

槐杞黄颗粒干预慢性肾脏病的机制与临床研究进展

郝娜^{1,2}, 刘洋^{1,2}, 郭璐萱^{1,2}, 杨洪涛^{1,2*}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381)

[摘要] 慢性肾脏病是由于各种因素导致的以肾脏结构损伤及功能障碍(病史>3个月)为主要临床特征的慢性疾病。传统中医将慢性肾脏病归属于“水肿”“癃闭”“虚劳”“关格”等范畴,其病机多归结为“本虚标实”,本虚为肺脾肾三脏亏虚,标实则为湿瘀互结,浊毒内蕴。槐杞黄颗粒是由槐耳菌质、枸杞子、黄精所组成的一类真菌类中成药,具有提升免疫力和保护肾功能等多种药理作用,临床普遍用于癌症、慢性肾脏病及呼吸系统等疾病的治疗。作者通过对既往的文献研究进行发掘整理后发现,槐杞黄颗粒可通过多种方式干预慢性肾脏病的进展,如保护肾小球足细胞、抑制肾小球系膜细胞增殖、抗肾间质纤维化、减轻肾脏炎症反应、抗氧化应激、调控肾脏细胞凋亡及调节免疫系统功能等。临床中槐杞黄颗粒的应用常常建立在西医常规治疗的基础之上,在儿童肾病综合征、糖尿病肾病、过敏性紫癜性肾炎、免疫球蛋白A(IgA)肾病、慢性肾衰竭等多种慢性肾脏病的治疗中均取得了显著疗效。目前,多位学者对槐杞黄颗粒干预慢性肾脏病的机制和临床治疗进行了深入的探索,也取得了不错的成果,但近年来却少有学者对其作详尽的归纳整理,因此笔者基于槐杞黄颗粒干预慢性肾脏病的机制和临床研究两方面对现有的资料进行归纳整合,以期临床更加全面广泛地应用槐杞黄颗粒干预慢性肾脏病的治疗提供有价值的参考。

[关键词] 槐杞黄颗粒;慢性肾脏病;机制;临床研究;综述

[中图分类号] R2-0;R22;R285;R2-031;R259;R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)22-0215-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231397

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20221130.1548.003>

[网络出版日期] 2022-12-01 15:05:34

Huaiqihuang Granules in Treatment of Chronic Kidney Disease: A Review

HAO Na^{1,2}, LIU Yang^{1,2}, GUO Luxuan^{1,2}, YANG Hongtao^{1,2*}

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China;
2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China)

[Abstract] Chronic kidney disease is characterized by renal structural damage and dysfunction (for over three months) caused by various factors. In traditional Chinese medicine, chronic kidney disease can be classified as edema, ischuria, consumptive disease, and anuria and vomiting. The pathogenesis of chronic kidney disease is frequently attributed to the deficiency of lung, spleen and kidney, dampness combined with stasis, and accumulation of turbid toxin. Huaiqihuang granules are a Chinese patent medicine composed of *Vanderbylia robiniophila*, *Lycii Fructus*, and *Polygonati Rhizoma*, with diverse pharmacological effects such as improving immunity and protecting kidney function. It is widely used in the treatment of cancer, chronic kidney disease, and respiratory system diseases. The available studies have demonstrated that Huaiqihuang granules can intervene in the progression of chronic kidney disease via various ways, such as protecting glomerular

[收稿日期] 2022-08-17

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81904141);国家科技重大专项(2019YFC1709400);湖北陈孝平科技发展基金会2022年度免疫性疾病研究槐杞黄专项(CXPJH122003-09);人人享有肾脏健康——面向疫情下中老年慢性病患者系列科普宣传项目(22KPHDRC00040)

[第一作者] 郝娜,博士,副主任医师,从事慢性肾脏病的中医药防治研究,E-mail:Xixihaona@126.com

[通信作者] * 杨洪涛,主任医师,教授,博士生导师,从事中西医结合防治慢性肾脏病的临床与基础研究,E-mail:tjpyht@163.com

podocytes, inhibiting the proliferation of glomerular mesangial cells, resisting renal interstitial fibrosis, alleviating renal inflammation and oxidative stress, and regulating renal cell apoptosis and the immune system function. The clinical application of Huaqi Huang granules is based on conventional treatment and has achieved remarkable effects in the treatment of children's nephrotic syndrome, diabetic nephropathy, nephritis of Schonlein-Henoch purpura, IgA nephropathy, and chronic renal failure. Scholars have achieved great progress in the research on the mechanism and the clinical application of Huaqi Huang granules in the treatment of chronic kidney disease. However, the detailed summary of the progress in recent years remains to be carried out. Therefore, this paper reviewed the available studies in this field, aiming to provide a reference for the comprehensive and extensive clinical application of Huaqi Huang granules in the treatment of chronic kidney disease.

[Keywords] Huaqi Huang granules; chronic kidney disease; mechanism; clinical studies; review

慢性肾脏病(CKD)是由于各种原因致使肾单位遭受严重破坏,导致机体水电解质和酸碱平衡失调、代谢产物潴留和内分泌功能紊乱等为主要临床特征的一组不可逆的临床综合征。2017年全球CKD平均患病率为9.1%,相比于1990年增加了29%^[1]。全世界有高达10%的成年人遭受CKD的影响,并且每年会导致高达120万人死亡^[2]。预计到2040年,CKD将成为全球排行第5位的致死原因^[3]。现代医学对于CKD的治疗主要以控制原发病和对症处理为主,以此来延缓其进展,但是作用往往有限,大部分患者最终仍会步入终末期肾衰竭的行列,并因各种并发症而死亡^[4]。近年来,伴随大量临床试验在CKD治疗中的跟进,研究发现在西医常规治疗的基础上联合中医药对于延缓CKD的进展发挥了积极的治疗优势,对于提升临床治疗总有效率,降低血肌酐(SCR)、尿素氮(BUN)、24 h尿蛋白定量(24 h UTP)、提升血红蛋白、肾小球滤过率及生存质量等方面均具有明显疗效^[5-6]。槐杞黄颗粒(HQH)是一种以真菌为主要组成的中成药,近年来,HQH在CKD[如儿童肾病综合征、糖尿病肾病(DN)、过敏性紫癜性肾炎、慢性肾衰竭等]的治疗中疗效突出,通过对现有的临床资料进行分析,发现HQH通过多方面(如保护肾小球足细胞、抑制肾小球系膜细胞增殖、抗肾间质纤维化等)来实现干预CKD的进展,但遗憾的是,近年来却鲜有学者对其作详尽的归纳整理,故作者就HQH干预CKD的现状进行总结,分别从机制及临床研究两方面展开综述,以期对CKD的临床治疗提供一定的参考。

1 HQH干预CKD的机制

1.1 保护肾小球足细胞 足细胞是位于肾小球基底膜外层并构成肾小球滤过屏障的主要结构之一,其主要的功能是维持肾脏的正常滤过。Nephrin是

特异性定位于肾小球裂孔隔膜区第一个被发现的维持裂孔隔膜稳定的关键结构蛋白,身为裂孔隔膜的主要结构蛋白之一,在维持足细胞的结构和功能及稳定细胞骨架等方面具有重要作用^[7]。Podocin同样是构成足细胞裂孔膜的关键蛋白之一,其以发夹样结构插入足突膜,与Nephrin蛋白一起共同维持裂孔膜和足突结构的完整性^[8]。倘若Nephrin和Podocin蛋白表达下调则影响肾小球滤过屏障的完整性,进而引发大量蛋白尿。陆慧瑜等^[9]研究发现,HQH能明显降低免疫球蛋白A(IgA)肾病模型大鼠的尿红细胞计数和24 h UTP,改善系膜基质和细胞增生及炎性细胞浸润,同时发现大鼠肾皮质内Nephrin和Podocin mRNA的相对表达量明显升高,提示HQH干预IgA肾病的机制可能与上调Nephrin和Podocin基因的表达进而修复肾小球滤过屏障有关。HQH还能够提高肾病综合征(NS)模型大鼠Nephrin和Podocin基因和蛋白的表达,减轻炎性细胞浸润和足突融合,维持足细胞裂孔隔膜的完整性,降低尿蛋白漏出^[10]。

足细胞骨架由肌动蛋白、中间丝及微管所构成,足细胞纤维状肌动蛋白(F-actin)又是肌动蛋白最主要的组成部分,对于稳定足细胞骨架起了重要作用^[11]。相关研究发现,槐耳菌质的提取物槐耳浸膏可通过上调F-actin表达水平进而稳定病理状态下嘌呤霉素氨基核苷诱导的小鼠体外肾小球足细胞骨架结构,降低足细胞活动力,改善其骨架重排,降低肾小球对于尿蛋白的滤过^[12]。转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)是由T细胞分泌的一种多功能细胞因子,对于早期肾脏病的损伤具有修复再生功能,若其过度表达则会导致肾脏反复损伤^[13]。在肾脏病的进展过程中,TGF- β_1 主要通过诱导足细胞及肾小球系膜细胞的凋亡来加速其过程^[14]。武青等^[15]研究

发现,HQH可通过下调肾组织中TGF- β_1 的水平进而减少过敏性紫癜性肾炎模型大鼠的蛋白尿和尿水平及减轻系膜增生及炎性细胞浸润,提示下调TGF- β_1 对于肾脏起到了较好的保护作用。对于NS模型大鼠^[16],HQH可明显减少其蛋白尿和上调血清白蛋白(ALB)水平,其作用机制可能与上调足细胞裂孔膜相关足突蛋白的表达,维持裂孔膜的完整性及稳定性,保护肾小球滤过屏障有关。

1.2 抑制肾小球系膜细胞增殖 系膜细胞亦是构成肾小球滤过屏障的主要细胞之一,对于肾小球结构的稳定起了重要作用。当系膜细胞受到外界刺激因素(如炎症、缺血缺氧等)时会加速其增殖,同时导致大量炎症因子的产生和细胞外基质的沉积,加速了肾小球硬化和肾间质纤维化的发生,导致肾功能恶化。基础实验发现,HQH能够通过调控肾脏系膜细胞的细胞周期蛋白表达、抑制TGF- β_1 /smad2信号通路的活性及降低IgA在肾小球的沉积进而对系膜细胞的增殖发挥抑制作用。暴宇^[17]研究发现,HQH能分别下调和上调小鼠肾脏系膜细胞的细胞周期蛋白Cyclin A及p21的表达,并以此将系膜细胞的生长周期阻滞于S期,显著抑制其增殖。HQH还能够通过抑制TGF- β_1 /smad2信号通路活性进而下调Smad2磷酸化水平,抑制磷酸化(p)-Smad,Smad2/3,Smad4核转位,最终抑制大鼠系膜细胞的增殖和结缔组织生长因子表达,并呈现浓度依赖性^[18]。此外,对于IgA肾病模型小鼠,经HQH治疗后,能够明显抑制其蛋白尿,升高血清ALB含量,降低IgA在肾小球的沉积,减少肾小球系膜细胞的增生,达到治疗IgA肾病的目的^[19]。

1.3 抗肾间质纤维化 肾间质纤维化是由于细胞外基质(如单核及淋巴等炎性细胞浸润、胶原及纤维连结蛋白成分聚集等)在肾间质内沉积过多所造成^[20],同时伴随肾小管萎缩及扩张变形,肾单位进行性破坏及肾小管周围毛细血管减少,是多种CKD的共同病理学特征,也是进展为终末期肾病的主要原因^[21]。积极地改善肾间质纤维化对于延缓终末期肾病的进展具有重要意义。目前相关的基础实验证实,HQH的方药组成之一,黄精的有效成分黄精皂苷可通过调控Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路活化进而起到抗肾间质纤维化的作用。黄精皂苷可明显改善DN大鼠的肾间质纤维化和肾小管上皮细胞空泡变性,减轻炎性细胞浸润,降低BUN、SCR及24 h UTP,同时研究发现,经黄精皂苷干预后,大鼠IV型胶原及Wnt4/ β -catenin表达明显下调,

提示黄精皂苷改善肾间质纤维化的机制可能与抑制Wnt/ β -catenin信号通路的活化有关^[22]。

1.4 减轻肾脏炎症反应 由于CKD本身可介导免疫应答,所以炎症反应在CKD中普遍存在^[23]。在CKD发展过程中,肾组织的炎症反应及其导致的相关组织损伤是进展至终末期肾病的重要因素^[24]。炎症细胞(如巨噬细胞和T淋巴细胞)的激活会导致大量炎性细胞因子和炎症介质的产生,浸润肾小球和肾间质,从而加重肾脏的损伤。多种炎性细胞因子[如白细胞介素(IL)-2、 γ 干扰素(INF- γ)、IL-4、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 及IL-6等]参与了CKD的发生发展,减轻炎症反应在CKD的治疗中意义重大。基础研究发现,HQH能通过明显增加IL-2、INF- γ 含量和降低IL-4含量,纠正辅助性T细胞(Th)1/Th2失衡状态进而减轻IgA肾病模型小鼠的尿蛋白和肾小球系膜细胞增生^[25]。HQH还能够通过抑制IL-1 β 和TNF- α 等促炎性细胞因子的表达,显著减少NS模型大鼠的尿蛋白排泄,保护肾小球足细胞,改善肾小管间质损伤^[26]。滇黄精的活性成分滇黄精多糖能明显下调DN模型小鼠的空腹血糖、降低肾组织中炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 及IL-6)和纤维化因子(TGF- β_1 和纤维连接蛋白)^[27]。曲芳萱等^[28]研究发现,枸杞多糖可明显通过降低Toll样受体4(TLR4)、髓样分化因子88(MyD88)、NF- κ B蛋白表达,抑制TLR4/Myd88信号通路活化进而改善DN模型大鼠的肾功能损伤,降低TNF- α 和IL-6等炎症因子水平,改善肾功能。

1.5 抗氧化应激 氧化应激是指由于各种内外因素刺激,导致机体产生过多的自由基且超过了自身清除能力,进而出现氧化与抗氧化平衡被打破的一种状态^[29],可造成不同程度的机体组织损伤,进而导致多种疾病的产生。在CKD的发展初期即可出现氧化应激,且随疾病的加重不断增强^[30]。超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)可作为评估机体氧化应激程度的指标,SOD是帮助机体清除自由基的抗氧化酶,抑制氧化应激反应,MDA是反映机体氧化损伤程度的脂质过氧化产物,其作用与SOD相反^[31]。基础实验发现,HQH可通过增强肾脏的抗氧化活性进而改善氧化应激反应。LI等^[32]发现HQH能够改善由高糖诱导的MPC5足细胞的线粒体膜电位,恢复细胞质中Ca²⁺的水平,并抑制活性氧的产生,降低氧化应激。对于DN模型大鼠^[33],枸杞多糖还可以下调其肾脏系数、BUN、SCR及MDA水平,升高血清及肾组织SOD、过氧化氢酶及谷胱

甘肽过氧化物酶的活性,减轻大鼠肾组织损伤,降低其氧化应激反应。

1.6 调控肾脏细胞凋亡 细胞凋亡是指细胞程序性死亡,其特征是细胞体积减少、染色质凝聚、DNA核小体溶解和凋亡小体形成^[34]。B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)/Bcl-2相关X蛋白(Bax)信号通路能够调控细胞及线粒体膜稳定性,是调节细胞凋亡的重要通路之一,其在激活状态下能够加速细胞的凋亡进程,Bcl-2/Bax的动态平衡在内源性凋亡途径中起着重要作用。於丙寅^[35]建立NS模型大鼠探究HQH对Bcl-2/Bax信号通路的影响,发现HQH能够通过抑制Bcl-2/Bax信号通路,促进Bax、细胞色素C(Cyt C)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)等凋亡蛋白表达,抑制Bcl-2相关抑制凋亡蛋白的表达,从而达到减轻足细胞损伤,保护肾脏组织及减少细胞凋亡的目的。NF- κ B信号通路是介导炎症反应的一条经典通路,与细胞的增殖、分化和凋亡密切相关^[36],抑制NF- κ B信号通路的活性对于调控肾脏细胞凋亡具有重要的意义。基础研究发现,HQH可通过增加肾素蛋白的表达及下调p-NF- κ B p65和磷酸化NF- κ B抑制蛋白 α (p-I κ B α)水平来抑制NF- κ B信号通路的活性,进而抑制肾小球和肾小管细胞凋亡,改善NS模型大鼠的肾脏损伤^[37]。

1.7 调节免疫系统功能 系统性红斑狼疮是一种典型的自身免疫系统性疾病,机体细胞和体液免疫功能紊乱是其主要的发病机制,发病特点是血清中存在大量的自身抗体免疫复合物,进而引起组织器官的损伤,当其自身抗体沉积在肾脏并引发炎症时会引起狼疮性肾炎,甚至严重者最终可进展为肾衰竭。研究发现,HQH能显著降低狼疮性肾炎模型小鼠的血清中抗核抗体及抗双链DNA抗体含量,下调IgG表达,提升补体C3含量^[38]。另有实验探究HQH对NS大鼠免疫功能的影响,发现单用HQH时可抑制模型大鼠的免疫功能亢进,联合泼尼松使用时可抑制泼尼松的免疫抑制作用,提示HQH对机体免疫系统具有双向调节的作用^[39]。

HQH干预CKD的机制研究见表1。

2 HQH干预CKD的临床研究

2.1 儿童NS 糖皮质激素是临床治疗儿童NS的主要药物之一,能够有效调控机体免疫功能,降低机体应激反应,抑制免疫性或病理性炎症过程^[40]。然而,长期使用糖皮质激素会导致多种不良反应的发生,如肥胖、高血压、抑制生长、糖尿病、骨质疏松等^[41]。如何在儿童NS的治疗中发挥中医药治疗的

优势,改进单纯应用糖皮质激素等西药所带来的不足,是目前临床急需解决的问题。近年来,多项研究表明,糖皮质激素和HQH的联合应用能够更好地提升儿童NS的临床有效率,提升机体免疫功能和ALB水平,降低SCR、BUN及24 h UTP,缩短水肿消退时间,保护肾功能。王景会等^[42]研究发现,相较于单纯糖皮质激素的治疗,联合HQH后可更快地缩短水肿消退及代谢紊乱纠正时间,提升临床有效率,提升免疫球蛋白(IgA、IgG和IgM)水平,降低SCR、BUN及24 h UTP,差异均具有统计学意义,提示糖皮质激素和HQH的联合应用可更好地提升NS患儿的体液免疫,保护肾功能。HQH联合泼尼松可明显提升原发性NS患儿的T淋巴细胞计数(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺),提升细胞免疫功能,在提升血清ALB及降低SCR和24 h UTP等方面亦优于单纯应用泼尼松治疗^[43]。

感染是NS的常见并发症之一,以呼吸道感染最为常见,也是导致NS复发的主要原因,研究发现,应用阿奇霉素治疗儿童原发性NS合并支原体感染的基础上联合HQH可明显提升血清ALB水平,降低总胆固醇、BUN、SCR、尿蛋白转阴时间及浮肿消退时间等,提升了临床有效率且不良反应发生率更低^[44]。

2.2 DN DN是糖尿病最典型的微血管并发症之一,其病理基础主要是细胞外基质在肾脏中过度沉积,引发肾小球系膜增生和肾小管间质纤维化,严重者可发展至肾衰竭^[45]。目前临床治疗主要采用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂等降压药物为主^[46],早期药物的干预对于提升患者生命质量、降低死亡率及延缓DN的进展具有积极的意义。临床研究发现,在常规治疗(降糖、降压及调脂等)的基础上应用HQH可显著降低DN患者的尿蛋白指标和血清炎症因子水平,改善氧化应激反应。邓妍妍等^[47]纳入100例早期DN患者并观察HQH的临床疗效,对照组给予常规治疗,如降糖、降压、调脂等),观察组联合HQH治疗,治疗周期为12周,研究发现,相较于对照组,观察组在降低尿蛋白指标(UACR、24 h UTP、UAER)及血清炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β_1 、NF- κ B)等方面均优于对照组,同时观察组在改善氧化应激反应方面(降低MDA水平,提升SOD水平)亦具有明显的优势。叶婷婷等^[48]亦发现,相较于西医常规治疗,联合HQH后在降低尿蛋白指标、血清炎症因子水平及氧化应激等方面作用更明显。

表 1 HQH 干预 CKD 的机制
Table 1 Mechanism of HQH intervention in CKD

作用机制	干预药物	动物/细胞模型	具体作用机制	参考文献
保护肾小球足细胞	HQH	IgA 肾病模型大鼠	降低尿红细胞计数和 24 h UTP,改善炎性细胞浸润,上调 Nephrin 和 Podocin 基因表达	[9]
	HQH	NS 模型大鼠	上调 Nephrin 和 Podocin 基因和蛋白的表达,减轻炎性细胞浸润和足突融合,维持足细胞裂孔隔膜的完整性,降低尿蛋白	[10]
	槐耳浸膏	体外足细胞损伤模型	上调 F-actin 表达,稳定肾小球足细胞骨架结构,降低足细胞活动力,改善其骨架重排,降低肾小球对于尿蛋白的滤过	[12]
	HQH	过敏性紫癜性肾炎模型大鼠	下调肾组织中 TGF- β_1 的表达,减少蛋白尿和血尿水平,改善系膜增生及炎性细胞浸润	[15]
	HQH	NS 模型大鼠	上调足细胞裂孔膜相关足突蛋白的表达,维持裂孔膜的完整性及稳定性,保护肾小球滤过屏障,减少蛋白尿和上调血清白蛋白水平	[16]
抑制肾小球系膜细胞增殖	HQH	小鼠肾脏系膜细胞	调节系膜细胞的细胞周期蛋白 Cyclin A 及 p21 的表达,阻滞系膜细胞的生长,抑制其增殖	[17]
	HQH	大鼠肾脏系膜细胞	抑制 TGF- β_1 /Smad2 信号通路活性,抑制系膜细胞的增殖和结缔组织生长因子表达	[18]
	HQH	IgA 肾病模型小鼠	降低蛋白尿,升高血清 ALB 含量,降低 IgA 在肾小球的沉积,减少肾小球系膜细胞的增生	[19]
抗肾间质纤维化	黄精皂苷	DN 模型大鼠	抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化,抑制肾小管上皮细胞空泡变性,减轻炎性细胞浸润,降低 BUN、SCR 及 24 h UTP	[19]
减轻肾脏炎症反应	HQH	IgA 肾病模型小鼠	上调 IL-2、IFN- γ 含量和降低 IL-4 水平,纠正 Th1/Th2 失衡状态	[25]
	HQH	NS 模型大鼠	抑制 IL-1 β 和 TNF- α 等促炎性细胞因子的表达,减少尿蛋白排泄,保护肾小球足细胞,改善肾小管间质损伤	[26]
	滇黄精多糖	DN 模型小鼠	下调空腹血糖、降低肾组织中炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6)和纤维化因子(TGF- β_1 和纤维连接蛋白)	[27]
	枸杞多糖	DN 模型大鼠	降低 TLR4、MyD88、NF- κ B 蛋白表达,抑制 TLR4/MyD88 信号通路活化,改善肾功能损伤,降低 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子水平	[28]
抗氧化应激	HQH	高糖诱导的 MPC5 足细胞	改善线粒体膜电位,恢复细胞质中 Ca ²⁺ 的水平,抑制活性氧的产生,降低氧化应激	[32]
	枸杞多糖	DN 模型大鼠	下调肾脏系数、BUN、SCR 及 MDA 水平,升高血清及肾组织 SOD、过氧化氢酶及谷胱甘肽过氧化物酶的活性,降低其氧化应激	[33]
调控肾脏细胞凋亡	HQH	NS 模型大鼠	抑制 Bcl-2/Bax 信号通路,促进 Bax、Cyt C、Caspase-3 等凋亡蛋白表达,抑制 Bcl-2 相关抑制凋亡蛋白的表达,减轻足细胞损伤,减少细胞凋亡	[35]
	HQH	NS 模型大鼠	增加肾素蛋白的表达和下调 p-NF- κ B p65 和 p-I κ B α 水平来抑制 NF- κ B 信号通路的活性,抑制肾小球和肾小管细胞凋亡	[37]
调节免疫系统功能	HQH	狼疮性肾炎模型小鼠	降低血清抗核抗体及抗双链 DNA 抗体含量,下调 IgG 表达,提升补体 C3 含量	[38]

2.3 过敏性紫癜性肾炎 过敏性紫癜性肾炎是临床儿科常见的继发性肾脏病变,临床多以皮肤紫癜、血尿、蛋白尿等为主要表现,其发病机制复杂,目前部分研究认为与免疫系统紊乱有关,机体异常的免疫反应是过敏性紫癜性肾炎发生发展的重要原因。已发表的临床研究显示,在常规治疗的基础上联合 HQH 能够有效地调节过敏性紫癜性肾炎患儿的免疫功能,减轻炎症反应,降低蛋白尿和提升临床有效率。吴芳等^[49]研究发现常规综合治疗联合 HQH 能够明显降低紫癜性肾炎患儿的尿微量白蛋白、24 h UTP 及尿沉渣红细胞计数,降低免疫球蛋白(IgA 和 IgE)及外周血 CD8⁺ 的水平,提升 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平,有效地调节患儿的细胞和

体液免疫功能,提升临床疗效,降低疾病复发率。袁婷婷等^[50]发现口服泼尼松片和静脉滴注环磷酰胺联合 HQH 可明显提升过敏性紫癜性肾炎患儿的临床疗效,降低 24 h UTP、ALB、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)及红细胞计数水平,同时研究发现,患儿的血清 IL-4 的水平明显降低,IFN- γ 的水平明显增高,提示 HQH 改善过敏性紫癜性肾炎的机制可能通过调节免疫功能及降低炎症因子来实现。

此外,针对慢性肾衰竭患者,相较于单纯应用常规治疗方案,联合 HQH 后在降低 CD8⁺ 和 IL-6,提升 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-2 等方面均具有显著优势,提示 HQH 具有增强慢性肾衰竭患者细胞免疫功能的作用^[51]。见表 2。

表2 HQH干预CKD的临床研究

Table 2 Clinical study of HQH intervention in CKD

疾病	样本量	干预组	对照组	疗程	临床疗效	参考文献
儿童NS	72	HQH联合醋酸泼尼松片	醋酸泼尼松片	3个月	与对照组相比,干预组可更快地缩短水肿消退及代谢紊乱纠正时间,提升临床有效率,提升免疫球蛋白(IgA、IgG和IgM)含量,降低SCR、BUN及24 h UTP水平	[42]
	60	HQH联合泼尼松	泼尼松	12周	与对照组相比,干预组能够更显著的提升T淋巴细胞计数(CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺),在提升血清ALB及降低SCR和24 h UTP等方面亦优于对照组	[43]
	56	HQH联合阿奇霉素	阿奇霉素	1个月	与对照组相比,干预组能够更显著地提升血清ALB水平,降低总胆固醇、BUN、SCR、尿蛋白转阴及浮肿消退时间等,提升了临床有效率且不良反应发生率更低	[44]
DN	100	HQH联合常规治疗	常规治疗(降糖、降压、调脂等)	12周	与对照组相比,干预组能够更显著地降低尿蛋白指标(UACR、24 h UTP、UAER)和血清炎症因子水平(IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β ₁ 、NF- κ B),改善氧化应激	[47]
	120	HQH联合常规治疗	常规治疗(降糖、降压、调脂等)	12周	与对照组相比,干预组能够更显著地降低尿蛋白指标(UACR、24 h UTP、UAER)和血清炎症因子水平(IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β ₁ 、NF- κ B),同时改善氧化应激	[48]
过敏性紫癜性肾炎	120	HQH联合常规治疗	常规治疗(抗过敏、抗血小板凝聚等)	6个月	与对照组相比,干预组能够更显著地降低尿微量白蛋白、24 h UTP及尿沉渣红细胞计数,降低免疫球蛋白(IgA和IgE)及外周血CD8 ⁺ 的水平,提升CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 及CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 水平,有效地调节细胞和体液免疫功能,提升临床疗效,降低疾病复发率	[49]
	94	HQH联合泼尼松片、环磷酰胺	泼尼松片、环磷酰胺	3个月	与对照组相比,干预组能够更显著地提升临床疗效,降低24 h UTP、ALB、 β ₂ -MG、红细胞计数及血清IL-4水平,提升IFN- γ 含量	[50]
慢性肾衰竭	52	HQH联合常规治疗	常规治疗	8周	与对照组相比,干预组能够更显著的降低CD8 ⁺ 和IL-6水平,提升CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 、IL-2等水平	[51]

3 总结和展望

CKD属于中医学的“水肿”“癃闭”“虚劳”“关格”等范畴^[52-53],其病机多归结为“本虚标实”,本虚为肺脾肾三脏亏虚,标实则湿瘀互结,浊毒内蕴。肺主宣发卫气,肺气不足则卫表防御无力,易招致外邪,且临床中CKD的发生往往与感受外邪密切相关,同时肺主宣发肃降,可向四肢百骸输布来自于脾胃运化的水谷精微,肺气亏虚则宣肃不利,精微不得四布而直下膀胱形成血尿及蛋白尿。脾主运化以充气血,脾气充足则水谷可化生精微以养周身,若脾气不足则水饮内生,阻遏气机,血液不行则瘀血丛生。肾者藏精主水,肾气或肾阳充足则膀胱开阖有利,津液代谢有常,同时肾气能够固摄精微,如固摄血液及蛋白等精微物质。倘若肾气或肾阳亏虚,则血液失固,蛋白失藏而随尿液而下,同时膀胱开阖不利,水湿痰饮内生,日久化为湿热,或患者平素喜好肥甘厚味,或过用激素,皆会加重湿热内生,湿性黏腻,上可困脾,下可扰肾,致使CKD日久缠绵难愈,而热则可迫血妄行,损伤肾络,血不循经则加重血尿。由此看来,肺脾肾三脏的亏虚可致使湿、瘀、浊、毒的内生,而湿、瘀、浊、毒停滞日久又会加重CKD患者肺脾肾三脏正气的损耗,正所谓“虚

气留滞,因滞致虚”,且病理产物之间可相互转化,如瘀血日久可加重水饮的内生,即“血不利则为水”,而水湿停滞则气血不利,水湿日久又可化火生热酿生浊毒,火热损伤脉络可加重瘀血等,进一步加速了CKD的进展。

HQH是由槐耳菌质、枸杞子、黄精所组成的一类真菌类中成药,槐耳菌质是由槐耳菌发酵培养所得,《唐本草》记载:“味苦辛,平,无毒。”《药性论》所云:“能治风,破血,益力。”枸杞子可滋补肝肾,益精明目,《本草纲目》记载枸杞子:“滋肾,润肺,明目。”黄精乃气阴双补之品,善补肺脾肾三脏之虚气,全方共奏益气养阴,补肾养血之功,尤适用于气阴两虚,肝肾不足之CKD患者。现代药理学研究发现,HQH具有抗炎、抗氧化应激、抗过敏、改善微循环、提升免疫力,保护肾功能等多种药理作用,在癌症(如肝癌)、呼吸系统(如支气管哮喘、肺炎、反复呼吸道感染)及CKD等多种疾病治疗中均有应用。对目前报道的临床和基础实验研究进行综合分析,发现NS、DN及IgA等动物模型常用来探究HQH干预CKD的相关机制,相关的实验亦证实,HQH可通过多种途径(如保护肾小球足细胞、抑制肾小球系膜细胞增殖、抗肾间质纤维化、减轻肾脏炎症反应、抗

氧化应激、调控肾脏细胞凋亡及调节免疫系统功能等)干预CKD的进展,如HQH能够上调NS模型大鼠Nephrin和Podocin mRNA和蛋白的表达,减轻炎症细胞浸润和足突融合,维持足细胞裂孔隔膜的完整性,降低尿蛋白漏出^[10]。在HQH干预CKD的临床研究方面,HQH多用于儿童NS、DN、过敏性紫癜性肾炎、慢性肾衰竭等多种慢性肾脏疾患的治疗,对于延缓CKD的进展起了帮助作用,如多项研究表明,在糖皮质激素的治疗基础上,联合应用HQH对于提高NS患儿的临床有效率,增强机体免疫功能和ALB水平,降低SCR、BUN及24 h UTP,缩短水肿消退时间均具有显著疗效,充分发挥了中西医结合在临床CKD治疗中的优势。但是目前仍存在部分问题,首先是部分作用机制(如抗肾间质纤维化)并非是HQH组方干预的结果,而是HQH中某味药所发挥的作用,不能很好地代表HQH整体的药理作用,建议以后可以增加HQH组方对于此相关机制的研究。此外,HQH干预CKD的临床试验大多为单中心随机对照试验,研究试验的数目较低且样本量较少,文献质量不太令人满意,其结果可能存在发表偏倚的风险,未来需要进一步扩充样本量,以便证实HQH在CKD治疗中的优势所在,更好地为临床服务,建议以后设计更严格、多样本、多中心且遵循CONSORT报告规范的临床随机对照试验以证明其临床的有效性。

[参考文献]

- [1] Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709-733.
- [2] SRINIVASAN SRIDHAR V, AMBINATHAN J, KRETZLER M, et al. Renal SGLT mRNA expression in human health and disease: A study in two cohorts [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 317(5): F1224-F1230.
- [3] FOREMAN K J, MARQUEZ N, DOLGERT A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories [J]. Lancet, 2018, 392(10159): 2052-2090.
- [4] 张承宁, 张波, 毛慧娟, 等. 2020年肾脏病学临床研究进展 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2021, 10(1): 14-19.
- [5] 罗懋婧, 严美花, 牛文全, 等. 清热利湿法治疗慢性肾脏病的系统评价与荟萃分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(4): 310-317.
- [6] 陆文, 陈仕飞, 高芳颖, 等. 真武汤治疗慢性肾脏病临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(21): 126-131.
- [7] 周晓丽, 张倩, 钱智勇. 高脂血症动物模型肾功能损伤机制及干预研究进展 [J]. 实验动物与比较医学, 2022, 42(3): 213-219.
- [8] 田瑞娜, 周悦欣, 安晓飞. 补肾活血降浊法治疗 2 型糖尿病肾病蛋白尿和肾功能减退研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2021, 40(11): 1277-1281.
- [9] 陆慧瑜, 张巧玲, 蒋小云, 等. 槐杞黄对 IgA 肾病大鼠蛋白尿及肾组织 nephrin 及 podocin 的影响 [J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2009, 5(5): 458-465.
- [10] 孙雯, 朱智, 俞建, 等. 槐杞黄颗粒对阿霉素肾病大鼠肾组织 nephrin 和 podocin 表达的影响 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(5): 546-552.
- [11] GARG P. A review of podocyte biology [J]. Am J Nephrol, 2018, 47 Suppl 1: 3-13.
- [12] 刘青菊, 高欣, 邱兵, 等. 槐耳浸膏对嘌呤霉素氨基核苷所致体外小鼠肾小球足细胞损伤的保护作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2019, 45(5): 1020-1024, 1194.
- [13] 唐峰, 余舒文, 方靖, 等. 固冲汤对 IgA 肾病模型大鼠肾组织 TGF- β_1 含量及病理形态的影响 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(12): 1067-1071.
- [14] LI Z, LI Y, CHEN L. Association between transforming growth factor- β_1 gene-509C/T polymorphism and susceptibility of IgA nephropathy: A Meta-analysis [J]. Ren Fail, 2014, 36(10): 1473-1480.
- [15] 武青, 袁斌, 徐建亚, 等. 槐杞黄颗粒对过敏性紫癜肾炎大鼠蛋白尿及肾组织 TGF- β_1 表达的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(10): 2018-2022.
- [16] 段翠蓉, 李志辉, 朱晟, 等. 槐杞黄颗粒对嘌呤霉素肾病大鼠尿蛋白和血清白蛋白水平的影响 [J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(4): 1-3.
- [17] 暴宇. 槐杞黄清膏对小鼠肾脏系膜细胞增殖及细胞周期影响的研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [18] 王紫. 槐杞黄浸膏通过 Smad2 依赖的转化生长因子 TGF- β_1 途径抑制大鼠系膜细胞增殖及 CTGF 合成 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
- [19] 陈瑜. 槐杞黄对小鼠 IgA 肾病的治疗作用及机制探讨 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [20] HEWITT S M, SCHAEFER L. Renal fibrosis: Common enemy of many origins [J]. J Histochem Cytochem, 2019, 67(9): 621.
- [21] LIN T Y, HSU Y H. IL-20 in acute kidney injury: Role in pathogenesis and potential as a therapeutic target [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 1009.
- [22] 彭静. 黄精皂苷对糖尿病肾病大鼠肾损伤的保护作

- 用及Wnt/ β -catenin信号通路的影响[J]. 中成药, 2019, 41(10): 2518-2521.
- [23] DAENEN K, ANDRIES A, MEKAHLI D, et al. Oxidative stress in chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(6): 975-991.
- [24] 林帅军, 杨忠杰, 荣晓哲, 等. 基于生物信息学筛选尿毒症差异基因及中药预测[J]. 中医药信息, 2021, 38(12): 45-50.
- [25] 王紫, 陈瑜, 罗军, 等. 槐杞黄干预小鼠IgA肾病模型的疗效观察以及机制探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(11): 974-978, 后插4.
- [26] ZHU C, HUANG S, DING G, et al. Protective effects of Huang Qi Huai granules on adriamycin nephrosis in rats[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(6): 905-913.
- [27] 刘智君, 徐锦, 梁志敏, 等. 滇黄精多糖对低浓度链脲佐菌素所致的糖尿病肾病小鼠的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27(1): 12-15.
- [28] 曲芳萱, 边义莹, 于洋, 等. 枸杞多糖通过TLR4/Myd88通路抑制糖尿病肾病大鼠炎症反应[J]. 解剖科学进展, 2020, 26(4): 378-382.
- [29] JI L L, YEO D. Oxidative stress: An evolving definition[J]. *Fac Rev*, 2021, 10: 13.
- [30] 廖梦, 陈思洁, 汤日宁, 等. 内皮-间充质转分化在腹膜透析相关腹膜纤维化中的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(10): 848-855.
- [31] 赵爱萍, 林满邇, 官莹洁. 益肾清浊汤对慢性肾脏病肝肾阴虚型患者尿蛋白及氧化应激指标的影响[J]. 海峡药学, 2021, 33(12): 129-132.
- [32] LI T X, MAO J H, HUANG L, et al. Beneficial effects of Huaiqihuang on hyperglycemia-induced MPC5 podocyte dysfunction through the suppression of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1465-1471.
- [33] 赵岩. 枸杞多糖对糖尿病大鼠早期肾组织保护作用及机制初探[J]. 光明中医, 2016, 31(12): 1729-1731.
- [34] SORENSON C M. Life, death and kidneys: Regulation of renal programmed cell death[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1998, 7(1): 5-12.
- [35] 於丙寅. 槐杞黄颗粒调控阿霉素肾病模型大鼠Bcl-2/Bax信号通路改善足细胞损伤的机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [36] 丁子阳, 于其华. 姜黄素下调TLR-4/NF- κ B减少类风湿关节炎炎症反应和破骨细胞生成[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(3): 257-260.
- [37] LIU H, SUN W, GU L B, et al. Huaiqihuang Granules (槐杞黄颗粒) reduce proteinuria by enhancing nephrin expression and regulating necrosis factor κ B signaling pathway in adriamycin-induced nephropathy [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(4): 279-287.
- [38] 汪卫, 于健宁, 刘小贤. 槐杞黄颗粒对MRL/Lpr狼疮小鼠肾损伤治疗作用的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 478-483.
- [39] 王薇, 茹颖, 宋红梅, 等. 槐杞黄颗粒对极大蛋白尿阿霉素肾病大鼠免疫功能影响[J]. 协和医学杂志, 2015, 6(5): 343-347.
- [40] 张娅琴, 吴凡, 黄婷, 等. 他克莫司联合小剂量糖皮质激素及小剂量西罗莫司的三联方案治疗儿童激素耐药型肾病综合征的效果[J]. 药学服务与研究, 2021, 21(3): 181-184.
- [41] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 729-734.
- [42] 王景会, 刘霞. 槐杞黄颗粒在儿童肾病综合征治疗中的应用效果[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(7): 137-140.
- [43] 钟超, 彭娟, 石宇媚, 等. 槐杞黄颗粒治疗儿童原发性肾病综合征的效果分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(12): 44-45.
- [44] 郑志方, 刘利蕊, 王文涛, 等. 阿奇霉素联合槐杞黄颗粒对儿童原发性肾病综合征合并支原体感染的临床疗效及肾功能的影响[J]. 河北医学, 2022, 28(7): 1205-1209.
- [45] 刘莉莉, 陈飞, 谢希. 糖尿病肾病诊断及治疗研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(6): 1188-1192.
- [46] 杨静, 傅继华. 糖尿病肾病病理机制及治疗措施的研究进展[J]. 医学研究与教育, 2020, 37(1): 1-6.
- [47] 邓妍妍, 金莎, 田少江, 等. 槐杞黄颗粒联合常规治疗对早期糖尿病肾病患者的临床疗效[J]. 中成药, 2020, 42(3): 636-640.
- [48] 叶婷婷, 金莎, 杨瑶, 等. 槐杞黄颗粒对糖尿病肾病的疗效及其机制研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(2): 98-101.
- [49] 吴芳, 吴淑芬, 赵丽君, 等. 槐杞黄颗粒治疗儿童紫癜性肾炎临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(1): 24-27.
- [50] 袁婷婷, 张锐锋. 槐杞黄颗粒治疗过敏性紫癜性肾炎患儿疗效及对肾功能及免疫炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(5): 545-548.
- [51] 叶婷婷, 王黎萍, 田少江, 等. 槐杞黄颗粒对慢性肾衰竭患者细胞免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(3): 254-255.
- [52] 李姗姗, 孙倩, 董凯旋, 等. 淡华经验方“益血降浊复方”干预慢性肾脏病的经验摘要[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(9): 1727-1732.
- [53] 牛晨媛, 刘光珍. 刘光珍教授运用消法治疗慢性肾脏病(血瘀证)经验总结[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(3): 192-194.

[责任编辑 王鑫]