

引用: 韦婷婷, 黄雪霞, 李丽容, 张鹏. 中医药治疗狼疮性肾炎的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(9): 194-196.

# 中医药治疗狼疮性肾炎的研究进展

韦婷婷<sup>1</sup>, 黄雪霞<sup>2</sup>, 李丽容<sup>1</sup>, 张 鹏<sup>1</sup>

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530200;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁, 530023)

[关键词] 狼疮性肾炎; 中医药治疗; 综述; 学术性

[中图分类号] R259.932.4<sup>+</sup>2 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.09.062

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)累及肾脏所引起的一种免疫复合物性肾炎。SLE好发于育龄期妇女,男女发病比例为1:9<sup>[1]</sup>,约35%的患者在确诊时即存在肾脏损伤的临床表现。在SLE的病程进展中,约有40%~60%的患者在发病10年后并发LN,其中30%的LN在诊断15年内进展为终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)<sup>[2]</sup>。SLE患者5年生存率约为95%,10年生存率约为90%,狼疮性肾损害作为导致SLE死亡相关的危险因素之一,合并LN的SLE患者10年生存率可降至83%<sup>[3]</sup>。国外有研究表明, LN的发病原因主要是因为免疫耐受力丧失,自身抗体产生和免疫复合物诱导的肾内炎症,与病毒感染、遗传易感等多种因素相关<sup>[4]</sup>。

LN迁延难愈、极易复发、预后欠佳,目前西医主要以糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗为主。生物制剂的研发给LN的治疗带来了新的希望,但因其大多数仍处于临床试验阶段,作用机制及相关不良反应尚未明确,因此临床使用受到了一定限制<sup>[5]</sup>。糖皮质激素联合免疫抑制剂的使用明显延缓了疾病的进展,但其使用过程中存在的毒副作用及药物撤减后病情易复发等问题,严重影响了患者的生活质量,给临床治疗带来了很大困难。近年来多项研究发现,中医药治疗LN已显现出其增效减毒的独特优势,为LN提供了新的诊治思路,在减轻西药毒副作用的同时,还可降低激素撤减期疾病的复发率,提高LN缓解率。现将中医药治疗LN的研究进展综述如下。

第一作者: 韦婷婷,女,2019级硕士研究生,研究方向:中西医结合防治肾脏病

通讯作者: 黄雪霞,女,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治肾脏病,E-mail:huangxuexia69@163.com

[30] 龚哲, 张晓旋, 李红红, 等. 羟基红花黄素 A 对脑缺血再灌注后缺血半暗带自噬活性的调节作用[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(3): 449-454.

[31] GUANG YANG, NING WANG, SAI WANG SETO, et al. Hydroxysafflor yellow a protects brain microvascular endothelial cells against oxygen glucose deprivation/reoxygenation injury: Involvement of inhibiting autophagy via class I PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Brain Research Bulletin, 2018 ( 140 ): 243-257.

[32] 郭晓辉, 卜保献, 李艳侠, 等. 补阳还五汤对脊髓缺血再灌注损伤后细胞自噬相关蛋白影响的研究[J]. 新中医, 2020, 52(7): 33-36.

[33] 陈维达, 刘晓婷, 陈泽涛. 加味涤痰汤对脑缺血再灌注损伤大鼠脑细胞自噬的特异性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(13): 2842-2845.

[34] 胡跃强, 陈炜, 祝美珍, 等. 清热化痰方通过调控自噬相关基因 P62/LC3 保护大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 陕西中医, 2020, 41(4): 429-433.

[35] 邹玲. 基于细胞自噬探讨龙蛭汤促进脑缺血再灌注损伤大鼠血管新生的作用机制[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.

[36] 李春明, 舒适, 钱小路, 等. 电针水沟穴对脑缺血再灌注大鼠自噬相关蛋白 p62 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(11): 2439-2441.

[37] 冯晓东, 史景, 湾明月, 等. 电针神庭、百会对脑缺血再灌注大鼠认知功能及 Beclin-1 表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(1): 49-53.

[38] WU Z, CUI S, ZOU Z. Cerebral protection by electroacupuncture pretreatment: A mechanism via autophagy involving the mTORC1 pathway [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(4): 4079-4088.

[39] 李园园, 王明山, 时飞, 等. 电针预处理对小鼠脑缺血再灌注时海马神经元 AMPK 活性的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(1): 44-47.

[40] 何坚, 黄紫妍, 陈伟标, 等. 电针抑制局灶性脑缺血损伤大鼠皮质细胞自噬的实验研究[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(12): 1203-1207.

[41] LIU W, SHANG G, YANG S, et al. Electroacupuncture protects against ischemic stroke by reducing autophagosome formation and inhibiting autophagy through the mTORC1-ULK1 complex-Becclin1 pathway [J]. Int J Mol Med, 2016, 37(2): 309-318.

(收稿日期: 2020-12-08)

## 1 病因病机

LN 在中医学上无相关病名记载,但根据其临床症状及特征,可归属于中医学“水肿”“阴阳毒”“红蝴蝶疮”“虚劳”等范畴。《素问·刺法论》曰:“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚”,脏腑功能低下,易感各种外邪,此百病之始生也。中医学认为, LN 病位在肾,肾虚为发病根本,其病机是本虚标实、虚实夹杂,可由禀赋不足、饮食劳倦、七情内伤而复感烈日火热邪毒,耗伤阴血,瘀毒阻滞或损伤肾络,从而发为本病。曹式丽认为,湿热、瘀血两者互为因果,肾虚是 LN 发病的基础,血分热毒为致病诱因,湿热和瘀血贯穿本病始终,是本病发生发展的关键,“热得湿而愈炽,湿得热而愈横”是其迁延难愈的原因等<sup>[6]</sup>。因 SLE 好发于育龄期妇女,结合“女子以肝为先天”“乙癸同源”等观点,刘春莹认为肝肾阴虚、湿热内生是 LN 发病的基础<sup>[7]</sup>。黄世林认为肾藏精,为先天之本;脾胃为后天之本,气血生化之源,二者相互资养<sup>[8]</sup>。若先天禀赋不足,难以滋养后天,导致后天脾胃失养,不能运化水谷精微,气血生化乏源,后天之本无法充养先天之精,则脾肾俱虚,脏腑阴阳功能失调,加之外感温毒,从而发为本病。不同的激素治疗阶段,本病病机可发生演变。程玉婷等<sup>[9]</sup>认为在疾病初期,大量激素助热伤阴,常出现以阴虚火旺为主证伴湿热、瘀痰等兼证;激素减量前期,阴损及阳,出现阴阳两虚之证;激素减量中后期,则出现气阳两虚夹血虚、血瘀之证。朱月玲<sup>[10]</sup>通过临床观察发现, LN 活动期因使用大量激素等纯阳之品控制狼疮活动,耗气伤阴,致瘀血阻络,多见热毒炽盛证;治疗中期,激素撤减合用免疫抑制剂后,患者免疫力低下、发生感染等使病情反复迁延,出现阴阳两虚证;治疗后期,小剂量激素维持,火热邪毒余热未清,故以肝肾阴虚证为主。

## 2 中医临床研究

2.1 分期论治 LN 的治疗根据病情不同阶段的病机演变而进行辨证用药。黄世林教授遵循“急则治标、缓则治本”的原则,认为 LN 可分为急性期和慢性期治疗<sup>[8]</sup>。急性期温毒炽盛证治宜凉血解毒、健脾祛浊,方选自拟清温解毒方;慢性期因气阴耗伤,余热未尽,致脾肾亏虚,方选自拟清温益肾方。余承惠认为,急性期热毒炽盛证治宜以清热解毒为法,常用牡丹皮、丹参、青蒿、水牛角、赤芍、紫珠草等药;慢性期多见气阴两虚证、脾肾气虚证及脾肾阳虚证,常用生黄芪、北沙参、麦冬等益气养阴,山药、茯苓、白术、菟丝子、续断、桑寄生等健脾益肾,白术、薏苡仁、淫羊藿、巴戟天、鹿角等温补脾肾之阳<sup>[11]</sup>。梁晓平认为, LN 急性发作期多见于热毒壅滞证,可选犀角地黄汤或五味消毒饮加减以清热解毒、凉血消斑;慢性活动期常见肝肾阴虚证,常选二至丸合知柏地黄汤加减以养阴清热、补益肝肾;疾病稳定期多为气阴两虚证,选四君子汤合六味地黄汤加减以益气养阴;患病日久,湿邪困厄脾肾之阳,最终形成脾肾阳虚之证,当用济生肾气丸合附子理中汤加减以温补脾阳、化气行水<sup>[12]</sup>。

2.2 中医经方专用 针对 LN,近年来众医家在运用中医经

方联合西药治疗进行临床研究,取得了显著的疗效。柏林等<sup>[13]</sup>观察加味黄芪桂枝五物汤联合环磷酰胺(CTX)在 LN 激素撤减期的疗效,将 120 例激素撤减期 LN 患者随机分为治疗组和对照组,每组各 60 例。对照组予 CTX 及常规西医对症治疗,治疗组在对照组基础上加用加味黄芪桂枝五物汤(药物组成:黄芪 60 g,当归 20 g,桂枝 12 g,白芍 20 g,威灵仙 12 g,穿山甲 6 g,防风 12 g,蜈蚣 2 条,羌活 12 g 等),2 组均治疗 3 个疗程,观察 2 组相关实验室指标。结果表明,治疗组血肌酐、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、24h 尿蛋白定量上升水平显著较对照组稳定,说明加味黄芪桂枝五物汤结合 CTX 能够有效保护 LN 患者的肾功能,减少复发风险。苏保林等<sup>[14]</sup>将 72 例肾脏病理分型为Ⅲ型和Ⅳ型的脾肾阳虚证 LN 患者随机分为治疗组和对照组,每组各 36 例,2 组患者常规予甲泼尼龙、吗替麦考酚酯(MMF)、补钙、护胃等对症治疗,治疗组在此基础上配合真武汤加减,2 组胱抑素 C(CysC)及 24h 尿蛋白定量较对照组显著下降,总有效率治疗组为 87.9%,对照组为 79.4%( $P < 0.05$ ),表明真武汤通过温肾助阳、化气行水治疗脾肾阳虚型 LN 效果显著。郑小丽等<sup>[15]</sup>通过观察四妙勇安汤加减联合免疫抑制剂及糖皮质激素治疗 LN 疗效,将 78 例轻中度活动期 LN 患者随机分为治疗组和对照组,每组各 39 例。对照组予控制饮食、抗凝、降低尿蛋白、CTX、醋酸泼尼松等西医常规治疗,治疗组则在对照组基础上加用四妙勇安汤加减(药物组成:当归 20 g,金银花 20 g,丹参 12 g,熟地黄 15 g,玄参 20 g,茯苓 10 g,生地黄 10 g,牡丹皮 15 g,大血藤 10 g 等)治疗,2 组均治疗 6 个月后复查结果显示:治疗组治疗后 24h 尿蛋白定量、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)较对照组明显降低( $P < 0.05$ ),治疗组愈显率为 92.31%,高于对照组的 74.36%,表明在常规治疗的基础上使用四妙勇安汤加减联合 CTX 及醋酸泼尼松比单用 CTX 及醋酸泼尼松更能提高 LN 缓解率。上述研究表明中医通过辨证论治,治以益气温阳、化气行水、滋阴补肾为法,运用中医经方结合西医治疗,对于提高疾病缓解率、保护肾功能疗效确切,为治疗 LN 提供了新思路,值得进一步深入研究和临床推广。

2.3 中成药治疗 中成药在 LN 治疗中的临床疗效受到了充分肯定。马志俊等<sup>[16]</sup>通过观察百令胶囊治疗 60 例病理分期属Ⅲ~Ⅴ型 LN 患者的疗效,治疗组与对照组均予甲基泼尼松龙冲击、醋酸泼尼松口服及基础治疗,对照组予 MMF 起始剂量为 1 g/d,治疗 1 周后增加至 1.5 g/d;治疗组在对照组基础上加用百令胶囊,每次 1 g,每天 3 次,2 组疗程均为 3 个月。结果表明治疗组 ESR、抗 ds-DNA、ANA 水平明显低于对照组,补体 C3、C4 水平明显高于对照组,且治疗组血清 IL-18、干扰素(IFN- $\gamma$ )水平明显降低。说明在 LN 治疗过程中,配合使用百令胶囊可以减少自身抗体的表达,增强细胞免疫功能,抑制炎症因子,达到治疗的目的。杜跃亮等<sup>[17]</sup>观察了雷公藤多甙联合泼尼松治疗 LN 的临床疗效及安全性,将 68 例单用 LN 患者随机分为观察组和对照组,每组各 34 例,对照组采用单用泼尼松治疗,治疗起始剂量

1 mg/(kg·d),连用8周后减量直至维持最佳剂量,治疗组采用雷公藤多甙联合泼尼松治疗,泼尼松起始剂量为0.5 mg/(kg·d),雷公藤多甙片剂量为1~1.5 mg/(kg·d)。疗程均为6个月,研究结果显示,总有效率治疗组为88.24%,对照组为67.65% ( $P<0.05$ );不良反应发生率治疗组为11.76%,对照组为32.35% ( $P<0.05$ ),表明雷公藤多甙片联合小剂量泼尼松可以在减少不良反应的同时提高临床疗效。中成药作为传统中药的创新型运用,其临床疗效确切,不良反应小,凸显了中医药治疗LN的独特优势。

2.4 中医外治法 近年来中医外治如针灸疗法、中药保留灌肠法作为LN的辅助疗法,取得了一定的临床疗效,拓宽了中医药治疗LN的新思路。贺丹丹等<sup>[18]</sup>通过观察“标本配伍”针灸疗法联合西医常规治疗LN缓解期的疗效,将97例患者随机分为对照组48例,治疗组49例。对照组予CTX联合醋酸泼尼松片治疗,治疗组在对照组基础上给予“标本配伍”针灸疗法(本穴选肝俞、肾俞、足三里、三阴交,标穴选太冲、膈俞、后溪、鱼际、阳陵泉、绝骨),以10周为1个疗程,共3个疗程。结果显示治疗组总有效率为99%,对照组为75%,治疗后治疗组SLEDAI评分、中医证候积分、肾功能指标、尿尿足细胞检出率及表达蛋白PCX均明显低于对照组 ( $P<0.05$ ),表明辨证使用针灸疗法结合西医常规治疗可从细胞层面改善LN患者病情。马荣<sup>[19]</sup>观察了中药保留灌肠辅助治疗LN的效果,收集在糖皮质激素和/或免疫抑制治疗基础上的100例LN患者,全部予辨证中药保留灌肠治疗,对比治疗前后患者尿红细胞计数、24h尿蛋白定量及Scr指标。方法:嘱患者灌肠前排空大小便,取左侧卧位,垫高臀部5~10 cm,选择一次性输液器和导尿管连接,将导尿管插入直肠25~30 cm处,以80~100滴/min进行滴注,保留时间2h左右,每晚睡前1次,以10 d为1个疗程,每个疗程间隔5~7 d,共治疗3个疗程。结果显示:治疗后24h尿蛋白定量 $\geq 1.5$  g/24h的患者例数、尿沉渣红细胞 $\geq 5 \times 10^4$ /ml的患者例数、Scr $\geq 133$   $\mu$ mol/L的患者例数均较治疗前显著减少 ( $P<0.01$ )。表明中药保留灌肠辅助治疗LN疗效确切,应重视其临床运用。

### 3 结 语

糖皮质激素联合免疫抑制剂仍是目前治疗LN的首要选择,其广泛应用明显延缓了LN疾病的进展,但激素与免疫抑制剂的毒副作用及长期使用导致的并发症也给医务人员及患者带来了更多的挑战。随着对LN发病机制、诱发缓解因素等研究的不断深入,临床上对于个体化的治疗方案也在不断改进。中医药作为中国传统医药的主力军,在治疗LN中发挥着重要作用,在西医常规治疗的基础上结合中医治疗,辨证治以清利湿热、活血化瘀、益气温阳、化气行水、滋补肝肾等治法,包括中成药、中医外治等创新剂型的运用,在减轻西药不良反应的同时,还可以起到增效减毒、保护肾功能、降低LN复发率的作用,凸显了中医药治疗LN的独特优势,值得进一步研究及临床推广。

### 参考文献

- [1] NIKOLOPOULOS D, KOSTOPOULOU M, PIETA A, et al. Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in caucasians; Low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the “Attikon” cohort[J]. *Lupus*, 2020, 29(5): 514-522.
- [2] 郭桂梅, 何威逊. 系统性红斑狼疮诊断标准及治疗进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(13): 978-982.
- [3] 王倬榕, 任立敏, 李茹, 等. 系统性红斑狼疮20年生存率及预后因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(3): 178-182.
- [4] LIU YUJUAN, ANDERS HANS-JOACHIM. Lupus nephritis: From pathogenesis to targets for biologic treatment[J]. *Nephron Clinical practice*, 2014, 128(3-4): 224-231.
- [5] 鲁盈, 张丹君, 潘峰. 利妥昔单抗在难治性系统性红斑狼疮及狼疮肾炎中的临床应用[J]. *浙江医学*, 2019, 41(20): 2133-2136.
- [6] 黄勇, 曹式丽. 曹式丽治疗狼疮性肾炎临床经验述要[J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(5): 798-799.
- [7] 朱安琪, 刘春莹. 刘春莹主任医师治疗狼疮性肾炎经验撷拾[J]. *陕西中医*, 2020, 41(7): 951-953.
- [8] 方永光, 陈楠楠, 黄世林. 黄世林论治狼疮性肾炎经验[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(1): 127-129.
- [9] 程玉婷, 张雅兰, 吴垚, 等. 狼疮性肾炎的中西医结合治疗进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(3): 278-280.
- [10] 朱月玲. 狼疮性肾炎中医证型分布特征及演变规律[J]. *山西中医*, 2017, 33(7): 48-49, 62.
- [11] 白牧鑫, 江燕, 孙伟. 余承惠治疗狼疮性肾炎经验[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(5): 56-58.
- [12] 王慧娟, 梁晓平, 宋辉, 等. 梁晓平从本虚标实分型辨治狼疮性肾炎经验[J]. *中医药临床杂志*, 2020, 32(3): 436-439.
- [13] 柏林, 刘崇俊. 加味黄芪桂枝五物汤治疗狼疮性肾炎激素撤减期的效果探讨[J]. *中医临床研究*, 2016, 8(9): 87-88.
- [14] 苏保林, 陈刚毅, 汤水福. 真武汤联合免疫抑制剂治疗脾肾阳虚型狼疮性肾炎的疗效观察[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(2): 858-861.
- [15] 郑小丽, 薛永亮, 李小全, 等. 四妙勇安汤加减联合免疫抑制剂及醋酸泼尼松片对轻中度活动期狼疮性肾炎患者SLEDAI积分及ESR、C3水平的影响[J]. *中医药临床杂志*, 2020, 32(1): 145-148.
- [16] 马志俊, 李娅, 金立民. 百令胶囊联合吗替麦考酚胶囊治疗狼疮性肾炎疗效及对免疫学指标和血清IL-18、IFN- $\gamma$ 的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(23): 2533-2536.
- [17] 杜跃亮, 郭敏, 林静. 雷公藤多甙联合激素治疗狼疮性肾炎患者的临床疗效及安全性分析[J]. *四川解剖学杂志*, 2019, 27(1): 131-132.
- [18] 贺丹丹, 刘晶璇, 郭莉, 等. “标本配伍”针药疗法辅助环磷酰胺-激素疗法治疗狼疮性肾炎缓解期临床疗效及对足细胞表达蛋白PCX的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(10): 159-163.
- [19] 马荣. 观察中药保留灌肠辅助治疗狼疮性肾炎的效果和总结护理体会[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(3): 116-117.