

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.03.018

膜性肾病中西医结合研究进展*

张雅婷¹ 胡洪贞² 母慧娟² 李伟^{2△}

¹ 山东中医药大学中医学院, 济南 250014

² 山东中医药大学附属医院肾病科, 济南 250014

关键词 膜性肾病; 正虚邪实; 补体系统; 免疫抑制剂; 参芪地黄汤

中图分类号 R692 **文献标志码** A

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是目前较为常见的由免疫复合物沉积导致的肾小球疾病,临床上以肾病综合征或无症状蛋白尿为主要表现,发病机制为肾小球足细胞膜的 M 型磷脂酶 A2 受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)形成的免疫复合物与足细胞表面自身抗原相结合,进一步激活补体系统,使肾小球滤过屏障受损,从而出现一系列临床表现。中医医家提出本病以“正虚邪实”为基本病机,属本虚标实之证,脾肾亏虚为本,血瘀、湿热为标。现本文针对 MN 的病因、发病机制及目前的中西医结合治疗进展进行综述如下。

1 MN 的中西医认识概述

1.1 MN 的西医认识

MN 发病机制复杂,多数临床表现为大量蛋白尿或肾病综合征。近年来 MN 发病率逐渐升高,流行病学显示高达 23.4%。MN 分为特发性 MN 和继发性 MN,前者目前认为主要与自身免疫相关,即靶抗原 PLA2R 结合自身抗体形成免疫复合物沉积在肾小球足细胞膜的上皮层下,并激活补体系统,从而不断刺激基底膜和足细胞,引起复合物沉积与足细胞损伤,使肾小球过滤功能下降,导致大量蛋白从尿液中流失^[1];后者多由系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病、感染、乙型肝炎及恶性肿瘤等病因或疾病继发而来^[2]。目前临床上针对特发性 MN 主要采用免疫抑制剂或联合糖皮质激素治疗;对于继发性 MN 则主要是针对原发病因进行治疗,以减少肾小球损伤。

1.2 MN 的中医认识

中医学中并无“膜性肾病”的病名,根据其临床特

点及表现可归属于“水肿”“尿浊”或“虚劳”等范畴,病机总归本虚标实、虚实夹杂。目前 MN 的中医分型尚无明确标准,但各医家根据其错综复杂的病机与演变提出了不同的见解,目前大多数医家认为“正虚邪实”为 MN 的基本病机,脾肾亏虚为本,血瘀、湿热为标。陈以平教授^[3]认为 MN 患者多见湿热蕴结,加之脾肾气虚,尤其是肾气、肾精的损耗与不固,久而伤及血络,产生多种病理产物,相互错杂继而加重病情。雷根平^[4]对 MN 病理因素的研究更具体化,提出 MN 本虚体现在脾气虚损、肾精下泄,而标实则是水湿、湿热及血瘀的体现。曹式丽^[5]则认为 MN 病位在肾络,肾络郁滞贯穿于发病的全过程,治疗上宜辛通畅络。《医宗必读》中提及“澄其源而流自清,……,先天之本在肾,……,水为天一之源,……唯明于求本之说”,提示肾病的治疗基本方法离不开补肾培元、固先天之气。而先天之气有水火之分,不可一味顺应肾主水之功补阴而制阳,亦不可过分益火而耗伤阴液,要根据患者的具体情况选择合适之法,将治“肾本”运用到 MN 患者的个体化治疗方案中;同时对于在“本虚”基础上演变而来的复杂实证,治疗时不可只看局部而忽略整体,如见痰治痰、无汗发汗,而应遵从治疗之道,求本识气,知病所生,整体求之。

2 MN 的发病机制

2.1 MN 的基本发病机制

有关 MN 的发病机制,目前认为是位于肾小球足细胞膜的 PLA2R 作为原位免疫反应的抗原位点,被自身免疫系统识别而产生特异性的 IgG4 型抗体,形成免疫复合物沉积在肾小球上皮之下;其与足细胞表面自身抗原相结合,进一步激活补体反应,使足细胞受损并导致肾小球滤过障碍。由此可见,补体介导的免疫反应是造成足细胞损伤进而引起 MN 发病的关

* 山东省中医药科技发展计划项目(No. 2019-0180)

△通信作者, Corresponding author, E-mail: lweidw@163.com

键机制^[6]。1980 年国外学者首次报道了补体在 MN 中的作用,证明补体激活后形成的 C3、C5 及膜攻击复合物 C5b-9 通过解离 nephrin 蛋白和细胞骨架的肌动蛋白而造成足细胞损害,同时复合物 C5b-9 还能延缓足细胞分裂周期,使其对足细胞的损伤上升至 DNA 层面^[7]。这暗示在大鼠 Heymann 模型中推测人类 MN 的发病机制具备可能性,也为后续关于 MN 的研究转为对足细胞特异性靶抗原的探索上。

2.2 抗原抗体部分

2.2.1 靶抗原 目前经研究发现的靶抗原有 PLA2R、中性肽链内切酶(neutral peptide chain enzymes, NEP)、血小板反应蛋白 7A 结构域(thrombospondin domain-containing 7A, THSD7A)等,未来可能会有更多直接反应 MN 的标志物出现。PLA2R 是目前诊治 MN 的重要标志物,其与足细胞膜上特异性受体 sPLA2 结合后通过正向调节作用于 MAPK,并诱导细胞增殖,以及促进肥大细胞分泌花生四烯酸,加速细胞衰老;又负向调节降解对应的特异性受体,抑制其促炎症反应的活跃性。故抗 PLA2R 抗体一方面可以抑制该抗原的促衰老作用,另一方面又加速炎症反应的进行,致使足细胞受损,加重 MN 的病情。THSD7A 抗原表位尚在研究探索中,而抗 THSD7A 抗体与 PLA2R 抗体同作为 IgG4 亚型抗体,有其特别的研究价值。在特发性 MN 发作时,抗 THSD7A 抗体滴度可预测其缓解率,对免疫抑制剂的使用方面具有指导作用。目前虽然其抗原表位尚无具体定论,然而以其能预估疾病自发缓解率的价值来说,未来有望和抗 PLA2R 抗体一起为 MN 的诊治提供双重参考。

2.2.2 循环抗原 机体发生体外感染或氧化应激反应时,人足细胞胞浆抗原醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)、超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD2)及 α -烯醇化酶(enolase, ENO)等异位表达,在上述 2 种抗体阳性或阴性的情况下至少有 1 种对应抗体呈阳性,这说明足细胞损伤是多种抗原共同作用的结果,这些抗原对应抗体的存在也可作为诊断特发性 MN 提供参考。

2.2.3 外源性抗原 有学者^[8]通过给动物模型静脉输注阳离子外源性血清蛋白发现,外源性阳离子化抗原与循环抗体结合,与肾小球毛细血管壁负电荷相互作用形成免疫复合物沉积在系膜区,引起典型 MN 的炎症改变。

2.3 补体系统

补体活化途径有 3 种,包括经典途径、旁路途径、

甘露聚糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)途径,其中经典途径激活起始于 C1q 的抗体结合,而特发性 MN 的免疫复合物主要为 IgG4,其结合 C1q 的能力极弱,因此补体激活的主要途径不考虑为经典途径。旁路途径及(或)MBL 途径可能是成人特发性 MN 发病的关键。近年来,有研究^[9]表明当 IgG4 分子侧链发生半乳糖缺失时,补体系统会通过 MBL 途径激活;有学者^[10]在特发性 MN 的肾组织标本中发现了除 C1q 及凝集素以外的 B 因子,提示细菌、真菌等可能通过旁路途径激活补体,引起炎症反应而发病。而有研究^[11]发现内源性 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的缺失可能会引起替代途径下补体的激活及 C5b-9 的形成,且任何途径下的补体激活都可反向压制 CRP 对足细胞的保护作用,但这不足以说明 CRP 是人 MN 的抗体靶点,CRP 对于补体系统的激活作用仍有待进一步研究。

2.4 其他原因

足细胞调节、继发性 MN 等与环境及原发病关系密切的原因也会导致肾脏的不可逆损伤。在 MN 发病过程中,由于足细胞再生能力有限,由外界环境导致的足细胞受损在细胞因子和炎症因子的反复刺激下,很有可能进一步引发基底膜缺失和蛋白泄漏。而蛋白尿形成后对肾小球的反向伤害也极为巨大,其能促使 MN 向终末期肾病发展。另外,近期有研究^[12]通过对 MN 患者肾活检组织中肾小球毛细血管袢的足细胞自噬体计数发现,人足细胞中有较多基础活性的自噬体由自噬相关蛋白 LC3 活化,其参与诱导足细胞凋亡的损伤过程;且随着疾病的进展,足细胞自噬体数量下降。这对于反映 MN 的病情变化、辅助疾病诊断,具有极大的发展空间。

3 MN 的中医病机

中医认为, MN 的临床表现如大量蛋白尿、水肿等,多是由肺、脾、肾气化功能失调所致。肺脏不能在上制约水源,脾脏无力运化水湿,而在下肾脏精气不固,精微物质流失,气虚无法通调水道,从而导致疾病的发生。《景岳全书》曾论证水肿道:“凡欲辨水气之异者,在欲辨其阴阳耳……若病在水分,则多为阴证……阳衰则气不化,而精即为水……水不能化,因气之虚……此水肿之病,所以多属阳虚也。”王小琴教授^[13]也认为引起 MN 水肿的最初因素为脾肾阳虚,病情发展变化后可出现以阴虚或气阴两虚为主的证候。MN 患者浮肿日久,加上长期服用激素及免疫抑制剂,造成体内阴阳失衡^[14],临床上常伴随出现气短乏力、

手足心热、口干咽燥、盗汗潮热、苔少脉细等气阴两虚的表现。参芪地黄汤^[15-16]作为该证型的主要方剂可益气养阴、脾肾双补。根据俞欣等^[17]的研究,气阴两虚证与血瘀证呈现正相关关系,气阴两虚证作为 MN 中后期本虚证的主要证型,与标实证中常见的血瘀证关系最为密切。因此, MN 的治疗若从病、从证入手,离不开对肾脏属性及功能的了解,也离不开对有关证候的辨证分析,临床上应更加全面地观察与仔细分析,以确保方药的精准。

4 MN 的中西医结合治疗

MN 的病程较长且易于反复,临床上有近 1/3 的患者可自发缓解,而 24 h 尿蛋白定量 ≥ 4 g 的中重度患者选用不同免疫抑制剂治疗的时机及用量一直是西医治疗 MN 的重点问题。治疗过程中以控制尿蛋白水平为主要目标,而控制血压、血脂,利尿,消肿,抗凝及对症治疗等措施也是西医基础治疗的重要部分。减少尿蛋白仅靠单一糖皮质激素治疗疗效不佳,临床上常配合使用烷化剂、钙神经蛋白抑制剂等作为初始治疗方案,而在初始治疗期、复发期及(或)治疗中后期可根据病情选用以上方案或者吗替麦考酚酯、利妥昔单抗/促肾上腺皮质激素、静脉注射甲泼尼龙等方法加以控制^[18]。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南给出了适合绝大多数患者的治疗方案,然而该指南的基础数据是基于对欧美国家患者的研究,因此在临床实践中仍需考虑中国患者的身体素质与耐受能力,免疫抑制剂的用法用量需慎重选择。另外,在西医治疗中如何发挥祖国医学的特长与优势也是中国学者需要不断探索的问题。有研究^[19]表明西医治疗联合中医辨证施治比单纯西医治疗更具疗效,而关于中医药治疗 MN 的研究也在不断深入。

关于 MN 的中医证型,除了临床上常见的气阴两虚证、脾肾气虚证外,还有脾肾阳虚、肝肾阴虚之证。韩东彦等^[20]将 65 例特发性 MN 患者辨证分为脾肾阳(气)虚组与气阴两虚组,并通过统计分析发现气阴两虚证型与血瘀证呈正相关关系,且其发病年龄高于脾肾阳(气)虚证型,患者肾脏病理积分更高,肾脏损害更为严重。在本虚的基础上,特发性 MN 患者病程中常合并其他标实之邪,因此该病总归是因禀赋不足,内伤七情,正气受损,而加之外邪侵袭导致机体水液、气血运化障碍。而气阴两虚证作为主要证型,其形成原因也较为复杂。聂莉芳^[21]认为 MN 病程较长,易内生郁热,临床患者若同时服用激素或免疫抑制剂等药物,还会出现心烦、失眠、面部痤疮等症状。因这类药

物大多为“辛燥”之品,长期使用容易燥热伤阴,故在治疗上应注意兼顾养阴清热。杨霓芝教授^[22]曾提出 MN 标实证中以血瘀证尤为突出,如《血证论》中言:“水湿泛溢,阻滞气机,……,血行缓慢而成瘀……”,该病常因虚因湿致瘀,故应益气与活血并举。因此,治疗临床常见的气阴两虚、血瘀型特发性 MN 应立足于对证候的有效辨析,对于经典方剂的选用、加减化裁均应结合患者实际情况灵活变通,突出中医药在缓解病情、增强体质、减少西药毒副作用等方面的优势。

近年来中西医结合治疗特发性 MN 引起众多专家、学者的关注,临床研究证实中药干预特发性 MN 疗效确切。导师李伟教授从医 30 余年,在中西医结合治疗肾脏病方面具有丰富经验。针对长期使用激素及免疫抑制剂的 MN 患者,尤其是治疗后出现乏力懒言、口干口苦、潮热盗汗等气阴两虚表现者多予“益气养阴”之法,治以参芪地黄汤为主方,并结合患者不同的病情,兼以活血化瘀、清热利湿、温化痰饮等方法以标本兼顾。导师在临床中发现,许多服用激素及(或)免疫抑制剂的 MN 患者因体质、年龄等原因在治疗中后期容易出现气阴两虚兼血瘀证的表现,故在参芪地黄汤基础上辨证应用清泄化瘀之药,临床获益良多。该方由太子参、黄芪、生地黄、山药、山茱萸、茯苓、牡丹皮、黄连、丹参、当归、川芎、白花蛇舌草、陈皮、酒大黄、甘草等药物组成,其组方立足于补肾滋阴之六味地黄汤方,加入生黄芪、太子参等补脾益气以求“补肾健脾、益气养阴”之效。方中生地黄补肾填精、固护正气;白花蛇舌草化气行水、清热利湿;当归、川芎、丹参等活血化瘀;诸药合用,共奏补益脾肾、气阴双补、清泄化瘀之功。然而吾师不拘泥于古方使用,根据辨证考量加减:若有肾气亏甚者,重用黄芪、太子参并加入杜仲、菟丝子等药物补肾益气;若肾阴亏虚则重用生地黄,且加用石斛、枸杞、玄参等滋阴药物;肾阳不足则用桂枝、淫羊藿等药物补肾通阳;若血瘀明显,可酌情加用莪术、红花等药物破血散瘀;水湿盛者加用冬瓜皮、猪苓等药物利水消肿;湿热甚者可加用草果仁、制大黄寒热并用,化湿清热。

5 小结与展望

目前关于 MN 的发病机制及中西医结合治疗方法已有不少的研究成果,这些成果为进一步阐明该病的致病机理并指导用药奠定了良好基础。然而针对 MN 病因和发病机制的研究还存在较大的不足,未来无论是关于靶抗原还是补体系统的确切作用途径的研究,都需要更多的基础研究以及更为可靠的数据加以支

撑与阐明。

当前,免疫治疗中较为安全的机制正在不断被探索,其中包括抑制 Siglec 家族的某些免疫因子从而减轻炎症反应的 T 细胞疗法,以及近年来在免疫治疗中发挥重要作用的 NK 细胞疗法。另外,中短期效应的补体抑制剂也为治疗肾脏相关的炎症疾病提供了新思路^[23]。然而,补体抑制剂本身的效果仍需要临床验证,其在各种肾脏疾病中的应用也有待考量。中医治疗 MN 在临床上具有充分优势,未来医者需要向患者提供全方位的中医中药治疗建议,如日常药膳的搭配、适合患者病情的耳穴压豆、针灸导引、穴位贴敷^[24]等,以帮助患者更加灵活地运用中医知识补养身体,促进病情好转。

综上所述,MN 的中西医治疗仍在不断探索中,临床医者应结合实际,发挥中西医结合治疗的最大效果,并降低药物毒副作用,尽可能延缓 MN 患者进入终末期肾衰竭的进程。

参 考 文 献

[1] 李媛,焦军东. PLA2R1 相关性特发性膜性肾病的诊治进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2019,20(1):93-94.

[2] 宋丹,史伟. 中西医治疗特发性膜性肾病临床研究进展[J]. 河北中医,2011,33(12):1892-1895.

[3] 董兴刚. 陈以平教授辨治膜性肾病的临床经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2002,3(1):5-6.

[4] 雷根平. 原发性肾病综合征膜性肾病中医病机及治法探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2016,17(5):443-445.

[5] 支勇,赵巍,曹式丽. 曹式丽运用辛通络法治疗膜性肾病经验[J]. 中医杂志,2019,60(17):1459-1462.

[6] 郭晓媛,孙广宇,蔡月茹,等. 基于足细胞保护探讨中医药治疗特发性膜性肾病作用机制的实验研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2017,18(4):374-376.

[7] Salant DJ, Belok S, Madaio MP, et al. A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats [J]. J Clin Invest, 1980, 66(6):1339-1350.

[8] 梁静,张渊,赵玉容,等. 阳离子化牛血清白蛋白诱导膜性肾病模型大鼠足细胞相关蛋白的表达[J]. 中国组织工程研究,2016,20(40):6028-6033.

[9] Schlumberger W, Hornig N, Lange S, et al. Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1[J]. Autoimmun Rev,

2014,13(2):108-113.

[10] Liu W, Gao C, Dai H, et al. Immunological pathogenesis of membranous nephropathy: focus on PLA2R1 and its role[J]. Front Immunol, 2019, 10:1809.

[11] Cunningham PN, Quigg RJ. Contrasting roles of complement activation and its regulation in membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16 (5): 1214-1222.

[12] 陈生晓,林晓明,甘艳,等. 膜性肾病组织中足细胞自噬体数量、自噬相关蛋白表达变化及其意义[J]. 山东医药, 2019,59(8):73-75.

[13] 李颖霞,王小琴,吴文静. 王小琴教授辨治特发性膜性肾病经验浅析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2019,20(1):6-7.

[14] 张丽香,陈东辉. 清心莲子饮加味治疗激素撤减期原发性肾病综合征膜性肾病气阴两虚证临床研究[J]. 亚太传统医药,2017,13(15):151-153.

[15] 李俊. 参芪地黄汤治疗气阴两虚型膜性肾病 50 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志,2018,39(5):48-49.

[16] 蔡朕,汪蕾,段昱方,等. 参芪地黄汤对气阴两虚型特发性膜性肾病的疗效观察[J]. 中国医刊,2016,51(1):82-85.

[17] 俞欣,蔡运重,高祥福. 特发性膜性肾病中医证型与肾脏病理相关性研究[J]. 浙江中医杂志,2017,52(2):85-87.

[18] 吴滢,陈咏琦,黄文彦. 特发性膜性肾病 KDIGO 临床实践指南解读[J]. 国际儿科学杂志,2013,40(2):197-200.

[19] 吴菲,高祥福,瞿中洁. 特发性膜性肾病的中西医治疗进展[J]. 浙江中医杂志,2014,49(8):621-622.

[20] 韩东彦,刘宇,占永立,等. 特发性膜性肾病中医证候特点及其在预后判断中的作用[J]. 北京中医药,2010,29(4):246-249.

[21] 聂莉芳. 膜性肾病的中医辨治经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2016,17(2):95-97.

[22] 左琪,包崑,杨霓芝. 杨霓芝教授治疗特发性膜性肾病的经验[J]. 中医药导报,2014,20(3):8-11.

[23] 崔敏,朱学军. 补体抑制剂及其在肾脏疾病治疗中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2003,12(6):568-570,578.

[24] 白东海,王艳云,张南南,等. 中药穴位贴敷治疗慢性肾脏病所致水肿疗效观察[J]. 北京中医药,2017,36(5):469-471.

(收稿日期:2020-10-01)