

中医药治疗慢性肾脏疾病矿物质和骨代谢异常相关信号通路研究进展

郭星云^{1,2}, 张宁^{1*}, 柳诗意^{1*}

(1. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102;

2. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 中医药在治疗慢性肾脏病矿物质和骨代谢异常(CKD-MBD)具有一定优势,近年来出现许多中药复方及中药单体治疗CKD-MBD的研究。通过文献检索发现,中药治疗CKD-MBD相关通路的机制研究中,以中药自拟复方研究为主,作用途径涉及纤维细胞生长因子23/Klotho(FGF23/Klotho)信号通路、Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路、核转录因子- κ B受体活化因子/核转录因子- κ B受体活化因子配体/骨保护素(RANK/RANKL/OPG)系统等多条信号通路,中药能通过调节此系列信号通路改善钙磷代谢、骨代谢紊乱、调控炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和自噬,从而治疗CKD-MBD。该文将对这些信号通路和中药治疗CKD-MBD在作用机制领域取得的研究成果进行介绍,以期对中药治疗CKD-MBD的相关研究提供思路和参考。

[关键词] 慢性肾脏病矿物质和骨代谢异常(CKD-MBD); 血管钙化; 纤维细胞生长因子23/Klotho(FGF23/Klotho)信号通路; Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路; 核转录因子- κ B受体活化因子配体/核转录因子- κ B受体活化因子/骨保护素(RANK/RANKL/OPG)信号通路; 中医; 中药

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R2-031;R586 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)12-0248-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230590

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221202.1123.002.html>

[网络出版日期] 2022-12-02 15:07:12

Traditional Chinese Medicine Intervenes in Signaling Pathways Associated with CKD-MBD: A Review

GUO Xingyun^{1,2}, ZHANG Ning^{1*}, LIU Shiyi^{1*}

(1. Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Traditional Chinese medicine (TCM) has certain advantages in the treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). In recent years, there have been many studies on the treatment of CKD-MBD by Chinese medicinal compounds and monomers. As revealed by literature retrieval, the research on the mechanism of Chinese medicine in intervening in signaling pathways related to CKD-MBD was mainly based on self-made Chinese medicinal compounds, and the action pathways involved fibroblast growth factor 23/Klotho (FGF23/Klotho) signaling pathway, Wnt/ β -catenin signaling pathway, receptor activator of nuclear factor- κ B/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand/osteoprotegerin (RANK/RANKL/OPG) system, and other signaling pathways. TCM can improve calcium and phosphorus metabolism and bone metabolism

[收稿日期] 2022-08-29

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(C12021A01609);国家自然科学基金青年基金项目(81904156);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(ZZ14-YQ-021)

[第一作者] 郭星云, 硕士, 从事中医药治疗肾病、内分泌疾病研究, E-mail: guoxy9722@163.com

[通信作者] * 张宁, 博士, 教授, 从事中医药治疗肾病、内分泌疾病研究, E-mail: znice3927@126.com;

* 柳诗意, 博士, 副主任医师, 从事中医药治疗肾病、内分泌疾病研究, E-mail: liushiyi928@163.com

disorder, and regulate inflammatory reaction, oxidative stress, apoptosis, and autophagy by regulating this series of signaling pathways for the treatment of CKD-MBD. This paper introduced the research results of these signaling pathways and the mechanism of TCM in the treatment of CKD-MBD in order to provide ideas and references for the related research of Chinese medicine in the treatment of CKD-MBD.

[Keywords] chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD); vascular calcification; fibroblast growth factor 23/Klotho (FGF23/Klotho) signaling pathway; Wnt/ β -catenin signaling pathway; receptor activator of nuclear factor κ B/receptor activator of nuclear factor κ B ligand/osteoprotegerin (RANK/RANKL/OPG) signaling pathway; traditional Chinese medicine; Chinese medicine

慢性肾脏病矿物质和骨代谢异常(CKD-MBD)是指由于慢性肾脏病(CKD)所致的矿物质与骨代谢紊乱和血管异常综合征,可造成骨骼、血管和软组织钙化的病变,严重降低了患者的生活质量、增加心血管事件风险^[1]。在中国,成人CKD的患病率为13.4%^[2]。当进展到终末期肾病时,几乎所有CKD患者都患有矿物质和骨异常^[3]。CKD-MBD的发病机制与肾功能下降导致的钙磷代谢紊乱和继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)密切相关^[4],这种代谢紊乱微环境能够影响机体的骨代谢和血管平滑肌细胞(VSMCs)的表型转化,使得成骨-破骨过程异常、VSMCs向具有合成骨基质蛋白功能的成骨样细胞表型转化,导致肾性骨营养不良(ROD)和CKD血管钙化(VC)的发生,其中,VC的发生伴随VSMCs标记蛋白[α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、平滑肌22 α 蛋白(SM22 α)]表达下调及成骨细胞标记蛋白[如骨形成发生蛋白-2(BMP-2)、Runt相关转录因子2(Runx2)、Osterix蛋白]表达上调^[5-6]。目前临床上对CKD-MBD的治疗多以对症治疗为主,使用药物、透析替代治疗和甲状旁腺切除术等方法以改善钙磷代谢、骨代谢指标,预防和延缓VC发生^[7]。而目前有许多中药复方及其有效成分研究对于治疗CKD-MBD效果确切,且在改善患者症状和提高生活质量等方面具有一定的优势。中医根据CKD-MBD出现的多系统症状,将其归属于“骨痿”“虚劳”“脉痹”等范畴,病机主要为本虚标实,本虚为主要方面,可责之于肾、脾、肝三脏;标实则主要为瘀血、痰湿、浊毒,邪实结于脉管经络从而为病^[8]。通过文献检索发现,目前中医药治疗CKD-BMD的临床与实验研究与多个信号通路相关,以纤维细胞生长因子23/Klotho(FGF23/Klotho)信号通路、Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)受体活化因子/NF- κ B受体活化因子配体/骨保护素(RANK/RANKL/OPG)系统及相关分子为主,这些信号通路对钙磷代谢、骨代谢和VSMCs成骨分化

具有调节作用。本文将介绍这些信号通路和中药治疗CKD-MBD在作用机制领域取得的研究成果,以期对中药治疗CKD-MBD的相关研究提供思路和参考。

1 CKD-MBD相关信号通路

1.1 FGF23/Klotho 信号通路 FGF23/Klotho轴在CKD-MBD中对钙磷代谢、骨代谢及VC的发生起重要作用。FGF23主要由成骨细胞及骨原细胞分泌,可作用于肾脏近端小管的钠-磷协同转运蛋白(NaPi),抑制肾脏对磷的重吸收^[9]。同时,FGF23还可抑制1,25二羟基维生素D[1,25(OH)₂D₃]的合成^[10]。在CKD早期,FGF23通过下调NaPi维持骨矿物质代谢平衡,避免高磷血症,发挥心血管保护作用;而CKD晚期,FGF23作用减弱,造成矿物质在血管壁沉积和VC的发生发展^[9]。

Klotho是一种跨膜蛋白,对FGF23具有组织特异性,通过协助FGF23与靶器官(如肾脏和甲状旁腺)的FGF受体(FGFR)结合发挥作用。Klotho不仅可依赖于FGF23促进肾脏排磷^[11],实验证明可溶性Klotho还可直接调节肾脏中的钙和磷排泄,并通过调节1- α 羟化酶活性和甲状旁腺激素(PTH)、FGF23的分泌,参与骨与矿物质代谢^[12]。Klotho可以减轻VC,重组Klotho可以通过降低VSMCs和血管内皮细胞的氧化应激和凋亡,减少VSMCs钙化并维持其收缩表型^[13]。

1.2 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin通路在骨髓间充质干细胞、软骨细胞和骨细胞中表达,可通过对成骨细胞和破骨细胞的生物学功能调节来影响骨重塑,促进骨形成,也与VC有关^[14-16]。最近亦有研究报道了Wnt/ β -catenin通路抑制剂在CKD-MBD发病机制中的作用。硬化蛋白(SOST)、Dickkopf1(Dkk1)均为Wnt/ β -catenin通路的重要抑制剂,可通过降低成骨细胞活性、增加破骨细胞活性而抑制骨生成^[17]。而SOST和Dkk1对VC影响的具体机制仍需进一步研究。在小鼠CKD模型中,

SOST能通过抑制BMP-2,减轻VSMCs的成骨细胞转分化^[18];而动物实验表明Dkk1可能与VC有关,使用Dkk1单克隆抗体可以抑制CKD-MBD大鼠的VC^[19]。临床研究方面,CKD患者SOST与VC、CVD呈负相关,SOST可能是VC和CVD的保护性因素^[20-21],但也存在与此结论有争议的结果,研究发现CKD患者血清SOST水平与腹主动脉钙化呈正相关,ESRD患者的高水平骨SOST可以作为预测VC发生的指标^[22-23];Dkk1对VC的作用影响也尚无定论,LEE等^[24]研究表明在透析患者中,Dkk1与动脉钙化程度呈负相关,但另有研究发现DKK1水平与患者动脉钙化无明显联系^[20]。

1.3 RANK/RANKL/OPG 信号通路 RANK/RANKL/OPG系统在维持体内骨形成与骨吸收平衡中发挥重要作用。骨组织中的成骨细胞和骨细胞合成并分泌RANKL,RANKL与骨髓来源的破骨细胞祖细胞中的跨膜受体RANK结合,启动破骨细胞的成熟、活化和骨的再吸收过程,从而促进骨丢失。成骨细胞分泌的OPG则是RANKL的一种可溶性诱饵受体,可阻止RANKL与RANK的结合,从而减弱破骨细胞的生成。PTH是RANK/RANKL/OPG系统的主要调节分子之一,可通过诱导成骨细胞合成RANKL和下调OPG的产生,促进破骨细胞生成和骨吸收,调节骨重塑^[25]。

RANK/RANKL/OPG系统还是连接骨骼系统与血管系统间的一个重要桥梁。动物实验结果显示RANKL的增加或OPG的减少会促进VC^[26-27]。然而临床研究与实验研究得出的结论不同,临床数据均显示OPG与VC的增加相关^[28-29]。因此RANK/RANKL/OPG系统对VC的调节机制仍需更

多研究阐明。

2 中药治疗CKD-MBD作用机制

2.1 中药治疗CKD-MBD作用机制研究分析 目前在中药治疗CKD-MBD的研究中,以临床试验较多,研究对象以CKD 3~5期及透析患者为多,临床试验的一部分试验的纳入对象为与中药复方治法对应的中医证型的患者,体现了中医辨证施治的特点;主要选用中药复方干预为主;动物实验多选择CKD-MBD的大鼠、小鼠模型,造模方法以肾切除、高磷饮食和腺嘌呤饮食这几种方法相结合为主,部分实验还观察了肾纤维化、主动脉钙化结节等组织的病理变化;体外细胞实验研究对象以中药单体研究为主,体外实验模型主要采用大鼠、小鼠、人的肾组织、骨组织和动脉平滑肌分离出来的原代细胞进行研究,或使用化学试剂诱导平滑肌细胞细胞系。

2.1.1 中药复方和中成药治疗CKD-MBD作用机制研究 目前在中药治疗CKD-MBD的研究中,以基于临床经验而自拟的复方研究为主。根据中医目前对CKD-MBD的病因病机认识,治疗以扶正祛邪为治疗原则,其核心治法包括补肾壮骨、活血通络、化痰泄浊等,主要施用补益肾、脾、肝三脏之品,如熟地黄、补骨脂、牛膝、山药、黄芪、白术等,驱邪则多用活血药、祛湿药、泻下药及清热药等,如川芎、丹参、泽泻、大黄等。中药复方主要通过降低血清FGF23、提高血清Klotho、下调Wnt/ β -catenin信号通路、调节OPG/RANK/RANKL系统(临床试验和动物实验结果存在差异)等作用机制治疗CKD-MBD。中成药治疗CKD-MBD包括尿毒清、快胃片等。中药复方和中成药治疗CKD-MBD的主要作用机制见表1。

表1 中药复方和中成药对CKD-MBD的作用机制

Table 1 Mechanism of action of traditional Chinese medicine and traditional Chinese patent medicines and simple preparations on CKD-MBD

名称	药物组成	研究对象/研究模型	相关指标与通路
补肾泄浊方	补骨脂、骨碎补、石斛、熟地黄、杜仲、干姜、海螵蛸、大黄、泽泻等	CKD 3~5期的CKD-MBD患者	下调ALP,上调Klotho、25(OH)D ₃ ^[30]
温阳通络泄浊方	炮附片、淫羊藿、当归、丹参、红花、大黄	脾肾阳虚合并瘀血证的透析患者	下调FGF23、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高敏C反应蛋白(hsCRP),上调Klotho ^[31]
蓉黄颗粒	肉苁蓉、牛膝、蒲公英、六月雪、生大黄、茯苓、姜竹茹、桃仁、甘草	非透析CKD 3~5期的CKD-MBD肾虚湿热证患者	下调FGF23、FGFR,上调Klotho ^[32] ;下调 β -catenin、SOST ^[33] ;下调RANKL、碱性磷酸酶(ALP),上调OPG ^[34] ;下调Wnt3a,上调DKK1 ^[35]
补肾活血方	补骨脂、熟地黄、生黄芪、狗脊、川断、丹参、当归、酒大黄	腺嘌呤联合高磷灌胃大鼠	下调主动脉ALP,上调主动脉OPG、 α -SMA ^[36] ,抑制BMP-2/Runx2/Osterix ^[37] ;下调主动脉ALP、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3),上调 α -SMA、Bcl-2、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR) ^[38] ;上调MGP、BMP-7、 α -SMA ^[39]

续表 1

名称	药物组成	研究对象/研究模型	相关指标与通路
		高磷/高钙刺激大鼠 VSMCs 细胞株 (A7r5)	下调 RANKL、ALP, 上调 OPG, 抑制 BMP-2/Runx2/Osterix 通路 ^[40] ; 下调主动脉 ALP、Bax、Caspase-3、Beclin-1、主动脉微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3) II/LC3 I, 上调 α -SMA、Bcl-2、mTOR、磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt) ^[41]
		胎鼠颅骨成骨细胞	上调成骨细胞 ALP、OC ^[42-43]
		小鼠成骨细胞 MC3T3-E1	上调成骨细胞 ALP、I 型前胶原羧基端肽 (PICP) ^[44]
		肾性骨病透析患者	下调骨特异性碱性磷酸酶 (BALP) ^[45-46]
加味六味地黄汤	熟地黄、山茱萸、山药、黄芪、桂枝、丹参、泽泻、茯苓、丹皮、淫羊藿、大黄	单侧输尿管梗阻大鼠	下调 FGF23, 抑制 Wnt4/ β -catenin ^[47]
		CKD 3~4 期脾肾两虚、湿毒内蕴证患者	下调 RANKL、ALP, 上调 OPG ^[48]
		高磷联合腺嘌呤大鼠	下调 FGF23、肾 FGF23、骨 FGF23, 上调 1,25(OH) ₂ D ₃ 、骨组织 Klotho ^[49]
肾络宁风颗粒	黄芪、党参、防风、制大黄、仙灵脾、当归、川芎、白芍、白术、土茯苓、熟地黄	5/6 肾切除联合高磷饮食大鼠	下调骨 FGF23、PINP, 上调肾 Klotho、BMP7, 抑制肾 Wnt/ β -catenin 通路 ^[50]
保肾汤	黄芪、白术、丹参、当归、大黄、泽泻、葶苈子、土茯苓、茯苓、牡蛎、竹茹	高通量透析的尿毒症患者	下调 OPG、BMP-2 ^[51]
实脾固肾化癥方	生黄芪、党参、炒白术、补骨脂、淫羊藿、桑螵蛸、覆盆子、金樱子、菟丝子、山萸肉、僵蚕、牛膝、金钱草、炒地龙、川芎	CKD-MBD 脾肾气虚型患者	下调 FGF23 ^[52]
和肾络颗粒	当归、川芎、白芍、白术、制大黄、六月雪、土茯苓、海藻、葫芦巴	CKD 4~5 期的 CKD-MBD 患者	下调 FGF23, 上调 Klotho ^[53]
益肾排浊方	生黄芪、党参、山药、熟地黄、土茯苓、猫爪草、六月雪、熟大黄等	CKD 2~5 期肾虚湿浊证患者	下调 FGF23, 上调 Klotho ^[54]
益肾泄浊汤	熟地黄、骨碎补、泽泻、海螵蛸、石斛、杜仲、大黄、补骨脂、干姜等	CKD 3~5 期肾虚湿浊证患者	下调 FGF23, 上调 Klotho ^[55]
益肾理血泄浊汤	菟丝子、骨碎补、山萸肉、当归、川芎、川牛膝、黄芪、党参、茯苓、六月雪、生龙骨、生牡蛎、葛根	非透析 CKD 3~5 期脾肾阳虚、血瘀湿浊证患者	下调 FGF23 ^[8]
健脾补肾通络方	黄芪、黄精、杜仲、当归、丹参、葛根、川芎、夏枯草、白蒺藜、白芥子、制大黄	非透析 CKD 3~5 期有血管钙化且符合脾肾气虚兼血瘀证的患者	上调 Klotho, 下调 hsCRP、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血肌酐(Scr)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG) ^[56]
固本祛浊方	生地黄、党参、黄芪、海螵蛸、茯苓、炒白术、龙骨、牡蛎、狗脊、杜仲	维持性透析并发高磷血症的 CRF 患者	下调 FGF23、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶 4 (Nox4), 上调 Klotho、胎球蛋白 A ^[57]
固本泄浊方	黄芪、生地黄、党参、枸杞子、巴戟天、当归、丹参、水蛭、大黄、泽兰、益母草、石韦、车前子、甘草	尿毒症透析患者	下调 BALP、OPG、 β_2 -MG ^[58]
通淋汤	熟地黄、黄芪、墨旱莲、山茱萸、山药、茯苓、附子、泽泻、肉桂、牡丹皮、五味子	尿毒症透析患者	下调 BMP-2、OPG ^[59]
补肾壮骨汤	党参、黄芪、熟地黄、补骨脂、当归、白术、牛膝、丹参、山茱萸、制龟板、鹿角胶、生大黄	尿毒症透析患者	下调 BALP、OPG ^[60]
肾安颗粒	淫羊藿、黄芪、大黄	5/6 肾切除加高磷饮食大鼠	上调骨 OPG, 下调 ALP ^[61] ; 上调骨 BMP-7 ^[62] ; 下调骨 FGF23 ^[63]
尿毒清颗粒	大黄、黄芪、川芎、丹参等	5/6 肾切除加高磷饮食大鼠	上调 OPG、下调 RANKL、IL-6、TNF- α ^[64]
		CKD 5 期 CKD-MBD 患者	下调 FGF23 ^[65] , 上调 PINP、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)
快胃片	海螵蛸、煅白矾、白及、醋延胡索、甘草	CKD G3a~G5 期、CKD G5D 期高磷血症患者	下调 FGF23、ALP, 上调 1,25(OH) ₂ D ₃ ^[66-67]
		5/6 肾切除加高磷饮食大鼠	-

2.1.2 中药单体和单味中药治疗CKD-MBD作用机制 与复方和中药单药相比,中药单体活性成分单一,作用机制明确,在基础研究中具有一定优势。目前已有将中药单体如黄芪皂苷、褐藻糖胶等应用于改善CKD-MBD的研究,见表2。其中,细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)/糖皮质激素调节激酶1(SGK1)/钠氢交换调节因子1(NHERF1)/钠磷协同转运蛋白2a(NaPi2a)信号通路是FGF23/Klotho的下游通路,在CKD-MBD中,FGF23能通过Klotho依赖性激活ERK1/2和SGK1,导致NHERF1磷酸化、NaPi2a内化和降解,从而抑制近端肾小管上皮细胞对磷的重吸收^[68];转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/

Sma和Mad相关蛋白(Smad)信号通路是TGF- β 经典途径调控肾纤维化进展的重要方式,过度表达的TGF- β_1 能直接诱导细胞外间质的产生或直接作用于肾驻留细胞,导致肾纤维化^[69]。因此,抑制TGF- β_1 /Smad通路可能通过减轻肾纤维化和改善肾功能的方式,调节CKD-MBD中的钙磷代谢紊乱^[70-71]。研究发现,NF- κ B信号通路是慢性炎症反应中重要的通路,TNF- α 、IL-6等均是该通路激活转录下游的重要炎症反应因子,NF- κ B信号通路的激活能通过促进炎症反应和氧化应激,介导VSMCs转分化为成骨样细胞,因此抑制NF- κ B信号通路可抑制VSMCs成骨转分化,发挥对VC保护作用^[72]。

表2 中药单体对CKD-MBD的作用机制

Table 2 Mechanism of traditional Chinese medicine monomers on CKD-MBD

中药	单体成分	研究对象/研究模型	相关指标与通路
海藻	褐藻糖胶(fucoidan)	腺嘌呤给药和单肾切除术诱导CKD-MBD大鼠模型;小鼠NRK-52E细胞	上调Klotho、ERK1/2、VD3,下调NHERF1、NaPi2a ^[68]
黄芪	黄芪皂苷(astragaloside)	5/6肾脏切除术腹膜透析大鼠	肾组织中TGF- β_1 、p-Smad3蛋白表达下调 ^[71]
银杏叶	EGb761	高磷诱导建立残肾大鼠慢性肾脏病血管钙化模型;高磷诱导大鼠VSMCs	下调主动脉NF- κ B p65、Runx2、ALP、线粒体活性氧(ROS),上调 α -SMA ^[72]
红花	羟基红花黄色素A (hydroxysafflor yellow A)	高磷诱导A7r5	下调ALP、Runx2、RANKL、TLR4、TNF- α 、IL-8、IL-1 β 、IL-6和p-p65/p65、丙二醛(MDA),上调 α -SMA、ROS和SOD ^[73]

2.2 中药通过改善钙磷代谢和骨代谢紊乱治疗CKD-MBD CKD-MBD患者持续高磷血症、低钙血症状态可导致SHPT、骨代谢紊乱和VSMCs的成骨表型转化,因此改善钙磷代谢紊乱是治疗CKD-MBD的重要举措。以上研究中,中药主要通过降低血清FGF23、提高血清Klotho水平,以促进机体对磷的代谢、钙的重吸收及抑制PTH的负反馈调节,而维持钙磷稳态,对ROD骨质疏松和VC的防治起积极作用。

骨代谢异常是CKD-MBD发生发展的中心环节。中药可通过上调OPG、Dkk1、BMP-7的表达,下调RANKL、Wnt、 β -catenin、SOST、BMP-2,改善ALP、OC、组织蛋白酶K(CTSK)、基质Gla蛋白(MGP)、I型前胶原N端前肽(PINP)、PICP、 β -CTX等骨代谢指标,减少骨质破坏,治疗CKD骨重塑和骨转换异常。另外,中药对这些分子的调节作用也能抑制VSMCs向成骨样细胞转化和基质矿化,从而延缓VC的进展。

2.3 中药通过调控炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和自噬治疗CKD-VC 慢性炎症反应普遍存在于CKD、ESRD患者中,而近年的研究表明,炎症在VC的发病机制中发挥重要作用,在分子水平上,由浸

润血管的巨噬细胞或T淋巴细胞受外界刺激可产生TNF- α 、IL-6等促炎症因子,引起血管内皮细胞(EC)或VSMCs的分化^[74-75]。中药能通过抑制这些炎症因子抑制VC^[56-57]。此外,实验表明尿毒清可上调OPG、下调RANKL、IL-6、TNF- α 水平减轻慢性肾衰竭大鼠主动脉钙化,作用机制可能与IL-6、TNF- α 对OPG/RANKL/RANK系统的调控有关^[64]。温阳通络泄浊方可降低透析患者TC、LDL-C、冠状动脉积分和心脏瓣膜钙化率,推测该方可能通过改善血脂代谢紊乱、减少血管壁的脂质异常沉积,而缓解炎症反应和EC损伤^[31]

氧化应激促进血管钙化主要因为其促进细胞内Runx2、ALP等促钙化因子的表达^[76]。银杏叶的单体成分EGb761可通过减少高磷诱导大鼠VSMCs细胞内和线粒体活性氧自由基(ROS)的产生来抑制VSMCs钙沉积^[72]。红花的提取物羟基红花黄色素A可通过抑制氧化应激反应和抑制炎症反应,延缓高磷诱导的VSMCs钙化的过程^[73]。

细胞凋亡促进血管钙化的发生发展,VSMCs凋亡或坏死后产生的凋亡小体和基质囊泡可导致基质钙化,这种基质钙化可能成为VC的成核位点^[77]。细胞自噬则在抑制VSMCs成骨分化、诱导

ROS产生和细胞凋亡的过程中发挥重要作用^[78]。石凯峰等^[41]发现,补肾活血方能下调CKD-VC动物和细胞模型的Bax、Caspase-3,上调自噬相关蛋白mTOR,从而抑制VSMCs钙化,改善VC^[41]。

3 总结

综上所述,FGF23/Klotho信号通路、Wnt/ β -catenin信号通路、RANK/RANKL/OPG信号通路等均是中药治疗CKD-MBD的作用途径,其中FGF23/Klotho通路主要在调节钙磷代谢中发挥作用,而Wnt/ β -catenin通路和RANK/RANKL/OPG系统则与骨代谢平衡和VSMCs成骨分化有关,涉及的关键基因还有PTH、SOST、DKK1、BMP-2、Runx2、IL-6、TNF等。中药因其多通路、多靶点等特性能够从改善肾功能、钙磷代谢和骨代谢紊乱,减轻炎症反应、细胞自噬和氧化应激水平等方面治疗CKD-MBD。

但目前中药治疗CKD-MBD机制研究仍存在许多问题:多数研究体现的是中药复方中所有药物的整体协同作用,而针对中药单体治疗CKD-MBD的机制研究较少,且中药复方缺乏基础的药效及机制研究;CKD-MBD的发病涉及到骨骼与心血管2个系统,且目前信号通路与相关蛋白对不同系统的作用机制尚不完全清楚,但目前中药研究对反映骨骼和心血管系统相关指标的检测尚有欠缺。因此,为了丰富和改进中药治疗CKD-MBD临床实践,并探索中药治疗CKD-MBD的具体调控机制,未来可增加对单味中药和中药提取物的研究;在中药临床试验有效的前提下,明确单味中药和复方药效成分;设计合理的体内、体外实验探索和验证潜在的作用机制;借助前沿技术对骨和血管系统产生的效应进行全面评估,以避免在治疗一个系统疾病时可能对另一系统造成不利影响。由此,更好地诠释中药治疗CKD-MBD的科学内涵。

当前有研究显示磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路在CKD肾小管间质损伤^[79]及肾脏纤维化^[80]中发挥重要作用,可调节成骨细胞和破骨细胞的形成与分化^[81-82],亦是促进CKD血管钙化的重要途径。补肾活血方可能通过调控外泌体microRNA-32介导的下游蛋白酪氨酸磷酸酶基因(PTEN)/PI3K/Akt信号通路,抑制CKD中VSMCs向成骨细胞表型转化,从而抑制CKD大鼠VC(数据未发表)。因此对中药调控外泌体和PI3K/Akt通路的研究可能为CKD-MBD治疗提供新的视角。

[参考文献]

- [1] 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1): 52-57.
- [2] 康阳阳, 刘章锁, 刘东伟. 中国成人慢性肾脏病患者率荟萃分析[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(9): 785-789.
- [3] MULA-ABED W A. Estimated glomerular filtration rate (eGFR): A serum creatinine-based test for the detection of chronic kidney disease and its impact on clinical practice [J]. Oman Med J, 2012, 27(4): 339-340.
- [4] SEIFERT M E, HRUSKA K A. The kidney-vascular-bone axis in the chronic kidney disease-mineral bone disorder[J]. Transplantation, 2016, 100(3): 497-505.
- [5] 程海涛, 张晓暄, 李银辉. 肾性骨病发病机制研究及进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(10): 1550-1554.
- [6] LIU S, ZHANG N. Narrative review of exosomes: Novel players in vascular calcification of chronic kidney disease [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(12): 13002-13008.
- [7] 程焕, 唐跃中, 简桂花, 等. 慢性肾脏病继发钙磷代谢紊乱的治疗研究进展[J]. 世界临床药物, 2017, 38(9): 647-648, 后插1, 后插3.
- [8] 马银雪. 益肾理血泄浊汤对CKD-MBD的影响及临床评价[D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [9] ZOPPELLARO G, FAGGIN E, PUATO M, et al. Fibroblast growth factor 23 and the bone-vascular axis: Lessons learned from animal studies [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(1): 135-144.
- [10] ISAKOVA T. Fibroblast growth factor 23 and adverse clinical outcomes in chronic kidney disease [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2012, 21(3): 334-340.
- [11] KURO-O M. Overview of the FGF23-Klotho axis [J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(4): 583-590.
- [12] SAKAN H, NAKATANI K, ASAI O, et al. Reduced renal α -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86301.
- [13] EVENEPOEL P, OPDEBEECK B, DAVID K, et al. Bone-vascular axis in chronic kidney disease [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2019, 26(6): 472-483.
- [14] CARRILLO-LÓPEZ N, PANIZO S, ALONSO-MONTES C, et al. High-serum phosphate and parathyroid hormone distinctly regulate bone loss and vascular calcification in experimental chronic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(6):

- 934-941.
- [15] LIAO R, WANG L, LI J, et al. Vascular calcification is associated with Wnt-signaling pathway and blood pressure variability in chronic kidney disease rats [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2020, 25(3):264-272.
- [16] RASHDAN N A, SIM A M, CUI L, et al. Osteocalcin regulates arterial calcification via altered Wnt signaling and glucose metabolism [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(2):357-367.
- [17] 伍子贤,戴如璋,林少豪,等. 肾性骨病相关分子通路的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(1):146-151.
- [18] NGUYEN-YAMAMOTO L, TANAKA K I, ST-ARNAUD R, et al. Vitamin D-regulated osteocytic sclerostin and BMP2 modulate uremic extraskelatal calcification [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(13):e126467.
- [19] FANG Y, GINSBERG C, SEIFERT M, et al. CKD-induced wingless/integration1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(8):1760-1773.
- [20] YANG C Y, CHANG Z F, CHAU Y P, et al. Circulating Wnt/ β -catenin signalling inhibitors and uraemic vascular calcifications [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(8):1356-1363.
- [21] JEAN G, CHAZOT C, BRESSON E, et al. High serum sclerostin levels are associated with a better outcome in haemodialysis patients [J]. *Nephron*, 2016, 132(3):181-190.
- [22] WANG X R, YUAN L, ZHANG J J, et al. Serum sclerostin values are associated with abdominal aortic calcification and predict cardiovascular events in patients with chronic kidney disease stages 3-5D [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2017, 22(4):286-292.
- [23] QURESHI A R, OLAUSON H, WITASP A, et al. Increased circulating sclerostin levels in end-stage renal disease predict biopsy-verified vascular medial calcification and coronary artery calcification [J]. *Kidney Int*, 2015, 88(6):1356-1364.
- [24] LEE Y T, NG H Y, CHIU T T, et al. Association of bone-derived biomarkers with vascular calcification in chronic hemodialysis patients [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 452:38-43.
- [25] CARRILLO-LÓPEZ N, MARTÍNEZ-ARIAS L, FERNÁNDEZ-VILLABRILLE S, et al. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ β -catenin systems in CKD bone and cardiovascular disorders [J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 108(4):439-451.
- [26] BYON C H, CHEN Y. Molecular mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease: The link between bone and the vasculature [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13(4):206-215.
- [27] WEISS R M, LUND D D, CHU Y, et al. Osteoprotegerin inhibits aortic valve calcification and preserves valve function in hypercholesterolemic mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65201.
- [28] KRZANOWSKI M, KRZANOWSKA K, DUMNICKA P, et al. Elevated circulating osteoprotegerin levels in the plasma of hemodialyzed patients with severe artery calcification [J]. *Ther Apher Dial*, 2018, 22(5):519-529.
- [29] BARBU C G, ARSENE A L, FLOREA S, et al. Cardiovascular risk assessment in osteoporotic patients using osteoprotegerin as a reliable predictive biochemical marker [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):6059-6067.
- [30] 胡振奋,黄蔚霞,吴睿轩,等. 补肾泄浊法对慢性肾脏病3-5期患者中医证候及矿物质骨代谢的影响 [J]. *中国中医急症*, 2017, 26(11):2011-2014.
- [31] 钟建,唐农,史伟,等. 温阳通络泄浊方对维持性血液透析患者血管钙化的影响 [J]. *中医杂志*, 2016, 57(7):588-591.
- [32] 张芮. 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 [D]. 合肥:安徽中医药大学, 2018.
- [33] 邬墩彤. 蓉黄颗粒对非透析CKD-MBD肾虚湿热证患者血SOST、 β -catenin的影响 [D]. 合肥:安徽中医药大学, 2020.
- [34] 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.
- [35] 李燕. 蓉黄颗粒对非透析CKD-MBD肾虚湿热证患者血清DKK1、Wnt3a的影响 [D]. 合肥:安徽中医药大学, 2021.
- [36] 柳诗意,张宁,孟祥飞,等. 补肾活血方通过调节OPG/RANK/RANKL系统对慢性肾脏病大鼠血管钙化的抑制作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(5):1652-1658.
- [37] 柳诗意,张宁,孟祥飞,等. 补肾活血方通过调节BMP-2/Runx2/Osterix信号通路抑制慢性肾衰竭大鼠血管钙化的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(3):327-332.
- [38] 石凯峰,张宁,柳诗意,等. 补肾活血方通过调节Bcl-2/Bax凋亡相关蛋白对慢性肾脏病大鼠血管钙化的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(5):2188-2193.
- [39] 柳诗意,张宁,孟祥飞,等. 补肾活血方通过调节

- MGP、BMP-7因子对慢性肾脏病大鼠血管钙化的抑制作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(8): 672-676, 后插1.
- [40] 柳诗意. 补肾活血方干预慢性肾脏病大鼠血管钙化及A7r5细胞表型转化的实验研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
- [41] 石凯峰. 补肾活血方通过调控凋亡和自噬抑制慢性肾脏病大鼠血管钙化的作用及机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [42] 张宁, 刘世巍, 韩凤岳, 等. 补肾活血中药对体外培养成骨细胞增殖的影响[J]. 中国骨伤, 2004, 17(11): 659-661.
- [43] 张宁, 刘世巍, 韩凤岳, 等. 补肾活血中药对体外培养成骨细胞活性的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(1): 40-42.
- [44] 林越, 张宁, 刘世巍, 等. 补肾活血方对hPTH(1-34)干预下小鼠成骨细胞MC3T3-E1增殖及分化的影响[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(11): 3065-3068.
- [45] 张宁, 刘世巍, 任可, 等. 补肾活血法对肾性骨病患者全段甲状旁腺素与骨特异性碱性磷酸酶的影响[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2005, 12(4): 1-3.
- [46] 石玥, 张宁, 刘世巍, 等. 补肾活血法治疗肾性骨病60例临床观察[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(11): 782-785.
- [47] 黄仁发, 梁群卿, 邓鸣, 等. 加味六味地黄汤对UUO大鼠肾组织Wnt4/ β -catenin信号通路介导调控FGF-23的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(4): 285-289, 后插1, 后插2.
- [48] 刘雪频. 加味六味地黄汤对3-4期CKD脾肾两虚、湿毒内蕴证患者血清OPG、RANKL水平的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2020.
- [49] 郭华慧, 李美丹, 黄仁发, 等. 基于Klotho-FGF23轴探讨加味六味地黄汤对CKD-MBD模型大鼠骨保护作用的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24): 61-70.
- [50] 郝婧. 基于和络泄浊, 培土宁风法探讨和络宁风颗粒对慢性肾衰竭钙磷代谢紊乱的干预机制[D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [51] 葛红娣, 刘秀艳, 翟力军. 保肾汤对高通量血液透析尿毒症患者肾功能指标水平及血管钙化的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(8): 1491-1494, 1499.
- [52] 李珺, 王高强, 岳艳利, 等. 实脾固肾化痰方对CKD-MBD脾肾气虚证患者血清FGF23的影响[J]. 中医药学报, 2019, 47(5): 63-66.
- [53] 董晓坤. 和络泄浊法对慢性肾脏病-矿物质和骨代谢紊乱患者的临床观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [54] 黄玮玮. 益肾排浊方治疗慢性肾脏病肾虚湿浊证的疗效观察及对血清FGF23和Klotho蛋白的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [55] 吴睿轩, 胡振奋. 益肾泄浊汤联合基础治疗肾虚湿浊证慢性肾脏病3~5期疗效及对血清FGF23和Klotho蛋白及钙磷代谢的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 228-232.
- [56] 张璐芸, 邓跃毅, 陈万佳. 健脾补肾通络方对慢性肾脏病患者血管钙化及微炎症状态的影响[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 189-194.
- [57] 熊久红, 杨倩, 李娜, 等. 自拟固本祛浊方辅助治疗维持性血液透析患者高磷血症的效果观察[J]. 广西医学, 2022, 44(5): 521-525, 538.
- [58] 李芬, 封宝红. 固本泄浊方辅助血液透析对尿毒症患者肾功能、骨代谢的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(6): 80-82.
- [59] 李杨, 孙文, 周伟, 等. 通淋汤对尿毒症患者血管钙化因子BMP-2, OPG表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(18): 1959-1961, 1965.
- [60] 李楠, 邢慧平, 张勇慧, 等. 补肾壮骨汤辅助血液透析治疗尿毒症对患者肾功能和骨代谢水平影响的研究[J]. 新中医, 2019, 51(12): 128-131.
- [61] 邹新蓉, 王小琴, 王长江, 等. 肾安颗粒对肾性骨病模型大鼠骨组织骨保护素表达的影响[J]. 江苏中医药, 2014(7): 71-74.
- [62] 邹新蓉, 王小琴, 王长江, 等. 肾安颗粒对肾性骨病模型大鼠骨组织BMP-7表达及骨代谢的影响[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(4): 11-13.
- [63] 邹新蓉, 王小琴, 马晓红, 等. 肾安颗粒对ROD模型大鼠骨组织FGF-23表达及骨代谢的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2012, 12(9): 418-421.
- [64] 陈婧. 尿毒清对慢性肾衰竭大鼠主动脉钙化的影响[D]. 唐山: 华北理工大学, 2021.
- [65] 蔡源, 董俊武. 尿毒清颗粒联合复方 α 酮酸对CKD-MBD患者PINP、CTX及FGF23的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(2): 100-103.
- [66] 高莹. 快胃片治疗慢性肾脏病(G5D)高磷血症的临床观察及实验研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [67] 姬亚敏. 快胃片治疗慢性肾脏病(G3a-G5期)高磷血症的临床及实验研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [68] LIU B H, CHONG F L, YUAN C C, et al. Fucoidan ameliorates renal injury-related calcium-phosphorus metabolic disorder and bone abnormality in the CKD-MBD model rats by targeting FGF23-Klotho signaling axis[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 586725.
- [69] MENG X M, TANG P M, LI J, et al. TGF- β /Smad

- signaling in renal fibrosis [J]. *Front Physiol*, 2015, 6:82.
- [70] ZHANG Y, MENG X M, HUANG X R, et al. The preventive and therapeutic implication for renal fibrosis by targeting TGF- β /Smad3 signaling[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(13):1403-1415.
- [71] 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.
- [72] 李恩刚. 银杏叶提取物对高磷诱导的慢性肾脏病大鼠血管钙化作用的研究[D]. 济南:山东大学, 2016.
- [73] 韩怡然. 羟基红花黄色素 A 延缓高磷诱导的血管平滑肌细胞钙化及其机制研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2020.
- [74] SÁNCHEZ-DUFFHUES G, GARCÍA DE VINUESA A, VAN DE POL V, et al. Inflammation induces endothelial-to-mesenchymal transition and promotes vascular calcification through downregulation of BMPR2[J]. *J Pathol*, 2019, 247(3):333-346.
- [75] PANG H, XIAO L, LU Z, et al. Targeting androgen receptor in macrophages inhibits phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification by decreasing IL-6 expression [J]. *Vascul Pharmacol*, 2020, 130:106681.
- [76] LUONG T, SCHELSKI N, BOEHME B, et al. Fibulin-3 Attenuates phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification by inhibition of oxidative stress[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4):1305-1316.
- [77] YANG W, ZOU B, HOU Y, et al. Extracellular vesicles in vascular calcification[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 499:118-122.
- [78] PHADWAL K, FENG D, ZHU D, et al. Autophagy as a novel therapeutic target in vascular calcification[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206:107430.
- [79] HU H, HU S, XU S, et al. miR-29b regulates Ang II -induced EMT of rat renal tubular epithelial cells via targeting PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1):453-460.
- [80] DOU F, LIU Y, LIU L, et al. Aloe-emodin ameliorates renal fibrosis via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Rejuvenation Res*, 2019, 22(3):218-229.
- [81] KAWAMURA N, KUGIMIYA F, OSHIMA Y, et al. Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling[J]. *PLoS One*, 2007, 2(10):e1058.
- [82] ZHAO C, SUN W, ZHANG P, et al. miR-214 promotes osteoclastogenesis by targeting Pten/PI3K/Akt pathway[J]. *RNA Biol*, 2015, 12(3):343-353.

[责任编辑 王鑫]