

· 理论探讨 ·

六经辨治 ANCA 相关性血管炎肾损害思路探析^{*}

许勇镇 陈 慧 许正锦[▲]

摘 要 文中从六经理论出发,结合 ANCA 相关性血管炎肾损害的发病机制、疾病进程,将其分为发作期、慢性期、恢复期,并依据各期不同临床特点,审证分经辨治,提出对应的治法方药,以期为 ANCA 相关性血管炎肾损害提供新的治疗思路。

关键词 六经理论; ANCA 相关性血管炎; 肾损害; 中医治疗

ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 相关性血管炎,即抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎 (ANCA-associated systemic vasculitis, AASV),是一种累及小动脉、小静脉和毛细血管为主的全身多系统、多脏器损害的自身免疫性疾病。临床上 AASV 以累及肾脏最为常见,因此称为 ANCA 相关性血管炎肾损害。近年来,该病的发病率不断增高,其中以老年人多发,严重影响人类健康^[1]。目前西医治疗以激素和免疫抑制剂为主,但疗效并不尽如人意,因免疫抑制治疗过程伴发的各种并发症也成为临床难题^[2]。笔者团队运用中医药治疗该病,在改善临床症状、控制并发症、提高及巩固疗效、预防复发等方面积累了一定的经验,特总结如下。

1 AASV 肾损害的机制及病理研究

ANCA 相关性血管炎肾损害发生的原因尚不明确,可能与遗传、免疫异常、感染等因素相关^[3],也可继发于狼疮、肿瘤等疾病^[4-5]。AASV 可致多系统受累,除了肾脏损害外,还可影响肺部、皮肤、关节等。目前该病的发病机制尚不明确,多认为该病由综合因素所导致,包括体液免疫中抗中性粒细胞抗体、抗内皮细胞抗体的作用,细胞免疫中 T 淋巴细胞和细胞因子的作用等^[6]。AASV 肾损害病理改变以少免疫沉积型坏死性新月体性肾炎为特征,根据肾小球受累的不同程度,可分为局灶型、新月体型、混合型、硬化型^[7]。疾病

的不同阶段病理表现也有所不同。肾小球典型病变为肾小球毛细血管袢局灶节段性坏死伴新月体形成。早期病理表现主要为肾小球毛细血管内血栓形成,纤维素样物质沉积,内皮细胞肿胀增生,多形核粒细胞及单核细胞浸润,也可表现为局灶节段性毛细血管袢坏死;晚期可出现局灶、节段性肾小球硬化或球性硬化,肾间质常可见淋巴细胞、单核细胞、浆细胞等炎症细胞浸润;病变后期多见肾间质严重纤维化、小管萎缩等^[8]。

2 AASV 肾损害的中医病因病机

AASV 肾损害并无对应的中医病名,目前临床多根据症状,将其归属于中医学“虚劳”“血尿”“关格”的范畴。也有医者^[2]认为毛细血管类似于中医“络脉”,因此将 AASV 归为“络病”范畴。目前该病的病因尚不明确,赵辉等^[9]认为正气不足是该病发生的主要因素,由于脏腑虚损,热毒内壅血脉,瘀热互结,故而发病。杨辰等^[10]则认为 AASV 属于“伏气温病”的范围,外邪不去导致内蕴生毒,瘀毒变化为伏邪,若有新邪诱发,则导致脏腑功能失调,瘀毒灼伤血络而发病。通过临床观察,笔者团队认为该病病因主要有如下数端:一者,禀赋不足(遗传因素)、年高体质虚弱(年龄因素);二者,外感邪气疫毒(病毒、金黄色葡萄球菌等);三者,药毒所害(PTU、胍屈嗪等)^[11-12];四者,若旧有水饮、瘀血等痼邪伏存体内(免疫紊乱),则体虚之时亦可发病。

笔者团队认为,该病的发生主要由于正气不足,痼邪深伏,内外合邪致病。从临床实践出发,其病机特点可总结如下。

2.1 正气不足是发病的内在基础 《素问·热病论》

^{*}基金项目 2021 年度厦门市医疗卫生指导性项目 (No.3502Z20214 ZD1161)

[▲]通信作者 许正锦,男,主任医师。研究方向:肾脏病的中西医结合。E-mail: xuzhengjin1@sina.com

• 作者单位 北京中医药大学厦门医院(福建 厦门 361009)

曰：“邪之所凑，其气必虚。”《灵枢·百病始生》曰：“风雨寒热，不得虚，邪不能独伤人。”该病以老年体虚之人多发，初期症状常见疲乏、消瘦等，说明正气不足，阴阳失衡是本病发生的内在基础。王芝琴^[13]曾对45例AASV肾损害病例的中医证型与肾脏病理作相关性分析，结果表明虚证存在于所有病例。正气不足而后邪气侵犯机体，若初起邪气微，正气尚可抵抗，则不致发病，但邪气久留，又将戕伐气血，终使正气不复而发病，病后正气愈加乏竭，使病难向愈。

2.2 瘀毒水饮伏留为突出要素 王丽等^[14]研究指出，AASV肾损害中标实证多相兼出现，以水湿兼血瘀证、湿热兼血瘀证最为多见，可以说瘀毒水湿贯穿疾病的始终。瘀毒的产生，一者可因虚致瘀，病者或气虚不能行血；或阴血亏虚，内热煎熬，血少不行；或阳虚寒凝，血脉凝涩，故大凡气血阴阳不足，均可导致瘀血内停。二者由实致瘀，水湿、湿热内停，阻滞气机而引起瘀血发生。瘀血所生，气滞化热，蕴而成毒，则可见瘀毒伤络，导致尿血、咳血等症。水饮的产生主要由正气不足，肺、脾、肾通调水道功能下降所致。而瘀血久留，“血不利则为水”，亦可导致水瘀互结，故二邪常相兼为病，互为因果，胶结难解。

2.3 病位上初见太阳，以太阴少阴并病多发 该病急性期多因外感所起，而有发热、疲乏、咳嗽等症状，可暂时出现太阳病或三阳经的症状，但病程较短，治疗后多转为三阴病，其中又以太阴、少阴病多发。急性期也有不见表证，而初起即出现咳嗽、咳痰、疲乏、食欲减退等太阴肺脾亏虚征象者，或邪气直中少阴，而见尿血、少尿、浮肿等肾虚见证者。但不论病情如何演变，总以太阴肺脾、少阴肾为主要病变部位。即使疾病进入缓解期或恢复期，太阴少阴俱病亦多见，或气阴两虚，或脾肾阳气亏虚，皆为常见证型。彭卫华等^[15]对125例AASV肾损害病例进行分析，指出该病的中医证候以脾肾两虚型(41.6%)、气阴两虚型38例(30.4%)最为多见，可兹佐证。

3 六经辨治AASV肾损害的思路

六经辨治理论出自《伤寒论》，肾病大家杜雨茂教授^[6]认为：“《伤寒论》六经是以人体六经所分属的十二经络和脏腑为生理和病理的基础，以八纲作为分析病情、归纳证候的指导思想，并与病因病机及八法论治、药物、针灸等有机结合在一起，成为理法方药一线贯穿的辨证论治纲领体系。”清代柯琴曰：“仲景之六

经为百病立法，不专为伤寒一科，伤寒杂病，治无二理。”道出了六经辨治百病之旨。笔者团队认为，AASV肾损害初起多属太阳为病或三阳合病；缓解期可见少阳太阴俱病，亦有变证而转入厥阴阳虚，浊毒内蕴者；恢复期多为太阴少阴两虚证。该病在病程进展上由表入里，从阳转阴，虚实转化，颇符合六经传变之规律，故可从六经理论出发进行辨治。

3.1 发作期——太阳病或三阳合病 此期为疾病急性期，往往配合激素及免疫抑制剂进行治疗。米杰^[17]认为，此期的病机表现常为阳热有余，阴津相对不足，值得参考。临床上若以发热、恶风、口干、咽痛、咳嗽、咳痰色黄带血等呼吸道感染为征象者^[18]，多为太阳经感触风热邪气不解，而内传少阳、阳明。从六经而论，寒热未除，故知表证不解，而反见渴者，是转属阳明也，少阳三焦经络循于喉，热传少阳，故咽痛，因此该证属三阳合病，临证可用小柴胡汤合麻杏石甘汤加减以宣肺疏风，清利少阳，化痰止咳。亦有起病即见尿血、泡沫尿、少尿、水肿、血肌酐升高等症者，此乃太阳膀胱经腑同病，可选五苓散合桃核承气汤加减。若见皮下瘀斑，此为瘀热伤及血络，可合用麻黄连翘赤小豆汤；若见发热、四肢紫斑、肌痛等症，此为阳明气血两燔，当予白虎汤、犀角地黄汤、三黄泻心汤合方加减。

3.2 慢性期——少阳太阴俱病或厥阴少阴同病 此期多为使用激素、免疫抑制剂后，患者症状减轻，病势趋缓，亦有因变证而转为慢性肾衰竭期^[19]。疾病进入缓解期，症状可见血尿消失，但见轻度水肿、泡沫尿，干咳、少痰、疲乏、食欲减退、腹满，或口干、心悸、胸闷而烦、皮肤痤疮等激素不良反应表现。按六经论治，该病经治疗表热已去，邪热衰其大半，但仍有口干、胸闷、心烦等少阳郁热之证，此为激素等药毒所害。《黄帝内经》云：“壮火散气，少火生气。”急性期过后，因热盛耗伤太阴肺脾气阴，故见干咳、少痰、疲乏、食欲减退、腹满等症。《景岳全书》言：“太阴为阴中之阳，治宜微温……然病虽在阴，而有三阳之并病者，或其邪热已甚，则自宜清火；或其表尚未解则应当散邪。”此期多见少阳太阴并病，且多为寒热错杂者，治当清利少阳，温化寒饮，选方柴胡桂枝干姜汤加减；若兼血虚水停，可合用当归芍药散养血利水^[20]。

不少病例因失治或病情较重而转为慢性肾衰竭期。症状多见：少尿、无尿，浮肿，面色黧黑，疲乏、头晕，畏冷肢厥，腹满，便秘，血肌酐持续升高，舌暗有瘀

斑,脉沉弦等。此多属厥阴少阴同病,病至晚期,久病及肾,少阴阳气伐竭,而转入厥阴。厥阴为二阴交尽、阴尽阳生之经,故又容易出现极寒极热、元神涣散、肝风内动等表现(如浊毒化热生风,而见嗜睡、抽搐;瘀毒伤及阴络,见便血等),此时当温阳降浊,可拟真武汤合桃核承气汤^[21]或大补元煎合羚角钩藤汤治疗,在减轻症状、延缓肾功能进展或有一定效果。若病情危重,出现神昏、严重喘促等并发症,应当及时予以肾脏替代疗法。

3.3 恢复期——太阴少阴并病 疾病进入该期,尿蛋白、血肌酐等指标基本恢复正常,而激素及免疫抑制剂亦进入撤减或维持阶段,此时正气多见虚馁。盛梅笑等^[22]指出,随着激素的撤减及长期使用免疫抑制剂,机体将逐渐表现为正气受损的证候,故应注意配伍扶正药物。此期患者多表现为以下两组症候:一是干咳、乏力、头晕、纳少、腰酸等太少脾肾气阴两虚的症状,遵仲景之训,大病瘥后,“脾胃气尚弱,不能消谷”,故不宜频进滋腻养阴之品,可选用麦门冬汤合外台茯苓饮加减以益气养阴,健脾补肾;二是畏冷、乏力、精神倦怠、腰酸、浮肿反复等太少脾肾阳虚的症状,多为激素小剂量阶段或激素停药后出现,此时当可用温补脾肾之法,方选肾气丸温阳补肾,填精固摄。如此既可扶助正气、提高免疫力,又能巩固疗效,预防复发。

4 验案举隅

魏某,女,87岁,2020年10月22日初诊。1年前体检发现空腹血糖升高(7.0 mmol/L),未诊治。20余天前因“浮肿、乏力、纳差”于当地医院就诊,予营养支持治疗,症状未缓解。1周前出现尿频,余沥不尽,量少,色黄,伴发热,当地医院予清热利尿类中药口服治疗,症状稍减。3天前急查血常规+CRP示:血红蛋白 92 g/L,白细胞计数 $23.0 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分率 86.4%,血小板计数 $461 \times 10^9/L$,C反应蛋白 142.7 g/L;尿常规示:白细胞++,红细胞 62.30 μL ,红细胞(高倍视野)11.2 HPF,细菌 846.20 μL ,白细胞 175 μL ,白细胞(高倍视野)31.5 HPF,隐血++,蛋白质+。考虑为“尿路感染”收住院。入院后予抗感染、护胃等治疗3天,症状未见缓解。辰下:双下肢浮肿,乏力,发热,偶有畏冷、寒战,纳少,寐一般,小便频数,色清,大便调。舌淡暗,苔白,脉滑。胸部+泌尿系CT示:①双肺间质性改变伴双肺感染性病变;②双侧输尿管上段略扩

张。生化全套示:总蛋白 56 g/L,白蛋白 23 g/L,白球比例 0.70,肌酐 99 $\mu mol/L$,钙 1.89 mmol/L;血沉:107 mm/h;p-ANCA:阳性,抗髓过氧化物酶抗体阳性(++);肾脏彩超示:双肾大小形态未见异常。因患者高龄,家属拒绝行肾穿刺活检术。西医诊断:ANCA相关性血管炎肾损害。中医诊断:水肿病,辨为少阴厥阴同病。治法:温补脾肾,化气利水。处方予真武汤合五苓散加减,药用:苍术 9 g,茯苓 30 g,生姜 9 g,白芍 15 g,猪苓 15 g,泽泻 10 g,肉桂 5 g,陈皮 12 g,麦芽 15 g,附子 9 g(先煎)。5剂,水煎,每日1剂,早晚饭后温服。西医治疗予甲强龙 40 mg/d 静滴,配合补钙、护胃、预防骨质疏松等处理。

2020年11月2日二诊:无浮肿,肢软无力,耳鸣,头晕,无发热,纳寐一般,小便频数,大便频多,难以控制。舌脉同前。复查肾功能示:尿素氮 23.4 mmol/L,肌酐 168 $\mu mol/L$,尿酸 446.4 $\mu mol/L$ 。处方予附子汤合苓桂术甘汤加减,药用:附子 15 g(先煎),肉豆蔻 10 g,茯苓 10 g,党参 15 g,苍术 15 g,白芍 15 g,桂枝 10 g,甘草 10 g,补骨脂 15 g,谷芽 15 g,麦芽 15 g,黄芩 6 g。3剂,煎服法同前。

2020年11月6日三诊:肢软无力、耳鸣、头晕缓解,偶有下肢燥热,唇周干燥,纳寐一般,二便次数减少。舌淡暗,苔少,脉沉滑。复查肾功能示:尿素氮 16.5 mmol/L,肌酐 129.30 $\mu mol/L$ 。改拟知柏肾气丸加减,药用:生地黄 10 g,山药 15 g,山茱萸 10 g,泽泻 10 g,茯苓 15 g,丹皮 15 g,桂枝 10 g,附子 5 g(先煎),知母 10 g,黄柏 3 g,牡蛎 30 g(先煎),磁石 15 g(先煎),补骨脂 15 g,肉豆蔻 15 g,麦芽 15 g。6剂,煎服法同前。

2020年11月11日四诊:偶有肢软无力、耳鸣,已无头晕、发热、浮肿等不适,纳寐一般,二便调,夜尿1次。舌淡暗,苔少,脉弦滑。复查肾功能示:尿素氮 12.6 mmol/L,肌酐 110 $\mu mol/L$ 。因病情好转出院,中医治疗续予上方稍事加减再进2个月;西医治疗予以“甲泼尼 40 mg 口服,1次/日”联合“硫唑嘌呤片 50 mg 口服,1次/日”及对症处理,之后激素每周减药 4 mg,至完全停药。

2021年1月24日五诊:纳少,乏力,寐可,二便调。舌淡暗,苔薄白,脉沉。复查尿常规、肾功能、血常规+CRP大致正常。已停用甲泼尼龙、硫唑嘌呤片治疗。中医治疗改用六君子汤合外台茯苓饮加减善后,药用:党参 15 g,茯苓 30 g,白术 15 g,陈皮 12 g,枳实

15 g, 生姜 9 g, 姜半夏 12 g。6剂, 煎服法同前。随访 1 年余, 未见复发。

按 本案初病或有阳明湿热之象(尿频, 量少, 色黄, 伴发热), 但予苦寒清利之品后, 随即转为阴证, 此缘于年老阳气亏虚, 不耐攻伐, 病邪内陷。初诊虽有寒热等表现, 但从浮肿、乏力、尿频、色白、纳少, 可知阳气虚于里。阳虚湿停, 浊毒始盛, 故见血肌酐升高, 考虑少阴厥阴同病, 故当先救里, 不宜攻表, 治予温肾泄浊, 化气利水为法, 拟真武汤合五苓散加减。方中肉桂、附子为君, 可益阳气而助气化; 茯苓、苍术、猪苓、泽泻直达膀胱, 利水渗湿以泄浊毒; 生姜伍茯苓、白术温散水气; 佐白芍收利小便、缓急、敛阴之效; 陈皮、麦芽理气健脾。二诊浮肿消退, 但仍有血肌酐高、耳鸣、肢软、大便失约, 可知少阴阳虚不固, 厥阴浊毒内停, 兼水饮冲逆, 故改为温肾泄浊, 平冲降逆之法, 选用附子汤合苓桂术甘汤加减。方用附子、肉豆蔻、补骨脂、党参温补脾肾、固涩止泻; 黄芩、苍术、茯苓燥湿泄浊解毒; 桂枝、甘草平冲降逆; 谷芽、麦芽健脾助运; 白芍敛阴和营、以防化燥。三诊血肌酐下降, 但反增下肢燥热、唇周干燥, 结合舌脉, 考虑激素久用, 化热伤阴, 病属厥阴、少阴之阴阳两虚, 治予滋阴潜阳温固, 活血泄浊解毒为法, 故改用知柏肾气丸化裁。方用生地黄、山药、山茱萸滋补肝、脾、肾; 桂枝、附子温助阳气; 知母、黄柏、牡蛎、磁石滋阴以降虚火; 补骨脂、肉豆蔻温涩止泻; 泽泻、茯苓、丹皮利湿活血泄浊; 麦芽健脾以助运化。治疗后症状及指标好转, 疾病进入恢复期, 结合纳少、乏力、舌淡暗苔薄白、脉沉, 考虑太阴中气亏虚, 故用六君子汤合外台茯苓饮加减调理和中。方中党参、茯苓、白术健脾益气; 陈皮、枳实消食去滞; 生姜、姜半夏为小半夏汤可降逆和胃。全方重在恢复脾胃运化, 故守方频进, 竟收全功。

5 结语

六经辨证为百病立法, 完全适用于 AASV 肾损害的治疗。西医治疗该病虽有一定疗效, 但存在并发症多、复发率高等缺点。本文以六经辨证为基础对 AASV 肾损害的病因、病机、传变规律进行论述, 并分期治疗, 结合临床实际, 兼顾预防西药不良反应, 可达到增效减毒、预防复发、延缓肾功进展、提高生活质量之优势, 对拓宽中医辨治 AASV 肾损害之临床思路具有启发意义。

参考文献

- [1]李香玲, 王炎强, 赵学兰, 等. 老年 ANCA 相关性小血管炎肾损害的临床分析[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(17): 3361-3362.
- [2]傅文宁, 鲁 盈. 鲁盈“从络论治”抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎肾损害经验[J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(10): 709.
- [3]蒋艳君, 李 永, 唐 彬. ANCA 相关性小血管炎的病理分型特点及预后影响因素[J]. 当代医学, 2022, 28(3): 154-156.
- [4]邹巧菲, 冷晓梅, 田新平等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎伴发肿瘤的临床特征[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2015, 9(3): 201-206.
- [5]高稳超. ANCA 相关性血管炎肾损伤伴狼疮性肾炎的临床病理特征及预后分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [6]王海燕. 肾脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1345-1346.
- [7]伍 婷, 钟 永, 周亚欧, 等. 269 例抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者的临床病理特征及预后[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(8): 916-922.
- [8]汤海莲, 李建军, 毕 杰, 等. 不同年龄段成人 ANCA 相关性血管炎肾损害患者临床病理差异性分析[J]. 河北医学, 2020, 26(7): 1152-1157.
- [9]赵 辉, 赵菁莉. 中西医结合治疗 ANCA 相关性血管炎合并肾损伤案例一则[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(22): 116-117.
- [10]杨 辰, 韦子卓, 方吕贵, 等. 从伏气温病辨治抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎探析[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(2): 117-119.
- [11]陈丽植, 吴靖宜, 文思佳, 等. 抗甲状腺药物致儿童抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎 3 例并文献复习[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(3): 177-188.
- [12]孙淑娟. 药源性呼吸系统疾病[J]. 中国临床医生, 2009, 37(3): 63-68.
- [13]王芝琴. ANCA 相关性小血管炎肾损害的中医证型分布特点及与实验室、肾脏病理指标的相关性分析[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2015.
- [14]王 丽, 杨喜梅, 窦存瑞, 等. 22 例 ANCA 相关性小血管炎肾损害中医证候特征分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(1): 63-64.
- [15]彭卫华, 彭 婷, 陈凌舟, 等. ANCA 相关性血管炎肾损害的中医证候及与临床相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(7): 593-596.
- [16]张喜奎. 肾脏病六经辨治[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 6.
- [17]米 杰. 原发性小血管炎的早期诊断及中医诊疗思路[J]. 山东中医杂志, 2007, 26(9): 592-593.
- [18]虞有超. 320 例 ANCA 相关性血管炎临床表现及肺部影像回顾性分析[D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [19]鲁 盈, 傅文宁. 系统性小血管炎肾损害的中医病因病机与中西医结合治疗[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2019, 8(4): 155-158.
- [20]徐瑶琪, 赵菁莉. 黄文政治疗 ANCA 相关性小血管炎肾损伤案[J]. 山东中医杂志, 2016, 35(6): 567-568.
- [21]张喜奎. 张喜奎伤寒临证九论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 69.
- [22]盛梅笑, 易 岚, 王永业. 从 1 例韦格纳肉芽肿谈中西医结合治疗抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎的体会[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(4): 90-91.

(收稿日期: 2022-09-01)

(本文编辑: 黄明愉)