

◆思路方法研究◆

## 益气养阴祛瘀法治疗 IgA 肾病机理浅探

石承乾<sup>1</sup>, 鲁科达<sup>2</sup>

1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053
2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006

**[摘要]** IgA 肾病是世界范围内最常见的原发性肾小球疾病, 是导致终末期肾脏病的主要因素之一。中医学认为, IgA 肾病核心病机为正虚邪实, 本虚以气阴两虚为主, 邪实以血瘀、湿热多见, 益气养阴祛瘀法为 IgA 肾病的主要治法。笔者就益气养阴祛瘀法治疗 IgA 肾病的中医理论依据及现代实验室机制进行了探讨分析, 可为临床治疗本病提供参考。

**[关键词]** IgA 肾病; 气阴两虚; 血瘀; 湿热; 益气养阴祛瘀

**[中图分类号]** R692.3+1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 03-0265-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.082

### Preliminary Exploration on the Method of Invigorating Qi, Nourishing Yin and Resolving Stasis for IgA Nephropathy

SHI Chengqian, LU Keda

**Abstract:** IgA nephropathy, the most common primary glomerular disease worldwide, is one of the main factors leading to end-stage renal disease. According to Chinese medicine, the core pathogenesis of IgA nephropathy is vital qi-deficiency and evil-excess, the former often manifests as qi-yin deficiency while the latter as blood stasis and dampness-heat, and the main method of treatment for IgA nephropathy was the method of invigorating qi, nourishing yin and resolving stasis. The author discussed and analyzed the theoretical basis in Chinese medicine and modern laboratory mechanism in terms of the method of invigorating qi, nourishing yin and resolving stasis for IgA nephropathy, thus to provide reference for the clinical treatment for this disease.

**Keywords:** IgA nephropathy; Qi-yin deficiency; Blood stasis; Dampness-hot; Invigorating qi, nourishing yin and resolving stasis

IgA 肾病是以肾小球系膜区 IgA 沉积为主, 伴或不伴 IgG、IgM 等其他免疫球蛋白沉积为特征的肾脏疾病。而系膜 IgA 中糖基化异常 IgA1 是 IgA 肾病患者重要的生化特征, 通过肾小球-足细胞-肾小管交互对话导致足细胞和肾小管损伤被认为是主要的发病机制。由于半乳糖缺陷为主的 IgA1 内源性抗原和循环多聚抗体的相互作用引起疾病发生发展, 因而 IgA 肾病被认为是自身免疫性疾病<sup>[1-2]</sup>。本病在治疗上往往需要应用糖皮质激素等免疫治疗, 所带来的继发感染、消化道溃疡、骨质疏松等副作用难以避免, 并且在严重肾功能异常时, 存在药物使用禁忌, 亟需新的治疗方案。近年来, 本课题组根据 IgA 肾

病的主要病机, 以益气养阴祛瘀法为主要治法进行了一系列临床和实验研究, 发现益气养阴祛瘀法能有效减少 IgA 肾病尿蛋白漏出, 延缓肾纤维化进展<sup>[3-4]</sup>, 疗效明确, 且副作用及用药禁忌较少。兹就该法治疗 IgA 肾病作一探讨, 以期完善中医药治疗 IgA 肾病理论基础。

#### 1 益气养阴祛瘀法治疗 IgA 肾病理论依据

在中医学中 IgA 肾病无特定病名, 大多归于血尿、水肿、肾风、关格等范畴。究其病机而言, 正虚邪实为其核心病机, 正虚以气阴两虚为主, 邪实以血瘀、湿热多见<sup>[5]</sup>。病之初起, 正虚为要, 病久不愈, 因虚致实, 由实转虚, 迁延难愈。

**[收稿日期]** 2018-06-23

**[基金项目]** 浙江省自然科学基金青年项目 (LQ16H270002); 国家中医临床研究基地业务建设科研专项 (JDZX2015117)

**[作者简介]** 石承乾 (1993-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中医内科学。

**[通信作者]** 鲁科达, E-mail: scqogo@163.com。

**1.1 气阴两虚为致病之本** 《素问·生气通天论》曰：“风雨寒热，不得虚，邪不能独伤人……其中于虚邪也，因于天时，与其身形，参与虚实，大病乃成。”先天禀赋不足是IgA肾病发病的体质基础，素体肺脾肾亏虚是本病易感因素<sup>[6]</sup>。脾气不足，运化不利，水谷精微生成匮乏，肾精失于充养则后天之精化生不足，五脏精气失源，五脏愈虚；卫气化生无源且肺气亏虚无力宣散，则使卫气无以固表，腠理疏松，易感外邪。脾失健运，津液枢转不利；肺失宣降，津液输布无权；肾失司调，则水液代谢失衡，遂成浮肿。感邪或湿浊内生后再伤于脾，则脾气愈虚而失于统摄；再伤于肾，肾气愈虚而失于封藏，以致清气下流、血溢脉外、精微外泄，引起红细胞、蛋白等精微物质随尿液流失，遂成血尿、蛋白尿。红细胞、蛋白等精微物质属阴，气随精泄，血尿、蛋白尿的持续存在进一步导致气阴的不足，气阴两虚愈显。而对IgA肾病中医证型的临床多中心研究，也证实气阴两虚为早期IgA肾病最常见证型<sup>[5]</sup>。因而究其根本，气阴两虚为IgA肾病的病机中心<sup>[5,7]</sup>。

中医治疗要求“法随证立，方从法出”，基于IgA肾病早期病机气阴两虚证，当以益气养阴法为主要治疗大法。依据此法，课题组常用方为加减参芪地黄汤，该方由清代沈金鳌《杂病源流犀烛》中的参芪地黄汤化裁而来。全方由党参、黄芪、生地黄、山药、山茱萸、茯苓6味药组成，以党参、黄芪为君，健脾益气，培土生金；山茱萸、生地黄为臣，助君补肾养阴；山药、茯苓为佐，辅佐君药健脾补气。诸药合用，共奏益气养阴、健脾补肾之功，对IgA肾病气阴两虚中最突出的神疲乏力、腰膝酸痛、自汗或盗汗等证候及蛋白尿有显著改善作用<sup>[9]</sup>。

**1.2 血瘀、湿热为致病之标** 《黄帝内经·调经论》：“病久入深，营卫之行涩，经络时疏，故不通。”至清代，叶天士明确指出：“久发、频发之恙，必伤及络，络乃聚血之所，久病必瘀闭。”久病气虚极或损阴及阳，肺失宣降，水道通调不利，脾失健运，失于升清降浊，肾阳亏虚，阳不化气，气不化水，水无所主，关门不利而水湿内停，郁而化浊；或因气虚血行无力而致瘀，或湿热内伤而致瘀，遂瘀浊内阻而病进。因而在中晚期IgA肾病的患者往往“久病入络成瘀”，在气虚基础上，兼有血瘀、湿热证<sup>[8]</sup>。

基于IgA肾病中晚期病机气虚夹瘀证，遵《黄帝内经》中“去菀陈莖”法，治以益气祛瘀泄浊，常用方为消瘀泄浊饮。本方由王清任《医林改错》中的补阳还五汤化裁而来，全方由黄芪、川牛膝、桃仁、地龙、制大黄、车前草组成，较之于加减参芪地黄汤，更重于活血祛瘀泄浊。以制大黄为君，逐瘀通经、荡涤肠胃；桃仁、川牛膝、地龙为臣，助君活血化瘀、搜剔通络；黄芪为佐，补气行血；车前草为使，利水通淋、导浊下行。诸药合用，达到气行瘀去、水行浊泄之效，可显著延缓IgA肾病进入终末期肾脏病阶段。

加减参芪地黄汤以益气养阴、补益肺脾肾三脏为特点；消

瘀泄浊饮在益气基础上，以祛瘀泄浊为特征；二方均以黄芪益气，但前方重在补虚，后方重在泻实，符合IgA肾病早期以气阴两虚为主，随着肺脾肾三脏虚衰，邪实内生，中晚期以气虚夹瘀为主的病机特点，在治疗过程中，不断扶正，适时驱邪。

**1.3 益气养阴祛瘀法应用** 益气养阴祛瘀法是基于IgA肾病的中医病机提出的，在临床应用有三个要点。第一，辨病与辨证的结合。针对无症状可辨的IgA肾病患者，此时也应牢牢把握IgA肾病发生发展中医病机，以益气养阴祛瘀法论治；若有兼夹证表现，则在前法基础上，观其脉证，知犯何逆，随证治之。第二，分期论证。笔者认为，在早期肾功能正常时期，即CKD1期IgA肾病患者，气阴两虚为主要病机，以加减参芪地黄汤为主方。而在肾功能衰竭时期，即CKD2~5期，病久肺脾肾三脏虚衰，浊邪内生，往往兼有血瘀、湿浊等证型，以消瘀泄浊饮为主方。第三，本虚是IgA肾病内在基础，标实则是IgA肾病进展因素，因此治疗当不断扶正，适时驱邪，以益气养阴祛瘀贯彻于IgA肾病治疗始终。

**1.4 虚、瘀的现代病理基础** 近年来，对IgA肾病基础研究逐渐深入，与IgA肾病本虚标实的中医病机联系愈加密切。在IgA肾病患者中，循环中铰链区O-糖基半乳糖缺陷的IgA1分子增加，沉积于膜组织后，黏附于细胞外基质(ECM)中的纤维连接蛋白(FN)或IV型胶原纤维(CoIV)上，或结合于系膜细胞上CD71转铁蛋白受体或整合素，激活系膜细胞分泌ECM成分，增强诱导型一氧化氮合酶表达，并促进血管紧张素II(Ang II)、醛固酮、生长因子、促炎症和纤维化细胞因子等多种肾损伤介质释放。多种肾损伤介质的过度释放体现出脾肾虚弱而失去统摄、封藏之功，从现代发病机制提示“正虚”乃IgA肾病发病之本。

系膜释放肿瘤坏死因子(TNF)后诱导足细胞合成TNF，并上调其受体TNFR1、TNFR2表达，TNF结合TNFR1导致细胞凋亡，而结合TNFR2则使炎症反应持续存在，引起足细胞nephrin、ezrin及podocin等蛋白表达下降，破坏分子屏障。同时，释放的Ang II与AT1R结合后可通过上调蛋白激酶C(PKC)与促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)通路导致肾小管间质炎症应答，并诱导小管上皮细胞凋亡，加重肾小管间质损害。上述机制共同构成肾小球-足细胞-肾小管交互对话，引起高血压、蛋白尿、血尿等表现，最终导致肾功能衰竭<sup>[1-3]</sup>。而通过对肾脏病理分析发现，血瘀证IgA肾病患者肾小球球性硬化及间质纤维化明显，病理损害较其他证型严重，且以慢性化病变为主<sup>[8]</sup>。结合IgA肾病现代纤维化机制及肾脏病理特点，肾纤维化进展与“血瘀”密切相关，体现出中医学“久病入络成瘀”的微观病机。

## 2 益气养阴祛瘀法治疗IgA肾病实验研究

**2.1 修复分子屏障** 足细胞上nephrin、podocin等多种裂隙膜蛋白是肾小球防止中、大分子量蛋白质漏出的分子屏障，而糖基化异常IgA1沉积于系膜后，则会通过一系列途径引起分子

屏障破坏。研究发现,黄芪单药可以上调  $\beta 1$ , 3 半乳糖基转移酶分子伴侣 Cosmc 的表达,从而减少异常糖基化 IgA1 分子水平<sup>[9]</sup>,调节肾小球-足细胞-肾小管交互对话。以益气养阴为主的加减参芪地黄汤通过上调 IgA 肾病大鼠肾组织 nephrin、podocin 蛋白及其 mRNA 表达,从而维持足细胞形态及功能完整,修复肾小球分子屏障,减少尿蛋白的漏出<sup>[10]</sup>。

**2.2 抗纤维化** 肾间质纤维化是包括 IgA 肾病在内各种原因肾脏疾病进展到慢性肾衰竭的共同途径和主要病理基础,由生长因子、细胞因子、毒素、缺氧等多种因素介导,通过肾小球-足细胞-肾小管交互对话等多种途径和机制而产生。而 TGF- $\beta$  被认为是最为关键的促肾纤维化因子<sup>[11]</sup>,可直接作用于不同类型肾固有细胞,促进系膜细胞增生,诱导小管上皮细胞和足细胞凋亡,并诱导组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)抑制基质金属蛋白酶(MMPs),从而减少 ECM 降解,加速肾间质纤维化进展<sup>[11-12]</sup>。有学者研究认为,以参芪地黄汤为主配合西医常规治疗较对照组更能延缓慢性肾功能衰竭的进展<sup>[13]</sup>,而本课题组通过临床观察及实验研究发现,益气祛瘀泄浊为主的消瘀泄浊饮在延缓 IgA 肾病肾衰竭更具有优势<sup>[4]</sup>。研究发现,消瘀泄浊饮可下调肾间质纤维化模型大鼠 TGF- $\beta 1$  表达,并上调 MMPs、下调 TIMPs 表达,减少 FN、ColIV 的生成,抑制 ECM 在肾组织的过度沉积,从而延缓肾间质纤维化的进展<sup>[14-15]</sup>。

**2.3 改善营养不良** 营养不良是 IgA 肾病肾功能衰竭期的常见并发症,患者通常表现为进行性的消瘦、虚弱、体质量下降,长期营养不良导致免疫功能低下、贫血、低蛋白血症,甚者多脏器衰竭,是患者低生存率、高病死率的主要原因。近期研究发现,消瘀泄浊饮可下调泛素-蛋白酶体通路相关组份的表达,减少肌肉组织降解<sup>[16]</sup>,从而改善肾间质纤维化大鼠模型营养不良,并调节 MMPs/TIMPs 平衡,减少 ECM 沉积,保护肾衰竭营养不良大鼠残存肾的功能<sup>[15]</sup>。

### 3 益气养阴祛瘀法治疗 IgA 肾病注意事项

IgA 肾病的进展是一个动态过程,不同时期虚、瘀、浊都有所偏重,因此应用益气养阴祛瘀法治疗 IgA 肾病时,临床用药也应有偏重。在肾功能正常时期,以气阴两虚为主要病机;而在肾功能异常时期,则常兼有血瘀、湿浊等证型。而当蛋白尿、血尿控制不佳,或根据肾脏病理结果使用激素、免疫抑制剂时,往往使阴液更伤而阴虚愈显,甚者出现阴虚火旺证,此时在益气养阴祛瘀基础上,应灵活加减,不可一方而终。

#### [参考文献]

- [1] Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2013, 368(25): 2402-2414.
- [2] Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2012, 8(5): 275-83.
- [3] 马红珍,陈红波,何灵芝,等. 加减参芪地黄汤治疗 IgA 肾病“气阴两虚”证临床疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(5): 491-493, 496.
- [4] 鲁科达,邵明祥,马红珍,等. 消瘀泄浊饮治疗慢性肾脏病气虚夹瘀证临床疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(6): 718-721.
- [5] 陈香美,陈以平,李平,等. 1016 例 IgA 肾病患者中医证候的多中心流行病学调查及相关因素分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(3): 197-201.
- [6] 孙建实. IgA 肾病中医病因病机新探[J]. 中医药学报, 2006, 34(2): 1-2.
- [7] 聂莉芳. IgA 肾病中医病名、证候特点及益气滋肾治法研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(1): 1-3.
- [8] 万廷信,戴恩来,王文革,等. IgA 肾病中医邪实证候与靶器官病理特征的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1044-1049.
- [9] Ji L, Chen X, Zhong X, et al. Astragalus membranaceus up-regulate Cosmc expression and reverse IgA dys-glycosylation in IgA nephropathy[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 195.
- [10] 陈红波,庄英,马红珍,等. 参芪地黄汤对 IgA 肾病大鼠肾组织 nephrin、podocin 蛋白及其 mRNA 表达的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(7): 601-604.
- [11] Meng XM, Tang MK, Li J, et al. TGF- $\beta$ /Smad signaling in renal fibrosis[J]. Front Physiol, 2015, 6: 82.
- [12] Lópezhernández FJ, Lópeznovoa JM. Role of TGF- $\beta$  in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects[J]. Cell & Tissue Research, 2012, 347(1): 141-154.
- [13] 高辉,汪涛,余仁欢,等. 以加味参芪地黄汤为主延缓慢性肾功能衰竭进展的队列研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(1): 39-42.
- [14] 鲁科达,谢志军,马红珍,等. 消瘀泄浊饮对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织 TGF- $\beta_1$  表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(8): 665-668, 753.
- [15] 鲁科达,张冰冰,张培培,等. 消瘀泄浊饮对慢性肾衰竭营养不良大鼠残存肾组织保护作用机制研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(2): 137-142.
- [16] 鲁科达,张冰冰,张培培,等. 消瘀泄浊饮对慢性肾衰竭营养不良大鼠骨骼肌组织 UPP 组分表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 635-638.

(责任编辑:冯天保)