

文章编号: 1674-8085(2018)02-0074-04

健脾补肾活血泄浊法对慢性肾衰患者肠道屏障功能的影响

*钟 丹¹, 黄宇清¹, 许秀珍², 周振中², 肖凤仪¹, 王 娟¹

(1. 井冈山大学医学部, 江西, 吉安 343000; 2. 井冈山大学附属医院, 江西, 吉安 343000)

摘 要: 目的 观察肾康合剂联合中药灌肠液治疗慢性肾衰的临床疗效, 评价健脾补肾活血泄浊法对慢性肾衰患者肠道屏障功能的影响, 初步探讨其延缓慢性肾衰的机制。方法 60例中医辨证属于脾肾气虚, 湿瘀内阻型的慢性肾衰患者分为治疗组与对照组, 每组各30例。对照组采用基础治疗, 治疗组在常规基础治疗的基础上加用肾康合剂口服及中药灌肠液灌肠, 观察治疗组和对对照组治疗前后血肌酐、尿素氮、内毒素、D-乳酸、硫酸吡啶酚等指标的前后变化。结果 治疗组及对照组在相应治疗后血肌酐及尿素氮值均有下降, 但治疗组改善更为明显。在肠道屏障功能改变方面, 结果显示内毒素、D-乳酸、硫酸吡啶酚均明显下降, 与治疗前比较有统计学差异($P < 0.05$), 与对照组比较也有统计学差异($P < 0.05$)。结论 肾康合剂联合中药灌肠治疗可以在一定程度上减少机体肠源性毒素的产生, 恢复肠道屏障功能, 改善临床症状, 稳定肾脏功能。

关键词: 慢性肾功能衰竭; 中药灌肠; 肠道屏障功能

中图分类号: R256.51

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1674-8085.2018.02.013

EFFECT ON INTESTINAL BARRIER FUNCTION IN CHRONIC RENAL FAILURE WITH THE THERAPY OF INVIGORATING THE SPLEEN-KIDNEY AND ACTIVATING BLOOD CIRCULATION AND REMOVING TURBIDITY

* ZHONG Dan¹, HUANG Yu-qing¹, XU Xiu-zhen², ZHOU Zhen-zhong², XIAO feng-yi¹, WANG Juan¹

(1. School of Medicine, Jinggangshan University, Ji'an, Jiangxi 343000, China;

2. Affiliated hospital of Jinggangshan University, Ji'an, Jiangxi 343000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical curative effect of Shenkang Decoction combined with Chinese medicine enema on chronic renal failure, evaluate the effects of the therapy of invigorating the spleen-kidney and activating blood circulation and removing turbidity in patients with chronic renal failure, explore the mechanism of delaying chronic renal failure. **Methods:** 60 cases of TCM belongs to the spleen and kidney qi deficiency, dampness and blood stasis resistance type of chronic renal failure patients were divided into treatment group and control group, 30 cases in each group. The control group received basic treatment, the treatment group based on routine treatment combined with Shenkang Decoction of oral medicine and enema, before and after treatment, the changes of the index of serum creatinine, urea nitrogen, endotoxin, D- lactic acid and indoxyl sulfate in the

收稿日期: 2018-01-02; 修改日期: 2018-02-12

资助项目: 江西省科技厅科技支撑计划项目 (20151BBG701453)

作者简介: *钟 丹(1974-), 男, 江西于都人, 副教授, 博士, 主要从事中西医结合防治肾脏病的研究(E-mail: zd93139@163.com);

黄宇清(1978-), 女, 江西泰和人, 副教授, 硕士, 主要从事慢性肾脏疾病防治的研究(E-mail: C7832@163.com);

许秀珍(1970-), 女, 江西吉安人, 副主任医师, 主要从事临床微生物检验及生化检测(E-mail: Xxz1970@163.com);

周振中(1981-), 男, 江西吉水人, 主治医师, 主要从事慢性肾脏疾病防治的研究(E-mail: zhouzhenz1981@163.com);

肖凤仪(1981-), 女, 江西吉安人, 讲师, 硕士, 主要从事中西医结合防治肾脏病的研究(E-mail: Xfy2006@126.com);

王 娟(1979-), 女, 陕西西安人, 讲师, 硕士, 主要从事中西医结合防治肾脏病的研究(E-mail: Wjsx79@aliyun.com)。

treatment group and the control group were observed. **Results:** The blood urea nitrogen and serum creatinine values in treatment group and control group were decreased, but it was improved more obvious in the treatment group. For the change in intestinal barrier function, results showed that endotoxin, D- lactic acid, indoxyl sulfate significantly decreased, there were significant differences compared with those before treatment ($P<0.05$) and with the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The combination of Shengkang Decoction with Chinese medicine enema can reduce the production of intestinal toxin, restore the intestinal barrier function, improve the clinical symptoms and stabilize the renal function.

Key words: chronic renal failure; enema with Chinese herbs; intestinal barrier function

慢性肾功能衰竭已成为世界范围内继心血管疾病、肿瘤和糖尿病之后严重威胁人类健康的一大公害,慢性肾脏病患者过早死亡的风险是非慢性肾脏病患者的 100 倍^[1]。寻找有效防治慢性肾功能不全的治疗方法具有重要的临床意义。研究表明^[2],肠道与多种尿毒症毒素关系密切,在毒素的合成、转运、分解、排泄等代谢过程方面都起着重要作用。患者进入肾衰状态时,许多代谢废物不能经肾脏充分排泄而蓄积于体内,并通过丰富的肠壁血管进入肠道,造成大量的有毒代谢产物进入肠道,肠腔内呈高代谢废物水平状态,使得肠道微生态及肠道屏障功能发生着显著的改变,导致肠源性毒素,如内毒素、硫酸吲哚酚等大量产生,最终引发肾衰进一步加重^[3]。因此,及时有效地清除肠源性毒素有可能延缓和控制肾衰的进展。

我们前期的研究显示健脾补肾活血泄浊类中药复方可以改善慢性肾衰患者的微炎症状态,保护肾脏功能,提高生活质量。以大黄、黄芪为主的中药灌肠液在清除血肌酐、尿素氮等毒素方面也具有较好的作用,循证医学^[4]也显示中药灌肠对慢性肾衰患者症状及肾功能指标的改善有一定的作用,但其作用机制尚不清楚。在此基础上,本课题组采用肾康合剂联合中药灌肠液治疗,观察健脾补肾活血泄浊法对慢性肾衰患者肠道屏障功能的纠正作用,探讨其延缓慢性肾衰的机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2014 年 9 月~2016 年 12 月井冈山大学附属医院肾内科门诊及住院病人共 60 例,依据病人意愿并签署知情同意后分为治疗组和对照组,每

组各 30 例。治疗组年龄 20 岁~68 岁,平均 (46.67 ± 8.01) 岁;病程 1 年~8 年,平均 (3.76 ± 0.32) 年;其中 CKD3 期 16 例(男 9 例,女 7 例),CKD4 期 14 例(男 9 例,女 5 例)。对照组年龄 18 岁~66 岁,平均 (45.53 ± 9.21) 岁;病程 1 年~7 年,平均 (3.66 ± 1.22) 年;其中 CKD3 期 18 例(男 10 例,女 8 例),CKD4 期 12 例(男 7 例,女 5 例)。(1) 诊断标准:慢性肾功能衰竭的诊断及分期采用王海燕主编《肾脏病学》中标准制定^[5];中医证型标准采用《中药新药临床研究指导原则》中脾肾气虚证、湿浊证、血瘀证的标准制订^[6]。(2) 纳入标准:年龄在 18~70 岁,符合中西医诊断分型标准,知情并同意参加研究,三者均满足者纳入本次研究。(3) 排除标准:存在各种慢性消耗性疾病,如严重感染、肿瘤、结核等;存在严重血液系统、心脑血管及肝脏疾病;存在严重肛周疾病、直肠狭窄等肠道病变者。

1.2 治疗方法

所有患者按照临床诊疗指南给予基础治疗,包括:控制血压、血糖,调节钙磷代谢、纠正贫血、维持内环境稳定等,疗程 2 周。治疗组在基本治疗方法的基础上,加用肾康合剂(党参 30 g、黄芪 30 g、何首乌 15 g、补骨脂 15 g、丹参 30 g、泽兰 15 g、茯苓 20 g、制大黄 10 g)口服,每日 1 剂,药煎 2 次,混合药液 300 mL,分 2 次温服。中药灌肠液(黄芪 20 g、大黄 30 g、牡蛎 30 g、蒲公英 30 g)。2 组研究对象均以 15 天为 1 疗程,连续观察 2 个疗程,判断疗效。

1.3 观察指标与方法

观察指标:详细记录治疗组和对照组治疗前后血肌酐、尿素氮、内毒素、D-乳酸、硫酸吲哚酚等指标的前后变化。

肠道屏障功能的检测:所有患者治疗前后于清

晨空腹采取静脉血 2 mL 于促凝管内, 分离血清、分装, -70 ℃冻存, 成批测定。血肌酐、尿素氮的检测由本院检验科完成。内毒素、D-乳酸、硫酸吡啶酚的检测采用改良的酶学分光光度法进行。试剂盒购自上海丰寿生物科技有限公司, 操作步骤严格按照说明书执行。

1.5 统计学分析

数据以均值±标准误($\bar{x} \pm s$)表示, 组间均数比较采用 t 检验, 相关性分析采用偏相关分析。采用 SPSS13.0 进行结果的处理及数据分析。

2 结果

2.1 患者临床特征

两组患者性别、平均年龄、平均病程、病情分期情况等经统计学处理, 无差异($P > 0.05$)。提示治疗前后两组患者一般情况比较, 基本一致。

2.2 两组治疗前后肠道屏障功能各指标的变化

表 1 两组治疗前后肾功能及肠道屏障功能各指标的比较
($\bar{X} \pm S$)

Table 1 Index comparison of the two groups before on renal and intestinal barrier function

症状	例数	组别	治疗前	治疗后
血肌酐	30	对照组	401.28 ± 173.11	393.78 ± 149.12
(μmol/L)	30	治疗组	433.88 ± 121.86	386.86 ± 159.33*▲
血尿素氮	30	对照组	17.23 ± 4.11	15.66 ± 4.36
(mmol/L)	30	治疗组	17.33 ± 3.23	13.68 ± 3.35*▲
内毒素	30	对照组	339.27 ± 42.3	337.15 ± 35.7
(EU/mL)	30	治疗组	358.52 ± 36.4	288.78 ± 32.3*▲
D-乳酸	30	对照组	3.12 ± 0.16	2.91 ± 0.26
(mmol/L)	30	治疗组	3.21 ± 0.02	1.98 ± 0.13*▲
硫酸吡啶酚	30	对照组	8.91 ± 1.06	8.86 ± 1.15
(mg/L)	30	治疗组	9.09 ± 1.01	7.69 ± 1.03*▲

注: 与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

与治疗前比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

表 1 结果显示, 治疗前后相比较, 治疗组血肌酐、血尿素氮、内毒素、D-乳酸、硫酸吡啶酚水平明显下降, 与治疗前比较有统计学差异($P < 0.05$), 而对照组变化不明显。治疗后治疗组与对照组各项指标相比较, 各指标值均明显下降, 有统计学差异($P < 0.05$)。

2.3 60 例患者硫酸吡啶酚、血肌酐、尿素氮、内毒素、D-乳酸相关性分析

表 2 相关性分析

Table 2 Correlation analysis

硫酸吡啶酚 (mg/L)	血肌酐 (μmol/L)	尿素氮 (mmol/L)	内毒素 (EU/mL)	D-乳酸 (mmol/L)
9.01 ± 1.13	417.58 ± 123.23	17.28 ± 3.71	348.90 ± 37.83	3.17 ± 0.13

偏相关分析结果显示: 硫酸吡啶酚与血肌酐、尿素氮、D-乳酸水平均呈正相关, r 值分别为 0.4196, 0.556, 0.522; P 值分别为 0.021, 0.001, 0.001 相关显著; 与内毒素水平无线性相关。

3 讨论

慢性肾衰属于中医学“关格”、“水肿”、“腰痛”等范畴, 其本质属本虚标实、虚实夹杂之证。虽然在慢性肾衰疾病发展的不同阶段, 正虚与标实表现各有侧重, 但正虚始终以脾肾亏虚为主; 邪实以湿浊、血瘀为主。脾肾亏虚、浊毒内蕴是慢性肾衰的基本病机^[7-8]。因此, 健脾补肾、祛除浊毒成为治疗慢性肾衰的关键。据此, 本课题组在多年前拟定了健脾补肾、活血泄浊中药复方—肾康合剂^[9], 配合通腑泄浊的中药灌肠方治疗慢性肾衰, 临床收效明显。肾康合剂由党参、黄芪、何首乌、补骨脂、丹参、泽兰、茯苓、大黄等组成。灌肠方由黄芪、大黄、牡蛎、蒲公英组成。方中党参、黄芪、何首乌、补骨脂健脾补肾, 丹参、泽兰活血化瘀, 茯苓、大黄以通腑利湿泻浊, 蒲公英清热解毒利湿。现代药理研究也显示: 大黄具有泻下作用, 能促进肠道氮质的排泄, 同时还能抑制肾小球硬化, 延缓慢性肾衰竭的发展速度; 蒲公英抗菌消炎, 降低肠道毒素, 抑制肠道细菌的繁殖; 牡蛎镇惊安神、益阴潜阳, 既能制约大黄泻下太过, 又能增加灌肠液的渗透压, 有利于周围组织向肠道内分泌毒素。

肠粘膜屏障是机体与外界之间的主要屏障, 既可以阻止外界有害物质的入侵, 又可以防止体内物质的流失。胃肠道疾病是慢性肾衰时肾脏外最常见和最早出现的慢性疾病。慢性肾衰时由于多种因素导致肠道微生态发生改变, 细菌毒素刺激, 肠上皮细胞的结构和功能障碍, 导致肠粘膜屏障被破坏, 粘膜通透性增加, 肠道细菌和毒素大量移植入血,

刺激细胞因子、炎症因子、氧自由基等有害物质的释放,导致系统炎症的发生,加重肾脏病病情^[10]。内毒素和 D-乳酸是反映肠粘膜屏障功能的两个重要指标。实验结果表明,经健脾补肾活血泄浊中药口服及灌肠治疗后,慢性肾衰患者肠道屏障功能得到改善,表现为内毒素及 D-乳酸明显降低。

肠道中大量繁殖的细菌能够酵解滞留的蛋白质从而产生多种毒素,其中滞留在肠道的色氨酸在通过结肠时被大肠杆菌分解生成吲哚,经肠壁吸收入血液,在肝脏代谢,生成硫酸吲哚酚,属于蛋白结合毒素,其分子量在 500 KD 以上,普通的血液净化治疗难以清除。有研究^[11]发现,不管是否进行血液净化治疗,硫酸吲哚酚均显著升高,且与肾功能水平呈负相关。这与本研究结果是相似的。硫酸吲哚酚能够损伤肾脏和心血管系统,引起慢性肾衰进展加快和心血管事件发生率升高,影响慢性肾脏病的预后。目前,国外^[12-14]主要是通过调整肠道菌群和口服肠道吸附剂来达到清除硫酸吲哚酚的,但上述两种干预措施的效果还有待进一步评价。健脾补肾属于中医学中针对慢性肾衰“本”的治疗,而通腑泄浊针对的是“标”证,属于中医“下”法和“导”法范畴。两者结合,已经被广泛运用于慢性肾衰早中期病变的治疗当中,疗效显著。本次研究也表明,经健脾补肾活血泄浊中药口服及灌肠治疗后,慢性肾衰患者的临床症状及肾功能均有改善,硫酸吲哚酚明显下降。

参考文献:

- [1] 黎磊石,刘志红. 中国肾脏病学[M].北京:人民军医出版社,2008:1269.
- [2] Nii-Kono T, Iwasaki Y, Uchida M, et al. Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells[J]. *Kidney international*, 2007,71:738-743.
- [3] Vaziri N D. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine—a major link to inflammation and uremic toxicity[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012,21:587-592.
- [4] 郑海生,苏晓乾,王荣. 中医灌肠法治疗慢性肾功能衰竭的 Meta 分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2013,33(12): 1009-1011.
- [5] 王海燕. 肾脏病学[M].北京:人民卫生出版社,2009: 1156.
- [6] 郑筱夷. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国中医药出版社,2002:163-164.
- [7] 傅贵平,李庆耀,王冬芽,等. 基于炎症因子网络探讨升降浊方阻断 CRF 进展的机制研究[J]. *井冈山大学学报:自然科学版*, 2016,37(5):93-98.
- [8] 王娟,傅贵平,李庆耀,等. 升降浊法阻断 CRF 机理探讨[J]. *井冈山大学学报:自然科学版*, 2016,37(2): 88-92.
- [9] 钟丹,傅贵平,衷学军,等. 肾康合剂对慢性肾功能衰竭非透析患者营养状况及瘦素的影响[J]. *时珍国医国药杂志*, 2010,5(27):1158-1159.
- [10] 樊均明,马欣,文集. 肠道菌群的微生态改变与慢性肾脏疾病[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013,14(12): 1035-1037.
- [11] Bj rn K I, Meijers, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011,26(3):759.
- [12] Meijers B K, De L H, Bammens B, et al. p-cresyl sulfate and indoxyl sulfate in hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009,4(12):1932-1938.
- [13] Liabeuf S, Barreto D V, Barreto F C, et al. free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010,25(4):1183-1191.
- [14] Wu I, Hsu K H, Lee C C, et al. p-cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011,26(3):938-947.