

朱彩凤教授加味补阳还五汤治疗特发性膜性肾病经验撷英

殷佳珍,朱彩凤,包自阳,李先法

(杭州市中医院,浙江 杭州 310009)

摘要:目的 总结朱彩凤教授治疗特发性膜性肾病的临床经验。方法 分析朱彩凤教授治疗特发性膜性肾病的诊治思路,总结其对特发性膜性肾病的辨证思路及治疗用药,并分析典型案例。结果 朱彩凤教授认为特发性膜性肾病的病位在肾络,主要病机为肾络受损,其病因有虚、瘀、风湿等,故朱教授认为通络为第一要务,并立足辨证施治,以补阳还五汤为基础,结合自己丰富的临证经验,灵活加减。结论 朱教授治疗特发性膜性肾病从肾络受损出发,善用加味补阳还五汤,辨证辨病相结合,取得了显著的疗效,其临床经验值得学习和推广。

关键词:膜性肾病;难治性肾病综合征;补阳还五汤;名医经验;临床经验;中医治疗

中图分类号:R269.92

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2022)08-0176-03

Experience of Professor ZHU Caifeng Using Jiawei Buyang Huanwu Decoction(加味补阳还五汤) Treating Refractory Idiopathic Membranous Nephropathy

YIN Jiazhen, ZHU Caifeng, BAO Ziyang, LI Xianfa

(Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China)

Abstract: Objective To discuss the clinical experiences and unique views of Professor ZHU Caifeng treating refractory idiopathic membranous nephropathy. Method The understanding of Professor ZHU Caifeng about the idiopathic membranous nephropathy and typical clinical case were analyzed. Result Professor ZHU Caifeng considers that the location of idiopathic membranous nephropathy is in the kidney collaterals, and the main pathogenesis is the damage of the kidney collaterals. The causes include deficiency, blood stasis, wind-damp and so on. Therefore, Professor ZHU believes that dredging collaterals is the first priority, and based on syndrome differentiation, Buyang Huanwu Decoction(补阳还五汤) is the basic prescription. Combined with his own rich clinical experience, Buyang Huanwu Decoction is used flexibly. Conclusion Professor ZHU Caifeng's experience on treating refractory idiopathic membranous nephropathy is worth to spread.

Keywords: membranous nephropathy; refractory nephrotic syndrome; Buyang Huanwu Decoction(补阳还五汤); famous doctor's experience; clinical experience; TCM therapy

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是导致中老年肾病综合征最常见的肾病病理类型,其中病因未明者称为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)^[1]。IMN的预后差别较大,大约三分之一的患者可自发性缓解,三分之一保持肾功能稳定,三分之一表现为持续性肾病综合征^[2],在那些持续性肾脏综合征的患者中,可能会有大约一半的患者10年内发展为终末期肾病^[3]。日本一肾脏病进展研究小组表明难治性肾病综合征占原发性肾病综合征的10%~12%,其中在成人中最常见的难治性肾病综合征是特发性膜性肾病^[4]。目前国内外积极均研究IMN的治疗,其中新型生物制剂、多靶点免疫治疗以及中草药为研究的热点。

朱彩凤系全国第六批老中医专家学术经验继承指导老师,浙江省名中医,博士研究生导师,治疗慢性肾脏疾病30余载,学验俱丰。根据多年的临床经验,认为膜性肾病的病位在肾

络,各种病因导致的肾络损伤是IMN的病机,而虚、瘀、风湿是其主要病因,并且贯穿疾病始终。笔者跟随朱师学习,现将朱师运用加味补阳还五汤治疗IMN的经验总结报道如下。

1 特发性膜性肾病的发病机制

1.1 西医对本病的认识 目前认为IMN的主要由特异针对足细胞的抗原成分、经自身抗体介导、补体参与^[5-6],形成膜攻击复合物,攻击足细胞,使足细胞损伤、凋亡、脱落,肾小球滤过屏障受损,大量蛋白从滤过膜漏出即形成蛋白尿^[7],而蛋白尿又可反过来加重足细胞损伤,这些一系列病理改变启动肾小球硬化进程,最终促进IMN发展至终末期肾病^[8],故IMN的发生与抗原持续存在,补体激活相关。同时IMN患者体内存在凝血及纤溶异常,最常见的并发症为深静脉血栓和栓塞。朱师认为IMN^[9]起病时肾功能异常、血抗磷脂酶A2受体抗体滴度处于较高水平,蛋白尿较大且年龄较大者治疗难度更高;其次各种并发症(如感染、血栓和栓塞的形成、低白蛋白血症、急性肾衰竭)可作为IMN的另一个难治的特征,此类患者存在胃肠道黏膜瘀血水肿,口服激素吸收欠佳影响疗效,且多为高凝状态,如若给予不适当利尿治疗,会加重血栓及栓塞形成,导致激素抵抗^[10-12]。

1.2 中医对本病的认识 中医历代著作中并无提及IMN之病名,因其临床常以高度水肿和大量蛋白尿为特征,可归属中医“水肿”“尿浊”“癃闭”“关格”“虚劳”等范畴。在既往对于

基金项目:国家中医药管理局第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教发〔2017〕29号);浙江省中医药科技计划(2020ZA080);浙江省朱彩凤名老中医专家传承工作室建设计划(2017013)

作者简介:殷佳珍(1983-),女,浙江杭州人,副主任中医师,硕士,研究方向:中医肾病。

通讯作者:朱彩凤(1962-),女,浙江杭州人,主任中医师,学士,研究方向:中医肾病。E-mail:zhcaifeng@126.com。

IMN的中医证候研究中,基本认同IMN是本虚标实之证,本虚在脾肾气虚,标实主要有血瘀、水停、痰湿、湿热等。叶传惠教授^[13]认为,IMN基本病机是脾肾气虚,水湿、瘀血、湿热互结。刘玉宁教授^[14]认为,IMN以脾肾气虚为本,瘀水互结、湿热内蕴,肝郁气滞为标。曹恩泽教授^[15]认为,IMN是肺脾肾三脏气化失调是本,瘀水、湿瘀为发病之标。陈以平^[16]认为,IMN有“虚、湿、瘀、热”四大病机,脾肾气虚是发病基本,脉络瘀滞、湿热内蕴是病理基础,久病伤阳,故可出现脾肾阳虚。谢璇等^[17]总结了有关IMN的中医诊疗相关文献,认为IMN最常见症状为水肿、乏力、纳差、大便溏等症状,辨证上最多为气阴两虚、脾肾阳虚、脾肾气虚等,也提示IMN以本虚标实为主。故目前对于膜性肾病的病机,各家都有不同意见,但病因却统一于虚、湿、瘀、热等,大部分医家认为IMN瘀血、湿浊更重,需将活水利湿贯穿全程^[18-19]。

1.3 朱彩凤教授对本病的认识 正如《素问·标本病传论篇》所言:“知标本者,万举万当”,朱师认为治病需明标本,权衡祛邪扶正,具体到IMN治病求本是最终目标,故分清标本是首要问题。对于IMN而言,朱师认为其本在于肾络受损,而肾络受损的原因可以有虚有实,不单单是以本虚为主。各种原因例如虚、瘀、风湿等均导致络伤、络瘀、络积、络闭的结果,故膜性肾病的发生和发展,与络脉的受损息息相关。

朱师从临床诊治经验中发现,膜性肾病与络病密不可分。其一、中医的络脉与西医的毛细血管存在相似的结构基础,组成肾小球的毛细血管来自于肾小动脉的逐级分支,中医的络脉由经脉支横别出又逐层细分,纵横交错遍布全身,形成脏腑组织间的网络系统,在肾脏称为肾络。其二、络脉与肾络不仅在结构通路上相吻合,在气血运行上亦有气血流缓、末端连通、津血互换、双向流动的显著特点。其三、生理功能类似,《灵枢·痼疽》有“中焦出气如露,上注溪谷而渗孙脉,血和则孙脉先满,溢乃注于络脉”的论述,反映了络脉具有满溢灌注、渗布血气于全身的生理功能。而肾脏具有丰富的血量供应,是全身血流量最多的器官,现代医学发现肾小球是物质代谢的基本形态功能单位,络脉与肾脏存在生理上的同一性。其四、相似的病证特点,络病的主要临床特征可概括为“久、瘀、顽、杂”,表现为难治性,反复性,缠绵性久病。而膜性肾病是慢性肾脏病的常见病理类型之一,病程往往较长,部分患者能自发缓解,但仍有50%以上患者病情可进展,逐渐出现肾功能损伤。气不行血,气滞津停而致络脉瘀阻;气血不足,无法祛邪外出,致使邪气滞留,与瘀血结于内,引发内风扰动,使疾病缠绵难愈。其五、微观辨证同类比象,络病存在络脉损伤,而膜性肾病可见基底膜增厚,朱师认为免疫复合物在上皮下沉积,而导致的基底膜增厚之病理变化可归于中医微观辨证之“瘀血”证,为肾内微瘀积之表现。

朱师认为膜性肾病其本在肾络受损,即“肾小球基膜上皮细胞下弥漫的免疫复合物沉着”,而正气不足是其致病证候之一,随着现代医学的发展和微观辨证的完善,风湿症和瘀血症是两个重要的证候,风湿症既是使动因素又是加重因素,风湿症和瘀血症不仅仅贯穿于疾病的始终,更影响着疾病的发展和预后。膜性肾病是一个从络伤到络瘀到络积继而络闭的过程,病机为肾络亏虚,气血津液亏乏,络道不利,久则络脉郁滞,气机不利,不能行血,血脉瘀滞,肾络由虚而郁,由郁而瘀。肾虚则精微失藏而外泄导致蛋白尿,而病程中常因气虚无以推血,则血必有瘀;瘀血形成之后又可作为新的致病因素而阻滞经络,障碍气化,从而形成瘀、水互结之病理;而肾“上皮下免疫复合物沉积,基底膜增厚”等病理变化可归于中医微观辨证之

“瘀血”证,为肾内微瘀积之表现;IMN患者肾小球硬化,小管萎缩,间质萎缩,基底膜增厚之类则与络闭相关,故IMN的治以通络为第一要务。

2 辨证论治

2.1 补虚通络 适用于肾络失于荣养的证候。本法为清代名医叶天士首倡,并提出“大凡络虚,通补最宜”之说。肾络失荣即为肾中精气阴阳不足。气虚不能充养,阳虚络失温运,血虚不能滋荣,阴虚络道涩滞。因此,补虚通络体现在本虚证的整体调节,通过调理脏腑气机阴阳,气机升降出入,以助通络。临床常予益气补血,养阴填精,荣养络脉,以补药之体作通药之用。络虚通补类药物,益气常用生黄芪、党参,取其大补元气,气旺而行;阴血涩少,络道失荣者,治以麦门冬、沙参滋阴生津;当归、阿胶养血活血,滋荣络脉。在膜性肾病治疗中,朱师喜用生黄芪,配伍活血药,使气旺血行而治本,祛瘀通络而治标,且补气而不壅滞,活血而不伤正。同时杜仲补肝肾,强筋骨,牛膝功效活血通经,补肝肾,强筋骨,利水通淋,引火下行。朱师常将杜仲、牛膝用于肾气亏虚者,亦用作引经药。两药合用可以增强补肝肾,强筋骨之功,用治肝肾不足,精气亏损引起的腰膝酸痛,筋骨痿软等症状,亦可引药直达肾所^[20]。

2.2 化瘀通络 主要适用于络脉瘀阻,肾内瘀积者。宏观辨证瘀血证见面色黧黑,皮下紫斑、瘀点,肌肤甲错,疼痛固定不移或刺痛,舌质紫黯或有瘀点瘀斑,脉沉涩等;或蛋白尿、血尿经久不愈。为久病入络,气机阻滞,瘀血凝聚,瘀久则络破血溢,渗于膀胱而表现为血尿、蛋白尿;或肾病综合征患者相关检查提示存在血液高凝状态等。朱师强调宏观与微观辨证相结合,认为微观上肾络瘀阻证包括肾络不和(肾小球毛细血管袢皱缩、塌陷)、死血凝着(肾内微血栓)和肾内微瘀积(局灶节段性或弥漫性肾小球硬化),喜用当归、川芎合用改善微循环,配合丹参、赤芍等活血药,在存在肾内微瘀积时喜用莪术、落得打化瘀消癥。且络病之初,络气郁闭,辛香草木之品或可疏畅如桃仁、赤芍、川芎、牡丹皮、益母草、郁金、莪术等。然而久瘀入络,肾络瘀阻,非草木药物所能奏效,惟虫类通络药物性善走窜,剔邪搜络,散结化积,独善其功。常用药物有地龙、水蛭等。现代药理研究普遍证实,该类物质一般具有抑制血栓形成,降低血小板聚集性和黏附性等作用^[21]。

2.3 祛风通络 风邪不解,日久入络,潜伏于肾,发为肾风,伏机待发;又肾为水脏,内寄相火,风邪内乘,扰动肾水,搅动相火,形成肾中之风,加之体外风伤肾,日久风邪隐伏于肾络,造成风伏肾络的病机状态。祛风通络之含义在于祛肾络之风邪;补肾络之虚损;通肾络之瘀滞,才能使慢性肾病向好乃至痊愈。我师常用雷公藤、忍冬藤、青风藤、鸡血藤等,重在祛风散结通络。

补阳还五汤出自清代王清任《医林改错》。全方补气而不壅滞,活血又不伤正,共奏益气活血祛瘀之效。方中黄芪大补元气,使气旺以促血行,为君药;当归尾活血通络而不伤血,为臣药;赤芍、川芎、桃仁、红花活血祛瘀,为佐药;地龙通经活络,周行全身以行药力,为使药。“治病之要诀,在明白气血”,补阳还五汤,原为治半身不遂之名方,但在临床实践中绝非仅用于半身不遂症,只要气虚血瘀所致之疾,均可运用本方化裁治之。朱师在临证时将其加以化裁,去红花,加丹参、莪术、落得打、米仁、焦山楂,加大该方化瘀消癥的功效,组成基本方(黄芪30g,地龙6g,当归10g,赤芍6g,川芎15g,桃仁6g,丹参10g,生米仁30g,焦山楂15g,莪术15g,落得打30g)。IMN长期迁延不愈过程中又易生感染、急性肾损伤等变证,邪气蕴结不解谓之为毒,当合并感染时常加清湿热、解热毒之类。并常

配徐长卿 10 g, 半枝莲 15 g, 白花蛇舌草 15 g 祛风除湿, 金樱子 10 g, 芡实 10 g 健脾益肾固涩。朱师认为 IMN“治疗当以‘通’立法,‘治水先治血’,活血化瘀则血通水去。在治疗时常加入丹参、当归、川芎、莪术、益母草等活血化瘀通络药物配合进行治疗。同时朱教授尤其重视虫类药物的使用,地龙、水蛭等虫类药物擅长搜剔瘀,相比植物类活血药物,具有更强的破瘀通络作用,能加强肾脏血液循环,改善纤维化,更为有效地改善患者的病情。“气为血之帅”,气能行血,益气、行气能加强活血化瘀的作用,与活血化瘀法配合使用,如能贯彻治疗始终,对提高 IMN 的治疗效果有着明显的帮助。

3 病案举例

王某某,男,42岁,2014年时患者因尿中有泡沫,肾穿刺提示:“膜性肾病(1期)”,24 h 尿蛋白定量 6.68 g/d,予ARB + 中药治疗4个月,尿蛋白定量仍较多(4.75 g/d),2015年初加用泼尼松龙片 30 mg/d + FK506 1 mg 2次/d,蛋白尿较减少,2015年24 h 尿蛋白定量 0.29 g/d。后停用FK506,激素逐渐撤减。门诊定期随诊查尿蛋白:2+ ~ 3+,10 d前患者小便泡沫增多,2017年末查24 h 尿蛋白定量 6.68 g。2018年再次入院查:尿常规:蛋白3+,红细胞-,总蛋白 52.3 g/L,血清白蛋白 27.3 g/L,胆固醇 6.41 mmol/L,低密度脂蛋白 3.96 mmol/L,血尿酸 267 μmol/L,肌酐 52 μmol/L;血常规:白细胞计数 $8.52 \times 10^9/L$,血红蛋白 135 g/L,血小板计数 $335 \times 10^9/L$;24 h 蛋白定量 3.20 g/24 h,肾小球滤过率 133.6 mL/min。入院后予以强的松龙片 40 mg/d 及雷公藤多苷片及洛汀新降蛋白治疗,刻下症见:双下肢浮肿,尿中泡沫增多,乏力腰酸,食欲不振,眠差多梦。舌淡黯苔薄白,脉沉弦。证属脾肾气虚、肾络瘀滞。治法:补气行血,化瘀通络。处方:补阳还五汤加减。予以:黄芪 60 g,酒地龙 6 g,当归 10 g,赤芍 6 g,川芎 15 g,丹参 10 g,煨山桃仁 6 g,薏苡仁 30 g,山楂炭 15 g,莪术 15 g,落得打 30 g,半枝莲 15 g,白花蛇舌草 15 g,芡实 10 g。患者易烦躁,睡眠差,加用片姜黄、垂盆草疏肝护肝。长期守方,后逐渐减量激素用量,6月后停用雷公藤多苷片,1年后停用强的松龙片,尿常规蛋白转阴,定期门诊复查,2019年9月查24 h 尿蛋白定量:0.02 g/d,2020年6月复查24 h 尿蛋白定量 0.21 g/d 白蛋白 46.9 g/L,肌酐 50 μmol/L,继续洛汀新,间断予以中药治疗,以巩固疗效,防止复发。

患者活动时蛋白尿 6.68 g/d,朱彩凤教授认为当24 h 尿蛋白 <4.0 g 时辨为气虚血瘀证更合适,>4.0 g 时,除气虚血瘀证外合并风湿扰肾证,在补阳还五汤的基础上酌情加用祛风除湿中药,或雷公藤多苷片、FK506、环磷酰胺等。加大补气用量,为清代名医叶天士首倡,并提出“大凡络虚,通补最宜”之说。予以黄芪 60 g,取其大补元气,气旺而行之意。

4 小结

IMN 的治疗目前主要以积极且适当的运用激素及免疫抑制剂为主,如何发挥中医药优势增效减毒是关键。朱师认为 IMN 的病位在肾络,其本在肾络受损,治疗以通络为第一要务。总结了“益气化瘀祛风”的治疗方法,加减应用补阳还五汤治疗 RIMN。所谓“大气一转,其气乃散”,气机顺畅,则水湿自消。选黄芪作为补气第一要药,是因为黄芪有补气、固表、摄精、祛毒、和营、利水的功效,且无留滞之弊,大剂量黄芪的功用更为显著,即元气得以运转,则水邪自然消散。现代药理研究证明,黄芪有利尿作用^[22],而且持续时间长;能降低蛋白尿的排泄,这与黄芪的摄精作用相吻合;黄芪还可扩张血管,改善肾血流量,降低尿素氮,提高血浆蛋白,调整免疫平衡,减轻免疫复合物对肾小管基膜的损害,故临证时黄芪剂量常常 30 ~ 60

g。同时使用补阳还五汤加减治疗 RIMN 时,她也常强调该病治疗短期内难以取得速效,需在辨证准确的基础上,耐心守法守方,正所谓“守方为第一要着”“效不更方”。对于 IMN 的治疗她强调活血通络法应始终贯穿全程;同时要重视虫类药物的使用;在祛瘀的同时,重视“扶助正气”,如在治疗血栓形成时,应考虑到患者的基础原发病,祛瘀的同时需兼顾培补脾肾之气;当使用清化湿热法治疗膜性肾病时,要掌握苦寒药的量和度,过量或滥用会损伤脾胃,使得机体运化水湿乏力,诱发或加重瘀血证。朱师加味补阳还五汤治疗 IMN,有较好的临床疗效且不良反应较少,可以达到部分或全部缓解病情,可在临床推广。

参考文献

- [1] XU J, HU X F, XIE J Y, et al. Management of membranous nephropathy in asia[J]. Kidney Dis (Basel), 2015, 1(2): 119-125.
- [2] AGNES B FOGO, MARK A LUSCO, BEHZAD NAJAFIAN, et al. Aikd atlas of renal pathology: membranous nephropathy[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2015, 66(3): 15-17.
- [3] FERVENZA F C, APPLE G B, BARVOUR S J, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 381(1): 36-46.
- [4] TAKAO SAITO. Refractory nephrotic syndrome[J]. Nihon Rinsho, 2004, 62(10): 1794-1799.
- [5] RONCO PIERRE, DEBIEC HANNA. Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4): 564-569.
- [6] 李珺, 刘刚, 赵明辉. 补体参与特发性膜性肾病发病机制的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26(12): 934-938.
- [7] 邹德平, 曹灵. C5b-9 的形成与膜性肾病发病机制的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(6): 365-367.
- [8] 宋爱凤, 杨巧芳, 沈敬华. 足细胞损伤与膜性肾病的研究进展[J]. 中国医药科学, 2013, 3(23): 49-51.
- [9] 蓝佳琦. 肾功能下降和肾病范围蛋白尿的成人特发性膜性肾病患者临床病理资料分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2017.
- [10] 李忠. 难治性肾病综合征治疗对策及原因分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(9): 178-180.
- [11] 李世军, 刘志红. 肾病综合征静脉血栓栓塞的临床表现与诊断[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(5): 464-467.
- [12] 吴燕, 刘志红. 肾病综合征血栓的诊断处理[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(5): 449-450.
- [13] 杨永超, 刘晓春, 马宝梅, 等. 叶传惠教授治疗特发性膜性肾病经验[J]. 陕西中医, 2015, 36(1): 78-80.
- [14] 张海涛, 马雷. 刘玉宁教授治疗特发性膜性肾病的经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(1): 4-5.
- [15] 方华, 曹恩泽. 治疗膜性肾病经验[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(9): 833-834.
- [16] 陈以平. 探索中医辨证与肾脏病理分型之关系[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(11): 946-948.
- [17] 谢璇, 王暴魁, 蔡倩, 等. 特发性膜性肾病中医文献研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(2): 139-141.
- [18] 刘志强, 孙雪艳, 崔方强, 等. 赵文景教授诊治难治性特发性膜性肾病经验撷英[J]. 四川中医, 2020, 38(5): 20-23.
- [19] 王方, 何丹, 孙云松. 难治性特发性膜性肾病的中医药诊治进展[J]. 黑龙江中医药, 2017, 46(5): 55-57.
- [20] 叶晴晴, 朱彩凤. 朱彩凤治疗肾病常用药对举隅[J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(4): 259-260.
- [21] 赖开辉, 赵刚. 赵刚运用玉肾露联合藤类药治疗肾性蛋白尿经验[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(3): 25-27.
- [22] 吕琴, 赵文晓, 孔祥琳, 等. 黄芪利水功效药理机制研究进展[J]. 中成药, 2021, 43(3): 729-732.