

## · 临证经验 ·

## 从伏热论治狼疮性肾炎经验

韩宜臻<sup>1,2</sup>, 王耀献<sup>2</sup>, 陶嘉茵<sup>1,2</sup>, 王珍<sup>1,2</sup>( <sup>1</sup>北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; <sup>2</sup>北京中医药大学, 北京 100029 )

**摘要:** 狼疮性肾炎是临床上公认的肾病科难治性病症, 王耀献教授结合多年临床经验, 认为伏热是该病的重要进展因素, 认为应该从伏热的角度论治狼疮性肾炎, 应以“伏热气郁, 肾虚津耗”为核心病机, “清热理气, 补肾生津”为核心治法, 并且结合肾脏各时期不同的病理表现以及疾病的活动程度, 将狼疮性肾炎分两期论治, 活动期清透伏热、凉血疏肝, 缓解期滋水涵木、以防来复。

**关键词:** 伏热; 狼疮性肾炎; 分期论治; 经验

**基金资助:** 重大新药创制科技重大专项 ( No.2017ZX09304019 ), 国家自然科学基金青年科学基金项目 ( No.81804032 )

## Experience of treating lupus nephritis with latent heat evil

HAN Yi-zhen<sup>1,2</sup>, WANG Yao-xian<sup>2</sup>, TAO Jia-yin<sup>1,2</sup>, WANG Zhen<sup>1,2</sup>( <sup>1</sup>Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; <sup>2</sup>Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China )

**Abstract:** Lupus nephritis (LN) is a clinically recognized refractory kidney disease. Considering that voltaic fever is an important factor in the progression of the disease, professor WANG Yao-xian treats LN from the perspective of latent heat and pathogenic factors based on years of clinical experience. ‘Latent heat disturbs qi and stagnation, kidney deficiency and fluid consumption’ is regarded as the key pathogenesis. The leading method is clarifying heat and regulating qi, enriching kidney and generating fluid. Lupus nephritis is divided into two stages according to the different pathological manifestations and disease activity of the kidney in different stages. During the active period, it clears the heat, cools the blood and courses the liver. During the remission period, nourish water and culvert wood to prevent recurrence.

**Key words:** Latent heat evil; Lupus nephritis; Treatment by stage; Experience

**Funding:** Major New Drug Creation Science and Technology Major Project (No.2017ZX09304019), Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation of China (No.81804032)

狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 是系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 最常见、最严重的并发症之一, 是与遗传、环境、炎症相关的自身免疫病, 约有20% SLE患者死因为LN, 且约10% LN发展为终末期肾病 (ESRD), LN好发于育龄期女性<sup>[1-6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>显示, LN改善则SLE患者10年生存率可从46%提高到95%。广州中医药大学1项关于116例LN中医证型分布研究表明热毒证型最多见, 同时热毒程度越深, 病理上肾脏显示出的受损程度越重, 且多从瘀热论治<sup>[8-9]</sup>。王耀献教授认为伏热是该病重要进展因

素, 提出“伏热气郁, 肾虚津耗”是LN的核心病机, 应以清热理气、补肾生津为核心治法, 现总结如下。

## 伏热与LN发病的关系

LN无中医病名, 目前多将其归属于“肾脏风毒”“阴阳毒”“热痹”“周痹”“温毒发斑”“蝴蝶丹”等。王教授认为LN是素有伏热, 内外合邪, 热瘀痰湿痹阻肾脏所致。故伏热为LN发生发展的关键环节。

1. 伏热来源 伏邪为一切伏而未发深藏体内之邪, 即“伏匿诸病, 六淫……诸虫皆有之”(《王

通信作者: 王珍, 北京市东城区海运仓5号北京中医药大学东直门医院, 邮编: 100700, 电话: 010-84013142

E-mail: zhenwangdzm@126.com

氏医存》)。LN发病具有遗传性,即先天伏肾之胎热毒邪,“胎毒乃自胎中受母热血”(《小儿推拿广意》),“时逢非是之令……胎毒从肾脏而出……发病”(《小儿药证直诀》);LN也易因感受强烈日照及感染疱疹病毒发病<sup>[10]</sup>,即外感邪气伏而化热,“风冷邪气所乘,留薄不去……心神懊恼而烦痛”(《圣济总录》);LN又多发于青年女性,情志不畅,“郁结之气……稍久气郁成热”(《证治汇补》)。

LN临床表现为面部红斑、耳鸣、视物模糊、口腔溃疡、光过敏、关节炎、血尿、蛋白尿、白细胞尿、补体改变,甚则肌酐进行性进展,以上诸症为热邪作祟。即瘀热阻面则红斑,瘀热滞脑则耳鸣,瘀热停目则视物模糊,热袭肺胃之络则口腔溃疡,瘀热溢脉外则光过敏,瘀热外溢关节则损骨伤髓,瘀热扰肾则血尿等。故伏热来源于先天胎毒、外感与气郁之热邪。

2. 伏热蛰伏原因 伏热长期蛰伏体内,需正气虚弱且病所适合藏邪。所谓“原其邪之初受,盖以肾气先虚,故邪乃凑之而伏于少阴”(《温热逢源》),“肾藏精”(《灵枢·本神》),“藏于精者,春不病温”(《素问·金匱真言论》),邪气入藏精不泄之五脏则邪气易匿,邪气入细小迂曲、血行不畅之络脉则邪气易留<sup>[11]</sup>,故虚损之肾络易于藏匿伏邪。

因“先天之毒,藏于肾脏”(《温病条辨》),LN胎热之毒伏于肾;又其好发的青年女性常“气盛而血虚”(《万病回春·调经》),因“至虚之处,乃容邪之所”(《金匱玉函经二注》)、“无形之邪,久延必致有形,由气入血”(《临证指南医案》)、“无形之邪入结于脏,必有所据,水、血、痰、食”(《金匱要略心典》)、“血得热而愈形胶固”(《温热逢源》),故妇人血虚之体易与无形之热毒纠缠成瘀热有形之邪, LN免疫复合物多沉积在肾小球,补体C3下降多见肾虚证<sup>[12]</sup>;LN易累及血液系统见溶血性贫血及雷诺病相关。故热邪之蛰伏是由肾络生理特点决定,胎热毒邪与瘀热有形之邪深伏其中。

3. 伏热诱发因素 LN多因劳累、病毒感染、光过敏、热性食物而诱发,所谓“此皆尝有所伤于湿气……久留而不去……卒然喜怒不节,饮食不适,寒温不时……虽不遇贼风邪气,因加而发”(《灵枢·贼风》),“两虚相得,乃客其形”(《灵枢·百病始生》),“五脏皆有合,病久而不去者,内舍于其合也”(《素问·痹论》),“郁有外邪内伤,外邪者……内应乎人气而生病者”(《证治准绳·杂病》),“伏气温病,邪从里发……表证协里证浮越于外也”(《重订广温疫论》)。

LN患者过度劳累,正气虚弱,此时邪胜正虚,病情显露;或外感六淫及紫外线热毒之邪郁于肌表生热,或食大热之品直入脾胃,同类相吸,引动伏热外出。故伏热诱发因素是正虚而伏热相对亢盛或外入新生热邪,引其外出而病现。

4. 伏热瘀闭,损伤肾络,甚及全身 “火无水养……水火两伤,欲肾之不损得乎”(《辨证录·虚损门》),“邪陷入里,百日之久……但从里去”(《医门法律》),瘀血伏热容于肾络,不出之时,伏热不消反积,此时虽无症状,但正本不足,加之不断暗耗,煎熬津血,扰乱肾水,肾无以化饮,津液不承,反炼为痰,聚饮成湿,形成胶固有形之邪,痹阻肾络;已被透出,因伏热积累已久,如火燎原,从里至外,肾气不固精微下泄,血溢络外,水停体内,热毒随经上炎,外透肌肤,凝滞骨髓,甚闭心包,上攻犯脑,累及他脏,反复如此,肾元大伤,正气大亏。

热毒之邪先扰肾络、有形之邪后阻肾络与LN活动期细胞性新月体、透明血栓、白细胞浸润及间质炎症细胞浸润,缓解期肾小球硬化、肾小管萎缩、纤维性新月体、间质纤维化的肾脏病理表现不谋而合。

5. 自古医家从伏热论治LN 古代医家论治LN不忘伏热。《金匱要略》云:“阴毒之为病……升麻鳖甲汤去雄黄、蜀椒主之”;《宣明论方》云:“得热搏其阴寒故痹,脏腑热翁然而闷也,升麻汤主之”,《临证指南医案》云:“外寒里热,痛极发厥……周身痹痛,咽干口渴……治以桂枝木、片姜黄、羚羊角等”,《温病条辨》云:“太阴温病,必发斑疹……发斑者,化斑汤主之;发疹者,银翘散主之”。

当代医家亦从此论治,王自敏教授认为从“虚、热、瘀、毒”论治,治虚不忘清热<sup>[13]</sup>;余承惠教授认为肾虚为本,湿热瘀毒为标,应注重透热避免反复<sup>[14]</sup>;吕仁和教授认为服用激素者应注意及时清热养阴,透热外达,以防复发<sup>[15]</sup>。可见从伏热论治为历代医家所共识。此外现代实验研究<sup>[16]</sup>亦表明,解毒祛瘀滋阴方对于治疗SLE、缓解肾脏病变疗效明确。

#### “伏热气郁,肾虚津耗”为LN核心病机

王教授认为伏热在LN病程进展中具有重要地位。基于系统性红斑狼疮疾病活动度评分症状表<sup>[17]</sup>,LN分为活动期与缓解期。LN伏热与新邪相引,气郁不畅,有形之邪初成,肾元虚证初现,为活动期;有形之邪阻肾日久,气阴亏虚,下耗肾阴,上亢肝阳,肾元终耗,为缓解期。故在瘀热蛰伏、气郁阻内、气阴双亏作用下,有形之邪破坏肾主水藏精之功,终酿大病。综上,伏热贯彻始终,内外合邪,气郁其中,

伤津损液,有形之邪积累肾络,致肾元受损,肝肾阴虚,终阴阳两虚。故LN核心病机为伏热气郁、肾虚津耗。

### 清热理气、补肾生津为核心治法

依托“伏热气郁,肾虚津耗”核心病机,王教授以清热理气、补肾生津为大法,活动期以伏热肝郁为主,治以清透伏热,凉血疏肝;缓解期以肝肾阴虚为主,治以滋水涵木,以防来复,并结合肾脏病理表现论治,具体如下。

1. 活动期清透伏热,凉血疏肝 此期病势急骤,内外相引,气郁于内,煎熬精血,瘀热炽盛,熏蒸肌肤、关节、孔窍,临床表现为发热,皮肤红斑,水肿,头晕耳鸣,口腔溃疡,胸胁胀满,纳呆眠差,口苦咽干,关节疼痛,血尿,蛋白尿,舌红苔黄,脉数。

王教授治以清透伏热,凉血疏肝,若在早期,热未入血,气郁明显则用桑菊饮、银翘散(《温病条辨》)合小柴胡汤(《伤寒论》)加减。该方桑叶、菊花疏风清热,连翘透热,桑枝祛风通利关节,柴胡、黄芩清热疏肝,半夏燥湿化痰,桃仁、红花活血散瘀;若在晚期,热邪迫血妄行,出现皮肤表现则用青蒿鳖甲汤合清营汤加藤类药、虫类药(《温病条辨》)透热养阴,清热凉血,搜风通络。该方丹参、牡丹皮、赤芍、栀子清热凉血,生地黄滋阴凉血,知母清热滋阴,青蒿、鳖甲入络透邪,穿山龙、土鳖虫搜风通络,青风藤、海风藤祛风除痹。食欲旺盛苔黄腻明显重用竹叶、黄连,身热舌红明显重用牡丹皮、赤芍,胸胁胀满加贯叶金丝桃疏肝解郁,眠差加炒枣仁滋阴养肝,便秘加大黄通腑化瘀,心悸加麦冬、五味子清热养心,头晕加天麻、珍珠母平抑肝阳。诸药共用,祛风不伤血,透热不耗气。

此外,根据瘀血、痰湿程度不同,肾脏病理表现见核碎裂、肾小球白细胞浸润、白金耳现象免疫复合物沉积为主,加地龙、瓜蒌、半枝莲,搜风化痰通络;见肾小球内细胞成分增多,或细胞性新月体为主,加红花、川芎、丹参、水蛭,活血通络。

2. 缓解期滋水涵木,以防来复 此期正虚无以抗邪,邪热再伏肾络,耗伤阴精,肝肾阴虚,临床表现为腰膝酸软,头晕耳鸣,肢疲神倦,少气懒言,纳差,舌红少苔,脉细数;日久阴损及阳,临床表现为畏寒肢冷,面色㿔白,下肢水肿,舌淡胖边有齿痕,脉沉。

王教授治以滋水涵木,以防来复,二至丸(《医方集解》)合五子衍宗丸(《摄生众妙方》)加减。早莲草、女贞子补益肝肾,覆盆子、枸杞子填精益髓,

车前子清热补肾,菟丝子温阳补肾。乏力易感加生黄芪固表补中,纳呆加香橼、佛手疏肝理气,心胸燥热加天麻、桑枝散热通络,口干加葛根清热生津。诸药共用,滋阴不助湿,阴中亦求阳,固本清源,可防复发。

此外,根据瘀血、痰湿程度不同,肾脏病理表现见纤维性新月体为主加当归、丹参、川芎活血化瘀,见肾小球硬化、肾小管萎缩、间质纤维化为主加鳖甲、海藻软坚散结。诸药共用,温阳不助火,滋阴不留邪。王教授强调此时施药,缓解症状,减轻激素不良反应,提高西药敏感性,有“减毒增效”之功。

### 验案举隅

患者某,女,52岁。初诊:2018年1月10日。患者主诉以血尿伴间断发热7个月来就诊,当地医院查血肌酐 $114\ \mu\text{mol/L}$ ,尿素氮 $10.26\ \text{mmol/L}$ ,尿潜血(+++),尿蛋白(+),镜下红细胞 $26/\text{HPF}$ ,24 h尿蛋白定量 $1\ 470\ \text{mg}$ ,抗双链DNA、抗核抗体、抗核小抗体、抗SSA抗体阳性,补体C3 $0.2\ \text{g/L}$ ,补体C4 $<0.07\ \text{g/L}$ 。肾活检病理示“狼疮性肾炎(IV型)”。予口服甲泼尼龙片 $48\ \text{mg}$ ,每日1次,联合环磷酰胺 $50\ \text{mg}$ ,每日2次,规律减量。现为求中医治疗,于王教授处就诊。刻下症:双目干涩疼痛,视物模糊,易汗出烦躁,头晕心悸,耳鸣。身微热,午后热甚,体温最高 $38.0\ ^\circ\text{C}$ 。口腔溃疡,面部红斑,双下肢散在紫斑。纳呆,眠差。舌暗边有瘀斑,苔薄腻,脉弦细。系统性红斑狼疮疾病活动度评分13分(黏膜溃疡、低补体、发热、抗双链DNA抗体阳性、血尿、蛋白尿)。既往史:无糖尿病、高血压病、冠心病等慢性病史。西医诊断:狼疮性肾炎IV型。中医诊断:肾脏风毒;风热瘀毒,阴虚气郁证。治法:祛风透热,滋阴疏肝。西药处方:环磷酰胺 $50\ \text{mg}$ ,每日2次,联合甲泼尼龙片 $28\ \text{mg}$ ,每日1次。中药处方:桑叶 $30\ \text{g}$ ,桑枝 $30\ \text{g}$ ,白菊花 $10\ \text{g}$ ,炒栀子 $10\ \text{g}$ ,牡丹皮 $15\ \text{g}$ ,生地黄 $30\ \text{g}$ ,酒大黄 $10\ \text{g}$ ,贯叶金丝桃 $30\ \text{g}$ ,炒枣仁 $50\ \text{g}$ ,五味子 $10\ \text{g}$ ,麦冬 $10\ \text{g}$ ,天麻 $15\ \text{g}$ ,珍珠母 $30\ \text{g}$ ,墨旱莲 $30\ \text{g}$ ,地龙 $10\ \text{g}$ 。21剂,水煎服,每日1剂分2次服用。嘱限水低盐低脂优质低蛋白饮食。

二诊(2018年1月31日):诉服完上方后,睡眠、心烦好转,身无热,纳呆仍有。舌暗,瘀斑斑淡,苔薄腻,脉沉细。辅助检查:血肌酐 $65\ \mu\text{mol/L}$ ,尿素氮 $6.02\ \text{mmol/L}$ ,血沉 $14\ \text{mm/h}$ ,抗双链DNA阴性、抗SSA抗体阴性,抗核抗体弱阳性,尿蛋白阴性,尿潜血(+++),镜下红细胞 $16/\text{HPF}$ ,24 h尿蛋白定量 $160\ \text{mg}$ 。系统性红斑狼疮疾病活动度评分4分(血



尿),予上方加刺五加20 g,菟丝子15 g,生黄芪30 g,香橼10 g,佛手10 g,葛根30 g。21剂,日1剂,水煎,分2次服用。西药处方:环磷酰胺50 mg,每日2次,联合甲泼尼龙片28 mg,每日1次。

此后规律复诊,目前甲泼尼龙片减至4 mg,每日1次,联合羟氯喹0.2 g,每日1次,以维持治疗,2年未复发。血肌酐波动在52~65  $\mu\text{mol/L}$ ,尿素氮波动在4.0~6.02 mmol/L,24 h尿蛋白定量波动在20~160 mg,血沉波动在10~20 mm/h。尿蛋白(-)至(+),尿潜血在(+)至(++)之间波动。

按:该患确诊狼疮性肾炎Ⅳ型活动期,平素性急,肝郁化火,加之外风入里,干扰真水、相火,热毒耗伤阴精,所谓“肾脱阴虚,火入膀胱腑而为溺血也”(《古今医统大全》)故血尿难愈。王教授治以祛风透热,滋阴疏肝,桑菊饮合大黄牡丹皮汤加减。该方桑叶、菊花疏风清热,桑枝祛风通利关节,牡丹皮、栀子清热凉血,生地黄滋阴凉血,酒大黄通腑化瘀,贯叶金丝桃疏肝解郁,炒枣仁滋阴养肝,麦冬、五味子清热养心,天麻、珍珠母平抑肝阳,墨旱莲补益肝肾,地龙搜风通络。而后二诊转为缓解期,在前方基础上加味,加香橼、佛手疏肝理气,葛根清热生津,生黄芪固表补中,刺五加补肾益气,菟丝子温阳补肾,诸药共用,以助激素减量,抑制LN活动,减轻肾损。

### 小结

该文总结王耀献教授多年临床经验,创新性提出LN从伏热论治,伏热是该病的发生发展重要病理因素,提出“伏热气郁,肾虚津耗”为核心病机,以清热理气、补肾生津为核心治法,丰富了临床治疗LN的治疗思路,以期为医学同仁带来该病的诊疗新思考。

### 参 考 文 献

- [1] Danchenko N, Satia J A, Anthony M S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, 2006, 15(5): 308-326
- [2] Mina R, Brunner H I. Pediatric lupus-are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus?. *Rheum Dis Clin North Am*, 2010, 36(1): 53-133
- [3] Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol*, 2012, 10(5): 604892-604901
- [4] Lee Y H, Choi S J, Ji J D, et al. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis. *Lupus*, 2016, 25(7): 727-761
- [5] Wang Z, Wang Y, Zhu R, et al. Long-term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in China: A systematic review of observational studies. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(17): e794-e803
- [6] Alarcón G S. Multiethnic lupus cohorts: What have they taught us?. *Reumatol Clin*, 2011, 7(1): 3-6
- [7] Chen Y E, Korbet S M, Katz R S, et al. Collaborative Study Group. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(1): 46-53
- [8] 张绍杰, 汤水福. 狼疮性肾炎不同中医证型免疫荧光病理的差异探讨. *广州中医药大学学报*, 2016, 33(1): 16-19
- [9] 黄高孝, 张宝成, 黎氏宝玲, 等. 基于中医“伏邪”理论探讨系统性红斑狼疮“瘀热论”病机. *亚太传统医药*, 2020, 16(3): 189-191
- [10] 漆媛媛, 王静. 狼疮性肾炎肾脏复发早期预警措施及治疗. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(6): 542-545
- [11] 刘玉宁, 方敬爱, 王珍. 从伏邪论治慢性肾脏病的思路与方法. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(2): 95-97
- [12] 辛文瀚, 冷平, 庞博, 等. 肾虚证候相关检验医学指标的筛选. *中医杂志*, 2016, 57(16): 1402-1405
- [13] 闫蒙蒙, 任永朋, 邢海燕, 等. 王自敏教授辨治狼疮性肾炎的经验及医案举隅. *浙江中医药大学学报*, 2020, 44(9): 881-884
- [14] 白牧鑫, 江燕, 孙伟. 余承惠治疗狼疮性肾炎经验. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(5): 56-58
- [15] 赵进喜. 吕仁和治疗狼疮性肾炎用药经验. *中医杂志*, 1994, 44(3): 140-141
- [16] 刘秋萍, 王明珠, 林笑颖, 等. 早期不同肠道菌群对解毒祛瘀滋阴方治疗MRL/lpr狼疮小鼠的影响. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4): 2033-2037
- [17] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(5): 342-346

(收稿日期: 2021年1月6日)