

中药保留灌肠法对CKD3-4期合并高尿酸血症患者肠道菌群失调的影响

覃梦琪^{1*}, 娄佐运¹, 张玉蝶¹, 吴迪², 王建华^{3#}

¹湖北中医药大学中医临床学院, 湖北 武汉

²湖北中医药大学附属国医医院/武汉市中医医院检验科, 湖北 武汉

³湖北中医药大学附属国医医院/武汉市中医医院肾病科, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年6月13日; 录用日期: 2023年7月20日; 发布日期: 2023年7月31日

摘要

目的: 探讨中药保留灌肠法对慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)3-4期合并高尿酸血症(Hyperuricemia, HUA)患者肠道菌群失调的影响。方法: 选取40例CKD3-4期合并高尿酸血症患者, 按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各20例。对照组给予常规西医对症治疗, 治疗组在对照组基础上加用中药保留灌肠治疗, 治疗4周后, 观察比较2组治疗前后生化指标(血清内毒素、CRP、BUN、SCR及UA)及肠道菌群(大肠杆菌、肠球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌)变化。结果: 治疗后, 2组在降低血清内毒素、CRP、BUN、SCR及UA上与治疗前相比均具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组在降低血清内毒素、SCR及UA的效果上明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2组在降低大肠杆菌、肠球菌, 升高乳酸杆菌、双歧杆菌均具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组在降低大肠杆菌及升高乳酸杆菌上明显优于对照组($P < 0.05$)。结论: 中药保留灌肠法治疗CKD3-4期合并高尿酸血症能明显降低尿酸水平, 提高肠道屏障功能并积极调节肠道菌群变化, 在CKD合并高尿酸血症的治疗上具有一定的优势。

关键词

中药灌肠, 慢性肾脏病, 高尿酸血症, 肠道菌群

Effect of Retention Enema with Traditional Chinese Medicine on Intestinal Flora Imbalance in Patients with CKD Stage 3-4 and Hyperuricemia

Mengqi Qin^{1*}, Zuoyun Lou¹, Yudie Zhang¹, Di Wu², Jianhua Wang^{3#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 覃梦琪, 娄佐运, 张玉蝶, 吴迪, 王建华. 中药保留灌肠法对 CKD3-4 期合并高尿酸血症患者肠道菌群失调的影响[J]. 中医学, 2023, 12(7): 1878-1884. DOI: 10.12677/tcm.2023.127278

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

²Department of Laboratory, National Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

³Department of Nephrology, National Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Jun. 13th, 2023; accepted: Jul. 20th, 2023; published: Jul. 31st, 2023

Abstract

Objective: To investigate the effect of retention enema with traditional Chinese medicine on intestinal flora imbalance in patients with Chronic kidney disease (CKD) and Hyperuricemia (HUA). **Methods:** 40 patients with CKD stage 3-4 and Hyperuricemia were randomly divided into treatment group and control group. Patients in the control group were treated with conventional Western medicine, while patients in the treatment group were treated with retention enema with traditional Chinese medicine on the basis of the control group, the changes of serum endotoxin, CRP, BUN, SCR and UA as well as intestinal microflora (*E. coli*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*) were observed before and after treatment. **Results:** After treatment, the levels of serum endotoxin, CRP, BUN, SCR and UA in both groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), the treatment group was superior to the control group in reducing serum endotoxin, SCR and UA ($P < 0.05$). After treatment, the levels of *E. coli*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), in addition, the treatment group was superior to the control group in decreasing *E. coli* and increasing *Lactobacillus* ($P < 0.05$). **Conclusion:** Retention enema with traditional Chinese medicine can significantly reduce the level of uric acid, improve the intestinal barrier function and positively regulate the changes of intestinal flora in patients with CKD 3-4 stage complicated with Hyperuricemia, it has some advantages in the treatment of CKD with Hyperuricemia.

Keywords

Enema with Traditional Chinese Medicine, Chronic Kidney Disease, Hyperuricemia, 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

肾脏是人体排泄代谢产物和毒素的重要器官,尿酸约有2/3通过肾脏排出体外[1],而慢性肾脏病(CKD)患者由于肾小球滤过功能下降,尿酸排泄受阻,极易造成尿酸在体内的堆积,从而诱发高尿酸血症[2]。高尿酸血症作为影响心血管疾病和肾脏疾病进展的独立危险因素[3],又可直接影响CKD的发展。据临床研究显示,高尿酸血症的进展与肠道菌群失调有关[4]。因此,积极调节肠道菌群内环境的稳定,有助于控制血尿酸水平,并进一步延缓CKD进展。本研究观察了中药保留灌肠法治疗CKD3-4期合并高尿酸血症患者肠道菌群失调的临床效果,现总结报道如下。

2. 临床资料与方法

2.1. 一般资料

选取2021年1月~2022年11月武汉市中医医院肾病科收治的CKD3-4期合并高尿酸血症患者40名,按照随机数字表法将其分为对照组和治疗组。对照组20例,其中男9例,女11例,平均年龄(61.75 ± 10.09)岁,CKD3期13例,CKD4期7例,原发病为慢性肾炎12例,肾病综合征2例,糖尿病肾病4例,其他2例。治疗组20例,其中男12例,女8例,平均年龄(67.25 ± 11.31)岁,CKD3期5例,CKD4期15例;原发疾病为慢性肾炎13例,肾病综合征3例,糖尿病肾病3例,其他1例。

两组年龄、性别、病程等基本资料经统计学比较均无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性。参与本研究的患者均签署了知情同意书。

2.2. 诊断标准

2.2.1. CKD 西医诊断标准

参照第9版《内科学》[5]教材:①肾损害 ≥ 3 个月,有或无肾小球滤过率(GFR)降低。肾损害系指肾脏的结构或功能异常,表现为下列之一:肾脏病理形态学异常;或血、尿成分异常或肾脏影像学检查异常;GFR $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2) \geq 3$ 个月,有或无肾损害表现。②CKD3期的诊断标准:在CKD诊断的基础上,GFR在 $30 \sim 59 \text{ ml}/(\text{min}/1.73\text{m}^2)$;③CKD4期的诊断标准:在CKD诊断的基础上,GFR在 $15 \sim 29 \text{ ml}/(\text{min}/1.73\text{m}^2)$ 。

2.2.2. 高尿酸血症西医诊断标准

参照《高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识》[6]的标准:在正常嘌呤饮食下,早晨空腹血尿酸男性及绝经后女性 $> 420 \mu\text{mol/L}$,绝经前女性 $> 360 \mu\text{mol/L}$ 即可诊断。

2.3. 纳入与排除标准

纳入标准:①符合CKD3-4期及高尿酸血症的西医诊断标准;②年龄18~85岁;③自愿参与本研究并签署知情同意书。

排除标准:①严重的心力衰竭;②严重的水、电解质、酸碱平衡紊乱;③腹膜透析或血液透析者;④妊娠、哺乳期妇女;⑤依从性差者。

2.4. 治疗方法

对照组给予常规对症治疗,即低盐、低脂、优质低蛋白、低嘌呤饮食,控制血压、血糖,纠正代谢性酸中毒及电解质紊乱,纠正贫血及钙磷代谢紊乱。治疗组在对照组基础上加用中药灌肠法治疗。中药灌肠法方药由我科常用灌肠方组成(生大黄20g、煅牡蛎30g、桃仁12g、川芎12g、蒲公英30g),方药由武汉市中医医院煎药室统一煎制,分装成每袋100ml,4℃冰箱保存备用。中药保留灌肠每日一次,100ml/次,疗程4周。操作方法:1)患者取左侧屈膝卧位;2)统一垫高臀部15cm;3)统一使用规格一致的肛管;4)润滑肛管前端7~10cm;5)插管深度20~30cm;6)灌肠温度: $39^\circ\text{C} \sim 41^\circ\text{C}$;7)灌肠速度控制5~10min;8)嘱患者保留灌肠至少1h,卧床休息,减少活动。2组均治疗4周后比较观察指标。

2.5. 观察指标

比较2组生化指标(血清内毒素、CRP、BUN、SCR及UA)的变化。在治疗前、治疗4周后分别在清晨空腹抽取2组患者静脉血,并留取24h尿液标本,使用全自动生化分析仪检测上述指标。

比较 2 组肠道菌群(大肠杆菌、肠球菌、乳酸杆菌及双歧杆菌)的变化。在治疗前、治疗 4 周后分别采集患者自主排便的大便标本,进行稀释处理后分别接种大肠杆菌、肠球菌、乳酸杆菌及双歧杆菌的菌株,并在各自的培养基上成功培养细菌。兼性厌氧菌放置于 37℃ 普通培养箱培养 48 h,厌氧菌放置于厌氧培养箱中培养 72 h。光镜下计数每克湿粪的菌落形成单位(Colony forming unit, CFU)。

2.6. 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析,计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 2 组治疗前后 BUN、SCR 及 UA 比较

2 组治疗后,在降低 BUN、SCR 及 UA 上与治疗前相比均具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组在降低 SCR 及 UA 上明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison of BUN, SCR and UA

表 1. BUN、SCR 及 UA 比较

组别	例数	时间	BUN/(mmol/L)	SCR/(μ mol/L)	UA/(μ mol/L)
治疗组	20	治疗前	16.010 \pm 6.651	276.300 \pm 143.492	479.500 \pm 72.301
		治疗后	13.471 \pm 6.273*	255.900 \pm 149.514*	368.750 \pm 93.319*
		差值	-2.539 \pm 3.050	-20.400 \pm 27.019#	-110.750 \pm 69.362#
对照组	20	治疗前	16.372 \pm 5.212	168.000 \pm 64.416	470.500 \pm 72.701
		治疗后	10.421 \pm 3.514*	157.950 \pm 63.029*	446.200 \pm 62.872*
		差值	-5.952 \pm 3.313	-10.050 \pm 8.703	-24.300 \pm 20.571

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

3.2. 2 组治疗前后血清内毒素、CRP 比较

2 组治疗后,在降低血清内毒素、CRP 上与治疗前相比均具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组在降低血清内毒素上明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of serum endotoxin and CRP

表 2. 血清内毒素、CRP 比较

组别	例数	时间	血清内毒素/(EU/ml)	CRP/(mg/L)
治疗组	20	治疗前	0.051 \pm 0.026	8.195 \pm 6.012
		治疗后	0.036 \pm 0.016*	4.570 \pm 5.368*
		差值	-0.016 \pm 0.016#	-3.625 \pm 3.095
对照组	20	治疗前	0.074 \pm 0.048	13.856 \pm 11.744
		治疗后	0.067 \pm 0.043*	4.980 \pm 5.685*
		差值	-0.007 \pm 0.009	-8.877 \pm 8.203

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

3.3. 2 组治疗前后肠道菌群比较

2 组治疗后, 在降低大肠杆菌、肠球菌及升高乳酸杆菌、双歧杆菌上均具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组在降低大肠杆菌及升高乳酸杆菌上明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Comparison of intestinal flora changes

表 3. 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
治疗组	20	治疗前	15.700 ± 6.342	13.900 ± 2.900	6.400 ± 2.062	5.900 ± 1.971
		治疗后	11.250 ± 4.179*	11.300 ± 2.364*	9.250 ± 2.291*	7.150 ± 2.278*
		差值	-4.450 ± 3.517#	-2.600 ± 2.891	2.850 ± 1.089#	1.250 ± 1.803
对照组	20	治疗前	16.150 ± 6.064	12.800 ± 2.526	6.100 ± 2.511	5.750 ± 2.291
		治疗后	14.650 ± 4.902*	11.850 ± 2.700*	7.200 ± 2.067*	6.600 ± 2.258*
		差值	-1.500 ± 2.013	-0.950 ± 0.999	1.100 ± 1.021	0.850 ± 1.040

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

4. 讨论

近年来, 随着社会经济不断发展, 人民生活水平不断提高, 高尿酸血症的发病率呈现出逐年上升的趋势[7]。在此背景之下, 高尿酸血症与 CKD 之间的关系也成为时下研究的热点[8]。临床研究显示, 国内地区高尿酸血症居民的 CKD 进展速度较正常尿酸水平居民来说明显增快[9], 张中菊等[10]也认为, 高尿酸血症与肾脏疾病之间关系密切, 互为因果。高尿酸血症不但会导致慢性肾脏疾病的进行加重, 甚至还会成为急性肾脏疾病的独立诱因。而高尿酸血症的进展又与肠道菌群的失调有关[11], 肠道菌群可以通过促进嘌呤和尿酸的分解代谢, 来减少肠道内对嘌呤和尿酸的吸收, 从而减轻高尿酸血症的症状, 降低高尿酸血症的发生[12]。因此通过各种治疗方法来调节肠道菌群, 提高肠道屏障功能, 维持肠道内环境的稳定, 可能会成为未来治疗 CKD 合并高尿酸血症的研究方向之一。

CKD 和高尿酸血症两者均为现代医学病名, 中医医籍上对两者并未有明确记载, 但 CKD 合并高尿酸血症的患者临床上除了有慢性肾脏病所引起的症状外, 一般无其他明显症状表现, 除非在尿酸过高导致关节炎急性发作时, 才有可能出现有关节红肿热痛、屈伸不利或皮下紫黯等症状[13], 故当 CKD 合并高尿酸血症患者临床以慢性肾脏病为主要症状表现时, 可以将其归为“水肿”、“关格”、“虚劳”等范畴; 而当 CKD 合并高尿酸血症兼有关节红肿热痛、不能屈伸的表现时, 又可将其归为“历节”等范畴。《灵枢·百病始生》云: “风雨寒热, 不得虚, 邪不能独伤人, 此必因虚邪之风, 与其身形, 两虚相得, 乃客其形, ” 表明了疾病的发生是由于正虚邪盛, 而结合临床辨证, 慢性肾脏病的中医病机主要为本虚标实、正虚邪实[14], 是以先天禀赋不足, 后天脾胃衰弱, 导致正气不足, 肾脏虚衰; 且病程日久, 湿浊、瘀毒久居体内, 致使经络瘀阻, 病理产物难以排出, 推动病情进展, 这刚好可与高尿酸血症是由先天禀赋不足、后天脾失健运进而导致代谢产物的堆积, 痰浊血瘀阻滞经络而致病[15]的病机相对应。由此可见, CKD 与高尿酸血症的病因病机大体相似, 均为本虚标实, 脾肾亏虚, 兼有浊毒内蕴, 经络瘀阻。

中药保留灌肠法作为中医常见的内病外治法之一, 是指在选配中药进行煎煮后, 将药液通过肛门灌入或滴入于肠道内的方式去治疗疾病的一种方法, 可以使中药直接作用于肠道, 以达到通腑泄浊, 清除毒素的治疗目的[16]。现代研究显示, 中药保留灌肠能有效调节肠道“微生态”, 促使 CKD 的毒素从人体排出, 降低血尿酸水平, 延缓肾功能进展[17] [18]。我科以中药保留灌肠法治疗 CKD3-4 期合并高尿酸

血症患者，灌肠方由生大黄、煅牡蛎、桃仁、川芎、蒲公英组成，方中以生大黄润下软坚，泻腑肠热，煅牡蛎软坚散结，桃仁、川芎活血祛瘀，兼以润肠，蒲公英清利湿热，全方通腑泄浊，祛瘀生新，借助肠道直接给药使浊毒瘀血外出，通畅经络，从而调节肠道菌群变化，以达到“从肠治肾”的目的。

本研究通过观察中药保留灌肠法治疗 CKD3-4 期合并高尿酸血症患者肠道菌群失调的临床效果，认为中药保留灌肠法能降低 BUN、SCR 及 UA，并且在降低 SCR 及 UA 的效果上的优势明显，这表明中药保留灌肠法具有一定的降低尿酸水平及保护肾功能的作用。同时中药保留灌肠法可降低血清内毒素及 CRP，并且在降低血清内毒素上较常规西医治疗更具优势，表明中药保留灌肠法比常规西医治疗更具有保护肠道屏障功能的作用。除此之外，本研究可见，中药保留灌肠法可降低大肠杆菌、肠球菌等有害菌群数量，升高乳酸杆菌、双歧杆菌的有益菌群数量，并且在降低大肠杆菌及升高乳酸杆菌上优势明显，表明了中药保留灌肠法在纠正肠道菌群失调，维护肠道内环境稳定上的积极作用[19]。但由于本次研究样本量总体偏小、实验室观察指标不够全面、病例观察时间较短以及对受试患者后期随访时间不足，本研究存在有一定的局限性，后期将会逐步完善，不断扩大样本量，利用后期随访来更好的评估远程疗效，以期更好地发挥依照中医药特色来治疗 CKD 合并高尿酸血症的优势。

综上所述，中药保留灌肠法能有效降低尿酸水平，提高肠道屏障功能并积极调节肠道菌群变化，在治疗 CKD 合并高尿酸血症上具有一定的优势。

参考文献

- [1] 何志红, 易建伟, 张小莲, 等. 非布司他治疗尿酸性肾病的临床疗效研究[J]. 科技成果, 2016, 16(9): 1260-1262, 1266.
- [2] Ye, P., Yang, S., Zhang, W., et al. (2013) Efficacy and Tolerability of Febuxostat in Hyperuricemic Patients with or without Gout: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Therapeutics*, **35**, 180-189. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.12.011>
- [3] Yousuf, W., Yang, F. and Sun, D. (2021) Role of Asymptomatic Hyperuricemia in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Diseases. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **36**, 1281-1293. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.340>
- [4] 孙超, 王健, 王信, 等. 高尿酸血症患者肠道菌群特征分析[J]. 淮海医药, 2022, 40(3): 279-282.
- [5] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [6] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913-920.
- [7] 杨玉杰, 陆明, 朱垚. 高尿酸血症流行病学调查进展[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(3): 173-177.
- [8] Vargas-Santos, A.B. and Neogi, T. (2017) Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, **70**, 422-439. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.055>
- [9] 余戈平, 周芳芳, 徐晓, 等. 桐庐县居民高尿酸血症流行病学调查及其与慢性肾脏病的关系研究[J]. 浙江医学, 2017, 39(19): 1667-1670.
- [10] 张中菊, 王力宁. 高尿酸血症与肾脏疾病关系的研究进展[J]. 中国医药, 2019, 14(3): 471-473.
- [11] 马淑一, 杨越楠, 鲁士琦. 高尿酸血症与肠道菌群关系的研究进展[J]. 包头医学院学报, 2022, 38(5): 88-91.
- [12] 刘银辉, 李明, 段丽丽, 等. 肠道菌群失调与高尿酸血症关系的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(2): 229-233.
- [13] 秦笑. 益肾化浊法治疗 CKD3-4 期合并 HUA 的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [14] 赵亚, 焦剑, 樊威伟. 张大宁治疗慢性肾功能衰竭用药经验[J]. 中医杂志, 2020, 61(21): 1867-1870.
- [15] 崔淑梅, 马春林, 朱凯敏, 等. 基于《金匮》历节病证因机探讨高尿酸血症的中医治疗[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(2): 389-391.
- [16] 杨海滨, 沈勤康, 常毓颖. 中药灌肠疗法在急危重症中的应用[J]. 中医药信息, 2011, 28(5): 118-119.
- [17] 王臣大. 结肠透析序贯中药保留灌肠治疗高尿酸血症的疗效观察[C]//2016 年浙江省风湿病学学术年会暨风湿免

疫病诊疗进展学习班论文汇编, 杭州: 浙江省科学技术协会, 2016: 116.

- [18] 张倩, 李同侠, 黄雪莹, 等. 中药结肠透析法对慢性肾脏病 3~4 期湿浊血瘀证患者肠道“微生态”的影响[J]. 中国医药导报, 2023, 20(5): 155-159.
- [19] 张声生, 杨静. 胃肠道微生态学中西医结合研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(28): 3135-3138.