

· 验案探析 ·

周锦从脾论治肝病性肾小球硬化症验案1则[※]

李 航¹ 徐 璐² 毛利婵³ 李 涛³ 王 华³ 指导:周 锦³

关键词 肝病性肾小球硬化症;乙型肝炎;肝硬化;肾损害;理冲汤;参芪地黄汤

周锦教授乃浙江省名中医,国家中医药管理局第四批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师。其从事中医内科临床、教学、科研近六十载,长期运用中西医结合疗法治疗各种急、慢性肾脏疾病,取得了较为满意的效果。

近年来国内、外学者发现,肝硬化常可造成肾损害,但并非所有的肝硬化患者均可造成肝硬化相关性肾损害^[1]。若临床上出现患者肝硬化表现在先,肾损害在后时,需在无禁忌证情况下行肾活检以排除肝硬化合并原发性肾小球疾病,以利于指导治疗和判断预后。既往多数研究认为,肝硬化相关性肾损害通常为静止性损害,多不出现肾功能不全。然近年来,国内、外已有多位学者发现:本病进展后可能导致肾功能不全^[1-2]。另经检索文献后发现,至今国内、外对于本病患者治疗的报道较少^[1,3]。现将周锦教授(以下简称:周师)辨治的1则临床表现为肾病综合征和慢性肾功能不全,且经病理证实为肝病性肾小球硬化症的验案介绍如下,以飨同道。

1 病案

徐某某,女,38岁,以“乏力18年,伴浮肿、少尿8个月”为主诉于2006年11月23日初诊。患者于18年前无明显诱因自觉乏力,经当地医院拟诊为“慢性乙型肝炎”(具体不详)。10年前于体检行B超时发现肝硬化(具体不详)。6年前因“乙肝后肝硬化、脾功能亢进症”于外院行“脾切除术”,术后长期予抗乙肝病毒、护肝等治疗(具体不详)。8个月前无明显诱因出现颜面部及双下肢浮肿,伴尿量减少,遂于半年前在本院

住院治疗。入院后查体:血压120/70 mmhg,全身浮肿,腹部膨隆,移动性浊音阳性。住院期间查尿常规示“蛋白质(+++),红细胞(+++)”;24 h尿蛋白定量为3.67 g,肾小球滤过率(MDRD)45.7 mL/min;肝肾功提示“白蛋白17 g/L,肌酐76 μmol/L”;乙肝两对半提示“小三阳”;血HBV-DNA 8.83×10⁵/mL;尿肾功能提示“混合性蛋白尿,以中大分子为主”。肾组织病理活检发现:(1)光镜可见8个肾小球,其中1个肾小球大型细胞纤维性新月体形成伴节段性肾小球硬化,2个肾小球大型纤维细胞性新月体形成伴节段性肾小球硬化,冰冻切片、HE染色可见5个肾小球,其余肾小球弥漫性系膜细胞中度增生,系膜基质中度增多,PAM染色提示基底膜节段性增厚;肾间质多灶性纤维化(大于25%),肾间质中多灶性淋巴细胞、单核细胞和少量浆细胞浸润(大于25%)伴淋巴滤泡形成,肾小管多灶性萎缩(大于25%),肾小管上皮细胞水肿,颗粒变性+,蛋白管型+,红细胞管型+,个别小血管壁增厚;(2)免疫荧光/组化提示:5个肾小球,系膜区IgA(+)-(++),C3(+),IgG(+);IgM(+)-(++);HBsAg(-),HBcAg(-);(3)电镜:无小球;(4)病理表现结合临床考虑:肝病性肾小球硬化症。诊断为“乙肝后肝硬化相关性肾损害(肝病性肾小球硬化症)、肾病综合征、慢性肾脏病Ⅲ期”,予抗乙肝病毒、利尿等对症治疗后诸症渐消,出院时予抗乙肝病毒药物+蒙诺治疗至今,症状时有反复,遂来就诊。晨下症:腰酸,乏力,时有心烦易怒,便溏且黏,日行1~2次,双下肢浮肿,舌质暗红偏胖,苔根腻,脉细缓。近日于当地医院复查血肌酐72 μmol/L,血白蛋白33.2 g/L;蛋白质(+++),红细胞4~5个/HP;24 h尿蛋白定量为2.7 g。西医诊断同上。中医诊断:水肿,辨为脾肾两虚兼湿浊瘀滞证。治宜健脾益肾,利湿化瘀法。处方:薏苡仁30 g,党参10 g,炒白芍12 g,金樱子10 g,覆盆子10 g,制香附10 g,泽兰30 g,黄芪10 g,佛手12 g,积雪草20 g,芡

※基金项目 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No. 国中医药人教函[2019]41号)

• 作者单位 1.浙江省杭州市下城区东新街道社区卫生服务中心(浙江 杭州 310014);2.浙江省杭州市余杭区乔司街道社区卫生服务中心(浙江 杭州 311101);3.浙江省杭州市中医院肾内科(浙江 杭州 310005)

实10 g,绿梅花9 g,杜仲12 g,续断12 g,茯苓30 g,川芎6 g,陈皮6 g。14剂。西药同前。

2006年12月9日二诊:腰酸、乏力已减,下肢浮肿较前消退,然大便隔日一行,便干,时伴口苦、口干而喜冷饮,舌质稍胖偏暗红,苔中黄微腻,脉缓。四诊合参,考虑其病性为本虚标实,其中,脾肾两虚为本,湿热瘀滞为标。法当标本兼顾,先以治标为主,佐以治本。处方:蒲公英30 g,白芍12 g,薏苡仁30 g,黄芩15 g,茯苓30 g,荷包草15 g,矮地茶15 g,杜仲12 g,太子参20 g,佛手12 g,积雪草30 g,覆盆子10 g,芡实10 g,续断12 g,炒枳壳10 g,南沙参12 g,北沙参12 g,泽兰15 g,绿梅花9g。14剂。西药同前。

服用二诊方后诉前症均大减,且舌质已不红,苔中已不黄,再守初诊方加荷包草、矮地茶、蒲公英各15 g续服。后随症化裁治之,多次复查HBV-DNA均正常;肝肾功能示“白蛋白36.9~39 g/L,肌酐80~85 $\mu\text{mol/L}$ ”;尿常规示“蛋白质(+)(++)”,红细胞3~5个/HP”。

2013年12月5日三诊:近日受凉后出现鼻流鼻涕,伴咽痛,咳嗽有痰,色黄,不易咯出。查体:咽部稍充血,两肺呼吸音清,双下肢轻度浮肿,舌质暗红偏胖,苔薄黄,脉细数。复查血肌酐105 $\mu\text{mol/L}$;尿常规示“蛋白质(+++),红细胞7~9个/HP”。患者感受外邪,引发感冒,四诊合参,当考虑为风邪犯肺,痰热内蕴型。急则治标,当以祛邪为先,佐以扶正。处方:连翘20 g,桔梗10 g,金荞麦30 g,蒲公英30 g,浙贝母10 g,芦根20 g,黄芩15 g,冬瓜子15 g,杏仁10 g,南沙参15 g,北沙参15 g,炙紫菀10 g,炙款冬花10 g,生黄芪15 g。7剂。西药同前。

2013年12月12日四诊:诸症皆消,舌质暗红偏胖,苔薄根腻,脉缓而无力。复查血肌酐110 $\mu\text{mol/L}$,尿常规示“蛋白质(++),红细胞(+)”。

外邪已祛,此时当以脾肾气虚为本,湿浊瘀滞为标。治拟标本兼顾,予张锡纯“理冲汤”加减,药用:黄芪30 g,党参15 g,炒白术10 g,茯苓15 g,陈皮6 g,淮山药20 g,知母12 g,炒杜仲12 g,炒续断12g,炒白芍12 g,积雪草30 g,佛手12 g,金樱子10 g,覆盆子10 g,三棱10 g,荷包草15 g,莪术10 g,矮地茶15 g,绿梅花9 g。14剂。西药同前。

上方随症加减服用4年余,其间血肌酐控制在109~129 $\mu\text{mol/L}$ 之间,尿常规示“蛋白质(+)(++)”,尿红细胞(-)”。

2018年6月14日五诊:连续熬夜近1周后出现口干咽燥欲冷饮,夜间尤甚,伴腰膝酸软、耳鸣、双下肢浮肿、夜尿频多,大便约三日一行,便干,舌暗红偏胖,苔薄根腻,脉沉缓。复查血肌酐138~153 $\mu\text{mol/L}$,尿常规示“蛋白质(++),红细胞(+)”。

四诊合参,考虑此时当以脾肾气阴两虚为本,湿浊瘀滞为标。治宜益气养阴,佐以祛湿化瘀。予参芪地黄汤加减,药用:黄芪30 g,党参15 g,生地黄15 g,淮山药20 g,佛手12 g,山萸肉20 g,炒白芍12 g,南沙参12 g,北沙参12 g,积雪草30 g,炒杜仲15 g,枸杞子12 g,炒续断15 g,泽兰15 g。14剂。西药同前。

2018年6月29日六诊:腰膝酸软、耳鸣较前明显好转,然双下肢浮肿、夜间口干仍明显,夜尿每日3次,舌、脉同前。复查血肌酐150 $\mu\text{mol/L}$,尿常规示“蛋白质(+++),红细胞3~5个/HP”。

四诊合参,辨为脾肾气阴两虚,风湿阻络证。治宜益气养阴,佐以祛风除湿。予防己黄芪汤合增液汤加减,药用:汉防己20 g,黄芪30 g,玄参15 g,麦冬15 g,党参12 g,炒白芍12 g,佛手12 g,穿山龙30 g,炒白术12 g,积雪草30 g,芡实12 g,莪术15 g,炒杜仲20 g,茯苓10 g,陈皮6 g,泽兰15 g,枸杞子20 g。14剂。西药同前。

药后诸症缓解,复查血肌酐120 $\mu\text{mol/L}$,尿常规示“蛋白质(+),红细胞3~5个/HP”。

遂于六诊方中加淮山药20 g。之后随症加减治之,期间血肌酐控制在93~104 $\mu\text{mol/L}$,尿常规示“蛋白质(+)(++)”,红细胞(-)”。

2020年11月12日查血肌酐90 $\mu\text{mol/L}$,尿常规示“蛋白质(++),红细胞3~5个/HP,比重1.030”。目前仍以前方加减为主,联合抗乙型肝炎西药及蒙诺服用,病情稳定。

2 讨论

国外有学者经临床和动物实验发现,本病患者病理活检多表现为系膜区IgA沉积,少数表现为其他免疫球蛋白及C3沉积,这种病理改变被称为肝硬化性肾小球肾炎^[1]。据报道,约86%的肝硬化相关性肾损害患者同时存在血尿及大量蛋白尿,而在肝硬化合并原发性肾小球损害中仅为33.33%^[1]。本例患者即存在血尿合并蛋白尿的临床特点,因此,肝硬化患者若出现上述临床表现时,建议尽早行肾活检术以助明确诊断,进而指导治疗。

既往多数研究认为,肝硬化合并肾小球损害通常为静止性损害,多不出现肾功能不全。但是,曾有学

者在8例肝硬化合并肾小球损害患者肾组织中发现2例由非增殖性肾小球肾炎转变发展为增殖性肾小球肾炎^[1]。余瑾等^[3]在对13例肝硬化肾损害患者的临床病理进行总结分析时亦发现,继发性IgA肾病(5例)和肝病性肾小球硬化症(4例)分别占38.5%和30.8%,且其临床表现轻重不一,进一步提示本病进展后完全可能导致终末期肾病。本例患者亦如此,故对此类患者需加强随访。

《温疫论》云:“本气充实,邪不能入,本气亏虚,呼吸之间,外邪因而乘之。”《素问·调经论》亦言:“人之所有者,血与气耳。”因此,周师认为本例患者发病的始因虽为感染乙肝病毒,但若正气充足则可使其产生病毒抗体而不致发病或防止其内传下焦至肾。而脾胃为后天之本,气血生化之源,脾胃腐熟运化水谷而化生气血,脏腑、经络、四肢百骸以及筋肉皮毛等得到气血的濡养才能进行正常的生理活动,即所谓“得谷者昌,失谷者亡”。故周师认为脾气是否充盛决定了患者邪气的传变过程。若脾气强健,则正气充足,且可防止患者因脾虚致肝木横逆,或湿热蕴结于肝,日久进一步犯脾至肾而呈“因虚致实、因实重虚、虚实夹杂”之势,亦即“四季脾旺不受邪”“脾坚则脏安难伤”;而若脾气已虚,弥漫于体内之邪气则难消,故可使本病迁延难愈,且正气进一步戕伤。综上所述,周师认为脾虚乃本病发生和发展的关键病机,因此其主张在遵循扶正祛邪的原则下,常可通过健脾益气法达到护肾摄精之目的,遣方用药时谨遵健脾扶正为本,兼顾祛湿、活血等多法,标本同治。

本例初诊时周师根据“平脉辨证”法紧抓其以“腰酸、下肢浮肿、便溏且黏,舌质暗红且胖,苔薄腻”为主症,结合脉细缓,随即辨为脾肾两虚、湿浊瘀滞证,治拟标本兼顾法。方中予生黄芪、党参健脾益气;杜仲、续断补益肾气;芡实、金樱子、覆盆子健脾益肾固涩;薏苡仁、茯苓配合积雪草、泽兰、川芎利湿泄浊、化瘀通络;炒白芍养血补血;制香附、佛手片、绿梅花、陈皮

疏肝理气,合炒白芍则可使其不伤及阴血,且配合健脾利湿之品以取“土得木而达之”之效。二诊和三诊时分别因湿热瘀滞证、风邪犯肺兼痰热证明显,根据“急则治其标”原则,当以祛邪为重,兼顾扶正;后因标证渐减而气虚证、气阴两虚证明显,于四诊、五诊和六诊时分别以理冲汤、参芪地黄汤、防己黄芪汤合增液汤加减,以取“有是证,用是方”之意。另外周师结合“微观辨证”法,对本例肾活检提示的如肾小球硬化、基底膜增厚等“肾络瘀阻”表现,使用化瘀通络之剂贯穿于全过程。

肝病性肾小球硬化症属于肾病科的难治性疾病。本案中,患者刚开始以西药治疗,症状时有反复,尿蛋白漏出较多,周师在维持原西医治疗方案不变的情况下,加用中药治疗后,症状明显减轻,尿蛋白漏出减少,肾功能稳定,之后虽因外感而导致病情反复,但亦能较快控制。本案能在西药疗效不佳的情况下单纯加用中药治疗,使患者病情维持稳定长达15年之久,实属难得,充分体现中医药的优势。周师认为,本例以脾虚为病之成,肝郁为病之始,湿热(浊)毒邪为病之渐,肾络瘀阻为病之终。其中,“脾虚”为乙肝后肝硬化相关性肾损害发生及发展的关键病机,从本例治疗过程中始终不离健脾益气、利湿化浊之法即可见一斑,因此可知仲景“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”之论实乃明训。

参考文献

- [1] 马文静. 肝硬化合并肾小球损害的临床与病理表现[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [2] 李云生, 陈晓莉, 林曦, 等. 肝病性肾小球硬化症1例[J]. 中原医刊, 2004, 31(11): 52.
- [3] 余瑾, 汤淘丽, 俞东容, 等. 13例肝硬化肾损害患者临床病例分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(3): 244-246.

(收稿日期: 2021-11-14)

(本文编辑: 金冠羽)