

综 述

中医药治疗慢性肾功能衰竭脂质代谢紊乱概述

黄 芳* 陶明龙* 张小鹿*

主题词 肾功能衰竭,慢性/中医药疗法 脂质 A/代谢

慢性肾功能衰竭(CRF)因各种原因引起的肾实质慢性进行性损害,严重危害人类健康。虽然临床治疗已有了较大飞跃,但如何延缓肾功能衰竭的进程,尽可能晚甚或不进入替代治疗阶段仍存在很多问题。脂质代谢紊乱作为 CRF 一独立危险因素正日益受到人们的重视,CRF 脂质代谢异常^[1]在肾小球滤过率降至 50ml/min 时已出现,常表现为Ⅰa、Ⅰb 或Ⅳ型,过多脂质沉积于肾脏会产生一系列毒性作用,使细胞外基质增多,增加血粘度,改变血流动力学,加速肾小球硬化,且脂质代谢异常引起肾小球硬化与动脉粥样硬化的基本病理改变相似,因此在肾损害同时,还会影响心、脑等其他器官。中医药在减弱或消除导致其恶化的各种因素方面已有成效,现就近年来脂质代谢相关的研究作一概述。

1 中医对高脂血症、CRF 脂质代谢紊乱的认识

中医无血脂这一概念,但对人体脂、膏却早有认识,常两者并称。《灵枢·五癯津液别》云:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗于骨空,补益脑髓,而下流于阴股。”《类经》云:“膏,脂膏也。津液和合而为膏,以填补于骨空之中,则为脑为髓,为精为血。”可见脂膏是人的基本组成成分,由水谷所化生,并随津液敷布周身。其正常生理有赖于肾之气化,脾之运化,肝之疏泄,肺之宣发敷布,心气推动。脂膏过多则为害,目前大部分医家认为高脂血症属中医“痰浊”、“血瘀”、“污血”等范畴。其病因可分为内因和外因,外因多为恣食肥甘,久坐少动;内因多为五脏功能失调,津液传输失司。就其病机来说不外乎本虚标实,即肝脾肾虚为本,痰瘀邪实内阻为标。但各医家侧重不同。

周仲瑛^[2]、陈仲文^[3]认为虽然高脂血症涉及多个脏器,但病变主脏仍在肾,肾主津液,对津液的存储、分布、利用及津液、精、血之间的转化起主导作用。尤其中年以后,肾气亏虚,精气渐衰,气不化津,则清从浊化;肾阳虚不能温养脾土,脾阳不足则水谷不化精微,生痰生湿,侵犯营血;肾阴虚则虚火灼津或因水不涵木,致肝失疏泄,木不疏土,则痰湿困遏脾运,变生脂浊,壅塞脉道,血滞成瘀,或酿而生热。正如《类证治裁》所云:“肾阳虚,火不制水,水泛为痰”,“肾阴虚,火必烁金,火结为痰”。运用现代医学手段,吴松鹰等^[4]采用多元分析法中的逐步回归分析和条件 logistic 回归分析对中医证候学进行调查,以筛选出脂质代谢紊乱的易患因素,筛选对象包括气、血、阴、阳、心、肺、

肝、脾、肾虚、气滞、血瘀、痰浊,结果表明肾虚、痰浊、血瘀共同影响体内脂质代谢过程,是高脂血症的易患因素。现代医学还证实^[5]肾的某些功能可归属于下丘脑—垂体—性腺轴,其功能失调,即肾虚可影响调控血脂内环境动态平衡的某些下丘脑和垂体激素水平,影响糖脂代谢,使脂代谢相关酶的活性降低。可见,肾虚是高脂血症的始发因素,它能影响其他脏腑功能,协同作用使血脂升高。

熊文生等^[6]则认为脾主运化为后天之本,膏脂精微生化之源。正常状态下脂是生理性的,为人体气血精微的组成部分,参与营养和代谢。若脾失健运则输化失常,水谷精微不归正化,而形成痰湿脂浊,注入血脉,使血脂升高。其还指出尽管本病的后期由于脾损及肾而致肾气亏虚,或痰郁化火伤及肾阴,而致肝肾阴虚,或因痰致瘀而致痰瘀互结,这些均可看作脾失健运,痰湿内阻病机的转变。狄丕文^[7]、曾昭龙等^[8]根据《素问·经脉别论》所说:“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,水津四布,五津并行”,亦认为高脂血症与脾关系最为密切。脾虚痰之既成,阻于血脉影响气血的通行,瘀血日久,又可阻碍气机的升降出入,使津液停滞成痰,两者互为因果。

查安生等^[9]认为血脂异常以肝郁脾虚多见,饮食失调,情志不畅,遗传因素等均能使脾失健运化生痰浊,而脾之运化又有赖于肝之疏泄功能,肝郁则木不疏土,易致痰湿瘀浊交阻脉道而成本病。

此外,还有医家以湿热^[10]、肝肾阴虚^[11]等立论。虽然各抒己见,但血脂异常仍主要责之于肾、脾、肝,且三者可相互影响,共同作用产生痰浊、血瘀等新的致病因素。

CRF 在中医属“关格”、“水肿”、“虚劳”等范畴。其涉及全身各脏腑,主要病机为脾肾衰败,水湿、浊毒、瘀血内阻,为本虚标实之证。对于 CRF 的脂质代谢紊乱尚无系统的中医论述,结合上述血脂代谢异常的病因病机,两者有许多共同之处,但 CRF 的病变基础不同,因此 CRF 脂质代谢异常的病因以五脏功能失调的内因为主,其病机可从脾肾两虚,痰瘀内阻来认识。

2 CRF 脂质代谢紊乱的中医中药治疗

目前西药治疗 CRF 脂质代谢异常有普拉固^[12]等,但它们大部分经肝脏代谢、肾脏排泄,长期服用会对肝、肾等脏器产生负面影响,有时会出现一些不适反应,而且其远期疗效亦不肯定。中医药治疗脂质代谢紊乱副作用小,针对患者脏腑已虚,邪实内盛进行整体调整,有防治作用,故不失为一种较优越的治疗方法。

2.1 中药综合治疗:最常见的是中药口服配合灌肠,张小娟等^[13]用健脾益肾,渗湿泄浊,活血化瘀的肾维宁冲剂(冬虫夏

* 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肾内科,上海市虹口区甘河路 110 号(200437)

收稿日期:2002-08-12;修回日期:2002-09-23

草、黄芪、党参、茯苓、陈皮、半夏、大黄、益母草、丹参等)配合清通肠液(大黄、槐花、蒲公英等)灌肠治疗轻、中度 CRF 患者(血肌酐 $133\sim 354\mu\text{mol/L}$),与服西药洛汀新组比较,胆固醇(TC)、载脂蛋白 ApoB 较治疗前及对照组显著下降($P<0.01$),尿 β_2 微球蛋白及白蛋白治疗组下降幅度较对照组大。周雄根^[14]以仙茅、淫羊藿、杜仲为主的温阳益肾,活血化瘀中药配合生大黄、煅龙骨、煅牡蛎、蒲公英、六月雪、车前子灌肠治疗 CRF 患者,2 个月后进行自身对照,血粘度、血小板聚集率、TC、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、ApoA₁ 及 ApoB 等治疗前后均有显著改善。李彦竹等^[15]将 CRF 患者随机分成益肾活血排毒汤治疗组和尿毒清颗粒剂治疗组,前组予益肾活血排毒汤(生大黄、枸杞子、黄连、生黄芪、黑大豆、当归、山茱萸、冬虫夏草、白花蛇舌草、荷叶、葛根、紫花地丁、茯苓、清半夏)内服,中药(川芎、生大黄、红花、冰片)外敷双侧肾俞、涌泉、关元穴及中药(六月雪、生大黄、白芍、蒲公英、丹参、青黛)灌肠治疗,后组仅予尿毒清颗粒剂冲服,结果前组嗜睡、腰酸乏力、恶心等症状缓解,肾功能、血脂、血液流变学指标均有显著改善,且肾功能改善优于后组。现综合治疗与单一方法治疗疗效是否有差别,尚无明确报道,有待进一步研究。

2.2 口服中药复方治疗:目前临床治疗 CRF 脂代谢紊乱运用最广泛,辨证类型最多,但治疗时应注意保肾而不留邪,泄浊而不伤正。

益肾泻浊,活血化瘀:周清发等^[16]用益肾降脂片(冬虫夏草、绞股蓝总甙、葛根、黄芪)治疗 CRF 血脂异常者,1 个月后血肌酐、尿素氮下降呈显著性,血清 TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)亦明显降低,HDL-C 升高($P<0.01$),且同期 TC、LDL-C 下降,HDL-C 升高治疗组明显优于对照组(不用此制剂者),治疗组过氧化脂质(LPO)不论与自身还是与对照组比较均下降显著($P<0.01$),故周建燮等推测本方是通过调节血脂进一步调节自由基代谢,延缓肾脏损害。在对此组方治疗慢性肾衰模型大鼠的研究中显示^[17],治疗组肾脏萎缩变性程度较轻,纤维化不明显,而主要为异物巨细胞和异物肉芽肿反应,慢性炎症细胞浸润较多,提示该方有提高免疫力,促进蛋白质合成,改善肾功能的作用。占永力等^[18]用益气活血,利湿降浊方(生黄芪、太子参、淫羊藿、川芎、益母草、茯苓、泽泻、黄连、车前草、焦大黄)随症加味治疗,血肌酐、尿素氮、TG、LDL、血浆纤维蛋白原等治疗后均有下降($P<0.05$)。徐大基等^[19,20]以滋肾阴为主组方(大黄、何首乌、女贞子、冬虫夏草、丹参等)对 5/6 肾切除的慢性肾衰模型大鼠进行研究,将大鼠分为正常组、模型组、西药组、中药高剂量及低剂量组,中药组给予此方,西药组予包醛氧化淀粉,结果发现中药组除了肾功能改善优于西药组外,TC、TG、ApoA₁、ApoB₁₀₀也较模型组明显下降,且中药高剂量组下降大于西药组,电镜下观察肾组织切片,西药组病理改变较中药组严重,中药组肾脏足突细胞无脂滴,偶有足突融合表现,内皮细胞与系膜细胞未见脂滴或空泡,基膜形态正常。朱辟疆等^[21]以温肾阳为主组方(大黄、冬虫夏草、红人参、熟附子、何首乌、巴戟天)进行临床研究,治疗后不仅肾功能有明显提高,TC、TG、HDL₁-C、HDL₂-C、HDL₃-C、LDL、ApoB₁₀₀及

ApoA₁/ApoB₁₀₀也有显著改善($P<0.05$)。刘杰等^[22]以温阳为主益肾汤(黄芪、冬虫夏草、大黄、附子、丹参、川芎等)治疗腺嘌呤饮食慢性肾衰模型大鼠,治疗后益肾汤对 TC、HDL-C、LDL-C、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、LPO 及超氧化物歧化酶(SOD)的代谢调节明显优于温脾汤对照组及病理组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

健脾益气,活血降浊:王进学等^[23]认为 CRF 患者先天之肾已衰,唯赖后天脾土之调养,尚可力挽,调理脾胃一方面可健脾益气养血,扶其正元不足;另一方面则除湿降浊,泄其邪之有余,使邪有出路,不致为患。其以扶正降浊汤(党参、黄芪、大黄、丹参、当归、淫羊藿、陈皮、半夏、枸杞子、茯苓)随症加味治疗本病,疗程 3 个月,发现 TG 随着疗程的延长出现显著下降,同时伴有 HDL 明显升高,钙磷代谢得以纠正,推测这可能是其延缓肾衰的机理之一。李燕林等^[24]认为 CRF 患者久病,脾胃虚弱,多虚不受邪,应用和中降浊法调理脾胃,提高机体自身功能的运转,不仅能够消除消化道症状,还能促毒素排泄而不伤正气,其用枳壳、厚朴、陈皮、吴茱萸、黄连、半夏、竹茹、土茯苓、蒲公英治疗本病,发现受治者 Hb、RBC 升高, TG、TC 下降($P<0.01$),低蛋白血症,钙磷代谢得以纠正,且早、中期有效率较高。赵宗江^[25]用益气固本,化瘀泄浊方(生黄芪、丹参、益母草、白花蛇舌草、红花、桃仁、川芎、白术、鸡内金、苏叶、黄连、酒大黄)加强活血化瘀治疗气虚血瘀型 CRF 患者,发现血肌酐、尿素氮、TC、TG、Hb、纤维蛋白原及血小板聚集率均有改善($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。余月明等^[26]在健脾益气同时重视活血驱邪,以打破湿瘀互结的环节,用党参、白术、茯苓、陈皮、半夏、藿香、草果、茵陈、神曲、生大黄、黄连、三棱、莪术、当归、川芎组方治疗,加强了活血破血药物,对提高 HDL 有显著疗效。

和解法:占永力等^[27]认为本病以脾肾虚衰为主,在不同的阶段可挟水湿、湿热及瘀血。因此临床表现多虚实寒热错杂,单用补法或单用清法、下法,易犯虚虚实实之戒。其根据清代名医戴北山:“寒热并用之谓和,补泻合剂之谓和,表里双解之谓和,平其先后之谓和”之说,方拟柴胡、黄芩、半夏、陈皮、黄连、茯苓、生姜、焦大黄、益母草治疗 CRF。用直线回归统计,以回归系数判断肾衰进展速度和疗效,治疗后血脂、血蛋白质、凝血及免疫功能均有一定程度改善。

2.3 单味药治疗:单味药中研究最多,应用最广的是大黄。《神农本草经》记载大黄“味苦,性寒”,“下瘀血”,“破症瘕积聚,留饮宿食,荡涤肠胃,推陈致新,通利水谷,安和五脏”。大黄的药理作用涉及诸多方面,在调理血脂方面,黄琳^[28]等予 CRF 患者唐古特大黄浸泡代茶饮,治疗后血 TC、TG、ApoB 及 ApoB/ApoA₁ 浓度较治疗前显著下降。现已证实^[29],血浆 ApoB/ApoA₁ 升高是目前预测动脉硬化最可靠指标,可见大黄能改善脂代谢紊乱,从而抑制 CRF 患者动脉硬化的发展,减少心、脑等并发症。另有黄九香等^[30]将 CRF 患者分为治疗组和对照组,相同条件下前组加用大黄灌肠或口服,结果治疗组肾功能指标、血钾及 TC、TG 较治疗前显著下降, HDL 升高($P<0.05$),对照组除肾功能外差异均无显著性。表明大黄在调整血脂、脂蛋白、载脂蛋白方面有确切疗效。实验证实灯盏花^[31,32]可

扩张肾脏的微血管,降低外周血管阻力,但不影响肾小球滤过率,还可改善血脂、血粘度,减轻血小板聚集及其释放的炎性因子对肾小球细胞及肾小球基底膜的损伤作用。傅秀兰^[31]用灯盏花注射液静脉滴注治疗 CRF 患者(Ser186~450 μ mol/L),疗程为 2 周,发现治疗后收缩压(SBP)及舒张压(DBP)下降,SBP 尤为明显($P<0.01$),TC、TG、LDL 亦有一定程度下降,HDL 显著增高,全血粘度,全血低切粘度明显下降。夏成云等^[33]将 CRF 患者分为治疗组与对照组,相同条件下,治疗组加服绞股蓝片,治疗后治疗组肾功能改善的同时 HDL 明显升高,TC、TG、LDL 下降($P<0.05$),而对照组无明显变化。刘强等^[34]用冬虫夏草醇提取液治疗 4/6 肾大部切除的慢性肾衰模型大鼠,并进行正常组、治疗组、对照组的比较,运用直线回归及 t 检验的统计方法分析,证实冬虫夏草组大鼠较模型组血肌酐、尿素氮显著下降,内生肌酐清除率显著升高,尿蛋白量及 TC、TG 下降有统计学意义。

在饮食控制,适当锻炼的同时,治疗原发性高脂血症还有针灸、气功等,但治疗 CRF 脂质代谢异常尚无此类报道。

3 问题与展望

目前中医对于 CRF 脂质代谢紊乱逐渐有了深入的临床与实验研究,但仍存在一些问题。首先,对其临床表现未引起重视,辨证分型缺乏规范性、客观性。原发性高脂血症的分型虽可借鉴,但由于 CRF 患者基础体质不同,分型不十分恰当,故需拟订统一的标准,便于临床治疗及科研。其次,科研上所采用的对照药物品种繁多,给临床与实验判定疗效带来了不确定因素,应确定一公认的疗效肯定的药物作为对照用药,真正反映被研究药物的价值。第三对中医中药治疗的远期疗效缺乏研究及认识。此外,中药治疗仍以复方为主,对其中药物的协同降脂效应及单味药有效降脂成分、作用机理研究不多,可加强这方面研究,将有效成分提取、制剂,以便于服用、吸收,提高临床疗效。中医药治疗 CRF 脂质代谢紊乱有其特有的优势,我们应尽可能完善它,为延缓 CRF 肾功能恶化开辟更广阔的前景。

参考文献

- 孙世瀾主编. 肾功能衰竭诊断治疗学. 第 1 版. 北京:人民军医出版社,2001;510—516.
- 周仲瑛. 从肝肾亏虚痰瘀阻辨治高脂血症的研究. 南京中医药大学学报,1995,11(2):37—40.
- 陈俊文. 试析中药防治高脂血症的作用机理. 湖北中医杂志,1998,20(4):13—14.
- 吴松鹰,林求诚. 影响脂质代谢中医因素的多元分析. 福建中医学院学报,1998,8(2):5—6.
- 祝建辉,丘余良. 慢性肾功能衰竭脂质紊乱与肾虚的关系. 福建中医学院学报,2001,11(1):10—12.
- 熊文生,李任先,刘国普,等. 辨治高脂血症重在理脾化痰. 新中医,1996,11:4—5.
- 狄丕文,亢秋云. 降脂汤治疗高脂血症 48 例. 陕西中医,1999,20(8):350.
- 曾昭龙,李小敏,尹炳生,等. 正脂丸对血脂影响的研究. 辽宁中医杂志,1999,26(5):234—235.
- 查安生,胡贤菊,王劲松. 调脂汤治疗高脂血症 54 例临床观察. 河南中医,1999,19(2):47.
- 宋大松. 高脂血症辨治心得. 浙江中医杂志,1999,34(12):5—6.
- 胡克武,丁俊. 肝肾阴虚型高脂血症治疗的临床分析. 辽宁中医杂志,1996,23(12):542—543.
- 罗群,夏兆雄. 普拉固对慢性肾功能衰竭脂质代谢及肾功能的影响. 宁波医学,1996,8(6):311—312.
- 张小娟,余俊文. 肾维宁冲剂对慢性肾功能衰竭患者尿微量蛋白及脂质代谢疗效观察. 新中医,2000,32(7):33—34.
- 周雄根. 中药对慢性肾衰脂代谢异常的影响. 辽宁中医杂志,2000,27(2):86—87.
- 李彦竹,张秀珍,宴京远,等. 益肾活血排毒法治疗慢性肾功能衰竭的临床研究. 河北中医药学报,2001,16(1):14—16,21.
- 周清发,孙万森,乔成林,等. 益肾降脂片对慢性肾衰病人血脂及过氧化脂质影响. 实用中西医结合杂志,1997,10(21):2054—2055.
- 周建婵,刘锐,杨世兴,等. 益肾降脂汤对慢性肾功能衰竭的实验研究. 中国中西医结合杂志,1993,13(1):36—38.
- 占永力,周静媛,李秀英,等. 益气活血、利湿降浊法治疗慢性肾衰 20 例小结. 湖南中医学院学报,1995,15(4):33—34.
- 徐大基,杨宽芝. 尿毒康对慢性肾功能衰竭大鼠模型脂质代谢的影响. 广州中医药大学学报,1998,16(2):148—150.
- 徐大基,杨宽芝,雷妮妮. 尿毒康治疗慢性肾功能衰竭动物模型的肾脏病理形态学观察. 福建中医药,1999,30(6):37—38.
- 朱辟疆,江一芳,任春荣,等. 保元健肾片对慢性肾功能衰竭脂质代谢紊乱的影响. 中华肾脏病杂志,1994,10(5):302—303.
- 刘杰,陈小珍,阙斌,等. 益肾汤对慢性肾功能衰竭大鼠血脂及氧自由基的影响. 河北中医,2001,23(2):150—151.
- 王进学,李新永,吴大鸿. 扶正降浊汤延缓慢性肾衰进展的远期观察. 中医杂志,1999,40(4):222—224.
- 李燕林,黄文政,贾志杰. 扶肾液治疗慢性肾功能衰竭 50 例. 湖南中医杂志,1999,15(4):23—24.
- 赵宗江,张新雪. 益气固本化痰泄浊法治疗慢性肾功能衰竭. 浙江中西医结合杂志,1998,8(6):349—350.
- 余月明,崔建强,张凡,等. 健脾利湿、活血化浊中药延缓慢性肾功能衰竭. 中国中西医结合杂志,2000,20(10):727—728.
- 占永力,周静媛,霍保民. 和解法对延缓慢性肾功能衰竭病程进展的研究. 中国中西医结合杂志,1995,15(2):71—73.
- 黄琳,邱俊清,唐明华,等. 大黄对慢性肾功能不全患者血脂代谢的影响. 宁夏医学杂志 1997,19(3):153—154.
- Grutzmacher P, Marz W, Peschke B, et al. Lipoproteins and apolipoproteins during the progression of chronic renal disease. Nephron,1988;50(2):103—111.
- 黄九香,刘国平,张金荣. 大黄对慢性肾功能不全患者肾功能及血脂作用. 内蒙古医学杂志,1994,14(1):12—13.
- 傅秀兰,吴建明,陈晓农,等. 灯盏花注射液对老年慢性肾功能衰竭患者血液流变性及肾功能影响的观察. 中国危重病急救医学,1998,10(5):275—277.
- 傅秀兰,任红,陈楠,等. 云南灯盏花治疗慢性肾功能不全的观察. 上海第二医科大学学报,1996,18(3):235—236.
- 夏成云,刘晓惠,邓隆银,等. 绞股蓝对慢性肾功能不全血中内皮素、血脂及肾功能的影响. 中国现代医学杂志,2000,10(10):15—16,18.
- 刘强,马济民,左静南,等. 虫草醇治疗慢性肾衰大鼠的观察. 上海第二医科大学学报,1995,15:22—27.