

· 理论探讨 ·

基于“邪伏膜原”理论探析达原饮加减治疗糖尿病肾病[※]王笑笑¹ 宋莹莹^{2▲}

摘要 深入探讨“邪伏膜原”理论源流,以及达原饮、糖尿病肾病与“邪伏膜原”理论的联系,从“邪伏膜原”角度阐释运用达原饮防治糖尿病肾病的理论依据;同时,通过梳理文献并结合相关病理学、药理学研究,阐述达原饮治疗糖尿病肾病的作用机制,揭示达原饮配伍具有降低蛋白尿与血糖、调节胰岛素分泌、改善肾功能等多方面作用。

关键词 糖尿病肾病;邪伏膜原;达原饮

糖尿病肾病是指糖尿病导致的慢性肾脏病,以蛋白尿和肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降为主要临床表现。持续的病理状态可对肾脏造成不可逆的损伤,因此,糖尿病肾病的防治意义重大。

达原饮出自明代医家吴又可的《温疫论》,最初是用于治疗瘟疫和疟疾的代表方剂,由槟榔、厚朴、草果等7味药组成,有开达膜原、辟秽化浊之效,是治疗邪伏膜原证的经典方剂之一。随着后代医学专家们的深入研究,该方适用范围不断扩大,近年来常用于治疗多种“邪伏膜原”相关疾病。现代药理学研究结果显示,达原饮具有抗炎、降血糖、抗菌等多种功效,能有效改善糖尿病肾病的病情^[1]。因此,本文通过整理达原饮治疗糖尿病肾病的相关文献,总结其降低血糖与蛋白尿、调节胰岛素等药理作用,探析其治疗糖尿病肾病的机理。

1 糖尿病肾病的中医学认识

糖尿病肾病归属于中医学“消渴肾病”“下消”“水肿”等范畴。若糖尿病肾病进一步发展,则易引发肾衰或尿毒症,可归属于中医学“关格”范畴,即所谓“关则不得小便,格则吐逆”。

汉代张仲景在《金匮要略》中曾提及“男子消渴……肾气丸主之”,认为引起消渴的原因之一是肾气

虚损,因而从肾治疗消渴。唐代王焘在《外台秘要》中记载“消渴,病有三:……渴而饮水不能多,小便数……此肾消病也”,根据消渴病不同症状对其进行分类,其中“肾消”就包含了糖尿病肾病在内的各类并发症。宋代《圣济总录》言“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,能为水肿”,认为消渴日久必会损伤肾气,引起水液代谢的异常,发为“水肿”。朱丹溪在《丹溪心法》中将消渴病分为上、中、下三类,明确指出“下消者,肾也”。清代叶天士也在《临证指南医案》提及“三消一症,虽有上、中、下之分,其实不越阴亏阳亢,津涸热淫而已”,由此可见,“肾消”的病机与阴液耗损有关。

显然,历代中医学者对于糖尿病肾病的理解虽有差异,但皆一致认同其发病机制是气阴耗伤,最终导致肾气亏虚,损伤肾脏功能。

2 达原饮与“邪伏膜原”的中医学认识

2.1 “邪伏膜原”理论源流 从古至今,随着医家认识的不断深入,“膜原”所指代的范围也逐渐扩大。《黄帝内经》中首次出现“膜原”一词。《素问·举痛论》将膜原定位于肠胃相连的部位:“……肠胃之间,膜原之下。”《素问·疟论》将膜原的位置扩大到五脏之间,认为其“内薄于五脏”,是横覆连接五脏的膜性结构。然《黄帝内经》中的“膜原”只是狭义的膜原,后世医家对此概念的阐述更加深入。吴又可在《温疫论》中言:“邪在膜原,正当经胃交关之所,故为半表半里。”由此可见,明代医家就对“膜原”有了新的认识,使“膜原”这一概念有了更宽泛的外延。

现代医家对“膜原”进行了更为详尽的研究,经过

※基金项目 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目资助(No. 国中医药人教函[2023]85号);江苏省中医药科技发展计划项目(No. MS2023003);南京市中西医结合疫病研究中心科研基金资助项目(No. NCMIC-2022-06)

▲通信作者 宋莹莹,女,医学博士,讲师,主治医师。研究方向:方剂配伍与药理研究。E-mail: hege003@163.com

• 作者单位 1. 南京中医药大学中西医结合学院(江苏 南京 210023); 2. 南京中医药大学中医学学院(江苏 南京 210023)

长期深入的探索,普遍认为,“膜原”在人体中的分布范围相当广泛,位于体表与内脏之间,是三焦的重要通道,同时也是气血水等物质流通的必经之路。“膜原”所处的位置较为隐蔽,导致潜伏其中的病邪难以彻底清除。因此,在治疗过程中,医家常采用具有疏利透达作用的药物,以达到更好的治疗效果^[2]。这便是广义上对于“膜原”概念的理解。

依托于此基础,“邪伏膜原”所指代的范畴进一步拓宽,与其相关的疾病亦不再局限于《温疫论》中的疟疾、瘟疫,因此,从“膜原”角度认识疾病的医家也越来越多。如张建平从膜原论治前列腺结石^[3];寇富舜等^[4]从膜原理论着手防治溃疡性结肠炎癌变;齐文升基于邪伏膜原论治顽固性高热^[5];国医大师刘尚义教授从膜原理论“引疡入瘤”治疗肿瘤^[6];徐志瑛教授基于“膜原理论”论治各类脾胃病^[7]。

2.2 达原饮与“邪伏膜原”理论的联系 达原饮出自《温疫论》,由槟榔、厚朴、草果、黄芩、知母、芍药、甘草 7 味药物组成。吴又可认为槟榔、厚朴、草果三味药各有特点,各司其职:“三味协力,直达其巢穴,使邪气溃败,速离膜原,是以为达原也。”

从方剂配伍上来说,达原饮是开达膜原、避秽化浊的经典方。槟榔为君药,消积截疟、利水行气,同时可透膜原、除伏邪,是达原饮的“疏利之药”。臣以草果辛香化浊,除盘踞伏邪,辟秽止呕;厚朴芳香化浊,行腑气,亦可散固结,与槟榔、草果共奏导滞祛秽之效^[8]。黄芩、知母、白芍清热滋阴,共为佐药,后二者还可防止耗伤阴津,以防槟榔、草果、厚朴皆辛温而易伤津液之弊。甘草为使,除却清热外,亦有解毒功效,兼以调和诸药。其中,槟榔、厚朴、草果三药对于膜原病证有极其重要的针对性,因此后世医家对达原饮进行加减时也总是保留槟榔、厚朴、草果三味,如张莉^[9]、蔡炳勤^[10]、李敏^[11]等人对该方的运用。

3 糖尿病肾病与“邪伏膜原”理论的联系

长时间的高血糖状态会加重肾脏的糖负荷,进而对肾脏造成损害,最终有可能发展为糖尿病肾病。该病症主要影响肾小球、肾间质和肾血管等组织,表现为肾小球基底膜增厚、系膜基质增多。该病还可能出现 K-W 结节(kimmelstiel-wilson 结节,结节性肾小球硬化)以及 GFR 的持续降低。这些病理变化均对肾脏功能产生严重影响,最后致使肾小球发生纤维化,损伤肾脏的滤过功能,导致蛋白尿的出现。肾小球滤过

膜处于脏腑组织的交界处,由三层细胞组成,具有过滤杂质的作用,同时也是气、血、水运行的通道。血液经由肾小球过滤,再通过肾小囊形成尿液。从广义角度来讲,肾小球滤过膜属于中医学“膜原”范畴。

越来越多的研究^[12-13]证明,晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)与糖尿病肾病的进展密切相关,主要通过附着在肾小球基底膜、足细胞和内皮细胞膜的受体而被肾脏降解和清除,当肾脏功能发生障碍后,AGEs 大量堆积,最终导致肾脏的纤维化。此亦是属于中医之“邪犯膜原”。

综上所述可以看出,从膜原角度治疗糖尿病肾病的理论依据充足。南征教授认为“毒损肾络,邪伏膜原”是糖尿病肾病的主要病机^[14]。依秋霞等^[15]认为消渴日久,脂毒内生,津血运行不畅,最终损害肾络导致糖尿病肾病。张宗金等^[2]认为代谢产物 AGEs 藏匿在肾之膜原,运化不利,导致痰浊血瘀堆积成毒,逐渐损伤肾脏的气阴平衡,最终损伤肾脏的正常结构与功能。

4 达原饮治疗糖尿病肾病的作用机制

糖尿病肾病是糖尿病全身微血管病性合并症之一,系主要由糖代谢异常、肾脏血流动力学改变导致的疾病,持续性蛋白尿、肾脏功能损伤乃至肾衰竭是糖尿病肾病的主要特点。研究证明,达原饮有着多重作用,可多靶点、多途径干预糖尿病肾病的发生,在防治糖尿病肾病中具有较高价值。

4.1 减少蛋白尿 持续性大量白蛋白尿(urinary albumin excretion, UAE),即 UAE>200 μg/min 或 UAE>500 mg/d,常被视为糖尿病肾病患者病情恶化的指标。在这一阶段,约 30% 病人可出现肾病综合征,继而引发感染、血栓、急性肾损伤等,严重危害健康。因此,对糖尿病肾病患者而言,控制蛋白尿至关重要。

槲皮素广泛存在于槟榔、草果、厚朴、知母等药物之中,有显著的抗炎和抗氧化作用,是达原饮的重要有效成分。足细胞损伤会导致蛋白尿的发生。靳英丽等^[16]研究揭示槲皮素可通过增强足细胞裂孔膜蛋白足突蛋白(nephrin)及肾病蛋白(podocin)的表达,有效减轻糖尿病肾病足细胞损伤,并由此减少尿中蛋白质的排泄量。

厚朴酚是厚朴的主要活性成分。白晓甜等^[17]发现厚朴酚可以有效降低尿蛋白,还能够降低内生肌酐清除率,从而改善肾脏功能。

综上所述,达原饮可以通过减少蛋白尿来延缓糖尿病肾病的发展。

4.2 降低血糖 血糖升高是糖尿病的重要临床表现,其病理生理学基础为肝糖代谢紊乱,由糖异生和糖原分解增加所导致,且糖异生紊乱为主要原因。空腹时血液中葡萄糖含量过高就是因为糖尿病患者体内的糖异生过程激增,导致机体产生的内源性葡萄糖增多。因此,对于糖尿病患者而言,抑制糖异生并减少内源性葡萄糖的生成是重中之重。

近年来多项实验结果^[18-19]表明,糖异生过程的过度增强与异常活跃的磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)等关键酶紧密相关,控制这些酶的活性对于抑制过度的糖异生至关重要。槟榔碱是槟榔中主要的生物碱之一。姚起鑫等^[20]研究发现槟榔碱能够有效抑制这两种酶的作用,从而控制糖异生,调节糖脂代谢,达到降低血糖的效果。此外,达原饮中的草果甲醇提取物、汉黄芩素^[21]和厚朴酚^[22]都可以有效降低血糖,改善糖耐量水平。

4.3 调节胰岛素 胰岛素是机体内唯一具有降低血糖作用的激素。胰岛素敏感性降低会导致胰岛素抵抗,从而引发2型糖尿病及糖尿病肾病等并发症。

因此,提高胰岛素敏感性对糖尿病肾病的病情发展有一定防治作用。相关研究^[22]发现,达原饮中的厚朴酚与厚朴酚可以通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs),从而提高胰岛素敏感性。杜云鹏等^[23]发现黄芩中的黄芩素可以促进胰岛素受体的自磷酸化(phosphorylation),增强受体的活性,有助于改善胰岛素的敏感性。

此外,白晓甜等^[17]研究槟榔-草果-厚朴三药联合的药理作用发现,此三者配伍可多靶点治疗糖尿病肾病,如丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(alpha serine/threonine-protein kinase, AKT1)、丝裂原活化蛋白激酶1(mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)等。AKT1可以通过激活AKT酶,进而影响人体对葡萄糖的摄取和运用。陈丽平等^[24]通过临床试验研究发现,IL-6对糖尿病肾病有重要作用,可提高胰岛素敏感性,协调胰岛素的分泌,促进胰岛行使功能。因此,达原饮是调节胰岛素的有效方剂。

4.4 改善肾功能 糖尿病肾病是终末期肾衰竭和透析的主要原因,因此,改善肾功能对于糖尿病肾病患者的预后至关重要。山柰酚是知母、白芍、甘草的共

同成分,具有抗炎、抗菌等药理作用。汤利华等^[25]发现山柰酚能够抑制糖尿病肾病大鼠肾脏病理损伤,通过减少血液中肌酐与尿素氮的含量来增强肾功能,并对组织的病变损害具有防御效果。同时,山柰酚也有抗氧化应激、保护心肌的作用,可以改善糖尿病引起的心脏并发症。动物实验^[26]显示,芍药苷灌胃可降低尿素氮与肌酐水平,提示芍药苷可以提高肾功能。李新玉等^[27]还发现芍药苷能抑制活性氧释放和炎症因子分泌,有效改善肾小球与肾小管的组织损伤状态。因此,达原饮可通过改善肾功能来治疗糖尿病肾病,减轻患者痛苦。

5 结语

糖尿病肾病的病机主要是消渴日久所导致的肾气亏虚,使肾脏功能产生障碍,现代中医学认为其病变属于广义的邪伏膜原证。达原饮是开达膜原的经典方,其配伍精妙,尤其是槟榔-厚朴-草果三药联合有重要的配伍意义。目前研究证实达原饮具有抗炎、降血糖、降低蛋白尿、调节胰岛素分泌、改善肾功能等多方面作用,对于治疗糖尿病肾病有一定的优势,且达原饮在临床上已有广泛应用,取得良好疗效,未来将有更广阔的前景。

参考文献

- [1]张婉怡.达原饮治疗糖尿病肾病的临床疗效观察和网络药理学研究[D].杭州:浙江中医药大学,2022.
- [2]张宗金,王悦芬,赵文景,等.基于邪伏膜原理论研究中医药治疗糖尿病肾病[J].世界中医药,2023,18(11):1563-1566.
- [3]王东雪,张建平,陈家豪,等.张建平基于“循经+膜原”理论治疗前列腺结石经验萃谈[J].辽宁中医杂志,2021,48(3):33-35
- [4]寇富舜,程媛,丁庞华,等.基于“邪伏膜原”理论探讨溃疡性结肠炎癌转化的机制及论治[J].中国中西医结合消化杂志,2022,30(2):155-158.
- [5]杨叶蓓蕾,闫子民,赵舒曼,等.齐文升基于邪伏膜原论治顽固性高热摘要[J].北京中医药,2023,42(8):868-871.
- [6]黄雯琪,杨兵,王镜辉,等.基于“疡科”与中医肿瘤的联系浅析国医大师刘尚义教授“从膜论治,引疡入瘤”理论[J].辽宁中医杂志,2024,51(1):19-22
- [7]池佳华,黄宣,徐志瑛,等.徐志瑛基于“膜原理论”论治脾胃病经验萃谈[J].浙江中医杂志,2022,57(12):868-869.
- [8]肖勇,刘英锋.试论槟榔、草果、厚朴在达原饮中的配伍意义[J].江西中医药,2014,45(10):11-12,30.
- [9]张莉,于云华,安军.达原饮治疗急性类风湿性关节炎[J].新疆中医药,2006,24(1):62.
- [10]董彬武,彭建新,郑志鹏,等.蔡炳勤分期辨治重症急性胰腺炎经验[J].广州中医药大学学报,2018,35(4):730-734.

(下转第38页)