基于“脾主腹”理论观察加味参苓白术散对腹膜透析患者腹膜功能及纤维化指标的影响

曹 曼[1]，吕 勇[2]，张 磊[2]，陈雪莉[1]

（1.安徽中医药大学研究生院，安徽 合肥 230012；
2.安徽中医药大学第一附属医院肾内科，安徽 合肥 230031）

[摘要]**目的** 基于“脾主腹”理论观察和分析加味参苓白术散对持续性不卧床腹膜透析（continuous ambulatory peritoneal dialysis，CAPD）脾虚瘀浊证患者腹膜透析功能及腹膜纤维化指标的影响。**方法** 将64例CAPD脾虚瘀浊证患者随机分为治疗组和对照组，每组32例，每组2例患者退出观察，实际每组完成30例。两组患者均予CAPD和常规对症治疗，治疗组在对照组治疗基础上加服加味参苓白术散，疗程16周。观察两组患者治疗前后中医证候积分的变化，检测并计算腹膜透析血尿素清除指数（Kt/V），评估腹膜透析充分性；测定并计算4 h透析液与血液中肌酐的浓度比值（dialysate-to-plasma ratio of creatinine，D/Pcr），评估腹膜转运功能；测定24 h腹膜透析超滤量（ultrafiltration，24hUF），评估腹膜超滤功能；测定患者治疗前后血清转化生长因子β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）和纤维连接蛋白（fibronectin，Fn）水平。**结果** 治疗组中医证候疗效优于对照组（$P<0.05$）。治疗后治疗组Kt/V、D/Pcr和24 h UF水平均较治疗前和同期对照组显著升高（$P<0.05$）；治疗后治疗组血清TGF-β1、Fn水平均较治疗前显著降低（$P<0.05$），且下降程度显著大于对照组（$P<0.05$）；治疗前后两组腹膜转运类型变化的差异无统计学意义（$P>0.05$），但治疗组低平均转运和高平均转运患者例数较治疗前增加。**结论** 加味参苓白术散可改善CAPD脾虚瘀浊证患者腹膜透析功能，提高腹膜透析充分性，其机制可能与该方降低血清TGF-β1、Fn水平，防治腹膜纤维化有关。

[关键词]加味参苓白术散；腹膜透析；脾主腹；腹膜功能；腹膜纤维化
[中图分类号]R94 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2021.03.006

腹膜透析是终末期肾脏疾病替代治疗的有效方式，但随着透析龄延长，腹膜纤维化引起腹膜功能的进行性丧失，导致透析效能下降，发生超滤衰竭，是致使腹膜透析患者退出透析的主要原因[1]。中医药防治腹膜透析相关并发症疗效确切[2]。随着腹膜透析功能的下降，腹膜透析患者普遍存在腹胀纳差、少气乏力、肢体困重等症状，与《金匮要略·水气病脉证并治》所载“脾水者，其腹大，四肢苦重，津液不生，但苦少气，小便难”相符。本研究基于“脾主腹”理论，以健脾助运、化湿祛瘀为组方法则，以古方参苓白术散为基础组成加味参苓白术散，观察该方对持续性不卧床腹膜透析（continuous ambulatory peritoneal dialysis，CAPD）脾虚瘀浊证患者腹膜透析功能及腹膜纤维化指标的影响，现报道如下。

基金项目：安徽中医药大学第一附属医院临床科学研究项目（2020yfyzc13）；第四批全国中医临床优秀人才研修项目（国中医药办人教发〔2017〕124号）

作者简介：曹曼（1995- ），女，硕士研究生

通信作者：吕勇（1972- ），男，博士，主任医师，lvyong0122@163.com

1 临床资料

1.1 中医辨证及症状量化评分标准 参照《中药新药临床研究指导原则》[3]制定。脾虚瘀浊证主症包括食少纳呆、脘腹胀满、恶心呕吐、倦怠乏力、气短懒言和肢体困重；次症有面色晦暗、肌肤甲错、口淡不渴或口中黏腻，舌淡有齿痕或瘀点，舌苔腻，脉细涩。具备3项主症，或主症2项及次症3项以上者，即可诊断。中医症状量化评分分为轻、中、重度，分别计1、2、3分。

1.2 纳入标准 ①患者年龄为18～70岁；②稳定CAPD治疗时间≥3个月；③符合脾虚瘀浊证中医辨证标准。

1.3 排除标准 ①腹膜透析时间<3个月；②存在消化道出血、心力衰竭、肝硬化等严重并发疾病；③伴发腹膜透析相关性腹膜炎；④转为血液透析或肾脏移植者。

1.4 一般资料 选取2019年1月至2019年12月在安徽中医药大学第一附属医院肾内科住院和门诊定期随访的CAPD患者64例，采用随机数字表法随机分为对照组与治疗组各32例，治疗过程中有4例患者脱落（对照组2例伴发腹膜透析相关性腹膜炎；治疗组1例伴发腹膜透析相关性腹膜炎，1例行

肾移植),实际完成60例,每组30例。治疗组男18例,女12例;平均年龄(53.20±9.26)岁;平均透析龄(38.23±24.56)个月。对照组男17例,女13例;平均年龄(54.27±9.68)岁;平均透析龄(39.57±25.72)个月。两组患者性别、年龄和透析龄比较,差异无统计学意义(性别:$\chi^2=0.069$,$P=0.793$;年龄:$t=0.436$,$P=0.664$;透析龄:$t=0.205$,$P=0.838$),具有可比性。本研究已通过安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理审查批件号:2017AH-15),并取得患者知情同意。

2 方法

2.1 治疗方法 两组患者均行CAPD治疗,选择1.5%或2.5%乳酸盐腹膜透析液(青岛华仁药业有限股份公司),每日透析处方:白天采用1.5%腹膜透析液2 L,换液3次,夜间采用2.5%腹膜透析液2 L,换液1次。同时针对患者个体化病情进行纠正水、电解质代谢和酸碱平衡紊乱,改善贫血,调节血糖、血压等治疗。治疗组加用加味参苓白术散中药颗粒剂(药物组成:党参、茯苓、白术、白扁豆、砂仁、生薏苡仁、山药、桔梗、莲子、炙甘草、丹参、陈皮)口服,中药颗粒由四川新绿色药业公司生产。每日1剂,早晚温水100 mL冲服。疗程16周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候积分及疗效判定 根据中医症状量化评分标准计分,观察两组患者治疗前后中医证候积分变化,并参照《中药新药临床研究指导原则》[3]制定中医证候疗效判定标准,分为临床痊愈(证候积分减少率≥95%)、显效(70%≤证候积分减少率<95%)、有效(30%≤证候积分减少率<70%)、无效(证候积分减少率<30%)。证候积分减少率=[(治疗前证候积分-治疗后证候积分)÷治疗前证候积分]×100%。

2.2.2 腹膜透析功能评估和腹膜转运类型界定 治疗前后采用常规生化法检测患者血清和腹膜透析液尿素氮浓度,计算腹膜透析血尿素清除指数(Kt/V),评估腹膜透析充分性。采用腹膜平衡试验评估腹膜转运功能,测定并计算4 h透析液与血液中肌酐的浓度比值(dialysate-to-plasma ratio of creatinine,D/Pcr),根据D/Pcr值界定腹膜转运类型,分别为低转运(0.34~0.49)、低平均转运(0.50~0.64)、高平均转运(0.65~0.81)、高转运(0.82~1.03)[4]。测定患者24 h腹膜透析超滤量(ultrafiltration,UF),评估腹膜超滤功能。

2.2.3 腹膜纤维化指标 治疗前后应用酶联免疫吸附法测定患者血清转化生长因子β1(transforming growth factor-β1,TGF-β1)和纤维连接蛋白(fibronectin,Fn)水平,试剂盒均购自北京博奥森生物科技有限公司。

2.3 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行统计分析。计量资料以"均数±标准差($\bar{x}\pm s$)"表示。若资料满足正态性及方差齐性,则采用t检验;若资料不符合正态分布或方差不齐则采用非参数秩和检验;计数资料采用卡方检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组中医证候疗效比较 两组中医证候疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组疗效显著优于对照组。见表1。

表1 两组患者中医证候疗效比较

组别	n	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z值	P值
对照	30	2	4	8	16	35.40	−2.289	0.022
治疗	30	3	9	11	7	25.60		

3.2 两组治疗前后腹膜功能指标比较 与治疗前比较,治疗后对照组腹膜透析Kt/V、D/Pcr和24 h UF水平均无显著变化($P>0.05$),治疗组Kt/V、D/Pcr和24 h UF水平均显著升高($P<0.05$);两组Kt/V、D/Pcr和24 h UF差值比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者腹膜功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Kt/V			D/Pcr			UF/mL		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	1.18±0.25	1.20±0.28	0.02±0.40	0.62±0.13	0.66±0.11	0.03±0.18	645.6±155.6	680.8±165.2	35.3±250.8
治疗	30	1.16±0.23	1.36±0.32*	0.19±0.36#	0.64±0.15	0.77±0.16*	0.13±0.26#	658.7±160.3	785.4± 65.4*	126.7±194.6#

注:与治疗前比较,*$P<0.05$;与对照组比较,#$P<0.05$

3.3 两组治疗前后血清TGF-β1、Fn水平比较 与治疗前比较,治疗后对照组血清TGF-β1、Fn水平呈下降趋势($P>0.05$),治疗组血清TGF-β1、Fn水平显著下降($P<0.05$),且治疗组下降程度显著大于对照组($P<0.05$)。见表3。

3.4 两组治疗前后腹膜转运类型比较 治疗前后两组腹膜转运类型变化均无明显差异($P>0.05$),但治疗组低平均转运和高平均转运患者数较治疗前增加。见表4。

表3 两组患者血清TGF-β1、Fn水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TGF-β1/(pg/mL)			Fn/(pg/mL)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	126.75±28.31	108.61±23.58	18.14±30.89	315.28±38.29	298.25±34.38	17.03±49.09
治疗	30	131.25±27.56	75.33±20.12*	55.92±33.09#	328.96±36.54	216.32±28.35*	112.64±45.74#

注：与治疗前比较，* $P<0.05$；与对照组比较，# $P<0.05$

表4 两组患者治疗前后腹膜转运类型比较

组别	时 点	n	例数				Z值	P值
			低转运	高转运	低平均转运	高平均转运		
对照	治疗前	30	6	3	15	6	−0.514	0.607
	治疗后	30	7	4	12	7		
治疗	治疗前	30	9	3	12	6	−1.463	0.143
	治疗后	30	3	1	15	11		

4 讨论

目前中国腹膜透析患者病例数增长迅速，统计数据显示，至2018年底，全国腹膜透析存活患者数为86 264例，较1999年增长近20倍，年增长率为15%～18%，是全球腹膜透析患者数最多的国家[5]，其中CAPD约占腹膜透析患者总数的80%[6]。但在透析治疗过程中，存在溶质清除不充分、腹膜透析相关感染、营养不良、容量超负荷等诸多并发症，其中长期腹膜透析所导致的腹膜生理功能的改变是以上相关并发症的重要发病机制。研究[7-8]表明，长期腹膜透析治疗的患者腹膜易出现纤维化、新血管生成和细胞外基质沉积等结构改变以及腹膜溶质转运速率增加和超滤衰竭等功能改变。腹膜纤维化是长期腹膜透析的主要并发症，可导致腹膜透析功能的减退和衰竭，是患者退出腹膜透析治疗的主要病因[1]。因此，防治腹膜纤维化、保护腹膜功能已成为亟待解决的临床问题。

腹膜透析患者透析液长期留置腹腔，与“脾水”之证相合。《灵枢·经脉》：“脾足太阴之脉，……上膝股内前廉，入腹，属脾，络胃，上膈。”从经脉循行而言，足太阴脾经贯穿整个腹部，脾与腹关系密切。清代名医尤在泾认为，“脾主腹，而气行四肢，脾受水气则腹大，四肢重”。清代医家魏荔彤亦提出“脾专主腹，故腹大”的观点。腹膜透析患者脾、胃、肠等诸多腹腔脏器及腹膜长期浸渍于腹水中，受水湿之邪侵扰，水湿浸渍，湿浊内蕴，困遏诸脏，进而造成脾、胃、肠健运传导功能失司，腹膜透析功能降低。临床表现为逐渐形成腹膜纤维化，腹膜超滤弥散和转运功能下降，而出现脘腹胀满、乏力、水肿症状。《素问·至真要大论》提出“诸湿肿满，皆属于脾”。课题组前期证候调查研究[9]发现，脾虚证是腹膜透析患者的主要本虚证型，而血瘀、湿浊证贯穿病程各阶段。基于“脾主腹”理论及腹膜透析患者证候调查结果，笔者认为脾虚挟湿浊、血瘀是导致腹膜透析患者腹膜纤维化的关键病机。

参苓白术散源自宋代《太平惠民和剂局方》，以四君子汤为基本方，加莲子、薏苡仁、砂仁、桔梗、白扁豆、山药化裁而成，功用以益气健脾、化湿止泻为长，主治脾虚夹湿证，其组方严谨，配方得当，在临床广泛沿用至今。参苓白术散重在补脾健脾，兼苦燥淡渗以利湿，药味均较平和，温润不燥。《医方集解》评价本方功用“治脾胃者，补其虚，除其湿，行其滞，调其气而已”。现代研究发现，参苓白术散及其组成药物具有调节肠道菌群，保护肠黏膜屏障[10]，改善腹膜透析患者营养状况和生活质量，提高腹膜透析充分性的功效[11]。笔者以“治痿独取阳明”理论为指导，拟定加味参苓白术散联合穴位温灸加中药敷贴综合疗法，可明显改善腹膜透析不安腿综合征患者的临床症状和睡眠质量[12]。针对腹膜透析患者脾虚挟湿浊、血瘀的病机，本方加陈皮、丹参组成加味参苓白术散。陈皮行气燥湿，以助运化；丹参具有活血化瘀之功，且能提高腹膜透析充分性[13]。综观全方具有健脾益气、化湿祛瘀功效，主要针对CAPD脾虚挟水湿瘀浊的病机。本次研究表明，加味参苓白术散可有效提高CAPD脾虚瘀浊证患者的中医证候疗效，改善临床症状。加味参苓白术散对患者的腹膜透析功能具有明显改善作用，能改善腹膜透析充分性，升高Kt/V，改善腹膜转运功能，升高D/Pcr值，改善腹膜超滤功能，增加24 h UF。治疗组低平均和高平均腹膜转运类型患者数较治疗前增加，但差异无统计学意义，可能与本研究样本量较小有关。

TGF-β1是导致器官组织纤维化病变最重要的促发因子，亦是腹膜纤维化进程中关键调控细胞因子，是腹膜纤维化早期进展的关键[14]。腹膜纤维化是以细胞外基质的堆积为特点，Fn为细胞外基质的重要组成部分，是监测腹膜透析患者腹膜纤维化的重要指标[15]。本研究结果发现，加味参苓白术散可显著降低CAPD患者血清TGF-β1和Fn水平，表明该方具有防治腹膜纤维化的功效，可能是其改善患者腹膜透析功能的重要机制，但尚需进一步研究明确。

参考文献：

[1] 范汝艳，翁宁，徐佳美，等. 持续性非卧床腹膜透析患者退出原因分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2008，9(8)：708-709.

[2] 方吕贵，任翼，郭传，等. 中医药在腹膜透析中运用的文献特征分析[J]. 中医药导报，2020，26(9)：134-136.

[3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：163-168.

[4] 陈香美. 腹膜透析标准操作规程[M]. 北京：人民军医出版社，2011：96-98.

[5] 倪兆慧，金海姣. 中国腹膜透析发展70年[J]. 中国血液净化，2019，18(10)：661-663.

[6] 陈香美，周建辉. 中国腹膜透析技术发展现状与未来[J]. 中国实用内科杂志，2013，33(6)：413-415.

[7] ROSENGREN B I，SAGSTAD S J，KARLSEN T V，et al. Isolation of interstitial fluid and demonstration of local proinflammatory cytokine production and increased absorptive gradient in chronic peritoneal dialysis[J]. Am J Physiol Renal Physiol，2013，304(2)：198-206.

[8] MORTNFLLI T A，LUTTRFLL L M，STRUNGS E C，et al. Angiotensin Ⅱ eceptorsand peritoneal dialysis-induced peritoneal fibrosis[J]. Tnt J Biochem Cell Biol，2016，77(Pt B)：240-250.

[9] 赵奎，吕勇. CAPD患者的中医症状调查及其预后影响因素的相关性分析[D]. 合肥：安徽中医药大学，2018.

[10] 施珊珊，江振友，宋克玉，等. 参苓白术散调节小鼠肠道菌群作用的实验研究[J]. 广东医学，2011，32(5)：562-564.

[11] 黄雪霞，吴金玉，唐宇，等. 参苓白术散对尿毒症小剂量腹膜透析临床疗效的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2017，18(4)：336-338.

[12] 吕勇，宋蓓蓓，金华. 基于“脾主运化”理论观察加味参苓白术散对持续性不卧床腹膜透析患者营养不良和微炎症状态的影响[J]. 安徽中医药大学学报，2019，38(5)：9-14.

[13] 何伟明，高坤，周栋，等. 丹参注射液对腹膜纤维化大鼠腹膜通透性的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2009，10(12)：1050-1053，1140.

[14] YOSHIZAWA H，MORISHITA Y，WATANABE M，et al. TGF-beta(1)-siRNA delivery with nanoparticles inhibits peritoneal fibrosis[J]. Gene Ther，2015，22(4)：333-340.

[15] 王松子，王梅子，陈培松，等. 透射免疫分析检测腹膜透析患者纤维结合蛋白的临床意义[J]. 广州医药，2013，44(2)：1-4.

(收稿日期：2021-02-18)

Effect of Jiawei Shenling Baizhu Powder on Peritoneal Function and Fibrosis Indices in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: An Analysis Based on the Theory of "Spleen Governs Abdomen"

CAO Man[1], *LYU Yong*[2], *ZHANG Lei*[2], *CHEN Xue-li*[1]

(1. *Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei* 230012, *China*; 2. *Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei* 230031, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of Jiawei Shenling Baizhu Powder on peritoneal dialysis function and peritoneal fibrosis indices in patients with syndrome of spleen deficiency and stasis undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) based on the theory of "spleen governs abdomen". **Methods** A total of 64 CAPD patients with syndrome of spleen deficiency and stasis were randomly divided into treatment group and control group, with 32 patients in each group; 2 patients in each group withdrew from the treatment, and 30 patients in each group actually completed the treatment. The patients in both groups were given CAPD and conventional symptomatic treatment, and those in the treatment group were given oral administration of Jiawei Shenling Baizhu Powder in addition to the treatment in the control group, with a course of treatment of 16 weeks. The changes in traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores after treatment were observed for both groups, and urea clearance index (Kt/V) of peritoneal

黄枳胶囊治疗肠燥阴亏夹瘀型糖尿病性便秘30例

张礼玉[1]，支晶晶[2]，陈晓雯[3]

（1.邳州市中医院，江苏 邳州 221300；2.安徽中医药大学研究生院，
安徽 合肥 230012；3.安徽中医药大学第一附属医院，安徽 合肥 230031）

[摘要]目的 观察黄枳胶囊治疗糖尿病性便秘的临床疗效及对患者血浆中P物质（substance P，SP）、生长抑素（somatostatin，SS）和胰高血糖素（glucagon，GC）等胃肠激素的影响。**方法** 将符合纳入标准的60例糖尿病性便秘患者随机分为治疗组、对照组各30例，对照组给予基础治疗联合枸橼酸莫沙必利片治疗；治疗组予以基础治疗联合黄枳胶囊治疗，两组均治疗1个月。观察两组患者治疗前后血浆SP、SS、GC水平，稳态模型-胰岛素抵抗（homeostasis model-insulin resistance，HOMA-IR）指数，中医证候评分，临床疗效以及不良反应发生率。**结果** 与治疗前比较，治疗后两组患者SP水平均显著升高（$P<0.05$），SS、GC水平均显著下降（$P<0.05$）；两组患者SP、SS、GC、HOMA-IR水平差值比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后两组患者中医证候评分均较治疗前显著降低（$P<0.05$），治疗组降低更为明显（$P<0.05$）。两组患者临床疗效分布比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。两组不良反应的总发生率比较，差异有统计学意义（$\chi^2=5.455$，$P=0.020$）。**结论** 在常规降糖治疗基础上加用黄枳胶囊，可以显著缓解临床症状，调节患者胃肠激素的异常分泌，降低血糖，改善胰岛素抵抗。

[关键词]糖尿病性便秘；肠燥阴亏夹瘀型；黄枳胶囊

[中图分类号]R256.35 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2021.03.007

糖尿病性便秘是糖尿病患者由于长期血糖升高、胃肠激素分泌紊乱、自主神经病变等多种因素相互作用导致胃肠动力下降而发生的便秘。便秘是2型糖尿病患者比较常见的并发症，有研究发现老年2型糖尿病患者便秘的发生率为51.52%[1]。糖尿病性便秘一方面可使患者产生诸多不适症状，另外一方面还能直接阻碍食物及降糖药物的吸收，导致血糖波动较大，从而诱发或者加重患者心、脑、肾等重要脏器的病理损害，进一步导致患者病情恶化。本研究采用常规基础治疗联合黄枳胶囊治疗肠燥阴亏夹瘀型糖尿病性便秘取得较好疗效，现将研究

基金项目：安徽中医药大学校级探索性科研项目（2016ts035）

作者简介：张礼玉（1990- ），女，硕士，主治医师

通信作者：陈晓雯（1958- ），女，教授，主任医师，chxw001@yeah.net

dialysis was measured and calculated to evaluate peritoneal dialysis adequacy; dialysate-to-plasma ratio of creatinine (D/Pcr) at 4 hours was measured and calculated to evaluate peritoneal transport function; the 24-hour ultrafiltration volume of peritoneal dialysis was measured to evaluate peritoneal ultrafiltration function; the levels of transforming growth factor-β1 (TGF-β1) and fibronectin (Fn) were measured before and after treatment. **Results** After treatment, the treatment group had a significantly better outcome of TCM syndrome than the control group ($P<0.05$). The treatment group had significant increases in Kt/V, D/Pcr, and 24-hour ultrafiltration volume after treatment, with significant increases compared with the control group ($P<0.05$). After treatment, the treatment group had significant reductions in the serum levels of TGF-β1 and Fn ($P<0.05$), with significantly greater reductions than the control group ($P<0.05$). There was no significant change in peritoneal transport type after treatment in either group ($P>0.05$), but the treatment group had increases in the numbers of patients with low mean transport or high mean transport after treatment. **Conclusion** In patients with syndrome of spleen deficiency and stasis undergoing CAPD, Jiawei Shenling Baizhu Powder can improve peritoneal dialysis function and peritoneal dialysis adequacy, possibly by reducing the serum levels of TGF-β1 and Fn and preventing peritoneal fibrosis.

[**Key words**] Jiawei Shenling Baizhu Powder; Peritoneal dialysis; Theory of "spleen governs abdomen"; Peritoneal function; Peritoneal fibrosis