

· 综述 ·

基于“脾肾相关”论治疗骨质疏松症的研究进展

仇宋明¹ 尹恒² 王建伟^{2*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210000

2. 南京中医药大学无锡附属医院, 江苏 无锡 214000

中图分类号: R274.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 12-1809-04

摘要: 骨质疏松症常见于中老年人,是由多种原因导致骨组织显微结构受损、易发脆性骨折的一种全身性骨代谢障碍疾病。中医学认为肾虚是骨质疏松症发病的重要病机,因此以补肾壮骨为主要治法已达成普遍共识。笔者通过大量文献搜索发现,脾虚在骨质疏松症的致病过程中亦起着关键作用。肾、脾两脏为先后天之本,是维持人体正常生理活动的根本所在。因此本文着眼于“脾肾相关”理论,从中医基础理论、实验研究及临床观察等角度综述其防治骨质疏松症的科学内涵,并试探讨中医“脾肾相关”理论防治骨质疏松症的作用机制,找寻中医基础理论在防治骨质疏松症中的理论渊源,优化中医药防治骨质疏松症的诊疗方案,为更好地将祖国医学运用于临床提供新的思路与方法。

关键词: 脾肾相关;骨质疏松症;健脾益肾

Research progress on the treatment of osteoporosis based on the theory of “spleen and kidney correlation” in traditional Chinese medicine

QIU Songming¹, YIN Heng², WANG Jianwei^{2*}

1. Nanjing University of Chinese Medicine Graduate School, Nanjing 210000, China

2. Wuxi TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214000, China

* Corresponding author: WANG Jianwei, Email: 772866022@qq.com

Abstract: Osteoporosis is a systemic disorder of bone metabolism, which is common in the elderly and middle-aged people. A variety of causes lead to damaged microstructure of bone tissue and increased risk of fragile fracture. Traditional Chinese medicine believes that kidney deficiency is an important pathogenesis of osteoporosis, so there is a general consensus on tonifying kidney and strengthening bone as the main treatment. Through a large number of literature research, the authors found that spleen deficiency also plays a key role in the pathogenesis of osteoporosis. Because kidney and spleen are innate and essential to maintain normal physiological activities of human body, this paper focuses on the theory of “spleen-kidney correlation”, reviews the scientific connotation of its prevention and treatment of osteoporosis from the perspective of basic theory of traditional Chinese medicine, experimental research and clinical observation, and tries to explore the mechanism of the theory of “spleen-kidney correlation” in the prevention and treatment of osteoporosis. The aim is to find the theoretical origin of the basic theory of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of osteoporosis, optimize the diagnosis and treatment program of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of osteoporosis, and provide new ideas and method for medical workers engaged in the diagnosis and treatment of osteoporosis in the future to better apply traditional Chinese medicine to clinical practice.

Key words: spleen and kidney correlation; osteoporosis; recuperating kidney and invigorating spleen

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是中老年人常见病,因起病较隐匿,患者在疾病早期因仅有轻微的临

床表现如腰背酸痛、驼背等而未予重视直至出现脆性骨折,影响个人日常生活起居,最终给患者带来沉重的生理及心理负担。据统计,我国 60 岁以上人口约 2.1 亿,其中骨质疏松症发病率女性约 20.7%,男性约 14.4%^[1]。随着中国社会人口老龄化问题的日益严峻,这一数据亦在不断攀升中,因此如何有效地防治骨质疏松症成为当今人口老龄化社会亟待解

基金项目: 国家自然科学基金(81873320);江苏省自然科学基金(BK20180167);无锡市医管中心重点项目(YGZXZ1517);无锡市卫计委科教强卫工程(QNRC042)

* 通信作者: 王建伟, Email: 772866022@qq.com

决的一个临床课题。西药治疗骨质疏松症往往存在价格高、副作用多、远期疗效欠佳等不足^[2]。中医药用于治疗骨质疏松症已有上千年的历史,且大量的基础研究和临床应用证实中医药治疗骨质疏松症疗效显著^[3-5]。

1 中医对骨质疏松症病因病机的认识

祖国医学虽未有“骨质疏松症”这一病名的确切记载,但据其病因病机及临床表现,与医书古籍中所述“骨痿”“骨枯”“骨痹”等疾病相似。其病位在骨,病性属虚,脏属脾肾,而与肝、肺等脏腑密切相关。其中,“脾肾亏虚”是其病机的关键^[6]。

1.1 肾虚-骨质疏松症病机的本质

肾者先天之本,在体合骨生髓,主蛰藏,受五脏六腑之精而藏焉。祖国医学认为,肾中所藏先天之精是后天生长发育的本源,早在《黄帝内经》中就有肾中精气影响人体各个阶段生长发育的记载,男子以八为序,女子以七为序。肾中精气由平均至盛极而渐衰,骨骼肌肉由弱至长极再至枯槁,可见肾中先天之精对人体的生长发育具有极强的正向推动作用。而随着肾精的日益充盛,人体的肌肉、骨骼乃至牙齿、毛发都在不断的生长。盛极则衰,直至暮年,人体的机能全面下降,肾中的先天之精日竭,而致肾精无以充养遂致一系列人体衰老的征象如发堕、齿槁、肉削、骨枯。足可见肾中所藏先天之精对后天生长发育的重要作用,肾精充沛,则骨髓生化有源,骨得髓养则日强,这体现了“肾-精-髓-骨”四者之间的内在化生关系,也是对肾藏精主骨生理作用的诠释,这些都说明骨质疏松症病机的本质就源于肾中精气的衰减。

1.2 脾虚-骨质疏松症病机的关键

脾者后天之本,主运化水谷、运行水液,并有藏纳营血的功能,在体合肉,主四肢,且脾在五脏六腑中位居中焦因此被称为后天“气血生化之源”。脾与胃相表里,后天的一饮一食均需通过脾胃的腐熟运化转变为气血、水谷精微,再通过脾的升清作用将精微物质散步于全身,以濡养五脏六腑、筋脉骨肉,维持各脏腑器官的生理功能。因此脾运有健,则机体的消化吸收功能如常,气血生化有源,周身经络得养、骨肉得实、四肢百骸通利无阻;反之若脾失健运,则气血生化乏源,清阳不升,致脉道运行不利,而血瘀、痰湿内生,困结于肌肉、关节、腠理而致水谷精微无以布散于周身,肌肉骨骼失于后天精微物质之滋养而肉削骨萎,肢体倦怠无力,发为“骨痿”。

1.3 “脾肾相关”治疗骨质疏松症的中医理论内涵

“脾肾相关”这一中医理论渊源已久,早在《黄帝内经》《难经》中就有记载。《内经》云:“弗治,脾传之肾”便是最早根据五行生克承侮的基本关系阐释脾肾两脏在病理上相互传变、相互影响的内在联系。李杲为金元四大家“补土派”的创始人,其辨证施治尤重对脾肾两脏的调护,《脾胃论》云:“肾水反来侮土,所胜者妄行也”。根据五行生克关系,土克水,土为水之所不胜,脾土对肾水有着克伐、制约的作用,若脾病则后天气血生化乏源,而致先天之精无以充养,久病及肾致肾精日竭,渐而髓减骨枯经络失养,是为后天不足无以充养先天而致“骨痿”;明代李中梓尤重视阴阳水火的互生关系,故在脏腑辨证方面尤注重对脾肾两脏腑亏损的调补,《医宗必读》云:“先天之本在肾,肾应北方之水……后天之本在脾,脾为中宫之土”。脾胃作为中焦运化水谷、运行水液之沃土,亦需要借助肾中阳气的蒸腾推动作用才能发挥其生理功能;而肾中的精气,是人生长发育繁衍生息的本源,也需由后天脾土运化的水谷精微之气不断地化生补充,才能保证人体生命活动的正常运作,这说明了脾肾两脏在生理上具有相互依存,相互滋养的内在关系。足可见脾肾互济则气血旺盛,元气充沛,骨髓得养,筋骨得强;若脾肾失济,则先天之本失于后天气血精微之滋养,后天之本无先天之本之充赖,两者互为因果,将导致一系列病理改变。因此在运用补肾壮骨法治骨质疏松症的同时当不忘治脾,宜脾肾并重,不可偏倚。

2 基于“脾肾相关”理论防治骨质疏松的现代研究

2.1 “脾肾相关”防治骨质疏松的分子理论机制

现代医学技术已从成骨细胞、破骨细胞的蛋白表达及其相关信号通路等微观层面证实,运用中医健脾益肾法治骨质疏松症疗效显著。笪巍伟等^[7]通过动物实验发现健脾补肾方可促进骨质疏松性骨折早、中期骨痂的形成,其机理可能与上调 β -catenin 和 Runx-2 等信号通路调控骨代谢有关。邓伟民等^[8]运用补肾健脾化痰法治雌性 SD 大鼠,发现其股骨骨髓组织中孤儿核受体 $ERR\alpha$ 及其辅助激活因子 $PGC-1\alpha$ 均受到激活,发现其可能是通过下调骨髓内环境中 $ERR\alpha$ mRNA 及上调 $PGC-1\alpha$ mRNA 两条信号通路,从而抑制破骨细胞活性同时促进成骨细胞活性,从而达到防治骨质疏松的目的。柴生颢等^[9]运用健脾活血方含药血清培养 UMR

106 细胞证实,此方对成骨分化具有促进作用,且成骨细胞活跃程度与血药浓度呈正相关。万雷等^[10]发现补肾健脾活血方含药血清可显著抑制 Dickkopf (DKK1)、骨硬化蛋白 Sclerostin (Sost) 的释放,从而达到促进成骨、抑制破骨的双向调节作用。鞠大宏等^[11]发现对脾肾两虚型的骨质疏松症大鼠分别运用补肾、健脾及补肾健脾三种治法均能起有效的治疗作用,能增加骨量、降低骨转化率,其中尤以补肾健脾疗效最佳。通过动物实验及细胞分子实验的对比发现,运用健脾益肾法治疗骨质疏松较单纯运用补肾法或者健脾法疗效更为显著。

2.2 “脾肾相关”理论的临床疗效观察

刘维嘉等^[12]对绝经后骨质疏松患者分别运用补肾健脾方药与口服复方氨基酸螯合钙胶囊治疗后发现,无论从临床疗效或对骨痛的缓解程度中药组均明显优于西药组。运用健脾益肾汤药治疗的老年性骨质疏松症患者其临床症状、骨密度及身体平衡能力均得到了显著改善^[13]。陈喆等^[14]运用补脾益肾法干预脾肾阳虚型原发性骨质疏松症患者,发现此法可有效缓解患者骨痛等临床症状并提高患者骨密度,值得临床推广。郭媛媛等^[15]发现运用补肾健脾汤药联合体外热电场疗法能有效提高骨质疏松症患者的骨密度,有效缓解腰背疼痛,进而提高患者生活质量。罗燕楠等^[16]通过临床观察发现,运用健脾益肾中药治疗骨质疏松症其临床症状改善明显优于单纯口服传统抗骨质疏松西药。“脾肾相关”理论在临床上不仅对于治疗骨质疏松症、改善患者临床症状具有指导意义,对骨质疏松性胸腰椎骨折也具有一定预防作用。李颖等^[17]通过运用健脾益肾法能有效缓解骨质疏松性胸腰椎椎体压缩骨折患者术后疼痛并提高生活质量,且能有效降低术后再骨折发生的风险。综上,在临床治疗过程中运用“脾肾相关”理论指导骨质疏松治疗的患者其临床症状的改善、骨密度的提高等方面均优于传统方法治疗的患者。这些临床研究指导我们,今后在运用中医药防治骨质疏松时当运用“脾肾相关”的理论思想,实现补肾壮骨的同时顾护后天脾胃,达到后天养先天、先天实后天的目的,将中医基础理论更好的运用到骨质疏松临床防治工作中。

3 讨论

随着现代中医药的运用与发展,中医药在防治骨质疏松症中的独特优势愈发突显,对骨质疏松症的辨证施治讲求整体观而不单着眼于某一脏、某一

腑。从中医“脾肾相关”理论对骨质疏松症病因病机的探究,到运用“脾肾相关”理论干预骨质疏松症的实验研究,再到运用“健脾益肾”法治疗骨质疏松患者的临床疗效观察,均印证了“脾肾相关”理论在骨质疏松症防治过程中的价值及有效性。一方面,脾肾两虚在骨质疏松致病过程中起着重要作用,肾虚则先天之本不固,骨髓空虚,髓不养骨;脾虚则后天生化乏源,肌肉骨骼失于水谷精微的润养,终致“骨痿”;另一方面,通过运用健脾益肾法治疗骨质疏松的患者较传统西药治疗,其临床疗效得到显著的提高,并且其作用机制在动物、细胞实验中也得到了佐证。

本文从中医“脾肾相关”理论的角度阐述了顾护“先、后天之本”在防治骨质疏松症过程中的关键作用,为今后更有效地运用中医药防治骨质疏松症打下理论与实验基础。

【参考文献】

- [1] 蒋建发,孙爱军.中老年女性骨质疏松症流行病学现状、分类及诊断[J].中国实用妇科与产科杂志,2014,30(5):323-326
- [2] Blahos J. Current and future options for treatment of osteoporosis [J]. Vnitř Lek, 2011, 57(11): 888-890.
- [3] Kim KM, Kim YJ, Choi SH, et al. The effects of body mass index on the hereditary influences that determine peak bone mass in mother-daughter pairs (KNHANESV) [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(6): 2057-2064.
- [4] 宋敏,刘涛,巩彦龙,等.基于中医传承辅助平台系统的骨质疏松症组方用药规律分析[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(4):519-523.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2-17.
- [6] 董万涛,吕泽斌,宋敏,等.“骨肉不相亲”理论发微—从脾肾论治原发性骨质疏松症的科学涵义[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(6):714-717.
- [7] 笪巍伟,赵永见,兰儒贤,等.健脾补肾方增加 β -catenin、Runx2 表达而促进骨质疏松性骨折愈合的疗效观察[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(6):719-726.
- [8] 邓伟民,魏秋实,谭新,等.补肾健脾化痰方对去势大鼠股骨骨髓 ERR α 和 PGC-1 α mRNA 表达的影响[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(10):1143-1147,1158.
- [9] 柴生颢,谢平金,万雷,等.补肾健脾活血方含药血清对 UMR106 细胞成骨分化和骨形成相关蛋白的影响[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(3):361-365.
- [10] 万雷,黄宏兴,张志海,等.补肾健脾活血方干预沉默 DKK1、Sost 骨细胞对细胞活性和相关蛋白的影响研究[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(8):989-993,1007.

(下转第 1816 页)

- microbiota on intestinal luminal metabolome[J]. *Sci Rep*, 2012, 2:233.
- [15] Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(8):1221-1238.
- [16] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145):569-573.
- [17] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6):1332-1345.
- [18] Yan J, Takakura A, Zandi-Nejad K, et al. Mechanisms of gut microbiota-mediated bone remodeling[J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(1):84-92.
- [19] Novince CM, Whittow CR, Aartun JD, et al. Commensal gut microbiota immunomodulatory actions in bone marrow and liver have catabolic effects on skeletal homeostasis in health[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5747.
- [20] Yan J, Charles JF. Gut microbiota and IGF-1[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(4):406-414.
- [21] Luo G, Liu H, Lu H. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: potential to reduce fracture risk in diabetic patients? [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(1):78-88.
- [22] 金天如. 胰高血糖素样肽 1 和肠道菌群[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016(6):691-702.
- [23] Bodnaruc AM, Prud'Homme D, Blanchet R, et al. Nutritional modulation of endogenous glucagon-like peptide-1 secretion: a review[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2016, 13:92.
- [24] Chiang SS, Pan TM. Beneficial effects of phytoestrogens and their metabolites produced by intestinal microflora on bone health[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2013, 97(4):1489-1500.
- [25] 张建东, 张天东, 陶岩奇, 等. 大豆异黄酮对绝经后妇女骨的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(6):616-618.
- [26] Chiang SS, Liao JW, Pan TM. Effect of bioactive compounds in lactobacilli-fermented soy skim milk on femoral bone microstructure of aging mice[J]. *J Sci Food Agric*, 2012, 92(2):328-335.
- [27] Brzoska MM, Rogalska J, Galazyn-Sidoreczuk M, et al. Protective effect of Aronia melanocarpa polyphenols against cadmium-induced disorders in bone metabolism: a study in a rat model of lifetime human exposure to this heavy metal[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 229:132-146.
- [28] 冯汭, 李延平, 崔燎, 等. 硒洲马尾藻褐藻多酮对去卵巢合并高血脂小鼠骨丢失的保护作用研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(5):586-591.
- [29] Esposito D, Damsud T, Wilson M, et al. Black currant anthocyanins attenuate weight gain and improve glucose metabolism in diet-induced obese mice with intact, but not disrupted, gut microbiome[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(27):6172-6180.
- [30] Ludwig IA, Mena P, Calani L, et al. New insights into the bioavailability of red raspberry anthocyanins and ellagitannins[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89:758-769.
- (收稿日期: 2018-09-28; 修回日期: 2018-12-04)

(上接第 1811 页)

- [11] 鞠大宏, 李鸿泓, 刘红, 等. 补肾健脾方对大鼠脾肾两虚型骨质疏松症的治疗作用[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(12):3207-3210.
- [12] 刘维嘉, 麦敏军, 刘永坤, 等. 补肾健脾活血汤治疗绝经后骨质疏松症 33 例[J]. *安徽中医学院学报*, 2009, 28(4):33-35.
- [13] 郑有鑫, 郑金贤, 胡万云, 等. 健脾益肾通督汤对脾肾阳虚型老年性骨质疏松症患者骨密度及平衡功能的影响[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(25):115-118.
- [14] 陈喆. 补脾益肾法配合针灸推拿治疗脾肾阳虚型骨质疏松症的临床研究[J]. *中外医学研究*, 2017, 15(20):107-109.
- [15] 郭媛媛, 陈建平. 健脾补肾方结合体外热电场治疗原发性骨质疏松症的疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(16):3630-3631.
- [16] 罗燕楠, 薛传疆. 健脾益肾方治疗绝经后骨质疏松症临床观察[J]. *中国中医药信息杂志*, 2012, 19(6):78-79.
- [17] 李颖, 姜志强, 黄宏兴, 等. 补肾健脾中药复方预防椎体成形术后骨折的随访研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(5):667-671.
- (收稿日期: 2018-12-15; 修回日期: 2019-02-12)