

专题论坛

基于“态靶同调”思想及“精损络痹”病机 论治糖尿病肾脏疾病蛋白尿

郑毅成¹, 高雪², 郭宇鑫¹, 史扬¹, 柳红芳¹

1. 北京中医药大学第一临床医学院, 北京 100700; 2. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029

摘要: 从传统中医学到现代中医学的演变, 为疾病的用药选择提供了新思路。本文基于“态靶同调”思想探讨调态打靶的治疗模式, 基于“精损络痹”病机阐释其在糖尿病肾脏疾病中的重要作用。理论探讨通过调态打靶模式, 以填精通络为核心治法干预糖尿病肾脏疾病蛋白尿, 为相关临床用药提供参考。

关键词: 糖尿病肾脏疾病; 蛋白尿; 态靶同调; 精损; 络痹

中图分类号: R2-03; R259.872 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2023)09-0022-05

DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202211131

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Discussion on the Treatment of Proteinuria in Diabetic Kidney Disease Based on the Thought of “Mutual Adjustment of Status-target” and Pathogenesis of “Essence Depletion and Collateral Impediment”

ZHENG Yicheng¹, GAO Xue², GUO Yuxin¹, SHI Yang¹, LIU Hongfang¹

1. First School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: The evolution from traditional Chinese medicine to modern Chinese medicine provides a new idea for the choice of medication for diseases. Based on the thought of “mutual adjustment of status-target”, this article discussed the treatment mode of conditioning status and hitting target; based on the pathogenesis of “essence depletion and collateral impediment”, it explained its important role in diabetic kidney disease. Through the mode of conditioning status and hitting target, and taking filling essence and freeing collaterals as the core treatment, it provided the reference of medication selection for proteinuria in diabetic kidney disease.

Keywords: diabetic kidney disease; proteinuria; mutual adjustment of status-target; essence depletion; collateral impediment

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病严重的并发症, 属于微血管病变, 也是造成终末期肾脏疾病的主要原因^[1]。蛋白尿为DKD的典型表现, 也被认为是DKD的原因和结果, 尿蛋白不断渗漏导致肾脏渐进性损害, 甚至造成肾衰竭^[2]。因此, 减少蛋白尿对于控制DKD的发展至关重要。

DKD可归属中医学“消渴”“肾消”等范畴; 蛋白质则属于“精微物质”, 源于水谷之气, 可因肾失封藏而随洩外流, 称为“尿浊”。中医防治DKD蛋白尿收

效甚佳^[3-4], 本文基于“态靶同调”思想及“精损络痹”病机, 对DKD蛋白尿阶段的用药选择进行论述, 为临床用药提供参考。

1 “态靶同调”思想来源

“态靶同调”思想源于全小林院士的态靶结合辨治理论^[5]。“态”是对疾病某阶段的整体概括, 即体内阴阳失衡而出现的某种偏态, 包含主症及证候; “靶”包括疾病(病靶)、症状(症靶)、理化指标(标靶)^[6], 针对“靶”的中药和处方称为靶药和靶方。传统中医善于分析患者的症状和体征, 把握患者整体状态, 致力于调整人体的内环境稳态。然而在起病隐匿、临床特征不明显的阶段, 以及传统中医学对现代医学中的理化指标尚缺乏行之有效指导的情况下, 医者临床用

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(82004275); 中央高校基本科研业务费专项资金(2022-JYB-XJSJJ007)

通讯作者: 柳红芳, E-mail: lhdoctor@126.com

药时往往出现无“靶”可打的局面^[6]。“态靶同调”思想应运而生,并形成调态打靶的治疗模式,故寻找兼顾“态”和“靶”的方药,将宏观调态和微观打靶相结合,是中医学发展的可行方向^[7]。

2 “精损络痹”病机阐释

在国医大师吕仁和教授“微型癥瘕”学说^[8]和全小林院士“虚、瘀、浊”理论^[9]指导下,经过长期临床实践和基础研究,柳红芳教授提出“精损络痹”为DKD的核心病机^[10]。“精损”即肾精亏损,致肾气化生失常,肾阴肾阳不足;“络痹”即肾络痹阻,包括病邪(瘀、浊、毒等)过盛阻络者及因虚(肾虚)而滞痹阻者。

2.1 “精损”为病机之根本

《医学源流论》言:“夫精,即肾中之脂膏也。肾中有藏精之处,充满不缺,如井中之水,日夜充盈,此长存者也。”《素问·六节藏象论篇》曰:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。”《素问·金匱真言论篇》曰:“夫精者,身之本也。”可见,人体肾精日夜充盈,宜藏不宜泄,宜满不宜虚,以此维持正常生理功能。全小林院士认为,虚为发生DKD的基本条件,虚又有气、血、阴、阳不足的区别^[9]。肾藏精是肾气发挥功能的物质基础,气又分阴阳,《景岳全书》亦谓“肾为元气之根,为水火之宅”,说明气血阴阳皆由肾精所化,肾精亏损则气血阴阳俱虚。也有学者基于“肾藏精”理论提出,肾虚导致肾失封藏,肾不固精导致精微外泄,与DKD的发生发展密切相关^[11]。此外,DKD由消渴病发展而来,而消渴病的主要病理基础为气阴两虚,当消渴病日久不愈发展至DKD时,已形成肾精耗损的病理状态。由此可见,肾精亏损是DKD发生发展的根本原因。

2.1.1 他脏病变,化精乏源

DKD病位在肾,除本脏病变可直接影响肾精生成外,心、肺、肝、脾发生病变亦可影响肾精的生成。《医原》言“谷气归心,奉君火而化赤,赤血得金气敷布,下行入肾化精”,指出心火灼营,心气行血,血可化精。《四圣心源》谓“肺气清降,降而不已,清化为寒,则生肾水”,指出肺气清凉下降,可化寒为水(阴)。《灵枢·本神》有“肝藏血”,《寿世传真》有“人身液化为血,血化为精”,二者有精血同源之意。《景岳全书》有“人之始生,本乎精血之源;人之既生,由乎水谷之养……而精血之海又必赖后天为之资”,认为后天水谷精微可滋养先天之肾精。可见,心、肺、肝、脾对化养肾精均具有重要作用,四脏生病则化精乏源,造成肾精亏损。

2.1.2 精微外泄,肾精殒竭

随着DKD发展至蛋白尿阶段,因蛋白质为人身之阴精,故尿中蛋白不断渗漏必将造成肾精流失^[12]。同时,DKD亦伴有尿糖外溢,糖亦属人体“精微物质”,由脾气化生输布,根于肾中阴精,故尿糖排泄过多也会耗损肾精^[13]。可见,蛋白质、糖等精微物质外泄可加重肾精亏损,最终因肾体(精)亏虚而致肾用(气)失调,促进疾病进展。

2.2 “络痹”为病机之关键

“微型癥瘕”学说是吕仁和教授针对糖尿病并发症期提出的中医病机理论,认为消渴病治不得法,在气阴两虚的基础上,内热、痰湿、瘀血等互相胶结,形成微型癥瘕^[8]。“络痹”是肾脏血络气血运行不畅甚或闭阻不通的状态。肾络微型癥瘕是导致络痹的重要原因,亦是络痹的结局。实邪过盛或阴阳虚损均可促成络痹。

2.2.1 病邪丛生,肾络痹阻

实邪所致肾络痹阻多见瘀阻、热伏、浊留、水停、毒聚等。《血证论·瘀血》载“瘀血在经络脏腑间,则结为癥瘕”,《医林改错》有“久病入络为瘀”,提示血络瘀阻则癥结难去。《丹溪心法》有“热伏于下,肾虚受之……精走髓空,饮水自救,随即溺下,小便多而浊,病属下焦,谓之消肾”,指出热伏于肾是DKD的重要病机;王耀献教授也提出,热邪深入,蛰居肾络,壅滞气血,络脉受阻,癥瘕渐成,是伏热致癥的病理过程^[14]。《素问·经脉别论篇》言“食气入胃,浊气归心,淫精于脉”,若脾不散精,浊阴失于运化,蓄积留滞脉络,可内化为浊邪;浊邪之性黏腻、重滞,又常裹挟痰、湿、瘀、毒,众邪胶结缠绵,阻塞肾络^[15]。DKD多伴瘀血内阻,《血证论》有“病血者,未尝不病水”,《金匱要略·水气病脉证并治》有“血不利则为水”,故血脉不利则水液转输失调,溢于脉外,形成水停之势;有学者以气血水为本分期论治DKD,认为水实(水、湿、痰)之邪是本病的重要病理因素^[16]。《金匱要略心典》曰“毒,邪气蕴结不解之谓”,指出毒为诸邪之甚,属五行标盛暴烈之气,可耗伤气血,败坏脏腑;毒邪有瘀毒、热毒、浊毒等,现代医学又有糖毒、蛋白毒等,皆与DKD密切相关^[17]。可见,诸病邪久蓄不解,入脏入络,是导致肾络痹阻的关键因素。

2.2.2 因虚而滞,肾络痹阻

气虚运血无力,或血虚脉络不充,或脏虚助邪孳生等,皆可滞阻血脉,导致肾络痹阻。DKD以肾精亏损为病理基础,《类经·阴阳类》言“精化为气,元气

由精而化也”，提出精可化气，而气又分阴阳，故“精损”气亦虚，气虚则阴阳相耗，最终气血阴阳皆受波及。肾气亏虚则推动气血无力；肾精亏虚则无以滋养肝血，精血难以相生；肾虚日久，先天影响后天，则脾胃运化失健，气血无以化生；肾阴不足，燥热煎熬津血，则血液黏稠，气血凝滞。以上几方面共同导致气血不畅，脉络瘀滞。此外，若肾气亏虚，气化不及，可致湿邪内生；后期肾气耗损显著，加之阴损及阳，则肾阳虚衰，可致水邪内停。水湿之邪久聚不化，日久可变生浊毒而浸淫于脉络。可见，因虚致实，实邪留滞，亦可痹阻肾络。

由上述可知，“络痹”既可由实邪直犯，也见于因虚致实的情况，但皆因病理产物于肾络积聚不散所致。而“络痹”经久不愈，湿、瘀、浊、毒等邪持续胶着不解，则会在肾络形成坚固难消的癥瘕，加之肾脏本身处于虚损状态，二者可削弱肾脏的固摄功能，造成精微物质流失，加重病情。所以肾络痹阻是DKD的关键病机。

3 填精通络以调“态”打“靶”

根据“态靶同调”思想及“精损络痹”病机分析。DKD的“虚损之态”为肾精亏损，“标实之态”为肾络痹阻，多由瘀血阻络、水湿内蕴、浊毒郁滞等所致。“症靶”体现在神疲乏力、腰膝酸软、肢体水肿、尿多浑浊、大便溏泄等。“标靶”主要为尿蛋白，亦涉及血糖、血压、血肌酐、尿素氮等。故在DKD蛋白尿阶段，合理选择填精通络之品调“态”打“靶”，可事半功倍。

3.1 补益肾精以调“精损”之态

“精损”为DKD病机之根本，本病多见于年长体衰者，所谓“女子七七，天癸竭，地道不通……男子七八，天癸竭精少，肾脏衰”（《素问·上古天真论篇》），加之病者久患消渴，耗伤脾肾，精血亏虚，故补益肾精为本病的核心治法。补益肾精法可分为填补肾精、补气生精、固涩敛精^[18]。

3.1.1 填补肾精

填补肾精首选熟地黄，因其味厚沉降属阴，可直达肾中而填补空虚，常需大量峻补以直达病所，多用30~120 g。山萸肉益精助阳，又可收涩固脱，填肾精补骨髓，尤适于肾虚尿液频多浑浊、虚汗不止、腰膝酸痛等表现。山药填精固肾、补虚益气、甘润滋阴，可治肾虚尿频腰痛、脾虚倦怠腹泻、肺虚久咳，皮肤干燥瘙痒亦可以此物润之。以上三物取自六味地黄丸，作为标靶药均可降尿蛋白、血糖、血肌酐等^[19-21]。此外，精能生血，血能养精，精血同源，故精血同补之

法亦可用之，临证可应用血肉有情之品，如具有降尿蛋白作用的冬虫夏草^[22]。

3.1.2 补气生精

补气生精首选黄芪，其“气薄而味浓，可升可降，阳中之阳也，专补气”（《本草新编》），为补药之长，五脏之虚皆可用，宜用大量黄芪补后天脾胃之气以资先天元气，与熟地黄相伍可精气互生。黄芪还可利尿消肿、行滞通痹，故尤适于具有肾络痹阻病机和伴有水肿表现的DKD。人参补力强于黄芪且功效发挥迅速，可“补五脏六腑，保中守神”（《药性论》），善大补元气，可助肾化精有源，对于一切气血津液不足之证皆可应用。人参可双向调节血压，对虚性高血压有降压作用，对低血压又可发挥升压作用。上二味作为标靶药可用于蛋白尿。

3.1.3 固涩敛精

固涩敛精首选芡实，能涩精补肾，且可补中祛湿，性又不燥，《本草新编》言其“去邪水而补真水，不虑多投以增湿也”。临证可用麸炒芡实以增收涩之功，用量宜大，适于尿多浑浊、大便泄泻等症。金樱子有固精涩肠之功，可缩尿止泻，用于治疗小便频数、久虚泄泻等，常与芡实相须而用，即水陆二仙丹（《洪氏集验方》），以增益肾固摄之功。菟丝子、五味子、覆盆子为五子衍宗丸（《摄生众妙方》）的主要组成，菟丝子、覆盆子可补肾精、助肾阳，五味子可滋肾水，三者皆可固肾涩精，使肾虚得补、肾精充盈、精微少泄。上述芡实、金樱子作为标靶药具有降尿蛋白、降糖作用^[23-24]。

3.2 祛邪通络以调“络痹”之态

“络痹”是DKD病机关键，肾络痹阻则肾精难以输布，故“精损”状态除需以补益肾精法调整外，也需注意祛除实邪以通达肾络。祛邪通络法包括祛瘀消癥、利水祛湿、解毒降浊。

3.2.1 祛瘀消癥

三七善化瘀血，行瘀后不至瘀血留滞于经络，《玉楸药解》言其“和营止血，通脉行瘀，行瘀血而敛新血”，尤适于伴有眼底和心血管病变的DKD患者。川芎可治风、治气、治血，也可燥湿，功善“破癥结宿血，养新血，长肉”（《日华子本草》）。川芎还善治头痛，无论外感、瘀血、肝阳、血虚之头痛皆可用之。丹参“破宿血、生新血，通利经脉，养神定志，排脓止痛，生肌长肉”（《日华子本草》），不仅能祛瘀破积消癥以通达肾络，还能治心悸失眠、肌肤肿毒、诸症疼痛，尤适于DKD伴失眠、皮肤感染、疼痛者。水蛭和地龙为虫类药，可入血络而软坚散结，水蛭善破

坚积,不伤新血,诸败血凝滞之变皆能除;地龙通经络、破血结,性多善行而通利络脉,二者合用则通络消癥力强,可破肾络微型癥瘕而改善肾功能。以上五味作为标靶药均可降尿蛋白,地龙又可降压降脂^[25-29]。此外,牛膝补益肝肾、活血利尿,作为症靶药可用于治疗腰腿疼痛、小便涩痛等,作为标靶药可降糖、降压等^[30],临证可酌情加减。

3.2.2 利水祛湿

茯苓,甘能补、淡能渗,为除湿之圣药,且可利小便、伐肾邪;薏苡仁性微降而渗,善利水祛湿,不至损耗真阴。二药皆可利水祛湿、健脾益气,且无助燥、伤阴、滋湿热之弊。猪苓渗利泄水,然消水同时易助燥,泽泻利水且具治火之效,尚有润存,二者相配则润燥适均,无偏颇之患。但猪泽二药无健脾益气之功,也常因消水而损气,临证需留心。车前子“利水道小便,除湿痹”(《神农本草经》),泽兰“破宿血,消癥瘕,除水肿”(《本经逢原》),二者也可针对水湿之邪发挥作用,有助于清除壅滞于肾络的病邪。上述药味均可作为症靶药用于水肿、尿少等症。此外,作为标靶药,茯苓、车前子可降尿蛋白、降糖,猪苓、泽泻、车前子、泽兰可降血肌酐、尿素氮。

3.2.3 解毒降浊

熟大黄泻下力缓而解毒化瘀降浊力强,善清五脏湿热秽浊;枳实“破气、消食宽肠、败毒”(《本草再新》),炒用则功效缓和。二者同用缓缓相和,有去性取用之意,解毒降浊功效大增。DKD尤易生热毒、瘀毒,且因补益太过而易生湿热,白花蛇舌草针对上述病理因素,清热解毒、活血利尿,临证配伍使用效果甚佳。以上三味作为标靶药,熟大黄和白花蛇舌草可降尿蛋白、血糖、血肌酐^[31-32],枳实可降血糖^[33]。此外,土茯苓、黄连也具泄浊解毒之功,且可降尿蛋白,常配伍应用。

4 结语

DKD以蛋白尿为主要诊断依据,且蛋白尿是促进本病进展的重要因素,故针对蛋白尿进行遣方用药是治疗的关键。“态靶同调”思想旨在应用兼顾“态”和“靶”的方药,使宏观调态和微观打靶相结合,具有针对性用药的指导作用。“精损络痹”是DKD的核心病机,填精通络为其核心治法,该理论对DKD蛋白尿诊疗具有指导意义。因此,在“态靶同调”理论指导下,通过调态(精损络痹)打靶(尿蛋白)的治疗模式,将中药功用与现代药理相结合,合理选择填精通络之品,可为DKD的研究和诊治提供参考。

参考文献:

- [1] Ruiz-Ortega M, Rodrigues-Diez R R, Lavo C, et al. Special issue “diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment” [J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(3):813.
- [2] Keri K C, Samji N S, Blumenthal S. Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives[J]. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives, 2018, 8(4):200-207.
- [3] 蒯亚东,张伏芝,雷蕾,等.基于数据挖掘的中医治疗糖尿病肾病用药规律分析[J].中国中医药信息杂志,2020,27(5):102-106.
- [4] 姚志,郑启艳,张冬梅,等.黄葵胶囊联合ACEI/ARB治疗2型糖尿病肾病III期蛋白尿系统评价[J].中国中医药信息杂志,2019,26(9):99-103.
- [5] 全小林,何莉莎,赵林华.论“态靶因果”中医临床辨治方略[J].中医杂志,2015,56(17):1441-1444.
- [6] 全小林.态靶医学——中医未来发展之路[J].中国中西医结合杂志,2021,41(1):16-18.
- [7] 邸莎,杨映映,韦宇,等.益气温阳通络治疗中后期糖尿病肾脏疾病[J].长春中医药大学学报,2020,36(5):878-880.
- [8] 王诗尧,王世东,傅强,等.国医大师吕仁和“微型癥瘕”病理假说的源流及发展[J].中华中医药杂志,2022,37(8):4555-4559.
- [9] 全小林,周强,赵林华,等.糖尿病肾病的中医辨治经验[J].中华中医药杂志,2014,29(1):144-146.
- [10] 胡济源,柳红芳,张向伟.糖尿病肾病“精损络痹”病机探讨[J].北京中医药大学学报,2019,42(1):8-11.
- [11] 林莉,李小会,李金蓉,等.从“肾藏精”理论探讨外泌体与糖尿病肾病的相关性[J].中医学报,2022,37(10):2035-2039.
- [12] 柳红芳,张向伟.张景岳真阴精气理论在糖尿病肾病治疗中的应用探讨[J].北京中医药大学学报,2016,39(1):5-9.
- [13] 柳红芳.糖尿病肾病蛋白尿中医诊治思考[J].中国临床医生,2013,41(10):11-15.
- [14] 王梦迪,赵文景,沈存,等.基于“伏热致癥”病机理论探讨对糖尿病肾病“代谢记忆”的防治[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(5):443-445.
- [15] 王向明,柳红芳,安志超,等.阐释糖尿病肾病之病机为“气虚浊留”[J].环球中医药,2020,13(7):1167-1172.
- [16] 宋锦华,张宁.“以气血水为本,以虚实为纲”分期论治糖尿病肾病[J].环球中医药,2021,14(9):1621-1624.
- [17] 邢玉瑞.中医浊毒概念问题探讨[J].中医杂志,2017,58(14):1171-1174.
- [18] 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.
- [19] 陈思琦,李佳欣,吴鑫宇,等.熟地黄的药理学研究进展[J].化学工程师,2019,33(11):46-50.
- [20] 李佳欣,陈思琦,葛鹏玲.山茱萸药理学研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(4):63-66.

- [21] 范晓阳, 侯彦婕, 贾世艳, 等. 山药化学成分及皂苷类成分药理作用的研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(9): 79-84.
- [22] 吕敏, 吕圭源. 虫草菌粉中2种菌丝体的化学成分和药理活性研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(22): 4791-4796.
- [23] 林红强, 王涵, 谭静, 等. 药食两用中药-芡实的研究进展[J]. 特产研究, 2019, 41(2): 118-124.
- [24] 刘盼英, 杨康, 杨洪涛. 金樱子在肾脏疾病治疗中的作用[J]. 中医学报, 2020, 35(6): 1196-1201.
- [25] 黄依丹, 成嘉欣, 石颖, 等. 近五年三七化学成分、色谱分析、三七提取物和药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2584-2596.
- [26] 宋炎阁. 川芎注射液联合贝那普利治疗糖尿病肾病随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(4): 13-15.
- [27] 魏远清, 陈静. 丹参注射液联合前列地尔治疗糖尿病肾病临床疗效及安全性Meta分析[J]. 新中医, 2020, 52(16): 16-20.
- [28] 徐明杰, 赵迪, 李龙宇, 等. 水蛭素的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国现代中药, 2021, 23(4): 747-754.
- [29] 李璐, 王永香, 王秀海, 等. 地龙及其复方治疗糖尿病肾病的机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 227-234.
- [30] 田硕, 苗明三. 牛膝的化学、药理及应用特点探讨[J]. 中医学报, 2014, 29(8): 1186-1188.
- [31] 郝洁, 梁艳, 张瑞, 等. 大黄素改善糖脂代谢异常、糖尿病周围神经病变及糖尿病肾病的作用机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(3): 265-272.
- [32] 赵薇, 郝谜谜, 孙璠, 等. 白花蛇舌草中环烯醚萜类成分的药理活性及其稳定性研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(6): 806-810.
- [33] 曲中原, 冯晓敏, 邹翔, 等. 枳实研究进展[J]. 食品与药品, 2017, 19(6): 455-459.

(收稿日期: 2022-11-04)

(修回日期: 2022-12-10; 编辑: 向宇雁)