

中医药防治肾病综合征大剂量激素性骨质疏松研究概况

涂海涛* 罗月中

广州中医药大学第一附属医院肾内科, 广东省广州市机场路 16 号, 510405

* 通讯作者: 124169731@qq.com, 13828483741

[摘要] 糖皮质激素是由肾上腺皮质中束状带分泌的一类甾体激素, 具有调节糖、脂肪和蛋白质的生物合成与代谢的作用, 还具有抑制免疫应答、抗炎、抗毒、抗休克作用。长期大剂量使用糖皮质激素可引起骨质疏松, 而中医药可以通过滋阴清热、温补脾肾、阴阳并补等治法辨证论治, 预防和改善激素所致的骨质疏松。

[关键词] 肾病综合征; 骨质疏松; 糖皮质激素

近 30 年来, 国内外肾病学专家一致认可治疗肾病综合征使用激素的标准方案^[1], 此方案大大提高了治疗效果, 但副作用也多, 尤其是大剂量使用激素或因肾病综合征反复发作而长期反复使用激素者, 其中较为严重的副作用就是引起骨质疏松。如何预防骨质疏松的发生成为医生和患者共同关注的问题。中医研究认为, 中医药可以通过调节肾中阴阳平衡来预防和改善激素所致的骨质疏松, 现综述如下。

1 中医对激素副作用的认识

目前大多数学者认为, 激素乃“纯阳”、“阳热燥热之品”。叶任高^[1]根据大剂量激素的运用所引起的临床症状分析, 将激素归纳为“阳刚之品”, 激素的部分副作用与其阳刚之性有关, 作用于人体后导致肾之阴阳失衡, 肾精亏虚, 骨失濡养而致骨质疏松形成^[2]。有研究表明, 激素对于临床辨证为阳虚者治疗有效率为 92.19%, 而阴阳两虚及阴虚证效果较差, 这亦可反证出激素乃为阳刚燥热之品。激素不仅是助阳、生热之品, 而且久用有化热伤阴之弊^[3]。大剂量温热之品作用于人体, 热之极为火, 火之极为毒, 火热毒邪极易耗灼、损伤阴津, 肾内寄真阴、真阳, 肾阴不足, 久则阴损及阳, 在整个激素使用过程中, 体内阴阳由于激素的影响而出现消长转化, 呈肾阴虚—肾阳虚—肾阴阳两虚的演变过程。另一方面, 下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴与中医学的“肾”密切相关, 大剂量激素运用于人体, 反馈性地抑制垂体—肾上腺皮质功能, 造成下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴功能(HPA)紊乱, 从而导致各种副作用的产生。对激素引起 HPA 功能紊乱, 中医可辨证为肾阴虚、肾阳虚、肾阴阳两虚^[4]。

2 激素诱发骨质疏松发生的病因病机

《素问·宣明五气》曰:“肾主骨”;《素问·阴阳

应象大论》则曰:“肾生骨髓。”又《素问·痹论》曰:“痹在于骨则重, 在脉血凝而不流, 在筋则屈不伸”;《临证指南医案·痿·邹滋九按》提出, “肾藏精, 精血相生, 精虚则不能灌溉四末, 血虚则不能营养筋骨”。长期使用糖皮质激素, 暗耗肾精, “肾者, 精之处也, 其充在骨”, 骨为奇恒之腑, 内藏骨髓。骨则赖髓以充养, 而骨髓又为肾精所化生。肾乃五脏阴阳之根, “阴平阳秘, 精神乃治”, 肾中阴阳失调, 肾精生化乏源, 不能营养骨骼。大量激素的使用导致下丘脑—垂体—肾上腺功能紊乱, 免疫力低下, 参与骨代谢的局部调节因子功能失常。而且肾虚造成体内微量元素的变化, 血清钙、锌等矿物质的含量降低, 影响骨骼代谢及其结构和功能, 最终导致骨质疏松。除此之外, 肾虚对骨质疏松症相关基因的表达、调控也有不良影响。因此, 肾虚、肾阴阳失调是骨质疏松症的病机关键, 从肾的阴阳平衡论治骨质疏松症是中医治疗本病的基本原则。因此, 预防激素性骨质疏松的关键在于对肾病综合征患者使用大剂量激素的同时进行辨证论治, 平调阴阳, 恢复肾脏的阴阳相对平衡, 使垂体—肾上腺皮质轴的调节处于相对的动态平衡, 精充髓足, 骨骼自然强健自如。

3 中医药对使用大剂量激素的辨证论治

3.1 阴虚火旺

此证型大多发生在激素初始治疗阶段, 出现类肾上腺皮质功能亢进。由于激素为“纯阳”之品, 服用时间较长易耗伤阴液, 阴不制阳, 则阳热之气相对偏旺, 造成阴虚火旺。现代药理研究表明, 滋阴清热中药能抵抗外源性皮质激素对下丘脑—垂体—肾上腺皮质的抑制作用。徐艳秋^[5]认为, 对于激素治疗肾病综合征的初始阶段一定要采用性寒味甘的养阴补肾之品, 减轻激素的偏颇。如此既符合病之本

所在,又能调整肾之阴阳的失衡。常用药物如女贞子、墨旱莲、知母、生地黄、何首乌、龟甲、鳖甲等。贾秀琴^[6]认为,激素为“纯阳”之品,长时间的大剂量使用必致阳热内盛,耗伤阴津,加之肾病综合征以阴虚体质为多而表现为阴虚阳亢之候,即使在其减量过程中,患者这种药源性的“阳热”仍很明显。故治疗初期应以清热解毒养阴为急务。刘灿康^[7]在论述肾病用激素后中医药治疗中强调,应重视邪实,按水湿、湿热、瘀血辨证。中期即激素减量期可出现口咽干燥,当属中医的湿热,此时阴虚为本,湿热为标,应适当在滋阴补肾类药物的基础上加一些清热利湿类药物如黄柏、白花蛇舌草、紫花地丁、栀子等。杨洪涛等^[8]总结黄文政中西医结合治疗肾病综合征的临床经验,认为激素撤减治疗阶段,患者常表现为气阴两虚证。治疗宜养阴为主,并适当加一些补气药物。一般用药应随着激素的递减而增加益气药,在养阴的同时适量加用温润的补肾药,如此可减少人体对激素的依赖,防止反跳和降低激素副作用的发生率。

3.2 脾肾阳虚

此类型多发生于大剂量激素撤退期或小剂量激素维持期,出现肾上腺皮质功能低下,即肾阳虚。中医认为,当大剂量激素撤退时,外源之阳热衰退,体内之肾阳失去助养,阳气生化不足且无所依附出现阳虚症状。所以要采用中药激发内在阳气,补充不足,巩固疗效,减少复发。补阳应阴中求阳,以温补脾肾为主。因为肾阳为一身之元阳,五脏功能的基础,肾为先天,而脾为后天。先天赖后天之滋养方能充盛,所以温肾健脾为此证型的治疗重点。韦继政等^[9]通过观察分阶段中药辅佐激素治疗肾病综合征的临床疗效,认为在激素撤减至一定剂量时,可出现程度不同的皮质激素撤减综合征,患者出现肾阳虚、气虚表现;加入温补肾阳中药,可促进体内肾上腺皮质激素分泌,可减轻激素撤药综合征,巩固疗效。傅文录等^[10]总结石景亮治疗激素副作用的经验时认为,激素类似纯阳之药,故激素减量时,可出现脾肾阳虚的证候。方以撤减激素汤加减(黄芪、白术、防风、山药、莲子、仙茅、淫羊藿、肉苁蓉、鹿茸、益母草),全方可达到温壮肾气、培补脾土、敛精固精之功效,可焕发脾肾生发之气,逐步消除对激素的依赖。张春风等^[11]认为,长期服用激素有助阳之弊,若突然停用则势必出现一派肾阳虚衰之象,中医治疗以调补肾阳,达到阴阳平衡,选用肉桂、黄芪、肉苁蓉、巴戟天、淫羊藿等温阳之品及熟地黄、泽泻、茯苓、白术、鳖甲等,使肾阳得补且无矫枉过正之嫌,减少激

素副作用的产生。武密山等^[12]观察应用大剂量地塞米松后,受试者血清卵泡刺激素等性激素浓度及骨密度降低,而应用补肾阳复方(熟地黄、淫羊藿、山药、丹参、骨碎补、独活)后患者骨密度升高,上述激素水平得到反向性调节。

3.3 阴阳两虚

此类型亦多出现在大剂量激素撤退时或激素停用后。长时间大量激素使用后,阴虚已甚,病变发展阴损及阳,阳气生化不足且无所依附而耗散,继而形成阴阳两虚病理状态。表现为腰膝酸软,头晕耳鸣,肢疲神倦,少气懒言,面色㿔白,畏寒肢冷,纳差,舌苔白,脉沉细等。治宜调补阴阳,恢复阴阳相对平衡。孙建实等^[13]认为,激素撤减阶段阳热之品减少,阳气渐衰,阴阳俱虚,以阳虚为主。治以阴阳双补,重在助阳,以兴奋垂体—肾上腺系统,恢复内源性激素。罗月中等^[14]的研究资料显示,维持量激素治疗时,与大剂量、小剂量治疗时相比,阳虚和阴阳两虚证有所增加,阴虚证明显减少。表明治疗应该以补阳为主,但也不能忽视补阴,况且“善补阳者必于阴中求阳”,“善补阴者必于阳中求阴”,故治疗“谨守阴阳,以平为期”。魏连波等^[15]认为,维持剂量激素阶段,多表现为脾肾阳虚,治拟温补脾肾,药用黄芪、菟丝子、党参、淫羊藿、仙茅、巴戟天、锁阳、肉苁蓉、补骨脂等。金明柱等^[16]认为,激素撤减期常形成以阴虚为主的阴阳两虚的病理状态。治疗以滋阴助阳,药用附子、桂枝、黄芪、熟地黄、枸杞子、女贞子、墨旱莲等,常用处方为金匱肾气丸。随着激素剂量的逐渐减少,患者体内阴阳转化也由阴虚火旺逐渐变成阳气亏虚,阳气虚则无力推动血液的运行,也无法以津液进行气化,气因运行不畅,出现气滞血瘀、水湿内停。在这一阶段往往可见瘀血,瘀血相互夹杂,适当加用丹参、桃仁、红花、当归等活血及半夏、陈皮、茯苓等燥湿化痰之品,常可收到较好疗效。

4 中医药防治激素性骨质疏松的实验研究

现代研究认为,滋阴中药有减轻或防止较长期应用皮质激素所引起的肾上腺皮质萎缩的作用。温阳药有类似激素的作用,但无激素的副作用,它可能是在改善HPA轴功能的基础上而发挥作用。史建强等^[17]发现,补肾胶囊(淫羊藿、黄芪、白术)能显著减低患者服用糖皮质激素造成的骨质疏松或骨量减少,其中包括血钙、甲状旁腺素水平降低,Ward三角缩小等,后者意味着骨质疏松程度减轻。吴铁等^[18]发现,淫羊藿水提液具有良好的防止糖皮质激素长期应用所致骨质疏松发生的作用,与其合用,可

对抗后者的促骨吸收作用,原因可能与其具有促进蛋白合成、增强下丘脑垂体性腺轴和肾上腺皮质轴、胸腺轴等内分泌系统的功能有关。沈培芝等^[19]观察补肾方可降低血清甲状旁腺素水平、升高血清睾酮水平等机制,防止激素诱导大鼠骨质疏松。费振宇等^[20]研究显示,补肾中药骨密片能够纠正实验性继发性骨质疏松症大鼠由于肾上腺皮质激素引起的低钙血症,升高血钙血磷,防治低钙血症引起的继发性甲状旁腺机能亢进,抑制骨吸收。其中的机制可能是补肾中药调整性激素,促进肠钙吸收。沈培芝等^[19]观察补肾方防治地塞米松致雄性大鼠骨质疏松症的疗效,结果显示,预防组、治疗组的全身骨密度、股骨抗弯强度以及血清中骨钙素、甲状旁腺素、睾酮、雌二醇等指标均较地塞米松组有不同程度的良性改变,说明补肾方药可有效地防治地塞米松诱导的雄性大鼠骨质疏松。赵小梅等^[21]实验结果表明,中医“肾”实质包含了下丘脑—垂体—肾上腺、甲状腺和性腺轴等的相关作用。“补肾”一方面通过调节这些靶腺轴分泌不同的激素来调节钙磷代谢平衡;另一方面通过肾组织结构起作用,如肾小管对钙磷重吸收、肾脏分泌钙调蛋白和骨钙蛋白等。肾的两套酶系统促进维生素D在肾脏合成强效的1,25-(OH)₂D₃来发挥抗肾虚骨质疏松症的作用。

5 小结

糖皮质激素是治疗原发性肾病综合征、狼疮性肾炎的首选药物。但长期或大剂量服用激素,容易引起一些副作用。骨质疏松就是其中较为常见的一种。中医认为,肾主骨生髓,肾虚是骨质疏松症的病机关键,从肾论治骨质疏松症是中医治疗本病的基本原则。目前中医药治疗激素副作用如骨质疏松等尚处于探索阶段,从本文所涉及的资料来看,运用中医理论辨证治疗激素副作用已取得较好的疗效,实验研究方面也进行了有益的工作。尤其是治疗手法及手段的多样化,较之西医单一疗法,体现了中医药整体治疗的优势。但是中医对治疗激素性骨质疏松没有统一明确的辨证分型,实验研究中存在造模方法不一,给药途径不一、时间长短不一等诸多不足之处,影响了疗效及实验结果的评价,中药治疗激素性骨质疏松时能否影响激素治疗原发病肾病综合征的疗效,以及有无副作用等尚未见报道。

参考文献

- [1]叶任高.肾病综合征的中西医结合治疗[J].江苏中医,1999,20(11):3-4.
- [2]刘雁飞,胡林春,初秋,等.中药对糖皮质激素所致大鼠骨质疏松的影响[J].中国地方病防治杂志,2009,24(2):

110-111.

- [3]时振声.时氏中医肾脏病学[M].北京:中国医药科技出版社,1997:733-736.
- [4]陈凯,姜春燕.中药减轻糖皮质激素副作用的研究[J].中华中医药杂志,2005,20(11):636.
- [5]徐艳秋.中医药在原发性肾病综合征激素治疗中的地位和作用[J].2007,35(3):24-25.
- [6]贾秀琴.肾病综合征激素撤减过程中“热、瘀”再认识[J].现代中西医结合杂志,2004,13(6):724-725.
- [7]刘灿康.肾病综合征用激素后中医药治疗浅识[J].吉林中医药,1994,20(3):32-33.
- [8]杨洪涛,何永生,林燕,黄文政教授中西医结合治疗肾病综合征的临床经验[J].中国中西医结合肾病杂志,2002,3(6):317-319.
- [9]韦继政,李素珍,钟秀珍.分阶段中药辅佐激素治疗肾病综合征的临床疗效及对肾上腺皮质功能的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2005,3(3):164-165.
- [10]傅文录,石显方,岳胜利.石景亮治疗激素副作用的经验[J].中医杂志,2005,46(1):14-15.
- [11]张春风,肖永臣,张坤杰,等.停用激素反跳的肾病综合征中医辨治——随诊李莹教授心得[J].吉林中医药,1999,19(4):37.
- [12]武密山,李恩,赵素芝,等.补肾方药归经与实验性骨质疏松骨组织转化生长因子 β mRNA的表达[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(37):7223-7227.
- [13]孙建实,俞东蓉,王宇晖,等.激素治疗肾病综合征疗程中的中医辨治七法[J].北京中医,2002,21(2):88-90.
- [14]罗月中,方敬爱,吴金玉,等.成人肾病综合征激素治疗的中医症候证型分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2002,3(4):202-205.
- [15]魏连波,卢元元.中西医结合治疗成人激素依赖性肾病综合征临床观察[J].南京中医药大学学报,2000,16(4):210.
- [16]金明柱,郑洪新.中医药干预糖皮质激素副作用的研究[J].辽宁中医药大学学报,2007,9(2):23-24.
- [17]史建强,陈丽娟,许宗严,等.补肾胶囊对SLE患者激素治疗后骨质疏松的作用及细胞因子表达的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2010,24(2):169-171.
- [18]吴铁,崔燎,张志平,等.淫羊藿对抗肾上腺皮质激素不良反应的实验研究[J].中国中药杂志,1996,21(12):748-751.
- [19]沈培芝,陈东煜,张戈,等.补肾方防治地塞米松致雄性大鼠骨质疏松及其生化机制探讨[J].中国中西医结合杂志,1998,18(5):290-292.
- [20]费震宇,张新民,王文健,等.补肾中药骨密片防治继发性骨质疏松症实验研究[J].中国骨质疏松杂志,2000,6(3):62-65.
- [21]赵小梅,陈学习,彭成.补肾中药抗肾虚骨质疏松症作用机制的研究假说述评[J].中国现代医生,2008,46(1):32-33.

(收稿日期:2011-06-14;修回日期:2012-05-20)

[编辑:李巍]