

试述祛风湿药在狼疮肾炎中的应用

王利敏 鲁盈

(浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053)

摘要:风湿扰肾是狼疮性肾炎的重要病机之一,与狼疮性肾炎的蛋白尿、血尿、水肿等临床表现及与肾脏病理变化密切相关,祛风除湿是治疗狼疮性肾炎的重要治法,并简述了常用的祛风湿药。

关键词:祛风湿药;狼疮性肾炎;雷公藤;络石藤;青风藤;徐长卿;穿山龙

中图分类号: R 287 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-168X(2015)03-0110-03

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2015.03.040

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)的一种常见且严重的并发症之一。大约有50%~80%的SLE患者可累及肾脏^[1]。有5%~20%的患者在10年内可进展为终末期肾脏病^[2]。育龄期妇女多见。以往的中医治法,过多注重从虚、瘀及热毒等病因病机的考量,常忽略了风湿扰肾在LN病机中的地位及祛风除湿药物在LN治疗中的应用,从而影响了疗效的进一步提高。为此,笔者将古今相关文献以及我们所开展的临床研究总结如下,以供同道参考。

1 古文献记载

中医学上无“狼疮性肾炎”的病名,根据其临床表现的相似性,相当于“水肿”“阴阳毒”“温毒发斑”“红蝴蝶”等病证。如《素问·奇病论》及《风论》有这样的描述如“面庞然浮肿”“有病庞然如有水状”等,指出了风邪扰肾导致水湿肿满的症状,虽仅提及风邪,但湿邪已蕴藏在水湿肿满之中。《金匱要略·百合狐惑阴阳毒病脉证治》曰:“阳毒之为病,面赤斑斑如锦纹,咽喉痛,唾脓血;阴毒之为病,面目青,身痛如被杖,咽喉痛。”表述了阴阳毒临床特点。明·朱棣《普济方·肾脏门》曰:“夫肾脏风毒流注腰脚者,其状腰脚沉重,筋脉拘急,或作寒热,或为疼痛,或发疮疡。”强调了肾病浮肿生疮的临床表现。《和剂方》曰:“肾脏风毒上攻头面浮肿……瘾疹生疮,百节疼痛,皮肤麻痺。”其描述的临床症状与LN十分相近,并用磁石丸治疗。可见古人在很早以前就认识到狼疮性肾炎的临床表现复杂多样,可累及全身,并且与风湿关

系密切。

2 风湿扰肾是LN的重要病因病机

现代大多数医家认为^[3-5]本病系由先天禀赋不足、肝肾亏虚,或久病体虚,致热毒之邪侵入体内;或由七情过度、饮食劳倦、服药不当等致机体阴阳失调而生虚火,火热毒邪郁于脏腑经络,酿生瘀热而发病。因此认为本病是以肾虚为本、热毒为标,瘀血贯穿病程始终,但却忽视了风湿扰肾这一重要的病因病机。

《素问·六节藏象论》曰:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。”肾精为先天之本,贵在封藏。肾主水,具有调节全身水液代谢的功能。风湿扰肾,不仅影响肾主水、司开阖的功能,而且风性之“开泄”干扰了肾的封藏功能,导致或加重精微物质的外泄,临床上可出现水肿、蛋白尿。风邪“善行而数变”的特性,在疾病的慢性过程中可导致病情的突然加重。湿为重浊有质之邪,其性粘腻,易滞留于脏腑经络,阻遏气机,由此风湿合邪也必然会阻碍肾脏经络气血运行,久之致肾络瘀痹。临床上可表现为血尿,且病情缠绵难愈。如《诸病源候论》有这样的表述:“风邪入于少阴,则尿血。”论述了风邪扰肾导致血尿。因此风湿辨风湿需同时重视其致瘀的演变趋向。

鲁盈教授在长期的临床研究发现风湿与LN关系密切,她认为^[6]“风湿”是LN维持治疗阶段病情变化的关键环节,由此在治疗LN时应早期识别,及时应用祛风除湿药。

王永钧教授多年致力于慢性肾脏病的研究,他认为^[7]风湿是导致慢性肾病最重要的病因病机

并可导致病情活动和加速进展,他指出^[8]风湿内扰是 IgA 的重要病机,在临床中药治疗效果欠佳时加入祛风湿药往往能收到较好的效果。虽然 IgA 肾病与 LN 是不同的疾病,但均是免疫异常所致的疾病,临床表现及治疗策略均存在诸多共同之处,因此,风湿扰肾证同样也存在于 LN 中,且是其主要病因病机,并贯穿病程始终。

3 风湿、瘀、虚与肾脏病理的关系

风湿活动-免疫介导的细胞增殖和间质炎细胞浸润;肾络瘀痹-球囊黏连,微血栓形成,甚至可出现肾小球球性和节段性硬化及肾间质纤维化;久之成虚-有效肾单位的逐渐丧失。因此,在 LN 的发展中,风湿和虚、瘀之间相互影响,密切相关,故治疗时不仅要祛风湿还需兼顾治疗虚和瘀。

4 祛风湿药在狼疮性肾炎中的应用

祛风湿药不仅有祛风湿的功效,往往还有活血、行瘀、消微积、利水消肿等功用。在临床治疗免疫系统疾病效果欠佳时,加入祛风湿药往往能收到事半功倍的效果,如汉防己、穿山龙、落得打、鬼箭羽等。雷公藤多苷、白芍总苷、三七皂苷等中药成分提取药物有着西医的免疫抑制剂不可替代的优势。以下列举出几种临床常用于治疗 LN 的祛风湿药。

4.1 藤类祛风湿药 《本草便读》有云:“凡藤蔓之属,皆可通经入络。盖藤者缠绕蔓延,犹如网络,纵横交错,无所不至,其形如络脉。”善走经络,通其所滞。其大多有祛风湿之效,如雷公藤、络石藤、海风藤、青风藤等均有调节免疫,降低蛋白尿的作用。肾脏在现代解剖中可以认为是由肾小球和肾小管所联络而成,病理上肾小球可有微血栓及新月体的形成、血管袢坏死等。藤类祛风湿药的“舒展、蔓延”的特性,能疏通肾中络脉,祛风除湿,从而解决肾病中肾络淤阻及湿邪粘滞不除的问题,所以临床上较为常用。以下简述了临床常用的藤类祛风湿药。

4.1.1 雷公藤 雷公藤系卫矛科植物雷公藤的根或根的木质部,古籍中称其为“火把花、断肠草、犁头刺藤”等,其性苦,辛,寒。有大毒。归肝肾经。具有祛风湿,活血通络,消肿止痛,杀虫解毒的功效。临床上根据雷公藤的制剂可将其分为单味雷公藤,雷公藤多苷,雷公藤复方三种。临床上最常用的是雷公藤多苷。它具有明显的抗炎,免疫抑制作用及免疫调节作用。苗里宁等^[9]认为其免疫调节剂机制包括:抑制白介素-2(IL-2)的产

生及其受体效应;诱导淋巴细胞凋亡;干扰淋巴细胞的生活周期,影响其增生及抑制核因子-JB(NF-JB)的活性。他还指出由于雷公藤可明显的抑制 IL-2 的作用,由此在治疗中经常采用激素和雷公藤合用的治疗方案。秦万章^[10]认为轻、中型系统性红斑狼疮患者可单独应用雷公藤治疗;而对于中、重型 SLE,可以联合激素以提高临床疗效;并认为雷公藤可减轻激素及免疫抑制剂引起的不良反应。张丽萍^[11]在雷公藤治疗系统性红斑狼疮的研究中认为雷公藤的消炎、解毒作用非常显著,且治疗效果满意。

雷公藤化学成分复杂,治疗效果明确,有重要的临床应用价值。但也要注意其毒副作用,如肝功能损害、骨髓移植、性腺抑制、诱发或加重感染、皮肤粘膜不良反应等。由此在应用雷公藤时要掌握安全、有效、可控的选药原则。

4.1.2 络石藤 别名石龙藤、石鲮、悬石等,性苦,微寒,无毒。归心肝肾经。具有祛风通络,凉血消肿的功效。《别录》曰:“大惊入腹,除邪气,养肾,主腰痛,坚筋骨,利关节。”其养肾,利关节的功效可用于 LN 累及关节的病变。李时珍的《本草纲目》认为其可用于:风湿热痹,筋脉拘挛,腰膝酸软,痲肿,跌打损伤,舌虫咬伤。《要药分剂》载有:“络石之功,专于舒筋活络。凡病人筋脉拘挛,不易屈伸者,服之无不效,不可忽之也。”临床上可用于痹症。同样适用于风湿扰肾尤其是偏热所致的 LN,常配伍土茯苓、忍冬藤等进行辩证治疗。

4.1.3 青风藤 别名清风藤、青藤等。性苦、辛、平。归肝脾经。具有祛风湿,通经络,利小便的作用。治风湿痹痛,水肿,脚气。本品有较强的祛风湿,通经络的作用。对非特异性免疫、细胞免疫及体液免疫均有抑制作用。

4.2 非藤类祛风湿药

4.2.1 徐长卿 性辛,温,无毒。归肝胃经。有祛风化湿,止痛止痒功效。用于风湿痹痛,腰痛,跌扑损伤等。《神农本草经》认为徐长卿“鬼物百精蛊毒,疫疾邪恶气,温疟。久服强悍轻身。”王慧^[12]认为本品有较强的祛风湿止痛、活血通络、抗炎镇痛、利尿通淋消肿的作用,临床可应用于类风湿关节炎,腰痛,水肿腹水、皮肤搔痒等。《别录》认为本品具有益气之功。因此其可扶正祛邪,用于狼疮性肾炎所致的正气虚弱,邪气留恋。临床上应根据证型进行合适的配伍应用。

4.2.2 穿山龙 是薯蓣科植物穿龙薯蓣和柴黄

姜的根茎。其性苦,微寒,归肝肺经,具有祛风湿,活血通络,清肺化痰之功。本品水煎剂对细胞免疫及体液免疫功能均有抑制作用,能增强巨噬细胞吞噬功能。临床上用于治疗类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等免疫系统疾病。如我国著名中医学大家朱良春^[13]认为穿山龙能守能走,能补能通,即不仅能祛风除湿,而且可补虚,有利于消除肾病引起的尿蛋白及水肿。另外穿山龙有活血通络的功效,可防止血栓形成,能改善肾血流量,且不增加肾毒,在肾病治疗中具有较好的效果。

4.3 中药提取成分药

4.3.1 白芍总苷(TGP) 又名帕夫林,白芍具有敛阴养血、柔肝止痛等功效。白芍总苷是一组糖苷类物质,其中芍药苷占总苷量的90%以上,是白芍的主要有效成份。而现代研究发现其具有抗风湿作用。已广泛用于类风湿关节炎、SLE等风湿免疫性疾病的治疗。陈香文等^[14]观察了白芍总苷治疗狼疮性肾炎的疗效,结果发现泼尼松、环磷酰胺(CTX)联合TGP治疗组和泼尼松及环磷酰胺对照组相比,治疗组抗dsDNA抗体滴度、尿蛋白定量、补体C3及狼疮疾病活动指数明显下降。认为其作用机制可能是与下调血清白介素-6(IL-6)水平和白介素-18(IL-18)有关;同时发现治疗组和对照组相比,发生肝脏损害的比例偏低,推断其可能有一定的肝脏保护作用。李振彬等^[15]研究认为TGP可减轻雷公藤多苷所致的肝脏损害,TGP和雷公藤多苷联用不仅可减轻肾脏病理损害,而且有较好的肝脏保护作用。由此在治疗狼疮性肾炎时,加用TGP可减轻肾脏病理损伤,延缓疾病进展,且可防治药物所致的肝脏损害。

4.3.2 三七总皂苷 三七具有化瘀止血,活血定痛的作用,三七总皂苷是三七的主要生物活性成分,目前关于三七总皂苷在狼疮性肾炎治疗中的研究比较少。黄美春等^[16]研究发现:三七总皂苷能抑制肝素结合性表皮生长因子样生长因子(HB-EGF)诱导的系膜细胞增殖,故推测三七总皂苷可能通过抑制HB-EGF途径在肾脏病治疗中起重要作用。我们前期通过对什么的研究结果提示^[17]:三七皂苷可在一定程度上逆转系统性红斑狼疮患者P-gp介导的激素耐药,从而提高激素治疗的敏感性,可以协同控制狼疮活动。

总之, LN系本虚标实,虚实夹杂之证,风湿、热毒、虚、瘀为其主要的病理因素,其中风湿扰肾是重要的病因病机之一。因此在LN治疗中,不仅

要从热毒、虚、瘀进行论治,还要重视祛风湿药的应用。中医祛风湿药具有祛除风湿,解除痹痛的功效,现代药理发现祛风湿药一般都具有抗炎、免疫抑制及调节的作用。在临床上治疗LN效果欠佳时,适量加入祛风湿药往往可以收到事半功倍的效果。

参考文献

- [1] Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 920-923.
- [2] 姜惠民. 狼疮性肾炎的治疗新进展[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(9): 31-32.
- [3] 黄玉茵. 狼疮性肾炎的中医治. 2008年全国中西医结合肾脏病南京论坛论文集汇编[C]. 2008: 272-273.
- [4] 柯凌. 叶任高教授治疗狼疮性肾炎的思路与经验[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2001, 2(4): 190-191.
- [5] 盛梅笑, 王钢. 狼疮性肾炎中医病机与治法探讨[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2003, 9(12): 55-57.
- [6] 鲁盈. 狼疮性肾炎维持阶段的中西医结合治疗[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(6): 546-548.
- [7] 王永钧. 慢性原发性肾小球疾病的风湿证候[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2007, 8(12): 683-685.
- [8] 王永钧, 陈洪宇. IgA肾病中西医结合诊断及治疗建议[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2005, 6(2): 63-66.
- [9] 苗里宁, 卢雪红. 雷公藤在肾脏疾病治疗中的应用[J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(5): 334-336.
- [10] 秦万章. 雷公藤治疗系统性红斑狼疮研究现状的展望[J]. *中国中西医结合杂志*, 2000, 20(12): 884-885.
- [11] 张丽萍. 雷公藤治疗系统性红斑狼疮的临床观[J]. *中国现代药物应用*, 2011, 5(19): 85-86.
- [12] 王慧. 徐长卿的临床应用概况[J]. *广东药学*, 2004, 14(2): 55-58.
- [13] 谢榆, 汪悦, 纪伟. 朱良春应用穿山龙经验[J]. *山东中医杂志*, 2013, 32(6): 434-435.
- [14] 陈香文, 廖湘平, 李惠, 等. 白芍总苷治疗狼疮性肾炎的疗效及对IL-18、IL-6含量的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2013, 33(5): 90-92, 105.
- [15] 李振彬, 王志强, 宫彩霞, 等. 白芍总苷对雷公藤多苷治疗狼疮性肾炎减毒增效作用的实验研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2009, 20(6): 513-516.
- [16] 黄美春, 胡刚, 朱芸芸, 等. 三七总皂苷对HB-EGF诱导的系膜细胞增殖作用研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2013, 23(11): 886-888.
- [17] 鲁盈, 杨汝春, 张迎华, 等. 三七皂苷对系统性红斑狼疮患者外周血淋巴细胞P-糖蛋白及激素效应的影响[J]. *中华风湿病杂志*, 2011, 15(1): 38-41.