

· 专题笔谈 ·

慢性肾脏病 3~5 期中西医结合治疗的目标与策略

余仁欢



余仁欢教授

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患病率逐年上升, 全球一般人群患病率已高达 14.3%, 据 2017 年统计全球约有 CKD 患者 7 亿, 因 CKD 导致的死亡 120 万^[1]。我国 18 岁以上人群 CKD 患病率为 10.8%, CKD 人群约 1.2 亿, 其中 CKD3~5 期患者约 200 万^[2]。肾脏替代疗法是 CKD 患者不得已的选择, 且所需医疗费用高, 生活质量较低。重视 CKD 三级防治体系的建设是减少 CKD 发生发展, 减少终末期肾脏病 (end-stage renal disease, ESRD) 的关键。如何延缓或阻止 CKD3~5 期患者慢性肾衰竭的进程是临床工作的重点和难点。中医药在内科非透析疗法中占有重要地位, 运用中西医结合方案在 CKD 的治疗上显示出了明显的优势, 日益受到国内外肾脏病学界的关注和重视。

对于 CKD 患者而言, 多数病程漫长, 病情缓慢发展。对于不同病因和不同病期 CKD 患者制定不同治疗目标显得尤为重要。CKD1~2 期争取临床缓解, 而 CKD3~5 期非透析患者治疗的目标则是保持肾功能稳定, 延缓肾功能进展, 同时减少各种并发症、合并症的发生, 降低致残或致命性危险风险, 同时维持良好的生活质量, 避免或者延缓进入肾脏替代治疗。由于 CKD 病因复杂, 影响肾功能进展的危险因素众多, 因此, CKD 既要强调中西医结合一体化治疗, 又要重视基于不同病因、不同疾病阶段的个体化的治疗。

对于 CKD 患者而言, 多数病程漫长, 病情缓慢发展。对于不同病因和不同病期 CKD 患者制定不同治疗目标显得尤为重要。CKD1~2 期争取临床缓解, 而 CKD3~5 期非透析患者治疗的目标则是保持肾功能稳定, 延缓肾功能进展, 同时减少各种并发症、合并症的发生, 降低致残或致命性危险风险, 同时维持良好的生活质量, 避免或者延缓进入肾脏替代治疗。由于 CKD 病因复杂, 影响肾功能进展的危险因素众多, 因此, CKD 既要强调中西医结合一体化治疗, 又要重视基于不同病因、不同疾病阶段的个体化的治疗。

1 重视 CKD3a 期患者原发病的中西结合治疗 CKD3a 期尚处于肾功能代偿期, 也是保持肾功能稳定, 甚至实现肾功能逆转的关键时期。此阶段的患者, 首先是要明确病因诊断和病理诊断, 采取相应治疗方案。IgA 肾病多为年轻患者, 肾小球

滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 低于 60 mL/(min · 1.73 m²) 时肾功能进展明显加快, 因此, 在 GFR 下降至 60 mL/(min · 1.73 m²) 之前的治疗显得尤为重要^[3]。IgA 肾病是否使用激素治疗研究结论不一致^[4], 但对于 IgA 肾病严重患者, 根据临床病理特点采取激素或免疫抑制剂等相对积极的治疗措施是必要的。在我国众多 IgA 肾病患者采用中西医结合治疗, 西药以肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 抑制剂为基础, 中医药治疗则根据患者的证候特点、体质因素、诱发因素等情况, 分别运用益气养阴、祛风活络、清热解毒等治法标本兼顾, 体现了中医和中西医结合治疗的优势^[5-7]。在特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 的治疗上, 如 KIDGO 指南根据尿蛋白和肾功能情况分为不同的风险等级, 推荐运用 RAAS 抑制剂、环磷酰胺、钙调神经酶抑制剂、利妥昔单抗等相应的治疗方案^[4], 但临床疗效尚不满意, 不良反应较大, 且复发率较高。中医学认为 IMN 的主要病机以脾肾两虚为主, 运用中医健脾益气祛湿和络治法, 治疗难治性膜性肾病能取得较好的治疗效果^[8]。对于狼疮性肾炎、紫癜性肾炎, 在 CKD3a 期患者审慎而不失时机使用激素、免疫抑制剂或者生物制剂等药物很重要, 但需要权衡各方面的因素, 而配合中医药治疗, 可能达到更满意的效果。随着糖尿病发病率的增加, 北京地区糖尿病肾脏疾病 (diabetic kidney disease, DKD) 已成为导致 ESRD 的首位原因^[9], 而 DKD 并非一种疾病诊断, 需要进一步明确病因, 并进行有区别的中西医结合治疗。

2 尿蛋白的控制 尿蛋白被认为是 CKD 进展的独立危险因素, 亦是导致心血管事件的主要危险因素。减少蛋白尿是 CKD3 期患者有效保护肾功能、延缓肾功能进展的重点目标, 对于 IgA 肾病、DKD、IMN 而言更是如此。蛋白尿可导致 GFR 快速下降, 同时增加心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的风险。目前 CKD 蛋白尿的治疗仍是以 RAAS 抑制剂为基础, 他汀类降脂药亦有助于减少尿

作者单位: 中国中医科学院西苑医院肾病科 (北京 100091)

Tel: 010-62835369, E-mail: fezhonggeyu@vip.sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210228. 019

蛋白^[10]。激素和免疫抑制仍是治疗肾小球肾炎具有中等以上尿蛋白的主要措施之一。但由于激素或免疫抑制剂的不良反应,激素或免疫抑制剂的存在抵抗、依赖、不耐受等诸多问题,中医药配合激素和(或)免疫制剂中西医结合治疗具有“减毒增效”的作用,是具有中国特色和优势的治疗方案。中医辨证论治与辨病论治相结合,在治疗 CKD 蛋白尿的治疗上发挥着重要作用,具体治法包括健脾补肾、活血化瘀,清热利湿、祛湿通络等^[11]。中成药雷公藤多苷片和黄葵胶囊在治疗 CKD 蛋白尿亦有明显减少尿蛋白的作用^[12,13]。

3 减少 CKD 并发症、合并症,降低致残或致命性风险 CKD3 期以后,患者代谢性酸中毒、电解质及钙磷代谢紊乱、贫血、高血压、脂代谢异常等并发症的发生率逐渐增多,这些并发症相互影响,一面是肾功能进展的危险因素,同时,极大地增加了致残性和致死性风险。在 CKD 与 CVD 相伴相生,常常互为因果、互相加重。有研究回顾了 1990—2017 年全球及不同区域、国家的 CKD 负担。研究结果显示 2017 年 CKD 在全球的死因顺位中由 1990 年的第 17 位前移至第 12 位;肾功能异常导致了 6 100 万的残疾调整生命年(disability-adjusted life year, DALYs),其中合并心血管疾病的 CKD 患者占比达 41.6%,心血管疾病主要包括缺血性心脏病(58.8%)、脑卒中(40.2%)和外周血管疾病(1.0%)^[14]。CKD 是 CVD 的重要危险因素,而 CVD 的出现又进一步增加了 CKD 患者的疾病负担。另有研究显示:估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)的下降低速率是 CKD 人群心血管事件的独立危险因素^[15]。随着治疗各种并发症新型药物的临床应用,为 CKD3~5 期中西医结合一体化治疗为提供了更多更好的选择。如治疗贫血的重组人红细胞生成素、低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)等药物极大改善了 CKD 患者贫血的情况、患者生活质量、减少心血管疾病,同时也有助于延缓肾功能的进展^[16]。拟钙磷结合剂、骨化三醇的合理使用可有效地纠正钙磷代谢紊乱,降低血管钙化的风险。对于在 DKD 患者,选择性钠葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂,除了降糖、减少蛋白尿,还可以降低 CVD 的风险^[17]。

4 延缓 CKD4~5 期患者肾功能进展的中西医结合治疗 关于透析时机,2011 年欧洲指南建议 GFR<15 mL/(min·1.73 m²) 的患者如果出

现症状则需要考虑透析,而大多数患者在 GFR 在 6~9 mL/(min·1.73 m²) 范围内时才出现症状,才需要开始透析治疗^[18]。北京 2007 年 1 月 1 日—2012 年 12 月 31 日所有 ESRD 患者的数据分析发现,均有一半左右的患者进入透析治疗时的 eGFR 在 5~10 mL/(min·1.73 m²) 范围;低于 5 mL/(min·1.73 m²) 进入透析的患者比例约为 1/3,明显高于美国 USRDS 的统计结果^[19]。对于 CKD3~5 期,尤其是 CKD5 期老年患者,保障患者安全和生活质量的前提下,推迟透析的时间,也是中西医结合治疗的重要目标。临床实践证实,在推迟 CKD 患者的透析的时间方面大有可为。中医学认为 CKD3~5 期最常见虚证为气阴两虚证,最常见的实证为中焦湿热。而参芪地黄汤加减和黄连温胆汤加减在延缓 CKD 肾功能的进展具有明显的作用^[20,21]。多中心的临床试验也证实中药复方尿毒清颗粒对慢性肾衰竭患者的肾功能有一定的保护作用^[22]。中医药治疗 CKD 除了辨证治疗外,单味中药也有较多研究,如大黄、冬虫夏草等在治疗慢性肾衰竭方面都显示出较好疗效,并积累了一定的循证医学证据^[23,24]。大黄能调节机体的代谢、促进代谢产物的排泄进而延缓慢性肾衰的进展。肾纤维化是几乎所有肾脏疾病进展到终末期肾衰竭的共同通路,中药莪术破血祛瘀,可减轻肾脏纤维化^[25]。冬虫夏草及其制剂对于多种 CKD 具有较好的降低蛋白尿、改善肾功能、延缓疾病进展的作用。此外,黄芪、冬虫夏草可以提高患者免疫力,能够有效地防治 CKD 患者反复的机体感染。

参 考 文 献

- [1] Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709-733.
- [2] Zhang LX, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.
- [3] Rafalska A, Franczuk J, Franczuk P, et al. Stratifying risk for progression in IgA nephropathy: how to predict the future?[J]. Pol Arch Med Wewn, 2014, 124(7-8): 365-372.
- [4] Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases

- (part1): conclusions from a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2019, 95 (2): 268–280.
- [5] 余仁欢, 聂莉芳, 徐建龙, 等. 益气滋肾颗粒干预 IgA 肾病蛋白尿的临床疗效评价 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11 (8): 721–722.
- [6] 李洁, 俞东容, 陈洪宇, 等. 益肾活血祛风湿联合西药治疗 IgA 肾病远期疗效的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37 (1): 28–33.
- [7] 王新慧, 梁莹, 余仁欢, 等. 益气养阴利咽方联合咽部啄治法治疗 IgA 肾病伴咽部炎症临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39 (1): 52–56.
- [8] Shi B, Zhang RR, Liang Y, et al. Efficacy of traditional Chinese medicine regimen Jian Pi Qu Shi Formula for refractory patients with idiopathic membranous nephropathy: A retrospective case-series study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, DOI: 10.1155/2018/5854710.
- [9] 赵明辉, 张路霞. 中国肾脏疾病科学报告 [M]. 北京: 科学出版社, 2019: 19
- [10] Wu Y, Wang Y, An C, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis[J]. *Circ J*, 2012, 76 (5): 1259–1266.
- [11] 余仁欢, 张燕. 慢性肾脏病蛋白尿的中医常用治法述评 [J]. *现代中医临床*, 2014, 21 (3): 6–8.
- [12] 邹佳涵, 杨丰文, 王耀光. 雷公藤多苷片治疗慢性肾小球肾炎的系统综述及 GRADE 证据级别评价 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30 (7): 1760–1764.
- [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] Nagai K, Yamagata K, Ohkubo R, et al. Annual decline in estimated glomerular filtration rate is a risk factor for cardiovascular events independent of proteinuria[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2014, 19 (9): 574–580.
- [15] Yogasundaram H, Chappell M, Braam B, et al. Cardiorenal syndrome and heart failure-challenges and opportunities[J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35 (9): 1208–1219.
- [16] 郑可, 李雪梅. 慢性肾脏病贫血与心血管疾病 [J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 33 (11): 903–905.
- [17] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (4): 323–334.
- [18] Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26 (7): 2082–2086.
- [19] 刘莉, 王梅, 李雪梅, 等. 北京市血液透析患者的透析时机的变迁 [J]. *中国血液净化*, 2014, 13 (12): 855–859.
- [20] 高辉, 汪涛, 余仁欢, 等. 以加味参芪地黄汤为主延缓慢性肾功能衰竭进展的队列研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32 (1): 39–42.
- [21] 姜浩. 运用黄连温胆汤为主治疗慢性肾脏病 (3b-5 期) 湿热证的临床研究及验案分析 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [22] Zheng Y, Wang NS, Liu YN, et al. Effects of Niaoduqing Particles on delaying progression of renal dysfunction: A post-trial, open-label, follow-up study[J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 23 (9): 1–7.
- [23] 巴元明, 李伟男, 李玉婷, 等. 大黄及其炮制品治疗慢性肾衰竭研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26 (8): 137–140.
- [24] 邓跃毅, 陈以平, 贺学林, 等. 冬虫夏草制剂延缓慢性肾衰竭的机理研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2001, 2 (7): 381–383.
- [25] 王文文, 程锦国. 温莪术对大鼠肾间质纤维化的保护作用及其机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32 (1): 144–146.
- (收稿: 2021-02-23 在线: 2021-03-23)
责任编辑: 赵芳芳