

益气活血法治疗膜性肾病的研究进展

王 冶¹, 王新伟^{2*}

¹黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江省中医医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年10月9日; 录用日期: 2024年11月1日; 发布日期: 2024年11月13日

摘 要

膜性肾病(Membranous Nephropathy, MN)是一种常见的肾小球疾病,进展为终末期肾病(End Stage Renal Disease, ESRD)的风险较高,严重危害人体健康,加重社会负担。依据中医理论,气虚血瘀是MN发病的重要病机,益气活血是其基本治法,近年来中医药学者基于益气活血法探索中医治疗MN取得了显著成就,现从古今医家对该病的认识以及近年来相关的实验研究和临床研究最新研究成果进行综述,以期提高其在临床应用中的效果。

关键词

益气活血法, 中医药, 膜性肾病, 研究进展

Research Progress on the Treatment of Membranous Nephropathy with the Method of Benefiting Qi and Activating Blood

Ye Wang¹, Xinwei Wang^{2*}

¹Heilongjiang Academy of Chinese Medical Sciences, Harbin Heilongjiang

²Heilongjiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Oct. 9th, 2024; accepted: Nov. 1st, 2024; published: Nov. 13th, 2024

Abstract

Membranous Nephropathy (MN) is a common glomerular disease with a high risk of progressing to End Stage Renal Disease (ESRD), posing a significant threat to human health and increasing the burden on society. According to the theory of traditional Chinese medicine, qi deficiency and blood

*通讯作者。

文章引用: 王冶, 王新伟. 益气活血法治疗膜性肾病的研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(11): 2915-2919.

DOI: 10.12677/tcm.2024.1311431

stasis are important pathogenic mechanisms of MN, and benefiting qi and activating blood is a fundamental treatment approach. In recent years, scholars of traditional Chinese medicine have made significant achievements in exploring the treatment of MN based on the method of benefiting qi and activating blood. This article reviews the understanding of this disease by ancient and modern doctors, as well as the latest research findings from relevant experimental and clinical studies in recent years, aiming to enhance its effectiveness in clinical application.

Keywords

Method of Benefiting Qi and Activating Blood, Traditional Chinese Medicine, Membranous Nephropathy, Research Progress

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

膜性肾病(Membranous Nephropathy, MN)是一种以肾小球基底膜(Glomerular Basement Membrane, GBM)上皮细胞下免疫复合物沉积伴肾小球基底膜弥漫增厚为特征[1]的肾小球疾病,是成人肾病综合征(Nephrotic Syndrome, NS)最常见的病理类型之一[2]。临床上常表现为反复性水肿、大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症等。现代医学将MN分为特发性和继发性两种[3],其中特发性膜性肾病(Idiopathic Membranous Nephropathy, IMN)约占全部MN患者的75%~80% [4],而继发性膜性肾病(Membranous Nephropathy Secondary to Other Diseases, SMN)约占20%~25% [5],约1/3的MN患者在未经治疗的情况下5~10年进展至终末期肾病(End Stage Renal Disease, ESRD) [6],严重影响人体健康和工作生活。目前MN的西医治疗主要是对症治疗或者联合免疫抑制剂的治疗,但是免疫抑制剂的长期使用可能会产生一些副作用,例如肝肾毒性、血糖及血脂代谢异常、骨质疏松及坏死、降低人体免疫力和增加感染风险等[7],且停药后易复发。近年来MN发病率的不断升高,越来越多中医工作者对本病进行深入研究,中医治疗本病的经验也不断积累,中医药在减少尿蛋白、保护肾功能、缓解激素及免疫抑制剂长期应用的毒副作用等方面具有明显优势[8]。根据近年中医药在益气活血法治疗MN的研究中取得的较大进展,现据此做以下综述。

2. 古今医家的探索

中医并没有“膜性肾病”的病名,大部分患者以反复水肿作为主要症状,并伴有泡沫尿、乏力等临床表现,现代医家大多将MN归属于“水肿”“尿浊”“虚劳”等范畴。“水肿”的病名最早可见于《黄帝内经》,其对“水”的病因病机、症状、发病脏腑、治法等方面都有一定阐述。《素问·汤液醪醴论》[9]中关于水肿病的治疗提出了“平治于权衡,去菀陈莖”“开鬼门,洁净府”的治法,被作为后世医家治疗水肿病的指导原则。《金匱要略》[10]将水气病分为风水、皮水、正水、石水四型,同时专条叙述了“五脏水”的辨证,并提出了“腰以下肿,当利小便;腰以上肿,当发汗乃愈”的治法。东晋葛洪认为水肿病以虚为本,其《肘后备急方》记载的“鲤鱼方”“葶苈鸡血方”等均体现了攻补兼施的治疗原则,与现代医学补蛋白、利尿的治法颇为相似[11]。严用和根据本病病因病机将其分为阴水和阳水,并在《严氏济生方·水肿门》[12]中强调水肿的治疗应当“先实脾土……后温肾水”。张景岳在《景岳全书·肿胀》[13]中指出水肿病“其本在肾,其标在肺,其制在脾”,明确提出了水肿病与肺、脾、肾三脏之间具有密切关系,精炼地概括了水肿病的病因病机,后世医家对水肿病的认识也多以此为参考。

随着中医对 MN 研究的逐步深入, 现代医家在古人的基础上也对本病有进一步的认识。聂莉芳[14]教授认为膜性肾病应属“水气病”中“风水”“皮水”“正水”的范畴, 脾肾两虚、湿热内蕴、血瘀水停是其基本病机; 杨洪涛[15]教授围绕膜性肾病蛋白尿的主要临床表现提出了“尿浊(蛋白尿)-水肿(肾病综合征)-肾衰(肾功能减退及并发症)”的中医演变规律, 以“脾肾亏虚”为本、“风、湿、瘀”为标来论述蛋白尿产生的病机。张国恩[16]教授认为蛋白质属于水谷精微, 其化生、输布与肝、脾、肾三脏关系密切, 因此肝郁脾肾亏虚为其本虚, 湿、浊、痰、瘀为其标实, 且瘀血在疾病发展过程中起到重要作用。张勉之[17]教授主张从虚、瘀、风、湿、热五点来论治膜性肾病, 其根本病机应归于肾虚血瘀, 而湿浊、风邪、热毒则是导致病情反复发作的关键诱因, 治疗上以补肾活血为基本大法。李建民[18]教授认为瘀血贯穿膜性肾病发展演化的始终, 脾肾亏虚为本, 湿浊、瘀血为标, 并提出了“肾络瘀痹”理论, 治疗上主张补脾肾、祛湿浊、通经络, 攻补兼施。诸位医家对 MN 的中医病机虽各有见解, 但均认为其病机本质是本虚标实, “气虚”“血瘀”是本病的关键, 与 MN 发病及演变密不可分。

3. 基于益气活血法的研究

3.1. 实验研究

MN 的主要病理改变是免疫复合物沉积于肾小球基底膜上皮细胞侧, 激活补体, 诱导 C5b-9 产生, 进而造成足细胞损伤[19]。笔者探讨益气活血中药发挥改善作用的机制主要有通过上调 Nephlin 及 Podocin 蛋白表达、促进足细胞自噬、干预细胞相关信号通路、抑制足细胞间充质转化、减轻 GBM 免疫复合物沉积等, 进而改善肾脏血液流变学指标、减少尿蛋白的排泄、纠正脂代谢紊乱、延缓肾小球硬化, 从而改善肾功能。现代中医药研究者基于益气活血法, 通过动物实验观察血清、尿液指标和肾脏组织结构的病理变化, 对益气活血法治疗 MN 的作用机制做了进一步探讨与分析。

陈玲玲等[20]和关冰等[21]分别研究益气活血化癥汤和健脾益肾活血方, 研究发现两个方剂均能通过上调肾组织中 Nephlin、Podocin 两种蛋白的表达, 在一定程度上维护足细胞的正常结构以及肾小球功能, 减少尿蛋白的产生, 从而达到延缓肾脏病理损伤、保护肾脏功能的作用。凌春燕等[22]基于 PAN 诱导的足细胞损伤模型进一步观察陈氏益气活血化湿方对足细胞自噬作用的影响, 结果显示陈氏益气活血化湿方可能通过抑制 mTOR 的磷酸化, 增加 LC3II 的表达, 拮抗足细胞自噬下降, 进而保护足细胞。陈文军等[23]研究发现, 补肾泄浊化癥通络方对肾脏的保护作用可能与上调肾组织中 Synaptopodin 表达、下调 TGF- β 1 表达有关, 通过该机制抑制足细胞间充质转化, 进而修复损伤的足细胞。李毅等[24]通过研究芪龙通肾方治疗 C-BSA 诱导的膜性肾病模型大鼠, 发现芪龙通肾方具有调节 TGF- β 1Smads 通路, 抑制肾间质纤维化、减轻免疫复合物沉积的作用, 保护足细胞结构与功能, 在一定程度上抑制系膜细胞的增生, 减轻肾脏组织损害。邵建彬等[25]发现芪苓通络方能够明显减少特发性膜性肾病模型大鼠炎症因子的释放与表达, 抑制炎症反应, 提高血清白蛋白水平, 减少尿蛋白排泄, 保护肾功能, 其作用机制可能与调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路相关蛋白和基因的表达有关。陈素枝等[26]研究发现益肾通络方能明显降低蛋白尿的排泄, 改善血脂及血清白蛋白水平, 其机制可能与抑制肾组织表皮生长因子受体及下游 Rac1/c-jun、c-fos/FasL 信号通路有关, 进而减少足细胞和肾小管上皮细胞凋亡。

3.2. 临床研究

针对 MN 本虚标实、气虚血瘀的基本病机, 临床治法应当益气以固本培元, 活血以畅通瘀阻。益气活血是中医治疗 MN 的基本大法, 近年来大量以此法治疗 MN 的临床研究证实, 其对于减轻 MN 患者水肿、蛋白尿等临床表现, 调节糖脂代谢, 改善凝血指标等方面可以产生明显的治疗效果, 并能在一定程度上改善肾功能, 延缓病情进展。

刘小红等[27]在西医常规治疗气虚血瘀型I~II期 MN 患者的基础上使用具有益气健脾、补肾活血功用的参蛭活血汤进行临床研究, 结果发现参蛭活血汤辅助治疗能明显改善患者的水肿、乏力等临床症状, 能明显降低患者 24 h 尿蛋白排泄水平。赵崇霞等[28]探究加味补阳还五汤联合他克莫司对气虚血瘀型 IMN 的疗效以及对凝血功能的影响, 结果显示加味补阳还五汤及他克莫司联合治疗的效果明显优于单用他克莫司, 在改善凝血纤溶功能的同时明显抑制了 PLA2R 及 THSD7A 的表达。王吉磊等[29]对照研究了仅予西医治疗及西医治疗同时加服芪莢固本方的两组 IMN 患者, 结果显示联合用药组患者的血清白蛋白、24 h 尿蛋白、肾功能及总有效率均优于仅予西药组, 进而得出结论: 芪莢固本方结合现代疗法可有效改善水肿、腰膝酸软等症状, 显著提高血清白蛋白水平, 减轻蛋白尿, 改善肾功能。鲁珍珍等[30]通过回顾性分析, 研究了中药健脾益气活血解毒法与激素或(和)免疫抑制剂联合治疗 MN 的长期预后情况, 发现单纯中药治疗比联合激素、免疫抑制剂在缓解症状, 减少复发及避免进展为终末期肾病等方面具有更大优势, 由此推荐患者在确诊早期积极寻求中医治疗。王冬燕等[31]对照观察加味补阳还五汤治疗气虚血瘀型 IMN 临床疗效及对血脂的影响, 结果显示在西医治疗基础上加用加味补阳还五汤对于提高临床疗效、调节脂代谢具有明显的积极作用。

4. 小结与展望

益气活血法作为一种中医治疗方法, 在提高机体免疫力、改善血液高凝状态等方面具有显著的疗效, 因此对于治疗 MN 也显示出了良好的应用前景。在药物成分方面, 益气活血法的主要药物包括黄芪、当归、茯苓、党参、川芎等[32], 这些药物具有提高免疫力、减少蛋白尿、提高血浆白蛋白的功效, 同时可以预防血栓形成, 改善微循环, 增加肾脏血流量。这些作用机制与 MN 的发生、发展密切相关, 因此益气活血法在治疗 MN 方面具有重要的临床意义。

然而在对 MN 进行益气活血法治疗的研究中, 目前仍存在一些不足。关于益气活血法治疗 MN 的作用机制, 尚缺乏深入的研究, 虽然已经发现益气活血类方药可以通过调节相关蛋白表达、干预细胞相关信号通路等方式保护足细胞, 降低尿蛋白, 但其具体的作用机制尚不明确。益气活血法在临床应用方面的研究还不够系统, 目前尚缺乏大规模、多中心、长期的临床研究, 无法充分评估其长远的治疗效果和安全性。此外, 中药药物研究不够全面, 包括中药的药效评价、药物相互作用、毒副作用等, 这些问题都需要深入探讨。同时, 我们还需要进一步研究益气活血法与其他治疗方法的联合应用, 以提高治疗效果和降低治疗成本。

综上所述, 益气活血法在治疗 MN 方面具有重要的临床意义, 但也存在一定的不足, 需要我们进一步深入研究, 为 MN 的治疗提供更加科学、有效的指导。

参考文献

- [1] 中华中医药学会肾病分会, 广东省中医药学会肾病专业委员会. 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.
- [2] 姜旭红, 王峰. 免疫抑制剂联合激素治疗膜性肾病患者的疗效及对抗磷脂酶 A2 受体抗体的影响[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(4): 94-97.
- [3] 丁小强, 刘春风. 特发性膜性肾病研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(2): 108-112.
- [4] Glassock, R.J. (2010) The Pathogenesis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A 50-Year Odyssey. *American Journal of Kidney Diseases*, 56, 157-167. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.01.008>
- [5] Keri, K.C., Blumenthal, S., Kulkarni, V., Beck, L. and Chongkraitatanakul, T. (2019) Primary Membranous Nephropathy: Comprehensive Review and Historical Perspective. *Postgraduate Medical Journal*, 95, 23-31. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-135729>
- [6] Couser, W.G. (2017) Primary Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 983-997. <https://doi.org/10.2215/CJN.11761116>

- [7] Wang, X., Wang, L., Tu, Y. and Zhang, Y.C. (2018) Traditional Chinese Medicine for Refractory Nephrotic Syndrome: Strategies and Promising Treatments. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2018**, Article ID: 8746349. <https://doi.org/10.1155/2018/8746349>
- [8] Chen, Y., Deng, Y., Ni, Z., Chen, N., Chen, X., Shi, W., et al. (2013) Efficacy and Safety of Traditional Chinese Medicine (Shenqi Particle) for Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, **62**, 1068-1076. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.05.005>
- [9] 田代华. 黄帝内经素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [10] (汉)张仲景, 等. 金匱要略[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022.
- [11] 谢娟, 李正胜, 张雄峰, 等. 葛洪《肘后备急方》对水肿病的认识探微[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 2992-2994.
- [12] (南宋)严用和, 等. 严氏济生方[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012.
- [13] (明)张景岳, 等. 景岳全书[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [14] 余仁欢. 聂莉芳教授治疗膜性肾病的经验[J]. 西部中医药, 2011, 24(9): 25-27.
- [15] 张琳, 杨洪涛. 杨洪涛中医药治疗膜性肾病经验[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(7): 1370-1372.
- [16] 杨万胜, 张培红, 王宏蕾, 等. 张国恩应用当归芍药散加减治疗膜性肾病经验[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(21): 10-12.
- [17] 陈澍, 李红典, 张勉之. 张勉之教授治疗膜性肾病临症经验体会[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(1): 68-71.
- [18] 李素霞, 李建民. 李建民教授从“肾络瘀痹”论治膜性肾病[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(3): 196-197.
- [19] 朱加明. 特发性膜性肾病足细胞靶抗原的新认识[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(4): 350-353, 386.
- [20] 陈玲玲, 程锦国, 张良, 等. 益气活血化瘀汤对膜性肾病大鼠肾脏组织 Nephlin mRNA 和 Podocin mRNA 表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(10): 87-91.
- [21] 关冰, 田雪, 李伟男, 等. 健脾益肾活血方对膜性肾病大鼠肾组织 Nephlin 和 Podocin 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(6): 731-736.
- [22] 凌春燕, 张先闻, 王琳. 陈氏益气活血化湿方通过调控足细胞自噬减轻 PAN 诱导的足细胞损伤[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(9): 760-763.
- [23] 陈文军, 檀金川, 陈素枝, 等. 补肾泄浊化瘀通络方调控膜性肾病足细胞转分化保护肾功能机制研究[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 37-43.
- [24] 李毅, 何胜强, 代能捷, 等. 芪龙通肾方通过调节 TGF- β 1Smads 通路对 C-BSA 诱导膜性肾病大鼠的改善作用[J]. 四川中医, 2022, 40(3): 55-60.
- [25] 邵建彬, 王霞, 徐华洲, 等. 芪苓通络方抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路改善特发性膜性肾病大鼠肾损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4): 100-108.
- [26] 陈素枝, 杨凤文, 李永章, 等. 益肾通络方抑制 EGFR 及下游信号途径对膜性肾病大鼠肾脏保护作用的研究[J]. 中草药, 2021, 52(16): 4913-4920.
- [27] 刘小红, 肖玲, 周秋府. 参蛭活血汤辅助治疗原发性膜性肾病 I-II 期气虚血瘀型的疗效观察[J]. 四川中医, 2022, 40(10): 117-120.
- [28] 赵崇霞, 刘旭琴, 郭亚平, 等. 加味补阳还五汤联合他克莫司治疗气虚血瘀型特发性膜性肾病的效果及对凝血纤溶功能、PLA2R、THSD7A 水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(26): 114-117.
- [29] 王吉磊, 宿晶, 刘世宾, 等. 芪莢固本方联合环磷酰胺治疗特发性膜性肾病气虚血瘀证临床研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(9): 1219-1221.
- [30] 鲁珍珍, 邓跃毅, 刘旺意, 等. 健脾益气活血解毒法治疗膜性肾病长期预后研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 4193-4197.
- [31] 王冬燕, 米杰, 王梅, 等. 加味补阳还五汤治疗特发性膜性肾病临床研究[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(9): 967-971.
- [32] 范晨曦, 张晓凤, 程小红, 等. 膜性肾病现代医家组方用药规律研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(11): 993-995.