

从中医“毒损肾络”论治慢性肾功能衰竭胰岛素抵抗

于敏¹ 南征² 史耀勋³ 田谧³ 李萌³ 赫岩³ 王安娜³

(1. 中国人民解放军第三零七医院肾内科, 北京市丰台区东大街 8 号, 100071;

2. 长春中医药大学第一附属医院; 3. 吉林省中医药科学院)

[摘要] 阐述慢性肾功能衰竭胰岛素抵抗的病理基础是毒损肾络, 并探讨其现代病理生理学机制可能是肾内微炎症。提示解毒通络益肾法可通过抑制肾内微炎症, 而成为治疗慢性肾功能衰竭胰岛素抵抗的有效方法。

[关键词] 慢性肾衰竭; 胰岛素抵抗; 毒损肾络; 微炎症; 解毒通络益肾

胰岛素抵抗 (IR) 是指因患者胰岛组织器官对胰岛素的反应敏感性降低、受损或丧失而产生一系列病理变化和临床症状。慢性肾功能衰竭 (CRF) 时会出现胰岛素抵抗, 且与肾功能损害相平行。据调查, CRF 患者中有 IR 者占 47.0%, 尿毒症患者中约为 80.0%^[1]。CRF 患者存在 IR 不仅会加重 CRF 患者的水、电解质及酸碱平衡紊乱, 而且能引起蛋白质和脂肪代谢异常, 也是高血压、高凝倾向、动脉粥样硬化及蛋白质营养不良发生发展的主要原因, 同时也是促进肾功能恶化的一个重要因素。探讨 CRF 中医“毒损肾络”病机理论与肾内微炎症及胰岛素抵抗发生机制的相关性, 对丰富 CRF 的治疗思路, 改善 CRF 患者的预后具有极其重要的意义。

1 毒损肾络是 CRF 胰岛素抵抗的病理基础

1.1 毒的含义

毒邪在一定意义上是指病因之毒, 是决定许多疾病发生、发展和转归的重要因素。CRF 之毒主要指内生之毒, 机体内的生理或病理产物不能及时排除或化解, 蕴积体内, 化生毒邪, 其病势胶着, 顽固难除, 寓于诸邪之中。痰、湿、浊、瘀、热邪是 CRF、IR 毒邪形成的物质基础。毒邪具有损伤、致变、顽固、秽浊、结聚、依附、入络等多种病理特性。从毒论治 CRF, 古代医家亦有论述, 如《证治汇补·癃闭》云:“既关且格, 必小便不通, 旦夕之间, 陡增呕恶, 此因浊邪壅塞三焦, 正气不得升降, ……阴阳闭绝”;《医门法律·关格门》中提出“凡治关格病, 不知批郤导窬, 但冀止呕利溲, 治其标, 使穷力竭, 无益反损, 医之罪也。”实际上, CRF 之毒涵盖了水毒、湿毒、脂毒、瘀毒、痰毒等, 是疾病过程中气、血、津液运化失常, 致浊、瘀、痰、水、湿、热等病理产物不断积聚, 凝结而成的具有毒害作用的病理物质, 内攻脏腑, 外趋皮肉, 从而导致 CRF、IR 的发生发展。

1.2 肾及毒损肾络与慢性肾功能衰竭微炎症状态

近年来诸多研究发现, CRF 患者普遍存在着微炎症反应状态。且慢性微炎症反应与肾功能下降程度密切相关^[2]。CRF 隶属于中医学“关格”、“癃闭”等范畴。其发生是由于各种慢性肾脏病日久不愈, 脾肾虚衰, 水液、湿浊、痰瘀等邪内蕴, 化生毒邪, 损伤肾络而成。毒邪既是病理产物, 又是新的致病因素。毒邪可随经、血液入肾, 损伤肾络, 导致肾脏的生理功能失调, 而出现一系列病理变化。其病机特点是本虚标实。而瘀毒则贯穿于 CRF 的始终, 既是 CRF 发病的始动因素, 也是其病情发展、恶化的关键所在。CRF 为本虚标实之证, 其本质属于虚证, 由于脾肾虚损, 往往伴有不同程度的湿浊与瘀血滞留, 也就是有不同程度的炎症因子增高。络脉是运行气血的通道, 既是病邪侵入的通路, 也是容邪之所。各种致病因素伤及络脉最易影响其气血的运行, 而失其运行时速和常度。肾络的调达是全身气机调畅的保证。生理状态下, 肾络通畅, 则能开能合, 能出能入, 能收能放, 保证了气、血、津、液的正常代谢, 维护了机体的各种生理活动。病理状态下, 肾失所司、所统及枢机之用, 则导致水、湿、浊、瘀、痰、热等邪内生, 影响络脉运行气血功能, 久则蕴积为毒, 入络则难解。正如《张聿青医案》所谓:“邪既入络, 易入难出”。毒滞肾络, 又可化生浊、瘀、痰、湿、热等邪, 阻滞脉络, 胶结壅滞, 留而不去, 又成新毒, 形成恶性循环的病理状态。因此, 毒损肾络是 CRF 微炎症状态的病理基础, 并贯穿 CRF 微炎症状态的始终。而毒损肾络的病理基础可能是体内高表达的炎症因子所引起的肾内炎症反应。CRF 的根本为脾肾双亏, 气血不足。气血衰少必致血行不畅而瘀血内阻, 瘀血既是 CRF 病理产物又是标证之一, 这一点与 CRF 发生后, 肾血流量减少, 肾小球滤过率下降是一致的。近年来研究发现, 许多炎症因子与 CRF 微炎症状态关系密切, 在诸多的炎症因子中白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子 α

©1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

基金项目: 中国博士后科学基金课题 (第 41 批)

通讯作者: 于敏, papaym@163.com, 15910687925

(TNF- α 尤为重要,能刺激内皮细胞分泌炎性介质,激活凝血系统,抑制纤溶,增加炎性渗出和中性粒细胞溶酶体酶释放及氧自由基产生,促进单核-巨噬细胞释放 IL-1、IL-6、TNF- α 和前列腺素 E₂ (PGE₂) 等,促使炎症的发生与发展^[3]。研究发现,肾排泄功能与微炎症具有直接相关性,肾功能不全患者肾小球滤过率 (GFR) 越低,血浆 IL-6 及 C 反应蛋白 (CRP) 水平越高^[4]。在急性反应时相蛋白中 CRP 为主要的急性反应蛋白,它具有反应快,半衰期短,升高幅度大等特点。随炎症变化改变迅速,因此,是理想的炎症反应标志物^[5]。

1.3 CRF 时肾内微炎症反应与胰岛素抵抗

肾脏与糖代谢关系极为密切,肾脏是仅次于肝脏的糖异生器官,肾脏的正常功能是维持糖代谢的关键之一。CRF 患者往往存在糖代谢异常,其原因是胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗。胰岛素抵抗在 CRF 的早期即可存在,它可先于尿毒症症状和体征之前出现,其原因可能是尿毒症毒素所致。CRP 是由肝脏产生的急性时相蛋白,主要由循环 IL-6 水平调节。最近有研究发现^[6],CRP 与体重指数和腰围明显相关,也与其它胰岛素抵抗综合征的参数相关,包括血压、胰岛素、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯等,CRP 水平与 IL-6 及 TNF- α 也明显相关。研究发现,TNF- α 致胰岛素抵抗作用的第一个证据来自于观察到肥胖动物的脂肪细胞过度表达 TNF- α 在这些动物中,脂组织中 TNF- α 增多,同时循环 TNF- α 水平也升高。关于 TNF- α 致胰岛素抵抗的机制近年来研究较多,可能与以下机制有关:TNF- α 干扰胰岛信号传导;TNF- α 降低过氧化物酶增殖活化受体 γ (PPAR γ) mRNA 的表达。PPAR 是核受体,PPAR 激活剂有助于维持内环境中葡萄糖浓度的稳定,并通过增加肝脏脂肪酸的 β 氧化促使脂肪酸进入血液并降解。另外,PPAR 在不同免疫细胞和血管壁细胞中表达,具有抗炎和促凋亡作用。TNF- α 能降低 PPAR γ 的 mRNA 的表达,减少 PPAR γ 的产生,从而引起胰岛素抵抗;TNF- α 通过 NO 介导的对胰岛素 β 细胞代谢的全面抑制,引起 β 细胞胰岛素抵抗。IL-1、IL-6、白细胞介素 8 (IL-8) 等均参与机体的炎症反应过程,IL-1 和 IL-6 还是能量代谢平衡的重要调节因子。此外,这两种细胞因子还通过控制凋亡而调节脂肪和肌组织的总量。它们不仅由免疫活性细胞产生,也由脂肪细胞和肌肉细胞产生,而 IL-1 能升高血糖和胰岛素引起 IR。

2 CRF 毒损肾络病机理论与胰岛素抵抗发生机制的相关性

慢性炎症反应在 CRF、IR 发生发展中的作用不容

忽视,而核因子 κ B (NF- κ B)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 在介导 CRF、IR 炎症的作用尤为学者所关注。NF- κ B 是炎症启动、调节的关键核因子,被激活的 NF- κ B 可调控各种炎症反应基因转录。MCP-1 是单核/巨噬细胞特异性的趋化因子,在 MCP-1 基因启动子部位上含有 NF- κ B 的结合位点。CRF 时存在胰岛素抵抗,最近在对美国非糖尿病肾病 CRF 患者的研究结果进一步证实了这一现象。CRF 时发生 IR 涉及甲状旁腺素水平升高,代谢性酸中毒,肉毒碱不足,肾素-血管紧张素-醛固酮系统活跃,肌肉蛋白丢失等。在普通人群中,胰岛素抵抗可导致糖耐量异常、高血压、高甘油三酯血症、中心性肥胖、微量蛋白尿等临床变化。在非 DN 的 CRF 患者中,常常出现空腹血糖升高,但空腹胰岛素水平大多正常或升高,多伴有高血压、高尿酸血症及脂代谢紊乱等临床表现,如果在非 DN 的 CRF 患者中 IR 与上述表现相关,无疑将丰富 CRF 患者的治疗手段^[1]。

CRF 时体内血管紧张素 II (Ang II) 分泌增加,特别在肾脏局部 Ang II 合成显著增高,Ang II 本身就是一个致炎症因子和纤维化因子,且 Ang II 可刺激肾小球系膜细胞分泌 IL-6、TNF- α 刺激单核细胞分泌单核细胞趋化蛋白 (MCP-1) 等炎症细胞因子,促进微炎症的发生。最近的研究显示,IR 通过与血管紧张素系统 (RAS) 之间的密切联系,成为参与肾脏疾病进展的一个重要因素。业已证明^[6],Ang II 可以阻断胰岛素信号传导通路,造成胰岛素抵抗。在细胞及亚细胞水平 RAS 系统与胰岛素信号转导之间存在着复杂的信息交通/对话,RAS 与胰岛素共享胰岛素信号转导通路,如代谢综合征-1/-2 酪氨酸的磷酸化,PI³ 激酶及 MAP 激酶途径等,但作用不同。RAS 激活抑制胰岛素 PI³ 激酶的糖代谢作用;但在 MAP 激酶途径上则与胰岛素协同增强细胞增殖作用,还可促进细胞间基质增加,增加内皮细胞、 β 细胞线粒体的氧化应激反应,ROS 产生增加,内皮 NO 减少,增强炎症通路 (NF- κ B) 活性和凝血活性,导致血管内皮细胞紊乱。反之高血糖症及胰岛素均可激活 RAS 系统,提高 AT II 及 ATI 受体的表达,共同促发高血压、AGES 的产生及胰岛素抵抗。AGES 在尿毒症患者体内蓄积,可活化多种炎症细胞因子 (如 IL-6、TNF- α 及 IL-1 β 等),激活氧化应激反应,产生氧自由基,加速动脉硬化及肾小球硬化。AGE 滞留与透析相关性淀粉样变、动脉粥样硬化等 CRF 并发症的发生有关^[7]。AGE 还能促进蛋白质氧化修饰,肾功能减退致体内过度滞留中小分子毒素,以及尿毒症背景下蛋白质的修饰加速和/或被修饰蛋白质的清除障碍,

导致微炎症状态进一步加重^[4]。CRF 患者代谢性酸中毒亦影响胰岛素的代谢,其机制可能是代谢性酸中毒不仅抑制胰岛素分泌,而且抑制胰岛素与受体的结合及胰岛素受体后作用,导致胰岛素抵抗和糖耐量减低。

此外,CRF 患者血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均有不同程度的升高,尤以TG、LDL-C 升高最显著。脂代谢异常参与了微炎症状态的发生。近年来,许多研究表明,IR 与脂代谢异常相关,可能的机制有^[1]:脂蛋白脂酶(LPL)活性依赖于胰岛素;IR 时胰岛素活性降低,LPL 活性下降,导致TG 清除障碍;IR 时组织对糖的利用下降,脂肪动员增加,血糖和脂肪酸浓度增加,刺激肝脏合成和分泌极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)和 LDL-C,血中TG、VLDL-C、LDL-C 的水平升高,由胰岛素介导的 LDL-C 与肝细胞表面 LDL-C 受体的结合力下降,使 LDL 清除下降。越来越多的研究认为^[8],脂肪组织是 IR 产生的始发部位。首先,血中长链游离脂肪酸(FFAs)水平升高使脂质在脂肪细胞内过度沉积,脂肪细胞的体积增大伴有数目增多。增大的脂肪细胞对胰岛素介导的抑制脂解的作用不敏感,脂肪分解增强和脂肪合成减弱,导致循环中 FFAs 水平升高并储存到非脂肪组织,必然引起 IR 和胰岛功能损伤,从而产生并加重脂毒性。此外,脂肪组织是人体内最大的内分泌器官,可分泌多种细胞因子,诸如 FFAs、TNF- α 、纤维溶解酶原激活抑制物-1(PAI-1)、MCP-1、IL-6、脂联素、瘦素、抵抗素等,均可影响脂肪细胞胰岛素信号转导,引起或加重 IR。研究证实,血液中异常增高的脂质即是一种痰浊,而高血脂可加速肾小球硬化。中医学认为,痰浊凝聚,注入血脉,损伤肾络是 CRF 高脂血症的关键病机。高血脂对 CRF 患者的肾损害起着关键的作用,参与肾功能衰竭的进展,高脂血症可以导致肾组织损伤或肾组织损伤加重,已经在多种动物模型之中被证实,而降低血脂可以改变肾损伤^[9]。

CRF 时体内各种代谢紊乱(包括水、电解质、酸碱平衡失调、脂质代谢失常)及 CRF 时高表达、分泌增加及蓄积增多的如 CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 、糖基化终末产物(AGE)、Ang II、AOPP 及 MCP-1 等都可以称之为毒。毒损肾络是指 CRF 时体内代谢紊乱,氧化应激及 AGE 增加,导致炎性蛋白及炎性细胞因子产生增加,过度积聚从而介导肾内炎症反应,而加速动脉硬化及肾小球硬化,促进 CRF 的进展。毒损肾络导致 CRF 的发生发展与 IR 导致 CRF 进展的机制是相符的。肾脏是炎症介导物的重要靶器官,炎症因子是引起肾内炎

症的原因,又是炎症反应随之而生的病理性标志产物,高表达的炎症因子即是毒,炎症因子的作用与中医学的毒随邪生,变由毒起,毒损肾络的观点是一致的。

3 解毒通络益肾法可抑制 CRF 肾内微炎症状态

我们针对毒损肾络是 CRF、IR 的病理基础,创立解毒通络益肾法为治疗 CRF、IR 的大法。解毒法就是化解转化毒素,使毒邪分解和排出,给毒邪以出路,促使机体恢复生理平衡,邪去则正安,为伏其所主,先其所因之法。治毒亦应根据毒邪的性质而确定不同的解毒之法,如湿毒则祛湿解毒,浊毒则芳香化毒、通腑排毒,热毒则清热解毒,瘀毒则化瘀通络解毒,痰毒则化痰解毒,水毒则利水解毒,虚毒则扶正解毒等。可见解毒具有广泛的涵义,激活机体自身的解毒能力,使毒邪外出,是解决 CRF 发生发展的关键所在。肾络瘀阻是 CRF 的病理机转之一。络脉是经脉气血调节与营养作用的场所,也是毒邪传变之通道,法《内经》“去菀陈莖”之旨,化瘀通络可以使气血调和,经脉畅通,利于毒邪从营透气而出,因此,化瘀通络法是 CRF 的主要治法之一,即通过活血通络法治疗 CRF 可达到抑制 CRF 微炎症状态的目的;通络则畅通气血,使毒有出路,既防病变之道;益肾可减少毒产生的环境条件,改善肾络瘀阻的状况,减少痰浊、湿浊、瘀热等邪毒,为未病先防治本之法,已在临床实践中取得了较好的疗效。实验研究已证实,解毒通络法具有抑制体内 AGE,降低 RAS 活性,干预 Ang II、转化生长因子- β (TGF- β)过度形成,促进 ECM 降解,保护肾功能。

4 结语

综上所述,毒损肾络与肾内微炎症发病机制及胰岛素抵抗高度相关,并促进 CRF 的发展和恶化。研究中医药治疗 CRF 的作用机制,并探讨 CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 、MCP-1、NF- κ B、AGES 等在 CRF、IR 发生、发展中的作用,将其作为 CRF 的治疗靶位筛选中药,可丰富中医药防治 CRF 病机理论学说的内涵,为中医药治疗 CRF 提供新的思路和途径,并有助于提高 CRF 的临床疗效。认识 CRF、IR 与中医毒损肾络的相关性,并进一步通过实验研究证明,解毒通络法可抑制炎症因子的致病作用,补益脾肾可清除炎症因子赖以产生、生存和发展的条件,正是根据 CRF 中脾肾虚衰,毒损肾络之病机关键而设,是一种针对性较强的靶点治疗方法。

效,而前者善通窍祛瘀,后者凉血止血,两药配合,通中有敛;菖蓄、冬葵子为清利通淋的常用药,前者偏于滑窍,后者偏于清热,两药合用增加了清热通淋之力;最后伍以生地黄甘寒养阴,清热利湿而不伤阴。本方为治疗慢性肾盂肾炎急性发作时的基础良方。

慢性肾盂肾炎急性发作时,治疗得当则容易缓解。此后大部分患者以倦怠少气、腰酸隐痛、尿意不尽,舌淡脉细等为主症,甚至可无任何不适。此时治疗上仍应行扶正治疗为主,以防复发,不可骤然停药。治法以健脾益肾、淡渗通淋,方用“益肾通淋汤”:熟地黄 15~25g,山茱萸 10~15g,黄芪 20~30g,山药 10~15g,肉苁蓉 10~15g,鹿角霜 10~15g,冬葵子 15~30g,茯苓 15~20g,石韦 15~20g。方中黄芪伍山药,益气健脾;熟地黄配山茱萸,滋养肝肾;肉苁蓉合鹿角霜,温补肾气;冬葵子伍茯苓,可淡渗通淋,清肃残余湿热。

4 降糖益肾汤治疗糖尿病肾病

临床所见,部分糖尿病患者来诊时已不具备典型的三消症,所以李老认为,在早期的辨治上不必细分上中下三消来分治,只要见肺燥多饮、胃热善饥、肾虚多尿其一症即可投以经验方“消渴汤”,以益气养阴、清热润燥治之。药用:黄芪 30~50g,太子参 15~30g,生地黄 15~30g,山药 15~30g,麦冬 15~30g,玄参 15~30g,枸杞子 10~20g,五味子 6~10g。

消渴日久,变证百出,尤其是累及肾脏、末梢神经等。糖尿病肾病阶段多已阴损及阳,常表现为阴阳俱虚诸证,如浮肿甚,即使加用西药利尿剂亦难以消退,小便频而混浊,倦怠怕冷,腰膝酸软,舌淡苔白,脉沉细无力。李老自拟“降糖益肾汤”:黄芪 30g,黄精 15g,山茱萸 15g,山药 30g,菟丝子 15g,金樱子 15g,茯苓 15g,泽泻 15g,猪苓 15g,冬葵子 15g,丹参 15g,桃仁 15g,炮穿山甲

10g。方中黄芪与黄精相伍,益气养阴,一升一降,补而不燥;山茱萸酸味入肝能补肝养肾,山药甘味入脾可健脾固肾;菟丝子与金樱子共用加强填精固肾之力;茯苓、泽泻、猪苓、冬葵子合用,利水不伤阴;丹参、桃仁、炮穿山甲联用则通行上下之血络,络通则水有出路。全方补中有泻,寓通于补,对糖尿病肾病水肿顽固难退者效果显著。

5 解毒清热饮治疗狼疮性肾炎

中医认为,狼疮性肾炎是外受疫毒,内伤脏腑所致。李老认为,病机属本虚标实,本虚为脏腑气血失调,标实为风热湿邪瘀毒,且贯穿于本病始终。中西医结合治疗可取得良好疗效。在狼疮性肾炎急性期,辨证多表现为肝郁化热、心火内炽、血热瘀盛等。此时要重视清热解毒祛瘀,用方“解毒清热饮”:生地黄 20g,赤芍 15g,牡丹皮 15g,蒲公英 15g,紫花地丁 20g,天花粉 15g,连翘 15g,当归 15g,黄芩 15g,苦参 15g,怀牛膝 15g,甘草 15g。方中用生地黄、赤芍、牡丹皮凉血清热。苦参、连翘清心泻火,以断热之源;蒲公英、紫花地丁则解毒之源;当归、牛膝活血祛瘀,引血下行;天花粉、甘草生津泻火以润燥。全方用药偏苦寒、甘寒,有清心火、凉血热、解热毒之功效。纵观本方,虽为治标之方,但热者寒之,因此,亦寓有治本之意。

李老师认为,肾病多为久病顽疾,治疗上不能急于求成。原本辨证治法都是正确的,但因难以速效而使选方用药朝令夕改,结果反而欲速则不达,以至贻误病情,造成不良后果。对此,李老再三警示:慢性肾病其来亦渐亦微,其去亦缓亦慢,切忌“盲动”,要通常达变,因证施治,才能收到较好疗效。

(收稿日期:2008-11-03;修回日期:2009-01-20)

[编辑:洪 涛]

(上接第 587 页)

参考文献

[1] 刘建,刘琦,贺红焰,等.慢性肾功能衰竭患者胰岛素抵抗与临床表现的关系[J].中国现代医学杂志,2005,15(6):858-860.

[2] 谢恺庆,张绍峰,杨海波,等.非透析慢性肾功能衰竭患者的微炎症反应与肾功能的关系[J].临床荟萃,2005,20(14):391.

[3] 梁静,曹灵.慢性肾功能衰竭微炎症状态的研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2007,8(7):428-430.

[4] 鄢巨振,崔世维.慢性肾功能衰竭与微炎症状态及其肾性因素[J].湖北民族学院学报·医学版,2004,21(1):39-42.

[5] 费晓,徐群红,王鸣.慢性肾功能衰竭患者微炎症状态研究

的意义和近况[J].中国中西医结合肾病杂志,2007,8(11):677-679.

[6] 李秀钧主编.代谢综合征胰岛素抵抗综合征[M].北京:人民卫生出版社,2007:250-252.

[7] 侯凡凡,任昊,郭志坚,等.单核细胞 RAGE 表达上调:慢性肾功能衰竭微炎症的机制[J].中华医学杂志,2004,84(19):1614.

[8] 陈金仲,邵豪.脂代谢紊乱与胰岛素抵抗的相关研究进展[J].中国实用医药,2008,3(7):147-149.

[9] 陈孝文,梁东,刘华锋主编.慢性肾衰竭[M].北京:中国医药科技出版社,2006:148.

(收稿日期:2008-11-06;修回日期:2009-02-26)

[编辑:黄 健]