

# 刺梨干粉对CKD3-4期脾肾气虚夹湿型患者 氧化应激相关指标的影响

詹继红, 郭银雪\*

(贵州省中医医院, 贵阳 550001)

**[摘要]** **目的:**通过对慢性肾脏病(CKD)3-4期患者服用刺梨干粉治疗前后氧化应激指标、肾纤维化指标及中医证候疗效评价,探讨其延缓慢性肾衰竭的进程及抗肾间质纤维化的作用机制。**方法:**90例患者采用随机数字表法分为治疗组、对照组,每组各45例,两组均予西医基础治疗(控制高血压、高血钾,调节钙磷代谢紊乱等)。其中,治疗组在西医基础治疗上口服刺梨干粉20g/次,2次/d,饭后吞服;对照组在西医治疗基础上口服尿毒清颗粒治疗,4周为1个疗程,共3个疗程。治疗前后均检测血肌酐(SCr),超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )。在治疗前及治疗每个疗程结束后监测电解质、肝功能、粪便潜血、心电图等安全性指标。**结果:**刺梨干粉能降低CKD3-4期患者的SCr,下调TGF- $\beta$ ,TNF- $\alpha$ 表达,减少MDA含量,增加SOD活性,能有效改善慢性肾衰竭患者中医临床症状,与尿毒清颗粒相比无显著性差异。表明刺梨干粉能减轻CKD患者体内氧化应激反应,延缓肾间质纤维化的进展。**结论:**初步证实刺梨干粉能改善肾间质纤维化、延缓慢性肾衰竭进展,安全性好。其作用机制可能与其清除体内氧自由基有关。

**[关键词]** 慢性肾脏病; 刺梨; 抗氧化剂; 肾间质纤维化

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)23-0224-03

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230224

## Clinical Study of Cili Powder on Oxidative Stress of CKD 3-4 Patients with Dampness Accumulation Associated with Spleen Kidney Deficiency

ZHAN Ji-hong, GUO Yin-xue\*

(Guizhou Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the mechanisms of Cili powder in delaying the progression of chronic renal failure and against the renal interstitial fibrosis by investigating oxidative stress index, renal fibrosis index, and traditional Chinese medical (TCM) syndrome in chronic kidney diseases (CKD) 3-4 patients. **Method:** Ninety patients were divided into treatment group and control group using random number table of 45 patients each group. Patients in both 2 groups received conventional western medicine treatment (for hypertension, hyperkalemia and calcium-phosphorus metabolism disorder control, etc.). The patients in treatment group added Cili powder orally, 20 g twice daily after supper. and the patients in the control group added Niaoduqing particles orally for 3-4-week periods of treatment. Serum creatinine (SCr), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were observed before and after the treatment. The security index of electrolyte, liver function, fecal occult blood, electrocardiogram, etc. were monitored before and after every period of treatment. **Result:** The Cili powder could reduce the serum creatinine, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  and MDA content, and increase the activity of SOD in CKD 3-4 patients. It also can improve the clinical TCM symptoms with no significant difference as compared with Niaoduqing particle. Furthermore, Cili powder could decrease the reaction of oxidative

**[收稿日期]** 20140717(018)

**[基金项目]** 贵州省中医药管理局项目(中医科发[2010]1号)

**[第一作者]** 詹继红,教授,主任医师,从事中西医结合肾病防治研究,Tel:18984013571,E-mail:zhanjihong@126.com

**[通讯作者]** \*郭银雪,硕士,副主任医师,从事中西医结合肾病防治研究,Tel:13511921201,E-mail:guoyinxue1@126.com

stress in CKD patients and delay the progress of renal interstitial fibrosis. **Conclusion:** The Cili powder has definite effect in improving renal interstitial fibrosis, delaying the progress of chronic renal failure, and has high safety. Its mechanisms of action may be related to eliminating oxygen radicals in body.

[**Key words**] chronic kidney diseases; REXBURGH ROSE; antioxidant; renal interstitial fibrosis

慢性肾脏病(CKD)是慢性进展性疾病,在我国发病有明显增高的趋势,已成为继心脑血管、肿瘤、糖尿病之后又一严重威胁人类健康的疾病,且最终必进展为终末期肾病(ESRD)<sup>[1]</sup>。肾间质纤维化(RIF)是慢性肾脏病进展的共同途径和病理表现,且肾纤维化程度与肾衰竭程度及肾脏病理类型呈正相关。相关实验已证实<sup>[2]</sup>,氧化应激可加重肾间质纤维化,抗氧化治疗可以缓解这一表现。

刺梨为贵州地域特色的民族医药,具有很强的抗氧化能力<sup>[3-4]</sup>。本研究拟通过观察CKD3-4期患者服用刺梨干粉后血中氧化应激指标及肾纤维化指标的变化,探讨其抗肾纤维化的作用及其作用机制。

## 1 资料

**1.1 一般资料** 收集2010年6月—2012年12月贵阳中医学院第一附属医院肾内科门诊及住院患者,筛选符合纳入标准的患者90例,采用数字表法随机分为治疗组和对照组,各45例。其中治疗组男性29例,女性16例,平均年龄 $(49.9 \pm 8.32)$ 岁,基础疾病为慢性肾小球肾炎31例、高血压肾病9例、痛风性肾病5例;对照组男性27例,女性18例,平均年龄 $(50.7 \pm 8.71)$ 岁,基础疾病慢性肾小球肾炎32例、高血压肾病11例、痛风性肾病4例。两组在性别、基础疾病、年龄差异方面经统计分析无显著性差异,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准:CKD分期参照2002年美国肾脏病基金会(NKF)制定的肾脏病患者生存质量(KDOQI)指南推荐使用MDRD公式,按照肾小球率过滤(GFR)水平分期,符合CKD3-4期者纳入观察标准。中医诊断标准:中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》中“中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则”进行改良,将慢性肾脏病脾肾气虚夹湿浊有关临床表现列为以下6项,倦怠乏力;食少纳差和/或脘腹胀满;腰膝酸软和/或肢体困重;泛恶欲吐;口淡乏味;小便有泡沫和/或大便不实。每项1分进行积分,来判断脾肾气虚夹湿浊程度, $\geq 3$ 分诊为慢性肾脏病脾肾气虚夹湿浊证。主证:倦怠乏力、食少纳差、腰膝酸软;次证:小便有泡沫、大便不实、肢体困重、脘腹胀满;舌、脉:舌淡苔腻有齿痕,脉细滑。

**1.3 纳入标准** 符合以上中医、西医诊断标准。

**1.4 排除标准** 不符合CKD诊断标准及纳入标准者;伴有心血管、肝脏和造血系统等严重原发或继发性疾病者,过敏体质或对多种药物过敏者;合并严重感染者;妊娠或哺乳期妇女,或对本治疗措施不能耐受者;无法合作者,如精神病患者等;因某些因素造成慢性肾衰竭急剧加重者;已接受或正参加其他临床试验者;非黄种人。

**1.5 撤除、终止标准** 治疗过程中临时退出者;对治疗药物过敏者;长期、反复出现感染、酸中毒、电解质紊乱等;病情发展为尿毒症或接受血液透析患者。

## 2 方法

**2.1 治疗** 两组患者均给予低盐、低脂、低磷、优质低蛋白饮食,血压控制在 $120 \sim 135/75 \sim 85$  mmHg ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ),避免相关可能诱使肾功能急剧进展的危险因素。治疗组:在一般治疗基础上口服刺梨干粉 $20 \text{ g/次}$ , $2 \text{ 次/d}$ ,饭后吞服。(治疗药原材料刺梨,均为采摘于贵阳当地6~9月成熟果实;治疗组药物刺梨干粉由本院药剂科制作并提供,制作工艺为:原料预处理→预冻→干燥→粉碎→过筛→混合→分剂量→质量检验→包装贮藏。制成品由药剂科、药理基地研究员负责质检、分包,院内标准号2009032107)。对照组:在一般治疗基础上口服尿毒清颗粒 $5 \text{ g/次}$ , $1 \text{ 次/6 h}$ ,开水冲服。[每袋装 $5 \text{ g}$ ,为康臣药业(内蒙古)有限公司生产,国药准字Z20073256]。4周为1个疗程,均连续观察3个疗程。

## 2.2 观察指标

**2.2.1 临床证候** 倦怠乏力;食少纳差和/或脘腹胀满;腰膝酸软和/或肢体困重;泛恶欲吐;口淡乏味;小便有泡沫和/或大便不实;舌淡苔腻有齿痕,脉细滑等治疗前后积分比较。

**2.2.2 实验室检测指标** 对比观察两组患者治疗前后血肌酐(SCr),内生肌酐清除率(CCr),转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)。

**2.2.3 安全性指标** 治疗前、后监测电解质、肝功能、粪便潜血、心电图。

**2.3 中医证候疗效判定标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》“中药新药治疗慢性肾功能衰竭

的临床研究指导原则”的症状分级量化表计分,无临床症状记为 0 分,临床症状轻者记为 1 分,临床症状中者记为 2 分,临床症状重者记为 3 分。临床治愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,中医证候积分减少  $\geq 95\%$ ; ) 显效:临床症状、体征较治疗前明显改善,证候积分较前减少  $\geq 70\%$ ;有效:临床症状、体征较治疗前均有好转,证候积分较前减少  $\geq 30\%$ ;无效:临床症状、体征无改善或较前加重,其证候积分减少  $< 30\%$ 。

有效率 = (治疗前患者证候积分 - 治疗后患者证候积分) / 治疗前患者证候积分  $\times 100\%$

表 1 两组治疗前后 SCr, CCr, MDA, SOD, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  指标的变化 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	SCr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	CCr/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	MDA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SOD/ $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$	TGF- $\beta$ / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	TNF- $\alpha$ / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
刺梨干粉	治疗前	200.51 $\pm$ 35.48	29.91 $\pm$ 6.67	5.33 $\pm$ 1.56	86.24 $\pm$ 14.33	538.20 $\pm$ 116.07	15.40 $\pm$ 2.01
	治疗后	180.91 $\pm$ 35.15 <sup>1,2)</sup>	33.72 $\pm$ 7.18 <sup>1)</sup>	3.98 $\pm$ 1.23 <sup>1)</sup>	105.15 $\pm$ 15.69 <sup>1)</sup>	431.54 $\pm$ 89.92 <sup>1,2)</sup>	12.57 $\pm$ 1.36 <sup>1)</sup>
尿毒清颗粒	治疗前	208.21 $\pm$ 43.05	28.91 $\pm$ 7.35	5.15 $\pm$ 1.53	83.22 $\pm$ 15.77	567.73 $\pm$ 112.47	15.13 $\pm$ 1.83
	治疗后	193.67 $\pm$ 35.6 <sup>1)</sup>	31.22 $\pm$ 7.14 <sup>1)</sup>	4.36 $\pm$ 1.52 <sup>1)</sup>	95.09 $\pm$ 15.34 <sup>1)</sup>	439.57 $\pm$ 96.25 <sup>1)</sup>	13.03 $\pm$ 1.54 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

3.2 中医证候疗效 治疗组病例 45 例,无脱落、终止病例,其中显效 15 例,有效 21 例,无效 9 例,总有效率 80%。对照组病例 45 例,无脱落、终止病例,其中显效 14 例,有效 20 例,无效 11 例,总有效率 75.6%,两组比较无显著差异。

### 4 讨论

研究表明,氧化应激反应参与了慢性肾脏病的进程,在导致肾纤维化的发生发展中起着重要作用。抗氧化治疗可以加快活性氧的清除<sup>[5]</sup>。

中医没有“慢性肾脏病”的病名,根据其临床表现,可归属于“虚劳”、“水肿”等范畴,认为其病本为脾肾两虚,涉及人体气血阴阳、五脏六腑,其病机虽然复杂,但“浊毒内蕴”是其基本病机之一。因此,健脾益胃、祛湿化浊乃其治疗关键<sup>[6]</sup>。刺梨具有消食健脾、祛湿化浊、收敛止泻等功效。对于脾肾气虚夹湿浊者临床疗效显著。近代药理研究表明,刺梨以高含量的维生素 C 和超氧化物歧化酶而被称为天然抗氧化剂。其制品具有清除体内氧自由基,提高免疫功能等重要药理活性<sup>[7]</sup>。

本研究结果表明,CKD3-4 期患者在一般基础治疗上服用刺梨冻干粉,能降低 SCr,下调 TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  表达,减少 MDA 含量,增加 SOD 活性,表明刺梨具有减轻 CKD 患者体内氧化应激反应,延缓肾间质纤维化进展的作用。其延缓肾间质纤维化的机制可能与其富含多种抗氧化成分,提高机体清除氧

2.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件,计量数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料采用  $t$  检验,计数资料的检测采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  具有统计学意义。

### 3 结果

3.1 两组治疗前后 SCr, CCr, MDA, SOD, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  指标变化的比较 治疗组(刺梨干粉组)治疗后 SCr, SOD 较治疗前升高, CCr, MDA, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  降低 ( $P < 0.05$ ); 对照组(尿毒清颗粒组)治疗后 SCr, SOD 较治疗前升高, CCr, MDA, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗组治疗后 SCr, SOD, CCr, MDA, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  优于对照组,但无显著性差异(表 1)。

自由基的能力,减少脂质过氧化反应,减轻肾间质炎症浸润等机制有关。

尿毒清颗粒是目前公认能有效改善肾功能的中成药制剂,经研究发现其作用机制与其清除氧自由基有关。本研究与尿毒清颗粒比较,经统计学处理无显著差异。说明刺梨干粉与尿毒清颗粒有同等改善肾功能作用,但刺梨为药食两用植物,较之尿毒清颗粒口感更好、药源较广,价格更低廉、毒副作用更小、安全性更高。值得临床推广使用。

### [参考文献]

- [1] Luxia Zhang, Fang Wang, Li Wang. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2012, 379: 815.
- [2] 龚伟, 唐政. 氧化应激和抗氧化治疗在慢性肾功能衰竭和高血压中的作用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2005, 14(3): 254.
- [3] 张晓玲, 瞿伟菁, 孙斌, 等. 刺梨黄酮的体外抗氧化作用 [J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(4): 396.
- [4] 杨江涛, 杨娟. 刺梨多糖对衰老小鼠体内抗氧化能力的影响 [J]. 营养学报, 2008, 30(4): 407.
- [5] 李群, 田炯, 陈江华. 脂质过氧化与肾脏病变及纤维化关系探讨 [J]. 浙江预防医学, 2003, 15(5): 18.
- [6] 窦晨辉, 万毅刚, 孙伟, 等. 中药延缓慢性肾脏病进展的机制 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(8): 939.
- [7] 董李娜, 潘苏华. 刺梨的研究进展 [J]. 江苏中医药, 2007, 39(8): 78.

[责任编辑 邹晓翠]