

风湿扰肾证探析

邱杰山^{1*}, 俞东容²

(1. 浙江省绍兴市人民医院, 浙江省绍兴市中兴北路 568 号, 312000; 2. 浙江中医药大学附属杭州市中医院)

摘要 风湿扰肾证是多种肾脏病发生发展过程中常见的复杂证候群。早在《黄帝内经》中就有关于风湿之邪伤肾的病名及临床表现的记载, 其理、法、方、药在后世得到不断发展及完善, 至《诸病源候论》则正式提出“肾风湿”证。微观辨证的研究发现, 慢性肾脏病患者肾组织病理学变化如肾小球系膜细胞增生、毛细血管内皮细胞增生、足细胞肥大脱落、足突融合、细胞性新月体形成及间质炎细胞浸润等活动性病变与风湿扰肾证相关, 而祛风湿中药显示出对上述病理变化良好的临床疗效, 这些有助于对风湿扰肾证本质的深入探索。

关键词 慢性肾脏病; 风湿扰肾证; 病因; 病机

风湿扰肾证见于多种类型的慢性肾脏病患者。风湿之邪可源于外感和内伤, 外感风湿之邪袭人后缠绵不去, 而后及里, 日久入络, 趁虚内扰于肾; 在内五脏六腑生风生湿均可入肾、扰肾而形成风湿扰肾证。风为百病之长, 主动, 善行而数变, 湿邪黏滞, 风湿之邪扰肾, 常致肾病缠绵难愈, 损及肾气及肾封藏摄纳之功能, 若邪毒久弥不除, 日久其毒必渗入营血, 浸入气液, 损及肾之经络, 膜络失去肾气固护, 命门不能温润膜络, 而致肾络瘀阻最终导致“溺毒”。风湿扰肾是慢性肾脏病的病机之一, 充分重视风湿之邪在慢性肾脏病发病中的作用, 探讨这一复合证候, 将为肾病的临床中医辨证提供新的思路。

1 理论渊源

早在《黄帝内经》中即有“肾风”病名, 《素问·奇病论》曰“帝曰: 有病瘕然如水状, 切其脉大紧, 身无痛者, 形不瘦, 不能食, 食少, 名为何病? 岐伯曰: 病生在肾, 名为肾风。肾风而不能食, 善惊, 惊已, 心气痿者死”。书中还有对于肾风病因的认识, 《素问·水热穴论》曰“勇而劳甚, 则肾汗出, 肾汗出逢于风, 内不得入于脏腑, 外不得越于皮肤, 客于玄府, 行于皮里, 传为肤肿。本之于肾, 名曰风水”。“勇而劳甚”和

“肾汗出”说明由于过度劳累导致人体正气受损; “逢于风”则说明机体受到了风邪的入侵。此外, 《素问·风论》曰“以冬壬癸中于邪者为肾风”, “肾风之状”多汗恶风, 面庞然浮肿, 脊痛不能正立, 其色焮, 隐曲不利, 诊在肌上, 其色黑”。《素问·评热病论》曰“有病肾风者, 面浮庞然壅, 害于言, ……至必少气时热, 时热从胸背上至头, 汗出手热, 口干苦渴, 小便黄, 目下肿, 腹中鸣, 身重难以行, 月事不来, 烦而不能食, 不能正偃, 正偃则咳甚, 病名曰风水”, 则对肾风的临床表现做了详尽的论述。《中藏经》曰“肾风之状, 但距坐而腰腿重痛也, ……肾风宜灸肾俞穴也”, 《备急千金要方》曰“治肾风虚寒, 灸肾俞百壮”, 均记载了肾风的治疗方法。

湿邪也是肾病的重要病机, 《素问·至真要大论》曰“湿气大来, 土之胜也, 寒水受邪, 肾病生焉。”后世对其病机、治则等有进一步认识, 《金匱要略》曰“肾著之病, 其人身体重, 腰中冷, 如坐水中, 形如水状, 反不渴, 小便自利, 饮食如故, 病属下焦, 身劳汗, 衣里冷湿, 久久得之, 腰以下冷痛, 腹重如带五千钱, 甘姜苓术汤主之”; “风者, 百病之长也, 至其变化乃生他病也”。风邪不仅可以单独致病, 还易挟杂寒、湿之邪, 《诸病源候论》正式提出肾“风湿”症, 曰“劳伤肾气, 经络既虚, 或因卧湿当风, 而风湿乘虚搏于肾, 肾经与血气相击而腰痛, 故云风湿腰

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金(2011ZYC-A86)

* 通讯作者: qiujiesshanww@126.com, (0575) 88229262

痛”。明清时期，尤在泾《金匱要略心典》曰：“肾受冷湿，着而不去，则为肾着，……然病不在肾之中脏，而在肾之外府，故其治法，不在温肾以散寒，而在培土以胜水”。《黄元御医书十一种》曰“肾著者，肾气痹着而凝沍也。水盛阴旺，故身体迟重，腰中寒冷，如坐水中。水浸经络，故形如水状，似乎浮肿。水旺土湿，故反不渴。水不在于脏腑，故小便白利，饮食如故。其病在肾，属于下焦。因身劳汗出，衣裹沾濡冷湿，冷湿之气，久久入腠理而浸经络，同气相感，故令肾气痹着，而成此病而肾著之病，即中寒所伤也。”总之，肾风湿症发源于《黄帝内经》，其病机及治则经后世不断完善和发展。

2 病机

2.1 外感风湿之邪

机体内在正气不足，卫气不固，腠理不密，外在风湿之邪由皮毛侵入，因风湿之邪袭人后其余邪缠绵不去，而后及里。肾为水脏，深居下焦，同气相求，渐致寒引邪降，下移于肾，风湿之邪内扰，干扰肾水，搅动相火，而成风湿扰肾。肾中风湿之邪内扰，肾之气化不利，蒸腾气化失司，水湿无以运行而出现局部或全身性水肿；肾封藏失职，精微不固，清浊相混，故而尿中有蛋白、红细胞等病理产物出现。

2.2 内伤风湿之邪

风为六淫之首、百病之长，易挟杂湿邪，可为外感，也可内生。由内而生者，多因饮食生热动风之品或饮食不节、肥甘厚味，脾失健运，致食物不化为精微物质反化为痰湿，留滞于肠胃，积久化热生风；或因情志不遂，加之饮食辛辣肥甘厚味，导致肝胆湿热内生，郁久生风；或因素体脾胃虚弱，饮食不节，损伤脾胃，脾不升清，谷气下流，湿及虚火内生，日久化风；或因肝脾不调，脾虚肝旺，土虚木贼生风；或肝郁血虚，水不涵木而生风；或因风邪直入少阴及肾络转化成为内风。可见，五脏六腑生风生湿均可入肾、扰肾而形成风湿扰肾证。

总之，肾为先天之本，内藏肾精，无论外感还是内伤，风湿之邪病久，内扰于肾，则肾主气功能受损，进而引起肾失封藏、摄纳，若邪毒久弥不除，其毒必渗入营血，浸入气液，由肾之经络进犯于肾，致肾精受伤，久则肾之体用俱损，肾气、肾精不固，致精微物质随尿液外泄；风湿之邪干扰肾

主水、司开阖的职能，则引起水液潴留，发生尿少、水肿；肾水失司，脾亦为之浸淫，则纳呆泛恶；病久入络，导致肾络瘀阻、痰瘀互阻、久闭致痹，风、水、瘀互结，缠绵难愈，最终导致“溺毒”。

3 现代机制研究及中医药治疗

随着肾穿刺活检术的广泛开展，组织形态学研究从“微观辨证”角度认识到慢性肾脏病患者肾组织病理学变化与风湿扰肾证存在相关性。有学者^[1]发现，风湿扰肾证患者肾病理可见肾小球系膜细胞增生活跃或（及）毛细血管内皮细胞增生，足细胞肥大、脱落，足突融合，大或小细胞性新月体形成，袢坏死及间质炎细胞浸润等活动性炎症病变；采用 katafuchi 评分显示，风湿扰肾证患者肾小管间质积分、肾小球积分、肾血管积分及总积分显著高于无风湿扰肾证患者；Andreoli 评分发现，风湿内扰证患者活动性指数总积分、间质炎细胞浸润及纤维细胞性新月体总积分显著高于无风湿内扰证患者^[1]。这些病理变化证实了风湿扰肾证与慢性肾脏病的活动性病变成正相关，体现了风主动善行数变及湿邪缠绵难愈的致病特点。

祛风湿中药有改善肾功能、抑制肾间质纤维化及提高风湿扰肾证患者临床疗效的作用，其中雷公藤是最早被开发的祛风湿药。黎磊石等^[2]发现，雷公藤对肾小球肾炎患者有减少蛋白尿、消水肿的作用，在对肾炎患者运用雷公藤治疗中发现微小病变疗效最好，所有病例均得到缓解。以双倍剂量雷公藤多苷片治疗组织学病变为系膜增生性肾炎、临床表现为单纯肾病综合征患者，其总缓解率达 83.1%^[3]。药理学研究发现，雷公藤单体及提取物有降低多种炎症因子的生成、抑制免疫细胞增殖、诱导细胞凋亡等多种免疫抑制效应^[4-5]。雷公藤内酯醇能明显抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 诱导的肾近端小管上皮细胞 (PTEC) 补体 C3 mRNA 及蛋白合成，能显著减少 CD71 在肾系膜区的表达、减少 IgA 沉积、改善临床及病理损伤指标^[6-7]。同时雷公藤虽然有抑制 T 细胞增生的作用，但此作用只体现在活化的外周 T 细胞，而对正常细胞抑制作用很弱，提示其免疫抑制靶向的特异性^[8]。在阿霉素肾病小鼠模型中，祛风湿中药青风藤提取物青藤碱能显著降低小鼠肾小管间质中细胞间黏附因子 1 (ICAM-1)、单核细胞趋化因子 1 (MCP-1) 等促炎细胞浸润细胞因子和 α -平滑肌肌动蛋白

(α -SMA)、波形蛋白(vimentin)及 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 1(ROCK1)等促增生及转分化细胞因子的表达,从而抑制肾小管上皮细胞迁移,减轻肾间质纤维化。体外研究显示,青藤碱可显著抑制白细胞介素 1(IL-1)刺激下的肾小管上皮细胞转分化标志物 ICAM-1 和细胞外基质的基因表达^[9]。此外,单药金雀根煎剂对小鼠 T 淋巴细胞转化有明显抑制作用,患者使用金雀根治疗后补体 C3、IgG、IgA、IgM 明显下降^[10],提示金雀根对人体体液免疫也有抑制作用。可见祛风湿中药单药及提取物对慢性肾脏病患者具有免疫抑制、降低尿蛋白及减少肾组织炎症介质等的功效,这也是对肾脏病患者风湿扰肾证的反证。

中药复方通过多靶点干预,可使祛风湿药物发挥更好的治疗效果。对 123 例 IgAN 患者按虚、瘀、风湿分型辨证论治,选用复方祛风湿组方(积雪草、黄芪、当归、桃仁、制大黄、雷公藤)加减。结果发现,经该方治疗后患者中医证候总积分、24h 尿蛋白定量及尿红细胞均较治疗前明显减少,肾功能稳定^[11]。对中药复方防己黄芪汤拆方与原方干预大鼠单侧输尿管结扎模型(UUO)进行比较发现,与去防己组相比,原方组大鼠肾组织转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)表达下降、骨形成蛋白 7(BMP-7)表达上调,肾间质纤维化有所改善^[12],提示防己黄芪汤具有调节细胞因子表达、抑制炎症反应、进而抑制肾小管转分化及肾间质纤维化等慢性化过程,而祛风湿药防己在该组方中起到了举足轻重的作用。此外,对阿霉素大鼠模型进行益气祛风湿(黄芪、当归、青藤碱)治疗,结果发现,益气祛风湿方组大鼠肾脏 MCP-1 及 TGF- $\beta 1$ 的表达均较对照组及芪归组低^[13],提示中药复方中加用祛风湿药可显著减轻阿霉素大鼠肾脏纤维化。

4 结语

风湿扰肾证因风湿之邪具“善行数变”及“缠绵难愈”的特点而在临床治疗中较为棘手。肾组织病理学研究表明,风湿扰肾证与肾活动性病变相关,常提示疾病活动期,而该阶段是肾脏病治疗的关键,故深入探讨该临床证候群及对其有效的干预方法将有助于我们进一步提高中医临床疗效。因此,以风湿扰肾证作为治疗的突破口、使用祛风湿

药物治疗慢性肾脏病对于探索中医证候内涵、中药作用机制以及提高临床疗效等方面具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] 俞东容,涂晓,李秋芬,等.慢性肾炎 CKD3 期风湿内扰证的临床病理特点[J].中国中西医结合肾病杂志,2010,11(9):777-780.
- [2] 黎磊石,张训,陈惠萍,等.雷公藤治疗肾小球肾炎的临床研究[J].中华内科杂志,1981,20(4):216.
- [3] 胡伟新,唐政,姚小丹,等.双倍剂量雷公藤多甙治疗原发性肾病综合征的近期疗效[J].肾脏病与透析肾移植杂志,1997,6(3):210.
- [4] 杨汝春,王永钧,周大为,等.雷公藤多苷对单侧输尿管结扎小鼠肾小管间质细胞表型转化的影响[J].中华中医药学刊,2007,25(2):290-292.
- [5] 杨汝春,王永钧,周大为,等.雷公藤多苷对单侧输尿管结扎小鼠肾小管间质纤维化和炎症损伤的影响[J].中国免疫学杂志,2007,23(4):321-325.
- [6] 洪郁芝,陈燕,俞东容,等.雷公藤内酯醇对 TNF- α 诱导人 PTEC 补体 C3 的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2006,7(8):389-392.
- [7] 朱彩凤,朱斌,陈洪宇,等.雷公藤内酯醇对 IgA 肾病大鼠的治疗作用及对肾系膜区 CD71 表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2008,9(1):25-28.
- [8] 陈洪宇,俞东容.试述祛风湿药在慢性肾小球肾炎中的应用[J].浙江中医杂志,2010,45(8):574-576.
- [9] 杨汝春,王永钧,林京莲,等.青藤碱对 UUO 小鼠肾组织间质纤维化与炎症因子表达的干预作用[J].中国中西医结合肾病杂志,2007,8(4):195-198.
- [10] 胡荫.锦鸡儿煎剂对体液免疫的影响[J].包头医学,1992,16(4):8-9.
- [11] 王永钧,陈洪宇,周柳沙,等.从虚、瘀、风湿论治 IgA 肾病 123 例临床分析:附 65 例本虚为主辨治的疗效对照[J].中国中西医结合肾病杂志,2008,9(10):879-882.
- [12] 俞东容,杨汝春,李建秋,等.防己黄芪汤对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织 TGF- $\beta 1$ 、BMP-7 的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(12):1041-1043.
- [13] 杨汝春,王永钧,鲁盈,等.阿霉素肾病大鼠肾小管间质损害及益气祛风湿方的干预作用[J].中华中医药学刊,2010,28(8):1617-1621.

(收稿日期:2015-07-21;修回日期:2015-08-28)

编辑:黄 健