

陈志强治疗特发性膜性肾病经验

马赞¹, 全新强², 马二卫¹, 刘璇³, 陈志强¹

(¹河北省中医院, 石家庄 050000; ²石家庄肾病医院, 石家庄 050000; ³黄骅市中医医院, 沧州 061100)

摘要: 特发性膜性肾病作为引起终末期肾病的重要原因, 其治疗方案目前尚有许多争论。陈志强教授通过详细分析特发性膜性肾病的中医病因病机并结合多年临床经验, 归纳总结出“脾肾亏虚、风湿瘀痹”的基本病机, 进而提出“益气温阳、祛风除湿、活血通络”的治疗原则, 在临床中围绕主体病机辨证论治, 取得良好疗效。

关键词: 特发性膜性肾病; 陈志强; 中医药治疗; 学术经验

基金资助: 河北省中医药管理局科研计划项目 (No.2019043)

CHEN Zhi-qiang's experience in the treatment of idiopathic membranous nephropathy

MA Yun¹, TONG Xin-qiang², MA Er-wei¹, LIU Xuan³, CHEN Zhi-qiang¹

(¹Hebei Traditional Chinese Medicine Hospital, Shijiazhuang 050000, China; ²Shijiazhuang Nephropathy Hospital, Shijiazhuang 050000, China; ³Huanghua Traditional Chinese Medicine Hospital, Cangzhou 061100, China)

Abstract: Idiopathic membranous nephropathy (IMN) is an important cause of end stage renal disease. There are still many controversies about the treatment of IMN. Professor CHEN Zhi-qiang summed up the basic pathogenesis of 'deficiency of spleen and kidney, rheumatism and blood stasis' by analyzing the etiology of IMN in detail and combining with long-term clinical practice, and then put forward the treatment principle of 'invigorating qi and warming yang, dispelling wind and dampness, promoting blood circulation and dredging collaterals', and achieved good curative effect centering on treatment of main pathogenesis based on syndrome differentiation.

Key words: Idiopathic membranous nephropathy; CHEN Zhi-qiang; Traditional Chinese medicine treatment; Academic experience

Funding: Scientific Research Program of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (No.2019043)

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是以弥漫性肾小球基底膜增厚伴上皮细胞下免疫复合物沉积为主要病理特征的一组疾病。根据病因可分为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN)两大类。继发者多由自身免疫性疾病、感染、肿瘤、药物等引起,而病因不明者称之为IMN^[1]。目前认为,IMN是一种特异性自身免疫性足细胞病。循环中的自身抗体与足突上的靶抗原结合形成免疫复合物沉积在上皮下,激活补体系统从而产生膜攻击复合物C5b-9,是造成足细胞损伤的重要机制^[2]。IMN是中老年人原发性肾病综合

征最常见的病理类型,随着环境变化等因素的发生,其发病率逐年攀升,并呈年轻化趋势^[3]。IMN大多起病隐匿,进展缓慢,主要临床表现为蛋白尿和水肿,少数患者存在轻度镜下血尿,不出现肉眼血尿。其自然病程差距较大,约20%的患者可自发完全缓解,而30%~40%的患者起病5~10年后可进展至终末期肾病^[4]。现有药物存在治疗时间长、疗效不一且不良反应多等缺点,所以在临床治疗决策中仍有许多争论。近年来,中医药在IMN的防治领域表现出了良好的前景^[5],逐渐引起了肾脏病界的广泛关注。

陈志强为全国名老中医药专家学术经验继承工作指导老师,师从于肾病名家黄文政教授、赵玉庸教

授,从事中西医结合治疗肾脏病临床、科研、教学工作30余年,在慢性肾脏病的预防和治疗方面形成了独特的学术观点,现将辨治IMN的经验总结如下。

病因

中医学并无“特发性膜性肾病”病名,根据其蛋白尿、水肿等临床表现,可归属于“尿浊”“水肿”等疾病范畴。陈教授认为本病的发生不外先天因素和后天诱发两个方面。先天因素是指由先天之精而决定的子代禀赋,即个体的体质差异。正如《灵枢·寿夭刚柔》所说:“人之生也,有刚有柔,有弱有强,有短有长,有阴有阳”,又如徐灵胎在《医学源流论》中提到“当其受生之时,已有定分焉,所谓定分者,元气也,视之不见,求之不得,附于气血之内,宰乎气血之先,其形成之时已有定数”。现代全基因组关联研究对超过280 000个常见单核苷酸多态性检测,也发现M型磷脂酶A2受体、人类白细胞抗原、信号转导和转录激活因子4等基因多态性与IMN的发生发展可能相关^[6]。因此先天禀赋不同所致的基因易感性可能是本病发生的重要条件。后天诱发是指出生后所处的各种环境因素对本病的发生具有重要影响。人与外环境或人体自身内环境一旦不能协调平衡,如外邪侵袭或饮食不节、劳倦过度,皆可引起机体阴阳失调,脏腑气血津液改变。现代医学发现不论长期暴露于高水平的PM2.5还是饮食结构变化或某些特殊菌的感染均可能增加IMN的发生风险^[7-9]。故后天因素作用于机体而引起的免疫功能变化为本病发生的直接诱因。

病机

IMN以蛋白尿为主要临床表现。蛋白作为生命物质的重要组成部分,大体相当于中医“精气”或“精”的概念,正如《素问·金匱真言论》所言:“夫精者身之本也”,其产生和输布离不开脏腑正常的气化功能,如《素问·经脉别论》所言:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行”。其中脾的气化推动和温煦固摄作用既能将食物化为水谷精微,又能将水谷精微吸收并转输全身且循行其道,为整个过程的中枢环节。若脾主升清和运化水谷功能下降,则精微不能输布全身而直入膀胱,从而产生蛋白尿。《素问·六节藏象论》指出“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也”,水谷精微转输五脏六腑成为脏腑之精,供给脏腑生理活动之余则贮藏于肾,若肾虚气化不利,封藏失司,则精微下泄膀胱出现蛋白尿。此外,IMN的患者一般都存在不同程度的水肿症状,其发生主要是由于肺失通调、脾失转输、肾失开合、膀

胱气化不利,导致体内水液滞留,弥漫三焦,泛滥肌肤而成。其中肾脏具有主持和调节水液代谢的关键作用,正如《素问·逆调论》所说:“肾者水脏,主津液”,其功能是依靠肾阳对水液的气化作用来实现的。肾阳的温煦、蒸腾气化作用一方面可使肺、脾发挥输布水液的作用,另一方面也可使三焦、膀胱发挥水液代谢排泄的功能。同时脾脏对水液代谢也起着重要的调节作用:脾主运化不仅将水液输送全身起到滋润濡养作用,而且将多余的水液及时转输肾脏形成尿液,正如《素问·至真要大论》所云:“诸湿肿满皆属于脾”。所以陈教授认为本病病位在肾,涉及到肺、脾、膀胱、三焦等脏腑,而其中又以脾肾为病机发展的关键。

《黄帝内经》云:“正气存内、邪不可干”,“邪之所凑、其气必虚”,故疾病的发生一般包含正与邪两个方面。陈教授认为风邪作为百病之长,可直中于肾,是IMN发生的始动因素之一。正如《灵枢·九宫八风》所云:“风从北方来,名曰大刚风,其伤人也,内舍于肾”。风邪是外感病因的先导,易与诸邪相合为病,其性轻扬开泄,可致肾失封藏,精微外泄出现蛋白尿。又易袭阳位,损及阳气,作用于水液,使其内不能循行故道,外不能发越皮肤,滞留汗孔,泛滥肌肤发为水肿。同时善行而数变,不仅使本病起病突然,而且易于反复发作。故《素问·奇病论》云:“有病癰然如有水状,切其脉大紧,身无痛者,形不瘦,不能食,食少,名为肾风,其病在肾”。现代人多食肥甘厚味,且体力活动减少,易致机体湿浊内盛。《素问·六元正纪大论》提出“湿胜则濡泄,甚则水闭跗肿”。湿为阴邪,易伤阳气,常易困脾,致脾阳不振,运化无权,水湿内停发为水肿。湿性重浊,困遏清阳,阻滞三焦,使水精不能布散周身,下注膀胱而精微外泄;且湿性黏滞,胶着难解,导致本病病程较长,缠绵难愈。风湿之邪袭犯机体,阻滞气机,气为血之帅,气滞则血瘀,血不利则为水。且久病必瘀、久病入络,血瘀日久导致肾络瘀阻,气血运行不畅,后天不能滋养先天而致肾脏衰败,使本病进一步恶化。

概括而言,陈教授认为正气失调,风、湿等致病因素乘虚而入,产生风湿瘀血等病理产物胶结于肾络,损伤脾肾的正常生理功能,从而导致IMN的发生。这也符合IMN自身抗体介导的原位免疫复合物引起的足细胞病的病理表现。所以IMN的病机以脾肾亏虚为本,风、湿、瘀夹杂痹阻为标,属本虚标实之证。

治法方药

针对IMN“脾肾亏虚、风湿瘀痹”的基本病机,陈

教授提出了“益气温阳、祛风除湿、活血通络”的治疗原则,并在临床工作中灵活运用,取得了良好疗效。

1. 益气温阳,分期论治 陈教授治病强调抓“主体病机”,即疾病的主要矛盾,而后辨证论治,正如张介宾所言:“治病之法,尤唯求本为首务……直取其本,则所生诸病,无不随本皆退”。IMN的核心因素是蛋白尿,因此脾肾亏虚为贯穿本病的主体病机。在此基础上,根据水肿症状的有无,可将疾病分为脾肾气虚、精关不固与脾肾阳虚、水湿泛滥两个阶段。在非水肿期,陈教授主张采用益气固摄之法以消除蛋白尿,常用黄芪、白术、党参、山药、熟地黄、女贞子等健脾补肾之品配合金樱子、芡实、益智仁等收敛固涩之药。在水肿期,针对水湿内停的病机,陈教授主张应用桂枝、仙茅、淫羊藿、巴戟天、附子等药物温阳化气以利水消肿。

2. 疏风散邪,表里兼顾 风邪外袭,扰动肌表,使腠理开泄,卫气不固,引起机体免疫功能失调,形成循环免疫复合物沉积于肾,是为表风伤肾。IMN作为自身免疫性疾病,疏风散邪类药物已成为其治疗的重要组成部分^[10]。若风邪直中肾脏,进而正邪交争,胶结局部,引起补体系统活化,伤及肾络,则为里风伤肾。陈教授认为使用祛风药应注意表里兼顾,不仅采用防风、独活、秦艽、防己、五加皮、豨莶草、金雀根、穿山龙等药物祛风固表,阻邪入里,还应配合使用雷公藤、青风藤、络石藤等药物搜风通络,祛邪外出,诚如《本草便读》所言:“凡藤蔓之属,皆可通经入络,该藤者缠绕蔓延,犹如网络,纵横交错,无所不至”。

3. 分利三焦,以通为用 《素问·至真要大论》指出:“湿气大来,土之胜也,寒水受邪,肾病生焉”。根据来源,湿气可分为外感湿邪和内生湿浊两大类,最易伤及脾肾,是IMN的致病因素之一。同时,因脾肾阳虚,气化不利,而致水湿内停,弥漫三焦,泛滥肌肤。水湿又成为了本病的重要病理产物。陈教授在除湿的过程中,非常重视三焦的作用。《素问·灵兰秘典论》云:“三焦者,决渎之官,水道出焉”。根据其“上焦如雾、中焦如沤、下焦如渎”的生理特性,陈教授提出了“分利三焦”的用药法则:即芳香化湿以宣上焦,多用藿香、佩兰、香薷、麻黄等药;燥湿化浊以理中焦,多用陈皮、半夏、砂仁、豆蔻、白术等药;淡渗利湿以清下焦,多用土茯苓、蒲公英、积雪草、六月雪等药。从上中下三焦分别给邪以出路的同时,陈教授还根据“六腑以通为用”的原则,配伍莱菔子、枳实等药物来通畅腑气,使湿浊从二便分利而去。

4. 活血化瘀,重在通络 动静脉血栓栓塞事件在

IMN患者中发病率较高,是最常见的并发症之一^[11]。陈教授认为血中有形成分的增多和水液相对的浓缩是引起血瘀发生的重要因素,故在临床治疗中多配伍活血化瘀之品,如丹参、红花、当归、川芎等药物以畅通循经之血。然而IMN的重要特点为风湿瘀血痹阻于肾小球微血管之中,普通的活血化瘀药力所不及,所以陈教授在临床中非常重视虫类药物应用,如地龙、水蛭、全蝎、僵蚕、乌梢蛇等以加强疏通络脉之力,从而涤荡肾络瘀阻,减轻足细胞的病变。

小结

综上所述,陈志强教授根据IMN的临床表现,综合分析中医的病因病机和西医的生理病理,概括形成“益气温阳、祛风除湿、活血通络”的基本法则。同时强调在临床治疗中应首先抓住疾病的“主体病机”,而后根据病情发展变化“病下辨证”,辨病论治与辨证论治相结合,多可取得满意疗效。

参考文献

- [1] 谌贻璞.肾内科学.北京:人民卫生出版社,2014:39
- [2] 张文贤,赵嘉懿,冯杰,等.特发性膜性肾病发病机制研究进展.中国中西医结合肾病杂志,2018,19(10):925-927
- [3] 刘东伟,杨柳,潘少康,等.河南地区2010—2015年特发性膜性肾病流行病学变迁.中国实用内科杂志,2017,37(7):645-647
- [4] Beek L, Bomback A S, Choi M J, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guide for glomerulonephritis. Am J Kidney Dis, 2013, 62(3):403-411
- [5] 郭晓媛,王暴魁.特发性膜性肾病的中医药实验研究进展.中华中医药杂志,2018,33(1):226-229
- [6] Lv Jicheng, Hou Wanyin, Zhou Xujie, et al. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology, 2013, 24(8):1323-1329
- [7] Xu X, Wang G, Chen N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(12):3739-3746
- [8] Fresquet M, Jowitt T A, Gummadova J, et al. Identification of a major epitope recognized by PLA2 autoantibodies in primary membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(2):302-313
- [9] Woo K T, Chan C M, Chin Y M, et al. Global evolutionary trend of the prevalence of primary glomerulonephritis over the past three decades. Nephron Clin Pract, 2010, 116(4):c337-c346
- [10] 江南,张强,张天雨,等.中药祛风湿作用的本质是抑制自身免疫.云南中医学院学报,2015,38(1):48-51
- [11] Peimei Zou, Hang Li, Jianfang Cai, et al. A cohort study of incidences and risk factors for thromboembolic events in patients with idiopathic membranous nephropathy. Chinese Medical Sciences Journal, 2018, 33(2):91-99

(收稿日期:2019年8月14日)