

基于“肠肾轴”理论探讨通腑泄浊灌肠方治疗CKD 3~4期患者的临床疗效及对NLR的影响

桑永浩¹, 宋立群², 负捷², 代丽娟^{2,3*}, 刁泽洋⁴, 党元媛⁴, 熊友⁴

(1. 安徽中医药大学, 合肥 230012; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040;
3. 黑龙江省中医药科学院, 哈尔滨 150040; 4. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

【摘要】 目的:观察通腑泄浊灌肠方治疗慢性肾脏病(CKD)3~4期的临床疗效及对炎症指标中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)水平的影响。方法:收集2022年12月至2023年6月于黑龙江中医药大学附属第一医院肾病科门诊及病房就诊的诊断为CKD 3~4期的患者60例,按照随机对照的原则将60例患者以1:1的比例分入观察组和对照组。对照组在基础治疗的基础上加用肾康栓治疗,观察组在基础治疗的基础上加用通腑泄浊灌肠方治疗,治疗8周后统计疗效。观察患者治疗前后中医证候积分、肾功能指标、炎症指标NLR等指标。结果:①与本组治疗前比较,治疗后两组患者中医证候积分均显著降低($P<0.01$);与对照组治疗后比较,观察组中医证候积分降低更明显($P<0.05$)。观察组中医证候疗效总有效率为79.31%(23/29),对照组总有效率为62.96%(17/27),观察组的有效率优于对照组($Z=0.604, P<0.05$)。②与本组治疗前比较,治疗后观察组患者血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、血清胱抑素C(Cys C)水平显著降低,肾小球滤过率(GFR)显著升高($P<0.01$);对照组患者SCr明显降低,GFR明显升高($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者SCr水平降低、GFR升高更明显($P<0.05$)。观察组总有效率为79.31%(23/29),对照组总有效率为55.56%(15/27),观察组的有效率显著优于对照组($Z=1.127, P<0.01$)。③与本组治疗前比较,观察组治疗后NLR水平明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组NLR水平明显降低($P<0.05$)。④两组治疗前后各安全性指标差异无统计学意义。结论:通腑泄浊灌肠方能有效改善CKD 3~4期患者的临床症状和肾功能指标,且安全可靠,其作用机制可能与降低炎症指标NLR水平,抑制炎症反应有关。

【关键词】 慢性肾脏病; 中药灌肠; 通腑泄浊灌肠方; 微炎症状态; 临床随机对照研究

【中图分类号】 R242;R969.4;R256.4;R856.5;R2-031;R692;R256.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2024)21-0227-07

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20241993

【网络出版地址】 <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240704.1701.009>

【网络出版日期】 2024-07-05 13:35:27

Clinical Efficacy and Effect on NLR of Tongfu Xiezhuo Enema in Treating Patients with Stage 3-4 CKD Based on Theory of Gut-kidney Axis

SANG Yonghao¹, SONG Liqun², YUN Jie², DAI Lijuan^{2,3*}, DIAO Zeyang⁴, DANG Yuanyuan⁴, XIONG You⁴

(1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;

2. First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

3. Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

4. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

【Abstract】 Objective: To observe the clinical efficacy of Tongfu Xiezhuo enema in treating stage 3-4 chronic kidney disease (CKD) and the effect of the therapy on the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as an

【收稿日期】 2024-03-15

【基金项目】 宋立群全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号);第七批全国老中医药专家学术经验继承工作继承人项目(国中医药人教函[2022]76号);黑龙江省博士后面上资助项目(LBH-Z20095)

【第一作者】 桑永浩,在读博士,从事中医药防治慢性肾脏病的研究,E-mail:732329498@qq.com

【通信作者】 *代丽娟,博士,副主任医师,硕士生导师,从事中医药防治慢性肾脏病的研究,E-mail:7648861@qq.com

inflammation marker. **Method:** Sixty patients diagnosed with stage 3-4 CKD who visited the Nephrology Department of the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine from December 2022 to June 2023 were included and randomly assigned into observation and control groups in a ratio of 1:1. The control group received conventional therapy plus Shengkang suppositories, while the observation group received conventional therapy plus Tongfu Xiezhuo enema. After 8 weeks of treatment, the clinical efficacy was assessed based on the changes in traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores, renal function indicators, and NLR. **Result:** ① Both groups showed decreases in TCM symptom scores after treatment ($P<0.01$), and the decreases were more significant in the observation group than in the control group ($P<0.05$). The total response rate of TCM symptoms in the observation group was 79.31% (23/29), which was higher than that (62.96%, 17/27) in the control group ($Z=0.604, P<0.05$). ② After treatment, the observation group showed declined serum levels of creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), and cystatin C (Cys C) and increased glomerular filtration rate (GFR) ($P<0.01$), and the control group showed lowered SCr level and increased GFR ($P<0.05$). The observation group had lower SCr level and higher GFR than the control group after treatment ($P<0.05$). The total response rate of renal function in the observation group was 79.31% (23/29), which was higher than that (55.56%, 15/27) in the control group ($Z=1.127, P<0.01$). ③ The NLR in the observation group decreased after treatment ($P<0.05$), and it was lower than that in the control group ($P<0.05$). ④ There were no significant differences in safety indicators between the two groups before and after treatment. **Conclusion:** Tongfu Xiezhuo enema ameliorated symptoms and improved renal function indicators in the patients with stage 3-4 CKD by reducing the NLR and inhibiting inflammation.

[Keywords] chronic kidney disease; Chinese medicine enema; Tongfu Xiezhuo enema; low-grade inflammation; randomized controlled trial

慢性肾脏病(CKD)是由各种原发性或继发性疾病引起的肾脏结构及功能的损伤,表现为肾小球滤过率(GFR)低于 $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)$,或肾损害标志物出现,或两者兼而有之,病变时间超过3个月^[1]。研究表明,预计到2040年,CKD将成为全球排行第5位的致死原因^[2]。所以,寻求有效的治疗方法和疾病进展的监控指标来控制CKD的发展是目前迫切需要解决的难题。慢性炎症可能是当今慢性疾病的共同病理特征,与多种慢性疾病密切相关,如糖尿病、心血管疾病和CKD^[3]。CKD患者的炎症介质水平往往升高,包括高敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)^[4]。这些介质刺激炎症通路,导致肾小球高压、肾小管间质纤维化、肾脏瘢痕形成,最后导致CKD进展和心血管事件增加^[5-6]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)作为一种新的炎症标志物越来越受到研究关注^[7-9]。最新的研究表明,NLR水平较高的患者蛋白尿发生率较高,肌酐水平较高,GFR水平较低,晚期CKD(3b~5期)发生率较高^[10]。这说明NLR水平的升高可能与肾功能的进一步恶化和晚期CKD的进展有关。

宋立群教授根据临床诊治CKD经验创制的通

腑泄浊灌肠方在改善CKD 3~4期患者临床症状与肾功能指标上效果显著。因此,本研究探讨通腑泄浊灌肠方CKD 3~4期患者中医证候积分、血清肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、GFR、胱抑素C(Cys C)及炎症指标NLR的影响,以期为临床治疗CKD提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究入选病例来源于2022年12月至2023年6月就诊于黑龙江中医药大学附属第一医院肾病科门诊及病房的患者,所有患者均符合CKD 3~4期的西医诊断标准和中医脾肾气虚、浊瘀内蕴证的诊断标准。本研究已通过黑龙江中医药大学附属第一医院伦理委员会审查(伦理审批号HZYLLKT202329301),所有患者及授权家属已签署知情同意书。

1.2 诊断标准 CKD诊断和分期标准参照2012年改善全球肾脏病预后组织制定的《慢性肾脏病评估和管理的临床实践指南》制订^[11]。脾肾气虚、浊瘀内蕴证诊断标准参考中华中医药学会肾病分会制定的《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定》制订符合慢性肾脏病脾肾气虚、浊瘀内蕴的辨证标准^[12-13]。

1.2.1 CKD诊断标准 下列表现之一持续时间超过3个月,对健康有影响:①肾脏损伤标志(至少满足1项):白蛋白尿 $\geq 30 \text{ mg} \cdot (24 \text{ h}^{-1})$;尿白蛋白肌酐比值 $\geq 30 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 或 $\geq 3 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$;尿沉渣异常;肾小管功能紊乱导致的电解质及其他异常;组织学检测异常;影像学检查结构异常;既往有肾移植病史。②GFR降低:GFR $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)$ 。

1.2.2 CKD分期标准 CKD分期1期:GFR $\geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)$;2期: $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2) \leq \text{GFR} < 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)$;3期: $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2) \leq \text{GFR} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)$;4期: $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2) \leq \text{GFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)$;5期:GFR $< 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)$ 。

1.2.3 脾肾气虚、浊瘀内蕴证诊断标准 主证:腰膝酸软,倦怠乏力,面色晦暗,食少纳呆,腰痛;次证:夜尿清长,大便不实,肌肤甲错,脘腹胀满;舌象:舌淡、有齿痕,苔白、厚腻,舌质紫暗有瘀点、瘀斑;脉象:沉迟细、涩或细涩。以上证型诊断符合舌象、脉象,具备主证二项或主证一项,次证二项即可诊断为脾肾气虚、浊瘀内蕴的患者。

1.3 纳入标准 ①符合CKD 3~4期的西医诊断标准;②中医辨证符合脾肾气虚、浊瘀内蕴证;③年龄18~65岁(含18岁、65岁),性别不限;④治疗期间未服用其他中药汤剂者;⑤未进行肾脏替代疗法者(腹膜透析、血液透析、肾移植等);⑥自愿参加治疗并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①处于妊娠期或哺乳期的患者;②因过敏或精神因素不能配合治疗;③严重肛肠疾病患者(肛裂、肛区出血等)或近3个月用过肠道相关药物者;④患有血液系统疾病,影响白细胞、中性粒细胞及淋巴细胞数量和功能;⑤处于活动性感染期患者;⑥并有恶性肿瘤,接受放化疗患者;⑦正在参加其他临床治疗者。

1.5 剔除及脱落标准 ①治疗中主动要求退出者;②依从性差,不遵医嘱影响疗效判定者;③病情加重,需进行透析或肾移植的患者;④失去联系,实验无法进行者;⑤服用了其他药物,可能会影响治疗结果。

1.6 治疗方法 对照组:给予基础治疗的基础上加用肾康栓治疗。肾康栓(西安世纪盛康药业有限公司,国药准字Z20050482,3g \times 7粒),其主要成分为大黄、黄芪、丹参、红花。用法用量:戴上一次性指套,用食指将栓塞入肛门内2cm以上,1粒/次,2次/d,治疗疗程2月。

观察组:给予基础治疗的基础上加用通腑泄浊灌肠方治疗。通腑泄浊灌肠方(黑龙江中医药大学附属第一医院煎药室提供,所有饮片经药剂科鉴定符合2020年版《中华人民共和国药典》相关要求)组成为黄芪40g(哈尔滨市瑞国医药有限公司,批号2208070)、熟大黄10g(黑龙江德顺长中药饮片有限公司,批号220901)、牡蛎30g(河北燕兴药业有限公司,批号221101CP154)、丹参15g(安徽普仁中药饮片有限公司,批号2206231)、猫须草15g(亳州市远光中药饮片厂,批号2112012)、土茯苓30g(黑龙江德顺长中药饮片有限公司,批号220902)、蒲公英30g(安徽普仁中药饮片有限公司,批号2212052)、炙甘草15g(河北燕兴药业有限公司,批号221102CP057)。用法用量:嘱患者提前排空大小便,取侧卧位,屈曲双膝,将灌肠软管经充分润滑后缓慢插入肛门内约15cm,然后慢慢灌入中药灌肠液,保留20~30min,1次/d,治疗疗程2月。

1.7 观察指标

1.7.1 疗效指标 ①临床症状中医证候积分;②肾功能指标SCr、BUN、GFR、Cys C;③炎症指标NLR。

GFR的计算采用简化MDRD公式:GFR=186 \times (SCr) $^{-1.154}$ \times (年龄) $^{-0.203}$ \times [0.742(女性)]。

1.7.2 安全指标 血清电解质(K、P、Ca)、血红蛋白(HGB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、心电图、尿常规,患者治疗过程中出现不适,结合相应实验室检查积极筛查病因。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定疾病疗效及中医证候疗效判定标准^[13]。

1.8.1 疾病疗效判定标准 ①显效:临床症状积分减少 $\geq 60\%$,GFR增加 $\geq 30\%$,SCr降低 $\geq 30\%$;②有效:临床症状积分减少 $\geq 20\%$,GFR增加 $\geq 10\%$,SCr降低 $\geq 10\%$;③稳定:临床症状积分减少 $< 20\%$,GFR无降低或增加 $< 10\%$,SCr无增加或降低 $< 10\%$;④无效:临床症状积分无改善或加重,GFR降低,SCr增加。其中临床症状项必备,GFR、SCr占据1项,即可判定。

1.8.2 中医证候疗效判定标准 ①临床治愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;②显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;③有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;④无效:中医临床症状、体征均无明显改善甚至加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。

计算公式(尼莫地平法)为:(治疗前积分-治疗

后积分)/治疗前积分×100%，总有效率：(临床痊愈+显效+有效)病例数/总病例数×100%。

1.9 数据分析 采用SPSS 25.0软件进行数据分析。其中计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，不符合正态分布采用中位数四分位数间距 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，计数资料用例(%)表示；组间比较符合正态分布采用独立样本 t 检验，反之用非参数检验；治疗前后若差值 d 符合正态分布采用配对样本 t 检验，反之用配对样本秩和检验；等级资料采用秩和检验，计数资料采用 χ^2 检验。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups of patients

组别	例数	年龄[M(Q ₁ , Q ₃)]/岁	病程[M(Q ₁ , Q ₃)]/月	性别/例(%)		原发病/例(%)			CKD分期/例(%)	
				男	女	糖尿病	高血压	慢性肾小球肾炎	3期	4期
观察组	29	54.00(45.00, 60.00)	36.00(6.00, 60.00)	21(72.41)	8(27.59)	9(31.03)	11(37.93)	9(31.03)	14(48.28)	15(51.72)
对照组	27	53.00(49.00, 61.50)	12.00(6.00, 72.00)	19(70.37)	8(29.63)	10(37.04)	8(29.63)	9(33.33)	16(59.26)	11(40.74)

2.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗前，两组患者中医证候积分差异无统计学意义。与本组治疗前比较，治疗后两组患者中医证候积分均显著降低($P<0.01$)。与对照组治疗后比较，观察组患者中医证候及分降低更明显($P<0.05$)。说明两组均能有效改善中医证候积分，其中观察组优于对照组。见表2。

2.3 两组患者治疗前后肾功能指标比较 治疗前两组患者SCr、BUN、Cys C水平差异无统计学意义。与本组治疗前比较，治疗后，观察组患者SCr、BUN、Cys C水平显著降低，GFR水平显著升高($P<0.01$)；观察组患者SCr水平明显降低，GFR明显升高($P<$

表3 两组患者治疗前后肾功能指标比较 [M(Q₁, Q₃)]

Table 3 Comparison of renal function indexes between two groups of patients before and after treatment [M(Q₁, Q₃)]

组别	例数	时间	SCr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	GFR/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)$	Cys C/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
观察组	29	治疗前	211.80(138.40, 247.30)	9.65(8.78, 13.21)	29.38(21.58, 45.87)	2.54(1.84, 3.33)
		治疗后	126.80(115.20, 187.20) ^{2,3)}	8.30(7.13, 12.01) ²⁾	44.02(31.24, 61.51) ^{2,3)}	2.21(1.71, 3.18) ²⁾
对照组	27	治疗前	180.00(136.00, 273.30)	10.37(8.71, 16.49)	31.95(20.86, 46.05)	2.22(1.81, 3.28)
		治疗后	201.40(123.60, 220.90) ¹⁾	10.42(8.11, 14.38)	30.70(23.83, 51.13) ¹⁾	2.32(1.77, 2.92)

注：与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$ ，²⁾ $P<0.01$ ；与对照组治疗后比较³⁾ $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后NLR水平比较 治疗前两组患者NLR水平差异无统计学意义。与本组治疗前比较，治疗后观察组患者NLR水平明显降低差异具有统计学意义($P<0.05$)。与对照组治疗后比较，观察组患者NLR水平明显降低，差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 本研究共纳入CKD 3~4期患者60例，按照随机对照的原则分成对照组30例，观察组30例。观察组1例患者因不耐受中药保留灌肠而退出研究，对照组1例因病情进展需要进行肾脏替代治疗，1例需使用激素联合免疫抑制剂治疗，1例因途中脱落而退出研究。最终入选患者56例，其中观察组29例，对照组27例，观察组和对照组的年龄、病程、性别、原发病、CKD分期差异无统计学意义，资料具有可比性。见表1。

表2 两组患者治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	29	12.37±3.18	5.76±2.79 ^{1,2)}
对照组	27	11.52±3.20	7.37±2.17 ¹⁾

注：与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$ ；与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ (表4同)

0.05)。与对照组治疗后比较，观察组SCr、GFR改善更明显($P<0.05$)。说明观察组在降低SCr水平，升高GFR水平上优于对照组。见表3。

2.5 疗效评价

2.5.1 两组患者中医证候疗效比较 观察组总有效率为79.31%(23/29)，对照组总有效率为62.96%(17/27)，均显示出了一定的疗效，经非参数检验，观察组的有效率优于对照组($Z=0.604, P<0.05$)。见表5。

表4 两组患者治疗前后NLR水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of NLR levels between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	NLR
观察组	29	治疗前	2.63(1.72, 3.47)
		治疗后	1.98(1.64, 3.05) ^{1,2)}
对照组	27	治疗前	3.05(1.86, 4.37)
		治疗后	2.73(2.12, 3.64)

表5 两组患者中医证候疗效比较

Table 5 Comparison of efficacy of TCM syndromes between two groups of patients

组别	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察组	1	4	18	6	79.31 ¹⁾
对照组	0	0	17	10	62.96

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$

表7 两组患者治疗前后安全性指标比较

Table 7 Comparison of safety indexes between two groups of patients before and after treatment

组别	例数	时间	K($\bar{x}\pm s$) /mmol·L ⁻¹	P($\bar{x}\pm s$) /mmol·L ⁻¹	Ca[$M(Q_1, Q_3)$] /mmol·L ⁻¹	HGB($\bar{x}\pm s$) /g·L ⁻¹	ALT[$M(Q_1, Q_3)$] /U·L ⁻¹	AST[$M(Q_1, Q_3)$] /U·L ⁻¹
观察组	29	治疗前	4.50±0.63	1.31±0.28	2.17(2.09, 2.25)	122.17±20.86	14.00(12.00, 20.00)	16.00(13.00, 21.00)
		治疗后	4.51±0.35	1.28±0.23	2.17(2.08, 2.22)	120.66±21.20	15.00(10.00, 18.00)	18.00(14.00, 20.00)
对照组	27	治疗前	4.49±0.61	1.26±0.32	2.11(2.04, 2.26)	118.67±22.75	18.00(14.00, 21.50)	18.00(14.50, 22.50)
		治疗后	4.46±0.61	1.20±0.20	2.13(1.94, 2.27)	114.89±25.35	15.00(11.00, 20.00)	17.00(14.50, 20.00)

3 讨论

肾脏与肠道之间双向作用关系称为“肠肾轴”。2011年,MEIJERS等^[14]在国际透析大会上提出“肠肾轴”的概念。主要内容为随着肾脏功能不断下降,CKD患者会出现肠道问题,代谢产物也在体内逐渐积累,加速CKD进入终末期肾脏病。尿毒症毒素主要由肠道微生物代谢的蛋白质产生,尿毒症毒素的积累导致肠道屏障功能受损,肠上皮细胞通透性增加,毒素进入血液循环中,能够激活肠黏膜免疫系统,诱发全身炎症反应,导致肾脏呈现微炎症状态,进一步加剧CKD的进展^[15]。目前,在“肠肾轴”理论的指导下,应用中药灌肠在临床治疗CKD取得了一定程度的进展,疗效显著。但目前关于中药灌肠治疗CKD的临床研究存在对照组与观察组不平行等问题^[16-18],故本研究在前期研究基础上在对照组加入肾康栓进行观察。此外,本研究观察了炎症指标NLR水平,提出了中药灌肠治疗CKD的机制可能与抑制炎症反应有关,为后续进一步研究提供方向。

研究表明,随着GFR的下降,微炎症状态发生

2.5.2 两组患者临床疗效比较 观察组总有效率为79.31%(23/29),对照组总有效率为55.56%(15/27),两组经非参数检验,观察组的有效率显著优于对照组($Z=1.127, P<0.01$)。见表6。

表6 两组患者临床疗效比较

Table 6 Comparison of efficacy between two groups of patients

组别	显效/例	有效/例	稳定/例	无效/例	总有效率/%
观察组	13	7	3	6	79.31 ¹⁾
对照组	0	6	9	12	55.56

注:与对照组治疗后比较¹⁾ $P<0.01$

2.6 安全性指标评价 两组患者治疗前后各个安全性指标(K、P、Ca、HGB、ALT、AST)差异均无统计学意义。见表7。两组患者均未出现过敏反应,观察组2例患者治疗后自觉腹胀,予腹部按摩后好转,对照组1例患者治疗后腹泻加重,予蒙脱石散冲服后好转。

率逐渐升高,CKD1期患者微炎症状态的发生率为8.2%,而CKD 3~5期患者微炎症状态的发生率可达49%^[19]。微炎症状态在CKD发生中发挥关键作用,涉及炎症因子包括IL-6、CRP、TNF- α 等^[20]。相关研究已经表明诸如此类微炎症状态标志物水平高低可反映体内炎症状态^[21-23]。虽然这些炎症指标在关于CKD的相关研究中被广泛使用^[22,24-25],用于评估CKD患者微炎症状态,但对于CKD患者,进入3期疾病往往处于不可逆的状态,需要长期监测管理治疗。因此,寻求更经济,能持久进行监测的指标成为迫切需要。NLR是肾脏病相关研究领域近年来提出的新型炎症标志物^[26],作为一个新型的炎症指标,已有相关研究发现,CKD患者NLR水平升高,且其与CRP、IL-6及TNF- α 等指标呈正相关,提示NLR可作为潜在炎症指标用于评估CKD患者全身微炎症状态^[27-28]。因此,相较于其他炎症指标,NLR更为经济、易于监测,应用前景更广阔。

近年来相关研究发现中医药在延缓CKD进展、改善微炎症状态等方面呈现出相当大的优势。中医学认为CKD微炎症状态与中医学里的水湿、浊

毒、血瘀密切相关^[29-30]。CKD患者随着疾病的进展,往往会出现NLR的升高,在中医理论中,实证和热证通常与微炎症状态、病程进展等因素有关。CKD患者早期多以脾肾气虚为本,病久脾失运化,肾失蒸腾,酿湿化热生浊,日久化而为瘀,湿、浊、瘀、热内蕴机体为毒,出现诸多实证。水湿、浊毒、血瘀邪本是脏腑气化失常的病理产物,又是致病因素而反过来影响脏腑气化功能,在以上这些共同因素作用下,导致肾络瘀阻,心络痹阻,脑络梗阻等脏腑俱损,各种并发症相继出现。脾肾气虚则可致腰膝酸软、倦怠乏力;湿性重浊凝滞,湿邪困脾则可致食少纳呆、脘腹胀满,湿邪留滞关节则致肢体困重;瘀血内蕴则可致气血运行不畅,肌肤甲错,舌紫暗有瘀点、瘀斑。气不足则脏腑气化失常,诸邪内生;血不通、湿浊不化、毒不清则蓄积机体,阻滞不畅,因此,临床治疗CKD患者微炎症状态当治以补气活血解毒泄浊。中药灌肠是极具中医特色的外治法,近年来在控制CKD的进展上取得了一定的成果。中药灌肠法早在记载于张仲景《伤寒杂病论》中,该治法利用大肠传导糟粕以降浊的功能特点,刺激肠道蠕动,祛邪外达,使部分毒素从肠道排出,调节肠道内环境,是解毒泄浊治法的具体应用。中药灌肠虽以治法里的“下法”为旨,但中医学“整体观念”却蕴含其中并且贯穿始终。大肠为“传导之官”,主传化糟粕,中药灌肠能经肠排泄体内产生的各种尿毒症毒素。肺与大肠相表里,大肠通则“肺主气、朝百脉”之功得以体现,经肺朝百脉之功能将药效散布全身发挥治疗作用,充分发挥对整体的疗效。《黄帝内经·素问·五脏别论》言:“魄门亦为五脏使”,肠道毒素的及时排除也有利于五脏的正常气化活动。

通腑泄浊灌肠方由黄芪40g、熟大黄10g、牡蛎30g、丹参15g、猫须草15g、土茯苓30g、蒲公英30g、炙甘草15g等药物组成。方中大黄味苦,性寒,荡涤积滞,直降下行,走而不守,通腑泄浊,推陈致新,符六腑以通为用、以降为顺之性^[31]。又恐CKD患者不能耐受大黄苦寒泻下之性,故使用熟大黄以减其苦寒泻下之力。黄芪味甘,性温,固表补气,于方中一者配伍可防大黄泄下之力过猛,二者性温以制诸药之寒,一温一寒,一补一泻,以奏祛邪扶正之效。牡蛎味咸,性寒,具有软坚散结、收敛固涩之效,既可助黄芪补气,又能引水气下归于肾,利于大黄通腑泄浊。蒲公英味苦、甘,性寒,长于清热利尿、消肿散结,与大黄相使以清利下焦浊毒。丹参味苦,性微寒,具有凉血消痈、清心除烦,活血通

经,散瘀止痛等功效,前人有“丹参一药,功同四物”之说。CKD在临床上普遍表现出血液高凝状态,属中医“血瘀”范畴。张介宾《本草正》提出:“丹参,养血活血,生新血,行宿血……心脾肝肾血分之药”;《神农本草经》言其:“主心腹邪气,肠鸣幽幽如走水,寒热积聚,破癥除瘕”。由此可见,对于丹参的活血效用古人已有了深刻认识。此外,于灌肠方中配伍丹参可以提高肠道毛细血管通透性,加强机体对药物的吸收。土茯苓味甘、淡,性平,具有解毒除湿、通利关节的功效。《本草正义》言其:“能入络,能搜剔湿热之蕴毒”。猫须草味甘、淡、微苦,性凉,具有清热利湿、通淋排石的功效。炙甘草味甘,性平,具有补脾和胃、益气复脉的功效。通腑泄浊灌肠方集补气、活血、泄浊、解毒于一方,诸药配伍,共奏通腑泄浊之功,效如桴鼓。

综上所述,本研究研究发现通腑泄浊灌肠方能有效改善CKD 3~4期患者的临床症状,降低SCr、BUN和Cys C水平,升高GFR水平,疗效优于肾康栓,治疗后炎症指标NLR水平明显降低,安全可靠,无不良反应。这表明通腑泄浊灌肠方改善CKD相关症状和肾功能指标作用机制可能与降低炎症指标NLR水平,抑制炎症反应有关。但本研究仍存在一定不足之处,样本量较少,观察时间尚短等问题。后期将在此研究的基础上进一步增加样本量,进一步明确其不同阶段的疗效和安全性。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] WEBSTER A C, NAGLER E V, MORTON R L, et al. Chronic kidney disease [J]. Lancet, 2017, 389 (10075): 1238-1252.
- [2] FOREMAN K J, MARQUEZ N, DOLGERT A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories [J]. Lancet, 2018, 392 (10159): 2052-2090.
- [3] MANABE I. Chronic inflammation links cardiovascular, metabolic and renal diseases [J]. Circ J, 2011, 75(12): 2739-2748.
- [4] TURKMEN K, GUNEY I, YERLIKAYA F H, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients [J]. Ren Fail, 2012, 34(2): 155-159.
- [5] NAVARRO J F, MILENA F J, MORA C, et al. Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic

- nephropathy: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration[J]. *Am J Nephrol*, 2006, 26(6): 562-570.
- [6] FOGO A B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease [J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22 (12) : 2011-2022.
- [7] KOCYIGIT I, EROGLU E, UNAL A, et al. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2013, 26(2): 358-365.
- [8] OKYAY G U, INAL S, ONEÇ K, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease [J]. *Ren Fail*, 2013, 35(1): 29-36.
- [9] AN X, MAO H P, WEI X, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts overall and cardiovascular mortality in maintenance peritoneal dialysis patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44(5): 1521-1528.
- [10] KIM J, SONG S H, OH T R, et al. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with chronic kidney disease[J]. *Korean J Intern Med*, 2023, 38(5): 725-733.
- [11] Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(1): 1-150.
- [12] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. *上海中医药杂志*, 2006, 40(8): 8-9.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[J]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163.
- [14] MEIJERS B K, EVENEPOEL P. The gut-kidney axis: Indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(3): 759-761.
- [15] LU P H, YU M C, WEI M J, et al. The therapeutic strategies for uremic toxins control in chronic kidney disease[J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(8): 573.
- [16] 李建军, 宁宇华, 周倩云. 保肾排毒方联合乌蕨汤保留灌肠对慢性肾脏病3~5期患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2024, 46(4): 1182-1185.
- [17] 黄雪莹, 张宁, 李翔宇, 等. 中药灌肠联合熏蒸辅助治疗脾肾阳虚、浊毒血瘀型慢性肾脏病3~5期非透析患者60例随机对照试验[J]. *中医杂志*, 2024, 65(7): 703-709.
- [18] DENG Y, ZHANG L, CHEN S, et al. Exploring the clinical efficacy and mechanism of high-position colon dialysis combined with traditional Chinese medicine retention enema in real-world patients with stage 3-5 chronic kidney disease (non-dialysis) based on the theory of the Gut-Kidney axis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1246852.
- [19] 武一婷, 张国胜, 李东洋, 等. CKD3~5期患者微炎症状态与瘦素、脂联素及生存质量关系研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(8): 701-703.
- [20] WU J, GUO N, CHEN X, et al. Coexistence of micro-inflammatory and macrophage phenotype abnormalities in chronic kidney disease [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(2): 317-323.
- [21] 杜美莲, 张善宝, 乔诚, 等. 益气活血方联合西药治疗慢性肾脏病患者氧化应激及微炎症状态的影响[J]. *海南医学*, 2021, 32(21): 2752-2755.
- [22] 董叶朋, 武晓妹, 邓凯宁, 等. 大黄泄浊方治疗慢性肾脏病3b-4期患者的疗效及对脂联素、微炎症状态的影响[J]. *河北中医药学报*, 2023, 38(2): 1-5.
- [23] 施月, 石秀杰, 张昱. 窠囊理论的慢性肾脏病病机与治疗策略[J]. *世界中医药*, 2024, 19(13): 1971-1973, 1978.
- [24] 黄伟, 饶克琅, 晏子友, 等. 肾衰方对CKD3-5期非透析患者肾性贫血及微炎症状态的影响[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(6): 1397-1399.
- [25] 张正春, 周恩超, 金晨. 益肾疏利方对慢性肾脏病3-4期脾肾亏虚、瘀浊内阻证患者微炎症状态的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(5): 404-408.
- [26] 梁文琪, 蔡娅茜, 曹灵. 纤维蛋白原/白蛋白比值、全身炎症反应指数与慢性肾脏病患者肾功能进展的相关性研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(1): 119-124.
- [27] 何家燕, 廖琳, 唐金城, 等. 血小板/淋巴细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值与慢性肾脏病关系的研究进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(3): 214-218.
- [28] 池小铿, 邹林云, 麦秋君, 等. 血小板相关参数对慢性肾脏病患者微炎症状态的临床意义[J]. *中国医药科学*, 2020, 10(20): 20-24.
- [29] 郑鑫, 邓跃毅, 严梦婷, 等. 中药结肠透析治疗慢性肾脏病3~4期湿浊证患者的临床效果及作用机制研究[J]. *世界中医药*, 2023, 18(17): 2509-2518.
- [30] 顾雪菁, 米乐, 王文娟, 等. 补肾泄浊活血法改善非透析期慢性肾脏病患者微炎症状态的Meta分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(4): 326-331.
- [31] 庞欣欣, 王学艺, 郑威, 等. 经方中大黄的配伍在慢性肾脏病治疗中的应用[J]. *世界中医药*, 2023, 18(5): 645-649.

[责任编辑 王鑫]