

# 真武汤加味治疗糖尿病肾病Ⅳ期 水肿患者的临床观察※

● 黄 芳 郑胜龙 刘春明

**摘 要** 目的:观察真武汤加味对糖尿病肾病Ⅳ期伴水肿患者尿量、血电解质及血清白蛋白的影响,探寻治疗糖尿病肾病水肿更有效、副作用更小的方法。方法:将诊断为糖尿病肾病Ⅳ期,同时伴水肿患者 70 例随机分为试验组和对照组各 35 例。对照组给予西药常规治疗,试验组在对照组治疗方案的基础上予中药真武汤加味口服,观察疗程为 14 天。记录患者治疗前后的 24 小时尿量、水肿分级,检测血钾、血钙、血白蛋白水平。结果:(1)两组患者治疗后的 24h 尿量、24h 入量、体重、血清白蛋白与治疗前比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );试验组的血钙与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,试验组的 24h 尿量、体重、血清白蛋白、血钾与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );(2)治疗结束时,试验组患者水肿程度较对照组轻( $P < 0.05$ );试验组较对照组水肿完全消退时间短( $P < 0.05$ );(3)试验组患者治疗后低钾、低钠及低钙血症发生率均较对照组低( $P < 0.05$ )。结论:真武汤加味方能减轻糖尿病肾病Ⅳ期患者的水肿程度,升高血白蛋白,并能减少血清电解质紊乱的发生率。

**关键词** 真武汤 中西医结合治疗 糖尿病肾病 水肿

糖尿病肾病是 1 型和 2 型糖尿病临床最为主要的微血管并发症之一,也是决定患者预后的重要因素。据美国、日本及多个欧洲国家统计资料表明,糖尿病肾病已成为终末期肾病的首位病因<sup>[1,2]</sup>。在糖尿病肾病Ⅳ期,即临床糖尿病肾病期,大部分患者除了具有原发性肾病综合征的临床特点外,其水肿症状更加明显。由于血管内皮损伤、细胞因子及  $LI^+ - Na^+$  协同转运子活力过高等因素的参与,其水肿的治疗是临床的难点。西药利尿药的过度使用也带来水电解质紊乱及肾功能损伤的临床问题。因此,在降糖、降压、调脂的基础上如何快速安全有效地减轻患者全身水肿是治疗糖尿病肾病的重点。而中西医结合治疗在这一方面具有独特优势,真武汤是《伤寒论》中温阳化气利水的经典方剂,对于糖尿病肾病脾肾阳虚型水肿具有良好疗效。现将真武汤加味治疗糖尿病肾病Ⅳ期伴水肿患者的临床观察报道如下。

※基金项目 福建省卫生计生委中医药科研课题 (No. 2017FJZYLC109)

• 作者单位 福建省福安市中医院 (355000)

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 6 月~2017 年 5 月福建省福安市中医院内科住院诊断为糖尿病肾病Ⅳ期,证属脾肾阳虚的水肿患者 70 例,随机分为实验组和对照组各 35 例。试验组患者男性 20 例,女性 15 例;年龄 43~64 岁,平均  $(49.5 \pm 5.2)$  岁;病程 7.2~21.3 年,平均病程  $(13.5 \pm 5.3)$  年。对照组男性 21 例,女性 14 例;年龄 42~65 岁,平均  $(48.3 \pm 4.6)$  岁;病程 6.9~22.5 年,平均病程  $(12.3 \pm 6.1)$  年。两组患者一般资料经统计分析无统计学差异( $P > 0.05$ )。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 糖尿病肾病诊断标准参照中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组制定的《糖尿病肾病防治专家共识(2014 版)》<sup>[3]</sup>:①大量蛋白尿;②糖尿病视网膜病变伴任何一期慢性肾脏病;③在 10 年以上的糖尿病中出现微量白蛋白尿,即尿白蛋白  $> 30\text{mg}/24\text{h}$  或尿白蛋白肌酐比  $> 30\text{mg}/\text{g}$ 。糖尿病肾病临床分期参照 1987 年 Mogensen 提出的糖尿病

肾病Ⅳ期标准:①临床(显性)糖尿病肾病期,进展性显性蛋白尿,部分表现为肾病综合征,病理表现为肾小球硬化,肾小管萎缩及间质纤维化。②肾小球滤过率为15~30ml/min。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照《中医内科常见病诊疗指南中医病证部分》<sup>[4]</sup>中水肿病脾肾阳虚型诊断标准:颜面浮肿,四肢肿胀,以腰以下尤甚,按之凹陷难起,可伴有心悸、气喘,或伴腰部寒冷、酸痛,神疲乏力,四末不温,尿量少,面色㿔白,舌质淡、舌体胖或边有齿痕,舌苔白。脉沉细或者沉弱。

1.2.3 水肿分级标准 参照《诊断学》<sup>[5]</sup>:①轻度:仅见于眼睑、眶下软组织、胫骨前、踝部皮下组织,指压后可见组织轻度下陷,平复较快;②中度:全身组织均可见明显水肿,指压后可见明显的或较深的组织下陷,平复缓慢;③重度:全身组织严重水肿,身体低位皮肤紧张发亮,甚至有液体渗出。此外,胸腔、腹腔等浆膜腔内可见积液,外阴部亦可见严重水肿。

1.3 纳入标准 ①年龄18~65岁,男女不限;②符合西医糖尿病肾病诊断标准并符合糖尿病肾病Ⅳ期的分期标准;③中医诊断符合水肿病,辨证为脾肾阳虚型患者;④同意参加临床观察并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①纳入时合并有糖尿病酮症酸中毒或者高渗患者;②美国纽约心脏病协会心脏功能分级为Ⅲ级及以上患者;③合并感染、肝功能异常及肿瘤患者;④妊娠期或哺乳期患者;⑤合并高尿酸血症患者;⑥合并电解质紊乱患者。

## 1.5 治疗方法

1.5.1 一般治疗 ①对所有纳入患者行规范的糖尿病健康教育,戒烟酒,合理运动,控制体重;②严格糖尿病饮食,低钠饮食:每日摄入总热量控制在125.5~146.5kJ/kg,根据BMI适当调整;限制钠盐每日摄入量2000~2400mg;③配合优质低蛋白饮食,每日蛋白质摄入量控制在0.6~0.8g/kg。

1.5.2 对照组治疗 治疗方案参照《糖尿病肾病防治专家共识(2014版)》<sup>[3]</sup>:①控制血糖,HbA1c目标一般不超过7%;因本次研究纳入患者eGFR在15~30ml/min,应根据糖尿病肾脏疾病口服药物用药原则,酌情选择经肾脏代谢及排泄较少的降糖药或胰岛素治疗;②控制血压:血压控制目标为130/

80mmHg。首选CCB类降压药,降压未达标时,联合除肾素抑制剂外的其他降压药;③纠正脂代谢紊乱:首选口服他汀类药,如阿托伐他汀10mg qn;混合性高脂血症酌情联合使用不同类别调脂药;④利尿剂治疗:首选呋塞米,若口服利尿效果不显,改为静脉注射呋塞米或者其他袢利尿剂,如出现电解质紊乱者予以纠正。

1.5.3 试验组治疗 试验组治疗是在对照组治疗基础上,加用康仁堂制药有限公司生产的中药颗粒剂,处方以真武汤为主加味。药用:制附子9g,白术9g,茯苓15g,生姜9g,白芍12g,车前草15g,玉米须15g。每日1剂,分2次,早晚饭后温开水50mL冲服。

1.6 疗程与观察指标 两组均以2周为1个疗程;观察两组患者治疗前后的水肿程度、水肿消退时间、24小时尿量、空腹血糖、血清白蛋白、糖化血红蛋白、肾功能、电解质。

1.7 统计学处理 采用SPSS24.0统计软件进行分析,计量资料首先检验其是否符合正态性分布,符合正态性分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用独立样本 $t$ 检验;偏态分布计量资料以中位数表示。计数资料的分析采用Pearson $\chi^2$ 检验,等级资料的分析采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 脱落病例 观察期间,试验组有2例,对照组1例患者未按规定治疗方案用药脱落。完成试验研究的患者共67例,其中试验组33例,男性20例,女性13例;对照组34例,男性21例,女性13例。两组患者在治疗期间均未见明显肝肾损害。

2.2 两组患者临床及实验室指标比较 试验组与对照组患者治疗前在体重、24h尿量、24h入量、血清白蛋白、电解质及血糖、血肌酐方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者治疗后的24h尿量、24h入量、体重、血清白蛋白与治疗前比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );试验组的血钙与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,试验组的24h尿量、体重、血清白蛋白、血钾与对照组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表 1 两组患者临床及实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

观察指标	试验组(n=33)		对照组(n=34)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
24h 尿量(mL)	980.5 ± 165.5	1891.5 ± 220.5 <sup>△▲</sup>	975.5 ± 185.5	1500.0 ± 200.0 <sup>△</sup>
24h 入量(mL)	776.5 ± 156.5	1350.0 ± 150.0 <sup>△</sup>	758.5 ± 182.5	1340.0 ± 168.2 <sup>△</sup>
体重(kg)	63.23 ± 6.41	56.22 ± 6.11 <sup>△▲</sup>	64.32 ± 7.40	61.21 ± 5.60 <sup>△</sup>
血清白蛋白(g/L)	25.62 ± 4.53	31.32 ± 5.32 <sup>△▲</sup>	24.12 ± 6.25	27.11 ± 3.41 <sup>△</sup>
血钾(mmol/L)	4.02 ± 0.32	4.52 ± 0.41 <sup>▲</sup>	4.05 ± 0.43	3.93 ± 0.52
血钠(mmol/L)	136.61 ± 4.12	140.02 ± 2.21	136.86 ± 4.12	138.22 ± 4.31
血钙(mmol/L)	1.97 ± 0.21	2.23 ± 0.36 <sup>△</sup>	1.96 ± 0.32	2.01 ± 0.32
血肌酐(μmol/L)	262.32 ± 25.22	250.85 ± 6.51	256.39 ± 20.94	268.37 ± 9.33

注:与治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$

2.3 两组患者水肿情况比较 试验组与对照组治疗前水肿程度比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗结束时,两组患者水肿程度均较治疗前轻( $P < 0.05$ ),试验组比对照组水肿程度下降更明显( $P < 0.05$ )。见

表 2。试验组水肿完全消退患者 28 例,其平均消退时间为(6.35 ± 1.56)天;对照组水肿完全消退患者 17 例,其平均消退时间为(8.90 ± 2.35)天。试验组较对照组水肿完全消退时间短( $P < 0.05$ )。

表 2 两组患者水肿程度比较(例)

组别	n		重度	中度	轻度	无
试验组	33	治疗前	9	18	6	0
		治疗后 <sup>△▲</sup>	1	2	2	28
对照组	34	治疗前	10	17	7	0
		治疗后 <sup>△</sup>	3	9	5	17

注:与治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$

2.4 两组患者电解质情况比较 与治疗前比较,两组患者的低钾、低钠、低钙发生率均有降低( $P < 0.05$ );与对照组治疗后比较,试验组患者治疗后低

钾、低钠及低钙血症发生率均较对照组低( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者电解质紊乱情况比较[例(%)]

发生率	试验组(n=33)		对照组(n=34)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低钾血症	7(21.2%)	1(3.0%) <sup>△▲</sup>	8(24.2%)	5(14.7%) <sup>△</sup>
低钠血症	10(30.3%)	3(9.1%) <sup>△▲</sup>	11(32.4%)	6(17.6%) <sup>△</sup>
低钙血症	15(45.5%)	4(12.1%) <sup>△▲</sup>	15(44.1%)	10(29.4%) <sup>△</sup>

注:与治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$

### 3 讨论

糖尿病肾病临床病程中常以蛋白尿、高血压、进行性肾功能减退等为主要表现,也是尿毒症透析患者的主要病因之一。糖尿病肾病发展到Ⅳ期后多并发

明显水肿症状,甚至伴有胸腹腔、心包、阴囊水肿,严重的水肿可导致心脏负荷增加进而导致心衰,甚至可危及生命<sup>[1]</sup>。现代医学对糖尿病肾病水肿的发生机制尚未完全明了,目前认为水钠潴留、毛细血管内压增高、渗出液增多以及血浆白蛋白流失是造成糖尿病

肾病水肿的主要原因<sup>[1]</sup>,而近年来的研究认为血管内皮损伤、细胞因子及  $Li^+ - Na^+$  协同转运子活力过高及肾小管水通道蛋白的功能失调等因素参与糖尿病肾病水肿的发生<sup>[6]</sup>。由于糖尿病肾脏病患者本身肾脏的器质性病变,肾单位发生难逆性损害,且伴有血管异常改变,并涉及肾脏细胞、血管活性物质、生长因子、细胞外基质代谢等多种因素的影响,导致水肿症状顽固,难以消退。西医对于该病的水肿主要采用加强利尿的方法。根据患者对利尿反应的不同,可选择噻嗪类、袢利尿剂、保钾利尿剂,必要时配合白蛋白或者血浆以增强利尿效果。但是利尿药抵抗、肾小管损伤及水电解质紊乱也是西药利尿治疗的常见问题,因此,如何提高利尿效果,同时减少利尿药的损伤,减少水电解质紊乱是临床医生面临的重要问题。

糖尿病肾病水肿可归属于祖国医学“水肿”“消渴肾病”范畴。其病机主要为肺脾肾三脏功能失调,膀胱气化不利所致<sup>[7]</sup>。水肿病其本在肾、其标在肺、其制在脾,而肾阳不足、肾气不化,为本病之关键。糖尿病肾病水肿病位以肾为主,气血水同病,晚期以肾阳虚为主,心阳脾阳受累,毒瘀互结,易虚易实<sup>[8]</sup>。近年来,大量临床研究证实中医药辨证施治能够有效减轻糖尿病肾病水肿症状、减少蛋白尿排泄、延缓肾病进展,并且具有毒副作用小、遣方用药灵活等优点<sup>[9,10]</sup>,因此,以安全有效的中医药干预治疗糖尿病肾病,具有重要的临床价值。

真武汤是温阳利水的基础方。该方充分体现了脾肾阳虚,水气内停的病机要点,可用于阳虚水停之证,也是临床上治疗糖尿病肾病水肿不可或缺的有效方剂。方中制附子为君药,能温元阳、助肾气化以行水,故使水有所主;茯苓、白术为臣,健脾渗湿,使水有所制;佐以白芍,利小便以行水气,亦可制约附子之温燥,利水而不伤阴;生姜味辛,微温,温升阳气,辛散浊阴;水肿甚者,加车前草、玉米须加强利尿消肿。本方诸药配伍,能兼顾标本,共成温补脾肾、利水消肿之

功,使水肿得以消除。现代药理研究<sup>[11]</sup>表明,真武汤可通过干预广泛分布在肾脏的水通道蛋白 AQP1、AQP2 来调节水液代谢平衡;在机体水负荷时,可调节人体的 HPA 轴,进而抑制抗利尿激素的分泌,既可以促进钠水排泄而增强利尿反应,同时可减少液体滞留、维持水电解质代谢平衡。

本次临床观察结果显示,试验组的 24h 尿量、体重、血清白蛋白、血钾与对照组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );在水肿疗效方面上的比较,试验组水肿完全消退人数及平均消退时间均优于对照组( $P < 0.05$ )。在电解质代谢方面比较,试验组疗程结束后电解质代谢紊乱的发生率低于对照组( $P < 0.05$ )。综上所述,真武汤加味方能够有效减轻糖尿病肾病Ⅳ期患者水肿程度,维持电解质平衡,值得在临床上进一步推广使用。

## 参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:1414-1434.
- [2] Yasuhiko Tomino, Tomohito Gohda. The Prevalence and Management of Diabetic Nephropathy in Asia, Kidney Dis[J]. 2015, 1(1): 52-60.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [4] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南中医证部分[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:104-107.
- [5] 陈文彬. 诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:80.
- [6] 胡巍, 金晓明. 糖尿病肾病的临床病理学分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(6): 543-545.
- [7] 黄伯梯, 王志强, 薛振怀. 益气温阳利水治疗糖尿病肾病水肿探析[J]. 实用中医内科杂志, 2009, 23(5): 60-61.
- [8] 巩振东. 糖尿病肾病水肿的中医药治疗研究进展[J]. 现代中医药, 2015, 35(2): 79-82.
- [9] 全小林. 糖尿病肾病水肿的中医辨证治疗[J]. 中国临床医生, 2015, 33(10): 44-46.
- [10] 王耀献. 糖尿病肾病中医基础与临床[M]. 北京:北京科学技术出版社, 2014:144-150.
- [11] 鞠静, 杜武勋. 真武汤药效物质基础及温阳利水机制研究[J]. 吉林中医药, 2016, 36(7): 719-722.

(上接第23页)

白术为大安丸,以及枳实导滞丸中用白术,都体现了治病的王道。对于便秘的治疗,最终目的不是要用药帮助泻下,而是能帮助病人自己恢复排便的功能,在治脾的基础上通下则能达到此目的,即从脾论治

便秘。

## 参考文献

- [1] 张勇, 陈琳, 仇军, 等. 高才达运用加味白术汤治疗脾虚不运型便秘经验[J]. 北

京中医药, 2015, 34(6): 446-447.

- [2] 高建忠. 大承气汤治疗内伤便秘[N]. 中国中医药报, 2011-12-21(4).

- [3] 张迎泉. 生白术可润肠通便[N]. 中国中医药报, 2009-5-8(4).