

基于络病学理论运用加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病肾病经验

任淑伟¹ 闫译文¹ 李煜焯¹ 朱清楠¹ 齐巷铂¹ 吴毛毛¹ 解建国² 王大鹏^{2*}

1.大连医科大学中西医结合学院

2.大连医科大学附属第一医院

DOI:10.32629/ffcr.v3i8.18428

[摘要] 分析基于络病学理论运用加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病肾病经验。方法：1例糖尿病肾病肾病患者给予中医诊断为消渴病（脾肾两虚，肾络痹阻），治法为健脾益肾通络，采取加味黄芪桂枝五物汤治疗。结果：患者眼睑、周身水肿减轻，气力增加，畏寒改善，口干，食欲改善，体重减轻，血肌酐及蛋白尿逐渐下降，一般状态佳。结论：从络病学角度辨证结合伤寒论经方理论，应用加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病肾病治疗具有显著疗效，有进一步研究和推广价值。

[关键词] 络病学理论；加味黄芪桂枝五物汤；糖尿病肾病；中医

中图分类号：R277.5 文献标识码：A

Experience of Treating diabetes Nephropathy with Modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction Based on the Theory of Collateralology

Shuwei Ren¹, Zewen Yan¹, Yuye Li¹, Qingnan Zhu¹, Xiangbo Qi¹, Maomao Wu¹, Jianguo Xie², Dapeng Wang^{2*}

1 College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Dalian Medical University

2 The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University

Abstract: Objective: To analyze the experience of treating diabetes nephropathy with modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction based on collateral disease theory. Methods: A case of diabetes nephropathy was diagnosed as diabetes mellitus (deficiency of both spleen and kidney, obstruction of kidney collateral) by traditional Chinese medicine. The treatment was invigorating the spleen, tonifying the kidney and unblocking collaterals, and the modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction was used to treat it. Result: The patient's eyelid and body edema decreased, strength increased, chills improved, dry mouth, appetite improved, weight decreased, blood creatinine and proteinuria gradually decreased, and the general condition was good. Conclusion: The treatment of diabetes nephropathy with modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction from the perspective of collateral disease syndrome differentiation combined with the theory of typhoid meridians and prescriptions has significant curative effect, and has further research and promotion value.

Keywords: Network disease theory; Modified Huangqi Guizhi Wuwu Tang; Diabetes nephropathy; Traditional Chinese Medicine (TCM)

引言

糖尿病肾病（DN）在中医学中属“消渴肾病”“尿浊”和“下消”等范畴，其基本病机为肾络瘀阻，夹水湿浊毒壅滞。络病学认为，气阴两虚证迁延日久，易致瘀血内生，造成脉络瘀阻，使得津液互结成痰，从而引发疾病^[1]。在 DN 发病过程中，痰浊、瘀血为其重要病理产物，两者互结内蕴，可对肾络造成阻碍，引发“络息成积”^[2-4]。导师王大鹏师从全国名老中医解建国教授，继承了解建国教授的学术思想，熟谙经典理论，并对络病学理论有深入研究，他长期从事糖

尿肾脏病中医临床工作，从络病角度入手，结合伤寒论经典理论组成加味黄芪五物汤治疗糖尿病肾病取得了良好的效果，现报道一例该法治疗的典型病例，与同道共享导师临床经验。

1 病例资料

纪某，男，56岁，2024年6月27日就诊。以“血糖升高25年，反复双下肢水肿8年，加重2周”为主诉。患者缘于25年前出现血糖升高情况，遂于我院进行就诊，经相关检查确证为2型糖尿病，予口服降糖药、胰岛素规范治疗。

8年无明显诱因出现双下肢水肿, 自服托拉塞米可好转, 未进一步诊治。

3月前患者因便血就诊于我院消化科, 查尿常规: 蛋白质(PRO) 2+↑, 葡萄糖(GLU) 1+↑; 肌酐(CRE) 126 $\mu\text{mol/L}$ ↑。

2周前患者上述症状再发, 就诊于我院门诊查尿蛋白4+, 肌酐: 144 $\mu\text{mol/L}$ ↑, 于托拉塞米口服后水肿可消退; 现为行进一步诊治收入我科。

刻下慢性病容, 眼睑、周身水肿, 患者神疲乏力, 周身凹陷性水肿, 双下肢为甚, 恶寒多汗, 口淡不渴, 胃纳欠佳, 夜寐欠佳, 大便溏结不调, 小便量少、次数减少, 体重 96kg。

入院后辅助检查: 血肌酐 173 $\mu\text{mol/L}$ ↑; 根据 CKD-EPI 公式换算 eGFR: 37.21ml/(min*1.73m²), 血红蛋白(HB) 112g/L↓, 平均红细胞容积(MCV) 87.80fL, 平均红细胞 Hb 浓度(MCHC) 318g/L; 钙(Ca) 2.09mmol/L。无机磷酸盐(P) 1.35mmol/L↑; 甲状旁腺激素(PTH) 81.95pg/ml↑。24h尿蛋白定量: 6072mg/24h, 尿蛋白谱为非选择性蛋白尿。合并眼底视网膜病变及周围神经病变。

既往 10 年前右侧肋骨肿瘤史, 肋骨部分切除, 具体不详。患高血压 20 年, 最高达 180/100mmHg, 目前服用拜新同 30mg qd, 美托洛尔 50mg qd, 厄贝沙坦 0.15g qd, 血压控制在 140-150/80-90mmHg 水平。十二指肠溃疡病史 3 月。

入院诊断: 1.慢性肾脏病 3 期, 2 型糖尿病肾病、肾性贫血; 2.2 型糖尿病、2 型糖尿病性视网膜病变、2 型糖尿病性周围神经病; 3.高血压 3 级, 很高危。

中医四诊: 疲劳乏力, 水肿, 多汗, 恶寒, 食少纳呆, 大便溏结不调, 溲黄, 夜寐欠佳。舌淡嫩, 舌下静脉迂曲, 脉沉细无力。

中医诊断: 消渴病(脾肾两虚, 肾络痹阻)

治法: 健脾益肾通络。

方药: 加味黄芪桂枝五物汤:

黄芪 60g, 当归 10g, 炙甘草 6g, 桂枝 10g, 丹参 15g, 干石斛 15g, 防己 10g, 牡丹皮 15g, 熟地 10g, 山萸肉 20g, 牛膝 20g, 烫水蛭 5g, 茯苓皮 50g, 白茅根 30g, 干姜 6g。

水煎 100ml, 日 1 剂, 分 2 次服。

2024 年 8 月复诊: 患者眼睑、周身水肿减轻, 气力增加, 畏寒改善, 口干, 食欲改善, 体重减轻 10 kg, 舌淡苔白, 脉沉; 查血肌酐 182 $\mu\text{mol/L}$, 尿蛋白定量 3579mg/24h, 予上方继服, 血肌酐及蛋白尿逐渐下降, 患者近一年来血肌酐与蛋白尿变化如下图, 目前血肌酐稳定在 130-150 $\mu\text{mol/L}$ 水平, 24h 蛋白尿稳定在 2.0—3.0g 水平, 一般状态佳。

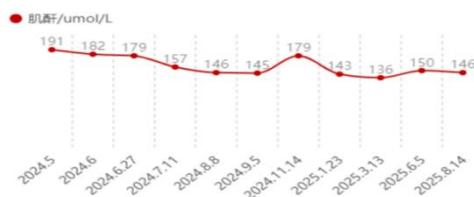


图 1

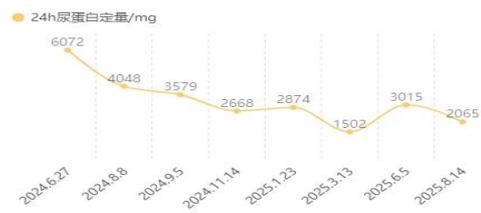


图 2

2 讨论

《黄帝内经》中言“经脉为里, 支而横者为络”明确络病学思想, 络脉为经脉分支部分的统称, 当络脉出现疾病即为络病^[5]。叶天士提出“百日久恙、血络必伤”也明确“久病入络”观点。络病主要由寒、湿、风、热等外邪入侵互结内蕴于脉络, 或情志不调、疲劳过度等对络脉造成损伤, 致气血凝滞、络脉失养^[6]。

糖尿病肾病病位在肾, 长久可对肺、脾、膀胱等系统造成损伤, 其病机较复杂, 多数学者认为早期病机以阴虚为主, 从络病学辨证, 则肾络阴虚为本、燥热为实, 两者合而引发胀^[7]。肾络由于未得阴滋而出现燥热, 伤津致水湿内停、气血瘀滞, 瘀阻肾络, 结为癥瘕引发 DN。DN 中期肾络阴虚燥热会更甚, 可逐渐发展为气阴两虚, 造成肾管失养, 气滞血瘀加剧, 阴液停积, 加上热毒化瘀, 痰、饮、毒等产物互搏难散, 最终引发络痹不通^[10-11]。

导师王大鹏教授传承解建国教授的观点: 认为气阴两虚为糖尿病肾病的主要病机, 气虚造成血瘀, 痹阻肾络, 最终引发疾病。选方时可以黄芪桂枝五物汤为基础进行加减治疗, 该方属于温里剂, 具有温经通络、和血益气等功效。方中黄芪有益卫固表、健脾补中之效, 桂枝各温经通阳、助阳化气, 芍药可敛阴止汗、养血调经, 生姜可温中散寒, 大枣可补中益气, 诸药合用可共奏补中益气、温经通阳之效。在上述方剂中予以酒大黄、水蛭、汉防己、丹参等药物加减治疗可发挥具有益气养阴、祛瘀通络之效。

现代药理亦证实, 黄芪具有抗氧化、抗肿瘤等作用, 对心脏、肾脏等进行保护作用, 可有效调控血糖血压, 并对炎症进行有效抑制, 维持肾脏内环境稳定, 避免加剧 DN 进程, 减轻肾功能损伤^[12]。目前临床较多治疗肾脏疾病的方剂均含有黄芪, 如当归黄芪汤、防己黄芪汤等。桂枝在 DN 中也具有一定治疗作用, 现代药理认为桂枝具有抗菌、抗炎、改善微循环等作用, 可对血管进行扩张, 促使冠脉流量增加, 还可对炎症细胞活化进行抑制, 阻断炎症因子释放, 通过抑制机体炎症反应减轻对肾功能的损害^[13-14]。大枣含有黄酮类、多糖等有效成分, 具有抗氧化、免疫调节、护肝等作用, 还可对心血管功能进行调节, 对巨噬、T 淋巴细胞等进行激活促使生成抗体, 促使机体抗病毒及免疫能力增强。此外大枣黄酮类化合物可发挥强效抗氧化作用, 可对自由基进行有效清除, 促使氧化应激损伤程度减轻, 并对血管进行扩张, 营养心肌细胞, 改善微循环。白芍总苷具有抗氧化、抗炎等多种作用, 动物研究证实, 白芍总苷可对炎症细胞、因子进行抑制, 促使尿蛋白下降, 可一定程度延缓 DN 进展^[15]。此外

白芍多糖还可对机体糖耐量进行改善,促使 FINS 水平有效升高,有效控制机体血糖水平,避免加重肾功能损伤程度。生姜具有降脂降糖、抗氧化、抗炎等作用,其姜黄素、姜辣素等成分对心脑血管疾病具有一定治疗作用,与桂枝、大枣等药物合用可增强抗氧化、扩血管等作用,进一步改善微循环,提高对 DN 的治疗效果。酒大黄有凉血解毒、通经逐瘀等功效,现代药理证实其化学成分蒽醌类、蒽醌类具有抗炎杀菌、抗肿瘤、降血糖、利尿、降血压、降血脂等多种作用,临床多用于慢性肾衰竭、脑血管疾病治疗中^[16]。水蛭为传统中药材,具有活血化瘀、逐瘀通经之效,多用于血瘀、中风等病证治疗中。现代药理作用证实其活性成分水蛭素可对凝血酶进行抑制,改善局部血液循环,缓解局部肿胀,并对血小板聚集进行拮抗,积极预防血栓形成,还可对心肌、肾间质纤维细胞发挥抗纤维作用。防己具有抗炎、抗肿瘤、抗纤维化等作用,其有效成分粉防己碱等可较好抑制机体炎症反应,并发挥免疫调节作用。牛膝中多糖、皂苷等活性成分具有理想抗炎、镇痛作用,可对肾脏转化因子-β1 进行抑制,促使其表达下降,从而减少尿蛋白,对患者肾功能具有一定保护作用^[17]。石斛的氨基酸、生物碱等活性成分具有抗氧化、降血糖、抗炎等作用,可促使巨噬细胞吞噬能力增强,并促使淋巴细胞大量繁殖,对机体免疫功能进行调节,促使免疫力增强^[18]。还可对自由基进行清除,抑制脂质过氧化反应,减轻过氧化损伤,对胰岛素细胞分泌进行调节,解除机体高血糖状态,维持血糖处于安全范围内,避免加剧肾损伤,但使用时应注意剂量,避免过量应用造成呼吸抑制等不良反应。丹参可使血液黏稠度下降,促使纤维蛋白降解加快,对糖代谢紊乱进行纠正,其有效成分丹酚酸 B 可促使肾纤维化相关蛋白表达下调,改善肾功能不全,对 DN 具有较好治疗作用^[19]。全方黄芪为君药,桂枝为臣药,佐以赤芍、白芍、水蛭等多种药材加减治疗,可共奏补中益气、温通经脉、活血散瘀、益气养阴等功效。

综上,从络病学角度辨证结合伤寒论经方理论,应用加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病肾病治疗具有显著疗效,有进一步研究和推广价值。

[参考文献]

[1]顾欢欢,李小娟.基于“治未病”思想探讨早期糖尿病肾病的防治.实用中医内科杂志:1-4[2023-02-16].

[2]张丹,李嘉宝,杨蕾,秦延斌.基于“久病入络”理论的益气养阴活血通络法治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J].中国医学创新,2021,18(26):87-91.

[3]Chen Y, Pu Q, Ma Y, et al. Aging Reprograms the Hematopoietic-Vascular Niche to Impede Regeneration and Promote Fibrosis[J]. Cell Metab. 2021 Feb 2;33(2):395-410.

[4]任美芳,吴振华,辛鑫,等.探究“久病入络”理论对糖尿病肾脏病诊治的影响[J].河北中医医学报,2022,37(5):26-29.

[5]张副兴,祝雨田,季也民.黄芪桂枝五物汤提取工艺与

药理作用进展[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(6):242-244.

[6]袁海建,李卫,金建明,等.桂枝汤化学成分、药理作用机制与临床应用研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(23):4556-4564.

[7]李静华,赵玉堂,郭玉成,等.桂枝汤对四氧嘧啶致糖尿病小鼠模型的降糖作用[J].承德医学院学报,2006(2):152-153.

[8]郭林,杨宇峰,石岩.赤芍对糖尿病肾病保护作用及其机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(12):217-220.

[9]吴玲芳,王子墨,赫柯芊,等.赤芍的化学成分和药理作用研究概况[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(18):198-206.

[10]张燕丽,田园,付起凤,等.白芍的化学成分和药理作用研究进展[J].中医药学报,2021,49(2):104-109.

[11]崔俭杰,李琼,金其璋,等.生姜及其提取物研究进展[J].上海应用技术学院学报(自然科学版),2009,9(3):229-234.

[12]刘世军,唐志书,崔春利,等.大枣化学成分的研究进展[J].云南中医学院学报,2015,38(3):96-100.

[13]巴元明,胡刚明,王林群,等.基于大黄不同炮制方法和煎煮时间治疗慢性肾衰竭患者的理论探讨[J].世界中医药,2019,14(9):2524-2527.

[14]Junren C, Xiaofang X, Huiqiong Z, et al. Pharmacological Activities and Mechanisms of Hirudin and Its Derivatives - A Review. Front Pharmacol[J]. 2021 Apr 16;12:660757.

[15]Mo L, Zhang F, Chen F, et al. Progress on structural modification of Tetrandrine with wide range of pharmacological activities[J]. Front Pharmacol. 2022 Aug 16;13:978600.

[16]王治丹,代云飞,罗尚娟,等.铁皮石斛化学成分及药理作用的研究进展[J].华西药学杂志,2022,37(4):472-476.

[17]栾海燕,高艳华,赵晓莲,等.牛膝多糖对糖尿病肾脏保护作用的研究[J].黑龙江医药科学,2008(01):56-57.

[18]Zhang L, Han L, Wang X, et al. Exploring the mechanisms underlying the therapeutic effect of Salvia miltiorrhiza in diabetic nephropathy using network pharmacology and molecular docking[J]. Biosci Rep. 2021 Jun 25;41(6):BSR20203520.

[19]冯科冉,李伟霞,王晓艳,等.丹参化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J].中草药,2022,53(2):609-618.

作者简介:
任淑伟(1999.08-),女,汉族,河南人,硕士研究生在读,研究方向:肾脏病中医发病机制及诊治策略研究。

基金项目:
重大疑难疾病中西医临床协作项目(编号 ZDYN-2024-A-123)。