

慢性肾小球肾炎中医证型与肾间质纤维化相关指标的关系

赵 瑞 宝

(山西中医学院基础部, 山西省太原市晋祠路一段 89 号, 030024)

通讯方式: zhaoruibao0604@126.com, 13593149030

[摘要] **目的** 探讨慢性肾小球肾炎(CGN)患者中医证型与血清肾间质纤维化相关指标纤维连结蛋白(FN)、Ⅳ型胶原(ColⅣ)的相关性。**方法** 180例CGN患者中肾功能正常组90例,肾功能不全组90例,另选正常对照组60例,对CGN患者进行中医辨证分型,并且检测血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)和血清FN、ColⅣ的水平,并对各指标做相关性分析。**结果** CGN患者较正常对照组FN降低、ColⅣ升高($P<0.05$);并且肾功能不全组患者较肾功能正常组FN降低、ColⅣ升高更明显($P<0.05$)。CGN患者BUN、SCr水平与血清FN呈负相关,与血清ColⅣ水平呈正相关($P<0.05$);在肾功能不全组中,脾肾阳虚证患者血清FN降低最多、ColⅣ增高最明显($P<0.05$);湿热证患者血清FN降低最明显,血瘀证型患者血清ColⅣ增高最明显($P<0.05$)。**结论** CGN肾功能正常患者最多见肺肾气虚证,肾功能不全患者最多见脾肾阳虚证,CGN患者中医证型与FN、ColⅣ水平存在一定的相关性。

[关键词] 慢性肾小球肾炎;中医证型;肾间质纤维化;纤维连结蛋白;Ⅳ型胶原

Correlation between the TCM Syndromes of Chronic Glomerulonephritis and the Related Indices of Tubulointerstitial Fibrosis
ZHAO Ruibao

(Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030024)

ABSTRACT **Objective** To study the correlation between the TCM syndromes of chronic glomerulonephritis (CGN) and tubulointerstitial fibrosis (TIF) related indices, i.e. serum fibronectin (FN) and collagen type Ⅳ (Col Ⅳ). **Methods** Of the 180 CGN patients, 90 with normal renal function and 90 with renal insufficiency were set in two groups respectively. Another 60 healthy subjects were set as normal control group. The CGN patients were diagnosed with TCM syndrome differentiation. The levels of blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr), FN, and Col Ⅳ were determined and the correlations of them were analyzed. **Results** The CGN patients had low FN and high Col Ⅳ level in comparing with the normal control group ($P<0.05$), those with renal insufficiency had lowered FN and significantly higher Col Ⅳ compared with those with normal renal function ($P<0.05$). The level of BUN and SCr of CGN patients were negatively correlated with the level of FN and positively correlated with the level of Col Ⅳ ($P<0.05$). In the renal insufficiency group, the level of FN of those who were with the spleen and kidney yang deficiency was decreased at most and the level of Col Ⅳ was increased most obviously ($P<0.05$). The level of FN of those who were with the damp-heat was decreased at most and the level of Col Ⅳ of those who were with the blood stasis was increased most obviously ($P<0.05$). **Conclusion** The CGN patients with normal renal function are mostly involved in the lung and kidney qi deficiency, while those with a renal insufficiency are mostly likely to have the spleen and kidney yang deficiency. There exists correlation between the TCM syndromes and level of FN and Col Ⅳ of CGN patients.

Key Words chronic glomerulonephritis (CGN); TCM syndromes; tubulointerstitial fibrosis (TIF); fibronectin (FN); collagen type Ⅳ (Col Ⅳ)

肾间质纤维化(TIF)是细胞外基质(ECM)代谢失衡,在肾小管间质异常积聚所致,是各种慢性肾脏疾病进展至终末期肾衰竭的共同途径和主要病理基础^[1]。纤维连接蛋白(fibronectin, FN)和Ⅳ型胶原(ColⅣ)为肾小管损伤及间质纤维化过程中重要的ECM成分。慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis, CGN)是临床上进展为终末期肾衰竭的最常见肾脏疾病。病证结合研究是目前中医辨证客

观化和中西医结合的重点方向之一,也是目前中西医结合研究的热点之一。本研究通过观察CGN患者中医证型与血清相关纤维化指标FN、ColⅣ的关系,初步探讨CGN中医辨证的规律。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择2007年7月~2008年5月在山西医科大学第二医院肾内科、山西省中医院肾内科确诊为CGN

的住院患者180例,年龄18~65岁;其中肾功能正常组90例,男36例,女54例;年龄18~65岁,平均(40.25±12.24)岁;病程3个月~22年,平均(5.75±3.24)年。肾功能不全组90例,男48例,女52例;年龄24~62岁,平均(37.34±10.86)岁;病程5个月~18年,平均(6.68±2.92)年。另选在山西医科大学第二医院体检中心进行体检的正常健康体检者60例为正常对照组,男30例,女30例;年龄23~61岁。3组患者性别、年龄、病程差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。

1.2 纳入标准

CGN诊断标准参照1992年拟定的原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准^[2];1个月内未接受过血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅰ型受体拮抗剂(ARB)及中药治疗。

1.3 排除标准

血肌酐(SCr)值>707μmol/L患者;结缔组织病及代谢性疾病等全身疾病引起的继发性肾脏病;伴有慢性肝脏疾病、慢性心肺疾病等可能有纤维化的疾病。

2 方法

2.1 中医辨证分型

CGN中医证型诊断标准根据《中药新药临床研究指导原则》^[3]及1986年第二届全国肾脏病学术会议讨论修正《慢性肾炎辨证分型、诊断、疗效评定标准》^[4],为本虚标实,虚实夹杂证。本研究选取本虚证:肺肾气虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证;标实证:湿热证、水湿证、血瘀证。由2名本专业副主任医师以上专家进行中医辨证分型,且结论一致。

2.2 标本采集及指标检测

抽取清晨空腹静脉血,分离血清,置-25℃保存,待病例标本收集齐全后常温解冻标本进行相关检测。①肾功能检测:血尿素氮(BUN)采用脲酶-波氏比色法,SCr采用苦味酸法,由山西医科大学实验中心测定。②血清FN、ColⅣ检测:采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)进行测定。FN、ColⅣ酶联免疫试剂盒均购自武汉博士德生物有限公司,

检测按照试剂盒说明进行操作。

2.3 统计学方法

采用SPSS 10.0统计软件。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验或Dunnett's T^3 检验;相关性分析采用直线相关分析。

3 结果

3.1 CGN患者中医证型分布特点

①肾功能正常组患者最多见肺肾气虚证48例(53.33%),其次为脾肾阳虚证28例(31.11%),肝肾阴虚证14例(15.56%)。②肾功能不全组患者最多见脾肾阳虚证46例(51.11%),其次为肺肾气虚证25例(27.78%),肝肾阴虚证19例(21.11%)。③CGN患者中中医标实证证型分布显示,血瘀证84例,湿热证39例,水湿证57例,其中血瘀证在CGN患者中最常见。

3.2 各组受试者血清BUN、SCr及FN、ColⅣ比较

表1示,与正常对照组比较,肾功能不全组患者血清BUN、SCr明显升高,血清FN降低,ColⅣ亦升高,差异有统计学意义($P<0.05$);肾功能正常组患者较正常对照组FN降低、ColⅣ升高($P<0.05$);并且肾功能不全组患者较肾功能正常组患者FN降低、ColⅣ升高更明显($P<0.05$)。

3.3 肾功能水平与FN、ColⅣ水平的相关性分析

结果显示,患者BUN、SCr与血清FN水平均呈负相关($r=-0.56, P<0.05; r=-0.68, P<0.05$);而患者BUN、SCr与血清ColⅣ水平均呈正相关($r=0.63, P<0.05; r=0.76, P<0.05$)。提示肾纤维化程度可能与肾功能受累程度密切相关。

3.4 正常对照组和本虚证各证型患者血清FN、ColⅣ比较

表2示,与正常对照组比较,各证型患者血清FN明显降低、ColⅣ水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);肺肾气虚证型患者血清FN表达水平降低最少,且高于脾肾阳虚证型和肝肾阴虚证型患者血清FN表达水平($P<0.05$);各证型患者血清ColⅣ水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 各组受试者血清BUN、SCr及FN、ColⅣ比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)	FN(mg/L)	ColⅣ(ng/ml)
正常对照组	60	6.01±0.48	41.54±5.95	376.01±72.48	87.54±18.95
肾功能正常组	90	9.27±1.21	63.92±7.31	238.31±44.61*	152.27±30.67*
肾功能不全组	90	11.31±1.61	83.46±9.67	173.66±37.20△	228.92±45.83△

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与肾功能正常组比较,△ $P<0.05$

表2 正常对照组和肾功能正常组本虚证患者

血清FN、Col IV水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FN (mg/L)	Col IV (ng/ml)
正常对照组	60	376.01±72.48	87.54±18.95
肺肾气虚证	48	282.38±51.33*	147.54±26.66*
脾肾阳虚证	28	201.74±40.60*△	160.39±34.23*
肝肾阴虚证	14	189.56±37.95*△	162.11±36.58*

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与肺肾气虚证比较,△ $P<0.05$

表3示,与正常对照组比较,各证型患者血清FN明显降低、Col IV水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);肺肾气虚证型患者血清FN表达水平降低最少,且高于脾肾阳虚证型和肝肾阴虚证型患者($P<0.05$);脾肾阳虚证型患者血清Col IV表达水平增高最明显,且与肺肾气虚证和肝肾阴虚证型患者的血清Col IV表达水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表3 正常对照组和肾功能不全组本虚证患者

血清FN、Col IV水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FN (mg/L)	Col IV (ng/ml)
正常对照组	60	376.01±72.48	87.54±18.95
肺肾气虚证	25	241.93±49.86*	186.82±38.14*
脾肾阳虚证	46	160.61±35.25*△	274.36±51.39*△
肝肾阴虚证	19	163.75±32.99*△	189.44±40.13*▲

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与肺肾气虚证比较,△ $P<0.05$;与脾肾阳虚证比较,▲ $P<0.05$

3.5 正常对照组和标实证各证型患者血清FN、Col IV比较

表4示,与正常对照组比较,各证型患者血清FN明显降低、Col IV水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);在标实证各型患者中,湿热证型患者血清FN水平降低最明显,其次为水湿证和血瘀证,3个证型间比较差异均有统计学意义($P<0.05$);血瘀证型患者血清Col IV水平增高最明显,其次为水湿证和湿热证,与血瘀证比较,湿热证和水湿证与其差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表4 正常对照组和标实证患者

血清FN、Col IV水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FN (mg/L)	Col IV (ng/ml)
正常对照组	60	376.01±72.48	87.54±18.95
湿热证	39	143.55±29.36*	165.73±33.41*
血瘀证	84	258.49±45.04*△	242.12±47.19*△
水湿证	77	187.42±32.52*△	174.52±37.11*▲

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与湿热证比较,△ $P<0.05$;与血瘀证比较,▲ $P<0.05$

4 讨论

TIF发病机制目前尚未完全清楚,可能是肾固有细胞、浸润炎细胞、细胞因子、趋化因子、炎症介质等多个环节相互作用,多条细胞信号转导途径参与,使ECM合成增加、降解减少,导致ECM异常积聚所致^[1,5-6]。本研究显示,CGN患者BUN、SCr水平与血清FN呈负相关,与血清Col IV水平呈正相关。CGN是由多种病因、不同病理类型的原发性肾小球疾病发展而来,病因多不清楚,病程较长,可有不同程度的肾功能减退,呈持续进行性发展,最终至慢性肾衰竭^[7]。

本病属中医“水肿”、“癃闭”、“腰痛”、“虚劳”等范畴。临床研究显示,CGN早期以肺肾气虚型患者为多,随着病情的进一步进展,脾肾阳虚型患者逐渐增多,多伴有不同程度的水湿、湿热、痰瘀等标实兼证,水湿、湿热、痰瘀既为病理产物,又为致病及复发加重的病因,终致本虚标实、虚实夹杂。本研究显示,中医本虚证型中肺肾气虚证在肾功能正常的CGN患者最常见(53.33%),而脾肾阳虚证在肾功能不全的CGN患者最常见;血瘀证在CGN中医标实证患者中最常见(46.67%)。

FN是ECM的主要成分,CGN患者血清FN水平与肾小管损伤及间质纤维化程度密切相关^[8]。本研究显示,CGN血清FN水平均较正常对照组降低($P<0.05$);且CGN肾功能不全组血清FN水平较CGN肾功能正常组血清FN表达水平降低明显($P<0.05$)。CGN本虚证型患者中,肺肾气虚证型患者血清FN表达水平降低最少;而在CGN标实证型患者中,湿热证患者血清FN水平降低最明显。此结果与国内一些研究结果并不完全一致,研究发现CGN患者肺肾气虚、脾肾阳虚、肝肾阴虚各证型间血浆FN值无明显差异,而伴有血瘀、湿热兼证的CGN患者血浆FN值明显低于无血瘀、湿热兼证的患者^[9]。

Col IV作为一种异常的间质基质成分,有研究认为慢性肾小球疾病肾功能正常期已出现早期纤维化病变^[10]。本研究显示,CGN患者血清Col IV水平均较正常对照组明显升高($P<0.05$);且CGN肾功能不全组血清Col IV水平较CGN肾功能正常组血清Col IV表达水平升高明显($P<0.05$)。肾功能正常组中医本虚证各证型患者血清Col IV水平差异均无统计学意义($P>0.05$);在肾功能不全组本虚证各证

(下转第607页)

吐、便秘，舌质暗红、苔厚腻。针对病机，多以五苓散或猪苓汤化裁，茯苓甘、淡、平，利水渗湿之力强，配伍泽泻、猪苓，加大利水功效；如有腹胀者，加用大腹皮、厚朴；伴有喘憋者，加用葶苈子；大便秘结者，加用大黄、虎杖、决明子等清热通便之品，可促进毒素从肠道排出。此外，患者常有皮肤瘙痒，多为水湿浊邪阻于腠理，玄府不畅所致，多加用乌梢蛇、蝉蜕等药，效果明显。

3 抗炎治疗贯穿始终

慢性肾功能衰竭过程中，患者始终存在着微炎症反应，微炎症状态的存在，使慢性肾功能衰竭患者并发症出现较早，微炎症状态是肾功能恶化的重要因素^[3]。这里所指的炎症是一种轻微的慢性炎症状态，临床上往往没有明显症状^[4]。因此，抗炎治疗应贯穿于治疗该病的始终。然而大多数清热解毒之品，苦寒伤胃，清热伤阴，导致在治疗该病的过程中，常常是得不偿失，给患者造成了一些不必要的痛苦，甚者使得病机因失治、误治变得更加复杂，不容易掌控。因此，根据多年临床经验，张老师筛选出一些清热抗炎之品，如连翘、白花蛇舌草、胡黄连、六月雪等，应用于临床，清热而不伤阴，苦寒而不伤胃。

4 典型病例

高某，女，65岁，主诉：纳差，恶心、呕吐，全身乏力，伴腰痛1年余。患者于2005年3月无明显诱因出现恶心、呕吐，继而全身乏困无力，经休息后未见明显缓解。自服抗生素、健脾药，无明显改善。后经陕西省某医院检查，诊断为慢性肾功能衰竭（尿毒症期）。患者面色晦暗，精神欠佳，呈肾衰面容，双下肢

中度浮肿。实验室检查：红细胞 $2.35\times 10^{12}/L$ ，血红蛋白68g/L，尿素氮33.5mmol/l，肌酐608.8μmol/l。中医诊断：关格，脾肾阳虚型；西医诊断：慢性肾功能衰竭（尿毒症期），肾性贫血。建议患者住院治疗，但患者因经济原因，要求在门诊治疗。治疗以真武汤化裁：（制）附子10g，干姜9g，茯苓15g，白术12g，丹参15g，川牛膝12g，六月雪40g。兼水肿，加桑白皮15g，猪苓12g；腰膝酸软，加杜仲15g，怀牛膝12g，桑寄生12g；伴大便秘结，加虎杖15g，何首乌20g，熟大黄12g；伴乏困无力，加西洋参12g，黄芪20g；瘀血重，加水蛭4g，蜈蚣1条。经治1年零9个月，患者未进行血液透析，自诉倦怠乏力较前明显减轻，无恶心、呕吐，无胸闷气短，双下肢水肿较前缓解，每日尿量达1300~1500ml。实验室检查：红细胞 $2.77\times 10^{12}/L$ ，血红蛋白84g/L，尿素氮24.7mmol/l，肌酐576.3μmol/l。随访至2010年8月，间断应用中药，一般情况尚可。

参考文献

[1]王吉耀，廖二元，胡品津.内科学[M]，北京：人民卫生出版社，2003：628。
[2]吕兰薰，顿宝生，赵和熙.中药药理与临床新用[M]，西安：陕西人民出版社，2001：388—389。
[3]王鸿泰，李秀珍，李捷.微炎症状态对慢性肾功能衰竭非透析患者肾功能影响的研究[J].现代中西医结合杂志，2007，16（22）：3131—3132。
[4]谢恺庆，张绍峰，杨海波，等.非透析慢性肾功能衰竭患者的微炎症反应与肾功能的关系[J].临床荟萃，2005，20（14）：791—792。

（收稿日期：2010-09-20；修回日期：2010-11-10）

【编辑：洪涛】

（上接第584页）

型中脾肾阳虚证型患者血清ColⅣ表达水平较其他证型明显增高（ $P<0.05$ ）；血瘀证型患者在CGN中医标实证各证型患者血清ColⅣ水平最高。总之，本研究提示，CGN中医证型与血清相关纤维化指标FN、ColⅣ水平可能存在一定的相关性。

参考文献

[1]Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis [J]. Pediatr Nephrol, 2000, 15(3-4) : 290-301。
[2]王海燕，郑法雷，刘玉春，等.原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J].中华内科杂志，1993，32(2) : 131。
[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，2002：192。
[4]第二届全国中医肾脏病学术会议.慢性肾炎辨证分型、诊

断、疗效评定标准[J].陕西中医，1988，9(1) : 封4。
[5]Zeisberg M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(11) : 1819-1834。
[6]Liu Y. Renal fibrosis: New insight into the pathogenesis and therapeutics [J]. Kidney Int, 2006, 70(1) : 213-217。
[7]曾妮，刘虹，刘伏友.原发性肾小球疾病诊治进展[J].国际泌尿系统杂志，2007，27(3) : 403-407。
[8]司博林，王晓明，申瑞芳.血清中几种胶原浓度对肾组织纤维化的诊断价值[J].江苏大学学报（医学版），2003，13(2) : 104-107。
[9]邓银泉. CGN 辩证论治与血浆纤维连接蛋白的关系[J].辽宁中医杂志，1998，25(3) : 103-104。
[10]董兴刚，徐郁杰.肾小球基膜Ⅳ型胶原研究进展[J].国外医学泌尿系统分册，1996，16(4) : 150-152。
（收稿日期：2010-06-13；修回日期：2010-12-30）
【编辑：邓媛】