

## 尿毒清颗粒联合羟苯磺酸钙治疗慢性肾衰竭的疗效及对结缔组织生长因子、骨形态发生蛋白-7的影响

袁保荣

安阳市第六人民医院肾内科, 河南 安阳 455000

**摘要:** **目的** 探讨尿毒清颗粒联合羟苯磺酸钙治疗慢性肾衰竭的疗效及对结缔组织生长因子(CTGF)、骨形态发生蛋白-7(BMP-7)的影响。**方法** 采用回顾性总结研究方法, 2016年4月—2018年1月选择在安阳市第六人民医院进行维持性血液透析的慢性肾衰竭患者92例, 根据治疗方法的不同分为观察组与对照组各46例, 对照组给予羟苯磺酸钙治疗, 观察组在对照组治疗的基础上给予尿毒清颗粒治疗, 两组都治疗观察3个月, 记录CTGF、BMP-7变化情况。**结果** 观察组的总有效率为97.8%, 高于对照组的87.0%, 对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后两组血清尿素氮(BUN)与肌酐(Scr)值都显著高于治疗前( $P < 0.05$ ), 治疗后观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后两组血清CTGF值显著降低、BMP-7值显著升高, 对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 治疗后观察组与对照组对比差异也有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后观察组的人际关系敏感、抑郁、焦虑、精神病性、敌对性、恐怖、偏执、躯体化、强迫症状等评分低于对照组, 对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 尿毒清颗粒联合羟苯磺酸钙治疗慢性肾衰竭能提高治疗效果, 调节CTGF和BMP-7分泌平衡, 改善患者的肾功能, 提高患者的生活质量。

**关键词:** 尿毒清颗粒; 羟苯磺酸钙; 慢性肾衰竭; 结缔组织生长因子; 骨形态发生蛋白-7

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)09-1684-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.024

## Effects of Niaoduoqing Granule combined with calcium dobesilate on chronic renal failure and its effects on CTGF and BMP-7

YUAN Baorong

Nephrology Department, Anyang People's Hospital No.6, Anyang 455000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of Niaoduoqing granule combined with calcium dobesilate on chronic renal failure and its effects on CTGF and BMP-7. **Methods** From April 2016 to January 2018, 92 patients with chronic renal failure in maintenance hemodialysis were selected in our hospital and were divided into the observation group and the control group of 46 cases in each groups accorded to the different treatment methods. The control group were given calcium hydroxybenzene sulfonate treatment, and the observation group were given Niao Du Qing granule combined with calcium dobesilate treatment, the two groups were treated for 3 months, and the changes of CTGF and BMP-7 were recorded. **Results** The total effective rate of the observation group were 97.8%, which was higher than that of the control group of 87%, and compared the difference were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum BUN and Scr values of the two groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the observation group were significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the value of CTGF in the two groups were decreased significantly and the value of BMP-7 were increased significantly, the difference compared between the observation group and the control group after treatment were also statistically significantly ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of interpersonal sensitivity, depression, anxiety, psychosis, hostility, horror, paranoia, somatization and compulsion were lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Niao Du Qing granule combined with calcium dobesilate can improve the therapeutic effect, regulate the balance of CTGF and BMP-7, improve the renal function of the patients and improve the quality of life of the patients.

**Key words:** Niao Du Qing granule; calcium dobesilate; chronic renal failure; connective tissue growth factor; bone morphogenetic protein -7

收稿日期: 2018-07-10

第一作者: 袁保荣(1968—), 女, 河南安阳人, 本科, 副主任医师, 研究方向为肾内科。E-mail: yuanbaorong\_196810@medicinepaper.com.cn

慢性肾功能衰竭当前在临床上比较常见,是原发和继发性慢性肾脏疾病持续发展的共同转归,也为各种慢性肾脏疾病的晚期。维持性血液透析是当前治疗慢性肾衰竭的最常用、最重要治疗方式,降低了患者的死亡率,延长了患者的生存时间<sup>[1]</sup>,但是维持性血液透析对于患者的各个器官都有一定的影响,为此需要加强药物配合治疗。羟苯磺酸钙是一种新型微血管保护剂,具有改善微循环障碍、降低血小板黏附和黏度、降低毛细血管通透性等作用<sup>[2]</sup>。慢性肾衰竭属中医学水肿范畴,其主要病机是壅遏三焦、浊邪内停、脾肾衰惫、阳不化水,在治疗上需要缓解患者的微炎症状态<sup>[3]</sup>。尿毒清颗粒的主要成分包括异黄酮、大黄素、芍药苷,在抗炎、抗氧化应激具有多种作用,可通过多途径改善肾脏功能<sup>[4]</sup>。骨形态发生蛋白-7(BMP-7)是TGF- $\beta$ 1超家族成员之一,是重要的抗纤维化因子,对维持肾脏功能具有重要作用<sup>[5]</sup>。结缔组织生长因子(CTGF)是TGF- $\beta$ 1诱导纤维化的下游信号因子,

可调节基质细胞整合素受体表达而促进细胞与基质黏附及基质沉积<sup>[6]</sup>。本文具体探讨了尿毒清颗粒联合羟苯磺酸钙治疗慢性肾衰竭的疗效及对CTGF、BMP-7的影响,以促进改善患者预后。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

采用回顾性总结研究方法,2016年4月—2018年1月选择在安阳市第六人民医院进行维持性血液透析的慢性肾衰竭患者92例,纳入标准:医院伦理委员会批准了此次研究;临床资料完整;年龄 $\geq 18$ 周岁;血液透析时间 $\geq 3$ 个月,每周3次,每次4h;征得患者知情同意。排除标准:伴有严重感染、心功能衰竭、消化道出血者;肠内或肠外营养者;不能站立者;合并肝硬化、严重贫血等疾病患者;妊娠与哺乳期妇女;接受手术治疗及有急诊透析指征者;临床资料缺项者。根据治疗方法的不同分为观察组与对照组各46例,两组一般资料具有可比性。见表1。

表1 两组基础资料对比

Table 1 Comparison on basic data between two groups

| 指标 | n/例 | 体质量指数/<br>( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) | 病程/年            | 透析时间/月          | 年龄/岁             | 性别/例 |    | 原发疾病/例 |       |       |        |
|----|-----|---|-----------------|-----------------|------------------|------|----|--------|-------|-------|--------|
|    |     |   |                 |                 |                  | 男    | 女  | 肾小球肾炎  | 间质性肾炎 | 糖尿病肾炎 | 高血压肾损伤 |
| 对照 | 46  | 20.45 $\pm$ 3.22                            | 3.18 $\pm$ 0.45 | 6.56 $\pm$ 2.11 | 56.34 $\pm$ 3.87 | 23   | 23 | 22     | 12    | 8     | 4      |
| 观察 | 46  | 20.83 $\pm$ 3.19                            | 3.13 $\pm$ 0.89 | 6.42 $\pm$ 2.13 | 56.93 $\pm$ 4.11 | 24   | 22 | 22     | 10    | 10    | 4      |

### 1.2 治疗方法

对照组给予羟苯磺酸钙治疗,口服羟苯磺酸钙(江苏万邦生化医药股份有限公司,国药准字H20030088,规格0.5g,批号:1605R03、1705R10、1711R02)500mg,1次/d。

观察组在对照组治疗的基础上给予尿毒清颗粒治疗,口服尿毒清颗粒[康臣药业(内蒙古)有限责任公司;国药准字Z20073256;规格5g;批号:20160510、20161027、20171217]5g,1次/d。

两组都治疗观察3个月,所有患者都采用瑞典金宝AK-95透析机进行血液透析和聚风膜中空纤维透析器,透析器为FB-150G,透析液流量500mL/min,血流量250~300mL/min,透析A液钙离子浓度为1.5mmol/L,透析B液均为碳酸氢盐,均使用全身肝素化透析。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 疗效标准** 显效:尿蛋白转阴,血清白蛋白正常,肾功能稳定;有效:尿蛋白、血清白蛋白、肾功能改善,但无到显效标准;无效:无达到有效标准甚或恶化。

总有效率=(显效+有效)/组内例数

**1.3.2 肾功能及CTGF、BMP-7检测** 所有患者在治疗前后抽取空腹静脉血3~5mL,低温离心后(2000r/min离心5min)分离上层血清,在检验科采用检测肾功能指标血尿素氮(BUN)与肌酐(Scr)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清CTGF、BMP-7浓度。

**1.3.3 在治疗后采用SCL-90自评量表评定患者的生活质量,分值越高,生活质量越低。**

### 1.4 统计方法

选择SPSS22.00软件进行分析,所有数据用 $\bar{x}\pm s$ 、百分比表示,对比为t检验与 $\chi^2$ 分析,检验

水准为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 疗效对比

观察组的总有效率为 97.8%，高于对照组的 87.0%，对比差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.2 肾功能指标变化对比

治疗后两组血清 BUN 与 Scr 值都显著低于治疗前，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )，治疗后观察组显著低于对照组，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 3。

### 2.3 CTGF、BMP-7 变化对比

治疗后两组血清 CTGF 值显著降低、BMP-7 值显著升高，对比差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )，治疗后观察组与对照组对比差异也有统计学意义

( $P<0.05$ )。见表 4。

### 2.4 生活质量评分对比

治疗后观察组的人际关系敏感、抑郁、焦虑、精神病性、敌对性、恐怖、偏执、躯体化、强迫症状等评分低于对照组，对比差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 5。

表 2 两组疗效对比

Table 2 Comparison on efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 46  | 28   | 12   | 6    | 87.0   |
| 观察 | 46  | 43   | 2    | 1    | 97.8*  |

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

表 3 两组治疗前后肾功能指标变化对比

Table 3 Comparison on renal function indexes between two groups before and after treatment

| 组别 | n/例 | BUN/(mg·dL <sup>-1</sup> ) |              | Scr/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> ) |                |
|----|-----|----------------------------|--------------|-----------------------------------|----------------|
|    |     | 治疗前                        | 治疗后          | 治疗前                               | 治疗后            |
| 对照 | 46  | 24.30±3.11                 | 21.20±2.45*  | 560.11±70.08                      | 483.33±91.12*  |
| 观察 | 46  | 24.44±4.50                 | 16.39±3.13*# | 563.28±87.29                      | 333.37±81.10*# |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; # $P<0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组治疗前后 CTGF、BMP-7 对比

Table 4 Comparison on CTGF and BMP-7 before and after treatment between two groups

| 组别 | n/例 | CTGF/( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) |              | BMP-7/( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) |              |
|----|-----|----------------------------------|--------------|-----------------------------------|--------------|
|    |     | 治疗前                              | 治疗后          | 治疗前                               | 治疗后          |
| 对照 | 46  | 100.20±10.41                     | 86.09±7.45*  | 34.09±4.29                        | 41.29±5.01*  |
| 观察 | 46  | 102.19±12.38                     | 78.87±7.34*# | 34.29±5.19                        | 46.29±4.82*# |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; # $P<0.05$  vs control group after treatment

表 5 两组治疗后生活质量评分对比

Table 5 Comparison on quality of life score between two groups after treatment

| 组别 | n/例 | 人际关系敏感     | 抑郁         | 焦虑         | 精神病性       | 敌对性        | 恐怖         | 偏执         | 躯体化        | 强迫症状       |
|----|-----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 对照 | 46  | 1.29±0.45  | 1.69±0.39  | 1.68±0.61  | 1.87±0.61  | 2.12±0.32  | 1.89±0.43  | 1.69±0.45  | 2.39±0.78  | 2.25±0.74  |
| 观察 | 46  | 0.60±0.21* | 1.19±0.35* | 1.21±0.36* | 1.22±0.45* | 1.29±0.24* | 0.98±0.56* | 1.21±0.29* | 1.47±0.23* | 1.35±0.31* |

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

## 3 讨论

随着老龄化、肥胖、糖尿病、高血压等疾病的增

加，我国慢性肾衰竭的患者数也逐年上升。在维持性血液透析可以将患者体内因肾功能衰竭而滞留在体

内的各种代谢性废物清除,但是长期的应用对于患者有比较多的并发症,需要配合积极的药物治疗。

羟苯磺酸钙可以直接刺激静息期的系膜细胞蛋白的合成,促进内皮细胞的增殖,也可刺激肾小球上皮细胞纤黏蛋白及层黏蛋白基因的表达<sup>[7]</sup>。相关研究也表明该药能够改善异常的血液流变学和微循环状态,显著降低毛细血管通透性<sup>[8]</sup>。但是西药治疗只能达到缓解慢性肾衰竭的作用,而无法阻断慢性肾衰竭的进程。中医认为慢性肾衰竭与“瘀、浊、毒”的病机相关,浊邪壅阻是脏腑功能失常、邪实成聚的主要病因。尿毒清颗粒是临床应用的纯中药制剂,由甘草、柴胡、菊花、川芎、丹参、车前草、党参、首乌、黄芪、姜半夏、白术、生大黄、茯苓等组成,具有活血化瘀、通腑降浊、健脾利湿的功效。本研究显示观察组的总有效率为97.8%,高于对照组的87.0%,对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后两组血清BUN与Scr值都显著高于治疗前( $P < 0.05$ ),治疗后观察组显著低于对照组( $P < 0.05$ ),表明尿毒清颗粒的应用能促进患者肾功能的恢复。有研究显示尿毒清颗粒可改善慢性肾衰竭患者氧化应激状态,减少炎症介质表达,调节纤维化通路,延缓病情进展<sup>[9]</sup>。

慢性肾衰竭以大量蛋白尿、高脂血症、低蛋白血症和水肿为主要临床特点,易并发感染及血栓形成。该病在治疗上需要扩张血管及改善全身微血液循环,达到活血通络的目的;也需要对已经产生的免疫复合物进行及时的清除,从而修复肾脏功能<sup>[10]</sup>。TGF- $\beta$ 1及其介导的肾小管上皮细胞向间充质细胞转分化与肾间质纤维化关系密切,其可以调节基质细胞整合素受体表达,可通过自分泌作用诱导其本身的生成。TGF- $\beta$ 1的促纤维化作用由CTGF介导,CTGF是TGF- $\beta$ 1的下游效应介质,可介导TGF- $\beta$ 1促进肾纤维化的生物学效应<sup>[11]</sup>。BMP-7是一种肾保护因子,可抑制肾小管上皮间质转化及足细胞损伤<sup>[12]</sup>。本研究显示治疗后两组血清CTGF值显著降低、BMP-7值显著升高,对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗后观察组与对照组对比差异也有统计学意义( $P < 0.05$ )。从机制上分析,羟苯磺酸钙可以抑制缓激肽、前列腺素、组织胺的合成,降低毛细血管通透性和降低血液黏稠度,可以调节肾脏血流动力学<sup>[13]</sup>。尿毒清颗粒为攻补兼施复方,除了可通腑泄浊以祛邪,还可发挥补气养血、益肾健脾、补气养血的功效;且该颗粒兼有修复肠黏膜、

调节肠道菌群的作用,有利于体内毒素的清除<sup>[14]</sup>。

由于透析治疗多是一种终身替代疗法,透析期间患者躯体方面会存在某些不适,使得多数患者的生活质量比较低。羟苯磺酸钙具有肾脏保护作用,可改善肾功能,减少尿蛋白的排泄<sup>[15]</sup>。尿毒清颗粒具有改善脂质代谢紊乱、改善钙磷代谢、改善肾功能、降低尿蛋白等多种作用<sup>[16]</sup>。本研究显示治疗后观察组的人际关系敏感、抑郁、焦虑、精神病性、敌对性、恐怖、偏执、躯体化、强迫症状等评分低于对照组,对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。不过本研究还存在一定的不足,对尿毒清颗粒的具体作用机制分析还不明确,动物实验研究尚缺乏深度,将在后续研究中加强深入分析。

总之,尿毒清颗粒联合羟苯磺酸钙治疗慢性肾衰竭能提高治疗效果,调节CTGF和BMP-7分泌平衡,改善患者的肾功能,提高患者的生活质量。

#### 参考文献

- [1] Cai T, Wu X Y, Zhang X Q, et al. Calcium dobesilate prevents diabetic kidney disease by decreasing bim and inhibiting apoptosis of renal proximal tubular epithelial cells [J]. DNA Cell Biol, 2017, 36(4): 249-255.
- [2] 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.
- [3] Panizo S, Carrillo-López N, Naves-Díaz M, et al. Regulation of miR-29b and miR-30c by vitamin D receptor activators contributes to attenuate uraemia-induced cardiac fibrosis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(11): 1831-1840.
- [4] 程锦绣, 郝军荣, 王琳琳, 等. 尿毒清颗粒对慢性肾衰竭腹膜透析大鼠生存质量及TGF- $\beta$ 1/Smad通路表达的影响 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(5): 725-728.
- [5] Oosterhuis N R, Bongartz L G, Verhaar M C, et al. Targeting multiple pathways reduces renal and cardiac fibrosis in rats with subtotal nephrectomy followed by coronary ligation [J]. Acta Physiol (Oxf), 2017, 220(3): 382-393.
- [6] 张桂林. 尿毒清联合复方 $\alpha$ -酮酸片治疗非透析慢性肾功能不全效果研究 [J]. 中国处方药, 2017, 15(10): 73-74.
- [7] 郑建国, 郑 栓, 陈 强. 尿毒清颗粒联合非布司他治疗高尿酸血症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 338-341.
- [8] 付秦娟. 尿毒清颗粒联合肾康注射液对肾功能衰竭患者的临床效果研究 [J]. 临床医学研究与实践, 2018,

- 3(7): 14-15.
- [9] 贾军利, 王淑萍, 李迎婕, 等. 血液透析联合血液灌流对维持性血液透析患者微炎症状态及骨代谢影响 [J]. 临床军医杂志, 2017, 45(12): 1282-1284.
- [10] Zhang Z H, Vaziri N D, Wei F, et al. An integrated lipidomics and metabolomics reveal nephroprotective effect and biochemical mechanism of *Rheum officinale* in chronic renal failure [J]. *Sci Rep*, 2016, 23(6): 22151.
- [11] 张洪源, 林小莹. 高通量血液透析联合尿毒清对老年终末期肾病患者细胞免疫的影响 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(2): 273-276.
- [12] 王文文. 尿毒清颗粒对腹膜透析患者全身微炎症状态的影响 [J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(2): 144-146.
- [13] 韦秀芳, 阮素莲. 尿毒清颗粒联合奥美沙坦治疗早期糖尿病肾病的疗效及对肝肾功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(4): 874-876.
- [14] 朱 涛. 序贯结肠透析联合尿毒清颗粒治疗慢性肾脏病伴高尿酸血症的临床疗效探讨 [J]. 世界临床医学, 2017, 11(2): 86, 88.
- [15] 石秀祯, 刘金凤. 尿毒清颗粒对终末期肾衰竭维持性血液透析患者钙磷代谢及血浆中甲状旁腺激素水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(2): 177-180.
- [16] 王 胜, 邓 玮, 黄子丹. 尿毒清颗粒对解除梗阻后的梗阻性肾衰患者的疗效分析 [J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(2): 214-216, 223.