

肾络风邪与糖尿病肾病尿蛋白的内在联系*

狄炳男¹, 郑慧娟¹, 曹博宁¹, 刘伟敬¹, 王耀献^{1,2}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

摘要:尿蛋白不仅是风邪引起肾精外泄的表现,同时也具有风邪伤人的特性。一则,两者同属阳邪,易袭阳位,损伤肾小球;二则,尿蛋白由球至管,对管球造成多重病理损伤且反复发作,似风邪善行而数变;三则,尿蛋白与风邪均可兼邪致病,造成多种肾脏病损伤,同为“百病之长”,是病理损伤产生的原因,也是疾病产生的结果。

关键词:肾络风邪;糖尿病肾病;从风论治;尿蛋白;慢性肾脏病

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.07.232

中图分类号:R259.872 文献标志码:A 文章编号:1674-8999(2024)07-1400-04

Intrinsic Link Between Wind Evil Factor in Kidney Collateral and Urine Protein in DKD

DI Bingnan¹, ZHENG Huijuan¹, CAO Boning¹, LIU Weijing¹, WANG Yaoxian^{1,2}

1. Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing China 100700; 2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046

Abstract:Urine protein is not only a manifestation of Kidney Essence leakage caused by Wind evil factor, but also has the characteristics of Wind evil factor hurting people. First, both belong to Yang evil factor, which is easy to attack Yang position and damage glomeruli; Second, the urine protein is from the ball to the tube, causing multiple pathological damage to the tube and ball with repeated attacks, like the characteristics of the Wind evil, namely, being active and inconstant; Third, both of the urine protein and Wind evil factor can cause disease combining with other evil factors, causing a variety of kidney disease damage, as the "most common factor of all diseases", which is the cause of pathological damage and the result of the disease.

Key words:Wind evil factor in Kidney collateral; diabetic kidney disease; treatment from Wind; urinary protein; chronic kidney disease

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是机体在长期高血糖状态下对肾脏产生损害而形成的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)。近年来, DKD 的患病率日益增高。糖尿病相关的肾脏病已成为我国 CKD 最主要的病因,威胁人们生命健康安全,因此,亟须进一步探索与优化 DKD 防治方案^[1-2]。DKD 临床主要以持续存在的白蛋白尿和(或)进行性下降的肾小球滤过率为特点,其中尿蛋

白又是加重疾病进展的危险因素之一^[3],因此控制蛋白尿,对于延缓 DKD 进展有重要意义。西医治疗蛋白尿多选用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、糖皮质激素和/或免疫抑制剂治疗,虽可取得一定疗效,但长期使用不良反应较多,停药后易复发,且当肾功能下降到一定程度时对大部分药物的使用受到限制。中医药在减轻尿蛋白方面具有较好的临床疗效,安全性高,不良反应少^[4-5]。中医认为,DKD 尿蛋白的产生与风邪密切相关,是肾络风动的外在表现,治疗应从扶正祛风通络入手。本文旨在阐述肾络风邪与尿蛋白的内在联系,以期为中医扶正祛风法的现代生物学内涵提供理论基础。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82174342);中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者项目{国中医药人教发[2018]12号};国家科技重大专项资助项目(2017ZX09304019)

1 肾络风邪的内涵

1.1 肾络的内涵及卫外功能 络脉是从经脉支横别出逐级细分的网状结构,具有运行气血、沟通脏腑内外、抵御外邪等生理作用,其结构走行也决定了络脉具有易滞易瘀、易入难出、易积成形的病理特点。这与肾脏的解剖结构以及生理病理特点具有高度相似性。因此,中医又将肾脏称为肾络,以便更好地突出肾脏的病理生理特点^[6-7]。肾络既为络脉的一部分,又具有抵御外邪的作用。这一点早在《黄帝内经》中就有相关论述,并言明肾-皮毛-卫外三者的关系。《素问·阴阳应象大论》言:“皮毛生肾。”马蒔在《黄帝内经注证发微》中亦提及:“肾主水,金实生之,故皮毛生肾。”即言肾与皮毛密切相关,而皮毛为机体抵御外邪的屏障,内藏玄府,由卫气司其开阖,同时卫气的运行起于足少阴肾经,故肾气充足与否关乎卫气能否正常行使其卫外功能,抵御外邪入侵^[8]。肾小球滤过膜的内皮细胞、基膜及足细胞之间的裂孔等结构具有和玄府一样玄冥幽微、开阖有度的特点和功能,故肾又有玄府之称,其正常的解剖结构也是肾脏发挥卫外功能、抵御外邪侵扰的一道屏障^[9]。

1.2 肾络风邪的形成 “邪之所凑,其气必虚”。DKD 患者以肾精亏虚为本^[10],肾精亏损,肾气不足,则机体卫外功能减弱。“卫缓则中风”(《金匱玉函要略辑义》)。加之风邪无孔不入、无处不到的特点以及肾脏的生理结构共同决定了肾络易受风邪侵扰,具体而言又有外风、内风、伏风之分。肺合皮毛,皮毛生肾,肾为玄府,故外在风邪可首先犯肺,母病及子,传之于肾,又可直中肾脏,且风为百病之长,常易裹挟寒湿热燥诸邪为患,伤及肾脏。故临床可见 DKD 患者在外感后易出现肾功能下降的情况。内风又有肝阳化风、热极生风、血燥生风、阴虚动风之分^[11]。《素问·阴阳别论》言:“二阳结,谓之消。”消渴病具有阳明热结的基本病机,日久移热于肾。“消烁肾脂,饮一溲二,溲如膏油,令肾枯燥”(《冯氏锦囊秘录·消渴大小总论合参》),而为肾消,也即今之所言糖尿病肾病。且热邪贯穿 DKD 始终,热邪充盛,脉管胀满,日久热极生风,进一步损伤肾络。热邪日久伤气耗阴,肝肾阴虚,一方面阴虚动风,另一方面肝阳上亢化风,扰动肾络。热邪内伏伤津耗气,气虚血行无力,津伤成痰成瘀,气血运行不畅,脉络失养,日久形成癥瘕阻于肾络,导致肾功能进行性下降,水液输布代谢障碍,血燥而生风。以上外感内伤之风邪均可内伏于肾,遇诱因引触而发病,成为疾病易发、难以根治、反复发作的病理基础。肾络风邪伏而后发的特点符合《黄帝内经》中伏邪发病及因

加而发的发病观。《素问·生气通天论》首先提出伏邪发病理论:“夏伤于暑,秋为痼疟。”即言所感之邪藏于体内,当季不发,致下一季节因某种病因诱而发病。《灵枢·贼风》明确提出邪气伏匿,因加而发:“此皆尝有所伤于湿气,藏于血脉之中,分肉之间,久留而不去……卒然喜怒不节,饮食不适,寒温不时……与故邪相袭……虽不遇贼风邪气,必有因加而发焉。”刘吉人在《伏邪新书》中将伏邪含义扩展为 3 种情况:感不即发,遇因触发者;已发误治而留邪者;已愈未能除根者。肾络所感内外之风邪亦有因以上 3 种情况而留伏于肾脏,且风邪常易与痰浊、瘀血、热邪相合,加之肾络细窄迂曲,“小邪户牖隙风”易藏于里,胶着难去而成伏邪,遇外感或饮食情志失调或内伤劳损或久病正气渐虚,致正邪力量失衡,邪盛正损,触发并加重疾病进展^[12]。

2 肾络风邪与 DKD 尿蛋白的相关性

诸多医家认为,DKD 尿蛋白的出现与肾络风邪密切相关^[9,12-13]。外感风邪与肾络伏风相互引动,内外合邪,损伤肾络,致蛋白(肾精)漏出。漏出的蛋白又会对肾脏造成进一步的损害,此时的蛋白已转化为一种邪气损及肾络。通过对漏出的尿蛋白与肾络风邪生理特性及致病特点的分析,发现两者具有高度相似性,可将尿蛋白视为有形之风邪,并可作为风邪的代表物阐释中医扶正祛风法的现代生物学作用机制。

2.1 同属阳邪,易袭阳位 肾络风邪具有风邪的普遍特性,其为阳邪,轻扬开泄,易袭阳位。对于人整体而言,阳位即指体表肌肤、头面五官以及阳经。就肾脏而言,肾单位精细迂曲的结构、肾小球的滤过系统以及管球的排泌与重吸收功能,类似于结构幽微、具有调节气机升降出入及排泌毒素功能的玄府(狭义指汗孔)^[14],为肾脏的肌表与阳位。根据中医学取象比类的方法,结合肾实质的解剖结构及尿液形成路径和走向,肾小球相当于肾脏的“头部”,是风邪首先易犯的部位。DKD 尿蛋白的产生即是由于无形之风邪首先侵袭肾小球。《素问·生气通天论》言:“因于气,为肿。”“气”即指风邪,与内热相合扰动于肾,使 DKD 早期肾小球呈现高灌注、高压、高滤过的脉管盛满状态。正如《黄帝内经太素》所言:“风逆则脉盛(脉盛者,风热之病也)。”一方面,由于长期的高血糖状态,正气渐损,肾气渐虚,失于固摄,肾小球滤过膜出现孔窗结构损伤、细胞坏死、电荷屏障减弱及代谢紊乱等病理改变^[15-17];另一方面,风热之邪对小球内皮细胞、基底膜、足细胞均造成进一步损害,“风胜则动”,其性开泄,导致肾小球滤过屏障受损,蛋白尿漏出,由无形转为有形之风

邪。蛋白漏出后,又会作为致病因素,对球管造成进一步损害,激活局部氧化应激及炎症反应,加重蛋白漏出,是为中医阳热内郁、阴精受损的生物学表现,故其亦属阳邪,损伤肾之阳位^[18]。

2.2 性皆善行,变幻无常 《素问·风论》言:“风者,善行而数变。”即言风邪游走不定,无孔不入,致病迅速,变幻无常,表现多样的特点。肾络风邪也具有这样的特点。就从皮毛而入的外风而言,首先犯肺,但因“肾足少阴之脉……其直者,从肾上贯肝、膈,入肺中”(《灵枢·经脉》),与肺相连,故风邪可沿肾经游走而入肾脏。肾络之风邪内外相合,伏风引动,“风淫所胜……云物以扰”(《素问·至真要大论》)。风气走窜络脉之中,所过之处动摇鼓荡,且“肾气空虚,风邪乘之,漫无出路”(《金匱玉函要略辑义》),致风邪在肾络久稽,化毒而加重脉络损害^[19],打破细胞稳态,激活局部炎症反应、氧化应激及细胞自噬,引起糖脂代谢紊乱,肾小球及肾小管结构受损,细胞外基质大量堆积,风热内生,痰瘀互结,浊毒内蕴,且入络之风邪与卫气相搏,致气机阻滞,血行不畅,进一步加重痰火瘀等病理产物的蕴结,形成癥瘕结于肾络,肾纤维化形成。正如《黄帝素问宣明论方》所言:“风与卫气相抟,俱行肉分,故气道涩而不利……谓皮肉而不知寒热痛痒,如木石也。”又“邪风之至,疾如风雨”(《素问·阴阳应象大论》),故 DKD 患者在受外邪侵扰后与内在风邪相合,易出现肾功能急剧下降,病情时轻时重,反复无常。而尿中的蛋白亦具有风邪善行数变的特点。蛋白从肾小球滤过膜漏出,一方面,其可刺激小球系膜细胞增生、基质合成与代谢失调以及基底膜增厚;另一方面,还可诱导足细胞内质网应激,降低其与基底膜的黏附性,加重蛋白的漏出,继而游走入肾小管。这一过程体现其“善行”的特点。之后尿蛋白在近曲小管被重吸收,超载的尿蛋白不但会激活小管上皮细胞的氧化应激、细胞自噬及炎症反应,同时还会下调 klotho 基因的表达,促进小管上皮细胞的凋亡与间质纤维化^[18]。其所过之处对肾单位造成的损害是多样的,且反复发作时轻时重,迁延难愈,是为“数变”。

2.3 肾损之长,亦因亦果 “风者,百病之长也”“风者,百病之始也”。即言风邪是引起众多疾病的首要因素,且常可兼挟他邪致病,是他邪入侵并留恋机体的重要载体。《临证指南医案》对此进行详述:“盖六气之中,惟风能全兼五气……盖因风能鼓荡此五气而伤人……由此观之,病之因乎风而起者自多也。”对于诸多慢性肾脏病来说,肾络风邪不仅是推动诸多肾脏病发生发展的共同病因,而且其可继发于肝肾阴虚、热邪内伏、痰瘀互结等病理状态,并

与热痰瘀毒互结进一步加重肾脏损害,既是慢性肾脏病之因,也是疾病之果,故言肾络风邪为肾损之长^[20]。蛋白尿是多种慢性肾脏病中常见的共同临床表现,既是疾病进程中肾脏受损的表现之一,也是加速肾纤维化进程的重要危险因素,同风邪一样可对多种肾脏疾病造成损害。同时,尿中的白蛋白还可与游离脂肪酸相结合,类似风邪兼挟他邪致病的特点,多途径刺激肾小管上皮细胞,激发炎症反应,促进间质纤维化。蛋白超载还会引起小管细胞中活性氧及钙离子的蓄积^[18,20-21],与“风气壅滞”(《黄帝素问宣明论方》)的特点相合。相关研究表明,扶正补肾药物具有上调体内衰老相关基因 klotho 表达的作用,是“肾藏精”的物质基础,而尿中的白蛋白可抑制 klotho 表达^[22-24],具有和风邪一样损伤人体正气的作用。因此,无论是肾络风邪,还是尿中的蛋白,它们不仅是 DKD 发生发展的病因和结果,更是诸多慢性肾脏病发展到肾纤维化的关键因素和临床表现,故言两者均为“肾损之长”。

3 从风论治尿蛋白的临床应用与研究

蛋白尿的发生与肾络风邪密切相关^[25-28]。在治疗肾炎、CKD 等疾病中多配合祛风通络之法,可取得很好的疗效。张昱教授以 IgA 肾病为例,明确蛋白尿与风邪的相关性,并对其临床常用治法方药进行详细阐述^[26]。赵进喜教授强调风邪在 DKD 进程中的重要性,临证多从风论治,常采用扶正祛风、平肝熄风、清热祛风通络等法,可有效降低蛋白尿水平,延缓纤维化进程^[8]。孙郁芝教授从祛风角度治疗肾病综合征蛋白尿也取得了很好的临床疗效^[29]。此外,还有研究对包括祛风治法的中药复方进行了临床有效性评估及相关机制研究。如李双等^[30]在应用加减黄芪赤风汤治疗蛋白尿的临床研究中证实,扶正祛风法在有效降低蛋白尿水平的同时,还可下调反映纤维化进程的血清Ⅳ型胶原、层黏连蛋白。于子凯等^[31]以阿霉素大鼠为肾损伤模型,明确加减黄芪赤风汤可通过调控体内自噬水平减轻蛋白尿,缓解病理损伤。黄芪作为补肾熄风、培土制风、固表抗风的药物,可多靶点调节细胞的自噬与凋亡,减少尿蛋白的漏出^[4]。青藤主要活性成分青藤碱可通过下调内皮素、抑制炎症反应、调控 mRNA 及相关蛋白表达等多途径缓解肾足细胞损伤,减少蛋白尿^[32-33]。

4 结语

本文以 DKD 为例,根据在致病过程中肾络风邪与尿蛋白各自的致病特点,发现两者在生理、病理方面均有相似性,认为尿蛋白即为有形之风邪。“司外揣内”是中医学的诊断方法之一。随着医学技术

的发展,我们也应该扩大中医学的四诊内容,“视其外应,以知其内藏,则知所病矣”。故临床应见蛋白尿就可知其风邪扰络的基本病机,并可在实验研究中将DKD患者的蛋白尿作为风邪的代表物质观察其对体外组织的影响,从而探索风邪致病的机制及扶正祛风法的现代生物学内涵。

参考文献:

[1] PAN X W, LIN X L, HUANG X, et al. The burden of diabetes - related chronic kidney disease in China from 1990 to 2019[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 892860.

[2] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(8): 762 - 784.

[3] GAIPOV A, MAKHAMMAJANOV Z, DAUYEY Z, et al. Urinary protein profiling for potential biomarkers of chronic kidney disease: a pilot study[J]. *Diagnostics*, 2022, 12(11): 2583.

[4] 李梦笔, 周静威, 陈振杰. 从叶天士“内风”理论认识黄芪治疗蛋白尿机制[J]. *吉林中医药*, 2023, 9(2): 138 - 141.

[5] 赵琛, 高俊虹, 占永立, 等. 肾性蛋白尿发生机制及治疗现状的中西医研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(2): 191 - 193.

[6] 王峰, 程锦国. 基于“络病”理论治疗膜性肾病的学术思想探析[J]. *中国现代医生*, 2023, 9(6): 84 - 86.

[7] 赵巍, 曹式丽, 张明珠, 等. 中医从“络”论治疾病的研究进展[J]. *中国城乡企业卫生*, 2023, 38(6): 30 - 33.

[8] 戴登辉, 兰学良. 试论“皮毛”与“肾”[J]. *天津中医药大学学报*, 2009, 28(2): 69 - 70.

[9] 王耀献. 从肾脏“个性”谈肾脏病的治疗思路[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2023, 9(3): 189 - 192.

[10] 史扬, 柳红芳, 郭燕, 等. 从“肾藏精”探讨补益肾精法在糖尿病肾病中的应用[J]. *中医学报*, 2021, 36(2): 257 - 261.

[11] 刘轶凡, 朱荔炜, 倪博然, 等. 赵进喜“从风论治”糖尿病肾脏病学术思想及应用经验[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 7(5): 2615 - 2618.

[12] 郑慧娟, 郭小乐, 艾思南, 等. 基于“内伤伏邪”理论探讨糖尿病肾病的发病机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 8(14): 1992 - 1998.

[13] 吴春炜, 张文龙, 曹雷, 等. 从“毒 - 络 - 风”试论糖尿病肾病的病机[J]. *四川中医*, 2023, 41(3): 32 - 35.

[14] 王明杰. “玄府”论[J]. *成都中医学院学报*, 1985, 8(3): 1 - 4.

[15] 李国清. “因于气为肿”辨析[J]. *中医药学报*, 1983, 11(6): 29 - 30.

[16] 高亚斌, 王珍, 聂安政, 等. “以热为本, 以期为纲”论治早期糖尿病肾病[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(11): 5210 - 5212.

[17] 丹波元简. 金匱玉函要略辑义[M]. 北京: 学苑出版社,

2011: 1 - 381.

[18] 李艳艳, 范耀冰. 蛋白尿在慢性肾脏病进展中的新认识[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(6): 1405 - 1410.

[19] 范增慧, 马锋锋, 李小会, 等. 糖尿病肾病从“伏风”及“风毒”立论[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(1): 110 - 113.

[20] 冯慧, 王建康, 蒋雪定. 基于《内经》肾风理论探讨慢性肾脏病从风论治[J]. *浙江中医杂志*, 2022, 57(4): 245 - 246.

[21] KAROUI K E, VIAU A, DELLIS O, et al. Endoplasmic reticulum stress drives proteinuria - induced kidney lesions via Lipocalin 2[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10330.

[22] FERNANDEZ - FERNANDEZ B, IZQUIERDO M C, VALIO - RIVAS L, et al. Albumin downregulates Klotho in tubular cells[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(10): 1712 - 1722.

[23] 梅劲春, 梁碧婵, 侯伟俊, 等. 二苯乙烯苷通过上调肾小管上皮细胞Klotho表达治疗糖尿病肾病的研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(10): 866 - 869.

[24] 黄可, 谢淑华, 安宁, 等. 冬虫夏草通过抗氧化及抗衰老减轻糖尿病肾病大鼠肾小管损伤的研究[J]. *中国医学创新*, 2014, 11(22): 15 - 17.

[25] 王丽莉, 王琛. 从“玄府”理论探讨风药辨治糖尿病肾病蛋白尿[J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(9): 48 - 50.

[26] 马思佳, 张昱. 张昱从风论治IgA肾病蛋白尿思路与方法[J]. *中医学报*, 2022, 8(2): 341 - 344.

[27] 余海龙, 张雪梅, 詹华奎. 詹华奎教授从虚 - 瘀 - 风论治肾炎蛋白尿[J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(1): 78 - 79.

[28] 马书云, 俞修远, 鲁科达. 浅析“风药壮气”理论在肾性蛋白尿中的应用[J]. *新中医*, 2020, 52(7): 182 - 184.

[29] 尹聪, 陈颖, 赵昶璐, 等. 孙郁芝从“风”论治原发性肾病综合征[J]. *中医药导报*, 2022, 8(11): 103 - 106, 110.

[30] 李双, 张昱, 李刘生, 等. 加味黄芪赤风颗粒治疗慢性肾脏病(1 - 2期)蛋白尿的疗效及机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2021, 7(11): 2705 - 2707.

[31] 于子凯, 杨斌, 张昱, 等. 加味黄芪赤风汤对阿霉素大鼠肾脏保护及自噬水平的调控作用[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(4): 477 - 479, 563.

[32] 段文吕. 青藤碱对IgA肾病大鼠蛋白尿及足细胞损伤的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2013.

[33] 孙听怡, 金劲松. 青藤碱治疗糖尿病肾病的研究现状[J]. *湖北中医杂志*, 2016, 38(12): 76 - 78.

收稿日期: 2024 - 02 - 19

作者简介: 狄炳男(1995 -), 女, 河南焦作人, 博士研究生, 研究方向: 中医药治疗肾病。

通信作者: 王耀献(1966 -), 男, 河南登封人, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。E - mail: wyx3203@ sina. com