

肾病微炎症状态的中医理论探讨

魏 明 刚

(苏州大学附属第一医院中西医结合科, 江苏省苏州市十梓街 188 号, 215006)

基金项目: 苏州市科学技术局应用基础研究计划(SYS201016); 苏州大学青年教师自然科学基金(Q3122937)

通讯方式: weimg@sina.com, 13812791993

[摘 要] 微炎症是在临床实践中基于临床病变的发生和发展情况而对于某种或者某一类疾病特定状态的论述。微炎症产生于临床, 与临床疾病密不可分, 但是既无法用现代医学名词进行确切的定义, 也无法应用传统中医药理论进行明确的阐述。结合微炎症的病理生理机制, 其定义的初衷来自现代医学对于疾病的微观认识, 然而病变发展过程中炎症发展类似网状结构式的激活, 而现代医学无法从一一对应的原则明确确切的诊治方法。这时需转换理念, 应用传统中医药理论中整体观念看待问题, 从整体角度出发、宏观认识其病因病机, 结合患病机体特别是慢性肾脏病患者的自身特点, 辨证治疗可获得事半功倍的效果。

[关键词] 微炎症状态; 肾病; 中医理论

微炎症近年来在国外文献中多次出现, 这是一种既有别于病原微生物感染, 亦不等同于全身炎症反应综合征(SIRS)而独立存在的病变。微炎症是基于分子生物学理论的基础上对疾病本质的认识, 主要是指机体没有全身或局部明显的感染, 但存在低水平、持续的炎症状态, 主要表现为细胞因子白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α 和血浆 C 反应蛋白(CRP)、纤维蛋白原、血清淀粉样蛋白的轻度升高, 渐渐表现为非感染性炎症病变, 导致机体病变而损伤器官功能。微炎症是由非病原微生物感染引起的, 表现为全身循环中炎症相关细胞因子升高, 机体出现非显性的炎症状态。具有持续性和相对隐匿性, 实质是免疫性炎症。临床多见患者进行性非感染性炎症性疾病如动脉粥样硬化、营养不良、 β 微球蛋白淀粉样变等。结合相关研究发现, 微炎症病变在心血管和肾脏当中最为常见^[1]。由于肾脏的微炎症病变是最为多见的病变之一, 因此, 进行肾脏微炎症的中医研究具有重要的现实意义。

进一步了解人体生命系统健康与疾病产生的原因, 更好地指导中医临床工作, 维护人体生命健康、提高生活质量。

参考文献

- [1] 沈小峰. 混沌初开自组织理论的哲学探索[M]. 北京: 北京师范大学出版社, 1993: 342.
- [2] 普里高津著. 曾庆宏译. 从混沌到有序[M]. 上海: 上海译文出版社, 1987: 57.

结合传统中医药的相关理论知识, 我们对于“微炎症”进行分析, 首先从现代医学的角度对于其病理和病理生理学实质认识清楚, 然后结合中医药相关知识分析本病的中医辨证论治原则和方法。

1 微炎症的现代医学认识

1.1 微炎症状态

微炎症状态是指没有全身或局部明显的临床症状, 机体内存在低水平、持续的非感染性炎症, 主要表现为细胞因子轻度升高。非感染性炎症在流行病学上被认为是人群中心血管事件的重要危险因素。目前认为, CRP、TNF- α 即使轻微升高也对预测未来心血管事件发生具有价值。CRP 等升高导致心血管事件的实质是血管内皮细胞的病变。肾脏病患者特别是终末期肾病患者同样存在由于非感染性炎症导致肾小球毛细血管内皮细胞病变引起动脉粥样硬化、营养不良, 称之为营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征, 三者之间相互影响。微炎症可导致营养不良和动脉粥样硬化, 营养不良和动脉粥样硬化又可加重炎症反应。炎症可明显改变血管的结构, 其实

- [3] H. 哈肯. 信息与自组织[M]. 成都: 四川教育出版社, 1998: 29.
- [4] 祝世讷. “阴阳自和”是人身阴阳的深层规律[J]. 山东中医药大学学报, 1996, 20(3): 1-4.
- [5] 祝世讷. 中西医结合临床研究思路与方法学[M]. 北京: 科学出版社, 2002: 186.

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

[编辑: 黄 健]

质是内皮细胞结构和功能的改变从而加快动脉粥样硬化^[2]。研究认为,微炎症状态可以通过以下几种途径导致血管损伤:①CRP通过激活补体系统及与脂蛋白结合加重内皮损伤^[3];②血管细胞间黏附分子-1可增加单核-巨噬细胞与内皮细胞的黏附,进而诱发动脉粥样硬化的发生发展^[4];③激活的细胞因子还可引起贫血及使红细胞生成素(EPO)作用受到抑制。

1.2 微炎症状态的发生机制

目前认为,肾脏病相关微炎症状态的原因是多方面的,有肾病自身因素、药物的使用和内环境的氧化应激反应等原因。

1.2.1 肾脏功能下降 肾脏有清除细胞因子的重要功能,研究发现,肾切除小鼠血液中IL-1、TNF- α 升高表明肾脏在细胞因子清除方面有重要作用。肾功能减退时机体对促炎症细胞因子的清除减少。Stenvinkel等^[5]研究表明,肾功能不全患者的CRP水平在透析治疗前就已经升高,进行维持性透析治疗后CRP水平更高。Panich^[6]也发现,慢性肾功能衰竭尚未透析者IL-6、CRP明显增高,其增高程度与肌酐清除率呈负相关。除了炎症因子外,尿毒症时糖基化终末产物(AGES)、蛋白质氧化终末产物(AOPP)在体内积聚都可以导致炎症反应。Witko等^[7]认为,尿毒症患者血浆中AOPP、AGES、TNF- α 水平明显增高,体外AOPP能激活单核细胞,引发微炎症反应。这些说明,尿毒症本身就可以引起炎症反应。

1.2.2 感染 对于肾脏病患者而言,由于机体病变导致体内大量蛋白等营养物质的丢失和治疗时使用糖皮质激素和/或细胞毒类药物,均可导致机体免疫功能低下而使患者感染的机会升高。感染的出现往往会导致机体内多种细胞因子的表达增加,这些物质的出现会导致机体内炎症和微炎症反应同时发生,对于肾脏病的患者由于机体本身的原因和药物使用导致机体不能产生正常的炎症相关免疫应答,引发体内广泛的炎症反应,肾脏本身是其损害的主要脏器之一。

1.2.3 药物 某些药物也可以导致患者的微炎症状态,导致肾脏病患者微炎症状态最常见的药物是非甾体类抗炎药物、某些抗肿瘤药和超大剂量使用某些含马兜酸的中草药等等。这些药物导致肾脏微炎症状态的主要原因是由于药物引起的肾小管和间质非感染性炎症反应,引起机体单核-巨噬细胞、嗜

酸性粒细胞和炎症相关细胞因子损害肾脏。

1.2.4 某些慢性病变 微炎症状态主要病变部位在血管,对于肾脏病患者而言其直接作用主要是组成肾小球的毛细血管等部位的病变。例如,糖尿病伴发的糖尿病肾病,其主要的病理学改变是肾小球由于糖代谢紊乱导致肾小球毛细血管异常,继而使肾小球功能受到影响,病变发生和发展过程之中由于血液供应障碍等因素出现肾脏的间质和肾小管同样受到影响。从分子生物学的角度来看,糖尿病肾病发生的原因是由于高血糖导致细胞因子表达超过正常水平。由此产生的非特异性炎症可能是导致肾脏微炎症状态的主要原因之一^[8]。此外,高血糖导致的非酶性糖化作用和多元醇途径也是导致糖尿病肾病出现微炎症状态的重要原因,从病变的趋势及影响来看,最终总是出现生长因子和细胞素增多,但是值得关注的是氧化应激反应和氧自由基活性增加。病变不仅可发生在肾小球部位,同样也可以出现在肾小管和间质。这些都对肾脏有直接影响。

1.2.5 氧化应激 Borawski等^[9]发现,肾功能衰竭患者肝脏合成载脂蛋白减少,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平下降,同时低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)积聚,甘油三酯(TG)水平增高。而HDL-C本身是一种重要的抗氧化物质,能够保护内皮细胞免受细胞因子的损伤。HDL-C成分结构的改变进一步放大了反应的效应。此外,血管紧张素Ⅱ可以激活NADPH氧化酶,导致超氧化阴离子的产生和一氧化氮(NO)效应的下降,进一步损伤血管功能。

2 对于肾病微炎症的中医探讨

2.1 病因病机

结合肾脏微炎症病变的相关机制。病变开始主要由于机体存在阴阳失和,外感六淫邪气侵袭机体引动体内宿根导致病变发生。正如《黄帝内经》所言:“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”。结合肾炎微炎症病变的发生主要以微观表现为主,病情逐渐进展到一定程度才会出现明显的临床症状,按照中医理论进行辨证可能找到病变的端倪。例如,糖尿病肾病患者,早期缺乏肾脏病变的客观依据,但是从中医药理论的角度认识本病就比较容易。本病中医称为“消渴”,发病由于肺、脾、肾三脏气血不合,阴虚火旺导致病变产生。病机为阴虚为本,燥热为标,病变日久而致变证百出。病位主要出现在三焦,特别是下焦肾脏损伤为主。因此,消渴病变初期中医在治疗上就始终贯穿滋补肾阴和活血化瘀的治疗理念。应

用活血化瘀及益肾养阴中药可以从现代中药药理学相关研究^[10-11]看出其对于改善血液循环和抗氧化作用,正是针对微炎症状态的基本病机进行治疗,既可以治疗病变,同时也可以使肾脏免受微炎症病变引起的损害。

2.2 辨证论治

结合上述相关论述不难看出,对于肾病微炎症状态的认识和治疗并不能脱离常规。实质上,微炎症状态是基于现代分子生物学发展的基础之上对于病变表现出临床症状和实验指标异常之前的状态,是临床病变的前期表现可能更容易理解。“治未病”是中医由来已久对于疾病根本治疗大法,对于本病的治疗正是中医传统理论“治未病”的最好体现。

2.2.1 益肾扶正是治疗根本 肾病微炎症状态病机关键是机体本身气血亏虚导致肾脏功能失调,机体气血亏虚导致肾脏功能失调是内因,六淫邪气侵袭机体就会导致病变产生。因此,首先是扶助正气,主要是益肾扶正的治疗。

2.2.2 清利活血是治疗关键 微炎症状态的发展是炎症病变损害血脉导致血运不畅、气血失和。因此,进一步的治疗就是要清利活血。改善血脉壅塞和血脉运行异常,治疗血脉不利的病机关键是使得微炎症状态得到逆转的重要环节。

2.2.3 和络祛浊不容忽视 微炎症状态正象前面论述如果在病变发生和发展过程之中不能得到正确的诊断和治疗,病变发展不但损害肾脏本身的功能,甚至可以危及患者的生命。因此,在益肾、清利和活血治疗基础上对于病邪的清除也是关键的问题之一。“邪去正安”是中医药学多年临床诊治疾病经验的总结。肾脏微炎症状态主要是血脉受损和病邪留存肾脏,治疗上将这两个核心问题进行针对性治疗,同时与上述方法相配合,作用相得益彰,自然可以达到事半功倍的治疗效果。

因此,对于微炎症状态的治疗不但要有现代医学的相关知识,同时还必须具备扎实的中医药相关知识。这样才能对病变进行准确、合理的辨证治疗。糖尿病肾病大鼠的动物实验研究和人类糖尿病患者肾脏病理活检发现,肾脏组织可以看到明显毛细血管阻塞的病理特点以及细胞因子和多种细胞基质的堆积^[12-13]。这些病理特点在出现外在表现之前就已经存在,说明微炎症状态治疗的必然性。结合前述内容,肾脏微炎症病变主要病理改变是中医的“血脉瘀阻”,从中医的经络理论来看是属于“孙络”的范畴。

治疗原则应该以原发病变为依据,中医辨证论治理论为指导,贯穿活血化瘀的治疗特色进行微炎症状态的中医辨证论治。期望在今后临床工作中和兄弟单位合作,进行多中心、大规模的临床研究,提高中医药在防治肾脏病领域的地位。

参考文献

[1]李学旺,李航.炎症是脂质异常介导的动脉粥样硬化和肾脏损害的中心环节[J].中华肾脏病杂志,2005,21(9):499-501.

[2]Kaysen GA, Dubin JA, M Üler HG, et al. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group[J]. Kidney Int, 2000, 58(1): 346-352.

[3]Arici M, Walls J. End-stages renal disease, arteriosclerosis and cardiovascular mortality: is Creactive protein the missing link? [J]. Kidney Int, 2001, 59(2): 407-414.

[4]Himmelfarb J, McMonagle E, Freedman S, et al. Oxidative stress is increased in critically patients with acute renal failure[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(9): 2449-2458.

[5]Stenvinkel P, Heimb üger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure[J]. Kidney Int, 1999, 55(5): 1899-1911.

[6]Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients[J]. Blood Purif, 2000, 18(3): 183-190.

[7]Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure[J]. J Immunol, 1998, 161 (5): 2524-2532.

[8]陈灏珠.实用内科学[M]. 12版. 北京:人民卫生出版社, 2005:1034.

[9]Borawski J, Pawlak K, Mysliwiec M. Inflammatory markers and platelet aggregation tests as predictors of hemoglobin and endogenous erythropoietin levels in hemodialysis patients [J]. Nephron, 2002, 91(4): 671-681.

[10]沈映君.中药药理学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1997:160-175.

[11]李富岐,霍静琪,王长江,等.大黄对维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J].中国血液净化,2006,5(2): 101-103.

[12]李伟,张红,殷松楼,等.罗格列酮对糖尿病大鼠肾组织TGF-β、MMP-2及Col-Ⅳ的影响[J].中国老年学杂志,2007,27(1): 101-104.

[13]孙岩,王秀玲.2型糖尿病肾病患者内皮素、血栓调节蛋白、血管内皮生长因子的变化及相关研究[J].中国血液净化,2006,5(6): 316-319.