

# 基于“肾藏精”理论探讨衰老与骨关节炎的关系\*

焦丹丽<sup>1,3</sup>, 刘 洋<sup>2,3</sup>, 侯 彤<sup>3,4</sup>, 徐 浩<sup>2,3</sup>, 梁倩倩<sup>2,3</sup>, 邢秋娟<sup>1\*\*</sup>

(1. 上海市天山中医医院 上海 200050; 2. 上海中医药大学附属龙华医院 上海 200030;  
3. 上海中医药大学脊柱病研究所 上海 200030; 4. 静安区中心医院 上海 200040)

**摘 要:** 中医认为人体生长壮老已的自然规律和筋肉骨髓的生长发育均与五脏中的肾密切相关。本文在探讨肾藏精的生理功能的同时从中医基础理论和现代系统分子生物学角度对肾虚、衰老和骨关节炎三者之间的联系进行全新的阐释,肾通过调控骨组织局部微环境和骨代谢功能影响骨关节炎(Osteoarthritis, OA)的发生发展,提示肾虚精亏是骨关节炎发病的本源。肾虚是导致衰老的核心要素,而肾虚致衰在免疫和氧化应激方面参与 OA 病程进展,揭示肾虚致衰是骨关节炎发病的重要机制。骨关节炎是衰老的一种表征,关节软骨细胞衰老不仅是人体衰老代谢的产物,也是诱发 OA 的重要因素,近年研究证实清除衰老软骨细胞成为治疗 OA 热点。补肾强骨中药作为传统中医疗法应用于 OA 疾病防治,由于病情、体质之不同,效果虽存有差异,但均可得到改善。

**关键词:** 肾藏精 骨关节炎 衰老 理论探讨

doi: 10.11842/wst.20181109004 中图分类号: R229 文献标识码: A

骨关节炎是一种因关节软骨退变引起的边缘骨赘形成、滑膜炎性病变、关节囊挛缩和软骨下骨硬化的慢性、退行性疾病。随年龄增长 OA 发病率明显增加,流行病学调查发现 60 岁以上人群 OA 的患病率达 50%,75 岁以上人群则高达 80%<sup>[1]</sup>。除年龄外,其发病还与性别、肥胖、炎症、损伤和遗传等因素相关,该病影响正常关节的结构与功能,继而诱发患者关节疼痛、功能障碍、丧失劳动能力,导致生活质量下降<sup>[2]</sup>。祖国医学中 OA 属“痹症”范畴,首见于《黄帝内经》。《素问·痹论》曾提出“筋痹”、“脉痹”、“肌痹”、“皮痹”、“骨痹”的概念,其特点为“痹在于骨则重,在于脉则血涩而不流,在于筋则屈不伸,在于肉则不仁,在于皮则寒,临床表现为“骨痹,关节疼痛不用,关节拘挛,步履艰难,骨节沉重,活动不利”。

OA 病理表现主要在于关节,而其本源在于肾,肾

为先天之本,在体为骨,藏精生髓,为作强之官,故 OA 发病与肾藏象关系尤为密切。随着现代医学的发展,认为 OA 是关节软骨的退行性病变,是衰老的一种表现。故从中医基础理论和现代系统分子生物学角度重新阐释衰老、肾虚与 OA 的关系,探寻 OA 发病机制。

## 1 肾虚精亏是骨关节炎发病的本源

### 1.1 中医基础理论

中医素来重视“肾主骨”理论在骨关节炎疾病中辨证论治中的指导作用,肾与骨痹的病程进展密切相关。骨关节炎实为本虚标实之症,病本在肾,膝为筋骨之所系,中医认为“肾生骨髓”,“肾在体为骨”凡筋骨之病皆与肾密切相关。正如《素问》云:“骨痹,病在肾,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹。”《中藏论·论骨痹》:“骨痹者,乃嗜欲不节,伤于肾也。”《证治

收稿日期:2019-06-11

修回日期:2019-07-16

\* 国家自然科学基金委员会优秀青年科学基金项目(81822050):中医药防治关节炎的应用基础研究,负责人:梁倩倩;上海市卫生和计划生育委员会项目(201540042):益气化痰补肾方干预兼有骨质疏松的膝骨关节炎的随机、对照研究,负责人:邢秋娟;上海中医药大学研究生“创新能力培养”专项科研项目(Y201869):三七总皂苷(PNS)调节淋巴回流功能治疗膝骨关节炎模型小鼠的作用机制研究,负责人:焦丹丽。

\*\* 通讯作者:邢秋娟,主任医师,主要研究方向:中医骨伤及中西医结合康复。

准绳·杂病》：“(膝痛)有风,有寒,有闪挫,有瘀血,有痰积,皆实也,肾虚其本也。”上述都强调骨关节炎与肾虚相关。“虚邪之中人也,洒淅动形,起毫毛而发腠理,其入深,内搏于骨,则为骨痹。”《素问·逆调论》:“岐伯曰:是人者,素肾气胜,以水为事,太阳气衰,肾脂枯不长……肾者水也,而生于骨,肾不生,则髓不能满,故寒甚至骨也,……肾孤藏也,一水不能胜二火,故不能冻慄,病名曰骨痹,是人当挛节也。”由此概括出骨关节炎的病因病机为内在肾精亏虚,气血亏损,骨髓空劳,筋失所养;外受风寒湿邪,痹着筋骨,日久瘀络,气血受阻,骨节凝滞,肌萎筋缩,致生本病。《医精经义》云:“肾藏精,精生髓,髓生骨,故骨者肾之所主也;髓者,肾精所生,精足则髓足,髓足者则骨强”,阐明了肾、精、髓、骨之间的衍生规律,强调骨的生长发育均依赖于肾中精髓濡养,即肾精充足,骨髓生化有源,骨骼得以滋养而强健有力;反之,若肾精匮乏,骨髓生化无源,则筋骨失养而痿弱无力,甚至骨质脆弱不堪重负,劳作日久则易生骨退变性和骨代谢性疾病,常见有骨关节炎和骨质疏松症等疾病,临床主要表现为关节僵硬畸形、肌肉萎缩、屈伸不利或骨质疏松、骨折易断,或腰背酸痛、膝胫痉挛等症状<sup>[3]</sup>。骨为肾之所主,骨的生机根源于肾,而肾中精髓充足与否是骨关节炎发生发展的关键因素,肾虚精亏则是骨关节炎发病的根本。

## 1.2 现代研究依据

现代研究认为中医藏象中的肾不再单纯的是“肾者水脏,主津液”的解剖学层次的概念,更多的强调它是生殖、内分泌、神经、免疫等多系统的功能综合,在机体内发挥骨代谢调节功能,维持体内钙磷代谢的平衡。研究发现下丘脑-垂体-靶腺[肾上腺、性腺、甲状(旁)腺]轴是肾主骨的重要调控方式,它通过介导调节因子释放和激素分泌影响骨组织局部微环境和骨代谢功能,关系着骨代谢性和骨退变性疾病的发生发展<sup>[4]</sup>。

肾可将生长激素转化为胰岛素因子类的物质,促进胶原和硫酸软骨素的合成及沉积。研究发现随着人的衰老,肾精气亏虚,出现胶原、硫酸软骨素的合成减少,使细胞外基质的降解代谢加剧,导致软骨退行性病变<sup>[5]</sup>。生长激素可以作用于成骨细胞和软骨细胞增殖,刺激前体破骨细胞向成骨细胞分化,促进骨吸收。临床研究证实长期的生长激素替代疗法有促进

骨形成和骨吸收的双重作用,改善骨代谢功能<sup>[6]</sup>。

流行病学研究发现50岁之后女性OA患病率远远超出男性患病率且围绝经期的妇女关节疼痛显著增强,此现象表明OA与体内雌激素水平下降有关<sup>[7]</sup>。雌激素通过多种途径调节骨内微环境的稳态,介导RANKL/RANK/OPG通路抑制成骨细胞凋亡,维持成骨和破骨的趋势平衡<sup>[8,9]</sup>。此外还通过激活Wnt/ $\beta$  Catenin信号通路使骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,进而影响骨代谢功能<sup>[10]</sup>。与OA相关的关节软骨、软骨下骨和滑膜病理改变均有雌激素表达下降现象,研究发现雌激素能够抑制滑膜炎症和软骨细胞破坏、凋亡,发挥保护关节软骨的作用,从而抑制OA的发生<sup>[11]</sup>。

血清甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是由甲状旁腺主细胞合成、分泌,在软骨细胞中表达,发挥维持机体钙磷代谢平衡的作用<sup>[12]</sup>。临床研究发现膝骨关节炎患者PTH水平偏高,提示OA与自身甲状旁腺激素水平相关。实验研究发现PTH1-34在小鼠OA模型中抑制软骨变性,促进软骨再生,防止关节软骨的退化,保持软骨下骨微结构<sup>[13]</sup>。

## 2 肾虚精亏是导致衰老的核心机制

### 2.1 中医基础理论

中医认为衰老是生命的必然趋势,所有生物从有生命开始,无不遵循生、长、壮、老、已的自然规律<sup>[14]</sup>。随着年龄的增长,五脏六腑虚衰的比率逐渐增加,其中以肾虚最为明显,常伴随腰脊酸痛、膝腿酸软、耳鸣失聪、齿发脱落、性功能减退、生殖功能下降等生理性衰老的表征。中医理论认为肾虚是加速和导致衰老的关键因素,早在两千多年前的《黄帝内经》就开始推崇肾虚至衰的理念。肾为先天之本,元气之根,蕴藏精气,内寓元阴元阳,主生长发育与生殖。肾中精气是构成人体的基本物质,是生命的起始和动力。肾精通过肾阳蒸化肾阴产生肾气,其中对机体有温煦、激发、兴奋、蒸化、封藏和制约阴寒等作用的称之为肾阳,可促进人体的新陈代谢即气化过程,促进精血津液的化生并使之转化为能量,使人体各种生理活动的进程加快,产热增加,精神振奋;对机体有滋润、宁静、成形和抑制过度阳热等作用者称之为肾阴,肾阴则抑制或减缓人体的过度的新陈代谢过程,减慢人体各种生理活动的进程,调节控制人体的脏腑功能活动和精血津液的代谢过程。肾阴与肾阳是机体各脏阴阳的

根本,肾中阴阳犹如水火内寄于肾,两者相互依存、相互制约、相互为用,维护体内脏腑阴阳的相对平衡,维持人体的生理功能和生命活动。年老肾虚,阴阳多有不足。阴阳虚衰,平衡失调是衰老的原因之一,也是肾精亏虚的表现之一。《医学正传》云“肾气盛则寿延,肾气衰则寿夭”提示衰老是体内精气变化至一定阶段时出现的必然现象,肾中精气的盛衰决定人体寿命长短、衰老的速度,主宰着人的寿命和生命质量。《素问·上古天真论》记载“女子七岁,肾气盛,齿更发长。二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子……七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。丈夫八岁,肾气实,发长齿更。二八肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子;……七八,肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极;八八,则齿发去”,此文强调肾中精气的盛衰不仅是影响人体寿命的核心因素还是人生不同年龄阶段演变的决定因素,即人体的生长-发育-衰老-死亡与肾中精气初生-盛极-衰退-耗竭的动态演变相互对应。古往今来有关衰老的原因流传众多,如脾胃虚弱、津液不足、气血瘀阻等原因,但综其根本肾虚至衰才是衰老的核心内容,肾虚精亏贯穿衰老始终。

## 2.2 现代研究依据

衰老机制相关学说众多,如免疫学说、神经内分泌学说、自由基学说、蛋白质合成学说、和体细胞突变、交联等。现代医学研究发现衰老是生理性的肾虚,肾虚是生理性衰老的基础,而肾虚与自由基损伤,免疫调节功能衰弱和神经内分泌紊乱相关。

随着年龄的增长自由基在体内不断积聚,同时体内清除自由基的各种酶类和非酶系统的防御功能却随着年龄的增长而衰减。自由基对机体持续累积性的毒副损害对机体的危害作用渐趋严重,导致人体衰老。肾虚衰老的机制在于自由基代谢和清除平衡的紊乱,提示临床治疗衰老应以补肾药为主。实验研究发现肾阴虚小鼠血清超氧化物歧化酶水平显著降低,丙二醛水平显著升高<sup>[15]</sup>。对肾阴虚大鼠行左归丸干预后发现血清环磷酸腺苷水平、环磷酸腺苷/环磷酸鸟苷比值及血清肌酐水平显著性降低,证实补肾中药具有提高机体抗自由基损伤,减轻氧化应激反应的功效,因此补肾可达到延缓机体衰老的目的<sup>[16]</sup>。

免疫器官萎缩及其超微结构的破坏是机体在肾虚状态下的病理表现。肾虚病人的胸腺上皮分泌功

能下降,引起免疫细胞和细胞因子调节失衡。无论是肾虚证患者还是老年人,均有不同程度的T淋巴细胞数量及功能的改变,T淋巴细胞亚群CD3、CD4显著降低,CD8显著升高。研究发现肾虚患者外周血白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)水平降低、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平升高,提示肾虚与衰老在机体的免疫功能方面有高度相关性<sup>[17]</sup>。现代药理学研究发现左归丸、右归丸、金匮肾气丸和六味地黄丸作为补肾抗衰的四大经方均可抑制炎症损伤,增强亚急性衰老模型大鼠的免疫机能<sup>[18]</sup>。现代研究表明淫羊藿、枸杞子、鹿茸精、肉苁蓉、牛膝等温阳药物可以增加CD3+、CD4+细胞增殖,促进细胞因子的产生,纠正T淋巴细胞亚群紊乱;维持免疫相关mRNA转录和基因表达水平;抗DNA损伤,加强DNA修复能力,提高DNA稳定性,纠正肾虚患者的免疫功能紊乱<sup>[19,20]</sup>。

内分泌功能紊乱,性激素分泌减少是肾虚的重要表现之一,也是引起机体衰老的直接原因。人体内分泌腺随着年龄的增长而萎缩,激素在下丘脑-垂体-靶腺轴调控下合成减少,继而导致人体整体水平的内分泌紊乱,诱发衰老。研究发现老年人表现有下丘脑对性激素反馈信息应答能力降低,反应迟钝及下丘脑-垂体-性腺轴老化,内分泌发生紊乱<sup>[21]</sup>。肾阳虚证状态下公认的病理基础是下丘脑-垂体-靶腺轴的降低,不同环节、不同程度的功能紊乱。而补肾中药可通过多途径、多环节、多层次作用于下丘脑-垂体-靶腺轴,调节肾虚证的激素分泌失衡状态,改善神经内分泌系统功能的衰减、紊乱,延缓衰老<sup>[22]</sup>。

## 3 肾虚精亏导致的衰老是骨关节炎发病的重要机制

### 3.1 中医基础理论

《素问·上古天真论》云:“丈夫七八,精少,肾脏衰,形体皆极。”明确人过半百,年老体衰,肾精亏空,气血不足,则筋骨失养,形体疲极、关节不利。若先天禀赋不足加之后天劳作过度,久病血虚,血不荣筋,则筋不束骨,仍复发此病<sup>[23]</sup>。历代医家多推崇补肾壮骨作为辨治骨痹的主要原则,补肾为其治本之法。《备急千金要方·食治方》曾记载:“粟米,味咸微寒无毒,养肾气,去骨痹热中”,《圣济总录》治肾脏中风寒湿成骨痹者用附子独活汤方,《类证治裁》以安肾丸除骨痹。其他骨痹经验方如鹿角胶丸、补肾熟干地黄丸、鹿茸天麻丸等,主要着眼于肾脏亏虚进行治疗。综其组方



规律多以配伍熟地黄、附子、鹿角胶、山茱萸、肉苁蓉等辛温滋补之品为主,共奏补肾填精之效,强调了补肾药的君药地位。现代药理学研究发现补益肝肾类中药可通过抑制软骨基质蛋白多糖分解,保护关节软骨形态改变,延缓关节退变<sup>[24]</sup>。其还可降低关节内炎症介质的表达,清除氧自由基,提高超氧化物歧化酶活性,抑制免疫损害反应,调控关节局部微环境,改善关节炎症<sup>[25]</sup>。综上可知,肾虚精亏则是OA的病理基础,肾虚致衰是OA的诱导因素,补肾强骨才是防治OA的关键。

### 3.2 现代研究依据

OA是一种与年龄密切相关的退行性疾病,患病率随着年龄的增长而增加。综其根本肾虚精亏导致的衰老才是骨关节炎发病的重要机制。肾虚伴随免疫调节功能的衰弱,肾虚致衰伴随高促炎反应状态,实际上免疫与炎症是对立平衡的关系,免疫稳态和炎症稳态失衡会引起过度炎症反应和病理性免疫反应。关节炎既有免疫功能的紊乱,又有病理性炎症的产生,研究发现在OA患者的关节滑液中存在IL-6、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1beta, IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等炎症介质的高表达现象,这些细胞因子通过刺激关节滑膜细胞产生前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)和胶原酶,加重关节局部炎症<sup>[26]</sup>。此外在关节病变滑膜中检测到与免疫相关的T细胞、B细胞和巨噬细胞的浸润<sup>[27]</sup>,而滑膜的炎性侵蚀是加速关节软骨退变和诱发关节炎症的重要因素之一。

肾虚与氧化应激反应相关,而氧化应激被认为是导致衰老和炎症疾病的一个重要因素。氧化应激是由自由基在体内累积产生的一种负面作用,导致中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物。而氧化应激反应在OA发病中起着关键作用,当机体活性氧簇水平升高时,氧化应激反应加重,诱导一些细胞因子IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MMPs的产生,加重关节炎症<sup>[28]</sup>。持续高水平的氧化应激反应间接导致软骨细胞DNA损伤,端粒酶缩短,加速软骨细胞衰老,细胞外基质降解和软骨破坏等一系列的现象<sup>[29]</sup>。

软骨细胞衰老不仅是人体衰老代谢的产物,也是诱发OA的重要因素,参与OA病程进展。关节炎的发

病主要集中在不易修复的关节软骨中。软骨细胞作为软骨组织的唯一细胞成分,其增殖与合成能力呈年龄依赖性下降,外在遭受长期劳力重荷、机械磨损、生物力学改变的影响,致使软骨细胞数量下降,有丝分裂减少,加速软骨细胞衰老<sup>[30,31]</sup>。研究表明衰老软骨细胞可通过端粒酶缩短、氧化应激反应、自噬、DNA损伤等途径诱发OA<sup>[32,33]</sup>。Martin检测不同年龄段关节软骨细胞的衰老指标,发现骨关节炎的发生率随年龄的增长而升高<sup>[34]</sup>。临床文献显示OA患者的关节软骨细胞往往出现衰老现象,且该现象随着关节软骨组织退变的严重程度越发明显<sup>[35]</sup>。软骨细胞衰老在OA软骨组织退变分解过程中起着关键作用,因此如何清除衰老软骨细胞成为治疗OA热点。研究证实选择性破坏OA模型小鼠关节内衰老细胞,降低衰老细胞的数量,激活软骨生长基因促进软骨组织再生和自我修复,降低创伤后骨关节炎的发生,缓解疼痛,改善整体关节功能<sup>[36-37]</sup>。

### 4 总结与展望

骨关节炎是中老年人常见的慢性骨关节疾病,骨关节炎发生发展与肾精充足与否密切相关,骨代谢的微观调控活动反映肾虚精亏是OA发病的关键。衰老是机体全方面、全身性、进行性的退化过程,以肾虚渐亏为其根本原因。肾虚导致衰老理论具有整体性和综合性的特点,它直接影响自由基损伤,神经内分泌系统紊乱和免疫系统衰弱。提示肾虚为衰老之源,肾虚衰老为衰老学说的核心内容。骨关节炎伴随人体的衰老而出现,骨关节炎是多种因素综合的结果,肾虚精亏导致的衰老是骨关节炎发病的核心机制。

骨关节炎的治疗以减少患者痛苦和减缓疾病进展为目标。药物治疗作为临床骨关节炎的一线疗法,是改善患者临床症状、减缓关节损害、提高生活质量的重要措施。补肾中药通过多层面、多环节、系统地调节影响骨关节炎的相关发生因素,肾虚致衰是OA发生发展的关键环节,从肾论治,温补肾精需贯彻OA治疗的始终。现代医学从软骨细胞衰老角度研究其在OA中的作用机制,揭示软骨细胞衰老参与软骨分解退变,加速OA的病程进展,近期清除衰老软骨细胞的研究发现,预示着清除衰老软骨细胞是治疗OA的新靶点,也许能从根本上改变骨关节炎药物治疗的现状。

本文在强化肾藏精的中医理论认识的同时结合现代医学研究结果,对肾虚、衰老与OA三者之间的内在联系进行全新解读,以期对骨关节炎的治疗提供新思路。今后要进一步加强OA发病与肾虚、衰老之间基础研究,加强肾虚致衰与OA的理论相关性,确立客观的诊断标准和合理的检测方法,深入OA病因病机系

统发病机制研究。补肾强骨固本方药可从根源减少OA的发病率,减缓病程进展。目前中药研究结论可信度低,治疗过程难以重复,因此需要融合现代研究技术,揭示补肾中药在改善OA中的疗效机制,探讨内在用药规律,推广中药在临床的进一步应用,促进中医药在防治OA方面取得更好的进展。

## 参考文献

- 1 Bijlsma J, Berenbaum F, Lefeber F. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011, 377(9783): 2115-2126.
- 2 Parkinson L, Waters D L, Franck L. Systematic review of the impact of osteoarthritis on health outcomes for comorbid disease in older people. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(11): 1751-1770.
- 3 王拥军, 卞琴, 崔学军, 等. “肾主骨”理论研究的思路与方法. *上海中医药大学学报*, 2010, 1(4): 8-12.
- 4 施杞. “肾藏象”理论及其在骨代谢疾病中的应用. *上海中医药大学学报*, 2012, 26(1): 4-7.
- 5 殷海波, 王海南, 刘洪潇, 等. 从肾藏象论衰老与骨关节炎. *中医杂志*, 2012, 14(53): 1192-1194.
- 6 赵诸慧, 奚立, 程若倩, 等. 生长激素治疗生长激素缺乏症儿童对骨代谢的影响及其相关性研究. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(22): 2246-2249.
- 7 Linn S, Murtaugh B, Casey E. Role of sex hormones in the development of osteoarthritis. *PM R*, 2012, 4(5): S169-S173.
- 8 王俊玲, 黄思敏, 梁启瑶, 等. 雌激素的来源及其在骨代谢中的作用. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(6): 729-732.
- 9 Song Y, Du Z W, Yang Q W, et al. Association of genes variants in RANKL/RANK/OPG signaling pathway with the development of osteonecrosis of the femoral head in Chinese population. *Int J Med Sci*, 2017, 14(7): 690-697.
- 10 Wei Q, Zhang J, Hong G, et al. Icaritin promotes osteogenic differentiation of rat-bone marrow stromal cells by activating the ER $\alpha$ -Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 2016, 12(84): 931-939.
- 11 范筱, 汪今朝. 雌激素与骨关节炎的研究概况和展望. *风湿病与关节炎*, 2017, 6(2): 68-71.
- 12 Ma L, Wu J, Jin Q H. The association between parathyroid hormone 1-34 and the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in a rat model of osteoarthritis. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8799-8807.
- 13 Yan J Y, Tian F M, Wang W Y, et al. Parathyroid hormone (1-34) prevents cartilage degradation and preserves subchondral bone microarchitecture in guinea pigs with spontaneous osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(11): 1869-1877.
- 14 冀小伟. 中医对衰老的认识. *中医杂志*, 2013, 54(17): 1527-1528.
- 15 吴国学, 李玉洁, 龚曼. 左归丸降低肾阴虚大鼠血清cAMP/cGMP比值与其抗氧化作用的联性研究. *中华中医药杂志*, 2018, 33(7): 1673-1727.
- 16 吴斌, 丁维俊, 王米渠. 肾虚与免疫的研究进展. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2003, 1(11): 669-670.
- 17 孙琳林, 梁绍栋, 任公平, 等. 四种经典补肾抗衰老方对衰老大鼠免疫炎症损伤影响的比较研究. *中华中医药学刊*, 2018, 4(36): 830-832.
- 18 王莉, 吕爱平. 肾藏精与中医延缓衰老. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(3): 339-341.
- 19 许小强, 潘琳娜, 黄敬耀. 肾虚与衰老关系的研究进展. *亚太传统医药*, 2007, 3(11): 22-26.
- 20 宋根伟, 张晓燕, 姚霜, 等. 补肾中药的药理作用研究概况. *山西医药杂志*, 2014, 45(373): 74-75.
- 21 伍庆华, 王建红, 祁凤义. 肾阳虚与下丘脑-垂体-靶腺轴研究概述. *江西中医学院学报*, 2006, 18(6): 73-74.
- 22 黄丹奇. 运用中医肾主骨的理论治疗膝骨性关节炎临床研究. *中国临床医生*, 2011, 39(5): 63-64.
- 23 吴权, 李启运, 王素英, 等. 活血、温经、补益肝肾类中药对膝关节炎兔关节软骨形态的影响. *中医正骨*, 2014, 26(6): 15-18.
- 24 曾意荣, 樊粤光, 吴凡, 等. 膝关节炎患者血清基质金属蛋白酶3、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素1、透明质酸、脂质过氧化物含量及超氧化物歧化酶活性变化与补肾活血中药的干预. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(28): 5436-5439.
- 25 Sasaki M, Ikeda H, Sato Y, et al. Proinflammatory cytokine-induced cellular senescence of biliary epithelial cells is mediated via oxidative stress and activation of ATM pathway: a culture study. *Free Radical Res*, 2008, 42(7): 625-632.
- 26 阮丽萍, 刘健. 中药对膝关节炎体液免疫作用的研究. *风湿病与关节炎*, 2014, 3(6): 56-59.
- 27 Kim H J, Yeom J S, Koh Y G, et al. Anti-inflammatory effect of platelet rich plasma on nucleus pulposus cells with response of TNF- $\alpha$  and IL-1. *J Orthop Res*, 2014, 32(4): 551-556.
- 28 Gossan N, Boot-Handford R, Meng Q J. Ageing and osteoarthritis: a circadian rhythm connection. *Biogerontology*, 2015, 16(2): 209-219.
- 29 Zhong L, Huang X, Karperien M, et al. The regulatory role of signaling crosstalk in hypertrophy of MSCs and human articular chondrocytes. *Int J Med Sci*, 2015, 16(8): 19225-19247.
- 30 李良军, 雷光华, 涂敏, 等. 骨关节炎软骨中衰老相关 $\beta$ -半乳糖苷酶和c-Fos蛋白的表达. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(2): 196-200.
- 31 Lotz M, Loeser R F. Effects of aging on articular cartilage homeostasis. *Bone*, 2012, 51(2): 241-248.

- 32 Matsuzaki T, Alvarez-Garcia O, Mokuda S, *et al.* FoxO transcription factors modulate autophagy and proteoglycan 4 in cartilage homeostasis and osteoarthritis. *Sci Transl Med*, 2018, 10(428): 1-12.
- 33 Harbo M, Bendix L, Bay-Jensen A C, *et al.* The distribution pattern of critically short telomeres in human osteoarthritic knees. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(1): 1-9.
- 34 Martin J A, Buckwalter J A. The role of chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis and in limiting cartilage repair. *J Bone Joint Surg Am*, 2003, 85(2): 106-110.
- 35 Ashraf S, Cha B H, Kim J S, *et al.* Regulation of senescence associated signaling mechanisms in chondrocytes for cartilage tissue regeneration. *Osteoarthr Cartilage*, 2016, 24(2): 196-205.
- 36 Baker D J, Wijshake T, Tchkonja T, *et al.* Clearance of p16Ink4a positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*, 2011, 479(7372): 232-236.
- 37 Jeon O H, Kim C, Laberge R M, *et al.* Local clearance of senescent cells attenuates the development of posttraumatic osteoarthritis and creates a proregenerative environment. *Nat Med*, 2017, 23(6): 775-781.

### Discussion on the Relationship between Aging and Osteoarthritis Based on the Theory of “Kidney Storing Essence”

Jiao Danli<sup>1,3</sup>, Liu Yang<sup>2,3</sup>, Hou Tong<sup>3,4</sup>, Xu Hao<sup>2,3</sup>, Liang Qianqian<sup>2,3</sup>, Xing Qiujuan<sup>1</sup>

(1. Tianshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanghai 200050, China;

2. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;

3. Spine Research Institute, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200030, China;

4. Jing'an District Central Hospital, Shanghai 200040, China)

**Abstract:** Traditional Chinese medicine believes that the natural laws of human growth and development of bone marrow are closely related to the kidneys in the five internal organs. Based on the exploration of the physiological functions of kidney storing essence, this article provides a new interpretation of the relationship between kidney deficiency, aging and osteoarthritis from the perspective of basic theory of traditional Chinese medicine and modern system molecular biology. Renal regulation of bone tissue local microenvironment and bone metabolism affect the occurrence and development of osteoarthritis (OA), suggesting that kidney deficiency is the origin of osteoarthritis. Kidney deficiency is the core factor leading to aging, and aging caused by kidney deficiency is involved in the progression of OA in immune and oxidative stress, revealing that kidney deficiency is an important mechanism of osteoarthritis. Osteoarthritis is a kind of aging. The aging of articular chondrocytes is not only a product of human aging metabolism, but also an important factor in inducing OA. In recent years, studies have confirmed that the removal of aging chondrocytes becomes a hot spot for treating OA. Traditional Chinese medicine with the function of tonifying the kidney and strengthening the bone is applied in the prevention and treatment of OA disease as traditional Chinese medicine therapy. Due to the differences in conditions and physical conditions, the therapeutic effects are different, but all of them can be improved.

**Keywords:** Kidney storing essence, Osteoarthritis, Aging, Theoretical discussion

(责任编辑: 周阿剑, 责任译审: 邹建华)