

- 纯收缩期高血压病60例临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27(3): 217-221.
- [3] 卫生部疾病控制局高血压联盟(中国)国家心血管病中心. 中国高血压防治指南(2010年修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [5] 计彦新, 王艳君, 李雪英. 高血压中医证型分布规律及与危险因素的相关性研究[J]. 中医药导报, 2018, 24(2): 84-87.
- [6] 高峰, 高英静, 李艳斐, 等. 治疗女性失眠经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(8): 92.
- [7] 叶焕文, 陈全福. 动态动脉硬化指数及血压昼夜节律性与高血压病中医辨证分型的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(11): 1254-1256.
- [8] SAFAR M E, LEVY B I, STRUIJKER-BOUDIER H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases[J]. Circulation, 2003, 107: 2864-2869.
- [9] ZAKOPOULOS N A, LEKAKIS J P, PAPANICHAEL C M, et al. Pulse pressure in normotensives: a marker of cardiovascular disease[J]. Am J Hypertens, 2001, 14: 195-199.
- [10] VAN BORTEL L M, STRUIJKER-BOUDIER H A, SAFAR M E. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension[J]. Hypertension, 2001, 38: 914-921.
- [11] 陈妮娜. 探讨高血压患者血压变化与心律失常和心肌缺血的关系[J]. 中外医疗, 2019, 38(35): 37-39, 51.
- [12] 卞玲, 吴士尧, 王少敏, 等. 高血压患者动态脉压与心律失常的相关性研究[J]. 华西医学, 2008, 23(5): 1117-1118.
- [13] 苏毅, 陈亮, 耿学藩, 等. 血压变异性与房颤患者的左心房功能研究[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(9): 1494-1495.

【责任编辑: 陈建宏】

狼疮性肾炎继发骨质疏松的中医证候及临床特征研究

刘明岭¹, 苏保林², 汤水福²

(1. 广州中医药大学第一附属医院风湿病科, 广东广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院肾病科, 广东广州 510405)

摘要:【目的】研究狼疮性肾炎(LN)继发骨质疏松(OP)患者的常见证型及其证型演变和临床特征。【方法】收集2012年1月至2017年1月在广州中医药大学第一附属医院肾病科及风湿病科住院的LN且行骨密度检查的131例患者的临床资料, 根据骨密度值, 将患者分为OP组和非OP组, 分析2组患者的证型分布、临床特征以及OP组患者的早期证型特点。【结果】(1)131例患者中, OP组66例, 非OP组65例。(2)一般特征方面, 与非OP组比较, OP组患者的年龄较大, 病程较长, 有骨折发生史者较多, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 而2组患者的性别、饮酒史、糖皮质激素使用史、免疫抑制剂使用史、钙剂和维生素D使用史比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。(3)证型分布方面, OP组以脾肾阳虚证为主, 占83.3%(55/66), 而非OP组以肝肾阴虚证为主, 占58.5%(38/65); 组间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。OP组脾肾阳虚患者的早期证型以热毒炽盛及脾肾气虚为主, 分别占了50.9%(28/55)及40.0%(22/55)。(4)临床表现方面, OP组患者出现腰痛/酸、骨痛、水肿、心包积液、胸水、畏寒的比例明显高于非OP组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。【结论】LN继发OP患者的常见中医证型为脾肾阳虚证, 早期证型为热毒炽盛和脾肾气虚证, 且患者年龄较大, 病程较长, 临床多表现为腰痛、骨痛、水肿、浆膜腔积液。

关键词: 狼疮性肾炎; 骨质疏松; 中医证型; 临床特征; 脾肾阳虚证; 热毒炽盛证; 脾肾气虚证

中图分类号: R593.24⁺2

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)07-1315-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.07.003

收稿日期: 2020-11-20

作者简介: 刘明岭(1983-), 男, 硕士, 主治医师; E-mail: 283306008@qq.com

Study on Traditional Chinese Medicine Syndrome and Clinical Characteristics of Osteoporosis Secondary to Lupus Nephritis

LIU Ming-Ling¹, SU Bao-Lin², TANG Shui-Fu²

(1. Rheumatology Dept., the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. Nephrology Dept., the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: Objective To study the common traditional Chinese medicine (TCM) syndrome types and their evolution as well as the clinical characteristics of osteoporosis (OP) secondary to lupus nephritis (LN). **Methods** The clinical data of 131 LN hospitalized patients who took bone mineral density (BMD) examination were collected from the nephropathy department and rheumatology department of the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine from January 2012 to January 2017. According to the value of BMD, the patients were allocated to OP group and non-OP group. And then the distribution of TCM syndrome types and clinical characteristics in the two groups were compared, and the early syndrome types of OP group were analyzed. **Results** (1) Of the 131 patients, 66 patients had OP, and the other 65 patients had no OP. (2) In respect of the general status, the age was older, the course of disease was longer, and the incidence of fractures was higher in the OP group than those in the non-OP group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). However, the differences of the gender, history of alcohol intake, history of glucocorticoid medication, history of immunodepressant medication, history of calcium and vitamin D medication between the two groups were insignificant ($P > 0.05$). (3) The TCM syndromes of OP group were predominated by the syndrome of spleen and kidney yang deficiency, accounting for 83.3% (55/66). In non-OP group, the TCM syndromes were predominated by the syndrome of liver and kidney yin deficiency, accounting for 58.5% (38/65). The intergroup comparison showed that the differences of syndrome types between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The early syndrome types of OP patients with spleen and kidney yang deficiency were characterized by excessive heat-toxin syndrome and spleen and kidney *qi* deficiency syndrome, which accounted for 50.9% (28/55) and 40.0% (22/55) respectively. (4) The incidence of lumbago or aching loin, ostealgia, edema, pericardial effusion, pleural effusion and chills in OP group was significantly higher than that in non-OP group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** The common TCM syndrome types of osteoporosis secondary to lupus nephritis patients are spleen and kidney yang deficiency syndrome, and the early syndrome types are characterized by excessive heat-toxin syndrome and spleen and kidney *qi* deficiency syndrome. The osteoporosis secondary to lupus nephritis patients are older and have a longer course of disease than the non-OP lupus nephritis patients, and have the clinical manifestations of lumbago, ostealgia, edema and serous cavity effusion.

Keywords: lupus nephritis; osteoporosis; traditional Chinese medicine (TCM) syndrome types; clinical characteristics; spleen and kidney yang deficiency syndrome; excessive heat-toxin syndrome; spleen and kidney *qi* deficiency syndrome

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)最常见的并发症,是对患者生活质量造成较大影响、甚至危及患者生命的常见病。近年来,随着疾病研究的深入、药物研发的进步及替代治疗(血液透析、肾脏移植)的发展,对该病的治疗有了长足的进步,患者的生存时间得到大大延长。但随着生

命的延长、药物及其他相关治疗的长期应用,又带来了新的问题,如后期出现的继发骨质疏松(osteoporosis, OP)的问题。LN继发OP是患者后期必需面临的问题,因为OP最大的危害是骨折。一旦发生骨折,则对患者生活质量乃至生命造成严重威胁。然而,目前无论国内外均缺乏LN继发OP的诊疗指南及权威的临床指导原则以指导临床医

生治疗,中医方面的相关研究更少,尚未见相关文献报道。因此,开展LN继发OP的中医药研究,无论是在理论上还是在临床上都具有重要的意义。本研究采用回顾性研究方法,收集2012~2017年在广州中医药大学第一附属医院肾病科及风湿病科住院的LN患者,分析其与OP相关的中医证型、临床特征,以期为中西医防治LN继发OP提供参考。现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 通过医院电子病历系统查询并收集2012年1月至2017年1月在广州中医药大学第一附属医院肾病科及风湿病科住院的LN且行骨密度检查的患者,共131例。本研究符合医学伦理学要求并通过广州中医药大学第一附属医院伦理委员会的审核批准。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 西医诊断标准:参照美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)1997年推荐的LN诊断标准和中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组2000年制定的《中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)》^[1]中OP的诊断标准。中医辨证分型标准:参照2008年中华中医药学会肾病分会制定的《狼疮性肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[2],中医证型包括热毒炽盛证、肝肾阴虚证、气阴两虚证、脾肾气虚证、脾肾阳虚证。

1.2.2 纳入标准 ①符合上述LN诊断标准;②于2012年1月至2017年1月在广州中医药大学第一附属医院肾病科及风湿病科住院治疗并行骨密度检查;③年龄18~50岁;④临床资料完善并有明确的中医证型诊断的患者。

1.2.3 排除标准 ①糖尿病、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进等内分泌疾病患者;②肝功能异常患者;③慢性胃炎、胃十二指肠溃疡、结肠炎、肠易激综合征患者;④其他风湿免疫性疾病患者;⑤骨肿瘤或Paget's病患者;⑥曾摘除过卵巢或睾丸的患者。

1.3 研究方法 根据OP诊断标准,将131例患者分为OP组与非OP组。根据病历系统中病程记载的症状、舌脉,并参考中医医嘱综合判断中医证型。参与判断证型的医师要求为主治医师及以上

资格者,以保证证型判断的准确性。分析2组患者的中医证型差异以及OP组患者的早期中医证型,比较2组患者的年龄、性别、病程、临床表现[包括皮疹、光过敏、脱发、口腔溃疡、关节炎或关节痛、腰痛或酸、骨痛、肌炎(需除外药物相关)、雷诺现象、肢体水肿、心包积液、胸水、腹水、发热、畏寒]、实验室检查(包括血常规、尿液指标、肾功能、炎症指标及免疫指标)的差异。

1.4 统计方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料(正态分布)用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者一般特征比较 从一般特征分析,与非OP组比较,OP组患者的年龄较大,病程较长,有骨折发生史者较多,差异均有统计学意义($P < 0.01$);而2组患者的性别、饮酒史、糖皮质激素使用史、免疫抑制剂使用史、钙剂和维生素D使用史比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表1和表2。

2.2 2组患者中医证型分布情况比较 从证型分布来看,OP组以脾肾阳虚证为主,占83.3%(55/66),明显高于其他证型;而非OP组以肝肾阴虚证为主,占58.5%(38/65);组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。追溯OP组脾肾阳虚证患者的早期证型,以热毒炽盛证及脾肾气虚证为主,分别占了50.9%(28/55)及40.0%(22/55)。

2.3 2组患者的临床表现情况比较 从临床表现方面来看,OP组出现腰痛/酸、骨痛、水肿、心包积液、胸水、畏寒的比例明显高于非OP组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。结果见表4。

表1 骨质疏松(OP)组与非OP组狼疮性肾炎患者一般特征(计量资料)比较

Table 1 Comparison of baseline measurement data between OP group and non-OP group of lupus nephritis patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	年龄(岁)	病程(个月)
OP组	66	41.9 ± 10.2 ^①	79.1 ± 68.0 ^①
非OP组	65	26.4 ± 7.9	30.8 ± 35.1
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01

① $P < 0.01$, 与非OP组比较

表2 骨质疏松(OP)组与非OP组狼疮性肾炎患者一般特征(计数资料)比较

Table 2 Comparison of baseline enumeration data between OP group and non-OP group of lupus nephritis patients [例(%)]

组别	例数 (例)	性别		骨折史 ^①		饮酒史		药物使用史			
		男	女	有	无	有	无	糖皮质激素	免疫抑制剂	钙剂	维生素D
OP组	66	3(4.5)	63(95.5)	5(7.6)	61(92.4)	3(4.5)	63(95.5)	66(100.0)	66(100.0)	66(100.0)	66(100.0)
非OP组	65	2(3.1)	63(96.9)	1(1.5)	64(98.5)	2(3.1)	63(96.9)	65(100.0)	65(100.0)	62(95.4)	59(90.8)
P值		0.66		<0.01		0.08		0.37	0.37	0.26	0.26

①P<0.01, 组间比较

表3 骨质疏松(OP)组与非OP组狼疮性肾炎患者
中医证型分布情况比较Table 3 Distribution of syndrome types between
OP group and non-OP group of lupus
nephritis patients [例(%)]

组别	例数 (例)	热毒 炽盛	肝肾 阴虚	气阴 两虚	脾肾 气虚	脾肾 阳虚
OP组 ^①	66	1(1.5)	7(10.6)	2(3.0)	1(1.5)	55(83.3)
非OP组	65	9(13.8)	38(58.5)	12(18.5)	2(3.1)	4(6.2)

①P<0.05, 与非OP组比较

表4 骨质疏松(OP)组与非OP组狼疮性肾炎
患者临床表现情况比较Table 4 Comparison of clinical manifestations in
OP group and non-OP group of lupus
nephritis patients [例(%)]

临床表现	OP组	非OP组	卡方值	P值
皮疹	27(40.9)	37(56.9)	3.36	0.07
光过敏	15(22.7)	21(32.3)	1.51	0.22
脱发	43(65.2)	38(58.5)	0.62	0.43
口腔溃疡	50(75.8)	41(63.1)	2.48	0.12
关节炎/痛	6(9.1)	2(3.1)	2.07	0.15
腰痛/酸	49(74.2) ^①	23(35.4)	19.98	<0.01
骨痛	46(69.7) ^①	18(27.7)	23.12	<0.01
肌炎	8(12.1)	9(13.8)	0.09	0.77
雷诺现象	13(19.7)	20(30.8)	2.13	0.14
水肿	42(63.6) ^①	19(29.2)	15.58	<0.01
心包积液	32(48.5) ^①	8(12.3)	20.21	<0.01
胸水	29(43.9) ^①	7(10.8)	18.08	<0.01
腹水	36(54.5)	41(63.1)	0.98	0.32
发热	21(31.8)	19(29.2)	0.10	0.75
畏寒	44(66.7) ^①	19(29.2)	18.39	<0.01

①P<0.01, 与非OP组比较

3 讨论

狼疮性肾炎(LN)是系统性红斑狼疮(SLE)的主要并发症。随着LN治疗的进步,患者生存时间的

延长,疾病本身及药物副作用均使得LN继发骨质疏松(OP)的发病率明显升高,中国SLE患者的OP发病率在22%左右^[3]。OP的危害是脆性骨折,对患者的生活质量有重大影响,因此,开展LN继发OP的研究有十分重要的意义。

有关LN继发OP的人口学特征尚未见报道。Lim S H等^[4]对473例幼年起病的SLE患者进行了长达26年的追踪,发现这群人的OP发生率为5%,为最常见并发症之一。2018年国家卫生健康委员会发布的首个中国OP流行病学调查显示^[5],我国65岁以上人群OP患病率达32.0%,其中男性为10.7%,女性为89.3%。本研究结果提示,LN继发OP患者的平均年龄为41.9岁,相比正常人群,SLE继发OP的年龄提前了20余年。值得注意的是,本研究结果显示,非OP组患者的骨密度值也明显低于正常人,提示SLE患者的骨密度存在普遍性降低。OP最大的危害是引起脆性骨折。本研究也发现,OP组患者的骨折发生比例明显高于非OP组,差异有统计学意义(P<0.01)。

本研究结果显示,LN继发OP患者的中医证型以脾肾阳虚为主,占83.3%。中医基础理论认为,肾主骨,OP的发生发展与肾密切相关。肾为先天之本,藏精、主骨、生髓,骨的生长发育有赖于肾精的滋养。《千金要方·骨极》^[6]曰:“骨极者,主肾也,肾应骨,骨与肾合……若肾病则骨极,牙齿苦痛,手足疼,不能久立,屈伸不利。”可见肾与骨的生理、病理关系密切,肾虚时,则骨失所养,骨枯不荣,从而导致OP的发生。王际孝等^[7]通过调查2473例成年人,发现女性平均在49岁、男性平均在56岁以后骨密度明显下降;中老年人肾虚发生率随年龄的增长而逐渐升高,而肾虚患者的骨密度明显低于同年龄组健康人。与本研究的提示的年龄大、肾虚的LN患者容易继发OP的结

果一致。脾为后天之本, 气血生化之源, 主百骸, 化生气、血、津、液以荣润骨骼。脾阳虚, 水谷精微化生不足, 则导致肌肉骨髓失养。同时, 先天之精也有赖后天脾胃水谷精微的不断充养。脾阳虚, 后天之精不足, 肾精乏源, 骨骼失养, 则骨骼脆弱无力, 从而导致OP的发生。现代医学认为, 中医的“脾”不仅包括整个消化系统功能, 而且与免疫系统、造血系统、内分泌系统、体液调节系统、神经系统以及物质代谢功能等密切相关。若脾胃虚弱, 不仅会影响胃肠对钙、磷等微量元素、蛋白质及氨基酸等营养物质的吸收, 而且通过影响各个系统的功能而间接引发OP。朱芸茵^[8]通过对原发性OP进行系统评价, 发现OP的常见证型为肾阳虚证、肾精不足证、肾气虚证、肾阴阳两虚证、脾肾阳虚证、肾阴虚证和肝肾阴虚证。研究^[9]表明, 脾肾两脏理论是沟通神经系统、免疫系统、内分泌系统的“共同语言”, 在OP的发生演变过程中发挥重要作用。陈喆^[10]采用补脾益肾法治疗脾肾阳虚型OP患者, 发现不仅可以改善症状, 而且可以提高骨密度。这些研究均支持脾肾阳虚可以作为LN继发OP的重要病机。在症状表现方面, OP患者的腰酸、腰痛、骨痛、水肿、心包积液、胸水症状突出, 也符合了脾肾阳虚的病机特点。因“腰为肾之府”, 肾主骨、主水, 肾阳不足, 精血不生, 气化不足, 则骨失所养, 水液不得气化, 从而引起腰部酸痛、骨痛和水液潴留, 表现为水肿、悬饮、支饮。同时, 脾主运化水湿, 脾阳不足, 水湿不化, 亦可形成水肿、痰饮。因此, LN继发OP患者以脾肾阳虚为主要病机符合中医基本理论, 也符合本研究患者的临床表现。

然而, 病机是疾病某一阶段的病理概括, 追溯其早期病机, 截断其病机发展才符合“未病先防, 既病防变”的中医“治未病”的思想。本研究通过最大程度地查阅病史, 发现脾肾阳虚型OP患者的早期病机以热毒炽盛和脾肾气虚为主。在SLE早期, 患者大多以热毒炽盛为主, 热盛易耗伤气阴, 导致气阴两虚, 阴损及阳, 久病及肾, 故导致脾肾阳虚。若早期即脾肾气虚, 气属阳, 日久必阳虚, 极易发展为脾肾阳虚。张政等^[11]通过回顾性研究LN的早期8种常见中医证型, 发现最常见的是热毒炽盛, 而脾肾气虚排第6位。肖敬等^[12]

发现, 随着LN病程的延长, 最终发展为脾肾阳虚的比例越来越多。

综上所述, 本研究发现LN继发OP患者的年龄为41.9岁, 离绝经期尚有一定距离, 但比正常人群的OP发生明显提前; 且患者的病程较长, 平均在79个月左右。提示年龄在41岁以上, 病程在7年左右的LN患者尤其要警惕OP的发生。在中医证型方面, 患者总体上以脾肾阳虚证为主, 而早期以热毒炽盛证和脾肾气虚证为主, 这为LN继发OP的中医辨证、选方、用药提供了依据; 同时, 关注其早期中医证型, 可为中医预防OP提供参考。然而, 由于本研究属回顾性研究, 且样本量较小, 证据力度有限, 故确切的结论有待开展多中心、大样本的前瞻性临床研究加以证实。

参考文献:

- [1] 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 1-3.
- [2] 韩履祺. 狼疮肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(2): 9-10.
- [3] 王晓非, 徐京京. 系统性红斑狼疮相关骨质疏松[J]. 中国实用内科杂志, 2015(10): 810-813.
- [4] LIM S H, PULLENAYEGUM E, LIM L, et al. From childhood to adulthood: the trajectory of damage in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus [J]. Arthr Care Res, 2017, 69(11): 1627-1635.
- [5] 国家卫生健康委员会官网. 国家卫生健康委发布首个中国骨质疏松症流行病学调查结果[J]. 人口文摘, 2018(11): 55-56.
- [6] 孙思邈. 千金方[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2018.
- [7] 王际孝, 林振福, 于庆元, 等. 成年人群骨矿含量及中老年肾虚对骨矿影响的研究[J]. 中医杂志, 1990, 31(9): 27-29.
- [8] 朱芸茵. 原发性骨质疏松症系统评价及中医基本证候研究[D]. 北京: 中国中医研究院, 2005.
- [9] 董万涛, 吕泽斌, 宋敏, 等. 从脾肾论治骨质疏松症的神经-内分泌-免疫网络平衡机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(11): 1416-1419.
- [10] 陈喆. 补脾益肾法配合针灸推拿治疗脾肾阳虚型骨质疏松症的临床研究[J]. 中外医学研究, 2017, 15(20): 107-109.
- [11] 张政, 林丽贞, 陈迪, 等. 福建地区狼疮性肾炎中医证型分布规律回顾性分析[J]. 福建中医药, 2013, 44(4): 7-8.
- [12] 肖敬, 史伟, 吴金玉, 等. 狼疮性肾炎中医证型与肾脏病理类型及实验室指标相关性研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(12): 3012-3014.

【责任编辑: 陈建宏】