

· 综述 ·

# 中医药在肾病综合征标准激素疗程中的治疗概况<sup>※</sup>

陈伟<sup>1</sup> 许正锦<sup>2</sup>▲

**摘要** 激素治疗肾病综合征虽然有效,但长期大量使用所带来的不良反应却难以避免。许多学者发现在激素分期治疗的基础上配合中医药辨证论治能减轻激素的不良反应、增强激素敏感性,弥补单纯激素治疗的缺陷,使肾病综合征的整体治疗效果得到较大提升。文中归纳总结近年来相关文献,从病机演变规律、分阶段辨证论治、中药增效减毒研究、中医证素相关研究等方面对肾病综合征标准激素疗程中运用中医辨证论治所取得的进展作一综述。

**关键词** 肾病综合征;激素;中医;综述

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是由多种原因引起肾小球基底膜通透性增高进而导致血浆内大量蛋白从尿中丢失的一组症候群<sup>[1]</sup>,临床上可见“三高一低”的特征性表现,即大量蛋白尿(>3.5 g/d)伴有低白蛋白血症(<30 g/L)、水肿和高脂血症。NS发病机制主要和免疫功能紊乱相关<sup>[2]</sup>,西医治疗多采用糖皮质激素抑制免疫来控制病情进展,以成人为例,其标准疗程为:起始时足量使用,常用药物为泼尼松 1 mg/(kg·d),口服 8 w,必要时可延长至 12 w;之后每 2 到 3 w 减原用量的 10%,当减至 20 mg/d 时病情易复发,应更加缓慢减量;最后以最小有效剂量(10 mg/d)再维持半年左右<sup>[3]</sup>。虽然激素治疗能取得一定效果,但长期使用仍然会带来水钠潴留、库欣综合征、血液高凝、钙磷代谢紊乱、肝肾毒性等不良反应<sup>[4]</sup>,且容易造成本病反复发作、病情迁延难愈,甚至发展为难治性肾病综合征<sup>[5]</sup>。相关研究表明,中药具有促进肾脏微循环、提高免疫力、改善体质的作用<sup>[6]</sup>。激素使用过程中,如果配合使用中药,不仅可以增加机体对激素的敏感性、提高激素的疗效,而且可以明显减轻激素的不良反应。现就近年来激素联合中医药在肾病综合征治疗过程中的应用概况作一综述,以供从事相关临

床科研工作者参考。

## 1 标准激素疗程中的中医病机演变规律

肾病综合征是现代医学的病名,中医古籍中并没有确切的病名记载,但依据其高度水肿、大量蛋白尿等临床表现,可在经典古籍里找到不少与本病相关的描述。如《金匱要略·水气病脉证并治》曰:“肾水者,其腹大,脐肿腰痛,不得溺……面反瘦。”此文说明肾水的主要特点是腹部水肿、小便少,与NS中高度水肿的临床表现较为相似。《灵枢·水胀》提及:“水始起也,目窠上微肿,如新卧起之状……足胫肿,腹乃大,其水已成矣。”此处论述的症状与NS常表现的肾病面容、肾源性水肿极其相似。《素问·六节藏象论》记载:“肾者主蛰,封藏之本,精之处也。”《素问·经脉别论》又云:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾;脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱。”其中论述的“肾藏精”的生理功能与肾小球毛细血管滤过膜防止血中蛋白质漏出的作用相通。人体内的白蛋白是机体重要的大分子营养物质,也可被视为“精微物质”,因肾失封藏,精微失守,下泄为尿<sup>[7]</sup>。因此,NS在中医学上可归属于“水肿病”“肾水”“精微下泄”等范畴,涉及肺、脾、肾、三焦、膀胱等脏腑。而对于当前针对激素治疗再引起的病机变化,不同医家的观点不尽相同。李佑生认为激素是纯阳温燥之品,长期大量使用会伤耗肾中阴精,进而引起肝脏疏泄失职,表现为肝阳上亢或肝旺克脾、纳运失司<sup>[8]</sup>。孙郁芝认为大量激素能引诱相火妄动、肝风内犯,具体表现为:肝风携相火向上可扰

※基金项目 国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(No. 国中医药人教函[2022]1号);福建省中医临床重点专科建设项目(No. 闽卫医政函[2023]1163号)

▲通信作者 许正锦,男,主任医师,副教授,硕士研究生导师。研究方向:中医肾病基础及临床基础研究。E-mail: xuzhengjin1@sina.com

• 作者单位 1. 福建中医药大学(福建 福州 350122); 2. 福建中医药大学附属厦门中医院(福建 厦门 361009)

及肺咽;往下可冲及肾络,以致精微失守;旁及三焦使气化失责,水肿益甚<sup>[9]</sup>。丁樱发现该病的中医证候能随激素加减应用呈序贯演变,可概括为早期-阳虚水泛(脾肾阳虚或脾虚湿困)、诱导期-阴虚火旺(肝肾阴虚、虚火内盛)、减药期-气阴两虚、小剂量维持期-阳气虚弱(肾气虚或阳虚)<sup>[10]</sup>。张金良等<sup>[11]</sup>认为内源性的糖皮质激素相当于中医肾脏之阳气,具有温煦、固摄、防御的作用,是维持生命活动的原动力;而长期超生理剂量地使用激素反而会使机体正气逐渐虚衰,其产生的阳热之性易与体内水湿互结形成痰湿或湿热,日久耗及肾中真阴使机体转为阴阳两虚。刘芬芬等<sup>[12]</sup>认为“下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴”(HPA轴)与中医学里的肾脏同出一源、功能相近,而且HPA轴活动减弱可表现为肾阳虚。其认为激素减量至维持的过程存在对HPA轴负反馈抑制,中医证候上表现为肾阳虚衰、气阴两虚,最终逐渐转为阴阳两虚。黄贵华认为激素性温味辛,归属于肾经,是温阳之品,长期使用容易导致痰湿内生、瘀热凝结,引发血脉壅滞、水火失调、脾脏失运<sup>[13]</sup>。国医大师皮持衡教授认为激素为升浮之品,属“阳、刚、温(热)、燥”四性,经激素治疗后NS的病机可涉及蕴生湿热、助热生燥、助阳动风、耗气伤阴、伤血致瘀这5个方面<sup>[14]</sup>。综上所述,中医学角度认为NS病变为本虚标实<sup>[15]</sup>,即以肾虚为本,以瘀血、水湿、热毒等多因素为标<sup>[16]</sup>,其病机变化能随着激素的用量、使用时间发生更替。

## 2 标准激素疗程辨证施治概况

**2.1 分期辨证** 当前,临床医家习惯采用分阶段辨证用药防治激素引起的不良反应。

**2.1.1 起始足量期** 郑健发现激素会助长水湿化热,在诱导期主要表现为肝肾阴虚、阴虚火旺的证候,故倡导以滋阴降火为主要治法,但仍须提防滋阴药恋湿蓄水,故可适当配伍薏苡仁、茯苓等淡渗利湿药<sup>[17]</sup>。张宁认为这一阶段激素会助阳生热、耗损元阴,治疗时以“命门学说”中“阳中求阴”使“阴得阳升而泉源不竭”为理论基础,常采用知柏地黄丸、导赤散、清心莲子饮等滋阴清热方为底酌加牛膝、桑寄生、菟丝子等温补药<sup>[18]</sup>。程锦国认为大剂量激素干预后,病证能从阳虚阴盛转为阴虚火旺或阴虚血热,表现为面部潮红、痤疮、心烦、口燥咽干等症状,常选用六味地黄汤、二至丸等滋阴降火<sup>[19]</sup>。陈洪宇发现本阶段病机多由阳虚水泛证转变为肾水不足或阴虚火旺证,治疗上以

采用养阴药为主,并提出在本阶段加用补肾温阳药,可提高激素疗效且缩短激素疗程<sup>[20]</sup>。

**2.1.2 缓慢减药期** 柳红芳<sup>[21]</sup>认为激素足量治疗后进入减量期会进一步引起机体阴阳偏颇,此时机体真阴亏损已极,虽然激素的撤减较此前能渐缓阴伤,但余热稽留导致阴气难复,此时证候表现以气阴两虚为主,常兼夹卫表不固之象,治疗上常予四君子汤合六味地黄丸加减以健脾滋肾、生气化源,并加用黄芪固表御邪。陈志强认为前期使用足量激素后会产生“壮火食气”的效应,到这一阶段,患者阴亏与气虚并见,主要表现为气阴两虚和湿热互结的证候;气阴两虚者,方用参芪地黄汤加减以益气养阴;湿热互结者,方选疏凿饮子加减以清热除湿,且需中病即止,避免苦寒折伤肾阳<sup>[22]</sup>。赵进喜等<sup>[23]</sup>认为此时由于前期机体耗伤的阳气尚未恢复,激素撤减容易引起病情复发,治疗上主张温补阳气,如选用四逆汤、麻黄附子细辛汤配合活血化瘀药、黄芪等,以达到化生气血、利水消肿的目的。刘宝厚认为激素性质属阳刚辛燥,本阶段出现的激素撤减综合征以气阴两虚的证候为主,治疗常以益气养阴、活血通络为法,选用具有益气健肾功效的自拟经验方,在解决激素撤减反应的同时也巩固前期疗效<sup>[24]</sup>。

**2.1.3 长期维持期** 戴希文教授认为激素长期维持阶段往往表现为阴阳两虚,此时可加用续断、菟丝子、肉苁蓉、仙灵脾等温补肾阳药,防止复发<sup>[25]</sup>。赵玉庸发现激素治疗前期产生的副作用不断累积导致肾上腺皮质功能低下,到此阶段会出现畏寒肢冷、乏力、纳少、自汗等脾肾阳虚的症状,但由于激素本性燥热伤耗气津,故治疗上应慎用温阳药,可适当配伍滋阴药,常选小儿芩苓通络方加生地、山药、山茱萸等<sup>[26]</sup>。李建民认为激素减量病患多会由阴虚、气阴两虚最后向阳虚、阴阳两虚转化,并且强调随着尿蛋白指标下降,应跟进增加补益脾肾的力度:脾肾阳虚伴有浮热者,选用潜阳丹合封髓丹潜阳纳气;阴阳两虚者,常效仿叶桂补肾填精之法,加肉苁蓉、龟板、菟丝子、熟地黄等药<sup>[27]</sup>。李炯汾<sup>[28]</sup>认为随着外源性助阳药物减少,体内肾气不足即表现于外,容易出现感染等并发症,以益气固表、金水相生为法,方用补肺固肾汤加减。郭登洲认为在小剂量激素维持期,患者的临床表现多属脾肾亏虚证,其治疗关键在于健脾温肾,治疗上选用桂附地黄汤,酌加健脾益肾之品,如黄芪、芡实等,且药理研究表明使用芡实有助于减少蛋白尿的复发<sup>[29]</sup>。

**2.2 增效减毒研究** 雷宁民等<sup>[30]</sup>将 50 例激素依赖型原发性肾病综合征阴虚阳亢证患者随机分为对照组和治疗组各 25 例。对照组给予常规激素治疗且疗程大于 8 w, 治疗组在这基础上联合肾病 1 号膏方治疗, 结果显示治疗组临床总有效率为 80.0%, 高于对照组 (68.0%), 同时治疗组治疗后的 24 hUPQ、TC、中医症状积分低于对照组。该研究表明激素依赖型且阴虚阳亢的原发性肾病综合征患者加用肾病 1 号膏方治疗能显著提高疗效。江宜宏<sup>[31]</sup>运用网络药理学方法对郑佳新诊治的 42 例中药联合激素治疗的肾病综合征患者进行增效减毒机制研究, 结果发现减毒机制包括 2 个方面, 一是茯苓、黄芪、黄芩、麦冬能减少炎症介质释放, 二是含有山柰酚、槲皮素成分的中药能抑制 AGE-RAGE 信号通路进而可以减少炎症介质释放; 而中药增效作用机制包括能有效延缓肾纤维化进展、增强激素抗炎作用、改善足细胞损伤。王亚梅等<sup>[32]</sup>选取 68 例肾病综合征肝肾阴虚兼水湿内停证患者, 将其随机分为对照组和观察组各 34 例, 纳入的两组均予常规基础和激素治疗, 观察组加予知柏地黄丸联合五苓散治疗, 疗程 6 个月。结果显示, 观察组的临床总有效率高于对照组; 观察组血清 BGP 水平、血清 iPTH、BALP 水平的改善均优于对照组; 观察组治疗后尿  $\beta_2$ -MG、 $\alpha_1$ -MG、血清 IL-4、IL-6 水平均低于对照组。该研究证实知柏地黄丸联合五苓散治疗能进一步减轻炎症、改善骨钙磷代谢和肾功能。赵鹤新等<sup>[33]</sup>选取经中医辨证为气阴两虚证的肾病综合征患者共 72 例, 并将其随机分为给予泼尼松、雷公藤联合黄葵胶囊治疗的研究组和在此方案上联合益气养阴汤治疗的对照组, 每组 36 例。结果显示, 治疗后两组患者的 Alb、IgA、IgG、IgM 水平均上升, 其中研究组均高于对照组, 同时在总有效率方面, 研究组为 94.44%, 高于对照组 (77.78%)。本研究表明益气养阴汤治疗肾病综合征患者收效显著。张林等<sup>[34]</sup>治疗脾肾阳虚型原发性肾病综合征时, 选取 68 例患者随机分为试验组和对照组, 对照组给予标准化激素疗法和常规治疗, 试验组在此基础上联合加味真武汤治疗。结果显示, 试验组有效率 (82.35%) 高于对照组 (64.71%); 两组治疗后 SCr、BUN 和 24h 尿蛋白定量、TC、中医症状积分比较, 试验组均低于对照组。本研究证实加味真武汤联合西药治疗原发性肾病综合征整体疗效优于单纯西医方案治疗。

### 3 激素疗程中的中医证素研究

近年来已有部分学者开展激素治疗 NS 的证素研究。尹潇爽<sup>[5]</sup>对 50 例激素抵抗型患者展开证素研究, 结果显示其证型分布规律表现为脾肾气阴两虚兼湿证 (湿热证、湿困证) 最多, 其次为肝肾气阴两虚兼湿滞证, 其余依次为脾肾阴阳两虚兼瘀水互结证、肺肾气虚兼痰湿证、脾肾阳虚兼瘀水互结证等; 病位证素以肾、脾为主; 虚性证素以气虚、阴虚为主; 实性证素以湿为主, 水停、气滞、血瘀、痰、热等则相兼为病。王奋会等<sup>[35]</sup>基于对现代文献的回顾性研究, 归纳得出原发性肾病综合征患者在激素足量治疗阶段的证型以阴虚火旺证为主; 减量阶段以气阴两虚证、脾肾阳虚证为主; 维持阶段以脾肾阳虚证、脾肾气虚证为主; 其病位证素以脾肾同病或肝肾同病为主; 其病性证素依次为: 气虚、阴虚、阳虚、湿 (浊)、热 (火)、瘀血等。韩松宏<sup>[36]</sup>对 172 例初发的原发性肾病综合征患儿在服用不同剂量的糖皮质激素阶段的主要中医症状进行观察, 结果证实了气虚证、阳虚证、气阴两虚证、阴阳两虚证随着激素剂量的减少而增加, 阴虚证随着激素剂量的减少而减少。丘余良等<sup>[37]</sup>对 190 例接受激素规范治疗的原发性肾病综合征患者进行中医证候观察, 结果发现激素疗程中患者存在阳虚到阴虚, 再到气阴两虚, 最终表现为阴阳两虚的动态演变规律, 其病理因素以湿、热、瘀血多见, 病位以肾、脾、肺为主。

### 4 小结及展望

综上所述, 单纯激素治疗肾病综合征尚未获得十分满意的临床效果, 许多研究表明配合中药能增加激素敏感性、减少激素的不良反应、减少因激素撤减而发生的反跳现象、减缓停药后复发, 这些积极作用能有效弥补激素治疗的缺陷。NS 标准激素疗程中的病位可涉及五脏六腑, 病性多属本虚标实、虚实夹杂, 病理因素多见水湿、湿毒、湿热、血瘀、风邪。结合临床诸多医家临证经验以及导师临床实际可发现, 接受标准激素疗程治疗的患者伴随疗程的推进, 机体证候也会随之出现阶段性转变, 并存在一定的变化规律。目前学者对标准激素疗程的中医证候研究, 暴露出不同激素治疗阶段的证型表现各一, 全疗程证型繁多、证候错杂, 这给临床规范带来较多困难, 因此今后可充分发挥证素辨证的优势, 开展对激素治疗的不同阶段中医证素特点的相关课题研究, 将更加精炼、简洁地

归纳并提取疾病病因、病位、病性等证素,以期得出标准激素疗程的中医证候变化规律,为NS临床辨证施治、随访指导提供依据,从而能进一步优化NS的综合治疗方案,以便让临床开展中西医结合诊治更具推广价值。

## 参考文献

- [1]王海燕. 肾脏病学[M].北京:人民卫生出版社,2008:940.
- [2]解艳欢.原发性肾病综合征免疫发病机制研究[J].医学信息,2023,36(20):189-192.
- [3]中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组.中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J].中华肾脏病杂志,2014,30(6):467-474.
- [4]朱宇晨,胡毓诗,宋思琦,等.基于激素与骨代谢的关系探讨“肾主骨”理论[J].中国民间疗法,2023,31(15):8-11.
- [5]尹潇爽.激素抵抗型肾病综合征中医证素规律研究[D].济南:山东中医药大学,2011.
- [6]伊宏斌,王婷玉,秦曼.浅谈中医药治疗肾病综合征的优势[J].黑龙江中医药,2019,48(1):49-50.
- [7]马思佳,张昱.从“散者收之”探讨肾性蛋白尿的治疗[J].环球中医药,2022,15(1):76-78.
- [8]张思为,李佑生.李佑生主任医师从肝论治难治性肾病综合征经验[J].光明中医,2019,34(15):2300-2304.
- [9]尹聪,陈颖,赵昶璐,等.孙郁芝从“风”论治原发性肾病综合征[J].中医药导报,2022,28(11):103-106.
- [10]王龙,高敏,丁樱.丁樱教授辨治小儿肾病综合征经验举隅[J].中国中西医结合儿科学,2017,9(4):361-363.
- [11]张金良,王宪波,曾辉.从中医学角度谈糖皮质激素副作用的药理机制[J].北京中医药,2010,29(4):276-279.
- [12]刘芬芬,羊维,黄琳,等.中医学对糖皮质激素主治功效的药性认识[J].中华中医药杂志,2015,30(4):1268-1270.
- [13]曾思敏,梁琪,韦静,等.黄贵华从中医学角度论治糖皮质激素不良反应[J].上海中医药杂志,2019,53(7):18-20.
- [14]饶克瑯,皮持衡.皮持衡教授对激素毒副反应的中医病机探析及临证经验[J].四川中医,2011,29(8):9-10.
- [15]李卓慧.基于文献的肾病综合征蛋白尿中医证素分布及组合规律研究[J].西部中医药,2012,25(8):61-63.
- [16]郑健,艾斯,邱彩霞,等.小儿原发性肾病综合征中医证素特征及肾虚血瘀证的诊断研究[J].福建中医药大学学报,2014,24(4):1-4.
- [17]杨澜,庄翔莉,颜水平,等.郑健教授从“肾主虚”论治小儿原发性肾病综合征[J].中国中西医结合儿科学,2022,14(4):361-364.
- [18]杜华,张宁,闫璞.张宁教授从命门学说论治难治性肾病综合征经验[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(6):471-473.
- [19]陈念昭,王峰,袁拯忠,等.程锦国治疗肾病综合征经验探析[J].浙江中医杂志,2021,56(9):632-634.
- [20]祝凤桂,陈洪宇.陈洪宇教授治疗原发性肾病综合征临证经验[J].中国现代医生,2022,60(8):123-127.
- [21]何飞,宋昊昱,李思成,等.柳红芳运用“虚气留滞”理论治疗激素依赖型肾病综合征经验[J].时珍国医国药,2021,32(12):3011-3013.
- [22]李瑞杰,吴苏,马燕,等.陈志强教授中医药治疗肾病综合征的经验介绍[J].中国误诊学杂志,2021,16(2):184-186.
- [23]赵进喜,张守琳,邓跃毅,等.肾病综合征诊断,当明确病理;中西医结合治疗,可取长补短[J].环球中医药,2024,17(3):439-443.
- [24]程姣.刘宝厚教授中西医结合诊治原发性肾病综合征的经验总结[D].兰州:甘肃中医药大学,2022.
- [25]郭畅,饶向荣,尹德海,等.戴希文教授治疗肾脏病学术思想和临床经验[J].中国中西医结合杂志,2024,44(8):993-996.
- [26]冯桃花,刘文康,武宁,等.赵玉庸教授治疗小儿肾病综合征的经验研究[J].河北中医药学报,2019,34(4):48-50.
- [27]刘聪,谢晨,李建民.李建民教授中西医结合治疗难治性肾病综合征经验探析[J].中国中西医结合肾病杂志,2022,23(7):567-569.
- [28]李炯汾.补肺固肾汤对原发性肾病综合征肺肾气虚证患者激素维持期免疫功能的临床观察[D].南宁:广西中医药大学,2022.
- [29]宋婧雅,乔孟园,石静楠,等.郭登洲主任中医师从“伏邪”论治原发性肾病综合征[J].河北中医药学报,2022,37(6):52-54.
- [30]雷宁民,范志强,武振亨,等.肾综1号膏方佐治激素依赖性肾病综合征疗效观察[J].国医论坛,2023,38(2):43-45.
- [31]江宜宏.基于郑佳新教授治疗肾病综合征经验探讨中药对激素的增效减毒作用分析[D].哈尔滨:黑龙江省中医药科学院,2023.
- [32]王亚梅.知柏地黄丸与五苓散联合常规疗法治疗肾病综合征临床研究[J].新中医,2022,54(6):57-61.
- [33]赵鹤新.益气养阴汤联合黄葵胶囊治疗原发性肾病综合征效果观察以及对肾功能的影响[J].新中医,2019,51(4):150-152.
- [34]张林,王喜红,欧祥琴,等.加味真武汤联合西药治疗原发性肾病综合征脾肾阳虚证临床观察[J].河南中医,2021,41(9):1320-1324.
- [35]王奋会,李琳荣.原发性肾病综合征中医证型与证素分布规律研究[J].山西中医学院学报,2018,19(2):8-9.
- [36]韩松宏.不同剂量糖皮质激素阶段肾病综合征患儿的中医证候研究[D].广州:广州中医药大学,2018.
- [37]丘余良,郑健,吴竞,等.糖皮质激素治疗对原发性肾病综合征患者中医证候影响的规律探讨[J].中华中医药杂志,2013,28(5):1535-1537.

(收稿日期:2024-04-25)

(本文编辑:蒋艺芬)