

· 综述 ·

基于“正虚致痹”理论探讨“久病入络”与骨质疏松症的相关性机理

史恒蔚¹ 李红专^{2*} 马同² 李非² 薛旭¹ 李百通² 张敏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

中图分类号: R255.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 09-1395-04

摘要: 骨质疏松症(osteoporosis, OP)是当今世界最常见的代谢性骨病之一,严重影响着中老年患者的健康及生活质量。“正虚致痹”、“久病入络”均是祖国医学中疾病防治的重要指导思想之一。“正虚致痹”指人体正气耗损失于固护,阳气亏虚难御外邪,日久风寒湿邪乘虚而入,发为痹症;“久病入络”以虚、瘀立论,该理论亦被广泛应用于OP的中医药辩证施治,取得了良好的临床疗效。两种理论与部分现代医学相关研究相互印证,有力阐述了“久病入络-正虚致痹-骨质疏松症”间存在密切相关性,病久入络,迁延不愈,耗气伤血,终成“正虚”之象,最终可能导致OP(痹症)的发生发展,是故三者之间在病理上可互为因果。本文作者通过查阅大量国内外文献,从中医“正虚致痹”理论出发,对“久病入络-正虚致痹-骨质疏松症”相关性机理做一探讨,旨在总结中医“正虚致痹”与“久病入络”理论在OP防治过程中的重要指导作用,以期对OP防治提供新思路。

关键词: 正虚致痹;久病入络;骨质疏松症;相关性机理

The mechanism of the correlation between long illness into the collaterals theory and osteoporosis based on the theory of numbness caused by deficiency

SHI Hengwei¹, LI Hongzhuan^{2*}, MA Tong², LI Fei², XUE Xu¹, LI Baitong², ZHANG Min¹

1.Gansu university of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China

2.Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

* Corresponding author; LI Hongzhuan, Email: 690050699@qq.com

Abstract: Osteoporosis (OP) is one of the most common metabolic bone diseases in the world. It seriously affects the health and quality of life of the middle-aged and elderly patients. Numbness caused by deficiency and long illness into the collaterals theory are the important guiding principles in the prevention and treatment of diseases in Chinese medicine. Numbness caused by deficiency refers to the loss of the body's positive qi consumption in the solid protection. Deficiency of Yang qi is unable to ward off foreign evil. As the wind and cold and dampness exist over time, arthralgia syndrome may occur. The theory of long illness into collaterals is based on deficiency and stasis, which has been widely applied to the dialectical treatment of traditional Chinese medicine in OP and has achieved good clinical effect. The two theories are related to part of the modern medical research to confirm each other, and powerfully expound the close relationship of long illness into collaterals-numbness caused by deficiency-osteoporosis. Long time illness may enter the collaterals, delay the healing, consume gas and blood, leading to virtual image and eventually to the development of OP (poliomyelitis). Therefore, the pathology of the three is as causes and consequences. In this paper, the authors explore the pathogenesis of long illness into collaterals - numbness caused by deficiency - osteoporosis base on traditional Chinese medicine numbness caused by deficiency theory through large literature screening, aiming to summarize the important guiding role of long illness into collaterals - numbness caused by deficiency theory in the prevention and treatment of the OP process, in order to provide new ideas for prevention and treatment of the OP.

Key words: numbness caused by deficiency; chronic disease; osteoporosis; correlation mechanism

基金项目: 国家自然科学基金(81760877); 卫生部医药卫生科技发展研究中心科研基金(W2014ZT210); 甘肃省卫生行业项目(GWGL2014-11); 兰州市创新人才项目(2018-RC-99); 甘肃省自然科学基金(17JR5RA054); 甘肃中医药大学研究生创新基金项目(CX2018-10)

* 通信作者: 李红专, Email: 690050699@qq.com

骨质疏松症(OP)是一种以骨量丢失和骨组织微观结构破坏为特征的全身性骨疾病^[1]。有研究^[2]表明,全球约1/3的50岁以上女性和1/5的50岁以上男性受到OP的危害,其发病率居世界常见慢性病发病率的第7位,给广大患者带来了严重负担。因疾病初期相关症状表现不明显,往往不被患者察觉重视,因此OP又被称为“沉默的流行病”^[3]。随着我国老年人口的增加,OP发病率不断上升,对该病的防治刻不容缓,近年来,中医基础理论在指导OP的防治过程中展现出巨大的优势。中医“正虚致痹”、“久病入络”理论是祖国医学疾病防治的重要指导思想之一,该理论与部分现代分子生物学、信号传导通路等相关基础研究结果相互印证,对OP的防治具备一定指导性。本文作者通过查阅大量国内外文献,对中医理论“久病入络-正虚致痹-骨质疏松症”相关机理做一总结探讨,以期对OP防治提供中医药应用理论依据。

1 “正虚致痹”的病因病机

骨痹的发病与各脏腑功能活动密切相关^[4]。其中“肾虚”为重要致病因素,“脾虚”为主要病机,“肝虚”为重要病机,并与“气血亏虚”紧密联系。虚证日久,气血失充,机体不荣,肌肉筋骨失养以致痿废不用,日久成“痹”。

1.1 “肾虚”致痹

《素问·上古天真论》曰:“三八,肾气平均,筋骨劲强”强调了肾“在体为骨、主骨生髓”的重要功能,人体肾精充盈,则髓海得养,骨骼系统发育迅速^[5]。《素问·调经论》曰:“肾者水也,而生于骨,骨不生则髓不能满,故寒甚至骨也”。说明若先天禀赋不足或后天肾精失充,则肾精亏损,髓海不充,骨无以养,日久骨枯髓空,发为骨痹^[6]。现代医学研究^[7]证实,肾脏不仅仅是一个解剖学单位,还是涉及机体内分泌系统,参与人体新陈代谢、激素调控及体液循环等多环节的综合体。研究^[8]表明,人体循环过程中促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、活性维生素D₃[1, 25(OH)₂D₃]、骨形成蛋白7(BMP-7)及肾远曲小管分泌的Klotho基因+骨骼分泌的成纤维细胞因子23(FGF23)等活性成分直接或间接影响成骨细胞与破骨细胞间动态平衡。所以说“肾虚”是OP发生发展的重要致病因素之一。

1.2 “脾虚”致痹

中医理论认为脾为后天之本,气血生化之源。故《素问·经脉别论》曰:“饮入与胃,游溢精气……

水精四布,五经并行……揆度以为常也”。《素问·痿论》曰:“脾主身之肌肉”“治痿独取阳明”。说明脾的运化功能调畅,脾气才能将饮食水谷转化为精微物质,并输布于脏腑经络以濡养四肢百骸^[9]。其次,脾主统血,脾气旺盛,统血于脉中,为骨骼系统源源不断地提供营养支持。若素体脾虚,饮食不节或劳倦过度,气血生化乏源,机体无以充养,则人体皮肉筋骨从荣致枯,渐发为“痿”,日久而成“骨痹”。有学者^[10]提出OP的发生常伴消化系统疾病,消化系统功能紊乱影响机体对钙、铁等微量元素的吸收,从而影响骨的形成。周立飞等^[11]将80例PMOP患者分为观察组和对照组各40例,分别予以降钙素、钙剂和补肾健脾汤治疗,通过观测BMD、血清E₂、肿瘤坏死因子(TNF-α)、白细胞介素(IL-4、IL-6)、胰岛素样生长因子(IGF-1)等相关指标得出,补肾健脾汤在绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)的治疗过程中疗效显著。综上,“脾虚”是OP的主要病机之一。

1.3 “肝虚”致痹

《医学正传·气血》云:“血非气不运”,肝主疏泄,调畅气机并主司藏血,肝气疏泄畅达则全身气机调和,血在脉中畅流无阻。血液环流周身,对人体的脏腑经络起到濡养作用,故《素问·五脏生成》提出:“肝受血而能视……指受血而能握”。肝在体合筋,筋得血养,故而人体四肢百骸得润,筋骨强壮,活动灵巧自如。《证治准绳·杂病》曰:“肝虚无以养筋,故机关不利”。肝主疏泄功能失常,气结血滞,不能濡养周生,筋失所养,日久累骨发为骨痹。现代医学研究^[12]指出,肝脏疾病患者常伴有腰背酸痛、胫膝酸软等骨质疏松的常见症状,肝脏代谢紊乱可影响钙和维生素D、维生素K的正常代谢,使BMD下降,最终导致OP的发生。有学者^[13]指出,肝脏疾病主要从遗传因素、电解质的异常代谢、性腺机能的减退等方面导致肝性骨病。由此看来,肝虚对OP的发病亦具有一定相关性。

1.4 因“气血虚”致痹

《素问·调经论》曰:“人之所有者,血与气耳”。中医理论认为,气的功能在于维持正常稳定的生命活动,御防外邪的入侵及固摄精血津液。故《难经·八难》曰“气者,人之根本也”。血是由水谷精微及肾精在其他各脏参与下形成的环流周身的营养物质,发挥濡养及化神作用。因此,《难经·二十二难》提出:“血主濡之”。人体气血充盛,脏腑功能畅达,则使筋有所养,骨有所充,四肢百骸得荣。若气

血化源不足或病理因素导致气血亏虚者,则骨骼失于气血营养,日久而诱发骨痹。研究^[14]表明,机体储存铁量的多少由血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 反映, SF>1 000 ng/L 则诊断为“铁过载”,铁过载患者常伴随骨量减少与骨质疏松进行性加重发生。在铁过载诱发 PMOP 的研究中,徐又佳^[15]指出,骨组织中铁过量,可促进骨组织氧化应激、骨细胞增殖分化异常,进一步促使 OP 的发生。故“气血亏虚”与 OP 的发病关系密切。

综上所述,OP 的发生主要与肾肝脾及气血亏虚有关,各虚症可作为单独的致病因素而发病,从中医理论的整体观念出发,各虚症间亦可相互影响,互为因果,共同诱导 OP 的发生。正虚则机体不荣,不荣而致痿生痛,日久骨枯髓空。因此,“因虚致痹”理论在指导 OP 的临床辨证施治上意义深远。

2 “久病入络”理论概述

《素问·痹论》曰:“病久入深,荣卫之行涩,经络时疏,故不通,皮肤不营,故为不仁”。说明早在春秋时期“久病入络”理论就已经开始萌芽。发展到清代由叶天士在临床实践观察的基础上整合提炼并做出总结,“初病在经,久病入络”,“初为气结在经,久则血伤入络”“病久痛久则入血络”。络脉主司通道之职,水谷精微,营血精气俱过经络而输送于周身,内达五脏六腑,外至腠理肌肤,起到润养作用。临床对于“久病入络”的诊察主要从“久病”与“疼痛”两个方面进行。所谓“久病”即指疾病的病程较长,在疾病的诊疗过程中,病邪的强弱,机体抗邪能力的大小时刻影响病程的长短变化。若邪正相交,一时难祛邪外出,则形成正邪之气胶着状态,延长疾病的病程,使疾病缠绵难愈,从而形成“久病”^[16]。“疼痛”作为患者的自觉症状,其性质多呈刺痛、重痛或刀割样疼痛,久痛伤络累及奇经带脉之隧道,在“久病入络”理论的辨证中也具有重要意义^[17]。“久病入络”理论以虚、瘀立论,主要从病位、病程、病势等方面的变化入手,对疾病进行辨证分析,在指导慢性、复杂性、迁延性疾病的治疗上意义深远。

3 “正虚致痹”与“久病入络”及 OP 的相关性机理

3.1 “久病入络”与“正虚致痹”

“正气”,是对人体正常物质及机体功能活动的总括,最早见于《黄帝内经》:“正气存内,邪不可干”。清代喻嘉言《医门法律》曰:“论胃中水谷之精

气,与水谷之悍气,皆正气也”。由此可见“正气”主要来源于水谷精微物质,发挥抵御外邪入侵、运行全身气血及自我调节的作用^[18]。若正气亏虚,则机体抗邪能力低下,风寒湿邪趁虚而入,从而导致“痹病”发生。“久病”多与慢性疾病相联系,慢性疾病病因复杂多样,病程迁延绵长,日久则伤精耗气导致气血亏虚,故机体呈现出一派“虚”象^[19]。基于此,“久病入络”、“正虚致痹”理论在疾病的发病过程中皆是以“虚”为主要临床表现,“虚”则不荣,不荣则致痿致痹而痛,加之六淫邪气乘虚而入,则渐发为“骨痹”。因此,“久病入络-正虚致痹”间存在某种因果关系,久病成虚,正虚则致痹,对“骨痹”的产生与发展存在密切相关性。

3.2 “正虚致痹”与 OP 辨证机理

《灵枢·百病始生》曰:“风雨寒热,不得虚,邪不能独伤人。”可见素体虚是一切疾病发生发展的内因,而风雨寒热等外邪为疾病发生发展的外因,故 OP 的发生发展主要责之“肾、脾、肝”三脏阴阳表里虚实变化。脏腑亏虚,气血生成乏源,运行不畅,日久则虚,正气虚损,无以充养,渐发为“骨痹”。又因“气为血之帅,血为气之母”两者在病理状态下亦相互影响^[20]。气虚则不能行血以致血结,血虚则不能化气以致气虚。人体四肢百骸、五官九窍及筋脉肉皮骨的濡养依赖于五脏六腑的气血津液功能正常,若气血失常则骨骼不得充养,骨枯髓减,从而导致 OP^[21]。“正虚致痹”理论与现代免疫学等相关研究密切相关。陈子燕等^[22]指出,中医理论中的正气与微生态平衡、免疫物质及功能具有一定相关性。常志芳等^[23]指出:免疫因素在 OP 的发生过程中起到重要调节作用,因免疫系统中的 T 淋巴细胞通过分泌炎症因子、WNT 配体以及骨间质细胞与成骨细胞间的动态平衡受到 CD40 配体+共同刺激分子干扰,影响了骨的形成和吸收,进一步诱导 OP 的发生。

3.3 “久病入络”理论与 OP 的相关性机理探讨

现代医学研究表明,多种慢性消耗性疾病均可直接或间接影响骨的形成与代谢,从而导致 OP 的发生,其发生与糖尿病等内分泌疾患、高血压等心血管疾病及风湿性疾病等慢性疾病密切相关。有数据^[24]显示,在糖尿病患者中,约有 50%~66% 的患者并发骨量减少,约 33% 的患者发生糖尿病骨质疏松 (diabetic osteoporosis, DOP),且 DOP 的发生可能与 Wnt/ β -catenin 信号通路的表达异常有关^[25]。史大治等^[26]研究 206 例老年男性发现,高血压患者的骨质疏松症发病率显著高于非高血压患者,高血压

病主要通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)、原发性高血压、免疫系统及细胞因子、激素水平等方面影响骨代谢进而诱导OP的发生^[27]。韩国学者^[28]通过对234例类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的观察研究发现,其中121例(51.7%)达到了世界卫生组织(WHO)的OP诊断标准。在对RA的研究中,绝经、低体重、体力活动减少、激素治疗等都是日前公认的可能造成OP的重要危险因素之一^[29]。

从“久病入络”理论出发,糖尿病、高血压及RA等疾病皆属中医“痼疾”范畴。痼疾日久耗伤正气,正虚则六淫来犯,风寒湿邪附着于骨,发为“骨痹”。其次,久病之下定无完气,气损及血,气血虚弱,脏腑虚衰,正气不足,以致筋脉肉皮骨无所充养,直接或间接导致OP的发生发展。综上所述,“久病入络”与“正虚致痹”理论在OP的辨证防治上有一定指导意义。

4 总结与展望

OP作为涉及多系统、多途径致病的慢性复杂性骨病,对中老年患者的生活质量危害巨大。该病初期发病隐匿,往往缺乏典型的临床表现,待到骨质疏松性骨折(osteoporotic fracture, OPF)等严重并发症出现后方才引起人们的警觉,因此临床上并不能对其做到早发现、早重视、早治疗^[30]。中医药因其整体思维、辨证施治、效果优良等特点在OP的防治中显现出独特优势,中医“久病入络”理论以“慢病”、“虚病”为主要特征,而肾虚、脾虚、肝虚、气血虚等又是OP发病的重要致病因素,符合OP“正虚致痹”理论。本文作者通过查阅大量国内外文献,对中医“久病入络-正虚致痹-骨质疏松症”相关性机理做一总结探讨,以期对OP防治提供新思路。但必须承认的是OP的发病原因及其治疗涉及现代分子生物学、信号传导通路、基因蛋白表达等专业领域,目下研究虽取得了一定的成果,但日前尚没有取得突破性进展,亦缺乏循证医学证据佐证,这将是今后研究的方向与动力。

【参考文献】

- [1] 刘忠厚.骨质疏松学[M].北京:科学出版社,1998:142.
- [2] 石阶瑶,刘忠厚,马姚娥.骨质疏松健康教育[J].中国骨质疏松杂志,2011,17(12):1122-1128.
- [3] Szamatowicz M. How can gynaecologists cope with the silent killer osteoporosis? [J]. Prz Menopauzalny, 2016, 15(4): 189-192.
- [4] 邓昶,周明旺,付志斌等.骨质疏松症的中医病因病机及其治疗进展[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(8):1105-1111.
- [5] 李晓泓,田阳春,解桔萍.“肾虚”与绝经后骨质疏松症[J].中国中医基础医学杂志,2003,9(6):80-82.
- [6] 顾良贤.蠲痹汤加味治疗肩关节周围炎98例[J].中国中医药科技,2012,19(1):82-83.
- [7] 谢院生,魏凯,尹智炜.用现代医学阐释“肾主骨”的科学内涵[J].中国中西医结合肾病杂志,2016,17(6):471-474.
- [8] 尚奇,任辉,沈耿杨,等.基于肾主骨生髓理论探讨老年性骨质疏松的治疗[J].中医杂志,2017,58(16):1433-1435.
- [9] 贾刘云,羊田,李鹏辉,等.孟毅治疗多发性硬化经验撷菁[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(3):428-429.
- [10] 周鹏,胡素敏,高学敏,等.骨质疏松的肾脾先后天制化病机探讨及辨证用药[J].时珍国医国药,2011,22(3):681-682.
- [11] 周立飞,高肖波,刘振东.补肾健脾汤对绝经后骨质疏松症患者细胞因子、骨密度及雌激素水平的影响[J].中国中医药科技,2008,15(3):170-171.
- [12] 董万涛,吕泽斌,宋敏,等.中医“骨枯髓空”的病理机制及从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(10):1245-1249.
- [13] 刘涛,宋敏,巩彦龙,等.肝脏疾病与骨质疏松症的相关性[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(9):1211-1215.
- [14] Weinberg ED. Iron loading: a risk factor for osteoporosis [J]. Biomaterials, 2016, 19: 633-635.
- [15] 徐又佳.降低“铁过载”:一个防治绝经后骨质疏松的新方案[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2012,5(1):1-6.
- [16] 卞镭,隋月皎,田辉.“初病在络”和“久病入络”中的“治未病”思想[J].中华中医药学刊,2013,31(8):1789-1790.
- [17] 王文蔚,贾成祥,王用书,等.论“新病入络”与“旧病入络”[J].中华中医药杂志,2018,33(3):1030-1033.
- [18] 赵红霞.《黄帝内经》“正气”内涵解读[J].中国中医基础医学杂志,2009,15(8):579.
- [19] 卢红蓉.《黄帝内经》中的虚实之辨[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(4):243-244,247.
- [20] 李红梅,王显.气血“济横守和”学说刍议[J].中华中医药杂志,2016(10):3922-3926.
- [21] 何伟.心肺系疾病继发骨质疏松症的病络机制及科学内涵[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(9):1241-1245.
- [22] 陈子燕,李庆生.中药联合无环鸟苷治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床疗效分析[J].世界中医药,2017,12(4):825-828+832.
- [23] 常志芳,冯成龙,史晓霞,等.免疫与骨质疏松的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(4):508-513.
- [24] 应大文,刘芳.糖尿病与骨质疏松症的相关性研究进展[J].实用预防医学,2015,22(10):1275-1278.
- [25] 陈哲,李惠林,李增英,等.miRNA调控Wnt/ β -catenin通路与糖尿病骨质疏松的中西医研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(9):1327-1330.
- [26] 史大治,王曦云,宋成伟.中老年男性高血压病与骨质疏松的关系[J].中国实用医药,2012,7(18):55-56.
- [27] 陈发秀,尹娟,邱元芝.老年骨质疏松和高血压病[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(6):690-693.
- [28] Yoo J, Kwon SR, Lim MJ, et al. A comparison of three different guidelines for osteoporosis treatment in patients with rheumatoid arthritis in Korea [J]. Korean J Intern Med, 2010, 25(4):436-446.
- [29] 陈娟,林庆衍,陈梅卿.风湿性疾病与骨质疏松症[J].中国骨质疏松杂志,2012,18(1):83-86.
- [30] 石敏,赵继荣,马同,等.探讨绝经后骨质疏松症“从肝论治”思想的相关机理[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(10):1483-1486.

(收稿日期:2019-12-01;修回日期:2020-03-03)