

[临 床]

温阳活血法联合常规治疗对阳虚血瘀型 3~4 期慢性肾脏病患者的临床疗效

赵爱萍¹, 吴洋洋², 吴 竞¹, 丘余良¹, 何姜兰¹
(1. 福建中医药大学附属人民医院肾内科, 福建省中西医结合肾病重点实验室, 福建 福州 350004;
2. 福建中医药大学附属第二人民医院肾内科, 福建 福州 350003)

摘要: **目的** 探讨温阳活血法联合常规治疗对阳虚血瘀型 3~4 期慢性肾脏病患者的临床疗效。**方法** 80 例患者随机分为治疗组和对照组, 每组 40 例, 对照组给予常规治疗, 治疗组在对照组基础上加用温阳活血法 (真武汤联合桃核承气汤), 3 个月为 1 个疗程。然后, Pearson 分析考察不对称二甲基精氨酸 (ADMA) 与肾功能指标的相关性, 观察 2 组临床疗效、肾功能指标、不良反应。**结果** 治疗组总有效率显著高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2 组血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、ADMA 显著降低 ($P<0.05$), 估算肾小球滤过率 (eGFR) 显著升高 ($P<0.05$), 以治疗组更显著 ($P<0.05$)。Scr、BUN 与 ADMA 呈正相关性 ($P<0.05$), 而 eGFR 与后者呈负相关性 ($P<0.05$)。2 组均未发现明显不良反应。**结论** ADMA 可作为阳虚血瘀型 3~4 期慢性肾脏病患者肾功能损伤程度的预测因子。温阳活血法能明显改善患者肾功能及 ADMA 水平, 安全性良好。
关键词: 温阳活血法; 常规治疗; 3~4 期慢性肾脏病; 阳虚血瘀型
中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)01-0070-05
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.01.015

Clinical effects of Warming Yang and Promoting Blood Circulation Method combined with conventional treatment on patients with stage 3-4 chronic kidney disease due to Yang Deficiency and Blood Stasis

ZHAO Ai-ping¹, WU Yang-yang², WU Jing¹, QIU Yu-liang¹, HE Jiang-lan¹
(1. Fujian Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Nephropathy; Department of Nephrology, People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, China; 2. Department of Nephrology, The Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China)

ABSTRACT: AIM To explore the clinical effects of Warming Yang and Promoting Blood Circulation Method combined with conventional treatment on patients with stage 3-4 chronic kidney disease due to Yang Deficiency and Blood Stasis. **METHODS** Eighty patients were randomly divided into control group for 3-month conventional treatment and treatment group for 3-month treatment of Warming Yang and Promoting Blood Circulation Method (Zhenwu Decoction combined with Taohe Chengqi Decoction) on the basis of the conventional treatment, 40 cases in each group. Subsequently, the investigation of correlations between asymmetric dimethylarginine (ADMA) and renal function indices by using Pearson analysis and observation of the clinical efficacy, renal function indices, adverse reactions in both groups were practiced. **RESULTS** The treatment group demonstrated significantly higher total effective rate than the control group ($P<0.05$). Both groups shared significantly decreased post-treatment serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN) and ADMA ($P<0.05$), and markedly increased estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($P<0.05$), which was particularly obvious in the treatment group ($P<0.05$). Positive correlations between Scr and ADMA, BUN and ADMA ($P<0.05$), and a negative correlation between eGFR

收稿日期: 2018-05-09
基金项目: 福建省卫生厅中医药科研课题 (wzsb201303)
作者简介: 赵爱萍 (1981—), 女, 硕士, 副主任医师, 从事肾病综合征、慢性肾衰竭及血液透析的临床研究。Tel: 13705065230, E-mail: zhaipi008@sina.com

and ADMA ($P < 0.05$) were all observed. No obvious adverse reactions were found in the two groups.

CONCLUSION ADMA, the predictor of renal function damage degree in patients with stage 3-4 chronic kidney disease due to Yang Deficiency and Blood Stasis demonstrates obvious improvement of patients' renal function managed by Warming Yang and Promoting Blood Circulation Method, and the good safety of the method.

KEY WORDS: Warming Yang and Promoting Blood Circulation Method; conventional treatment; stage 3-4 chronic kidney disease; Yang Deficiency and Blood Stasis

慢性肾脏病是我国常见内科疾病，临床将其分为1~5期，其中3~4期患者肾损伤明显加重，常发生多种并发症，若不及时有效治疗将迅速发展为5期肾衰竭，威胁患者生命^[1-2]，故给予充分干预以延缓病情进展是治疗重点^[3]。阳虚血瘀型慢性肾脏病是常见的辨证类型，中医认为其病因多为浊毒内盛、脾肾阳虚，应标本兼治，既脾肾兼顾、气血双补，也应化浊除湿、解毒化瘀^[4]。

在慢性肾脏病进展中，机体常伴有抗氧化物质丢失，致使脂质过度氧化，并通过氧化还原反应机制产生不对称二甲基精氨酸（ADMA）。付丽娜等^[5]对1~4期慢性肾脏病患者发病机制进行研究，认为ADMA参与了慢性肾脏病进展，通过监测其水平并采取有效措施可能是治疗3~4期慢性肾脏病的突破口。因此，本研究采用温阳活血法治疗阳

虚血瘀型3~4期慢性肾脏病患者，观察该方法治疗效果，以及ADMA与慢性肾脏病患者肾功能指标的关系，旨在探讨中药干预治疗的可能机制，并为相关临床治疗提供理论依据，现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2015年1月至2016年8月收治于福建中医药大学附属人民医院肾病科阳虚血瘀型慢性肾脏病3~4期患者80例，随机分为治疗组和对照组，每组40例，2组在性别、年龄、疾病分期、原发病类型方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性，见表1。另外，选取本院健康体检人员20例作为健康组，其中男性12例，女性8例，年龄56~75岁，平均(63.35±12.48)岁。本研究经院伦理委员会审核，所有参与人员均签署知情同意书。

表 1 2组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

组别	性别/例		年龄/岁	疾病分期/例		原发病类型/例			
	男	女		3期	4期	慢性肾小球肾炎	糖尿病肾病	高血压肾病	狼疮性肾炎
治疗组	16	24	64.52±12.00	17	23	18	17	4	1
对照组	17	23	65.50±13.11	21	19	21	15	3	1

1.2 诊断标准

1.2.1 西医 参照《慢性肾脏病评估及管理临床实践指南》^[6]，存在以下1项异常即可诊断为慢性肾脏病：①肾脏损伤，肾小管病变、影像学检查异常、病理学检查异常、肾移植病史或血、尿成分异常持续时间≥3个月；②估算肾小球滤过率（eGFR）≥15 mL/(min·1.73 m²)且<60 mL/(min·1.73 m²)，持续时间≥3个月。

1.2.2 中医 参照《中药新药临床指导原则》^[7]，①阳虚证：主症为畏寒肢冷、气短懒言、食少纳呆、倦怠乏力、腰膝酸软，次症为夜尿清长、大便不实、脉搏沉细、舌边有齿痕；②血瘀证：主症为腰部冷痛或刺痛、面色晦暗、舌边有瘀点或瘀斑，次症为少腹冷痛或刺痛、尿道涩痛、肢体麻木、肌肤甲错。根据证候次症的轻、中、重度分别评为1、2、3分，主症则分别评为2、4、6分，累积分

数为总积分，若≥8分即可诊断为阳虚血瘀型。

1.3 纳入标准 符合“1.2”项下诊断标准^[6-7]；未进行血透或腹透治疗；能配合完成本次研究；3个月内未参加其他临床试验。慢性肾脏病分期标准见表2。

表 2 慢性肾脏病分期标准

Tab. 2 Staging standard for chronic kidney disease

分期	肾小球滤过率	eGFR/ [mL·(min·1.73 m ²) ⁻¹]
1期	正常或增高,但有证据表明肾脏已损害	≥90
2期	轻度降低	60~89
3期	中度降低	30~59
4期	重度降低	15~29
5期	极低,并发展成肾功能衰竭	<15

1.4 排除标准 合并尿路梗阻、急性感染等急性肾损伤者；伴有心、脑、造血系统等严重原发性疾病者；对本研究药物过敏者；患有精神病史者。

2 方法

2.1 给药

2.1.1 对照组 采取低磷、低盐、低脂及优质低蛋白饮食^[3]，根据患者营养情况给予复方 α-酮酸，高血压者给予除血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）及血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂（ARB）以外的药物降压，糖尿病者给予胰岛素控制血糖，水肿者给予呋塞米利尿，合并酸代谢者给予碳酸氢钠纠正酸中毒，合并矿物质及骨代谢紊乱者口服骨化三醇，贫血者给予促红细胞生成素（EPO）纠正贫血。3 个月为 1 个疗程，然后进行效果评价。

2.1.2 治疗组 在对照组基础上加用温阳活血法（真武汤联合桃核承气汤），组方肉苁蓉 15 g，桃仁 12 g，生姜、芍药、茯苓 9 g，白术、大黄、桂枝、甘草 6 g，炮附子 3 g，并随症加减。湿蕴困脾者，加陈皮 6 g，茵陈、白术 9 g；风寒表证者，加白芷、苏叶 9 g；水肿严重者，加玉米须 12 g、猪苓 9 g；夜尿多且清长者，加五味子 9 g、益智仁 9 g；粪质稀薄者，加肉豆蔻 9 g、干姜 9 g，大黄减至 3 g，每天 1 剂，早晚 2 次餐后温服，每次 200 mL，3 个月为 1 个疗程，然后进行效果评价。

2.2 中医证候疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]，将中医证候疗效分为痊愈（证候积分减少≥95%，中医临床症状、体征基本消失）、显效（证候积分减少≥70%，中医临床症状、体征明显改善）、有效（证候积分减少≥30%，中医临床症状、体征均有好转）、无效（证候积分减少<30%，中医临床症状、体征均无明显改善，甚至加重）。总有效率 = [（痊愈 + 显效 + 有效）/总例

数] ×100%。

2.3 观察指标 按照 MDRD 公式法^[8]估算 eGFR，苦味酸法测定血肌酐（Scr），酶速率法测定尿素氮（BUN），酶联免疫吸附试验测定 ADMA。治疗期间，观察患者三大常规（血液、尿液、粪便）、肝功能、心电图等指标。

2.4 统计学分析 通过 SPSS 20.0 软件进行处理，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用 *t* 检验；计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验，相关性分析采用 Pearson 分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 治疗前 ADMA 治疗前，慢性肾脏病患者 ADMA 为 (14.78±4.12) mmol/L，显著高于健康体检人员 [(6.71±4.90) mmol/L] (*P* < 0.05)。

3.2 临床疗效 治疗组总有效率为 90.00%，显著高于对照组 (65.00%)。见表 3。

表 3 2 组临床疗效比较 (*n* = 40)

Tab. 3 Comparison of clinical efficacy between the two groups (*n* = 40)

组别	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/[例(%)]
治疗组	1	29	6	4	36(90.00)*
对照组	0	13	13	14	26(65.00)

注：与对照组比较，* *P* < 0.05

3.3 Scr、BUN、eGFR、ADMA 与治疗前比较，治疗后 2 组 Scr、BUN、ADMA 显著降低 (*P* < 0.05)，eGFR 显著升高 (*P* < 0.05)，以治疗组更显著 (*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 2 组 Scr、BUN、eGFR、ADMA 比较 ($\bar{x} \pm s$ ，*n* = 40)

Tab. 4 Comparison of Scr, BUN, eGFR and ADMA between the two groups

组别	时间	Scr/(μmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	eGFR/[mL·(min·1.73 m ²) ⁻¹]	ADMA/(mmol·L ⁻¹)
治疗组	治疗前	224.92±35.77	10.28±2.22	28.75±4.28	14.55±2.63
	治疗后	167.35±26.38* [#]	8.08±1.79* [#]	36.54±5.01* [#]	7.18±1.90* [#]
对照组	治疗前	221.43±33.56	10.24±2.21	28.57±4.20	14.82±2.70
	治疗后	194.74±29.25*	9.10±2.00*	32.70±4.60*	10.23±2.43*

注：与同组治疗前比较，* *P* < 0.05；与对照组治疗后比较，[#] *P* < 0.05

3.4 ADMA 与 eGFR、Scr、BUN 的相关性 治疗前，Scr、BUN 与 ADMA 呈正相关性 (*r* = 0.660、0.643，*P* < 0.05)，eGFR 与后者呈负相关性 (*r* = -0.546，*P* < 0.05)；治疗后，Scr、BUN 与 ADMA 呈正相关性 (*r* = 0.774、0.404，*P* < 0.05)，eGFR 与后者呈负相关性 (*r* = -0.386，*P* < 0.05)。见图 1~2。

3.5 安全性评价 治疗期间，所有患者均未出现明显不适，治疗前后三大常规（血液、尿液、粪便）、肝功能、心电图无明显变化。

4 讨论

在慢性肾脏病进展中，患者机体大多产生氧化应激反应，并伴有抗氧化物质丢失，导致脂质过度氧化^[9]，产生氧化型低密度脂蛋白，进一步上调

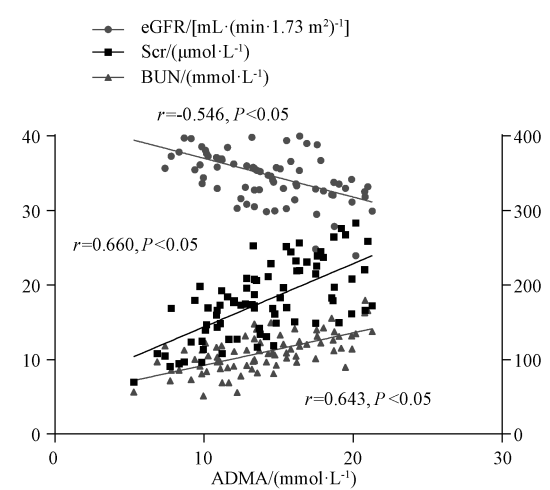


图 1 治疗前相关性散点图

Fig. 1 Correlation scatter plots before the treatment

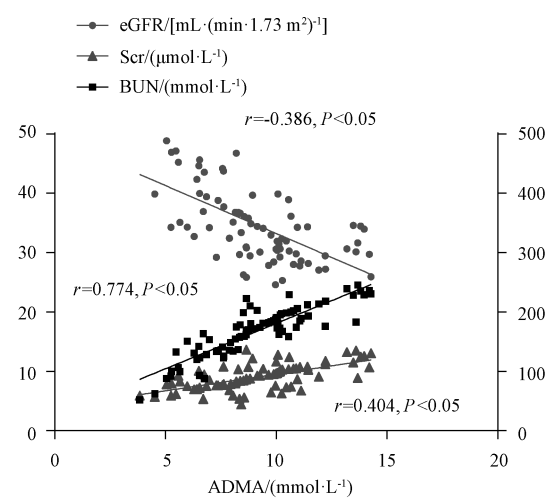


图 2 治疗后相关性散点图

Fig. 2 Correlation scatter plots after the treatment

内皮细胞 I 型蛋白甲基转移酶基因表达，从而增加 ADMA 水平^[10-11]。本研究发现，慢性肾脏病患者血清 ADMA 显著高于健康人员 ($P<0.05$)，提示它可能与慢性肾脏病关系密切，这与 Rao 等^[12]报道一致。

Scr、BUN、eGFR 是临床监测肾功能的主要指标，其中 Scr 是肌肉在体内代谢的产物，主要通过肾小球滤过排出体外，其水平可反映肾小球的滤过功能；BUN 也是从肾小球滤过排出的化合物，其水平升高表明肾功能受损；eGFR 是指单位时间内两侧肾脏生成的超滤液量，是衡量肾功能的重要指标，三者能有效反映肾功能及慢性肾脏病病情变化。若 ADMA 与这 3 个肾功能指标存在关联，则表明其水平与慢性肾脏病关系密切，故本研究进行了相关性分析，发现 Scr、BUN 与 ADMA 呈正相关

性 ($P<0.05$)，eGFR 与后者呈负相关性 ($P<0.05$)，并且治疗后 Scr 与 ADMA 的相关性系数高于治疗前，eGFR 与 ADMA 的相关性系数低于治疗前，表明 ADMA 水平与慢性肾脏病肾功能变化密切相关，可反映患者病情严重程度，这对病情评估和治疗方案制定具有指导意义。国外研究^[13]显示，早期慢性肾脏病患者血清 ADMA 水平与 eGFR 呈负相关性，与本研究结果一致；Alan 等^[14]发现，患者 ADMA 水平与肾功能下降速度有关，也与本研究结果相符，由此可知，ADMA 作为氧化应激产物能反映肾功能损伤程度，可作为慢性肾脏病进展的预测因子。因此，在临床治疗中可通过检测 ADMA 水平变化给予相关治疗措施，以缓解肾脏组织过度氧化应激状态，进而延缓慢性肾脏病进展。

中医将慢性肾脏病归属为“虚劳”“尿浊”“水肿”“尿血”等范畴。朱辟疆^[15]认为，浊毒内盛、脾肾阳虚、三焦壅滞为慢性肾脏病的基本病机，处方先鼓动气血以温通上焦，其次攻补兼施以化通中焦，最终助阳生火以重温下焦，从而达到脾虚得补、肾阳得助、浊毒得泻之功效；王济生^[16]认为，慢性肾脏病以先天脾之亏虚、后天肾之衰微、瘀毒浊邪蕴生、气血生成乏源为主，治疗重点在于脾肾兼顾、气血双补以治本，化浊除湿、解毒化瘀以治标；本研究认为，在慢性肾脏病发展过程中标本虚实是其病理性质，脾肾气耗损，湿浊内生，发病日久入络，进而导致阳气虚衰、瘀血内滞，故以温阳与活血为主要治疗措施，选择真武汤与桃核承气汤化裁。其中，真武汤乃君之炮附子、臣之茯苓、佐之芍药所化生，炮附子清热降火，下焦得运，饮邪自除；茯苓渗湿化水，白术苦燥运脾，两药配伍达到调脾之功效；生姜助炮附子以扶阳，同兼散气行水之效^[17]。桃核承气汤主要由君之桃黄、臣之芒硝、使之甘草组成，桃仁苦平微甘，兼有破血化瘀及祛瘀生新之效，大黄可清热凉血，祛瘀生新，两药同用可加强活血化瘀之功；芒硝桂枝，一寒一温，一咸一辛，既可防寒凉以伤中，又能助桃黄行瘀去，硝黄具有泻下作用，甘草甘平，可缓硝黄之急；芍药敛阴舒筋，联合诸药，可温补脾阳，化腾湿饮。

结果显示，治疗组临床疗效明显高于对照组 ($P<0.05$)，2 组患者肾功能均得到一定改善，但治疗组在降低 Scr、BUN，以及升高 eGFR 方面明显优于对照组 ($P<0.05$)，可知在西药基础上联合温阳活血法可提高治疗效果，改善肾功能，其原因

可能与温阳活血法中多种有效成分有关：附子对肾脏入球、出球小动脉均具有扩张作用，从而改善肾脏微循环^[17]；大黄可抑制系膜细胞增生，减少血脂、BUN 生成，进而降低蛋白外泄，推迟肾脏进展^[18]。而且，治疗后 2 组 ADMA 水平较治疗前均明显降低（ $P < 0.05$ ），以治疗组更显著（ $P < 0.05$ ），表明温阳活血法在降低机体氧化应激程度方面更具优势，由此推测，抑制机体氧化应激反应可能是温阳活血法的作用机制，茯苓皮中三萜可抑制多种氧自由基^[19]，甘草中异甘草素兼有抗炎、抗氧化、抗组胺等多种药理活性^[20]，生姜、附子同样是高效的抗氧化中药。总之，温阳活血法可抑制 ADMA 产生和氧化应激反应，进而改善肾功能指标，延缓慢性肾脏病进展。

综上所述，ADMA 与阳虚血瘀型 3~4 期慢性肾脏病进展密切相关，可作为患者肾功能损伤程度的预测因子；温阳活血法治疗效果显著，可明显减轻患者症状，改善肾功能，安全性良好，值得临床推广应用。

参考文献：

[1] 张蜜蜜, 赵 艳, 朱英莉. 个体化低蛋白饮食干预对慢性肾脏病患者肾功能的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(4): 384-391.

[2] Yang C W. Leptospirosis renal disease: emerging culprit of chronic kidney disease unknown etiology[J]. *Nephron*, 2018, 138(2): 129-136.

[3] 中国非公立医疗机构协会肾脏病透析专业委员会. 中国常染色体显性多囊肾病临床实践指南[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(10): 580-588.

[4] 王会玲, 胡伟锋. 中医药在慢性肾脏病不同分期的合理应用[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2017, 6(2): 49-53.

[5] 付丽娜, 陈孟华. 非糖尿病慢性肾脏病 1~4 期患者血尿酸与非对称二甲基精氨酸的关系[J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(1): 59-62.

[6] 侯金花, 蒋 琦, 刘志红. 2017KDIGO 临床实践指南更新：慢性肾脏病矿物质与骨异常诊断、评估、预防和治疗[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2017, 26(5): 462-466.

[7] 周 贝, 刘亚琳, 唐健元, 等. 我国中药新药临床研究技

术指导原则体系发布概况[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(18): 1850-1852.

[8] 严陈燕, 邬步云, 徐 琳, 等. 慢性肾脏病患者不同 eGFR 公式的结果差异研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(4): 249-257.

[9] 肖 菲, 戴欢子, 张建国, 等. IgA 肾病伴高血压患者血压节律异常与肾脏结构和功能损伤的关系[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(9): 608-611.

[10] Testa A, Mallamaci F, Leonardis D, *et al.* Synergism between asymmetric dimethylarginine (ADMA) and a genetic marker of uric acid in CKD progression[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(2): 167-172.

[11] Park M J, Oh K S, Nho J H, *et al.* Asymmetric dimethylarginine (ADMA) treatment induces apoptosis in cultured rat mesangial cells via endoplasmic reticulum stress activation. [J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(6): 662-670.

[12] Rao P V L N S, Bitla A R. Simultaneous determination of arginine, citrulline, and asymmetric dimethylarginine in plasma by reverse-phase high-performance liquid chromatography [J]. *J Lab Physicians*, 2017, 9(4): 243-248.

[13] İn E, Deveci F, Kaman D. Assessment of heat shock proteins and endothelial dysfunction in acute pulmonary embolism[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(4): 378-383.

[14] Alan C, Kurt H A, Topaloglu N, *et al.* Nitric oxide and asymmetric dimethyl arginine (ADMA) levels in an experimental hydronephrotic kidney caused by unilateral partial ureteral obstruction[J]. *Int Braz J Urol*, 2016, 42(3): 614-620.

[15] 朱辟疆, 刁金凤. 慢性肾脏病中医药治疗应重视清利湿热、活血化瘀药物的应用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(10): 908-909.

[16] 崔明晓, 王济生. 王济生治疗慢性肾脏病临床经验总结[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(11): 1513-1516.

[17] 王汝建. 参苓白术散合熟附子（30g）治疗老年脾肾阳虚泄泻随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(7): 17-19.

[18] 王少杰, 李晓洁, 徐志猛, 等. 大黄素对小鼠急性脂肪肝的改善作用[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(1): 89-95.

[19] 李 慧, 黄 帅, 单连海, 等. 茯苓皮中三萜酸类成分的研究[J]. 华西药理学杂志, 2016, 31(1): 6-10.

[20] 胡晓慧, 代向东, 李来来, 等. 生甘草与炙甘草的抗氧化能力比较研究[J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(2): 114-117.