

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.08.005

基于脏腑风湿论构建原发性膜性肾病态靶辨治体系

赵启涵¹, 戴浩然², 姜韩雪¹, 刘文斌³, 刘宝利¹✉, 仝小林⁴

1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京市东城区美术馆后街 23 号, 100010; 2. 北京中医医院顺义医院; 3. 北京中医药大学; 4. 中国中医科学院广安门医院

[摘要] 原发性膜性肾病是一种自身免疫性肾小球病, 已成为成人肾病综合征最主要的病理类型, 可归属中医学“水肿病”范畴。在脏腑风湿论和态靶辨治理论体系基础上, 提出原发性膜性肾病从病机衍变上可分为“虚、伏、变、损”四个阶段, 临床表现包含“虚、寒、湿、瘀、积、饮”六态。治疗上以麻黄附子汤合肾着汤为病靶主方, 针对“免疫、病理、指标”三个内含靶标, 根据六态灵活化裁, 谨守“温阳化积, 解表散寒”的治疗总则, 构建原发性膜性肾病的态靶辨治体系。

[关键词] 原发性膜性肾病; 脏腑风湿论; 态靶辨治; 温阳化积; 解表散寒

膜性肾病是一种常见的肾小球疾病, 已成为成人肾病综合征主要的病理类型。原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN) 约占膜性肾病的 80%, 属于自身免疫性疾病。其特定的肾脏病理表现为足细胞下免疫复合物沉积伴基底膜弥漫性增厚^[1]。PMN 是中医药治疗的优势病种, 以水肿为主要临床表现, 故可归属中医学“水肿病”或“水气病”范畴^[2]。PMN 多属本虚标实, 即以脾肾亏虚为本, 以气滞、湿热、血瘀、痰凝为标^[3]。“脏腑风湿论”是基于《黄帝内经》“伏邪”和“痹证”的相关论述提出, 即指人体感受风寒湿邪, 或通过五体而内传, 或通过官窍而直中, 风寒湿邪留而不去, 伏于脏腑而成痼疾^[4]。实际上, 脏腑风湿论与 PMN 等慢性自身免疫性疾病的中医病机演变规律契合, 且与现代医学对其发病机制的认识亦有相通之处^[5]。态靶医学理论体系亦是在现代医学的背景下提出的, 以“态靶辨治”为核心, 强调“病证结合”“态靶结合”的医学模式^[6], 尤其重视对靶方的运用^[7]。本文基于脏腑风湿论系统阐述 PMN 的发病机制, 通过对 PMN “态”“靶”的识别, 结合临床经验, 构建 PMN 的态靶辨治体系,

以期优化 PMN 临床诊疗方案。

1 PMN 病分四期

PMN 是一种慢性自身免疫性肾小球病, 病程长, 发病隐匿, 起病时即可出现水肿、大量蛋白尿等肾病综合征的临床表现^[1]。临床中亦以畏寒、手足凉、便溏等“阴水”表现最为常见。素体正虚是本病发生的根本原因, 而风寒湿邪内伏则是直接原因, 伏邪久积生变, 加之有诱因引动, 才致脏腑虚损, 发病为 PMN。我们认为, PMN 发病过程可分为“虚、伏、变、损”四个时期, 并与现代研究进展相结合拟定 PMN 的病机认识, 见图 1。

1.1 虚

虚, 即正气不足, 是 PMN 发病的根本因素。《素问·评热病论篇》云: “邪之所凑, 其气必虚。”形成“虚”的原因包括两个方面: 1) 禀赋不足。此多指体质因素, 即本为正虚之体质。而 PMN 存在遗传因素, 至今已发现多个基因风险位点^[8]。患者存在遗传易感性, 在抗原暴露后, 由于正虚易造成免疫失衡、免疫耐受性丧失, 进而引发自身免疫性疾病。2) 他因致虚。患者多有其他基础疾病, 或外感久不愈, 或饮食、起居不节伤正, 或年老体弱。PMN 发生前机体很可能存在慢性炎症^[9], 而感染、肠功能紊乱、高龄以及高血压病和糖尿病等都是慢性炎症的诱因。炎症反应的持续存在是机体

基金项目: 国家自然科学基金(82174314); 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(SQ2019YFC1709402); 2020 年度首都卫生发展科研专项(2020-2-2234)

✉ 通讯作者: liubaoli@bjzhongyi.com

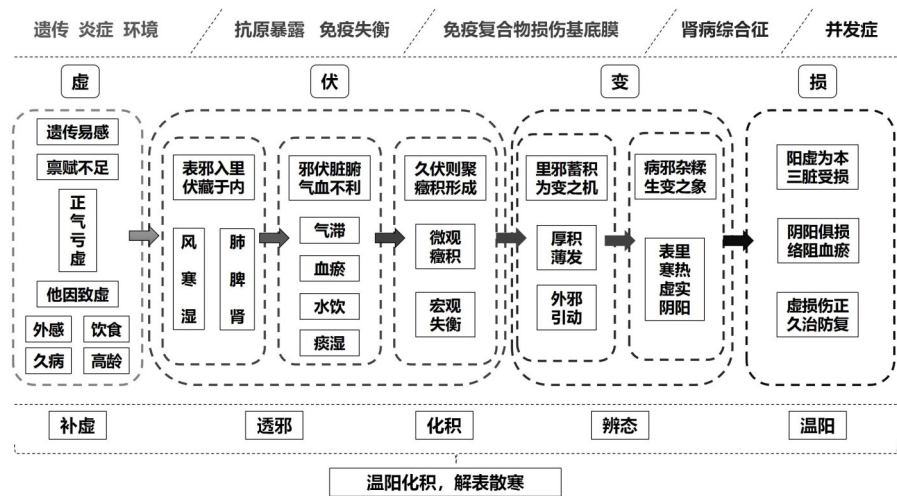


图 1 基于脏腑风湿论的原发性膜性肾病病机演变过程

Figure 1 Progression of the pathological mechanism of primary membranous nephropathy based on zang-fu (脏腑) organs wind-damp theory

阴阳失衡的表现之一，这种失衡将导致正气亏损，不能发挥其功能^[10]。实际上，“虚”为疾病的进一步发展提供了前提和土壤。

1.2 伏

“虚”的阶段往往隐匿，不同于正气充足者可抗邪于表，内虚者感邪多隐而不发，外邪内伏于肺、脾、肾，阻滞气血，形成“伏”的阶段。

1.2.1 正虚失守，表邪入里 表，即人体之表，可以指皮毛、外在、上焦、四肢等。外邪侵袭人体由表开始，若体内正气充足，则可在“表”抵御外邪。由于正邪交争，机体多出现发热、恶寒、头身疼痛等表证。但 PMN 初期很少见到上述表证，而是出现尿浊、腹泻等里证。这是由于患者本就存在“正虚”的基础，正虚而卫外不能，感受外邪后，正气无力抗邪，外邪入里伏藏，伺机而发。外邪有多种，形成伏邪者，以风、寒、湿三气杂糅居多。风者，引邪气入里，蕴变化之机；寒者，从阴而化，久居脏腑而伤阳；湿者，内外兼有，聚而成饮生痰。当然，火、热、燥邪亦有来犯者，然而纯阳之邪性易外显，正气不足者感之易亡失津液，进一步加重正虚，久病伤阳，阳邪亦可“从阴化寒”而见阴证。

1.2.2 邪伏三脏，气血不利 邪气内伏于脏腑则损伤各脏腑之生理机能。肺主表，外邪首先伏藏于肺。我们前期研究^[11]和相关研究^[12]发现，PMN 中肺组织的炎症环境可能引起 M 型抗磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 抗原表位暴露而发病。抗原在肺部暴露的假说与邪伏于肺有相通之处。此外，肺朝百

脉、主治节，邪伏于肺可致气血运行不畅。PMN 患者存在的高凝状态^[13]亦是气血运行不畅的体现。《金匱要略·水气病脉证并治第十四》云：“血不利则为水”，气血不利，可致津液代谢受阻。除肺之外，津液代谢与脾、肾两脏也密切相关。邪伏于脾，脾不能运；邪伏于肾，肾不能化。邪伏肺、脾、肾三脏，水饮内生，泛滥肌肤即为水肿，多为 PMN 的首诊之症。水湿内停，阻遏脉道，又可造成全身血行郁滞，水病、血病互为因果。肺、脾、肾同病，气、血、水互结不利，则致水肿。与 PMN 的免疫机制相对应，在遗传、久病等“正虚”因素的基础上，免疫系统逐渐失去平衡，机体丧失对自身抗原的耐受性，自身抗体由于“邪气内伏”而产生。

1.3 变

1.3.1 久伏则变，癥积形成 正虚邪伏，为变之机。此外，由于发病的诱因不同，PMN 的临床表现因人而异，可变生诸证。这一阶段是 PMN 特有的过程，即邪伏脏腑，气血不畅，邪气留而不去，在肾脏聚集而渐积，从无形到有形，产生病变的过程。《赤水玄珠·积聚论》曰：“殊不知有形质之物，积滞不行，则为之积，五脏六腑俱有之。”现代研究发现，显微镜下可观察到 PMN 免疫复合物，其符合癥积有形可征的特点；免疫复合物长期存在于基底膜上，且在疾病过程中被基底膜包裹，这符合癥积固定不移的特点。因此，PMN 肾小球上皮细胞下的免疫复合物以及增生的基底膜可以看作中医学概念中的“癥积”^[14]。风、寒、湿邪伏于脏

腑、肺、脾、肾功能失调，逐渐形成水饮、痰湿、瘀血等病邪。由“虚、伏”致“变”是邪气内生、蕴结而发的过程。而风、寒、湿三气之中，风本就有外达之机，若再加以外感引动，即可引起水液泛滥肌肤。表邪内伏是整体环境，邪聚成积是局部病灶。

1.3.2 病邪杂糅，生变之象 虽然正虚而外感风、寒、湿邪是本病的关键，但是由于患者的体质不同、服药影响等多种因素杂糅，临床上可见到 PMN 的诸多兼证。从“痰饮病”角度看，病位有表里之别，偏于表者有虚、寒之辨，偏于里者有虚寒、水热之分；从病邪来说，有寒盛者、有湿盛者、有寒热错杂者、有湿热蕴结者；从正气角度来说，有表虚里实者、有表实里虚者、有血虚津亏者、有气虚阳衰者。在治疗上，需要辨明“变证”，标本同治。虽然兼证繁多，但根本病因实则总属“内虚邪伏”，变化虽多，不离根本。

1.4 损

1.4.1 阳虚为本，脏腑受损 PMN 病机为正虚之本，经伏邪之积，见变化之象，终达“损”之实。PMN 肾小球滤过膜的损伤最终导致了蛋白尿的发生，进而出现水肿等表现。此外，肾小管、肾间质、内皮细胞等也逐渐出现损伤，形成“损”的病理性状态。《严氏济生方·水肿门》载：“水肿为病，皆由真阳怯少”，故阳气亏虚是 PMN 的根本病机之一，加之阴邪伤阳，阳虚逐渐加重。邪气伏藏于肺、脾、肾三脏，虽由里邪蓄积冲逆到表，或由外邪引动外达于表，但三脏虚损的病机一直存在。此外，虚损的状态即使在达到临床缓解之后的患者中可能仍然存在。PMN 的复发率较高，即使按照现代医学指南采用激素和（或）免疫抑制治疗达到临床缓解标准的患者，2 年内也有约 30% 的患者将复发^[1]。然而，我们近期开展的基于 198 例患者的前瞻性队列研究表明，中药治疗的 2 年复发率为 12.1%，且之前的队列研究也表明患者的肾功能长期稳定^[15]，这体现出中医“既愈防复”的特点和“扶正”的优势。此外，PMN 的长时间病程会影响患者的情志，造成心神受损，从而出现抑郁、焦虑、失眠等表现^[16]，而调畅情志也是中医药治疗的优势之一。

1.4.2 阴阳俱损，络瘀水停 水肿为饮邪泛滥体表的表现，而水饮是水液代谢失常的产物。水液不能生化津液而成为饮邪，发病初期，受到阳虚的影响，津液损耗尚浅。而久之，津液不足之象显现，患者营养不足、血白蛋白降低，出现形体消瘦、萎

靡等症，为阴阳俱损之象。此外，静脉栓塞是 PMN 的常见并发症^[17]。这时，瘀血不仅只是无形的病变概括，而是出现有形的血栓实质，与血管内皮细胞的损伤有关^[18]。有研究显示，1/3 的 PMN 患者即使经过了激素和（或）免疫抑制治疗也仍然不能达到临床缓解^[1]，最终将发展为终末期肾脏病，这是肾络瘀阻难以恢复的体现。

综上，PMN 患者素体正虚，导致外感风、寒、湿邪，从表入里，伏于肺、脾、肾；伏邪久积，癥积形成，水湿内生；外邪引动，水液泛滥，发为水肿；气血不利，络瘀水停，脏腑虚损，病难速愈。因此，“外寒内虚，癥积形成”是 PMN 的核心病机。

2 PMN 病分六态

“态”在“证”之上，将证型归纳至“态”后，临床的实用性和指向性可得到提升^[6]。根据态靶辨治理论和患者的临床表现，PMN 可归纳为“虚、寒、湿、瘀、积、饮”六态。1) 虚态：指正气亏虚的状态，具体表现为肺、脾、肾三脏的不足。肺虚者，可见喘息咳唾、动则汗出等。肾虚者，可见腰膝酸软、乏力、失眠、月经不调、阳痿、盗汗等。脾虚者，可见腹胀便溏、纳差懒言、泛吐清涎、舌边有齿痕等。然而病机杂糅，虚态的表现常相兼出现并多贯穿病程始终。2) 寒态：以虚寒为主，以阳虚为本，表现为畏寒怕冷、手足发凉、渴喜热饮、夜尿频多等。寒态是辨别病性的关键。3) 湿态：强调内伤，脾虚不运，内生痰湿。患者常表现为头重如裹、口中黏腻、困倦体重、大便黏滞、舌体胖大、舌苔滑腻、脉细滑等。4) 瘀态：指气血运行不利而见瘀滞之象，强调整体状态。患者常表现为胸胁刺痛、皮肤甲错、舌暗或有瘀斑、脉弦或脉涩等，或合并冠心病、血栓栓塞等。5) 积态：指肾脏之免疫复合物等微观癥积形成，强调局部微观表现。此外，肾小管间质区的微观络脉在病变后期也会产生纤维化等病变^[14]。6) 饮态：指以水肿为主要表现的核心证候，是复杂病机的综合表现。水饮泛滥肌肤是发生水肿的直接原因，而饮态最为多变。表实者，津液聚集，畏寒较重，无汗出；表虚者，津液泛滥，畏寒轻，汗出多，口渴多饮明显；化热者，阴邪久积而生热，虽有口干、口苦、眼目干涩、皮肤皴裂等，但与虚、寒、湿态多并见，实为寒热错杂。

3 病证相合，态靶一体

3.1 识核心病机，出病靶主方

根据 PMN 的“虚、伏、变、损”四个时期的

病变过程, 总结其根本病机在于“外寒内虚, 癥积形成”, 治疗上应扶正祛邪, 以“温阳化积、解表散寒”为大法。风、寒、湿内伏脏腑是 PMN 的根本, 治疗伏邪, 就需要用透邪出表的方法, 给邪气以出路, 治疗上应一以贯之, 否则难以速清。PMN 的微观癥积是特征性病变, 以阳虚寒凝为本, 如《灵枢·百病始生》云:“积之始生, 得寒乃生, 厥乃成积也”, 故温阳化积治法应贯穿始终。具体用药方面, 既可宣散水气、调畅气机, 又可破癥消积、透邪出表的中药, 当首推麻黄。而通过多年临床实践, 我们认为发挥“温阳化积、解表散寒”作用的关键处方即是麻黄附子汤合肾着汤。《金匮要略·水气病脉证并治第十四》云:“水之为病, 其脉沉小属少阴……发其汗即已, 脉沉者, 宜麻黄附子汤”; 又云:“肾着之病, 其人身体重, 腰中冷, 如坐水中, 形如水状……腰以下冷痛, 腹重如带五千钱, 甘草干姜茯苓白术汤(肾着汤)主之。”麻黄附子汤合肾着汤可透邪出表、宣达气机、温阳化积, 是治疗 PMN 的主方, 该方紧扣核心病机, 属于针对“病靶”之方。我们利用膜性肾病大鼠模型开展的基础实验也表明, 麻黄附子汤合肾着汤是治疗膜性肾病的有效靶方^[19]。

3.2 辨六态因果, 应证靶标靶

在病变过程中, PMN 患者可表现为“虚、寒、湿、瘀、积、饮”六态。根据 PMN 的病变四期, 病传顺序以从表入里为主, 六态则各有因果先后, 对应之方药各有差别, 应“以辨应变, 证异治异”。此外, “免疫、病理、指标”是 PMN 治疗中的三个关键靶标, 结合六态和经方辨治体系, 可予如下用药方案: 1) 虚态以扶正补虚、固本防复为法。脾虚明显者可用四君子汤、理中丸等; 肾虚明显者可用六味地黄丸、金匱肾气丸等; 表虚汗多者, 可用玉屏风散等。针对蛋白尿, 可在六味地黄丸基础上加用芡实、补骨脂等。2) 寒态以温阳散寒为法。里寒饮逆者, 可予吴茱萸汤; 表寒不解者, 可予桂枝汤、桂枝加附子汤。3) 湿态以淡渗利湿、健运中焦为法。湿气弥漫者可用三仁汤; 痰湿不化者可用二陈汤、平胃散、半夏厚朴汤等; 或在麻黄附子汤合肾着汤基础上加用薏苡仁、甘松等。4) 瘀态以活血化瘀、调畅气血为法。水血同病者可予桂枝茯苓丸、当归芍药散加减, 或在辨证论治的基础上加益母草、泽兰等; 瘀血较重者, 可用血府逐瘀汤、四物汤化裁; 虚寒血瘀者, 可予温经汤。5) 积态以发于机先、全程治络为法。虽然肾脏病理变

化的发生实际上是虚、寒、湿、瘀的结果及血瘀加重的病变, 但是根据“发于机先”的原则, 提倡在全程治络, 多用水蛭, 或水蛭的成药制剂。据《神农本草经》载“麻黄味苦温……破癥坚积聚”, 针对微观癥积, 强调麻黄的全程应用, 用量为 10~20 g。6) 饮态以解表化饮、调和津液为法。表实者, 可用麻黄汤、桂枝麻黄各半汤等; 表虚者, 可用防己黄芪汤、防己茯苓汤等; 兼津液不足者, 可用小建中汤, 并加用赤芍、生地黄酸寒益阴; 兼湿热者, 可用越婢汤、越婢加术汤、知母解肌汤等。

4 结语

综上, PMN 的病变过程可分为“虚、伏、变、损”四个时期。“虚、伏”阶段是疾病未显的早期阶段, 包含遗传、炎症、免疫失衡等因素, 需要“未病先防”; 到“变”的阶段则已出现微观病变与临床表现; 而到“损”的阶段, 既是病情加重, 出现并发症, 需要“既病防变”, 同时也可达到临床缓解后, 虚损和易感的状态仍在, 需要“既愈防复”。从病机上看, “外寒内虚, 癥积形成”的核心病机是四个时期的综合体现。从临床表现上来看, “虚、寒、湿、瘀、积、饮”是 PMN 典型的六种状态和态势。治疗上, 应构建态靶结合的辨治体系, 将温阳化积、解表散寒的治法贯穿始终, 在以麻黄附子汤合肾着汤为病靶主方的基础上, 加减化裁以应对六态的变化和差异, 发于机先, 注重解表透邪, 实现态靶结合、系统治疗。

参考文献

- [1] HOXHA E, REINHARD L, STAHL R. Membranous nephropathy: new pathogenic mechanisms and their clinical implications[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(7): 466-478.
- [2] 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.
- [3] 刘宝利, 赵进喜, 刘玉宁, 等. 论膜性肾病的中医概念与中医药治疗[J]. 北京中医药, 2019, 38(3): 195-199.
- [4] 杨映映, 张海宇, 沈仕伟, 等. 全小林“脏腑风湿论”述要[J]. 北京中医药, 2018, 37(6): 519-524.
- [5] 王翼天, 杨映映, 李深, 等. 运用脏腑风湿理论探讨肾病综合征的治疗[J]. 北京中医药, 2018, 37(9): 861-864.
- [6] 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.
- [7] 董立硕, 李青伟, 张莉莉, 等. 基于态靶辨治选方用药的思路与临床应用[J]. 中医杂志, 2023, 64(3): 250-254.
- [8] RONCO P, DEBIEC H. Molecular pathogenesis of

- membranous nephropathy[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 287-313. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043811.
- [9] LIU W, GAO C, LIU Z, et al. Idiopathic membranous nephropathy: glomerular pathological pattern caused by extrarenal immunity activity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1846. doi: 10.3389/fimmu.2020.01846.
- [10] 智宇星, 李红梅, 徐安龙. 中西医学视角下对免疫的再认识: 基于辨证论治和免疫态的讨论[J]. *中医杂志*, 2022, 63(21):2001-2008.
- [11] LIU W, GAO C, DAI H, et al. Immunological pathogenesis of membranous nephropathy: focus on PLA2R1 and its role [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1809. doi: 10.3389/fimmu.2019.01809.
- [12] VAN DE LOGT AE, FRESQUET M, WETZELS JF, et al. The anti-PLA2R antibody in membranous nephropathy: what we know and what remains a decade after its discovery[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(6):1292-1302.
- [13] ZOU H, LI Y, XU G. Management of anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with primary membranous nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1):442.
- [14] 赵启涵, 戴浩然, 刘文斌, 等. 从阳虚癥积辨识特发性膜性肾病[J]. *北京中医药*, 2021, 40(2):110-113.
- [15] DONG Z, DAI H, GAO Y, et al. Effect of Mahuang Fuzi and Shenzhuo decoction on idiopathic membranous nephropathy: a multicenter, nonrandomized, single-arm clinical trial [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 724744. doi: 10.3389/fphar.2021.724744.
- [16] 郑鑫, 邓跃毅. 特发性膜性肾病不同病理分期患者抑郁、焦虑状态研究[J]. *天津中医药大学学报*, 2019, 38(6):554-557.
- [17] 李世军, 郭锦洲, 左科, 等. 膜性肾病静脉血栓栓塞症的临床研究[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012, 21(1):29-34.
- [18] JOURDE-CHICHE N, FAKHOURI F, DOU L, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(2):87-108.
- [19] GAO Y, DAI H, ZHANG N, et al. The ameliorative effect of Mahuang Fuzi and Shenzhuo Decoction on membranous nephropathy of rodent model is associated with autophagy and wnt/beta-catenin pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 820130. doi: 10.3389/fphar.2022.820130.

Constructing the State-Target Differentiation and Treatment System of Primary Membranous Nephropathy based on the Theory of *Zang-fu* (脏腑) Organs Wind-damp

ZHAO Qihan¹, DAI Haoran², JIANG Hanxue¹, LIU Wenbin³, LIU Baoli¹, TONG Xiaolin⁴

1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100010; 2. Shunyi Hospital, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine; 3. Beijing University of Chinese Medicine; 4. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT Primary membranous nephropathy (PMN) is an autoimmune glomerular disease, which has become the main pathological condition of nephrotic syndrome in adults, and belongs to “edema” in traditional Chinese medicine. Based on the theories of *zang-fu* (脏腑) organs wind-damp, and state differentiation and target treatment, it is proposed that PMN can be divided into four stages according to the progression of the pathological mechanism, that is deficiency, latency, change, and depletion, and the six states of the clinical manifestations include deficiency, cold, damp, stasis, accumulation, and retention. *Mahuang Fuzi Decoction and Shenzhuo Decoction* (麻黄附子汤合肾着汤) is the main prescription targeting the disease. Aiming at the three contained targets of immunity, pathology, and indicators, the prescription should be flexibly modified based on the six states, and the principle of warming yang and removing accumulation, releasing the exterior and dissipating cold should be adhered to, in order to construct a state-target differentiation and treatment system for PMN.

Keywords primary membranous nephropathy; *zang-fu* (脏腑) organs wind-damp theory; state differentiation and target treatment; warm yang and remove accumulation; release the exterior and dissipate cold

(收稿日期: 2022-08-20; 修回日期: 2022-12-08)

[编辑: 侯建春]