

“中气不足,溲便为之变”和三焦的“通利水气,分别清浊”理论在临床期糖尿病肾病中治疗意义

牟新¹,柴可夫²

(1. 杭州市红十字会医院,浙江 杭州 310003; 2. 浙江中医药大学,浙江 杭州 310053)

摘 要: 提出糖尿病肾病的“中气不足,溲便为之变”和三焦的“通利水气,分别清浊”发病机理,并通过理论、临床实践到证候学研究,结合动物实验的机制进行探讨,建立具有创新性的糖尿病肾病中医病因学理论,促进中医学学术进步,并为糖尿病肾病早期干预的可行性奠定坚实的研究基础。

关键词: 糖尿病肾病; 早期干预; 中医药疗法

中图分类号: R587.1

文献标志码: B

文章编号: 1673-7717(2014)11-2578-03

Discussion on Middle – Jiao Qi Deficiency Leading to Urine and Defecation Change and Dredging and Differentiation Clear and Turbid Theory in Treatment of Diabetic Nephropathy

MOU Xin¹, Chai Kefu²

(1. Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou 310003 Zhejiang, China;

2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053 Zhejiang, China)

Abstract: This paper put forward the deficiency of qi in middle – Jiao leading to urine and defecation change and the dredging moisture and differentiating the clear and turbid in diabetic nephropathy and through the theoretical discussion, clinical practice and research on the syndromes of animal experiments, binding mechanism, it established the innovative diabetic nephropathy etiology of Chinese medicine theory, promotes Chinese academic progress, the feasibility, providing a solid research foundation for early intervention of diabetic nephropathy.

Key words: diabetic nephropathy; early intervention; treatment of traditional Chinese medicine

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(Diabetes mellitus, DM)最主要的微血管并发症之一,也是导致慢性肾衰竭的主要原因之一。在中国,最新流行病学研究表明^[1],普通成年人(20岁)中,约9420万患有糖尿病(占9.7%),糖尿病已经形成流行性的趋势。目前,不论在发达国家还是发展中国家,糖尿病都是导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的主要原因,透析和肾移植为社会和家庭带来了沉重的经济负担。在日本,从1983年到2005年,因为糖尿病肾病要进行肾脏替代治疗的患者增长了7倍,占有新诊断需要替代治疗的患者人数的40%^[2]。

因此我们认为,糖尿病肾病已经成为众多国家面临的一个主要的公共卫生问题,亟待预防和治疗工作的进一步开展。中医药疗法在防治临床期糖尿病肾病的过程中具有

独特的优势,我们经过多年来针对该病的证候学、中医药的临床疗效、中医药的治疗机理等多方面的研究,认识到该病症状复杂多变,虚实夹杂,而中医的辨证论治之精髓,往往可以整体把握疾病状态,提出“补益中气,通利三焦”的治疗思路,具有较好的理论和临床价值。

1 “中气不足,溲便为之变”和三焦的“通利水气,分别清浊”理论渊源

“中气不足,溲便为之变”语出《灵枢·口问篇》,“上气不足,脑为之不满,耳为之苦鸣,头为之苦倾,目为之眩;中气不足,溲便为之变,肠为之苦鸣;下气不足,则乃为痿厥心惋。”而中气者,指中焦脾胃之气也。脾胃为后天之本,主运化,乃气血生化之源;且居于人体之中,为人体气机升降之枢纽。水谷精微的运化和传输以及二便之正常排泄,皆赖中气为之传输。

中医学认为,人体水液的代谢和脾、肺、肾、三焦等脏腑关系密切,肾主水液,而其所主之水液源于中焦脾胃运化的传输。只有脾胃的运化功能正常,人体内的津液代谢方能不断地进行传输升清,小便才能通利。此即《素问·经脉别论》所谓“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上

收稿日期: 2014-07-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(30801467, 81273623); 浙江省中医药管理局项目(2008Z005)

作者简介: 牟新(1975-),男,山东人,副主任中医师,博士后,研究方向: 中医药防治糖尿病及其并发症。

归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并引”的过程,由于二便发生或排泄均与中气健旺相关,其功能的正常与否直接反映在二便改变上,所以在临床中针对二便异常辨证时,我们不仅要考虑到肾与膀胱的气化功能,还要考虑中气的充足与否。诚如张景岳所云“肾主下焦,开窍于二阴,水谷入胃,清者由前阴而出,浊者由后阴而出……”前后二阴之出与不出,水谷饮食之能否分清别浊,主要是脾胃运化水谷的结果。糖尿病肾病有别于其他类型的继发性肾脏损害,如高尿酸性肾病、高血压肾损害等,患者以大量蛋白尿为主的,而大量精微物质的流出和脾胃的清别浊功能以及固摄作用有关。

此外,水液代谢虽由胃、脾、肺、肾、肠、膀胱等脏腑共同协作而完成,但人体水液的升降出入,周身环流,则必须以三焦为通道才能实现。正如《灵枢·本输》说“三焦者,中渎之府也,水道出焉,属膀胱,是孤之府也。”也可以说,三焦水道的通利与否不仅影响到水液运行的迟速,而且也必然影响到有关脏腑对水液的输布与排泄功能。如果三焦水道不利,则脾、肺、肾等脏腑调节水液的功能将难以实现,引起水液代谢的失常,水液输布与排泄障碍,产生痰饮、水肿等病变。正如《类经·藏象类》所说“上焦不治,则水泛高原;中焦不治,则水留中脘;下焦不治,则水乱二便。”由此可见二便的异常和下焦关系密切。

我们知道,下焦主要指下腹部,包括肾、膀胱及大小肠。《难经·三十一难》说“下焦……主分别清浊,主出而不内,以传道也。”是说下焦的主要生理功能为分别清浊,排泄二便。如《灵枢·营卫生会》说“下焦者,别回肠,注于膀胱而渗入焉。故水谷者,常并居于胃中,成糟粕而俱下于大肠,而成下焦。渗而俱下,泌别清浊,循下焦而渗入膀胱焉。”就是说下焦有排泄二便的作用。而下焦之所以能“分别清浊”和位于人体下焦的部分脏器的功能有关:一是肾与膀胱,水液在肾与膀胱的气化作用下,清者留存于体内,浊者以小便形式排出体外。概括为“下焦如渎”。所谓“如渎”,是形容下焦肾与膀胱排泄水液作用,犹如疏通沟渠,使水浊不断外流的状态。即是肾与膀胱的生成和排泄小便的作用。二是大小肠的功能,水谷通过小肠的化物、泌别与大肠的传导、变化,将精微物质吸收,糟粕形成大便而排出体外。当然,三焦的通利与否还离不开其他脏腑的参与:一是脾胃,脾胃位于中焦,是三焦水道的中转站,精微物质通过三焦传输到肺则需要脾的升清作用,而糟粕物质下输大肠离不开胃的降浊功能。因此,当中气不足时则出现精微不升而从二便流出,就糖尿病肾病患者而言就会出现大量蛋白尿的临床表现。二是肝,肝主疏泄,可以调畅周身气机,因此中焦脾胃气机的升降依赖于肝的疏泄作用,一旦肝失疏泄则会出现气机升降异常,水液代谢受阻。

2 糖尿病肾病的“中气不足”和“三焦不利”病机

糖尿病肾病是继发在糖尿病基础上的肾脏损害,早期以蛋白尿为主,后期出现水肿、关格等危重证候,其病机多因消渴病日久阴虚内热,内热伤阴耗气,可致气阴两虚以致阴阳俱虚,久病入络,热结、气滞、血瘀、痰湿互相影响,致肾

体受损,肾用失司,导致糖尿病肾病发生。气虚,精微不固,则精微下流,肾气虚、气化不行,则水湿内停,故可出现尿蛋白、水肿表现。病情再进一步发展,肾元受损,浊毒内生,浊毒内伤气血,进一步损伤肾元,败坏五脏,则可进展为气虚、血虚、阴阳俱虚,五脏同病,三焦闭塞,气机逆乱,终成尿少、呕逆、不能食“关格”危症。

而作为以蛋白尿为主要表现的临床期糖尿病肾病,则和中气不足,中焦升清降浊功能失常有关,盖人体尿液之正常排泄,赖肾之气化、脾之转输、肺之肃降,而脾胃又为气血生化之源,不断化生气血以濡养五脏六腑,四肢百骸。中气不足,则升清不能,转输失常,清浊升降无序,精微物质直趋而下形成蛋白尿。

糖尿病本身就存在肝郁气滞病机,即《内经》所谓“刚者多怒,怒则气上逆,……故为消瘴”的论述,提示消瘴发生与情绪波动有关。而肝主情志,所以,消渴病发生与厥阴肝脏密切相关。《金匱要略·消渴病篇》开宗明义“厥阴之为病,消渴,气上撞心,心中疼热”。后世如明清医家黄元卿、郑钦安等,对此则又有发挥,曾予系统论述。随着生活节奏的加快和工作生活压力的增大,情志致病已经作为一个非常重要的重要因素越来越受到众多医家的重视,再者糖尿病患者病程较长,并发症较多而严重,长期的饮食控制等不良因素的刺激均导致糖尿病患者存在肝郁气滞病机,肝作为调畅情志的重要脏器,和糖尿病及其并发症的发生密切相关。糖尿病日久,肝失疏泄,三焦泌别清浊失常,水液通利受阻,则出现蛋白尿、水肿等临床表现。

3 证候学研究认为“气虚证”是糖尿病肾病常见证型的基础

中医药疗法在防治糖尿病肾病的过程中具有独特的优势,而证候实质的研究是中医理论现代化研究的主要领域,对于将中医药理论纳入现代自然科学体系有着举足轻重的作用。因此,糖尿病肾病的证候学研究一直是国内学者研究的热点^[3-5]。

倪斌^[6]观察78例不同阶段DN患者证候表现,按五脏和气血阴阳辨证进行积分分类统计。结果显示本病本虚证的特点是以肾为本,肾元不足,由虚致损,由损而衰是本病的基本病机演变,是DN发生及发展的内在基础和主要矛盾,DN以脾为枢,脾气虚弱是DN转化及进展的关键因素,气阴两虚证贯穿始终,是最基本的证型,阴阳两虚是DN最终转归。谢桂权^[7]等对珠三角地区的医院的DN病历进行筛选研究认为DN患者中医证型特点有:虚证中,五脏虚以肾虚证、脾虚证多见;气血阴阳虚证中以阴虚、气虚证多见;复合虚证中以气阴两虚证、脾肾气虚证多见。实证中以血瘀证、湿热证最多见。病属本虚标实,虚以气阴两虚为主,病位主要在脾肾;实则以瘀血内阻为主。气阴两虚、肾络瘀阻为DN的病机关键。

“十五”期间,我们曾经对195例糖尿病肾病肾功能不全患者采用各个条目出现的次数和频率的方法对中医症状分布情况进行研究^[8],发现195例糖尿病肾病肾功能不全代偿期患者按照出现频率排在前十位的症状依次是:神疲

乏力;夜尿频多;全身困倦;面足浮肿;少气懒言;腰膝怕冷;怕热汗出,或有盗汗;易自汗;畏寒肢冷;大便不通。而70例糖尿病肾病肾功能不全失代偿期患者按照出现频率排在前10位的症状依次是:神疲乏力;夜尿频多;面足浮肿;腰膝怕冷;畏寒肢冷;少气懒言;口唇舌紫,或紫黯、瘀斑、舌下脉紫努张;全身困倦;舌胖苔白;脉沉细缓。可见代表气虚证的症状出现频率最高。

我们利用离群程度法、主成分分析、逐步回归和主观评测法等常用方法对糖尿病肾病中医证候调查表条目池中的条目进行筛选,使内部一致性和稳定性较好的条目入选,从而获取了糖尿病肾病中医证候调查初步量表^[9]。我们采用该调查表曾对360例2型糖尿病和DN患者进行横断面研究^[10-12],对DN人群不同证候进行分析,聚类分析结果显示:糖尿病肾病的79个症状条目可聚为8类,而根据临床经验将部分条目进行合并得出糖尿病肾病的以下7个证候分型:①气阴两虚,兼有气滞证;②阴阳俱虚,热结水停血瘀证;③气阴两虚,兼有湿热证;④阴阳俱虚,血瘀夹热证;⑤气阴两虚,兼有郁热证;⑥阴阳俱虚,湿热内郁证;⑦阴虚热结证,共七型。由此可见,气虚证兼有气滞证是糖尿病肾病患者的常见证型。

众所周知,糖尿病病机方面,内热伤阴是其基本特点。一般说来,糖尿病与脾胃肝肾等多脏相关,阴虚可表现为肺阴、胃阴、肝阴、肾阴不足,其中肾阴不足最为关键;内热可表现为肺热、胃热、肾之虚火,但胃肠结热更为多见。临床上也常见湿热、痰火、郁热诸邪,火热伤阴,而成为消渴病发病基础。此内热是壮火,“壮火食气”,不仅可伤阴,又可耗气,所以气阴两虚证多见。糖尿病肾病则因糖尿病日久,气虚更甚,固摄失司而见精微随小便而出,三焦气化无力而见清浊泌别失常,水液代谢紊乱,出现水肿、关格重症。

正是认识到糖尿病肾病的这种病因病机,因此在治疗中就提示我们采用补益中气,疏理三焦的方法进行辨证论治。通过补益升提中焦脾胃之气,起到固摄精微物质,清气升而浊气自降;通过疏理三焦使得三焦气化得畅,分清别浊,恢复正常的水液代谢。

4 补益中气,疏理三焦的治疗方法对糖尿病肾病动物模型的治疗机理

正式基于以上认识,我们曾经探讨了“补益中气,疏理三焦”的肾消方对糖尿病肾病大鼠的疗效机制,取得了较为满意的临床效果。研究发现:肾消方能够降低实验性糖尿病肾病大鼠尿蛋白,抑制血清BUN及Scr,具有一定的保护肾功能作用,能够改善肾脏组织病理学改变,一定程度的缓解肾脏病理损伤。肾消方组和厄贝沙坦组的肾小球所见类似的病理改变,均较模型组明显减轻,其中中药治疗组间质纤维化病变不典型,基底膜有部分增厚,肾小球纤维化成分较少,绝大部分毛细血管腔处于开放状态。厄贝沙坦组肾小球毛细血管开放良好,基底膜少量增厚,细胞外基质增多。病理形态学观察显示肾消方对实验性糖尿病肾病大鼠肾小球、小管及间质皆有明显的保护和修复作用,厄贝沙坦对以上病变也有一定程度的保护作用。

实验性糖尿病肾病大鼠模型在发生糖尿病肾病过程中肾组织一氧化氮(NO)含量较假手术组明显降低,ET-1(内皮素-1)则明显升高,提示二者在糖尿病肾病发病中起重要作用。而肾消方能改善糖尿病肾病模型所造成的NO表达减少和ET释放增多,从而一定程度的调节二者之间的拮抗平衡,进而改善肾脏内皮细胞损伤,延缓肾小球硬化进程。肾消方组通过抑制蛋白激酶C(PKC)的活性,进而改善肾脏内的氧化应激,从而延缓糖尿病肾病的病程^[13];而且肾消方能降低DN大鼠肾脏p22phox蛋白表达,升高肾脏Cu-Zn-SOD蛋白表达,减少蛋白尿,提示厄贝沙坦可以显著降低DN大鼠肾脏氧化应激水平,减轻氧化应激对肾组织的损伤,产生肾脏保护作用^[14]。

参考文献

- [1] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362: 1090-101.
- [2] Yamagata K, Iseki K, Nittak K, Imai H, Iton Y, Matsuo S, et al. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening [J]. Clin Exp Nephrol, 2008, 12(1): 1-8.
- [3] 丁英钧,王世东,傅强,等. 糖尿病肾病中医证型文献评价 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(2): 183-185.
- [4] 杨丽平,李平,杜金行,等. 350例2型糖尿病肾病患者中医证候分布及其与实验室指标的相关分析 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 686-688.
- [5] 邓德强,李靖,施桥发. 糖尿病肾病中医证候学的数理研究 [J]. 药品评价, 2010, 7(5): 26-28.
- [6] 倪斌. 糖尿病肾病的本虚证研究 [J]. 江苏中医药, 2005, 25(6): 13-14.
- [7] 谢桂权,雷天香,钟云良,等. 糖尿病肾病患者中医证候及证型特点研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2008, 25(4): 362-266.
- [8] 牟新,周旦阳,赵进喜. 265例糖尿病肾病肾功能不全患者中医证候学研究 [J]. 新中医, 2007, 39(5): 84-85.
- [9] 牟新,赵进喜,刘文洪,等. 糖尿病肾病中医证候量表条目初筛 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(1): 47-49.
- [10] 牟新,赵进喜,刘文洪,等. 糖尿病肾病中医体质易感性与基因多态性探析 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(6): 1181-1183.
- [11] 牟新,赵进喜,刘文洪,等. 试论糖尿病肾病中医体质易感性和证候多样性 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(11): 1771-1773.
- [12] MOU Xin, LIU Wen-hong, ZHOU Dan-yang, et al. Association of Chinese Medicine Constitution Susceptibility to Diabetic Nephropathy and TGF- β 1 (T869C) Gene Polymorphism [J]. Chinese journal of integrative medicine, 2011, 17(9): 680-684.
- [13] 牟新,刘文洪,周旦阳,等. 肾消方对糖尿病肾病大鼠肾脏NADPH氧化酶表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2012, 19(2): 120.
- [14] 周旦阳,牟新,刘文洪,等. 益气温阳化痰法对糖尿病肾病大鼠肾脏蛋白激酶C活性的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 12(9): 2465-2467.