

小柴胡汤合五苓散对维持性腹膜透析患者 残余肾功能的保护及对腹膜纤维化、微炎症状态的影响

钟锦, 钟凌云*

(重庆市中医院, 重庆 400021)

[摘要] **目的:**观察小柴胡汤合五苓散对维持性腹膜透析(PD)患者残余肾功能的保护及对腹膜纤维化、微炎症状态的影响。**方法:**选取重庆市中医院自2016年6月至2017年6月收治的65例PD患者作为观察对象,按照随机数字表法分为对照组32例,研究组33例。对照组给予常规治疗,研究组给予常规治疗+小柴胡汤合五苓散治疗,治疗前、治疗3个月采空腹静脉血,测定血肌酐(SCr),尿素氮(BUN)水平。采集尿液,记录24h尿量,使用比色法检测24h尿蛋白定量水平(24hUP),计算肾小球滤过率(eGFR),残余肾功能(RRF),其中RRF采用残余肾肌酐清除率表示。使用化学发光法检测炎症因子,包括白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清Janus激酶(Janus Kinase, JAK)2,信号传导及转录激活因子(STAT)3水平。采用蛋白免疫印迹法检测E-钙黏蛋白(E-cadherin), α -肌动蛋白(α -SMA)水平。**结果:**治疗前两组RRF比较差异均无统计学意义,治疗后研究组RRF明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后研究组24hUP低于对照组,日均尿量高于对照组($P < 0.05$)。治疗后研究组IL-6,IL-8,TNF- α 水平均明显低于对照组($P < 0.05$),研究组JAK2,STAT3水平均低于对照组($P < 0.01$)。对照组腹透液中的上皮细胞E-cadherin蛋白表达量较本组治疗前显著降低($P < 0.01$), α -SMA蛋白表达量较本组治疗前显著升高($P < 0.01$),研究组治疗前后E-cadherin, α -SMA蛋白表达量无明显变化。**结论:**小柴胡汤合五苓散能够保护PD患者的残余肾功能,其机制可能与其改善腹膜纤维化进程,减轻机体的微炎症状态有关,具有较高的应用价值。

[关键词] 小柴胡汤; 五苓散; 终末期肾病患者; 残余肾功能; 微炎症状态

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)03-0114-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20182425

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20180927.1141.020.html>

[网络出版时间] 2018-09-28 13:11

Effect of Xiao Chaihutang and Wulingsan on Protection of Residual Renal Function in Patients with Maintenance Peritoneal Dialysis and Effect on Peritoneal Fibrosis and Micro-inflammation

ZHONG Jin, ZHONG Ling-yun*

(Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the protective effect of Xiao Chaihutang and Wulingsan on residual renal function in patients with maintenance peritoneal dialysis (PD) and investigate its effect on peritoneal fibrosis and microinflammation. **Method:** The 65 patients with PD who were admitted to our hospital from June 2016 to June 2017 were enrolled in the study, and divided into control group (32 cases) and study group (33 cases) according to the random number table. The control group received routine treatment. The study group received routine treatment + Xiao Chaihutang and Wulingsan. The fasting venous blood was taken before treatment and

[收稿日期] 20180621(007)

[基金项目] 重庆市科研院所绩效激励引导专项(cstc2017jxj1130038)

[第一作者] 钟锦,副主任医师,从事慢性肾脏病的诊断与研究,E-mail:120852723@qq.com

[通信作者] *钟凌云,主管护师,从事慢性肾脏病及腹膜透析的研究,E-mail:liwei200885@163.com

3 months after treatment to measure serum creatinine (SCr) and urea nitrogen (BUN). Urine was collected; 24 hour urine volume was recorded; 24 h urine protein (24 h UP) was measured by colorimetry; glomerular filtration rate (eGFR) was calculated; residual renal function (RRF) was expressed with residual renal creatinine clearance. Inflammatory factors were detected by using chemiluminescence, including interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels. Serum Janus Kinase (JAK) 2 as well as signal transducer and activator of transcription (STAT) 3 levels were determined by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). E-cadherin and α -smooth muscle actin (α -SMA) levels were determined by Western blot. **Result:** Before treatment, there was no significant difference in the residual renal function between two groups. After treatment, the residual renal function of the study group was significantly better than that of control group ($P < 0.05$). After treatment, 24 h UP of study group was lower than that of control group, and the daily average urine volume was higher than that of control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-8 and TNF- α in study group were lower than those in control group ($P < 0.05$); the levels of JAK2 and STAT3 in study group were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$). The expression of E-cadherin protein in the dialysate of control group was significantly decreased after treatment ($P < 0.01$), and the expression level of α -SMA protein was significantly increased after treatment ($P < 0.01$); however, study group had no significant changes in the expression of E-cadherin and α -SMA protein after treatment. **Conclusion:** Xiao Chaihutang and Wulingsan can protect the residual renal function of PD patients, and the mechanism may be related to the improvement of peritoneal fibrosis and the reduction of micro-inflammation of the body, showing a high application value.

[**Key words**] Xiao Chaihutang; Wulingsan; patients with end-stage renal disease; residual renal function; micro-inflammatory state

终末期肾病患者肾功能严重下降,透析治疗是当前主要途径^[1]。透析存活率和患者的残余肾功能(RRF)存在紧密联系,而患者的 RRF 会随着透析时间的增加而下降^[2]。与血液透析(HD)相比,腹膜透析(PD)在保护 RRF 及心血管稳定性方面有更好的优势,而 RRF 与患者的生存质量及生存率密切相关,但随透析龄的延长,RRF 亦成不断下降趋势。研究表明 PD 患者在 RRF 降低的同时,会出现不同程度的微炎症状态,主要表现为炎症因子水平增加,而微炎症状态又会影响患者 RRF,引起恶性循环^[3-4]。因此,通过改善 PD 患者的微炎症状态,可进一步影响 RRF,从而改善患者的预后。已有研究显示单纯通过增加 PD 剂量并不能延缓 RRF 的下降^[5],且目前临床上尚无明确特效的西药可用。中医药在治疗慢性肾衰竭方面积累了大量经验。终末期肾病在传统中医学中归属于“虚劳”“关格”等病证,主要病机为肾病日久,脾肾衰败,气血运化失常,导致浊瘀成毒,导致湿、浊、热、瘀等蕴积加重,致使经络受损,肾脏亏虚。因此,治疗上应以益肾祛浊、活血祛瘀、化毒祛邪为主。本研究所运用的小柴胡汤和五苓散均出自《伤寒论》,并由二者加减化裁而来,临床将其应用于终末期肾病 PD 患者,有效改善

了患者的肾功能,提高了生活质量,但具体作用机制尚不明确。本研究将小柴胡汤合五苓散用于 PD 患者的治疗中,并观察了其对患者微炎症状态及 RRF 的影响,旨在探讨中药对 PD 患者残余肾功能保护作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2016 年 6 月至 2017 年 6 月于重庆市中医院肾内科开始接受 PD 治疗的终末期肾病患者 65 例。所有患者按照随机数字表法分为对照组 32 例,研究组 33 例,其中对照组男 14 例,女 18 例,年龄在 31 ~ 65 岁,平均(48.1 ± 10.9)岁,病程 2 ~ 18 年,平均病程(8.3 ± 2.5)年,PD 透析龄(16.2 ± 9.6)月,肾小球滤过率(GFR)估算值(eGFR)为(5.4 ± 1.7) mL·min⁻¹·(1.73 m)⁻²;研究组男 13 例,女 20 例,年龄 32 ~ 66 岁,平均(48.6 ± 11.3)岁,病程 3 ~ 17 年,平均病程(8.6 ± 2.3)年,PD 透析龄(17.8 ± 8.9)月,eGFR 为(5.3 ± 1.9) mL·min⁻¹·(1.73 m)⁻²;两组在性别构成,年龄,PD 透析龄,病程,eGFR 等一般资料上无统计学差异,具有可比性。此次研究经医学伦理委员会审批(编号 20160703),筛选的 PD 患者均知情且签署同意书。

1.2 诊断标准 终末期肾病的西医诊断标准参照按国际通用慢性肾脏病 (CKD) 5 期标准^[6], 即符合 CKD 的诊断标准 [任何原因造成的肾脏损伤或 $\text{GFR} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2}$, 持续 ≥ 3 个月], 且 $\text{eGFR} \leq 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则》^[7] 标准进行辨证归属于脾肾两虚、湿浊瘀阻型。

1.3 纳入标准 符合 CKD 诊断标准, 且 CKD 为 5 期; 符合中医脾肾两虚、湿浊瘀阻辨证标准^[7]; 原发病为原发性慢性肾小球肾炎; 年龄范围 18 ~ 69 岁; PD 治疗 ≥ 3 个月; 残肾肾小球滤过率 (rGFR) $\geq 2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2}$; 患者知情同意, 并签订知情同意书。

1.4 排除标准 行血液透析及肾移植治疗者; 合并严重心肝肾及血液系统疾病者; 合并精神疾病者; 继发性肾脏疾病者; $\text{rGFR} < 2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2}$ 者。

1.5 治疗方法 对照组给予常规 CAPD 及综合治疗^[8], 主要有控制盐的摄入 (每日钠摄入量 $\leq 3 \text{ g}$), 保持充足休息, 纠正水电解质紊乱、控制血压、控制蛋白量摄入 $0.6 \sim 1.0 \text{ g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ 以及调节钙磷代谢紊乱、纠正贫血及对症治疗。对照组患者在常规治疗基础上给予尿毒清颗粒 (康臣药业有限责任公司, 国药准字 Z20073256), 口服, $5 \text{ g}/\text{次}$, $1 \text{ 日} 3 \text{ 次}$ 。研究组在常规治疗基础上, 给予中药小柴胡汤合五苓散治疗, 中药材均由重庆市中医院中药房提供, 经该院药剂科主任中药师王琴鉴定, 药方组成: 黄芪 30 g , 党参、白术、丹参各 15 g , 柴胡、炒黄芩、茯苓、泽泻、枳实、旱莲草各 12 g , 酒大黄、生半夏、川芎各 9 g , 黄连片 6 g 。每日 1 剂, 取 1 剂药材运用水 250 mL 淹没药材后, 浸泡 30 min , 煮沸 30 min , 取煎液 150 mL , 再次加入水 200 mL , 煮沸后 15 min , 取煎液 150 mL , 将 2 次混合后 300 mL , 早晚各服用 150 mL 。两组均连续治疗 3 个月, 并评估疗效。

1.6 观察指标

1.6.1 残余肾功能指标 分别于治疗前、治疗 3 个月采空腹静脉血, 测定血肌酐 (SCr), 尿素氮 (BUN) 水平。采集尿液, 记录 24 h 尿量, 使用比色法检测 24 h 尿蛋白定量水平 (24 h UP), 测定尿肌酐、尿素氮水平。根据以上指标计算 eGFR , RRF。其中 RRF 采用残余肾肌酐清除率表示, 残余肾肌酐清除率 = $(\text{尿肌酐}/\text{SCr} + \text{尿素氮}/\text{BUN}) \times 24 \text{ h 尿量} \times 7 \times 0.5$ 。

1.6.2 微炎症状态指标 于治疗前、治疗 3 个月

采集静脉血, 使用化学发光法检测炎症因子, 包括白细胞介素-6 (IL-6), 白细胞介素-8 (IL-8), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。试剂盒购自武汉博士德生物有限公司, 批号分别为 20151126A, 20160316A, 20160322A。

1.6.3 血清 Janus 激酶 (JAK) 2, 信号传导及转录激活因子 (STAT) 3 水平检测 采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检测血清 JAK2, STAT3 水平。试剂盒购自武汉博士德生物有限公司, 批号分别为 20160312A, 20160320A。

1.6.4 腹透液 E-钙黏蛋白 (E-cadherin), α -肌动蛋白 (α -SMA) 蛋白表达测定 两组分别随机选取 6 例患者, 于治疗前后留取夜间腹膜透析液 2000 mL , $4 \text{ }^\circ\text{C}$, $1000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min , 弃上清。参照相关文献 [9] 方法以蛋白免疫印迹法 (Western blot) 测定腹透液中 E-cadherin, α -SMA 蛋白表达量。在离心液中加入适量混合蛋白裂解液, 在冰上进行匀浆提取组织蛋白, $4 \text{ }^\circ\text{C}$, $12000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 离心 10 min , 提取上清液, BCA 法进行蛋白定量, 蛋白上样后, 进行 SDS-丙烯酰胺凝胶电泳, 经过转膜, 封闭, 加入稀释好的 E-cadherin (1:1000), α -SMA (1:500) 一抗, PBST 洗膜, 加入稀释好的二抗, PBST 洗膜后, 采用 ECL 化学发光剂进行显影, 凝胶成像系统采集图像, 使用 Image J 软件测定目的条带的灰度值。比较两组治疗前后腹透液中 E-cadherin, α -SMA 蛋白表达。

1.6.5 安全性评价 观察透析相关并发症发生情况。

1.7 统计学分析 本次研究所得数据使用 SPSS 19.0 统计学软件分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用独立样本 t 检验, 同组干预前后均数比较采用配对 t 检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肾功能指标及残余肾功能比较 与本组治疗前比较, 研究组 SCr, BUN, RRF 降低, eGFR 升高, 对照组 SCr, BUN 升高, eGFR , RRF 降低 ($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较, 研究组 SCr, BUN 降低, eGFR , RRF 升高 ($P < 0.05$)。见表 1。

与本组治疗前比较, 两组 24 h UP 显著降低, 日均尿量显著升高 ($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较, 研究组 24 h UP 显著降低, 日均尿量显著升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后肾功能指标及残余肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of renal function indexes and residual renal function before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SCr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	eGFR/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m})^{-2}$	RRF/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$
对照	32	治疗前	1 070.5 \pm 55.7	36.24 \pm 2.3	38.8 \pm 11.2	5.5 \pm 2.1
		治疗后	1 102.5 \pm 72.6 ¹⁾	39.14 \pm 2.4 ¹⁾	30.3 \pm 12.4 ¹⁾	3.4 \pm 1.6 ¹⁾
研究	33	治疗前	1 072.9 \pm 54.2	36.07 \pm 2.2	38.4 \pm 10.7	5.6 \pm 1.9
		治疗后	969.7 \pm 47.2 ^{1,4)}	21.64 \pm 2.0 ^{1,4)}	43.2 \pm 11.9 ^{1,4)}	4.6 \pm 1.5 ^{1,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2~5 同)。

表 2 两组患者治疗前后尿量及 24 h UP 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of urine volume and 24 h UP levels before and after treatment in both groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	24 h UP/g	日均尿量/mL
对照	32	治疗前	1.2 \pm 0.9	655.6 \pm 109.2
		治疗后	0.9 \pm 0.7 ¹⁾	477.5 \pm 128.7 ¹⁾
研究	33	治疗前	1.1 \pm 0.9	658.7 \pm 112.4
		治疗后	0.6 \pm 0.4 ^{2,3)}	573.6 \pm 133.3 ^{1,3)}

2.2 两组患者治疗前后微炎症状态比较 与本组治疗前比较,两组 IL-6, IL-8, TNF- α 水平明显降低($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,研究组 IL-6, IL-8, TNF- α 水平明显降低($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后微炎症状态比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of micro-inflammation status before and after treatment in both groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-6	IL-8	TNF- α
对照	32	治疗前	22.9 \pm 3.8	85.3 \pm 37.4	68.7 \pm 30.9
		治疗后	16.8 \pm 3.3 ¹⁾	55.6 \pm 18.5 ¹⁾	49.7 \pm 18.8 ¹⁾
研究	33	治疗前	21.2 \pm 3.7	84.7 \pm 36.1	68.2 \pm 29.6
		治疗后	11.6 \pm 3.5 ^{2,3)}	44.9 \pm 20.8 ^{2,3)}	40.2 \pm 17.9 ^{2,3)}

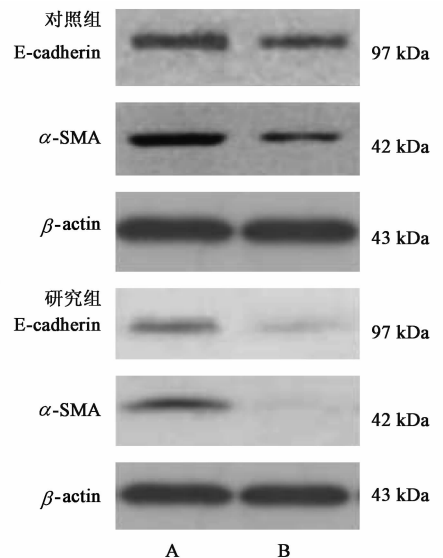
2.3 两组患者治疗前后血清 JAK2, STAT3 水平比较 与本组治疗前比较,两组 JAK2, STAT3 水平明显降低($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,研究组 JAK2, STAT3 水平明显降低($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清 JAK2, STAT3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum JAK2, STAT3 levels before and after treatment in both groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	JAK2	STAT3
对照	32	治疗前	8.3 \pm 1.5	587.6 \pm 42.8
		治疗后	6.4 \pm 1.2 ¹⁾	438.9 \pm 35.7 ¹⁾
研究	33	治疗前	8.1 \pm 1.7	579.5 \pm 39.2
		治疗后	4.5 \pm 1.3 ^{2,4)}	362.7 \pm 36.9 ^{2,4)}

2.4 两组患者治疗前后腹透液中 E-cadherin, α -SMA 蛋白表达比较 与本组治疗前比较,对照组 E-cadherin 蛋白表达明显降低, α -SMA 蛋白表达明显升高($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,研究组 E-cadherin 蛋白表达升高, α -SMA 蛋白表达降低($P < 0.05$)。见图 1,表 5。



A. 治疗前; B. 治疗后

图 1 两组患者治疗前后腹透液中 E-cadherin, α -SMA 蛋白表达电泳

Fig. 1 Electrophoresis of E-cadherin and α -SMA protein expression in peritoneal dialysis fluid before and after treatment in both groups

表 5 两组患者治疗前后腹透液中 E-cadherin, α -SMA 蛋白表达比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of E-cadherin and α -SMA protein expression in peritoneal dialysis fluid before and after treatment in both groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	E-cadherin/ β -actin	α -SMA/ β -actin
对照	32	治疗前	0.95 \pm 0.14	0.43 \pm 0.05
		治疗后	0.62 \pm 0.08 ¹⁾	0.61 \pm 0.05 ¹⁾
研究	33	治疗前	0.94 \pm 0.12	0.44 \pm 0.04
		治疗后	0.90 \pm 0.09 ³⁾	0.46 \pm 0.04 ³⁾

2.5 两组透析相关并发症发生情况比较 研究组透析相关并发症发生率为 18.2%，明显低于对照组的 59.4% ($\chi^2 = 15.866, P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者透析相关并发症发生情况比较

Table 6 Comparison of dialysis related complications between two groups

组别	例数	腹膜炎 /例	低血压 /例	隧道炎 /例	出口感染 /例	总发生率 /例(%)
研究	33	2	2	1	1	6(18.2)
对照	32	7	7	2	3	19(59.4)

3 讨论

RRF 是终末期肾病患者肾脏受损后健存肾组织的残留功能,其对机体毒素的清除及肾脏内分泌功能的维持具有重要作用,RRF 与患者的死亡风险紧密相关^[10]。虽然腹膜透析对患者 RRF 较 HD 有更好的保护作用,但 CAPD 患者 RRF 的下降速度仍可达 0.05 ~ 0.3 mL·min⁻¹,因此,终末期患者 PD 治疗中,尽可能保护 RRF 具有重要意义。研究显示 PD 患者机体普遍处于微炎症状态,超量 IL-6, IL-8 及 TNF- α 水平可导致肾小球硬化、肾小球系膜基质增生、肾组织的纤维化等,进而影响到 RRF^[11],同时,微炎症状态是 PD 患者的心血管事件、营养不良发生的危险因素,因此积极控制 PD 患者的微炎症状态,可在一定程度上改善患者的 RRF^[12],同时对改善患者的预后及生存质量有重要意义。亦有研究表明,JAK/STAT 信号转导通路肾脏纤维化的发生发展密切相关^[13]。而通过抑制 JAK/STAT 信号通路的激活,可减少肾间质细胞增生,抑制肾脏纤维化进程^[14]。

在 PD 患者 RRF 的保护方面,现代医学所提供的策略包括积极控制原发病、低蛋白饮食、控制高血压、调整透析方式、使用生物相容性的透析液等方面,但尚无特异性治疗措施。中医药在慢性肾衰竭治疗方面积累了丰富的经验。有报道经中医药治疗可显著减少每日腹膜透析液用量,保护 PD 患者的 RRF^[15],有效延缓 RRF 的下降^[16]。终末期肾病在中医学中,属于“虚劳”“关格”等病证。对于维持性腹膜透析的患者,其基本病机包括正虚与邪实两方面,终末期肾病患者脾肾衰败,气血运化失常,导致浊瘀成毒,致使经络受损,引发该病。肾之经络属于气血运行重要枢纽,同时也是病邪侵入要位及容邪之所。久病则导致湿、浊、热、瘀等蕴积加重,化而生毒邪,侵犯肾脏,使其运化功能失调。而微炎症状态

在中医学中属“浊”“毒”等范畴。因此,治疗上应以“益肾”“祛浊”为主,进而起到活血祛瘀、化毒祛邪等作用。少阳为三阳之枢纽,为三焦通调之要塞,三焦畅则水液、元气得以通行,浊毒亦可随之而出,诸证自消;五苓散温阳化气、利水渗湿,以促浊毒从二便外泄。药方中重用黄芪补气益肾、利尿托毒,辅以丹参解毒祛瘀;党参、白术补气健脾,柴胡、黄芩片清泄邪热;生半夏和胃降逆,泽泻利水清热,枳实行气除痞,茯苓利水渗湿;旱莲草补肾益肝;酒制大黄泻热毒、行瘀血;川芎祛风燥湿;黄连片泻火、燥湿、解毒。诸药合用,具有益肾、祛浊、化瘀、行气血的功效,对证于终末期肾病脾肾衰败病机及微炎症状态的“浊”“毒”,因而起到良好效果。

本研究结果显示,研究组患者在常规治疗基础上给予小柴胡汤合五苓散治疗,治疗后研究组 SCr, BUN 水平低于对照组, eGFR, RRF 高于对照组,说明研究组的 RRF 优于对照组,提示小柴胡汤合五苓散有保护 RRF 的功效。进一步比较两组的微炎症状态指标,结果显示治疗后研究组 IL-6, IL-8, TNF- α 水平均低于对照组,治疗后研究组 JAK2, STAT3 水平均低于对照组。说明小柴胡汤合五苓散能够有效改善患者微炎症状态,而微炎症的改善有利于减轻肾脏的纤维化程度,有利于 RRF 的保护^[17-19]。

在长期的腹膜透析治疗,腹膜间皮细胞因炎症、尿毒症毒素、高糖腹膜透析液等因素,可出现间皮下基质增多及细胞形态学变化^[20],转而表现为一系列成纤维细胞特性,此即上皮细胞间充质细胞转分化(EMT),进一步发展可导致腹膜纤维化^[21],从而降低腹膜的超滤效能,致使透析充分性下降,并进一步导致炎症因子、毒素蓄积,使 RRF 逐渐下降。其中 E-cadherin 为上皮细胞标记物,可维持细胞间紧密连接, α -SMA 为成纤维细胞标记物, E-cadherin 表达水平的下降, α -SMA 表达水平的上升提示上皮细胞呈纤维细胞样改变^[22]。本研究结果显示,治疗后对照组腹透液中的 E-cadherin 蛋白表达量较本组治疗前明显降低, α -SMA 蛋白表达量较本组治疗前明显升高,而研究组在治疗前后 E-cadherin, α -SMA 蛋白表达量无明显变化,说明对照组行 PD 3 个月后,存在腹膜纤维化进程,而研究组未发现相关蛋白水平的变化,提示联合使用小柴胡汤合五苓散将有助于腹膜功能的维持,并进一步保持透析的充分性,从而对 RRF 起到更好的保护作用,而其机制可能与机体微炎症状态的改善是一致的。同时本研究显示,研究组患者营养状况优于对照组,透析相关并发症

发生率低于对照组。提示小柴胡汤合五苓散是用的安全性。且能够减少透析相关并发症,安全可靠,与相关研究^[23-24]类似。

综上所述,小柴胡汤合五苓散能够保护PD患者的RRF,疗效确切,其机制可能与其改善腹膜纤维化进程,减轻机体的微炎症状态有关。

[参考文献]

[1] 彭彦平,周平,燕丽香. 左卡尼汀联合中药对腹膜透析患者残余肾功能、微炎症状态及营养状况的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(18): 1997-1999.

[2] 马世兴,陈卫红. 益肾活血汤辅助治疗对维持性血液透析患者颈动脉内膜中层厚度、氧化应激指标及微炎症状态的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(12): 121-123.

[3] 孔祥栋,邵国民,许金华,等. 厄贝沙坦对腹膜透析患者微炎症状态及残余肾功能的影响[J]. 中国现代医生, 2016, 54(20): 10-12, 21.

[4] 田园,陈文. 血浆白蛋白变化对行腹膜透析治疗的终末期肾病患者的残余肾功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(17): 229-230.

[5] 田信奎. 腹膜透析饮食蛋白摄入、营养与透析充分性[D]. 北京:北京大学, 2006.

[6] 王海燕. 慢性肾脏病及透析的临床实践指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003: 203-208.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[J]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 165-169.

[8] 彭晓艳,王海云,李阳,等. 自动化腹膜透析治疗终末期肾病患者长期生存分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(10): 152-156.

[9] 郭园园. Wnt/ β -catenin 信号通路在腹膜透析腹膜间皮细胞转分化中的作用及机制研究[D]. 长沙:中南大学, 2012.

[10] 于秀梅,谷右天. 自拟益肾泄浊汤联合血液透析治疗尿毒症疗效及对肾功能的影响[J]. 中国中医急症, 2017, 26(10): 1806-1808.

[11] 孙亦兵,王莹,温红梅. 不同残余肾功能对行腹膜透析尿毒症患者微炎症状态的影响[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(5): 351-352, 355.

[12] 刘干炎,王国斌,陈帮明,等. 排毒保肾丸联合缙沙坦对腹膜透析患者残余肾功能的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(16): 192-196.

[13] Brosius F C, Alpers C E. New targets for treatment of diabetic nephropathy; what we have learned from animal models[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2012, 22(1): 17-25.

[14] 罗健华,邓跃毅,钟逸斐,等. 补肾健脾方保护腹膜透析患者残余肾功能的前瞻性随机对照研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2015, 15(8): 461-464.

[15] 田露露,熊飞. 肾经水肿汤对腹膜透析患者残余肾功能的影响[J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(7): 1-3.

[16] 林莉,李真真,黄静. 前列地尔联合百令胶囊辅助腹膜透析对慢性肾衰竭患者残余肾功能及营养状况的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(1): 58-61.

[17] 程锦绣,陆继芳,李玥欣,等. 尿毒清颗粒联合氯沙坦钾对腹膜透析患者微炎症状态及腹膜功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(23): 46-49.

[18] 严小玲,唐剑萍,贺汉军,等. 参麦注射液联合厄贝沙坦对腹膜透析患者微炎症状态及营养状态的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(21): 2941-2944, 2948.

[19] Kaneko K, Hamada C, Tomino Y. Peritoneal fibrosis intevention[J]. Perit Dial Int, 2007, 27(2): S82-86.

[20] Aroeira L S, Aguilera A, Sanchez-Tbmero J A, et al. Epithelial to mesenchymal transition and peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients: pathologic significance and potential therapeutic interventions[J]. J Am Soc Nephrol 2007, 18(9): 13-16.

[21] LIU F, ZONG M, WEN X, et al. Silencing of histone deacetylase 9 expression in podocytes attenuates kidney injury in diabetic nephropathy[J]. Sci Rep, 2016, 6(4): 676-679.

[22] 杜浩昌,陈英兰,周健淞. 培本祛瘀冲剂对脾肾虚衰、湿浊瘀阻型慢性肾衰患者肾功能和微炎症状态的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 234-236.

[23] 王身菊,朱美凤,邓祥军,等. 保元排毒丸对维持性血液透析患者残余肾功能的影响[J]. 中成药, 2016, 38(1): 46-49.

[24] 李攀,常风云. 肾康注射液对尿毒症血液透析患者残余肾功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 200-203.

[责任编辑 张丰丰]