

肾衰宁胶囊对维持性血液透析患者肠黏膜屏障功能、微炎症状态的影响

张佳佳¹, 许杨², 秦璐璐³

1. 灵宝市第一人民医院肾脏内科(血液净化中心), 河南 灵宝 472500

2. 灵宝市第一人民医院心血管二病区, 河南 灵宝 472500

3. 灵宝市第一人民医院内分泌科, 河南 灵宝 472500

[摘要] 目的: 观察肾衰宁胶囊对维持性血液透析患者肠黏膜屏障功能、微炎症状态的影响。方法: 纳入104例慢性肾功能衰竭行维持性血液透析患者为研究对象, 按随机数字表法分为治疗组与对照组各52例。对照组给予维持性血液透析治疗, 治疗组在维持性血液透析治疗期间应用肾衰宁胶囊治疗。治疗3个月, 比较2组临床疗效、肾功能、肠黏膜屏障功能及微炎症状态。结果: 治疗组总有效率为94.23%, 对照组为78.85%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 2组血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、估算肾小球滤过率(eGFR)水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 治疗组SCr、BUN水平均较本组治疗前及对照组降低($P < 0.05$), eGFR水平较本组治疗前及对照组升高($P < 0.05$); 对照组SCr、BUN、eGFR水平治疗前后比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前, 2组D-乳酸、血清内毒素(ET)、二氧氧化酶(DAO)水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 治疗组D-乳酸、ET、DAO水平均低于本组治疗前及对照组($P < 0.05$); 对照组上述3项肠黏膜屏障功能指标治疗前后比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前, 2组血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 治疗组hs-CRP、Hcy水平均较本组治疗前及对照组降低($P < 0.05$); 对照组hs-CRP、Hcy水平治疗前后比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 肾衰宁胶囊治疗维持性血液透析患者疗效显著, 在改善肾功能、保护肠黏膜屏障功能及减轻机体微炎症状态方面均具有积极作用。

[关键词] 慢性肾功能衰竭; 维持性血液透析; 肾衰宁胶囊; 肠黏膜屏障功能; 微炎症状态

[中图分类号] R692.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 12-0076-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.12.016

Effects of Shenshuaining Capsules on Intestinal Mucosal Barrier Function and Microinflammatory Status in Patients with Maintenance Hemodialysis

ZHANG Jiajia, XU Yang, QIN Lulu

Abstract: **Objective:** To observe the effects of Shenshuaining Capsules on intestinal mucosal barrier function and microinflammatory status in patients with maintenance hemodialysis. **Methods:** A total of 104 cases of patients who had chronic kidney failure and underwent maintenance hemodialysis were selected as the study objects and divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 52 cases in each group. The control group was treated with maintenance hemodialysis, and the treatment group was additionally treated with Shenshuaining Capsules during the treatment of maintenance hemodialysis. Both groups were treated for three months. Clinical effects, kidney function, intestinal mucosal barrier function and microinflammatory status were compared

[收稿日期] 2022-04-07

[修回日期] 2023-02-24

[作者简介] 张佳佳(1983-), 女, 主治医师, E-mail: zhangjiajia0398@163.com。

between the two groups. **Results:** The total effective rate was 94.23% in the treatment group and 78.85% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), and estimated glomerular filtration rate (eGFR) between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of Scr and BUN in the treatment group were decreased when compared with those in the same group before treatment and those in the control group ($P < 0.05$), and the level of eGFR in the treatment group were increased when compared with those in the same group before treatment and those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of the levels of Scr, BUN, and eGFR before and after treatment in the control group ($P > 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of D-lactic acid, Endothelin (ET), and diamine oxidase (DAO) between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of D-lactic acid, ET, and DAO in the treatment group were lower than those in the same group before treatment and those in the control group ($P < 0.05$); there was no significant difference being found in the comparison of the three indexes of intestinal mucosal barrier function before and after treatment in the control group ($P > 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and homocysteine (Hcy) in serum between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP and Hcy in the treatment group were decreased when compared with those in the same group before treatment and those in the control group ($P < 0.05$); there was no significant difference being found in the comparison of the levels of hs-CRP and Hcy before and after treatment in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Shenshuaining Capsules has a significant curative effect for patients with maintenance hemodialysis, and plays a positive role in improving kidney function, protecting intestinal mucosal barrier function and alleviating the microinflammatory state of the body.

Keywords: Chronic kidney failure; Maintenance hemodialysis; Shenshuaining Capsules; Intestinal mucosal barrier function; Microinflammatory state

慢性肾功能衰竭是因各种慢性肾脏病引起的代谢紊乱、肾功能进行性减退的临床综合征,可导致肾功能进行性损害,最终发展至终末期肾病,严重危及患者生命。目前,维持性血液透析是治疗慢性肾功能衰竭的有效手段,通过维持性血液透析可清除患者体内毒素,有利于延长其生存周期。有研究表明,维持性血液透析时间超过2年者对其残余肾功能有一定影响,且会导致患者出现营养不良及微炎症状态^[1]。中医学认为慢性肾功能衰竭多因脾肾虚衰、化气不利、湿浊瘀毒蕴所致。本研究对维持性血液透析患者采用肾衰宁胶囊治疗,在改善肾功能、保护肠黏膜障碍功能及减轻微炎症反应方面取得了满意效果,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《实用内科学》^[2]中慢性肾功能衰竭的诊断标准。有肾脏系统性疾病病史或慢性肾脏疾病;血肌酐(Scr) $> 133 \mu\text{mol/L}$;内生肌酐清除率 $< 80 \text{ mL/min}$ 。

1.2 辨证标准 符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中溺毒的相关诊断标准,辨证为脾肾亏虚、瘀浊内蕴证。主症:气短懒言,倦怠乏力,腰膝酸软,五心烦热,恶心呕吐;次症:食少纳呆,肢体困重,面色晦暗,脘腹胀满,大便不实,小便清长;舌脉:舌淡有齿痕或有瘀点,苔少或厚,脉细涩或沉细。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄

20~70岁；维持性血液透析每周3次，透析时间>3个月；患者或其家属知情且自愿参与本研究。

1.4 排除标准 对本研究所用药物存在禁忌证者；合并心、肝、肾等重要脏器功能障碍者；合并恶性肿瘤、消化道疾病者；治疗依从性差者；妊娠或哺乳期妇女。

1.5 一般资料 选取2018年1月—2021年12月灵宝市第一人民医院肾脏内科收治的104例慢性肾功能衰竭行维持性血液透析患者，按随机数字表法分为治疗组与对照组各52例。治疗组男32例，女20例；年龄25~68岁，平均(45.78±7.14)岁；病程1~8年，平均(4.10±1.26)年；疾病类型：糖尿病肾病12例，尿毒症15例，慢性肾小球肾炎19例，多囊肾6例。对照组男29例，女23例；年龄22~65岁，平均(44.80±8.21)岁；病程1~7年，平均(3.95±1.18)年；疾病类型：糖尿病肾病10例，尿毒症15例，慢性肾小球肾炎20例，多囊肾7例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2组均给予基础治疗，包括原发病治疗、血压控制、调脂、饮食控制、降尿酸、纠正贫血及并发症治疗等。

2.1 对照组 给予维持血液透析治疗。采用德国费森尤斯4008S血液透析机，参数设置为血流速度180~240 mL/min，透析液流量500 mL/min，有效膜面积1.5 m²，每次4 h，每周3次。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予肾衰宁胶囊(云南雷允上理想药业有限公司，国药准字Z53021547)口服，每次4粒，每天1次。

2组疗程均为3个月，治疗结束后评估临床疗效。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②肾功能。治疗前后采集患者空腹肘静脉血5 mL，以半径15 cm，3 000 r/min转速离心处理10 min，分离血清后置-30℃冰箱待测，采用ADVIA2400型全自动生化分析仪检测SCr、尿素氮(BUN)水平，估算肾小球滤过率(eGFR)。eGFR=175×[SCr(mg/dl)]^{-1.234}×[年龄(岁)]^{-0.179}×性别指数(男性1，女性0.79)。③肠黏膜屏障功能。采用酶联紫外分光光度法检测血清D-乳酸水平；采用比色法检测血清二胺氧化酶(DAO)

水平；采用显色基质鲎试剂检测血清内毒素(ET)水平。④微炎症状态。采用AU5800全自动生化分析仪(奥林巴斯)测定患者血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平；采用AU5800型全自动生化分析仪(贝克曼)检测同型半胱氨酸(Hcy)水平。

3.2 统计学方法 采用SPSS21.0统计学软件处理所有数据。计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示，同组治疗前后比较行配对 t 检验，组间比较采用成组 t 检验。计数资料以百分比(%)表示，行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]拟定。显效：症状体征消失或显著改善，SCr降低≥30%或降至正常；有效：症状体征减轻，SCr降低20%~29%；无效：症状体征无明显变化或加重，SCr无明显变化或进行性上升。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率为94.23%，对照组为78.85%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较					例(%)
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	52	28(53.85)	21(40.38)	3(5.77)	49(94.23)
对照组	52	16(30.77)	25(48.08)	11(21.15)	41(78.85)
χ^2 值					5.283
P 值					0.022

4.3 2组治疗前后肾功能比较 见表2。治疗前，2组SCr、BUN、eGFR水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，治疗组SCr、BUN水平均较本组治疗前及对照组降低($P<0.05$)，eGFR水平均较本组治疗前及对照组升高($P<0.05$)；对照组SCr、BUN、eGFR水平治疗前后比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 2组治疗前后肾功能比较($\bar{x}±s$)					
组别	时间	例数	SCr(mmol/L)	BUN(mmol/L)	eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]
治疗组	治疗前	52	415.76±44.52	23.08±4.95	22.25±4.18
	治疗后	52	308.54±36.16 ^{①②}	13.29±3.05 ^{①②}	35.48±6.23 ^{①②}
对照组	治疗前	52	420.82±42.96	22.85±5.16	23.72±5.20
	治疗后	52	431.44±38.21	21.93±3.70	24.64±6.31

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

4.4 2组治疗前后肠黏膜屏障功能比较 见表3。治疗前,2组D-乳酸、ET、DAO水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组D-乳酸、ET、DAO水平均低于本组治疗前及对照组($P<0.05$);对照组上述3项肠黏膜屏障功能指标治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 2组治疗前后肠黏膜屏障功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	D-乳酸(mg/mL)	ET(EU/mL)	DAO(U/L)
治疗组	治疗前	52	905.72±128.50	273.65±42.17	12.02±2.34
	治疗后	52	392.84±74.16 ^{①②}	69.60±10.74 ^{①②}	3.50±1.12 ^{①②}
对照组	治疗前	52	892.96±134.27	280.38±37.40	13.27±2.40
	治疗后	52	883.62±138.55	286.99±26.52	12.98±2.35

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

4.5 2组治疗前后微炎症指标比较 见表4。治疗前,2组血清hs-CRP、Hcy水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组hs-CRP、Hcy水平均较本组治疗前及对照组降低($P<0.05$);对照组hs-CRP、Hcy水平治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4 2组治疗前后微炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	hs-CRP(mg/L)	Hcy(μ mol/L)
治疗组	治疗前	52	3.76±0.60	12.28±3.15
	治疗后	52	1.84±0.32 ^{①②}	5.16±1.20 ^{①②}
对照组	治疗前	52	3.80±0.72	13.04±3.23
	治疗后	52	3.85±0.43	13.10±2.98

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

5 讨论

慢性肾功能衰竭是因原发性肾病造成的实质性损伤,且为不可逆损伤,无法通过药物治愈^[4]。因患者无法自主排出体内毒素,毒素滞留于体内,对患者身体造成较大的损害。维持性血液透析可通过透析器的生物膜孔有效清除和隔离体内的中分子毒素,并将患者体内的中分子毒素通过外部循环吸附于容器中,从而清除出患者体内,并能有效净化体内的外源性中分子毒素,用于治疗慢性肾功能衰竭可达到较好的治疗效果。但维持性血液透析难以改善患者肾功能,且易引起患者肠道屏障功能障碍,因此在维持性血液透析治疗期间寻找安全有效的治疗药物改善肾功能具有重要意义^[5]。

中医学认为,慢性肾功能衰竭归属于溺毒、关格等范畴;病机属本虚标实之证,以脾肾气虚为本虚,瘀浊为标实;发病因肾气受损,气化失司,湿蕴成浊,浊阴不降而蓄积体内所致。治疗宜遵循益气健脾、通下泄浊的原则。肾衰宁胶囊为中药制剂,由太子参、大黄、丹参、牛膝、半夏(制)、红花、黄连、陈皮、茯苓、甘草组成。方中太子参益气生津,适用于治疗脾虚体倦、食欲不振诸症;大黄逐瘀通经、清热泻火、凉血解毒;二者配伍共为君药,共奏益气健脾、通腑泄浊、活血化瘀之效。丹参活血调经、凉血消痈、祛瘀止痛;红花活血通经、散瘀止痛;茯苓益气健脾、利水渗湿;牛膝补肝肾、活血通经、利水通淋;丹参、红花、茯苓、牛膝配伍共为臣药,共奏活血通络、利水通淋、散瘀止痛之效。制半夏消肿散结、降逆止呕;黄连清热燥湿、泻火解毒;陈皮燥湿健脾、理气疏肝;制半夏、黄连、陈皮共为佐药,有健脾燥湿、理气疏肝之效。甘草补脾益气、调和诸药,为使药。诸药合用,共奏益气健脾、活血化瘀、通腑泄浊之功效。现代药理研究表明,肾衰宁胶囊中丹参含丹参酮成分,有改善微循环、抗血小板聚集、保护血管内皮功能及减轻炎症反应等作用^[6];大黄含大黄素等活性成分,有纠正脂质代谢紊乱、促进毒素排泄及降低SCr、BUN作用^[7];太子参有保护肾功能、调节免疫、抗氧化等作用,且对肾小管间质具有保护作用,继而延缓病情进展^[8];红花含红花多糖、红花醌甙等成分,可抑制肾小管上皮细胞的表型转化,从而拮抗肾间质纤维化^[9]。本研究观察结果显示,治疗后治疗组临床总有效率高于对照组,可见在维持性血液透析治疗中加用肾衰宁胶囊可提高临床疗效。

有临床研究表明,维持性血液透析患者多数伴肠黏膜屏障功能障碍,因血液透析可致患者局部毒素水平上升导致肠道黏膜pH改变,增加了肠道通透性,引起肠黏膜屏障破坏^[10]。而肠黏膜破坏可造成细菌移位及炎症物质吸入血液中,从而导致全身氧化应激和炎症反应。D-乳酸为细菌发酵的代谢产物,为监测肠黏膜屏障的常用指标。当肠黏膜功能受损、通透性增加时,D-乳酸可通过受损的肠黏膜进入血液,致血清D-乳酸水平升高,而肠黏膜屏障功能正常情况下D-乳酸很少被吸收。因肠黏膜屏障对细菌和ET异位具有预防作用,肠道黏膜上皮细胞的

蛋白质和核酸与 DAO 活性有密切关系。DAO 源于小肠黏膜, 为一种细胞内切酶, 具有较高的活性, 可反映肠黏膜屏障的损伤程度和完整性, 且可反映肠上皮细胞的完整性和成熟度。DAO 在肠黏膜屏障受损时会进入肠细胞间隙血管和淋巴管, 而导致血清 DAO 水平升高。微炎症可通过多种途径损伤肾脏^[1], 而血清 hs-CRP 是炎症反应的敏感指标, 其水平与炎症反应程度呈正相关。血清 Hcy 可诱导过氧化物酶产生, 可降低血管内皮细胞的自由基清除系统, 导致血管内皮损伤加剧, 可作为检测氧化应激微炎症状态的重要指标。本研究观察结果显示, 治疗组治疗后肾功能指标 SCr、eGFR、BUN、肠黏膜屏障功能指标 D-乳酸、ET、DAO、炎症指标 hs-CRP、Hcy 水平均较同组治疗前及对照组显著改善。提示对维持性血液透析患者给予肾衰宁胶囊治疗, 有利于保护患者肾功能和肠黏膜屏障功能, 改善患者的微炎症状态。

综上所述, 肾衰宁胶囊治疗维持性血液透析患者疗效显著, 有利于保护患者肾功能和肠黏膜屏障功能, 改善机体微炎症状态, 值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 孙顺辉, 李波. 肾衰宁胶囊治疗慢性肾功能衰竭早中期患者的疗效及对肾功能指标的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(6): 1306-1309.
- [2] 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1929-1930.
- [3] 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: 163.
- [4] 马丽新, 刑桂红, 李欣, 等. 肾衰宁胶囊联合血液透析对慢性肾功能衰竭患者肾功能及血液流变学的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(3): 523-526.
- [5] 常晓东, 薛痕, 杨有芹. 肾衰宁胶囊对 60 例维持性血液透析患者肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(3): 259-260.
- [6] 丁凡, 王拥军, 张岩. 丹参活性成分的药理作用和临床应用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 659-662.
- [7] 李东辉, 王临艳, 吴红伟, 等. 大黄素药理作用研究新进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 100-104.
- [8] 滕力庆, 周涛, 王晓, 等. 太子参化学成分及其药理作用研究进展[J]. 食品与药品, 2021, 23(1): 73-79.
- [9] 江蔚新, 侯明阳. 红花药材中的化学成分及其药理作用[J]. 黑龙江医药, 2015, 28(4): 732-734.
- [10] 余灵安, 韩颖敏, 吴鑫洪, 等. 肾衰宁胶囊联合血液透析对尿毒症患者的肾功能及营养状况的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(11): 1009-1010.
- [11] 蔡旭东, 伍云洲. 肾衰宁胶囊对糖尿病肾病慢性肾功能衰竭微炎症状态的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(8): 686-688.

(责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)