

· 专题笔谈 ·

慢性肾脏病的中西医结合防治

饶向荣



饶向荣教授

国际社会认识到慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已经是全球范围内严重的公共卫生问题,对 CKD 的防治存在诸多不足,如果得不到改进可能会影响到全球可持续发展^[1]。除了加强 CKD 监测,提高对 CKD 自然病程的认识,建立更好的 CKD 诊断方法,处理 CKD 的主要危

险因素外,还需要评估现行的 CKD 治疗方案对临床结局的影响,同时强调改善 CKD 症状和并发症的处理措施。现阶段,开发新的干预措施已经是现实的任务。国际肾脏病学会(International Society of Nephrology, ISN)特别指出 CKD 的防治需要根据地理、社会经济、文化等诸多因素进行调整,在全球范围内改进 CKD 防治的数据收集、科研方法和防治策略。

毋庸置疑,在中国,中医药在 CKD 的临床实践中发挥着重要作用。和现代医学一样,中医药及中西医结合防治 CKD 的目标是:延缓 CKD 肾功能进行性减退,推迟或者阻止终末期肾脏病(end stage kidney disease, ESKD)的发生;治疗 CKD 危及生命的严重合并症或者并发症,主要是防心血管疾病导致的死亡,改善生活质量。中医学历来强调“天人合一”,诸如“虚邪贼风,避之有时”,“食饮有节,起居有常,不妄作劳”,也就是人对自然和社会的适应,在目前对 CKD 的防治来说仍然是至理名言。现代医学现已意识到应采用共同目标而非规定目标的协调管理方法,使患者更好地了解他们的状况和治疗方法,从而更好地做出决策并获得更积极的治疗体验。中医学对患者个体的主观症状的重视和辨证施治,也合乎现代医学从以疾病为中心转向以人为本的医疗服务(person-centered care)^[2]。可以说,这是中西医治疗理念的殊途同归。当然,改进中西医结合防治 CKD 的措施,发挥

中医药的优势,仍有许多工作要做。

1 针对不同人群和不同原发病 CKD 防治策略

不同年龄段的 CKD 患者临床受益不同。对于儿童,应首先找出 CKD 的病因并进行相应处理。在儿童 CKD 病因中,先天肾脏和泌尿系统发育不全是最主要的 CKD 病因。同时应该针对出生低体重和早产儿进行重点筛查^[3]。对于老年人的 CKD 防治,需要结合患者预期寿命和 CKD 对健康造成的影响来综合评估,并非所有老年人存在的肾结构或功能异常都对人体健康产生影响^[4]。有研究表明对于 CKD4 期老年患者,肾脏专业咨询或者治疗的生存获益随着年龄的增长而逐渐减弱,大于 90 岁人群几乎不受益^[5]。

不同原发病导致的 CKD 防治目标不同。由于 IgA 肾病导致的死亡几乎都是在 ESKD 出现之后,因此对 IgA 肾病治疗的首要目标是控制肾炎的活动,阻止 ESKD 出现^[6]。而糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)则不同,由于在 DKD 的所有阶段死亡风险都会增加,早在微量白蛋白尿期,死亡率就接近每年 20%,所以 DKD 首位防治目标是防死亡,其次才是延缓肾功能的进行性减退^[7]。有研究列出一些具有肾保护作用的中草药,如丹参、当归、大黄、冬虫夏草等,并且对使用这些药物的人群进行调查,发现这些药物的使用,尤其是当归,与 CKD 患者的死亡风险降低有关^[8]。

2 延缓 CKD 进展

不同疾病引起的 CKD 肾功能减退程度也不同,应结合原发病的发病机制和现代医学治疗方案,针对某些影响疾病进展的关键病机和证候进行病证结合治疗。以 IgA 肾病为例,尽管基于黏膜免疫系统缺陷的低 O-半乳糖基化 IgA1 在一定程度上反映了其发病机制的进展,然而,关于 IgA 肾病治疗存在许多争议,尤其是类固醇的使用^[9]。中医学认为 IgA 肾病的发生主要病机为卫外不固,外邪内侵,湿瘀互结。影响疾病进展的关键证候有外感、湿热、血瘀和湿浊。本团队既往研究发现,运用中药益气清解方联合免疫抑制剂治疗高危 IgA 肾病,对改善患者肾功能和降低免疫抑制治疗相关不良事件风险可能有益^[10]。

然而,即使在高收入国家,也有大约一半 CKD 患

作者单位:中国中医科学院广安门医院肾内科(北京 100053)

Tel: 010-88001057, E-mail: raoyisheng@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190528.020

者未明确病因就开始治疗,所以 ISN 倡议致力于个体患者的 CKD 的病因诊断,提高病理诊断率和新的生物学标记物的运用,以确保实施最合适的治疗^[1]。在中医临床实践中,有些早中期的 CKD 患者症状并不明显,明确原发病可以从同类疾病患者中获得治疗思路。此外,病理所见可以作为中医望诊的延伸,以资辨证治疗。

不同分期的 CKD 患者的证候可能不同。CKD1~2 期多见原发病的证候。此期风热、湿热、热毒、瘀血常为疾病加重因素,应以益气活血、清热解毒利湿为法;CKD3 期是防治的关键阶段,患者也最多。在此期随着疾病发展,湿浊的症状逐渐出现,因而益气养血活血、利湿泻浊为此期主要治法。CKD4~5 期,气血进一步衰败,湿浊化热,阻滞三焦,升降失宜。上焦宜补益心气,中焦宜和胃降浊,下焦宜利湿泻浊。

延缓或者阻止 CKD 肾功能进行性减退,是早中期最主要的任务。多年来,笔者团队针对 CKD 的证候调查,提出气虚、血瘀、湿浊是 CKD 最主要的证候,并进行了小样本随机对照临床试验。结果显示具有益气活血降浊作用的缓衰方化裁而成的扶正祛浊口服液能够延缓 CKD 的进展,改善患者的肾脏结局^[11]。同时,越来越多的证据表明中医药的应用与 ESKD 减少存在关联^[12]。

3 CKD 心血管病的防治

与非 CKD 患者相比, $GFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者心血管死亡率增加 57%,非致死性心梗风险增加 33%。存在微量白蛋白尿患者的心血管死亡率增加 63%,非致死性心梗风险增加 48%。透析人群心血管病(cardiovascular disease, CVD)死亡风险比一般人群高 10~30 倍,比年轻人(25~34 岁)增加 500 倍^[1, 13]。通常 CKD 合并 CVD(CKD-CVD)更常见且更严重,并且与非 CKD-CVD 患者有不同的临床表现,如不典型冠状动脉疾病、尿毒症性心肌病和外周血管疾病。当肾功能降低时,常规动脉粥样硬化的风险事件增加,但大多数与 CKD 相关的过度风险是由于非动脉粥样硬化病变所导致。这些疾病的病理生理学改变部分由于传统心血管危险因素,更加重要的是由于尿毒症特征性因素所致,例如尿毒症毒素、磷酸盐、成纤维细胞生长因子-23 和 Klotho 的异常等^[14]。

正是由于上述复杂的病理生理现象,控制传统危险因素在降低肾脏疾病患者的死亡率方面并不如普通人群那样成功。例如强化降压治疗和 ACEI 对蛋白尿不明显的 CKD 患者带来的临床益处尚存争议;各个国家对 CKD 患者他汀使用指南的差异反映出其效果

的不确定性,且他汀对于延缓 CKD 进展缺少证据。临床指南建议伴急性冠状动脉综合征的 CKD 患者的采用与一般人群相似的抗血小板治疗,但部分 CKD 患者抗血小板治疗的危害可能会超过获益^[13]。

如何治疗 CKD-CVD? 除了传统的心血管危险因素外,针对尿毒症特征性病理生理改变的治疗可能是未来研究的重点。然而,中医药治疗 CKD-CVD 尚处于起步阶段,例如基于尿毒症毒素的心血管毒性的“浊毒伤脉”、“瘀毒伤心”的认识。加强对 CKD-CVD 核心病机的讨论,开展证候研究并取得一定共识已经刻不容缓^[15, 16]。

4 改善症状和提高 CKD 患者生活质量

生活质量对于 CKD 患者尤其重要,因为生活质量降低是肾脏疾病进展以及心血管和全因死亡的独立预测因子。CKD 临床表现复杂,存在诸多症状和合并征;症状越明显,合并症越多,健康相关生活质量就越低。此外,诸多因素也会影响患者的健康相关生活质量:身体功能、角色担当、心理、性能力和认知功能等。

改善 CKD 患者的症状和生活质量可能是中医药的优势,在某些方面中医积累了不少经验,如睡眠障碍、瘙痒等。然而现阶段缺少与 CKD 病理生理关联密切且影响 CKD 转归的症状或综合征的研究,特别是在 CKD 的虚弱、肌肉减少症和认知障碍等方面。虚弱状态毫无疑问与中医虚证有关。对于晚期 CKD,与生活质量关联最为密切的虚证是什么? 心气不足、脾气不足还是肾气不足? 健脾重要还是补肾重要? 与一般人群的认知障碍相比,CKD 认知障碍有何病机和临床证候特点? 这些都是要解决的问题。

总之,中医在治疗 CKD 领域有着悠久的历史和丰富的临床经验,为我国的肾脏病患者带来了巨大的帮助。但是,中医药治疗 CKD,无论是临床还是科研,仍然需要许多改进。特别是在对 CKD-CVD 的防治应该积极开展理论探讨,积累临床经验。另外需要指出的是,高质量的临床试验是 CKD 预防和治疗的循证基础。就现代医学来说,肾脏病领域临床试验的数量少于其他专业,鲜有阳性结果的证据。中医药延缓 CKD 进展的临床研究虽然有所进步,但无论是在样本数量,还是随机和盲法的运用、论证强度都有待于改进,特别缺少心、肾联合终点的研究^[17]。论证中医药对 CKD 患者肾脏预后的影响需要更多的高质量临床试验。

参 考 文 献

- [1] Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for clos-

- ing gaps in care, research, and policy [J]. *Lancet*, 2017, 390(10105): 1888–1917.
- [2] Morton RL, Sellars M. From patient-centered to person-centered care for kidney diseases [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(4): 623–625.
- [3] Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease: focus on childhood [J]. *J Nephrol*, 2016, 29(2): 137–142.
- [4] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825–830.
- [5] Liu P, Quinn RR, Karim ME, et al. Nephrology consultation and mortality in people with stage 4 chronic kidney disease: a population-based study [J]. *CMAJ*, 2019, 191(10): E274–E282.
- [6] Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides [J]. *Lancet*, 2016, 387(10032): 2036–2048.
- [7] Alicic RZ, Tuttle KR. Management of the diabetic patient with advanced chronic kidney disease [J]. *Semin Dial*, 2010, 23(2): 140–147.
- [8] Hsieh CF, Chang HC, Huang SL, et al. Prescribed renoprotective chinese herbal medicines were associated with a lower risk of all-cause and disease-specific mortality among patients with chronic kidney disease: a population-based follow-up study in Taiwan [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017: 5632195.
- [9] Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(2): 268–280.
- [10] 董摩扬, 丁婷婷, 饶向荣, 等. 益气清解方联合免疫抑制剂治疗高危 IgA 肾病疗效倾向性评分匹配研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, DOI: 10.7661/j.cjim.20190429.010.
- [11] Li S, Rao XR, Dai XW, et al. Beneficial effects of Fu-Zheng-Qu-Zhuo oral liquid combined with standard integrated therapy in patients with chronic kidney disease (stage 3-4): A randomized placebo-controlled clinical trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(28): e7448.
- [12] Zheng Y, Cai GY, He LQ, et al. Efficacy and safety of Niaoduqing particles for delaying moderate-to-severe renal dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(20): 2402-2409.
- [13] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease [J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1238–1252.
- [14] Velasquez MT, Centron P, Barrows I, et al. Gut microbiota and cardiovascular uremic toxicities [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(7): E287.
- [15] Guo C, Li S, Rao XR. New goals and strategies of Chinese medicine in prevention and treatment of chronic kidney disease [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(3): 163–167.
- [16] Guo C, Rao XR. Understanding and therapeutic strategies of Chinese medicine on gut-derived uremic toxins in chronic kidney disease [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(6): 403–405.
- [17] 饶向荣, 王丽, 戴希文. 慢性肾脏病临床试验的替代终点与中医药研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(8): 759–763.
- (收稿: 2019-05-25 在线: 2019-06-21)
责任编辑: 赵芳芳