

引用:张效收,李红专,李晶,等.基于“肝藏血主疏泄”理论探讨肝及肝脏疾病与绝经后骨质疏松的关系[J].现代中医药,2024,44(1):32-36.

基于“肝藏血主疏泄”理论探讨肝及 肝脏疾病与绝经后骨质疏松的关系*

张效收¹ 李红专^{2**} 李晶² 史恒蔚¹ 李彦强¹ 张永健¹ 刘跃振¹ 赵建栋¹

(1. 甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730030;2. 甘肃省中医院,甘肃 兰州 730050)

摘要:绝经后骨质疏松(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是中老年女性临床常见病,严重影响中老年女性的身心健康和生活质量。伴随 PMOP 病因学研究的不断深入,有学者认为随着年龄的增长,“肝藏血主疏泄”功能减退,血液的归藏和运行受到影响,全身骨骼得不到足够的血液营养,发为“骨痿”。国外研究表明,慢性肝脏疾病患者易出现骨代谢异常的一种代谢性骨骼疾病,以骨量减少及骨质疏松多见。许多学者针对肝脏疾病与 PMOP 进行了深刻探讨,认为二者具有一定的相关性。基于中医学“肝藏血主疏泄”理论,对肝及肝脏疾病与 PMOP 的关系进行探讨,可为中医药对 PMOP 的病机分析及防治提供借鉴及理论参考。

关键词:肝藏血主疏泄;肝脏疾病;绝经后骨质疏松;肝性骨病;雌激素

中图分类号:R274.29 **文献标识码:**A

文章编号:1672-0571(2024)01-0032-05

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2024.01.008

随着人口老龄化的加剧,绝经后骨质疏松(postmenopausal osteoporosis, PMOP)的患病率逐年增高。PMOP 主要发病机制是妇女绝经后卵巢功能减退,雌激素水平下降,导致骨吸收大于骨形成的高转化性骨代谢疾病^[1]。文献指出^[2]女性一般绝经后 15~20 年骨量丢失迅速,可降低至峰值骨量的 33%~50%,因此,绝经后女性容易患 PMOP。顾巧萍等^[2]通过调查 1562 例绝经后女性的骨质疏松症情况,发现有 535 例(34.25%)存在骨质疏松症。该病引起的全身性骨骼疼痛、畸形和脆性骨折严重影响中老年女性的生活质量^[3]。历年来许多学者在“肾主骨,生髓”方面对 PMOP 研究较多,而在“肝藏血,主疏泄”方面对本病的研究与治疗相对较少。笔者在查阅大量国内外相关文献的基础上,以“肝藏血主疏泄”理论为切入点,结合中医药及现代医学中相对成熟的研究成果,从肝脏疾病出发对 PMOP 的病因病机做一综述,以期为今后中医药对 PMOP 的病机分析及防治提供理论依据。

1 PMOP 与五脏的关系

中医学将 PMOP 根据其临床表现归属于“骨痿”“骨痹”“骨枯”等范畴,其发病涉及多脏腑,与肾、肝、脾、肺等相关,尤与肾、肝、脾关系密切。PMOP 病变在骨,其本在肾,肾虚是根本病机,《素问·痿论》曰:“肾主身之骨髓……肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿。”脾主肌肉,脾气虚则四肢不用,脾虚为主要病机,李东垣《脾胃论·脾胃盛衰论》:“脾病则下流乘肾……是为骨痿。”肝主筋,司运动,《素问·痹论篇》:“痹在于骨则重……在于筋则屈不伸。”肝主藏血,司疏泄,《素问·五藏生成篇》:“肝受血而能视……指受血而能摄。”说明肢体功能的正常发挥有赖于肝血的濡养。肝藏血,肾藏精,肝肾同源,精血互化,肝肾亏虚则精血无源,致使骨骼失养,骨枯髓减,发为骨痿。肝主疏泄,脾主运化,脾胃运化的水谷精微亦需要肝气的疏泄功能才能正常发挥作用,滋养骨骼。中医学认为“女子以肝为先天”,特别是绝经后女性易出现情志不遂,影响肝之疏泄,致气机郁

* 基金项目:甘肃省中医药管理局科研课题(GZK-2019-19)

** 通讯作者:李红专,主任医师。E-mail:690050699@qq.com

滞,血行不畅,气血不能濡养骨骼,发为骨痿,因此 PMOP 与肝关系密切。

2 中医学“肝藏血主疏泄”理论与 PMOP 的关系

2.1 肝血不藏,骨髓难充 中医学认为肝脏生理功能包括肝藏血,主筋,司运动;肝主疏泄,调畅气机。《灵枢·天年》曰:“五十岁……目始不明。”说明五十岁人体发育进入衰老阶段,机体功能减退也由肝脏功能衰减开始。《素问·阴阳应象大论篇》曰:“肾生骨髓,髓生肝。”中医五行认为肝属木主疏泄,肾属水主封藏,以“水能生木”的自然现象类比,提出“水生木”,说明肝肾母子相生,藏泄互补的紧密关系。《景岳全书·非风》:“筋有缓急之病,骨有痿弱之病,总由精血败伤而然。”肾精生髓化血使肝血充足,肝血濡养肾精使之化生有源,肝肾同源,精血互化共同促进骨骼的生长发育。《素问·上古天真论》曰:“女子……七七……故形坏而无子也。”说明围绝经期女性肾精亏虚,肾精虚则肝血亦虚,并且女性经、孕、产、乳数次伤血,更容易出现肝血亏虚^[4]。肝肾精血亏虚致使筋骨失养,骨枯髓减,日久发为“骨痿”^[5]。

现代医学研究发现,肝脏具有肝动脉和肝门静脉,能够接受大量心脏输出血量,是名副其实的“血库”。现代解剖生理学认为,肝脏中含有丰富的血管,所藏之血仅有 300 ~ 700 mL,并不能担负起调节全身血量的作用,因此藏血之脏并不仅仅是肝脏,还包括庞大的血管系统和全身各个脏器。《素问·六节藏象论》曰:“肝者……以生血气”,说明肝参与了化生新血的过程,这与现代医学认为血浆中的凝血和溶血因子在肝内合成这一说法不谋而合。同时,现代许多医家将“肝肾同源”理论与现代医学的“神经-内分泌-免疫网络”及“丘脑-垂体-肝轴”联系起来,有相关临床研究^[6-7]表明左归丸可改善 PMOP 患者的临床症状并增加骨密度(Bone mineral density, BMD),其作用可能通过“下丘脑-垂体-肝轴”及“神经-内分泌-免疫网络”来发挥。

2.2 肝气不疏,筋骨失养 肝主疏泄,是指肝气能够疏通、畅达全身气机,促进全身精血津液运行输布,维持机体的正常生理功能。脾在五行属土,主运化后天水谷精微,故称脾为“后天之本”“气血

生化之源”。《外经微言·五行生克篇》指出:“土得木以疏通,则土有生气矣。”说明肝气可助脾运化的水谷精微运输全身,养筋健骨。《血证论》曰:“瘀血在经络脏腑之间……所谓痛则不通也。”指出肝失疏泄,气血运行不畅,致使筋骨失养,骨髓枯竭,进而发为“骨痿、骨枯”等^[8]。因此,肝气疏通全身气机,使气血运行通畅,筋骨得以濡养,可有效防止 PMOP 的发生。国外研究^[9]表明抑郁症患者 BMD 较正常人明显降低,说明 PMOP 与肝气不疏、情志不畅密切相关。中医学认为“女子以肝为先天”,平素易多愁善感。《丹溪心法·六郁》言:“气血冲和,万病莫生,一有怫郁,诸病生焉。”女性在绝经期由于卵巢分泌雌激素的功能减退,出现一系列自主神经系统功能紊乱症状,如情绪抑郁、焦虑易怒等^[10],致使肝失疏泄,气机不畅,气滞则血瘀。有学者亦提出:气不行、血不畅,机体不可濡养,筋骨肌肉不能荣养。因此,由肝气不舒所导致的气滞血瘀是 PMOP 发病的主要病机之一^[11]。

随着现代科技手段对中医肝藏象理论的不断研究,证明了肝主疏泄的作用相当于中枢神经和运动神经系统的功能集合。也有学者研究表明肝主疏泄在整体上与调节下丘脑-垂体-肾上腺轴有关,认为肝主疏泄在机体心理应激中起决定作用^[12]。现代医学认为肝脏是机体能量代谢的中枢,与三大能量代谢密切相关,能够有效地将物质转换为能量,并供给筋脉骨骼,这也与《素问·经脉别论》中提到的“食气入胃,散精于肝,淫气于筋”理论异途同归。研究表明^[13],在生活、工作等环境中女性易于出现肝气不疏,情志不畅,扰乱丘脑-垂体-卵巢轴的正常功能,导致卵巢早衰,进而发生 PMOP。

3 中医学“肝藏血主疏泄”理论与肝脏疾病

肝藏血,血亦能养肝,肝体柔和,肝阳不亢,主疏泄的功能才会正常发挥;肝主疏泄,气机调畅,肝血才能正常归藏和调节。《杂病源流犀烛·肝病源流》曰:“肝和则生气……为诸脏之生化。”肝气升发,气血冲和,五脏安定,生机不息。肝主疏泄,依于肝气,其用属阳;肝藏血,依于肝血,其体属阴,二者相辅相成,相互协调,如《临证指南医

案·肝风》提出肝“体阴而用阳”之说。生理情况下,肝藏血与主疏泄功能处于动态平衡中^[14],若各种致病因素使这种平衡被打破,导致肝气升发失常或肝血不足,会出现各种病理状态,如肝气郁结,肝的疏泄功能减退,可造成血瘀;郁而化火,迫血妄行,会导致出血;若阴血不足,阴不制阳,则肝阳上亢,甚或阳亢风动;肝血亏虚,失其濡养功能,则筋目失养。《黄帝内经》中提到了引起肝脏疾病的诸多因素,大多与情志、房劳、年老体衰有关。如《灵枢·邪气脏腑病形》曰:“若有所大怒……则伤肝。”怒为肝之志,大怒则使肝气逆,故有怒则伤肝一说。《素问·痿论篇》曰:“筋痿者……使内也。”说明筋痿发生于肝,由于房事太过耗伤精气所致。《素问·上古天真论篇》曰:“七八……形体皆极。”说明随着年龄的增长,肝肾之精血也随之衰减。中医药治疗肝脏疾病也多用疏肝理气、活血化痰药物。有研究表明^[15],将 144 例代偿期乙型肝炎肝硬化患者随机分为 A、B、C 三组,给予 A 组益气健脾、疏肝理气、活血通络方,给予 B 组益气健脾、疏肝理气、活血通络、滋阴养血(柔肝)方,给予 C 组模拟方,进行为期 6 个月的干预治疗。结果显示:干预后,三组患者的肝功能、凝血功能、门静脉和脾静脉血流动力学均有较明显的改善。刘鲁明^[16]治疗气滞血瘀型肝硬化腹水时,治则为疏肝理气、活血化瘀,处方以血府逐瘀汤为主,加疏肝利湿药柴胡 15 g,茵陈 30 g(后下)。姚泽民^[17]治疗肝郁气滞型早期肝硬化时选用疏肝解郁、行气活血的柴胡疏肝散加减。综上所述,肝气不疏、肝血不藏是肝脏疾病的主要发病机制之一。

4 肝脏疾病与 PMOP

目前,国内外许多学者对 PMOP 的发病机制已从雌激素水平、肠道菌群失调、氧化应激、铁过载等多方面进行阐释,但仍未研究清楚^[18]。作者将从肝脏疾病出发对 PMOP 的病因病机做进一步阐述。国外研究表明,PMOP 是慢性肝脏疾病患者最为常见的并发症之一,其发生率为 12% ~ 55%^[19-20]。肝性骨病(hepatic osteodystrophy, HO)是指慢性肝脏疾病患者中出现骨代谢异常的一种代谢性骨骼疾病,以骨量减少及骨质疏松多见。目前,对 HO 的发病机制尚不明确,主要考虑为患

有慢性肝脏疾病时,骨形成与骨吸收之间的平衡状态被打破,导致骨吸收速率大于骨形成速率,引起这二者失衡的原因考虑是多因素共同作用的结果^[21]。

4.1 钙-Vitamin D3-甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)轴 江雅平等^[22]通过测定肝炎肝硬化患者的骨代谢生化指标,结果显示:与未并发骨质疏松症(osteoporosis, OP)组比较,并发 OP 组血 Ca、25-羟维生素 D 和骨钙素(osteocalcin, OC)水平偏低,甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)水平升高。维生素 D3 需要与维生素 D 结合蛋白结合后,在肝脏中经过 25 羟基酶的催化作用进一步合成 1,25-二羟基维生素 D3,有助于钙、磷在肠道组织和骨组织的吸收。而慢性肝病患者的维生素 D 结合蛋白水平降低,且维生素 D3 在肝脏中的催化作用也被肝脏疾病所影响。维生素 D 的活化形式缺乏,致使钙、磷吸收减少,易出现继发性甲状旁腺功能亢进,使 PTH 水平升高,导致骨吸收速率加快,骨代谢异常,骨量减少。付士武^[23]、林燕等^[24]的研究也证明了这一观点。

4.2 细胞因子 PMOP 的发生还与发生严重肝脏疾病(如肝硬化)时,胰岛素生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)缺乏,白介素 1(interleukin-1, IL-1)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)等炎性介质水平升高有关。IGF-1 主要在肝脏中合成,能够促进成骨细胞的合成,而慢性肝脏疾病患者 IGF-1 合成减少,致使成骨细胞数量减少^[25]。研究发现,原发性胆汁性肝硬化(Primary biliary cirrhosis, PBC)患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平显著高于健康人,其升高水平与肝功能 Child-Pugh 分级和肝纤维化分期呈正相关关系^[26]。祝英华等^[27]研究指出肝硬化患者血清中 IL-1、TNF- α 明显升高。而且绝经期妇女雌激素水平急剧下降,促使成骨细胞和骨髓基质细胞分泌 IL-6 增加, TNF- α 、IL-1、IL-6 可以促进破骨细胞增殖分化,致使骨吸收增加^[28]。这些细胞因子能够增加破骨细胞的形成和活性,抑制成骨细胞的形成。

4.3 性腺机能减退 性激素水平下降是慢性肝脏疾病患者患有 PMOP 的重要因素。Di Martino

等^[29]的研究表明雌激素对肝纤维化有明显的抑制作用,女性绝经后可加速肝纤维化进程,这也可能是女性肝硬化患者多见于绝经后妇女的原因。李丽等^[30]研究显示,女性肝硬化患者血清中雌二醇(oestrogen,E2)水平较对照组明显降低,卵泡刺激素(Follicle stimulating hormone,FSH)水平较对照组明显升高,这一研究说明女性肝硬化患者出现性腺功能减退、雌激素缺乏的现象。雌激素缺乏会增加破骨细胞的活性并减少成骨细胞的存活时间,降低成骨细胞的活性^[31]。

4.4 RANK-RANKL-OPG 信号通路 核因子- κ B 受体活化因子(Receptor activator of nuclear factor- κ B,RANK)高度表达于破骨细胞前体,核因子- κ B 受体活化因子配体(Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand,RANKL)与破骨前体细胞和成熟破骨细胞表面的 RANK 结合,可促进破骨细胞分化、活化并抑制其凋亡。在骨组织中,骨保护素(Osteoprotegerin,OPG)可以竞争性地与 RANKL 结合,从而减少 RANKL 与 RANK 结合,抑制破骨细胞的分化成熟。RANK-RANKL-OPG 信号通路是调节骨重建过程中破骨细胞功能的重要通路。有研究表明,慢性肝病患者血清中 RANKL 水平下降,OPG 水平升高^[32],考虑是由于 RANKL 与 RANK 结合激活破骨细胞,使 RANKL 的消耗增加,OPG 代偿性升高所致,这也是慢性肝脏疾病患者防止发生 PMOP 的代偿机制之一^[33]。

5 问题及展望

在我国,围绝经期妇女约 1.3 亿以上,约占总人口的 10%。PMOP 是围绝经期妇女出现的诸多并发症之一,50 岁以上妇女中约有 1/3 患有 PMOP^[34]。慢性肝脏疾病患者人数逐年增加,1990 年—2016 年,我国肝硬化和慢性肝病患病人数从近七百万人升高到近一千二百万^[35]。PMOP 是由于妇女绝经后雌激素缺乏导致骨量减少及骨组织结构变化,同时慢性肝脏疾病也易出现性腺机能减退、雌激素缺乏的现象,HO 也是慢性肝脏疾病常见并发症之一。国内外许多学者对二者进行了深刻探讨,均认为二者具有一定的相关性。本文基于“肝藏血主疏泄”理论探讨肝脏疾病与 PMOP,为临床防治及 PMOP 的发病机制研究提供参考。

目前,肝脏疾病与 PMOP 间相关机理的实验室研究仍偏于滞后,亦缺少相关流行病学的佐证,这将是今后研究的方向与动力。

参考文献

- [1] 李建国,谢兴文,李宁,等.基于“肝藏血主疏泄”理论探讨绝经后骨质疏松症的病因病机[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(9):1203-1206.
- [2] 顾巧萍,吴丽平,孙微.绝经后骨质疏松症的患病率及危险因素研究[J].中国妇幼保健,2020,35(22):4158-4162.
- [3] 高清廉,张建,林逸儒.传统中医疗法治疗骨质疏松症的研究概括[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(93):123,133.
- [4] 谭新,刘芳,叶竹,等.近五年中医药治疗骨质疏松文献分析[J].中国骨质疏松杂志,2011,17(4):359-363.
- [5] 邹厚辉,范超领,葛继荣.从肝论治原发性骨质疏松症的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(6):766-770,794.
- [6] 郑鲤榕,黄惠娟.左归丸治疗绝经后骨质疏松症研究概况[J].中国骨质疏松杂志,2012,18(6):576-578,534.
- [7] 周强,孙鑫,邓洋洋,等.左归丸对绝经后骨质疏松症大鼠骨组织中 GPR48、CREB 表达影响的实验研究[J].辽宁中医杂志,2015,42(9):1782-1784.
- [8] 马伟,牟慧琴,马占洋.绝经后骨质疏松症中医病因病机研究概况[J].中医杂志,2012,53(13):1152-1154.
- [9] Altindag O,Altindag A,Asoglu M,et al. Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression[J]. Int J Clin Pract, 2007 Mar,61(3):416-420.
- [10] 赵新颖,彭伟,戚加秀.心理干预在更年期综合征中的效果分析[J].中国实用医药,2020,15(15):183-185.
- [11] 李红专,史恒蔚,张敏,等.基于“血瘀”理论探讨绝经后骨质疏松症的“铁过载”相关机制[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(7):1071-1074.
- [12] 严灿,高敏,吴伟康.从心理应激理论研究中医肝主疏泄藏象本质[J].中国杂志,2001(1):8-10.
- [13] 陈家旭,刘群,寇美静,等.中医药从肝论治卵巢早衰的理法方药观[J].中华中医药杂志,2014,29(6):1916-1919.
- [14] 万春丽.肝脏阴阳理论的文献研究[D].上海:上海中医药大学,1996.
- [15] 李婷婷.基于“肝藏血主疏泄”理论的中医药干预乙型肝炎肝硬化的随机对照临床研究[D].北京:北

- 京中医药大学,2016.
- [16]刘鲁明. 辨证分型治疗肝硬化腹水 172 例疗效观察[J]. 四川中医,2007(7):59-60.
- [17]姚泽民,杨必金. 肝硬化的辨证施治[J]. 湖北中医杂志,2003(12):37.
- [18]雷欣东,于慧,龙琼,等. 绝经后骨质疏松症发病机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(11):1681-1684.
- [19]Rouillard S, Lane NE. Hepatic osteodystrophy[J]. Hepatology,2001 Jan,33(1):301-307.
- [20]Collier J. Bone disorders in chronic liver disease[J]. Hepatology,2007,46(4):1271-1278.
- [21]熊吉,文良志,孙文静,等. 肝硬化与骨代谢障碍[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(4):388-390.
- [22]江雅平,周佳,焦莉莉,等. 骨代谢生化指标对肝炎后肝硬化并发骨质疏松的预测价值[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2020,13(4):326-333.
- [23]付士武. 肝硬化、肝癌患者骨代谢生化指标与骨质疏松的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2013,19(11):1177-1179.
- [24]林燕,付慧颖,郑葳,等. 血清骨代谢水平在原发性胆汁性肝硬化合并骨质疏松病情监测中的潜在临床价值[J]. 实用医学杂志,2018,34(13):2236-2240,2244.
- [25]高学松,段雪飞. 肝硬化合并肝性骨病的研究进展[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(4):14-18.
- [26]秦维,陈宇萍,杨昭,等. 原发性胆汁性肝硬化患者肝组织转化生长因子 β -1 表达水平变化[J]. 实用肝脏病杂志,2018,21(2):237-240.
- [27]祝英华,宋红丽,张义,等. 白介素 1 和肿瘤坏死因子 α 在肝硬化中的临床研究[J]. 临床肝胆病杂志,2001(4):233-234
- [28]Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, et al. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women[J]. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Mar;87(3):1030-1035.
- [29]Di Martino V, Lebray P, Myers RP, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure[J]. Hepatology, 2004 Dec,40(6):1426-33.
- [30]李丽,李红芳,易为,等. 女性肝硬化患者性激素水平变化的初步探讨[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(1):72-75.
- [31]Almeida M, Iyer S, Martin-Millan M, et al. Estrogen receptor- α signaling in osteoblast progenitors stimulates cortical bone accrual[J]. J Clin Invest,2013 Jan,123(1):394-404.
- [32]Monegal A, Navasa M, Peris P, et al. Serum osteoprotegerin and its ligand in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation: relationship with metabolic bone disease[J]. Liver Int,2007 May,27(4):492-497.
- [33]Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, et al. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease[J]. J Hepatol,2005 Dec,43(6):973-983.
- [34]高雅琴,常纪,乔杰. 围绝经期妇女骨质疏松的诊断与保健治疗[J]. 中国实用医药,2010,5(3):137-138.
- [35]Li M, Wang ZQ, Zhang L, et al. Burden of Cirrhosis and Other Chronic Liver Diseases Caused by Specific Etiologies in China,1990-2016: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Biomed Environ Sci,2020 Jan 20,33(1):1-10.

(修回日期:2022-10-25 编辑:杨芳艳)