

主编 何立群

慢性肾脏病新机制 与新方药研究

上海科学技术出版社

内 容 提 要

慢性肾脏病是临床常见病、危重病,目前还缺乏有效的治疗方法,而中医药在治疗中已显示出优势和广阔的前景。本书的研究内容均为上海中医药大学附属曙光医院何立群教授领衔的研究团队近三十年的原创成果,书中对肾脏病的发病机制提出新的看法,并对临床治疗提供具有中医特色的新治法、新方药,力求做到基础理论与临床实践相结合,反映目前肾脏病诊治的新水平和新进展。

本书可供临床肾脏科医师以及相关科研人员参考使用。

编委会名单

主 编 何立群

编 委(以姓氏笔画为序)

马晓红	王 东	王 杰	王云满	朱 祎	孙 悦	孙锋例
李 屹	李 均	李 颀	杨雪军	吴 锋	吴同茹	何立群
余柯娜	邹 赞	应汝炯	沈沛成	沈烨渠	张 权	张长明
张昕贤	张新志	陈 刚	陈 建	陈 晁	林日阳	侯卫国
袁杭海	聂永红	高建东	唐 英	黄 迪	曹和欣	符 强
麻志恒	董飞侠	蒋宇峰	谢婷婷			

主 编 介 绍

何立群,医学博士,上海中医药大学附属曙光医院博士生导师,博士后合作导师,主任医师,教授,国家临床重点专科、国家中医药管理局肾病重点学科和专科带头人,上海市重点学科(肾病)、上海市教委肾病创新团队带头人,上海市中医临床肾病研究基地负责人,上海市海派名医童少伯学术思想研究基地负责人。先后任上海市中医药研究院中医肾病研究所所长,上海中医药大学附属曙光医院肾内科主任,上海中医药大学附属曙光医院肾病中心主任,上海中医药大学肾内科学科带头人;国际科技合作计划评价同行专家,国家自然科学基金同行评议专家,国家发展改革委员会药品价格评审专家,国家食品药品监督管理局药品评审专家,中华中医药学会内科分会常务委员,中华中医药学会肾病分会副主任委员兼秘书长,世界中医药联合会医案专业委员会第一届副会长,世界中医药联合会用药安全研究专业委员会第一届副会长,中国民族医药学会肾病分会副会长,世界中医药联合会肾病专业委员会第三届常务理事,中国医师协会肾脏病学分会全国委员,中国中西医结合学会第五届肾脏疾病专业委员会常务委员,中国保健专家委员会委员,中华医学微量元素学会、中华预防医学会微量元素与健康学会理事,上海中医药学会常务理事,上海中医药学会肾病专业委员会主任委员,上海市中西医结合学会肾病专业委员会副主任委员,上海市市级医疗单位劳模联谊会第三届理事会理事,上海市政府采购咨询专家,上海市卫生系列高级专业技术职务任职资格评审委员会委员兼学科组中医一组组长和上海市药监局医疗器械产品审评咨询专家,上海中医药学会中青年学术研究分会委员。国际 *Journal of Integrative Nephrology and Andrology*(《中西医结合肾脏和男科杂志》)编委,《中华临床医师杂志》《中国中西医结合肾病杂志》《中国医刊》《临床肾脏病杂志》《上海中西医结合学报》等8家国内核心杂志的常务编委和编委,《中国临床医生杂志》特邀编委,《中国实验动物学报》特约审稿人。

1997年入选上海市卫生系统百名跨世纪优秀学科带头人培养计划(简称“百人计划”),2001年经专家评审和打擂台进入第二期培养,1999年获首届上海市“董廷瑶中医药基金”一等奖和第七届上海市卫生系统“银蛇奖”,卫生局行政记大功一次。2000年获全国卫生系统优秀工作者。2001年获上海市劳动模范,2006年成为上海市医学领军人才。2008年入选上海市优秀学科带头人计划,2009年成为上海市领军人才,2013年获上海市卫生系统先进工作者。2017年入选第四届“上海市名中医”。

长期从事中西医防治慢性肾脏疾病的临床和基础研究,1995~1996年任日本富山医科药科大学和汉药研究所客座研究员,进行大黄、麻黄等中药和降氮汤、温脾汤等复

方治疗慢性肾衰、糖尿病肾病作用的研究,2006 年以高级访问学者到美国 Baylor 医药院进行中医中药对慢性肾衰抗纤维化疗效及机制的研究。主持国家自然科学基金(4 项)、国家“十一五”支撑计划、科技部中医药行业专项、上海市重点研究项目等 16 项,以第一作者或通讯作者发表论文 400 余篇,SCI 30 余篇,获授权专利 8 项,主编著作 9 部,已培养硕士、博士 100 余名。首创抗纤灵冲剂从瘀血、肾衰冲剂从热毒和健脾清化合剂从湿热治疗慢性肾衰系列方药;提出和论证中医内外同治慢性肾脏病伴大量蛋白尿的优化方案,研究成果以第一完成者两获教育部科技进步二等奖,两次获得上海市科技进步二等奖,三次获得中华中医药学会科学技术奖二等奖,两次获得中国中西医结合学会科学技术奖二等奖以及上海市中医药学会和上海市中西医结合学会科学技术一等奖各 1 项。

序 一

慢性肾脏病是对公众健康威胁十分严重的一种疾病,具有患病率高、致残性高、医疗费用高的特点,同时还会引发多种心脑血管系统的疾病,增加心脑血管疾病患者的病死率,国内外医学专家已将其列为 21 世纪威胁公众健康的主要疾病之一。美国国立卫生研究院流行病学调查研究显示,11% 的人口患有不同程度的肾功能异常,他们所花的医疗费用占据了美国医疗预算费用总额的 24%;我国虽然还没有这方面的准确统计数据,基本情况大体相似。可以说对世界上任何一个国家而言,治疗慢性肾脏病的花费都是一个巨大的负担。目前全世界有 100 多万人依靠透析维持生存,这个数字还在以每年平均 8% 的幅度增长。我国慢性肾脏病患者数以亿计,据 2006 年北京大学肾脏疾病研究所与北京市疾病预防控制中心联合进行的流行病学调查显示,肾脏病总患病率为 9.3%,如果每年其中有 1% 的患者发展为尿毒症,按此推算,政府要为此投入 1 210 亿元人民币用作治疗费用,给国家和家庭带来的经济负担极为沉重。所以,慢性肾脏病的早诊、早治就显得尤为重要。肾脏病的早期治疗取决于早期诊断,早期诊断的关键在于患者能早期就诊。然而,我国公众对自己是否患有肾脏病的知晓率却只有 1%,由此可见,做好公众的科普宣传教育有多么重要和紧迫。

数千年来,中医药为中华民族的繁衍昌盛做出了不可磨灭的贡献。中医“治未病”的思想即重在养生和保健的思想,体现了医学发展的真正目的;中医药学对自然和生命的深邃认识、先进理念和独特的思想方法,有可能对现代生命科学的发展发挥重要的启示作用;中医药学作为中华民族的原创性医学,具有成熟的理论体系和丰富的实践经验,它的整体论观念对于各种疾病,特别是慢性病(包括慢性肾脏病、蛋白尿、血尿、早中期慢性肾功能不全等)具有独特的优势。

多年的临床经验显示,肾脏病只有早期及时治疗,才能有效延缓慢性肾脏病的进展。早期发现的肾脏病患者,其治疗费用一般每年仅需几百元至几千元,但如发现在晚期,人均治疗费用(透析加药费)就需要约 10 万元。中医中药在防治慢性肾脏病、阻止或延缓其进展方面已取得显著成就,展示出广阔的应用前景。有效中医方药的临床研究和创制,对于广大慢性肾脏病患者来说不啻是一个福音,产生的社会效益和经济效益将十分巨大。

何立群教授率领研究团队和他的学生们在中医药防治慢性肾脏病进展,特别是针对诱发因素的治疗方面,开展了长期的研究,取得了优异成果。《慢性肾脏病新机制与新方药研究》一书,是他们集体研究成果的汇编,是 30 余年潜心研究的心血结晶。他

们根据中医理论和临床经验创立了新的治疗方法和中药方剂,对肾脏病的发病机制提出新的观点,为临床治疗提供了具有中医特色的新治法、新方药;提出了治疗慢性肾脏病中医论治新方法——从肝、从瘀、从火、从风论治肾病;创制慢性肾脏病新方药,从中医理论、组方原则、临床疗效、实验机制和体外研究等角度,研究和总结了活血化瘀抗纤灵方、健脾化湿健脾清化方、益气温阳活血抗纤灵二号方、清热养阴糖肾宁、化痰祛瘀矢志方和心肾同治肾心宁方等多种中药新药,力求做到基础理论与临床实践相结合,反映目前肾脏病诊治的新水平和新进展。

防治终末期肾病的中药研究,是何立群教授团队研究成果的一个重要方面。慢性肾脏病如不早期积极干预,最终结果将导致终末期肾病,严重危害人类健康和生命。解决这个问题的关键环节,是要早期切断慢性肾脏病的发生和进展途径,包括预防和治疗慢性肾脏病、抗肾纤维化。这就需要针对这个目标,努力研发疗效明确、经济安全的中药新药,包括以中草药成分为主体的中药复方,通过积极防治,减少终末期肾脏病对于人类生命健康造成的巨大的威胁,从根本上减轻社会和家庭的沉重经济负担。何立群教授率领研究团队在这方面开展了积极的探索,取得了显著的成就。

我相信,在肾脏病患者人数庞大、防治形势严峻的情况下,本书的出版不仅具有重要的科学意义,也具有广泛的应用价值,将对慢性肾脏病的防治和中医药事业的创新发展发挥显著的作用。

陳凱先

中国科学院院士

上海市科学技术协会主席

中华中医药学会副会长

上海中医药大学学术委员会主任

2017年12月

序 二

没有全民健康,就没有全面小康。“实施健康中国战略”提出要为群众提供全方位、全周期健康服务,要坚持预防为主,坚持中西医并重。中华民族在数千年文明发展的历程中,不断丰富对生命、健康和疾病的认识,形成了系统的中医药理论体系和丰富的技术方法,中医治未病和整体观的思想体现了医学的最终发展目的,让人们不生病、少生病、晚生病、不生大病。新时代,健康中国建设面对“慢性病井喷”,中医药的优势必将更加突出,作用更大。

对世界上任何一个国家来说,治疗慢性肾病的花费都是一个巨大的负担。据了解,目前全世界有 100 多万人靠透析生存,并以每年平均 8% 的幅度在增长。我国的慢性肾脏病患者总数已达到 1.21 亿,据推算这其中每年将有 1% 的患者发展为尿毒症,政府为此要投入约 1 200 亿元人民币用作治疗费用,随着糖尿病、高血压发病人数的快速增加及人口老龄化进程加快,慢性肾脏病所带来的问题也日趋严重。因此慢性肾脏病的早期诊断、早期治疗就显得尤为重要,只有在肾脏病早期及时治疗,才能为很好地控制病情提供机会。中医中药在防治慢性肾脏病进展方面已取得显著的成就,显示出广阔的应用前景,何立群教授率领研究团队和他的学生们通过 30 余年努力,在中医药防治慢性肾脏病进展特别是诱发因素治疗方面取得了优异的成绩,根据中医理论和临床经验创立了新的治疗方法和中药方药,《慢性肾脏病新机制与新方药研究》一书就是他们近 30 年来研究心血的结晶。

何立群医学博士长期从事中医药防治慢性肾脏病的临床和基础研究,精研中医名家之学说,继承和发扬中医在肾脏病领域中的学术思想,认为慢性肾脏病虽以益肾、清利、化瘀为法,然而在临床治疗中还是要辨证施治,如湿邪日久及肾,需肝肾同调;从肝论治,当疏养相合;风邪为患,惟宗以调肝、气血分治,擅长应用健脾补肾、清热化湿、活血化瘀及大方、药,在治疗慢性肾脏病、肾病综合征、蛋白尿、血尿、肾性高血压、慢性尿路感染、肾盂肾炎、肾小管间质病变及干预肾纤维化等方面取得显著的成绩,根据自己的临床经验研制出治疗肾病综合征蛋白尿的经验方“四蚕汤”和治疗慢性肾衰的中成药制剂抗纤灵方,在治疗肾病综合征蛋白尿和改善肾功能及肾纤维化方面已取得明显的临床及实验效果。他曾于 1995—1996 年在日本富山医科药科大学和汉药研究所做客座研究员,进行大黄、麻黄等中药和降氮汤、温脾汤等复方治疗慢性肾衰、糖尿病肾病作用的研究,2006 年以高级访问学者到美国 Baylor 医药院进行中医中药对慢性肾衰抗纤维化疗效及机制的研究,回国后对国外有关慢性肾脏病新的发病机制,应用中西医结

合进行深入的研究,应用临床与体内、外研究方法,带领研究团队开展所创制的新方药治疗早、中期慢性肾衰、糖尿病肾病、尿酸性肾病、慢性肾脏病伴发心脏病变等的疗效和机制研究,首创的一种治疗慢性肾衰的药物复合物和治疗高尿酸血症和尿酸性肾病的矢志方获国家知识产权局专利,首创的从湿热、瘀血和热毒的角度治疗早、中期慢性肾衰而研制的系列方药取得显著的临床疗效。

欣闻《慢性肾脏病新机制与新方药研究》一书即将付梓,感于何立群教授孜孜之心,数十年来未曾懈怠,努力传承中医前辈大家的经验,带领众弟子在中医肾病领域不辞辛劳,追梦求索,不断创新,才有这洋洋洒洒数十万字研究成果,为中医药百花园中添上一朵奇葩,喝彩之余,愿读者从中大受裨益,为健康中国而携手迈进新征程。

郑锦

上海市卫生与计划生育委员会

2017年12月

前 言

三十年风雨兼程,三十年努力奋进。

三十余年医学职业生涯对我来说哪些是很重要的关键词呢?我的硕士生导师钟念文老师,我的博士生导师蔡淦老师,是你们把我从刚入门的上海中医药大学毕业的新兵慢慢培养成在临床和科研方面取得一些成绩的肾病医生;陈莲芳老师是您在我1997年申请上海市卫生局百名医学跨世纪人才培养计划(简称“百人计划”)中给予我很多的帮助,从而使我获得了第一个人才培养计划,这是我成长的起点;2000年沈庆法老师是您带领我走入了中华中医药学会中医肾病分会殿堂,使我结识更多的中医学术大家,从而学到更多的中医理论和临床经验;更为难能可贵的是我敬爱的陈凯先院士对我各方面无微不至的关怀和支持,是您给了我更多的机会和更大的平台,使我在中西医结合肾病研究领域得到更大的发展和取得明显的进步。当然还有我三十年来所带教的近百余名学生以及与我并肩工作学习的同事和同学,正是因为你们的不懈努力和坚忍不拔,才有了集30余年临床和实验研究成果的洋洋洒洒50余万字的《慢性肾脏病新方药和新机制研究》一书,这是你们多年来心血的结晶,是我们人生中宝贵的财富。

本书的特点是根据中医理论以及笔者多年的临床经验总结出有效中医药方剂,从辨证施治、临床研究、动物实验和体外研究的角度系统评价其临床疗效和作用机制,尤其在减少终末期肾病对于人类的生命健康和社会经济的发展造成巨大的威胁,在患病人数令人震惊、肾脏病防治形势严峻的情况下,积极寻求经济、简单、安全、高效的治疗慢性肾脏病,延缓慢性肾功能进展的中医中药,开发出效果明确、成本低廉的以中草药成分为主体的中药复方,早期延缓或切断慢性肾脏病的发生和进展的途径,尽快研发出预防和治疗慢性肾脏病抗肾纤维化的中医中药,为中医中药走向世界作出我们应有的贡献。

在我职业生涯的末期,还有一个名字更使我刻骨铭心,在我华丽转身的同时,让我看清了一些人一些事,使我在不断反省自己过去的同时,翻开了人生新篇章。其实在生活的阡陌中,没有人改变得了纵横交错的曾经,只是在渐行渐远的回望里,那些痛过的、哭过的都演绎成了坚强,那些不忍遗忘的、念念不忘的都风干成了风景。人总是要告别青春,奔向中年,迈向老年的,这是自然规律。岁月似歌,人生如茶。于流光中慢斟细酌,品味生活的千姿百态,姑且时光流逝,红颜老去,这缕心香依然傲然于岁月的枝头,如花绽放。中年是一本耐读的书,书页里内涵丰富,于深沉中有一种旷大,于矜持中有一种恬淡。为了寻找梦开始的地方,我愿意去漂浮,追逐时空永恒,水天苍茫,挥洒着思

想的泉水,守护着光荣和梦想,耸立着希望和理想的丰碑。

在2018新年来临之际,我要表达的是思念之情、感谢之意。祝福曾经的,现在的,将来的每一位同仁、同学和学生,就像千江的水是不一样的,但千江上的月亮是永恒不变,我的感激之情也是始终不渝。感谢至亲至爱的家人,感谢给我指点迷津的人,感谢选择相信我的人,感谢路过我青春的人,感谢途经我生命的每一个人,也感谢那些善良的素未谋面的人,感谢有您,成就今天的我,感恩有您,冬天有春暖花开般的惊艳。感谢你们关注和支持我所有的过往,这些都值得我倍加珍惜,衷心祝愿你们,我最敬爱的朋友,不管经历千转百回,即使错过花、错过雨,彩虹也一定属于您,在人生的旅途上一切安康便是我最真诚的祝愿。

在本书的编写过程中得到出版社的大力支持和帮助,更为难得的是中国科学院院士、上海市科协主席陈凯先和中共上海市卫生和计划生育委员会副书记郑锦研究员在百忙之中为本书作序,感激之情无以言表。希望本书的出版能为广大患者、中西医肾病医师及医学院校师生提供一本慢性肾脏病临床新方药和疗效机制新研究和新成果的集锦,但由于编著者水平有限,书中难免有错误疏漏之处,恳请广大读者及专家同道不吝赐教。



2017年12月

目 录

第一篇 概论	1
一、CKD 危险因素的流行病学分析	2
二、发病机制	3
(一) 肾脏纤维化与 CKD	3
(二) 信号通路 with CKD	6
(三) 基因、酶、细胞因子与 CKD	10
(四) 氧化应激与 CKD	14
(五) 炎症状态与 CKD	18
(六) 血脂代谢异常与 CKD	20
(七) 肾血流动力学改变与 CKD	22
(八) 其他因素与 CKD	24
三、中西医治疗概况	29
(一) 西医治疗	29
(二) 中医治疗	32
第二篇 中医肾脏理论研究	37
一、肾主温煦	39
(一) 中医理论	39
(二) 临床研究	40
(三) 动物实验	44
二、肾主骨	48
(一) 中医理论	48
(二) 动物实验	50
(三) 体外研究	54
三、肾主水	62
(一) 中医理论	62
(二) 动物实验	63
四、肾主生殖	65
(一) 中医理论	65

(二) 动物实验	66
五、中医辨证客观化研究	77
(一) 中医辨证与慢性肾脏病病理关系	77
(二) 中医辨证与肾病实验室指标关系	83
第三篇 慢性肾脏病中医论治新方法	86
一、从肝论治肾病	86
二、从瘀论治肾病	89
三、从火论治肾病	92
四、从风论治肾病	94
五、临证崇大方	95
六、临证崇药对	97
第四篇 创制新方药	111
一、抗纤灵方	111
(一) 理论研究	112
(二) 组方原则	117
(三) 临床研究	120
(四) 实验研究	126
(五) 体外研究	171
(六) 有效成分研究	181
二、健脾清化方	201
(一) 理论研究	201
(二) 组方原则	205
(三) 临床研究	207
(四) 实验研究	216
(五) 体外研究	258
(六) 有效成分研究	263
三、抗纤灵二号方	275
(一) 理论研究	276
(二) 组方原则	280
(三) 临床研究	281
(四) 实验研究	289
四、糖肾宁	297
(一) 理论研究	297
(二) 组方原则	298
(三) 临床研究	299

(四) 实验研究	306
五、矢志方	313
(一) 理论研究	313
(二) 组方原则	316
(三) 实验研究	318
六、肾心宁	326
(一) 理论研究	327
(二) 组方原则	329
(三) 临床研究	330
(四) 实验研究	335
七、优化辨证处方	344
(一) 理论研究	344
(二) 组方原则	346
(三) 临床研究	347
 第五篇 研制新型慢性肾脏病肾纤维化、中医证型模型	355
一、局灶肾小球硬化性肾病模型	355
二、单侧肾后梗阻再通肾纤维化模型	359
三、肾阳虚动物模型	362
 参考文献	371
 附录	399
一、发表论文目录(1988—2017)	399
二、专利(2005—2017)	427
三、主要研究成果(1996—2017)	428
四、主要研究课题(2001—2017)	429
五、主要出版书籍(1999—2017)	430

第一篇

概 论

在美国肾脏病基金会(National Kidney Foundation, NKF)1999年公布的“肾脏病生存质量指导”(K/DOQI)指南中首次提出慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的概念,近年来随着大家对其认识的不断完善,2012年KDIGO(kidney disease:improving global outcome)组织重新修订CKD的定义和分期。该定义指出:对健康有影响的肾脏结构或功能异常超过3个月。其中,肾脏损害标志(1项或多项)包括:白蛋白尿(尿白蛋白排泄率 $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$;尿白蛋白尿肌酐比值 $\geq 30\text{mg}/\text{g}$)、尿沉渣异常、肾小管疾病导致的电解质或其他异常、组织学检查异常、影像学检查异常、有肾移植史;GFR(肾小球滤过率) $< 60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$;以上情况之一持续 > 3 个月。CKD的重新分期是根据病因、GFR和白蛋白尿(ACR)来进行的,即CGA分期。其中病因包括肾小球疾病、肾小管间质疾病、血管疾病、囊性和先天性疾病等;根据GFR不同,共分为G1[GFR $\geq 90\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]、G2[GFR $60 \sim 89\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]、G3a[GFR $45 \sim 59\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]、G3b[GFR $30 \sim 44\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]、G4[GFR $15 \sim 29\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]和G5[GFR $< 15\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]六期;根据尿白蛋白尿肌酐比值的不同,分为A1(ACR $< 30\text{mg}/\text{g}$)、A2(ACR $30 \sim 299\text{mg}/\text{g}$)和A3(ACR $\geq 300\text{mg}/\text{g}$)三期。

CKD是危害人类健康的主要疾病之一,从2002年世界卫生组织提出CKD的定义及分型分期以来,CKD的发病率与其他慢性疾病比较,一直位居较高的水平,如英国发现肾功能异常的患者占总人数的5.2%,在美国则这个比例高达12%。CKD患者导致住院风险增高,增加心血管事件的发生率,增加患者的死亡率,CKD也使得人群中贫困患者增高,引起健康素质下降等不良结果。中国的研究提示,2012年国内成年人CKD的患病率已经达到10.8%;日本一项大于20岁的普通人群研究显示,CKD1期、CKD2期和CKD3期、CKD4期、CKD5期发病率分别为0.6%、1.7%、10.4%、0.2%。

CKD已经是继心脑血管、肿瘤等疾病之后的又一个严重危害人类健康的重要疾病。更为严重的是,CKD在国内存在着发病率高、心血管病伴发率高、病死率高和知晓率低、防治率低、并发症知晓率低等“三高三低”的特点。因此,对于CKD疾病的预防和治疗显得尤为重要,一旦确诊CKD,如不积极治疗,最终会成为终末期肾脏病(ESRD),假如我国对ESRD的治疗率能够达到日本目前的水平,那么就意味着每年需要新增加近千亿元的治疗费用。而且全球CKD的患者正逐步增多,需要采取透析治疗和肾脏移植治疗的肾功能衰竭患者人数也在不断上升,给卫生保健资源造成较大负担,已成为重要的公共卫生问题。在西方发达国家,糖尿病已成为CRF首位原发病,而在

我国 CRF 患病率目前低于美国、挪威等国家,可能与我国高血压与糖尿病患病率的增长主要集中于近 15~20 年,而这些疾病累及肾脏还需 10 年时间有关。

我国内地的 CKD 流行病学研究刚刚起步,目前工作也主要限于部分大城市,且结果相差较大。不同地区各年龄人的 CKD 患病率、构成情况及其危险因素等数据均不清楚。北京大学第一医院肾内科在国内率先进行了 ≥ 40 岁人群 CKD 流行病学研究(2004 年),结果显示 CKD 患病率为 9.4%,知晓率仅为 8.3%。此后广州市区 ≥ 20 岁人群 CKD 患病情况调查(2006—2007 年)显示,CKD 患病率为 10.1%,知晓率仅为 9.7%,其中血尿者占相当比例,与我国 ESRD 首要病因为肾小球肾炎相符,表明我国 CKD 与西方国家有不同之处。郑州市 ≥ 20 岁人群 CKD 流行病学研究(2008 年)结果显示,CKD 患病率 13.57%,知晓率仅为 8.27%。上海市浦东新区 CKD 流行病学调查(2008 年)显示 CKD 的患病率为 11.0%。安徽省 ≥ 18 岁人群 CKD 流行病学研究(2012 年)结果显示,CKD 患病率为 10.4%,知晓率仅为 6.5%。全国性 CKD 横断面调查表明,我国 CKD 总患病率达 10.8%,CKD 患者预计近 1.2 亿,但 CKD 知晓率仅为 12.5%。

一、CKD 危险因素的流行病学分析

糖尿病是世界上多数国家 ESRD 发生的最主要病因。2011 年美国肾脏病数据系统(USRDS)的数据显示,进展为 ESRD 的新患者中有 43.8% 为糖尿病患者。随着许多发展中国家人群饮食习惯和生活方式的西化,糖尿病的发病率也日趋升高。最新糖尿病流行病学调查结果公布:我国 20 岁以上的成人糖尿病患病率已经超过 10%,达到 11.66%(人口标化率为 11.28%),其中男性 13.31%(人口标化率为 12.91%),女性 10.59%(人口标化率为 10.299%)。随着年龄的增加,糖尿病的患病率明显增加,男性的患病率明显高于女性。

高血压是 CKD 发生、进展的重要原因。高血压患者 ESRD 的罹患率为 28.1%,仅次于糖尿病患者。刘伟佳等于 2004 年 6—9 月对广州市 13 个区 ≥ 15 岁的 23 485 名居民进行 3 个阶段分层随机抽样调查,结果显示高血压患病率为 17.2%(标化患病率 11.4%)。高血压和糖尿病患病率的增加对我国 CKD 疾病谱产生一定影响,使得 CKD 患病的危险因素与发达国家类似。

高脂血症也是 CKD 危险因素,在高脂血症情况下,低密度脂蛋白可经氧化修饰,对肾小管细胞产生直接损害。而损害或活化的肾小管上皮细胞能合成和分泌多种与炎症、纤维化、化学趋化和吸附有关的细胞因子及肽类物质,直接或间接参与肾小管和间质的慢性进行性病变。已有许多研究证实,外源性和内源性的高脂血症都会引起肾损伤,日本、澳大利亚、新加坡等国的调查都显示高脂血症是 CKD 的危险因素。另外,大量研究证实,年龄也是 CKD 相关危险因素。正常情况下,随年龄增高,GFR 下降速度约为 $1\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$,故年龄本身就是 CKD 发生发展的危险因素。

小儿肾脏病流行病学方面研究显示,近乎囊括所有现有诊断的肾实质疾病,包括各

种原发性、继发性、家族遗传性的肾小球肾炎和肾病综合征、肾脏发育异常和畸形,以及各类肾小管-间质疾病等和部分尿路感染与畸形。与成人 CKD 以糖尿病、高血压、向心性肥胖等后天性原因为主不同,小儿因自身生长发育的特征,CKD 病因主要突出与围生、发育、遗传有关的因素,大致包括:①围生期疾病引起肾缺血、缺氧、栓塞等致慢性肾脏病者;②有家族遗传性肾脏病史者;③肾发育异常及不全者;④泌尿系有梗阻性或反流性疾病者;⑤反复泌尿系感染致肾瘢痕形成者;⑥有急性肾炎或肾病综合征史者;⑦全身性疾病肾累及者,如系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、溶血尿毒症综合征等。

二、发病机制

CKD 已成为全球威胁公众健康的公共卫生问题,给患者本人、家庭、社会都带来一定的负担。引起 CKD 的原因较多,且各因素之间互相影响,通过一系列复杂的生化反应,最终导致 CKD 的发生和发展,通过对 CKD 发病原因、发病机制等进行研究,可以了解其发病规律,并针对相关病因治疗,才能做到延缓 CKD 的进展,防止 ESRD 的发生。CKD 发病机制比较复杂,主要有以下几个方面。

(一) 肾脏纤维化与 CKD

肾小球硬化和肾间质纤维化,即我们通常所说的肾纤维化,是指肾脏在感染、毒性损害等各种因子作用下的自身病理修复过程。肾纤维化的形成过程有固有细胞损伤、炎性细胞浸润、促进或抑制纤维化因子的平衡失调、细胞外基质(ECM)聚集和降解的动态平衡紊乱等多个环节,最终导致 ECM 在肾组织中过度沉积,进而致使肾功能丧失而发展为 ESRD。肾纤维化是 CKD 发展成为 ESRD 的必须通道,也是其发展的最终结局,主要表现为肾小管间质纤维化、肾小球和肾血管的硬化、硬化和纤维化造成肾小球毛细血管襻闭塞,另一方面,还可引起 ECM 增多,特别是基质蛋白的合成增加、降解减少,最终引起 ECM 成分堆积过多。ECM 沉积又进一步形成纤维瘢痕,引起肾组织形态学的重构,结果是肾实质毁损和肾功能丧失。

引起肾脏纤维化改变的原因主要有以下几个方面:一是抑制和促进纤维化因子的不规律释放、细胞的受损或者活化、抑制或促进纤维化因子释放的动态平衡,目前已知的抑肾间质纤维化分子有肝细胞生长因子(HGF)、 γ -干扰素(INF- γ)等,促肾间质纤维化分子有TGF- β 、组织金属蛋白酶抑制物(TIMPs)等;二是 ECM 降解酶动态变化、ECM 生成和降解之间的动态平衡被打乱,引起 ECM 聚集在肾脏聚集而形成纤维化,ECM 的降解主要由 ECM 降解酶系统调控,其中常见的如基质金属蛋白酶激活物/抑制物、纤溶酶原激活物/抑制物,上述细胞因子的活性异常和表达失常,都可以导致肾脏纤维化;三是肾小管上皮间充质转化(EMT),肾小管 EMT 是肾小管细胞失去其上皮表型并获得间充质细胞特性的一个过程。当疾病发展到一定程度时,损伤的小管基底膜(TBM)就会出现小管上皮细胞迁移进管周间质现象,进入间质的肾小管上皮细胞失去其分子标记而得到间充质的特性表达。成纤维细胞特异性蛋白-1(fibroblast specific