

· 综述 ·

糖尿病肾病分期辨治的研究进展

张 广¹ 董必成² 卢 愿³

摘 要 中西医结合对糖尿病肾病分期辨治是一种独特的病证结合诊疗理念,是在西医治疗的同时,结合西医疾病分期对糖尿病肾病进行中医辨证论治。现从证候病机、专家经验、临床研究 3 个方面汇总梳理有关研究,以期为中西医结合治疗糖尿病肾病提供系统化的分期诊疗思路。

关键词 糖尿病肾病;分期;中西医结合;综述

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是一种常见的糖尿病并发症,现已成为慢性肾脏病患者住院的首要原因^[1, 2]。对于 DKD,当前西医以控制血糖、控制蛋白尿及调节血压、血脂等对症治疗为主,缺乏成熟的对因治疗方案,无法有效遏止 DKD 的进展。随着全球糖尿病患者的累积性增加,如何延缓、遏止 DKD 的进展成为时下的研究热点。中西医结合对糖尿病分期辨治是一种结合西医疾病分期和中医辨证论治的病证结合诊疗思路,可有机对接疾病不同分期的中医病机和西医病理认识^[3],对中医药防治 DKD 具有重要的指导意义。现将近年来中西医结合对 DKD 分期辨治的有关研究综述如下。

1 证候病机

现代学者以证候病机为切入点,借助各类统计方法探究不同分期 DKD 的病机特征及其关联性。孙超等^[4]基于病性证素分析 159 篇 DKD 中医辨证文献后总结:早期 DKD 以阴虚为主,中期 DKD 则阳虚、气虚、阴虚并存,晚期 DKD 以阴阳两虚为主,血瘀证贯穿 DKD 发展始终。文玉敏等^[5]基于以方测证的思维数据挖掘 243 项 DKD 临床研究后提出:DKD 的证候演变存在“自虚及实”和“虚证益甚”两条演变规律线,前者指出早期 DKD 以气阴两虚为主,间或夹瘀,进展至中期和晚期 DKD 时多兼见血瘀和浊毒;后者强调 DKD 本虚证可由早期的气阴两虚演变至中、晚期的气阴阳俱虚。王颖辉等^[6]使用因子分析和转移概率方法探究 III、IV 期 DKD 的证候演变规律后得出:DKD 证候具有

特征性转化趋势,阴虚易转化为气虚阴虚阳虚证,气虚痰湿易转化为气虚痰湿湿浊证,阳虚易转化为阳虚痰湿证,血瘀证贯穿疾病始终。刘尚建等^[7]研究 V 期 DKD 血液透析患者前后的证候情况后发现:透析前 V 期 DKD 患者的标实证候积分高于本虚证候积分,透析后患者本虚、标实证候积分均有改善并长期维持本虚证候积分高于标实证候积分的情况。

DKD 为本虚标实之证,整体证候病机随着疾病分期进展表现出递进式演变规律和趋向性转化特征。早期 DKD 以气阴两虚夹瘀为主要证候病机;中期 DKD 则阴损及阳,温煦乏力,水湿、痰饮渐生,与瘀血胶结,本虚证存在气虚、阴虚、阳虚的多维转化,标实证则以瘀血为主,或夹杂湿、痰、浊等病理产物;晚期 DKD 则气血阴阳亏虚,痰湿瘀血交缠,日久酿化浊毒,证候病机以浊毒或瘀血的标实证为主导,阴阳两虚证次之。此外,血液透析可改变晚期 DKD 患者本虚证和标实证的主导地位,表现出类似中医“祛邪”的功效,提示西医干预措施可能对 DKD 患者证候病机存在一定的外在调控影响。

2 专家经验

2.1 临证经验总结 朱辟疆教授^[8]综合 DKD 的临床分期标准和具体症状提出早期、中晚期的二分论,总结 DKD 的基本病机为脾肾不足、脉络瘀阻,认为早期 DKD 以脾肾亏虚为本,临床多用黄芪、灵芝补益脾肾;中晚期 DKD 以肾气亏虚为本,喜用淫羊藿补益肾精,并高度重视活血化瘀法的临床应用。马建伟教授^[9]依据 DKD 的临床分期标准和肾功能情况提出早期、早中期、中期及晚期的四分论,认为肾虚肾络瘀阻是 DKD 的基本病机,其中,气阴两虚、脉络瘀阻为早期

· 作者单位 1. 浙江省永康市中医院(浙江 永康 321300); 2. 浙江省诸暨市中医院(浙江 诸暨 311899); 3. 广州中医药大学附属宝安区中医院(广东 深圳 518133)

DKD(Mongensen 分期Ⅲ期伴肾功能正常)的主要证型,气阴两虚、脾肾不足、瘀血阻络为早中期 DKD(Mongensen 分期Ⅲ期~Ⅳ期伴肾功能失代偿)的主要证型,脾肾虚弱、肾络瘀阻、浊毒内聚为中期 DKD(Mongensen 分期Ⅳ期)的主要证型,阴阳虚损、脉络瘀阻、浊毒炽盛为晚期 DKD(Mongensen 分期Ⅴ期)的主要证型,临床施治均以自拟滋肾通络方(生黄芪、太子参、生地黄、山茱萸、菟丝子、茯苓、白术、当归、水红花子、地龙、石苇、萆薢)分期加减辨治。余江毅教授^[10]则提出早期、中期、晚期的三分论,认为 DKD 的基本病机是气阴两虚、湿瘀内阻,主张早期 DKD 当以玉女煎滋阴清热;中期 DKD 当以六味地黄丸和生脉散益气养阴,酌加白花蛇舌草、黄蜀葵花等药清热解毒;晚期 DKD 当以济生肾气丸和五苓散健脾补肾、利湿祛浊,提倡将活血通络法应用于 DKD 治疗始终。倪青教授^[11]认为气阴两虚是 DKD 的基本病机,总结出早期 DKD(微量蛋白尿期)患者多见肝肾阴虚证、脾肾气虚证、气阴两虚证,方选归芍地黄汤滋补肝肾,水陆二仙丹合芡实合剂健脾固肾,四君子汤合知柏地黄汤益气养阴;临床期 DKD(大量蛋白尿期)患者多见气阴两虚证、脾肾阳虚证,方选生脉散合杞菊地黄丸益气养阴,济生肾气丸合实脾饮加减健脾益肾、温阳化气;肾功能衰竭期 DKD 患者多见阴阳两虚证、肾阳衰微证、浊毒内蕴证,治以滋阴温阳、温补肾阳、逐毒降逆,方选桂附地黄汤、济生肾气丸、大补元煎、真武汤及大黄附子汤等联合加减施治。

专家经验的临证分期依据多参考 DKD 的临床分期标准和实验室指标,分期以三分论为主,其他分期论点争议源于专家对肾功能指标异常的解读差异,蛋白尿和肾功能减退被视为 DKD 病情进展和证候转化的客观依据。目前专家基于 DKD 本虚标实的证候特性将补虚泻实视为核心治则,临证强调活血化瘀的同时,重视益气养阴、补益脾肾、滋阴温阳及利湿降浊等治法的灵活运用,并由此衍生出一方分期加减、分期方证对应和一期多证多方等多种治疗思路。

2.2 理论学说阐释 吴以岭院士曾基于络病易入难出、易滞易瘀、易积成形的病机特点与 DKD 肾脏细胞外基质成分调控机制间的内在关联提出了“肾络”的概念定义^[12]。刘玉宁教授从络病学说入手,结合 DKD 的分期病理特征认为早期 DKD(Ⅰ~Ⅱ期)为络胀证,病机为燥热、阴伤,多用葛根芩连汤清热养阴;中期 DKD(Ⅲ~Ⅳ期)为络痹证,病机为气阴亏虚、络痹不

通,或用黄芪、生地黄补而通之,或用地龙、僵蚕泻而通之;晚期 DKD 为络积证,病机为气阳亏虚、肾络癥积,临证多加用自拟补肾化积降浊汤(生黄芪、肉苁蓉、桃仁、川芎、三棱、莪术、制鳖甲、土鳖虫、制大黄)加减补正扶阳、消癥散积^[13]。国医大师吕仁和根据自己的临床经验和基于对 DKD 的中医宏观辨证、西医微观认知提出“肾络微型癥瘕”的病理假说,将Ⅰ、Ⅱ期 DKD 肾脏的增生性病变认为是假物以成形的“癥聚”过程,Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ期 DKD 肾脏的硬化性改变认为是积久成形的“癥积”过程^[14]。王耀献教授基于“肾络微型癥瘕”理论提出“以热为本,以期为纲”的学术思想,将内热致癥视为 DKD 的核心病机,认为早期 DKD 病机为气分郁热,临床多用连翘、玄参等药透热消癥;中期 DKD 病机为血分积热,多用牛蒡子、生黄芪等药外透内清并兼顾扶正;晚期 DKD 病机为肾虚浊热,多用生黄芪、熟大黄及土茯苓等药培补肾元、化浊解毒^[15-17]。王暴魁教授基于 DKD 高滤过、慢性炎症的微观特点提出“消渴热”病机理论,提出早期 DKD(Ⅰ~Ⅱ期)病机为消渴热盛,可用生地黄、知母及栀子滋阴清热;中早期 DKD(Ⅲ期)病机为热盛生风,食气伤阴,临床需在大剂量使用生地黄、黄芪、山药益气养阴的基础上加用祛风清热之品;中后期 DKD(Ⅳ期)病机为气阴亏虚、致瘀夹湿,临床可投水蛭、蜈蚣疏通肾络,或以败酱草、荷叶利湿化浊;后期 DKD(Ⅴ期)的病机为肾阳衰败、湿浊泛溢,治当温清并用^[18]。

DKD 创新病机理论学说的提出者普遍认可“肾络”的定义,主张结合不同分期 DKD 的病理特征进行微观辨证,都存在因热瘀阻肾络的 DKD 微观病理变化认识,临证多采用清热、活血之法,施治方药多为自拟方加减。

3 临床研究

在西医治疗措施上加用中医药干预措施是当下中西医结合治疗 DKD 的主导方案,具体可分为单方加减应用、中药方剂联用、中药制剂单用、中药制剂联用及中药方剂联用中药制剂等,用药途径包括口服、直肠滴入、注射给药和多途径联用等。以下依据 DKD 的临床分期(Ⅲ期、Ⅳ期、Ⅴ期)梳理中西医结合治疗 DKD 的临床研究。

3.1 Ⅲ期 DKD 刘星星等^[19]将 72 例Ⅲ期 DKD 气阴两虚夹瘀证患者按随机数字表法分为对照组 36 例(贝那普利)和治疗组 36 例(贝那普利+黄芪注射液),

持续干预 30 d 后治疗组的尿蛋白排泄率(UAER)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、内皮素、一氧化氮(NO)、降钙素基因相关肽的改善情况均优于对照组,安全性较好。吕翠岩^[20]回顾性分析治疗 12 个月的临床数据后发现,对比单纯使用西医常规治疗,参芪地黄汤化裁方联合西医治疗可更显著地改善Ⅲ期气阴两虚夹瘀型 DKD 患者的中医证候积分和提高超氧化物歧化酶(SOD)的含量,并降低其尿白蛋白/肌酐比值(UACR)、24 h 尿蛋白定量(24 h UTP)和进展至Ⅳ期 DKD 的发生率。王涓涓等^[21]观察小陷胸汤联合补阳还五汤对Ⅲ期 DKD 气阴两虚夹瘀、痰热互结证患者的疗效,结果显示该联合治疗方案不仅在治疗 12 w 后显著改善患者的中医症状和 UAER、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、空腹血糖(FBG)、TC、TG 等实验室指标,还能在治疗 24 w 后使各项指标控制得更加理想,整个治疗期间未出现任何不良反应。孔垂红等^[22]观察通络解毒方联合雷公藤多苷治疗Ⅲ期 DKD 患者的临床疗效,结果表明该联合治疗方案可提高临床有效率,降低 UAER、Scr、TC、TG,同时升高血清白蛋白(ALB),有效减轻患者的肾脏损伤,延缓 DKD 的进展。潘险峰等^[23]采用丹参酮ⅡA 注射液加前列地尔的联合治疗方案,可明显改善Ⅲ期 DKD 患者的 TC、TG、LDL-C、HDL-C、Scr、BUN、24 h UTP 水平,有效缓解肾脏损伤,且无任何严重不良反应发生。

3.2 Ⅳ期 DKD 符杨滢等^[24]研究表明,对比单用西医常规治疗,西医常规治疗联合参芪地黄汤加减可更显著地减少气阴两虚血瘀型Ⅳ期 DKD 患者的尿蛋白,其作用机制与纠正糖脂代谢紊乱和调节血液流变学有关。贺建军^[25]观察金匱肾气丸联合西药治疗Ⅳ期 DKD 脾肾阳虚证患者的效果,结果显示金匱肾气丸可显著改善中医症状积分,降低 UAER、24 h UTP、Scr 水平,无不良反应发生。王淑兰等^[26]将 130 例Ⅳ期脾肾阳虚型 DKD 患者通过计算机随机数字法分为研究组 65 例和对照组 65 例,对照组予西医常规治疗,研究组在对照组治疗基础上加服真武汤,干预 1 个月后研究组患者的中医证候积分、FBG、24 h UTP、Scr、收缩压和舒张压的改善情况均优于对照组,且无明显不良反应。张燕等^[27]将 60 例Ⅳ期 DKD 患者按入院顺序随机分为常规治疗组(常规组)、雷公藤多苷组和雷公藤多苷联合百令胶囊治疗组(联合组)各 20 例,治疗 12 w 后雷公藤多苷组和联合组 24 h UTP、尿 NGA 均较治疗前明显下降,且联合组下降更明显;与常规组、

雷公藤多苷组相比,联合组 CRP、尿足细胞数及足细胞标志蛋白(PCX)表达量均明显下降,且唯有联合组能显著降低患者的 Scr、BUN 水平,提示百令胶囊联合雷公藤多苷的干预优势可能是通过阻止足细胞脱落和调控 PCX 表达实现的。

3.3 V 期 DKD 单留峰等^[28]观察大黄通腑合剂对非透析 V 期脾肾两虚兼浊毒瘀阻型 DKD 患者的疗效,结果表明在西医常规治疗的基础上直肠滴入大黄通腑合剂可显著提高临床疗效,明显改善 BUN、Scr 及内生肌酐清除率(Ccr)。研究^[29-30]表明,健脾益肾养阴方联合血液透析可显著改善 V 期 DKD 患者的胰岛素抵抗指数,下调血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-6(IL-6)等炎症因子,调节 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 等免疫细胞表达。刘莹^[31]将 22 例连续 1 个月规律透析时均出现低血压的 V 期 DKD 患者按随机数字表法均分为观察组和对照组,对照组静脉滴注多巴胺,观察组患者在对照组基础上温服苓桂术甘汤,治疗期间观察组透析性低血压发生率(29.79%)显著低于对照组(100%),且透析 3 h 和透析结束时收缩压、舒张压和平均动脉压的回升情况也均优于对照组。

由上可知,以活血通络或益气养阴为核心治法的中医药治疗方案可应用于所有分期的 DKD 患者,如参芪地黄汤、补阳还五汤、百令胶囊、丹参酮ⅡA 注射液和黄芪注射液等;以温阳利水为核心治法的中医药治疗方案则多用于Ⅳ期和 V 期 DKD 患者,如真武汤、苓桂术甘汤及金匱肾气丸等。此外,具有祛风利湿通络功效的雷公藤多苷片对Ⅲ、Ⅳ期 DKD 表现出较好的临床疗效,但其机制探讨更多集中在免疫调节、调控炎症的药理阐释,未明确单用该药时的中医证型要求。

4 小结与展望

近年来中西医对 DKD 的病机、病理研究和理论认识均有了不同程度的进展,DKD 的中西医结合诊疗方案呈现多元化、效果佳的趋势,在遏止 DKD 病情进展、改善临床症状、调控检查检验指标及防治 DKD 并发症等方面都表现出一定的优势。然而,现有的中西医结合诊疗方案辨治 DKD 各时期的相关研究仍存在一些不足有待完善,主要总结为以下几点:(1)腹膜透析、胰岛素及降糖药等主要西医治疗措施对 DKD 中医证候病机的外在调控影响尚不明晰;(2)DKD 分期

论点存在差异,中医辨证方法尚未形成共识;(3)V 期 DKD 和部分涉及中药制剂的临床研究缺乏安全性评估;(4)单用口服类中成药的临床研究多未进行中医辨证分型或仅以实验室指标为主要结局指标,缺乏中医疗效评价,无法明确“方证对应”是否为口服类中成药实现最大临床获益的隐性充要条件;(5)临床研究多为小样本、单中心的低质量研究,缺乏对 DKD 患者终末期肾病发生率、并发症发生率和死亡率等中远期获益的明确评估。

针对上述问题,希望未来的研究以中医证候病机为主线明确降糖药、胰岛素及腹膜透析对不同分期 DKD 患者中医证候的调控影响,构建合理的中西医互证联通理论框架;强化中药、中成药的辨证论治用药意识,增强中医药临床研究设计能力,开展更多设计周密、多中心、大样本且长期随访的临床研究,促进中西医结合对 DKD 分期辨治的理论整合和临床应用,为 DKD 患者提供合理、有效、安全的中西医结合治疗方案。

参考文献

- [1] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906.
- [2] HUIXIAN L, WANHONG L, ANI W, et al. Changing epidemiology of chronic kidney disease due to type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: estimates from GBD 2017[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(3): 346-356.
- [3] 聂广. 从“分型辨证”到“分期辨证”:中西医结合传染病诊疗模式的推陈出新[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(12): 1501-1506.
- [4] 孙超, 谢晴宇, 孟庆刚. 糖尿病肾病中医证素分布规律研究[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(4): 266-270.
- [5] 文玉敏, 董兴鲁, 李平. 糖尿病肾病证候及用药规律的数据挖掘研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3665-3670.
- [6] 王颖辉, 赵进喜, 王世东, 等. 基于因子分析及转移概率分析的糖尿病肾病证候演变规律研究[J]. 中医杂志, 2014, 55(15): 1317-1322.
- [7] 刘尚建, 霍延红, 崔赵丽, 等. 糖尿病肾病终末期血液透析前后中医证候学观察[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6): 1366-1368.
- [8] 费佳, 马源, 朱辟疆. 朱辟疆辨治糖尿病肾病经验[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(2): 167-170.
- [9] 张毅. 马建伟益气滋肾通络法治老年糖尿病肾病经验[J]. 环球中医药, 2019, 12(7): 1110-1112.
- [10] 熊燕. 余江毅教授治疗糖尿病肾病经验[J]. 环球中医药, 2015, 8(4): 474-475.
- [11] 史丽伟, 杨亚男, 韩旭, 等. 分期辨治糖尿病肾病[J]. 中医杂志, 2018, 59(23): 2057-2060.
- [12] 胡莹莹, 吕静. 结合肾络理论从“补、清、消”法论治慢性肾脏病[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(10): 41-44.
- [13] 黄一珊, 符馨文, 王旭, 等. 从“肾络三态论”探讨糖尿病肾病的临床辨治[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(6): 559-561.
- [14] 肖遥, 黄为钧, 赵进喜. 从“癥瘕致病、虚实相因”探讨早期糖尿病肾病的治法[J]. 环球中医药, 2021, 14(12): 2184-2186.
- [15] 高亚斌, 王耀献, 郭敬, 等. “以热为本, 以期为纲”论治晚期糖尿病肾病[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 714-716.
- [16] 高亚斌, 王耀献, 郭敬, 等. “以热为本, 以期为纲”论治中期糖尿病肾病[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(12): 5723-5725.
- [17] 高亚斌, 王珍, 聂安政, 等. “以热为本, 以期为纲”论治早期糖尿病肾病[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5210-5212.
- [18] 吴宏辉, 郭晓媛, 谢璇, 等. 王暴魁教授糖尿病肾病“消渴热”病机理论初探[J]. 环球中医药, 2019, 12(2): 210-213.
- [19] 刘星星, 孟晓, 魏娜. 黄芪对早期糖尿病肾病患者内皮素及降钙素基因相关肽的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(8): 2059-2061.
- [20] 吕翠岩, 贾晓蕾, 郑爽, 等. 参芪地黄汤化痰方对Ⅲ期糖尿病肾病尿蛋白及临床进展的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(4): 480-484.
- [21] 王涓涓, 邵岩, 韩向莉, 等. 小陷胸汤合补阳还五汤治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 152-156.
- [22] 孔垂红, 王晓红. 通络解毒方联合雷公藤多苷治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 新中医, 2014, 46(7): 147-149.
- [23] 潘险峰, 李瑛, 袁仲飞, 等. 丹参酮ⅡA注射液联合前列地尔治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(16): 3118-3121.
- [24] 符杨滢, 邱晓堂, 杨文奎. 参芪地黄汤加减治疗气阴两虚血瘀证糖尿病肾病Ⅳ期临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 3026-3029.
- [25] 贺建军. 金匮肾气丸加减治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病的疗效及对肾功能的影响[J]. 四川中医, 2016, 34(6): 84-86.
- [26] 王淑兰, 邹艳萍, 杨华. 加味真武汤治疗Ⅳ期脾肾阳虚型糖尿病肾病临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(3): 220-223.
- [27] 张燕, 张继强, 陈卫东, 等. 雷公藤多苷联合百令胶囊保护糖尿病肾病患者足细胞损害[J]. 中成药, 2016, 38(12): 2551-2555.
- [28] 单留峰, 郭丽芳. 中药直肠滴入治疗糖尿病终末期肾病临床研究[J]. 中医学报, 2016, 31(3): 357-359.
- [29] 梁敏, 欧阳勇, 李强胜, 等. 健脾益肾养阴方联合不同血液透析方式治疗终末期糖尿病肾病的临床观察[J]. 现代医院, 2017, 17(12): 1856-1858.
- [30] 梁敏, 欧阳勇, 李强盛. 健脾益肾养阴方辅助血液透析法对终末期糖尿病肾病细胞免疫功能的影响[J]. 现代医院, 2018, 18(12): 1854-1855.
- [31] 刘莹. 苓桂术甘汤联合小剂量多巴胺在糖尿病肾病透析性低血压预防中的作用[J]. 中医学报, 2017, 32(11): 2074-2077.

(收稿日期: 2022-04-10)

(本文编辑: 蒋艺芬)