

高位结肠透析结合中药保留灌肠对慢性肾衰合并便秘患者肠道菌群的影响

娄佐运^{1*}, 覃梦琪¹, 陈旻星², 吴迪³, 冯雪⁴, 高智^{4#}

¹湖北中医药大学中医临床学院, 湖北 武汉

²武汉市东西湖区中医医院中医科, 湖北 武汉

³武汉市中医医院检验科, 湖北 武汉

⁴武汉市中医医院肾病科, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年1月4日; 录用日期: 2023年2月3日; 发布日期: 2023年2月15日

摘要

目的: 观察高位结肠透析结合中药保留灌肠治疗慢性肾衰合并便秘患者的临床疗效。方法: 选取2021年2月至2022年8月于武汉市中医医院就诊的60例CKD 3~4期合并便秘的患者, 采用随机数字表法分为对照组、观察组各30例, 对照组予以西医对症及中药保留灌肠治疗, 观察组在对照组的基础上加用高位结肠透析治疗, 观察两组临床疗效。结果: 两组治疗后在降低Bun、Scr、CRP、内毒素、便秘评分等方面与治疗前比较均有统计学意义($P < 0.05$), 两组治疗后在降低肠道内大肠杆菌和肠球菌、升高乳酸杆菌和双歧杆菌菌群数量方面与治疗前比较均有统计学意义($P < 0.05$), 部分指标观察组优于对照组。结论: 高位结肠透析结合中药保留灌肠能有效改善肾功能、降低炎症因子、调节肠道菌群变化、提高肠道屏障功能、延缓慢性肾衰的进展。

关键词

慢性肾衰竭, 结肠透析, 中药保留灌肠, 肠道菌群

Effect of High Colon Dialysis Combined with Retention Enema with Traditional Chinese Medicine on Intestinal Flora in Patients with Chronic Renal Failure and Constipation

Zuoyun Lou^{1*}, Mengqi Qin¹, Minxing Chen², Di Wu³, Xue Feng⁴, Zhi Gao^{4#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 娄佐运, 覃梦琪, 陈旻星, 吴迪, 冯雪, 高智. 高位结肠透析结合中药保留灌肠对慢性肾衰合并便秘患者肠道菌群的影响[J]. 中医学, 2023, 12(2): 357-363. DOI: 10.12677/tcm.2023.122055

¹Clinical School of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Department of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Dongxihu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

³Department of Clinical Laboratory, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

⁴Department of Nephrology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Jan. 4th, 2023; accepted: Feb. 3rd, 2023; published: Feb. 15th, 2023

Abstract

Objective: To observe the clinical efficacy of high colon dialysis combined with retention enema of traditional Chinese medicine in the treatment of patients with chronic renal failure (CRF) and constipation. **Methods:** From February 2021 to June 2022, 60 patients with constipation in phase 3~4 of CKD were selected from Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine. Randomized number table method was used to divide them into control group and observation group, 30 cases in each group. The control group was treated with symptomatic Western medicine and traditional Chinese medicine retention enema, and the observation group was treated with high level colon dialysis on the basis of the control group, and the clinical efficacy of the two groups was observed. **Results:** After treatment, the Bun, Scr, CRP, endotoxin and constipation score in two groups were statistically significant compared with before treatment ($P < 0.05$), there were statistically significant differences in the reduction of intestinal *Escherichia coli* and *Enterococcus flora*, and increase of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium flora* in two groups compared with before treatment ($P < 0.05$). Some indexes of the observation group were better than the control group. **Conclusion:** High colonic dialysis combined with traditional Chinese medicine retention enema can effectively improve renal function, reduce inflammatory factors, regulate intestinal flora, improve intestinal barrier function and delay the progression of chronic renal failure.

Keywords

Chronic Renal Failure, Colon Dialysis, Retention Enema with Traditional Chinese Medicine, Intestinal Flora

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性肾功能衰竭(Chronic Renal Failure, CRF)是各种原发性或继发性慢性肾脏病持续性进展, 出现肾小球滤过率下降、代谢毒素蓄积、电解质紊乱、水及酸碱失衡的一系列肾脏功能衰退的临床综合征。研究表明, CRF 的发病率呈现逐年上升的趋势, 是全球医疗卫生体系面临的重大难题[1]。临床中, CRF 患者易出现便秘、纳食不佳、恶心呕吐、腹痛腹泻等不同程度的胃肠道症状, 其中便秘的发生率就高达 35%~59.9%, 且与年龄呈现正相关的趋势[2]。有研究发现肠道菌群可以通过影响神经和免疫系统的功能、胆汁酸代谢和黏液的分泌等方面导致肠道运动的异常, 进而导致便秘的发生[3]。而慢性肾衰合并便秘的出现, 主因是 CRF 患者体内普遍存在慢性微炎症及代谢废物排泄障碍的状态, 肠道菌群在炎症因子的作用下发生菌群变化, 产生大量肠源性毒素破坏肠道屏障功能, 促使大肠的传导功能失常所导致, 不但影

响患者的生活质量,也使心脑血管疾病的发生率增高[4],对 CRF 患者病程的进展及预后都极为不利。故多途径、多方法联合运用的一体化治疗是目前治疗慢性肾衰的主要原则。目前我国临床实践中,中医药广泛应用于 CRF 的非替代药物治疗,对延缓慢性肾衰竭的进展发挥着重要的作用。本次研究表明,高位结肠透析结合中药保留灌肠对 CRF 合并便秘患者确有疗效,现报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2021 年 2 月至 2022 年 8 月于武汉市中医医院肾病科就诊的 60 例 CKD 3~4 期合并便秘的 CRF 患者,采用随机数字表法分为对照组、观察组各 30 例,对照组予以西医对症及中药保留灌肠治疗,观察组在对照组的基础上加用高位结肠透析治疗。对照组中男 14 例,女 16 例,年龄 40~79 岁,平均年龄(63.63 ± 8.91)岁,CKD 3 期 9 例,CKD 4 期 21 例。其中,慢性肾炎、高血压性肾损害、糖尿病性肾损害病例数分别为 19、8 和 3 例。观察组中男 16 例,女 14 例,年龄 36~79 岁,平均年龄(65.30 ± 11.62)岁,CKD 3 期 8 例,CKD 4 期 22 例。其中,慢性肾炎、高血压性肾损害、糖尿病性肾损害病例数分别为 21、7 和 2 例。2 组患者在性别、年龄、基础疾病、肾功能等方面比较具有可比性($P > 0.05$)。参加本研究的患者均签署了知情同意书且研究方案通过武汉市中医医院医学伦理委员会批准。

2.2. 研究病例选择标准

2.2.1. 诊断标准

慢性肾衰诊断标准:参照 2021 年全球改善肾病预后组织(KDIGO)指南[5]的诊断及分期制定。便秘的诊断标准:参照罗马 III 诊断标准[6]制定。

2.2.2. 纳入标准

1) 符合 CKD 3~4 期及便秘诊断标准的患者; 2) 年龄 18~80 岁,性别不限; 3) 血糖、血压、酸碱失衡、电解质紊乱、感染等均得到有效控制; 4) 同意参加本试验且签署知情同意书,并能按时定期随访的患者。

2.2.3. 排除标准

1) 急性肾功能衰竭患者; 2) 已行肾脏代替治疗的患者; 3) 伴有腹泻或肠道肿物、严重痔疮、直肠狭窄等肠道病变者; 4) 存在严重心脑血管(高血压肾病除外)、内分泌(糖尿病肾病除外)、肝脏、造血系统等严重疾病; 5) 合并精神疾病; 6) 妊娠或哺乳期妇女; 7) 不愿或不能配合调查者。

2.3. 治疗方法

2.3.1. 西医对症治疗

所有患者均采用优质低蛋白饮食,并根据病情予以降压、降糖、利尿、纠酸,纠正贫血、电解质紊乱、防治感染等一般对症处理。

2.3.2. 干预治疗

观察组:选用北京智立医学技术股份有限公司 IMS-100A 型结肠透析机(京药监械(准)字 2011 第 2260059 号)。具体操作:患者左侧卧位,以结肠机上带有专用探头的双腔导管缓慢插入结肠,置管深度 50~60 cm,然后给予特制的 37℃ 结肠透析液约 10,000 mL (按照透析液 A 液 250 mL、B 液 460 mL、纯净水 8300 mL 的比例配成)行全结肠反复灌洗共 40 分钟。最后,给予中药灌肠液 200 ml (温度适宜)高位结肠保留灌肠,并卧床休息 1 小时。每周 3 次,疗程 4 周。中药灌肠液为我科自拟通腑泄浊方(生大黄 20 g、

煨牡蛎 30 g、桃仁 12 g、川芎 12 g、蒲公英 30 g)，由医院代煎室统一煎制。对照组：给予中药灌肠液 200 ml (温度适宜)高位结肠保留灌肠，灌肠方、治疗频率及疗程同前。

2.4. 观察指标

2.4.1. 血清内毒素、CRP、Bun、Scr 等生化指标检测

所有研究对象在治疗前后分别抽取肘静脉血样本，参照实验室操作规范，室温下常规静置 10 min，离心机(湖南湘仪) 2000 r/min 分离及分装后，及时上机检测，避免反复融冻。应用苏州星童 ET Healthcare 免疫分析系统免疫荧光法测定血清 CRP、应用美国贝克曼 AU5800 生化分析仪测定血清 Scr、BUN 水平，采用厦门试剂厂显色基质酶试剂盒测定血清内毒素含量。

2.4.2. 粪便细菌培养

接种于大肠杆菌、肠球菌、双歧杆菌及乳酸杆菌的选择性培养基上。兼性厌氧菌置于 37℃ 普通培养箱培养 48 h，厌氧菌置于厌氧培养箱中培养 72 h。结果以每克湿粪的菌落形成单位(colony forming unit, CFU)的对数值($\bar{\text{Log}}_{10}$ CFU/g)表示。

2.4.3. 便秘评分测定

治疗前后采用便秘患者症状自评量表(PAC-SYM)评分，评分标准分三部分：粪便症状 2 项、直肠症状 7 项、腹部症状 3 项。每个项目评分如下：0，无；1，轻微；2，中等程度；3，严重；4，非常严重。

2.4.4. 安全性指标

观察两组治疗前后血、尿、粪常规，肝功能，血糖，电解质等。

2.5. 统计分析

所有数据均采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析，计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，符合正态分布且方差齐时采用 t 检验；不符合正态分布时采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组治疗前后 Scr、Bun、CRP 及内毒素比较

两组治疗后在降低 Scr、Bun、CRP、血浆内毒素与治疗前比较均有统计学意义($P < 0.05$)；观察组在降低 Scr、内毒素方面优于对照组($P < 0.05$)。结果见表 1。

Table 1. Comparison of Scr, Bun, CRP and endotoxin

表 1. Scr、Bun、CRP 及内毒素比较

组别	例数	时间	Scr/($\mu\text{mol/L}$)	Bun/(mmol/L)	hs-CRP/(mg/L)	内毒素/(EU/ml)
对照组	30	治疗前	256.03 ± 69.66	14.91 ± 4.29	14.18 ± 7.17	0.054 ± 0.023
		治疗后	244.47 ± 71.08*	12.50 ± 3.40*	10.04 ± 4.55*	0.038 ± 0.014*
		差值	-11.57 ± 7.84	-2.42 ± 1.55	-4.14 ± 3.26	-0.015 ± 0.013
观察组	30	治疗前	251.07 ± 63.39	15.42 ± 4.14	13.88 ± 9.82	0.056 ± 0.025
		治疗后	225.63 ± 59.80*	12.27 ± 3.84*	8.09 ± 5.52*	0.032 ± 0.017*
		差值	-25.43 ± 12.25 ^Δ	-3.15 ± 1.52	-5.78 ± 5.05	-0.024 ± 0.017 ^Δ

注：与本组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：^Δ $P < 0.05$ 。

3.2. 两组治疗前后肠道菌群变化比较

两组治疗后在降低大肠杆菌和肠球菌、升高乳酸杆菌和双歧杆菌方面与治疗前比较均有统计学意义($P < 0.05$)，观察组在降低肠球菌、升高双歧杆菌方面优于对照组($P < 0.05$)。结果见表 2。

Table 2. Comparison of intestinal flora changes
表 2. 肠道菌群变化比较

组别	例数	时间	大肠杆菌	肠球菌	乳酸杆菌	双歧杆菌
对照组	30	治疗前	14.47 ± 4.57	11.87 ± 2.66	7.30 ± 1.78	7.73 ± 2.02
		治疗后	12.73 ± 2.92*	10.90 ± 2.01*	8.43 ± 2.21*	9.13 ± 2.00*
		差值	-1.73 ± 2.42	-0.97 ± 2.34	1.13 ± 1.63	1.40 ± 1.94
观察组	30	治疗前	14.83 ± 3.10	12.63 ± 3.05	6.97 ± 2.08	8.10 ± 2.11
		治疗后	12.30 ± 2.25*	10.13 ± 2.36*	8.57 ± 1.92*	10.90 ± 1.77* ^Δ
		差值	-2.53 ± 2.45	-2.50 ± 2.42 ^Δ	1.60 ± 1.78	2.80 ± 2.17 ^Δ

注：与本组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：^Δ $P < 0.05$ 。

3.3. 两组治疗前后便秘评分比较

两组治疗后在降低便秘评分各方面与治疗前比较均有统计学意义($P < 0.05$)，观察组均优于对照组($P < 0.05$)。结果见表 3。

Table 3. Comparison of constipation score
表 3. 便秘评分比较

组别	例数	时间	粪便症状	直肠症状	腹部症状
对照组	30	治疗前	4.77 ± 1.01	16.43 ± 2.70	5.50 ± 0.97
		治疗后	2.30 ± 0.70*	7.03 ± 1.38*	2.77 ± 0.86*
		差值	-2.47 ± 0.78	-9.40 ± 1.99	-2.73 ± 1.17
观察组	30	治疗前	5.17 ± 1.02	17.20 ± 1.99	5.13 ± 1.20
		治疗后	1.67 ± 0.61* ^Δ	5.93 ± 1.34* ^Δ	1.97 ± 0.72* ^Δ
		差值	-3.50 ± 0.78 ^Δ	-11.27 ± 1.46 ^Δ	-3.17 ± 0.83

注：与本组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：^Δ $P < 0.05$ 。

3.4. 两组治疗前后各项安全指标比较

两组治疗前后血常规(白细胞、血红蛋白、血小板等)、肝功能(丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、血清白蛋白等)、电解质(钾、钙、磷等)比较均无统计学差异($P > 0.05$)。提示两组在血常规、肝功能和电解质方面的安全性良好。

4. 讨论

根据慢性肾衰出现的系列症状，可将其归属于中医“水肿”、“关格”、“癃闭”等病范畴。结合

临床,慢性肾衰中医病机总属脾肾亏虚为本,痰浊、湿毒、血瘀互结为标[7]。脾肾两脏功能的协调运行,正如《素问·经脉别论》中所言:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱。水精四布,五经并行,合于四时五脏阴阳,揆度以为常也。”而该病病程日久,脾肾亏虚,先后天失养,由虚致实,出现气机升降失调,脏腑功能逆乱;又因实更虚,痰浊、瘀毒内生难消,肠腑浊气不通,可出现不同程度的便秘及其他多系统症状。结合辨证,慢性肾衰合并便秘患者多属脾肾亏虚、瘀毒内蕴证型。研究表明,正常肠道菌群微生态是有益菌、有害菌和中性菌形成的动态生态平衡,其中有益菌为优势菌群[8]。而 CRF 患者机体由于代谢废物排泄障碍,导致体内毒素的肠道排出量大量增加,从而破坏肠道屏障,引起肠道菌群失调[9]。同时,紊乱的肠道菌群会产生大量诸如硫酸吡啶酚等尿毒症毒素,这些物质会诱导促炎症效应、使肠道吸收功能减弱,进一步破坏肠道屏障功能[10],引发肠源性内毒素血症,导致便秘的发生。有研究发现,有益菌通过各种分解代谢产生的短链脂肪酸可以改善结肠上皮紧密连接,增加体内抗炎因子水平,达到改善微炎症状况、降低体内毒素水平的作用,从而延缓肾脏纤维化的进程[11][12]。随着慢性肾脏病与肠道微生态关系的深入研究,“肠-肾轴”理论应运而生并取得了一定的临床进展[13]。因此通过各种治疗方法改善肠道菌群微生态,可能是慢性肾衰一体化治疗的新方向。

中药保留灌肠通过中药灌肠液直接作用于肠黏膜,促使其吸收药物有效成分,减少肠道有毒物质的吸收,加强尿毒症毒素及宿便从肠道排出体外,起到降低体内毒素及炎症因子的作用[14][15]。同时,利用结肠黏膜毛细血管半透膜的属性,通过高位结肠透析使结肠透析液中各离子和人体内毒素以弥散的原理进行交换,达到清除体内毒素、纠正人体水电解质和酸碱平衡紊乱的作用[16]。我科自拟通腑泄浊方用以治疗脾肾亏虚、瘀毒内蕴的患者,其中以生大黄泻下导滞、逐瘀解毒为君药,桃仁、川芎活血祛瘀、润肠通便为臣药,佐以蒲公英清热利湿解毒、煅牡蛎收敛固涩,全方以通下泄浊,又防泻下伤正,共奏活血化瘀、通腑泄浊之功,从而达到改善患者临床症状,增加痰、湿、毒、瘀等病理产物排泄的临床疗效。

此次研究表明,高位结肠透析结合中药保留灌肠能有效降低 CRF 患者 Scr、Bun、CRP、血清内毒素等“浊毒”的含量,在改善患者便秘的同时减少肠道菌群中大肠杆菌和肠球菌等有害菌、升高双歧杆菌和乳酸杆菌等有益菌的菌群数量,使肠道菌群微生态趋于恢复正常,提高了肠道屏障功能,对于改善肾功能、降低炎症因子、延缓 CRF 进展、提高患者生活质量确有疗效,且其治疗效果优于单纯的中药保留灌肠治疗,值得临床推广。然而本研究仍存在样本量较少、缺乏远期疗效评估的不足,后期有望扩大样本量、增设多组对照,进一步研究两种治疗方式的优缺点及组内、组间远期疗效的评估和安全性观察,以便此法在临床中得到更大应用,使广大 CRF 患者从中受益。

基金项目

武汉市卫生和计划生育委员会面上项目:WZ17B05。

参考文献

- [1] 陈小燕,杨敏生,曹雯.肾衰复元汤治疗慢性肾衰竭疗效观察[J].陕西中医,2021,42(10):1397-1399.
- [2] 许苑,林玮涛,邹川.慢性肾功能衰竭便秘发生率及其相关因素分析[J].广东医学,2016,37(8):1202-1204.
- [3] 金世峰,周建华,刘焜剑,等.基于“脾肾相关”理论探析肠道菌群对老年功能性便秘的影响[J].吉林中医药,2022,42(12):1473-1476.
- [4] 汪荣泉,陈颢元.老年人慢性便秘与心血管疾病的关联性[J].中国临床保健杂志,2019,22(1):22-24.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, 201-228.

<https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247896>

- [6] Drossman, D.A., Corazziari, E., Delvaux, M., *et al.* (2010) Appendix B: Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. *Revista de Gastroenterología de México*, **75**, 798-801. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.73>
- [7] 韩雁鹏, 宋志超, 张丽芬. 基于“络病”理论的慢性肾脏病中医病机、治法探究[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(9): 1599-1603.
- [8] 邹卫, 肖晓芬, 王晓慧, 等. 89 例 2-5 期非透析慢性肾脏病患者肠道菌群特点分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(9): 742-747.
- [9] 陈丽华, 张美玲, 钟鸿斌, 等. 慢性肾脏病与肠道菌群相关性研究进展概述[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(1): 74-78.
- [10] 王媛媛, 周华. 慢性肾脏病微炎症与肠道菌群的研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(5): 423-426.
- [11] Salehi-abargouei, A., Ghiasvand, R. and Hariri, M. (2017) Prebiotics, Prosynbiotics and Synbiotics: Can They Reduce Plasma Oxidative Stress Parameters? A Systematic Review. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, **9**, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s12602-016-9248-4>
- [12] 罗科娜, 蔡珂丹, 罗群. 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸在慢性肾脏病中的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(8): 983-987.
- [13] 徐蕾, 马晓燕. 基于“肠-肾轴”理论治疗慢性肾脏病研究进展[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(3): 114-119.
- [14] 梁立锋. 中医药治疗慢性肾衰竭研究近况[J]. 中医学, 2022, 11(1): 132-136.
- [15] 冯立, 彭博文. 高位结肠透析联合中药保留灌肠对慢性肾衰患者肾功能及炎症介质的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(28): 189, 192.
- [16] 严梦婷, 林钊, 王江梅, 等. 高位结肠透析联合中药保留灌肠治疗慢性肾脏病 4-5 期湿浊证的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(9): 2198-2201.