

从“毒损肾络”理论探讨乙型肝炎病毒相关性膜性肾炎中医病机

刘芳¹ 指导:王耀光^{2*}

(1. 天津中医药大学 2009 级硕士研究生,天津市南开区鞍山西道 312 号,300193;

2. 天津中医药大学第一附属医院)

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划资助项目(2007BAI10B01-007)

* 通讯作者:wangyaoguang1012@126.com,13323351655

[摘要] 探讨以“毒损肾络”作为乙型肝炎病毒(简称“乙肝病毒”)相关性膜性肾炎的中医病机的理论基础及“毒损肾络”病机理论与乙肝病毒相关性膜性肾炎发病机制的相关性。

[关键词] 乙型肝炎病毒相关性肾炎;膜性肾炎;毒损肾络

我国是乙型肝炎(简称“乙肝”)高发区,乙肝病毒(HBV)感染率高,且常继发肾小球肾炎,称之为乙肝病毒相关性肾炎(hepatitis B-associated glomerulonephritis, HBV-GN)。目前多数研究认为,乙肝病毒相关性膜性肾炎(Hepatitis B virus associated membranous nephropathy, HBV-MN)是 HBV-GN 的主要病理类型^[1-3],是常见的继发性膜性肾病,临床主要以血尿、蛋白尿、浮肿、HBV 标志物阳性为主要特征,甚至可进展至终末期肾功能衰竭^[4]。儿童膜性肾炎与 HBV 感染的因果关系目前已较为明确^[5]。但由于不同地区 HBV 感染率、肾小球疾病病理类型的差异较大,肾小球疾病发生的原因也不同,尚未能直接从流行病学判断 HBV 感染与成人膜性肾炎的因果关系。因此,我们在实践的基础上,提出“毒损肾络”是 HBV-MN 的病机,并验之临床,亦收到了良好的效果,这对进一步深入研究中医药防治 HBV-MN 机理,提高临床疗效,推动中医学学术进步,具有重要的理论和现实意义。

1 “毒损肾络”病机理论依据

1.1 现代医学认识

HBV 与肾小球肾炎在发病机制上的联系尚未完全明确,是 HBV 感染后一种主要的肝外病变,是宿主感染 HBV 后,刺激机体产生抗体,抗原抗体相互结合形成可溶性免疫复合物,沉积在肾小球引起免疫性相关炎症。现有的研究提示可能有以下几种致病方式:①HBV 抗原—抗体复合物沉积于肾小球引起免疫损伤;②病毒直接感染肾脏细胞;③HBV 感染导致自身免疫致病;④免疫缺陷以及遗传因素^[6]。

研究认为,HBV-GN 患者的肾小球和肾小管上

皮细胞存在 HBV 基因组及其复制过程中的各种中间产物,提示 HBV 能够在肾脏组织中复制并表达抗原,从而形成原位免疫复合物沉积或直接激活细胞免疫引起损伤^[7]。但也有学者认为,HBV 抗原可能非特异性地分布于大多数 HBV 携带者的肾脏组织中^[8]。

Johnson 等^[9]研究发现,膜性肾病的 MHC 有 HLA-DR2、DR7 或 BW73 高水平表达,同时存在细胞免疫紊乱,推测在慢性 HBV 感染和膜性肾病之间可能存在共同的遗传易感基因。在临床工作中多数研究结论显示,原发性膜性肾病患者的肾组织内乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性率高,膜性肾病肾组织内 HBsAg 的阳性率在血清阳性和阴性两组之间的差别有统计学意义^[10],说明 HBV 感染与原发性膜性肾病发病密切相关。曾有多项研究发现,肾小球肾炎患者的 HBV 感染率明显高于其他人群,在香港和中东地区肾小球肾炎患者血清 HBsAg 阳性率分别是 33%和 28%,而同期普通人群血清 HBsAg 阳性率约为 10%^[11]。对终末期肾病(ESRD)中尿毒症血透患者作透析前后的肝炎病毒标志物检测观察,血透患者乙肝、丙肝病毒感染率较高^[12]。国内学者^[13]采用原位杂交方法对 40 例 HBV-MN 患者肾组织进行乙型肝炎病毒 x 基因(HBx)、截短型乙型肝炎病毒表面抗原(MHBs⁺)mRNA 检测,发现肾小管上皮细胞胞质存在 HBx、MHBs⁺ mRNA 表达,提示 HBV 感染及其基因整合参与 HBV-MN 发病过程。

结合现代医学和分子生物学研究进展,HBx 广泛参与 HBV 病毒自身的复制、增殖及宿主细胞的生存调控,并参与了多条信号转导通路^[14]。在

HBV-GN 的发病机制研究中利用构建携带 HBx 基因的非复制型重组腺病毒载体技术,感染小鼠肾小球足细胞株 MPC5,使目的基因 HBx 在该细胞株有效表达,证实了 HBx 通过 p38MARK、ERK 等多条信号通路上调小鼠足细胞 CD59 和 Crry 蛋白和基因的表达,抑制补体介导的足细胞裂解,这可能导致 HBV 在足细胞潜伏感染,不易被清除,影响细胞周期,抑制足细胞增殖并诱导其凋亡^[15],为进一步研究 HBx 基因在乙型肝炎病毒相关性肾炎发病中的作用奠定了基础。

1.2 中医学认识

HBV-GN 依其发病特点、临床过程,病名可归属中医“水肿”、“腰痛”、“尿血”、“尿浊”、“虚损”、“胁痛”、“臌胀”、“瘀证”等范畴。《黄帝内经》云:“邪之所凑,其气必虚。”其病因系患者正气虚弱,外感湿热疫毒,饮食不洁,劳累过度或情志所伤,从表入里,内阻中焦,正气不足以驱邪外出,则会导致乙肝病毒长期在体内存留。《黄帝内经》提出“久病及肾”的学术思想,《景岳全书》也指出:“五脏之伤,穷必及肾。”由此说明五脏病证发展日久必然会导致肾的生理功能的失常。“毒损肾络”是随着近年来络病学的深入研究而出现的一个阐释络病病机的中医术语,它最早出现在糖尿病肾病病机(糖毒、脂毒等内毒侵及肾络)的论述中^[16-17]。肾络即肾中的络脉,肾络的调达是全身气机调畅的保证。肾络之病为络病之一,生理状态下,肾络通畅,能升能降,能开能合,能出能入,能收能放,气血、水谷精微、津液、营卫等各种精微物质,输布于全身内外,以维护机体的各种生理功能。病理状态下,毒邪入络,络脉亏虚,则气机不畅,导致浊毒内生,影响络脉运行气血功能,入络难解。

我们近年来将其应用于包括 HBV-MN 在内的慢性肾脏病的辨证治疗方面。认为乙肝病毒是具有强烈传染性的致病因素,同样属于中医“毒”的范畴,相当于“疫毒”、“湿热之毒”。由于络脉是气血运行的基本通道,肾病日久,肾络气血亏虚,气血运行无力,导致 HBV 湿热疫毒乘虚侵及肾络,导致肾络瘀阻、毒瘀互结的病理状态,形成毒滞肾络证^[18]。肾虚而毒侵,其毒既是因又是果,损伤肾络,致虚、毒、瘀并存,肾虚络损是疾病的起因。临床上乙型肝炎病毒在肾小球基底膜的原位沉积、足细胞损伤等出现尿浊、尿血、浮肿等临床表现,都可用“毒损肾络”诠释。因此,我们认为,“毒损肾络”形成的毒滞肾络证是 HBV-MN 的病理关键。

2 “毒损肾络”——HBV-MN 发病机制

我们通过多年临床观察,并复习了近年来大量的国内外文献资料,在中医“邪之所凑,其气必虚”;“毒损肾络”的理论的启发下,在探索 HBV-MN 的发病机制时,尝试采用逆向思维的新思路,提出以下观点:HBV-MN 的发病途径存在在膜性肾炎的基础上,由于长期感染乙型肝炎病毒,且病毒反复刺激最终形成在膜性肾炎基础上的免疫病理损伤(络虚毒侵),这可能是乙肝病毒相关性膜性肾炎的发病机制之一。基于此,我们在实验中提出采用 HBV(外邪)感染膜性肾炎动物(正虚)的实验研究思路,以探讨两者的关系,指导进一步揭示其发病的分子机制。

3 “毒损肾络”治则指导下的临床应用

我们近年来一直致力于 HBV-MN 的中医药治疗研究。我们常用的院内制剂肾疏宁(功效清热解利湿、益气活血通络)是我院名老中医黄文政教授经验方,3年来以该方为主加减治疗了40例经肾穿刺活检确诊的 HBV-MN 的患者,取得了满意疗效^[19]。

王耀光教授^[20]提出分期分型治疗 HBV-MN。分期分阶段论治的原则。早期:初感湿热疫毒,热毒浸淫,应清热解毒利湿,同时考虑到湿热疫毒侵袭,易损伤肝肾的络脉,导致肝肾络脉损伤,瘀血阻络,因此,应配合凉血化瘀通络的中药。临床提出应用茵陈蒿汤合大黄廑虫丸加减。其临床应用的协定方为:柴胡 15g,(炒)栀子 15g,白芍 15g,牡丹皮 15g,茵陈 30g,地龙 20g,(炙)水蛭 15g,龙葵 10g,(熟)大黄 15g,土鳖虫 15g,羚羊角(粉)0.6g(冲)。中期:湿热流连,瘀阻肾络,脾肾气虚,标本兼治,临床应用张景岳巩堤丸合茵陈蒿汤加减。稳定期:湿热毒邪已解,脾肾气(阳)亏虚,应用补脾益肾的平补之剂巩堤丸加减治疗。

现代医学研究认为,HBV-GN 的发生、发展、转归与机体免疫反应关系密切,临床研究发现湿热毒邪是贯穿于本病的始终。对 HBsAg 有抑制作用的中药大多为清热解毒或苦寒药,清热解毒、活血化瘀能抑制 HBsAg 的病毒复制,调节机体免疫力。现代药理证实,柴胡、黄芩、鸡骨草、茵陈有一定降转氨酶的作用;金银花、连翘、车前子、重楼、白茅根对 HBsAg 有一定抑制作用,有报道证实,清热解毒药对肝炎病毒有抑制或消除作用;健脾利湿药可使减轻肿胀的肝细胞;调理气血药可增强机体免疫功能;活血与利水药物结合可以扩张肾脏血管,增强肾小

管排泄功能^[21]。

4 结语

乙肝病毒是具有强烈传染性的致病因素,同样属于中医“毒”的范畴,相当于“疫毒”、“湿热之毒”。我们在临床治疗 HBV-GN 的实践基础上,结合该病基本病理特点和致病作用特点,提出了“毒损肾络”是本病病机关键,来阐明 HBV-MN 的分子致病机理。随着动物实验的不断探索,揭示 HBV-MN 发病的分子机制,反证“毒损肾络”理论的合理性,将对解决该学科热点问题、探讨临床中西医治疗对策、提高临床研究水平等产生推动作用。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科分会肾脏病学组. 乙肝病毒相关肾炎的诊断和治疗草案[J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(3): 189-190.
- [2] Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy [J]. Am J Nephrol, 2004, 24(2): 198-211.
- [3] Herberth J, Herberth Z, Abul-Ezz SR, et al. Hepatitis B infection as a possible cause of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) [J]. Clin Nephrol, 2006, 65(5): 380-384.
- [4] 周长华, 居建忻, 朱月文. 乙肝相关性肾炎 20 例临床与病理分析[J]. 浙江实用医学, 2009, 14(2): 115-116.
- [5] 王洪涛, 周建华. 乙型肝炎病毒相关性肾炎临床病理分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(11): 685-686.
- [6] 钟鸿斌. 乙型肝炎病毒相关性肾炎发病机制的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2006, 26(3): 430-432.
- [7] Wang NS, Wu ZL, Zhang YE, et al. Existence and significance of hepatitis B virus DNA in kidneys of IgA nephropathy[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(5): 712-716.
- [8] Chen L, Wu C, Fan X, et al. Replication and infectivity of hepatitis B virus in HBV-related glomerulonephritis [J]. Int J Infect Dis, 2009, 13(3): 394-398.
- [9] Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations[J]. Kidney Int, 1990, 37(2): 663-676.
- [10] 黄朝兴, 吕吟秋, 李凡凡, 等. 乙肝病毒血症与原发肾炎患者肾组织内乙肝抗原沉积的相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(9): 526-528.
- [11] 黄翀, 张明. 乙型肝炎病毒相关性肾炎[J]. 新医学, 2010, 41(11): 701-703.
- [12] 李季, 谢方遒. 血液透析患者乙肝、丙肝病毒感染情况分析[J]. 临床荟萃, 1999, 4(22): 1012-1014.
- [13] 于艳, 张静, 王汉民, 等. 乙型肝炎病毒相关性肾炎肾组织中 HBx、MHBS¹ mRNA 的表达及其意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(9): 915-918.
- [14] 张瑜, 周建华. Ad-HBx 的构建及在肾小球足细胞系的表达[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2009, 38(2): 213-216.
- [15] 张瑜, 周建华. 乙型肝炎病毒 X 蛋白抑制足细胞增殖[J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26(2): 116-122.
- [16] 南征. 毒损肾络所致消渴肾病机理浅说[J]. 吉林中医药, 2007, 27(1): 8-10.
- [17] 南征. 毒损肾络所致消渴肾病机理浅说(续完)[J]. 吉林中医药, 2007, 27(2): 10-12.
- [18] 常富业, 王永炎. 络病辨证浅析[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(6): 9-11.
- [19] 王耀光. 分期辨证治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎[J]. 中医药通报, 2010, 9(5): 30-33.
- [20] 王耀光. 肝肾同源论初探[J]. 中医杂志, 2008, 49(1): 5-7.
- [21] 施丽婕, 曹式丽. 疏利清解法治疗乙肝相关性肾病临床观察[J]. 天津中医学院学报, 2000, 19(1): 22-23.

(收稿日期: 2012-02-24; 修回日期: 2012-03-28)

[编辑: 黄 健]

欢迎订阅《中医杂志》

《中医杂志》是由中华中医药学会和中国中医科学院联合主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级医药期刊, 是中国中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊。2009 年被中国期刊协会评为“新中国 60 年有影响力的期刊”。2011 年获国家新闻出版政府奖期刊奖提名奖, 并且是唯一获此荣誉的中医类期刊。被国内外多种检索系统收录。《中医杂志》英文版 2010 年起被列为美国《科学引文索引(扩展库)》(SCI-E)来源期刊。本刊主要栏目中“当代名医”和“临证心得”分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; “临床研究”、“临床报道”介绍中医药治疗的新方法、新成果; “临床解惑”回答读者遇到的各类疑难问题。此外, 还辟有学术探讨、思路与方法、方法学与临床评价、专家论坛、病例讨论、综述、百家园等栏目, 可掌握最新信息与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版。每期 9.80 元, 为大 16 开本。读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号: 2—698), 也可以与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: 010-64014411 转 3036。国外发行: 中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: M140)。

本社地址: 北京市东直门内南小街 16 号, 邮编: 100700, 电话: 010-64035632。网址: <http://www.jtcm.net.cn>。

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>