

中西医结合治疗原发性膜性肾病的研究进展

戴爱丽¹, 王 陈²

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第四医院心血管科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年1月5日; 录用日期: 2024年1月31日; 发布日期: 2024年2月5日

摘 要

原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN)是成人肾病综合征常见的病理类型之一, 主要临床特征是不程度的蛋白尿, 多数伴水肿及继发性静脉血栓形成。西医治疗主要以免疫抑制剂为主, 但长期使用会引发诸多不良反应且难以改善临床症状。目前中西医结合越来越成为临床治疗PMN的热点。该文就PMN发病机制研究及中西医结合治疗方法作一综述。

关键词

原发性膜性肾病, 中西医结合, 西医, 中医, 研究进展

Research Progress on Combination of Chinese and Western Medicine in the Treatment of Primary Membranous Nephropathy

Aili Dai¹, Chen Wang²

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Cardiovascular Medicine, The Fourth Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jan. 5th, 2024; accepted: Jan. 31st, 2024; published: Feb. 5th, 2024

Abstract

Primary membranous nephropathy (PMN) is one of the common pathological types of nephrotic

syndrome in adults, which is characterized by proteinuria of varying degrees, mostly accompanied by edema and secondary venous thrombosis. Western medical treatment is mainly based on immunosuppressive drugs, but long-term use of these drugs causes many adverse effects and is difficult to improve clinical symptoms. Nowadays, the combination of Chinese and Western medicine has become a hot spot in the clinical treatment of PMN. This article summarizes the research on the pathogenesis of PMN and the combination of Chinese and Western medicine.

Keywords

Primary Membranous Nephropathy, Combination of Traditional Chinese and Western Medicine, Western Medicine, Traditional Chinese Medicine, Progress of Research

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN)是成人肾病综合征常见的病理类型之一,是病理性肾病综合征和肾衰竭的主要原因之一,因其发病机制尚不完全清楚,故称为原发性膜性肾病,也称为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)。其主要病理特征是免疫复合物和补体成分在肾小球基底膜上皮沉积以及伴随的新的基底膜合成,导致肾小球毛细血管壁增厚。PMN的主要临床特征不同程度的蛋白尿,大约60%的患者表现为肾病综合征,可能导致继发性静脉血栓形成。尽管大约30%~35%的PMN患者会经历自发缓解,但其具有发病率高、发病类型复杂的特点,大约30%~40%的患者最终在5~15年内出现肾衰竭,需要透析或肾移植。在我国,PMN的发生率在肾活检病例中显著增加,以中老年人多发[1]。现阶段西医对其治疗主要以免疫抑制剂为主,但长期使用会引发诸多不良反应且难以改善临床症状[2]。多项随机试验表明,对于中高危PMN患者常规免疫抑制剂联合中成药可进一步提高总体缓解率[3]。因此中西医结合将是未来临床干预膜性肾病的主要手段,其具体相关作用机制将是现代医学研究的主要方向,该文就PMN发病机制研究及中西医结合治疗方法作一综述,为推广中西医结合治疗膜性肾病提供参考。

2. PMN 西医研究概述

2.1. PMN 临床诊断

目前M型磷脂酰酯酶A2受体(M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R)是最常见的PMN靶抗原,70%~80%的PMN患者血清中可检出抗PLA2R抗体,其在临床中对PMN的诊断价值已得到广泛认可[4]。其他研究较多的PMN相关靶抗原还包括含血小板反应蛋白1型结构域7A (THSD7A)、exostosin 1/exostosin 2 (EXT1/EXT2)、神经表皮生长因子样蛋白1 (NELL-1)、信号素3B (SEMA3B)、神经细胞黏附分子1 (NCAM1)、丝氨酸蛋白酶1 (HTRA1)、原钙黏蛋白7 (PCDH7)等。此外,PMN患者尿液和血液标本中一些蛋白质、代谢物和非编码RNA(ncRNA)水平与健康对照存在显著差异,如尿液微泡溶酶体膜蛋白2 (LIMP2)等蛋白标志物、几种特殊标志代谢物(α -羟基丁酸、3,4-二羟基扁豆酸、5 α -胆甾酮、2-羟基戊二酸内酯、烟酰胺、表前列醇和棕榈酸)或可作为MN的诊断指标。也有研究表明一些微小RNA(miRNA)的表达与MN的严重程度呈正相关[5]。这些分子标志物在MN的诊断、病情监测及预后评估中具有显著意义。

2.2. PMN 病理机制研究

PMN 在免疫荧光下表现为免疫球蛋白 G (IgG) 的颗粒状沉积物, 临床特征为显著的蛋白尿和水肿[6]。当前多认为与机体免疫异常有关, 当抗磷脂酶 A2 受体结合足细胞上抗原时, 可形成原位免疫复合物, 继而通过旁路途径激活补体, 形成 C5b-9 膜攻击复合物, 损伤足细胞, 并促进大量炎症介质释放, 加重足细胞及相关蛋白损伤, 导致肾小球滤过屏障功能障碍, 诱发蛋白尿等多种症状[7]。

近年来, 肠道菌群与宿主之间的联系越来越受到学者的关注, 肠道菌群与免疫相关疾病相关性的研究越来越多。有研究表明肠道菌群参与人体的代谢及免疫的发育与成熟, 能通过代谢衍生物及微生物相关分子模式双向调节宿主免疫反应。肠道菌群能调节代谢衍生物的丰度, 如短链脂肪酸及胆汁酸衍生物, 以改善肾损伤; 同时肠道菌群失衡能干扰肠道屏障的稳态, 诱导足细胞损伤, 因此肠道屏障功能受损是 PMN 病情进展的因素之一[8]。

2.3. PMN 西医治疗进展

目前, 西医在膜性肾病治疗上最常见的方案为糖皮质激素联合免疫抑制剂, 其中糖皮质激素以泼尼松为代表。但随着研究和临床进展, 发现患者复发率高, 易产生药物依赖及不良反应。近年来研究发现, PMN 的进展和预后与 B 细胞密切相关, 提示 B 细胞可能在其发病机制中具有重要作用, 而利妥昔单抗 (RTX) 作为针对 B 细胞表面 CD20 的单克隆抗体, 可特异性抑制 B 细胞的增殖, 减少免疫复合物的形成。因此目前治疗方案也有采用细胞毒药物或 RTX 减少免疫反应和炎症反应, 进而减少肾脏损伤, 以及控制高血压和水肿等对症治疗。越来越多的研究表明, RTX 在治疗膜性肾病方面显示出较其他免疫抑制剂具有更好的缓解率, 可有效减少患者的蛋白尿, 延缓患者肾脏进展[9]。此外, 羟氯喹常被临床用于激素不耐受或激素禁忌的临床替代免疫抑制剂, 近年来被证实对于免疫相关疾病伴有肾脏损伤具有较好的疗效[10]。

近年来多项研究表明, 在上述方案基础上联用 SGLT2i 药物如达格列净, 在 PMN 合并糖尿病的老年患者中除了发挥降糖作用外, 还可能具有一定的肾脏保护作用[11]。沙库巴曲缬沙坦作为首个血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂也被相关专家共识中被推荐用于 CKD 患者[12]。

3. 中医对 PMN 病因病机的认识

PMN 主要的临床表现是水肿、蛋白尿、低蛋白血症, 多伴血栓形成、微炎症状态。祖国医学中并没有“原发性膜性肾病”的文献记载, 但根据其临床表现可将其归为“水肿”“尿浊”等范畴。根据目前中医文献研究, 可知膜性肾病的总病机为本虚标实, 本虚以脾肾亏虚为主, 疾病进展会出现气阴两虚; 标实则血瘀、湿浊、风邪、痰浊、热毒为主[3]。

从中医学角度分析, PMN 的病位在肾, 与脾相关。该病属本虚标实之证, 以脾肾亏虚为本, 湿热、风邪、瘀血、浊毒为标, 虚实夹杂、病情缠绵难愈, 脾肾亏虚贯穿病程始终。肾为先天之本, 脾为后天之本、气血生化之源。先天禀赋不足, 肾气亏虚, 则气化无权, 水不得泄, 水液停聚、泛滥肌肤而发为水肿; 肾失固摄, 则精微物质外泄, 引发蛋白尿。脾主运化、升清, 后天调摄失养, 脾气亏虚, 则运化失司, 导致清气不升, 水湿内停而发为水肿; 脾不升清, 精微物质从下而泄, 继而出现蛋白尿。

4. PMN 的中西医结合治疗

4.1. 口服疗法

聂莉芳教授[13]认为治疗 PMN 时关键是重视调理脾胃, 对脾虚夹湿证多予以参苓白术散、香砂六君子汤。李丽琦等[14]研究指出, 在小剂量糖皮质激素基础上联用芪藤蛭龙汤治疗, 可充分结合中西医治疗

优势, 增强膜性肾病治疗效果, 改善凝血指标, 且对肝肾功能无明显损伤, 较单纯应用西药病情控制效果更佳。王耀献教授[15]在临床治疗 PMN 蛋白尿时常用升阳益胃汤加减化裁, 以恢复脾土升清之机, 使湿邪得化, 清阳得升, 津液得行常道。王晓雪[16]研究表明, 脾肾亏虚证兼肾络瘀阻的 PMN 患者在常规他克莫司基础上予补中益气汤联合桂枝汤治疗, 治疗效果及患者各肾功能指标均优于西药单一治疗。

4.2. 非口服疗法

徐艺菲等[17]通过实验研究发现, 针刺肾俞穴可刺激该处的传入神经纤维, 通过中枢神经系统调节支配肾脏的交感副交感神经, 调节肾小球滤过功能, 使肾脏可重新吸收尿液中的蛋白质, 缓解蛋白尿症状, 从而降低 24hUTP。针刺肾俞、关元、足三里穴不仅可以促进腰骶部热代谢, 改善腰背酸痛, 还可以降低血液黏稠度, 调节 TG、TC 水平, 从而增加肾血流量, 降低肾小球毛细血管压力, 减少尿蛋白渗出率。针灸三阴交穴可刺激位于腰骶部深部的胫神经, 改善微循环, 减少尿潴留, 改善排尿功能[18]。此外, 刘朝业等[19]通过临床观察发现引火归元熨能有效改善 PMN 脾肾两虚证患者的临床症状以及降低其 PLA2R 抗体滴度。

综上所述研究均指出, 中西医结合治疗膜性肾病效果更佳, 可充分发挥各自优势, 产生协同作用, 从而提高病情控制效果, 改善肾功能。

5. 小结

目前临床在治疗方面均以西药为主, 虽能控制病情, 但糖皮质激素、免疫抑制剂等药物毒性及不良反应大, 且长期使用会引起免疫异常, 增加感染、骨髓抑制等风险, 又进一步加重痛苦。随着中医药在肾脏疾病治疗中的广泛应用, 临床发觉中医药在慢性肾脏疾病的控制中效果良好, 能够延缓病情进展, 并改善肾功能, 降低疾病对生活的影响。中西医结合治疗逐渐成为膜性肾病治疗的新热点, 可充分结合中西医优势, 一方面西药能快速控制病情, 缓解疾病症状, 另一方面中药可祛除疾病之根本, 联用能标本兼治, 且中医药毒性及不良反应小, 联用后可减少西药使用剂量, 有助于减少不良反应, 改善患者生活质量, 利于长期用药。

参考文献

- [1] (2023) Spectrum of Biopsy Proven Renal Diseases in Central China: A 10-Year Retrospective Study Based on 34,630 Cases. *Scientific Reports*. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-67910-w>
- [2] 李双良. 特发性膜性肾病的免疫抑制剂治疗研究进展[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2023, 30(10): 23-25.
- [3] 杨丽虹, 苏佩玲, 包崑. 特发性膜性肾病中医临床实践指南(2021) [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(6): 647-659+645.
- [4] Burbelo, P.D., Joshi, M., Chaturvedi, A., et al. (2020) Detection of PLA2R Autoantibodies before the Diagnosis of Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **31**, 208. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019050538>
- [5] 陈子哥, 李懿, 鲍浩. 膜性肾病靶抗原与分子标志物研究进展[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2023, 32(5): 460-465.
- [6] Hua, M.R., Zhao, Y.L., Yang, J.Z., et al. (2023) Membranous Nephropathy: Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives. *International Immunopharmacology*, **120**, Article ID: 110317. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110317>
- [7] 张新丽, 王彩红, 魏晓涛, 等. 中药干预膜性肾病相关信号通路研究进展[J/OL]. *中药药理与临床*: 1-14. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20230726.003>, 2023-12-17.
- [8] 许玉培, 李静, 吴若曦, 等. 基于肠道菌群探讨从脾论治特发性膜性肾病[J]. *环球中医药*, 2024, 17(1): 66-70.
- [9] 李玉升, 焦洪俊. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的有效性及其安全性评估[J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2023, 45(3): 227-229.
- [10] 梅玫, 胡权, 黄绍芬, 等. 硫酸羟氯喹治疗特发性膜性肾病疗效及安全性研究[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(11):

1022-1026. <https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.202211013>

- [11] 张晓, 邵小飞, 王红蕾, 等. 达格列净治疗膜性肾病合并糖尿病 1 例报告[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(12): 1053-1056. <https://doi.org/10.19538/j.nk2023120121>
- [12] 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识专家组, 甘良英, 左力. 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识[J]. 中国血液净化, 2023, 22(4): 241-253.
- [13] 韩东彦, 吉兆奕, 徐建龙. 聂莉芳序贯疗法治疗膜性肾病临床经验及运用体会[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(2): 320-321+325. <https://doi.org/10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2023.02.008>
- [14] 李丽琦, 薛丕良, 隋淑梅, 等. 芪藤蛭龙汤联合小剂量糖皮质激素对原发性膜性肾病患者肝肾功能、凝血纤溶系统的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(14): 1504-1507.
- [15] 曹博宁, 王耀献. 王耀献教授应用升阳益胃汤治疗膜性肾病蛋白尿经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(4): 663-667. <https://doi.org/10.13935/j.cnki.sjzx.230406>
- [16] 王晓雪. 补中益气汤联合桂枝汤加减治疗特发性膜性肾病的疗效观察[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2023, 40(3): 321-322. <https://doi.org/10.13586/j.cnki.yjyx1984.2023.03.058>
- [17] 徐艺菲, 殷磊, 侯中伟. 毫针刺“肾俞”穴对慢性肾衰模型大鼠干预作用探究[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(6): 64-67+103.
- [18] 荆婷婷, 李瑞, 王丹, 等. 特发性膜性肾病患者应用艾灸配合中药俞募配穴敷熨的临床观察[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(14): 2491-2493. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2023.14.058>
- [19] 刘朝业, 黄荣贵, 蒙兰芬, 等. 引火归元熨治疗膜性肾病脾肾两虚证临床观察[J]. 光明中医, 2023, 38(20): 3957-3959.