

· 综述 ·

基于平调阴阳理论防治糖皮质激素性骨质疏松症

张惜燕* 邢玉瑞 胡勇

陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

中图分类号: R228; R259 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020)12-1864-04

摘要: 糖皮质激素性骨质疏松症(glucocorticoid osteoporosis, GIOP)是长期或过量使用糖皮质激素,从而影响骨重建过程造成的。依据糖皮质激素在体内的生理病理作用和动态变化,中医学认为糖皮质激素造成的机体阴阳失衡是 GIOP 发病的根本原因;病变关键在肾,肾阴阳失衡是病机发展转化的核心,表现为“肾阴虚-肾阳虚-肾阴阳两虚”的演变规律;脏腑亏虚,气血阻滞,骨骼失养是核心病机,病理变化始终强调动态性和复合性。据此确立“平调阴阳”的治疗大法,基于平调肾阴阳理论防治 GIOP,一方面强调平调阴阳一定是一个动态平衡过程,另一方面在平调肾阴阳的同时调节一身阴阳的平衡以病证结合、辨证论治,并平调原发病之阴阳以治未病,最终达到阴阳平衡、血脉通利、筋骨得养的状态。现代研究表明细胞自噬是阴阳动态平衡的微观机制,是“平调阴阳”法改善 GIOP 的防治靶点。可见,平调阴阳是临床防治 GIOP 的一个重要思路。

关键词: 中医;糖皮质激素性骨质疏松;阴阳;自噬

Prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis based on the theory of regulating Yin and Yang

ZHANG Xiyan*, XING Yurui, HU Yong

Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

* Corresponding author; ZHANG Xiyan, Email: zxysilen@163.com

Abstract: Glucocorticoid osteoporosis (GIOP) is caused by long-term or excessive use of glucocorticoids, which affects the process of bone reconstruction. This paper summarizes the research progress of GIOP from the physiological and pathological functions of glucocorticoids, as well as its dynamic changes. It is found that the imbalance of yin and Yang caused by glucocorticoids was the root cause of the onset of GIOP. The key of pathological changes is kidney. The imbalance of kidney yin and Yang is the core of pathogenesis development and transformation, which shows the evolution law of "deficiency of kidney yin - deficiency of Kidney Yang - deficiency of kidney yin and Yang". The keys of GIOP are three: deficiency of internal Zang-Fu, stagnation of Qi and blood, loss of nourishment of bones. Stage and compound are emphasized throughout this process. According to the research above, the treatment method of "regulating yin and Yang horizontally" is established. On the one hand, we emphasize that regulating yin and Yang horizontally must be a dynamic balance process. On the other hand, to achieve the balance of yin and Yang of the whole body at the same time of regulating kidney yin and Yang horizontally, and regulate the Yin and Yang of the primary disease. Finally, the balance of yin and Yang, the circulation of qi and blood, the nourishment of muscles and bones are achieved. It has been confirmed that autophagy is the micro mechanism of the dynamic balance of yin and Yang, and it is also the target of "regulating yin and Yang equally" to improve the prevention and treatment of GIOP. Therefore, regulating yin and Yang is an important way to prevent and treat GIOP.

Key words: Chinese traditional medicine; GIOP; Yin and Yang; autophagy

糖皮质激素性骨质疏松(glucocorticoid osteoporosis, GIOP)是临床最常见的继发性骨质疏松

症。2017 年美国风湿病协会 GIOP 预防与治疗指南^[1]指出,在糖皮质激素(glucocorticoid, GC)治疗前的 3~6 个月内骨量丢失的风险最高,而激素用量增加,骨折风险同时增加。由于 GIOP 具有自身的生理、病理特点,发病机制复杂,因此,要在不停用激素的前提下防治 GIOP 是目前治疗的难点。指南建议

基金项目: 陕西省教育厅重点科研计划项目(20JS029, 19JS016);陕西中医药大学学科创新团队项目(2019-YL01)

* 通信作者: 张惜燕, Email: zxysilen@163.com

应对长期服用糖皮质激素的患者进行骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 的预防治疗, 主要药物如双膦酸盐, 特立帕肽等, 均为经典的抗骨质疏松类药物。此类药物并非特异性针对 GIOP, 具有自身局限性。中医药具有整体调节、副作用小等特点, 近年研究结果表明其在 GIOP 的防治过程中发挥着重要作用。探索 GIOP 的中医病因病机并寻找新的治疗靶点, 对改善 GIOP 患者的骨质、提高生活质量具有重大意义。

1 机体阴阳失衡是 GIOP 发生的根本原因

长期应用外源性糖皮质激素是引发 GIOP 的主要原因。GC 会通过负反馈导致机体内肾上腺自身分泌减少, 造成下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (HPA) 功能紊乱。一方面外源性超生理剂量的 GC 会引起机体糖类、脂肪、蛋白质等营养物质及水盐代谢紊乱, 抑制生长发育; 另一方面, GC 刺激抗炎性细胞因子产生, 抑制促炎性细胞因子释放, 从而抑制免疫活性及代谢过剩^[2]。中医学认为, 长期应用 GC, 内源性激素分泌不足, 少火衰减, 元阳不足; 外源性激素辛甘纯阳, 犹如壮火, 壮火既可食气又可散气。即生理剂量的 GC 可发挥“少火生气”的作用, 促使人体阳气外出维持人体生理功能; 当外源性激素过量时, GC 则为“药邪”, 阳胜耗阴, 故大剂量激素冲击阶段常见阴虚火旺证; 激素撤减时, 阴虚已甚, 阴损及阳, 阳气生化不足, 形成以阴虚为主的阴阳两虚证; 激素撤减维持时, 外源内源性激素均减少, 肾阳不得助养, 常见阴阳两虚证以阳虚为主甚至纯阳虚证^[3]。又有学者认为, 壮火食气, 气虚贯穿激素应用始终, 壮火耗伤阴津, 亦加重肾阴亏虚, 故长期大量应用外源性 GC 易致气阴两虚, 而激素减量阶段常见气虚及阴阳两虚^[4]。可见, 糖皮质激素造成的机体阴阳失衡是继发病证发生的根本原因。

2 肾阴阳失衡贯穿 GIOP 全过程

在机体阴阳失调的基础上, GIOP 的发生发展具有自身的特点和规律, 大致可概括为: 以肾为本、阶段变化、复合影响。

2.1 肾阴阳失衡是 GIOP 的核心病机

中医认为“肾藏精, 主骨生髓”, 现代对“GIOP 以肾虚为发病之本”的认识基本统一, 但临床对肾虚的具体认识有所不同。部分学者^[5]以“肾气热则腰脊不举, 骨枯而髓减, 发为骨痿”为依据, 结合 GC 激发阳气、耗伤阴精的生理病理作用, 认为 GIOP 以

肾阴虚内热为主要病机。亦有学者认为 GIOP 主要是由于大剂量 GC 导致人体肾精亏虚无以充实骨骼, 骨失濡养所致。如郭建博^[6]提出 GIOP 发病之根本在于阴阳精血俱亏, 人体各脏腑形体官窍不能得之濡养和滋润, 其病机总属肝肾亏虚, 阴虚血少, 治疗采用龟鹿二仙胶温肾壮阳、补益精血。崔健超等^[7]研究发现, 因为长期应用 GC 伤及肾阳, 导致水液代谢失调, 机体水肿, 多见向心性肥胖等症, 故 GIOP 临床以肾阳虚证患者较多。出现各种不同认识的主要原因是应用 GC 引起骨质疏松症是一个长期的过程, 在此过程中, GC 对机体的作用随着激素用量、时间、方案等的不同而有所差异, 必然导致骨质疏松症的病理机制相应改变。然而无论是肾精、肾阴、肾阳的亏虚, 此过程总体表现为肾阴阳失衡。

2.2 肾阴阳失衡体现为动态演变过程

诸学者将此过程中 GIOP 的病机演变规律按照不同阶段进行总结。多数学者^[8-9]认同, 大量使用 GC, 机体阳气亢盛, 耗伤阴液, 而致阳亢阴虚; GC 撤退时, 体内元阳过度消耗, 外源之阳衰退, 可致肾阳亏虚, 阳虚阴耗, 进一步影响肾之阴阳平衡, 肾主骨生髓之功失常, 发为 GIOP。徐经新^[10]提出 GIOP 的发生与肾虚髓亏、脾失健运及瘀血三个因素密切相关, 最初应用 GC 时, 纯阳之品耗伤阴液, 阴虚阳亢, 出现阴虚火旺证; GC 减量期, 激素的助阳作用减弱, 体内阳气不足, 则出现脾肾阳虚证; 随着 GC 进一步减少, 阳气虚损, 脉道失于温煦, 气虚运血无力, 阴津亏损, 气血生化乏源, 血行不畅, 而出现血瘀证; GC 减至少量或停用后, 阴虚已甚、阳气化生不足, 出现阴阳两虚证。姚曼等^[11]将 GIOP 分为阴虚火旺、阴阳两虚、脾肾阳虚等证型, 认为 GC 治疗的早期, 肾上腺皮质功能亢进, 阳热之气偏旺, 耗伤阴液, 阴不制阳而成阴虚火旺之证; 长时间使用 GC, 阳亢阴亏, 阴损及阳, 终致阴阳两虚; 当小剂量维持或激素撤退期, 肾阳虚损, 不能温养后天, 则脾阳不足而成脾肾阳虚证, 若阳虚气化不及, 则见气阳两虚。可见, 对于长时间大剂量使用 GC 所致的 GIOP, 其在体内的中医病机演变大致遵循“肾阴虚-肾阳虚-肾阴阳两虚”的规律。

2.3 肾阴阳失衡导致病机复杂化

在 GIOP 的病理演变过程中, 肾阴阳失衡可影响机体气血津液运行输布而产生一系列的阴阳虚实变化, 从而表现出 GIOP 多方面、多层次的复合病机。

2.3.1 肾阴阳失衡与肝脾失调: 宋光明等^[12]提出

药用 GC 引发 GIOP, 肾精亏虚、骨髓失养是基本病机; 脾胃亏虚、失于濡养是关键病机; 肝失疏泄、肝郁血虚、运动失司是重要病机。冷冬月等^[13]提出 GIOP 以肾虚为本, 而肝肾同源, 若肝血衰, 则肾精亏, 骨髓生化不足, 不能滋养骨骼, 久则发病, 故本病病机为肝肾亏虚, 津血失畅、瘀血阻络, 治以滋阴补肾、散结通络。洪郭驹等^[14]认为长期大量的 GC 可形成“肾虚脾虚”机体内环境, 从而导致肾虚兼湿邪内阻, 形成 GIOP, 针对 GC 导致的骨代谢紊乱副作用提出“补肾祛湿法”。肾中精气是人体生命活动之本, 故肾虚日久, 不仅出现肾本身的阴阳失调的病理变化, 同时进一步影响肝、脾, 出现肾虚→肝阴血虚/脾胃虚弱的病理变化。

2.3.2 肾阴阳失衡与湿热瘀邪:刘芳等^[15]提出, 慢性肾脏病患者肾体本虚, 精气亏损, 髓减骨枯, 且肾虚及脾, 精微不足, 骨失所养, 发为 GIOP; 气虚血行无力, 精微不布, 气血瘀滞, 加重 GIOP, 故对其治疗应以壮骨益髓、补肾健脾、活血为主。杨延博^[16]认为 GIOP 以肝肾不足为本, 日久可兼见脾气不足等证, 病程中常见痰、瘀、湿、热等病理因素相互作用, 治以滋补肝肾, 益气活血。徐宇等^[17]提出, 过度使用 GC, 阳亢火壮, 耗伤精气, 由于肾主骨, GC 最易耗伤肾精、肾气形成骨痿; 耗伤脾气则“脾不能为胃行其津液”, 一则胃火上炎、消谷善饥, 二则运化无力, 内生痰瘀, 阻滞经脉, 则肢体酸痛乏力, 形盛实虚。基于肾虚脾滞、湿瘀内阻的病机确立 GIOP“补肾运脾, 化瘀壮骨”的治疗大法。因此, 由于肾阴阳失衡直接或间接生成湿、热、瘀血等病理产物, 也是导致病情进展重要因素。

3 “平调阴阳”为 GIOP 的治疗大法

肾阴阳失衡引起脏腑功能紊乱, 正虚邪实相互影响, 终致脏腑亏虚, 气血阻滞, 骨骼失养是 GIOP 的病机关键, 基于此确立“平调阴阳”的治疗大法。

3.1 病证结合以平调阴阳为核心

中医学治疗 GIOP 当首先明确其与 OP 的关系, 以准确辨病。尽管文献和临床研究多将两者共同归属于“骨痿”“骨痹”范畴, 但其病机并不完全一致。2015 年《中药新药治疗原发性骨质疏松症临床研究技术指导原则》^[18]指出 OP 的证候有肾阳亏虚证、肝肾阴虚证、脾肾两虚证、血瘀气滞证四种, 而 GIOP 在临床的中医病机演变遵循“肾阴虚-肾阳虚-肾阴阳两虚”的规律, 证型主要表现为阴虚火旺、脾肾阳虚、阴阳两虚、气虚血瘀、湿瘀阻滞等。故 GIOP 的

治疗首先当以平调肾之阴阳为核心, 以复肾藏精生髓主骨之功, 可药用鹿角胶、熟地、淫羊藿等补益肾之精气血阴阳; 同时依据 GC 在体内的作用阶段和当下病机变化特点, 具体应用填精益髓、健脾益气、活血化瘀、清热祛湿等治法, 虚则补之, 实则泄之, 补虚祛邪以平调一身之阴阳, 常药用杜仲、黄芪、三七、陈皮、茯苓等。GIOP 临床常虚多实少、虚重实轻, 用药需仔细斟酌, 谨防伤正, 以平为期。针对 GC 在疾病治疗过程中的动态变化过程, 中医学辨证论治更能把握症候和病机的联系, 并随病机变化随时调整治法方药, 体现平调阴阳是一个动态平衡的过程。基于平调阴阳理论防治 GIOP 的主要过程如图 1 所示。

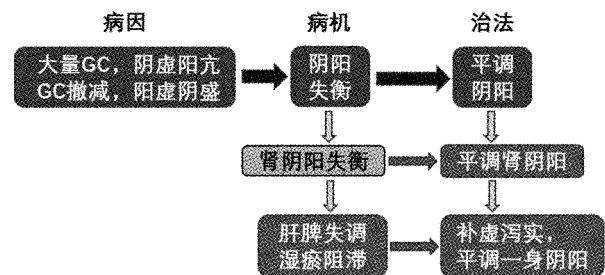


图 1 基于平调阴阳理论防治 GIOP

Fig.1 Prevention and treatment of GIOP based on the theory of balancing Yin and Yang

3.2 治未病需调原发病之阴阳

糖皮质激素临床大量应用于非感染性炎症、自体免疫性疾病以及器官移植后抗排斥的治疗中。除糖皮质激素对骨造成的直接损害, 慢性肾脏病、类风湿关节炎、慢性阻塞性肺病、炎性肠病等原发病对消化吸收、内分泌状态、患者活动性的影响可能是造成骨损伤的独立因素。既然原发病的治疗均使用糖皮质激素以激发机体阳气, 故其本身可能就存在阳气亏虚、气化不足的阴阳失调的病理状态。此时当具体问题具体分析, 在治疗 GIOP 的同时平调原发病之阴阳, 针对原发病的病因病机协同作用, 一方面有助于原发病的缓解; 另一方面减少糖皮质激素的用量, 有助于防止或延迟 GIOP 的发生, 以发挥“治未病”的作用。

4 “平调阴阳”法防治 GIOP 的现代研究

糖皮质激素导致的机体营养物质或水盐代谢、激素水平失常所引起的骨重建失衡是 GIOP 发病的核心机制。近年越来越多的研究表明自噬与骨稳态具有相关性, 参与调控各类型骨相关细胞的增殖及

分化。韩愚弟^[19]研究表明糖皮质激素可以诱导小鼠成骨细胞发生自噬,自噬水平在地塞米松作用 48 h 达到峰值,而后随着时间延长而下降,提高自噬可以保护成骨细胞。王龙^[20]研究发现自噬能够维持 BMSCs 增殖活力并抑制高浓度糖皮质激素造成的凋亡,在糖皮质激素的刺激下保护细胞。而细胞自噬过程中,降解代谢产物(阴)与提供能量物质(阳)相互拮抗,共同维持细胞内稳态。此过程与中医阴阳的对立制约、互根互用内涵相似,是阴阳动态平衡的微观机制。生理状态下,阴阳均平,阴平阳秘;当细胞处于饥饿、缺氧等应激状态则激活自噬,受损的细胞器及错误折叠蛋白被消化降解,转化为能量物质,促进阴阳调和,保持微环境的动态平衡,以维持正常生命活动^[21]。在 GIOP 的发生发展中,糖皮质激素诱导的细胞自噬导致阴虚阳亢或阳虚阴盛,是其发病的关键病因病机。GC 使细胞自噬过强,代谢产物分解过多,机体表现为阳亢阴亏;当 GC 撤退,细胞自噬减弱,代谢产物过度积累,机体表现出阴盛或阴损及阳的阳虚的状态^[22]。亦有研究^[23]表明,以“阳中求阴”及“阴中求阳”立意的左归丸与右归丸治疗骨质疏松症的机制可能与骨髓间充质干细胞自噬相关。因此,在 GIOP 的动态发生发展过程中,以调整阴阳使细胞自噬维持在适度水平来防治 GIOP 是一个重要的思路。

5 小结

综上所述,GIOP 的预防性治疗还未在临床中引起足够重视。长期或过量使用糖皮质激素造成的机体阴阳失衡是 GIOP 发病的根本原因,并贯穿于病变始终。依据阴阳失衡的核心病机以及病理变化的动态性和复合性,确立“平调阴阳”的治疗大法。现代医学基于“细胞自噬”与中医“阴阳理论”的相关性,为“平调阴阳”理论防治 GIOP 提供依据。“平调阴阳”法在 GIOP 防治过程中起着重要作用,据此防治 GIOP 有着巨大潜力,值得进一步深入研究。

【参 考 文 献】

- [1] 陈佩玲.2017 年美国风湿病协会糖皮质激素性骨质疏松症预防与治疗指南[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2018,27(2):161-167.
- [2] 任辉,魏秋实,江晓兵,等.糖皮质激素性骨质疏松的研究新进展[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(9):1138-1142.
- [3] 苏俊声.从肾防治糖皮质激素性骨质疏松症的理论与临床研
- 究[D].广州:广州中医药大学,2013.
- [4] 任玉娇,张伟.从补肾益气论防治糖皮质激素的不良反应[J].中医杂志,2016,57(15):1345-1347.
- [5] 王芳,陈琨,曾煦欣,等.黄芪散对糖皮质激素性骨质疏松大鼠股骨和胫骨的影响[J].中成药,2017,39(6):1109-1114.
- [6] 郭建博.龟鹿二仙胶提取液对糖皮质激素性骨质疏松的血清实验室指标及骨密度的影响[D].郑州:河南中医学院,2015.
- [7] 崔健超,杨志东,江晓兵,等.糖皮质激素性骨质疏松症的中医证型分布特点[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(2):217-220,250.
- [8] 万姜维,刘锋.中医药治疗糖皮质激素副作用研究进展[J].河南中医,2016,36(5):914-917.
- [9] 石敏,赵继荣,薛旭,等.从“肾”论治激素性骨质疏松症的研究进展[J].时珍国医国药,2019,30(11):2717-2720.
- [10] 徐经新.滋肾强骨汤治疗慢性肾脏病患者糖皮质激素性骨质疏松症的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2014.
- [11] 姚曼,林玩福,程彬彬.糖皮质激素性骨质疏松症的中西医结合研究进展[J].中华中医药学刊,2015,33(7):1606-1609.
- [12] 宋光明,张莉.基于治未病理论探讨从肝脾肾防治糖皮质激素性骨质疏松症[J].内蒙古中医药,2018,37(1):107-108.
- [13] 冷冬月,陈汉玉,兰培敏.滋阴散结中药联合碳酸钙 D3 治疗糖皮质激素相关性骨质疏松症疗效及对 β-胶原特殊序列、甲状旁腺素水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(28):3120-3122.
- [14] 洪郭驹,陈鹏,韩晓蕊,等.复方贞术调脂胶囊调控 MEK2-Wnt 偶联拮抗 β-catenin 泛素化改善大鼠糖皮质激素骨质疏松症[J].中国实验动物学报,2018,26(1):36-44.
- [15] 刘芳,缪惠,曾惠芬,等.补肾健脾化痰方治疗慢性肾脏病患者糖皮质激素性骨质疏松症临床观察[J].北方药学,2017,14(7):16-17.
- [16] 杨延博.健骨丸防治糖皮质激素性骨质疏松症临床观察[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.
- [17] 徐宇,黄维琛,郭礼跃,等.补肾运脾方对糖皮质激素性骨质疏松斑马鱼模型骨代谢的调节作用[J].中药药理与临床,2019,35(3):138-141.
- [18] 国家食品药品监督管理局药品评审中心.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国中医药出版社,2015:100.
- [19] 韩愚弟.自噬在糖皮质激素调控成骨细胞功能中的作用和机制[D].北京:中国人民解放军医学院,2015.
- [20] 王龙.糖皮质激素性骨质疏松症中骨髓间充质干细胞自噬的功能与调控研究[D].西安:第四军医大学,2017.
- [21] 壮雨雯,赵智明,吴存恩,等.基于中医阴阳理论探讨自噬对肿瘤发病的影响[J].中医药导报,2019,25(12):25-28.
- [22] 尚奇,任辉,沈耿杨,等.基于肾阴阳理论探讨自噬在激素性骨质疏松症中的作用[J].中华中医药杂志,2018,33(8):3300-3303.
- [23] 吴琼,孙文惠,任艳玲,等.左归丸、右归丸与骨髓间充质干细胞自噬[J].中医杂志,2017,58(2):100-103.

(收稿日期:2020-03-24;修回日期:2020-04-07)