

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.07.013

温阳通络泄浊方对维持性血液透析患者血管钙化的影响

钟建^{*}, 唐农, 史伟, 黄雪霞, 赵宁博, 刘朝业

(广西中医药大学第一附属医院, 广西壮族自治区南宁市东葛路 89-9 号, 530023)

摘要 目的 探讨温阳通络泄浊方对维持性血液透析患者血管钙化的影响及可能作用机制。方法 将 90 例维持性血液透析患者随机分为对照组和试验组各 45 例。对照组在基础治疗同时进行常规透析, 每周透析 3 次, 每次 4 h。试验组在对照组基础上加服温阳通络泄浊方, 每日 1 剂, 每日两次, 两组均治疗 90 天。检测两组患者治疗前后生化指标 [血清白蛋白 (ALB)、钙 (Ca^{2+})、磷 (P^{3+})、钙磷乘积、甲状旁腺激素 (iPTH)、碱性磷酸酶 (ALP)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高敏 C 反应蛋白 (hsCRP)]、血清 Klotho 蛋白、成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23) 水平及冠状动脉钙化积分、心脏瓣膜钙化率的变化。结果 试验组治疗后 TC、LDL-C、hsCRP、 P^{3+} 、钙磷乘积、iPTH、ALP、FGF-23 水平及 CACS 均较本组治疗前明显降低, Klotho 水平明显升高 ($P < 0.05$); 对照组治疗前心脏瓣膜钙化率为 48.06%, 治疗后为 48.35%, 试验组治疗前为 47.74%, 治疗后为 46.59%, 试验组治疗后心脏瓣膜钙化率较本组治疗前降低 ($P < 0.05$)。对照组治疗前后各指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 温阳通络泄浊方可能通过调节血清 Klotho、FGF-23 水平, 改善血脂代谢紊乱, 缓解炎症反应, 降低甲状旁腺分泌水平, 从而改善维持性血液透析患者血管钙化及损伤。

关键词 温阳通络泄浊方; 血液透析; 钙磷代谢; 血管钙化; Klotho 蛋白; 成纤维细胞生长因子 23

流行病学资料显示, 钙磷代谢紊乱是导致维持性血液透析患者心血管系统疾病发病的最重要因素, 主要表现为动脉粥样硬化、心肌及瓣膜损伤、心律失常等^[1]。近年研究发现, Klotho 蛋白和血清成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23) 在慢性肾脏疾病的钙磷矿物质代谢中具有十分重要的调节作用, 是参与慢性肾脏病患者矿物质代谢紊乱进展的重要靶因子^[2]。Klotho 是一种新近发现的抗衰老因子, 具有舒张血管、保护血管内皮、抗动脉硬化、调节肾脏排磷等重要作用^[3]。基于此, 本研究通过观察温阳通络泄浊方对维持性血液透析患者血清 Klotho、FGF23 水平以及血管钙化的影响, 旨在探讨温阳通络泄浊方对血液透析患者血管钙化的防治作用及可能机制。

1 资料

1.1 一般资料

收集 2013 年 1 月至 2015 年 1 月在广西中医药大学第一附属医院血液透析中心治疗的 90 例患者。采用简单随机抽样法将患者分为对照组和试验组, 每组 45 例。对照组中男 26 例, 女 19 例; 平均年龄 (49.79 ± 13.28) 岁; 平均透析时间 (14 ± 12) 个月。试验组中男 22 例, 女 23 例; 平均年龄 (48.04 ± 15.12) 岁; 平均透析时间 (15 ± 13) 个月。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 中医辨证标准

血液透析患者脾肾阳虚合并瘀血证中医辨证标准参照《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定 (试行方案)》^[4] 拟定, 脾肾阳虚证: 1) 主症: 畏寒肢冷; 脘冷喜热饮或泛吐清水; 大便溏泄或五更泄。2) 次症: 面色^㿔白或黧黑; 发脱齿摇; 夜尿频多或小便清长; 舌胖嫩有齿印; 脉沉细或沉弱。瘀血证: 1) 主症: 唇甲紫暗; 肌肤甲错; 腰

基金项目: 国家自然科学基金 (81360536); 广西自然科学基金 (2012GXNSFAA239007)

^{*} 通讯作者: zhongjian@medmail.com.cn, 18677920877

痛固定或刺痛。2) 次症: 舌质紫暗或舌有瘀点、瘀斑; 脉涩或细涩。同时具备脾肾阳虚、瘀血证中主症 2 项或主症 1 项、次症 2 项方可诊断。

1.3 纳入标准

年龄 ≥ 16 岁; 透析时间 ≥ 3 个月; 规律血液透析, 每周透析 3 次; 符合上述脾肾阳虚合并瘀血证中医辨证标准; 均未进行血液透析滤过、血液灌流治疗; 签署知情同意书。

1.4 排除标准

急性肾功能衰竭或考虑慢性肾脏疾病有急性加重因素; 急、慢性肝病; 中重度心功能衰竭; 恶性肿瘤及除慢性肾功能不全外所有可引起钙磷代谢紊乱的相关疾病; 已行甲状旁腺切除术, 或全段甲状旁腺激素 (iPTH) 持续降低者 (iPTH < 150 ng/L); 糖尿病肾病或慢性肾脏疾病合并糖尿病; 急性感染; 自身免疫性疾病, 使用糖皮质激素或免疫抑制剂; 妊娠者; 近 3 个月参加过其他药物临床试验者。

2 方法

2.1 治疗方法

基础治疗: 所有患者治疗前先缓解各种诱发和加重心血管钙化及系统损伤的因素, 如高血磷、低 (高) 血钙、高血压、感染、酸中毒等; 适当给予饮食控制: 根据患者体重控制总热量摄入 $30 \sim 35$ kcal / (kg · d), 予低盐、低脂、低磷、优质低蛋白饮食 (蛋白摄入量 $0.5 \sim 0.6$ g/kg) 及降压、纠正贫血、纠正钙磷代谢紊乱、维持水电酸碱平衡等常规治疗。

对照组在基础治疗同时进行常规透析, 采用碳酸氢盐透析液, 威高聚砜膜 1.5 m² 透析器 (威海威高血液净化制品有限公司), 血流量 $200 \sim 250$ ml/min, 透析液钙浓度 $1.25 \sim 1.50$ mmol/L, 透析液流量 500 ml/min, 每周透析 3 次, 每次 4 h。

试验组在对照组的基础上加服温阳通络泄浊方: 炮附片 10 g, 淫羊藿 10 g, 当归 15 g, 丹参 15 g, 红花 15 g, 大黄 12 g。每日 1 剂, 水煎分两次口服。

两组均治疗 90 天。为避免对试验结果造成影响, 试验期间两组均排除以下治疗方式及药物: 除试验中药外的其他所有中药、中成药治疗; 降血脂治疗; 大剂量骨化三醇制剂冲击; 复方酮酸片; 含钙磷结合剂; 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)。

2.2 观察指标及方法

治疗前后分别观察两组患者各项指标。

2.2.1 生化指标 血清白蛋白 (ALB)、钙 (Ca^{2+})、磷 (P^{3+})、钙磷乘积、iPTH、碱性磷酸酶 (ALP)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高敏 C 反应蛋白 (hsCRP)。

2.2.2 血清 Klotho、FGF-23 水平 均采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定, 分泌型 Klotho 试剂盒 (批号: AF5889)、FGF-23 试剂盒 (批号: Q9GZV9) 均购自美国 R&D 公司。严格按照说明书进行血清标本采集、试剂配置、实验操作。

2.2.3 冠状动脉钙化积分 (CACS) 参照文献 [5-6], 对所有患者冠状动脉均行 64 排多层螺旋 CT (美国通用电气公司) 平扫, 层厚 5 mm, 评价冠状动脉钙化情况, 钙化面积 ≥ 1 mm²、CT 峰值 > 130 Hounsfield 为有冠状动脉钙化。具体计算公式: $\text{CACS} = \text{钙化面积} \times \text{CT 峰值系数}$ 。

2.2.4 心脏瓣膜钙化 采用飞利浦 IU-22 彩色多普勒超声诊断仪, 探头 3.5M, 如二尖瓣和 (或) 主动脉瓣一个或多个瓣叶上可见 1 mm 的强回声区, 即判为瓣膜钙化, 计算心脏瓣膜钙化率。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件, 数据采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 符合正态分布、方差齐者采用单因素方差分析, 方差不齐者采用非参数检验; 组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后生化指标比较

表 1 示, 两组患者治疗前后 ALB、TG、 Ca^{2+} 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后试验组 TC、LDL-C、hsCRP、 P^{3+} 、钙磷乘积、iPTH、ALP 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 并且明显低于对照组。而对照组治疗前后各指标变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后血清 Klotho、FGF-23 水平及 CACS 比较

表 2 示, 试验组治疗后 FGF-23、CACS 水平较治疗前明显降低, Klotho 水平明显升高 ($P < 0.05$), 并且与对照组治疗后各指标比较差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组治疗前后血清 Klotho、FGF-23 水平及 CACS 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组维持性血液透析患者治疗前后生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALB (g/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	hsCRP (mg/L)
对照组	治疗前	45	36.59 ± 6.46	5.09 ± 1.57	1.78 ± 1.54	3.68 ± 1.93	38.05 ± 26.46
	治疗后	45	37.63 ± 7.03	5.15 ± 1.79	1.65 ± 1.48	3.96 ± 1.72	38.59 ± 27.69
试验组	治疗前	45	36.01 ± 6.25	5.12 ± 1.64	1.85 ± 1.48	3.74 ± 1.87	37.68 ± 26.25
	治疗后	45	37.96 ± 7.25	3.51 ± 1.02 ^{*△}	1.69 ± 1.25	2.56 ± 1.60 ^{*△}	32.08 ± 20.15 ^{*△}
组别	时间	例数	Ca ²⁺ (mmol/L)	P ³⁺ (mmol/L)	钙磷乘积 (mg ² /dL ²)	iPTH (pg/ml)	ALP (mmol/L)
对照组	治疗前	45	2.19 ± 0.24	1.95 ± 0.62	52.86 ± 16.31	389.47 ± 74.56	131.71 ± 107.68
	治疗后	45	2.39 ± 0.51	1.92 ± 0.54	54.05 ± 17.37	394.58 ± 72.45	136.89 ± 105.21
试验组	治疗前	45	2.23 ± 0.26	1.96 ± 0.58	53.24 ± 15.39	382.81 ± 78.32	133.12 ± 108.49
	治疗后	45	2.16 ± 0.38	1.62 ± 0.22 ^{*△}	49.08 ± 12.28 ^{*△}	359.12 ± 64.30 ^{*△}	118.00 ± 84.71 ^{*△}

注: ALB, 白蛋白; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; hsCRP, 高敏 C 反应蛋白; Ca²⁺, 钙; P³⁺, 磷; iPTH, 甲状旁腺激素; ALP, 碱性磷酸酶; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 两组维持性血液透析患者治疗前后血清 Klotho、FGF-23 水平及 CACS 积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Klotho (U/L)	FGF-23 (ng/L)	CACS (分)
对照组	治疗前	45	56.26 ± 28.3	74.65 ± 13.38	2.45 ± 2.13
	治疗后	45	57.82 ± 27.68	73.19 ± 14.18	2.49 ± 2.24
试验组	治疗前	45	55.71 ± 26.92	73.34 ± 12.95	2.76 ± 2.27
	治疗后	45	62.54 ± 29.14 ^{*△}	68.46 ± 12.17 ^{*△}	1.83 ± 1.86 ^{*△}

注: FGF-23, 成纤维细胞生长因子 23; CACS, 冠状动脉钙化积分; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后心脏瓣膜钙化率比较

对照组治疗前心脏瓣膜钙化率为 48.06%, 治疗后为 48.35%; 试验组治疗前心脏瓣膜钙化率为 47.74%, 治疗后为 46.59%。两组治疗前心脏瓣膜钙化率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 试验组治疗后心脏瓣膜钙化率较本组治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。

4 讨论

研究表明, 心血管系统损伤是慢性肾脏疾病患者的首要并发症及死亡原因, 其发病率高达 60%, 是正常人的 10 ~ 20 倍^[1]。近年来, 钙磷代谢异常引起慢性肾脏疾病患者心血管损伤发生机制受到广泛关注, 已成为肾脏病学界研究热点之一。Klotho 是一种 I 型膜蛋白, 主要功能是调节机体内钙磷稳态, 过表达 Klotho 蛋白可以改善钙磷代谢和血管内皮功能, 如抑制 Klotho 蛋白表达则诱发和加重血钙异位钙化, 导致死亡风险显著增加^[2]。FGF-23 是近年发现的一种与血磷代谢密切相关的新型调节因子, 主要由骨细胞和成骨细胞合成和分泌, 是重要的慢性肾脏疾病进展预测因子, 患者血清 FGF-23 蛋白水平的异常升高往往早于高磷血症^[3]。因此, FGF-23 和 Klotho 不仅对慢性肾脏疾病钙磷内稳态

具有重要的调节作用, 同时也是慢性肾脏疾病并发心血管系统疾病的重要参与因子。

中医学认为, 慢性肾脏疾病的主要病机为“脾肾衰败”“浊毒内蕴”。湿浊内蕴于机体, 日久可进一步化生浊毒、瘀血等多种病理产物。如浊毒、瘀血互相胶结, 可导致血脉阻塞, 致气血运行不畅, 进而诱发“脉痹”“胸痹”^[4]; 浊毒与瘀血互结, 导致骨骼失于血络荣养, 表现为骨软无力或骨质脆弱等症。因此, 合理运用“温补脾肾”“活血通络泄浊”等治法, 可减少或缓解慢性肾脏疾病患者的心血管系统疾病发生率及临床症状。温阳通络泄浊方, 以附子为君药, 功能回阳救逆、补火助阳、散寒止痛, 为治疗痰瘀内阻、胸痹心痛之要药; 淫羊藿为臣药, 功能温补脾肾、益气助阳, 与附子合用可温阳散寒, 化痰祛瘀; 丹参、当归、红花均为佐药, 三者均为活血通络之要药, 功能行气活血而通络消瘀; 大黄性味苦寒, 能泻下攻积, 使浊毒邪气从下而解, 并且亦有行血导滞之功。

本研究结果显示, 温阳通络泄浊方能有效改善维持性血液透析患者的钙磷代谢及血管钙化, 可能与以下因素有关: 1) 试验组能明显降低血清 TC、LDL-C、hsCRP 水平, 改善血脂代谢紊乱, 减少透析患者血管壁的脂质异常沉积, 缓解炎症反应, 保护血管内皮细胞。2) 可能通过促进肠道排磷, 进而改善钙磷乘积和高甲状旁腺分泌水平, 并对肾性骨病产生一定的治疗作用。3) 有效升高血清 Klotho 水平、降低血清 FGF-23 水平, 从而对血液透析患者钙磷稳态发挥积极影响, 抑制血管异位钙化, 最终对慢性肾脏疾病患者的心血管系统疾病产生积极的防治作用。

参考文献

[1] 林珊, 贾俊亚. 慢性肾脏病的骨矿物质代谢异常及防

治 [C] //中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会 2011 年学术年会暨 2011 年国际中西医结合肾脏病学学术会议论文汇编. 北京: 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会, 2011: 25-27.

[2] YILMAZ VT, OZDEM S, DONMEZ L, et al. FGF-23, α -Klotho Gene Polymorphism and Their Relationship with the Markers of Bone Metabolism in Chronic Peritoneal Dialysis Patients [J]. Eurasian J Med, 2015, 47(2): 115-125.

[3] JOHN GB, CHENG CY, KURO-OM. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(1): 127-134.

[4] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(8): 8-9.

[5] EDDINGTON H, SINHA S, KALRA PA. Vascular calcification in chronic kidney disease: a clinical review [J]. J Ren Care, 2009, 35Suppl1: 45-50. doi: 10. 1111/j. 1755-

6686. 2009. 00059. x.

[6] 刘俊伏, 刘爽, 代洪燕, 等. 依折麦布治疗早期糖尿病肾病合并动脉粥样硬化患者 38 例疗效观察 [J]. 疑难病杂志, 2015, 14(6): 629-631.

[7] IYER H, ABRAHAM G, REDDY YN, et al. Risk factors of chronic kidney disease influencing cardiac calcification [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2013, 24(6): 1189-1194.

[8] HU MC, SHI M, ZHANG J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(1): 124-136.

[9] NAKAI K, KOMABA H, FUKAGAWA M. New insights into the role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease [J]. J Nephrol, 2010, 23(6): 619-625.

[10] 柳诗意, 张宁, 刘世巍, 等. 慢性肾脏病血管钙化机制研究进展及中医药研究概况 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(4): 352-356.

Impact of *Wenyang Tongluo Xiezhuo Decoction* (温阳通络泄浊方) on Vascular Calcification of Maintenance Hemodialysis Patients

ZHONG Jian, TANG Nong, SHI Wei, HUANG Xuexia, ZHAO Ningbo, LIU Chaoye

(First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, 530023)

ABSTRACT Objective To explore the impact and possible mechanism of *Wenyang Tongluo Xiezhuo Decoction* (温阳通络泄浊方, WTXD) on vascular calcification of maintenance hemodialysis patients. **Methods** Ninety maintenance hemodialysis patients were randomized into control group (45 cases) and test group (45 cases). The control group was given basic treatment and conventional hemodialysis, with 3 times of hemodialysis each week, 4 hours each time. Based on the control group's treatment, the test group was added WTXD, 1 dose every day, twice every day. Both groups were treated for 90 days. Detected patients' biochemical indexes including serum albumin (ALB), Ca^{2+} , P^{3+} , calcium-phosphorus product, parathyroid hormone (iPTH), alkaline phosphatase (ALP), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP), serum Klotho protein, fibroblast growth factor 23 (FGF-23), and the changes of coronary artery calcification score (CACS) and the incidence of cardiac valve calcium in both groups after treatment were observed. **Results** After treatment, TC, LDL-C, hsCRP, P^{3+} , calcium-phosphorus product, iPTH, ALP, FGF-23 and CACS in the test group decreased significantly compared with before treatment. Klotho level increased significantly ($P < 0.05$). The incidence of cardiac valve calcium in the control group before treatment was 48.06%, up to 48.35% after treatment, 47.74% in the test group before treatment, down to 46.59% after treatment. The incidence of cardiac valve calcium in the test group decreased compared with before treatment. The difference of all indexes in the control group before and after treatment was not significant ($P > 0.05$). **Conclusion** WTXD might improve metabolism disorder of blood lipid, alleviate inflammation response and reduce high secretion level of parathyroid by regulating serum Klotho and FGF-23 level to improve the vascular calcification and injury of maintenance hemodialysis patients.

Keywords *Wenyang Tongluo Xiezhuo Decoction*; hemodialysis; calcium-phosphorus metabolism; vascular calcification; Klotho protein; fibroblast growth factor 23

(收稿日期: 2015-08-21; 修回日期: 2015-10-16)

编辑: 邓 媛