

# 中药高位结肠灌洗技术治疗慢性肾脏病的临床应用

李靖

北京中医药大学东直门医院肾内科 100700

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)是一个严重影响人类健康的公共卫生问题,其导致的患者死亡数已占慢性疾病致死的前五位。近几年在北京、上海和广州的流行病学调查结果显示,我国 CKD 的发病率约为 10%~12%。按年龄分层,60 岁以下 CKD 患病率为 10%左右,大于 60 岁以上的人群达 20%以上,75 岁以上人群高达 50%左右,考虑到我国老年人群的快速增长,CKD 已经成为严重威胁人民身体健康的疾病。糖尿病也是一个全世界范围内广泛流行的疾病,根据 WHO 数据统计,截止到 2006 年 9 月全球有 1.8 亿糖尿病患者,到 2030 年预计将达到 3.7 亿,而中国的糖尿病患者人数将占到世界上第 2 位。糖尿病肾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)是糖尿病最常见和最严重的微血管并发症之一,DKD 的患病率持续快速增长,已经成为我国 CKD 第 2 位的病因(美国为 CKD 的第 1 位病因)。CKD 最终将发展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),我国上海的统计资料表明,到 2006 年,由 DKD 引起的 ESRD(即 CKD 5 期)患者占所有透析患者的 30.5%<sup>[1-5]</sup>。由此可见,对 DKD 和非 DKD 引起 CKD 实施有效的治疗,遏制病变的发展已经是一个迫在眉睫的医疗任务。

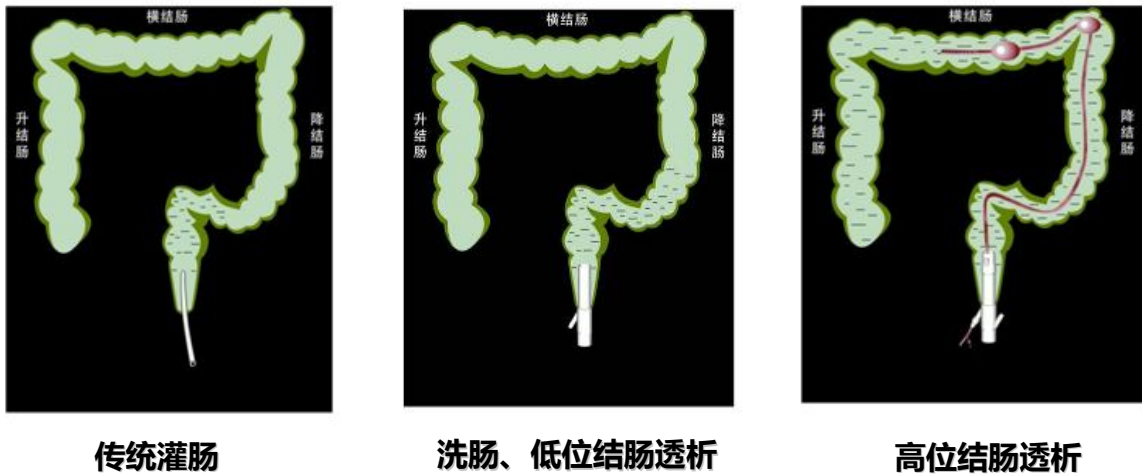
针对不同病因所致的不同阶段的病理过程,国内外学者长期以来一直对 CKD 进行不懈的干预性治疗研究与探索。CKD 1~3 期的治疗主要是针对蛋白尿、高血压和机体免疫异常等靶标进行,目前临床上已开发了大量的治疗方案和众多的药物,在中、西药治疗方面均取得了不少循证医学证据,尽管如此,每年仍有大量的患者不断地进入 CKD 4~5 期。CKD 5 期的主要治疗手段则是血液透析、腹膜透析及肾移植等昂贵的肾脏替代治疗方法;对于 CKD 4 期,虽然患者的尿毒症临床症状已经逐渐凸显,生活质量明显下降,但由于几乎所有药物的治疗效果均不佳,是 CKD 治疗的一大盲点和难点,临床上只能无助地等待患者进入 CKD 5 期开始进行花费巨大的肾脏替代治疗。研究发现,非 DKD 的 CKD 4 期患者在血清肌酐水平为 300~350 $\mu\text{mol/L}$  时是病情突变的拐点,通常对各种治疗反应不佳,多数患者在 6~8 个月左右进入 ESRD 期;而伴有持续大量蛋白尿的 DKD 患者进入 CKD 5 期的平均中位时间仅为 6 个月左右。由于 CKD 4 期治疗困难,许多临床研究均绕开对 CKD 4 期的研究,致使数倍于透析治疗的 CKD 4 期患者目前无有效的治疗方法,大量患者迅速进入 CKD 5 期待或直接开始透析治疗。如美国肾脏病数据系统报告,2004 年校正的 ESRD 发病率为 339/百万,校正的 ESRD 患病率为 1542/百万,是 1980 年的 5.4 倍,1994 年的 1.4 倍。全世界 ESRD 患者 1999 年为 970 436,2004 年为 1 172 655,增加了 21%。我国透析和肾移植登记系统报告指出全国 1999 年 ESRD 的患病率为 33.16/百万人口,至 2002 年猛增至 240/百万人口,而这些数字还可能明显低估了真实的情况<sup>[6-8]</sup>。因此,发掘对 CKD 4 期患者的治疗方案,可延长患者进入 ESRD 的时间,从而明显减少医疗费用。

目前,ESRD 肾脏替代治疗的巨大支出已经对全球的医疗卫生事业造成了严峻的挑战。在美国,2004 年 ESRD 总的医疗费用为 18.5 亿美元,其中 16.3 亿美元用于透析治疗,每位患者年平均透析费用为 66,650 美元,预计到 2010 年每年用于治疗 ESRD 的费用将高达 290 亿美元;在欧洲,需要肾脏替代治疗的人数不到 0.1%,但却花费了 2%的卫生预算;按照我国医保条例规定,北京地区每个血液透析患者的年平均医疗花费最高不能超过 7 万元,尽管这笔费用在临床上已是捉襟见肘,但对于中国而言,目前每个透析治疗患者的年平均费用已经远远超过了人均收入总值。此外,由于肾脏替代治疗的限制,全世界每年死于 ESRD 的患者多达 100 万,在中国,尤其是经济不发达和医疗条件较差地区,大约有 95%以上的 ESRD 患者得不到肾脏替代治疗而死于尿毒症,这些残酷的现实对社会、患者家庭均造成了严重的经济负担和心理不平衡,经常引发各种极端的社会事件,如湖南尿毒症患者的“贩毒事件”、北京尿毒症患者的“自助透析室风波”等,尿毒症患者或家属精神抑郁、频繁上访、自杀或迁怒于医护或社保等无辜人员,极易造成社会的不稳定<sup>[9-11]</sup>。因此,根据我国有限的医疗资源和 CKD 4 期的治疗现状,临床上亟需新颖、有效、经济、安全的干预治疗方案,以改善 CKD 4 期患者的临床症状、延缓 CKD 进展,提高生活质量,延长生存期,减少进入 ESRD 的人群。

祖国医学早在《内经》中,即有“魄门亦为五脏使”,肠道“受五脏浊气,名曰传化之府,此不能久留,输泻者也”等理论,《伤寒论》即载有“蜜汁导法”、“猪胆汁导法”,开创了中医肛肠给药的先河。中医理论认为肺与大肠相表里,肺主气、朝百脉之功能,中药经肛肠给药可将药液随气血散布全身,发挥整体的治疗作用。现代药理学研究也充分证明,药物的给药途径是决定药物吸收速度和程度和影响药物发生作用的重要影响因素,在药物的吸收速度方面,经肠道给药要快于皮肤、口服、皮下注射和肌肉注射,在药物的吸收程度方面,经肠道给药,药物的吸收较口服会更完全。肠道某些天然的生理特性,如肠道吸收面积大、血流量大、药物在肠中的溶解性较好等,均有利于药物在肠道的吸收<sup>[12,13]</sup>。研究证实,人体正常状态下每日从肠道排泄的尿素氮、肌酐、尿酸等代谢物比尿液中的还多,肾功能下降之后,这些毒素的排泄还要相应增加,因此中医从 20 世纪 60 年代就开始应用泻下药物为主的中药灌肠治疗慢性肾衰竭,取得了一定的疗效。近年来人们又注意到一些中药具有改善肠道局部血液循环的作用,在此基础上发展起来的低位结肠透析具有先行清除体内毒素,增强药物吸收与延长肠内保留时间的优势,并通过长期治疗 CKD 的临床医疗实践积累了丰富的经验<sup>[14-18]</sup>。目前在国内已经有多家医院开展了中药结肠途径治疗 CKD,根据文献检索的结果,近 10 年来,关于结肠途径治疗的中文发

表文献约 200 篇，其中 70% 与治疗 CKD 有关，在全国 26 个省、市、自治区均有开展，在结肠途径治疗治疗 CKD 的相关文献报道中，大部分表现出良好的疗效，在 42 篇结肠透析治疗 CKD 有效率报道中，有效率 90% 以上的占 43%，80%-89% 的占 36%，70%-79% 的占 12%，70% 以下的占 9%。然而，由于相关文献报道中的结肠途径治疗方法缺乏统一的规范，如既有传统中药灌肠，也有透析液灌肠，灌肠采用的方式不同，透析液所能达到的部位也不同；这些操作规范的差异，造成临床疗效评价的困难。此外，现有结肠途径治疗治疗 CKD 的临床研究中很少采用随机对照方法（140 篇文献仅有 19 文献采用），而且所有的研究样本量小，加上低位结肠灌注治疗的技术落后、患者的不适感觉较强（如肛肠内憋压），可能有一定的危险性（如出现肠管破裂、水中毒等）、治疗效率较低，许多临床医师并不认可此治疗方法。由于传统中药灌肠和低位结肠透析操作简单、治疗费用低廉、适合医疗费用不足的国情，在经济不发达地区和基层医疗单位的临床实践中，传统中药灌肠和低位结肠透析仍广泛应用，临床上如果不予规范和加强管理，这其中潜在的危险也不可小觑。

研究表明，结肠粘膜是与腹膜类似的生物半透膜，具有选择性吸收和分泌功能，人体结肠粘膜的表面积是腹膜面积的 10 倍，在生理上，结肠运动缓慢，各段均有结肠袋，如果将净化液灌注入高位结肠，净化液可以随着肠腔曲折形成许多净化池，有利于物质的交换及吸收，加上结肠的蠕动能使净化液与结肠粘膜充分接触，加速肠腔与血液间水及溶质的交换，利用净化液中离子浓度的不同，建立跨结肠粘膜的离子梯度，使血循环中滞



留的有毒代谢产物跨结肠粘膜而进入净化液，同时又将净化液中对人体有用的物质吸收入血，使体内多余的水及有毒物质排出体外，减轻氮质血症和水钠潴留的症状。近年来，随着高位结肠途径治疗机的出现，通过专门设计的治疗探头，可使结肠净化液或药液直达高位结肠，一改以往传统灌肠方式只能到达直肠或乙状结肠的缺点，充分扩大了净化滤过面积，灌洗的药液量也可达传统灌肠量的 80 倍以上，使结肠净化效果较传统方法明显增强，能更充分地清除体内的有毒物质，提高中药治疗的效能（见下图）。作为一种新的无创伤性、直接迅速、安全简便的给药途径与排毒工具，高位结肠途径治疗的机理为：1，通过机械清洗的方式将肠道中有毒物质排出体外；2，利用结肠粘膜天然的半透膜特性，将体内代谢残余产物排出体外，在一定程度上可以减轻肾脏的负荷；3，通过一定浓度的高渗净化液，可以将体内多余的水分超滤出去，以减轻各种疾病引起的水肿；4，结肠粘膜可以天然吸收对机体有用的物质，如食物和药物，这是通过肠道给药治疗疾病和维持机体内环境稳定的生理基础。高位结肠途径治疗机的技术特点是：1，净化液或灌注的药物是通过高位探头或导管以及蠕动泵挤压方式直达结肠高位（脾区以上），而非采用憋压式灌注，安全性高，治疗中患者舒适，无痛苦；2，与直肠灌注和常规结肠净化治疗比较，其扩大了结肠灌洗面积和药物吸收面积，提高了交换效率，可更有效地清除肠道内的代谢废物或毒素；3，治疗操作简单、无创，费用低廉，对治疗环境的要求相对较低，易于在基层单位推广使用。参加本项目的多家医院曾利用此治疗设备并结合各自研发的中药制剂创新性建立了“中药高位结肠序贯净化治疗技术”，在治疗 CKD 4 期方面具有明显的优势，如本项目的主要研究单位解放军总医院老年肾内科在前期临床实践中，采用血液透析液进行高位结肠净化，净化结束前给予大黄、黄芪、川芎浓缩煎剂保留灌肠治疗 200 余例次，结果未出现明显不良反应，治疗 2 周即可改善患者的临床症状，4 周可显著降低尿素氮、肌酐、尿酸水平，研究结果待发表。北京军区总医院采用自行研制的“排毒建肾汤”和“康肾汤”结合结肠净化治疗 CKD 每年 4000 余例次，所有治疗的 CKD 患者病情进展均得到明显延缓等<sup>[19-22]</sup>。

最近中国医院协会医院医疗保险管理分会组织的专家论证认为，“中药高位结肠序贯净化治疗技术”对保留患者的残余肾功能，有效地延缓 CKD 的进展具有实际的临床意义，尤其是对于 CKD 4 期的患者具有良好的治疗作用，同时由于其操作简便、无创、安全、副作用小、治疗费用低廉等优势而具有在社区及乡镇卫生院等基层医疗单位广泛推广的价值，不仅可以为数倍于透析的 CKD 4 期患者提供一个有效的治疗手段，减轻广大患者的经济负担，而且能在我国人口众多，血液透析及肾移植等尚不普及的国情下，通过有效延缓病情而降低患

者的治疗费用,节省国家大量的医保支付费用,是符合我国国情也符合现行的医改政策要求的治疗新技术,但是,此项新技术的操作尚需要进行严谨的临床规范,治疗效果和安全性还需要多中心、前瞻性的随机、对照研究进行验证。

目前临床上用于CKD治疗的中、西药物多种多样,但临床疗效又无显著性差别,因此许多专家呼吁对治疗方案必须进行卫生经济学分析,如1992年8月澳大利亚就在世界上第一个要求药物在申请进入药品报销目录时必须提供药物的成本-效果分析结果,我国人口众多,医疗资源严重匮乏,首先应保证新的临床治疗方案是针对目前临床治疗的盲点,做到多一点“雪中送炭”,少一点“锦上添花”;其次一种新的治疗技术方案要在临床上为普通百姓服务,不仅需要疗效肯定、安全可靠,而且必须经济实用,因此运用卫生经济学中的成本效果分析方法对新的治疗方案进行评价就显得十分重要。在卫生经济学中,成本和结果是研究的两大要素,研究者对结果指标的不同评价形成了卫生经济学分析的不同类型,如成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析和增量成本效果比等。我国目前临床上最常用的是“成本-效果”分析法,但是对多个研究方案进行比较选择时必须采用增量分析法,而不能采用直接比较法排序选优。增量成本效果比是在1种方案的基础上实施另1种方案所增加的成本和额外效果的比值( $\Delta C/\Delta E$ ),比值越小,增加1个单位效果所需追加的成本越低,方案的实际意义也越大<sup>[32-35]</sup>。本项目研究是在内科标准治疗上加用“中药高位结肠序贯净化治疗技术”治疗CKD 4期的患者,因此需要采用增量成本效果比进行患者治疗费用和治疗效果的调查,通过卫生经济学的评估帮助临床选择最佳治疗方案、以期以最小成本获取最大效益,也可以为政府制定医保政策提供有力的依据。

## 参考文献

1. Zhang L, Zhang P, Wang F, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51 (3): 373
2. Chen N, Wang W, Huang Y, et al. Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors. *Nephrol Dial Transplant*, 2009,24:2117
3. Chen W, Chen W, Wang H, et al. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in an adult population from southern China. *Nephrol Dial Transplant* 2009,24: 1205
4. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes*,2004,27(5):1047
5. Yao Q, Zhang W, Qian J. Peritoneal dialysis in Shanghai. *Perit Dial Int*,2008,28 (Suppl 3): S42
6. Chen J, Wildman RP, Gu D, et al. Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 74 years. *Kidney Int*, 2005,68(6):2837-45
7. Li ZY, Xu GB, Xia TA, Wang HY. Prevalence of chronic kidney disease in a middle and old-aged population of Beijing. *Clin Chim Acta*, 2006,366(1-2):209
8. Coresh J, Astor BC, Green T, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Decreased Kidney Function in the Adult US Population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*,2003,41: 1
9. 中华医学会肾脏病分会透析移植登记工作组.中华肾脏病杂志,2001,17(2):77
10. 上海市透析移植登记小组.中华肾脏病杂志,2001,17(2):83
11. America Diabetes Association. Economic cost of diabetes in the US in 2007. *Diabetes Care*,2008,31(3):596
12. Miskowiak J. Continuous intestinal dialysis for uremia by intermittent oral intake of non-absorbable solutions. *Scand J Urol Nephrol*,1991,25:71
13. 李家泰主编.临床药理学.北京,人民卫生出版社,2007
14. 王海涛,黄远航,陈椰,等.大黄牡公汤联合结肠透析治疗慢性肾功能衰竭的临床研究.中国中西医结合急救杂志,2006,13(1):13
15. 吉勤,张春艳,王清,等.中药结肠透析对慢性肾衰竭的影响.中国中西医结合肾病杂志,2007,8(12):726-728
16. 冷伟,杨霓芝.中医药经肛门途径治疗慢性肾衰竭机制探讨.中国中西医结合肾病杂志,2008,9(2):180-181
17. 徐春英.中药保留灌肠及结肠透析治疗慢性肾衰56例—附JS-308型结肠透析机的应用.辽宁中医杂志,2005,32(9):935
18. 黄雪霞,吴金玉,覃祚莲.中药结肠透析机治疗慢性肾功能衰竭疗效观察.辽宁中医杂志,2005,32(5):393
19. 王亚平,刘洪涛,张文博,等.全结肠净化排毒疗法治疗肾功能衰竭临床观察.中国中医药信息杂志,2007,14:9
20. 邢春光,石淑珍,王艳.不同体位对老年慢性肾功能衰竭患者结肠透析效果的影响.中华护理杂志,2008, 8(43): 713
21. 张宇梅,王亚平,霍延红,等.结肠透析治疗老年慢性肾功能衰竭的临床研究.实用诊断与治疗杂志,2007,21:12
22. 周静威,王翠,孙鲁英,等.结肠透析配合中药保留灌肠对慢性肾功能衰竭患者中医证候的影响.北京中医,2007,26:3
23. Nicholson JK, Lindon JC and Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data.

- Xenobiotica,1999,29(11):1181
24. Brindle JT, et al. Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using <sup>1</sup>H-NMR-based metabonomics. *Nat Med*, 2002,8(12):1439
  25. Kleno TG, et al. Combination of 'omics' data to investigate the mechanism(s) of hydrazine-induced hepatotoxicity in rats and to identify potential biomarkers. *Biomarkers*, 2004,9(2):116
  26. Dieterle F, et al. Application of metabonomics in a compound ranking study in early drug development revealing drug-induced excretion of choline into urine. *Chem Res Toxicol*, 2006,19(9):1175
  27. Robertson DG, et al. Metabonomics: evaluation of nuclear magnetic resonance (NMR) and pattern recognition technology for rapid in vivo screening of liver and kidney toxicants. *Toxicol Sci*, 2000,57(2): 326
  28. Nicholson JK and Lindon JC. Systems biology:Metabonomics.*Nature*,2008,455 (7216): 1054
  29. Robertson DG, Reily MD and Baker JD. Metabonomics in pharmaceutical discovery and development. *J Proteome Res*, 2007. 6(2): 526
  30. Keun HC and Athersuch TJ. Application of metabonomics in drug development. *Pharmacogenomics*, 2007. 8(7): 731
  31. Lindon JC, Holmes E, and Nicholson JK. Metabonomics techniques and applications to pharmaceutical research & development. *Pharm Res*, 2006. 23(6):1075
  32. 专家呼吁药品研究亟待注入“经济元素”. 全球医院网 [www.qqyy.com](http://www.qqyy.com), 2009-07-16
  33. Commonwealth Department of Health, Housing and community Services. Guidelines for the Pharmaceutical Industry on Preparation of Submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee including submissions involving economic analysis. Canberra: Australian Government Publishing Service,1992,5
  34. 李士雪主译,Drummond MF 主编.卫生保健项目经济学评价方法(翻译版).北京:人民卫生出版社, 2008
  35. 杜乐勋.我国公共卫生投入及其绩效评价中国卫生经济, 2005,24(11):5-8