

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.02.014

基于“病-证-症-势”辨治特发性膜性肾病

苗蓓亮, 于丽, 曹兴龙, 李静, 姜晨, 杨洪涛✉

天津中医药大学第一附属医院/国家中医针灸临床医学研究中心, 天津市西青区昌凌路 88 号, 300381

[摘要] 基于“病-证-症-势”辨治特发性膜性肾病, 指出辨病治疗特发性膜性肾病时可将“风邪-风药”作为中西医汇通辨病治疗的结合点, 总结出青风藤、僵蚕、蝉蜕的辨病靶药; 认为特发性膜性肾病的基本证型为脾肾亏虚、风湿瘀内蕴证, 以健脾益肾、祛风通络为治疗大法, 基于此总结出临床常用的基本方。临床中又在辨病、辨证治疗的基本方基础上随症治疗; 同时在治疗过程中时刻把握疾病病势的发展, 方可取得良好的临床疗效。

[关键词] 特发性膜性肾病; 辨证论治; 辨病; 病势

膜性肾病是以肾小球基底膜上皮细胞下免疫复合物沉积伴基底膜弥漫增厚为特征的一组疾病, 其中原因未明者称为特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN)。IMN 为成人肾病综合征常见原因, 发病率呈逐年上升趋势^[1], 且有年轻化的倾向^[2]。现代医学研究认为, IMN 属于一种自身免疫性疾病, 常用血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、免疫抑制剂、激素、生物制剂等治疗^[3-4], 但都面临感染风险大、复发率高的困境^[5-6]。近年来中医药治疗 IMN 方面积累了丰富的经验, IMN 逐渐成为了中医药治疗的优势病种之一^[7]。现将我们从“病-证-症-势”辨治 IMN 的思路总结如下。

1 强调辨病, 重视辨病靶药

“辨病”指借助现代医学手段以明确疾病的诊断。基于现代临床实践, 我们认为要重视西医疾病诊断与中医辨证的结合, 结合中医传统理论及中药的现代阐述, 积极探索全小林院士所强调的对疾病具有特定疗效的靶方靶药^[8], 以提高中医辨病治疗的临床疗效。我们临床发现, “风邪-风药”可以作为中西医汇通辨治 IMN 的结合点。因“风邪”与免疫性疾病以及导致肾脏疾病的炎症细胞因子密切相关^[9-10], 参考现代药理研究以及临证经验, 总结出

临床常用的祛风辨病靶药为青风藤、蝉蜕、僵蚕。青风藤中提取的单体有效成分青藤碱对于特异性免疫与非特异性免疫均有较好的抑制作用^[11-12]。临床研究^[13]发现, 正清风痛宁缓释片 (青藤碱的成方制剂) 联合激素治疗 IMN 患者有良好的临床疗效, 可以改善患者的中医证候积分、24 小时尿蛋白定量水平, 提高整体的治疗效果。基于此, 在临床中常用青风藤作为 IMN 治疗的主要辨病靶药。王林等^[14]通过数据挖掘发现, 在所纳入治疗膜性肾病的 132 方中, 青风藤共出现 65 次, 使用频率高达 49%。在具体临床应用时首诊剂量多用 30 g, 若患者未出现明显的瘙痒、皮疹等副作用, 后逐步以 10 g 递增, 最高用量可达 60 g。蝉蜕、僵蚕为临床辨病治疗 IMN 的一对靶药。现代药理研究^[15-17]表明, 蝉蜕、僵蚕可以通过抑制肾脏组织中 Toll 样受体 4 (TLR4)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、内皮素 1 (ET1) 的过度表达, 抑制肾小球系膜细胞的增殖, 从而改善肾脏病理, 减少蛋白尿。姜晨等^[18]通过数据挖掘发现, “蝉蜕-僵蚕”药对是治疗 IMN 的常用高频药对, 此药对主要功效为祛风升清降浊, 故在临床常用剂量较小, 一般为 6~10 g。

2 辨证论治, 总结基本证型

“辨证”指对于该病的基本病机以及基本证型的认识。辨证论治为中医治疗疾病的优势所在, 在现代医学背景下, 结合中医理论, 探索总结疾病发

基金项目: 国家重点研发计划 (2019YFC1709400)

✉ 通讯作者: miao773918@163.com

生发展的基础证型,以使治疗更具有针对性。我们在长期临床中总结出了IMN的基本证型即脾肾亏虚、风湿瘀内蕴证^[19],相关数据挖掘研究的结果也证实了这一点^[14,18]。我们认为,脾肾亏虚是IMN发生发展的内在因素,风邪扰动是发病的始动要素,湿浊瘀血内蕴是疾病进一步发展的基础,而肾络损伤是疾病发展的结果,各环节相互关联,互为因果。故总体治疗原则当以扶正祛邪、标本兼顾为主。由此确定的治疗大法为健脾益肾、祛风通络。据此总结的IMN基本方为:蝉蜕6~10 g,僵蚕6~10 g,青风藤30~60 g,黄芪30 g,麸炒白术10~15 g,枸杞子15~30 g,杜仲15~30 g,土鳖虫10~20 g,鬼箭羽15~30 g,穿山龙15~30 g,金樱子30 g,芡实30 g,冬瓜皮30 g,薏苡仁30 g,败酱草30 g。本方以黄芪、白术健脾,枸杞子、杜仲补肾,共用为君;蝉蜕、僵蚕、青风藤祛风通络,鬼箭羽、穿山龙、土鳖虫养血活血通络,诸药共用宣通肾络为臣;金樱子、芡实收涩,冬瓜皮利水消肿,共用而治标为佐;使以薏苡仁健脾化湿,败酱草清热解毒。全方健脾益肾、祛风通络、攻补兼施、涩中兼通、补而不滞、疏而不峻,强调在健脾益肾时要注意补而不滞,在祛风通络时要注意疏而不峻。

3 随症治疗,灵活化裁加减

随症治疗为中医个体化治疗的具体表现,包括了对该病的主症治疗、兼症治疗以及使用西药后出现的不良反应的治疗。如IMN的主症为蛋白尿、水肿、腰酸乏力、血尿等;兼症为眩晕、胸闷、容易感冒等;还包括激素足量使用时出现的食欲亢进、心烦,激素减量后出现的怕冷、倦怠懒言等症状^[20]。因不同患者及疾病的不同阶段临床表现有差异,故应在辨病、辨证的基本方基础上进行随症变化加减治疗,以缓解患者就诊时最为痛苦的症状。主症为蛋白尿时,应重用收涩药芡实、金樱子、覆盆子均常用30 g;以水肿为主时,应重用利水药,常用冬瓜皮30 g、防己10~15 g、车前子30 g、茯苓10~15 g、泽泻10~15 g;以乏力、腰酸为主时,应重用健脾补肾药,常用黄芪30 g~60 g、杜仲30 g、枸杞子15 g、伸筋草30 g;以血尿为主时,应重用止血药,常用白茅根、小蓟、血余炭、苎麻根等,均常用30 g,三七粉常根据化验结果而调整剂量,轻度血尿时常常用3 g,重度血尿时常常用6 g。兼症伴眩晕时,常佐以天麻、钩藤、川芎、牛膝等平肝潜阳药,均常用10 g;伴胸闷时,常佐以降

香、丹参、赤芍、薤白等通阳活血药,均常用10~15 g;伴高脂血症时,常佐以红曲20~30 g、泽泻10~15 g、山楂10~15 g等化浊消食药;伴外感见流涕、打喷嚏时,佐以荆芥、防风、羌活等祛风散寒药,均常用10 g;伴外感见咽痛、咳嗽时,佐以金银花、连翘、牛蒡子、苦杏仁等以疏散风热药,常用剂量为10~15 g;激素足量使用时出现面赤心烦、身热不寐、盗汗、食欲亢进、舌暗红少苔、脉细数等阴虚火旺的症状,常用生地黄15~30 g、玄参10 g、麦冬10 g、知母10~15 g、黄柏10~15 g、栀子10 g、淡豆豉10 g以滋阴降火;激素减量后出现倦怠懒言、手足不温、易汗出、体胖畏寒、舌淡胖、苔白润、脉沉细等肾阳亏虚的症状,常用巴戟天15~30 g、淫羊藿15 g、菟丝子15~30 g以温补肾阳,重者则使用附子5~15 g、肉桂6~10 g、干姜5~10 g以补火助阳。

4 把握病势,延缓疾病发展

在现代临床背景下,医者必须对于疾病的病势发展有相对明确的把握。基于此,我们在长期临床实践中结合现代医学,以影响膜性肾病预后转归的关键性因素即蛋白尿为临床切入点,提出了“尿浊期(蛋白尿 <3.5 g/d)→水肿期(肾病综合征,蛋白尿 >4 g/d、白蛋白 ≤ 30 g/L)→肾衰期(肾功能减退及并发症,肾小球滤过率(eGFR) <60 ml/min/ 1.73 m²、蛋白尿 >8 g/d)”的病变演进过程^[19]。同时也总结了中医病机演进的过程:脾肾亏虚证(内在因素)→风邪扰肾(始动因素)→湿浊瘀血内蕴(进展基础)→肾络损伤(发展结果)。尿浊期多为脾肾亏虚复加风邪扰动,水肿期多为脾肾亏虚伴湿浊瘀血初步形成,肾衰期多为肾络损伤伴湿浊瘀血内蕴。故在治疗IMN时要注意把握病势,以延缓疾病的发展。如早期尿浊期时,在应用基础方时应重用祛风辨病药,同时重用通络药,以缓解症状、延缓进展;中期水肿期时,在应用基础方时加重利水通利之药,同时加重利湿活血化浊之品的应用,以延缓发展至肾功能衰竭;后期肾衰期时,则应采用中西医结合治疗以维持肾功能水平。

5 典型病例

患者,男,35岁,2020年6月10日初诊。主诉:发现蛋白尿伴双下肢水肿8个月余。患者8个月前因体检发现蛋白尿就诊于某医院,查24 h尿蛋白定量为4.52 g,抗磷脂酶A2受体抗体滴度为32 RU/ml,同时行肾脏穿刺检查,肾电镜报告显示:特发性膜

性肾病(Ⅱ期),考虑为“特发性膜性肾病”。予利妥昔单抗治疗(具体用量及疗程不详);厄贝沙坦片 150 mg,每日 2 次口服;阿托伐他汀钙片 20 mg,每日 1 次口服,经治疗后好转。后因为劳累及感冒病情出现反复,查 24 h 尿蛋白定量:3.06 g,血清白蛋白为 23.5 g/L。初诊症见:活动后双下肢水肿,周身乏力,无胸闷短气,纳可,寐安,尿中多泡沫,大便日行一次,质偏稀,舌红苔白腻,脉弦细。查:血压 156/95 mmHg,心率 85 次/min;24 h 尿蛋白定量 3.95 g,尿量 3 L;肾功能:血尿素氮(BUN)7.11 mmol/L,血肌酐(Cr)105.9 μmol/L,血尿酸(UA)268.3 μmol/L;血清白蛋白 20.4 g/L。否认其他病史。西医诊断:特发性膜性肾病(Ⅱ期)。中医诊断:水肿(脾肾亏虚、风湿瘀内蕴证)。处方:黄芪 30 g,防己 15 g,麸炒白术 15 g,冬瓜皮 30 g,泽兰 15 g,蝉蜕 10 g,僵蚕 10 g,青风藤 50 g,土鳖虫 20 g,鬼箭羽 20 g,穿山龙 30 g,薏苡仁 30 g,败酱草 30 g,金樱子 30 g,芡实 30 g,覆盆子 30 g。14 剂,每日 1 剂,水煎分早晚两次温服。同时嘱 ARB 类降压药、他汀类药物维持原法继续服用。

2020 年 6 月 24 日二诊:双下肢浮肿减轻,尿中泡沫较前减少,纳可,寐安,大便调,舌红苔白,脉弦细滑。2020 年 6 月 16 日外院查 24 h 尿蛋白定量 2.3 g,尿量 2 L。处方:前方青风藤改用 60 g,加当归 15 g、桃仁 10 g、红花 10 g。14 剂,每日 1 剂,水煎分早晚两次温服。

2020 年 7 月 7 日三诊:下肢浮肿已不明显,现活动后偶有踝部水肿,余未诉明显不适,舌红苔薄黄,脉弦细。查尿常规:尿蛋白(++),尿潜血(±),尿红细胞计数 6.4 个/μl、1.15 个/HPF,尿比重为 1.018。处方:前方去当归,加三七粉 3 g(冲服)。14 剂,每日 1 剂,水煎分早晚两次温服。

2020 年 7 月 21 日四诊:1 周前感冒,现乏力,咳嗽、偶咯痰,稍咽痛,余未诉明显不适,舌红苔黄腻,脉弦滑。2020 年 7 月 18 日外院查 24 h 尿蛋白定量 2.71 g,尿量 2.1 L;我院尿常规:尿蛋白(++),尿潜血(±),尿比重 1.008。处方:金银花 10 g,苦杏仁 10 g,蝉蜕 10 g,青风藤 50 g,土鳖虫 20 g,苍术 10 g,黄柏 10 g,薏苡仁 30 g,姜半夏 10 g,穿山龙 30 g,鬼箭羽 20 g,败酱草 30 g,芡实 30 g,覆盆子 30 g。14 剂,每日 1 剂,水煎服。

后患者未诉明显不适,遂以 IMN 基本方治疗,经过治疗后 24 h 蛋白尿逐渐减少,至 2021 年 6 月 15 日患者随诊,查 24 h 尿蛋白定量 0.21 g,尿量

2.6 L,尿常规未见异常,血清白蛋白 45 g/L,抗磷脂酶 A2 受体抗体 3.2 RU/ml。嘱患者定期复诊。

按语:本案患者初诊辨病为“特发性膜性肾病”,故选用了辨病靶药:青风藤、蝉蜕、僵蚕;中医辨证为脾肾亏虚、湿瘀内蕴,用健脾祛湿通络法,故选用 IMN 基本方加减,应用补气健脾药黄芪、麸炒白术,健脾祛湿药薏苡仁,活血通络药土鳖虫、鬼箭羽、穿山龙。该患者主要症状为水肿、蛋白尿,故用防己黄芪汤加冬瓜皮、泽兰以利尿消肿,用金樱子、芡实、覆盆子以收涩蛋白,减少蛋白尿。二诊时患者水肿及尿蛋白定量均改善,同时未出现瘙痒皮疹等副作用,故将青风藤用至 60 g 以增强祛风通络之功,同时根据患者的主要症状体征判断该患者处于“水肿期”,故加用当归、桃仁、红花等活血通络之品,以增强宣通肾络之功,延缓疾病进展。三诊时,患者病情持续改善,尿常规提示稍有血尿,故仍以前方去当归、加活血止血之三七粉治疗。四诊时患者外感,故随症治疗,用金银花、苦杏仁以祛风解表、宣肺止咳,苍术、黄柏、薏苡仁、姜半夏清热祛湿化痰,再用蝉蜕、青风藤、土鳖虫、穿山龙、鬼箭羽、败酱草、芡实、金樱子祛风通络以治疗基础病。后患者病情持续稳定,遂以 IMN 基本方治疗,最终取得良好的临床效果。

参考文献

- [1]刘英杰,张启东,郭维康,等.北京地区单中心 2008-2018 年特发性膜性肾病流行病学变迁[J].临床和实验医学杂志,2019,18(2):181-182.
- [2]HOU J,ZHU H,ZHOU M,et al. Changes in the spectrum of kidney diseases: an analysis of 40,759 biopsy-proven cases from 2003 to 2014 in China [J]. Kidney Dis (Basel),2018,4(1):10-19.
- [3]陆梦兰,郑艳辉.特发性膜性肾病治疗研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(6):559-561.
- [4]张雅婷,胡洪贞,母慧娟,等.膜性肾病中西医研究进展[J].中西医结合研究,2021,13(3):203-206.
- [5]LIN S,LI HY,ZHOU T,et al. Efficacy and safety of cyclosporine a in the treatment of idiopathic membranous nephropathy in an Asian population [J]. Drug Des Devel Ther, 2019,13:2305-2330. doi:10.2147/DDDT.S204974.
- [6]PONTICELLI C,MORONI G. Rituximab or cyclosporine for membranous nephropathy [J]. N Engl J Med, 2019, 381(17):1686-1688.
- [7]刘宝利,钟逸斐,刘伟敬,等.中医药临床优势病种探讨:膜性肾病[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(16):185-190.

- [8]全小林. 态靶医学:中医未来发展之路[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(1): 16-18.
- [9]秦丹梅, 钱蓉, 李成银, 等. 浅析风邪与免疫性疾病的关系[J]. 中西医结合研究, 2018, 10(5): 271-273.
- [10]金善善, 许文成, 王小琴. 从炎症细胞因子探讨从风论治肾小球疾病的物质基础[J]. 辽宁中医杂志. 2019, 46(8): 1591-1594.
- [11]李小霞, 方敬, 姚晓光, 等. 青藤碱对慢性肾炎免疫调节作用的研究现状[J]. 中国药房, 2014, 25(1): 1802-1804.
- [12]滕健, 赵丽娟, 周思航, 等. 盐酸青藤碱治疗肾病的研究进展[J]. 中医药导报, 2019, 25(16): 120-124.
- [13]邓滔, 邵丽燕. 正清风痛宁联合泼尼松片治疗特发性膜性肾病的临床效果[J]. 中国当代医药, 2021, 28(6): 131-133.
- [14]王林, 杨志华, 杨康, 等. 基于数据挖掘分析杨洪涛教授治疗膜性肾病用药规律[J]. 中国医药导报, 2021, 18(7): 122-125.
- [15]于俊生, 杜雅静, 汪慧惠, 等. 蝉蜕、僵蚕对系膜增生性肾小球肾炎模型大鼠肾组织 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(1): 7-9.
- [16]杜雅静, 汪慧惠, 于英兰, 等. 蝉蜕、僵蚕治疗系膜增生性肾炎模型大鼠对肾组织 iNOS、ET 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(5): 429-431.
- [17]汪慧惠, 包红, 于俊生. 蝉蜕、僵蚕对大鼠系膜增生性肾炎作用的实验研究[J]. 四川中医, 2014, 32(2): 69-71.
- [18]姜晨, 吕阳, 杨洪涛. 杨洪涛辨治特发性膜性肾病组方用药规律探析[J]. 北京中医药, 2021, 40(2): 121-124.
- [19]张琳, 杨洪涛. 杨洪涛中医药治疗膜性肾病经验[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(7): 1370-1372.
- [20]刘伦伯, 杨洪涛. 杨洪涛教授运用中药减轻激素副作用治疗肾病综合征经验[J]. 吉林中医药, 2011, 31(10): 941-942.
- (收稿日期: 2021-06-16; 修回日期: 2021-08-04)

[编辑: 贾维娜]

· 信息窗 ·

第七届中医科学大会召开 为构建人类卫生健康共同体贡献中国智慧

在 12 月 14~15 日, 由中国农工民主党中央委员会、国家中医药管理局主办的第七届中医科学大会以线上线下相结合的方式召开, 本届大会以“同心抗疫, 健康中国: 中医药新时代的担当与贡献”为主题。全国人大常委会副委员长、农工党中央主席陈竺出席开幕式并作题为《新时代的中西医融合: 携手抗疫, 健康中国》的主旨报告, 全国政协副主席、农工党中央常务副主席何维, 国家卫生健康委党组成员、国家中医药管理局党组书记余艳红, 国家中医药管理局局长、农工党中央副主席于文明, 农工党中央副主席杨震、龚建明、曲凤宏、焦红, 中国工程院副院长、中国医学科学院院长王辰等出席大会。

陈竺指出, 新冠肺炎疫情发生以来, 以习近平同志为核心的党中央坚持人民至上、生命至上, 团结带领全国各族人民, 迅速打响疫情防控的人民战争、总体战、阻击战, 夺取了全国抗疫斗争重大战略成果。在这场惊心动魄的抗疫大战和艰苦卓绝的历史大考中, 中医药全程深度介入, 充分发挥治未病、辨证施治的独特优势, 为抗疫“中国方案”贡献了时代担当, 也成为中医药人践行初心使命、体现责任担当的生动实践。陈竺强调, 中医药为中华民族的繁衍生息作出了巨大贡献, 其理念与当代医学科学的发展方向高度契合, 与我国卫生健康事业发展方式的转变高度契合。中共十八大以来, 以习近平同志为核心的党中央将传承创新发展中医药作为新时代中国特色社会主义事业的重要内容和中华民族伟大复兴的大事, 中医药发展上升为国家战略, 中医药的地位提升到前所未有的高度。传承中医药, 要坚持传承不泥古, 创新不离宗, 坚持传承精华守正创新, 为健康中国行稳致远保驾护航。

余艳红在开幕式讲话中指出, 党的十八大以来, 以习近平同志为核心的党中央把中医药摆在更加突出的位置, 作出一系列重大决策部署, 为新时代中医药发展做好了顶层设计和制度安排。在新冠肺炎疫情防控中, 中医药的特色优势得到充分发挥, 成为疫情防控“中国方案”的亮点。要进一步充分发挥中医药疫情防控和重大疫病防治独特优势和作用, 完善中西医结合救治机制, 加强国家中医应急医疗队伍和基地建设, 持续优化中医药诊疗方案, 加强临床研究和疗效机理分析, 深化与“一带一路”共建国家传统医学的交流互鉴, 积极推广中医药抗疫经验, 推动有效方药海外注册和使用。

会议期间, 国家中医药管理局副局长、党组成员, 中国工程院院士黄璐琦以《以史为鉴, 开创未来》为题作学术报告, 从本草考古、疫病溯源、概念考证三方面阐述中医药发展。多位诺贝尔奖获得者、院士、国医大师及中医药领域的知名专家, 围绕诺贝尔讲堂、中医药在抗击新冠肺炎中的作用、COVID-19 基础研究与临床试验、中医药与感染免疫性疾病等学术主题, 就如何传承创新发展中医药进行深入交流与研讨。

(本文摘自《中国中医药报》2021 年 12 月 20 日)