

基于“络病理论”分析虫类药物在 糖尿病肾病性骨质疏松症患者治疗中的应用

李家合¹, 吕静², 杨鹤祥², 那俊夫¹, 满艺聰¹

(1. 辽宁中医药大学 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院 辽宁 沈阳 110032)

摘要: 糖尿病肾病是糖尿病久治不愈累及肾脏所致, 糖尿病肾病引起的骨代谢异常及骨密度下降可增加骨质疏松的患病风险。近年来, 络病理论已被广泛应用于糖尿病肾病性骨质疏松的临床诊疗中。虫类药物作为通络中药的重要组成部分, 在糖尿病肾病性骨质疏松的临床治疗中有着不可替代的应用地位。从虫类药物活血化瘀通络、搜风止痛通络、通补络脉三个方面治疗糖尿病肾病性骨质疏松症进行综述, 拓宽中医防治糖尿病肾病性骨质疏松症的用药思路。

关键词: 中医中药; 糖尿病肾病; 继发性骨质疏松症; 络病理论; 虫类药物

中图分类号: R259.872

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2022)07-0107-03

To analyze the application of insect drugs in the treatment of patients with primary osteoporosis
based on the theory of collateral disease

LI Jiahe¹, LYU Jing², YANG Dongxiang², NA Junfu¹, MAN Yicong¹

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: Diabetic nephropathy is caused by the long-term treatment of diabetes that affects the kidneys, and its often accompanied osteoporosis brings great inconvenience to patients. In recent years, the theory of network disease has been widely used in the clinical diagnosis and treatment of diabetic nephropathic osteoporosis. As an important part of Tongluo Traditional Chinese medicine, insect drugs have an irreplaceable application position in the clinical treatment of diabetic nephropathic osteoporosis. Therefore, this paper will review the treatment of diabetic nephropathic osteoporosis from the three aspects of insect drugs to activate blood and dissolve stasis, search for wind and relieve pain, and replenish the veins, and broaden the drug ideas of traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of diabetic nephropathic osteoporosis.

Keywords: traditional Chinese medicine; diabetic nephropathy; secondary osteoporosis; collateral disease theory; insect drugs

随着人们生活饮食习惯的改变及寿命的延长, 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 发病率逐年升高^[1], 给人们的身体健康造成了严重的危害。由于 DM 引发的肾小球血管病变, 进而造成的糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是 DM 最严重的并发症^[2]。研究显示病程在 10 年以上的 DM 患者大约有一半会出现 DN, 且这一比重在逐年上升^[3]。随着 DN 病情的进展, 肾脏病变的加重会引发肾性骨营养不良进而导致糖尿病肾病性骨质疏松症 (diabetic nephropathy osteoporosis, DNOP) 的产生^[4]。“络病理论”是中医理论中重要的病机理论之一^[5]。现代医家学者在传统“络病理论”理论的基础上结合现代微循环研究及 DNOP 病理机制研究认为 DNOP 可以归属于络病的范畴^[6], 而虫类药因具活血化瘀通络、搜风止痛通络、通补络脉之功, 临床与实验皆证实其在 DNOP 的治疗中疗效显著。故基于“络病理论”分析探讨虫类药在 DNOP 治疗中的作用具有

重要的临床意义和科研意义, 以推动虫类药的进一步研究及优化 DNOP 的诊疗。

1 “络病理论”与 DNOP

1.1 中医理论

《黄帝内经》中“经脉为里, 支而横者为络, 络之别者为孙”“节之交, 三百六十五会者, 络脉之渗灌诸节也”说明了络脉如同网络交通、通达内外的分布特点以及交通表里营卫、渗透灌注气血的生理功能^[7]。清代医学家叶天士指出“久病入络、久痛入络”, 又云“经年宿病, 病必在络”, 由此看出, 络病广泛存在于慢性疾病的病理演变过程中并有久痛不愈的发病特点。传统医学对 DNOP 并未提出明确的病名, 现代医家根据 DNOP 的临床特征和发病特点认为其与中医“骨痹”“骨枯”“骨痿”相近^[8]。而骨痿之产生, 多由于日久气血精髓亏虚, 由虚至瘀, 进而导致多处疼痛症状反复发作、缠绵不愈^[8]。与“久病入络、久痛入络”相符, 故证明了骨痿可归于络病的范畴。

1.2 现代认知

在络病的现代研究中, 首先吴以岭院士^[9]研究发现人体内百亿根毛细血管网与络脉的形态结构相似; 其次, 现代研究认为人体内的微小血管既是血液循环的通道, 又参与血液与组织细胞间物质代谢及能量交换^[10], 这与络脉渗透灌注气血功能相似, 故可认为络脉与微循环功能相通。中医络病以络脉血瘀或血虚为核心病机, 而现代医学中微循环障碍表现为血流瘀滞及灌注不足^[11], 综上证明了络病本质即为微循环障碍^[12]。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81673956); 辽宁省科学技术计划 (2020JH2/10300068); 辽宁中医药大学中医脏象理论及应用国家重点实验室开放基金 (ZYZX1806)

作者简介: 李家合 (1996-), 男, 辽宁沈阳人, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治肾小球疾病。

通讯作者: 吕静 (1970-), 女, 辽宁鞍山人, 主任医师, 博士, 研究方向: 中医药治疗肾脏病基础与临床。E-mail: evend2000@sina.com。

杨鹤祥 (1975-), 男, 辽宁沈阳人, 主任医师, 博士, 研究方向: 中医药防治骨质疏松症。E-mail: 995090706@qq.com。

相关研究证明,在糖尿病肾病发病机制中肾小球微循环障碍导致血流动力学的改变发挥着重要作用,另一方面微循环系统在骨的形成调节及愈合修复中起着至关重要的作用^[13],因为它们可以为骨组织提供必需的氧气、营养物质和内分泌激素,清除代谢废物^[14-16]。DNOP是由于糖尿病肾病致使骨骼生长构建及修复愈合能力较弱所导致的疾病^[1],故证明微循环的功能情况与DNOP的发生密切相关。对于DNOP微循环观察研究AMIR G等^[17]发现,DNOP小鼠在造模术后出现血管数量减少、通透性降低、腔隙变窄等微循环障碍表现,故证明微循环障碍发生于DNOP的病程中。SOBOLEV M S^[18]实验不仅发现DNOP大鼠有骨组织微循环障碍现象,并通过应用改善微循环药物,改善了DNOP大鼠的骨骼质量,进一步验证了DNOP与微循环障碍的相关性。以上研究通过明确了络病的现代医学本质,并验证了其于DNOP的相关性,进一步证实了DNOP当属于络病范畴。

2 虫类药物在DNOP患者治疗中的应用

2.1 虫类药物通络治疗DNOP的中医药理

早在西汉时期《大秦礼记》中提到“禽为羽虫,兽为毛虫,龟为甲虫,鱼为鳞虫”,因此古代用虫类药物代表了所有动物药。基于“络病理论”,治疗骨痿当遵循“络以通为用”的原则。而对于通络祛邪之法,叶天士认为“邪留经络,须以搜剔动药”“若非迅疾飞走不能效”,并说明应用虫类药的原因“取用虫蚁有四意,谓飞者升,走者降,灵动迅速,可追拔沉混气血之邪,以搜剔络中混处之邪”。此外,骨痿患者因消渴脏腑多为亏虚,气血生化乏源,致使络脉空虚。于此,叶天士提出“大凡络虚,通补最宜”。而虫类药物作为血肉有情之品,叶天士认为“夫精血皆有形,以草木无形之品为补益,声气必不相应……血肉有情,栽培身内之精血,多用自有益”。综合上述理论可见虫类药无论其钻剔搜刮络中病邪之性亦或是通补络脉之功,皆无草木、矿石可比。因此临床治疗骨痿不能单纯的使用矿石草木中药复方,应同时配合应用具有通络功效的虫类药,以其血肉之质、蠕动之性,使中药复方具有搜剔络中病邪,推陈致新、充盈络脉之功,从而提升对于骨痿的临床治疗效果。下文将从虫类药活血化瘀通络、搜风止痛通络、通补络脉三个方面治疗骨痿分别进行论述,并列举几味典型虫药。

2.2 虫类药物通络在DNOP治疗中的具体应用

2.2.1 虫类药活血化瘀通络 基于“络病理论”,血瘀是DNOP的重要病机之一。因此活血化瘀通络是中医治疗DNOP的大法之一。现代研究发现常用的活血化瘀通络虫类药土鳖虫、水蛭、地龙等可以通过改善血流动力学、抗氧化、调节细胞因子、降低细胞因子外基质、抑制肾小球系膜细胞增殖等途径延缓糖尿病肾病的发生与发展^[19]。在一定的温度下,土鳖虫的水溶性成分及醇提取物均可以改善小鼠微循环,促进小鼠MC3T3-E1成骨细胞的增殖,同时可以阻止被外因诱导的BMSCs成骨细胞分化减少^[20-21];富硒地龙水溶液能提高骨折大鼠血清VEGF含量,促进骨折部周围血管的修复与生成,增加血管通透程度,进而促成骨小梁和软骨细胞的生成^[22-23];水蛭素可以通过加快小鼠血流灌注的恢复速度,减少血液黏稠程度,调控血管生成因子,进而促进骨骼微血管的修复以及新血管的生成,改善其骨代谢^[24-26]。由此可见上述活血化瘀通络虫类药主要成分可以通过改善动物模型微循环系统,进而减少其骨量丢失,促进其新骨生成。

临床相关成方运用方面,况光荣^[27]应用亚甲基二磷酸盐联合含土鳖虫的补肾健脾通络汤可以有效地改善DNOP患者的骨代谢,同时缓解患者腰膝酸软、乏力等临床症状。张斌等^[28]在临床上发现在钙尔奇片基础上应用含地龙的补肾通络

方可以改善DNOP患者微循环及骨代谢。吕金柱等^[29]临床应用含水蛭的补肾健脾通络汤能有效地提升DNOP患者骨密度。由此可见诸多医家临床治疗DNOP常在补益脏腑中药复方上加用活血化瘀虫类药并皆取得良好的疗效。

2.2.2 虫类药搜风止痛通络 风者,善行而数变,而DNOP患者常伴有多处骨痛乃至周身酸痛,此症状与风邪特性相似。现代研究发现运用搜风止痛虫类药如:全蝎、蜈蚣等可以有效地改善肾小球毛细血管内皮功能,降低纤维蛋白原,减少尿蛋白排出进而在治疗糖尿病肾病的同时缓解DNOP骨痛^[30]。

实验研究方面,闵文等^[31]发现在补肾中药的基础上加用成分为蜈蚣、全蝎的通络方可以更加有效地提升骨组织 β -catenin蛋白表达进而提升大鼠的骨量及骨密度。谭登等^[32]发现相较于补肾方,补肾方联合全蝎蜈蚣通络方可以更加有效地抑制斑马鱼自噬基因的表达式,进而降低破骨细胞的分化,抑制骨吸收。由此可见,在单纯的补肾中药成方基础上,运用蜈蚣全蝎药对可以更大程度地促进成骨、抑制破骨、改善骨代谢,进而更有效的防治DNOP。

临床方面,熊侃等^[33]发现伊班膦酸钠注射液联合主要成分含全蝎蜈蚣的补肾健脾通络汤可以有效地改善DNOP患者的骨代谢,增加骨密度,同时更加有效地缓解DNOP骨痛症状。方朝晖等^[34]治疗临床疼痛症状较重的DNOP患者常加用全蝎、蜈蚣,皆取得较好的疗效。通过上述临床发现,蜈蚣全蝎其搜风止痛通络之功在临床上可以更加有效地缓解DNOP骨痛症状,然而其发挥镇痛作用的具体机制仍有待进一步研究。

2.2.3 虫类药通补络脉 《素问·刺法论篇》云“正气存内,邪不可干”。DNOP患者络脉受阻,一是局部实邪凝聚,阻滞络脉;二是素体正气亏虚,气血乏源导致血行不畅而阻滞络脉。因此基于“络病理论”对于DNOP本虚标实的病理状态,祛邪通络是关键,通补络脉乃根本。研究发现常用的通补络脉虫类药冬虫夏草、龟板、鹿茸、牡蛎等均可通过改善机体氧化应激状态、炎症反应、微循环障碍及肾脏损伤进而治疗糖尿病肾病^[35]。

实验研究方面,余翔等^[36]发现龟板可以通过调控BMSCs功能进而防治DNOP。龚伟等^[37]发现鹿茸中的鹿茸多糖、鹿茸多肽可以通过上调BMP-2/Smad1、Smad5/Runx2信号通路进而提高大鼠骨密度,对大鼠DNOP起到治疗作用。通过上述实验发现通补络脉虫类药中的有效成分亦可通过调控多个信号通路进而改善大鼠骨密度情况。

临床相关成方运用方面,王秀莹^[38]临床对比试验发现主要成分为冬虫夏草的虫草补肾胶囊可以更加有效地改善DNOP临床症状,防治DNOP。毛国庆等^[39]临床应用加减复脉汤加龟板、鳖甲、牡蛎即三甲复脉汤治疗阴虚型DNOP取得了良好的疗效。由此可见,虫类药物作为血肉有情之品,其补益之性可以更加有效地改善DNOP患者脏腑亏虚症状进而起到防治DNOP的作用。

3 讨论及展望

综上所述,DNOP可以归属于络病范畴^[40]，“络病理论”总结了虫类药的药性特点并为其应用于络病DNOP提供理论依据,现代研究亦证实了虫类药治疗DNOP的有效性。但目前对于该新兴领域的探索,相关研究仍存在不足及不够深入之处:(1)传统医学方面,建立在“络病理论”基础上治疗骨痿的中医辨证论治理论体系仍有待进一步完善。骨痿初期症状较轻,病位相对较浅时是否归属于络病范畴目前仍存在争议;现代医学方面,目前仍缺少相关研究证明微循环障碍是否为DNOP的始动因素、是否贯穿于DNOP全部病理变化过程。此外,并非一切络病都适合应用虫类药物通络治疗,因此我们需结合现代医

学研究,在中医辨证论治理念的指导下明确需要虫类药干预治疗DNOP的具体情况。(2)虫类药临床治疗DNOP相关文献较少,较多虫类药治疗DNOP具体有效成分、作用途径及靶点尚不明确。虽然中医理论、现代研究皆说明并证实虫类药联合草木矿石中药复方治疗DNOP更具疗效,但二者作用机制的异同,以及相互间是否存在催化作用仍有待进一步探索。(3)虫类药物绝大多数具有不良反应^[41],因此需要结合患者的理化指标及身体情况,建立规范安全有效的用法及用量标准。同时如何通过中医中药炮制技术在保证药效的前提下降低其有毒成分,以及如何通过现代医学手段提取其高效低毒成分是需要攻克的难题。

若要深入探索“络病理论”、DNOP、虫类药之间的相互关系,进而开发更多有效治疗DNOP的中医成方成药,目前仍需更多的实验研究及临床多中心、随机对照、大样本研究作为理论支撑。可以预见,通过诸医家学者的相互协作,“络病理论”会更加完善,中医药治疗DNOP的发展前景也会更为广阔。

参考文献

- [1] CLOETE L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management [J]. Nurs Stand, 2022, 37(1): 61-66.
- [2] THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature [J]. Diab Vasc Dis Res, 2021, 18(6): 14791641211058856.
- [3] SAMSU N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 1497449.
- [4] ZHAO Z. Correlation analysis of urine proteins and inflammatory cytokines with osteoporosis in patients with diabetic nephropathy [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2018, 18(3): 348-353.
- [5] 王凝.《黄帝内经》络脉理论研究概况 [J]. 河西学院学报, 2020, 36(2): 59-63.
- [6] 王珍萍,陶锡东,袁湘尧.从络病理论论治原发性骨质疏松症 [J]. 全科医学临床与教育, 2018(6): 690-691.
- [7] 司丹丹,邵静.络病理论的形成与发展探析 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(8): 43-45.
- [8] 张雨晴,王蕾.骨痿历史沿革探析 [J]. 环球中医药, 2019(10): 1610-1614.
- [9] 吴以岭.络络论 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2010: 20-21.
- [10] TONSON A, NOBLE K E, MEYER R A, et al. Age reduces microvascular function in the leg independent of physical activity [J]. Med Sci Sports Exerc, 2017, 49(8): 1623-1630.
- [11] 徐家淳,覃启京,孙伟明,等.脑梗死后大脑微循环障碍与中医“通络”之探讨 [J]. 辽宁中医杂志, 2021(1): 78-80.
- [12] 张伯礼.关于名老中医学术思想整理的几点意见——在陈可冀院士学术思想座谈会上的发言 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1013-1015.
- [13] SIVARAJ K K, ADAMS R H SIVARAJ K K, et al. Blood vessel formation and function in bone [J]. Development, 2016, 143(15): 2706-2715.
- [14] 申震,姜自伟,陈国茜,等.成血管-成骨耦联相关因子、细胞在骨中作用机制的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3): 458-463.
- [15] WATSON E C, ADAMS R H. Biology of bone: the vasculature of the skeletal system [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(7): a031559.
- [16] RAMASAMY S K, KUSUMBE A P, SCHILLER M, et al. Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis [J]. Nat Commun, 2016, 7: 13601.
- [17] AMIR G, ROSENMAN E, SHERMAN Y, et al. Osteoporosis in the cohen diabetic rat: correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy [J]. Lab Invest, 2002, 82(10): 1399-1405.
- [18] SOBOLEV M S, FAITELSON A V, GUDYREV O S, et al. Study of endothelium- and osteoprotective effects of combination of rosvastatin with 1-norvaline in experiment [J]. J Osteoporos, 2018, 2018: 1585749.
- [19] 宁鲁宁,刘德山.地鳖虫防治糖尿病肾病骨质疏松症的研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(12): 87-89.
- [20] 张泽峰,王晶,孙艺茹,等.土鳖虫醇提物制备方法及其制备物对MC3T3-E1成骨细胞增殖作用活性评价 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(7): 50-54.
- [21] 王晶,陈心怡,邓玉莹,等.土鳖虫水溶性成分与脂溶性成分对MC3T3-E1成骨细胞增殖活性的影响 [J]. 生物加工过程, 2021(1): 99-105.
- [22] 尹红波.富硒地龙对大鼠骨折BMP-2、VEGF表达的影响 [D]. 湖北: 湖北民族学院, 2017.
- [23] 高博,尹红波,徐俊,等.富硒地龙对大鼠骨折愈合中骨形态发生蛋白-7表达影响的实验研究 [J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2017(1): 12-15.
- [24] 杨波,康武林,李珣,等.水蛭在骨伤科的应用进展 [J]. 西部中医药, 2018(4): 124-127.
- [25] 郭雪峰,侯德才,柳柳.基于网络药理学探讨水蛭防治股骨头坏死的作用机制 [J]. 中华中医药学刊, 2021(1): 235-237, 307-309.
- [26] 董福慧,金宗谦,郑军,等.四种中药对骨愈合过程中相关基因表达的影响 [J]. 中国骨伤, 2006, 19(10): 595-597.
- [27] 况光荣.补肾健脾通络方治疗老年骨质疏松症的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2019(7): 29-30.
- [28] 张斌,员亚洲,梁小红.补肾通络方配合维D钙咀嚼片治疗原发性骨质疏松症引起腰背痛疗效观察 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(9): 1472-1474.
- [29] 吕金柱,罗建民,顾硕,等.补肾健脾化痰治疗原发性骨质疏松症的疗效及对骨代谢指标的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5): 1278-1281.
- [30] 史周薇,韩隆胤,郑乐,等.肾病治疗中虫类药的细分化应用 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(4): 195-197.
- [31] 闵文,韩龙,韩诗雨,等.补肾通络方对骨质疏松大鼠骨吸收的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(19): 4743-4746.
- [32] 谭登,张玉,张农山,等.补肾通络方对骨质疏松斑马鱼效应评价及破骨细胞自噬机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(7): 79-85.
- [33] 熊侃,杨光洲,邓恢进,等.补肾健脾通络汤联合伊班膦酸钠注射液治疗老年性骨质疏松症的临床研究 [J]. 河北中医, 2019, 41(5): 684-688.
- [34] 汪四海,方朝晖,赵进东,等.方朝晖治疗糖尿病性骨质疏松症经验撷精 [J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(5): 679-682.
- [35] 闫润泽,孙卫卫,王艺,等.温阳消痰法治疗糖尿病肾病IV期患者疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020(29): 3193-3197, 3286.
- [36] 余翔,任辉,沈耿杨,等.龟板调控BMSCs增殖、迁移和成骨分化及其抗骨质疏松症的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020(12): 1847-1851.
- [37] 龚伟,郑洪新,杨鹤祥,等.鹿茸不同组分对去卵巢骨质疏松症大鼠骨组织的作用及其机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019(20): 36-42.
- [38] 王秀莹.虫草补肾胶囊治疗绝经后骨质疏松症的临床观察 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2018.
- [39] 毛国庆,陈世洲.三甲复脉汤治疗阴虚骨质疏松症经验 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(11): 115-117.
- [40] 苑文超,马勇,闵文,等.黄桂成运用络病理论治疗骨质疏松症经验 [J]. 山东中医杂志, 2018, 37(4): 310-312.
- [41] 卢伟,吴勉华.吴勉华应用虫类药经验 [J]. 河南中医, 2021, 41(4): 548-551.