

7. 李彩凤,许树根,沈淑琼,等. 维持性血液透析患者动静脉内瘘栓塞影响因素分析[J]. 中国血液净化, 2013, 12(2): 78-81.
8. 吴隘红,黄晓玲. 超声在自体动静脉内瘘血栓形成中的应用进展[J]. 安徽医学, 2018, 39(12): 114-116.
9. 赵正德,傅麒宁,胡良柱,等. 上肢人工血管动静脉内瘘通畅率的影响因素分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(3): 230-233.
10. 周慧,李红芍,娄丽妮. 自体动静脉内瘘栓塞危险因素 1:2 配对条件 Logistic 回归分析[J]. 中国现代医生, 2018, 56(18): 68-70.
11. 周丽娜,陈新,王贞,等. 彩色多普勒在动静脉内瘘功能监测及处理中的应用[J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(4): 50-52.
12. Pascoe HM, Lui EH, Mitchell P, et al. Progressive subcortical calcifications secondary to venous hypertension in an intracranial dural arteriovenous fistula[J]. J Clin Neurosci, 2017, 39: 98-101.
13. Jankovic A, Damjanovic T, Djuric Z, et al. Calcification in arteriovenous fistula blood vessels may predict arteriovenous fistula failure: a 5-year follow-up study[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(5): 881-887.
14. 李宁,彭侃夫. 维持性血液透析患者发生动静脉内瘘栓塞的危险因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(11): 1510-1512.
15. Saman, Khalatbari-Soltani, Hadi, et al. Inflammation and L-carnitine therapy in hemodialysis patients: a review[J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19: 331-335.

(收稿: 2020-12-14 修回: 2021-03-17)

叶氏降酞合剂结肠透析治疗湿热蕴结型慢性肾脏病 4 期患者的短期疗效观察*

段连香^{①②} 刘子洋^{①②} 陈杰^{①②} 廖琳^① 胡静^{①②△} 路建饶^{①△}

摘要 目的: 明确叶氏降酞合剂结肠透析治疗对湿热蕴结型慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD) 4 期患者的临床疗效。方法: 将 100 例中医辨证为湿热蕴结型的 CKD4 期患者随机分为对照组、治疗组, 对照组给予常规治疗, 治疗组在对照组基础上予叶氏降酞合剂结肠透析治疗, 持续治疗 1 个月。结果: 共完成 96 例, 两组各 48 例, 治疗组食欲不振、便秘、皮肤瘙痒症状较对照组明显改善 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后血肌酐 (Scr)、血尿素氮 (BUN)、胱抑素 C (Cys C)、 β 微球蛋白 (β -MG)、血磷 (P) 水平均低于对照组, eGFR 显著升高 ($P < 0.05$); 治疗组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 下降程度优于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组舒张末期血流速度、肾动脉阻力指数改善均优于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组的总有效率为 60.4%, 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 叶氏降酞合剂结肠透析可有效缓解湿热蕴结型 CKD4 期患者临床症状, 改善炎症反应及肾动脉血流动力学, 延缓 CKD4 期患者进入尿毒症期。

关键词 降酞合剂 结肠透析 慢性肾脏病 4 期 疗效观察

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD) 全球患病率为 10%~13%, 已经成为日益严重的公共卫生问题^[1]。进入 CKD4 期后并发症逐渐增多, 治疗上一般通过控制饮食, 调节血压、血糖、血脂, 纠正水及电解质紊乱等综合方式管理 CKD 患者。中医药在治疗慢性肾衰方面取得了较好的疗效, 有研究证实结肠透析能有效地改善肾功能及并发症^[2]。上海市名老中医叶景华主任悬壶济世 70 余年, 创制了具有通腑泄浊、行气活血、清热解毒作用的降酞合剂, 能够有效延缓肾功能进展速度。现将我科在 2019 年 11 月 1 日—2020 年 10 月 31 日期间的临床研究资料分享如下:

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 符合 2002 年《慢性肾脏病进展的监测与防治指南》(K/DOQI)^[3] 中慢性肾脏病 4 期诊断。

1.2 中医诊断标准 参考《中药新药临床研究指导原则(2002)》^[4] 符合主症中 1 项, 及次症中任意 2 项者, 主症: (1) 恶心呕吐, 肢体困重; (2) 食少纳呆, 口干口苦。次症: 脘腹胀满, 口中黏腻, 舌苔厚腻, 脉滑。

2 纳入及排除标准

2.1 纳入标准 (1) 符合诊断标准; (2) 年龄在 18~70 岁之间; (3) 意识清晰, 无明显障碍者; (4) 患者依从性良好, 且自愿签署知情同意书。

2.2 排除标准 (1) 有急诊透析指征; (2) 有严重痔疮、肛裂及肠道疾病患者; (3) 对本方药过敏患者; (4) 妊娠、哺乳期妇女; (5) 2 年内有活动性肿瘤或转移性肿瘤; (6) 存在精神

* 本课题为上海中医药大学附属第七人民医院人才培养计划项目(No. XX2020-25); 上海市浦东新区临床中医高峰学科项目(No. PDZY-2018-0601)

① 上海中医药大学附属第七人民医院肾病科 (上海 200137)

② 叶景华全国名老中医传承工作室 (上海 200137)

△ 通讯作者

认知障碍等不能配合的情况; (7) 依从性差 ,不能按期随访; (8) 正在参与其他尚未揭盲的临床试验。

3 一般资料 选取 2019 年 11 月 1 日—2020 年 10 月 31 日我院门诊及住院收治的 100 例中医辨证为湿热蕴结型 CKD4 期尚未透析的患者 随机分为对照组和治疗组 ,各 50 例。对照组脱落 1 例 ,进入透析 1 例 ,实际完成 48 例 ,男 26 例 ,女 22 例 ,年龄 22 ~ 70 岁 ,平均(56. 54 ± 11. 81) 岁 ,其中慢性肾小球肾炎患者 17 例 ,糖尿病肾病 12 例 ,高血压肾病 11 例 ,痛风性肾病 5 例 ,多囊肾 3 例。治疗组脱落 2 例 ,男 25 例 ,女 23 例 ,年龄 23 ~ 70 岁 ,平均(57. 31 ± 11. 33) 岁 ,其中原发病为慢性肾小球肾炎患者 16 例 ,糖尿病肾病 14 例 ,高血压肾病 10 例 ,痛风性肾病 6 例 ,多囊肾 2 例。两组性别、年龄、原发病等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0. 05$) ,具有可比性。

4 治疗方法

4.1 对照组 采用慢性肾脏病一体化治疗方案: (1) 每日常规给予 0. 6 ~ 0. 8 g/kg 的优质低蛋白饮食 ,配合口服 α - 酮酸; (2) 热量摄入维持在 30 ~ 35 kcal · kg⁻¹ · d⁻¹; (3) 对症处理: 控制血压、血糖、血脂 纠正电解质、水、酸碱平衡紊乱 ,纠正贫血等。

4.2 治疗组 在对照组治疗基础上予降酞合剂结肠透析治疗 ,降酞合剂(生大黄 20 g ,土茯苓 30 g ,乌药 10 g ,桃仁 10 g ,皂角刺 30 g ,附子 10 g ,王不留行 30 g) 为我院自制制剂。用法: 煎制成 200 ml 汤剂 ,加温至 37 °C 左右 ,使用结肠透析机 (HW - 3003 型 [苏械注准 20172542167]) 先将纯净水注入结肠内清洗后排出 ,再将 37 °C 结肠透析液注入结肠约 1 000 ml 左右 ,在体内保持 10 min 左右排出 ,最后通过一次性肛门软管将 37 ~ 39 °C 的 200 ml 中药汤剂注入结肠 ,保留 1h ,可根据患者耐受情况做调整。隔日 1 次 ,总疗程 1 个月。

5 观测指标

5.1 临床症状积分 参考《中药新药临床研究指导原则 (2002) 》^[4] 的症状分级 ,比较治疗前后食欲不振、便秘、皮肤瘙痒等情况 ,程度分为无、轻、中、重度 ,记 0、1、2、3 分。

5.2 实验室指标 治疗前后 Scr、BUN、UA、Cys C、 β - MG、eGFR、Ca²⁺、P³⁻、TNF - α 、IL - 1 β 、IL - 6 方面等检验数值均由本院检验科测定提供。

5.3 影像学指标 治疗前后肾动脉血流动力学指标由本院超声科测定提供。

5.4 不良反应信息及安全性 治疗全程观察并记录统计所有病例不良反应的发生情况 检测病例的血常规、尿常规、肝功能、肾功能等 ,以评价药物的安全性。

6 临床疗效判定标准 参考《中药新药临床研究指导原则 (2002) 》^[4]: (1) 显效: 临床症状积分较治疗前减少 60% 以上 ,或内生肌酐清除率 (Ccr) 较治疗前增加 20% 以上 ,或 Scr 降低 20% 以上; (2) 有效: 临床症状积分减少 30% ~ 60% ,或 Ccr 增加 10% 以上 ,或 Scr 降低 10% 以上; (3) 稳定: 临床症状有所改善 ,积分减少 < 30% ,或 Ccr 无降低 ,或增加 10% 以下 ,或 Scr 无增加 ,或降低 10% 以下; (4) 无效: 临床症状无改善或加重 ,或 Ccr 降低 ,或 Scr 增加。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100% 。

7 统计学方法 采用 SPSS 20. 0 统计软件进行数据分析 ,连续型变量采用 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述 ,同组治疗前后数据比较采用 t 检验或 Wilcoxon 检验 ,两组数据比较采用两独立样本 t 检验或 Mann - Whitney U 检验 ,显著性水平为 $\alpha = 0. 05$ 。

结 果

1 两组临床症状改善比较 治疗后两组各症状积分均较治疗前降低 ($P < 0. 05$) ,且治疗组各症状积分降低程度显著大于对照组 ($P < 0. 05$) 。见表 1。

表 1 两组治疗前后症状积分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	食欲不振	便秘	皮肤瘙痒
对照组	48	治疗前 2. 04 ± 0. 68	1. 81 ± 0. 57	1. 60 ± 0. 74
		治疗后 1. 13 ± 0. 53*	1. 08 ± 0. 61*	1. 04 ± 0. 58*
治疗组	48	治疗前 2. 06 ± 0. 70	1. 88 ± 0. 70	1. 67 ± 0. 75
		治疗后 0. 90 ± 0. 75* Δ	0. 69 ± 0. 55* Δ	0. 75 ± 0. 57* Δ

注: 与治疗前比较 , * $P < 0. 05$; 与对照组比较 , $\Delta P < 0. 05$

2 两组治疗前后肾功能指标比较 两组治疗后 Scr、BUN、UA 均较治疗前降低 , ρ GFR 较前升高; 治疗组治疗后 Scr、BUN、CysC、 β - MG 下降水平均显著低于对照组 ($P < 0. 05$) , eGFR 显著上升 ($P < 0. 05$) , UA 治疗后下降水平两组差异无统计学意义 ($P > 0. 05$) 。见表 2。

表 2 两组治疗前后肾功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Scr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	UA(μ mol/L)	CysC(mg/L)	β - MG(mg/L)	eGFR
对照组	48	治疗前 301. 69 ± 28. 91	15. 21 ± 4. 07	417. 26 ± 42. 58	3. 19 ± 0. 77	10. 11 ± 3. 01	22. 51 ± 4. 06
		治疗后 299. 99 ± 26. 90*	14. 19 ± 3. 99*	375. 91 ± 43. 10*	3. 37 ± 0. 74*	11. 06 ± 2. 72*	23. 00 ± 3. 94*
治疗组	48	治疗前 301. 93 ± 28. 10	15. 36 ± 3. 95	416. 35 ± 44. 46	3. 20 ± 0. 78	10. 15 ± 3. 34	22. 54 ± 3. 82
		治疗后 262. 68 ± 27. 44* Δ	9. 94 ± 2. 54* Δ	374. 32 ± 38. 17*	3. 05 ± 0. 74* Δ	8. 92 ± 2. 83* Δ	30. 10 ± 4. 10* Δ

注: 与治疗前比较 , * $P < 0. 05$; 与对照组比较 , $\Delta P < 0. 05$

3 两组治疗前后电解质指标比较 治疗后两组血 Ca²⁺ 均较前上升 ,血 P³⁻ 较前下降 ,且治疗组血 P³⁻ 降低程度显著大于对照组 ($P < 0. 05$) ,血 Ca²⁺ 升高水平两组差异无统计学意义 ($P > 0. 05$) 。见表 3。

4 两组治疗前后炎症因子水平比较 治疗前两组 TNF - α 、IL - 1 β 、IL - 6 指标差异无统计学意义 ($P > 0. 05$) ,对照组和治疗组治疗后 TNF - α 、IL - 1 β 、IL - 6 均较治疗前下降 ,且治疗组炎症反应减轻程度优于对照组 ,差异有统计学意义 ($P < 0. 05$) 。见表 4。

表 3 两组治疗前后电解质的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Ca ²⁺ (mmol/L)	P ³⁻ (mmol/L)
对照组	48	治疗前 2. 02 ± 0. 17	1. 62 ± 0. 20
		治疗后 2. 10 ± 0. 14*	1. 59 ± 0. 26*
治疗组	48	治疗前 2. 03 ± 0. 18	1. 61 ± 0. 22
		治疗后 2. 12 ± 0. 15*	1. 14 ± 0. 19* Δ

注: 与治疗前比较 , * $P < 0. 05$; 与对照组比较 , $\Delta P < 0. 05$

5 两组治疗前后肾动脉血流动力学指标 两组治疗后收缩末期血流速度均较前升高 ,肾动脉阻力指数均较前下降 ,且

治疗组调节程度优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α	IL-1 β	IL-6
对照组	48 治疗前	9.02 \pm 1.21	98.93 \pm 26.14	12.93 \pm 2.25
	治疗后	7.78 \pm 0.93*	89.82 \pm 25.51*	10.23 \pm 2.51*
治疗组	48 治疗前	8.92 \pm 1.52	99.61 \pm 21.71	13.16 \pm 2.13
	治疗后	5.10 \pm 0.81* Δ	45.31 \pm 10.14* Δ	5.12 \pm 1.91* Δ

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

表 5 两组治疗前后肾动脉血流动力学比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	舒张末期流速(cm/s)	肾动脉阻力指数(RI)
对照组	48 治疗前	18.13 \pm 3.02	0.69 \pm 0.17
	治疗后	19.53 \pm 3.16*	0.60 \pm 0.14*
治疗组	48 治疗前	18.06 \pm 2.95	0.71 \pm 0.13
	治疗后	21.32 \pm 3.12* Δ	0.52 \pm 0.09* Δ

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

6 两组综合疗效判定 两组患者临床疗效分布比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结合平均秩次,可认为治疗组疗效优于对照组。见表 6。

表 6 两组综合疗效比较 (例)

组别	n	显效	有效	稳定	无效	平均秩次	Z 值	P 值
对照组	48	2	11	24	11	57.6	-3.374	0.001
治疗组	48	10	19	14	5	39.4		

7 两组安全性评价 治疗组在治疗过程中有 1 例患者出现腹泻症状,予蒙脱石散口服后改善,余未出现明显不良反应,对照组有 2 例患者出现恶心、食欲不振等胃肠道反应,服用质子泵抑制剂后改善。两组患者治疗前后肝功能、肾功能、血常规、尿常规等各项指标均差异无统计学意义。治疗组不良反应明显低于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

结肠透析由中药保留灌肠演变而来,最早见于《伤寒杂病论》的“蜜煎导法”及“猪胆汁导法”,汲取腹膜透析弥散和渗透的原理,利用人体自身肠壁两侧的浓度和渗透压梯度,排除肠道内产生的毒素和多余的水分^[5]。同时通过肠黏膜吸收中药汤剂中有效成分,经直肠静脉丛,使药物快速发挥腑泄浊的作用。

我科前期研究表明降酞合剂能够有效降低慢性肾衰竭患者肌酐、尿素氮水平,减轻炎症反应^[6]。现代研究证实,大黄鞣质可显著降低血 Cr、血 BUN、血 UA 值^[7]。大剂量大黄附子汤可通过 TGF- β_1 /BMP-7 及 Smads 信号通路来减轻或阻止肾纤维化的发展^[8]。土茯苓总黄酮可通过下调肾脏转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)蛋白的表达减轻肾间质纤维化^[9]。本次研究结果表明叶氏降酞合剂结肠透析可有效改善湿热蕴结型 CKD4 期患者的临床症状和肾功能,可有效延缓 CKD4 期患者进入尿毒症期,与同期研究相符^[10]。为明确降酞合剂结肠透析的作用机制,进一步分析发现治疗组治疗后 TNF- α 、IL-1 β 、

IL-6 减轻程度优于对照组,舒张末期血流速度、肾动脉阻力指数改善均优于对照组,表明叶氏降酞合剂结肠透析可有效减轻炎症反应,改善患者肾动脉血流动力学,与同期研究相符^[11],符合 Meijers 等提出的肠-肾轴理论,其延缓肾功能进展可能与此有关。

然而本研究尚有不足之处,病例为单中心,且观察时间短,未随访远期效应。且由于病例数量较少,部分症状发生率,可能造成统计结果的偏倚。综上所述,叶氏降酞合剂结肠透析在改善湿热蕴结型 CKD4 期患者症状,及肾功能水平方面疗效显著,减缓进入尿毒症期速度,值得在临床中推广。

参 考 文 献

1. Wang YN, Ma SX, Chen YY, et al. Chronic kidney disease: bio-marker diagnosis to therapeutic targets [J]. Clin Chim Acta, 2019, 499(12): 54-63.
2. 胡溪. 两种频率的高位结肠透析对慢性肾脏病 3-5 期患者肾功能的影响 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(22): 177-178.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2): 1-266.
4. 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002. 161-163.
5. 胡溪. 两种频率的高位结肠透析对慢性肾脏病 3-5 期患者肾功能的影响 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(22): 177-178.
6. 陈杰, 郝颖, 叶玉妹, 等. 解毒泄浊中药内服外治方案对毒邪蕴结型肾衰竭患者炎症及氧化应激的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(9): 802-804.
7. 巴元明, 胡刚明, 王林群, 等. 熟大黄不同煎煮时间对慢性肾衰竭影响的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(12): 2912-2915.
8. 张琳琳, 张海晨, 宋云霄, 等. 大黄附子汤对腺嘌呤致慢性肾衰竭小鼠外周血 TGF- β_1 、BMP-7 水平及肾组织 Smad 6、P38 蛋白表达的影响 [J]. 中医杂志, 2019, 60(24): 2138-2142.
9. 蔡月琴, 陈方明, 方明笋, 等. 土茯苓总黄酮抗单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(12): 944-950.
10. 张青云. “苗药肾衰排毒汤”在慢性肾衰竭(CKD 5 期)透析患者中结肠透析的临床研究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(21): 150-152.
11. 张亚楠, 饶克璐, 皮鹰, 等. 中药灌肠方对慢性肾脏病 3-5 期患者微炎症状态的影响研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(9): 1645-1650.

(收稿: 2020-12-17 修回: 2021-03-20)