

吕仁和教授诊治糖尿病、糖尿病肾脏病及肾病综合征的常用药物分析

闫璞¹ 刘晓峰² 王世东¹ 邵凡¹ 肖永华¹ 赵进喜¹

(1 北京中医药大学第一临床医学院, 北京, 100700; 2 北京中医药大学基础医学院, 北京, 100029)

摘要 糖尿病、糖尿病肾脏病及肾病综合征均为肾病内分泌科常见病,且糖尿病与糖尿病肾脏病、糖尿病肾脏病与肾病综合征在病机、治法和临床表现等方面具有一定联系。文章从3者的用药频次出发探讨吕仁和教授的处方用药特点,体现了吕教授“古为今用,洋为中用”的思想观念和“对病论治”的治疗特色,临床疗效显著。

关键词 @ 吕仁和;糖尿病;糖尿病肾脏病;肾病综合征;用药分析

Analysis of Professor Lyu Renhe's General Medication When Treating Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Syndrome and Nephrotic Syndrome

Yan Pu¹, Liu Xiaofeng², Wang Shidong¹, Shao Fan¹, Xiao Yonghua¹, Zhao Jinxi¹

(1 Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Diabetes Mellitus, diabetic kidney disease and nephrotic syndrome are all common in department of nephrology and endocrinology, and there are certain relation among diabetes and diabetic kidney disease, diabetic kidney disease and nephrotic syndrome in terms of pathogenesis, therapy, clinical manifestation etc. In this article, we discussed the characteristics of the prescriptions that Professor Lyu Renhe made to treat the three diseases by drug frequency. It also embodies the thought of “making the past serve the present and foreign things serve China” and the therapeutic features of “treating disease due to disease principle”. And the medication has a significant clinical efficacy.

Key Words @ Lyu Renhe; Diabetes Mellitus; Diabetic kidney disease; Nephrotic syndrome; Medication analysis

中图分类号: R249; R259 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.007

近年来,糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)的患病率随着人们生活水平的提高、生活方式的变化及人口的老龄化而日益增加,据国际糖尿病联盟2013年公布的最新糖尿病流行病学数据显示^[1],全球20~79岁成年人中DM患者共有3.82亿,其中中国高达0.984亿,居全球首位。DM后期易合并多种并发症,其中20%~40%可合并糖尿病肾脏病(Diabetic Kidney Disease, DKD)^[2]。而在肾脏病中,肾病综合征(Nephrotic Syndrome, NS)同样以大量蛋白尿为其主要临床表现,每年儿童发病率约3/10万,成人约1.5/10万,一旦发病,则很难痊愈^[3]。

目前,DM及DKD的西医治疗以改善生活方式,控制血糖、血压、血脂等为主^[4-5],尚未发现能够完全阻断DKD进展的有效措施^[6]。NS在西医则以糖皮质激素及免疫抑制剂治疗为主,不良反应大,复发率

高^[7]。随着中医药的疗效得到越来越多人的认可,中医药在治疗3者方面的优势逐渐显现,不仅能降低DM患者的血糖,而且可改善DKD患者的肾功能,延缓病情发展,并能减轻NS患者应用激素所产生的不良反应^[8-10]。

首都国医名师吕仁和教授,长期从事糖尿病及其并发症、肾脏病领域的临床及科研工作,形成了鲜明的学术思想和用药特色,临床颇具疗效,求治者众多。通过临床观察和积累,目前本团队已整理出128例DM医案^[11],457例DKD医案^[12],以及202例NS医案^[13]。具体分述如下。

1 诊断标准

1.1 DM诊断标准 参照2004年版《中国糖尿病防治指南》。

1) 糖尿病症状+任意时间血浆葡萄糖水平 $\geq$

11.1 mmol/L (200 mg/dl) 或 2) 空腹血浆葡萄糖 (FPG) 水平 ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl) 或 3) OGTT 试验中, 2 h PG 水平 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl)。

1.2 DKD 诊断标准 参照 2013 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》。

I 期: 肾小球高滤过, 肾脏体积增大。II 期: 间断微量白蛋白尿, 患者休息时晨尿或随机尿白蛋白与肌酐比值 (ACR) 正常 (男 < 2.5 mg/mmol, 女 < 3.5 mg/mmol), 病理检查可发现肾小球基底膜 (GBM) 轻度增厚及系膜基质轻度增宽。III 期: 早期糖尿病肾病期, 以持续性微量白蛋白尿为标志, ACR 为 $2.5 \sim 30.0$ mg/mmol (男), $3.5 \sim 30.0$ mg/mmol (女), 病理检查 GBM 增厚及系膜基质增宽明显, 小动脉壁出现玻璃样变。IV 期: 临床糖尿病肾病期, 显性白蛋白尿。ACR > 30.0 mg/mmol, 部分可表现为肾病综合征, 病理检查肾小球病变更重, 部分肾小球硬化, 灶状肾小管萎缩及间质纤维化。V 期: 肾衰竭期。

1.3 NS 诊断标准 诊断标准参照王海燕 1996 年版《肾脏病学》。

1) 大量蛋白尿 (> 3.5 g/24 h); 2) 低白蛋白血症 (< 30 g/L); 3) 水肿; 4) 高脂血症。以上 1) 2) 2 项为诊断必备条件。

2 DM、DKD、NS 医案中的处方用药统计

具体如表 1、表 2 所示。

表 1 糖尿病、糖尿病肾脏病、肾病综合征的 处方数、总药味统计			
病种	糖尿病	糖尿病肾脏病	肾病综合征
处方数	128	457	202
总药味	210	228	135
平均药味	14	13	10

据表 1 可知, DM、DKD、NS 的平均药味分别为 14、13、10 味, 3 者的平均数为 12.33 味, 故取前 13 味进行药物频次统计, 具体如表 2 所示。

3 分析

3.1 糖尿病与糖尿病肾脏病

3.1.1 行气与活血 据表 2 可知, 丹参、牡丹皮、赤芍、川芎在 DM 和 DKD 中均出现, 且丹参、牡丹皮均位居前列。在 DM 中, 柴胡、白芍、甘草应用比例分别为 23.44%、35.94%、32.32%, 而在 DKD 中则分别降至 3.9%、10.94%、13.79%; 在 DM 中, 丹参、牡丹皮、赤芍、川芎的应用比例分别为 64.06%、46.88%、40.63%、24.22%, 而在 DKD 中则上升至 82.93%、73.30%、71.99%、39.39%。此外, DKD 中

川牛膝、泽兰、川芎、当归、熟大黄等兼具活血化瘀功效之品的应用比例亦较 DM 升高。

表 2 糖尿病、糖尿病肾脏病、肾病综合征 用药频次统计 (前 13 味)						
序号	糖尿病		糖尿病肾脏病		肾病综合征	
	药物名称	所占比例	药物名称	所占比例	药物名称	所占比例
1.	丹参	64.06%	丹参	82.93%	猪苓	77.23%
2.	牡丹皮	46.88%	牡丹皮	73.30%	羌活	60.89%
3.	川牛膝	42.19%	赤芍	71.99%	益智仁	58.91%
4.	狗脊	41.41%	太子参	54.49%	丹参	49.5%
5.	赤芍	40.63%	猪苓	53.83%	灵芝	43.56%
6.	枳壳	39.06%	泽兰	48.14%	黄芪	42.08%
7.	续断	37.5%	茯苓	45.73%	当归	39.6%
8.	白芍	35.94%	生黄芪	43.54%	茯苓	38.12%
9.	甘草	32.32%	川牛膝	42.67%	红景天	36.14%
10.	枳实	30.47%	当归	41.79%	白花蛇舌草	33.17%
11.	川芎	24.22%	川芎	39.39%	川芎	30.69%
12.	柴胡	23.44%	炒枳实	34.79%	赤芍	23.76%
13.	杜仲	23.44%	熟大黄	31.07%	牡丹皮	23.27%

分析: 吕教授依据《黄帝内经》(以下简称《内经》) 中脾瘵、消渴、消瘴的相关论述, 以及 DM 自身的发生、发展和演变规律, 主张将消渴病分为脾瘵、消渴、消瘴 3 期。消渴期即糖尿病期, 吕教授认为本期的病机为“二阳结谓之消”“二阳之病发心脾”, 是指脾瘵期 (糖尿病前期) 脾经有热, 食物转输加快, 加上胃结化热, 进而损伤脾胃, 使脾转输五谷之气能力下降, 津液停滞在脾, 复加精神高度紧张或抑郁使心神疲累, 调控无力, 导致胃肠出现结滞而发病。因情志异常是糖尿病发病的重要原因, 故加重疏肝理气之品。

吕教授将 DKD 称之为消渴病肾病, 认为其属于消瘴期 (即糖尿病并发症期), 基本病机是消渴病日久, 治不得法, 耗气伤阴, 复加以痰、热、郁、瘀互结于肾之络脉, 形成“微型癥瘕”, 逐步使肾体受损, 肾用失司, 终致肾虚虚衰, 其中血瘀贯穿于病程始终, 正如《内经》所述: “……怒则气上逆, 胸中蓄积, 血气逆留, 臄皮充肌, 血脉不行, 转而为热, 热则消肌肤……”。因此, 吕教授在应用益气养阴药的同时, 更加注重清热活血之品的应用, 体现“通、清”的基本思路。

由此可见, 二者相比, DM 以治气为主, DKD 以治血为要。“卫之后方言气, 营之后方言血”, 从卫气营血的角度而言, 吕教授认为 DKD 为 DM 的后期阶段, 病情已由气分波及到血分, 病位逐渐加深。

3.1.2 补肝肾与养心肾 据表 2 可知, 狗脊、续断、杜仲等补肝肾之品在 DM 中应用比例较高, 分别为 41.41%、37.5%、23.44%, 而在 DKD 中的应用比例

则降至 14.22%、8.32%、1.09%。太子参在 DM 和 DKD 中的应用比例分别为 20.31%、54.49%，DKD 中明显增多。

分析：《灵枢·本脏篇》有云：“心脆，则善病消瘵，热中。肺脆，则善病消瘵，易伤。肝脆，则善病消瘵，易伤。脾脆，则善病消瘵，易伤。肾脆，则善病消瘵，易伤。”吕教授认为，消瘵期不同并发症出现的原因与素体各个脏腑的脆弱程度有关，随着消渴病病情进展则容易对心、肺、肝、脾、肾相应脏器造成损害。故 DKD 的发生与肝肾受损、精血亏虚关系最为密切。狗脊、续断、杜仲为吕教授临床治疗 DM 常用药物组合，有补肝肾、强筋骨之效，多用于肝肾亏虚、冲、任、督、带经失养所致的各种腰腿疼痛。

心肾同属少阴，经络相联，精血互生，精神互用，肾元亏虚日久必延及心脉，而致心气血不足。随着 DKD 的发展，病理阶段逐渐由气到血，“微型癥瘕”形成，而影响于心。太子参味甘、微苦，性平，入心、脾、肺三经，功擅补气益脾、养阴生津。现代药理研究表明^[14-15]：太子参在降糖调脂、延缓肾小球硬化的同时兼能改善心肌功能。吕教授强调太子参擅入心经，既能补心气、养心阴，又能助心以行血，可缓解 DM 患者出现的胸闷、气短等症状，同时能保护心肌、改善供血，属“心肾同治”之意。

3.1.3 利水与泄浊 据表 2 可知，茯苓、猪苓、泽兰在 DM 中的应用比例分别为 4.55%、13.64%、13.64%；而在 DKD 中明显上升，分别达 45.73%、53.83%、48.14%；并且熟大黄、枳实等通腑泄浊药的应用比例也由 9.85%、31.06% 上升到了 31.07%、34.79%。

分析：消渴病肾病由痰、热、郁、瘀互结而致“微型癥瘕”形成，进而影响肾之气化功能，水湿、浊邪排泄减少；“六腑以通为用”，肾用失司，二便不利，湿浊邪毒无所出路，蕴结于内，势必更损肾元。《金匮要略》有言：“哕而腹满，视其前后，知何部不利，利之则愈。”实际上提出了利小便、通大便，前后分消的泄浊治疗大法^[16]。

DM 及 DKD 的治法虽均具调肝活血，但 DM 以行气活血、补益肝肾为主；而 DKD 以补气利水、活血清肝为要。一个治气，一个治血；一则补肝肾，一则养心肾。DM 及 DKD 虽同属消渴病范畴，但分期不同，临床表现有别，病机特点各异，治法相应有所不同。由此可见，吕教授在对病论治的同时也注重对病分期辨证论治，很好地体现了吕教授“六对论治”的辨证思路。

3.2 糖尿病肾脏病与肾病综合征

3.2.1 凉血活血，减轻热毒 据表 2 可知，虽然在 DKD 与 NS 的处方中均有丹参、牡丹皮、赤芍、川芎，但是其应用比例由 DKD 中的 82.93%、73.30%、71.99%、39.39% 下降至 NS 中的 49.5%、23.27%、23.76%、30.69%。

分析：丹参、牡丹皮、赤芍、川芎均为活血化瘀之品，在 DKD 中应用则是吕教授针对“肾络癥瘕”而设，重在活血化瘀。而在 NS 中应用这四味药，则是意在凉血活血，减轻激素造成的血热之势。因激素为阳热之品，应用日久易于化热入血而酿毒，瘰疬之症势必难免。《外科正宗》有言：“肺风、粉刺、酒渣鼻三名同种，粉刺属肺、酒渣鼻属脾，总皆血热郁滞不散。”

3.2.2 益气祛湿，调节免疫 据表 2 可知，灵芝、红景天及猪苓、白花蛇舌草在 DKD 中的应用比例分别为 15.97%、7.44%、53.83%、5.91%，而在 NS 中其应用比例均明显提高，分别达 43.56%、36.14%、77.23%、33.17%。其中猪苓在 NS 中位居首位。

分析：吕仁和教授认为 NS 属于中医“肾水”的范畴，其基本病机为外感内伤、饮食不节、起居无常及禀赋不足等造成人体正气亏虚，邪气内着，或气滞血瘀，阻滞不通，或痰湿邪毒留而不去，久病入络，造成气滞、血瘀、毒留，聚积于肾络，形成“肾络癥瘕”。肾络受损，直接导致肾体受损，肾用失司，出现肾主水、主气化等一系列生理功能的失调。故吕教授在治疗 NS 时强调补肾气、泄水湿的重要作用，临床常选用灵芝、红景天、猪苓、白花蛇舌草等药物。灵芝、红景天均归肾经，功擅滋补强壮、补益肾气，可助肾恢复其主气化、主水液的功能；白花蛇舌草、猪苓功擅清热利湿，可助机体排出湿浊之邪。

另一方面，西医学认为，长期超生理剂量的糖皮质激素的应用可抑制机体免疫反应，降低机体抵抗力，使得机体更易感受外邪，进而加重病情。而现代药理研究则表明^[17-20]，灵芝、红景天、猪苓、白花蛇舌草均具有调节机体免疫力的功效，可改善机体抵抗力以抵御外邪侵袭。

3.2.3 益智健脑，保护神经 据表 2 可知，羌活、益智仁的应用比例在 DKD 中分别为 1.53%、0.22%；在 NS 中明显增加，分别为 60.89%、58.91%。

分析：虽然糖皮质激素是治疗 NS 的普遍手段，但大剂量的使用会产生神经系统受损、垂体功能减退、肾上腺功能异常等全身性不良反应，令患者的生长发育、智力水平受到不同程度影响。吕仁和教授

结合中医理论和现代药理学研究,针对 NS 的治疗,临床多加用羌活、益智仁两味药,意在减轻糖皮质激素对神经系统的抑制作用,同时也能够改善患者智力和记忆力。

DKD 及 NS 虽均存在“肾络微型癥瘕”的病机特点,均需活血化癥散其癥,但 NS 还存在外源性激素的干预,因此吕仁和教授提出中医药“三段加减法”联合激素的 NS 中西医结合治疗方案^[13],强调中医药并非治其本,而在“减毒增效”,即增加激素疗效、减少不良反应、降低激素停用后疾病的复发率,体现“对病论治”之意。

4 总结

综上所述,DM 以补益肝肾、行气活血为主,从肝、肾论治;DKD 以活血利水、通腑泄热、补气养血为基,尤其重视活血化癥法的应用,强调从脾、肾、心进行论治;NS 则以清热利水、补气益智为要,从肺、脾、肾论治。

DM、DKD 及 NS 均为肾病内分泌科常见病,且 DM 与 DKD、DKD 与 NS 在病机、治法和症状表现等方面具有一定联系。吕仁和教授从中医理论及西医学研究进展出发,坚持“古为今用,洋为中用”的思想观念和“对病论治”的治疗特色,“同中求异”,根据不同疾病特点灵活选方用药,临床疗效显著。

参考文献

- [1] 魏晓,欧三桃. 综合防治,延缓进展——2014 年版《中国糖尿病肾病防治专家共识》解读[J]. 实用医学杂志,2016,32(1):1-3.
- [2] 李书婕. 基于数据挖掘的赵进喜治疗糖尿病肾脏病医案研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [3] 王志国. 肾水(原发性肾病综合征)的中医证治规律及其计算机辅助诊疗系统的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2003.
- [4] 童于真,童南伟. 中国成人 2 型糖尿病预防的专家共识精要[J]. 中国实用内科杂志,2014,34(7):671-677.

- [5] 魏晓,欧三桃. 从《中国糖尿病肾病防治专家共识》看糖尿病肾病的综合防治[J]. 糖尿病天地(临床),2016,10(6):260-262.
- [6] 张俊秀. 中医辨治糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中国医药指南. 2013,11(5):286-287.
- [7] 丁樱. 解读儿童肾病综合征诊治循证指南,论中医治疗策略[A]//中华中医药学会儿科分会. 第二十九次全国中医儿科学术大会暨“小儿感染性疾病的中医药防治”培训班论文汇编[C]. 中华中医药学会儿科分会,2012:3.
- [8] 王艳. 中医治疗糖尿病的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2012,20(10):1684.
- [9] 陈宇美. 中医辨治糖尿病肾病临床疗效观察[J]. 中国医药指南,2011,9(24):309-310.
- [10] 李新民,张极星. 中医内科治疗原发性肾病综合征的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2016,4(18):154.
- [11] 肖永华. 吕仁和教授治疗糖尿病学术思想及其传承方法的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):893-942.
- [13] 黄苗. 基于数据挖掘技术的吕仁和教授治疗原发性肾病综合征医案研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [14] 汪剑飞. 太子参药理研究新进展[J]. 实用药物与临床,2013,16(4):333-334.
- [15] 王文凯,贾静,丁仁伟,等. 太子参近年研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(12):264-267.
- [16] 庞博,傅强,赵进喜. 赵进喜辨治慢性肾功能不全经验[J]. 北京中医药,2009,28(9):678-680.
- [17] 陈伟,马飞,张琳,等. 灵芝有效成分提取及药理活性研究进展[J]. 安徽农业科学,2016,44(8):147-149,202.
- [18] 姜爱玲,张岩. 红景天苷药理作用的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2015,20(10):1161-1164,1200.
- [19] 徐硕,邱咏梅,姜文清,等. 猪苓的化学成分及生物活性研究进展[J]. 中南药学,2016,14(7):746-751.
- [20] 李波. 白花蛇舌草的化学成分和药理作用研究进展[J]. 天津药学,2016,28(5):75-78.

(2016-12-20 收稿 责任编辑:洪志强)

世界中医药学会联合会招募赴西班牙留学 & 工作人员

专业:中医临床相关专业,有临床经验者优先
年龄:32 岁及以下
待遇:底薪 + 提成
工作地点:西班牙

联系人:刘老师
联系电话:010-58650233
邮箱:itd@vip.163.com