

补阳还五汤辨治特发性膜性肾病探析

梁小雨 指导:米 杰

(山东中医药大学中医学院,山东 济南 250355)

[摘要] 特发性膜性肾病(IMN)归属于中医学水肿范畴。米杰教授认为本病病机以脾肾气虚为本,水肿瘀血为标,气虚血瘀贯穿疾病始终;瘀血在本病中既是病理结果,又是病理因素,水瘀互结为病机关键。而补阳还五汤切中病机,随症加减可达活血利水、祛瘀补虚之效,标本兼治,具有较好的临床疗效。

[关键词] 特发性膜性肾病;水肿;气虚血瘀;补阳还五汤;脾肾气虚

[中图分类号] R259.92

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2021)11-1198-05

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2021.11.006

Analysis of Buyang Huanwu Decoction(补阳还五汤) on Idiopathic Membranous Nephropathy

LIANG Xiaoyu Mentor:MI Jie

(College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract Idiopathic membranous nephropathy (IMN) belongs to the category of “edema” in traditional Chinese medicine. Professor MI Jie holds that this disease is qi deficiency of spleen and kidney in origin, and edema and blood stasis in superficiality, qi deficiency and blood stasis run throughout the disease; blood stasis is not only the pathological product but also the pathological factor in this disease, the tangle of waterdampness and blood stasis is the key to pathogenesis. Buyang Huanwu Decoction(补阳还五汤) hits the pathogenesis, and it can achieve the effect of activating blood and regulating water, removing blood stasis and reinforcing deficiency when it is modified based on the syndrome differentiation, which has a good clinical effect in treating both the symptoms and the root causes.

Keywords idiopathic membranous nephropathy; edema disease; qi deficiency and blood stasis; Buyang Huanwu Decoction; qi deficiency of spleen and kidney

特发性膜性肾病(IMN)是导致成人肾病综合征

的常见病因。相对于其他类型的原发性肾小球疾病, IMN 造成血栓形成的倾向更为明显,且发生并发症的风险较大^[1]。IMN 是一种自身免疫性疾病^[2],是常见的原发性肾小球疾病之一,以肾小球毛细血管袢上皮下免疫复合物沉积,伴基底膜弥漫性增厚及钉突形成为病理特征^[3],临床表现以大量蛋白尿、水

[收稿日期] 2020-06-11

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(编号:2013ZDZK-001)

[作者简介] 梁小雨(1995-),女,山东聊城人,2018 年硕士研究生,研究方向:肾系疾病中西医结合研究。邮箱:13553165039@163.com。

肿、低蛋白血症、高脂血症为主。本病与许多凝血异常和血栓栓塞的明显易感性有关,在亚洲国家并发血栓发生率约 36%^[4],且其血栓并发症的风险比其他肾小球肾炎更为严重^[5]。近年来国内外研究证明,IMN 的发病率呈逐年上升趋势^[6-7],在我国已经成为仅次于 IgA 肾病的原发性肾小球疾病^[8]。目前临床治疗本病仍以免疫抑制为主,通常会预防性地使用抗凝药物。但此两类药物不良反应明显,价格昂贵,治疗效果不尽如人意。中医药治疗已被越来越多的研究证实在减少不良反应、改善疾病的发展及预后方面具有明显优势。

IMN 归属于中医学水肿范畴。中医学认为,水肿是由于多种原因致使机体的水液输布失常,潴留体内,泛滥于肌肤腠理,以局部或周身浮肿,或伴有少尿、小便泡沫等临床表现的一类病症。米杰教授系山东中医药大学附属医院肾病科主任、主任医师,硕士研究生导师,全国第三批老中医药专家学术经验继承人。她从事肾脏病的医疗、教学和科研工作三十余载,擅长诊断及中西医结合治疗各种慢性肾脏病。米杰教授在临床治疗中发现,本病患者均或多或少存在气虚血瘀的表现,认为本病关键在于脾肾气虚,导致瘀水互结、气虚血瘀贯穿本病的各个阶段。笔者有幸跟师临证,现对米杰教授运用补阳还五汤加减治疗 IMN 的经验心得进行总结。

1 病因病机

水肿病的病位在肺、脾、肾三脏,与肾脏关系尤为密切。《景岳全书》水肿篇云:“凡水肿等证,乃肺、脾、肾三脏相干之病,盖水为至阴,故其本在肾。”其基本病机是肺失通调,脾失转输,肾失开阖,三焦气化不利。

1.1 气虚

1.1.1 禀赋不足 气有先天之气和后天之气。先天之气即元气,是人体之气的根本,来源于肾中的先天之精。《难经》言:“命门者,为诸精之所舍,原气之所系也。”肾为生气之根,肾精充足,气的产生和功能才能正常运行。肾精气化为元气、元阴、元阳,推动及濡养全身,使人体气血阴阳平和,功能协调。元气随气机升降传于周身,肾阴、肾阳充养中焦脾胃。若先天禀赋不足,肾精亏少,则先天之气化生乏源,亦无

法充分濡养后天,使后天之气化源匮乏,因而产生气虚之证。米杰教授在临床治疗中也发现,早产或其母亲在妊娠期间营养不足的患儿在发生肾脏疾病的低年龄组中占有较大比例。

1.1.2 饮食不节 平素嗜食湿热厚腻之品,滋腻碍胃,影响脾胃运化功能,饮食聚而不化,则生湿生痰。中焦脾土喜燥恶湿,若痰湿困阻中焦,运化功能更减。脾与胃,一阴一阳,互为表里,共同协作完成人体的运化功能。《素问·太阴阳明论》曰:“四肢皆禀气于胃,而不得至经,必因于脾……四肢不得禀水谷气,气日以衰,脉道不利,筋骨肌肉,皆无气以生。”李东垣《脾胃论》言:“内伤脾胃,百病由生。”脾胃健运失常,生气乏源而气虚推动无力,食物中精微物质亦无法充分吸收利用,又致精血津液化生不足,机体失养,脉络不荣,故可见四肢沉重,倦怠懒言;正气虚弱不足以抵御邪气,湿邪不化,水肿更甚,令病情迁延不愈。

1.1.3 情志失调 肝主疏泄,为刚脏,体阴而用阳,易怒易亢。清代黄元御《四圣心源》论述:“风木之性,专欲疏泄,土湿脾陷,己木遏抑,疏泄不遂,而强欲疏泄,则相火失其蛰藏。”若情志失调,肝气郁而不舒,日久化火,灼伤津液,可见口干。郁火伤及肝阴,无法制阳,肝木横犯脾土,使脾失健运,脾气虚不能散布精微上升于肺,可致肺气不足。人体肝升肺降以助全身气机运行,肝脏疏泄不遂,气机升降失司,又致肺失宣降。肺为水之上源,肺的功能失常,不得通调水道,可见小便不利。

1.1.4 过劳及久病耗气 《素问·举痛论》云:“百病皆生于气……劳则喘息汗出,外内皆越,故气耗矣。”过劳耗损内脏精气,脏气虚少,功能失调。而脾肺之气最易耗伤,上、中二焦气虚,可见少气懒言,神疲体倦等。脾与肺散精与布精的功能减退,无法滋养肾气,肾虚固摄无权,开阖无度,故膏脂精微随小便排出。三焦之气俱虚,气化失司,水液不得运化;或久病耗伤元气,脏腑诸虚不足,脾肾衰惫,无以气化,津液失布,形成水肿;肝肾亦亏,可出现腰酸无力、四肢痿软等症。

1.1.5 外感邪气 肺为生气之主,肺的宣发肃降保证了体内之气的生成及代谢。然肺居高位,为诸脏

之华盖,百脉之所朝,外合皮毛,开窍于鼻,与天地之气相通,且为娇脏,因此外邪最易侵袭。《临证指南医案》卷四曰:“其性恶寒、恶热、恶燥、恶湿,最畏火、风。邪著则失其肃清之令,遂闭塞不通爽矣。”肺气虚弱不得输布津液,因而水停湿滞。《素问·水热穴论》云:“其本在肾,其末在肺,皆积水也。”可见肺也是水肿病机中不可忽视的相关脏器。另有久居湿地者或感受暑邪者,因湿困脾阳,运化无权,而致三焦不畅,水道不通。水湿浸渍,泛滥肌肤,而成水肿。米杰教授曾接诊数例工作环境潮湿发为水肿的患者,确定系外感湿邪从而导致水湿泛滥。

1.2 血瘀

水与血密切相关。如《灵枢·营卫生会》所说:“中焦……蒸津液,化其精微,上注于肺脉,乃化而为血。”可见水与血同源而异物。而水肿与瘀血更是相伴而生。《素问·调经论》即有“孙络水溢,则有留血”之说。《金匱要略》云:“血不利则为水。”《本草经疏》言:“血蓄膀胱,则水道不通。”《张氏医通》指出:“血薄血浊能致水”,《血证论》则更加深刻地认识到“水病而不离乎血,血病而不离乎水。”“瘀血者,未尝不病水,病水者,未尝不病血瘀。血化水亦发水肿,是血病兼水也。”《医门法律》指出:“瘀血化水,赤缕外现,其水不去,势必不瘀之血亦尽化为水矣。”

瘀血的成因常有气虚、气滞、寒凝、热郁等。如若肺脾气虚,气的生成不足,或外邪犯肺,肺气失宣,推动、运行血液无力,则有因虚致瘀;若肝气不舒,郁结体内,气机调达不畅,故见血滞为瘀;肝气郁久化热,或过食辛辣,热结胃肠,燥热伤阴,久成热毒煎熬血液,凝而为瘀;若外寒侵袭,或机体阳气不足,或过食生冷,阴寒内生,血寒凝于脉内,停而为瘀。癥瘕积聚、瘀血阻络、水道不利发为水肿。正如《灵枢·百病始生》所说:“凝血蕴里而不散,津液涩渗,着而不去,而积皆成矣。”瘀血作为脏腑功能失调的病理产物,又可作为病理因素阻于脉络,使之不但不能运载气血精微以充养濡润五脏六腑,而且逼迫脉内之津液渗出脉外,加重水液潴留。水肿作为病理产物,亦可反过来阻遏气机,加重瘀血形成。二者互为因果,交互为患^[9]。如《血证论》所言:“血与水本不相离,治水即以治血,治血即以治水。”

2 治疗经验

补阳还五汤出自清代王清任《医林改错》,是至今仍被广泛应用的经典名方。米杰教授认为应用本方治疗 IMN 有效与本方方药特点和配伍相关,因其恰与本病虚、瘀夹杂之病机相合。补阳还五汤可益气、活血、通络。

方中重用生黄芪健脾补气,升清举阳,气旺血行,再配伍当归尾、地龙、王不留行等活血通络利水之品,标本兼治,治疗水肿颇有成效。黄芪为补药之长,入脾、肺两经,为本方之君药。《日华子本草》评价黄芪“助气壮筋骨,长肉,补血,破癥瘕”。李杲认为黄芪“益元气而补三焦”。此方中用黄芪有两层意义^{[10][14]}:一为补益元气、脾气,可助肾气蒸腾及脾胃运化,先天、后天之本得助则气血生化有源,精微气血随气机升降周转,滋养周身;二为其性主升,既可助脾胃清阳携膏脂精微上行,濡养上焦,使肺金不燥,水精四布,又可助肝气升发。肝主升生之气,生黄芪可助其疏泄通达,使三焦气机条畅,气行则血行,瘀祛而络通,此乃实脾、补肺与疏肝同用。

当归尾在方中为臣药,《本经逢原》记载当归“身能养血,尾能行血”。《本经疏证》云:“血所乖阻处,即有血之化气以和之行之。”当归尾为血中之气药,养营调气,养血与行血兼备,与黄芪同用可使气血互生,正气充足;当归尾气味俱厚,味厚则泄,与黄芪一升一降,调畅气机,活血通络;当归尾入肝经,养血柔肝更助气机运行^{[10][40]}。药理研究发现,黄芪具有降低血小板黏附率的效果,亦能显著改善高脂血症,改善肾脏血流动力学,从而减少血栓形成^[11];当归所含的当归多糖则具有抗氧化及免疫促进效应^[12],研究发现两药合用能够使肝脏蛋白合成能力提升,进而增加血浆白蛋白浓度,使肾脏血流量增加,并能明显降低血脂水平^[11]。

川芎善活血行气,其性辛温,可通达气血,旁通络脉。《素问·脏气法时论》曰:“肾苦燥,急食辛以润之,开腠理,致津液,通气也。”故川芎又能为肾致津通气。地龙功长活血通络,其味咸性寒入肾,可清肾中燥热。赤芍、桃仁、红花三药合用共行清热凉血、祛瘀通经之功。赤芍、川芎、桃仁、红花有抑制血小板聚集、抗凝及减少血栓形成的作用,能改善机体微

循环^[13];地龙中含有蚓纤维蛋白溶解酶、蚓激酶、蚓胶原酶等,可以促进纤溶蛋白溶解,明显延长血液中纤维蛋白血栓和血小板血栓的形成时间,显著减少血栓的干重及长度^[14-15],降低血液黏度。有研究发现,氧化应激相关因子超氧化物歧化酶(SOD)、8-羟基脱氧鸟苷(8-OhdG)、血红素氧合酶 1(HO-1)及丙二醛(MDA)在 IMN 患者中表达升高,一定程度上证实了 IMN 的发生机制有氧化应激反应的参与^[16]。补阳还五汤具有良好的抗过氧化损伤作用^[17],能提高肾脏的抗氧化活性,改善 IMN 患者代谢紊乱^[18]。近期多项相关临床研究进一步证实了补阳还五汤在膜性肾病中的治疗效果^[11,19-20]。

米杰教授还指出,在 IMN 的治疗中,饮食干预也是非常重要的。《备急千金要方》中记载:“大凡水肿难治,瘥后持续,须慎于口味,又复病水,人多嗜食康,所以此病难愈。”患者应减少水、盐、脂肪的摄入,并根据肾脏的功能,调整蛋白质的摄入量和种类。这对提高机体的免疫力、稳定机体内环境、减轻肾脏负担、促进疾病缓解和减少疾病复发等方面,都有十分重要的作用^[21]。

在临床工作中,米杰教授常带领团队进行临床研究及经验总结。王冬燕等^[22]曾研究应用补阳还五汤加减治疗 IMN 患者 30 例,记录治疗前后 24 h 尿蛋白定量、血小板、血浆白蛋白、纤维蛋白原、D-二聚体、凝血酶原时间(PT)及部分活化凝血酶原时间(APTT)的水平。研究结果证明加味补阳还五汤的抗凝效果与阿司匹林相当,且不增加出血的风险,既能益气活血利水,又能补肾固涩,标本同治,减少尿蛋白,促进疾病缓解。亦观察了在西医基础治疗以外,使用雷公藤多苷片联合补阳还五汤加减,与单用雷公藤多苷片治疗 IMN 的临床疗效差异,结果表明使用补阳还五汤加减方的试验组在中医证候改善、降低尿蛋白、提升血浆白蛋白方面具有明显优势,并能增效减毒,减少雷公藤多苷片的毒副作用^[23]。

3 病案举例

王某,男,44 岁,因双下肢水肿两月余,加重 1 周,于 2018 年 12 月就诊。现病史:患者 2 个月前工作强度加大,作息及饮食规律失常,后发现双下肢凹陷性水肿,于当地医院门诊体检示:蛋白(+++),潜

血(+)。于当地间断服用中药,未见明显改善,遂来就诊。现症:双下肢凹陷性水肿,眼睑浮肿,脘腹胀满,周身乏力,气短懒言,时有腰酸腰痛,纳可,眠差,夜间易醒。小便伴泡沫,近日量少,大便尚可。舌暗淡,边有齿痕,苔白,脉沉。于本医院行肾穿刺活检提示,病理为 I 期膜性肾病,免疫组化示磷脂酶 A2 受体(PLA2R)结果(+).中医诊断为水肿,辨证属气虚血瘀证。予西医基础治疗,并内服补阳还五汤加味:生黄芪 60 g,当归 12 g,白术 25 g,川芎 9 g,赤芍 12 g,地龙 9 g,水蛭 3 g,山药 15 g,山萸肉 12 g,芡实 30 g,金樱子 15 g,王不留行 15 g,车前子 30 g,白花蛇舌草 15 g。水煎服,日 1 剂。服药有效,嗣后根据临床表现辨证后对方中药味进行微调,连续治疗。截至 2019 年 10 月 22 日,患者血浆白蛋白由初诊时 16.5 g/L 缓慢升至 42.6 g/L,24 h 尿蛋白定量由 5.38 g 降至 0.96 g,抗磷脂酶 A2 受体抗体(PLA2R-Ab)由 252.91 RU/mL 降至阴性,收效颇佳。

按:患者因劳累起病,其先天禀赋不足,幼时营养缺乏,加之发病前工作繁重,饮食不规律,睡眠不充足,又导致后天失养,脾胃虚弱;生活压力大,情绪抑郁,肝失疏泄。脾肾气虚加之肝气不舒,气不能行血,日久形成瘀血阻于脉络。肾虚腰府失养,故见腰酸腰痛;气化无权,水道不通,水湿积聚体内,又使中焦困阻,湿困脾阳无法运化水湿,脾气无法固摄精微,则有脘腹胀满及小便泡沫。肝气郁久化热,湿与热合,同瘀血搏结体内而成瘀毒,耗气伤正,加重病情。故其病机本质为本虚标实,气虚为本,血瘀水湿为标。

肾为生气之根,脾胃为生气之源,脾肾亏虚必然会影响气的生成,气的各种功能活动亦随之下降。就本病而言,有三个方面的表现尤为明显:其一,“水不自行,赖气以动”,水肿的表现反映了机体气化功能的失常,气化功能的下降会导致水湿不化,水液泛滥肌肤;其二,气有固摄作用,气不足导致精微物质固摄失常,妄加排泄,通过小便排出;其三,“气为血之帅”,气虚会导致推动作用下降,血液运行不畅,日久血瘀形成。从气的重要性出发,方中重用甘温补气之生黄芪,补中焦之气,助脾胃运化;与活血药赤芍、当归、川芎、水蛭等相配伍,意在令气旺血行,补而不

滞;血行则脉道通,辅以车前子、王不留行、地龙等利尿通淋之品,使水液得以顺利排出。再辅以健脾补肾药物固本培元,扶正补虚,另加清热解毒之白花蛇舌草,攻邪外出。全方标本兼顾,祛邪扶正,使正气壮盛而湿热瘀毒之邪能有去路。

4 小结

总结米杰教授经验,补阳还五汤针对气虚、血瘀两大致病因素遣药,契合 IMN 的病机,另应加入顾护脾胃、补益肾精之品,使气血化源充足,正气充盛,临证时更应根据患者的临床表现变化而灵活加减。若遇脘腹胀满、食欲减退、恶心欲呕者,为痰湿困阻中焦,可加茯苓、砂仁、陈皮、白术等化湿健脾;腰膝发凉、小便清长、不敢食生冷者,此为阳虚,可加肉桂补命门火;膝关节以下不温、四肢麻木发凉者,为水瘀壅滞脉络,气血不能正常运行于四末,可加桂枝温经通脉,加川牛膝引血下行兼活血祛瘀;肝肾亏虚,腰痛脚弱者,可用桑寄生、杜仲、续断、山萸肉等补益肝肾,益精壮骨;瘀滞胸中,胸闷心痛者,可加薤白、瓜蒌宽胸理气,通阳散结,亦可加桂枝温通心脉,诸如此类。补阳还五汤加减治疗 IMN 疗效确切,可使患者的临床症状和疾病预后得到明显改善,并提高患者的生活质量。临证应用本方,勿忘辨证施治。

[参考文献]

- [1] 苏禾,陈卫东. 膜性肾病与高凝状态影响因素的研究新进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2019,20(5):460-461.
- [2] 罗先荣,彭家清. 特发性膜性肾病诊疗中磷脂酶 A2 受体的研究进展[J]. 重庆医学,2020,49(1):160-165.
- [3] 史玉洁,翁亚菡. 膜性肾病的病理学特点及诊断[J]. 中国临床医生杂志,2019,47(9):1020-1023.
- [4] XU J, HU X F, XIE J Y, et al. Management of membranous nephropathy in Asia[J]. *Kidney diseases*(Basel, Switzerland), 2015, 1(2):119-125.
- [5] 李梦文,张艳宁. 尿蛋白与血浆白蛋白的比值及血浆 TFPI 水平对膜性肾病患者血栓诊断的价值[J]. 沈阳医学院学报,2020,22(2):118-122.
- [6] ZHU P, ZHOU F D, WANG S X, et al. Increasing frequency of idiopathic membranous nephropathy in primary glomerular disease: a 10-year renal biopsy study from a single Chinese nephrology centre[J]. *Nephrology*(Carlton, Vic), 2015, 20(8):560-566.
- [7] TANG L, YAO J, KONG X, et al. Increasing prevalence of membranous nephropathy in patients with primary glomerular diseases: a cross-sectional study in China[J]. *Nephrology*, 2017, 22(2):168-173.
- [8] 朱慧娴,周敏林,侯金花,等. 肾脏疾病谱的变迁:基于 2003-2014 年中国单中心 40759 例肾活检病理诊断分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2017,26(2):101-107.
- [9] 关德生. 治水与治血的关系[J]. 中医函授通讯,1986(5):738-739.
- [10] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 石家庄:河北科学技术出版社,2007.
- [11] 王丹. 加减补阳还五汤治疗特发性膜性肾病的疗效观察[J]. 中国卫生标准管理,2019,10(5):80-82.
- [12] 许莹,丁虹. 当归多糖对四氧嘧啶糖尿病小鼠的降血糖作用[J]. 中国药师,2004,7(11):880-881.
- [13] 伊春花,王艳霞,张霞,等. 补阳还五汤治疗 2 型糖尿病 80 例[J]. 中国老年学杂志,2012,32(21):4759-4761.
- [14] 郭征兵. 中药地龙的药理作用及活性成分分析[J]. 当代医学,2017,23(19):199-200.
- [15] 刘巧,毕启瑞,谭宁华. 地龙蛋白多肽类成分的研究进展[J]. 中草药,2019,50(1):252-261.
- [16] 秦丽,刘东伟,王春燕,等. 氧化应激相关因子在特发性膜性肾病患者中的表达[J]. 中华肾脏病杂志,2017,33(3):175-179.
- [17] 邢三丽,李振华,孙晋浩,等. 补阳还五汤的抗氧化作用[J]. 解剖学杂志,2005,28(5):529-531,484.
- [18] 牟健,庄贵华,尚红利. 加味补阳还五汤对糖尿病大鼠血糖的影响及其抗氧化活性[J]. 中成药,2017,39(8):1561-1566.
- [19] 林崇泽,木林洁,张良,等. 加减补阳还五汤治疗特发性膜性肾病的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2018,19(7):621-622.
- [20] 郑岩. 观察加减补阳还五汤治疗特发性膜性肾病的疗效[J]. 心理月刊,2020,15(1):169.
- [21] 贾丽魏,张志敏. 肾病综合征患者中西医结合饮食护理研究现状[J]. 中医临床研究,2015,7(7):117-119.
- [22] 王冬燕,王梅,米杰,等. 中西医结合治疗特发性膜性肾病 30 例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2018,27(11):85-87.
- [23] 王昌盛. 加味补阳还五汤联合雷公藤多苷片治疗特发性膜性肾病的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2016.