

# 结肠透析序贯中药保留灌肠对多囊肾 CKD 4~5 期患者血清炎症因子影响\*

陈建丽<sup>1</sup>, 万廷信<sup>1</sup>, 李洋<sup>1</sup>, 赵孟德<sup>2, Δ</sup>

(1. 武威市人民医院肾内科, 甘肃 武威 733000; 2. 武威市人民医院普外二科, 甘肃 武威 733000)

**摘要:** 目的: 探究结肠透析序贯中药保留灌肠对多囊肾 CKD 4~5 期患者血清炎症因子影响。方法: 选择 2016 年 4 月~2021 年 4 月武威市人民医院肾内科收治的多囊肾 (CKD 分期为 4~5) 患者 90 例作为研究对象, 依据随机对照法将患者分为试验组 (45 例) 和对照组 (45 例), 对照组给予高位结肠透析治疗, 试验组在对照组治疗基础上序贯中药 (大黄、煅牡蛎、蒲公英、益母草、煅龙骨、附子、甘草) 保留灌肠, 所有患者均治疗 8 周。对两组临床疗效、中医症状积分、血清炎症指标、免疫功能、肾功能指标、安全性、不良反应。结果: 试验组治疗总有效率较对照组高 ( $P < 0.05$ )。与治疗前相比, 治疗后两组患者面黄乏力、面浮肢肿、头晕目眩、腰膝酸软、食少纳呆、腹胀呕吐、身重及尿液混浊等中医症状积分降低 ( $P < 0.05$ )。与对照组相比, 试验组中医症状积分较低 ( $P < 0.05$ )。与治疗前相比, 治疗后两组患者血清 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-18 及 TGF- $\beta$ 1 水平降低 ( $P < 0.05$ )。与对照组相比, 试验组血清炎症水平较低 ( $P < 0.05$ )。与治疗前相比, 治疗后两组患者淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、CD8<sup>+</sup> 降低, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 升高 ( $P < 0.05$ )。与对照组相比, 试验组 CD8<sup>+</sup> 较低, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 较高 ( $P < 0.05$ )。治疗后对照组与试验组淋巴细胞计数、中性粒细胞计数无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。与治疗前相比, 治疗后两组患者血清 BUN、Scr、UAER 水平降低, eGFR 水平升高 ( $P < 0.05$ )。与对照组相比, 试验组 BUN、Scr、UAER 水平较低, eGFR 水平较高 ( $P < 0.05$ )。两组治疗前后 WBC、RBC、PLT、HGB、ALT 及 AST 水平相比无统计学差异 ( $P < 0.05$ )。治疗期间试验组不良反应较对照组低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 证实结肠透析序贯中药保留灌肠能明显改善临床症状, 其治疗机制可能与调节血清内炎症因子水平有关, 使肾功能免受损害的作用, 适宜临床应用。

**关键词:** 结肠透析; 中药保留灌肠; 多囊肾 CKD4~5 期; 血清炎症因子

**中图分类号:** R 692.1<sup>+</sup>2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2023) 11-0144-07

**Effect of sequential TCM retention enema on serum inflammatory factors in patients with polycystic kidney disease Stage 4-5/CHEN Jianli, WAN Tingxin, LI Yang, et al// ( Department of Nephrology, People's Hospital of Wuwei City, Wuwei**

\* 基金项目: 武威市科技计划项目 (编号: WW2002088)。Δ 通讯作者: 赵孟德, 本科, 主治医师, 研究方向: 结直肠肿瘤疾病诊治, E-mail: zmd20122012@163.com; 作者简介: 陈建丽, 大学本科 (硕士在读), 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗肾脏病及血液净化, E-mail: 18893956050@163.com。

[4] Kirkegrd J, Mortensen F V, Heide-Jrgensen U, et al. Predictors of underlying pancreatic cancer in patients with acute pancreatitis: a Danish nationwide cohort study [J]. HPB, 2020, 22 (4): 553-562.

[5] 王桂良, 邱萍, 徐林芳, 等. 生长抑素联合乌司他丁和/或加贝酯治疗重症急性胰腺炎的临床疗效研究 [J]. 中国全科医学, 2018, 21 (34): 4241-4245.

[6] 韦丽秋, 白杨, 曹风华, 等. 内窥镜逆行胰胆管造影患者术后并发急性胰腺炎相关因素分析 [J]. 新乡医学院学报, 2019, 36 (02): 86-89.

[7] 杜进龙, 李玉梅, 齐建华, 等. 中医综合方案联合西医常规治疗急性胰腺炎的临床疗效观察 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24 (01): 87-89.

[8] 罗旭娟, 彭燕, 石蕾, 等. 精制芒硝与柴芍承气汤辅助治疗重度急性胰腺炎并腹腔间隔室综合征 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34 (08): 1376-1379.

[9] 李辉华, 王铮, 黄祥卫, 等. 连续性血液净化治疗重症急性胰腺炎合并急性肾损伤疗效观察 [J]. 海南医学, 2018, 29 (09): 101-103.

[10] 刘丽, 刘大晟, 吴先林. 桃核承气汤对重症急性胰腺炎大鼠肠道功能的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35 (01): 106-111.

[11] 许晔凯, 陈鹏, 刘锋, 等. 胆囊结石合并急性胰腺炎早期行腹腔镜胆囊切除术的疗效分析 [J]. 腹腔镜外科杂志, 2018, 23 (02): 95-97.

[12] 郭晓芳, 尤勇, 朱章华. 高脂血症性重症急性胰腺炎患者血脂水平对血浆置换反应性因素及预后分析 [J]. 医学研究生学报, 2020, 33 (04): 399-403.

[13] 徐佳佳, 叶丽萍, 何李英, 等. 探讨靶向调控蛋白激酶 D1 的微小 RNA 及其对大鼠急性胰腺炎的影响 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33 (19): 1473-1477.

[14] 田泽敏, 高青. 复发性急性胰腺炎相关危险因素及治疗分析 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27 (01): 22-24.

[15] 罗孝全. 大柴胡汤联合血必净注射液治疗早期重症急性胰腺炎疗效及对胃肠功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28 (21): 76-79.

(收稿日期 2023-05-10)

Gansu 733000, China)

**Abstract:** Objective: To investigate the effect of sequential TCM retention enema on serum inflammatory factors in patients with polycystic kidney disease stage 4–5. Method: A total of 90 patients with polycystic kidney disease (CKD stage 4–5) admitted to nephrology Department of Wuwei People's Hospital from April 2016 to April 2021 were selected as the study objects. According to randomized control method, the patients were divided into experimental group (45 cases) and control group (45 cases), and the control group received high level colon dialysis treatment. On the basis of the control group, the experimental group was followed by retention enema of traditional Chinese medicine (rhubarb, calcined oyster, dandelion, leonuri, calcined keel, aconite and licorice). All patients were treated for 8 weeks. Clinical efficacy, TCM symptom score, serum inflammatory index, immune function, renal function index, safety, adverse reaction of the two groups. Results: The total effective rate of experimental group was higher than that of control group ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, after treatment, the scores of traditional Chinese medicine symptoms such as yellow and weak face, floating face and swollen limbs, dizziness, waist and knee soreness and weakness, eating less and eating less, abdominal distension and vomiting, body weight and cloudy urine in the two groups were reduced ( $P < 0.05$ ). Compared with control group, TCM symptom score of experimental group was lower ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, serum levels of IL-1 $\beta$ , hs-CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-18 and TGF- $\beta$ 1 in 2 groups were decreased after treatment ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the serum inflammation level of experimental group was lower ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, lymphocyte count, neutrophil count and CD8 $^+$  were decreased, while CD3 $^+$ , CD4 $^+$  and CD4 $^+$ /CD8 $^+$  were increased in 2 groups after treatment ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, CD8 $^+$  in experimental groups was lower, and CD3 $^+$ , CD4 $^+$  and CD4 $^+$ /CD8 $^+$  were higher ( $P < 0.05$ ). After treatment, there were no significant differences in lymphocyte count and neutrophil count between control group and experimental group ( $P > 0.05$ ). Compared with before treatment, serum BUN, Scr and UAER levels were decreased and eGFR levels were increased in 2 groups after treatment ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the levels of BUN, Scr and UAER in experimental groups were lower, and the levels of eGFR were higher ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the levels of WBC, RBC, PLT, HGB, ALT and AST between the two groups before and after treatment ( $P < 0.05$ ). The adverse reactions of the experimental group were lower than those of the control group during treatment, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Conclusion: It is proved that colon dialysis sequential retention enema with traditional Chinese medicine can significantly improve clinical symptoms, and its therapeutic mechanism may be related to regulating serum inflammatory factors and protecting renal function from damage, which is suitable for clinical application.

**Keywords:** colon dialysis; Traditional Chinese medicine retention enema; Polycystic kidney CKD stage 4–5; Serum inflammatory factor

多囊肾病 (PKD) 是临床常见的遗传性肾囊肿性疾病<sup>[1]</sup>, 包括常染色体显性多囊肾病 (ADPKD) 和常染色体隐性多囊肾病 (ARPKD), 后者更为常见, 患病率约 1%–2%<sup>[2]</sup>。在武威地区家族性多囊肾病患者发病率较高, 虽然本病的诊断与治疗方法不断出现<sup>[3]</sup>, 但较多患者在来院内就诊时多数合并肾功能不全, 超过半数的 60 岁 CKD 进入终末期肾功能衰竭 (ESRD)<sup>[4]</sup>, 因此临床治疗需尽可能延缓患者肾功能不全的进展, 争取终末期肾脏替代治疗前的过渡时间。结肠序贯透析是目前临床常用于 CKD 的治疗手段, 能通过清除患者机体内浊毒物质, 达到发挥加快透析液内营养物质吸收入血、改善血生化指标的目的<sup>[5]</sup>。中医药治疗肾脏疾病是近年来的研究重点<sup>[6]</sup>, 前期科室内经临床研究发现, 结肠序贯透析治疗后利用中药液进行保留灌肠, 能降低肌酐水平, 下调尿酸积存量。而国内将结肠透析联合中药灌肠治疗方案应用于 CKD 的研究报道不多, 尤其是多囊肾 CKD4~5 期患者, 治疗方案选择缺乏统一标准。基于此科室内就结肠透析序贯中药保留灌肠应用于

多囊肾 CKD4~5 期的效果进行观察, 以其对各项血清炎症因子指标的影响为依据, 分析其治疗机制, 研究如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 以 2016 年 4 月~2021 年 4 月武威市人民医院肾内科收治的多囊肾 (CKD 分期为 4–5) 患者 90 例为研究对象, 依据随机对照法将患者分为试验组和对照组。试验组 45 例, 其中男性 29 例, 女性 16 例, 年龄 21~75 岁, 平均年龄 (45.93 $\pm$ 5.22) 岁; 病程 1~25 年, 平均病程 (8.34 $\pm$ 1.02) 年; 慢性肾炎 16 例、糖尿病肾病 15 例、良性肾小动脉硬化症 9 例、高尿酸性肾病 5 例; CKD4 患者 25 例, CKD5 患者 20 例。对照组 45 例, 其中男性 28 例, 女性 17 例, 年龄 22~63 岁, 平均年龄 (45.02 $\pm$ 5.18) 岁; 病程 1~26 年, 平均病程 (8.29 $\pm$ 1.01) 年; 慢性肾炎 15 例、糖尿病肾病 16 例、良性肾小动脉硬化症 10 例、高尿酸性肾病 4 例; CKD4 患者 26 例, CKD5 患者 19 例。两组患者一般资料具有可比性 ( $P > 0.05$ )。本研究经武威市人民医院伦理委员

会审查通过（伦理批号：2020-11134）。

1.2 纳入标准 ①根据《中国围透析期慢性肾脏病管理规范》<sup>[7]</sup>， $GFR < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  CKD分期为属多囊肾 CKD4~5期者；②符合中医慢性肾病学辨证分型及各证型诊断标准中脾肾气虚兼瘀证的辨证标准<sup>[8]</sup>：主症：小便频数或清长，或浑浊如脂膏，纳呆，疲乏；肢体麻木，胸痹心痛，唇紫暗；次症：面色苍白，腰膝酸软，或少尿，肢体浮肿；舌脉：舌淡胖，紫暗或有瘀斑、舌下青筋显露，苔薄白，脉细涩滑。③年龄27~75岁，临床资料完整。④依从性较优者，患者知情同意。

1.3 排除标准 合并严重心脑血管、肝等原发性疾病者；存在肾毒性者；有肾移植或肾囊肿、肾脏占位行手术治疗者；已进行肾脏替代治疗者；合并血液系统疾病或急性肾损伤者；对研究中的药物存在过敏者；存在严重胃肠道及直肠肝门疾病无法进行灌肠者；出凝血功能障碍者。

1.4 退出标准 患者私自服用他药而影响本研究结果者；患者病情未得到缓解，宜改用其他治疗方案者；患者治疗期间出现不良因素而中止本研究，若不良反应或并发症较重者；患者依从性差或主动离开研究者。

#### 1.5 方法

1.5.1 样本量的确定 用完全随机设计的两个总体均数假设检验对样本量进行估算，且规定试验组和对照组的样本量相等。样本含量估算公式如下： $n = \frac{2\sigma^2(\alpha + t\beta)^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$ 。以 $\alpha = 0.05$ ， $\beta = 0.10$ 为检验水准，预实验计算得标准差 $\sigma = 10.1$ ， $\mu_1 - \mu_2 = 7$ ，行双侧检验时 $t_{\alpha/2} = 1.96$ ， $t_{\beta} = 1.282$ ，代入上述公式得： $n = 2 \times 10.1^2 \times (1.96 + 1.282)^2 / 7^2 = 44.63$ ，取45。即两组各45例。

1.5.2 治疗方案 (1) 基础治疗方法：两组均应用促红素、铁剂纠正肾性贫血、排毒、降压、纠正酸中毒等方案。(2) 对照组治疗方案：给予高位结肠透析治疗，选择左侧卧位，用小枕抬高臀部约10cm，取石蜡油3~5mL润滑硅胶肛管后轻轻插入患者肛门超过30cm，指导深呼吸动作，缓解腹压，固定肛管，温水（37℃）灌入肠道进行全结肠清洗，水量共2L。将血液透析浓缩液A液与B液分别300mL与192mL，并添加清洁水6L，配比并加热至37℃进行结肠透析。首次进液0.5~1L，保留15min排空；之后进液量0.6~1L，保留30min排空；最终进液量为0.7~1L，保留60min排空。并依据患者个体耐受性调整透析时间与剂量，总量不超过3L。透析中腹部应予以适当按摩，进水状态时逆时针，排水时顺时针促进肠蠕动。结肠透析频率为每周5次。(3) 试验组治疗方案：在对照组的基础上序贯中药保留灌肠，结肠透析完成后经结肠透析机将200mL

自拟方药液（处方：大黄30g，煅牡蛎30g，蒲公英30g，益母草30g，煅龙骨30g，附子6g，甘草6g，水煎取汁200mL）39~41℃灌入结肠，将结肠透析机调整至待工作状态，此时水温箱温度39~41℃，保留灌肠2h后排出体外。(4) 治疗时间：以4周为1个疗程，治疗2个疗程后观察效果。

#### 1.6 观察指标

1.6.1 中医症候积分 依据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[9]</sup>对中医症候积分进行比较，包括面黄乏力、面浮肢肿、头晕目眩、腰膝酸软、食少纳呆、腹胀呕吐、身重及尿液混浊，根据症状轻重（无、轻、中、重）分别记0分、1分、2分、3分。

1.6.2 疗效判定标准 依据《中药新药临床研究指导原则》进行疗效评估，显效为所有中医临床症候积分降低 $\geq 60\%$ ，内生肌酐清除率（Ccr）升高 $\geq 20\%$ ，Scr下降 $\geq 20\%$ ；有效为 $60\% >$ 临床症候积分减少 $\geq 30\%$ ， $20\% >$ Ccr增加 $\geq 10\%$ ； $20\% >$ Scr降低 $\geq 10\%$ ；无效为中医临床症状基本无变化甚至加重，Ccr降低，Scr增加。治疗总有效率为显效率与有效率之和。

1.6.3 血清炎症指标 在治疗前后采集清晨静脉血3mL，予以酶联免疫吸附法对白细胞介素-1 $\beta$ （IL-1 $\beta$ ）、白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、白细胞介素-18（IL-18）及转化生长因子- $\beta$ 1（TGF- $\beta$ 1）水平进行监测；应用免疫比浊法检测超敏C-反应蛋白（hs-CRP）水平。

1.6.4 免疫功能指标 采用武汉宏康世纪科技有限公司提供的全自动血液分析仪计数外周血中性粒细胞及淋巴细胞数量；采用赛默飞世尔科技有限公司提供的赛默飞Attune NxT流式细胞仪对CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平检测，并计算CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。

1.6.5 肾功能相关指标 在治疗前后获得晨时血液标本5mL，应用济南泰医生物技术有限公司提供博科BK-600全自动生化分析仪对尿素氮（BUN）、Scr水平进行检测；应用放射免疫分析法对尿蛋白排泄率（UARE）进行监测；应用酶法对肌酐值估测肾小球滤过率（eGFR）水平进行监测。

1.6.6 安全性指标 通过BK-600全自动生化分析仪检测血常规（WBC，RBC，PLT，HGB），肝功能（ALT，AST）指标。

1.6.7 不良反应 观察治疗期间存在的不良反应并记录，包括肝功能异常、低血糖、恶心、腹痛、皮疹瘙痒甚至休克等药物过敏反应、头痛头晕、胸闷心悸等。

1.7 统计学分析 选择SPSS23.0进行统计分析。计量资料依据 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间对比予以t检验；计数资料应用率（n，%）表示，予以 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 提示存在统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 见表1。试验组治疗总有效率93.33% (42/45)，对照组治疗总有效率77.78% (35/45)，试验组治疗总有效率较对照组高，差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

2.2 中医症状积分 见表2。与治疗前相比，治疗后两组患者面黄乏力、面浮肢肿、头晕目眩、腰膝酸软、食少纳呆、腹胀呕吐、身重及尿液混浊等中

医症状积分降低 ( $P<0.05$ )。与对照组相比，试验组中医症状积分较低 ( $P<0.05$ )。

表1 两组临床疗效比较[n(%)]

| 组别  | n  | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效率      |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 45 | 15(33.33) | 27(60.00) | 3(6.67)   | 42(93.33) |
| 试验组 | 45 | 13(28.89) | 22(48.89) | 10(22.22) | 35(77.78) |

注：与对照组治疗后比较，\* $P<0.05$

表2 两组治疗前后中医症状积分比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别            | 时间  | 面黄乏力        | 面浮肢肿        | 头晕目眩        | 腰膝酸软        | 食少纳呆        | 腹胀呕吐        | 身重          | 尿液混浊        |
|---------------|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 试验组<br>(n=45) | 治疗前 | 2.30±0.34   | 2.57±0.36   | 2.20±0.31   | 2.15±0.21   | 1.85±0.26   | 2.35±0.29   | 2.44±0.35   | 2.31±0.42   |
|               | 治疗后 | 1.02±0.14** | 0.75±0.09** | 0.61±0.15** | 0.69±0.09** | 0.73±0.09** | 0.99±0.12** | 0.61±0.12** | 0.85±0.15** |
| 对照组<br>(n=45) | 治疗前 | 2.32±0.35   | 2.60±0.40   | 2.12±0.29   | 2.16±0.24   | 1.84±0.27   | 2.33±0.30   | 2.43±0.37   | 2.32±0.41   |
|               | 治疗后 | 1.65±0.23*  | 1.25±0.41*  | 1.44±0.21   | 1.76±0.16   | 1.55±0.15   | 2.18±0.18   | 1.64±0.24   | 1.52±0.27*  |

注：与治疗前比较，\* $P<0.05$ ；与对照组比较，# $P<0.05$

2.3 血清炎症指标检测 见表3，与治疗前相比，治疗后两组患者血清IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、IL-6、TNF-

$\alpha$ 、IL-18及TGF- $\beta$ 1水平降低 ( $P<0.05$ )。与对照组相比，试验组血清炎症水平较低 ( $P<0.05$ )。

表3 两组治疗前后血清炎症指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别            | 时间  | IL-1 $\beta$ (ng/L) | hs-CRP(mg/L) | IL-6(ng/L)   | TNF- $\alpha$ (ng/L) | IL-18(ng/L)  | TGF- $\beta$ 1( $\mu$ g/L) |
|---------------|-----|---------------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------------|
| 试验组<br>(n=45) | 治疗前 | 33.40±4.61          | 23.33±3.09   | 26.99±3.02   | 33.12±5.74           | 26.89±3.54   | 75.78±8.39                 |
|               | 治疗后 | 18.12±2.43**        | 9.07±1.12**  | 16.79±1.99** | 16.33±2.43**         | 16.12±1.98** | 46.22±4.98**               |
| 对照组<br>(n=45) | 治疗前 | 34.37±4.70          | 24.30±3.12   | 24.79±3.10   | 33.01±5.74           | 24.90±3.50   | 75.35±8.42                 |
|               | 治疗后 | 25.76±3.37*         | 16.64±2.01*  | 21.13±2.54*  | 24.54±3.54*          | 21.11±2.54*  | 57.44±6.58*                |

注：与治疗前比较，\* $P<0.05$ ；与对照组比较，# $P<0.05$

2.4 免疫功能检测 见表4，与治疗前相比，治疗后两组患者淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、CD8<sup>+</sup>降低，CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>升高 ( $P<0.05$ )。与对照组相比，试验组CD8<sup>+</sup>较低，CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、

CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>较高 ( $P<0.05$ )。治疗后对照组与试验组淋巴细胞计数、中性粒细胞计数无统计学差异 ( $P>0.05$ )。

表4 两组免疫功能水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别            | 时间  | 淋巴细胞计数<br>( $\times 10^9/L$ ) | 中性粒细胞计数<br>( $\times 10^9/L$ ) | CD3 <sup>+</sup> (%) | CD4 <sup>+</sup> (%) | CD8 <sup>+</sup> (%) | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> |
|---------------|-----|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|
| 试验组<br>(n=45) | 治疗前 | 2.93±0.45                     | 4.85±0.68                      | 51.25±6.33           | 33.56±3.90           | 31.42±3.53           | 0.95±0.12                          |
|               | 治疗后 | 2.02±0.36*                    | 4.08±0.44*                     | 62.02±6.91**         | 42.50±4.89**         | 22.54±2.59**         | 1.68±0.34**                        |
| 对照组<br>(n=45) | 治疗前 | 2.91±0.43                     | 4.82±0.61                      | 51.42±6.40           | 32.67±3.88           | 32.17±3.60           | 0.96±0.13                          |
|               | 治疗后 | 2.21±0.28*                    | 4.13±0.43*                     | 55.84±6.40*          | 35.90±4.02           | 27.90±3.02*          | 1.32±0.19*                         |

注：与治疗前比较，\* $P<0.05$ ；与对照组比较，# $P<0.05$

2.5 肾功能相关指标 见表5，与治疗前相比，治疗后两组患者血清BUN、Scr、UAER水平降低，eGFR水平升高 ( $P<0.05$ )。与对照组相比，试验组BUN、Scr、UAER水平较低，eGFR水平较高 ( $P<0.05$ )。

表5 两组肾功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 时间  | BUN<br>(mmol/L) | Scr<br>( $\mu$ mol/L) | UAER<br>(mg/24h) | eGFR<br>(mL/min·m <sup>2</sup> ) |
|-----|-----|-----------------|-----------------------|------------------|----------------------------------|
| 试验组 | 治疗前 | 7.31±0.92       | 111.85±15.27          | 124.40±15.90     | 63.70±6.92                       |

(续表5)

|        |     |             |              |              |               |
|--------|-----|-------------|--------------|--------------|---------------|
| (n=45) | 治疗后 | 5.10±0.59** | 78.39±8.24** | 62.70±7.22** | 93.77±10.34** |
| 对照组    | 治疗前 | 7.24±0.93   | 110.54±15.44 | 122.84±15.98 | 64.69±7.02    |
| (n=45) | 治疗后 | 5.99±0.68*  | 89.89±9.34*  | 92.60±10.22* | 81.39±9.60*   |

注：与治疗前比较，\* $P<0.05$ ；与对照组比较，# $P<0.05$

2.6 安全性指标 见表6，两组治疗前后WBC、RBC、PLT、HGB、ALT及AST水平相比无统计学差异 ( $P>0.05$ )。

表 6 两组血常规与肝功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别            | 时间  | WBC( $\times 10^9/L$ ) | RBC( $\times 10^{12}/L$ ) | PLT( $\times 10^9/L$ ) | HGB(g/L)     | ALT(U/L)   | AST(U/L)   |
|---------------|-----|------------------------|---------------------------|------------------------|--------------|------------|------------|
| 试验组<br>(n=45) | 治疗前 | 7.13±1.01              | 75.23±4.42                | 214.77±42.08           | 128.36±10.53 | 19.34±2.55 | 18.54±2.47 |
|               | 治疗后 | 7.19±1.16              | 75.67±4.73                | 218.36±43.93           | 126.45±10.59 | 18.35±2.53 | 18.82±2.73 |
| 对照组<br>(n=45) | 治疗前 | 7.25±1.02              | 75.84±4.29                | 215.38±41.74           | 124.96±10.89 | 18.61±2.61 | 18.21±2.05 |
|               | 治疗后 | 7.20±1.30              | 75.58±4.72                | 217.83±46.25           | 125.84±11.62 | 18.52±2.65 | 17.84±2.34 |

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$

2.7 治疗期间不良反应 见表 7,对照组治疗总有 (3/45),治疗期间试验组不良反应较对照组低,差效率 24.44% (11/45),对照组治疗优良率 6.67% 异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 7 两组治疗期间不良反应比较 [n(%)]

| 组别  | n  | 低血糖     | 腹胀/腹泻   | 皮疹      | 头晕/痛    | 恶心/呕吐   | 肝功异常 | 总发生率      |
|-----|----|---------|---------|---------|---------|---------|------|-----------|
| 试验组 | 45 | 0(0)    | 0(0)    | 1(2.22) | 1(2.22) | 1(2.22) | 0(0) | 3(6.67)*  |
| 对照组 | 45 | 1(2.22) | 2(4.44) | 2(4.44) | 2(4.44) | 4(8.88) | 0(0) | 11(24.44) |

注:与对照组治疗后比较,\* $P < 0.05$

### 3 讨论

慢性肾脏病 (CKD) 是当今全球关注的公共健康问题,其持续进展呈现进行性与不可逆性,并最终演变为尿毒症<sup>[10]</sup>。ADPKD 在 PKD 中较常见,患病率为 1%~2%,其中 60%ADPK 患者存在明确家族史<sup>[11]</sup>。前期我们对武威市人民医院近 6 年间肾内科确诊为多囊肾 CKD4-5 期患者的发病特点、临床表现、治疗经验进行研究,本病发病率呈增高趋势,结肠透析序贯中药保留灌肠是较为经济、有效、简便的治疗方案,可尽量延缓 PKD 患者进入替代治疗前的过渡时间。本病以面黄乏力、少尿、腰膝酸软、纳呆、腹胀呕吐、身重、头晕等表现较为突出<sup>[12]</sup>,因此祖国医学认为本病隶属“关格”、“水肿”、“癃闭”等范畴,病理变化为脾肾气虚,气化不利,湿浊毒邪内蕴三焦。治则应攻补兼施,标本兼顾,在此理论基础上,我科采用科室协定自拟中药方剂,选择通腑降浊解毒的中药,以大黄、牡蛎、蒲公英等药为主。前期动物研究表明,以大黄、牡蛎、蒲公英等自拟方剂保留灌肠应用于 NVP-BEZ235 诱导多囊肾大鼠<sup>[13]</sup>,能有效改善病理损伤,对调节血管内皮细胞分泌功能。大黄虽药性较猛,但其通便泄浊的功效在肾脏疾病中尤为有效,能够抑制病理产物积聚。现代研究表明,大黄的有效成分大黄素、大黄酸均能发挥促进肠蠕动<sup>[14]</sup>、抑制肠内水分吸收、加速排便、胆汁分泌及胰液分泌的作用,且能抑制肝损伤,在抗真菌、抗病毒方面有显著作用;蒲公英清热降火,消炎利尿,相关研究显示,蒲公英能有效改善微循环,对蛋白尿具有调节作用<sup>[15]</sup>;煅龙骨、煅牡蛎能发挥平肝潜阳、收敛固涩、软坚散结的功效,由于患者肾功能较差病入已深,应用草木类药物的攻逐效果较弱,一般选择龙骨与牡蛎配伍,从而涩肠、生津敛疮<sup>[16]</sup>;甘草能和

中缓急,调和诸药。通过中药灌肠可加速肠道粘膜对药物吸收,以清热解毒、利湿、泻下攻积、活血化瘀之效使多囊肾 CKD 患者血肌酐、尿素氮等小分子毒素通过肠道增加排泄,延缓肾功进展,极大地发挥了中药保守治疗慢性肾功能衰竭的优势及特色。我们研究显示,与对照组相比,结肠透析序贯中药保留灌肠组治疗总有效率较高,中医症状积分较低,肾功能改善,提示临床应用效果较优。

炎症、局部生长因子及细胞因子的表达异常在肾脏疾病进展中具有关键作用,是白介素类与 C 反应蛋白等在患者中存在明显增高趋势<sup>[17-18]</sup>,IL-1 $\beta$  能抑制近端肾小管上皮细胞增生,加速机体内肾脏损伤,加剧肾小管间质纤维化<sup>[19]</sup>。IL-6 能加速 IgG 生成效率,与血透患者蛋白质-能量消耗发生具有密切相关性,加重炎症反应进程。TNF- $\alpha$  能提示肾脏疾病患者机体内微炎症变化,其水平提高提示疾病加重<sup>[20]</sup>。Pecly 等<sup>[21]</sup>证实 TNF 和 IL-6 均能使系膜产生氧自由基受到刺激,使过氧化脂质代谢产物水平增高,产生肾脏内皮细胞受损。hs-CRP 是炎症状态下敏感性及可靠性较高的常见急性时象蛋白,可作为预测肾病进展程度的关键炎症指标<sup>[22]</sup>,hs-CRP 通过干扰 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[23]</sup>、TLR4/MyD88 信号通路<sup>[24]</sup>、PPAR- $\gamma$ /NFAT 信号通路<sup>[25]</sup>、TGF $\beta$ -STAT 信号通路<sup>[26]</sup>等诱发肾脏疾病发生、进展。TGF- $\beta$  在肾脏疾病发生及进展中具有重要作用,机体内几乎所有细胞均能产生 TGF- $\beta$ ,Goldschmeding R 等<sup>[27]</sup>研究显示肾衰竭大鼠模型肾脏中 TGF- $\beta$ 1 水平在发病的早中晚期呈现显著升高状态。IL-18 使临床常见参与细胞凋亡的致炎因子,能够刺激前列腺素表达诱发肾小球损害<sup>[28]</sup>。因此通过观察机体内炎症因子状态,有利于观察肾脏疾病的发生与其机体内微炎症变化。我们研究显示,与对照组相比,结肠透析序贯中药

保留灌肠组血清 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-18 及 TGF- $\beta$ 1 水平较低,证实经结肠透析序贯中药保留灌肠治疗够显著下调血清 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-18 及 TGF- $\beta$ 1 水平,抑制机体内炎症反应及氧化作用,从而发挥显著治疗作用。

免疫机制紊乱与肾脏疾病的发生及进展存在密切的相关性,相关研究显示慢性肾脏病患者免疫球蛋白、免疫球蛋白轻链、补体都有一定的变化规律可寻<sup>[29-30]</sup>,可以作为慢性肾脏损害疾病的无创伤指标,对临床诊疗,监测及预后具有重要意义。我们研究显示,与对照组相比,试验组 CD8<sup>+</sup> 较低,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 较高,证实经结肠透析序贯中药保留灌肠干预可改善机体免疫功能,分析原因可能与方中组成成分大黄、龙骨、牡蛎等具有免疫调节作用有关。

我们就多囊肾 CKD4~5 期患者 90 例的中医症状积分、临床疗效、血清炎症指标、免疫功能、肾功能指标及安全性进行研究,证实结肠透析序贯中药保留灌肠能明显改善临床症状,其治疗机制可能与调节血清内炎症因子水平有关,使肾功能免受损害的作用,为多囊肾 CKD4~5 期患者的中西医结合治疗提供了有力佐证,值得临床推广。

#### 参考文献

[1] 胡江涛. 肾脏总体积对常染色体显性多囊肾病情进展和预后评估价值的 Meta 分析 [J]. 中国临床研究, 2021, 34 (1): 6.

[2] Wetmore JB, Herzog CA, Sexter A, et al. Outcomes Following Ischemic Stroke in Older Patients With CKD Stages 4 and 5: A Retrospective Cohort Study [J]. Am J Kidney Dis. 2020 Dec; 76 (6): 784-793.

[3] Stepniewska J, Dolegowska B, Golembiewska E, et al. The activation of complement system in different types of renal replacement therapy [J]. J Physiol Pharmacol. 2020 Apr; 71 (2): 44-45.

[4] Egan RJ, Iliff H, Stechman MJ, et al. Intraoperative Parathyroid Hormone Assay Remains Predictive of Cure in Renal Impairment in Patients with Single Parathyroid Adenomas [J]. World J Surg. 2018 Sep; 42 (9): 2835-2839.

[5] 耶政付, 李正胜, 毕莲, 等. 益肾结透汤序贯结肠透析模式对慢性肾脏病患者微炎症状态及肾功能的影响 [J]. 吉林中医药, 2023, 43 (1): 4.

[6] 陈建丽, 赵孟德. 结肠透析序贯中药保留灌肠治疗多囊肾 CKD 4~5 期患者 25 例的临床效果 [J]. 中国医药科学, 2022, 12 (3): 95-98.

[7] 《中国围透析期慢性肾脏病管理规范》专家组. 中国围透析期慢性肾脏病管理规范 [J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37 (8): 15.

[8] 高坤, 孙伟, 周栋, et al. 慢性肾脏病中医证型分布及演变规律研究 [J]. 江苏中医药, 2008, 40 (006): 33-35.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 中国医药科技出版社, 2002: 55-56.

[10] Carmona A, Guerrero F, Jimenez MJ, et al. Inflammation, Senes-

cence and MicroRNAs in Chronic Kidney Disease [J]. Front Cell Dev Biol. 2020 Aug 6; 8: 739.

[11] McAlister L, Silva S, Shaw V, et al. Dietary calcium intake does not meet the nutritional requirements of children with chronic kidney disease and on dialysis [J]. Pediatr Nephrol. 2020 Oct; 35 (10): 1915-1923.

[12] 纪越, 付宝慧, 周子钧, 等. 中医药治疗慢性肾脏病 3~5 期临床和实验研究现状 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23 (9): 3.

[13] 李晶, 冯涛, 陈晨, 等. 糖肾灌肠方在大鼠糖尿病肾病 JAK/STAT 信号通路内的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42 (13): 3271-3273.

[14] 高飞, 钟辉云, 陈可禧, 等. 大黄有效组分" 大黄酸-大黄素" 联合治疗溃疡性结肠炎作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47 (15): 8.

[15] 李翰嵩, 贾纯亮, 梁磊, 等. 蒲公英甾醇通过 NOD1/NF- $\kappa$ B 通路对 Hp 相关性胃炎脾胃湿热证小鼠改善作用研究 [J]. 中医药导报, 2021, 27 (11): 25-29.

[16] 骆贤亮, 晏永球, 冯凤琴. 牡蛎肽与人参提取物配伍提高雄性小鼠性功能及抗疲劳作用研究 [J]. 食品工业科技, 2022, 43 (1): 9.

[17] 杨晓萍, 张翼, 张冯佐, 等. 健脾清化方治疗原发性慢性肾脏病 3 期脾肾气虚兼湿热证型患者的临床观察及对瘦素与白介素 6 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37 (12): 6.

[18] 刘小菁, 史亚男, 史春夏, 等. 腹膜透析与血液透析对糖尿病肾病 V 期患者白介素-6 和超敏 C 反应蛋白的影响 [J]. 中国医师杂志, 2021, 23 (2): 3.

[19] 冯桃花, 刘文康, 武宁, 等. 益肾健脾泻浊中药对慢性肾脏病妊娠大鼠肾脏 NLRP3/caspase-1/IL-1 $\beta$  信号通路及细胞焦亡的影响 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2021, 23 (2): 11.

[20] 刘慧, 米杰, 修方睿, 等. 不同 Hp 感染情况的慢性肾脏病胃肠功能紊乱患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平观察 [J]. 山东医药, 2021, 61 (20): 4.

[21] Peely IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review [J]. J Bras Nefrol. 2021 Jul-Sep; 43 (3): 383-399.

[22] 谢娟, 黎常利, 杨一楠, 等. 桂龙护痿涂膜剂促进慢性肾脏病患者自体动静脉内瘘成熟的机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志 2021, 30 (29): 3202-3205, 3211.

[23] 张璇, 姜睿斌, 张晓菊, 等. 基于 NF- $\kappa$ B 通路研究生地黄-玄参对糖尿病肾病大鼠肾脏微炎症状态的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2022, 44 (1): 7.

[24] 张雪, 王家瑞, 陈康寅. 甘草酸对慢性肾脏病大鼠心肌 HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$  信号通路的影响 [J]. 天津医药, 2023, 51 (2): 6.

[25] 姜晨, 忽星歌, 姜琳, 等. 益肾化湿颗粒对 IgA 肾病大鼠 PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B 信号通路的影响 [J]. 中草药, 2022, 1 (003): 053.

[26] 阮华玲, 郭昆全, 杨坤, 等. 非诺贝特通过介导 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用研究 [J]. 解放军医药杂志, 2021, 33 (7): 5.

# 六味地黄汤联合健脾化湿汤治疗 2 型糖尿病 (肾阴亏虚证) 对中医证候积分及糖脂代谢的影响\*

董得刚, 李红云, 徐聪, 赵园园, 戴生喜, 唐苗苗  
(宿迁市中西医结合医院心内科, 江苏 宿迁 223800)

**摘要:** 目的: 探讨六味地黄汤联合健脾化湿汤治疗 2 型糖尿病 (肾阴亏虚证) 对中医证候积分及糖脂代谢的影响。方法: 选取我院 2018 年 4 月-2020 年 7 月内分泌科收治的 2 型糖尿病 (肾阴亏虚证) 患者 82 例作为研究对象, 采用随机数字表法分为实验组和对照组, 每组各 41 例, 对照组在常规治疗基础上加用六味地黄汤, 实验组在常治疗基础上加用六味地黄汤联合健脾化湿汤治疗, 两组均治疗 4 周后, 对比两组患者临床疗效、中医证候积分、血糖及血脂情况。结果: 对比 2 组治疗 4 周后临床疗效, 两组临床有效率分别为 92.68% 和 75.61%, 实验组有效率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 对比 2 组治疗后中医证候积分, 实验组尿频量多、食多饱满、腰膝酸软等各项评分均低于对照组 ( $P < 0.01$ ); 对比 2 组后血糖变化情况, 实验组空腹血糖、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c) 均低于对照组 ( $P < 0.01$ ); 对比 2 组治疗后血脂变化情况, 实验组总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度蛋白胆固醇 (LDL-C) 均低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 高于对照组 ( $P < 0.01$ )。结论: 味地黄汤联合健脾化湿汤治疗 2 型糖尿病 (肾阴亏虚证), 能提高临床疗效, 降低中医证候积分、血糖及血脂。

**关键词:** 六味地黄汤; 健脾化湿汤; 2 型糖尿病; 肾阴亏虚证; 中医证候; 糖脂代谢

**中图分类号:** R 587.1   **文献标志码:** A   **文章编号:** 1000-3649 (2023) 11-0150-03

糖尿病属于慢性非传染性疾病, 在我国慢性疾病发病率中占前三, 老年人为主的发病群体。糖尿病根据胰岛素功能分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病, 其中约十分之九的患者为 2 型糖尿病<sup>[1]</sup>。糖尿病起初发病时无明显症状, 逐渐加重后会出现多饮、多食、多尿、不明原因体重下降等, 目前在临床上尚无根治办法, 多采用二甲双胍片控制血糖, 但长期服用二甲双胍片会对肝肾造成严重损害<sup>[2]</sup>。糖尿病在《黄帝内经》中属“消渴”范畴<sup>[3]</sup>, 特点是肾阴亏虚, 与脾虚、痰湿有一定的相关性, 六味地黄汤<sup>[4]</sup>在中药上是调料肾脏的良药, 健脾化湿汤<sup>[5]</sup>具有健脾、化痰的功效, 为了给临床治疗糖尿病提供进一步指导, 本研究选用六味地黄汤联合健脾化湿汤治疗 2 型糖尿病 (肾阴亏虚证) 对中医证候积分及糖脂代谢的影响, 现报道如下。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 选取我院 2018 年 4 月-2020 年 7 月内分泌科收治的 2 型糖尿病 (肾阴亏虚证) 患者 82

例作为研究对象, 采用随机数字表法分为实验组和对照组, 每组各 41 例。对照组男性 23 例, 女性 18 例; 年龄 42~75 岁, 平均 (56.87±5.67) 岁; 病程 1 年~12 年, 平均病程为 (6.56±1.12) 年; 合并肥胖症 12 例, 高血压 18 例, 高脂血症 11 例。实验组男性 25 例, 女性 16 例; 年龄 45~78 岁, 平均 (57.45±5.46) 岁; 病程 1 年~14 年, 平均病程为 (6.89±1.23) 年; 合并肥胖症 10 例, 高血压 19 例, 高脂血症 12 例。2 组患者各方面临床资料比较, 均无统计学意义 ( $p > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 诊断标准** ① 西医诊断标准, 符合《内科学》<sup>[6]</sup> 2 型糖尿病诊断标准, 临床症状表现为多饮、多食、多尿、不明原因体重下降, 空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L, 随机血糖  $\geq 11.1$  mmol/L。② 中医诊断参考《中医内科学》<sup>[7]</sup> 消渴篇诊断标准, 辨证为肾阴亏虚; 主证为尿频量多、食多饱满、腰膝酸软; 次证为肥胖、烦渴、倦怠乏力、失眠、手足心热、心烦胸闷; 舌脉: 舌红少苔、脉细无力。

\* 基金项目: 2019 年度市级指导性科技计划项目 (编号: Z2019079)。第一作者: 董得刚, 本科, 副主任中医师, 研究方向: 中西医结合治疗糖尿病相关内容, E-mail: dongdegang2021@163.com。

[27] Goldschmeding R, Higgins PJ, Samarakoon R. Negative regulators of TGF- $\beta$ 1 signaling in renal fibrosis; pathological mechanisms and novel therapeutic opportunities. Gifford CC, Tang J, Costello A, Khakoo NS, Nguyen TQ, Clin Sci (Lond). 2021 Jan 29; 135 (2): 275-303.

[28] 晁延军. IL-18 抑制肝癌细胞增殖、促进细胞凋亡的机制研究 [J]. 安徽医药, 2021, 25 (3): 6.

[29] 顾琳婷, 刘大军. 血清补体及免疫球蛋白与慢性肾脏疾病关系的研究 [J]. 实用药物与临床, 2021, 024 (011): 1013-1017.

(收稿日期 2023-06-09)