· 专题笔谈 ·

慢性肾脏病中西医结合诊疗难点及展望

邓跃毅

邓跃毅教授

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）已成为全球重要的公共卫生问题之一。今年 4 月初发布的《中国肾脏疾病年度科学报告》（以下简称《报告》）统计了近 100 万例肾脏疾病患者资料，全面描述了我国 CKD 和终末期肾脏病患者的疾病特征及负担。现结合《报告》就 CKD 的中西医结合诊疗难点进行分析探讨，并展望未来。

1　难点

1.1　临床诊断不确切　CKD 是临床表型和功能性分期诊断，临床上对 CKD 的病因诊断大多不清楚。《报告》称，糖尿病肾病已成为我国 CKD 的首位病因[1]。2007 年美国肾脏病基金会（National Kidney Foundation，NKF）制定的“糖尿病和 CKD 临床实践指南和临床实践推荐”，建议将糖尿病导致的肾脏病命名为糖尿病肾脏疾病，取代经肾脏活检证实的糖尿病性肾小球肾病[2]。临床上大多数糖尿病肾病未经肾穿刺病理证实，按国外指南根据糖尿病病史和临床出现的肾脏损伤表现及糖尿病眼底病变的诊断，未考虑中国原发性肾小球疾病的高发率，可能存在诊断上较大的偏差，导致治疗上的不足。

1.2　疗效判断有争议　CKD 到达透析或死亡的终点事件时间较长，多年来以尿蛋白量做为临床疗效指标。但近年随着长期随访研究的进展，对尿蛋白做为疗效指标也提出了质疑。有研究发现，IgA 肾病有的轻度蛋白尿或单纯血尿的 IgA 肾病患者的肾脏病理比较严重，甚至可出现较重的肾小球硬化、肾小管萎缩或者肾间质纤维化等提示预后不佳的病理改变[3]。蛋白尿是否能作为某些肾脏病的疗效评价指标还有待商榷，不能以临床上血尿、蛋白尿的消失作为临床治愈的指标，还需观察肾功能等变化。如何建立早期、公认的预后判断指标是临床上的一大难点。

1.3　治疗药物有欠缺　CKD 进展的病理过程涉及肾小球硬化和肾间质纤维化，而目前无确切的治疗肾小球硬化与肾间质纤维化的药物。大多数 CKD 的发病与免疫机制有关，但临床常用的糖皮质激素和免疫抑制剂只是单向的免疫抑制，在治疗时存在一定的局限和风险，近年以糖皮质激素治疗 IgA 肾病的临床研究中，有因不良反应而提前结束的情况[4,5]。在治疗 CKD 中常用的 RAS 系统抑制剂只是针对血管紧张素Ⅱ的环节，疗效也不甚理想。

2　展望

2.1　中西医结合诊治 CKD 理论上的创新　中医药在诊治 CKD 有丰富的理论与实践经验，因此如何采用现代科技手段，结合中医学理论，在理论上有所阐微与创新，对临床疗效的提高有着较大意义。如中医的三焦、命门等理论与水液代谢密切相关，如能用现代科技阐明这些理论的物质基础，结合针对性的新药开发，必将提高难治性肾病的疗效。如杭州市中医院王永钧等提出“祛风法”治疗 IgA 肾病，本科室陈以平等提出“斡旋三焦治疗 CKD”均取得了较好疗效。

2.2　诊断方法及疗效判断的创新　Serino G 等[6]发现血清中的 miR-148b 及 let-7b 可作为诊断 IgA 肾病的标志物存在，Moresco RN 等[7]认为蛋白质组学及 microRNA 等无创手段可以代替肾活检作为诊断 IgA 肾病的方法。随着此类研究的增多及完善，并经临床实践检验，将对 CKD 的诊断提供帮助。

随着分子病理技术的蓬勃发展，越来越多的肾脏疾病相关分子改变被发现并逐步应用于临床实践中。如膜性肾病的组织病理学并不能很好地反应该病的本质。2009 年，磷脂酶 A2 受体（phospholipase A2 receptor，PLA2R）被证实为特发性膜性肾病的靶抗原，在患者血浆中检测到抗 PLA2R 抗体，其特异性高达 100%，敏感性约为70% ~80%[8]，抗 PLA2R 抗体滴度可以预测疾病的活动性[9]。HLA-DQA1 与 PLA2R 基因均与特发性膜性肾病的发病相关，二者的风险等位基因具有叠加效应[10]。血浆抗 PLA2R 抗体水平目前已经作为诊断和特发性膜性肾病疗效的分子标志物运用于临床。本科室使用定量蛋白质组学方

作者单位：上海中医药大学附属龙华医院肾内科（上海　200032）
Tel：021 -64385700，E-mail：sh_dengyueyi@163.com
DOI：10.7661/j.cjim.20190528.018

法建立了重症 IgA 肾病个性化评估方法,具有比传统方法更好的预测性,并从蛋白质组学特征上证实中西医结合治疗比单纯西医激素治疗更有优势[11]。此类研究的增多,也将丰富及完善 CKD 的诊断及疗效判断。

2.3 中西医结合治疗 CKD 临床研究的展望 中西医结合治疗 CKD 具有"减毒增效"的作用为众多中西医界同仁所认可。本科室采用多中心、随机对照的研究方法开展"中医综合方案治疗膜性肾病多中心、前瞻性临床研究",结果证明参芪膜肾颗粒在降低蛋白尿方面与免疫抑制剂的疗效相当,并且无不良反应,在保护肾功能上比免疫抑制剂更好[12]。陈香美院士团队自 2013 年开始,历时 5 年,开展了多中心前瞻性双盲双模拟随机对照研究,以氯沙坦钾为对照药,随访了中国 100 个肾病中心 1 600 例经肾活检证实的 IgA 肾病患者,随访时间长达 48 周,结果证实了黄葵胶囊能够有效治疗 IgA 肾病的蛋白尿,同时证实了黄葵胶囊的安全性[13]。黄葵胶囊治疗 CKD 的相关研究成果荣获 2016 年国家科学技术进步一等奖。

中医药在防治 CKD 方面已取得一定成果,如有系统评价中药联合糖皮质激素治疗 IgA 肾病患者随机对照试验,结果提示中药联合激素的治疗组比单纯激素治疗组的临床总有效率、完全缓解率均更高,降低 24 h尿蛋白定量值以及血肌酐值更明显,差异均有统计学意义[14]。有较多文献报道了中西医结合治疗糖尿病肾病有效,能够改善肾功能相关指标,且优于单纯西医治疗,在治疗糖尿病肾病早期阶段具有优势[15]。随着临床研究的规范化,相信会有越来越多的中西医结合治疗 CKD 的临床研究成果为国际肾脏界所认可。大样本多中心临床随机对照研究的结果易得到业界认可,但此类研究会因为各种条件的欠缺而受限。因此临床上采用系统生物学策略,进行真实世界研究将会越来越普遍及有信服力。

参 考 文 献

[1] Wang F, Yang C, Long J, et al. Executive summary for the 2015 Annual Data Report of the China Kidney Disease Network (CK-NET) [J]. Kidney Int, 2019, 95(3): 501 -505.

[2] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidneydisease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49: S1 -S180.

[3] Usui J, Yamagata K, Kai H, et al. Heterogeneity of prognosis in adult IgA nephropathy, especially with mild proteinuria or mild histological features [J]. Intern Med, 2001, 40(8): 697 -702.

[4] Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2015, 373(23): 2225 -2236.

[5] Lu J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the testing randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318(5): 432 -442.

[6] Serino G, Pesce F, Sallustio F, et al. In a retrospective international study, circulating miR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy [J]. Kidney Int, 2016, 89(3): 683 -692.

[7] Moresco RN, Speeckaert MM, Delanghe JR. Diagnosis and monitoring of IgA nephropathy: the role of biomarkers as an alternative to renal biopsy[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(10): 847 -853.

[8] Beck LJ, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 11 -21.

[9] Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy [J]. Kidney Int, 2013, 83(5): 940 -948.

[10] Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2011, 364(7): 616 -626.

[11] Li QR, Chen WJ, Shen JW, et al. Personalized evaluation based on quantitative proteomics for drug-treated patients with chronic kidney disease [J]. J Mol Cell Biol, 2016, 8(3): 184 -194.

[12] Chen Y, Deng Y, Ni Z, 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 -1076.

[13] Zhang L, Li P, Xing CY, et al. Efficacy and safety of Abelmoschus manihot for primary glomerular disease: a prospective, multicenter randomized controlled clinical trial[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 64(1): 57 -65.

[14] 金善善, 朱国双, 王小琴. 中药联合糖皮质激素治疗 IgA 肾病的 Meta 分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(6): 333 -338.

[15] 郑鹏飞, 赵宗江. 中西医结合治疗糖尿病肾病的研究进展[A]. 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会.中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会 2018 年学术年会论文摘要汇编[C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2018: 1.

(收稿: 2019 -05 -16 在线: 2019 -06 -22)
责任编辑: 赵芳芳