

特发性膜性肾病中医药治疗进展

吴成态¹ 李颖霞¹ 丁 秀² 王小琴²

(1. 湖北中医药大学, 湖北武汉 430061; 2. 湖北省中医院, 湖北武汉 430061)

摘 要 近年来中医药治疗特发性膜性肾病(IMN)取得了一定进展,主要包括辨证论治、单方及中成药治疗、针灸及其他治疗、中西医结合治疗等方面。但也应看到研究中存在的不足之处,未来需要更多高质量、多中心随机对照实验来证实IMN患者可以单独采用中医辨证治疗,建立统一的辨证标准和疗效评价体系。在基础研究方面,中医药治疗IMN的靶点机制有待阐明,以期中成药开发提供依据。在治疗方式上,中医辨治疾病方式多样,针灸、穴位贴敷、穴位注射等作为辅助疗法治疗IMN也有待进一步的研究。

关键词 特发性膜性肾病;综述;中医药疗法

中图分类号 R277.529 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2019) 10-0087-03

基金项目 国家自然科学基金项目(81874439);国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2015194);中国中医科学院中医基础理论研究所“院所协同创新科研专项基金”(YZ-1847)

特发性膜性肾病(Idiopathic Membranous Nephropathy, IMN)是导致中国成人肾病综合征最主要原因之一^[1],其病理组织学表现为脏层上皮细胞下免疫复合物沉积、基底膜弥漫性增厚及钉突形成^[2]。临床上多为大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿、高脂血症等肾病综合征的表现。IMN患者自然病程呈现多样性^[3],约1/3的患者可表现为自发缓解,1/3的患者表现为持续性蛋白尿但肾功能保持相对稳定,剩下1/3的患者将最终进展为终末期肾脏病(End-Stage Renal Disease, ESRD)。2012年KDIGO指南推荐IMN初始治疗选用糖皮质激素联合环磷酰胺治疗,但临床上部分患者疗效欠佳且副作用大^[4]。近几年,随着对IMN的认识逐渐加深,中医药治疗本病

也取得了一定进展。陈以平教授团队的一项多中心随机对照试验显示参芪颗粒中药制剂对IMN的缓解率与激素加环磷酰胺的标准疗法相当,能明显改善肾功能且安全性更好^[5]。这表明中医药在治疗IMN方面有较好应用前景,现将近年来中医药治疗IMN的进展概述如下。

1 辨证论治

中医各家对IMN的辨证分型见仁见智。吕仁和教授将本病分为本虚证及标实证两大类^[6]。本虚证包括:脾气亏虚证,治宜益气健脾为主,方药中多重用黄芪、当归;脾肾两虚证,治宜健脾补肾为主,方药多选用黄芪、炒白术、金樱子、芡实等;肝肾两亏证,治宜补益肝肾,方药多用女贞子、墨旱莲、枸杞等;气阴两伤

[13] 乔瑞瑞,燕平,刘明菲,等.电针“百会”“神门”“太冲”穴对慢性应激抑郁模型大鼠血清ACTH、CORT的影响[J].世界中西医结合杂志,2014,9(2):156.

[14] 田梦,娄天伟,卢岩,等.针灸治疗卵巢早衰取穴规律探析[J].江苏中医药,2017,49(7):67.

[15] 唐红珍,植兰英,颜世俊,等.特定穴位针刺治疗对肥胖模型小鼠血清血管生成因子的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2013,15(6):1370.

[16] 刘志诚,孙凤岷,赵东红,等.针刺对肥胖大鼠瘦素水平和瘦素受体基因表达的作用[J].中国针灸,2003,23(7):412.

[17] WONG K C, LEE K S, LUK H K, et al. Er-xian Decoction exerts estrogen-like osteoprotective effects in vivo and in vitro[J]. American Journal of Chinese Medicine, 2014, 42(2):409.

第一作者:余小乔(1993—),女,医学硕士,研究方向为中医治疗妇科杂病。

通讯作者:李云君,医学博士,主任医师,硕士研究生导师。yejun84@126.com

收稿日期:2019-02-28

编辑:吴 宁

证,治宜益气养阴,方药多选用党参、太子参、山药、黄精等。标实证包括:外感热毒证,治宜疏风解表、清热解毒利咽,方药以银翘散加减为主;水湿不化证,治宜化湿利水消肿,选方以五苓散加减,其中猪苓、蛇舌草为常用药对;湿热内蕴证,治宜清化湿热,方药多选用藿香、薏苡仁、苍术、黄柏等;血脉瘀阻证,治宜活血化瘀,选方以桃红四物汤加减;气机阻滞证,治宜疏肝理脾解郁,选方多以柴胡疏肝散加减。

余承惠主任采用辨证与辨病相结合的方式论治IMN^[7]。对于I期患者,辨证以风邪犯肺、湿热蕴结为多见,偏风寒者选用越婢加术汤加减;偏风热者以麻黄连翘赤小豆汤加减。II-III期患者,余主任认为此时为疾病进展阶段,以外邪入里,湿、热、毒互结为主要病机,治疗以利湿解毒为大法,气滞湿阻者选胃苓汤加减;湿热内蕴者选黄芩滑石汤加减;热毒蕴结者选五味消毒饮加减。IV期患者辨证属痰瘀互结,治疗重在化痰散结、活血消瘀;水瘀互结者方选桂枝茯苓丸合五苓散加减;瘀血阻络者方选桃红四物汤加减;肾虚血瘀者以金锁固精丸和当归芍药散加减。

叶传蕙教授将本病分为5型:外邪犯肺证选叶氏疏散解表方加减;湿热蕴结证选叶氏消白I号方加减;脾肾两虚、水湿瘀阻证选叶氏消白II号方加减;阴虚火旺证选叶氏消白III号方加减;气阴两虚、湿热瘀阻证选叶氏消白IV号方加减^[8]。

综上,目前对于IMN的辨证分型尚未形成统一共识,但最为常见的本虚证型为脾肾气(或阳)虚;标实证型以血瘀证及湿热证居多。

2 单方及中成药治疗

朱彩凤教授运用补阳还五汤加减治疗IMN,其基本组方为:黄芪30g、地龙6g、当归10g、赤芍6g、川芎15g、桃仁6g、丹参10g、生米仁30g、焦山楂15g、莪术15g、落得打30g,临床治疗本病疗效显著^[9]。程锦国教授从贯穿IMN的湿热内蕴、瘀阻肾络等病理变化出发,临床上使用中满分消丸加减治疗本病,其认为此方虽为湿热鼓胀而设,但与IMN病机基本相同,故亦可用之,有“异病同治”之妙^[10]。庄克生等^[11]运用自拟芪藤通络饮治疗IMN,证实其疗效肯定,其机制与调控PCX、TGF β -1、CysC水平,保护足细胞、保护肾脏损伤有关。刘劲松等^[12]研究结果显示在西医常规及激素治疗基础上,试验组联用肾复康与对照组使用雷公藤多苷片相比,其临床疗效相近,但肾复康治疗IMN不良反应发生率更低,安全性更好。王文娟^[13]作的一项研究发现对于IMN低危患者,厄贝沙坦联合百令胶囊治疗IMN比单纯使用厄贝沙坦效果显著,可提高患者的免疫力,值得临床推广。

3 针灸及其他治疗

上海龙华医院一项研究显示,艾灸辅助疗法能够提升膜性肾病人血浆白蛋白水平,同时降低尿蛋白水平,选穴选取双侧足三里、三阴交、肾俞、脾俞等穴^[14]。李争等^[15-17]研究发现,在西医治疗基础上联合针刺肾俞、气海、关元、三阴交、足三里等穴可改善患者的生理指标,并提高临床疗效,而不良反应的概率未增加。目前关于针灸在膜性肾病患者中应用的研究偏少,这种疗法值得探索。食疗方面,聂莉芳教授^[18]临床上对于IMN水肿期患者常以经验食疗方黄芪鲫鱼汤辅助治疗,患者配合食疗方后利水消肿及提高血浆蛋白效果显著。叶传蕙教授亦自创叶氏鲤鱼汤治疗膜性肾病水肿明显且伴大量蛋白尿者^[8]。

4 中西医结合治疗

根据指南推荐IMN单一激素治疗无效,临床上常和其他免疫抑制剂配合使用,取得疗效的同时其不良反应也较突出,故医师们在治疗本病时多采用中西医结合治疗的方式来减轻免疫抑制剂的毒副作用。

黄春林教授治疗IMN中高危患者(24h尿蛋白定量在4g以上)在保守治疗效果不佳,开始启用激素及免疫抑制治疗时,多采用分阶段治疗方式^[19]。诱导期大量激素及免疫抑制剂均为阳刚之品,易伤阴分,故辨证多为“肾阴不足,湿瘀化热”,以“滋阴清热、祛湿活血”为治疗大法,方选知柏地黄汤加减;在疾病的缓解期,激素及免疫抑制剂逐渐减量,易耗伤气阴,热象渐减,故辨证多为“气阴不足,湿瘀互阻”,治疗以“益气养阴、祛湿活血”为法,选用参芪地黄汤加减。

洪钦国教授认为IMN水肿期病机为脾肾阳虚兼水湿泛滥,宜采用温阳利水法,同时使用激素治疗,其属大辛大热之品,有补火助阳之功,可温煦脾阳使水液气化正常而水肿消退^[20]。当大剂量长时间使用激素后,患者易出现阴虚火旺表现,可选用生地黄、知母、女贞子、墨旱莲、玄参等滋阴降火;若使用大量激素出现精神异常时可用甘麦大枣汤合百合地黄汤安神定志。当激素减至维持量后,为防止复发,中医采用健脾固肾法,可用四君子汤、水陆二仙丹等加减。当使用免疫抑制剂出现副作用时,如白细胞计数减少、脱发、贫血等气血亏虚症状,宜补气养血、益肾填精。

刘平夫教授认为长期服用激素后寻求中医治疗的患者一般都存在阴虚火旺的情况^[21],中药配合激素治疗膜性肾病的同时需注意纠正阴虚火旺之证。

5 结语

综上所述,目前中医药治疗IMN取得了较大的进展,中医医家治疗本病从不同阶段主要矛盾出发,注重辨证论治,通过自身不断的临床实践证实了中医药治疗IMN的有效性及安全性。但我们也应看到存在的不足之处:近几年的文献以临床经验总结为主,随机对照试验不多且样本量小缺乏足够的说服力;有学者研究IMN中医证型与肾脏病理相关性,发现脾肾气虚型患者以Ⅰ期多见,脾肾阳虚、气阴两虚型以Ⅲ期多见,但由于样本量偏小不能形成中医辨证分型与IMN病理分期对应关系^[22];基础实验研究不多,不能揭示中医药治疗IMN的靶点机制;临床上通常是中药搭配激素及免疫抑制剂治疗,单纯运用中医药辨证论治的研究少。

未来我们需要更多高质量的多中心随机对照实验来证实IMN患者可以单独采用中医辨证治疗,建立统一的辨证标准和疗效评价体系。在基础研究方面,中医药治疗IMN的靶点机制有待阐明,以期为中成药开发提供依据。IMN存在自然缓解、急性进展、缓慢进展三个过程,国内相关研究显示抗磷脂酶A2受体抗体可以作为预测疾病转归的一个重要指标,在此基础上,根据疾病过程形成对应的诊疗方案发挥中医特色^[23]。在治疗方式上,中医辨治疾病方式多样,针灸、穴位贴敷、穴位注射等作为辅助疗法治疗IMN也有待进一步的研究。

参考文献

- [1] ZHOU F D, ZHAO M H, ZOU W Z, et al. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: a survey of 3331 patients in a single Chinese centre[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24 (3): 870.
- [2] FOGO A B, LUSCO M A, NAJAFIAN B, et al. AJKD atlas of renal pathology: membranous nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66 (3): 15.
- [3] DAHAN K, DEBIEC H, PLAISIER E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: A 6-month trial with extended follow-up[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28 (1): 348.
- [4] 邢昌赢. KDIGO指南解读:特发性膜性肾病治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32 (12): 928.
- [5] CHEN Y P, DENG Y Y, NI Z H, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine (Shenqi particle) for patients with idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled clinical trial[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62 (6): 1068.
- [6] 王鑫, 吕仁和教授临证经验及学术思想浅析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [7] 李华伟. 余承惠辨证结合辨病分期治疗特发性膜性肾病经验[J]. 贵阳中医学院学报, 2017, 39 (5): 12.
- [8] 杨永超, 刘晓春, 马宝梅, 等. 叶传蕙教授治疗特发性膜性肾病经验[J]. 陕西中医, 2015, 36 (1): 78.
- [9] 叶晴晴, 李秋芬, 朱彩凤. 朱彩凤教授应用补阳还五汤治疗肾病经验介绍[J]. 中国现代医生, 2017, 55 (31): 117.
- [10] 武亚丹, 程锦国. 程锦国运用中满分消丸治疗膜性肾病经验介绍[J]. 新中医, 2018, 50 (1): 188.
- [11] 庄克生, 杨洪庆, 李连朝, 等. 自拟芪藤通络饮经验方治疗特发性膜性肾病50例[J]. 环球中医药, 2018, 11 (1): 142.
- [12] 刘劲松, 周琳, 荣光辉. 肾复康治疗原发性膜性肾病的临床研究[J]. 中国医药指南, 2016, 14 (4): 187.
- [13] 王文娟. 百令胶囊联合厄贝沙坦治疗膜性肾病的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7 (24): 37.
- [14] 张卫红, 沈麒云, 黄柳燕, 等. 艾灸疗法对膜性肾病人血清清蛋白水平影响的研究[J]. 护理研究, 2016, 30 (13): 1631.
- [15] 李争, 贾英辉, 杨立豹, 等. 针刺配合坎地沙坦酯片治疗抗磷脂酶A2受体抗体阳性轻度膜性肾病35例[J]. 安徽医药, 2018, 22 (5): 924.
- [16] 李争, 贾英辉, 杨立豹, 等. 针刺穴位配合甲泼尼龙、环磷酰胺治疗重度膜性肾病35例疗效观察[J]. 安徽医药, 2018, 22 (6): 1174.
- [17] 李争, 贾英辉, 杨立豹, 等. 针刺配合西医治疗抗磷脂酶A2受体抗体阳性中度膜性肾病临床研究[J]. 中国药业, 2018, 27 (4): 26.
- [18] 聂莉芳. 膜性肾病的中医辨治经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17 (2): 95.
- [19] 吴禹池, 许苑, 邹川, 等. 黄春林教授谈膜性肾病的中医治疗对策[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20 (2): 169.
- [20] 王超, 杨翠, 汤水福. 洪钦国教授辨治特发性膜性肾病的临床经验[J]. 河北中医, 2018, 40 (3): 325.
- [21] 邢翔宇, 史宇航, 刘平夫. 刘平夫教授中西医结合治疗Ⅲ期膜性肾病验案1则[J]. 中医临床研究, 2015, 7 (20): 53.
- [22] 俞欣, 蔡运重, 高祥福. 特发性膜性肾病中医证型与肾脏病理相关性研究[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52 (2): 85.
- [23] QU Z, ZHANG M F, CUI Z, et al. Antibodies against M-Type Phospholipase A2 Receptor May Predict Treatment Response and Outcome in Membranous Nephropathy[J]. Am J Nephrol, 2018, 48 (6): 438.

第一作者: 吴成态 (1994—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治肾脏病。

通讯作者: 王小琴, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。wangxiao773@hotmail.com

修回日期: 2019-04-09

编辑: 傅如海