

从中医阴阳本体结构理论探讨肾纤维化的机制与治疗

刘朝业¹, 张威英¹, 胡军福¹, 赵宁博¹, 钟建²

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院肾病科, 广西南宁 530023)

摘 要: 从中医阴阳本体结构理论对肾纤维化形成机制及治疗进行论述, 认为在肾纤维化中, 以炎症反应、细胞外基质异常沉积为特征的慢性病理过程与中医学“内阳外阴状态”渐变为“内阴外阳状态”的微观病理变化过程高度相似性。以温阳活血通络为基本治则的辨证论治对改善肾纤维化患者预后意义重大。

关键词: 肾纤维化; 阴阳本体结构; 温阳活血通络法; 微癥积理论

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2018)03-0638-03

Study on Mechanism and Treatment of Renal Fibrosis Based on Theory of Yin And Yang

LIU Chaoye¹, ZHANG Weiyang¹, HU Junfu¹, ZHAO Ningbo¹, ZHONG Jian²

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China;

2. Department of Nephrology in The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: Through discussion on ontology structure formation mechanism and treatment of renal fibrosis from Yin and Yang theory, it finds out that the chronic renal fibrosis, characterized by inflammation and abnormal deposition of extracellular matrix is highly similar to the microscopic pathological changes of the internal Yang and external Yin state of Chinese medicine changing into the internal Yin and external Yang state in TCM. Syndrome differentiation and treatment based on warming Yang, activating blood circulation and dredging collaterals is of great significance to improve the prognosis of patients with renal fibrosis.

Key words: renal fibrosis; structure of Yin and Yang; warming Yang and activating blood circulation and dredging collaterals; micro accumulation theory

肾脏纤维化(Renal interstitial fibrosis, RIF)是一种严重的肾脏病理改变,是肾脏的功能由健康到损伤,再到毁损,直至功能丧失的渐进过程。随着瘢痕组织的不断形成,肾脏功能呈现进行性下降,最终表现为终末期肾衰竭(尿毒症)。目前,现代医学对肾纤维化的形成机制尚未完全阐明,至今仍未能找出有针对性的防治措施^[1]。而中医药在防治肾脏疾病方面有深厚的积淀,不仅在病因病机、辨证用药等方面有大量的文献论述,且许多临床及基础研究均证实了中医药干预RIF的有效性。因此,如何在中医理论指导下进一步丰富和拓宽RIF的理论及临床研究,是目前中医肾病学者的重要使命。

阴阳学说是中医学的传统基石,运用阴阳理论阐述人体的生理及病理,是中医学辨证论治的重要方法。万物由天地阴阳交感合和而生,皆寓涵阴阳,阴阳是自然界中各种事物发展、成熟、衰落和死亡的原动力,阴阳关系的正常与

否,直接影响到人体生理和病理。近年,唐农教授^[2]就此提出了阴阳本体结构理论,认为人体阴阳的体、用关系对维持人体阴阳平衡密切相关,故笔者试从中医阴阳的本体结构理论探讨肾纤维化发病机制,并从中阐述温阳活血通络法在肾纤维化中应用的前景。

1 阴阳本体结构

《素问·保命全形论》云“人生有形,不离阴阳。”《淮南子·汜论训》曰“和者,阴阳调……阴阳相接,乃能成和。”上述条文均体现阴阳的重要性,只有在阴阳调和、阴阳保持一种动态的常衡平衡下,才能使人体免受疾病困扰。近年来,唐农教授^[2]以阴阳结构与疾病发生关系为切入点,提出中医阴阳结构体用学说,这无疑是中医界阐述生命和事物发展运动起源的又一新的学说。

从《周易》乾坤泰否坎离卦象中反映阴阳之体、用关系对自然界生命现象的重要性。《周易》乾卦,由六阳爻组成,卦象是下乾上乾,主动主升,向上向外。坤卦,由六阴爻组成,卦象是坤上坤下,主静主降,向下向内。泰卦,由三阳爻和三阴爻组成,卦象是坤上乾下,乾为阳,向外主升,坤为阴,向内主降,二者之间走向交合。否卦,由三阳爻和三阴爻组成,卦象是乾上坤下,两者的走向为离决。因此,唐农教授^[2]认为人体阴阳原本就是内阳外阴结构,使阳气相对

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360536)

作者简介: 刘朝业(1989-),男,广西灵山人,医师,硕士,研究方向: 中西医结合防治慢性肾脏疾病。

通讯作者: 钟建(1975-),男,广西苍梧人,教授,硕士研究生导师,博士后,研究方向: 中西医结合治疗肾脏病研究。

E-mail: zhongjian@medmail.com.cn.

在内,阴气相对在外,阳化气,向外向上走,主动;阴成形,向里向下走,主内守——即内阳外阴本体结构。在常态下,阴阳后天运动均未越出原本自己该有的运动区域(即阴阳互用不偏出“坎、离之象”),以体现人体内阳外阴本体结构的实在性及在总体上保障人体处于阴阳调和状态。故阴阳本体结构对维持人体阴阳处于“动态的常衡平衡状态”至关重要。人体阴阳结构的正常与否,在很大程度上影响人体的生理和病理,这也体现阴阳的体和用关系对自然界生命现象的重要性。

2 导致肾脏纤维化根本在于机体阴阳本体结构的偏离

肾纤维化的发生机制是机体不同程度偏离阴阳本体结构。“肾脏纤维化”在中医文献中未有记载,但依据其临床症状可归为“水肿”、“关格”、“癃闭”、“溺毒”等范畴^[3]。近年中医对肾纤维化的机制阐述较多的是“正邪理论”,认为肾纤维化发病以脾肾亏虚为基础,风邪、水湿、瘀血等实邪为病理基础,正虚与实邪交织,日久形成恶性循环,浊毒内蕴愈盛,脏腑受损愈重。著名肾病专家王永钧教授^[4]通过临床实验研究发现,肾纤维化实质上是一种肾内的微型癥积,是有形邪气于体内瘀滞成块所致,其以痰瘀互结为病理基础。而痰瘀互结,即“肾络的微型癥积”贯穿肾纤维化的始终。如我国《素问·阴阳应象大论》曰“阳化气,阴成形。”在肾脏发生纤维化过程中,由于体内阳气相对匮乏和(或)体内痰瘀等邪气持续凝聚,构成阴盛有形之物导致肾络不通,阻碍阳气潜藏本位,被迫浮越在外,打破阴阳之间的动态平衡^[5]。当体内阴盛有形之物结聚越多,机体阴阳偏离阴阳本体结构越明显,两者形成恶性循环,加速肾脏纤维化形成。

现代医学认为,肾脏纤维化(Renal interstitial fibrosis, RIF)是一种慢性严重病理改变,以细胞外基质(ECM)异常沉积为特征,是多种肾系疾病发展至终末期肾脏病的共同路径,其发病机制目前尚未明确。肾脏纤维化的过程大致可以分为2期:①可逆期,即炎症反应期和纤维化形成前期。动物实验及临床研究表明,炎症是导致诸如慢性肾炎等多种慢性肾脏疾病持续进展的重要因素^[6-8]。当肾小球血管内皮损伤时,会刺激多种细胞因子释放,不断引起炎症细胞在肾小球聚集而产生炎症反应,最后引起肾小球纤维化和肾小球硬化^[9]。②永久性不可逆期,即肾脏组织瘢痕形成期。这一期的主要病理特点为肾脏大量ECM堆积,血管襻闭塞,有效肾单位持续毁损。近年有学者^[10]将肾纤维化中ECM形成机制主要概述为以下几个方面:①促纤维化因子中以转化生长因子TGF- β 影响为主^[11]。而机体导致肾纤维化与MicroRNA参与TGF- β /Smads传导通路亦密切相关^[12]。②上皮间充质转化(EMT)对肾小管间质纤维化过程影响大^[13]。③影响肾间质纤维化的主要细胞——成纤维细胞是以分泌并合成ECM沉积于肾间质为主。④其他细胞因子如血管紧张素II(AngII)、血管内皮生长因子(VEGF)等与肾纤维化亦密切相关。

结合现代医学有关肾纤维化理论,可以认为:肾纤维化实质是发生于肾内的微型癥积,而微型癥积形成过程实质上是机体逐渐趋于被痰瘀等邪气结聚体内的过程,这与机

体阴阳从“内阳外阴”的本始状态演变为“内阴外阳”异常状态的过程具有同质性。当肾纤维化处于可逆期,即炎症反应期和纤维化形成前期时,倘若治疗及时并得当,机体正气仍然足以托邪(体内痰瘀等邪气)外出,恢复机体内阳外阴本体结构,进而抑制炎症细胞在肾小球等聚集,减轻炎症反应,以阻止向肾纤维化进展。但当处于永久性不可逆期,即瘢痕形成期时,肾脏纤维组织成为瘢痕组织,机体正气亏损严重以至于无力托邪外透,已成不可逆转之势(甚者,极度偏离内阳外阴状态),此时,如果再不积极干预以保护残余肾单位,会加重机体的瘀血、痰浊等内生实邪,甚至导致机体气机逆乱和阴阳离决。正如《素问·上古天真论》言:“肾者主水,受五脏六腑之精而藏之。”肾为水脏,具有封藏、贮存精气的作用,而肾纤维化过程中常伴随的水肿和持续性蛋白尿与肾所藏之精过度外泄具有本质上的联系,表明此时病情相对较重,再不积极固护人体精微物质,必促进五脏六腑衰竭。

3 从阴阳本体结构理论谈肾纤维化的中医辨证论治

肾纤维化的西医治疗,主要是积极控制原发疾病,保护肾功能为主,如高血压病患者强调降血压、糖尿病患者则强调控制血糖等,以达到延缓肾病进展的目的。而中医认为肾纤维化的病因、病机复杂多变,故应辨证施治,根据肾纤维化的不同病因病机,适当地选择温阳活血通络法可以使机体阴阳从“偏离状态”逐渐地恢复到“内阳外阴”的本始状态,最终达到维持内环境平衡的目的。如前文所述,肾纤维化的发生实质是机体逐渐趋于“内阴外阳”状态,即机体被痰瘀等邪气逐渐结聚体内,导致肾内形成微型癥积,西医表现为炎症反应、细胞外基质异常沉积等的慢性病理过程。那如何有效改变这种“内阴外阳”的病理局面,则要求医者必须辨证求因,从本论治。

3.1 辨证运用温阳法防治肾纤维化 前贤云:正气旺者,外寒不入,内寒不生。夫正气不足,一身之内阴寒便生一分。肾纤维化往往是由各种慢性肾脏疾病发展至终末期肾脏病的最后共同途径,必然久病耗伤正气,导致人体内阴外阳的虚寒体质。由此治疗上可参照《郑钦安医学三书·医理真传》中提到“究不足之源,因房劳……损肾阳。因饮食……损脾阳。因用心……损心阳。……阳气损于何处,阴寒便生于何处……在中者,仲景用建中、理中……在下者,仲景用四逆、白通……阳虚日久,不能化生真阴……法宜甘寒养阴,切切不可妄用苦寒。故仲景有炙甘草汤、桂枝龙骨牡蛎汤……从阳以引阴、滋阴、化阴……此即仲景治内伤之子午针也。”此外,根据《伤寒论》第82条云“太阳病,发汗,汗出不解,其人仍发热,心下悸,头眩,身瞤动,振振欲擗地者,真武汤主之。”肾为水脏,当太阳病汗不得法,可导致肾阳被伤,肾不能制水,不能化水,不能温煦水液,而形成水邪内盛的水气病。此时运用真武汤能温脾胃以助阳气,利小便而祛邪,共奏温阳利水之效。又《伤寒论》第69条曰“发汗,若下之,病仍不解,烦躁者,茯苓四逆汤主之。”少阴肾阳虚衰,阴寒内盛而有躁动,少阴心阴不足,而有虚热上扰出现心烦,此时以茯苓四逆汤回阳益阴、阴阳双补,以其四逆汤平息肾阳虚衰所致的躁动,以茯苓补心气,人参

养心阴、补津液,以平息心阴不足之心烦症。

除内服中药外,中医外治法亦可刺激加强人体功能,即加强阳气托邪外出的作用。在《灵枢·刺节真邪》谓“脉中之血,凝而留止,弗之火调,弗能取之。”《灵枢·禁服》亦云“脉血结于中,血寒,故宜灸之。”因此,我国著名肾脏病专家邵朝弟教授曾提出以补肾健脾、温肾壮阳、活血化瘀中药取大椎、命门、肾俞、脾俞等做隔药灸以透邪外出。

3.2 辨证运用活血通络法防治肾纤维化 《内经》有云:“久发频发之恙,必伤及络。”体现久病顽疾多属络病范畴,《素问·三部九候论》曰:“孙络病者,治其(孙)络血……以见通之。”反映了治疗络病当以注重“通络”为法的思想。肾纤维化是肾内微循环形成的慢性过程,久病入络,瘀阻肾络,血不利而为水,故表现为水肿、关格,因而在温阳的基础上,佐以活血通络更为妥当,如李英南^[14]认为辨证运用活血化瘀法在治疗肾纤维化方面疗效确切。熊芳等^[15]认为活血化瘀法能从根本上改善肾纤维化患者预后。诚然,络病者,当治气先,行气活血以通络,气顺血活则络自通,故清·叶天士治络病以行气活血为治则,常用代表方血府逐瘀汤加水蛭、全虫、蜈蚣等以祛瘀通络。邵朝弟则常用丹参、红花、川芎、桃仁、当归、益母草等以活血化瘀通络。通过现代研究也发现,活血化瘀中药对肾脏疾病能起到使血管平滑肌松弛,促使纤维蛋白溶解,抗肾纤维化及抑制变态反应发生等作用。如丁跃玲、陈志强等^[16-17]通过动物实验证实肾络通(黄芪、丹参、川芎、乌梢蛇、地龙、茯苓)能抑制TGF- β 等蛋白表达,发挥抗肾纤维化作用。总之,疏通肾络则利于通过辨证运用温阳法协助肾纤维化患者把机体阴阳调回到“内阳外阴”的本始状态,这体现中医治疗疾病的基本原则和最终目的。

4 结语

目前中医药干预RIF的有效性已得到普遍认可,如运用温阳活血通络法的临床疗效已逐渐被认可,其研究也逐步深入到分子水平。鉴于前人研究基础,现从阴阳层面进一步探讨肾纤维化发生机制,运用人体阴阳的本体结构理论认识病变机体“内阴外阳”病理变化过程,科学化运用温阳活血通络法防治肾纤维化的辨证过程,发挥中医药切切实实的疗效,最终达到治病求本,调整人体阴阳回归到内阳外阴本始状态的目的,这为进一步从中医角度阐明RIF的发病机制及治疗提供更多的理论参考。

参考文献

- [1] 张佩青,刘娜,王丽彦,等. BMP-7/Smads/TGF- β 1 信号传导通路及肾间质纤维化[J]. 医学综述, 2008, 14(1): 13-15.
- [2] 唐农. 论人体阴阳的本体结构及由此对桂枝汤与四逆汤的基本解[J]. 广西中医药, 2014, 37(4): 1-4.
- [3] 马亮,张璐,卢玲. 浅析浊毒理论对中医治疗肾纤维化的认识[J]. 甘肃中医学院学报, 2011, 28(2): 23-24.
- [4] 王永钧,张敏鸥. 痰瘀互结与肾内微循环障碍[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(1): 1-3.
- [5] 向军军,赖菁菁,叶栋华,等. 胡跃强教授从阴阳本体结构谈失眠的“次第”治疗[J]. 新中医, 2016, 48(2): 180-181.
- [6] Vidt DG. Inflammation in renal disease[J]. Am J Cardiol, 2006, 97(2A): 20A.
- [7] Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis[J]. Lancet, 2005, 365(9473): 1797-1806.
- [8] Risdon RA, Sloper JC, De Wardener HE. Relationship between renal function and histological changes found in renal biopsies from patients with persistent glomerular nephritis[J]. Lancet, 1968, 2(7564): 363-366.
- [9] 余柯娜,麻志恒,陈建,等. 浅谈中医药从炎症角度治疗肾纤维化的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(10): 938-940.
- [10] 陈凤, LU Zhiwei, 戴恩来. 中西医对肾纤维化发病机制的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(6): 1243-1246.
- [11] 李美娟. 肾纤维化发病机制及中西医结合治疗研究进展[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(11): 679-681.
- [12] 孟祥娟,崔玉杰,李红娟,等. 肾间质纤维化中 MicroRNA 表达研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(3): 344-347.
- [13] Wei J, Li Z, Chen W, et al. AEG-1 participates in TGF- β 1-induced EMT through p38 MAPK activation[J]. Cell Biol Int, 2013(9): 1016-1021.
- [14] 李英南. 浅谈活血化瘀法在肾纤维化治疗中的应用[J]. 中国中医药杂志, 2007, 5(6): 24-25.
- [15] 熊芳,叶俊玲,晏子友. 活血化瘀法治疗肾纤维化探析[J]. 四川中医, 2011, 29(3): 41-42.
- [16] 丁跃玲,赵玉庸,陈志强,等. 肾络通对阿霉素肾病大鼠肾小管间质增殖细胞核抗原表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(1): 48-50.
- [17] 陈志强,王月华,丁英钧,等. 肾络通对肾间质纤维化实验大鼠病理及基质金属蛋白酶系统的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(1): 23-24.