

中成药辅助治疗肾病综合征的研究进展

党元媛

黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年11月15日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

肾病综合征是以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症及水肿为特征的一组临床综合征。西医治疗以常规激素、免疫抑制剂、细胞毒药物为主, 配合抗凝、降脂、降压等方案, 尽管此类药物在短期内发挥良好疗效, 但其毒副作用大, 部分患者出现激素依赖或激素抵抗等问题。中成药治疗肾病综合征在临床应用广泛, 如黄葵胶囊、肾炎康复片、百令胶囊等, 疗效逐渐被认可, 随着药理研究的深入, 作用机制逐渐明确。中西联合用药方案在临床中常见, 且安全性较高。本文就从辨证施治使用中成药、配合激素不同使用时期、类免疫抑制剂中药三方面阐述中成药在肾病综合征中的应用现状。

关键词

肾病综合征, 中成药, 黄葵胶囊, 肾炎康复片

Research Progress of Chinese Patent Medicine in Adjuvant Treatment of Nephrotic Syndrome

Yuanyuan Dang

The First Clinical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 15th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Nephrotic syndrome is a group of clinical syndromes characterized by massive proteinuria, hypoalbuminemia, hyperlipidemia and edema. Western medicine treatment is mainly based on conventional hormones, immunosuppressive agents, cytotoxic drugs, combined with anticoagulation, lipid-lowering, antihypertensive and other programs. Although such drugs have a good effect in the short term, their toxic and side effects are large, and some patients have problems such as hor-

mone dependence or hormone resistance. Chinese patent medicine is widely used in the treatment of nephrotic syndrome in clinical practice, such as Huangkui capsule, Shenyankangfu tablet, Bailing capsule, etc. The curative effect is gradually recognized. With the deepening of pharmacological research, the mechanism of action is gradually clear. The combination of Chinese and Western medicine is common in clinical practice and has high safety. This paper expounds the application status of Chinese patent medicine in nephrotic syndrome from three aspects: The use of Chinese patent medicine based on syndrome differentiation, the use of hormones in different periods, and the use of immunosuppressive Chinese medicine.

Keywords

Nephrotic Syndrome, Chinese Patent Medicine, Huangkui Capsule, Shenyankangfu Tablet

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肾病综合征(Nephrotic Syndrome, NS)是由多种病因、病理改变引起的一组综合征, 主要特征包括大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症及水肿。按照病因可将 NS 分为原发性和继发性两类。在原发性肾病综合征(Primary Nephrotic Syndrome, PNS)中, 儿童是主要的患者群体, 其病理多表现为微小病变型, 特点为缓解率高达 90%的同时复发率高达 30~70%。在年龄大于 65 岁的患者中, 糖尿病肾病及淀粉样变肾病比例最高, 其次是原发性肾小球疾病[1]。治疗方面, 西医以糖皮质激素及免疫抑制药物为主, 中医药的治疗处于辅助地位, 但在协同增效、降低不良反应及改善长期预后方面取得了不错的进展[2]。中医学文献中并无“肾病综合征”病名, 但可归属中医“水肿”“尿浊”“虚劳”等范畴, 古代医家治疗本病注重恢复肺脾肾功能, 强调风邪、血瘀在疾病发生发展中的作用, 并提出治疗水肿病应先别阴阳[3]。现代医家在此基础上发展出较为系统的理论, “本虚标实”的病机已成为共识, 本责之脾肾虚, 标多为湿、毒、热、瘀等病理产物, 或使用中药汤剂、中药注射剂、中成药, 或中西医结合治疗, 取得了一定的临床疗效[4] [5] [6] [7]。中成药因其服用携带方便、毒副作用相对较小, 广泛应用于 NS 治疗中。现就中成药治疗 NS 研究进展综述如下。

2. 辨证分型论治

1) 肺肾气虚证: 百令胶囊、金水宝胶囊是冬虫夏草菌种中分离纯化的现代化中药制剂, 清代《本草从新》称虫草能“保肺益肾、化痰止咳”, 《重庆堂随笔》称其“温和平补之性, 为虚症、虚痞、虚胀、虚痛之圣药, 功胜九香虫”。现代药理学研究表明, 虫草具有抗肾间质纤维化、抗氧化、免疫调节、抗炎、保护肾小管上皮细胞等多种作用[8]。天然虫草价格昂贵, 而人工发酵虫草粉中主要成分与天然虫草一致, 价格亲民, 已被广泛用于治疗多种慢性肾脏疾病。褚晓文[9]等应用百令胶囊联合小剂量环孢素治疗难治性肾病综合征取得了显著疗效, 百令组患者 KIM-1、RBP、NAG 水平明显低于对照组, 提示百令胶囊具有协同治疗作用, 并可减轻药物不良反应。贾倩倩[10]等以单用他克莫司的 60 例 NS 患者为对照, 治疗组联合百令胶囊, 结果, 百令组的总有效率 93.33%, 显著高于对照组 75%, 提示百令胶囊联合他克莫司可以明显改善 NS 患者微循环状态。除虫草制剂外, 黄芪注射液也是治疗肺肾气虚证 NS 患者的另一选择。李柠[11]等通过 meta 分析评价黄芪注射液治疗成人 PNS 低蛋白血症疗效性与安全性, 证实黄芪注

射液配合常规治疗能够有效地提升血清白蛋白、控制蛋白尿的作用，且安全性较好。

2) 脾肾阳虚证: 金匱肾气丸为仲景所创一首著名方剂，被誉为“补肾诸方之祖”，方中少许附子、桂枝补肾阳之虚，助气化来复，旨在微微补火以鼓舞亏虚的肾中阳气。熟地黄、山药、山茱萸三味滋补肝脾肾三脏之阴，资阴之亏，使阳有所化，取阴中求阳之意。茯苓、泽泻、牡丹皮三味以通为补，使邪祛则补药得力。大量实验研究证明，金匱肾气丸可降低肾纤维化大鼠血清肌酐、尿素氮水平，以延缓慢性肾脏病进展[12][13][14]。鲁静[15]等以单纯激素治疗的 35 例儿童 NS 患者为对照，治疗组加用金匱肾气丸，结果，金匱肾气丸组 24 h 尿蛋白定量、血脂、白蛋白和肌酐水平改善较对照组更明显，治疗 12 周后金匱肾气丸组患者 TLR4 和 NLRP3 蛋白表达下降更明显，提示金匱肾气丸可抑制 TLR4 和 NLRP3 免疫途径，发挥免疫炎症过程的作用，从而对疾病的转归和肾组织损伤修复起作用。此外，对于脾肾阳虚证 NS 患者，还可选择右归丸、济生肾气丸治疗。王新斌[16]等实验证明，右归丸能够改善阿霉素诱导的 NS 大鼠肾损伤，可能与抑制 RAGE/ROS/NF- κ B 轴及 Wnt/ β -catenin 信号活化相关。

3) 肝肾阴虚证: 知柏地黄丸源自《医宗金鉴》，具滋阴降火之功，主治阴虚火旺，骨蒸劳热，虚烦盗汗，腰脊酸痛，遗精等症。屠晶晶[17]等研究证实，知柏地黄丸联合泼尼松中西药治疗能有效提高肝肾阴虚型肾病综合征患者临床疗效、改善肾功能及降低炎症反应。黄佳[18]等将 108 例难治性肾病综合征患儿按照随机数字表法分两组，均给予泼尼松片联合他克莫司胶囊治疗，观察组内服知柏地黄丸合五苓散加减，治疗 6 个月，结果，观察组患儿疗效优于对照组，且 FIB、第二聚体、TNF- α 、IL-10、IL-6 和 IL-17 均低于对照组，CD4⁺、Treg 和 CD4⁺/CD8⁺均高于对照组，CD8⁺、Th17 和 Th17/Treg 均低于对照组，提示知柏地黄丸合五苓散加减辅助治疗难治性肾病综合征肝肾阴虚证患儿可减轻尿蛋白，改善脂代谢紊乱和高凝状态，并能调节免疫炎症反应，提高综合疗效。此外，二至丸也是肝肾阴虚证 NS 患者的常用药。

4) 气阴两虚证: 肾炎康复片来自于赵恩俭教授临床经验方，由西洋参、人参、土茯苓、泽泻、丹参、黑豆、白茅根、益母草、白花蛇舌草等成分组成，具有健脾益肾、益气养阴、利水消肿、活血化瘀等功效。大量研究证实，肾炎康复片具有降低蛋白尿、改善肾脏功能、防止病情恶化等作用[19]。杨红生[20]等人对 82 例 PNS 患者的研究证实，低分子肝素钙联合肾炎康复片治疗 PNS 疗效确切，且不良反应较单用低分子肝素钙发生率低。回研[21]以 40 例单用他克莫司膜性肾病患者为对照，治疗组联合肾炎康复片，治疗 6 个月后，肾炎康复片组缓解率、24 h 尿蛋白降低水平、IL-1 β 和 TNF- α 降低水平均优于单用他克莫司组，提示联用肾炎康复片有助于提高对膜性肾病的疗效，降低机体的炎症细胞因子的急性反应。

5) 湿热证: 黄葵胶囊首载《嘉祐本草》，性味甘、寒、滑，《中药辞海》称其清热利湿，拔毒排脓，其主要成分“黄蜀葵花”可追溯到 1500 年前的医药古籍，2014 年 *Nature Reviews Nephrology* 评价其临床疗效“黄葵降尿蛋白优于氯沙坦”。张康羿[22]等以常规激素治疗的 60 例 PNS 患者为对照，治疗组 60 例加用黄葵胶囊 5 粒/次 TID，两组均治疗 2 个月，结果，治疗组总体有效率 83.33%，对照组总体有效率 65.00%，治疗组相较对照组在降低微炎症指标、血管生成素样蛋白 3 水平下调趋势更为明显。郑敬元[23]等报道了醋酸泼尼松联合黄葵胶囊治疗小儿 PNS 时的显著疗效，黄葵胶囊在改善 T 细胞亚群因子(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)有一定优势。

6) 血瘀证: 丹参注射液可降低血液的黏滞度，改善微循环障碍，改善肾组织血氧供应，从而延缓肾小球硬化。孙兰[24]等研究发现，丹参素能够降低 MEK/ERK 蛋白磷酸化水平，增强核因子 E2 相关因子 2 蛋白的表达，减轻糖尿病肾病大鼠的肾间质纤维化和肾小管病变等病理损伤。CHEN J [25]等细胞实验发现，丹参注射液通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的相关蛋白表达以及激活足细胞损伤的自噬水平，减少细胞凋亡，从而减轻肾病综合征病理过程。胡晓磊[26]对丹参注射液辅助治疗肾病综合征的系统评价研究证实，复方丹参注射液辅助治疗肾病综合征，可提高血清白蛋白、降低全血黏度及胆固醇，且安全性较高。此外，川芎嗪注射液、灯盏花素注射液也在血瘀证 NS 患者中应用较广。

3. 激素使用时期论治

根据激素用量的不同,大致可分为三个阶段:激素诱导期、激素撤减期及激素停用期。(1)初期大剂量激素诱导,激素乃纯阳燥烈之品,必然会耗伤机体阴液,煎熬阴津,阴虚则内热,从而出现手足心热、口干咽燥、腰酸腿软、头晕耳鸣、面部痤疮等阴虚火旺的表现,此期常选用知柏地黄丸、大补阴丸合二至丸等中成药。(2)当激素撤减到一定量时,随着外源性阳刚之品的减少,体内元阳亏损浮现,由阴虚向气虚、阳虚转化,表现为气阴两虚、阴阳两虚证候,此期可选用补中益气丸、金匱肾气丸、右归丸等中成药。(3)当激素减量至维持阶段或停用,外源性助阳药物减至几乎等同于人体的生理量,此时多表现为阴阳两虚证,可选用右归丸、六味地黄丸等中成药,为了预防疾病复发,可选用玉屏风散益气扶正。

4. 有免疫抑制作用的中成药

1) **雷公藤多苷片**:雷公藤是一种卫矛科类植物,具有消肿镇痛、祛风除湿、活血通络的作用,雷公藤多苷片因其确切的免疫抑制作用,广泛应用于多种慢性肾病中,其机制主要是通过抑制淋巴细胞的增殖活化、系膜细胞增生、减少免疫复合物在肾小球基底膜的沉积,从而降低慢性肾脏病患者尿蛋白水平。罗亚丹[27]等动物实验证实,雷公藤多苷可显著抑制 TNF- α 、IL-4 和 IL-8 水平在肾病综合征模型大鼠的肾脏病理组织中的表达,调节 HMGB1/Beclin-1 信号通路,保护肾病综合征模型大鼠肾脏组织。魏若君等[28]通过 meta 分析评价雷公藤多苷片联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的临床疗效和安全性,证实雷公藤多苷片联合糖皮质激素在降低 24 h 尿蛋白、尿素氮,升高血清白蛋白、总蛋白,提高有效率方面优于单纯的糖皮质激素治疗。赵阿丽[29]等以泼尼松和环磷酰胺冲击治疗 38 例 NS 患者为对照,观察组加用雷公藤多苷,治疗 8 个月,结果,观察组总有效率为 94.74%,显著高于对照组的 76.32%,同时观察组的 NF- κ B、ANGPTL3 水平均低于对照组,提示联合雷公藤多苷对微炎症、免疫调节等方面的改善效果,减少 NF- κ B 的激活,降低 ANGPTL3 表达而提高治疗效果。

2) **火把花根片**:是昆明山海棠之根的加工品,具有祛风除湿、舒筋活络、清热解毒等功效,其有效成分与雷公藤相似。火把花通过降低毛细血管通透性、抑制炎症介质发挥抗炎作用,通过促进外周血 T 淋巴细胞凋亡、抑制体液免疫、降低 IL-1、IL-2 水平发挥免疫调节作用。网络药理学[30]研究表明,火把花根通过调控 NF- κ B 信号通路、VEGF 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路等抑制肾脏氧化应激与炎症反应,降低血尿、蛋白尿程度。谢泉琨[31]等将 60 例特发性膜性肾病中度蛋白尿患者分为两组,对照组予厄贝沙坦常规治疗,治疗组加用火把花根片治疗,疗程 12 周,结果提示联合火把花根片能降低特发性膜性肾病患者蛋白尿、血脂水平,改善患者肾功能。

3) **正清风痛宁**:主要成分为青风藤,其强大的抗炎作用主要与调控 NF- κ B、T-bet/IFN- γ 、A(2A)R-cAMP-PKA、My D88 等多种信号通路,抑制多种炎症因子的释放有关。戴英波[32]等研究发现,青藤碱对大鼠肾移植的急性排斥反应起到一定的抑制作用,并与亚治疗剂量的环孢菌素产生协同作用,作为天然的免疫抑制药物有潜在的研究前景。蔡承敏[33]等探究正清风痛宁联合奥美沙坦酯与甲泼尼龙治疗难治性肾病综合征的疗效,证实联用正清风痛宁在改善患者肾功能、血脂水平方面有着突出效果,有利于减轻炎症反应。

5. 小结与展望

目前,中成药治疗 NS 的临床研究质量低,随着循证医学深入,应当开展多中心、大样本、长期随访的 RCT 研究。临床工作中,尽管中成药在治疗 NS 有其独特优势并应用广泛,但在临床应用中仍有不合理规范用药的情况,中成药的使用应当遵从中医辨证论治的原则,收集四诊信息,根据判断的证候,制定相应的治法,见是“证”用是药,而非见是“病”用是药。同时在与其它中药制剂联合应用时避免

药味重复,以防药物叠加作用使其毒性增强。在不良反应方面,中药静脉注射液仍然会使部分患者出现不适症状,可能与中药多糖及蛋白质等复杂大分子抗原性物质引发机体变态反应有关,中药注射剂的安全性有待进一步探索。

参考文献

- [1] 史明君,官毅,杨林,等.肾穿刺病例病理特征、疾病变化趋势及预后分析[J].华南预防医学,2023,49(7):920-923.
- [2] 陈佳.肾病综合征中医治疗的研究进展[J].中国当代医药,2022,29(20):40-43,47.
- [3] 周婵.肾病综合征中医治疗概况[J].光明中医,2023,38(4):786-789.
- [4] 成晓萍,程红卫,赵田田,等.阎晓萍从脾胃论治肾病综合征的经验总结[J].临床医学研究与实践,2021,6(21):19-21.
- [5] 崔梦迪,巴元明.巴元明从“虚、水、瘀”论治肾病综合征经验[J].湖北中医杂志,2023,45(9):18-21.
- [6] 段凤阳,丁樱,郭婷,等.丁樱教授经方辨治儿童肾病综合征验案举隅[J].中国民族民间医药,2023,32(5):63-65.
- [7] 张玲,董盛,王婷,等.雷根平辨治肾病综合征之经验[J].江苏中医药,2022,54(12):23-26.
- [8] 肖梦君,何敏,唐楚煜,等.基于CiteSpace知识图谱的冬虫夏草研究热点与前沿分析[J].菌物学报,2023,42(12):2388-2406.
- [9] 褚晓文,于杰,张培培.百令胶囊联合小剂量环孢素对难治性肾病综合征患者肾脏保护及免疫功能的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2022,23(8):704-707.
- [10] 贾倩倩,梁燕,程静茹.百令胶囊联合他克莫司胶囊对肾病综合征患者肾功能及微循环状态的影响[J].世界中西医结合杂志,2021,16(7):1349-1352.
- [11] 李柠,孙志伟,吕丹,等.黄芪注射液治疗成人原发性肾病综合征低蛋白血症的疗效与安全性的Meta分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2022,23(5):411-416.
- [12] 吴双,李家兴,王雯渐,等.金匱肾气丸和桂附地黄丸治疗慢性肾小球肾炎作用机制探讨[J].中医药临床杂志,2023,35(5):938-945.
- [13] 吴冬梅,潘开瑞.金匱肾气丸对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的影响[J].中医研究,2020,33(11):62-66.
- [14] 张明昊,俎兆轩,张童,等.金匱肾气丸对肾纤维化模型大鼠的干预作用及机制[J].中国药房,2022,33(15):1848-1853,1859.
- [15] 鲁静,吴文先.金匱肾气丸对肾病综合征患儿外周血PBMC中TLR4/NLRP3表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(10):895-898.
- [16] 王新斌,马睿玲,李赞,等.右归丸通过AOPPs调控RAGE/ROS/NF- κ B轴及Wnt/ β -catenin信号通路对阿霉素诱导肾病综合征大鼠的保护机制[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(15):21-27.
- [17] 屠晶晶,郭旭,王帅,等.泼尼松联合知柏地黄丸治疗对肾病综合征肾功能及炎症因子水平的影响[J].中国药物与临床,2019,19(3):355-357.
- [18] 黄佳,王峥.知柏地黄丸合五苓散加减辅助治疗儿童难治性肾病综合征的临床疗效[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(10):70-75.
- [19] 刘巧,董泰玮,高峰,等.肾炎康复片联合缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎的Meta分析[J].海南医学院学报,2022,28(8):599-609.
- [20] 杨红生,廖娟萍.低分子肝素钙与肾炎康复片治疗原发性肾病综合征分析[J].当代医学,2016,22(11):157-158.
- [21] 回妍.他克莫司联合肾炎康复片治疗特发性膜性肾病的临床研究[J].内蒙古医科大学学报,2022,44(5):538-540.
- [22] 张康羿,杨洪梅,胡勤锦,等.黄葵胶囊对原发性肾病综合征微炎状态及血管生成素样蛋白3的影响[J].世界中医药,2019,14(11):2935-2939.
- [23] 郑敬元,王素花.黄葵胶囊联合泼尼松治疗小儿原发性肾病综合征临床观察[J].实用中医药杂志,2022,38(11):1944-1946.
- [24] 孙兰,田平平,张帆,等.丹酚酸B对高糖诱导的大鼠肾小管上皮细胞转分化的影响及其机制研究[J].中国中药杂志,2020,45(16):3922-3930.

- [25] 于文霞, 闫文, 戴恩来, 等. 足细胞损伤信号通路在激素抵抗型肾病综合征中的作用及中药干预研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(12): 3246-3254.
- [26] 胡晓磊, 郭庆寅, 张桂芬. 基于 Meta 分析的复方丹参注射液辅助治疗肾病综合征的系统评价[J]. 河南中医, 2022, 42(2): 242-247.
- [27] 罗亚丹, 袁立英, 裘志成, 等. 基于 HMGB1/Beclin-1 信号通路探讨雷公藤多苷对肾病综合征模型大鼠保护机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(3): 638-642.
- [28] 魏若君, 蔡雨孜, 黄为钧, 等. 雷公藤多苷片联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(12): 1100-1104.
- [29] 赵阿丽, 吕琴. 雷公藤多苷联合醋酸泼尼松和环磷酰胺冲击疗法对肾病综合征患者微炎症状态、NF- κ B 水平及 ANGPTL3 的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(11): 35-38.
- [30] 秦苏杨, 任秋安, 王耀光. 基于 GEO 基因芯片结合网络药理学和分子对接技术探究火把花根片治疗 IgA 肾病的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(8): 1319-1328.
- [31] 谢泉琨, 党勇. 火把花根片联合厄贝沙坦治疗特发性膜性肾病中度蛋白尿的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(12): 1070-1071.
- [32] 戴英波, 黄循, 罗志刚, 等. 青藤碱对大鼠肾移植急性排斥反应的抑制作用(英文) [J]. 中国现代医学杂志, 2004(11): 49-54.
- [33] 蔡承敏, 何玉茂, 杨祺, 等. 正清风痛宁联合奥美沙坦酯与甲泼尼龙治疗难治性肾病综合征的临床研究[J]. 中国医学创新, 2022, 19(27): 62-66.