

升清降浊法拮抗糖尿病肾病肾小球硬化的理论探讨

黄予心^{1,2}, 王亮亮³, 李宝华², 李鑫³, 洪钦国³, 陈刚毅³

(1. 广州中医药大学第一临床医学院研究生, 广东广州 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东广州 510405; 3. 广州中医药大学第一附属医院, 广东广州 510405)

摘要: 通过分析糖尿病肾病肾小球硬化的形成原因, 认为“清浊相干, 浊毒内结”是其关键病机, 其主要病位在小肠、脾、肾。病理情况下, 小肠“分清泌浊”功能失调及“脾主运化”功能失常为“清浊相干”的源头; 浊邪留滞, 进入血脉与脏腑, 导致血瘀痰凝毒浊; 浊毒积聚于肾之络脉, 形成“微型瘢痕”。采用升清降浊法(药物可采用黄芪、法半夏、陈皮、土茯苓、积雪草、大黄、槐花、蚕砂、薏苡仁、川芎、丹参、益母草、当归等)治疗糖尿病肾病肾小球硬化, 可通过升举脾气及重建小肠的“分清泌浊”功能, 体现“升清”的治疗特色; 通过祛痰浊、利湿浊、降毒浊、化血浊, 体现“降浊”的治疗特色。升清降浊法治疗糖尿病肾病肾小球硬化可取得较好的临床疗效。

关键词: 升清降浊; 糖尿病肾病; 肾小球硬化; 理论探讨

中图分类号: R587.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)03-0692-04

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtc.2022.03.038

Discussion on the Counteraction of Glomerulosclerosis in Diabetic Nephropathy with the Method of Lifting Lucid Yang and Lowering Turbid Yin

HUANG Yu-Xin^{1,2}, WANG Liang-Liang³, LI Bao-Hua², LI Xin³,
HONG Qin-Guo³, CHEN Gang-Yi³

(1. Graduate of the First Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. The First Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: Based on the analysis of the etiology of glomerulosclerosis in diabetic nephropathy (DN), it is believed that the key pathogenesis of DN glomerulosclerosis is due to the disorder of lucid yang and turbid yin and the internal accumulation of turbid toxin, which mainly involves the small intestine, spleen and kidney. In the pathological situation, the dysfunction of the small intestine in separating clear yang and excreting turbid yang and the failure of the spleen in transporting and transforming contribute to the root cause of disorder of lucid yang and turbid yin. The retained turbid pathogen enters the blood vessels and viscera and then results into the blood stasis, phlegm accumulation and turbidity toxin; the accumulation of turbid toxin in the kidney collateral results into the formation of miniature abdominal mass. For the treatment of DN glomerulosclerosis, the therapy of lifting lucid yang and lowering turbid yin by using Radix Astragali, Rhizoma Pinelliae Preparatum, Pericarpium Citri Reticulatae, Rhizoma Smilacis Glabrae, Herba Centellae, Radix et Rhizoma Rhei, Flos Sophorae, Feculae Bombacis, Semen Coicis, Rhizoma Chuanxiong, Radix Salviae Miltiorrhizae, Herba Leonuri, and Radix Angelicae Sinensis can be adopted. Lifting lucid yang can be achieved by lifting spleen *qi* and rebuilding the function of the small intestine in separating clear yang and excreting turbid yang, and lowering turbid yin can be achieved by resolving phlegm turbidity, damp turbidity, toxin turbidity and blood stasis turbidity. The application

收稿日期: 2021-03-11

作者简介: 黄予心(1997-), 女, 在读硕士研究生; E-mail: hyx2016012008@126.com

通讯作者: 陈刚毅(1975-), 男, 主任中医师; E-mail: cgy08@126.com

基金项目: 广州中医药大学第一附属医院“创新强院”工程系列项目(编号: 2017TD07)

of therapy of lifting lucid yang and lowering turbid yin has achieved satisfied clinical efficacy in the treatment of DN glomerulosclerosis.

Keywords: lifting lucid yang and lowering turbid yin; diabetic nephropathy; glomerulosclerosis; theoretical discussion

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病全身性微血管并发症之一,近年来其发病率逐渐上升,已成为日益严重的公共卫生问题^[1]。肾小球硬化是DN进展至终末期肾病的关键环节^[2],可导致基底膜结构的改变及蛋白尿排泄的增加,其病情持续进展,难以逆转。肾小球硬化还可导致毛细血管阻塞或消失,最终引起肾功能下降。现代医学多采用强化控制血糖及改善代谢措施、使用血管紧张素抑制剂等治疗,但未能有效遏制DN的进展^[3-4]。中药治疗DN可取得一定疗效^[5]。本研究团队在全国名老中医洪钦国教授的领导下,研究DN肾小球硬化的中医防治策略,认为“清浊相干,浊毒内结”是DN的肾小球硬化发病的重要病机,“升清降浊”法为治疗DN肾小球硬化的大法,现阐释如下。

1 “清浊相干,浊毒内结”是DN肾小球硬化的重要病机

中医学认为, DN由“脾瘵”“消渴”传变而来。中满内热是“脾瘵”“消渴”的核心病机。《素问·奇病论》曰:“此五气之溢也,名曰脾瘵……此肥美之所发也……肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”。《灵枢·五变》曰:“五脏皆柔弱者,善病消瘵”;“怒则气上逆,胸中蓄积,血气逆留,髓皮充肌,血脉不行,转而为热,热则消肌肤,故为消瘵”。消渴日久,发生传变,影响肾脏,出现小便白浊、水肿等表现,其病因多与肾气亏虚有关。《圣济总录》曰:“消渴饮水过多,久则渗漏脂膏,脱耗精液,下流胞中,与水液混浊,随小便利下膏凝”;“消渴病久,肾气受伤……气化失常,开阖不利,水液聚于体内而为水肿”。

现代中医认为DN的病性为本虚标实。本虚表现为脾、肾、肝的脏腑失和^[6]。标实除了包含传统的痰湿、瘀血,还包括“微型癥瘕”“毒损肾络”等新的认识。吕仁和教授认为消渴日久不愈,或治不得法,耗气伤阴,痰、郁、热、瘀互相胶

结,积聚于肾之络脉,形成“微型癥瘕”^[7]。南征教授认为素体肾虚,痰、湿、瘀、郁、热、毒等各种病邪不能及时化解,一方面可直接损伤经脉,另一方面病久则传化,循经入络,波及肾脏,损伤肾络,同时又聚集为患,致痰、瘀、毒等内生,形成恶性循环的病理状态,促使DN的发生和进展^[8]。本研究团队在全国名老中医洪钦国教授的领导下,探索DN的中医防治策略,认为“清浊相干,浊毒内结”是DN进展及肾小球硬化发病的重要病机。

中医学中,脾胃与小肠的关系密切。《素问·灵兰秘典论》认为:“脾胃者,仓廩之官,五味出焉。……小肠者,受盛之官,化物出焉”。水与谷物自口而入,在胃受纳、腐熟,初步分解,其后到达小肠,进行分清泌浊。《灵枢·阴阳清浊》曰:“诸阴皆清,足太阴独受其浊”。经过小肠分泌的“清”,也就是水谷精微中清轻的部分,转输至脾。水谷精微经过脾的转输,运输至五脏六腑,化生气血,充养四肢百骸。清代熊易的《中风论·论治法》曰:“小肠为受盛之地,变腐水谷,而后脾始挹其精微,以生气血”。脾所化生的气血,一部分濡养小肠,维持其正常的生理功能。由此可见,只有小肠分清泌浊功能正常,脾才能进一步发挥运化的功能;同时,脾的运化功能正常,才能濡养小肠,发挥其“分清泌浊”的生理功能。“脾瘵”“消渴”常见中满内热的病理变化,中满内热可致小肠“分清泌浊”及“脾主运化”功能失司。

对于小肠“分清泌浊”中“浊”的部分,需从正常途径排出体外。若“浊”不能及时排出体外,则形成病理性“浊邪”。目前认为,广义的“浊邪”大致可分为水谷精微代谢失常所形成的病理产物及津液代谢失常所形成的痰饮水湿等病理产物^[9]。若小肠所化生之精微物质不能及时转输,留滞于肠,与新入的水谷相混杂,则小肠清浊不分,形成新的致病因素。《灵枢·阴阳清浊》曰:“清浊相干,命曰乱气”。小肠的“分泌清浊”离

不开脾的运化功能^[10]，故在病理情况下，小肠“分清泌浊”功能失调与“脾主运化”功能失常互助为虐，恶性循环，是“清浊相干”的源头。

“浊邪”不能通过正常途径排出体外，一部分随血的化生进入血脉，另一部分与内热搏结转化为膏，积聚于脏腑^[11]，导致肝、肾等脏腑的损害。而“浊邪”常影响气血运行，引起痰瘀浊毒内结。“浊者其气涩”（《灵枢·阴阳清浊》），气涩则致水液不化，聚而成湿，停而为痰；水停则血瘀，痰浊瘀血积久，则聚而为毒。《金匱要略心典》曰：“毒，邪气蕴结不解之谓”。所以浊邪常兼夹血瘀痰凝毒浊。浊毒积聚于肾之络脉，形成“微型癥瘕”，这是肾小球硬化发生和发展的关键病机。

综上所述，DN肾小球硬化的病位在小肠、脾、肾，其关键病机为“清浊不分，浊毒内结”，这也是DN脏腑功能失调发展至微型癥瘕形成的病理机制。

2 “升清降浊”法治疗DN肾小球硬化的组方思路

根据以上病机分析，本研究团队在全国名老中医洪钦国教授的指导下，治疗DN肾小球硬化以升清降浊为法，拟定“升清降浊方”为主方，药物组成主要包括黄芪、法半夏、陈皮、土茯苓、积雪草、大黄、槐花、蚕砂、薏苡仁、川芎、丹参、益母草、当归等。

如前所述，“受气者清”，“清者注阴”（《灵枢·阴阳清浊》）。在水谷代谢中，脾气最为重要，可接收小肠分泌的“清”，并进一步运化。治疗DN肾小球硬化的主方“升清降浊方”中，以黄芪为君。黄芪味甘性温，归脾、肺经，善于补脾肺气虚与升举阳气，是治疗本病的主要药物。《珍珠囊》认为黄芪甘温纯阳，其用有五：“补诸虚不足，一也；益元气，二也；壮脾胃，三也；去肌热，四也；排脓止痛，活血生血，内托阴疮，为疮家圣药，五也”。DN患者清浊相干，久病缠绵，常表现为痰、湿、血、毒浊之证。方中以法半夏、陈皮温化痰湿，以土茯苓、积雪草降浊解毒，大黄泻下攻积，解毒祛瘀，共为臣药。其中法半夏，归脾、胃、肺经，具有温燥之性，与陈皮配伍，能燥湿化痰，从而降痰浊。清代叶天士

在《本草经解》提出，陈皮“气温，味苦辛，无毒。主胸中痰热逆气，利水谷，久服去臭，下气通神。”而土茯苓甘、淡、平，功专解毒。《本草正义》云土茯苓“利湿去热，能入络，搜剔湿热之蕴毒。其解水银、轻粉毒者，彼以升提收毒上行，而此以渗利下导为务，故专治杨梅毒疮，深入百络，关节疼痛，甚至腐烂，又毒火上行，咽喉痛溃，一切恶症”。积雪草，性味苦寒，可清热利湿，消肿解毒。大黄，性味苦寒，归脾、胃、大肠经，《神农本草经》云大黄“主下淤血，血闭，寒热，破癥瘕积聚，留饮，宿食，荡涤肠胃，推陈致新，通利水道，调中化食，安和五脏”。土茯苓、积雪草、大黄三者相辅相成，可降毒浊。此外，槐花、蚕砂、薏苡仁健脾利湿，可降湿浊。川芎、丹参、益母草、当归养血活血化痰，可降血浊，共为佐药。《本草经解》认为丹参“气微寒，味苦，无毒。主心腹邪气，肠鸣幽幽如走水，寒热积聚，破癥除瘕，止烦满益气。”纵观全方，黄芪气味俱升，属阳，大黄、槐花、丹参等气味俱降，属阴，可阴阳同调，共助小肠分清泌浊。

“升清降浊方”通过升举脾气，以及重建小肠的“分清泌浊”功能，体现“升清”的治疗特色；通过祛痰浊、利湿浊、降毒浊、化血浊，体现“降浊”的治疗特色，是中医治疗原则“升降法”在具体实践中的体现。《本草经疏·十剂补遗》云：“升降者，治法之大机也”。

3 “升清降浊”法的临床应用及实验研究

本研究团队基于升清降浊法，采用“升清降浊方”的组方中药制备院内制剂“升清降浊胶囊”，该胶囊具有益气升清、通腑降浊的功效，应用于临床可改善DN、慢性肾衰竭、慢性肾脏病3~5期非透析患者的临床症状及肾功能指标。

本研究团队的王超等^[12]开展“升清降浊胶囊”治疗慢性肾脏病3~5期非透析患者的临床研究。结果表明，在西医常规治疗基础上加用升清降浊胶囊治疗慢性肾脏疾病3~5期非透析患者12周，治疗后患者的疲倦乏力、腰膝痠软、肢体困重、食少纳呆等症状有所改善，血清肌酐(SCr)、肾小球滤过率(eGFR)、血红蛋白(Hb)等较治疗前显著改善($P < 0.05$)；安全性指标血清钾浓度与治疗前

比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。此后,本团队开展“升清降浊胶囊”治疗糖尿病肾病Ⅲ~Ⅳ期患者的临床研究:对照组予以针对糖尿病肾病的西医治疗,治疗组在对照组西医治疗基础上口服升清降浊胶囊12周。结果显示,治疗组总有效率(83.6%)优于对照组(67.9%)($P < 0.05$);治疗组和对照组治疗后中医证候积分均降低,且治疗组降低中医证候积分的作用优于对照组($P < 0.05$);治疗组和对照组治疗后的尿素氮(BUN)、SCr水平均较治疗前下降,eGFR均较治疗前升高,且治疗后治疗组降低BUN、SCr水平及升高eGFR的作用优于对照组($P < 0.05$)^[13]。以上临床研究提示,体现“升清降浊”法的“升清降浊胶囊”能有效改善慢性肾脏病及DN患者的症状,减少DN患者的尿蛋白,延缓血肌酐的上升,升清降浊是治疗DN较有前景的方法。

实验研究表明,升清降浊胶囊能明显降低5/6肾切除大鼠的蛋白尿、血肌酐,其机制与下调肾脏转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、纤维连接蛋白(FN)、层黏蛋白(LN)的表达,从而延缓肾小球硬化和间质纤维化有关^[14];升清降浊胶囊还可通过抑制TGF- $\beta 1$ /Smads通路减轻梗阻性肾病大鼠肾间质纤维化^[15],但其拮抗DN肾小球硬化的作用机制仍有待进一步研究。

综上,目前对于DN肾小球硬化仍缺乏有效的治疗手段。本研究团队在全国名老中医洪钦国教授的指导下,提出DN肾小球硬化的病位在小肠、脾、肾,“清浊相干,浊毒内结”是其重要病机,也是DN脏腑功能失调发展至微型瘢痕形成的病理机制;“升清降浊”法在传统DN中医治则治法的基础上整体前移,体现出中医治疗的“治未病”中“既病防变”的特点。“升清降浊”法治疗DN肾小球硬化在临床上具有良好疗效,可为防治肾小球硬化提供新的思路,其机制值得深入探讨。

参考文献:

[1] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in

1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2012, 380 (9859): 2095-2128.

[2] QIAN Y, FELDMAN E, PENNATHUR S, et al. From fibrosis to sclerosis: mechanisms of glomerulosclerosis in diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2008, 57(6): 1439-1445.

[3] AMOD A, BUSE J B, MCGUIRE D K, et al. Glomerular filtration rate and associated risks of cardiovascular events, mortality, and severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: secondary analysis (DEVOTE 11) [J]. Diabetes Ther, 2020, 11(1): 53-70.

[4] BILOUS R, CHATURVEDI N, SJOLIE A K, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials [J]. Ann Intern Med, 2009, 151(1): 11-20.

[5] 杜晓妹,王琳.中医药治疗糖尿病肾病的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2020,29(23):2615-2619.

[6] 于佳,李伟.从肝肾同源论治糖尿病肾病[J].山东中医药大学学报,2016,40(2):110-111.

[7] 丁英钧,肖永华,傅强,等.糖尿病肾病“微型瘢痕”病理假说解析[J].中华中医药杂志,2009,24(1):27-30.

[8] 于敏,张波,史耀勋,等.南征教授“毒损络”理论学说探析及临床运用[J].中华中医药学刊,2010,28(2):243-246.

[9] 邢玉瑞.中医浊毒概念问题探讨[J].中医杂志,2017,58(14):1171-1174.

[10] 刘友章,丁站新,宋雅芳,等.为脾正名,替小肠申冤[J].中华中医药学刊,2007,25(4):654-655.

[11] 全小林,姬航宇,李敏,等.脾瘕新论[J].中华中医药杂志,2009,24(8):988-991.

[12] 王超,杨翠,汤水福,等.升清降浊胶囊对慢性肾脏疾病3~5期非透析患者中医症状的改善作用及对患者肾功能的影响[J].河北中医,2018,40(6):821-826.

[13] 苏保林,李敬,陈刚毅,等.升清降浊胶囊改善糖尿病肾病Ⅲ~Ⅳ期患者症状及相关实验室指标的疗效观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(2):150-152.

[14] 汤水福,郭珊珊,洪钦国.尿毒清胶囊及其拆方对5/6肾切除大鼠肾组织TGF- $\beta 1$ 、FN、LN表达的影响[J].中华中医药学刊,2008,26(8):1656-1658.

[15] 汤水福,陈刚毅,洪钦国,等.尿毒清胶囊及其拆方对5/6肾切除大鼠肾组织TGF- $\beta 1$ mRNA表达的影响[J].广州中医药大学学报,2008,25(6):537-539.

【责任编辑:贺小英】