnt3a signaling induces murine dental follicle cells to differentiate into cementoblastic/osteoblastic cells via an osterix-dependent pathway[J]. J Periodontal Res, 2016, 51(2): 164-174.
- [6] 陈坤,高飞. Wnt 信号通路对 vaspin 诱导大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. 中国临床研究, 2015, 28(11): 1415-1417, 1421.
- [7] 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.
- [8] YANG CL, WANG C, ZHOU J, et al. Fibronectin 1 activates WNT/ β -catenin signaling to induce osteogenic differentiation via integrin β 1 interaction[J]. Lab Invest, 2020, 100(12): 1494-1502.
- [9] SABBAGH Y, GRACIOLLI FG, O'BRIEN S, et al. Repression of osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(8): 1757-1772.
- [10] MOE SM, RADCLIFFE JS, WHITE KE, et al. The pathophysiology of early-stage chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) and response to phosphate binders in the rat[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(11): 2672-2681.
- [11] 李美丹,梁群卿,王玮,等. Klotho-FGF23 轴调控 Wnt/ β -catenin 信号通路在 CKD-MBD 中的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(21): 4161-4165, 4171.
- [12] WANG B, JIN H, ZHU M, et al. Chondrocyte β -catenin signaling regulates postnatal bone remodeling through modulation of osteoclast formation in a murine model[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(1): 107-120.
- [13] 蹇秀林,刘湘琳,梁琼,等. 壮骨止痛方对去势大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2018, 41(3): 26-28, 33, 127.
- [14] WEI Q, ZHANG J, HONG G, et al. Icarin promotes osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells by activating the ER α -Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84:931.
- [15] 曾建春,曾意荣,樊粤光,等. 淫羊藿甙诱导 MSCs 向成骨细胞分化过程中对 Wnt 信号通路的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(4): 607.
- [16] WANG D, MA W, WANG F, et al. Stimulation of Wnt/ β -Catenin signaling to improve bone development by Naringin via interacting with AMPK and Akt[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(4): 1563-1576.
- [17] 李耀洋,尚立芝,孙河,等. 左归丸对去势骨质疏松模型大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 15-22.
- [18] 欧莉,左杨洁,陈佳利,等. 熟地配伍黄芪对去卵巢大鼠骨代谢的影响[J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(3): 71-74.
- [19] 林晓芳,姚新苗,李威,等. 益骨汤对去势大鼠骨组织 Wnt/ β -catenin 经典信号通路的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(2): 97-104, 110.

(收稿日期:2023-07-05)

[编辑:韩晗]

(上接第 72 页)

- [4] 余小萍,方祝元. 中医内科学[M]. 3 版. 上海:上海科技出版社, 2018:196-198.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:167-168.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994.
- [7] 蔡飞. 氯丙嗪联合氯唑沙宗治疗呃逆 38 例疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(16): 2297-2298.
- [8] 聂万芬. 丙戊酸钠联合氯丙嗪治疗急性脑血管病合并中枢性呃逆的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(15): 96-97.
- [9] 崔立民,赵嘉莹,商丹,等. 利多卡因穴位注射合针刺治疗顽固性呃逆的临床观察[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(4): 453-455.
- [10] 徐伟,周日花. 电针丛刺配合揠针治疗带状疱疹后遗神经痛 27 例[J]. 中国中医药科技, 2014, 21(1): 9.
- [11] 黄菲. 揠针结合电针及康复治疗卒中后肩手综合征临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2018, 34(10): 25-28.
- [12] 梁芳妮,马燕辉,刘红玉,等. 揠针主要临床应用研究进展[J]. 中医药导报, 2019, 25(11): 122-124.
- [13] 林兰茹. 针刺结合胃复安穴位注射治疗顽固性呃逆的临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2015.
- [14] 郑敏麟,陈跃. 足三里穴位注射的部位深浅与临床疗效关系的研究[J]. 河北中医药学报, 2010, 25(3): 35-36.
- [15] 陈浩然,方霜霜,林新锋. 足三里穴位注射治疗术后胃肠功能障碍疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(10): 2450-2458.
- [16] 展立芬,邢博文,覃思敏,等. 电针内关、公孙穴对功能性消化不良大鼠胃肠动力和心率变异性的影响[J]. 河北中医, 2022, 44(7): 1153-1158.
- [17] 马爱勤,王会丽,王靖霞. 穴位埋针治疗脑病并发呃逆 21 例[J]. 中国民间疗法, 2013, 21(8): 19.

(收稿日期:2023-07-27)

[编辑:王红梅]