

# 中西医结合疗法对终末期肾病患者肾功能的影响及 JAK/STAT 途径的调控作用

武亮<sup>1</sup> 赵博<sup>2</sup> 温会欣<sup>1</sup> 鞠淑媛<sup>1</sup> 郑慧霄<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 邢台医学高等专科学校第二附属医院肾内科, 河北邢台 054000; <sup>2</sup> 河北省退役军人总医院肾内科, 河北邢台 054000

通信作者: 郑慧霄, Email: zhenghuixiao1966@aliyun.com

**【摘要】** 目的 观察参芪地黄汤结合重组人促红细胞生成素与左卡尼汀治疗对终末期肾病患者肾功能的影响及 Janus 激酶 / 信号转导与转录激活子(JAK/STAT)途径的调控作用。方法 选择 2019 年 10 月至 2021 年 10 月在邢台医学高等专科学校第二附属医院就诊的 144 例终末期肾病患者作为研究对象。将患者按随机数字表法分参芪地黄汤治疗组和常规治疗组, 每组 72 例。两组患者均行维持性血液透析, 常规治疗组给予重组人促红细胞生成素和左卡尼汀治疗, 参芪地黄汤治疗组加用参芪地黄汤(组成: 生黄芪、桑寄生、旱莲草、猪苓、茯苓皮、生薏苡仁、丹参、石韦各 30 g, 党参、山茱萸、泽兰、淮山药各 15 g, 生地黄、荔枝核、蚕砂、莪术各 10 g, 决明子 6 g), 每日 1 次, 共治疗 3 个月。观察不同治疗方式两组患者治疗后的临床疗效和肾功能、微炎症状态及血清 JAK/STAT 途径相关蛋白水平的变化, 并记录不良反应发生情况。**结果** 参芪地黄汤治疗组总有效率高于常规治疗组[90.28% (64/72) 比 77.78% (55/72),  $P < 0.05$ ]。两组治疗后残余肾功能(RRF)、24 h 尿蛋白、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)和炎症因子[超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]水平均较治疗前明显降低, 参芪地黄汤治疗组治疗后 RRF 明显高于常规治疗组( $\text{mL}/\text{min}$ :  $4.82 \pm 1.18$  比  $3.96 \pm 1.05$ ), 而 24 h 尿蛋白( $\text{mg}$ :  $62.26 \pm 12.16$  比  $97.71 \pm 16.28$ )、BUN( $\text{mmol}/\text{L}$ :  $16.25 \pm 3.64$  比  $20.65 \pm 4.13$ )、SCr( $\mu\text{mol}/\text{L}$ :  $242.25 \pm 25.62$  比  $280.62 \pm 26.63$ )、hs-CRP( $\text{mg}/\text{L}$ :  $5.86 \pm 1.15$  比  $7.78 \pm 1.32$ )、IL-6( $\text{ng}/\text{L}$ :  $3.26 \pm 0.64$  比  $4.62 \pm 1.13$ )、TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g}/\text{L}$ :  $29.23 \pm 5.64$  比  $32.66 \pm 6.13$ )含量均明显低于常规治疗组(均  $P < 0.05$ )。治疗后参芪地黄汤治疗组 JAK、STAT 均较治疗前呈增加趋势, 而磷酸化 JAK(p-JAK)、磷酸化 STAT(p-STAT)均较治疗前呈降低趋势(均  $P < 0.05$ ), 常规治疗组血清 JAK/STAT 途径相关蛋白水平变化不显著(均  $P > 0.05$ ), 故参芪地黄汤治疗组治疗后 JAK、STAT 均明显高于常规治疗组[JAK( $\mu\text{g}/\text{L}$ ):  $1.46 \pm 0.28$  比  $1.26 \pm 0.26$ , STAT( $\mu\text{g}/\text{L}$ ):  $1.37 \pm 0.25$  比  $0.99 \pm 0.24$ , 均  $P < 0.05$ ], p-JAK、p-STAT 均明显低于常规治疗组[p-JAK( $\mu\text{g}/\text{L}$ ):  $0.45 \pm 0.08$  比  $0.65 \pm 0.13$ , p-STAT( $\mu\text{g}/\text{L}$ ):  $0.66 \pm 0.13$  比  $0.82 \pm 0.28$ , 均  $P < 0.05$ ]。两组患者不良反应发生率差异无统计学意义[13.88% (10/72) 比 9.72% (7/72),  $P > 0.05$ ]。**结论** 在重组人促红细胞生成素与左卡尼汀治疗基础上服用参芪地黄汤可有效抑制 JAK/STAT 信号通路, 改善终末期肾病患者肾功能以及微炎症状态, 从而提高治疗效果。

**【关键词】** 参芪地黄汤; 终末期肾病; 肾功能; Janus 激酶 / 信号转导与转录激活子信号通路; 临床疗效

基金项目: 河北省邢台市重点研发计划(2021ZC065)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.03.006

## Effects of integrated Chinese and western medicine on renal function and regulation of Janus activated kinase/signal transducer and activator of transcriptions pathway in patients with end-stage renal disease

Wu Liang<sup>1</sup>, Zhao Bo<sup>2</sup>, Wen Huixin<sup>1</sup>, Ju Shuyuan<sup>1</sup>, Zheng Huixiao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, Hebei, China;

<sup>2</sup>Department of Nephrology, Hebei Veterans General Hospital, Xingtai 054000, Hebei, China

Corresponding author: Zheng Huixiao, Email: zhenghuixiao1966@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of Shenqi Dihuang decoction combined with recombinant erythropoietin and L-carnitine on renal function in patients with end-stage renal disease and the regulation of Janus activated kinase/signal transducer and activator of transcriptions (JAK/STAT) pathway. **Methods** A total of 144 patients with end-stage renal disease who were treated in the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College from October 2019 to October 2021 were selected as the study objects. Patients were divided into Shenqi Dihuang decoction treatment group and conventional treatment group according to random number table method, 72 cases in each group. Maintenance hemodialysis was performed in both groups. The conventional treatment group received recombinant erythropoietin and L-carnitine, while the Shenqi Dihuang decoction treatment group had Shenqi Dihuang decoction (prescription composition: 30 g each of raw Astragalus, Parasitic loranthus, Eclipta, Polyporus, Poria bark, Raw coix seed, Salvia miltiorrhiza, and Pyrrosia, 15 g each of Codonopsis pilosula, Dogwood, Herba lycopi, and Common yam rhizome, 10 g each of raw Rehmannia glutinosa, Litchi core, Silkworm sand and Curcuma zedoary, 6 g Cassia seed), once a day for 3 months. The clinical efficacy, renal function, microinflammatory status and serum JAK/STAT pathway related protein levels were observed after treatment in two groups of patients with different treatment modalities, and the occurrence of

adverse reactions was recorded. **Results** The total effective rate of Shenqi Dihuang decoction was higher than that of conventional treatment group [90.28% (64/72) vs. 77.78% (55/72),  $P < 0.05$ ]. After treatment, the residual renal function (RRF), 24-hour urine protein, blood urea nitrogen (BUN), blood creatinine (SCr) and inflammatory factors [hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] were lower than before treatment, the post-treatment RRF of the Shenqi Dihuang decoction treatment group was higher than that of the conventional treatment group (mL/min:  $4.82 \pm 1.18$  vs.  $3.96 \pm 1.05$ ), while 24 hours urine protein (mg:  $62.26 \pm 12.16$  vs.  $97.71 \pm 16.28$ ), BUN (mmol/L:  $16.25 \pm 3.64$  vs.  $20.65 \pm 4.13$ ), SCr ( $\mu\text{mol/L}$ :  $242.25 \pm 25.62$  vs.  $280.62 \pm 26.63$ ), hs-CRP (mg/L:  $5.86 \pm 1.15$  vs.  $7.78 \pm 1.32$ ), IL-6 (ng/L:  $3.26 \pm 0.64$  vs.  $4.62 \pm 1.13$ ) and TNF- $\alpha$  ( $\mu\text{g/L}$ :  $29.23 \pm 5.64$  vs.  $32.66 \pm 6.13$ ) were significantly lower than those in the conventional treatment group (all  $P < 0.05$ ). After treatment, JAK and STAT in Shenqi Dihuang decoction group were increased compared with before treatment, phosphorylated JAK (p-JAK) and phosphorylated STAT (p-STAT) were decreased compared with before treatment (both  $P < 0.05$ ), while the serum JAK/STAT pathway related protein levels in conventional treatment group were not significantly changed (all  $P > 0.05$ ). Therefore, JAK and STAT in the Shenqi Dihuang decoction treatment group after treatment were significantly higher than those in the conventional treatment group [JAK ( $\mu\text{g/L}$ ):  $1.46 \pm 0.28$  vs.  $1.26 \pm 0.26$ , STAT ( $\mu\text{g/L}$ ):  $1.37 \pm 0.25$  vs.  $0.99 \pm 0.24$ , both  $P < 0.05$ ], p-JAK and p-STAT were significantly lower than those in the conventional treatment group [p-JAK ( $\mu\text{g/L}$ ):  $0.45 \pm 0.08$  vs.  $0.65 \pm 0.13$ , p-STAT ( $\mu\text{g/L}$ ):  $0.66 \pm 0.13$  vs.  $0.82 \pm 0.28$ , both  $P < 0.05$ ]. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups [13.88% (10/72) vs. 9.72% (7/72),  $P > 0.05$ ]. **Conclusion** Taking Shenqi Dihuang decoction based on recombinant erythropoietin and L-carnitine treatment can effectively inhibit the JAK/STAT signaling pathway, and improve renal function and micro-inflammatory status in patients with end-stage renal disease, thereby improving the therapeutic effect.

**[Key words]** Shenqi Dihuang decoction; End-stage renal disease; Renal function; Janus activated kinase/signal transducer and activator of transcriptions pathway; Therapeutic effect

**Fund program:** Key R&D Program of Xingtai City, Hebei Province (2021ZC065)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.03.006

目前,临床上治疗终末期肾病以血液透析为主,血液透析可有效清除体内代谢废物、毒素,维持患者水和电解质平衡状态<sup>[1]</sup>。但血液透析作为有创性治疗手段,如长期进行,容易诱发体内炎症反应,介导促炎因子分泌,同时引起贫血、营养不良、左卡尼汀缺乏等并发症,导致残余肾功能持续降低,从而影响透析效果<sup>[2]</sup>。尽管补充左卡尼汀、重组人促红细胞生成素能维持左卡尼汀水平,改善贫血,但对于患者的微炎症状态改善情况尚未明确。研究表明,炎症反应是导致残肾功能恶化的重要因素,残余肾功能恶化则需增加透析次数,进而形成恶性循环,严重影响患者生活质量<sup>[3]</sup>。近年来,中医药疗法在改善终末期肾病中的疗效已得到认可,中医学认为,终末期肾病属于湿毒潴留、脾肾亏虚,治疗的关键在于健脾补肾、利湿化痰<sup>[4]</sup>。参芪地黄汤具有补益脾肾,滋阴利水的功效,且临床上越来越多的研究证实,参芪地黄汤对于慢性肾病有良好疗效<sup>[5]</sup>,但关于其在终末期肾病中的应用价值仍有待确证。Janus 激酶/信号转导与转录激活子(Janus activated kinase/signal transducer and activator of transcriptions, JAK/STAT)途径是调控炎症状态的重要信号通路,其异常激活状态是导致肾脏损伤的重要原因<sup>[6]</sup>。因此,本研究观察参芪地黄汤对终末期肾病的疗效及 JAK/STAT 信号通路的影响,从而为临床治疗提供指导。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**采用前瞻性研究方法。选择 2019 年 10 月至 2021 年 10 月在邢台医学高等专科学校第二附属医院就诊的终末期肾病患者 144 例作为研究对象。

**1.1.1 纳入标准:**①符合《实用内科学》中终末期肾病的诊断标准<sup>[7]</sup>;②均在本院接受 3 个月以上规律透析,每周 2~3 次;③入组前有一定残余肾功能(residual renal function, RRF), 24 h 尿量  $> 0.2$  L, 残余肾肌酐清除率均  $> 0.12$  L/h;④经过中医辨证归属于湿毒潴留、脾肾亏虚证;⑤患者知情同意。

**1.1.2 排除标准:**①患恶性肿瘤及免疫、血液、精神系统疾病;②有严重高血糖、高血压、电解质紊乱;③心、肝等重要器官功能异常;④伴认知障碍和精神障碍。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并经邢台医学高等专科学校第二附属医院伦理委员会批准(审批号:20190018),对患者采取的治疗和检测均获得患者或家属知情同意。

**1.2 研究分组及一般资料:**按随机数字表法将患者分为参芪地黄汤治疗组和常规治疗组,每组 72 例。患者男性 78 例,女性 66 例;年龄 38~66 岁,平均( $55.75 \pm 4.53$ )岁;病程 2~12 年,平均( $7.42 \pm 2.26$ )年。两组患者性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、病程、原发疾病等基线资料比较差异均无统

表 1 不同治疗方法两组终末期肾病患者基线资料的比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$ )	病程(年, $\bar{x} \pm s$ )	原发疾病[例(%)]			
		男性	女性				糖尿病肾病	慢性肾小球肾炎	高血压肾病	其他
参芪地黄汤治疗组	72	40	32	55.35 ± 4.35	22.34 ± 2.42	7.31 ± 2.13	28(38.9)	22(30.6)	14(19.4)	8(11.1)
常规治疗组	72	38	34	56.15 ± 4.81	22.03 ± 2.16	7.17 ± 2.35	30(41.7)	20(27.8)	16(22.2)	6( 8.3)
$t / \chi^2$ 值		0.11		1.05	0.81	0.38	0.58			
$P$ 值		0.74		0.30	0.42	0.71	0.90			

计学意义(均  $P > 0.05$ ; 表 1), 说明两组资料均衡, 有可比性。

**1.3 治疗方法:** 常规治疗组维持性血液透析结束后皮下注射重组人促红细胞生成素, 静脉注射左卡尼汀; 参芪地黄汤治疗组加用参芪地黄汤(参芪地黄汤方剂组成: 生黄芪、桑寄生、旱莲草、猪苓、茯苓皮、生薏苡仁、丹参、石韦各 30 g, 党参、山茱萸、泽兰、淮山药各 15 g, 生地黄、荔枝核、蚕砂、莢术各 10 g, 决明子 6 g)。处方药物浸泡 30 min, 用 1 000 mL 水煎煮, 浓缩至 200 mL, 每次服用 100 mL, 每日 2 次, 治疗 3 个月。血液透析具体过程如下: 采用 4008B 型透析机(德国费森尤斯), 每周 3 次, 每次 4 h, 维持透析血流量 0.200 ~ 0.250 L/min, 透析液流量 0.5 L/min。透析治疗过程中需控制血糖、血压、维持水和电解质平衡, 并给予常规抗炎、纠正贫血治疗, 保持低钠、低脂及富含优质蛋白饮食, 积极控制并发症。透析结束后, 皮下注射重组人促红细胞生成素, 剂量为 10 000 U, 每周 1 次, 静脉注射左卡尼汀, 将 1 g 药物溶于 0.1 L 0.9% 生理盐水中, 每周 2 次, 治疗 3 个月。

**1.4 观察指标及方法**

**1.4.1 临床疗效评估:** 治疗 3 个月后采用尼莫地平法疗效。显效: 临床病症消失或基本消失, 24 h 内尿蛋白定量下降  $\geq 60\%$ , 中医证候积分下降  $> 70\%$ ; 有效: 症状得到改善, 24 h 内尿蛋白定量下降  $> 30\%$ , 中医证候积分降低  $> 30\%$ ; 无效: 症状无改善或加重, 24 h 内尿蛋白定量降低  $\leq 30\%$ 。总有效率 = 显效(有效) / 总例数。中医证候积分包括腰膝酸软、倦怠乏力、气短懒言等评分, 每项 1 ~ 5 分, 总分 30 分, 分值越高表明疾病越严重<sup>[8]</sup>。

**1.4.2 肾功能:** RRF:  $\text{RRF} = \text{Vu}/\text{Q} \times \text{Cu} / [(\text{Ct} + \text{Co}2) / 2]$ , Vu、Q、Cu 分别为透析期间总尿量(mL)、时间(min)、平均血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN, mmol/L), Ct、Co2 分别为第 1 次、2 次透析前 BUN(mmol/L) 水平。于治疗前和治疗 3 个月后透析日清晨取空腹静脉血 3 mL, 3 000 r/min(离心半径为 13.5 cm) 离心 10 min, 取上清液保存于  $-80^\circ\text{C}$ 。采

用 KQL120 型全自动生化分析仪(德国 Knauer 公司)检测 BUN 和血肌酐(serum creatinine, SCr) 水平, 采用放射免疫法检测尿蛋白含量, 试剂盒购自英国 Poymer Laboratories 公司。

**1.4.3 炎症因子:** 于治疗前和治疗 3 个月后透析日清晨取空腹静脉血 3 mL, 3 000 r/min(离心半径为 13.5 cm) 离心 10 min, 取上清液保存于  $-80^\circ\text{C}$ 。采用放射免疫分析法检测血清炎症因子超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 水平。

**1.4.4 血清 JAK/STAT 途径相关蛋白水平测定:** 于治疗前和治疗 3 个月后透析日清晨取空腹静脉血 3 mL, 3 000 r/min(离心半径为 13.5 cm) 离心 10 min, 取上清液保存于  $-80^\circ\text{C}$  备用。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清 JAK、磷酸化 JAK(phosphorylated JAK, p-JAK)、STAT、磷酸化 STAT(phosphorylated STAT, p-STAT) 水平, 试剂盒则由上海酶联生物科技有限公司提供。

**1.4.5 不良反应:** 治疗期间密切监测患者生命特征, 治疗前后进行心电图、血常规等检测, 统计头晕、恶心、皮疹等不良反应发生情况。

**1.5 统计学方法:** 使用 SPSS 19.0 统计软件分析数据。采用 Kolmogorov-Smirno 法对计量资料进行正态性检验, 计量资料均符合正态分布以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用独立样本和配对  $t$  检验进行组间和组内治疗前后比较; 计数资料以例(率) 表示, 采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组患者临床疗效比较:** 参芪地黄汤治疗组的总有效率明显高于常规治疗组[90.28%(64/72) 比 77.78%(55/72),  $P < 0.05$ ]。

**2.2 两组患者肾功能指标比较(表 2):** 治疗后两组患者 RRF、24 h 尿蛋白及血清 BUN、SCr 含量均较治疗前明显降低, 其中参芪地黄汤治疗组治疗后 RRF 明显高于常规治疗组, 而 24 h 尿蛋白及血清 BUN、SCr 含量均明显低于常规治疗组(均  $P < 0.05$ )。



表 2 不同治疗方法两组终末期肾病患者肾功能指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	RRF (mL/min)		24 h 尿蛋白 (mg)		BUN (mmol/L)		SCr ( $\mu\text{mol/L}$ )	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
参芪地黄汤治疗组	72	5.85 ± 1.56	4.82 ± 1.18 <sup>a</sup>	136.62 ± 15.27	62.26 ± 12.16 <sup>a</sup>	25.22 ± 5.32	16.25 ± 3.64 <sup>a</sup>	335.62 ± 36.32	242.25 ± 25.62 <sup>a</sup>
常规治疗组	72	5.76 ± 1.45	3.96 ± 1.05 <sup>a</sup>	140.73 ± 17.24	97.71 ± 16.28 <sup>a</sup>	26.14 ± 5.70	20.65 ± 4.13 <sup>a</sup>	329.14 ± 33.20	280.62 ± 26.63 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.76	4.62	1.51	14.80	1.00	6.78	1.12	8.81
<i>P</i> 值		0.45	<0.01	0.13	<0.01	0.32	<0.01	0.27	<0.01

注：与治疗前比较，<sup>a</sup>*P*<0.05

表 3 不同治疗方法两组终末期肾病患者炎症因子水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	hs-CRP (mg/L)		IL-6 (ng/L)		TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g/L}$ )	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
参芪地黄汤治疗组	72	9.37 ± 1.82	5.86 ± 1.15 <sup>a</sup>	7.66 ± 1.37	3.26 ± 0.64 <sup>a</sup>	38.27 ± 6.36	29.23 ± 5.64 <sup>a</sup>
常规治疗组	72	9.72 ± 1.95	7.78 ± 1.32 <sup>a</sup>	7.47 ± 1.52	4.62 ± 1.13 <sup>a</sup>	39.14 ± 6.23	32.66 ± 6.13 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		1.11	9.31	0.79	8.89	0.83	3.49
<i>P</i> 值		0.27	<0.01	0.43	<0.01	0.41	<0.01

注：与治疗前比较，<sup>a</sup>*P*<0.05

表 4 不同治疗方法两组终末期肾病患者血清 JAK/STAT 途径相关蛋白水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	JAK ( $\mu\text{g/L}$ )		p-JAK ( $\mu\text{g/L}$ )		STAT ( $\mu\text{g/L}$ )		p-STAT ( $\mu\text{g/L}$ )	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
参芪地黄汤治疗组	72	1.15 ± 0.26	1.46 ± 0.28 <sup>a</sup>	0.64 ± 0.12	0.45 ± 0.08 <sup>a</sup>	0.96 ± 0.22	1.37 ± 0.25 <sup>a</sup>	0.82 ± 0.24	0.66 ± 0.13 <sup>a</sup>
常规治疗组	72	1.22 ± 0.25	1.26 ± 0.26	0.68 ± 0.17	0.65 ± 0.13	1.02 ± 0.23	0.99 ± 0.24	0.85 ± 0.25	0.82 ± 0.28
<i>t</i> 值		1.65	4.44	1.63	11.12	1.60	9.30	0.74	4.398
<i>P</i> 值		0.10	<0.01	0.11	<0.01	0.11	<0.01	0.46	<0.001

注：与治疗前比较，<sup>a</sup>*P*<0.05

**2.3 两组患者炎症因子水平的比较 (表 3) :** 两组治疗后 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均较治疗前明显降低,且参芪地黄汤治疗组治疗后上述炎症因子水平均明显低于常规治疗组 (均 *P*<0.05)。

**2.4 两组患者血清 JAK/STAT 途径相关蛋白水平的比较 (表 4) :** 参芪地黄汤治疗组治疗后 JAK、STAT 均较治疗前明显增加, p-JAK、p-STAT 均较治疗前明显降低 (均 *P*<0.05); 而常规治疗组 JAK/STAT 途径相关蛋白水平变化不显著 (均 *P*>0.05), 但常规治疗组治疗后 JAK、STAT 水平均明显低于参芪地黄汤治疗组, p-JAK、p-STAT 均明显高于常规治疗组 (均 *P*<0.05)。

**2.5 两组患者不良反应情况比较 :** 患者的主要不良反应为头晕、恶心、皮疹、发热,但症状均较轻。参芪地黄汤治疗组和常规治疗组不良反应发生率比较差异无统计学意义 [13.88% (10/72) 比 9.72% (7/72), *P*>0.05]。

### 3 讨论

终末期肾病是慢性肾衰竭发展的终末阶段<sup>[9]</sup>。若治疗不及时多预后不良。西医研究认为,终末期肾病与异常炎症反应密切相关,但目前临床上尚无有效的治疗方案<sup>[10]</sup>。中医学认为,终末期肾病病机

复杂,其中肺脾肾水液代谢失常是主要病机,可致水湿浊毒瘀阻,治疗的关键在于清热解毒利湿、滋阴固肾<sup>[11]</sup>。目前已有研究表明,益肾灵汤、益气通络保肾汤、参芪地黄汤等可有效改善肾病患者的临床症状,降低尿蛋白、SCr 水平,保护肾脏结构和功能,有较高的临床应用价值,因此,研究中药汤剂治疗肾病已成为目前医学研究的重要方向。现代药理学研究表明,参芪地黄汤有益肾固精、补气健脾等作用,方中诸药合用可改善肾脏微结构损伤及肾小管吸收功能等,从而改善患者肾功能<sup>[12]</sup>。本研究表明,治疗 3 个月后,参芪地黄汤治疗组总有效率明显高于常规治疗组,表明在补充左卡尼汀、重组人促红细胞生成素基础上服用参芪地黄汤可有效改善终末期肾病患者临床症状及肾功能。从中医学角度分析认为,参芪地黄汤中生黄芪、山茱萸为君药,生黄芪可利尿消肿、补气健脾,山茱萸益肾固精;茯苓皮为臣药,淡渗脾湿,淮山药补脾养阴,利湿泻浊,泽兰更兼活血、利湿、泻浊等功效,加丹参以活血祛瘀、改善肾血流;生地黄清热凉血、养阴益胃<sup>[13-14]</sup>。张根腾教授认为,石韦具有清热、利尿、通淋的作用,可治疗肾病之血尿、水肿,且对蛋白尿也有良好的疗效<sup>[15]</sup>。以上诸药合用,共同发挥解毒利湿、滋阴利

水、补肾健脾的作用。另外,从现代药理学角度分析认为,黄芪提取物可改善肾小管的重吸收功能,减轻肾脏微结构损伤,进而有助于改善残肾功能<sup>[15]</sup>,故本研究参芪地黄汤治疗组加用参芪地黄汤可进一步提高疗效。

JAK/STAT 信号通路连结细胞表面受体与核转录,其异常活化可导致多种疾病的发生发展,如糖尿病肾病、动脉粥样硬化、血管并发症等<sup>[16]</sup>。研究表明,早期肾病患者肾小管间质和肾小球组织中 JAK/STAT 的基因表达均较高,可促进免疫炎症反应,调节纤维连接蛋白、细胞外基质蛋白以及 IV 型胶原等的生成,诱导肾小球系膜增生和肾组织纤维化,从而加重肾功能损伤,因此, JAK/STAT 信号通路与肾病进展密切相关<sup>[17]</sup>。本研究参芪地黄汤治疗组治疗后 JAK、STAT 水平均明显增加, p-JAK、p-STAT 均明显降低,常规治疗组血清 JAK/STAT 途径相关蛋白水平比较差异无统计学意义,表明补充左卡尼汀、重组人促红细胞生成素对 JAK/STAT 途径无明显影响;而服用参芪地黄汤可有效抑制 JAK/STAT 信号通路的磷酸化,从而阻断该通路的信号转导,减轻肾脏炎症状态及肾损伤,有利于改善患者预后。JAK 为介导细胞因子产生的信号,其受到上游信号(高血糖、氧化应激、炎症因子等)介导后会与相应受体结合,促进受体酪氨酸磷酸化并产生 p-JAK, p-JAK 作为递质进一步与 STAT 介质作用促进 STAT 的磷酸化,最终参与机体信号通路调节,诱导炎症细胞活化及炎症因子(IL-6、TNF- $\alpha$ )释放,导致肾组织炎症损伤<sup>[18]</sup>。参芪地黄汤通过抑制 JAK/STAT 信号通路的磷酸化从而减少炎症因子(IL-6、TNF- $\alpha$ )的释放。刘芬等<sup>[19]</sup>通过基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)功能富集分析认为,参芪地黄汤活性成份的作用靶点中有 IL-6、TNF- $\alpha$  基因,即可能通过抑制炎症因子释放,从而改善肾脏损伤。陈争跃等<sup>[20]</sup>分析单味中药对 JAK/STAT 信号通路的影响,结果显示,黄芪总皂苷、丹参总酚酸、党参多糖等活性成分有抑制大鼠或小鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路的作用,结合本研究进一步证实,参芪地黄汤可抑制 JAK/STAT 信号通路磷酸化,从而改善肾损伤状态。本研究也存在局限性,参芪地黄汤方剂中中药种类多,活性成分复杂多样,仅从临床现象以及文献研究分析了参芪地黄汤的作用机制,仍需开展分子、细

胞学水平的研究进一步论证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Blankstijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, et al. Effect of hemodiafiltration or hemodialysis on mortality in kidney failure [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (8): 700-709. DOI: 10.1056/NEJMoa2304820.
- [2] 王涛,程悦,何朝霞,等.血液透析患者自体动静脉瘘失功的高危因素分析[J].*中华危重病急救医学*, 2023, 35 (12): 1281-1285. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230829-00711.
- [3] Gusev E, Solomatina L, Zhuravleva Y, et al. The pathogenesis of end-stage renal disease from the standpoint of the theory of general pathological processes of inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (21): 11453. DOI: 10.3390/ijms222111453.
- [4] 李梦瑜,刘晖,杜珍芳,等.终末期肾病维持性血液透析患者中医证型分布与钙磷代谢指标的相关性研究[J].*世界中西医结合杂志*, 2023, 18 (5): 997-1000, 1006. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.230527.
- [5] 李婧,李爱仙.补阳还五汤合参芪地黄汤化裁对糖尿病肾病氧化应激与血管内皮功能的影响[J].*现代中西医结合杂志*, 2023, 32 (18): 2591-2594. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2023.18.021.
- [6] Zitman-Gal T, Einbinder Y, Ohana M, et al. Effect of liraglutide on the Janus kinase/signal transducer and transcription activator (JAK/STAT) pathway in diabetic kidney disease in db/db mice and in cultured endothelial cells [J]. *J Diabetes*, 2019, 11 (8): 656-664. DOI: 10.1111/1753-0407.12891.
- [7] 复旦大学上海医学院《实用内科学》编委会.实用内科学[M].12版.北京:人民卫生出版社,2005.
- [8] 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.
- [9] 中华医学会肾脏病学分会专家组.糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J].*中华肾脏病杂志*, 2021, 37 (3): 255-304. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20201125-00041.
- [10] Michos ED, Bakris GL, Rodbard HW, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: a review of their kidney and heart protection [J]. *Am J Prev Cardiol*, 2023, 14: 100502. DOI: 10.1016/j.ajpc.2023.100502.
- [11] 李萍,韩阳.糖尿病肾病的中医药干预机制及辨证论治思考[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25 (6): 561-566. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.06.001.
- [12] 曾翠青,林美幸,吴东明,等.参芪地黄汤加减联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病临床观察[J].*中华中医药学刊*, 2022, 40 (2): 252-255. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.02.060.
- [13] 杜小梅,潘薇,梁颖兰,等.参芪地黄汤加减治疗气阴两虚型糖尿病肾病疗效观察及对肠道菌群和炎症因子的影响[J].*中药新药与临床药理*, 2021, 32 (4): 566-572. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.04.018.
- [14] 张晨宁,王小雨,周佳丽,等.基于中药整合药理学探究参芪地黄汤与加味真武汤“同病异治”糖尿病肾病作用机制的异同[J].*沈阳药科大学学报*, 2022, 39 (3): 283-295. DOI: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2020.0436.
- [15] 李守然,温进,范婷.张根腾教授应用参芪地黄汤加减治疗慢性肾病的经验浅析[J].*环球中医药*, 2014, 7 (10): 797-799. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2014.10.021.
- [16] Pace J, Paladugu P, Das B, et al. Targeting STAT3 signaling in kidney disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316 (6): F1151-F1161. DOI: 10.1152/ajprenal.00034.2019.
- [17] Chen DD, Liu YY, Chen JQ, et al. JAK/STAT pathway promotes the progression of diabetic kidney disease via autophagy in podocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 902: 174121. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174121.
- [18] Liu YH, Feng QJ, Miao JH, et al. C-X-C motif chemokine receptor 4 aggravates renal fibrosis through activating JAK/STAT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (7): 3837-3855. DOI: 10.1111/jcmm.14973.
- [19] 刘芬,王郁金,苏衍进,等.参芪地黄汤治疗气阴两虚型Ⅲ-Ⅳ期糖尿病肾病 Meta 分析及 GRADE 评价[J].*河北中医*, 2023, 45 (2): 330-338. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2023.02.038.
- [20] 陈争跃,步世忠,包蓓艳.JAK/STAT 及其中药干预在糖尿病肾病中的研究现状[J].*中成药*, 2015, 37 (10): 2247-2250. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2015.10.032.

(收稿日期:2024-01-01)

(责任编辑:邸美仙)