

中医疗法对慢性肾功能衰竭患者 t-PA, PAI-1 的干预作用

赵雯红*, 胡蜀宾, 张国璞, 左建娇
(石家庄市中医院, 石家庄 050051)

[摘要] **目的:**探讨中医综合疗法对慢性肾功能衰竭(CRF)患者纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的影响,旨在初步揭示此方法对CRF的可能干预途径。**方法:**将慢性肾脏病(CKD4)期患者随机分为4组,1组为单纯西药组,2组为西药加中药组,3组为西药加中药加中药灌肠组,4组为西药加中药加中药灌肠加中药熏蒸组,治疗3个月,分别检测各组治疗前后血肌酐、尿素氮、t-PA和PAI-1水平变化。**结果:**中医综合疗法与单纯西药治疗比较,可明显降低患者血浆PAI-1水平、改善肾功能及升高血浆t-PA水平($P < 0.05$)。中医综合疗法3组相互比较,4组降低血清肌酐、尿素氮、升高血浆t-PA水平疗效较好($P < 0.05$),而降低血浆PAI-1水平3组疗法无明显差异($P > 0.05$)。**结论:**中医综合疗法可调节机体的纤溶系统,从而达到治疗CRF的目的。

[关键词] 中医疗法;慢性肾功能衰竭;纤溶酶原激活物;纤溶酶原激活物抑制剂

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0297-03

[doi] 10.11653/zgsyfxzz2013070297

Effect of Traditional Chinese Medicine Therapy on t-PA, PAI-1 to Chronic Renal Failure Patients

ZHAO Wen-hong*, HU Shu-bin, ZHANG Guo-ying, ZUO Jian-jiao
(Traditional Chinese Medicine Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050051, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of traditional Chinese (TCM) medicine therapy on plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor (PAI-1) to chronic renal failure (CFR) patients and its intervention way. **Method:** The patients of chronic kidney disease (CKD) 4 were randomly divided into 4 groups: western medicine group, western medicine with herbs group, western medicine with herbs and clysis group, and western medicine with herbs, clysis and fumigation group, and treated with the medicine respectively. In the third month, serum creatinine, blood urea nitrogen, plasma t-PA and PAI-1 were detected before and after treatment. **Result:** In TCM treatments, the levels of plasma PAI-1 were decreased, renal function was improved, and the levels of plasma t-PA were increased significantly as compared to western medicine group ($P < 0.05$). The 4th group decreased the levels of serum creatinine, blood urea nitrogen and increased the levels of plasma t-PA bestly ($P < 0.05$), but there were no significant differences among the three groups about the decreasing of plasma PAI-1. **Conclusion:** TCM treatments could intervent CRF by modulating the activity of fibrinolytic system.

[Key words] traditional Chinese medicine therapy; chronic renal failure; plasminogen activator; plasminogen activator inhibitor

慢性肾功能衰竭(CRF)患者普遍存在凝血功能

紊乱,由于体内组织型纤溶酶原激活物(t-PA)水平降低,而纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平升高,纤溶系统平衡失调,导致机体血栓形成加重,进而加速肾脏纤维化,促进CRF的发展^[1]。中医综合疗法指以中药汤剂为主,辅以中药灌肠、中药熏洗的综合治疗方法,据笔者长期临床观察,对CRF的治

[收稿日期] 20120921(016)

[基金项目] 河北省中医药管理局项目(2012160)

[通讯作者] *赵雯红,博士,主治医师,从事肾脏病的临床及实验研究, Tel: 0311-86009009, E-mail: zwhrc@163.com

疗具有独特的优势。本研究通过观察中医综合疗法对 CRF 患者 t-PA, PAI-1 的影响, 探讨此方法对机体纤溶系统的干预作用及延缓 CRF 的可能作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床分组 按慢性肾脏病 (CKD) 临床分期标准, 选择本院门诊或住院的 CKD 4 期患者 48 例 [其中男性 23 例、女性 25 例, 平均年龄 (57 ± 7.11) 岁], 随机分为 4 组, 治疗 3 个月。排除引起炎症因子增高的其他疾病, 如急慢性感染、结缔组织病、恶性肿瘤、慢性肝病等。1 组为单纯西药组, 给予常规西药治疗; 2 组为西药加中药组, 在 1 组治疗方案基础上加口服中药汤剂治疗; 3 组为西药加中药加中药灌肠组, 在两组治疗方案基础上加中药灌肠治疗; 4 组为西药加中药加中药灌肠加中药熏蒸组, 在 3 组治疗方案基础上加中药熏蒸治疗。

1.2 药物及试剂 中药煎剂均由本院中药房煎制; t-PA, PAI-1 ELISA 试剂盒购自上海太阳生物技术有限公司。

1.3 治疗方法 中药汤剂治疗为口服补脾益肾活血降浊方加减 (黄芪、白术、茯苓、生地黄、山药、山萸肉、丹参、大黄、积雪草、土茯苓、枳壳等), 每日 1 剂, 分 2 次温服; 中药灌肠方 (大黄、丹参、煅牡蛎、蒲公英), 每晚 1 剂, 保留灌肠, 每次 30 min; 中药熏洗蒸法为应用发汗排毒、祛风止痒中药 (地肤子、苦参、蛇床子、白鲜皮、野菊花、丹参等) 熏蒸泡浴, 每

日 1 剂, 每次 20 ~ 30 min。西药常规治疗为降压、纠正贫血、纠正酸中毒、补钙及饮食疗法等对症治疗。

1.4 指标检测 全自动生化分析仪 (美国贝克曼公司) 检测各组治疗前后血清肌酐、尿素氮水平; ELISA 法测定各组治疗前后血浆 t-PA, PAI-1 水平, 严格按照试剂盒说明书进行检测。

1.5 统计学处理 数值采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 自身前后对照采用配对样本 *t* 检验, 均以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义, $P < 0.01$ 为差异有非常显著性意义, $P > 0.05$ 为差异无统计学意义, 应用 SASV 8 进行统计学处理。

2 结果

治疗前, 各组各项指标比较无统计学意义。治疗后, 与 1 组比较: 2, 3, 4 组血清肌酐、尿素氮、血浆 PAI-1 水平均降低 ($P < 0.05$), 血浆 t-PA 水平均升高 ($P < 0.01$); 与两组比较: 3, 4 组尿素氮均降低 ($P < 0.05$), 4 组血清肌酐降低 ($P < 0.01$), 血浆 t-PA 水平均升高 ($P < 0.05$), 血浆 PAI-1 均无统计学意义; 与 3 组比较: 4 组血清肌酐降低 ($P < 0.05$), 尿素氮、t-PA、PAI-1 均无统计学意义。

1 组治疗前后比较, 血清肌酐、尿素氮无统计学意义, 血浆 t-PA 水平升高 ($P < 0.01$), PAI-1 水平降低 ($P < 0.05$); 2, 3, 4 组治疗前后比较, 血清肌酐、尿素氮、血浆 PAI-1 水平均降低 ($P < 0.01$)、血浆 t-PA 水平均升高 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组患者治疗前后血清肌酐、尿素氮、t-PA 和 PAI-1 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	SCr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	t-PA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	PAI-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
1	治疗前	441.14 ± 54.86	13.07 ± 1.04	11.04 ± 1.13	31.91 ± 2.42
	治疗后	433.73 ± 39.30	12.32 ± 0.62	11.79 ± 1.57 ⁸⁾	30.66 ± 2.61 ⁷⁾
2	治疗前	437.32 ± 47.61	12.38 ± 1.13	11.11 ± 1.23	31.65 ± 3.71
	治疗后	371.65 ± 45.25 ^{2,8)}	9.07 ± 0.89 ^{2,8)}	14.11 ± 0.81 ^{2,8)}	27.29 ± 3.39 ^{1,8)}
3	治疗前	412.67 ± 65.67	11.97 ± 1.77	11.26 ± 1.03	32.29 ± 3.61
	治疗后	335.22 ± 68.03 ^{2,8)}	8.23 ± 0.84 ^{2,3,8)}	15.59 ± 1.29 ^{3,4,8)}	26.69 ± 3.81 ^{2,8)}
4	治疗前	456.73 ± 48.92	12.78 ± 1.64	12.05 ± 1.69	32.08 ± 2.58
	治疗后	283.04 ± 52.53 ^{2,4,5,8)}	7.79 ± 0.79 ^{3,4,8)}	15.13 ± 0.88 ^{2,3,8)}	27.77 ± 2.59 ^{1,8)}

注: 与 1 组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与 2 组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$; 与 3 组比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$; 自身前后比较⁷⁾ $P < 0.05$, ⁸⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

血浆 t-PA 和 PAI-1 均由血管内皮细胞分泌, t-PA 是纤维蛋白溶解系统的重要组成部分, 能转化纤溶酶原成为具有催化作用的纤溶酶, PAI-1 抑制纤溶, 与 t-PA 结合后可抑制纤溶酶原转化为活性的纤溶酶, 生理情况下两者在体内以相等的比例形成

稳定的复合物, 维持纤溶系统的平衡^[2]。研究表明^[3], CRF 患者血管内皮细胞受损, 其合成 t-PA 的能力下降, 而抑制剂 PAI-1 升高, 纤溶平衡被打破, 血栓性微血管病变增加, 纤维蛋白沉积于系膜基质 (ECM), 导致肾小球硬化、间质纤维化, 肾小球有效率过面积减少, 滤过率下降, 肾功能进行性损害。因

此,调节 t-PA/PAI-1 失衡,抑制纤维蛋白过度沉积,是减少肾小球硬化、间质纤维化及延缓肾衰进展的有效途径之一。

目前,中医中药以其多靶点、整体调节、个体化的治疗特点在 CRF 防治方面具有独特的作用和不可替代的优势。中医认为 CRF 的基本病机为本虚标实,本虚为脾肾衰败,标实为血瘀、湿浊、痰凝、水饮等内蕴为毒,治疗上多以补脾益肾、活血化浊排毒为法^[4-6]。大量临床和实验研究发现,中药及其有效成分提取物可通过调节 t-PA/PAI-1 失衡,来抑制 ECM 聚积,从而改善肾脏纤维化^[7]。而 t-PA/PAI-1 失衡导致的血栓并发症及肾小球硬化和肾间质纤维化,与中医的“血瘀”病机相似^[8],故以 t-PA,PAI-1 为观察指标,旨在探讨中医综合疗法发挥功效的内在机制。中医综合疗法为包括口服中药汤剂、中药保留灌肠、中药熏蒸“三位一体”的综合治疗方案。口服中药汤剂即通过内服补脾益肾活血降浊方辨证加减,以改善患者临床症状,降低血肌酐、尿素氮及提高机体免疫力、减少感染,为临床治疗 CRF 的主要措施。中药保留灌肠即用中药汤剂直接灌注到人体结肠内,利用结肠的吸收和排泄功能,以清除有害代谢产物和毒素,降低血肌酐、尿素氮。中药熏蒸即采用中药汤剂熏蒸外洗方法“发汗排毒”,可促进体内代谢废料与水分从皮肤排泄,改善 CRF 患者水肿及皮肤瘙痒症状,降低血肌酐、尿素氮^[9]。药理研究表明^[10],以上中医疗法所采用的中药如大黄、丹参、积雪草、牡蛎或其有效成分对 CRF 患者具有显著降低血肌酐、尿素氮的作用,从而改善患者临床症状,延缓 CRF 进展。

本研究结果表明,中医综合疗法与单纯西药治疗比较,可明显降低患者血浆 PAI-1 水平、改善肾功能及升高血浆 t-PA 水平。中医综合疗法 3 组相互比较,口服中药汤剂加中药灌肠加中药熏洗疗法降低血肌酐、尿素氮水平、升高血浆 t-PA 水平疗效较好,而降低血浆 PAI-1 水平 3 组疗法无明显差异,表

明中医综合疗法在显著改善 CRF 患者肾功能的同时,亦可通过调节血浆 t-PA/PAI-1 失衡而促进纤溶;另一方面,血肌酐、尿素氮的降低减轻了毒素对血管内皮细胞的损伤,从而 t-PA 合成增加,PAI-1 减少,由此抑制了血栓形成及肾脏纤维化,从而达到延缓 CRF 进展的治疗效果。

[参考文献]

- [1] 黎磊石,刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京:人民军医出版社,2008:1269.
- [2] Heberlein K R, Straub A C, Best A K, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 regulates myoendothelial junction formation[J]. Circ Res, 2010, 106(6):1092.
- [3] Bai Y, Sigala W, Adams G R, et al. Effect of exercise on cardiac tissue oxidative and inflammatory mediators in chronic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2009, 29(3):213.
- [4] 宋海燕,李红霞,易莲. 中医药治疗慢性肾功能衰竭的进展[J]. 疑难病杂志, 2010, 9(8):641.
- [5] 黄芳,张小鹿,陶明龙. 益肾泻浊化瘀方治疗大鼠慢性肾功能衰竭的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(1):95.
- [6] 施志琴,麻志恒. 活血降氮汤治疗早中期慢性肾功能衰竭的临床疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(3):76.
- [7] 朴胜华,杨霓之. “通脉口服液”延缓肾小管间质纤维化研究[J]. 哈尔滨商业大学学报:自然科学版, 2010, 26(1):9.
- [8] 李桂金. 丹红注射液对急性脑梗死患者血浆 t-PA PAI 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(12):1870.
- [9] 邓晓风,舒月,周莹,等. 黄芪注射液联合中药灌肠治疗慢性肾衰竭[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14):234.
- [10] 苗里宁. 肾功能衰竭[M]. 西安:第四军医大学出版社, 2007: 272

[责任编辑 邹晓翠]