

从中医“毒损肾络”理论探讨乙肝病毒相关性膜性肾炎机制假说

● 刘 芳¹ 指导:王耀光²

摘 要 提出“毒损肾络”是乙肝病毒相关性膜性肾炎的中医病机假说,探讨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,比较二者之间的联系,无论是对学术上拓宽思路,还是对指导实验和临床上筛选合理的理法方药,都有重要的指导意义。

关键词 乙肝病毒相关性肾炎 膜性肾炎 毒损肾络 机制假说

我国是乙型肝炎高发国家,乙肝病毒感染率高,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),其病理类型多为不典型膜性肾病,称为乙肝病毒相关性膜性肾炎(HBV - associated membranous nephropathy, HBV - MN),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衰竭^[1]。西医对 HBV - MN 的病因及发病机理目前尚未完全阐明,缺乏理想治疗措施,因此,进一步深入研究中医药防治 HBV - MN 机理,提高临床疗效,推动中医学术进步,具有重要的理论和现实意义。我们在实践的基础上,提出“毒损肾络”是 HBV - MN 的病机关键假说,并验之临床,亦收到了良好的效果,以下试作理论阐述。

1 “毒损肾络”病机假说理论依据

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。现已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^[2]。

目前最新研究认为 HBV - MN 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^[3]。但也有少数学者认为 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^[4]。Johnson 等^[5]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 HBsAg 阳性率高,膜性肾病肾组织内 HBAg 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^[6],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%^[7]。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^[8]。国内学者^[9]采用原位杂交方法对 40 例 HBV - MN 患者肾组织进行 HBx、MHBs lmrna 检测,发现肾小管上皮细胞胞质存在

● 作者单位 1. 天津中医药大学(300193); 2. 天津中医药大学第一附属医院(300193)

HBx、MHBs I mRNA 表达,提示 HBV 感染及其基因整合参与 HBV-MN 发病过程。

1.2 中医学认识 乙型肝炎病毒相关性肾炎依其发病特点、临床过程,病名当隶属中医“水肿”、“腰痛”、“尿血”、“尿浊”、“虚损”、“胁痛”、“鼓胀”、“瘀证”等范畴。其病因系正气不足,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。脾胃运化失常日久湿热交蒸于肝胆,肝的气血失调,阻碍气机,疏泄失常,日久气病及血,累及其他脏腑,出现胁痛腹胀等症状;肝肾同居于下焦,肝肾同源,精血互生,阴液互用。由于少阳疏机不利,湿热熏蒸日久气机不畅,血行瘀滞,瘀血阻络。精藏于肾,枢泄于肝,精失于疏泄则成水湿;气乏精微不固下泄,故见蛋白尿^[10]。刘宏伟等^[11]认为本病基本病机为湿热瘀毒蕴结肝肾。湿热疫毒深伏于肝,入血形成瘀毒;湿热瘀毒互结,下注于肾,损伤肾络,络损血溢,肾失封藏,从而导致蛋白尿、血尿等临床症状。樊乐娟^[12]认为本病病理特点为毒侵、正虚、气郁、血阻。本病初起湿热蕴结于肝,下及于肾;中期湿热瘀毒互结;后期则渐至木乘脾土和肝病及肾,导致肝、脾、肾三脏功能失调。

2 “毒损肾络”病机假说含义

“毒邪”学说及“络病”理论是当前中医学界两大研究热点。它最早出现在南征教授主张糖尿病肾病从“毒”论治而创立了“毒损肾络”的病机理论学说的论述中^[13]。人们在继承的基础上,采用多种现代科学技术手段和方法,从不同病种、不同角度、不同层次、

不同环节出发,力求揭示二者的现代医学内涵和内在联系。尽管结果不尽相同,但均提示“毒邪”和“络损”是多种以往被认为是疑难杂症、怪病的共同发病环节,并有其一定的物质基础。

我们近年来将其应用于包括乙型肝炎病毒相关性膜性肾病在内的慢性肾脏病的辨证治疗方面^[14]。我们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^[15]。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乙型肝炎病毒相关性膜性肾病的病理关键。

3 “毒损肾络”—HBV-MN 发病机制假说的提出

毒损肾络是 HBV-MN 的病机关键,邪阻肾络,郁久蕴毒,深滞于浮络、孙络、缠络,致肾元亏虚,肾之体用俱病是 HBV-MN 迁延难愈的根本原因。毒、虚并存,正邪交争是 HBV-MN 的基本病理。邪盛谓之毒,机体内的生理或病理产物不能及时排出或化解,蕴积体内,化生毒邪。久病入络,必致络脉阻滞。“毒损肾络”是在传统的中医理论基础上,结合现代中西医最新理论,针对临床治疗中的难点和重点,提出的旨在指导临床,提

高 HBV-MN 疗效的新的理论观点。

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,我们在探索乙型肝炎病毒相关性膜性肾病的发病机制时,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病的基础上,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病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病的发病机制之一。基于此,我们在实验中提出采用 HBV(外邪)感染膜性肾病动物(正虚)的实验研究思路,以探讨两者的关系,指导我们进一步揭示其发病的分子机制。

4 “毒损肾络”指导下的治则的应用

我们近年来一直致力于乙型肝炎病毒相关性膜性肾病的中医药治疗研究。我们常用的院内制剂肾疏宁(功效:清热解毒利湿、益气活血通络)是我院名老中医黄文政教授经验方,我们3年来以该方为主加减治疗了40例经肾穿刺活检确诊的乙型肝炎病毒相关性膜性肾病的患者,取得了满意疗效^[16]。

王耀光教授^[17]提出分期分型治疗乙型肝炎病毒相关性膜性肾炎。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蛰虫丸加减。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。

现代医学研究认为乙肝及其相关性肾炎的发生、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^[18]。

5 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”。我们在临床治疗乙肝病毒相关性肾炎的实践基础上,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

的理论学说。机体感染毒邪之后,体内的生理或病理产物不能及时排出或化解,蕴积体内。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。毒随邪生,变由毒起,毒寓于邪。毒、虚并存,正邪交争乙型肝炎病毒相关性膜性肾病的病理关键。并以此病机为依据,确立补肾解毒通络之大法。实践证明,治疗中具有重要的临床指导意义,提高了 HBV - MN 的临床疗效,并丰富和发展了 HBV - MN 的中医病机理论,为中医药治疗 HBV - MN 提供了新的思路和途径,值得进一步深入研究。但补肾解毒通络法并不是唯一的治疗方法,而应中西医结合,并通过中医辨证正确认识和理解毒邪在乙肝病毒相关性膜性肾炎的不同病机变化,随证治之,以期提高临床诊疗水平。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] WANG N S, WU Z L, ZHANG Y E, et al. Existence and significance of hepatitis B virus DNA in kidneys of IgA nephropathy[J]. World J Gastroentero, 2005, 11(5): 712 - 716.
- [4] 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.

[5] Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical immunopathogenetic and therapeutic considerations[J]. Kidney Int, 1990, 37(2): 663.

[6] 黄朝兴,吕吟秋,李凡凡,许菲菲. 乙肝病毒血症与原发肾病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.

[7] 黄 翀,张 明. 乙型肝炎病毒相关性肾炎[J]. 新医学, 2010, 41(11): 701 - 703.

[8] 李 季,谢方道. 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.

[9] 于 艳,张 静,王汉民,等. 乙型肝炎病毒相关性肾炎肾组织中 HBx、MHBsI mRNA 的表达及其意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(9): 915 - 918.

[10] 王文娟,张玉清等. 中西医理论探讨乙肝病毒相关性肾炎的治疗途径[J]. 陕西中医学院学报, 2010, 33(5): 9 - 11.

[11] 刘宏伟,时振声. 中医辨证治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎 15 例临床疗效观察[J]. 中医杂志, 1995, 36(7): 415.

[12] 樊乐娟. 乙型肝炎病毒相关性肾炎的中医辨证治疗[J]. 河南职工医学院学报, 2009, 21(1): 45 - 48.

[13] 于 敏,南 征. 南征教授“毒损肾络”理论学说探析及临床应用[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(2): 243 - 246.

[14] 曾又佳. 毒损肾络三期辨证法在肾病中的运用[D]. 天津:天津中医药大学, 2008.

[15] 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.

[16] 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.

[17] 王耀光. 肝肾同源论初探[J]. 中医杂志, 2008, 49(1): 5 - 7.

[18] 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.

悦读《中医药通报》 感受中医药文化

欢迎订阅(邮发代号:34 - 95)