

温阳化浊方治疗慢性肾脏病(1~3期)临床观察

李星瑶 赵延红 蔡子墨 叶冰玉 安鹏 张爱军 吴喜利

摘要 **目的** 探讨并分析温阳化浊方对慢性肾病患者治疗的效果。**方法** 将医院72例慢性肾病患者随机分为两组,均进行基础治疗。中药组采用温阳化浊方,西药组采用醋酸泼尼松片,对比两组治疗前后肾功能和指标。结果 治疗前两组年龄、性别、病程、原发病、CKD分期及各项指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组肾功能指标均有所改善,且中药组各项指标改善水平均强于西药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 温阳化浊方的临床效果显著,可明显改善慢性肾病患者肾功能。

关键词 慢性肾脏病 温阳化浊法 肾功能 脾肾阳虚证

中图分类号 R285.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.017

Clinical Observation on the Treatment of Chronic Kidney Disease (Stage 1 - 3) by Wenyanghuazhuo Prescription. Li Xingyao, Zhao Yanhong, Cai Zimo, et al. Department of Integrated Chinese Traditional and Western Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi 710004, China

Abstract Objective To explore and analyze the therapeutic effect of Wenyanghuazhuo prescription on patients with chronic kidney disease. **Methods** A total of 72 patients with chronic kidney disease were randomly divided into two groups, and both groups received basic treatment. One group was treated with the traditional Chinese medicine, Wenyanghuazhuo prescription, while the other was treated with western medicine, prednisone acetate tablet. The renal function and other indexes before and after treatment were compared between the two groups. **Results** Before treatment, there was no significant difference in age, gender, course of disease, primary disease, CKD stage and various indexes between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the renal function indexes of both groups were improved, and all indexes in the Chinese medicine group were improved more significant than those in the western medicine group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The Wenyanghuazhuo prescription has obvious clinical effects, and can improve renal function in patients with chronic kidney disease.

Key words Chronic kidney disease; Wenyang Huazhuang prescription; Renal function; Spleen and kidney Yang deficiency syndrome

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)以低知晓率、高发生率、高病死率而被称为“沉默的杀手”。早期CKD患者可无临床症状,或可伴有乏力、腰酸、夜尿多,严重者可见水肿等症状。在临床中,一些患者因具有明显的症状而就诊,在检查中发现肾脏功能已有损害,若未能及时治疗,则逐渐进入到慢性肾病中后期。当CKD患者进展至晚期时,需要及时对肾脏替代治疗。因此早发现、早干预可以显著降

低CKD患者发生并发症的概率,提高生存率^[1]。中医药在治疗CKD有显著疗效,可延缓其病程进展,防治并发症,提高患者生命体征^[2]。笔者根据乔成林教授“治水必先温通”学术思想,立“温肾健脾,固精化浊”之法,创立了治疗慢性肾脏病有效方剂——温阳化浊方^[3]。选取笔者医院收治的72例CKD患者作为研究对象,随机分为中药、西药组后以免疫抑制剂醋酸泼尼松片为对照,系统评价了温阳化浊方化裁治疗CKD的有效性及安全性,具体研究如下。

资料与方法

1. 诊断标准:(1)西医诊断标准(表1):根据2012年KDIGO《慢性肾脏病临床实践指南》,以下任一表现持续>3个月^[4];肾脏损伤标志(≥ 1):白蛋白尿[AER $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$; ACR $\geq 30\text{mg}/\text{g}$ ($\geq 3\text{mg}/\text{mmol}$)];尿沉渣异常;肾小管功能紊乱导致的电解质及其他异常;组织学检测异常;影像学检查异常;肾移

基金项目:乔成林全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2019]41号);陕西省中医药管理局资助项目(2019-ZZ-QT001);陕西省西安市科技计划项目(201805103YX11SF37-10)

作者单位:710004 西安交通大学第二附属医院中西医结合科(李星瑶、赵延红、蔡子墨、安鹏、吴喜利);710082 西安,陕西省中西医结合医院风湿免疫科(叶冰玉);710004 西安交通大学第二附属医院药剂科(张爱军)

通讯作者:吴喜利,电子邮箱:wuxili1984@163.com

植病史。GFR降低: $GFR < 60ml/(min \cdot 1.73m^2)$ (表1)。(2)中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》制订^[5]:①主证:浮肿,腰以下肿甚,按之凹陷不易恢复,畏寒肢冷,腰膝困倦酸痛,小便清长或不利;②次证:面色无华,不渴或喜热饮,少气懒言,纳少腹胀,大便溏泄;③舌脉:舌质淡胖,苔白滑或白腻,脉沉弱或沉细或沉迟无力。具备以上2项及以上主症兼2项及以上次证,结合舌脉即可诊断为脾肾阳虚证。

表1 2012年修正后慢性肾脏病(CKD)分期

分期	描述	肾小球滤过率[$ml/(min \cdot 1.73m^2)$]
G ₁	肾功能正常	≥ 90
G ₂	肾功能轻度减退	60~89
G _{3a}	肾功能轻度或中度减退	45~59
G _{3b}	肾功能中度到重度减退	30~44
G ₄	肾功能重度减退	15~29
G ₅	肾衰竭	< 15

2. 纳入标准:①符合CKD诊断及1~3分期标准,符合脾肾阳虚证的中医辨证标准;②感染、酸中毒、电解质紊乱、高血压等基础病因或诱发因素得到有效控制者;③签署知情同意书,患者依从性好,愿接受本研究;④获得笔者医院医学伦理学委员会批准。

3. 排除标准:①妊娠或哺乳期女性;②正在或准备透析的晚期CKD患者;③并发心脑血管、肝脏、造血系统疾病、肿瘤、精神病患者;④依从性差,病历资料不完整的患者。以上任一标准为“是”者不能参加本次研究计划。

4. 剔除和脱落标准:①纳入后不符合标准,或者虽符合标准但纳入后未曾用药、对中药不耐受者应剔除;②受试者依从性差、发生并发症以及不良反应等不宜继续受试,未按规定用药的病例等,均为脱落病例;③因各种原因导致的实验过程自行退出者、失访者。

5. 一般资料:72例病例均来源于2012年9月~2015年9月西安交通大学第二附属医院中医科门诊及住院的患者,采用数字表法随机分为中药组和西药组。均符合K/DOQI《慢性肾脏病临床实践指南》分期(1~3期)及《中药新药临床研究指导原则(试行)》中医脾肾阳虚证诊断纳入及排除标准^[4,5]。中药组35例中男性19例,女性16例;患者年龄18~69岁,平均年龄 42.9 ± 2.6 岁;病程最短1年,最长32

年;CKD1期9例,CKD2期16例,CKD3期10例;肾病综合征17例,慢性肾小球肾炎6例,肾囊肿5例,狼疮性肾炎4例,糖尿病肾病3例。西药组37例中男性20例,女性17例;患者年龄19~68岁,平均年龄 44.1 ± 3.2 岁;病程最短1.5年,最长33年;CKD1期11例,CKD2期15例,CKD3期11例;肾病综合征19例,慢性肾小球肾炎8例,肾囊肿4例,狼疮性肾炎4例,糖尿病肾病2例。通过比较治疗前两组患者的年龄、性别、病程、原发病、CKD分期及各项检测指标,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

6. 治疗用药:中药组与西药组病例均严格给予低盐、适当优质蛋白、高热量饮食,同时对症治疗,如控制感染、纠正贫血、水电解质、补钙等,并且使用以下治疗方案:中药组(饮片均来自于笔者医院中药房,购自华润三九医药股份有限公司,质量等级为一等);基本方药为温阳化浊方,由黑附片12g(先煎)、生大黄10g(后下)、生黄芪50g、泽兰10g、川芎12g、山萸肉15g、金樱子50g、芡实30g、桂枝20g、茯苓30g、车前子20g(包)组成。化裁变化:舌质暗,瘀血明显者,加用僵蚕、蝉蜕、地龙、水蛭等以祛风活血通络;水肿较重者,可加大桂枝用量至25~30g,加大黑附片剂量至15~30g,并加用猪苓、大腹皮等以加强健脾利水;上半身肿甚者,配伍桑白皮、杏仁等以宣肺化水;下肢肿甚者,配伍牛膝、通草、淡竹叶等以淡渗利水;兼有胸腔积液者,加防己、葶苈子等以泻肺利水;兼有腹腔积液者,加苍术、大腹皮、生薏米等健脾行气利水。服用方法:水煎服,每日一剂,200ml早晚两次分服。善后:附子理中丸15丸,金匮肾气丸30丸,2次/日(开水溶化后空腹服用)。西药组:采用激素标准疗程:醋酸泼尼松片(购自浙江仙琚制药股份有限公司,批号:071088,规格:10mg/片,100片/瓶)首始剂量 $1mg/(kg \cdot d)$,晨起顿服,按照激素首始量要足,减量要慢,维持时间要长的原则。两组患者治疗总疗程6个月。

7. 指标的检测:治疗前、治疗后分别检测24h尿蛋白(UTP);空腹血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、胱抑素C(Cys-C)、肾小球滤过率(GFR)、血脂(TG、TC、LDL、HDL)等指标用RA-1000型自动生化分析仪检查。中医证候积分评分:按照“浮肿,畏寒肢冷,腰膝酸痛,少气懒言,纳少腹胀,大便溏泄”6种症状评分,轻度1分,中度3分,重度5分,症状消失0分。

8. 中医证候疗效评定标准:分为3个等级,显效:中医证候积分改善 $\geq 70\%$;有效: $30\% \leq$ 中医证候积

分改善 < 70% ; 无效: 中医证候积分改善 < 30% 。有效率 = (显效 + 有效) / $n \times 100\%$ [6] 。

9. 统计学方法: 采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析, 计数资料使用 χ^2 检验, 治疗前后及组间比较使用 t 检验, 数据均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 温阳化浊方化裁对两组患者临床疗效比较: 总有效率西药组为 68.57%, 中药组为 94.12%, 中药组疗效优于西药组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 两组患者临床疗效比较

组别	n	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
西药	35	6	18	11	68.57
中药	34	9	23	2	94.12*

与西药组比较, * $P = 0.024$

2. 温阳化浊方化裁对 CKD 患者肾功能及 24h 尿蛋白的影响: 经 6 个月的治疗, 两组患者症状均明显好转, 24h 尿蛋白定量显著降低, 肾功能均得到明显改善 ($P < 0.05$), 且中药组明显优于西药组 ($P < 0.05$), 详见表 3。

表 3 两组治疗前后 CKD 患者肾脏功能变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	24h 尿蛋白定量 (g/24h)	空腹血尿素氮 (mmol/L)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	胱抑素 C (mg/L)	肾小球滤过率 [$\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]
西药 治疗前	37	4.18 \pm 1.12	11.72 \pm 1.31	326.56 \pm 11.72	3.92 \pm 1.09	53.25 \pm 3.50
西药 治疗后	35	2.67 \pm 1.09**	9.68 \pm 1.13**	216.32 \pm 10.32**	3.17 \pm 1.10*	59.92 \pm 3.36*
中药 治疗前	35	4.22 \pm 1.21	11.66 \pm 1.40	311.09 \pm 11.01	3.89 \pm 1.12	54.57 \pm 3.28
中药 治疗后	34	1.76 \pm 1.20***#	7.30 \pm 1.21***#	176.32 \pm 11.25***#	2.35 \pm 1.07***#	65.39 \pm 3.07***#

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与西药组治疗后比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

3. 温阳化浊方化裁对 CKD 患者血脂的影响: 经过 6 个月的治疗, 中药组与治疗前比较血脂明显降低 ($P < 0.05$), 而西药治疗组血脂改善不显著, 且温阳

化浊方化裁降血脂效果明显优于西药组 ($P < 0.05$), 详见表 4。

表 4 两组治疗前后 CKD 患者血脂的变化比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	高脂血症	总胆固醇	低密度脂蛋白	高密度脂蛋白
西药 治疗前	37	1.83 \pm 0.27	6.78 \pm 1.69	3.99 \pm 0.56	1.77 \pm 0.23
西药 治疗后	35	1.59 \pm 0.33	5.49 \pm 1.87	3.57 \pm 0.60	1.96 \pm 0.21
中药 治疗前	35	1.94 \pm 0.29	6.59 \pm 2.03	3.87 \pm 0.66	1.83 \pm 0.25
中药 治疗后	34	1.36 \pm 0.36**#	4.35 \pm 2.15***#	2.33 \pm 0.67***#	1.91 \pm 0.24

与本组治疗前比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与西药组治疗后比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

4. 脱落与不良反应: 西药组有 1 例因失去联系而脱落, 1 例中途不明原因退出; 中药组 1 例因失去联系而脱落, 且两组均无明显不良反应。

讨 论

CKD 不仅起病隐匿、难以发现且治疗花费巨大, 预后不良, 还常合并其他慢性疾病, 大大增加了患者死亡的概率。现代医学目前仍以糖皮质激素、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素转化酶拮抗剂以及免疫抑制剂等治疗为主, 虽然已经取得了一定疗效, 但存在着易复发和不良反应较大等问题, 使临床治疗较为棘手[7]。因此, 发掘整理名老中医特色疗法, 成为治疗该疾病的有效方法之一。

笔者课题组经长期临床实践后认为本虚标实是

CKD 的基本病机, 即阳虚为本, 浊邪滞留为标。本虚主要以肾阳虚为主, 兼之脾阳虚; 浊邪有寒、湿、水、瘀(血)浊。寒凝为饮, 浊邪内生, 瘀血与痰浊互结, 蕴于肾络而停滞化浊, 致肾脏通调水道功能失司。通过对临床患者长期观察发现, 多以脾肾两虚为主, 发展到此阶段是本病的严重和难治阶段。脾肾阳气不足, 气化受阻, 以致寒邪、水湿、瘀(血)等停滞, 固摄失司, 则精微下流漏泄。因此, 依此立“温肾健脾, 固精化浊”之法, 创温阳化浊方, 由黑附片、生黄芪、山萸肉、金樱子、芡实、生大黄、泽兰、川芎、桂枝、茯苓、车前子等药物组成[8]。

正所谓“肾如薪火, 脾如鼎釜”, 本方以黑顺片为君, 配伍其他温肾利水平补药品, 旨在温肾又健脾, 固

精以化浊。黑顺片辛甘性热,用之温肾助阳,以化气行水,兼暖脾土,以温运水湿^[9];臣以黄芪,益气固表,兼可利水活血^[10]。山萸肉既能补益肝肾,又能收敛固涩,为平补阴阳之要药^[11];加用金樱子、芡实,益肾固精,兼补脾气。脾肾阳虚,脏腑功能失调,则湿浊、水浊、淤血等实邪内生,故在治疗中应注重排浊祛邪。桂枝通达脾肾之阳,化三焦浊气,使得水道通畅;佐以泽兰,具有活血化瘀、利水消肿之功,“血水同治”正合肾病“血水同病”之意,茯苓、车前子以加强健脾利水之功;生大黄,苦寒,活血逐瘀,与附子苦热并用,热而不燥,泻而不虚;使以川芎上行头目,下行血海,行周身之气,化三焦之浊。纵观全方充分体现了温阳固精、温阳祛寒、温阳利水、温阳化湿、温阳活血之功效。

此外,现代药理研究也为中药治疗CKD提供了理论支持。附子有抗炎镇痛、舒张血管、增强免疫力等作用,有研究者用附子所含的3种乌头原碱刺激LPS诱导下的巨噬细胞,发现苯甲酰乌头原碱、苯甲酰中乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱均能抑制巨噬细胞中TNF- α 、IL-6的分泌量,从而起到抗炎作用^[12,13]。黄芪提取物黄芪多糖对血脂、蛋白尿有良好的控制作用,可明显保护肾脏^[14]。山茱萸可抗氧化、降血糖、抗炎等多种作用^[15]。泽兰具有抗凝血以及降血脂的作用^[16]。大黄可通过改善肾小球滤过率,延缓肾小球硬化和肾组织纤维化,减轻患者临床症状,保护肾功能^[17]。川芎可扩张血管、抗血栓形成、抗炎等,在膜性肾病大鼠模型中,川芎嗪可能通过调控Bcl-2和Bax途径抑制足细胞凋亡,保护肾脏^[18,19]。

综上所述,通过对72例临床病例的疗效观察发现,中药组总有效率优于西药组($P < 0.05$),患者临床症状改善,且无明显不良反应。肾功能及血脂指标显示中药组治疗后改善更为显著($P < 0.05$)。提示温阳化浊化裁方治疗CKD 1~3期的临床疗效明显,可有效调节脂代谢,改善肾脏功能,延缓慢性肾脏功能损害,安全性良好。但关于该化裁方防治CKD的具体作用机制还有待于开展进一步的临床与实验研究予以证实。

参考文献

1 苏雨田,许正锦.慢性肾脏病流行病学研究进展[J].实用中西

医结合临床,2019,19(12):177-180

2 谢帆,刘叶,凌鑫隆,等.中医药治疗慢性肾病临床研究进展[J].新中医,2019,51(11):23-26

3 李星瑶,蔡子墨,叶冰玉,等.乔成林温阳化浊法治疗肾病综合征经验[J].世界中西医结合杂志,2019,14(1):29-31

4 Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. Ann Intern Med, 2013, 158(11): 825-830

5 郑筱萸.中药药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:163-170

6 代波,陈秋.黄龙固本汤对2型糖尿病肾病早期微量蛋白尿患者肾功能的影响[J].中医学报,2020,35(4):867-870

7 吴喜利,董盛,安鹏,等.乔成林运用地黄汤类治疗肾病综合征临证经验[J].辽宁中医杂志,2015,42(7):1197-1199

8 An P, Dong S, Li XY, et al. Wenyang Huazhuo Fang exerts transient receptor potential cation channel subfamily C member-dependent nephroprotection in a rat model of doxorubicin-induced nephropathy [J]. Tradit Chin Med, 2020, 40(4): 613-620

9 闵存云.浅析张仲景对附子的临床应用[J].湖南中医杂志,2020,36(6):108-111

10 池杨峰,刘爽,王浩,等.黄芪汤对糖尿病肾病Ⅲ期患者蛋白尿及相关炎症因子的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(4):305-308

11 顾成娟,刘文科,王涵.黄芪、山萸肉、水蛭粉治疗夜尿多经验——全小林三味小方撮萃[J].吉林中医药,2020,40(2):151-153

12 唐梅,赵立春,徐敏,等.附子化学成分和药理作用研究进展[J].广西植物,2017,37(12):1614-1627

13 朱瑞丽,易浪,董燕,等.附子中3种乌头原碱对巨噬细胞的抗炎作用[J].广州中医药大学学报,2015,32(5):908-913

14 马园园,王静,罗琼,等.黄芪总皂苷药理作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(7):153-157

15 周迎春,张廉洁,张燕丽.山茱萸化学成分及药理作用研究新进展[J].中医药信息,2020,37(1):114-120

16 任强,王红玲,周学刚,等.泽兰的化学成分、质量分析及药理作用研究进展[J].中国药房,2015,26(18):2588-2592

17 金丽霞,金丽军,栾仲秋,等.大黄的化学成分和药理研究进展[J].中医药信息,2020,37(1):121-126

18 李芊,吴效科.川芎化学成分及药理作用研究新进展[J].化学工程师,2020,34(1):62-64

19 程闰夏,梁静,刘刚,等.川芎嗪对膜性肾病模型大鼠肾脏的保护作用[J].中国组织工程研究,2019,23(11):1730-1737

(收稿日期:2020-11-11)

(修回日期:2020-11-24)