

学术探讨

蛋白尿的肾毒性与湿热伤肾的相关性及证治探讨

常克¹ 吕斌¹ 钟柏松² 夏隆江³

摘要 论述了蛋白尿的肾毒性与湿热伤肾的相互关系、表现形式、传变规律、实验指标和证治方药。认为蛋白尿与湿热病邪是肾小球疾病发生发展和恶化的重要因素,为肾气亏损的病机找到一条新的发生途径。提示防治湿热在本病治疗过程中有重要作用。

主题词 肾小球肾炎/病理生理学 蛋白尿/病理生理学 湿热/病理生理学

现代医学认为,各种原因引起的肾小球疾病(原发性或继发性)在疾病的发展过程中病理上均遵循一个共同的发展规律,即肾小球系膜细胞(MC)的增生、胞外基质积聚、肾小球硬化、肾间质纤维化、肾小管萎缩,最后发展为终末期肾病(ESRD)^[1]。蛋白尿是肾小球肾病最常见临床表现和最重要的病理生理紊乱,研究发现,许多肾脏病患者的蛋白尿程度与 ESRD 发展速度相关^[2],即经过肾小球毛细血管屏障的蛋白质,具有肾毒性作用。因此蛋白尿本身就成为慢性肾脏病进展、发展为 ESRD 的单一恶化因素。

虽然肾小球疾病进展为 ESRD 的机理目前尚未完全明了,但蛋白尿在其中所起的作用日渐被临床所重视并成为当今肾脏病领域研究的热门。病变早期蛋白尿导致 MC 的表型转化,使 MC 持续增生,分泌各种细胞因子及胞外基质(ECM)成分,成为肾小球疾病进展恶化的基础,终致肾小球硬化和间质纤维^[3]。因此防治蛋白尿即可阻止 MC 的增生增殖,减轻 ECM 积聚,防止肾小球硬化和纤维化,从而延缓肾病的进程。在蛋白尿的刺激下各种免疫介质及细胞因子如转化生长因子(TGF- β)、血小板源性因子(PDGF)和纤溶酶原激活物抑制物 1(PAI-1)等均可以参与肾病过程中的炎症反应与组织修复,对细胞的生长、分化及免疫功能均起着重要的调节作用。它们刺激并活化 MC 使之发生转化,细胞出现异常增殖、表达细胞骨架蛋白或胚

胎蛋白、分泌 ECM 增多和自分泌炎症介质等生物学反应的变化,进而导致炎症病变的持续进展^[4]。国内外学者研究发现,细胞骨架蛋白 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达增高是 MC 活化的重要标志物^[5],细胞外信号调节酶(ERK)是 MC 活化重要的传导途径,上述因子正是通过此传导途径介导 MC 增殖^[6]。蛋白尿既然是肾病恶化的单一因素,故以传统的中医理论探明对肾脏的损害有着重要的现实意义。

根据临床表现,蛋白尿应属中医“精微下注”、“精气下泄”,归结于“虚损”病范畴,与“水肿”病常紧密相连。其发生责之于肺脾肾三脏功能失调。传统中医认为属肾失封藏,精气下泄,故历代医家从本虚论治者偏多,而现代医家根据现代医学发病机制及病理学特点重视湿热、热毒、瘀血等研究^[7]。肾为水脏,水液代谢之枢纽,五脏之液悉属于肾。《素问·逆调论》云:“肾者水脏,主津液。”故肾病与水湿关系密切。水湿不去可酿毒生热,或感受外邪湿与热合,也可产生湿热邪毒之证。故《玉机微义》有“水气主湿热”之论,薛生白云:“太阴内伤,湿饮停聚,客邪再至,内外相引,故病湿热,此皆先有内伤,再感客邪。”热毒湿邪侵犯人体多按上中下焦传变,《临证指南医案》肿胀门朱案谓“湿热无形,入肺乘脾,布散三焦”,刘普希等提出了湿热蕴结上犯伤肺,中侵伤脾,下注伤肾,进而耗气伤阴的观点^[8]。认为湿热邪毒贯穿肾病始终,是肾脏疾患发生发展及恶化的主要因素已逐渐被临床所接受^[9,10]。因此热毒湿邪在肾脏疾病发生发展过程中所起的重要作用已成为临床上不可忽视的客观事实。湿毒不去,壅滞下焦,肾失气化则尿短肢肿,《玉机微义》“诸水肿者,湿热之相兼也”,理在于此;肾失封藏,精血下泄出现溲赤泡多,久不散,化验可见蛋白尿、血尿。故《病机十九条》云“水液混浊,皆属于热。”有学者认为热毒湿邪留著体内,影响脾肾统摄,封藏失固,精微下注可分为几个时期:(1)水湿潴留期,以水肿为主;(2)水湿郁而化热期:水肿渐消,湿热之邪蕴结,脾肾亏损,封藏失职,脾不固精,肾不敛精,出现蛋白尿、血尿;(3)湿热相持期:正气渐衰,肾功能仍能代偿;(4)湿热瘀血期:肾功能失代偿,水毒内闭^[10]。与西医先有肾 MC 增殖,最后发展为肾纤维

基金项目:2000~2001 年度四川省中医药管理局资助课题(2000-40)

1 成都中医药大学附属医院,四川省成都市十二桥街 41 号(610072)

2 成都中医药大学

3 成都市儿童医院

收稿日期:2001-05-15;修回日期:2001-07-28

化的病变过程大体相似。

根据古今对湿热伤肾的认识,结合我们的临床经验认为,湿热蕴结,久羁不去,留注下焦,壅滞肾脉,血行不畅,瘀血变生,热蒸瘀阻,逼精外出,可表现肾失封藏、精血下注,继而水液内停的证候特征;湿热伤阴,加之精亏血损,遂见肾阴虚或阴虚夹湿的证型;湿胜则阳微或阴损及阳最终可出现肾阳虚或阴阳两虚的病机转归。现将湿热伤肾各阶段的证候特征,实验诊断及治疗方法等分述于下。

1 湿热下注,壅滞肾脉

水为有形之湿,湿为无形之水。水湿之证常由肺脾肾等脏腑功能失调所致水液代谢障碍而生。水湿停滯,郁而化热,或脏腑本虚,湿热毒邪入侵,或外热引动内湿,内外合邪而病湿热。湿热作为一种特有的病理现象,可以表现在多种疾病中,然肾的气化对水湿的代谢有着重要的作用,若肾的气化功能不正常,从胃摄入的水液就会在体内聚集而成为致病之水湿,即《内经》所言“肾者,胃之关也。关门不利,聚水而从其类也。”湿热一旦形成,外郁肌表,内困脾土,进而流注下焦,壅滞肾脉,三焦为湿热所滞,气机不畅,水液代谢受阻,诸病遂生。在下则见肾与膀胱气化功能受到影响和湿热蒸腾的证候特征。临床表现有:面浮肢肿、胸痞腹胀、纳呆便溏、尿短混浊或尿频而灼、淋漓不尽、小腹拘急、或发热恶寒、身重腰痛、舌红苔黄腻、脉滑数。实验室检查除小便常规有少量蛋白、红细胞或白细胞、脓细胞等外,可检测到与湿热相关的指标:血胆固醇(Ch)升高、甘油三酯(TG)升高^[11]、低密度脂蛋白(LDL-C)升高,循环免疫复合物(CIC)查见^[11]、血尿白细胞介素6(IL-6)和白细胞介素8(IL-8)均升高^[12]。对此型的治疗常采用清热去湿、利尿通淋的治法,方选《丹溪心法》四妙散与《温病条辨》黄芩滑石汤加减化裁(黄柏、苍术、薏苡仁、益母草、黄芩、滑石、猪苓、茯苓、通草、石韦、金钱草)。发热恶寒加金银花、连翘;咽痛加射干、马勃;尿频尿急加瞿麦、篇蓄;腰痛加川牛膝、丹参;尿血者加小蓟、鲜茅根;尿少而肿加泽泻、车前草。

2 湿热致瘀,封藏失固

湿热证是湿中蕴热,蒸酿为患。因其湿性缠绵的特点,不若寒之一汗可散,热之一清可除,所以湿热致病起病缓慢,病程较长,一旦犯肾,更是变证丛生。湿性粘滞、重浊,最易阻遏气机,妨碍血行,与血相混,血流不爽,此乃古人云“污秽之血为血瘀”之道;热性炎上,伤阴损络,迫血外溢,遂见瘀血之证,遂有“离经之血是谓瘀”之说。湿热夹瘀阻滞肾脉,氤氲不散,薰蒸扰肾,热则开泄,逼精外出,封藏失固,则可发生精血下泄之

证^[13]。临床症见:四肢浮肿、溲短便结、混浊起泡、脘闷纳呆、口干不饮、舌红紫苔黄腻、脉滑数。实验室检查见蛋白尿及血尿,血尿补体C₃降低、血尿β₂微球蛋白(β₂-M)升高^[14]、血尿唾液酸(SA)升高、尿N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG)升高^[15]。氧自由基损伤^[16]:包括过氧化脂质(LPO)升高、超氧化物歧化酶(SOD)升高;尿血FDP升高,血小板活化因子(PAF)升高^[17]。治疗方法:清热利湿、化瘀通痹,方用《医学心悟》萆薢分清饮加减(萆薢、黄柏、车前子、石菖蒲、莲子心、丹参、益母草、三棱、莪术等)。蛋白尿加凤尾草、白花蛇舌草;血尿多加茜草根、仙鹤草;管型尿加苏木、萆薢子;肿甚加商陆、赤小豆;便秘加大黄、牵牛子。

3 湿热稽留,肾失开阖

久病穷必及肾。湿热致病病程缠绵,难于根治,特别是湿热型肾病(西医称肾小球疾病)湿热毒邪常深蕴于肾,很难得到彻底清除,终将损及肾脏^[9],使病变由实转虚,出现本虚标实、虚实并见的复杂局面。常以肾失开阖为表现形式,既有肾气化无权,关门不利,小便不通,水肿加重的水液代谢障碍,又有肾固摄无权,精微下泄的病理现象。正如《医门法律》言“肾气从阳则开,阳太盛则关门大开,水直下而为消;肾气从阴则阖,水不通则为肿。”古人对这种由实变虚的病理机转尤应重视,《河间六书》提出了“若小便不得通利而反精泄者,此乃湿热痞闷极盛大而攻之不开,是以后为注泄者,此正气已衰而难救也。”与现代医学的一些难治性肾病极相吻合。此型的主症有:高度水肿、腰以下尤甚,或伴胸水、腹水及阴囊水肿,小便混浊、泡沫不散,身倦乏力,脘痞腹胀,舌红苔黄腻或白腻、脉滑数。实验室检查红细胞免疫功能降低、免疫球蛋白IgM降低、大量蛋白尿(24小时蛋白定量大于0.1g/kg),低蛋白血症(ALb小于30g/L),血钠(N⁺)升高、尿钠(N⁺)降低,血管紧张素Ⅱ(AⅡ)、醛固酮(ALD)和心钠素(ANF)均升高^[7]。治疗方法:清利湿热、化气行水,方选《金匱要略》茵陈五苓散加减(茵陈、白术、桂枝、猪苓、泽泻、通草、车前草、金钱草、益母草、槟榔、枳实、厚朴、陈皮、青皮)。水肿甚或伴胸腹水而正气不虚者改用《世医得效方》疏凿饮子治疗。若正气受损而见气虚夹瘀夹湿夹热者可改用《医学发明》当归拈痛汤加减(人参、当归、桃仁、红花、茵陈、知母、苍术、葛根、升麻、羌活、鱼腥草)。

4 湿热伤肾,阴亏阳损

湿热伤肾,封藏失职,开阖无权,精泄水停至后期必然出现阴亏阳损的病机转变。水火之源受损,病变必及阴阳,故曰“水亏其源,则阴虚之病叠出;火衰其本,

则阳虚之证叠生。”然湿热的孰轻孰重与肾阴阳受损的偏颇有明显的差异。一般而言湿热燔灼,热重于湿,阴津受损;湿重于热,阳气受病,即“湿胜则阳微”。偏肾阴虚者表现:水肿不甚或无水肿,腰膝酸软,倦怠乏力,口干咽燥,头晕心悸,躁动不安,夜卧不宁,潮热盗汗,手脚心热,舌红苔少,脉细数。偏肾阳虚者症见:下肢浮肿、凹陷不起,畏寒肢冷、手脚不温,面白少华或两颧粉红如涂脂,精神倦怠,腰膝酸软,足跟疼痛,大便秘结或下利清谷,小便清长或夜尿增多,舌淡或瘦红或胖嫩、脉沉细或虚数。实验室检查,肾阴虚:PG_E₂降低、PGA₂降低,雌二醇(E₂)升高、全血粘度升高、血细胞成分降低。肾阳虚:免疫球蛋白 IgG 降低、IgA 降低、NK 细胞活性降低、睾酮降低、血 T₃、T₄、尿 17 羟、17 酮及全血粘度降低,血细胞成分升高^[7]。治疗方法:偏肾阴虚者以滋阴渗湿为主,选用《医宗金鉴》知柏地黄丸加味(知母、黄柏、生地黄、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮、女贞子、旱莲草、萆薢、苡苡仁)。心烦头晕加枸杞子、菊花、蒺藜;腰痛加桑寄生;尿短加猪苓、车前子;喘促加五味子、麦冬;两颧潮红加阿胶、桑椹子;口干舌燥、不思饮食加玉竹、石斛、乌梅等。偏肾阳虚者以温阳化湿为主,方选《济生方》中济生肾气丸加减(熟地黄、山茱萸、山药、茯苓、牡丹皮、泽泻、附子、肉桂、怀牛膝、黄芩、车前子)。颧红如脂加鹿角胶、龟胶;腰膝酸软加桑寄生、独活;后背冷、身乏力加人参、白术;脘痞纳呆加藿香梗、生谷芽;尿少加桂枝、青皮;小便清长加锁阳、桑螵蛸;体虚易感加黄芪、黄精;大量蛋白尿合用《证治准绳》五子衍宗丸方。

参考文献

- 1 王海燕. 重视和研究小管一间质损害在肾小球疾病发展和预后中的

- 作用. 中华肾脏病杂志, 2000, 16(1): 5-6.
- 2 陈述枚. 蛋白尿在肾小球疾病进展中的意义. 中国实用儿科杂志, 1999, 14(8): 454-455.
- 3 丁洁. 肾小球细胞外基质与肾脏病. 中华儿科杂志. 1998, 36(4): 251-252.
- 4 李晓玫、唐嘉薇、李彪, 等. 丝裂素活化蛋白激酶信号转导途径对血小板生长因子所致鼠肾系膜细胞表型转化的调控作用. 中华肾脏病杂志, 2000, 16(6): 347-351.
- 5 Johnson RJ. Nephrology forum: the glomerular response to injury. Mechanisms of progression and resolution. Kidney Int. 1994, 45(6): 1769-1782.
- 6 Li Xiaomei, Zarinetchi F, Schrier RW, et al. Inhibition of MAP kinase by prostaglandin E2 and forskolin in rat renal mesangial cells. Am J Physiol. 1995, 269(4Pt1): 986-991.
- 7 张天, 时振声, 沈庆法, 等. 中医临床肾脏病学. 上海: 上海科学技术出版社, 1997, 24-64.
- 8 刘普希, 陈学英. 肾炎湿热病机的形成及演变. 中医杂志, 1995, 36(1): 54.
- 9 熊宁宁, 余江毅, 余承惠, 等. 慢性肾炎湿热证病理机制的研究. 辽宁中医杂志, 1995, 22(8): 343-345.
- 10 刘红, 于尔康. 湿热与慢性肾炎. 山西中医, 1997, 13(1): 55-56.
- 11 余江毅. 肾病湿热病理的临床分析和实验研究. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(8): 459-450.
- 12 朱辟疆, 施荣华, 刘永平. 慢性肾小球疾病湿热证血浆及尿白介素-6 的改变. 浙江中西医结合杂志, 1999, 9(2): 75-77.
- 13 常克, 钟柏松. 乙肝相关性肾炎中西医研究进展. 四川中医, 1997, 15(6): 17-18.
- 14 张福生, 杨颖. 慢性肾炎湿热证客观指标的变化. 浙江中医杂志, 1995, 30(7): 322-323.
- 15 余江毅. 尿尿唾液酸、尿 NAG 与肾炎湿热证的关系. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(9): 525-527.
- 16 于尔康. 清利湿法抗慢性肾炎自由基损伤的研究. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(8): 465-466.
- 17 余江毅, 熊宁宁, 余承惠. 慢性肾小球肾炎与湿热病理的临床和实验研究. 辽宁中医杂志, 1995, 22(2): 91-92.

首次中华医药研究与创新学术交流会议征文

新世纪医药科技推广交流中心、中华医药研究与创新杂志定于 2002 年 7 月在山东省青岛市召开“首次中华医药研究与创新学术交流会议”, 现征文如下。

凡在各级各类医疗、预防保健单位、乡镇卫生单位中工作的中西医或中西医结合的医药护技人员和乡村医生、民间医生、个体医生等均均可投稿。来稿题材不限, 但要求在医药护技等方面要有一定的实用性、创新性和独到之处。每稿限 2000 字以内, 须打印, 另附 200 字以内作者简介。来稿经专家评审后, 入选者邀请参加会议交流, 会议颁发“论文证书”和“医药研究与创新”奖牌、奖章及继续教育学分证明。论文除入编论文集外, 会后推荐入编《中国医药科技优秀论文集》中。截稿日期: 2002 年 4 月 30 日, 信封上请注明“首次医药创新征文”字样。

第七次新世纪特色专科名医学术交流会征文

中国农村中医药学术研究中心、中华医药研究与创新杂志定于 2002 年 6 月在西安市召开“第七次新世纪特色专科名医学术交流会征文”, 现征文如下。

凡在各级各类医疗卫生单位、乡镇卫生单位中工作的医德医风良好, 具有专科技术特长的中西医或中西医结合及乡村医生、民间医生、个体医生等均均可投稿。来稿要求总结某一专科专病方面的治疗特长及经验体会。题材不限, 每稿限 2000 字以内, 须打印, 另附 200 字以内作者简介。来稿经专家评审后, 入选者邀请参加会议交流, 会议颁发“论文证书”和“特色专科技术奖”奖牌、奖章及继续教育学分证明。论文除入编论文集外, 会后推荐入编《中国医药科技优秀论文集》中。截稿日期: 2002 年 4 月 15 日, 信封上请注明“第七次特色专科征文”字样。

《中国优秀特色专科名医荟萃》(大型画册)征稿

本画册 2000 年卷、2001 年卷出版后反映极好, 2002 年卷现开始征稿如下。

各级医疗卫生单位中的具有特色专科技术特长者, 经评审后均可入编。自愿投稿, 编委会评审。投稿者需提供 200 字以内介绍专科技术特色的简介(附通讯地址、邮编、电话号码)和 3~5 张工作或生活彩色照片, 并附简要说明。每位投稿者在投稿时需邮汇 950 元入编费。经评审后不宜入编者, 将退稿件及入编费。画册于 2002 年 5 月出版后向每位入编者赠送 5 本, 并发表入编证, 邀请参加本卷画册出版首发式。截稿日期: 2002 年 3 月 28 日, 请在信封上注明“画册”字样。收稿、收款后 1 个月内即发处理通知。

以上征文及汇款请寄至湖北省武汉市武昌徐东路 23 号鹏程花园 1-1-8C 信箱收, 邮编: 430077