

· 综述 ·

脾虚论治机理与糖尿病性骨质疏松

郝鹏飞 高钰莹 姜晓雪 倪妙玲 金智生*

甘肃中医药大学中医临床学院,甘肃 兰州 730000

中图分类号: R24 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 09-1375-03

摘要: 骨质疏松作为 2 型糖尿病常见的并发症,给患者造成了极大的负担。中医从脾虚论治糖尿病性骨质疏松取得了良好的临床疗效,但关于其治疗机制尚不明确,本文结合现代研究成果对两者的关系进行探讨,发现脾虚是糖尿病并发骨质疏松关键因素,贯穿疾病的始终,这为从脾虚论治糖尿病性骨质疏松提供了新的依据。

关键词: 糖尿病性骨质疏松;脾虚;机理

Diabetic osteoporosis and the treatment mechanism of spleen deficiency

HUAN Pengfei, GAO Yuying, JIANG Xiaoxue, NI Miaoling, JIN Zhisheng*

Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author: JIN Zhisheng, Email: jzsgszy@126.com

Abstract: Osteoporosis, a common complication of type 2 diabetes, places a huge burden on patients. Traditional Chinese medicine has achieved good clinical result in the treatment of diabetic osteoporosis with spleen deficiency, but its therapeutic mechanism is still unclear. This article discusses the relationship between the two and the modern research result. It is found that spleen deficiency is a key factor in diabetes complicated with osteoporosis throughout the disease. This provides a new basis for the treatment of diabetic osteoporosis with spleen deficiency.

Key words: diabetic osteoporosis; spleen deficiency; mechanism

糖尿病性骨质疏松(diabetic osteoporosis, DOP)是一种退行性、全身性、代谢性疾病,是糖尿病在骨骼系统的重要并发症之一。糖尿病性骨质疏松往往伴有疼痛和功能障碍,甚至造成骨折,是导致糖尿病患者残疾的重要原因,给患者带来极大的负担,研究表明,血糖控制较差的 2 型糖尿病患者因骨质疏松而引起骨折的风险较血糖控制患者高 50%左右^[1]。糖尿病性骨质疏松在中医古籍中并未有明确的记载,现代中医医家将其归为“消渴”合并“骨萎”的范畴。研究发现脾虚与 2 型糖尿病的发生、发展均存在密切联系,同时也是骨质疏松的常见原因,临床中从脾虚论治糖尿病性骨质疏松取得良好的效果,徐颖博等^[2]使用健脾方芪薯糖骨汤对 2 型糖尿病并发骨质疏松患者进行治疗,发现实验组总有效率、骨痛程度改进状况,以及血清骨钙素、骨密度等指标均优

于对照组。因此脾虚可能是 2 型糖尿病并发骨质疏松的关键因素。本文结合现代医学研究成果探讨脾虚与糖尿病性骨质疏松的关系,旨在为临床中从脾虚论治本病提供依据。

1 脾虚是糖尿病发生的基础

骨质疏松作为糖尿病的并发症,其产生必然是建立在糖尿病的基础之上,而脾虚是导致糖尿病的重要原因。关于糖尿病与脾虚的关系,中医学早有记载。糖尿病在中医学中属于“消渴”的范畴,消渴从脾胃论治前人早有论述。《素问·奇病论》中“五味入口藏于胃,脾为之行精气,津液在脾……此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”明确的指出了脾胃受损是导致消渴的原因。刘河间认为“今消渴者,脾胃极虚,益宜温补,若服寒药,耗损脾胃,本气虚之,而难治也。”指出在治疗消渴时应固护患者脾胃,不可多用寒凉伤脾气之药,否则会加重患者脾虚,疾病将更加难治。张锡纯提出“消渴一证,古有上、中、下之

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81660777)
(81360538)

* 通信作者: 金智生, Email: jzsgszy@126.com

分,谓其证皆起于中焦而极于上下……”并基于此创制了能健脾散精的消渴方,取得了良好的临床疗效。现代医家对于脾虚与糖尿病的关系亦有论述,吴以岭院士^[3]将传统中医理念与现代医学研究相结合,脾失健运导致水谷精微运化失常,是糖耐量降低导致 2 型糖尿病这一阶段的主要病机;脾虚日久痰淤阻络,是导致糖尿病引起全身脏腑组织并发的原因。国医大师颜德馨^[4]认为脾失健运导致痰湿不化,津液不能正常布散全身是 2 型糖尿病产生的主要病机,临床强调以健脾化湿为原则治疗本病。关于脾虚导致 2 型糖尿病的机制,研究发现脾虚会导致肠道菌群失调,而肠道菌群可以通过短链脂肪酸、内毒素、生长因子等途径参与糖尿病的发生造成影响^[5],而健脾类药物能够激活小鼠骨骼肌中 AMPK 信号通路,上调葡萄糖转运蛋白 4 蛋白水平、增加丙二酸单酰辅酶 A 脱羧酶活性,改善胰岛素抵抗^[6]。

2 脾虚与糖尿病性骨质疏松

脾虚是 2 型糖尿病的发病基础,如果脾虚的状态如果得不到纠正,脾虚日久造成脾的运化功能进一步衰弱,这就为糖尿病并发骨质疏松的出现提供了条件。研究表明脾虚会通过影响微量元素、线粒体、胰岛素样生长因子 1 对骨质疏松的发生产生影响。

2.1 脾虚-脾不散精-微量元素-糖尿病性骨质疏松

脾“主运化”,饮食水谷的消化与吸收都受到脾的调节,饮食入胃,经过胃的初步消化后,下入小肠进行进一步的消化,虽然发挥消化功能的部位主要在胃与小肠,但必须在脾气的推动与激发的帮助下才能完成。食物经过小肠的辨别清浊之后,其中的精微物质在脾气的作用下运转到全身,化为气血津液,发挥濡养人体的功能,这一过程《素问》早有记载“饮食入胃,游溢精气,上输于脾。脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱。水精四布,五经并行。”糖尿病患者脾气亏虚,运化水谷的功能出现障碍,影响水谷精微的消化与吸收,从而导致病症的出现。研究发现,脾虚会导致钙、维生素等精微物质的吸收出现障碍,而这些精微物质的缺乏会直接导致骨质疏松发生。研究表明钙、维生素 D 吸收减少,继发甲状旁腺素分泌过多,导致骨钙代谢失调,骨密度下降,骨折风险增加^[7],铜缺乏会影响骨胶原的合成与稳定性,骨骼的矿化作用不良,成骨细胞活动减少,造成患骨质疏松的风险增加^[8]。孙传菊等^[9]

对 160 例脾虚患者体内微量元素进行检测,发现机体铜、铁等水平下降,并且影响了体内糖、脂和维生素的代谢。研究发现脾虚患者体内 COMMD1、SLC39A6、FTL、CHRFAM7A、SCGN 和 S100A6 6 个基因表达出现异常,而它们主要参与铜、锌、钙的代谢^[10]。因此糖尿病患者脾虚日久导致脾不散精,从而造成营养物质的吸收与输布障碍,是造成骨质疏松发生的重要途径。而运用健脾的方法可以促进 1,25(OH)₂D₃ 生成和钙、磷等微量元素的吸收,达到治疗骨质疏松的作用^[11]。

2.2 脾虚-浊毒内蕴-线粒体-糖尿病性骨质疏松

脾主运化水谷,糖尿病患者多喜食肥甘厚味之品,若不能控制自己的饮食习惯,会造成脾的运化、升清降浊功能进一步失调,导致痰浊、水湿等代谢产物堆积,痰湿日久不化,反而困阻脾运,加重脾虚。脾虚会导致肠道微生态系统发生紊乱,当肠道菌群失衡时,微生物的代谢产物内毒素(LPS)在体内蓄积造成其水平明显上升^[12]。在细胞培养过程中发现^[13],经过 LPS 处理的细胞会通过 Toll 样受体途径降低解偶联蛋白 2(UCP2)的表达,增加活性氧(ROS)的产生。当线粒体中 ROS 过多,超过了细胞的解毒能力时,可能会损害线粒体 DNA,导致其发生突变^[14]。而线粒体功能损伤,会进一步影响凋亡相关因子的表达启动前成骨细胞的凋亡,使成骨分化能力下降,导致骨质疏松^[15],因此糖尿病患者脾虚状态得不到纠正,日久导致浊毒内蕴,既而造成线粒体损伤,可能是导致并发骨质疏松的机制之一。胡其等^[16]发现脾虚大鼠线粒体膜电位水平比正常组显著降低,而使用健脾益气的方法可以提高大鼠膜电位水平,修复线粒体功能,从而对骨细胞的增殖与凋亡产生影响。

2.3 脾虚-肌肉失养-胰岛素样生长因子 1-糖尿病性骨质疏松

在中医的藏象理论中,脾“在体合肉,主四肢”,这句话的含义为肌肉的壮实丰满依赖于脾胃运化的水谷精微的滋养,只有后天脾胃运化功能正常,气血生化有源,肌肉才能发挥正常的生理功能,正如《太平圣惠方》所言:“脾胃者,水谷之精,化为气血,气血充盛,营卫流通,润养身形,荣于肌肉也。”糖尿病患者脾虚,则水谷精微的产生出现障碍,肌肉失于滋养,则导致肌肉瘦削,甚至痿废不用,《脾胃论》中有关于这种情况的明确记载:“脾虚则肌肉削,肉削则骨枯。”现代研究发现,脾通过影响食物在体内的生物氧化过程为骨骼肌的生理活动提供能量^[17]。实

验表明发现脾气虚小鼠肌肉的 ATP 水平和能荷值、肌糖原和脂肪量较正常对照组明显减少,说明脾虚小鼠肌肉能量的生成与贮存都存在不足^[18]。这些研究都证实了,脾虚会造成肌肉失养。而关于肌肉失养与骨质疏松之间的关系,也已得到证实。肌肉是骨骼之间的纽带,通过收缩可以促进成骨,增加人体骨密度,改善骨质疏松^[19]。郭郡浩等^[20]研究发现肌肉越发达,其骨密度越高,在治疗骨质疏松症兼顾骨骼及肌肉,在增加肌肉肌力同时,骨密度亦增高。而对于肌肉收缩促进骨形成的机制,研究发现强壮的骨骼肌会对骨骼产生足够的机械应力刺激,促使体内胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 的表达增加,促进骨细胞的增殖与分化,对骨形成,修复骨损伤亦有帮助^[21],因此 2 型糖尿病患者脾虚未得到及时改善,进一步加重会造成肌肉失养,骨骼肌对骨骼的机械应力减少的进而造成 IGF-1 分泌减少是造成骨质疏松的重要原因。张洁等^[22]研究发现具有健脾益气作用的参苓组方能明显提高 2 型糖尿病小鼠体内 IGF-1 的水平。

3 讨论

脾虚作为 2 型糖尿病性骨质疏松的主要病机贯穿疾病的始终,2 型糖尿病患者多存在脾虚状态,如果这种状态长期得不到纠正,脾虚日久导致脾不散精、浊毒内蕴、肌肉失养,会造成微量元素吸收障碍、线粒体损伤、胰岛素样生长因子 1 缺乏,最终引起骨质疏松。因此从脾虚论治 2 型糖尿病性骨质疏松依据为:运用健脾的方法一方面可以改善胰岛素抵抗,降低血糖的水平;另一方面又能促进营养物质的吸收、改善线粒体损伤,提高胰岛素样生长因子 1 的水平,从而影响骨代谢过程,两者相合发挥改善血糖和治疗骨质疏松的作用。通过对 229 例患者进行临床观察研究发现使用益气健脾活血的方法可降低患者血糖和提高骨密度,表明益气活血法有干预糖尿病性骨质疏松形成的作用^[23]。这就提醒我们在 2 型糖尿病并发骨质疏松的预防与治疗中,应加强对病人脾胃的调理,时时不忘固护脾胃。对于脾虚型 2 型糖尿病患者,应尽早的纠正脾虚状态,这将对避免骨质疏松的发生产生积极的影响。

【参 考 文 献】

[1] Rathmann W, Kostev K. Fracture risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective database analysis in primary care [J]. J Diabetes Complications, 2015, 29 (6): 766-770.

[2] 徐颖博,张增建,袁沙沙.芪薯糖骨汤对糖尿病肾病合并骨质疏松的临床观察[J].光明中医,2018,33(11):1592-1594.

[3] 庞洁,魏聪,高怀林,等.络脉学说指导 2 型糖尿病胰岛微血管病变防治[J].中医杂志,2014,55(12):1011-1014.

[4] 韩天雄,颜琼枝.国医大师颜德馨教授辨治糖尿病经验[J].浙江中医药大学学报,2012,36(10):1067-1069.

[5] 邹鹏飞,金智生,高钰莹,等.基于肠道微生态探讨 2 型糖尿病从脾虚论治机理[J].中国中医药信息杂志,2019,26(5):8-10.

[6] 郭俊杰,潘云蓉,赵玉立.益气化浊胶囊通过 AMPK 信号通路改善胰岛素抵抗的实验研究[J].中华中医药学刊,2013,31(12):2685-2688.

[7] 万丽娟,李楠,李春霖,等.激素及性激素结合球蛋白与老年男性骨转标志物的相关性[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2015,8(2):112-118.

[8] Lidija M, Alexander H, Rainer D, et al. Effects of Cu-doped 45S5 bioactive glass on the lipid peroxidation-associated growth of human osteoblast-like cells in vitro[J]. J Biomed Mater Res Part A, 2014, 102(10):3558-3561.

[9] 孙传菊,尹光耀,张武宁,等.检测胃黏膜上皮细胞微量元素、DNA、P₅₃、Ki-67、C-erbB₂、P21^{ras}研究中医脾虚证和胃癌前病变的关系[J].辽宁中医杂志,2019,46(2):238-240.

[10] 杨泽民,陈蔚文,王颖芳.慢性浅表性胃炎脾虚与脾胃湿热证患者物质能量代谢基因差异表达研究[J].中国中西医结合杂志,2012,32(9):1180-1187.

[11] 刘政,吴倩,黄帅立,唐勇.骨质疏松症的中医病因病机与治则研究[J].江苏中医药,2014,46(2):42-44.

[12] Kim J, Wei YZ, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance[J]. Circ Res, 2013, 102:401-414.

[13] Emre Y, Nübel T. Uncoupling protein UCP2: when mitochondrial activity meets immunity [J]. Febs Letters, 2010, 584 (8): 1437-1442.

[14] Crane JD, Abadi A, Hettinga BP, et al. Elevated mitochondrial oxidative stress impairs metabolic adaptations to exercise in skeletal muscle[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e81879.

[15] 续惠云,安龙,王哲,等.模拟失重对成人成骨样细胞凋亡的影响[J].细胞生物学杂志,2008,30(5):651-654.

[16] 胡齐,孙莹,宋雅芳,等.四君子汤对脾虚大鼠线粒体氧化损伤及能量代谢的影响[J].中华中医药学刊,2017,35(8):1972-1976.

[17] 戴娜,何兰,胡晶,等.“脾主肌肉”的理论探讨及其临床意义[J].中医杂志,2018,59(2):95-99.

[18] 盛彤,谢培凤,王新祥,等.骨质疏松症中医脾虚病机认识的现代医学基础[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(5):509-513.

[19] 马永成,郝永强.肌肉与骨质疏松症[J].国际骨科学杂志,2006,27(6):334-336.

[20] 郭郡浩,姚茹冰,赵智明,等.全身骨密度与肌肉、脂肪的相关性分析[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(9):1061-1063.

[21] Deng M, Zhang B, Wang K, et al. Mechano growth factor E peptide promotes osteoblasts proliferation and bone-defect healing in rabbits[J]. Int Orthop, 2011, 35(7):1099-1106.

[22] 张洁,冷萍.参苓组方对 2 型糖尿病大鼠胰岛素样生长因子 1 干预作用的研究[J].中国糖尿病杂志,2011,19(3):201-203.

[23] 赵娟娟,赵杨沛,郭萍.益气活血法干预形成糖尿病骨质疏松的临床总结报告[J].世界中西医结合杂志,2010,5(1):48-50.