

中医药治疗慢性肾功能衰竭 临床和实验研究述评

□ 何立群* (上海中医药大学附属曙光医院 上海 200021)

关键词 慢性肾功能衰竭 中医药疗法 临床研究 实验研究 述评

慢性肾功能衰竭(CRF)是发生于多种原发性慢性肾脏疾病晚期的综合症候群。在国内,CRF的年发病率是自然人群的百万分之50-100,其病情复杂多样,治疗棘手,严重危害人类的健康和生命。尽管现代医学对CRF的发病机理已进行了较为透彻的研究,但目前对CRF的治疗,除透析外,还缺乏有效的方法,且透析疗法无论是对国家还是对个人都是一个沉重的经济负担。因此,非透析疗法目前仍是国内主要的治疗手段。欲改善CRF的预后,除了不断提高透析和肾移植水平之外,应努力发挥中医优势,发掘、研究防治CRF

(尤其早、中期)的有效方法和方药。中医药在治疗CRF,尤其是在早、中期阶段防治,尽可能延缓早、中期CRF患者进入透析期的速度方面具有很好的作用,显示出其广阔的应用前景^[1]。

1 针对CRF诱因的治疗是保护残肾功能的关键

在防治CRF的加重过程中,治疗其诱因尤为重要,因为已毁损的肾单位是不可逆的,而如何保护残肾功能关键在于对加重肾衰进展的诱发因素的治疗,如饮食、高血压、高血脂、感染、酸中毒、电解质紊乱、高尿酸血症以及大量蛋白

尿。然而就目前的治疗现状而言,除了对蛋白尿尚缺乏有效方法外,对其他的诱发因素的治疗已颇见成效。所以,对蛋白尿加重CRF和如何通过降低蛋白尿从而延缓CRF进展的研究就显得更为重要和迫切,更具有临床现实意义。尽管CRF大量肾单位已经破坏,但很多患者仍表现为蛋白尿显著增多^[2]。较早有人报道,正常大鼠尿蛋白量每日约为10mg,而双肾次全切除大鼠可增加至每日数百毫克。Olson后来报告,一侧肾切除、对侧肾梗塞5/6且时间超过一周的大鼠,其尿蛋白量比正常高4倍,而此时正常肾单位仅残存10%,故每个肾单位排泄尿蛋白量约为正常的40倍。进一步研究表明,尿蛋白增多的主要原因是由于残存肾单位血液动力学改变所致。Brener等^[3]对大鼠作5/6肾切除,用微

* 作者简介 何立群,男,主任医师,博士生导师。中华中医药学会内科肾病专业委员会委员兼秘书长。主持和参与国家、部省级重大科研课题14项。获上海市科技进步二、三等奖各一项。

穿刺等方法证实,残余肾的单个肾单位肾小球滤过率增多(高滤过),血浆流量增高(高灌注)和毛细血管跨膜压增高(高跨膜压),即所谓“三高”。此变化是机体为适应大部分功能性肾单位丢失的自身调节。在代偿过程中,肾脏发生一系列病理变化,细胞外基质明显积聚,系膜细胞增殖,最终导致肾小球硬化,随之肾功能也从代偿发展到失代偿,最终进入尿毒症期。针对残余肾单位血液动力学改变,导致CRF伴有大量蛋白尿,造成肾小球高滤过,诱发或加速肾小球损伤,最终引起肾小球慢性硬化,近年来对肾小球“三高”的防治措施,有低蛋白饮食、血管紧张素转换酶抑制剂等的应用,虽可有效延缓或减轻肾小球损伤和硬化,但疗效还有待于提高,所以应用中医药治疗CRF,针对加重肾衰进展的机理研究,尤其是对肾脏血液动力学、活性氧等的研究,就显得尤为重要。曾有人^[4]观察大黄对电灼双肾制造的大白鼠肾衰模型蛋白尿的影响,结果表明大黄组的尿蛋白明显下降,并能明显地升高血清白蛋白和总蛋白,降低血清尿素氮和肌酐;有人运用板蓝根、鱼腥草注射液穴位注射治疗慢性肾炎蛋白尿取得显著疗效;曾有学者采用针刺、艾灸、针加灸治疗二肾一夹型高血压大鼠,结果显示对肾素-血管紧张素-醛固酮系统有影响;曾有学者利用离体灌注肾(IPK)技术,观察冬虫夏草对肾脏的直接作用,结果显示冬虫夏草实验组的乳酸脱氢酶释放率低于对照组,而且葡萄糖异生能力明显优

于对照组,肾皮质匀浆中MDA含量亦呈减少的趋势,说明冬虫夏草能明显影响肾血液动力学,还能改善肾组织能量代谢,减轻细胞的损伤^[5]。尽管从大量临床及实验结果来看,中药及外治法确能通过降低蛋白尿来延缓CRF的进展,但系统地、全面地从降低蛋白尿,进而改善肾脏血液动力学,调节氧化与抗氧化系统,抑制肾小管上皮细胞、间质成纤维细胞、系膜细胞增殖及其对所分泌细胞因子补体C₃的作用,降低“三高”对肾功能影响的研究还少见报道。

2 抗肾纤维化治疗是延缓CRF进程的重要手段

肾小球硬化是多种原因引起肾小球损伤后出现的共同转归,是CRF的主要病理特征^[6]。肾小球系膜细胞(MC)的增殖和细胞外基质(ECM)增生在肾小球走向硬化发展为CRF的过程中起着关键性作用。随着细胞、分子生物学技术的发展,研究^[7]表明,一些细胞因子和生长因子参与肾小球硬化的发生演变。目前,抗肾纤维化治疗的研究只停留在实验性治疗阶段,其主要目标是中和某些细胞因子,抑制纤维母细胞的激活,抑制胶原的形成,如针对粘附分子的治疗必须在疾病的早期,针对抑制纤维母细胞激活的实验性治疗主要集中在灭活生长因子(TGF- β)以及细胞外基质合成抑制剂S₀₈₈₅和HOE₀₇₇等。然而多数治疗尚未在临床中应用,在肾纤维化动物模型中被验证的药物也很少^[8-10]。

根据中医理论和临床经验,笔

者认为CRF的病机是本虚标实,正虚为本,邪实为标,最终导致肾脏瘀血内阻,络脉阻滞而致脾肾衰败,瘀浊内壅。血瘀气滞,络脉阻塞是本病的最终病机特点之一^[11]。笔者临床观察到大部分病例有不同程度的血瘀表现,如面色晦黯或黧黑、肌肤甲错、腰部有固定痛、唇甲青紫、舌质紫黯有瘀点、脉涩等,并伴有脾肾两虚,邪浊内蕴的表现。因此研制了重在治标活血化瘀抗肾纤维化的抗纤灵冲剂。方中丹参功同“四物”,合当归补血活血;桃仁祛瘀活血;牛膝性平下行而补肾活血;制大黄,性寒,清热泻浊活血。纵观全方,以活血为主,兼以扶正泻浊,攻中有补,温凉并用,使泻而不伤正,补而不滞邪。

现代药理研究证实,丹参能改善组织内微循环,增强网状内皮系统的吞噬作用,促进免疫复合物在体内降解和清除,减轻免疫损伤,能抑制脂质过氧化物,减少氧自由基对细胞的损伤,能增加胶原酶的产生,增强胶原酶的活性,促进胶原降解^[12]。桃仁亦能提高肾脏血流量,改善微循环和提高组织胶原酶活性,从而促进肾内的胶原分解、代谢,减少肾内胶原的含量,改善肾纤维化。大黄有缓解残余肾高代谢状态,影响氮代谢,控制细胞因子,降血脂等多种作用^[13,14]。

抗纤灵冲剂治疗CRF的一系列研究表明具有活血化瘀、扶正泄浊功效的抗纤灵冲剂能明显改善CRF患者临床症状,延缓肾功能恶化^[15,16]。

临床观察抗纤灵冲剂治疗

CRF 60例,结果显示近期疗效显著,患者肾功能及血常规指标中Scr、BUN下降,Ccr、Hb上升。显效率为33.3%,总有效率为80%。对乏力、腰酸、头昏、胸闷、食欲减退、恶心、呕吐等症状疗效较好,对出血现象、骨痛等疗效不明显。研究结果表明其可降低血尿素氮,提高内生肌酐清除率,降低血清肌酐,且能提高患者血红蛋白,改善患者的贫血状况。此作用是使CRF患者病情好转,生活质量提高的重要因素之一。对抗纤灵冲剂在肾血液动力学方面的作用则仍须进一步研究。

3 中医药治疗CRF的优势与存在问题

尽管现代医学对CRF的发病机理已进行了较为透彻的研究,但目前对CRF的治疗,除透析外,还缺乏有效的方法,且血液透析无论是对国家还是对个人都是一个沉重的经济负担。因此研究中医中药治疗CRF更显示出其广阔的前景,尤其是对早、中期CRF的中医药防治研究更具有巨大的社会效益和经济效益。中医认为CRF的病因大致有三方面:1. 外邪侵袭,由表入里,病情反复而加重;2. 精神创伤或思虑过度,房室不节,起居异常;3. 素有肺脾肾亏损,复因感外邪触发,或劳累过度,或治疗不当,使脏腑、阴阳气血进一步失调,风寒、湿热、瘀毒等实邪滋生。病位在脾肾;病机是正虚邪实,以脾肾衰败,瘀浊内壅为主。根据病情变化,治疗侧重有所不同,或补虚为主,或祛邪为主,或

标本兼顾。目前中医对CRF的临床治疗,主要有①辨证治疗:遵循中医理论,指导临床治疗全过程,制定出传统的治疗方法和系列用药^[17];②单方治疗:根据各自的临床经验研制方药进行临床和实验研究,如大黄的应用,主要是对大黄的药理作用机制及有效成分的研究,认为大黄治疗尿毒症的可能机理除了肾脏的局部作用(减轻肾小球硬化和肾小管的高代谢)外,其全身效应,即对蛋白质,脂质代谢及甲状腺功能具有调节作用;③对CRF并发症治疗:如感染、高血压、消化道症状、神经系统症状、肾性贫血、皮肤瘙痒的治疗;④中药保留灌肠;⑤腹透液中加入川芎嗪或丹参注射液,可提高疗效。尽管中医药作为延缓CRF进程的非透析性疗法正日益受到人们重视,但目前CRF的中医药疗效评定标准尚不统一,用药疗程亦各有所异,且有些方药缺乏实验研究,机理不明,不易反复验证。因此,中医药疗法治疗CRF为国内外医药界人士及CRF患者广泛接受尚有一定困难。

参考文献

[1] 魏民,金东川. 肾脏病理学回顾与展望. 中华病理学杂志, 1995, 24(4): 225-227.
 [2] 蒋季杰,范亚平. 慢性肾功能衰竭的发病机理和对策. 中华肾脏病杂志, 1994, 10(3): 174-177.
 [3] Brenner BM, Vangdista A, Haverty TP. Nephron abaptation to renal injury or ablation. *Am. J. Physiol*, 1985, 249: 324-331.
 [4] 黎磊石,刘志红,张景红等. 大黄延缓慢性肾衰的临床及实验研究. 中西医结合杂志, 1991, 11(7): 392-396.

[5] 徐列明,刘成,刘平等. 桃仁提取物虫草菌丝治疗肝炎后肝硬化的病理及免疫组化研究. 中西医结合肝病杂志, 1994, 1(4): 19-20.
 [6] 邹万忠. 肾脏疾病进行性损伤的病理机制. 肾脏病透析肾移植杂志, 1992, 1(1): 115-118.
 [7] 孙喜元. 肾小球损害机理研究进展. 国外医学泌尿系统分册, 1994, 14(5): 196-199.
 [8] Giroir BP, Johnson JH, Brown T, et al. The Tissue distribution of tumor necrosis factor biosynthesis during exdotoxemia. *J Clin Invest*, 1993, 90: 639-641.
 [9] Boldin MP, Melt IL, Varfolomeev EE, et al. Selfassociation of the "DEATH DOMAINS" of the P55 tumor necrosis factor (TNF) receptor and Fas/Apo1 effects. *J Biol Chem*, 1995, 270: 387-389.
 [10] Geller DA. Differential induction of nitric oxide synthase in hepatocytes during endotoxemia and the acute-phase response. *Arch Surg*, 1994, 129: 165-167.
 [11] 皮特衡,谢胜. 慢性肾功能衰竭血淤病机探析. 北京中医, 1997, 5: 8-9.
 [12] 马学惠. 丹参对肝纤维化重吸收的作用. 中西医结合肝病杂志, 1988, 8(3): 161-164.
 [13] 卢吾健,张民. 活血化瘀为主治疗慢性终末期肾功能衰竭的临床观察. 中西医结合杂志, 1985, 5(5): 274-275.
 [14] 胡钧培,史军. 慢性肾小球疾病患者高凝状态的临床研究. 中华肾脏病杂志, 1990, 6(6): 357-358.
 [15] 何立群,王怡. 抗纤灵冲剂治疗慢性肾衰90例临床研究. 中国医药学报, 1998, 13(增刊): 321-323.
 [16] 何立群,郑平东,高建东. 抗纤灵冲剂及拆方对肾缺血再灌注动物肾组织及血浆SOD、MDA的影响. 亚洲医药, 1999, 10(7): 36-37.
 [17] 邹燕勤,王刚. 益气养阴胶囊对慢性肾炎患者血浆血栓素B2和6-酮-前列腺素F_{1α}的影响. 中医杂志, 1988, 29(7): 518-520.