

益气化痰通腑法对慢性肾脏病 2~3 期患者肾间质纤维化、血清 FGF23 及 Klotho 蛋白影响

刘超¹, 齐欢¹, 朱晓亮², 王银平³

(1.秦皇岛市中医医院肾病科,河北 秦皇岛 066003; 2.秦皇岛市中医医院内分泌一科,河北 秦皇岛 066003; 3.秦皇岛市中医医院康复科,河北 秦皇岛 066003)

[摘要] 目的:探讨益气化痰通腑法对慢性肾脏病 2~3 期患者肾间质纤维化、血清 FGF23 及 Klotho 蛋白的影响,并分析其对肾小管间质损伤的保护机制。方法:选择 2019 年 1 月至 2020 年 3 月 94 例慢性肾脏病早中期患者进行前瞻性研究,采用随机数字表法将纳入研究的病例分为研究组和对照组各 47 例,两组患者均接受基础对症治疗和常规西药治疗,研究组在此基础上采取益气化痰通腑法进行治疗,4 周为 1 个疗程,两组患者均连续治疗 3 个疗程,疗程结束后统计疗效。对比两组患者治疗前后中医证候积分、血清转化生长因子-1(TGF-1)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、成纤维细胞生长因子 23(FGF23)、Klotho 蛋白、胱抑素 C(Cys-c)和尿 N-乙酰-D-葡萄糖苷酶(NAG)含量。结果:经秩和检验显示,研究组疗效分级情况明显优于对照组($P<0.05$);治疗后两组中医证候积分相较于治疗前均明显降低,且研究组低于对照组($P<0.05$);治疗后两组血清 TGF-1、TIMP-1 含量相较于治疗前均明显降低,且研究组低于对照组($P<0.05$);治疗后两组血清 FGF23 水平相较于治疗前均明显降低,且研究组低于对照组($P<0.05$),治疗后两组血清 Klotho 蛋白水平相较于治疗前均明显升高,且研究组高于对照组($P<0.05$);治疗后两组 Cys-c、NAG 含量相较于治疗前均明显降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。结论:益气化痰通腑法对慢性肾脏病早中期患者疗效较好,可有效改善患者肾间质纤维化、调节血清 FGF23 及 Klotho 蛋白水平,并可能通过纠正钙磷紊乱的作用机制保护肾小管间质。

[关键词] 慢性肾脏病;益气化痰通腑法;肾间质纤维化;成纤维细胞生长因子 23(FGF23);Klotho 蛋白;肾小管间质损伤

[中图分类号] R256.5

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2022)05-0523-06

DOI:10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.05.011

Effect of Replenishing Qi, Resolving Stasis and Relaxing Bowels Method on Renal Interstitial Fibrosis, Serum FGF23 and Klotho Protein in Patients with Stage 2~3 Chronic Kidney Disease

LIU Chao¹, QI Huan¹, ZHU Xiaoliang², WANG Yinping³

[收稿日期] 2021-01-14

[基金项目] 河北省秦皇岛市科学技术研究与发展计划课题(编号:201902A133)

[作者简介] 刘超(1984-),女,黑龙江绥化人,医学硕士,主治医师,主要从事中西医结合对肾病的临床治疗工作。电话:13191819311;邮箱:wgydky2009@126.com。

[通信作者] 王银平(1990-),女,安徽金寨人,主治医师,主要从事内科及肾脏病的临床康复治疗工作。电话:13303350378;邮箱:wangyinping112519@126.com。

(1.Department of Nephrology, Qinhuangdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qinhuangdao 066003, China; 2.The First Department of Endocrinology, Qinhuangdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qinhuangdao 066003, China; 3.Department of Rehabilitation, Qinhuangdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qinhuangdao 066003, China)

Abstract Objective: To explore the effect of replenishing qi, resolving stasis and relaxing bowels method on renal interstitial fibrosis, serum FGF23, Klotho protein, and the protective mechanism of renal tubular interstitial in patients with stage 2~3 chronic kidney disease (CKD). **Methods:** A prospective study was conducted in 94 patients with CKD of early and middle stages treated from January 2019 to March 2020. The patients were divided into experimental group and control group by the random number table method. Both groups were given routine treatment and conventional western medicine. The experimental group was also treated with replenishing qi, resolving stasis and relaxing bowels treatment. A treatment course lasted for 4 weeks. Both groups were treated for 3 consecutive courses. The effectiveness was evaluated after the treatment. The scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, serum transforming growth factor-1 (TGF-1), matrix metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1), fibroblast growth factor 23 (FGF23), Klotho protein, cystatin C (Cys-c), and N-acetyl-D-glucosidase (NAG) levels before and after treatment between the two groups were compared. **Results:** According the rank sum test, the effectiveness of the experimental group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of TCM syndromes in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the experimental group was lower than the control group on scores of TCM syndromes ($P < 0.05$). After treatment, serum TGF-1 and TIMP-1 levels in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the experimental group was lower than the control group on serum TGF-1 and TIMP-1 levels ($P < 0.05$). After treatment, the serum FGF23 level in the two groups was significantly reduced compared with before treatment, and the experimental group was lower than the control group on serum FGF23 level ($P < 0.05$). After treatment, serum Klotho protein level in the two groups was significantly higher than those before treatment, and the experimental group was higher than the control group on the serum Klotho protein level ($P < 0.05$). After treatment, serum Cys-c and NAG levels in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the experimental group was lower than the control group on serum Cys-c and NAG levels ($P < 0.05$). **Conclusions:** The method of replenishing qi, resolving stasis and relaxing bowels has a good effect on patients with CKD of early and middle stages. It can effectively improve renal interstitial fibrosis, regulate serum FGF23 and Klotho protein levels, and may protect renal tubules by relieving calcium and phosphorus disorders.

Keywords chronic kidney disease; replenishing qi, resolving stasis and relaxing bowels method; renal interstitial fibrosis; fibroblast growth factor 23 (FGF23); Klotho protein; renal tubulointerstitial injury

慢性肾脏病是一类病程较长且表现为不可逆的肾脏受损类疾病,其原发病包含肾小球病变、肾小管间质病变、肾脏血管病变等,由于体内水电解质及酸碱平衡失调,代谢产物无法经肾脏排出体外而潴留,故导致全身多系统损害。随着病情发展,肾脏功能逐渐衰退而进展至终末期肾脏病^[1]。对于早中期慢性肾脏病患者,有效的干预治疗手段对延缓疾病进程和改善预后具有重要意义。临床上治疗慢性肾脏病除控制原发病、降低尿蛋白、纠正钙磷代谢紊乱等西医疗法外,多年临床研究证实,注重整体和辨证观念的中医治疗对于延缓慢性肾脏病进程以及降低肾脏功能损伤具有独特疗效。本研究探讨了益气化

瘀通腑法对慢性肾脏病早中期患者肾间质纤维化、血清成纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 及 Klotho 蛋白的影响及对肾小管间质损伤保护的机制,报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月至 2020 年 3 月于本院就诊的 94 例慢性肾脏病 2~3 期患者进行前瞻性研究,采用随机数字表法将纳入研究的病例分为研究组和对照组。研究组共 47 例,其中男 29 例,女 18 例;年龄 60~71 岁,平均 (65.85 ± 5.62) 岁;原发病为慢性肾小球肾炎 42 例、痛风性肾病 5 例;临床分期 2 期 17

例、3 期 30 例。对照组共 47 例,其中男 27 例,女 20 例;年龄 60~70 岁,平均(65.37±5.46)岁;原发病为慢性肾小球肾炎 41 例、痛风性肾病 6 例;临床分期 2 期 19 例、3 期 28 例。两组患者性别、年龄、原发病、临床分期等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本次试验获得医院伦理委员会讨论通过,伦理审批号 00192468。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 参考美国肾脏病基金会 K/DOQI 专家组对慢性肾脏病的分期建议^[2]:肾损伤病史超过 3 个月,其中肾损伤可表现为肾脏病形态学异常、有血尿成分异常等明显肾损伤指标或是肾脏影像学检查异常,可伴有肾小球滤过率降低。肾脏病分期标准:1 期有肾损伤指标,肾小球滤过率大于 90 mL/min;2 期有肾损伤指标,肾小球滤过率轻度降低,范围为 60~89 mL/min;3 期肾小球滤过率中度降低,范围为 30~59 mL/min;4 期肾小球滤过率严重降低,范围为 15~29 mL/min;5 期为肾衰竭,肾小球滤过率低于 15 mL/min 或接受血液透析。

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》慢性肾脏病脾肾气虚证兼血瘀证辨证标准^[3]:主症为倦怠乏力、气短懒言、食少纳呆、腰酸膝软、面色晦暗、腰痛,次症为脘腹胀满、口淡不渴、肢体麻木、舌质紫暗或有瘀斑、脉沉细。

1.2.2 纳入标准 ①经以上诊断标准确诊为慢性肾脏病 2~3 期且中医辨证类型为脾肾气虚证兼血瘀证的患者;②年龄 18~75 周岁者;③经治疗可控制血压低于 140/90 mm Hg(1 mm Hg≈0.133 kPa)者;④无合并感染、酸中毒、贫血、电解质紊乱等疾病者;⑤自愿参与本研究并签署知情同意书者。

1.2.3 排除标准 ①肾脏病分期为终末期者;②合并心脑血管疾病、呼吸系统疾病、血液系统疾病、内分泌疾病或恶性肿瘤者;③妊娠或哺乳期妇女;④近期有糖皮质激素或免疫抑制剂类药物用药史者;⑤精神障碍或无法正常交流沟通者;⑥有严重药物过敏史者。

2 方法

两组患者均接受基础对症治疗和常规西药治疗,日常饮食应在保证热量摄入的基础上遵循低钠、低嘌呤、低磷、优质低蛋白的标准,通过饮食和抗高血压药物维持血压不超过 140/90 mm Hg,血糖过高

的患者口服降糖药治疗,血脂过高的患者使用贝特类调脂药。此外,根据患者病情对症进行抗感染、纠正贫血、维持酸碱平衡等治疗。

研究组在此基础上采取益气化痰通腑法进行治疗,组方为黄芪 20 g,黄精 15 g,生地黄 15 g,丹参 12 g,川芎 12 g,石韦 12 g,白花蛇舌草 9 g,积雪草 9 g,柴胡 9 g,地龙 9 g,大黄 9 g,红花 6 g。使用煎药机煎药,每日 1 剂,每剂 200 mL,早晚分 2 次温服。

4 周为 1 个疗程,两组均连续治疗 3 个疗程。

2.1 观察指标

根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》中慢性肾脏病症状分级量化标准进行证候评分^[3]。浮肿症状分别记为 0、2、4、6 分,0 分为无症状,2 分为晨起眼睑浮肿或午后足肿,4 分为眼睑和下肢浮肿、按之有陷,6 分为全身浮肿、按之深陷;腰脊酸痛症状分别记为 0、2、4、6 分,0 分为无症状,2 分为偶见腰脊酸痛、劳累后出现、可正常工作活动,4 分为隐隐腰脊酸痛、休息可缓解、可进行一般工作活动,6 分为明显腰脊酸痛、不能多站多行、休息时亦有;体倦乏力症状分别记为 0、2、4、6 分,其中 0 分为无症状,2 分为偶感疲惫、不耐劳力,4 分为一般活动即感乏力,6 分为休息亦感疲乏无力;食少纳呆症状分别记为 0、2、4、6 分,其中 0 分为无症状,2 分为食欲欠佳、食量减少不超过 1/4,4 分为食欲不振、食量减少 1/4~1/2,6 分为食欲甚差、无饥饿感;夜尿多症状分别记为 0、2、4、6 分,其中 0 分为无夜尿,2 分为夜尿 2 次,4 分为夜尿 3~4 次,6 分为夜尿 5 次及以上。相加即为中医证候积分总分,总分越低则疗效越好。

分别抽取两组患者治疗前后晨起空腹静脉血并进行离心,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清转化生长因子-1(TGF-1)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、FGF23、Klotho 蛋白、血清胱抑素 C(Cys-c)、尿 N-乙酰-D-葡萄糖苷酶(NAG)水平。TGF-1、TIMP-1、Cys-c、FGF23、Klotho 蛋白试剂盒均采购自上海酶联生物科技有限公司,NAG 试剂盒采购自上海景抗生物工程有限公司。

2.2 疗效标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中慢性肾脏病疗效判定标准^[3]。①显效:患者中医临床症状或体征基本消失,证候积分减少超过 95%。②有效:患者中医临床症状或体征改善明显,证候积分

减少超过 70%。③稳定:患者中医临床症状或体征有好转,证候积分减少超过 30%。④恶化:患者中医临床症状或体征无改善,证候积分减少不超过 30%。

2.3 统计学方法

所得数据采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

经秩和检验显示,研究组疗效分级情况明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

3.2 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比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组中医证候积分与治疗前比较均明显降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

3.3 两组患者治疗前后肾纤维化指标比较

治疗前两组患者血清 TGF-1、TIMP-1 含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组血清 TGF-1、TIMP-1 含量与治疗前比较均明显降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组慢性肾脏病患者临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	稳定	恶化
对照组	47	13(27.66)	22(46.81)	11(23.40)	1(2.13)
研究组	47	24(51.06)	20(42.55)	3(6.38)	0(0.00)
Zc 值		2.848			
P 值		0.005			

表 2 两组慢性肾脏病患者治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	47	18.53±3.27	9.82±1.20	17.143	<0.001
研究组	47	18.65±4.40	7.27±1.18	17.126	<0.001
<i>t</i> 值		0.150	10.388		
<i>P</i> 值		0.881	<0.001		

表 3 两组慢性肾脏病患者治疗前后肾纤维化指标比较 ($\bar{x}\pm s$,ng·mL⁻¹)

组别	例数	血清转化生长因子-1		基质金属蛋白酶抑制剂-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	216.59±26.24	152.83±18.52 [△]	2497.15±273.12	1433.46±150.61 [△]
研究组	47	221.71±28.63	126.44±16.77 [△]	2465.38±249.80	1112.56±138.45 [△]
<i>t</i> 值		0.904	7.241	0.588	10.754
<i>P</i> 值		0.368	<0.001	0.558	<0.001

注:与本组治疗前比较,[△] $P<0.05$ 。

3.4 两组患者治疗前后血清 FGF23、Klotho 蛋白水平比较

治疗前两组患者血清 FGF23、Klotho 蛋白水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组血清 FGF23 水平与治疗前比较均明显降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后两组血清 Klotho 蛋白水平与治疗前比较均明显升高,且研究组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

3.5 两组患者治疗前后 Cys-c、NAG 含量比较

治疗前两组患者 Cys-c、NAG 含量比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组 Cys-c、NAG 含量与治疗前比较均明显降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

4 讨论

4.1 西医对慢性肾脏病的认识

慢性肾脏病是指由肾小球病变、肾小管间质病变、肾脏血管病变等原发病引起的病程较长的肾脏受损性疾病,患者典型病理特征包含细胞外基质合成增加导致的肾小球系膜区基底膜增厚、肾间质纤维细胞增生等,且随着病情发展可由于慢性肾脏病危险因素之一的骨矿盐代谢异常引发骨矿物质代谢紊乱,继而造成的血管钙化则为导致伴发心血管疾病的重要因素。现代医学研究表明,慢性肾脏病早中期患者体内血磷含量通常处于高表达状态,机体为维持正常血磷表达通常以调节甲状旁腺激素含量以及纠正维生素 D 代谢异常来代偿,但随着病程延长,多种激素的持续异常代谢导致机体对于甲状旁腺激素应答能力下降,从而无法下调血磷含量,同时部分患者可因维生素 D 代谢异常表现为低钙血症,进一步加重慢性肾脏病患者钙磷代谢紊乱^[4-5]。

4.2 中医对慢性肾脏病的认识及方义分析

慢性肾脏病归属于中医学水肿、肾风等范畴。《素问·水热穴论》提到:“肾者,胃之关也,关门不利,

表 4 两组慢性肾脏病患者治疗前后血清成纤维细胞生长因子 23、Klotho 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)

组别	例数	成纤维细胞生长因子 23		Klotho 蛋白	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	129.66 ± 15.74	103.84 ± 11.49 [△]	29.37 ± 5.44	43.10 ± 5.93 [△]
研究组	47	131.17 ± 16.28	83.35 ± 12.45 [△]	30.56 ± 5.12	51.24 ± 6.67 [△]
<i>t</i> 值		0.457	8.291	1.092	6.253
<i>P</i> 值		0.649	<0.001	0.278	<0.001

注:与本组治疗前比较, [△]*P*<0.05。

表 5 两组慢性肾脏病患者治疗前后血清胱抑素 C、尿 N-乙酰-D-葡萄糖苷酶含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	胱抑素 C/(mg·L ⁻¹)		尿 N-乙酰-D-葡萄糖苷酶/(IU·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	1.92 ± 0.54	1.60 ± 0.35 [△]	33.51 ± 4.54	30.16 ± 3.27 [△]
研究组	47	1.88 ± 0.59	1.41 ± 0.38 [△]	33.39 ± 4.61	28.02 ± 3.13 [△]
<i>t</i> 值		0.343	2.521	0.127	3.241
<i>P</i> 值		0.732	0.013	0.899	0.002

注:与本组治疗前比较, [△]*P*<0.05。

故聚水而从其类也。上下溢于皮肤,故为跗肿”,而后《伤寒论》记载:“关则不通小便,格则吐逆”,指出了慢性肾脏病在不同阶段的不同临床表现,因此慢性肾脏病在中医学中非单一病名,而是进行动态演变的辨证过程。中医学认为慢性肾脏病主要病因病机在于本虚标实,本虚为脾肾亏虚,标实为瘀血浊毒,并以肾虚为关键,肾为先天之本、生命之根,患者先天禀赋薄弱,后天久病及肾,脾失健运、肾精亏虚,水湿运化失常而致湿浊内生,浊毒停滞不去,日久影响其他脏腑功能,是而发病,故针对本病治疗时应注重益气健脾、补肾养阴,辅以散瘀化结、泄浊祛湿^[6]。益气化瘀通腑法方组为黄芪、黄精、生地黄、丹参、川芎、石韦、白花蛇舌草、积雪草、柴胡、地龙、大黄、红花,方中黄芪、黄精、生地黄为君,黄芪性温,有补气健脾之功,常用以治疗气虚水肿诸症,黄精滋养肝肾、补土生金,是补气养阴良药,生地黄滋阴养肾、益精填髓,三药联用,共奏益气、滋阴、补肾之效;丹参、红花为臣,《本草纲目》曾记载丹参可“破宿血,补新血”,具有活血化瘀生新之效,红花活血通经、散瘀止痛,二药联用以助君药行活血祛瘀之功;佐之川芎行气开郁、活血通经,柴胡疏肝解郁,大黄通腑泄浊,可破积滞、行瘀血,石韦清腑泄热、止烦下气,通膀胱满,有去恶风、益精气之功,白花蛇舌草清热解毒、利湿通淋,积雪草清热利湿,地龙清热利尿,全方共奏益肾健脾、补气活血、通腑泄浊、利水燥湿之功^[7-8]。在对尿毒症腹膜透析大鼠的实验中,研究者发现黄

芪皂苷处理后大鼠血清中肌酐、磷、甲状旁腺激素、尿素氮等含量降低,同时肾脏病理组织病变有所好转,其作用机制可能与黄芪皂苷抑制 TGF-β1/Smad 通路激活有关,同时调节机体钙磷代谢平衡^[9]。彭静^[10]在对糖尿病肾病大鼠的实验中发现黄精皂苷可通过阻断激活 Wnt/β-catenin 信号通路从而抑制肾小管间质纤维化进程并缓解肾功能损伤。陈鑫等^[11]研究指出,大黄可通过下调黏膜上皮细胞水通道蛋白(AQP)2、AQP3、AQP4、AQP8 的表达从而促进尿毒素排泄,延缓肾脏损伤;汪泉等^[12]在对慢性肾衰竭大鼠的研究中发现丹参酮 II A 处理大鼠后,在染色法观察肾脏组织病理学形态下,大鼠肾间质纤维化面积明显减少且层粘连蛋白含量、纤维连接蛋白含量降低,证实了丹参对于延缓肾间质纤维化具有良好疗效。

4.3 研究结果分析

本次研究结果表明,研究组疗效分级情况明显优于对照组(*P*<0.05),治疗后两组中医证候积分相较于治疗前均明显降低,且研究组低于对照组(*P*<0.05),说明益气化瘀通腑法对慢性肾脏病早中期患者临床疗效较好。现代医学研究证实,肾间质纤维化是提示肾脏疾病恶化进展程度的重要标志,其中基质金属蛋白酶和 TGF-1 是影响肾纤维化的关键因素,正常生理情况下金属蛋白酶组织抑制剂家族(TIMPs)与基质金属蛋白酶家族(MMPs)处于互相抑制的动态平衡状态,二者的平衡状态影响细胞外基

质的动态平衡,而肾小管间质损伤可引起 TIMPs 的异常表达,进而导致细胞外基质积聚,加重肾脏纤维化;而肾脏病患者 TGF-1 的高表达使得细胞外基质合成增加,基质大量堆积于肾小球系膜区,导致基底膜增厚,肾脏各级血管堵塞,最终导致肾小球纤维化^[13]。因此,TGF-1、TIMP-1 的含量与肾间质纤维化程度呈正相关,治疗后两组血清 TGF-1、TIMP-1 含量相较于治疗前均明显降低,且研究组低于对照组($P < 0.05$),说明益气化痰通腑法对缓解慢性肾脏病患者肾间质纤维化具有较好的疗效。FGF23 主要由骨细胞和成骨细胞合成分泌,是成纤维细胞生长因子之一,不仅参与肾纤维化进程,同时也可通过影响钠磷共转运体以及 25 羟维生素 D 羟化酶活性调节机体钙磷代谢平衡,大部分慢性肾脏病早中期患者都存在较高的 FGF23 表达;而 Klotho 蛋白是一类单次跨膜蛋白,参与肾脏离子通道和转运体的调节,是 FGF23 发挥作用的重要协同因子,具有抑制氧化应激反应、维护肾脏血管内皮功能的作用,研究表明,FGF23 含量升高可直接损伤肾小球内皮功能并破坏肾小球滤过屏障,随着肾功能衰退,FGF23 含量又表现为代偿性升高,周而复始导致在 FGF23-Klotho 信号的介导下尿磷排泄增加、高磷血症发生,进而抑制 Klotho 蛋白表达,从而促进肾脏纤维化并加重肾脏炎性损伤^[14]。治疗后两组血清 FGF23 水平与治疗前比较均明显降低,且研究组低于对照组($P < 0.05$),治疗后两组血清 Klotho 蛋白水平与治疗前比较均明显升高,且研究组高于对照组($P < 0.05$),说明益气化痰通腑法可有效降低 FGF23 水平、提高 Klotho 蛋白水平。此外,Cys-c、NAG 等是近年来反映肾小管间质损伤的较好的生物学标志物,Cys-c 是一类由核细胞合成的蛋白质,一般情况下其合成和释放入血速率稳定,且被肾小管完全吸收,其含量升高通常提示肾小管的急性损伤。NAG 为一类分布于肾小管上皮细胞的溶酶体水解酶,其分子量较大,正常肾脏生理功能情况下不经肾小球滤过,在尿液中呈低表达,其在尿液中的表达增加则提示肾小管功能损伤,因此可作为肾小管损伤的特异性指标^[15]。治疗后两组 Cys-c、NAG 含量与治疗前比较均明显降低,且研究组低于对照组($P < 0.05$),说明益气化痰通腑法对慢性肾脏病患者肾小管间质损伤的改善作用较好。

综上所述,益气化痰通腑法对慢性肾脏病早中

期患者疗效较好,可有效改善患者肾间质纤维化、调节血清 FGF23、Klotho 蛋白水平,并可能通过纠正钙磷紊乱的作用机制保护肾小管间质。

[参考文献]

- [1] 韩海燕,路建饶,王新华. 肾衰方改善早中期慢性肾衰竭患者肾功能及纤维化的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(15):166-170.
- [2] 何立群. 中西医防治肾脏病要略[M]. 上海:上海科学技术出版社,2016:98.
- [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,2002:163-168.
- [4] 闫奇奇,郝丽,张森. 慢性肾脏病患者血清 FGF23 水平与钙磷代谢及临床相关性[J]. 安徽医科大学学报,2019,54(5):776-780
- [5] 蒙东梅,黎伟. 钙磷代谢紊乱对慢性肾脏病的影响及作用机制研究进展[J]. 广西医学,2019,41(13):1684-1688
- [6] 张家珍,邹新蓉. 慢性肾脏病 3 期患者中医证候特征及其与尿蛋白的相关性分析[J]. 湖南中医杂志,2016,32(12):3-6.
- [7] 李小玉. 益气清热降浊方辅助治疗慢性肾脏病 3 期的效果观察[J]. 实用中西医结合临床,2019,19(6):17-18.
- [8] 周庆华,曹蓓,刘睿,等. 益气清利化痰方内服结合化痰降浊方沐足治疗脾肾两虚型慢性肾脏病临床观察[J]. 上海中医药杂志,2016,50(12):47-49.
- [9] 赵夏,许传文,徐艳梅. 黄芪皂苷调节 TGF- β 1/Smad 通路对尿毒症腹膜透析大鼠钙磷代谢的影响[J]. 中药药理与临床,2019,35(4):24-28.
- [10] 彭静. 黄精皂苷对糖尿病肾病大鼠肾损伤的保护作用及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中成药,2019,41(10):2518-2521.
- [11] 陈鑫,何涛,刘娇,陈明. 基于水通道蛋白的大黄延缓慢性肾脏病进展的作用机制研究概况[J]. 河北中医,2020,42(8):1277-1280.
- [12] 汪泉,张燕敏,陈伟栋,等. 丹参酮 II A 对慢性肾衰大鼠肾病理损伤及肾间质纤维化的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(20):2609-2612.
- [13] 刘书真. 益肾补脾方干预慢性肾脏病 3 期的疗效观察及对肾功能和 TGF- β 1 指标水平的影响[J]. 中华中医药学刊,2018,36(1):238-241.
- [14] 陈小英,郑京,董晓登,等. 慢性肾脏病患者血清 Klotho 水平变化及与 iPTH、FGF23 的相关性研究[J]. 中医临床研究,2020,12(17):8-13.
- [15] 刘红赛,杨燕青,张强,等. 急性肾损伤后慢性肾小管间质受损的生物学标志物的研究进展[J]. 医学理论与实践,2020,33(5):727-729.