

引用:龙凤娇,张天慧,雷晓明,刘婷,王丰林,王舒,张国民. 从脂质过氧化病理机制探讨瘀浊在骨质疏松症发病中的作用[J]. 湖南中医杂志,2024,40(6):111-114.

# 从脂质过氧化病理机制 探讨瘀浊在骨质疏松症发病中的作用

龙凤娇<sup>1,2</sup>,张天慧<sup>1</sup>,雷晓明<sup>1</sup>,刘婷<sup>1</sup>,王丰林<sup>1,2</sup>,王舒<sup>1,2</sup>,张国民<sup>1</sup>

(1. 湖南中医药大学,湖南长沙,410208;

2. 湖南中医药大学第二附属医院,湖南长沙,410005)

**[摘要]** 脂质过氧化(LPO)是骨质疏松(OP)疾病进展中细胞发生死亡的重要环节,而LPO及其相关产物的病理性质、致病特点与中医“瘀浊”学说密切关联,此类内源性致病因素易积滞于筋骨,阻碍气血,耗精伤髓,进一步加速了骨质的破坏。本文基于瘀浊的病理性质、LPO与瘀浊之间的关系及二者对OP的影响来探讨其病机特点及治疗思路,为中医药治疗OP提供可行思路。

**[关键词]** 骨质疏松症;脂质过氧化;瘀浊;中医药

**[中图分类号]**R259.914.4 **[文献标识码]**A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.06.030

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种全身性代谢性骨病,以骨骼疼痛、乏力、易变形、易骨折为主要临床特点,是我国老年人群致残致死的高危因素<sup>[1]</sup>。一则2021年国内多个地区的流行病学调查结果显示,中老年人群OP的患病率约为33.49%<sup>[2]</sup>。我国老年人口基数日趋增长,面对广大的医疗需求,早期防治OP、减轻社会经济压力显得尤为重要。

OP的基本病理机制是骨稳态失衡,骨稳态的维持依赖于骨形成和骨吸收两大环节。体内激素水平变化、肠道菌群失调、氧化应激与炎症反应等因素均可影响骨形成与吸收的动态平衡,其中,氧化应激反应可引起细胞内铁过载,发生脂质过氧化(LPO)。氧化应激发生时,细胞内氧自由基增加,而氧自由基和多聚不饱和脂肪酸反应,产生丙二醛(MDA)、4-羟基壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE)等具有一定细胞毒性的物质,这一过程被称为LPO,该反应造成细胞膜双分子结构层的损

坏,可引起组织损伤<sup>[3]</sup>。而“瘀浊”因机体内伤而生,又反作用于机体,使气血精微不得以入、糟粕秽浊不得以出,耗蚀骨髓。由此可见,LPO与“瘀浊”病机在病变趋势、致病特点等方面具有趋同性,二者均属于疾病的中间产物,对OP的病程发展发挥着促进作用。本文基于以上观点,探讨LPO与瘀浊在OP发展中的内在病机联系,以期中医药治疗OP的研究拓展思路。

## 1 瘀浊的病理性质与OP

**1.1 瘀浊的病理机制** 瘀浊之邪由机体内生而成,其成分复杂,痰、湿、瘀血皆可糅合于内;其性质胶着黏腻,难以化解。瘀浊附于经络、筋骨、脏腑之中,可痹阻气机,结聚蓄积,内耗元气,日久则邪盛而正虚。若将“瘀浊”一词拆分理解,则可知其兼具“瘀血”与“浊邪”的病理特性。“瘀血”一词最早由张仲景提出,《金匮要略·惊悸吐衄下血胸满瘀血病脉证治》言:“腹不满,其人言我满,为有瘀血”,瘀血由血液停滞、堆积而成,不具备血液的生理特性,

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81973920);湖南省中医药科研计划重点项目(E2022007);湖南省教育厅科学研究重点项目(22A0260);湖南省研究生科研创新项目(CX20220821, CX20230836, CX20230827);湖南中医药大学研究生科研创新项目(CX2023111, 2022CX62);湖南省长沙市指导性科技计划项目(kzd22005)。

**第一作者:**龙凤娇,女,2021级硕士研究生,研究方向:中医药防治老年病

**通信作者:**张国民,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药防治老年病, E-mail:834095773@qq.com

却有固涩难移的病理特征。瘀血可阻碍气机,其壅滞于局部,故见腹部痞塞胀满、刺痛不移;瘀血不去,新血不生,故发肤筋骨失于荣养,可见肌肤甲错、骨骼痿软;同时,瘀血内停,可阻滞精微输布,使津液停滞于局部,聚而为痰。

瘀浊致病,既有致痛、致虚、致积等瘀血壅滞的特点,也有侵蚀、耗损等浊毒内侵的特点。最初,《灵枢·阴阳清浊》将“浊”定义为一种生理性物质:“清者其气滑,浊者其气涩”,在运动特性上,清者轻利、顺滑,浊者涩滞、缓慢;而在运动方向上,清者本性趋上,浊者本性趋下。脂肪、蛋白质、碳水化合物等营养物质经胃受纳腐熟后,借中焦脾胃协作而升清降浊,又经小肠分清别浊,清者为精微,可奉养人体,浊者为糟粕,传导于大肠并排出体外。《温热论·外感温热》中关于“浊”的致病特点有如下论述:“浊邪害清也”,浊邪易搅扰清阳,使清浊的运动规律被打破,清浊不分而为病。在后世中医学理论的发展中,医者们普遍认为“浊邪”是一种病理产物的统称,也是促进疾病进一步发展的因素。当气血津液等精微物质或痰液、尿液、粪便等代谢产物不能顺利转化排泄时,就会在体内反复沉积,形成浊邪。浊邪凝滞、稠厚、混乱,常与其他实邪合而为病,《景岳全书·杂证谟·痰饮》曰:“痰乃津液之变……水谷所成,浊则为痰”,虞抟又言:“津液稠黏,为痰为饮,积久渗入脉中,血为之浊”,瘀血、痰饮等病理产物在体内长期停留,并阻碍津液、水谷等精微,互相胶结,进一步恶化为瘀浊,可侵蚀周围健康组织,使其萎溃衰败。

**1.2 瘀浊在 OP 中的致病机制** 根据 OP 的发病特点,可将其归属中医学“骨痿”“骨痹”“腰痛”等范畴。《景岳全书·痿证》曰:“痿证之义……则精虚不能灌溉,血虚不能荣养者,亦不少矣。”而清·石寿棠《医原·卷上》又载:“百体内外,一气流通,运行血脉,以相出入。”脉为血之府,通身脉道首尾相接,气血运行于内,输散于全身,同时濡养脉道,使之柔韧而舒缩有度。瘀浊附着于脉道之中,上下相通之处,气血皆为痹阻,不能远达于四肢,日久则筋骨失于濡润,不荣则痛。同时瘀浊久羁于脉中,掺杂入血,随血留通达周身,渗蚀肝、脾、肾三脏。《素问·痿论》中提出:“肾主身之骨髓,肝主身之筋膜,脾主身之肌肉。”肌肉是抵御外力撞击、附着于骨的

运动器官;脾脏虚损则不能运化水谷、灌溉精微,使肌肉不充,四肢痿软。筋膜有连接关节、限制骨移位的作用;肝脏受瘀浊壅堵,动不能疏泄气机,静不可藏纳阴血,使筋膜失养、机关不利;骨髓是骨骼生发的根基;肾精耗伤,不可滋骨生髓,使骨乏力易折。现代中医研究亦重视血液清浊变化与骨髓微环境的相关性,提出了扶正还清以抵抗骨髓损伤的治疗理念<sup>[4]</sup>,在 OP 的治疗中,补肾健脾、泻浊通络之法能够明显提升骨密度、缓解疼痛<sup>[5]</sup>。

## 2 LPO 在 OP 病理过程的作用及机制

**2.1 LPO 的损伤机制** 一直以来,人们认为 LPO 是氧化应激反应的表现形式之一,而器官损伤主要与氧化应激反应有关,过度生成的氧自由基损伤着生物的基本分子结构,这种损伤的累积最终导致了器官功能与形态的衰退<sup>[6]</sup>,随着 2012 年铁死亡概念的提出,LPO 作为细胞发生铁死亡的关键性程序<sup>[7]</sup>,其损伤机制得到了进一步明确:位于磷脂双分子层中的脂质发生过氧化,使线粒体外膜发生皱缩增厚、破坏细胞膜完整性细胞膜氧化损伤、破裂而引发程序性死亡。线粒体代谢产生的活性氧(ROS)是 LPO 的高敏感诱发物质,具有很高的生物活性<sup>[8]</sup>,可以与多不饱和脂肪酸(PUFA)反应,形成具有毒性的 L-OOH<sup>[9]</sup>。而谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)是一种内源性的抗氧化剂,在抑制 LPO 调节中起核心作用,它可以在还原剂谷胱甘肽(GSH)的协同作用下,将 L-OOH 转化为非反应性脂质醇,并排出体外,从而避免 LPO 产物的过度累积。

**2.2 LPO 在 OP 病理过程中的发病机制** 成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收相互平衡是维持骨稳态的核心因素,近年来的研究表明:LPO 对骨组织细胞的影响不仅仅存在于氧化应激反应中<sup>[10]</sup>。在骨骼系统中,随着脂质分布的失衡,成骨细胞的内质网中积累的带致病性鞘磷脂合酶 SMS2 变异体会不对称性地破坏跨双层鞘磷脂,导致成骨细胞无法维持特定顺序的脂质分布的能力,从而发生 LPO 诱导的细胞死亡<sup>[11]</sup>。在铁过载环境下,LPO 产物的增加也能够破坏成骨细胞的细胞膜完整性,并导致成骨细胞线粒体形态和功能明显失调,降低其成骨能力,甚至诱发出成骨细胞死亡<sup>[12]</sup>。

此外,骨代谢的调节还与 ROS、GPX4、GSH 等因素有关。具有脂质亲和性的 ROS 主要通过促进破骨细胞的分化来抑制骨代谢,ROS 作为破骨细胞分化的细胞内介质起作用,在 RANKL 对破骨细胞前体的作用中,ROS 诱导 TNF 受体相关因子 6 (TRAF-6) 的表达,而 RANKL 通过 RANK 招募 TRAF-6 来增加破骨细胞形成<sup>[13]</sup>。同时,ROS 也可以抑制成骨细胞的功能;细胞中过量的铁会诱导铁调节蛋白 1 (IRP1) 从还原型辅酶 II 氧化酶 4 (Nox4) 基因座上的铁反应元件样序列上解离,从而激活 NOX4 转录,NOX4 升高会增加 ROS 的生成,积累大量的 LPO 产物,导致成骨细胞线粒体形态和功能明显失调<sup>[14]</sup>。GPX4、GSH 水平在 OP 的发病中同样发挥着关键性调节作用<sup>[15]</sup>,ROS 能正向调节 BMMs 内 NF- $\kappa$ B 信号通路,而 GSH 能够有效抑制 RANKL 诱导的 ROS 生成。此外,GSH 还能显著下调破骨细胞相关免疫球蛋白样受体 (OSCAR) 的破骨细胞基因表达<sup>[16]</sup>,从而抑制骨质的流失。同时,Nrf2/GPX4 信号通路可以借助  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  的激活作用,达到下调 LPO 水平,从而抑制成骨细胞的铁死亡<sup>[17]</sup>。

### 3 LPO 是 OP 中“瘀浊致病”的微观展现

中医学认为,LPO 与瘀浊的形成是机体在病理产物的影响下继发的病变环节,在 OP 的发病与进展中发挥着重要作用。LPO 是机体在正虚的宏观状态下,瘀浊之邪不断累积、并侵蚀骨质、破坏骨骼功能的微观病机表现。

LPO 与氧自由基反应的协调是代谢微环境平衡的重要因素。当饮食与环境变化、机体衰老、激素水平变化时,二者的动态平衡被打破,对应在中医学观念中可阐释为:在内外因素共同作用下,脏腑功能失调,致使机体内精微物质的代谢失去平衡。作为机体所需的营养物质,脂类具有储存和供应能量、构成组织生物膜等重要作用,经胃受纳,再由脾化为精微。正如《医方论·消导之剂》所言:“多食浓厚则痰湿俱生。”过量摄入的脂类为瘀浊提供了前期物质,脏腑代谢的衰退为瘀浊的形成提供了内部条件。在微观代谢中,ROS 是细胞完成能量转化后的代谢产物,而 CHS、GPX4 负责清除代谢杂质,具有分清别浊的生理作用。当 ROS、GPX4、GSH 之间的协同作用失调,大量的细

胞毒性产物累积,则可破坏骨代谢的平衡,最终推动 OP 的进展,因此瘀浊的蓄积是筋伤骨病的关键病机。

### 4 基于“瘀浊”学说的 OP 治法概要

中医学治疗 OP,多结合典型的骨骼疼痛、肢软乏力、骨骼变形及非创伤性骨折等临床表现,将其归纳为“痿”“痹”等范畴。在 OP 的进展中,“瘀浊”的形成可视为疾病的桥梁环节,应遵从既病防变原则,在调补肝脾肾三脏的同时,重视行气活血,祛瘀化浊。《中藏经·论筋痹》曰:“筋痹者……宜活血以补肝。”肝主疏泻而在体合筋,借活血之法寓通于补,肝气升发条达,则瘀浊实邪疏散畅通,气血精微布输有常,使骨骼得筋约束和保护,则关节稳定,行动顺畅。《类证治裁·血证总论》云:“血瘀而结,宜苦泻之,酸泄之”,同样还有《张氏医通·脊痛脊强尻痛》提出:“有因死血作痛者。当归、赤芍、牡丹、桃仁、延胡索、生牛膝、穿山甲、肉桂之类清理之”,治疗瘀血作痛,用药多味苦、酸,归肝肾经;其中当归辛甘温润,归肝、脾、心经,脾主运化而在体合肉,《脾胃论·卷上·脾胃盛衰论》提出:“夫脾胃不足,皆为血病。”当归温补阳明,散中焦寒凝,行气血化瘀浊,肌肉得气血荣润,则骨骼坚实有力;肉桂辛甘散寒,温燥走窜,可助凝滞于经络的瘀浊之邪消散,使气血通利而除痹止痛;同时引火归于下元,肾主藏精而在体合骨,肉桂以少火温煦肾精、鼓舞气血以助肾精化生髓骨。

### 5 小 结

LPO 作为氧化应激反应的重要环节被人们所熟知,而近年来,随着铁死亡概念的提出,LPO 被重新推到了人们眼前,越来越多的学者致力于氧化应激、铁死亡、LPO 与 OP 的发病和治疗机制的研究,中医药通过调控 LPO 相关通路治疗疾病的研究在心脑血管、免疫、肿瘤等方面得了丰硕的成果,然而,铁死亡的特征之一的 LPO 作为中医药治疗靶点抗 OP 的研究尚未完全成熟。随着中医学理论与实践的创新,现代学者认识到瘀浊在 OP “因虚致瘀,积瘀成浊”的阶段性进展中所具有的淤堵、损害等致病特点,本文阐述了瘀浊与细胞 LPO 及相关病理变化的联系,以期对 OP 的中医药防治提供一种新的理论指导,丰富其临证思路。



参考文献

[1] 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.

[2] WANG J, SHU B, TANG D Z, et al. The prevalence of osteoporosis in China, a community based cohort study of osteoporosis [J]. Front Public Health, 2023, 16(11): 1084005.

[3] WANG X, CHEN B, SUN J, et al. Iron-induced oxidative stress stimulates osteoclast differentiation via NF- $\kappa$ B signaling pathway in mouse model [J]. Metabolism, 2018, 83: 167-176.

[4] 张禹成, 闫理想, 陈猛, 等. 从“浊邪害清”论骨髓微环境与白血病的关系及中医辨治 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(10): 1467-1472.

[5] 贾洪伟. 补肾祛浊通络方治疗 2 型糖尿病骨质疏松症的临床观察 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2018.

[6] LUCA VALGIMIGLI. Lipid peroxidation and antioxidant protection [J]. Biomolecules, 2023, 13(9): 1291.

[7] DIXON S. J., LEMBERG K. M., LAMPRECHT M. R., et al. Ferroptosis: An iron dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149: 1060-1072.

[8] 徐沛欣, 陈红, 王惠增, 等. 活性氧在胚胎和生殖细胞中的研究进展及其检测方法 [J]. 生命的化学, 2023, 43(10): 1599-1608.

[9] 王新峰, 姚宇欣, 王攀. 铁死亡相关机制及其在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 中国医学科学院学报, 2023, 45(4): 647-654.

[10] JIANG Z, WANG H, Qi G, et al. Iron overload-induced ferroptosis of osteoblasts inhibits osteogenesis and promotes osteoporosis: An in vitro and in vivo study [J]. IUBMB life, 2022, 74(11): 1052-1069.

[11] SOKOYA T, PAROLEK J, FOGED M M, et al. Pathogenic variants of sphingomyelin synthase SMS2 disrupt lipid landscapes in the secretory pathway [J]. Elife, 2022, 11: e79278.

[12] ZENGXIN J, HAO W, GUOBIN Q, et al. Iron overload-induced ferroptosis of osteoblasts inhibits osteogenesis and promotes osteoporosis: An in vitro and in vivo study [J]. IUBMB life, 2022, 74(11): 1052-1069.

[13] KIM B, LEE Y K, PARK B. Icaritin abrogates osteoclast formation through the regulation of the RANKL-mediated TRAF6/NF- $\kappa$ B/ERK signaling pathway in Raw264.7 cells [J]. Phytomedicine, 2018, 51181-51190.

[14] HUI Z, AIFEI W, GUANGFEI L, et al. Osteoporotic bone loss from excess iron accumulation is driven by NOX4-triggered ferroptosis in osteoblasts [J]. Free radical biology medicine, 2023, 198123-198136.

[15] 林适, 王世浩, 刘树华, 等. 铁死亡血清学标志物在绝经后骨质疏松症发病中的作用及预测模型构建 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(5): 625-630, 681.

[16] HAN B, GENG H, LIU L, et al. GSH attenuates RANKL-induced osteoclast formation in vitro and LPS-induced bone loss in vivo [J]. Biomedicine Pharmacotherapy, 2020, 128110305.

[17] PINGCUI X, BINGFENG L, XUEHUI D, et al. VDR activation attenuates osteoblastic ferroptosis and senescence by stimulating the Nrf2/GPX4 pathway in age-related osteoporosis [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2022, 193(P2): 720-735.

(收稿日期: 2023-11-09)

[编辑: 韩吟]

(上接第 77 页)

[8] ATISOOK R, EUASOBHON P, SAENGSAON A, et al. Validity and utility of four pain intensity measures for use in international research [J]. J Pain Res, 2021, 14: 1129-1139.

[9] PODER T G, CARRIER N. Predicting SF-6Dv2 utility scores for chronic low back pain using the Oswestry Disability Index and Roland-Morris Disability Questionnaire [J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2021, 21(1): 105-110.

[10] 薄智云. 神阙布气说与腹针的关系 [J]. 北京中医, 1993(4): 13-14.

[11] 齐永. 脐针、脐全息与脐诊法 [J]. 中国针灸, 2004, 24(10): 732-737.

[12] 张伟, 傅璐, 魏晔. 脐针布针思维浅析与临床应用举隅 [J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(3): 74-75.

[13] 杨杰, 闫晓, 张玲莉, 等. 艾灸对机体免疫调节的研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(9): 1111-1114.

[14] 吴晓静, 姜劲峰, 荣长保, 等. 神阙穴隔盐灸温度-时间曲线

分析 [J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(6): 761-764.

[15] WANG K, LI X L, LIU J, et al. Using cross-linked hyaluronic acid gel to prevent postoperative lumbar epidural space adhesion: In vitro and in vivo studies [J]. Eur Spine J, 2020, 29(1): 129-140.

[16] 赵衍玟, 周树良, 朱立帆. 血清 IL-1 $\beta$ 、IL-21 水平与老年腰椎间盘突出退行性病变程度的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(19): 4736-4738.

[17] 贺志强, 余勤武. 腰椎退行性疾病手术患者腰椎术后综合征发生情况及危险因素分析 [J]. 颈腰痛杂志, 2019, 40(6): 759-761.

[18] 杜立群, 刘瑞琳. 普瑞巴林联合塞来昔布治疗腰椎间盘突出症患者术后神经病理性疼痛临床效果 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(1): 81-82.

[19] 石明东, 崔显峰, 陈宇. 醋酸曲安奈德联合甲钴胺片治疗腰椎间盘突出症的临床价值分析 [J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(3): 96-99.

(收稿日期: 2023-12-28)

[编辑: 徐霜俐]