

高尿酸血症肾病中医与中西医结合研究进展

罗佳¹, 李统宇¹, 农复香², 许文聪², 梁静妍¹, 周雁¹, 孙一铭¹, 黄国东^{1*}

(1. 广西中医药大学附属国际壮医医院, 南宁 530219;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530213)

[摘要] 高尿酸血症肾病(HN)是一种临床常见的继发性肾损害,具有早期隐匿性、持续进展性等特征。中医认识HN,多从宏观角度出发,认为HN是因为感受外邪的同时机体内伤,二者合而发病,其病机多为本虚标实、虚实夹杂。西医认识HN则更多的从微观角度出发,认为HN的发生是炎症反应、氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活、代谢异常等共同作用的结果。在中医辨证分型上,HN可分为4型,即湿热内蕴证、湿浊中阻证、脾肾两虚证和肾阴亏虚证,拟方用药时需根据所辨证型分别施以清热利湿、祛湿化浊、补益脾肾或补肾滋阴等相关治法。除了中药方剂之外,中药单药及其提取物、中成药、中医外治等均在HN的治疗过程中发挥了显著的疗效,有效推动了中医药治疗HN的进程。与此同时,中西医结合的方式在治疗HN上亦发挥了良好的作用,丰富了HN的治疗方案。由于HN同普通肾病如慢性肾小球肾炎、肾病综合征比较,具有其特殊性,因此在临床过程中应做到谨慎鉴别、明确诊断。该文系统整理了中医、中西医结合关于高尿酸血症肾病的研究成果,对HN的机制及治疗进行综述,以期对HN治疗的系统化、理论化提供一定的依据,进一步指导临床。

[关键词] 高尿酸血症肾病; 中医; 中西医结合; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R856.5;R828.1;R289;R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)10-0274-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231693

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20230310.2254.004.html>

[网络出版日期] 2023-03-13 16:35:26

Hyperuricemic Nephropathy in Traditional Chinese Medicine and Integrated Traditional Chinese and Western Medicine: A Review

LUO Jia¹, LI Tongyu¹, NONG Fuxiang², XU Wencong², LIANG Jingyan¹,
ZHOU Yan¹, SUN Yiming¹, HUANG Guodong^{1*}

(1. Guangxi International Zhuang Medicine Hospital Affiliated to

Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530219, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530213, China)

[Abstract] Hyperuricemic nephropathy (HN), a secondary renal damage common in clinical practice, is characterized by early concealing and continuous progression. The understanding of HN in traditional Chinese medicine (TCM) is from a macroscopic perspective. According to the TCM theory, HN is caused by the combination of external pathogens and internal injuries, with the main pathogenesis being root deficiency combined with superficial excess and deficiency-excess in complexity. In western medicine, the understanding of HN is from the microscopic perspective, which holds that the occurrence of HN is the result of inflammation, oxidative stress, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation, and metabolic abnormalities. The

[收稿日期] 2022-10-30

[基金项目] 2021年广西名中医传承工作室建设项目(桂中医药科教发[2021]6号);第三批广西医学高层次骨干人才培养“139”计划培养人选(桂卫科教发[2020]15号)

[第一作者] 罗佳,在读硕士,从事中西医结合防治肾脏疾病,E-mail:1315717388@qq.com

[通信作者] *黄国东,教授,博士生导师,从事中西医结合防治肾脏疾病,E-mail:644781538@qq.com

TCM syndromes of HN include internal dampness and heat, obstruction in dampness and turbidity, deficiency of spleen and kidney, and deficiency of kidney yin. Accordingly, the prescriptions should clear heat and dampness, remove dampness and turbidity, tonify spleen and kidney, and nourish kidney yin, respectively. In addition to TCM prescriptions, single herbal medicines and their extracts, Chinese patent medicines, and external applications of Chinese medicines have played a significant role in the treatment of HN, promoting the application of TCM in the treatment of HN. Moreover, the integrated traditional Chinese and western medicine has also played a role in the treatment of HN, enriching the treatment schemes of HN. Different from common kidney diseases such as acute and chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome, HN with particularity should be carefully differentiated in clinical practice. This article systematically summarizes the research progress in the treatment of traditional Chinese medicine and integrated traditional Chinese and western medicine on hyperuricemic nephropathy with TCM and integrated traditional Chinese and western medicine, aiming to enrich the system and theory of HN treatment and further guide the clinical practice.

[Keywords] hyperuricemia nephropathy; traditional Chinese medicine; integrated traditional Chinese and western medicine; research progress

尿酸作为人类嘌呤化合物的终末代谢产物,与人体的代谢内环境有着重要的关联,当嘌呤代谢出现紊乱,就会导致高尿酸血症的发生,进而对人体心脑血管、肾脏、胰腺、关节等器官造成损害。现如今,高尿酸血症的发病率大约为13.3%,由于人们生活水平的不断提高,高尿酸血症的发病率也将呈继续上升的态势,伴随而来的是高尿酸所致的肾损害也越来越多见。高尿酸所致的肾损害称为高尿酸血症肾病(HN),又叫痛风性肾病、尿酸性肾病,多以慢性炎症反应、肾小管损伤和肾间质纤维化为特征,因其病情初期具有隐匿性,HN往往不能被早期发现并及时干预,等到发现时大多造成了较为严重的后果,对病人的生活质量和预期寿命造成巨大的影响,因而加强对HN的研究,具有特殊的意义。

1 中医对于HN的认识

1.1 古代医家对于本病病因病机的认识 HN可归属于中医“痹证”“历节病”“痛风病”等范畴。“痹或痛或不痛,或不仁,或寒或热,或燥或湿”,《黄帝内经》中这些关于痹证的描述说明痹证的病因及临床表现具有多样性。《金匱要略》中描述“盛人脉涩小,短气,自汗出,历节痛,不可屈伸,此皆饮酒汗出当风所致”,阐释了饮食调摄同本病的相关性。金元时期,著名医家朱丹溪首次提出“痛风”一名,他在《丹溪心法》中说到“肥人肢节痛,多是风湿与痰饮流注经络而痛,瘦人肢节痛,是血虚”,并于《格致余论》中言明:“彼痛风者,大率因血受热已自沸腾,其后或涉冷水,或立湿地,或扇取凉,或卧当风。寒凉外抃,热血得寒,污浊凝涩,所以作痛。”明确指出痛风的发作是内外因共同作用的结果。除此之外,

朱丹溪还认为痹证和痛风有所不同,他在《丹溪手镜》中描述痹证为“风寒湿三气合而成之”,而痛风是因“血久得热,感寒冒湿不得营运,所以作痛”,提出痹证是因外感风寒湿三气合之而发病,但痛风是先有血热而复外感寒湿所致,因而从病因上将痹证与痛风作出了区分。同时期的医家李东垣也对本病作出了自己的见解,其曰:“痛风多属血虚,然后寒热得以侵之”,同样将痛风视作内外因相合的结果,提出用拈痛汤治疗肩背沉重、肢节疼痛之证,并收获了良好的治疗效果。

1.2 现代医家对于本病病因病机的认识 对于HN的病因,皮持衡教授认为其关键在于在于湿、瘀、毒内伤^[1]而同时脾肾亏虚,柳红芳教授则将过食肥甘、喜饮酒浆、嗜食海鲜、饮食不节视作致病要因^[2],然大部分医家都认为HN的发生,是内外因共同作用的结果,内有先天禀赋不足、脏腑功能失调^[3],外感风、寒、湿、热之邪,二者合而发病;或因饮食不节,出现机体阴阳失调及脏腑功能失常,加之外邪侵袭,导致代谢产物聚集于体内不能及时排出,遂发病^[4]。主流观点认为,本病为本虚标实、虚实夹杂之证,多以肾脾两虚为本,水湿、痰瘀为标^[5],或阳虚不化之本,痰瘀内停为其标^[6]。因为先后天之本的不足,加之病势缠绵不愈,久病入络,再者由于正气本虚,血液推动无力,故而成瘀,水湿内停,日久化而为痰^[7]。其病理基础常为热、浊、瘀内生^[8],在发作期多因痰浊痹阻,继而化火化毒,在缓解期因肾络血瘀而致肾微癥瘕,疾病后期则在浊瘀痹阻的基础上出现脾肾亏虚证^[9];邱模炎教授从临床实际出发,独创性地提出了“湿热伤血”这一论述,认为

“湿热伤血”是为HN的症结所在^[10];朱爽等^[11]认为HN的发病是由于痰浊同瘀血互结,玄府瘀闭所致;在高彦彬教授看来,本病应从“络病”出发,毒邪留恋、因毒致瘀,肾络不通、故而受损,最终发病^[12]。HN中医病因病机见图1。

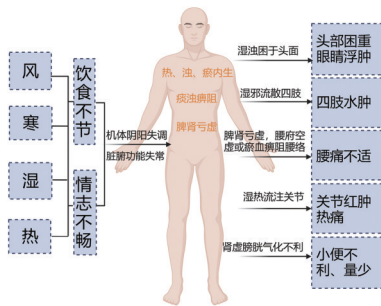


图1 HN的中医病因病机
Fig. 1 Traditional Chinese medicine etiology and pathogenesis of HN

1.3 中医辨证诊断 中医上可将本病分为4个证型,即湿热内蕴证、湿浊中阻证、脾肾两虚证及肾阴亏虚证。若以关节红肿、局部灼热、得凉则舒、活动不灵为主要表现,伴口干口苦、饮水多,小便黄,大便黏腻不爽,舌红,苔黄腻,脉滑数,则辨证为湿热内蕴证;若以关节疼痛重着、屈伸不利为主要表现,伴头部困重、脘腹痞闷、口苦口黏、口渴不欲饮,小便浑浊,大便黏腻,舌淡,苔白腻,脉濡数,则辨证为湿浊中阻证;若以关节隐痛、肢体及面部浮肿为主要表现,伴气短乏力、腰膝酸软、畏寒肢冷、腹胀便溏,舌质淡胖,苔薄白,脉象沉缓或沉细,则辨证为脾肾两虚证;若以关节疼痛、五心烦热、潮热盗汗为主要表现,伴口燥咽干、耳聋、耳鸣、腰膝酸软、失眠多梦,舌红少苔,脉细数,则辨证为肾阴亏虚证。

2 西医对于HN的认识

研究发现,患者的年龄、痛风的病程、尿酸盐晶体的沉积及有无合并高血压病对于HN的发生发展具有特殊意义,其中年龄和痛风病程更是疾病发生的独立危险因素^[13]。HN的发病同多种机制相关,包括炎症反应、氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活、代谢异常等。

2.1 炎症反应机制 目前的观点认为,多种细胞和炎症因子参与了HN的发生发展过程^[14]。单钠尿酸盐(MSU)结晶的沉积,会激活炎症反应,导致肾损伤,而其中最主要的原因是外周血中NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体相关的作用机制的激活^[15]。见图2。炎症小体能够激活炎性胱天蛋白酶(Caspase)和白细胞介素-1(IL-1)家族

的细胞因子,肾小管上皮细胞Caspase-1被活化后^[16],会使Gasdermin家族蛋白D(GSDMD)的氨基末端转移至细胞膜,进而引起细胞肿胀和裂解,最终导致细胞死亡的发生^[17],当IL-1家族细胞因子被激活,血浆中白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-18(IL-18)的水平升高,便会加剧肾脏的炎症反应。最新的研究也发现,自噬反应的升高及自噬溶酶体的降解会引起组织蛋白酶B(CTSB)的释放,促进NLRP3炎症小体的激活^[18],对于炎症反应有着重要的影响。与此同时,由于Toll样受体2/4(TLR2/4)/p38/细胞间黏附分子1(ICAM1)信号通路和TLR2/4独立凋亡相关半胱氨酸蛋白酶(ASC)/p38/ICAM1轴的存在^[14],MSU能够刺激ICAM-1的表达,增加人肾系膜细胞与人体单核细胞之间的黏附,促进炎症反应的发展,加剧肾脏损害。

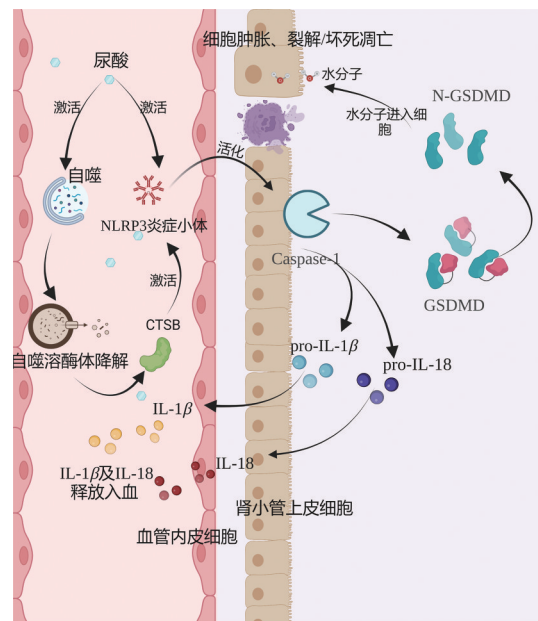


图2 NLRP3炎症小体相关作用机制
Fig. 2 Mechanism of action associated with NLRP3 inflammasome

2.2 氧化应激机制 氧化应激作为高尿酸血症的一种病理特征,具有很高的发生率,而对于HN而言,其同样是重要的致病机制。实验发现,Rho激酶信号通路能够调控HN的线粒体动力蛋白或生物基因,参与肾小管线粒体氧化损伤和凋亡^[19]。细胞内尿酸浓度的增加会使促氧途径被激活^[20],血管收缩物质的合成与分泌增加,且血清尿酸被内皮细胞吸收会抑制一氧化氮(NO)的产生同时加速其降解^[21],同时,细胞溶质和血浆黄嘌呤氧化酶(XOD)会产生超氧化物并降低NO水平,NO的产生减少,

总抗氧化能力降低^[22],血清中内皮损伤标志物血管性血友病因子(vWF)的浓度增加,内皮细胞功能严重受损,肾血管舒张功能受限,肾脏血管收缩和舒张均出现异常,最终加重肾脏损伤。此外,氧化应激的激活也会进一步激活炎症机制,尿酸通过活性氧(ROS)途径促进氧化应激的相关蛋白硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)和硫氧还蛋白(TRX)的解离,使得NLRP3炎症小体被激活^[23],致使内皮细胞功能障碍、炎症反应及后续细胞焦亡的发生,最终导致肾功能异常。

2.3 RAAS激活、代谢异常机制 血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)能够调节肾小管细胞的免疫和炎症反应^[24],对HN的发生具有重要意义。随着尿酸盐及尿毒素在肾脏的蓄积^[25],大鼠的肾脏损伤加重,肥大细胞通过促进AngⅡ的产生,激活氧化应激反应,使血清和肾脏谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量降低,从而参与尿酸性肾损伤。同时,研究也发现,代谢综合征患者的肾素血管紧张素系统(RAS)激活与尿酸水平升高有关,高尿酸血症和AngⅡ通过氧化应激共同作用导致内皮功能障碍^[22],最终导致肾小管内皮损伤。另有研究发现,脂质代谢在痛风性肾病中起关键作用,脂质可能通过磷脂酶A2(PLA2)的活性 β -氧化介导痛风性肾病的进展^[15],这也说明代谢异常与HN的发生发展有着重要的联系。

3 治疗

3.1 中医治疗HN

3.1.1 方剂 众多医家在长期的临床诊疗过程逐渐完善了各自的经验方,其治疗的核心多围绕清热利湿、祛湿化浊、补益脾肾或补肾滋阴4大治则,治疗时则根据不同的疾病表现及病邪性质进行拟方用药。

清热利湿法。湿、热作为疾病前期和早期的病理基础,对HN的发生发展具有重要的意义,在某些患者身上,湿热的表现甚至能够贯穿始终,因而从湿热论治成为了重要的治疗大法。为观察清热利湿法对于HN患者的临床疗效,柯雅思等^[26]将四妙汤应用于湿热内蕴型病人,经过12周的治疗,患者血尿酸(SUA)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)等肾功能指标及24h尿蛋白定量、白细胞介素-6(IL-6)水平、中医证候积分显著降低,说明清热利湿法对于湿热内蕴型HN具有良好的肾脏保护作用。应用清热泄浊方时,患者24h尿蛋白定量、SUA、SCr、BUN在4周后明显降低,总有效率达95%,同时患者的

临床症状得到了明显改善^[27]。当归拈痛汤作为清热除湿、祛风止痛的经典方,在治疗HN患者时,其SUA、24h尿蛋白定量、SCr、BUN等指标有了明显的下降^[28]。而应用加味忍冬藤汤可显著下降患者SUA及血 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平,并改善患者关节肿痛及身体浮肿等症状,改善疾病预后^[29]。清热利湿法作为重要治疗大法,其方剂的应用为疾病治疗提供了切实有效的方案,值得被更多人关注。

祛湿化浊法。湿浊作为HN病理产物之一,对疾病的发展同样有着重要意义。针对湿浊表现明显的患者,祛湿化浊法对于其临床症状及客观指标的改变是明显而有效的,作为祛湿化浊常用方剂,程氏草薢分清饮对于改善患者肾功能,降低中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、尿 α_1 微球蛋白(α_1 -MG)和N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶(NAG)水平,减轻肾小管损伤具有积极的作用^[30]。任飞等^[31]的研究验证了固本祛湿化瘀汤在治疗痛风性肾病患者时对其临床症状及肾功能的改善具有确切的疗效。扶正清浊方^[32]不仅能够改善HN合并高脂血症患者的肾功能,还能纠正其血脂代谢异常。王昕等^[33]将中药复方痹宁汤方同常规西药组治疗做对比,发现复方痹宁汤方组患者的肾功能及各项指标均有了明显的改善。祛湿化浊法虽不如清热利湿法常见,但依旧为治疗的多样化作出了贡献,对于湿浊内盛患者具有积极的意义。

补益脾肾法。在疾病的发展过程中,由于病邪缠绵、日久不去,致使正气渐虚,脾肾作为先后天之本,极易受到病邪伤害而致虚,因而对于HN的治疗,补益脾肾是许多医家的首要原则。孔薇教授强调在对患者进行饮食调摄指导的基础上,加以补脾益肾、化瘀利湿药物,以达治虚以平补,祛邪以平泻的效果^[34]。对于脾肾两虚型患者,应用益肾健脾的中药进行治疗后,其BUN、SCr、24h尿蛋白定量、24h尿尿酸(24h UUA)、血和尿 β_2 -MG、尿红细胞(RBC)均较前下降,肾小球滤过率(eGFR)得到了改善,说明益肾健脾法在改善HN患者的肾功能、延缓慢性肾衰竭进展上具有明确的疗效^[35]。神农益肾泄浊饮能够提高HN患者的免疫力,改善肾脏微循环,从而阻止或延缓HN的进展^[36]。由于湿热同疾病发展的相关性,部分医者在运用补脾益肾法进行治疗的同时兼顾清热祛湿法,痛风克汤作为益肾健脾、除湿清热的有效方,治疗痛风性肾病时,可以降低其血脂水平、减轻炎症反应^[37]。大鼠实验验证了滋肾清热通络方(ZQTF)能够对转化生长因子- β_1

(TGF- β_1)/Smad3 信号通路进行调节,促进模型大鼠肾脏的脂肪酸氧化,减少肾脏纤维化^[38]。补脾益肾法收获了良好的治疗效果,是重视先后天之本的治疗法,当脾肾得以强健,则病邪自去,身体复安。

补肾滋阴法。久病除了耗损脾肾之气,亦会损耗肾阴,因而补肾滋阴法成为治疗HN的又一法则。研究发现,运用滋肾柔经汤^[39]可以改善痛风性肾病合并肾衰竭患者的肾小管损伤和微炎症状态。何毓玺的大鼠实验^[40]观察到秦苓液能够调节腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/诱导型一氧化氮合酶(iNOS)信号通路、改善肾脏代谢、抑制肾脏的炎症损伤。与此同时,金文敏等^[41]的实验证明了右归饮能够调节ROS/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、降低痛风性肾病大鼠的炎症指标及改善肾功能水平。在胡苗青等^[42]的实验中观察到养阴祛湿化痰方能够显著改善HN大鼠的肌酐及尿酸水平,减少其病理形态上的损害。补肾滋阴法能够通过滋补肾阴、固护正气,实现改善HN患者肾脏功能及形态的作用,对于肾阴亏虚型患者具有积极的治疗意义。

3.1.2 单药及单药提取物 中药方剂对于HN展现了显著的治疗成效,收获了许多赞誉与认可,但中药单药及单药提取物因其用药简廉,也渐渐得到了更多的关注与应用。通过大鼠实验证明,牛大力水煎剂对于HN模型大鼠具有良好的降尿酸及减轻肾脏损伤的作用,其机制可能与XOD活性被抑制有关^[43]。中药虎杖能够抑制TLR4、NLRP3和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的生物学活性,减轻高尿酸血症介导的免疫炎症代谢性肾损伤^[44]。车前子多糖可以减少痛风性肾病模型大鼠肾脏尿酸盐结晶的沉积,改善肾功能水平^[45],其潜在机制可能与NLRP3炎症小体信号通路被抑制有关^[46]。经过14 d的连续给药后,牡丹花总黄酮组小鼠的精神状态得到改善^[47],SUA、SCr含量及XOD、腺苷脱氨酶(ADA)活性降低,肾组织状态明显好转,其机制可能与炎症因子的分泌被抑制有关^[48]。在WU等^[49]的实验中观察到昆布(海带)提取物——褐藻多糖的有效成分褐藻糖胶能够减轻HN大鼠肾小管细胞浸润和肾小管扩张,减慢肉芽肿增生、局灶性纤维化及尿酸盐结晶的积聚,其机制是激活有机阳离子转运蛋白2(OCT2)的蛋白激酶A(PKA)的表达,并上调表面OCT2,进而保护肾脏。

3.1.3 中成药 中成药是传统中药汤剂简便化的成果,包括口服中成药及注射用中成药,其简化了

中药汤剂水煎制作的过程,代之以用药更便捷的药丸、颗粒、片剂或是注射用剂,能够提高患者用药依从性,而在改变剂型的同时,其疗效依旧能得到很好的验证,因此,中成药在临床工作中得到了广泛的应用。

中成药内服剂型常用的包括肾康颗粒、百令片及痛风宁胶囊等。肾康颗粒是由连钱草、忍冬藤等11味中药制成,具有补脾益肾、化湿降浊的功效,在治疗HN的临床观察^[50]中,研究者发现肾康颗粒组的中医证候积分、SUA、BUN、SCr、血及尿 β_2 -MG水平明显低于常规西药组,且出现腹胀腹泻等不良反应的概率更低。百令片主要成分为冬虫夏草菌粉,具有补益肺肾的作用,经过百令片辅助治疗后,痛风性肾病患者BUN、SCr、SUA、24 h尿蛋白定量及血清炎症因子明显下降,同时外周血淋巴细胞亚群水平得以改善,机体的免疫功能紊乱和微炎症状态得以纠正^[51]。痛风宁胶囊由土茯苓、泽兰等21味药材制成,具有利湿清热的作用,樊海瑞等^[52]的实验证明,痛风宁胶囊能够降低痛风性肾病模型小鼠的SUA、SCr、BUN、MCP-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和XOD水平,改善小鼠肾脏的病理变化。

中成药注射剂型常用的有丹参注射液、丹参川芎嗪注射液等。丹参注射液主要成分为丹参,具有活血化瘀通脉的功效,能够改善患者肾功能指标、降低炎症因子水平^[53]。丹参川芎嗪注射液主要成分为丹参、川芎嗪,有活血化瘀的功效,可显著减少HN患者的肾间质纤维化及肾小球硬化,增加肾血管内径,增加肾血流量^[54]。在常规降尿酸措施基础上,加用丹参川芎嗪注射液可显著改善HN患者的肾血流状态,同时减慢肾间质的纤维化过程,改善肾脏功能,提高临床疗效^[55]。

3.1.4 中医外治 对于HN,中医外治同样有着许多的方法。同常规治疗组相比,联合中药足浴治疗HN可有效调节患者免疫功能指标如免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)和免疫球蛋白G(IgG)等^[56],同时改善患者临床症状。对于轻中度的痛风性肾病患者,针灸联合放血疗法将是一个很好的治疗手段,研究发现,经过10 d的针灸联合放血治疗后,患者BUN、SCr、SUA和24 h尿蛋白定量水平同对照组相比有了明显的下降^[57]。隔附子饼灸特定穴位,联合针刺三重穴能够明显降低患者的SCr和SUA水平^[58],耳穴埋籽联合降酸除痹方亦可获得相同的效果^[59]。而临床最常用中医外治疗法的是中药灌肠,其在降尿酸及蛋白尿、减少肾功能损害等

方面有着较好的疗效,且因其经直肠灌入,故出现消化道不适的情况较少,其安全性可以得到一定的保障^[60-62]。中医外治作为中医特色疗法,其疗效得到了很好的验证,具有良好的未来应用潜力。

3.2 中西医结合治疗HN 随着全球化的进程,中西医之间的交流与融合也越来越广泛,许多专家学者加入了应用中西医结合的方式治疗HN的队伍当中,并且取得了一定的成效。

3.2.1 别嘌醇与中医药的联合应用 别嘌醇作为临床最常用的降尿酸药物,被广泛应用于尿酸升高所致疾病的治疗当中,因此,在HN的治疗过程中也多次出现别嘌醇的身影,结合中医药时更是能够获得令人惊喜的效果。当别嘌醇联合具有利湿化浊、化痰散瘀之功效的降尿酸方时,HN患者的肾功能损害及血脂水平得到了明显降低^[63],而别嘌醇与化湿泄浊祛瘀汤共同使用能够降低HN患者的中医证候积分,降低BUN、SCr、SUA、晚期蛋白氧化产物(AOPP)和血清丙二醛(MDA)水平,升高总抗氧化能力及SOD水平,说明二者的联合应用不仅可以降低尿酸水平,还能抑制氧化应激反应,减少肾脏损伤^[64]。祛湿化浊去瘀汤联合别嘌醇还能改善患者肾脏血管情况,加速肾脏损伤修复^[65]。除了联合应用中药汤剂以外,别嘌醇还常常与中成药共同使用,当配合百令胶囊时,不仅能够改善患者临床症状及肾功能水平,还能调节患者的免疫功能、纠正患者免疫细胞紊乱状态,优化患者的远期预后^[66]。以上的研究结果均说明别嘌醇同中医的结合有着很大的应用前景,对于推动中西医结合的进程有着重要意义。

3.2.2 非布司他与中医药的联合应用 除了别嘌醇以外,非布司他同中医药的结合也十分广泛。泄浊祛瘀方与非布司他联合可明显改善痛风性肾病患者的肾功能水平及具有更少的不良反应^[67]。而对于脾肾两虚型痛风性肾病患者,非布司他与健脾益肾汤的联合效果更佳,可显著改善其临床症状及肾功能水平^[68]。健脾益肾祛瘀汤结合非布司他治疗脾肾两虚型患者,可有效降低其SUA水平及减少尿蛋白排泄^[69],提高疾病预后。基于“肠-肾轴”理论的研究发现,尿毒康合剂结合非布司他可有效改善痛风性肾病患者肾功能水平及缓解其临床症状,具有较好的安全性^[70]。加味竹叶石膏汤结合非布司他能够减轻痛风性肾病患者的炎症反应同时改善其肾功能水平^[71]。

4 讨论

HN作为高尿酸血症的重要并发症之一,得到了越来越多人的重视。与普通肾病如急慢性肾小球肾炎、肾病综合征相比,HN具有显著的特殊性,该特殊性体现在病因病机、临床表现、治疗等各个方面。在病因病机上,HN作为一种继发性肾损害,其明确病因是SUA的升高,并由此导致肾小管及肾间质的损伤;而急慢性肾小球肾炎、肾病综合征等作为原发性肾脏损害,其发病则与感染、免疫、药物等相关,发病部位也多在肾小球;在临床表现上,HN一般表现为关节疼痛、腰痛、肢体水肿及高血压等特征,急慢性肾小球肾炎多表现为血尿、蛋白尿、水肿和高血压,而肾病综合征则表现为高尿蛋白、低血浆白蛋白、水肿及血脂升高等;在治疗上,HN一般以降尿酸、碱化尿液、护肾等为主要手段,较少应用激素等进行治疗,而急慢性肾小球肾炎、肾病综合征则多予激素或免疫抑制剂进行干预。HN与普通肾病有所不同,在临床时需要谨慎鉴别、明确诊断,由于HN具有持续进展的特性,因而加大关于HN的研究,寻求多种方法以减慢HN病情进展,具有重要的现实意义。

5 小结

中医上认为本病是内外因合而发病的结果,外感风、寒、湿、热之邪,加之饮食不节,进而出现机体阴阳失调、脏腑功能失常。同时又因湿、瘀、毒内伤,痰浊痹阻,最终发为此病。西医上则认为患者的年龄、痛风的病程、尿酸盐晶体的沉积及有无合并高血压病对于本病的发生发展具有重要意义,其机制包括炎症反应、氧化应激、RAAS激活、代谢异常等。在治疗上,中医通过辨证处方进行中药汤剂治疗,同时还包括中药单药及其提取物、中成药及中医外治的应用,中医方案在改善患者临床症状、降低SUA和SCr方面展现了良好的应用前景。除此之外,关于中西医结合治疗HN的研究正逐渐增多,在应用中西医结合治疗HN的过程中也取得了许多令人满意的成果,验证了中西医结合在治疗HN上的可行性。

然而,在关于HN的研究与成果日渐增多的同时,一些缺点与不足也随之暴露。首先,对于HN,现有的研究多以临床观察为主,缺乏足够的动物实验,对于药物作用机制的研究较少。其二,HN的诊断具有主观性,由于没有规范的临床指南,病例纳入时标准不一,很难说明其确切疗效,而多方比较时,无法进行择优选用。其三,目前的研究,更多

的是验证其疗效,而较少兼顾到相关的不良反应,尤其非布司他具有的心血管损害未能得到相关监测。其四,治疗大多从降低尿酸水平入手,暂无针对肾脏修复(如高尿酸所致的肾小管损伤修复)的研究,治疗手段过于单一。最后,大部分研究针对的是即时疗效,缺乏对于药物长期疗效的追踪与观察。笔者认为,未来应进行更多的基础研究,促进关于HN诊断的规范性。同时,进行更多的动物实验及药物作用机制的研究,在对治疗疗效进行探索时,不仅关注药物的即时疗效,同时兼顾药物的不良反应及远期效果。除此之外,进行一些关于肾小管修复的研究,将降低尿酸水平和促进肾脏修复相结合,或许能收到更好的效果。

[参考文献]

- [1] 汤可欣,李小青,罗学文,等. 皮持衡治疗痛风性肾病临床经验[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(4): 27-29.
- [2] 宿家铭,柳红芳,宋佳殷,等. 化湿降浊法治疗痛风性肾病验案3则[J]. 江苏中医药, 2021, 53(10): 56-58.
- [3] 金亮,刘玉萍,邓红霞,等. 黄文政疏利三焦论治痛风性肾病临证经验举要[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(7): 92-94.
- [4] 王银萍,刘艳华,王宏安,等. 赵振昌从“邪毒学说”论治痛风性肾病[J]. 吉林中医药, 2018, 38(11): 1268-1269, 1352.
- [5] 朱美凤,张玲,卢佳伟. 陈岱治疗痛风性肾病之经验[J]. 江苏中医药, 2021, 53(6): 31-33.
- [6] 吴佳丽,赵茜,余文丽,等. 从温阳化气论治痛风性肾病[J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(1): 43-46.
- [7] 常美莹,赵明明,余怡,等. 张昱教授运用补益脾肾法治疗痛风性肾病的长时医案分析[J]. 中国医药导报, 2022, 19(3): 123-126, 130.
- [8] 梁丽芸,安至超,徐榛敏,等. 柳红芳教授治疗痛风性肾病临床经验摘要[J]. 中国医药导报, 2020, 17(23): 134-137.
- [9] 吴金鸿,张李博,王瑶,等. 孙郁芝教授运用祛浊活血法治疗痛风性肾病经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(2): 302-305.
- [10] 刘淑娟,李奇阳,邱模炎,等. 邱模炎运用“调补分化法”治疗慢性尿酸性肾病的思路[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 238-240.
- [11] 朱爽,齐继鹏,张志娇,等. 基于玄府理论探讨原发性痛风及痛风性肾病的治策略[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(4): 55-58.
- [12] 孟元,高彦彬,王雨,等. 高彦彬教授从络病论治慢性尿酸性肾病经验[J]. 世界中医药, 2020, 15(16): 2470-2473, 2477.
- [13] 陈腾云,钟浩文,李兆勇. 痛风性肾病的临床危险因素分析[J]. 中国处方药, 2021, 19(7): 12-13.
- [14] 苏禹榕. 肿瘤坏死因子- α 、细胞间黏附分子-1与尿酸性肾病的相关性探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(2): 56-60.
- [15] ZHANG Y Z, SUI X L, XU Y P, et al. NLRP3 inflammasome and lipid metabolism analysis based on UPLC-Q-TOF-MS in gouty nephropathy[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(1): 172-184.
- [16] 梁健亨. 抑制AKT阻止肾小管上皮细胞发生焦亡在痛风性肾病治疗中的意义[D]. 广州:南方医科大学, 2021.
- [17] 黄威,程忠平. GSDMD是细胞焦亡的关键蛋白[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(6): 895-898.
- [18] HU Y, SHI Y, CHEN H, et al. Blockade of autophagy prevents the progression of hyperuricemic nephropathy through inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 858494.
- [19] SU Y, HU L, WANG Y, et al. The Rho kinase signaling pathway participates in tubular mitochondrial oxidative injury and apoptosis in uric acid nephropathy [J]. J Int Med Res, 2021, doi: 10.1177/03000605211021752.
- [20] SÁNCHEZ-LOZADA L G. The pathophysiology of uric acid on renal diseases[J]. Contrib Nephrol, 2018, 192: 17-24.
- [21] HISATOME I, LI P, MIAKE J, et al. Uric acid as a risk factor for chronic kidney disease and cardiovascular disease- Japanese guideline on the management of asymptomatic hyperuricemia[J]. Circ J, 2021, 85(2): 130-138.
- [22] HONG Q, WANG L, HUANG Z, et al. High concentrations of uric acid and angiotensin II act additively to produce endothelial injury[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 8387654.
- [23] 迟坤,付章宁,宋成成,等. 高尿酸通过TXNIP/NLRP3通路导致内皮细胞焦亡[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2021, 10(2): 81-89.
- [24] MILANESI S, VERZOLA D, CAPPADONA F, et al. Uric acid and angiotensin II additively promote inflammation and oxidative stress in human proximal tubule cells by activation of Toll-like receptor 4[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 10868-10876.
- [25] 张明康,周燕,武新安. 肥大细胞通过血管紧张素II途径参与尿酸性肾损伤[J]. 生命科学研究, 2022, 26(4): 301-308.
- [26] 柯雅思,陈小丽,陈君兰,等. 清热利湿法治疗湿热内蕴型慢性尿酸性肾病的临床效果及对血清NGAL、

- IL-6水平的影响[J]. 中外医学研究, 2021, 19(30): 1-5.
- [27] 李大可, 王占奎, 牟亮亮, 等. 清热泄浊法治疗痛风性肾病疗效观察[J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(1): 46-48.
- [28] 刘俊红. 当归拈痛汤加减治疗湿热阻络型痛风性肾病临床观察[J]. 智慧健康, 2018, 4(19): 83-84.
- [29] 李娜, 王坤, 李琦. 加味忍冬藤汤对尿酸性肾病湿热内蕴证患者尿酸、血 β_2 微球蛋白的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(9): 125-128.
- [30] 李晓倩, 顾勇清, 姜丹, 等. 程氏萆薢分清饮治疗尿酸性肾病的临床观察[J]. 云南中医学院学报, 2022, 45(2): 8-11.
- [31] 任飞, 林钊. 固本祛湿化痰法治疗湿浊瘀阻型痛风性肾病临床研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(7): 894-896.
- [32] 杜霄壤, 吴欣, 姜敏. 扶正清浊方治疗尿酸性肾病合并高脂血症临床研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(7): 907-909.
- [33] 王昕, 刘勇, 李扬. 自拟中药复方痹宁汤方对痛风性肾病患者的临床疗效及其对肾功能改善的影响[J]. 抗感染药学, 2018, 15(7): 1246-1249.
- [34] 包能, 于翔, 顾鸣佳, 等. 孔薇治疗慢性尿酸性肾病经验[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(10): 1089-1091.
- [35] 王建挺, 林辉宇, 阮诗玮, 等. 益肾健脾法治疗脾肾气虚型慢性尿酸性肾病46例[J]. 福建中医药, 2017, 48(4): 1-3.
- [36] 刘文武, 汪培国, 马小兵, 等. 神农益肾泄浊饮治疗慢性尿酸性肾病的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(3): 7-10.
- [37] 杨朔, 胡俊华, 王亚娟, 等. 痛风克汤治疗痛风性肾病的临床疗效及对肾功能的影响分析[J]. 中药材, 2022, 45(3): 740-742.
- [38] LIU P, WANG C, WANG Y, et al. Zishen Qingre Tongluo formula improves renal fatty acid oxidation and alleviated fibrosis via the regulation of the TGF- β_1 /Smad3 signaling pathway in hyperuricemic nephrology rats[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 2793823.
- [39] 夏松青, 李楠, 李志强, 等. 滋肾柔经汤对痛风性肾病合并肾衰竭患者肾小管损伤与微炎症状态的影响[J]. 新中医, 2021, 53(8): 70-74.
- [40] 何毓玺, 张笑栩, 张承承, 等. 秦苓液对尿酸性肾病大鼠肾组织 AMPK/iNOS 信号途径的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(12): 1494-1499.
- [41] 金文敏, 孙治华, 秦飞. 右归饮对痛风性肾病大鼠活性氧/核因子- κ B 信号通路的调节及肾脏保护作用研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(2): 106-110, 189.
- [42] 胡苗青, 周珂, 梁恩军, 等. 养阴祛湿化痰方对高尿酸性肾病大鼠肾功能的影响[J]. 河南中医, 2022, 42(5): 702-706.
- [43] 黄桂琼, 陈洪, 周迎春, 等. 牛大力防治尿酸性肾病的疗效及机制研究[J]. 中药材, 2019, 42(8): 1907-1910.
- [44] MA W G, WANG J, BU X W, et al. Effects of *Polygonum cuspidatum* on AMPK-FoxO3 α signaling pathway in rat model of uric acid-induced renal damage [J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(3): 182-189.
- [45] 彭东辉, 张志宏, 王洋洋, 等. 盐炙车前子多糖抗痛风性肾病作用研究[J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(4): 72-77, 83.
- [46] ZHAO H, XU J, WANG R, et al. Plantaginis semen polysaccharides ameliorate renal damage through regulating NLRP3 inflammasome in gouty nephropathy rats[J]. Food Funct, 2021, 12(6): 2543-2553.
- [47] 白莉, 魏湘萍, 李宁, 等. 牡丹花总黄酮对痛风性肾病小鼠模型的肾脏保护作用[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2): 90-94.
- [48] 白莉, 刘广运, 魏湘萍, 等. 牡丹花总黄酮对痛风性肾病大鼠 NLRP3 炎症小体及炎症因子表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(9): 43-51.
- [49] WU X, YAN M, LIU T, et al. Fucoidan elevates surface organic cation transporter 2 expression via upregulation of protein kinase A in uric acid nephropathy [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 4153-4159.
- [50] 谭秦湘, 陈国姿, 陈思诺, 等. 肾康颗粒治疗慢性尿酸性肾病临床研究[J]. 新中医, 2018, 50(5): 90-94.
- [51] 陈锦然, 周肖梅, 黄志威. 百令片辅助治疗痛风性肾病的效果及对肾功能、外周血淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 海峡药学, 2020, 32(1): 147-149.
- [52] 樊海瑞, 赵岩, 傅警龙, 等. 痛风宁胶囊对痛风性肾病模型小鼠主要脏器病理损伤的改善作用[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2018, 44(4): 741-745, 前插1.
- [53] 王元, 邓跃毅. 前列地尔联合丹参注射液治疗痛风性肾病的疗效及对炎症因子水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(6): 1110-1113.
- [54] 罗敏, 黎有东, 莫礼强, 等. 丹参川芎嗪注射液对尿酸性肾病患者肾形态、血流及血管形态影响的超声评估[J]. 微创医学, 2017, 12(3): 411-413.
- [55] 张锦赐, 黎有东, 梁波, 等. 丹参川芎嗪注射液对尿酸性肾病患者肾功能及肾血流影响研究[J]. 内科, 2017, 12(3): 304-308.
- [56] 朱荣丽, 施海丹, 李姝佳, 等. 辨证分期治疗联合中药足浴治疗慢性尿酸性肾病临床研究[J]. 四川中医, 2019, 37(12): 120-123.

- [57] 杨大伟,马宝东,赵用. 针灸联合放血疗法治疗痛风性肾病[J]. 吉林中医药,2020,40(6):823-825.
- [58] 张保球,杨炎珠. 隔附子饼灸结合针刺对痛风性肾病的干预研究[J]. 内蒙古中医药,2017,36(12):94-95.
- [59] 李楠,胡明月. 降酸除痹方联合耳穴埋籽治疗痛风性肾病临床观察[J]. 实用中医内科杂志,2019,33(9):46-48.
- [60] 王宁. 肾衰灌肠方灌肠治疗痛风性肾病的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(A1):194.
- [61] 薛喆,张传方. 中药灌肠辨证治疗痛风性肾病22例疗效观察[J]. 亚太传统医药,2017,13(1):139-141.
- [62] 孙李萍,周静,王楠,等. 中药保留灌肠治疗痛风性肾病疗效观察[J]. 现代医学与健康研究:电子版,2019,3(18):109-110.
- [63] 徐太静,张志坚,丁一. 别嘌醇联合自拟降尿酸方治疗慢性尿酸性肾病的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2017,18(1):63-65.
- [64] 吴金波,佟颖. 化湿泄浊祛瘀汤联合别嘌醇对尿酸性肾病患者肾功能及氧化应激的影响[J]. 陕西中医,2021,42(12):1724-1727.
- [65] 苏志红. 自拟祛湿化浊去瘀汤联合别嘌醇对湿浊瘀阻型慢性尿酸性肾病氧化应激状态以及肾损伤的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(17):1921-1924.
- [66] 王焕程,刘佳. 百令胶囊联合别嘌醇治疗痛风性肾病的临床研究[J]. 现代药物与临床,2018,33(3):646-650.
- [67] 吴紫红,殷贝,宋恩峰. 泄浊祛瘀方联合非布司他治疗湿浊瘀阻型痛风性肾病的临床研究[J]. 现代医药卫生,2022,38(2):201-204,209.
- [68] 刘乔峰,娄香萍. 健脾益肾汤联合非布司他治疗脾肾气虚型痛风性肾病的疗效分析[J]. 临床医学工程,2021,28(9):1225-1226.
- [69] 张琦,李雪峰. 健脾益肾祛瘀汤联合非布司他治疗尿酸性肾病临床研究[J]. 新中医,2022,54(13):69-72.
- [70] 郭文燕,李燕林. 尿毒康合剂联合非布司他治疗湿热瘀阻型痛风性肾病疗效评价[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(7):1335-1340.
- [71] 陆瑶,徐翔峰,方立. 加味竹叶石膏汤联合非布司他、强的松治疗痛风性肾病的临床研究[J]. 中国中医药科技,2020,27(6):856-858.

[责任编辑 王鑫]