

王雪峰教授治疗儿童难治性肾病综合征合并特应性皮炎经验探析

沈小钰, 王翠锦, 吴燕, 殷蕾, 孙克兴, 沙莎, 王雪峰

基金项目:上海市综合医院中西医结合专项项目(ZHYY-ZXYJHZX-202027);上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划(ZY[2021—2023]-0206-08);上海儿童医学中心院级科研课题(HL-SCMC2018-3)

作者单位:200127 上海,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心肾脏内科(沈小钰,殷蕾,沙莎),神经内科(王翠锦),国际诊疗部(吴燕),中医科(孙克兴);110032 沈阳,辽宁中医药大学附属医院儿科(王雪峰)

作者简介:沈小钰(1982—),女,医学硕士,主治医师。研究方向:中西医结合治疗儿童肾脏病

通讯作者:王雪峰, E-mail:lnzywxf@163.com

【摘要】 难治性肾病综合征治疗困难、复发率高,现代研究发现患者多伴有外周血总 IgE 升高,与特应性疾病有很多相似之处,推测二者在发病机制、细胞因子改变等方面存在相似性,难治性肾病合并特应性皮炎者临床治疗更为棘手。王雪峰教授根据《黄帝内经》理论,提出难治性肾病激素疗法中会逐步出现“壮火内盛”“壮火食气”及“少火不足”三个阶段,认为激素依赖型肾病及频发复发型肾病的病机关键是“壮火食气”,而本病治疗的重点是维持少火生气的功能,减少“壮火食气”的副作用,从而防止激素依赖及频发复发。同时指出,难治性肾病合并特应性皮炎者不同于普通疮疖,此乃阴虚结毒,体虚邪盛,渍后毒未去而阴益伤,故病难已。治疗上强调根据肾病的不同阶段处方用药,同时注重益气养阴,临床每获良效。

【关键词】 难治性肾病; 特应性皮炎; 激素依赖型肾病; 频发复发型肾病; 少火; 壮火; 名医经验
doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.01.017

【中图分类号】 R729 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)01-0072-05

Professor Wang Xuefeng's experience in treating refractory nephritic syndrome combined with atopic dermatitis in children SHEN Xiaoyu, WANG Cuijin, WU Yan, YIN Lei, SUN Kexing, SHA Sha, WANG Xuefeng. Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

【Abstract】 Refractory nephrotic syndrome(RNS) is difficult to treat and has a high recurrence rate. Modern research has found that patients are often accompanied by an increase in total IgE in peripheral blood, which has many similarities with atopic diseases. It is speculated that the pathogenesis and cytokine changes are similar between RNS and atopic dermatitis(AD). The clinical treatment for RNS combined with AD is more challenging. Professor Wang Xuefeng, based on the theory of the Huangdi Inner Canon, proposes that there are three phases of "powerful fire inside", "powerful fire consuming qi" and "junior fire insufficiency" in the corticosteroid therapy for RNS. She believes that the key pathogenesis of steroid-dependent(SDNS) and frequently relapsing nephrotic syndrome(FRNS) is "powerful fire consuming qi", and the focus in the treatment of SDNS/FRNS is to maintain the function of junior fire generating qi, and to reduce the side effects of "powerful fire consuming qi", so as to prevent steroid dependence and frequent recurrence. Also, RNS combined with AD is different from common sores and furuncles; it is Yin deficiency, body weakness and toxin strength. After the lesion is removed, the toxin has not gone and Yin becomes less, so the disease is difficult to heal. Professor Wang Xuefeng emphasizes that different medications should be used for different stages of NS, and she pays attention to Qi nourishing and Yin nourishing, which had a good clinical effect.

【Keywords】 Refractory nephrotic syndrome; Atopic dermatitis; Steroid-dependent nephrotic syndrome; Frequently relapsing nephrotic syndrome; Junior fire; Powerful fire; Famous doctor's experience

肾病综合征是儿童最常见的肾小球疾病之一。据报道,儿童肾病综合征年发病率为(2~7)/10万,患病率为16/10万^[1]。90%以上肾病综合征属原发,77.6%~91.0%的患儿初始激素治疗敏感,但有80%~90%的患儿复发,其中25%~43%为频发复发型肾病或激素依赖型肾病^[2]。难治性肾病是频发复发型肾病、激素依赖型肾病和激素耐药型肾病综合征的总称。近年来随着对其研究的深入发现,发现50%~70%肾病综合征患儿伴有外周血总IgE水平升高并同时存在气道高反应、湿疹反复发作、蚊虫叮咬后皮肤过敏等临床表现,与特应性疾病类似。同时二者在发病机制、细胞因子改变等方面存在相似^[3]。王雪峰教授为第六批全国名老中医药专家学术经验继承工作指导老师,国家中医重点学科带头人,从事教学临床及科研工作40余年,在治疗儿童难治性肾病合并特应性皮炎方面经验丰富,现将此类疾病的发病特点及治疗经验总结如下。

1 临证经验

1.1 基于“少火生气,壮火食气”理论探讨难治性肾病病情变化规律

不同于非频发复发型肾病综合征,频发复发型或者激素依赖型肾病综合征病情反复迁延,尿蛋白长期丢失,肾气和肾精均受到损耗,从而导致阴阳俱损,贯穿始终,这是疾病反复及难治的根本因素^[4]。激素药性辛、温,归肾经,为“纯阳”之品,可起到补充命门之火、温补全身阳气、暖肾健脾等功效^[5]。《素问·阴阳应象大论》篇云:“壮火之气衰,少火之气壮。壮火食气,气食少火。壮火散气,少火生气^[6]。”激素作为“阳刚之品”,使用后可出现“壮火之气壮”,继而导致耗伤阴液,肾阴灼伤,出现阴虚火旺的病证。激素依赖型及频发复发型肾病的患儿在长期应用激素过程中会逐步出现三个阶段,分别为“壮火内盛”“壮火食气”及“少火不足”。第一阶段发生在大剂量激素诱导缓解期,临床以壮火内盛为主要表现,此期以滋阴泻火为主要治疗原则,处方选用知柏地黄丸联合逍遥散为底方,既能防止激素耗伤阴液,又能降低大剂量激素引起的情志变化等副作用。同时随证适当加减:若肾阴虚予桑椹、枸杞子,益肾予黄精,肝郁予郁金、夏枯草等;第二阶段发生在激素减量期,临床以壮火食气为主要表现,此期以养阴益气为主要治疗原则,处方选用济生肾气丸联合参苓白术散合玉屏散为底方,适当加减。济生肾气丸温肾化气,参苓白术散健脾益气渗湿止泻,玉屏风散益气固表以抗外邪,三者合用可以补益正气,预防感冒减少复发;第三阶段发生在小剂量激素维持期,临床以少火不足

为主要表现,此期以益气温阳为主要治疗原则^[7],处方选用金匮肾气丸联合真武汤为底方,以益气温阳,少火生气。同时随证适当加减,若肾阳虚用杜仲、淫羊藿、菟丝子等,脾虚用白扁豆、莲子等。王雪峰教授基于黄帝内经理论,并结合多年的实践经验提出难治性肾病的治疗关键是维持机体少火生气的功能,减少“壮火食气”的副作用,从而防止激素依赖及频发复发。

1.2 中医对儿童特应性皮炎病机演变规律的认识

特应性皮炎是一种慢性疾病,具有异质性,易复发。儿童期(2~12岁)皮炎好发于头面、颈部、双手、小腿伸侧、皮肤皱褶等部位,出现皮肤瘙痒和干燥。青少年及成人期(>12岁)的常见皮损变化类似于儿童期,但多为局部的干燥性皮炎,因皮肤瘙痒导致剧烈抓挠,使皮肤表面变得粗糙,皮质增厚,发生苔藓样变,或出现痒疹型结节性皮疹^[8]。本病在中医学上被称为“四弯风”“浸淫疮”等。中医诊疗方案专家共识指出,特应性皮炎可分为心脾积热证、心火脾虚证、脾虚蕴湿证和血虚风燥证4种证型。其中,婴儿期和儿童期以心火脾虚多见,青少和成人期则以血虚风燥为主^[9]。陈达灿认为特应性皮炎的主要病理机制是心火脾虚,其中脾虚贯穿病程始末^[10]。小儿“心常有余,脾常不足”,因此婴儿期的皮炎多因胎毒遗热、心火过盛、脾虚失运而发病;儿童期因先天禀赋不足,发育尚未健全,其发病的根本原因仍在脾虚;成人期因心火或湿热久蕴伤阴耗血,从而化燥生风,或久病及肾^[10]。张池金^[11]认为,特应性皮炎后期反复不愈的重要因素是真阴耗伤。《素问·至真要大论》云:“诸痛痒疮,皆属于心”,病程日久,心火亢盛、耗伤元气、脾虚不足、气血生化失源;或久治不当伤阴动血,致使阴血亏虚、肌肤失润化燥。王雪峰教授认为特应性皮炎病机复杂,其疾病特点与病程、年龄、先天禀赋、脏腑盛衰等密切相关,临床处方时强调养阴清热和健脾祛湿兼顾。常选用黄芩清热泻火,知母滋阴润燥,麦冬天冬养阴生津,诸药合用养阴润燥清心除烦。特应性皮炎病程久矣,常见孩子瘙痒难耐,严重者挠破皮肤抓出血渍痒方可缓解。血热甚则痒,故予以生地黄、赤芍、丹皮清热凉血。王雪峰教授认为脾虚不化乃此病之始,因此治疗时应始终顾护脾胃。常用白术、苍术、薏苡仁、泽泻健脾祛湿。燥湿易伤阴,滋阴易聚湿,因此养阴、健脾、祛湿兼顾,泻实补虚,方可扶正不留邪,祛邪不伤正。

1.3 肾病综合征与特应性皮炎间的联系

研究显示,肾病综合征与特应性疾病密切相

关^[3,12]。近期的一项研究显示,与非特异性皮炎人群相比,特异性皮炎患儿更易发生特发性肾病综合征,且发生风险与疾病的严重程度成正比^[13-14]。特异性皮炎患儿外周血总 IgE 及过敏原特异性 IgE 增高,而肾病综合征患儿血 IgE 水平也明显高于健康同龄儿童^[15],这一特点在频发患者中尤为显著。频复发的肾病综合征患儿不仅血 IgE 水平明显增高,且复发时的数值明显高于缓解期^[16]。推测患儿体内 IgE 水平增高可能是肾病综合征和特异性皮炎二者间级联反应的关键环节之一。

清朝唐容川在《血证论·吐脓》中指出,“血不阻气,气不战血,则血气调和,疮疔不生。疮者,血所凝结而成者也。脓者,血之变也。盖疮之成,由于血结,脓之成亦由血化。血何以能化成脓?得气之蒸而腐化成脓也^[17]。”此类疮疔多为阳热实证,溃脓则愈,毒随脓尽。王雪峰教授通过临床观察发现儿童频发发型或激素依赖型肾病综合征合并特异性皮炎者的皮疹不同于常见的疮疔,此乃体虚邪盛,阴虚结毒。难治性肾病由于长期或反复多次使用激素使机体阴阳失调,病情复杂。久病则正气虚,加上长期使用“阳、刚、温、燥”的激素,热毒久蓄体内,耗气伤阴,导致气阴两虚,气血壅阻。气虚、阴虚、血瘀等证在难治性肾病患儿中普遍常见,这为特异性皮炎的反复发作迁延难愈提供了必要条件,同时也是难治性肾病合并特异性皮炎迁延难愈的主要原因。气虚者难以蒸化,阴虚者易有热毒,气阴愈伤则毒蕴愈深,结于营血则发疔肿。然此疔肿既为阴毒,盖溃后毒未去而阴益伤,故病难已。现代研究亦显示遗传性过敏体质和阴虚体质越严重,皮肤越敏感^[18]。故治疗上强调益气养阴为基本处理法则。

1.4 饮食在肾病综合征合并特异性皮炎患儿皮肤病变中的作用

《灵枢·师传》:“食饮者,热无灼灼,寒无沧沧。寒温中适,故气将持,乃不致邪僻也^[19]。”《素问·至真要大论》:“夫五味入胃,各归所喜,故酸先入肝,苦先入心,甘先入脾,辛先入肺,咸先入肾^[6]。”若长期偏嗜某种食物,会导致相应脏腑机能偏盛。“久则增气,物化之常也。气增日久,夭之由也。”久则脏腑间功能活动失调而引发疾病。《外科集验方·疮科总论》云:“夫痈疽疮疔者,皆由气血不和,喜怒不时,饮食不节,寒暑不调,使五脏六腑之气怫郁于内,以致阴阳乖错,气血凝滞而发也。”陈达灿教授也认为,特异性皮炎发生的根本原因是先天脾常不足,素体偏热,后天饮食不节,如暴饮暴食、过食生冷辛辣膏粱厚味之物等,导致脾胃虚损,脾失健运,湿热内生,外

发肌肤;或复感风热湿邪,阻于腠理,郁于肌肤而发病^[10]。故饮食与疾病发生密切相关。对于肾病综合征合并特异性皮炎的患儿,王雪峰教授特别关注饮食。肾病者平时应摄入优质蛋白食物,如鱼、乳、蛋、瘦肉等,合理加强营养,控制盐的摄入量。除此之外,对摄入食物的品种及属性亦严加把控:(1)过食甜食伤脾,易加重湿热,故减少蛋糕、果糖、巧克力等烘焙类或高糖食物的摄入。(2)辛甘发散为阳,偏嗜辛温燥热食物可导致脾胃积热,耗气伤阴。故忌辛辣饮食。(3)过食膏粱之品易导致血府入败成脓,且煎烤烹炸可助热,亦应减少。(4)一旦新出皮疹,是机体的预警信号,此时尤其应注重调整饮食,避免肥甘厚腻膏粱之品,以免加重病情。同时注重此类患儿的皮肤护理并加强宣教:(1)避免蚊虫叮咬,夏季时可睡蚊帐。(2)早晚认真刷牙。注意清理口腔,尤其吃完饭后。(3)注意保护牙齿、皮肤、口腔、外阴,避免损伤和感染。(4)可配合中药内服托里消毒,亦可配合外治之法。(5)特异性皮炎患儿 IgE 水平明显升高,对部分吸入原过敏,因此在季节交替时注意避免接触过敏原,以免诱发皮炎加重。

2 病案举隅

患儿,男,8岁,2019年6月22日初诊,因“确诊肾病综合征9个月余”前来就诊。患儿自患病以来共计复发3次,复发均由特异性皮炎诱发。诊断为肾病综合征(频发发型)。目前激素减量中,现服用激素7片,隔天口服。既往史:过敏性鼻炎,特异性皮炎。家族史:无肾病及过敏性疾病家族史。喂养史:平时喜欢面食和肉食,嗜辛辣和甜食。实验室检查结果如下:抗核抗体谱阴性,肝肾功能、血糖、补体C3、C4、甲状腺功能均正常。过敏原检测:总 IgE > 5 000 IU/mL,普通豚草 2.64 IU/mL,霉菌混合 0.42 IU/mL,杂草花粉混合 1.55 IU/mL,植物花粉混合 0.67 IU/mL(检出的阳性过敏原级别在①②级)。基因检测未见异常。就诊时症见:乏力、自汗、盗汗、手足心热、入睡困难、夜卧不安,大便偏干。查体:满月脸,面色萎黄,舌质淡暗,苔白厚腻有剥脱。中医辨证为气阴两虚证,西医诊断为频发发型肾病综合征,治疗以益气养阴之法。处方如下:黄芪、党参、山药、山茱萸、牡丹皮、丹参、芡实、炒白术、苍术、茯苓、薏苡仁、麦冬、天冬、浮小麦各 10 g,煅牡蛎 15 g,知母、炙甘草各 6 g。饮食忌肥甘厚腻辛辣之品。服用2周余,二诊时患儿以上症状均有所好转。后守方随证加减。

2020年3月复诊。目前激素停药4个月余,患儿头顶处皮肤被虫咬后肿胀起包,瘙痒伴有黄色渗

液,5 d 后查 24 h 尿蛋白升高至 1 237 g,考虑肾病复发。查体:舌尖红,舌质暗红,脉滑数。处方如下:上方去党参、丹参、麦冬、天冬、知母、浮小麦,加黄芩、桑白皮、合欢皮各 10 g,泽泻 6 g。未加用激素 2 周后复查尿蛋白逐步下降。守方加减,后复查尿蛋白转阴。

按语:本案例为儿童激素依赖型肾病综合征,首诊时患儿已复发 3 次且使用激素达半年余,王雪峰教授认为患儿就诊时已出现气阴两虚证。本病治疗的关键是益气养阴,恢复机体“少火生气”的功能。因此予黄芪、党参、山药、白术健脾益气,以补耗损之元气,知母、麦冬、天冬养阴以清热,牡蛎安神,丹皮、丹参活血化瘀,薏苡仁、苍术、白术健脾祛湿,山茱萸补肝肾。诸药合用养阴清热以制壮火,益气健脾以生少火。同时嘱咐饮食忌口,避免加重病情。2020 年 3 月复诊时王雪峰教授考虑到患儿已经停用激素,此次复发系虫咬后皮炎发作所诱发,急性期以清热利湿健脾为主,故予黄芩、牡丹皮清热,薏苡仁、苍术、泽泻、茯苓利湿燥湿健脾,桑白皮、合欢皮以皮治皮,利于皮肤修复,急则治其标,使邪去正安。考虑到患儿的肾病复发与皮炎发作密切相关。且肾病得病已久,久病必虚,耗阴伤血,气虚血瘀,宜补气养阴,托里生肌,气为血之帅,气足以化之,故黄芪、白术、山药益气健脾以资元气。

3 讨论

中医认为肾病属“本虚标实”的疾病,在激素足量阶段,机体易出现阴虚火旺的证候,而在小剂量激素维持阶段,机体可出现脾肾阳虚的证候,这与肾上腺皮质功能有直接关系。伴随着激素不同阶段带来的变化,遵循这一规律相应地给与中医辨证施治可以使疗效达到最优化。王雪峰教授认为激素依赖型肾病及频发复发型肾病的治疗重点是维持少火生气的功能,减少“壮火食气”的副作用,从而防止激素依赖及复发。中药可以通过滋阴泻火、养阴益气、益气温阳等方法改善机体不同阶段的病理状态,减少激素副作用,具有减毒增效的作用,且能顾护正气,提高机体免疫力,从而减少肾病复发^[20]。

临床对于疮疖频生经久不愈者,每责之于热毒深重,然愈是清热解毒,其发生愈频。盖因虚多邪少,故清之则其虚愈甚,虽微邪亦致猖獗也。因此,治疗时应审查气之虚实,邪之深浅,观其脉证,知犯何逆,随证治之。王雪峰教授在治疗难治性肾病合并特应性皮炎的过程中尤其注意养阴益气,活血去瘀,治则亦随着皮疹变化而异。唐容川指出:诸疮内治,初起肿硬,总宜散血。盖血凝于气分之际,血行

则气行,故以破血为主;诸疮调脓,宜以托里消毒。以疮乃血凝气分之病,唯恐气不足以化之,故宜补气而制血;诸疮既溃,属于虚损,宜固元以益气^[17]。然亦有瘀未化尽者,虚中加实,仍不得峻补以留毒。故皮疹治疗过程中补气、养阴、散血、化瘀等联合运用,随症治之。王雪峰教授认为肾病者激素应用日久,阳盛于内而气耗于外,阳盛则阴病,以致肾阴被灼,出现气阴两虚之证,此为特应性皮炎的反复发作提供了基础。因此,在治疗肾病合并皮炎过程中应重视滋阴托化,补气活血,以达到扶正祛邪的功效。

4 结论

难治性肾病合并特应性皮炎证候复杂,故临证时应“审证求因,司外揣内”,辨清虚实,标本同治,方能显效。中药在治疗此类疾病的过程中有其独到的优势,可以从本质上、根本上改善机体的病理状态,减少肾病激素依赖及频发,减少特应性皮炎的反复发作,从而达到防治的目的,改善长期预后。

参考文献

- [1] Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood[J]. Lancet, 2003, 362(9384): 629-639.
- [2] 全国儿童常见肾脏病诊治现状调研工作组. 我国儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊疗现状的多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 194-200.
- [3] 郑悦, 王秀丽, 侯玲, 等. 儿童肾病综合征和特应性疾病[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(1): 59-63.
- [4] 柴茂山. 小儿难治性肾病中医三步治疗法[J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(10): 42.
- [5] 甘宁峰, 黄贵华. 中医对糖皮质激素类药物的认识[J]. 广西中医药, 2008, 31(2): 40-41.
- [6] 黄帝内经素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 9-190.
- [7] 张秀英, 王雪峰, 单红梅, 等. 王雪峰教授治疗儿童难治性肾病经验探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(4): 98-101.
- [8] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-88.
- [9] 中华中医药学会皮肤科专业委员会. 特应性皮炎中医诊疗方案专家共识[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2013, 12(1): 60-61.
- [10] 贾金靖, 林颖, 莫秀梅, 等. 陈达灿教授辨治特应性皮炎经验撷菁[J]. 河北中医, 2021, 43(1): 21-24.
- [11] 张池金. 滋阴清热法治特应性皮炎 30 例临床观察[J]. 中医药导报, 2011, 17(8): 22-24.
- [12] Salsano ME, Graziano L, Luongo I, et al. Atopy in childhood idiopathic nephrotic syndrome[J]. Acta Paediatr, 2007, 96(4): 561-566.
- [13] Berghea EC, Balgradean M, Popa IL. Correlation between idiopathic nephrotic syndrome and atopy in children-short review[J]. Maedica (Bucur), 2017, 12(1): 55-58.