

湿热对慢性肾脏疾病的作用机制浅析

金畅

(成都中医药大学, 四川 成都 610075)

摘要: 湿热证对于慢性肾脏病具有重要意义。通过整理文献, 从中医理论、代谢异常、微炎症状态、血管钙化四方面浅析湿热对慢性肾脏病的作用机制, 为进一步探究湿热证生物学基础提供一定理论参考依据。

关键词: 慢性肾脏病; 湿热; 作用机制

中图分类号: R692

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.006.001

本文引用格式: 金畅. 湿热对慢性肾脏疾病的作用机制浅析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(006): 1-5.

Analysis on the Mechanism of Damp Heat on Chronic Kidney Disease

JIN Chang

(Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan 610075)

ABSTRACT: Damp-heat syndrome is a common symptom of chronic kidney disease. By sorting out literature, the mechanism of damp-heat on chronic kidney disease is analyzed from four aspects: TCM theory, metabolic abnormalities, micro-inflammatory state, and vascular calcification. The academic foundation provides a certain theoretical reference basis.

KEY WORDS: chronic kidney disease; damp heat; mechanism

0 引言

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是全球性的公共健康问题, 影响着超过全球7.5亿人口的生命健康^[1]。全球CKD的估计患病率为13.4%(11.7%-15.1%), 需要肾替代治疗的终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者估计在4902万至708.3万之间, CKD对全球慢性病患者率及死亡率的负担不容小觑^[2]。CKD的慢性病管理是一个难题、热点问题, 中医治疗对延缓慢性肾脏病的进展有独到的优势, 为CKD患者提供了良好的治疗思路, 中医精准辨证可以有效延缓慢性肾脏病患者病情进展, 延缓CKD患者进入透析进程, 减轻患者的经济、心理负担, 很大程度上减轻社会负担。

1 湿热证为慢性肾脏病常见的中医证候

中医学中“水肿、癃闭、肾劳、关格、肾衰”等病证, 与慢性肾衰竭的临床症状、病因、病机等特点相吻合^[3]。湿热证是CKD最常见的证候, 其发生率高达47.8%~100%, 并贯穿CKD的整个病程当中, 湿热既是致病因素, 也是病理产物^[4]。陈香美团队对1016例IgA肾病患者进行一项多中心、大样本的临床研究数据结果显示, 在纳入研究的患者中, 其中医证型中, 以气虚、阴虚为本证, 兼证中以湿热证(31.6%)和血瘀证(28.9%)占据大多数^[5]。基于此我们可以看出, 在慢性肾病标实证中, 湿热证是最经常出现的症候。王立新^[6]的研究得出, 在慢性肾衰竭患者中, 热蕴而化为湿热证的占34.89%。慢性肾脏病患者表现出湿热证症候特征的原因可能包括以下四点: (1) 肾脏病患者久病脾肾亏虚, 《诸病源候论》提到: “水病者, 由肾脾俱虚故也”。肾为先天之本, 通调水道, 脾为后天之本, 喜燥恶湿, 脾肾亏虚则水液运化失常, 水液泛于肌表, 可见水肿; 水

液停滞，故易生水湿，日久郁而化热，形成湿热之证。(2)肾脏病患者本虚日久，易外感湿邪，内外相合郁而化热，易于弥漫三焦，多见本虚标实之证候，形成湿热之证。(3)患者多服用糖皮质激素，多属燥热之品，易伤阴气，日久阴损及阳，阴阳平衡失调，内生水湿，可见肥胖、舌红苔黄腻等湿热之证候表现。

2 湿热证对慢性肾脏病影响的现代研究

2.1 湿热与慢性肾脏病代谢异常

在全球范围内，糖尿病、代谢异常患病率的增加是导致慢性肾脏病患者增加的主要原因^[2]。糖尿病有多种常见的并发症，微血管病变中最常见的是就是糖尿病肾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)，临床上以蛋白尿为主要临床表现，继而出现水肿、肾功能受损等。全球一项大型研究涉及32个国家、多种族的数据显示：DKD的患病率达到50%^[7]。一项国内大型横断面调查了35109名2型糖尿病患者随访得出，DKD的发病率为31.6%^[8]。目前DKD的确切病机尚不完全明确，目前已有研究表明与肾脏血流动力学异常、糖基化终末产物(AGEs)的形成与堆积、多元醇代谢通路的活化以及氧化应激或内质网应激等而引起肾脏物质代谢紊乱、自噬异常、微炎症状态等密切相关。

CKD患者常合并血脂代谢异常，通常表现为三酰甘油(TG)升高、高密度脂蛋白(HDL-C)降低，我国CKD患者血脂代谢异常的发生率为30%~60%^[9]，日本一项关于动脉粥样硬化与CKD发病率的大型临床实验研究中发现，甘油三酯(OR 1.35, 95%CI 1.06~1.73, $P=0.015$)是慢性肾功能不全的独立预测因素^[10]。Chen^[11]等认为CKD快速进展与血脂代谢紊乱密不可分。Tsuruya^[12]等对117279例体检人群进行数据发现，血脂升高会加速CKD的进展的速度。目前研究显示，其可能的机制主要包括异位脂质积聚

从而加重微循环障碍^[13,14]、脂质蛋白高表达，从而加重促炎反应进一步导致肾脏纤维化等^[15]。

祁丽丽^[16]等研究显示，血糖、血脂异常人群主要以湿热质为主，血脂、血糖与湿热质呈显著相关性。李赛美^[17]等提出的“湿热致消”理论阐述了糖尿病患者中湿热体质尤为要重视，且湿热因素对于糖尿病有着重要意义。目前有相当一部分已证实，湿热在糖尿病发病中占主导地位，并且贯穿于疾病的全过程，湿热内蕴是糖尿病的基本病机。糖脂代谢异常，究其原因主要是脾气虚弱，加上嗜食肥甘厚腻，运动减少，脾胃升降失常，气机不得斡旋，脾气郁滞，肝疏泄功能失调，膏脂运化及输布障碍，促使血糖、血脂等代谢异常等的发生。

中医清热利湿法对于代谢异常有明显的优势。近代数据挖掘研究结果表明，多数医家治疗糖尿病早期采用健脾益气、滋补肝肾之法以固本，同时兼顾活血化瘀、清热利湿以治标^[18]。有研究显示，具有清热利湿、活血通络功效的中药可以有效缓解DKD患者的蛋白尿，从而起到延缓肾功能衰竭进展的功效^[19]。傅奕^[20]等对益肾化湿颗粒与盐酸川芎嗪联合用药的临床研究发现，可以充分降低DKD患者的血脂，从而起到保护肾功能的作用。杨园园^[21]等人以“升清降浊”法治疗原发性高脂血症，临床疗效颇佳。

2.2 湿热与慢性肾脏病微炎症状态

有研究表明，在CKD3-5期患者中，微炎症的发生率高达49.0%^[22]。微炎症状态的基本概念是指检测到患者的血循环中炎症相关蛋白及炎症因子持续性、不显著地增高，但却没有明显感染的症状，其主要是一种免疫性炎症，而并非病原微生物所感染而引起的炎症状态^[23]。CKD患者出现并发症的重要原因中就包括微炎症状态，一些炎症标志物：如C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、白介素6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子 α (Tumour necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子，可以导致CKD患者出现氧化应激、

内皮功能障碍、心血管疾病 (Cardiovascular Disease, CVD)、蛋白质能量消耗。微炎症状态是CKD进展的敏感和独立危险因素^[24]。微炎症状态可加重CKD患者的贫血^[25]、感染^[26]，加速CVD发展的进程^[27]，加重营养不良状态^[28]、肠道菌群紊乱等相关并发症。

祖国传统医学中没有微炎症状态的病名，依照微炎症状态的重要病理产物——炎症因子，可以将其归为中医学“瘀血”“浊毒”“湿热”等范畴^[29]。大多数医家认为炎症因子的产生主要为湿热、痰浊、瘀血、浊毒，但主要以湿热为主^[30]。李瑞^[31]等人认为，湿浊显著影响CKD患者的微炎症状态，可能是其重要的病理因素。蒋宇峰^[32]等通过运用健脾清化方对于脾虚湿热证的CKD患者进行临床治疗观察，治疗后患者的微炎症指标均得到明显改善。由此可知，湿热一方面是CKD患者的重要病理产物，另一方面又可作为新的致病元素，湿热可谓是病势胶着、顽固难愈的病理概念。CKD患者的微炎症状态可以一定程度上从湿热内蕴的角度解释，湿热内蕴则会加重患者脾虚症状，脾虚则水湿代谢失常，体内水湿蕴久而则化热，故临床上CKD大部分患者均存在典型的湿热症状，如口中黏腻、恶心、纳差、口苦等。

2.3 湿热与慢性肾脏病血管钙化

血管钙化不仅存在与冠心病中，同时还是慢性肾脏病患者后期（例如透析患者）危险的并发症之一。有国内调查显示^[33]，我国CKD患者死于心血管疾病的患者约有68%，血管钙化是发生心血管疾病的关键诱因之一，CKD患者心血管钙化发生率约为77%^[34]。根据肾脏病：改善全球预后 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 关于CKD矿物质及骨代谢紊乱 (CKD-mineral and bone disorder, CKD-MBD) 诊断、评价、预防和治疗的临床实践指南中提出^[35]：有血管钙化的CKD3-5期患者具有极高风险的心血管风

险，要结合患者是否存在血管钙化指导CKD-MBD的治疗。血管钙化的发生部位内膜层和中膜层，使管壁增厚，失去弹性。内膜钙化主要是由脂质和脂蛋白在内膜沉积形成。数据表明，冠脉钙化对CKD患者并发CVD有显著影响，可增加其发病率、死亡率^[36]。早期对慢性肾脏病患者进行冠状动脉钙化评估，早期发现、及时防治冠状动脉钙化对CKD患者降低心血管疾病等并发症，提高长期生存率和生活质量至关重要。

中医既往暂无血管钙化的病名，但根据其临床表现可将其归为“胸痹”“脉痹”等，CKD患者冠状动脉的钙化的病位主要分布在血脉，其成因当归结于湿热焦灼成瘀，浊毒、瘀血滞于血脉中。随着慢性肾脏病的进展，脾肾亏虚愈加严重，产生湿热、浊毒、瘀血，湿浊等病理产物沉着于脉中，病久而致血脉不利，加速病理性钙化发展进程。

中医对于此类临床症状治疗的现代研究，能够有效降低CKD患者冠脉钙化进展。张琪等^[37]的综述中提出，白藜芦醇能够有效降低炎症状态，同时具有保护心血管作用。吴海明等^[38]综述中提出，川芎嗪对于抗炎、抗氧化应激以及保护血管内皮起到了很好的作用。不仅是中药单体，现代医学证实中药复方对于血管钙化起到良好的效果。张宁教授^[39]提出补肾活血方可能通过对对凋亡相关蛋白Bcl-2/Bax的调控，降低炎症水平，进而可改善CKD大鼠的肾功能及血管钙化程度。王振兴^[40]等的研究显示，麝香保心丸调节免疫炎症、血管内皮细胞迁移等多个环节，为冠心病的防治提供数据支持。

综上，湿热兼具CKD患者重要的病理产物及新的致病因素，中医精准辨证能够效为改善CKD患者纳差、口中粘腻等临床症状提供支持。挖掘湿热证的潜在病理产物、物质基础，可望为辨证论治提供现代医生物学依据。

参考文献

[1] CREWS D C, BELLO A K, SAADI G. Burden,

- access, and disparities in kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2019,32(1):1–8.
- [2] LV J C, ZHANG L X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 3–15.
- [3] 齐振强,任鲁颖,冯国庆,等.慢性肾功能衰竭中医临床研究进展[J].*中华中医药学刊* 2016,34(08):2006–9.
- [4] 戴芹,张佩青,王小琴,等.益肾清热化湿方治疗脾肾两虚兼湿热证慢性肾小球疾病蛋白尿的临床研究[J].*中国中西医结合杂志*,2015,35(09):1039–43.
- [5] 陈香美,陈以平,李平,等.1016例IgA肾病患者中医证候的多中心流行病学调查及相关因素分析[J].*中国中西医结合杂志*,2006,(03):197–201.
- [6] 王立新.慢性肾衰竭证候分布规律及益气活血解毒法机制探讨[D].广州中医药大学, 2006.
- [7] PARVING H H, LEWIS J B, RAVID M, et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(11) : 2057–63.
- [8] MOK K Y, CHAN P F, LAI L K P, et al. Prevalence of diabetic nephropathy among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus and different categories of their estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD–EPI) equation in primary care in Hong Kong: a cross–sectional study [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2019,18(2) : 281–8.
- [9] 倪兆慧.慢性肾脏病患者的血脂管理[J].*肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019,28(04):349–50.
- [10] SHIMIZU M, FURUSYO N, MITSUMOTO F, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and triglycerides predict the incidence of chronic kidney disease in the Japanese general population: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS) [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(2) : 207–12.
- [11] CHEN S C, HUNG C C, KUO M C, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2) :e55643.
- [12] TSURUYA K, YOSHIDA H, NAGATA M, et al. Association of Hypertriglyceridemia With the Incidence and Progression of Chronic Kidney Disease and Modification of the Association by Daily Alcohol Consumption [J]. *J Ren Nutr*, 2017, 27(6) : 381–94.
- [13] SAMUEL V T, SHULMAN G I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links [J]. *Cell*, 2012, 148(5) : 852–71.
- [14] MCMAHON G M, PREIS S R, HWANG S J, et al. Mid–adulthood risk factor profiles for CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(11) : 2633–41.
- [15] YANG P, XIAO Y, LUO X, et al. Inflammatory stress promotes the development of obesity–related chronic kidney disease via CD36 in mice [J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(7) : 1417–27.
- [16] 祁丽丽,周一心,韩振翔,等.代谢综合征中医体质与血脂、BMI及生活质量相关性研究[J].*辽宁中医杂志*,2015,42(07):1171–4.
- [17] 李赛美,林培政.糖尿病中医“湿热致消”研究近况[J].*浙江中医杂志*,2006,(04):242–5.
- [18] 张文顺,曲超,佟奕霖,等.基于古今医案云平台的中医药治疗早期糖尿病肾病组方规律研究[J].*中华中医药学刊*,2021,39(02):243–247+288–290.
- [19] 谢绍锋,黄莉吉,余江毅.湿热瘀血与糖尿病肾病蛋白尿关系探讨[J].*南京中医药大学学报*,2012,28(06) : 506–8.
- [20] 傅奕,朱莹,陈帮明,等.益肾化湿颗粒与盐酸川芎嗪联合用药对糖尿病肾病血脂及肾功能的影响[J].*时珍国医国药*,2021,32(04):911–913.
- [21] 杨园园, 吴圣贤, 赵颖,等. 从湿浊论治原发性高脂血症 [J]. *中华中医药杂志*, 2019,34(12):5602–4.
- [22] QIAN Q. Inflammation: A Key Contributor to the Genesis and Progression of Chronic Kidney Disease [J]. *Contrib Nephrol*, 2017,191:72–83.
- [23] EUSTACE J A, ASTOR B, MUNTNER P M, et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2004, 65(3):1031–40.
- [24] JANKOWSKA M, COBO G, LINDHOLM B, et al. Inflammation and Protein–Energy Wasting in the Uremic Milieu [J]. *Contrib Nephrol*, 2017, 191: 58–71.
- [25] MACHOWSKA A, CARRERO J J, LINDHOLM

- B, et al. Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease [J]. *Transl Res*, 2016, 167(1) : 204–13.
- [26] UEDA N, TAKASAWA K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9):1173.
- [27] SYED-AHMED M, NARAYANAN M. Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(1) : 8–15.
- [28] VIEGAS C, ARAÚJO N, MARREIROS C, et al. The interplay between mineral metabolism, vascular calcification and inflammation in Chronic Kidney Disease (CKD): challenging old concepts with new facts [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(12) : 4274–99.
- [29] 朱辟疆, 周逊, 赵华, 等. 慢性肾功能衰竭微炎症状态与中医证型关系研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, (05):652–4.
- [30] 丁英钧, 王聪慧, 许庆友, 等. 赵玉庸治疗慢性肾功能衰竭经验 [J]. *中医杂志* 2012, 53(13):1098–100.
- [31] 李瑞, 张国胜, 段明亮, 等. C-反应蛋白与慢性肾脏病患者微炎症状态及中医证候关系的探讨 [J]. *中医学报*, 2016, 31(10):1592–6.
- [32] 蒋宇峰, 邹赟, 唐英, 等. 健脾清化方对脾虚湿热型慢性肾功能衰竭患者微炎症指标的影响 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(24):2106–9.
- [33] ZOU Y, HONG D, HE Q, et al. Epidemiology investigation and analysis of patients with hemodialysis in Sichuan province of China [J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1) : 644–9.
- [34] 陈荣, 李怡, 王莉. 慢性肾脏病血管钙化诊治进展 [J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(02):183–6.
- [35] ISAKOVA T, NICKOLAS T L, DENBURG M, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(6) : 737–51.
- [36] BENZ K, VARGA I, NEUREITER D, et al. Vascular inflammation and media calcification are already present in early stages of chronic kidney disease [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2017, 27: 57–67.
- [37] 张琪, 苏兰, 何龙希, 等. 白藜芦醇的药理作用及其临床应用的研究进展 [J]. *华西药学杂志*, 2022, 37(02):214–7.
- [38] 吴海明, 卓晓晖. 川芎嗪用于心脑血管的药理作用及临床应用研究进展 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2015, 2(09):1683+6.
- [39] 石凯峰, 张宁, 柳诗意, 等. 补肾活血方通过调节 Bcl-2/Bax 凋亡相关蛋白对慢性肾脏病大鼠血管钙化的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(05):2188–93.
- [40] 王振兴, 刘志超, 高晟玮, 等. 麝香保心丸作用机制研究进展 [J]. *中国中医急症*, 2020, 29(07):1309–12.