

· 综 述 ·

从中医髓理论探析膝骨关节炎疼痛机制研究进展

张 力, 丁 亮, 梅 伟, 肖延成, 张皞晟, 廖太阳, 王培民

(南京中医药大学附属医院骨伤科, 江苏 南京 210029)

[摘要] “肾主骨生髓”的治疗原则在膝骨关节炎(KOA)中的应用得到了历代医家的认可。现代医学依托“下丘脑-垂体-靶腺-骨髓”轴揭示了“激素-软骨下骨”对 KOA 疼痛的调节作用,一方面阐释了“肾主骨生髓”的科学依据,也启迪了脑作为 KOA 疼痛研究对象的可能性。从髓理论入手,综述了“肾主骨生髓”“脑为髓海”在 KOA 疼痛领域的现代医学阐释,同时论证了控制 KOA 疼痛的重要意义及脑计划的推进对 KOA 疼痛研究带来的机遇与挑战,旨在为中医药治疗 KOA 疼痛提供新的思路。参考文献 36 篇。

[关键词] 膝骨关节炎;疼痛;痛觉敏化;肾主骨;脑为髓海

[中图分类号] R274.9

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2022)04-0448-05

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.04.018

Research Progress on Pain Mechanism of Knee Osteoarthritis Based on Marrow Theory of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Li, DING Liang, MEI Wei, XIAO Yancheng, ZHANG Haosheng, LIAO Taiyang, WANG Peimin

(Departments of Orthopedics, the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract The application of the treatment principle of “Kidney governs bone and generates marrow” in knee osteoarthritis(KOA) has been recognized by physicians of all dynasties. Modern medicine, relying on the axis of “hypothalamic-pituitary-target adeno-bone”, reveals the regulating effect of “hormone-subchondral bone” on KOA pain, on the one hand, it explains the scientific basis of “Kidney governs bone and generates marrow”, and on the other hand, it enlightens the possibility of brain as the object of KOA pain research. Starting from the marrow theory, this paper summarizes the modern medical interpretation of “Kidney governs

bone and generates marrow” and “brain as marrow sea” in the field of KOA pain, and demonstrates the significance of controlling KOA pain and the opportunities and challenges brought by the advancement of brain plan for the study of KOA pain, aiming to provide new ideas for the traditional Chinese medicine treatment of KOA pain. There are

[收稿日期] 2021-01-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:82074460);江苏省研究生科研创新计划项目(编号:KYCX21_1675)

[作者简介] 张力(1987-),男,江苏南京人,2019 年博士研究生,研究方向:中医外治膝骨关节炎的临床与基础研究。邮箱:183718670@qq.com。

[通信作者] 王培民(1963-),男,江苏南京人,医学博士,教授,主任中医师,主要从事中医药治疗骨关节病与创伤的临床与基础研究。邮箱:drwpm@163.com。

36 references.

Keywords knee osteoarthritis;pain;hyperalgesia;kidney governs bone;brain as marrow sea

疼痛是膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)临床最常见的症状和亟待解决的难题^[1]。近年来神经科学领域的研究揭示了 KOA 疼痛不仅具有慢性低度炎症的伤害感受性疼痛特点,更兼具了神经病理性疼痛的特征,使得靶向神经系统以控制 KOA 疼痛的研究不断发展^[2]。中医学很早就提出了“肾主骨生髓”“脑为髓海”等相关描述,与神经科学领域研究 KOA 的思路十分契合。结合“脑科学”“脑计划”等新兴神经技术研究的火热开展,笔者认为基于髓理论体系,推进神经生物科学在 KOA 领域的研究,有望成为 KOA 疼痛管理的新方向。

1 中医学对 KOA 疼痛的认识

KOA 当属中医学痹病、鹤膝风的范畴,以疼痛、肿胀僵硬、活动欠利为主要临床症状。KOA 疼痛总属本虚标实。虚则如《张氏医通》云:“膝痛无有不因肝肾亏虚者,筋骨失养,不荣则痛”^[3],正气不足,气血亏虚,经络不荣而作痛;实则如《素问·痹论》记载:“风寒湿三气杂至,合而为痹也。其风气胜者为行痹,寒气胜者为痛痹,湿气胜者为著痹也。”邪气内壅,气血瘀滞,经络不通而作痛。以上即是对 KOA 疼痛内因、外因的高度概括。在此基础上,《儒门事亲》记载:“皮痹不已,而成肉痹。肉痹不已,而成脉痹。脉痹不已,而成筋痹。筋痹不已,而成骨痹。”^[4]《素问·脉要精微论》称:“膝为筋之府”。此即中医学对 KOA 疼痛病理基础的阐释,指出 KOA 是从筋痹到骨痹的过程,与现代医学从 KOA 滑膜炎入手,研究 KOA 炎症微环境下软骨下骨代谢平衡与 KOA 疼痛的相关性不谋而合。《诸病源候论》曰:“肝主筋而藏血,肾主骨而生髓,虚劳损血耗髓,故伤筋骨也。”提示肝肾亏虚是由筋痹到骨痹的内在基础,亦为 KOA 疼痛的辨证施治提供了理论依据。

2 现代医学对 KOA 疼痛的认识

疼痛的产生和维持依赖外周伤害性刺激和传导路径上的神经元活动^[5]。就膝关节而言,软骨及下骨的破坏、关节周围韧带的损伤、滑膜组织的炎症等伤害性刺激均可能产生诱发疼痛的信号,这类信号经

初级神经末梢或是游离神经末梢的伤害感受器感知编码整合,沿有髓鞘的 A δ 类神经纤维和无髓鞘的 C 类神经纤维传递至第 3、4、5 腰椎椎间孔处汇集成的膨大背根神经节(dorsal root ganglia,DRG),这就构成了 KOA 疼痛外周传入的整个神经支配;DRG 神经元整合后将疼痛信号向第二级脊髓背角的感觉神经元和第三级丘脑的感觉神经元传递,最终投射至大脑皮层,引起疼痛感知^[6]。

KOA 疼痛极具特点,与外周痛觉敏化和中枢痛觉敏化高度相关^[7]。痛觉敏化指神经系统感知疼痛刺激敏感化的状态。近 80% 的 KOA 患者报告,正常行走、天气转凉等在健康状态下不会引起疼痛的刺激,在疾病状态下便能诱发疼痛,表现为遇寒则痛、遇劳则痛;部分终末期 KOA 患者除长期持续性疼痛外,更兼见自发性针刺痛、刀割痛;接受全膝关节置换术的患者,甚至在术后的很长一段时间内仍有顽固性疼痛残留^[8-9]。近年来的研究揭示了多种离子通道介导 KOA 外周痛觉敏化的病理机制;本研究团队也发现机械敏感离子通道 TRPV4,冷刺激敏感离子通道 TRPA1、TRPM8 在 KOA 机械痛敏、冷痛敏的产生和维持中扮演重要角色^[10-12],并据此提出了“以痛为枢、截断扭转”控制 KOA 疼痛的治疗理念^[13]。

各级 KOA 诊疗指南一致将控制疼痛作为 KOA 治疗的首要目标。2019 年国际骨关节炎研究会(OARSI)发布的诊疗指南,将伴随广泛、持续疼痛的人群列为 KOA 的独立亚群,建议将疼痛作为 KOA 的独立病理改变予以针对^[14];北京协和医院骨科牵头编写的《骨科常见疼痛管理临床实践指南 2018 版》明确定义 KOA 疼痛为“伤害感受性疼痛与神经病理性疼痛合并的混合性疼痛”,强调了纠正痛觉敏化在 KOA 疼痛控制中的意义^[15]。

综上,控制 KOA 疼痛对 KOA 的治疗具有重要意义,不仅是 KOA 疗效评价的“必争之地”,也同时满足了患者的就诊诉求,体现了 KOA 诊疗的社会价值。针对疼痛敏感性的治疗在 KOA 疼痛管理中越来越得到重视,为 KOA 镇痛的研究也提供了新的

视野。

3 髓理论与 KOA 疼痛

3.1 肾主骨生髓

《素问·宣明五气》言：“五脏所主……肾主骨”，阐明了五脏所属与骨关节病密切相关。《素问·六节藏象论》曰：“肾者，主蛰，封藏之本，精之处也……其充在骨”；《素问·阴阳应象大论》指出：“肾生骨髓”，说明肾精充盈，以生骨髓，进一步明确了“肾-骨-髓”的联系。《圣济总录·骨痹》言：“肾者水也，而生于骨，肾不生则髓不能满，故寒甚至骨也……病名曰骨痹”^[16]。《诸病源候论》记载：“肝主筋而藏血，肾主骨而生髓，虚劳损血耗髓，故伤筋骨也。”^[17]因而中医学认为肾气充足则骨髓生化有源，骨有所养；肾精亏虚，骨髓生化乏源则骨失所养，发为骨痹。正如《素问·逆调论》所阐述，骨痹的根本病因在于“肾不生，则髓不能满”。此外，《素问·刺节论》将骨痹的临床症状描述为“骨髓酸痛，寒气至”，精髓空虚、骨失所养造成的骨痹具有“不荣则痛”的临床特点。

现代医学对“肾主骨生髓”影响 KOA 疼痛的阐释聚焦于“下丘脑-垂体-靶腺-骨髓”轴对软骨下骨骨重塑的多靶点调控效应，其中靶腺为肾上腺皮质、甲状腺、性腺等。例如：肾脏代谢生成的维生素 D、促红细胞生成素均能调控骨髓间充质干细胞(BMSCs)的分化，参与 KOA 软骨下骨重塑^[18-20]；中枢神经系统释放的神经肽调节激素作用于 G 蛋白偶联受体信号通路，参与 KOA 的病程进展^[21]，而 G 蛋白偶联受体是离子通道介导疼痛的常见方式。补肾活血类中药通过调节“下丘脑-垂体-靶腺-骨”轴或是肾脏的免疫功能缓解 KOA 疼痛的作用机制，也得到了证实^[22]，不但阐释了“肾主骨生髓”的现代科学内涵，也启发了脑组织作为 KOA 疼痛研究对象的可能性。

3.2 脑为髓海

《灵枢·海论》记载：“脑为髓之海，其输上在于其盖，下在风府。”《灵枢·经脉》云：“人始生，先成精，精成而脑髓生”；《内经精义》记载：“益肾生精，化为髓，而藏之于脑中。”^[23]因此，脑与肾同是髓理论的重要环节。肾主藏精，肾中精气足则髓充，上注于脑。脑为元神之府，具有统帅精神和全身机能活动的作用。《灵枢·海论》进一步指出“髓海有余，则轻劲多力，自过其度；髓海不足，则脑转耳鸣，胫酸眩冒”。《类经》

注：“凡骨之有髓，惟脑为最巨，故诸髓皆属于脑，而脑为髓之海。”由此可见，先贤早已观察到脑髓与运动系统、膝关节活动的相关性，脑髓消减，也可能是骨痹疼痛的重要原因。

慢性疼痛患者大脑皮质可发生不同程度的结构和功能异常，例如慢性疼痛可以使 5-羟色胺能和去甲肾上腺素能神经元介导的神经通路发生结构改变和神经重塑^[24]；这样的病理改变与长期慢性疼痛患者易伴发抑郁症、焦虑甚至阿尔茨海默病高度相关^[25]。疼痛感知在大脑的主要投射区包括皮质、皮层下结构、海马体和杏仁核，并且不同慢性疼痛在脑皮质区的投射具有显著差异^[26]。

利用高分辨率的 MRI 技术，研究者们初步观察了 KOA 疼痛引起的脑改变，及其与其他类型慢性疼痛的差异，然而对其潜在的病理机制仍知之甚少，并且由于个体自身因素(如年龄、性别、情绪)的影响，得出的结论也相对粗浅。Mao 等^[27]观察到 KOA 疼痛患者的尾状核、海马存在体积缩小、左右半球不对称的趋势，证实了尾状核、海马的体积缩小与 KOA 疼痛呈正相关。另有研究证实 KOA 疼痛患者脑皮质厚度与疼痛持续时间呈负相关^[28]。此外，对比神经病理性疼痛与 KOA 疼痛的皮质抑制差异发现，神经病理性疼痛患者的慢性疼痛与运动皮质抑制有密切关系，与神经损伤程度无关，而 KOA 患者则缺乏运动皮质抑制，说明不同慢性疼痛中参与疼痛的脑回路有差异^[29]。Cottam 等^[30]的研究表明，KOA 疼痛敏化与扣带回前皮质、扣带回下皮质、双侧海马、双侧杏仁核、左侧中央外皮、岛叶中部、壳核、脑干的血流呈正相关。

4 脑计划促进 KOA 痛觉敏化研究进展

2013 年，美国启动“通过推动创新型神经技术开展大脑研究”计划，简称脑计划，旨在发展新型脑科学研究技术，探索大脑的功能和作用机制。脑计划的发展有望揭示 KOA 疼痛及痛觉敏化的病理机制。

大脑对疼痛的应答包括感觉、情感和认知 3 个方面，疼痛感知在脑区的调节涉及诸多复杂的神经通路，揭示 KOA 痛觉敏化的脑改变也面临着巨大的挑战。内侧隔核属于脑内重要的胆碱能系统，下行投射海马和皮层，Jiang 等^[31]研究者通过对小鼠慢性炎症

疼痛模型进行研究发现,抑制内侧隔核、前扣带回皮质或兴奋内侧隔核、腹侧海马 CA1 区胆碱能神经通路均可抑制模型小鼠的热痛敏、机械痛敏。Jin 等^[32]通过对慢性炎症模型小鼠使用病毒神经元追踪,鉴定出了先前未命名的神经通路:后肢初级体感皮层谷氨酸能神经元投射至尾侧背外侧纹状体的 γ -氨基丁酸神经元,证实抑制该神经通路能有效减轻模型动物的机械痛敏,同时也减轻了模型动物的焦虑行为。与这项研究相类似,Zhou 等^[33]在慢性疼痛动物模型中发现中缝背核 5-羟色胺能神经元向杏仁体中央核生长抑素神经元的投射输入减弱,兴奋中缝背核 5-羟色胺能神经元可以缓解模型动物的抑郁行为。综上所述,随着脑科学研究的不断深入,对痛觉敏化的阐释已不再局限于周围神经系统,脊髓上节段出现的脑改变或许是痛觉敏化的源头。同时,痛觉敏化的脑改变又为焦虑、抑郁等精神系统的研究提供了重要线索,深入脑计划在 KOA 痛敏中的研究有望为 KOA 疼痛管理提供更高层次的治疗方法。

5 针刺治疗 KOA 疼痛相关研究

针刺是中医学有效控制疼痛的外治适宜技术,历史久远,传承至今。《灵枢·本神》曰:“凡刺之法,必本于神”,阐明针刺的治疗效应与心、脑、神密切相关。现代研究表明,针刺可作用于中枢神经系统的各个部分,通过影响神经递质、神经激素、神经通路、神经-免疫-内分泌等多种途径缓解疼痛。与此同时,针刺治疗 KOA 疼痛的良好临床疗效也得到广泛认同^[34]。Kong 等^[35]研究者发现,伏隔核-前额叶内侧皮质/吻侧扣带前皮质的投射参与针刺治疗 KOA 疼痛的过程,上述神经通路功能连通性的增加与镇痛效果呈正相关;Guo 等^[36]公布了针刺治疗 KOA 镇痛脑改变的研究方案。由此可见,脑为髓海不仅为传统医学治疗 KOA 镇痛提供了理论依据,也为神经科学从脑改变的角度研究 KOA 疼痛、痛觉敏感提供了全新的思路。

6 思考与展望

综上所述,无论是“下丘脑-垂体-靶腺-骨髓”对 KOA 病程进展的调控效应,或者是新兴的脑科学研究对 KOA 疼痛特点的探索,均与中医学从髓论治 KOA 疼痛的观念不谋而合。尽管目前对 KOA 疼痛

在脊髓上节段的研究还相对粗浅,不可否认的是,立论于髓,同时利用现代科学技术发展脑计划,探索 KOA 疼痛及痛觉敏化在脑区的特征及机制,可望成为 KOA 疼痛管理的有效手段。

[参考文献]

- [1] GLYN-JONES S, PALMER A J R, AGRICOLA R, et al. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2015, 386(9991):376-387.
- [2] O'NEILL T W, FELSON D T. Mechanisms of osteoarthritis (OA) pain[J]. Curr Osteoporos Rep, 2018, 16(5):611-616.
- [3] 张璐. 张氏医通[M]. 贵阳:贵州科技出版社, 2014:20.
- [4] 张子和. 儒门事亲[M]. 邓铁涛, 赖峙, 吴伟, 整理. 北京:人民卫生出版社, 2017:23.
- [5] EITNER A, HOFMANN G O, SCHAIBLE H G. Mechanisms of osteoarthritic pain. studies in humans and experimental models[J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10:349.
- [6] SYX D, TRAN P B, MILLER R E, et al. Peripheral mechanisms contributing to osteoarthritis pain[J]. Curr Rheumatol Rep, 2018, 20(2):9.
- [7] LLUCH E, NIJS J, COURTNEY C A, et al. Clinical descriptors for the recognition of central sensitization pain in patients with knee osteoarthritis[J]. Disabil Rehabil, 2018, 40(23):2836-2845.
- [8] WRIGHT A, BENSON H A E, WILL R, et al. Cold pain threshold identifies a subgroup of individuals with knee osteoarthritis that present with multimodality hyperalgesia and elevated pain levels[J]. Clin J Pain, 2017, 33(9):793-803.
- [9] CHEN W H, LIU X X, TONG P J, et al. Diagnosis and management of knee osteoarthritis; Chinese medicine expert consensus(2015)[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(2):150-153.
- [10] 殷松江, 王培民. 基于 thermoTRP 离子通道初探膝骨关节炎(骨痹)“寒邪”为病的分子机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1):73-75, 84.
- [11] XING R L, WANG P M, ZHAO L R, et al. Mechanism of TRPA1 and TRPV4 participating in mechanical hyperalgesia of rat experimental knee osteoarthritis[J]. Arch Rheumatol, 2017, 32(2):96-104.
- [12] 邢润麟, 王培民, 茆军, 等. 基于 thermoTRP 介导冷痛敏机制对膝骨关节炎虚寒冷痛的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(4):347-351.
- [13] 王培民, 邢润麟. 以痛为枢、截断扭转诊治膝骨关节炎

- 理论研究[J]. 南京中医药大学学报,2016,32(6):501-505.
- [14] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSBROT E E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11):1578-1589.
- [15] 邱贵兴, 裴福兴, 唐佩福, 等. 骨科常见疼痛管理临床实践指南(2018 版)[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2019, 12(3):161-167.
- [16] 赵佶. 圣济总录[M]. 北京:中国中医药出版社, 2018: 89.
- [17] 巢元方. 诸病源候论[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011:182.
- [18] FELSON D T, CHAISSON C E, HILL C L, et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(7):541-549.
- [19] KLEMENT M R, SHARKEY P F. The significance of osteoarthritis-associated bone marrow lesions in the knee[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2019, 27(20):752-759.
- [18] 李慧, 何晓娟, 贾良良, 等. 肾主骨生髓与膝关节炎筋骨失养的关系[J]. *风湿病与关节炎*, 2019, 8(2):48-51.
- [19] MAMMOLI F, CASTIGLIONI S, PARENTI S, et al. Magnesium is a key regulator of the balance between osteoclast and osteoblast differentiation in the presence of vitamin D₃[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2):E385.
- [20] HE Y B, LIU S Y, DENG S Y, et al. Mechanical stretch promotes the osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells induced by erythropoietin[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:1839627.
- [21] GRASSEL S, MUSCHTER D. Do neuroendocrine peptides and their receptors qualify as novel therapeutic targets in osteoarthritis?[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2):367.
- [22] 李西海, 叶蕪芝. 从肾通于脑初探下丘脑-垂体-靶腺轴与骨关节炎的关系[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(6): 2342-2345.
- [23] 周信有. 内经精义[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:243.
- [24] MADDALONI G, MIGLIARINI S, NAPOLITANO F, et al. Serotonin depletion causes valproate-responsive manic-like condition and increased hippocampal neuroplasticity that are reversed by stress[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11847.
- [25] VENNU V, MISRA H, MISRA A. Depressive symptoms and the risk of arthritis:a survival analysis using data from the osteoarthritis initiative[J]. *Indian J Psychiatry*, 2019, 61(5):444-450.
- [26] BALIKI M N, GEHA P Y, JABAKHANJI R, et al. A preliminary fMRI study of analgesic treatment in chronic back pain and knee osteoarthritis[J]. *Mol Pain*, 2008, 4(1):47.
- [27] MAO C P, BAI Z L, ZHANG X N, et al. Abnormal subcortical brain morphology in patients with knee osteoarthritis:a cross-sectional study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8:3.
- [28] ALSHUFT H M, CONDON L A, DINEEN R A, et al. Cerebral cortical thickness in chronic pain due to knee osteoarthritis:the effect of pain duration and pain sensitization[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0161687.
- [29] SCHWENKREIS P, SCHERENS A, RONNAU A K, et al. Cortical disinhibition occurs in chronic neuropathic, but not in chronic nociceptive pain[J]. *BMC Neurosci*, 2010, 11(1):73.
- [30] COTTAM W J, CONDON L, ALSHUFT H, et al. Associations of limbic-affective brain activity and severity of ongoing chronic arthritis pain are explained by trait anxiety[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 12:269-276.
- [31] JIANG Y Y, SHAO S, ZHANG Y, et al. Neural pathways in medial septal cholinergic modulation of chronic pain: distinct contribution of the anterior cingulate cortex and ventral Hippocampus[J]. *Pain*, 2018, 159(8):1550-1561.
- [32] JIN Y, MENG Q, MEI L S, et al. A somatosensory cortex input to the caudal dorsolateral striatum controls comorbid anxiety in persistent pain[J]. *Pain*, 2020, 161(2):416-428.
- [33] ZHOU W J, JIN Y, MENG Q, et al. A neural circuit for comorbid depressive symptoms in chronic pain[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(10):1649-1658.
- [34] LAI H C, LIN Y W, HSIEH C L. Acupuncture-analgesia-mediated alleviation of central sensitization[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019:6173412.
- [35] KONG J, WANG Z J, LEISER J, et al. Enhancing treatment of osteoarthritis knee pain by boosting expectancy: a functional neuroimaging study[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 18:325-334.
- [36] GUO J, CHEN Y, LI Z J, et al. The cerebral mechanism of acupuncture for treating knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1):126.