

黄春林教授谈膜性肾病的中医治疗对策*

吴禹池^{1,2}, 许苑¹, 邹川^{1**}, 刘旭生¹, 黄春林¹

(1. 广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院肾病科 广州 510120;
2. 广州中医药大学第二临床医学院同等学力申请博士学位人员 广州 510405)

摘要:膜性肾病的治疗效果仍不理想,尤其是对激素/免疫抑制剂依赖、抵抗的患者。在广东省名中医黄春林教授辨病与辨证相结合的学术思想指导下,本文提出中医治疗膜性肾病的思路 and 对策,从而丰富中医肾病专科理论。基于现代医学对肾病的深入认识和中医学辨证论治思维,黄老指出应重视祛邪,合理使用祛风湿中药,扶正则取补肾固精、健脾摄精、养肝益肾之法以助脏腑气化。

关键词:膜性肾病 黄春林 名医经验

doi: 10.11842/wst.2018.02.003 中图分类号: R256.5 文献标识码: A

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特征的一组疾病,可继发于自身免疫性疾病、感染、毒物、肿瘤等,亦有部分病例无确切病因。膜性肾病起病缓慢,以蛋白尿为主要表现,60%~80%患者表现为肾病综合征,部分患者可有镜下血尿。其自然病程差别较大,约1/3的患者可自发缓解,但也有30%~40%的患者病情得不到控制,逐渐发展成为终末期肾脏病^[1]。

现代医学对该病的治疗主要包括基础治疗和免疫抑制剂治疗。基础治疗主要是血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素AT₁受体抑制剂(ARB);由于单用激素往往无效,常常联合细胞毒药物(如环磷酰胺)、钙调神经磷酸酶抑制剂(如环孢素A、他克莫司)、生物制剂(利妥昔单抗)等免疫抑制剂进行治疗^[2]。MN的治疗效果有较大的差异,部分患者持续不缓解,或缓解后在减药、停药过程中复发,是当前公认的治疗难点。

如何运用中医药探索突破MN的治疗瓶颈,是我们作为现代中医肾病专科医师应该思考的关键问题。

针对这个问题,广东省名中医、广东省中医院肾病科学术带头人——黄春林教授基于中医理论和现代医学知识,结合自身从事肾病医疗五十余年的临床经验,提出中医药治疗膜性肾病的相应对策和切入点,以启发后学。笔者有幸跟师学习,兹总结如下:

1 中医对膜性肾病的认识

MN的临床表现主要为蛋白尿、低蛋白血症及水肿。从证候角度看,属于中医的“尿浊”、“水肿”范畴。若从水肿去认识该病,其病机主要是肺、脾、肾、三焦功能失调。中医古籍有大量关于“水肿”的论述,譬如《素问·水热穴论》里提到:“水病下为跗肿大腹,上为喘呼不得卧者,标本俱病。故肺为喘呼,肾为水肿”;《诸病源候论》曰:“水病无不由脾肾虚所为,脾肾虚则水妄行,盈溢皮肤而令全身肿满”;《景岳全书》指出,“凡水肿等证,乃肺脾肾三脏相干之病,盖水为至阴,故其本在肾;水化于气,故其表在肺;水惟畏土,故其制在脾”。饮食失节、外感毒风、湿热浸淫可作为诱因导致肺失通调、脾失健运、肾失开阖、三焦气化失司,以致水肿发病。

然而,水肿只是MN的常见症状之一,而肾小球滤

收稿日期:2017-11-19

修回日期:2018-01-01

* 2015年广东省中医药强省建设专项资金第二批名中医师承项目(粤中医[2015]93号);黄春林学术经验传承,负责人:黄春林;广东省中医院黄春林名医工作室项目(2007E188);黄春林学术经验传承,负责人:刘旭生。

** 通讯作者:邹川,副主任医师,硕士生导师,主要研究方向:中医药防治慢性肾脏病。

过屏障受损出现蛋白尿,即所谓“尿浊”,才是MN的核心症状。从这个症状去寻求古籍,收获有限,因为古人所见的“尿浊”,常常“如米泔”、“如涕”,更可能是泌尿道感染、生殖腺炎症等疾病导致的病症。黄春林教授认为,蛋白精微随尿漏出所致的“尿浊”,主要与肾、脾、肝三脏相关。其理由是:肾为先天之本。《素问·六节藏象论》:“肾主蛰藏,封藏之本,精之处也。”肾虚不固,封藏失职,精微下泄,而为尿浊;肾虚气化无权,则尿少而为水肿。脾为后天之本。“脾非先天之气不能化,肾非后天之气不能生”《傅青主女科》曰,可知脾肾相互资生,常常同病,脾肾俱虚。脾亦主津液代谢,且统摄气血,水液输布异常,则出现水肿;统摄无力,则血中之精微下泄而为尿浊。肝主疏泄,调节升降出入,协调脾胃的健运。肝郁不舒,克伐脾土,亦致脾虚,健运失司,统摄无权;或致气血循行不畅,滞涩肾络,而致肾失固守,精微下泄。

2 中医治疗膜性肾病的对策

2.1 控制感染,清除病源

感染是MN患病的重要原因,又是MN复发的常见诱因。部分患者表现为反复感冒、慢性鼻咽炎、扁桃体炎、泌尿道感染,或伴有龋齿、胆囊炎、溃疡性结肠炎、盆腔炎等,均可能是潜在的隐性感染灶。黄春林教授指出,治疗MN不能只关注肾脏;通过详细的病史询问和查体,常可发现某些可疑的感染长期存在或反复发生。由于其病灶隐匿,炎症局限,往往无抗生素应用指征,此时应发挥中医药治疗的优势。辨别病邪的属性,邪在上焦常用银翘散、败毒散、银翘马勃散等,在中焦则用藿香正气散、半夏泻心汤、龙胆泻肝汤之类;在下焦则常用八正散、桃核承气汤、五苓散之类。加减时重点选用具有抗菌、抗炎作用的中药^[3],如清热解毒之蒲公英、鱼腥草、败酱草等,疏风清热之金银花、连翘,清热燥湿之芩、连、柏,清热通淋之白花蛇舌草、金钱草、车前草等。由肝炎病毒引起者,解毒清肝且具有抗病毒作用的中药可优先选用,如大黄、虎杖、黄柏等^{[4][5]};还可选用具有诱生干扰素的药物,以抑制肝炎病毒的繁殖与释放,如人参、黄芪、茯苓、白术、刺五加、余甘子、灵芝等^[6-8]。

2.2 控制蛋白尿,诱导缓解

MN是肾小球上皮细胞下免疫复合物沉积或原位形成,由此激活补体系统,产生膜攻击复合物,从而损伤足细胞、基底膜,导致蛋白尿。这种免疫复合物的出

现,与前述各种感染灶的持续存在、反复发作有着密切的关系。感于此而患于彼,作无定时,善行而数变,符合风邪的特性。风邪致病,常与寒、湿、暑、燥、热、毒等邪相合。湿为阴邪,易袭阴位。肾居下焦,是湿邪易犯之处,正如《素问·至真要大论》所言:“湿气大来,土之胜也,寒水受邪,肾病生焉”。MN病程长,免疫复合物沉积之后胶着难解,符合湿邪的特性。因此,黄春林教授指出,风湿扰肾是MN蛋白尿产生的关键病机。探索中医药诱导MN缓解、减少尿蛋白的方法,应重视祛风治湿。

黄教授常常辨证使用防己黄芪汤、麻黄连翘赤小豆汤加减。若风湿在表,患者水肿、脉浮,汗出恶风,虚象明显而热象不显者,用防己黄芪汤;若风邪袭表,湿热蕴郁,表现为水肿、无汗,咽痛或干、脉浮而数,则用麻黄连翘赤小豆汤。此外,黄老在加减变化时亦重视祛风湿中药的应用,常用木瓜、桑枝、络石藤、海风藤、防己、独活、秦艽、菝葜、青风藤、徐长卿、豨莶草等。中医药治疗MN,在整体辨证的基础上佐以祛风除湿之品,可望缓缓驱除鞑虏。选药时可根据性味、归经、兼夹功效而有所侧重。譬如,热证明显者,选择汉防己、秦艽、豨莶草等辛寒之品;风寒夹湿者,选择独活、蚕砂、徐长卿、木瓜等辛温之品;风湿在下焦,故倾向于选择归肝、肾经者,如独活、汉防己、秦艽、徐长卿、豨莶草等;风湿深入肾络,需走窜搜剔之品方能入络搜风,外达肌表,故还经常加用蕲蛇、乌梢蛇。若需利尿消肿,可选用汉防己、桑枝、五加皮。

这类药物可能通过抑制炎症反应、抗氧化应激等机制发挥类似非特异性抗炎作用^[9]。部分祛风湿中药还具有糖皮质激素样作用,如秦皮、秦艽、防己、青风藤、五加皮等^[10];甚至有显著的免疫抑制作用,如雷公藤、昆明山海棠、黄葵等^[11],已被开发研制成现代剂型,应用方便。雷公藤可通过诱导凋亡、抑制NF- κ B、抑制IL-2、影响细胞周期等多个作用靶点发挥免疫抑制作用^[12,13]。当MN患者对激素或环磷酰胺等药物抵抗或依赖时,黄教授主张联合雷公藤多甙片进行治疗,常常获得满意的诱导和维持缓解的疗效。由于雷公藤有抑制性腺的副作用,应注意选择适宜人群并采取相应的防治措施。

2.3 巩固疗效,防止复发

MN在疾病初发或病情活动之时,有不同程度的尿蛋白漏出,且有逐渐加重的趋势,并发症突出,应及时采取祛风除湿、清热利湿兼顾活血化瘀等治法,做到

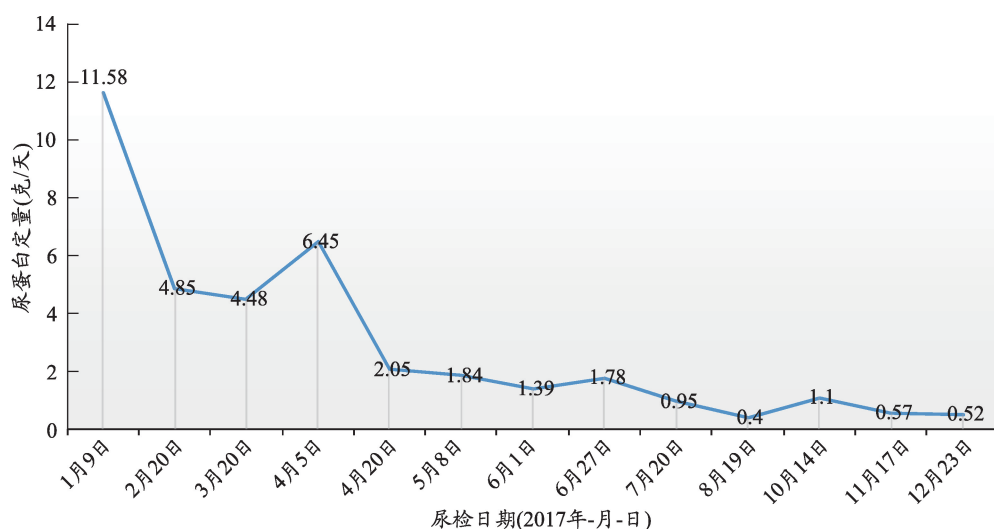


图1 尿蛋白定量曲线变化图

祛邪务尽。而“邪之所凑,其气必虚”,可知祛邪之后应注意调摄固本防复。MN缓解期,虽尿蛋白明显减少或消失,但患者常常仍有腰膝酸软、体虚易感、倦怠乏力、舌淡脉细等脾肾亏虚之证候。黄春林教授认为,可从补肾固精、健脾摄精、养肝益肾三法来恢复脏腑之气化,从而有效“塞流”,固其根本。

补肾固精:肾气亏损,阴阳两虚,封藏失司,则致精微泄漏。黄老使用补肾固精之法,强调阴阳并补,常用二仙汤合二至丸、仙芪地黄汤等方剂或选用鹿茸、冬虫草、肉桂、淫羊藿、仙茅、菟丝子、山萸肉、枸杞子、女贞子、覆盆子、芡实、桑螵蛸等药物。

健脾摄精:中土不运,清阳不升;清浊不分,混而下泄。常效仿李东垣益气升提之法,用升阳益胃汤、补中益气汤等方剂或选用黄芪、山药、芡实、莲子、人参、党参、太子参、白术等以健脾固摄;酌加一二味升发清阳之药如柴胡、升麻、防风等则可增运转枢机、协调肝脾之功。

养肝益肾:《张氏医通》言:“气不耗,归精于肾而为精;精不泄,归精于肝而化清血。”肝肾同源,养肝益肾可以促进精血化生、精微固守。黄老常用左归丸、地黄丸等方剂化裁或选用女贞子、旱莲草、地黄、枸杞、山萸肉、灵芝、桑寄生、桑葚子、制首乌等药物。

3 验案举例

邓某,男性,41岁,2017年1月9日初诊。患者于2014年9月出现疲乏、小便多泡、双下肢浮肿,在当地医院治疗,服用中药4个月未见明显疗效,尿蛋白仍为

“3+~4+”。2015年1月15日转诊某大学附属医院,肾活检诊断为:膜性肾病Ⅱ期,给予强的松+新赛斯平方案治疗2年,尿蛋白由“4+”转为“+”。患者认为病已好转,血脂血压正常,遂自行停药,不久水肿再发,尿蛋白再次出现“4+”,定量11.58 g/d。遂来诊。症见:神疲乏力,泡沫尿,双下肢轻度浮肿,大便调。舌淡红苔微黄,脉沉。证属脾肾气虚,湿热扰肾,治以健脾补肾、清热祛湿之法,处方:黄芪50 g,党参、茯苓、仙灵脾、巴戟天、山萸肉、菟丝子、女贞子、灵芝各15 g,芡实20 g,海螵蛸、浙贝母各15 g,三七片10 g,蒲公英20 g,砂仁5 g,炙甘草10 g。每剂药煎煮2次,每次水煎取汁约300 mL,于早、晚饭后1小时服下。其余治疗包括厄贝沙坦片(0.05 g/天),昆仙胶囊(2#, tid)。治疗方案基本固定,唯感冒期间略加疏风解表。患者坚持规律复诊,至2017年7月,患者精神、胃纳正常,水肿消除,尿蛋白已减少至1 g/d以下。继续随访至2017年12月,病情稳定,尿蛋白定量波动于0.4~1.1 g·d⁻¹。(图1)

按:该病例体现了黄春林教授灵活运用中医药疗法、祛邪与扶正并重治疗膜性肾病的思路。患者中年男性,使用激素、环孢素等免疫抑制剂后出现复发,转而寻求中医治疗。黄老立清热利湿、祛风除湿、健脾补肾养肝之法,但一方多法则可能性味不和、功效不专,故选中成药昆仙胶囊以祛风除湿,抑制异常免疫;而中药汤剂专以健脾补肾养肝为法,方中黄芪、党参、炙甘草益气健脾;仙灵脾、巴戟天、山萸肉、菟丝子、女贞子补肾;山萸肉、女贞子、灵芝养肝;蒲公英苦寒清热,既解内蕴之热毒,又防诸补药之温燥。考虑到肾病患者

长期用药,恐伤其胃,黄老常加海螵蛸、浙贝母以制酸护胃;春砂仁以行气消滞。经逾半年的中医治疗,患者

病情得到控制,达到临床缓解。该病例仍在继续治疗和随访中。

参考文献

- 1 湛贻璞,余学清. 肾内科学(第2版). 2016. 北京: 人民卫生出版社.
- 2 Lai W L, Yeh T H, Chen P M, et al. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Formos Med Assoc, 2015, 114(2): 102-11.
- 3 黄春林,朱晓新. 中药药理与临床手册. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 27-30.
- 4 白羽. 抑制乙型肝炎病毒e抗原表达的中药研究. 南昌: 南昌大学硕士学位论文, 2016.
- 5 段燕玲. 九种清热解毒类中草药抑菌、抗HCV活性研究. 昆明理工大学, 2016.
- 6 徐艳,冯本华,肖桦. 中药诱导干扰素的研究近况. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(05): 689-690.
- 7 党双锁,张正国,张欣,等. 大黄素、黄芩多糖在体外对乙型肝炎病毒的抑制作用. 西安交通大学学报(医学版), 2007, 28(05): 521-525.
- 8 张群. 灵芝多糖抗肿瘤作用的免疫分子机制研究. 广州: 第一军医大学硕士学位论文, 2006.
- 9 张小丽,张明发,杨智锋,等. 祛风湿中药镇痛抗炎的药性研究. 中华中医药学刊, 2008, 26(11): 2386-2396.
- 10 阎翔,郭明阳,刘德芳,等. 类激素样作用祛风湿中药研究进展. 中国中医急症, 2009, 18(03): 437-438.
- 11 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(01): 48-51.
- 12 张倩,彭广操,朱明军. 雷公藤的药理作用及毒性研究进展. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(15): 1753-1754.
- 13 刘玉凤,潘丽,南丽红,等. 雷公藤药理作用研究进展. 亚太传统医药, 2014, 10(09): 37-39.

Clinical Experience from Professor Huang Chunlin on Chinese Medicine Treatment for Membranous Nephropathy

Wu Yuchi^{1,2}, Xu Yuan¹, Zou Chuan¹, Liu Xusheng¹, Huang Chunlin¹

(1. Nephrology Dept., The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine/Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, P.R. China; 2. Ph.D. Student of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, P.R. China)

Abstract: The treatment of Membranous Nephropathy (MN) is still unsatisfactory. The difficulty mainly focuses on dependence on and/or resistance to corticosteroids and immunosuppressants. This work introduces the strategies of Chinese Medicine for MN treatment based on the clinical experience and academic ideas from Professor Huang Chunlin. On the basis of both the recent understanding of MN and the individual treatment principle according to syndrome differentiation from Chinese Medicine theory, Professor Huang Chunlin pointed out that Traditional Chinese medicine for dispelling wind and dampness should be paid more attention to and be appropriately used to eliminate pathogens and that treatment of tonifying kidney, spleen and liver should be applied to keep a long-term recovery.

Keywords: Membranous Nephropathy, Huang Chunlin, Chinese Medicine clinical experience

(责任编辑:吴 朦,责任译审:王 晶)