

牛春兰论治营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征探析[※]

● 韩君英 牛春兰 毛艺 陈颖

摘要 营养不良-炎症-动脉硬化综合征是影响终末期肾脏病患者生存质量和寿命的重要原因,目前西医尚缺乏有效的防治方法。牛春兰主任医师结合终末期肾脏病营养不良-炎症-动脉硬化综合征发生发展的规律和中医药临证干预治疗的经验,认为气虚血瘀、肾络瘀阻、湿浊壅盛、浊毒浸淫是营养不良-炎症-动脉硬化综合征的主要病机,结合多年临床经验及心得,创立了调肾活血汤,临床疗效显著。

关键词 营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征;终末期肾脏病;调肾活血汤

营养不良-炎症-动脉硬化综合征(malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome, MIAS)是影响终末期肾脏病(End-stage renal disease, ESRD)患者生存质量的重要原因,也是ESRD患者心血管疾病发生率和死亡率居高不下的主要原因之一。目前,该病已经引起国内外学者的广泛关注,然而现代医学针对MIAS的认识主要集中在病理生理研究以及疾病认识等方面,在MIAS干预方面仅局限于对症支持治疗,尚无确切的手段可以预防和干预。

牛春兰主任是山西中医药大学附属医院肾内科主任、山西中医药大学硕士研究生导师,长期从事慢性肾脏病的中医防治研究,经过

多年的临床经验积累与总结发现调肾活血汤可以明显改善ESRD患者的MIAS状态,现将之总结如下,以飨同道。

1 研究背景

1999年,Stenvinkel等发现营养不良、炎症、动脉粥样硬化三者之间存在相关性,并提出了营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征的概念。2000年法国针对7123名血液透析患者的调查研究结果显示36%的患者存在与病死率相关的营养不良^[1];2004年DOPPS研究亦显示血清白蛋白水平与ESRD患者病死率存在强烈负相关^[2]。国外有报道称维持性血液透析患者营养不良发生率为10%~51%^[3],而国内的相关研究显示其发生率可

达60.1%~86%^[4],明显高于国外。营养不良的状态严重影响着ESRD患者的生存质量。罗慧等指出MIAS发病中起着主要作用的是炎症细胞因子,并指出动脉硬化是一种特殊的炎症状态,炎症可促进动脉硬化的发生、发展^[5]。原发性及各种继发性肾脏疾病均存在机体免疫功能异常,并伴随着炎症因子的异常表达,ESRD患者长期血液净化治疗更加重了炎症反应的进展^[6]。同时,朱辟疆等^[7]就慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)中医证型的研究结果显示慢性肾脏病各中医证型都存在微炎症状态。刘新华等^[8]则强调瘀血、浊毒、水湿是慢性肾脏病微炎症状态的体现,贯彻疾病始终。由此可见,中医、西医都认为抑制炎症是MIAS预防和治疗的關鍵。尽管现代医学在慢性肾脏病的防治领域已取得长足发展,但单纯西医干预ESRD

※基金项目 山西省中医药管理局科研课题(No.2018ZY007)

• 作者单位 山西中医药大学附属医院肾病科(山西 太原 030000)

患者 MIAS 状态的临床疗效仍差强人意,因此,寻找有效干预 ESRD 患者 MIAS 状态及其并发症进展的综合治疗方案势在必行。

2 病因病机

终末期肾脏病属中医“溺毒”“虚劳”“关格”“癃闭”等范畴,为危殆之证,病程冗长,必存在“久病必虚”“久病必瘀”,以及诸多新的病理产物,病机错综复杂,既有正气的耗损,又有实邪蕴阻,属虚实夹杂之证。《素问·生气通天论》曰:“阴平阳秘,精神乃治。”在这一经典理论指导下,治宜注重扶正驱邪,调和阴阳。肾主先天之精气,脾主后天之水谷,二者相辅相成。终末期肾脏病患者,既病日久,累及于肾,致肾阴、肾阳俱衰,上不能温煦脾土,气化不行,而使脾失健运,无力运化水谷精微,终见脾肾二脏衰惫之症。故临床见 ESRD 患者常表现为:面色萎黄、晦暗或无华,毛发缺少光泽,形体偏瘦,倦怠乏力,体重下降,活动能力下降,以及气短懒言,脘腹胀满,食少纳呆,大便质稀或干结等。《脾胃论·脾胃盛衰论》有云:“病脾则怠惰嗜卧,四肢不收,大便泄泻。脾既病,则其胃不能独行津液,故亦从而病焉。”又云:“脾胃俱虚,则不能食而瘦。”李建英等^[9]观察表明慢性肾衰竭营养不良的中医主证出现率以脾肾气虚证最高。王肖志^[10]发现血液透析(hemodialysis, HD)患者本虚证中以脾肾气虚多见,其次为气阴两虚、脾肾阳虚、肝肾阴虚,阴阳俱虚较少,标实证中以血瘀证最多见,风动证少见,说明透析患者正虚多以脾肾气虚为主,而夹血瘀多见。浮金晨^[11]发现维持性透析患者本虚证中,营养不良患者以脾

肾气阴两虚证和阴阳两虚证为主;邪实证中,营养不良患者以血瘀证为主。黄文政^[12]教授认为 IgA 肾病不仅仅存在元气不足、脏腑能力下降、作用减弱,而且存在着气、血、水等输布运转障碍,以及湿热、瘀血的积存贮留,在干预过程中强调在疏泄通利少阳基础上,重视补益、清利、活血之法。刘宝厚^[13]教授则指出慢性肾脏病的中医治疗当祛邪、扶正适度,湿热瘀血宜除。从以上诸多医家的研究结果可以看出 ESRD 患者 MIAS 为正虚邪实之态,正虚当以脾肾气虚为主,邪实则以湿热、血瘀阻络多见。牛春兰主任医师在继承山西省名医刘绍武老先生学术思想的基础上,根据中医久病多虚、久病多瘀及脏腑间生理病理相联理论,结合终末期肾脏病 MIAS 发生发展的规律和中医药临证干预治疗的经验,认为气虚血瘀、肾络瘀阻、湿浊壅盛、浊毒浸淫是 MIAS 的主要病机。

3 治疗方药

牛春兰主任医师结合多年临床经验及心得,创立了调肾活血汤。调肾活血汤即由调肾汤加活血通络中药而成(药物组成:黄芪、党参、金银花、丝瓜络、车前子、白茅根、郁金、柴胡、黄芩、苏子、川椒、当归、丹参、地龙)。调肾汤乃刘绍武老先生治疗慢性肾脏病之常用方,由小柴胡汤加决渎汤组成。刘老巧用小柴胡汤以协调整体,决渎汤则针对具体病变而设,全方通过寒热共施、补泄并用、升降有序、表里兼顾而达到少阳和三焦通,气化水行之妙。方中黄芪补益肾中精气;当归补血活血,二药相合达气旺血生、阳生阴长之妙;柴胡苦辛平,配黄芩苦寒之性,

透外清利和解少阳,少阳和则全身气机得以通畅,津液得以疏利,上药共为君。党参有益气健脾之功,助君药黄芪扶正益气、升提清阳;金银花、丝瓜络取自民间验方,二药同用有祛除湿火、宣通经络之妙;丹参微寒之品,活血祛瘀而性缓,祛瘀生新而不伤正,黄芪合丹参,寓补气于活血之中,共收气旺血行之效、改善肾脏血液循环之功;地龙为走窜化瘀通络、渗湿行水之要品,黄芪合地龙益气开瘀、利尿消肿,上药共为臣。佐药苏子主降,润而不燥,与热不伤津之川椒同用,达升降协调之妙;郁金为活血行气之品,与君药黄芪相伍以防其壅滞;车前子具有味甘淡能渗利、性滑利能降泄之特性,与甘寒、利水而不伤阴之白茅根同用,加强全方利水之功。以上诸药合用,在调节机体整体阴阳平衡的基础上,共奏益气补肾、利湿清热、祛瘀通络之功效。

现代药理证实黄芪与当归两者同用有升高血浆白蛋白、血红蛋白水平,调脂降低血粘度,调节人体免疫、抑制炎症反应,改善凝血状态、抗组织纤维化等效^[14]。党参能增强机体免疫,减少体内自由基,还能使血管得以扩张,降低血压,降低血小板聚集率和血浆 TXB₂ 水平,改善血液流变学^[15-16]。柴胡、黄芩能够抑制炎症介质释放,对于疾病后期炎症局部细胞的再生和增殖亦具抑制作用,并可抑制机体超敏反应。此外,柴胡尚有保肝、改善低蛋白血症、降血脂、促进免疫的作用^[17]。药理研究表明丹参除在心血管领域应用广泛外,在肾脏病方面也起着重要作用,能够阻止成纤维细胞增殖、活化,促使其凋亡^[18]。地龙、郁金均能改变

慢性肾炎之血液动力学,抑制肾小球血栓形成,进而能延缓慢性肾衰之进展^[19]。金银花、白茅根、紫苏子具有广谱抗菌、抗病毒、抗肿瘤、增强免疫等功效^[20]。

4 典型病例

白某,男,37岁,2019年7月11日首诊。主诉:间断双下肢水肿7年,伴乏力、纳差1年,加重5天。现病史:患者7年前无明显诱因出现双下肢可凹陷性水肿,右侧为重,尿中多沫,无肉眼血尿,不伴头晕乏力、胸憋气紧等症,就诊于外院,经肾穿刺活检,明确诊断为肾病综合征、膜性肾病。予激素联合免疫抑制剂治疗(环磷酰胺累积量达6g后停用),尿蛋白持续大于10g/24h,疗效欠佳。其后激素规律递减停药,尿蛋白波动于10~15g/24h。2017年2月劳累后再次出现上述症状,伴乏力、纳差,于当地医院测血肌酐105 μ mol/L,予他克莫司胶囊(早晚各1mg)治疗,多次复查尿蛋白仍持续大于10g/24h,且血肌酐渐进性进展,遂于2017年12月停用他克莫司胶囊,其后未规律复查。5天前劳累后再次出现双下肢水肿,劳累后加重,乏力、纳差,时有恶心、呕吐(呕吐物为胃内容物),偶有头痛,大便日一行,质干。舌胖大质暗,苔白厚腻,脉弦滑数。检验回报:血红蛋白92g/L,血白蛋白23.8g/L,血肌酐548 μ mol/L,尿素氮14mmol/L,C反应蛋白68mg/L,尿蛋白定量14.5g/24h。西医诊断:慢性肾衰竭(失代偿期)、肾病综合征、膜性肾病;中医诊断:慢性肾衰。证属脾肾气虚,湿热瘀阻。治以健脾益肾,和胃降逆,化瘀通络。具体处方:生黄芪30g,党参15g,金银花20g,丝

瓜络30g,车前子15g(布包),白茅根30g,郁金20g,柴胡10g,黄芩12g,苏子15g,川椒6g,当归10g,丹参15g,地龙10g,熟大黄10g,甘草10g。7剂,水煎服,日一剂,早晚温服。

2019年7月19日二诊:患者双下肢水肿较前减轻,恶心、呕吐减轻,纳略增。予上方加枳实15g,炒白术20g。14剂,煎服法同前。

2019年8月3日三诊:患者双下肢轻度水肿,无明显恶心、呕吐,纳食好转,大便畅。予上方加鸡内金20g。14剂,煎服法同前。

2019年8月17日四诊:患者双下肢无水肿,诸症缓解。检验回报:血红蛋白112g/L,血白蛋白31.8g/L,血肌酐429 μ mol/L,尿素氮8.6mmol/L,CRP32mg/L,尿蛋白定量9.8g/24h。效不更方,继予三诊原方14剂,密切检测病情变化。

按 该患者病程较长,症状纷杂,病机特点为虚实夹杂,标实阻滞气机,致使脏腑功能紊乱,阴阳失调。牛春兰主任灵活运用扶正祛邪的原则,以祛邪治病为主,兼以益气扶正,最终使患者邪去正安。张子和云:“陈莖去而肠胃洁,癥瘕尽而营卫昌,不补之中有真补存焉。”患者既病日久,湿浊瘀毒阻滞气机,遂予清利湿热、祛瘀活络之法,脾肾不足则酌以益气补肾。

5 总结

综上所述,中医药干预ESRD患者的MIAS状态有着独特的优势,在一定程度上可以明显提高ESRD患者的生存率和生活质量。牛春兰主任针对ESRD患者MIAS病变病机特点所创制的调肾活血汤在调节机体整体阴阳平衡的基础上,具有益气补肾、利湿清热、祛

瘀通络之功效,并对ESRD患者的MIAS状态有明显的改善作用,可阻断气虚、血瘀、湿热三者的恶性循环的病理影响,临床疗效确切。

参考文献

- [1]朱晓华,胡守亮,程骏章.改善维持性血液透析患者营养不良状况的研究进展[J].长江大学学报(自然科学版)医学卷,2017,7(2):72-74.
- [2]Laville M, Fouque D. Nutritional aspects in hemodialysis[J]. *Kidney Int Suppl*, 2000, 76: S133-139.
- [3]Combe C. Kidney Disease Outcomes quality Initiative(K/DOQI)and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study(DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(suppl 2): 39-46.
- [4]Valenzuela RG, Giffoni AG, Cupparil, et al. Nutritional condition in chronic renal failure patients treated by hemodialysis in Amazonas[J]. *Revista Da Associacao Media Brasileirs*, 2016, 49(1): 72-78.
- [5]罗慧,陈建国,何东元.营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征研究进展[J]. *临床荟萃*, 2015, 30(5): 590-593.
- [6]Boenisch O, Ehmke KD, Heddergott A, et al. C-w active protein and cytokine plasma levels in hemodialysis patients. *J Nephrol*, 2002, 15(5): 547-551.
- [7]朱辟疆,周逊,赵华,等.慢性肾功能衰竭微炎症状态与中医证型关系研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17(5): 652-654.
- [8]刘新华,王福荣,于俊生.从抵抗素与微炎症状态的关系探讨慢性肾衰竭的中医药辨证施治[J]. *世界中西医结合杂志*, 2011, 6(11): 1010-1012.
- [9]李建英,于俊生,胡维华,等.慢性肾衰竭营养不良患者中医证型分布特点研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2009, 4(10): 724-726.
- [10]王肖志.维持性血透病人营养状态与中医辨证分型关系[D].广州:广州中医药大学, 2008.
- [11]浮金晨.维持性血透患者中医证候与营养状况的相关性研究[D].北京:北京中医药大学, 2012.
- [12]刘育军,王惠君,朱小棣,等.肾络宁对实验性IgA肾病模型大鼠肾小管超微病变的影

(下转第43页)