

蓉黄颗粒治疗非透析期 CKD-MBD 肾虚湿热证患者的作用机制探讨

王东¹ 胡顺金¹ 邢利² 章雪莲¹ 金华¹ 任克军¹ 王亿平¹

¹安徽中医药大学第一附属医院, 安徽合肥 230031; ²安徽中医药大学研究生院, 安徽合肥 230038

通信作者: 胡顺金, Email: 565839441@qq.com

【摘要】 目的 观察非透析期慢性肾脏病矿物质和骨异常(CKD-MBD)肾虚湿热证患者骨代谢相关指标变化,探讨蓉黄颗粒治疗本病的作用机制。**方法** 选择 2017 年 12 月至 2019 年 12 月安徽中医药大学第一附属医院肾内科收治的非透析期 74 例 CKD-MBD 肾虚湿热证患者,随机分为蓉黄颗粒组(RHKL 组)和对照组(DZ 组),每组 37 例;并选取 20 例健康体检者为正常组(ZC 组)。DZ 组予灌肠联合基础治疗;RHKL 组在 DZ 组方案上配合蓉黄颗粒治疗,疗程均为 12 周。记录 RHKL 组和 DZ 组中医证候积分值,检测血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、血清钙、血清磷、甲状旁腺激素(iPTH)及血清 I 型原胶原 N 端前肽(PINP)、I 型胶原羟基端肽 β 降解产物(β-CTX)水平。**结果** 入选的 74 例患者中,4 例出差断服蓉黄颗粒,3 例自行加用百令胶囊,被剔除研究,最终纳入 67 例, RHKL 组 33 例, DZ 组 34 例。RHKL 组治疗后 CKD-MBD 总有效率明显高于 DZ 组[81.82%(27 例)比 61.76%(21 例), $P < 0.05$]。两组治疗后中医证候积分值均较治疗前降低(均 $P < 0.05$),而 RHKL 组较 DZ 组降低更加明显(19.94 ± 5.17 比 25.15 ± 7.13 , $P < 0.01$)。两组治疗后血清钙、磷、iPTH、SCr、BUN 及估算的肾小球滤过率(eGFR)水平均较治疗前明显改善(均 $P < 0.05$),且 RHKL 组各指标改善程度优于 DZ 组[血清钙(mmol/L): 2.17 ± 0.09 比 2.10 ± 0.11 , 血清磷(mmol/L): 1.46 ± 0.16 比 1.61 ± 0.28 , iPTH(ng/L): 152.10 ± 91.26 比 203.49 ± 114.69 , SCr(μmol/L): 199.57 ± 89.86 比 252.52 ± 116.02 , BUN(mmol/L): 10.82 ± 4.12 比 13.62 ± 6.84 , eGFR(mL/min): 38.72 ± 12.22 比 31.52 ± 16.75 , 均 $P < 0.05$]。治疗前 RHKL 组和 DZ 组血清 PINP、β-CTX 水平均显著高于 ZC 组(均 $P < 0.01$);治疗后 RHKL 组血清 PINP、β-CTX 水平较 DZ 组降低更为明显[PINP(μg/L): 84.41 ± 35.94 比 106.43 ± 51.28 , β-CTX(ng/L): 465.68 ± 100.09 比 519.80 ± 113.82 , 均 $P < 0.05$]。**结论** 蓉黄颗粒可以减轻患者临床表现,改善骨代谢相关指标的水平,这可能是蓉黄颗粒治疗非透析期 CKD-MBD 肾虚湿热证患者作用机制之一。

【关键词】 蓉黄颗粒; 慢性肾脏病矿物质和骨异常; 肾虚湿热证; I 型原胶原 N 端前肽; I 型胶原羟基端肽 β 降解产物

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81473673); 国家教育部创新团队项目(IRT1270); 安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2020A0402)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.019

Mechanism of Rong Huang Granule in treatment of CKD-MBD patients with kidney deficiency damp heat syndrome in non-dialysis stage Wang Dong¹, Hu Shunjin¹, Xing Li², Zang Xuelian¹, Jin Hua¹, Ren Kejun¹, Wang Yiping¹

¹First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui, China; ²Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, Anhui, China

Corresponding author: Hu Shunjin, Email: 565839441@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the changes of bone metabolism related indexes in patients with chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) with kidney deficiency damp heat syndrome in traditional Chinese medicine (TCM) in non-dialysis stage, and to explore the mechanism of Rong Huang Granule in the treatment of this disease. **Methods** Seventy-four patients with CKD-MBD kidney deficiency damp heat syndrome treated in the department of nephrology of the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine from December 2017 to December 2019 were randomly divided into a ronghuang granule group (RHKL group) and a control group (DZ group), with 37 cases in each group; 20 healthy subjects were selected as the normal group (ZC group). DZ group was given enema combined with basic treatment; RHKL group was treated with Rong Huang Granule on the basis of treatment in DZ group, and the course of treatment in the 3 groups was 12 weeks. The TCM syndrome integral values of RHKL group and DZ group were recorded, and the laboratory results of levels of serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), serum calcium, serum phosphorus, parathyroid hormone (iPTH), serum type I procollagen N-terminal propeptide (PINP), β-isomerized forms of type I collagen breakdown products (β-CTX) were measured. **Results** Among the 74 patients selected, 7 patients were excluded from the study, because 4 cases stopped taking Rong Huang Granule on business trip and 3 cases added Bailing Capsule by themselves. Finally, 67 cases were enrolled in the study,

including 33 cases in RHKL group and 34 cases in DZ group. After treatment, the total effective rate of CKD-MBD patients in RHKL group was significantly higher than that in DZ group [81.82% (27 cases) vs. 61.76% (21 cases), $P < 0.05$]. After treatment, the integral values of TCM syndrome in both groups were lower than those before treatment (both $P < 0.05$), and the degree of lowering in RHKL group was more significant than that in DZ group (scores: 19.94 ± 5.17 vs. 25.15 ± 7.13 , $P < 0.01$). After treatment, the levels of serum calcium, phosphorus, iPTH, SCr, BUN and estimated glomerular filtration rate (eGFR) in the two groups were obviously improved compared with those before treatment (all $P < 0.05$), and the improvement degrees of various indexes in RHKL group were better than those in the control group [serum calcium (mmol/L): 2.17 ± 0.09 vs. 2.10 ± 0.11 , serum phosphorus (mmol/L): 1.46 ± 0.16 vs. 1.61 ± 0.28 , iPTH (ng/L): 152.10 ± 91.26 vs. 203.49 ± 114.69 , SCr ($\mu\text{mol/L}$): 199.57 ± 89.86 vs. 252.52 ± 116.02 , BUN (mmol/L): 10.82 ± 4.12 vs. 13.62 ± 6.84 , eGFR (mL/min): 38.72 ± 12.22 vs. 31.52 ± 16.75 , all $P < 0.05$]. Before treatment, the serum PINP and β -CTX levels of the RHKL and DZ groups were significantly higher than those of the ZC group (all $P < 0.01$). After treatment, the serum PINP and β -CTX levels in RHKL group were significantly lower than those in the control group [PINP ($\mu\text{g/L}$): 84.41 ± 35.94 vs. 106.43 ± 51.28 , β -CTX (ng/L): 465.68 ± 100.09 vs. 519.80 ± 113.82 , both $P < 0.05$]. **Conclusion** Rong Huang Granule can reduce the clinical manifestations of patients and improve the levels of bone metabolism related indicators, which may be one of the mechanisms of Rong Huang Granule in the treatment of CKD-MBD patients with kidney deficiency damp heat syndrome in non-dialysis stage.

【Key words】 Rong Huang Granule; Chronic kidney disease-mineral and bone disorder; Syndrome of kidney deficiency and damp heat; type I procollagen N-terminal propeptide; β -isomerized forms of type I collagen breakdown products

Fund program: General Project of National Natural Science Foundation of China (81473673); Innovation Team Project of National Ministry of Education (IRT1270); Key Project of Natural Science Research in Colleges and Universities of Anhui Province (KJ2020A0402)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.019

慢性肾脏病(CKD)的病因千变万化,如造影剂^[1]、中毒^[2]、感染、药物、低血容量等,日久累积肾脏,均可引起肾脏纤维化,导致终末期肾病的发生,给患者和社会造成极大的危害。中医药显示独特优势,钟建等^[3]运用益肾活血方可改善肾脏微血管损伤,延缓肾脏纤维化的进展。王亿平等^[4-6]运用清肾颗粒抑制炎症因子的表达,拮抗肾脏纤维化,发挥肾脏的保护作用。慢性肾脏病矿物质和骨异常(CKD-MBD)是影响 CKD 预后的严重并发症之一^[7],目前仍以控制饮食、调节钙磷紊乱等治疗为主,而效果不佳。西那卡塞等新型药物的上市,虽然临床疗效可靠,但高昂价格又限制其广泛应用。因此,仅仅采用西医治疗 CKD-MBD 存在一定不足,临床上联合中医药治疗显示出独特优势,取得了良好的疗效。陈哲等^[8]Meta 分析显示,中医药能有效改善 CKD-MBD 患者临床症状,提高血清钙水平,降低血清磷、甲状旁腺激素(iPTH)水平,但作用机制尚不明确。蓉黄颗粒为我院院内制剂,在临床上使用多年,具有益肾解毒、化瘀泄浊之功,用于治疗非透析期 CKD-MBD 肾虚湿热证患者有良好的临床疗效^[9-10]。CKD-MBD 的产生,究其根本原因是骨代谢异常,即骨形成和骨吸收障碍。I 型原胶原 N 端前肽(PINP)是骨形成标志物,I 型胶原羧基端肽 β 降解产物(β -CTX)是骨吸收标志物,专家一致推荐 PINP 和 β -CTX 是两个敏感的骨转化标志物,也是

判定骨代谢的重要指标^[11]。本研究从骨代谢相关指标探讨蓉黄颗粒治疗非透析期 CKD-MBD 肾虚湿热证患者的作用机制,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性研究方法,选择安徽中医药大学第一附属医院 2017 年 12 月至 2019 年 12 月在肾内科住院的 74 例非透析期 CKD-MBD 肾虚湿热证患者。

1.1.1 纳入标准:① 年龄 20~60 岁;② 符合中医和西医诊断标准;③ 签订知情同意书;④ 需要满足:CKD 3 期 iPTH 水平高于 70 ng/L,CKD 4 期 iPTH 水平高于 110 ng/L,CKD 5 期 iPTH 水平高于 300 ng/L;伴钙磷紊乱者。⑤ 未行替代治疗,如血液透析、腹膜透析、肾移植者。

1.1.2 排除标准:① 心脏、脑血管等严重疾病影响疗效者;② 已行部分或全部切除的甲状旁腺手术者;③ 精神异常或恶性肿瘤者。

1.1.3 诊断标准

1.1.3.1 西医诊断标准:CKD 诊断和分期标准均参照改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)修订的标准^[12]制定。CKD-MBD 的诊断标准参照《慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指导》^[13]制定。

1.1.3.2 中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[14]中慢性肾功能衰竭的肾虚湿热证辨证标准制定。肢体困重,腰酸膝软,口中黏腻,口干,口

苦,骨痛,恶心,呕吐。

1.1.3.3 中医症状量化评分标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[14]中慢性肾功能衰竭的标准制定,根据轻、中、重度分别计 3、6、9 分,舌苔脉象只作记录,但不计分。

1.2 病例分组及一般资料(表 1):满足纳入标准的 74 例患者,根据随机数字表法分蓉黄颗粒组(RHKL 组)和对照组(DZ 组),每组 37 例。由于出差断服蓉黄颗粒 4 例,自行加用百令胶囊 3 例,最终纳入分析 67 例,RHKL 组 33 例,DZ 组 34 例。两组患者性别、年龄等基本资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。同期选取本院 20 例健康体检者且估算的肾小球滤过率($eGFR$) ≥ 90 mL/min 作为正常组(ZC 组)。

表 1 各组基本情况比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	基础疾病(例)			CKD 分期(例)		
		男性	女性		慢性 肾炎	高血压性 肾损害		3 期	4 期	5 期
DZ 组	34	18	16	40.76 $\pm$ 10.54	19	15		5	20	9
RHKL 组	33	16	17	40.88 $\pm$ 11.85	17	16		4	21	8
ZC 组	20	10	10	39.05 $\pm$ 10.87						

注: DZ 组为对照组, RHKL 组为蓉黄颗粒组, ZC 组为正常组; CKD 为慢性肾脏病; 空白代表无此项

1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经安徽中医药大学第一附属医院伦理委员审批(审批号: 2015AH-33),所有治疗及检测均获得患者及家属知情同意。

1.4 治疗方案:RHKL 组和 DZ 组均给予饮食控制,同时予降压、纠正贫血、调节钙磷紊乱及抑制继发性甲状旁腺功能亢进症,联合中药制剂灌肠等处理。RHKL 组在 DZ 组方案上配合蓉黄颗粒治疗(含肉苁蓉、生大黄、茯苓、蒲公英、竹茹等,生产批号为 20170810),每日 3 次,每次 10 g,温服。RHKL 组和 DZ 组疗程均为 12 周。

1.5 观察项目:观察 RHKL 组和 DZ 组治疗前后中医证候积分水平和不良反应发生情况。用全自动生化分析仪检测血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、血清钙、血清磷水平。化学免疫发光法检测血清 iPTH 水平;用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测 RHKL 组、DZ 组和 ZC 组血清 PINP、 β -CTX 水平。

1.6 疗效判定标准:参照第三版《肾脏病学》^[15]、《慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指导》^[13]及《中药新药临床研究指导原则》^[14]中治疗慢性肾功能衰竭的

内容制定,分为显效、有效和无效。

1.7 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计分析软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;多组间比较用单因素方差分析。计数资料比较则用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较(表 2):RHKL 组 CKD-MBD 临床疗效总有效率明显高于 DZ 组($P < 0.05$)。

表 2 不同治疗方式两组非透析期 CKD-MBD 患者临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效(例)			总有效率 [% (例)]
		显效	有效	无效	
DZ 组	34	6	15	13	61.76 (21)
RHKL 组	33	13	14	6	81.82 (27) ^a

注: DZ 组为对照组, RHKL 组为蓉黄颗粒组; CKD-MBD 为慢性肾脏病矿物质和骨异常;与 DZ 组比较, ^a $P < 0.05$

2.2 中医证候积分值变化比较(表 3):RHKL 组和 DZ 组治疗前中医证候积分值差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组均明显降低($P < 0.05$),且 RHKL 组降低程度更加明显($P < 0.01$)。

表 3 不同治疗方式两组非透析期 CKD-MBD 患者中医证候积分值变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	中医证候积分(分)	
		治疗前	治疗后
DZ 组	34	27.85 $\pm$ 6.95	25.15 $\pm$ 7.13 ^a
RHKL 组	33	27.64 $\pm$ 5.57	19.94 $\pm$ 5.17 ^{bc}

注: DZ 组为对照组, RHKL 组为蓉黄颗粒组; CKD-MBD 为慢性肾脏病矿物质和骨异常,与治疗前比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$;与 DZ 组比较, ^c $P < 0.01$

2.3 肾功能及血清钙、磷、iPTH 变化比较(表 4):RHKL 组和 DZ 组患者治疗前肾功能、血清钙、磷、iPTH 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。RHKL 组和 DZ 组治疗后血清 SCr、BUN、钙、磷、iPTH 水平及 $eGFR$ 均较治疗前明显改善(均 $P < 0.05$),且 RHKL 组改善程度优于 DZ 组(均 $P < 0.05$)。

2.4 血清 PINP、 β -CTX 变化比较(表 5):治疗前, RHKL 组和 DZ 组血清 PINP、 β -CTX 水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),均较 ZC 组明显升高(均 $P < 0.01$)。治疗后, RHKL 组血清 PINP、 β -CTX 水平显著降低(均 $P < 0.05$),且较 DZ 组降低更加明显(均 $P < 0.05$)。

2.5 不良反应:治疗期间, RHKL 组和 DZ 组均未发生不良反应。

表 4 不同治疗方式两组非透析期 CKD-MBD 患者肾功能、血清钙、血清磷、iPTH 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)		BUN (mmol/L)		eGFR (mL/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
DZ 组	34	315.47 ± 142.92	252.52 ± 116.02 ^a	17.92 ± 10.18	13.62 ± 6.84 ^a	23.87 ± 13.94	31.52 ± 16.75 ^a
RHKL 组	33	316.06 ± 134.38	199.57 ± 89.86 ^{bc}	18.28 ± 9.55	10.82 ± 4.12 ^{bc}	21.96 ± 10.43	38.72 ± 12.22 ^{bc}

组别	例数 (例)	血清钙 (mmol/L)		血清磷 (mmol/L)		iPTH ($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
DZ 组	34	2.01 ± 0.18	2.10 ± 0.11 ^a	1.79 ± 0.35	1.61 ± 0.28 ^a	270.14 ± 151.73	203.49 ± 114.69 ^a
RHKL 组	33	2.01 ± 0.17	2.17 ± 0.09 ^{bd}	1.73 ± 0.44	1.46 ± 0.16 ^{bc}	271.06 ± 156.05	152.10 ± 91.26 ^{bc}

注: DZ 组为对照组, RHKL 组为蓉黄颗粒组; CKD-MBD 为慢性肾脏病矿物质和骨异常, SCr 为血肌酐, BUN 为血尿素氮, eGFR 为估算的肾小球滤过率, iPTH 为甲状旁腺激素; 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与 DZ 组比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$

表 5 两组患者与 ZC 组血清 PINP、 β -CTX 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	PINP ($\mu\text{g/L}$)		β -CTX (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ZC 组	20	52.67 ± 10.04		377.21 ± 61.48	
DZ 组	34	110.77 ± 54.54 ^a	106.43 ± 51.28	527.92 ± 118.37 ^a	519.80 ± 113.82
RHKL 组	33	106.78 ± 51.72 ^a	84.41 ± 35.94 ^{bd}	533.26 ± 83.03 ^a	465.68 ± 100.09 ^{cd}

注: DZ 组为对照组, RHKL 组为蓉黄颗粒组, ZC 组为正常组; PINP 为 I 型胶原 N 端前肽, β -CTX 为 I 型胶原羧基端肽 β 降解产物; 与 ZC 组比较, ^a $P < 0.01$; 与治疗前比较, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$; 与 DZ 组比较, ^d $P < 0.05$; 空白代表无此项

3 讨论

中医文献并无 CKD-MBD 的记载, 因 CKD-MBD 临床上以骨痛、骨折等为多见, 属于“骨痿”“骨痹”范畴。肾藏精, 肾气亏虚, 精气耗伤, 化为内热, 热伤于骨是骨痿发生的主要病因, 骨萎髓少为基本病机。肾主骨生髓, 骨痹之发生与肾之盛衰密切相关, 多因骨髓空虚, 外邪侵袭, 发为痹。病位在骨, 基本病机为肾气不足, 水湿内积, 湿浊阻滞, 血行不利, 经脉痹阻不通, 发为骨痹; 肾气亏虚, 经脉失其濡养, 不荣发为骨痹。骨痹日久, 正气亏虚, 又加重骨痿。由此可见, 骨痿、骨痹发病, 与肾虚夹湿热、瘀毒密切相关。故中医施以补肾壮骨为主, 辅以清热化湿、祛瘀泄浊。CKD-MBD 以肾虚为本, 湿热、浊毒、瘀血为标, 拟定补肾扶正、清热利湿、化瘀泄浊功效之院内成方蓉黄颗粒。本研究结果显示, 治疗后 RHKL 组总有效率 81.82%, 明显优于 DZ 组 61.76%, 并能显著降低中医证候积分值及改善骨代谢指标。涂玮珺等^[16]基于“肠肾轴”理论观察大黄对肾纤维化大鼠肾脏和肠道屏障功能的作用, 发现大黄能够有效保护和维持肠道黏膜屏障, 改善肠道黏膜通透性, 加强肠道黏膜蠕动, 减少毒素积聚和机体从肠道黏膜吸收毒素, 促进代谢毒素从粪便排出, 减轻肠源性毒素对肾脏的损害。曾荣等^[17]观察大黄有效单体芦荟大黄素对体外培养的小鼠破骨细胞增殖的影响, 发现芦荟大黄素可以抑制破骨细胞的增殖, 呈剂量依赖性, 当芦荟大黄素浓度不断增加, 小鼠胫骨的骨

量损耗越来越少, 可以有效改善小鼠的骨质疏松, 从而对骨质疏松小鼠的保护作用也越来越强; 大黄素及大黄素甲醚对骨质疏松亦具有同样的保护作用^[18]。胡烈奎等^[19]观察牛膝含药血清对

人关节软骨细胞体外增殖的作用, 发现牛膝含药血清可明显提高人软骨细胞体外培养的增殖水平, 增加 II 型胶原的合成。牛膝总皂苷能有效提高实验兔骨关节炎模型软骨细胞活力, 增加软骨细胞增殖水平, 降低血管内皮生长因子的表达, 促进 II 型胶原蛋白的合成, 对实验兔骨关节炎模型软骨的修复具有良好的作用^[20]。牛膝多糖能够升高老年骨质疏松大鼠血清骨钙素、碱性磷酸酶水平, 提高模型组大鼠股骨的最大应力和断裂的吸收能量, 从而有效改善老年骨质疏松大鼠的骨代谢水平, 使骨密度和骨抗压能力增加, 能有效预防骨质疏松, 在抗骨质疏松方面具有独特的使用价值^[21]。

CKD 早期, 血清钙、磷、iPTH 水平通常在正常范围, 随着肾功能损害不断加重, 血磷出现体内蓄积, 伴随着肾功能不断衰退而升高。血磷升高抑制肾脏 1, 25-二羟维生素 D₃ [1, 25(OH)₂D₃] 分泌, 影响肠道对钙的吸收, 进而出现低钙血症。体内处于低钙水平, 使机体产生甲状旁腺细胞增生, 增加 iPTH 合成、释放, 从而导致甲状旁腺功能亢进症发生。CKD 患者骨质代谢与血清钙、磷、iPTH 水平密切相关。有研究显示, 血磷水平升高, 可促进 iPTH 分泌, 骨骼动用体内的钙离子释放入血, 可有效纠正机体低钙血症, 但机体骨量减少, 出现骨质疏松^[22]。另有研究发现, 血清 iPTH 水平能够预测机体的骨转化水平^[23]。血清 PINP、 β -CTX 均来源于 I 型胶原, 而 I 型胶原存在于骨组织的成骨细胞中, 当 I 型

胶原生成时,剩下的 N 端肽链被切除,成为 PINP。PINP 等比例从 I 型胶原脱落,故 PINP 可反映成骨细胞生物活性^[24-25]。 β -CTX 为 I 型胶原蛋白的羧基端分解产生的一种表现形式,在骨吸收明显时形成^[26]。iPTH 可间接或直接加速成骨细胞成熟、遏制成骨细胞凋亡^[27]。CKD-MBD 患者体内处于低钙、高磷和高 iPTH 水平,可使破骨细胞、成骨细胞平衡打破,使其活性增加,骨转化能力增强,骨组织胶原基质破坏,骨盐溶解,骨吸收指标 β -CTX 水平升高。研究显示,骨质破坏伴随骨质增生,骨形成指标 PINP 水平亦升高^[24]。当患者出现低血钙时,形成不成熟的成骨细胞,这些成骨细胞无法钙化,堆积的成骨细胞又会反馈性增加,出现破骨与成骨标志物同时升高,故同时检测血清中 PINP、 β -CTX 水平升高。吴泱等^[28]发现中药肉苁蓉可明显提高患者骨密度值,升高血钙水平,降低 I 型胶原羧基端肽(ICTP)水平($P < 0.05$),表明中药肉苁蓉对骨形成和骨吸收具有双向调节作用,能够有效防治骨质疏松。

本研究中 RHKL 组和 DZ 组患者血清 PINP、 β -CTX 水平均显著高于健康人群,与上述理论相吻合。同时本研究结果显示,蓉黄颗粒在改善肾功能的同时,显著降低非透析期 CKD-MBD 肾虚湿热证患者血清 PINP、 β -CTX 水平,也显著改善了患者的钙磷代谢紊乱以及抑制了甲状旁腺功能亢进症,从而缓解了 CKD-MBD 的病情进展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 桑文涛,杨可慧,李笑,等.造影剂肾病早期预防的研究进展[J].中华危重病急救医学,2019,31(9):1174-1178. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.025.
- [2] 王瑜,周满红,陆元兰,等.5-氨基水杨酸通过 Nrf2-ARE 信号通路对百草枯中毒大鼠肾脏起保护作用[J].中华危重病急救医学,2017,29(11):961-966. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.001.
- [3] 钟建,赵宁博,刘朝业,等.益肾活血方通过 miR-126/VEGF-Notch 信号通路改善肾纤维化[J].中华危重病急救医学,2018,30(10):991-995. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.018.
- [4] 王亿平,章雪莲,王东,等.清肾颗粒对慢性肾衰竭湿热证患者肾纤维化的治疗作用及其机制[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(6):561-564. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.001.
- [5] 王亿平,戴昭秋,王东,等.中药清肾颗粒对肾纤维化大鼠黏着斑激酶-Ras-丝裂素活化蛋白激酶信号转导通路的干预作用[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):28-32. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.13.
- [6] 王亿平,程敏,王东,等.清肾颗粒对单侧输尿管梗阻模型大鼠核转录因子- κ B 信号通路的干预作用[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(6):628-631. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.018.
- [7] Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, et al. The chronic kidney disease-Mineral bone disorder (CKD-MBD): advances in pathophysiology [J]. Bone, 2017, 100: 80-86. DOI: 10.1016/j.bone.2017.01.023.
- [8] 陈哲,彭莹莹,孟棵,等.中医药联合常规疗法治疗肾性骨病 Meta 分析[J].河南中医,2020,40(2):233-242. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2020.02.0059.
- [9] 胡顺金,曹媛茹,王东,等.蓉黄颗粒对非透析肾虚湿热证慢性肾脏病矿物质和骨异常患者血清 OPG、RANKL 水平的影响[J].中国免疫学杂志,2018,34(5):693-698. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.05.010.
- [10] 胡顺金,王东,张芮,等.蓉黄颗粒对非透析 CKD-MBD 肾虚湿热证患者血清 FGF23、FGFRs、Klotho 蛋白的影响[J].南方医科大学学报,2018,38(12):1427-1432. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2018.12.05.
- [11] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2-17. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2011.01.002.
- [12] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report [J]. Kidney Int, 2011, 80(1):17-28. DOI: 10.1038/ki.2010.483.
- [13] 王莉,李贵森,刘志红.中华医学会肾脏病学分会《慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南》[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2013,22(6):554-559.
- [14] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:163-168.
- [15] 王海燕.肾脏病学[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2008:1919-1931.
- [16] 涂祎珩,李海燕,宫仁豪,等.大黄与黄芪对慢性肾衰大鼠的肾保护作用及肠道屏障功能的影响[J].中国药房,2017,28(31):4354-4358. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.31.09.
- [17] 曾荣,徐家科,赵劲民,等.芦荟大黄素对小鼠破骨细胞增殖的抑制作用研究[J].广西医科大学学报,2016,33(2):240-242. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2016.02.014.
- [18] 孙艳涛,王冰,康廷国,何首乌-牛膝药对提取物抗维甲酸诱导的小鼠骨质疏松药效物质基础研究[J].时珍国医国药,2020,31(4):842-844. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2020.04.020.
- [19] 胡烈奎,王立新,彭力平,等.牛膝对人软骨细胞体外增殖的影响[J].中医药导报,2019,25(3):42-45. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2019.03.012.
- [20] 马笃军,彭力平,余圆,等.牛膝总皂苷对骨关节炎模型兔软骨修复及低氧诱导因子 1 信号通路的影响[J].中国组织工程研究,2019,23(27):4332-4337. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1381.
- [21] 郎小琴,高越,周叶,等.牛膝多糖对老年骨质疏松大鼠模型骨代谢及生物力学特征的影响[J].中华全科医学,2019,17(4):547-550,589. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000730.
- [22] Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters [J]. Kidney Int, 2017, 92(1):26-36. DOI: 10.1016/j.kint.2017.04.006.
- [23] 杨可,陈耀中.慢性肾脏病钙磷代谢紊乱和心血管钙化的联系[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(96):10,12. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2018.96.006.
- [24] 王抒,张军宁,乔田奎.血清 I 型前胶原氨基端前肽、I 型前胶原羧基端前肽、I 型胶原羧基端肽在骨转移性癌诊断中的应用[J].中国临床医学,2011,18(4):456-458. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6358.2011.04.014.
- [25] 高莹莹,唐秀凤,李晓曦,等.平补阴阳中药对自然衰老大鼠肝肾功能及血脂、血清骨转化因子影响[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(10):52-55. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2019.10.014.
- [26] 公爱凤.骨代谢标志物 25(OH)D₃、 β -CTX 和 Total-P I NP 在老年骨质疏松症患者髋部脆性骨折诊断中的检测价值[J].临床和实验医学杂志,2017,16(6):555-558. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.06.011.
- [27] Bergman A, Qureshi AR, Haarhaus M, et al. Total and bone-specific alkaline phosphatase are associated with bone mineral density over time in end-stage renal disease patients starting dialysis [J]. J Nephrol, 2017, 30(2):255-262. DOI: 10.1007/s40620-016-0292-7.
- [28] 吴泱,张翔,张鸿振,等.中药肉苁蓉治疗骨质疏松症及调控骨代谢组学的临床观察[J].中国现代医生,2019,57(6):120-124. (收稿日期:2021-05-31)