

基于“壮火、少火”理论探讨激素性股骨头坏死的病机与治疗

刘诗鹏¹ 郝映华¹ 王永财¹ 张玉苗¹ 郭劲墩¹ 李引刚^{1,2△}

[关键词] 激素性股骨头坏死;壮火;少火;病机;治疗

[中图分类号] R274.39 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2021)12-0073-04

激素性股骨头坏死(Steroid-Induced Avascular Necrosis of the Femoral Head, SANFH)是指长期或大量应用糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)类药物,导致股骨头静脉瘀滞、动脉血供受损或中断,使骨细胞及骨髓成分部分死亡,引起骨组织坏死及随后发生的修复,共同导致股骨头结构改变及塌陷,引起髋关节疼痛及功能障碍的疾病,多见于青壮年男性,预后差,致残率高^[1]。据其临床症状,多归于中医学中“骨蚀”“骨痿”“骨痹”等范畴^[2]。本研究以《黄帝内经》中“壮火、少火”理论为基础,以病理之火与人体元气阐释“壮火、少火”,同时从“壮火、少火”角度对糖皮质激素进行认识。认为“壮火食气、散气”是糖皮质激素导致股骨头坏死的病机,并以右归饮在激素性股骨头坏死的实验研究与临床疗效中证明“气食少火、少火生气”理论的可行性,旨在为中医药临床防治激素性股骨头坏死提供新思路。

1 “壮火、少火”理论内涵

“壮火、少火”理论源于《素问·阴阳应象大论》:“壮火之气衰,少火之气壮;壮火食气,气食少火;壮火散气,少火生气。”^[3]指出了元气的盛衰与壮火、少火有着相生相克的密切关系,即亢盛之阳气可耗损人体正气,温和之阳气助益人体正气。历代医家虽对“壮火、少火”的本质有着不同的看法,但壮火为病理之火,少火为人体元气,是对人体正邪盛衰转变的重要阐释。

1.1 “壮火、少火”意为药食气味之厚薄

明朝马蒔著《黄帝内经素问注证发微》云:“气味太厚者,火之壮也。用壮火之品,则吾人之气不能当之而反衰矣(如乌、附之类,而吾人之气不能胜之,故发热)。气味之温者,火之少也。用少火之品,则吾人之气渐尔生旺,而益壮矣(如参、归之类,而气血渐旺者是

也)。”^[4]根据药食气味的厚薄,划分为壮火、少火之属。将乌头、附子等大热、气厚之类中药归属于壮火,长时间或大量服用会耗伤人体正气,即为“壮火散气”;人参、当归等性温之类的药物归属于少火,可以助长人的正气,滋养人的气血,即为“气食少火”。

1.2 “壮火、少火”是指生理之火盛衰的转化

唐朝王冰在《重广补注黄帝内经素问》中注解“火之壮者,壮已必衰,火之少者,少已则壮……人之阳气,壮少亦然”^[5]。隋朝杨上善于《黄帝内经太素》中云:“壮盛火热之气,盛必衰也。少微火暖之气,必为壮盛,此阴阳之口也。”^[6]将火之“少壮”,比作气之盛衰,指出人体之元气由少至壮,由壮至衰的生理自然演变过程。元气如火,壮盛必衰,盛极的元气预示着必将衰弱的趋势,如同重阳必阴,体现了中医学中阴阳相互转化的原则。

1.3 “壮火”即为病理之火,“少火”即为人体元气

朱震亨于《丹溪心法》中云“气有余便是火”^[7],此气非指正气,而是指六淫邪气。清代医家唐笠山在《吴汇医讲》中讲:“昔贤有云:‘气有余,便是火。’此当专以病气立论。……病气留着,则六者皆可化火,即热病为伤寒之类,而病机十九条,属热者多是也,故曰气有余便是火。”意为六气太过则为六淫而化火,刘完素也指出病机十九条属热者多,提出“六气皆能化火”的理念,说明六淫邪气均可以化生为火热。张景岳亦在《质疑录·论气有余即是火》中讲:“顾人身之气,有正气,亦有邪气;人身之火,有少火,亦有壮火……壮火食人之元气,是气即为火。此气是邪气。邪气有余即为火。”^[8]又在《景岳全书·火证·论火证》中明确指出:“火为热病,是固然矣……火失其正,是以邪热,此火之不可有,尤不可甚。甚则真阴伤败也。然阳以元气言。火以病气言。”^[9]足以可见张氏认为“壮火”即为“邪气(邪热)”,邪气过盛即为“壮火”,能够耗伤人体正气。观李东垣“火与元气不两立,一胜则一负”与“火者,元气之贼”的理念,亦表明邪气之火即为“壮火”,属于病

¹ 陕西中医药大学(陕西 咸阳, 712083)

² 陕西中医药大学附属医院

△通信作者 E-mail: liyingang9633@163.com

理之火^[10]。

张景岳在《质疑录·论气有余即是火》亦云:“顾人身之气,有正气,亦有邪气;人身之火,有少火,亦有壮火。少火生人之元气,是火即为气。此气为正气……正气有余,便是人身之元气。人身元气生于命门。命门者,精神之所舍,而为阳气之根也。故命门之火旺,则蒸糟粕而化精微,所谓人非此火不能有生者是也。是火即是气,不可误认有余之邪。气为生人少火,立命之本也。”^[8]又在《类经》中指出:“火,天地之阳气也。天非此火,不能生物;人非此火,不能有生。故万物之生,皆由阳气。”^[11]表明“少火”即是人身之“阳气(正气)”,万物得“少火”则生,失“少火”则死,人身亦是如此。有一分“少火”,便有一分生机的观点也与此相符^[12]。《伤寒论》于第28条和第295条论述了少阴病的可治与不治,即通过“手足温”或“手足逆冷”来判断人体“少火”(阳气)的有无,有则可治,即生;无则不治,即死。

综合来看,“壮火、少火”理论本质是影响人体元气与邪气盛衰虚实的条件,即“壮火”为亢盛燥烈之阳气,为病理之火,能助长邪气耗伤元气,可以延伸为辛温燥烈之药食,“少火”为温煦升发之阳气,为生理之火,能充盈元气驱除邪气,可以延伸为甘温平和之药食。

2 从“少火、壮火”论述对糖皮质激素的认识

糖皮质激素可分为内源性与外源性两类。笔者认为内源性糖皮质激素与生理剂量的外源性糖皮质激素等同于“少火”和“肾阳”,而超生理剂量下的糖皮质激素则为“壮火”。

内源性糖皮质激素在人体中的分泌源为肾上腺皮质的束状带,可以根据身体需求进行自主调节,影响着人体三大营养物质即糖、脂肪和蛋白质的代谢,能够增强骨髓造血功能,增加外周血液中中性粒细胞数量,维持着血压与有效循环血量,还具有清晨时高峰,午夜时低谷的分泌规律^[13]。恰如《素问·生气通天论》云:“平旦人气生,日中而阳气隆,日西而阳气已虚。”^[3]可见内源性糖皮质激素分泌规律和人体阳气运行规律基本一致,都具有昼夜节律性。且与中医学中“肾阳”能够推动和激发脏腑经络机能,温煦脏腑形体官窍,促进精血津液化生与运行输布的作用基本一致。故从中医学角度来看内源性糖皮质激素作用类似于“肾阳”,是维持人体正常生命活动的“少火”,能发挥“少火之气壮”“少火生气”样生理作用,为人体“生长化收藏”的原动力^[14]。

中医学对于药物的认识主要基于药物的“四气五味、升降浮沉和归经”等药性理论。药性是以人体为观察对象,根据用药后的机体反应归纳而来^[15]。从中医

临床观察来看,生理剂量的糖皮质激素可促使人体阳气外出,维持人体生理功能,具有相似的温热药理属性,似温阳药,属中医辛燥甘温之味,为升浮之品,归经肾、脾、肺经,具有温阳化气,行气利水、温补元阳,健脾益肾、振奋心阳,回阳救逆、调整阴阳,扶正祛邪等功效^[14],与中药参附之品相类似,合理运用糖皮质激素可培补“少火”,发挥“少火生气”的作用,使“少火之气壮”而扶正祛邪。而临床观察长时间或超生理剂量下应用糖皮质激素,会导致反馈性抑制垂体-肾上腺轴,致使下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)功能紊乱^[16]。研究发现^[17]主导分泌糖皮质激素的HPA与中医的“肾”关系密切,即HPA活动增加时表现为肾阴虚证候,HPA活动降低时表现为肾阳虚证候。应用超生理剂量糖皮质激素阶段,患者多表现为潮热盗汗、两颧潮红、五心烦热、亢奋激动、食欲亢进、口干咽燥、尿少便秘、舌红少津、脉细数等肾阴虚证候;在糖皮质激素撤减或停药阶段,患者多表现为面色苍白、形寒肢冷、少气懒言、纳差、尿多便溏、腰膝酸软、精神不振、舌淡苔白、脉沉细、低血压等肾阳虚证候^[18]。属于“壮火食气”“壮火散气”导致的元气亏损证候,即“壮火之气衰”。故中医学认为超生理剂量下的糖皮质激素作用类似于“壮火”。

3 从“壮火”探讨糖皮质激素导致激素性股骨头坏死的病机

长期应用超生理剂量糖皮质激素导致激素性股骨头坏死的病机为“壮火”耗伤肾中阴阳精气,导致阴阳精气不足(以肾阳虚为著),骨髓失养,最终引起“骨蚀”。即《灵枢·刺节真邪》云“虚邪之入于身也深,寒与热相搏,久留而内著,寒胜其热,则骨痛而肉枯,热胜其寒,则烂肉腐肌为脓,内伤骨为骨蚀”^[19]。《素问·痿论》曰“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”,“肾者水脏也,今水不胜火,则骨枯而髓虚,故足不任身,发为骨痿”^[3],且明确指出其核心病机为“热胜其寒”“肾气热”“水不胜火”。同时《素问·五脏生成》讲“足受血而能步”^[3],指出筋骨关节保持正常的功能活动必须依靠血液的濡养。血虚、血滞而不能濡养骨髓是导致本病的根本原因。长期或超生理剂量的糖皮质激素作用为“壮火”,大剂量冲击阶段能补火助阳,致使阳气偏盛,阳胜则热,易劫灼真阴、耗伤阴液,阴血亏虚,血行迟滞,且阳热炼液为痰,经脉痹阻不通,血行有碍,不能濡养骨髓。这与患者前期出现的面赤身热、心烦少寐、兴奋激动、盗汗、口干咽燥、舌红少津、脉细数等临床表现相符合,为阴虚火旺之证^[18];而撤减或停药阶段,因糖皮质激素应用日久,负反馈导致机体内HPA活动降低,肾上腺皮质萎缩,内源性糖皮质激素分泌不足,且外源性糖皮质激素渐减,体内糖皮质激素

总体水平降低,“少火”之意已灭,元气已无“少火”所食,化生无源,元阳不足,肾阳失于温养,阳虚益甚,不能温煦精血津液,寒凝血脉,血运迟缓,且肾阳不足,水液不得蒸化,聚而为痰,阻滞经脉,血运不畅,骨髓亦失于濡养,这与患者后期表现出的面白肢冷,少气懒言,头晕耳鸣,腰膝酸软,纳差便溏,舌苔白,脉沉细等临床表现相符合,为肾阳虚衰之证^[18]。阴虚火旺,练液为痰,阳虚不化,水停为痰,均可使血脉瘀阻,骨失濡养。这与现代医学研究发现糖皮质激素可使血脂水平增高,微小颗粒脂肪栓子形成,股骨头血管栓塞,血供受损,最终导致股骨头缺血性坏死的脂质代谢紊乱学说情况相符合^[20]。且《难经》曰“气主煦之,血主濡之”,肾中阴阳精气耗伤,阴精不能化血,阳气不能温煦,导致骨髓失于濡养。这与现代医学研究发现糖皮质激素能够对抗维生素 D,阻碍胃肠道对钙的吸收,造成钙的大量丢失,并且抑制破骨细胞骨的吸收,降低成骨细胞的活性,减少骨转换,引起骨质疏松,最终导致股骨头承重区塌陷、甚至坏死的骨质疏松学说情况相符^[20]。故从中医学角度来看,长期应用超生理剂量糖皮质激素导致激素性股骨头坏死的病机为“壮火”耗伤肾中阴阳精气,导致阴阳精气不足(以肾阳气虚为著),骨髓失养,最终引起“骨蚀”,正如《难经·二十四难》与《灵枢·经脉》所云:“足少阴气绝,则骨枯。”

4 从“少火”治疗激素性股骨头坏死

激素性股骨头坏死的核心证候为“肾中阴阳精气亏虚(以肾阳气虚为著)”,其病机为糖皮质激素类药物导致“壮火食气”“壮火散气”出现肾阴耗伤,精髓匮乏,髓减骨枯,肾阳亏损,温煦失职,元气虚惫,气血输布无力,不达髓骨,骨失温养而发病。根据“气食少火”“少火生气”理论,依中医辨证论治基本原则,当应用温补肾阳、益精填髓类方药来“益火之源”,激发鼓舞“少火”,以温补肾阳、益精填髓之法,取“少火之气壮”之义,治疗激素性股骨头坏死。

《素问·生气通天论》云“阳气者,若天与日,失其所则折寿而不彰”^[3],突出了阳气在人体中的重要性,而肾阳为一身阳气之本,在全身阳气中起着主导作用。张景岳提出“天之大宝只此一轮红日,人之大宝只此一息真阳”,“五脏之阳气,非此不能发”,高度概括了肾阳对脏腑经络机能的推动和激发作用,对全身脏腑形体官窍的温煦作用,以及促进精血津液化生与运行输布的作用^[21]。并且中医学认为^[22]肾藏精,精生髓,髓养骨,即《素问·六节藏象论》所讲“肾其充在骨”,肾精充足,骨髓化生有源才能滋养骨骼;若肾精亏虚,则骨髓无源以化生,继而导致骨骼失于濡养。故治疗激素性股骨头坏死当以温补肾阳、益精填髓为主。

章春生等^[23]对近 20 年治疗激素性股骨头坏死显

效的高频方剂、中药进行分析发现,方剂应用频率最高的是右归饮,使用率达 42.86%;使用频率最高的中药依次是熟地、山药、肉桂、枸杞、杜仲、附子、山茱萸、甘草等温阳补肾、益精填髓之品,且支持度最高的药对为肉桂—附子、枸杞—附子,提升度均大于 3;支持度较高的药对附子—山茱萸、肉桂—山茱萸及置信度最高的药对炙甘草—山药、枸杞—山药,四对药对提升度均大于 1,表示上述药对在激素性股骨头坏死的治疗中具有重要临床意义,且 6 药均为右归饮的主要组成部分。

右归饮出自明代著名医家张介宾之手,具有温阳补肾、益精填髓的功效,意为“益火之源,以消阴翳”。方中附子、肉桂温补肾中之元阳,温里散寒,为君药;熟地滋补肾阴,枸杞子、山茱萸肉补益肝肾,山药益气养阴,共为臣药,有滋阴益肾、养肝补脾、填精益髓之效,取“阴中求阳”之义;菟丝子、杜仲健腰膝,补肝肾;当归养血和血,与补肾之品相协,以补养精血,为佐药。诸药配伍,肝脾肾阴阳兼顾,仍以温肾阳为主,于阴中求阳,使元阳得以归原,合“少火生气”之意,使“气食少火”而达“少火之气壮”。

李中峰等^[24]研究发现右归饮治疗激素性股骨头坏死的主要机制是通过调节类固醇激素受体、磷酸酶结合等分子功能,参与活性氧代谢过程、对类固醇激素的反应等生物过程,影响膜筏、RNA 聚合酶 II 转录因子复合物等细胞组成,借助内分泌抵抗等信号通路,发挥抗骨质疏松、抗炎等作用。宋才渊等^[25]通过糖皮质激素诱导大鼠激素性股骨头坏死实验,发现右归饮组相较于激素模型组可明显降低大鼠体内甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白水平,并且血凝 PT 和 APTT 的指标得到明显改善,进而证实右归饮通以温补肾阳而调节机体内脂质代谢、改善机体血流状态。还发现右归饮能明显改善激素性股骨头坏死模型大鼠的血清钙、磷水平,提升股骨干、股骨头、脊柱等区域的骨密度^[26],认为右归饮防治激素性股骨头坏死主要与改善血脂、血凝水平和骨代谢等方面有关。徐仲翔等^[27]研究发现,右归饮能改善机体的肾虚状态,调控骨髓基质干细胞活性,促进 MSCs 分化为成骨细胞并增加其活性,增加正常骨髓的成骨细胞矿化结节数和 ALP 含量,并且降低骨内压,改善股骨头内微循环,从而加速骨坏死的修复,同时能够抑制 MSCs 分化为破骨细胞并降低其活性。刘铎等^[28]研究发现右归饮能显著提高激素性股骨头坏死模型大鼠骨髓间充质干细胞自噬表达,能够改善糖皮质激素诱导后骨髓间充质干细胞衰老现象,提高其增殖能力,使其成骨分化上调,成脂分化下调。

倪云峰等^[29]给予 72 例激素性股骨头坏死患者口

服右归饮联合患侧髋关节囊内注射金葡液,治疗结果显示 72 例患者总有效率为 100%,其中治愈 28 例(占 38.88%),治疗激素性股骨头坏死有效。苗金波等^[30]运用口服右归饮加减联合经股骨头颈交界开窗病灶清除打压植骨术治疗 60 例股骨头坏死患者,其总有效率为 94.8%,且患者疼痛感均有所减轻。高鹏真等^[31]将 80 例激素性股骨头坏死患者随机平均分为对照组与观察组,其中对照组予以人工髋关节置换术,而观察组在人工髋关节置换术的前后给予右归饮口服,随访 12 个月结果显示,观察组术后发生骨质疏松、空骨陷窝及骨小梁密度降低的发生率,血脂中总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平均,并发症发生例数均低于对照组。

5 结语

综上所述,基于《内经》中“壮火、少火”理论探讨激素性股骨头坏死的中医学病因病机与治疗,从“壮火之气衰”“壮火食气”“壮火散气”来认识糖皮质激素导致的激素性股骨头坏死发病,并应用以右归丸为代表的温补肾阳、益精填髓类方药来“益火之源”,鼓舞激发“少火”,在临床中治疗激素性股骨头坏死取得了显著的疗效,证明了以“少火之气壮”“气食少火”“少火生气”为理论依据治疗激素性股骨头坏死的可行性,为中医学在临床中防治激素性股骨头坏死和科学实验研究提供了新的思路。

参考文献

- [1] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会,中华医学会骨科学分会骨显微修复学组,国际骨循环学会中国区.中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020)[J].中华骨科杂志,2020,40(20):1365-1376.
- [2] 中华医学骨科分会显微修复学组,中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组.成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012年版)[J].中国骨与关节外科,2012,5(2):188-195.
- [3] 田代华.黄帝内经素问[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [4] 马蔚.黄帝内经素问注证发微[M].北京:中医古籍出版社,2018.
- [5] 王冰.重广补注黄帝内经素问[M].北京:学苑出版社,2004.
- [6] 杨上善.黄帝内经太素[M].北京:中医古籍出版社,2016.
- [7] 朱震亨.丹溪心法[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [8] 张景岳.质疑录[M].南京:江苏科学技术出版社,1981.
- [9] 张景岳.景岳全书[M].北京:中国医药科技出版社,2011.
- [10] 杨巧丽,郑好飞,刘颖.“壮火食气,少火生气”对“火”病和“气”病的指导意义[J].中医学报,2020,35(12):2514-2517.
- [11] 张景岳.类经[M].北京:中国医药科技出版社,2011.
- [12] 黄彬,杨力强.浅谈“少火生气”理论对中医临床的指导意义[J].陕西中医学院学报,2003(2):12-13.
- [13] 王庭槐.生理学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2005:391-392.
- [14] 刘芬芬,羊维,黄琳,等.中医学对糖皮质激素主治功效的药性认识[J].中华中医药杂志,2015,30(4):1268-1270.
- [15] 钟赣生.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2012:25.
- [16] 杨宝峰,陈建国.药理学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:333-334.
- [17] 柳红良,董斐.基于中医理论探讨西药应用思维模式[J].中华中医药杂志,2020,35(6):2715-2718.
- [18] 倪莉,张冰.糖皮质激素诱导阴虚阳虚状态动物模型的再认识[J].北京中医药大学学报,2009,32(5):327-330.
- [19] 田代华.灵枢经[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [20] 李时斌,赖渝,周毅,等.激素性股骨头坏死发病机制及相关信号通路的靶点效应[J].中国组织工程研究,2021,25(6):935-941.
- [21] 杨芙蓉,陈家旭,邹小娟,等.从肾阳亏虚浅议老年抑郁症与骨质疏松的相关性[J].中华中医药杂志,2020,35(9):4398-4401.
- [22] 孙广仁.中医基础理论[M].北京:中国中医药出版社,2009:126-127.
- [23] 章春生,刘铨,杜斌,等.基于数据挖掘的中医药治疗糖皮质激素相关型股骨头坏死用药规律分析[J].辽宁中医杂志,2020,47(8):29-34.
- [24] 李中峰,陈明海,凡一诺,等.右归饮治疗激素性股骨头坏死作用机制的网络药理学分析[J].中国组织工程研究,2021,25(8):1256-1263.
- [25] 宋才渊,沈兴潮,吕帅杰,等.右归饮治疗激素性股骨头坏死的研究[J].中华中医药杂志,2015,30(4):1204-1207.
- [26] 宋才渊,沈兴潮,吕帅杰,等.右归饮对激素性股骨头坏死大鼠血液骨矿物质盐及骨密度的影响[J].中医杂志,2015,56(14):1239-1242.
- [27] 徐仲翔,吴云刚,吴春雷.从骨髓基质干细胞活性的改变探讨激素性股骨头坏死的肾虚本质[J].中医正骨,2013,25(3):6-10.
- [28] 刘铨,杜斌,高丽丽,等.右归饮干预激素性股骨头坏死大鼠骨髓间充质干细胞的自噬及命运[J].中国组织工程研究,2021,25(1):20-25.
- [29] 倪悦锋,金星,何帮剑.右归饮联合金葡液治疗早期激素性股骨头坏死 72 例[J].山东中医杂志,2011,30(8):548-549.
- [30] 苗金波,焦宗乾,楚晓算.中西医结合治疗股骨头坏死 60 例[J].山西中医,2010,26(11):23.
- [31] 高鹏真,汪玉良.右归饮联合人工全髋置换术治疗激素性股骨头坏死价值探讨[J].西部中医药,2014,27(6):117-119.

(收稿日期:2021-04-17)