

肾衰宁胶囊对慢性肾脏病合并高磷血症大鼠的药效学研究

刘云¹, 张姝¹, 张文静¹, 张明若¹, 罗红艳², 翟云良², 李世洋², 段金廛¹, 郭建明^{1*}

1. 南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

2. 云南雷允上理想药业有限公司, 云南 昆明 650503

摘要: 目的 研究肾衰宁胶囊对慢性肾脏病合并高磷血症大鼠模型的改善作用。方法 选择90只雄性SD大鼠, 腺嘌呤联合高磷饮食诱导慢性肾脏病合并高磷血症大鼠模型, 依据血磷水平及肾损伤程度分为模型组(16只)、司维拉姆组(阳性药, 掺食法给予3%碳酸司维拉姆片, 14只)和肾衰宁低、中、高剂量组(ig给予肾衰宁胶囊400、600、800 mg·kg⁻¹, 低剂量组15只, 高、中剂量组分别有16只), 另设对照组(正常饲料喂养), 连续给药5周。将各组大鼠置于代谢笼中24 h, 记录饮水及饮水量, 收集各组大鼠24 h尿液及粪便, 记录大鼠的尿量、粪便排泄量; 试剂盒法测定动物血清磷、钙、肌酐、尿素氮、成纤维细胞生长因子23 (FGF-23)、1, 25-二羟基维生素D [1, 25 (OH)₂D]、甲状旁腺激素 (PTH)、碱性磷酸酶活力 (ALP) 水平, 计算钙磷乘积; 取肾脏称质量、计算肾脏指数, 肾脏组织HE、Masson病理染色评价损伤程度; 体外磷结合实验检测在pH 3、5、7、8条件下肾衰宁(2.75、5.50、13.75 mg·mL⁻¹)是否与磷结合。结果 与模型组比较, 肾衰宁低、高剂量组日饮水量、24 h排便量、24 h排便颗粒显著升高($P < 0.05$ 、 0.001), 低、中、高剂量组日饮水量显著降低($P < 0.05$ 、 0.01), 高剂量组24 h排便量显著降低($P < 0.05$); 低、高剂量组血清磷水平、钙磷乘积显著降低($P < 0.01$ 、 0.001); 高剂量组血清肌酐水平显著降低($P < 0.05$), 低、高剂量组血清尿素氮水平显著降低($P < 0.05$ 、 0.01); 各剂量组肾脏外观明显改善, 高剂量显著改善肾脏病理损伤程度($P < 0.01$); 高剂量组FGF-23、PTH、ALP水平显著降低($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 1, 25(OH)₂D水平均显著升高($P < 0.001$); 体外磷结合实验未出现肾衰宁结合磷的现象。结论 肾衰宁胶囊可以改善模型动物的钙磷代谢紊乱, 改善肾损伤, 调节钙磷代谢相关激素水平。

关键词: 肾衰宁胶囊; 高磷血症; 慢性肾脏病; 钙磷代谢; 肾损伤

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 03-0538-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.03.011

Pharmacological evaluation of Shenshuaining Capsules in treatment of chronic kidney disease coupled with hyperphosphatemia

LIU Yun¹, ZHANG Shu¹, ZHANG Wenjing¹, ZHANG Mingruo¹, LUO Hongyan², ZHAI Yunliang², LI Shiyang², DUAN Jin'ao¹, GUO Jianming¹

1. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Yunnan Leiyunshang Lixiang Pharmaceutical Co., Ltd., Kunming 650503, China

Abstract: Objective To explore the pharmacological effects of proprietary Shenshuaining Capsules in a rat model of chronic kidney disease with hyperphosphatemia induced by adenine combined with high-phosphate diet. **Methods** Ninety male SD rats were selected to induce a chronic kidney disease complicated with hyperphosphatemia rat model through a combination of adenine and high phosphorus diet. Based on blood phosphorus levels and degree of renal injury, they were divided into a model group (16 rats), a sviram group (positive drug, administered with 3% carbonated sviram tablets by gavage, 14 rats), and a Shenshuaining Capsules low, medium, and high dose group (400, 600, 800 mg·kg⁻¹, 15 rats in the low dose group, and 16 rats in the high and medium dose groups, administered with ig), set up a control group (fed with normal feed) and administer continuously for five weeks. Placed each group of rats in a metabolic cage for 24 hours, recorded their water and dietary intake, collected their urine and feces for 24 hours, and record their urine and fecal excretion. The reagent kit method was used to measure the levels of animal serum phosphorus,

收稿日期: 2023-10-12

第一作者: 刘云, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: liuyun199602@163.com

*通信作者: 郭建明, 男, 博士生导师, 教授, 研究方向为中药药理。E-mail: njguo@njucm.edu.cn

calcium, creatinine, urea nitrogen, fibroblast growth factor 23 (FGF-23), 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25 (OH)₂D], parathyroid hormone (PTH), and alkaline phosphatase activity (ALP), and calculate the calcium phosphorus product. Weighed the kidney, calculated the kidney index, and evaluated the degree of injury by HE and Masson pathological staining of the kidney tissue. *In vitro* phosphorus binding experiments were conducted to detect whether Shenshuaining Capsules (2.75, 5.50, 13.75 mg·mL⁻¹) binds to phosphorus under pH 3, 5, 7, and 8 conditions. **Results** Compared with the model group, the daily food intake, 24-hour defecation volume, and 24-hour defecation particles in the low and high-dose groups of Shenshuaining Capsules significantly increased ($P < 0.05, 0.001$), while the daily water intake in the low, medium, and high-dose groups significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$), and the 24-hour urine output in the high-dose group significantly decreased ($P < 0.05$). The serum phosphorus level and calcium phosphorus product were significantly reduced in the low and high dose groups ($P < 0.01, 0.001$). The serum creatinine level significantly decreased in the high-dose group ($P < 0.05$), while the serum urea nitrogen level significantly decreased in the low and high-dose groups ($P < 0.05, 0.01$). The appearance of the kidneys in each dose group was significantly improved, while high doses significantly improved the degree of renal pathological damage ($P < 0.01$). The levels of FGF-23, PTH, and ALP in the high-dose group were significantly reduced ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), while the levels of 1,25 (OH)₂D were significantly increased ($P < 0.001$). *In vitro* phosphorus binding experiment did not show any phenomenon of Shenshuaining Capsules binding phosphorus. **Conclusion** Shenshuaining Capsules can improve calcium-phosphorus metabolism and kidney injury in model animals. Shenshuaining Capsules has obvious pharmacological effects on chronic kidney disease coupled with hyperphosphatemia in rats.

Key words: Shenshuaining Capsules; hyperphosphatemia; chronic kidney disease; calcium-phosphorus metabolism; kidney injury

慢性肾脏病(CKD)因其高发病率、高死亡率、低知晓率和低防治率,目前已成为危害全球公众健康的重大公共卫生问题。据调查显示,全世界约有8.5亿人患CKD,而中国患者人数超过1亿,中国成人CKD患病率高达10.8%^[1]。预测到2040年,CKD将成为全球第5位的致死病因。随着CKD的进展,肾脏排泄过量膳食磷酸盐的能力下降,这将引发代偿性内分泌反应,导致CKD矿物质和骨骼疾病(CKD-MBD),最终发展为高磷血症^[2],带来严重的临床后果。并且由于磷直接的细胞毒性,以及高磷引起的钙-磷酸盐晶体可导致肾小管损伤、内皮功能障碍和肾脏血管钙化,这又进一步加速CKD进展^[3]。

已有研究表明,肾衰宁胶囊(简称肾衰宁)中君药大黄的蒽醌类化合物在结肠细菌的作用下转化为大黄蒽醌酮,大黄蒽醌酮可以促进结肠的排空,增加尿毒症毒素的排出^[4]。并且肾衰宁还有一定促进肠蠕动、增加排便频率的效果,这也有利于加速毒性物质的排出^[5]。肾衰宁也是目前临床上常用的治疗CKD的中成药。胡心等^[6]对治疗慢性肾衰竭常用中成药的Meta分析结果显示,肾衰宁在临床治疗慢性肾衰竭的有效率和降低血肌酐、尿素氮效果等多个指标均排名靠前。本研究通过大鼠模型评价肾衰宁在CKD合并高磷血症方面的药效,为中药防治高磷血症研究提供新线索。

1 材料

1.1 实验动物

7~8周龄SD雄性大鼠(SPF级)90只,体质量

220~240 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2021-0011。动物饲养于SPF级动物实验室,饲养条件为室温(23±1)℃,光照12 h/12 h昼夜交替,可以自由进食和饮水。动物实验均遵循南京中医药大学动物伦理委员会的指导方针(批准号202206A081)。

1.2 主要试剂

肾衰宁胶囊,由云南雷允上理想药业有限公司提供,规格每盒0.35 g×36粒,批号20210904;碳酸司维拉姆片,购自南京恒生制药有限公司,批号54220412;无机磷试剂盒(批号20220720)、钙试剂盒(批号20221026)、肌酐试剂盒(批号20220728)、尿素氮试剂盒(批号20220801)、碱性磷酸酶(ALP)测试盒(批号20221020),均购自南京建成生物工程研究所;大鼠甲状旁腺激素(PTH)ELISA检测试剂盒(批号20221115)、大鼠成纤维细胞生长因子23(FGF-23)ELISA检测试剂盒(批号20221123)、大鼠1,25-二羟基维生素D[1,25(OH)₂D]ELISA检测试剂盒(批号20221120),均购自艾方生物。

1.3 主要仪器

ML303电子天平,由梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司提供;ENSPiRE酶标仪,由珀金埃尔默股份有限公司提供;ST60-4微孔板恒温振荡器,由杭州米欧仪器有限公司提供;Unique-R40实验室纯水机,由厦门锐思捷水纯化技术有限公司提供;MV-100涡旋混匀仪,由武汉塞维尔生物科技有限公司提供。

2 方法

2.1 药物配制

阳性药配制,委托江苏省协同医药生物工程有限责任公司配制含3%碳酸司维拉姆饲料,用于阳性药组动物给药。试验药物配制,分别称取2.4、3.6、4.8 g肾衰宁胶囊内药物粉末于100 mL离心管中,使用量筒量取60 mL纯水加入后涡旋混匀,分别配制成质量浓度为40、60、80 mg·mL⁻¹的肾衰宁混悬液用于肾衰宁低、中、高剂量组大鼠给药。使用时摇匀,每天配制1次,现配现用,给药后剩余药液废弃。

2.2 CKD合并高磷血症动物模型的制备和分组

选用90只SD雄性大鼠,适应性饲养2周后,依据大鼠体质量,随机选取10只作为对照组,给予含0.80%磷、0.60%钙的饲料3周。剩余80只大鼠统一喂养含0.25%腺嘌呤、1.20%磷、0.60%钙的饲料3周,诱导CKD合并高磷血症模型^[7]。造模结束,大鼠呼吸异氟烷麻醉后眼眶取血,试剂盒法检测大鼠血清磷、肌酐、尿素氮水平。血清磷、肌酐、尿素氮水平显著高于对照组,说明造模成功,共77只。按血清磷、肌酐、尿素氮水平将造模成功的大鼠随机分为5组,其中模型组16只、司维拉姆(阳性药,碳酸司维拉姆片,3%)组14只以及肾衰宁低、中、高剂量(0.4、0.6、0.8 g·kg⁻¹,低剂量组15只,高、中剂量组分别有16只)组。

2.3 大鼠给药

造模成功后开始给药,肾衰宁低、中、高剂量组动物分别ig给予相应剂量的肾衰宁混悬液,对照组、模型组以及阳性药组均ig纯水,给药体积均为10 mL·kg⁻¹,每天1次,连续ig 5周。此外阳性药组大鼠同步采用碳酸司维拉姆片压粉掺食法进行给药,饲料中碳酸司维拉姆质量分数为3%,连续喂养5周。

2.4 大鼠的解剖及取样

给药结束前,将各组大鼠置于代谢笼中24 h,记录饮水及饮食量,收集各组大鼠24 h尿液及粪便,记录大鼠的尿量、粪便排泄量。

给药结束后通过注射戊巴比妥钠麻醉大鼠,使用真空采血管从大鼠腹主动脉采集血液,全血在室温下静置2 h后,以3 500 r·min⁻¹低温离心10 min,收集上清即得血清,分装后于-80 °C保存。取血后剪取双肾,剥去肾膜,称质量计算肾脏指数后拍照。

2.5 大鼠血清指标检测

根据试剂盒说明书检测血清磷、钙、肌酐、尿素

氮、ALP、PTH、FGF-23、1,25(OH)₂D水平。

2.6 HE、Masson染色检测大鼠肾组织病理学变化

收集肾组织标本于4%多聚甲醛中固定24 h后送至碧云天生物技术公司进行包埋、切片、染色、脱水、封片,显微镜镜检获得放大100倍的显微照片,并进行病理损伤评分^[8]。

2.7 体外磷结合实验

为了探究肾衰宁降血磷的作用机制是否与阳性药司维拉姆螯合磷酸根相同,本研究进行了体外实验。配制20 mmol·L⁻¹空白磷酸盐溶液,在2、4、6、8、10 h的时间点,pH 3、5、7、8条件下试剂盒法检测磷含量,磷含量都是20 mmol·L⁻¹,证明实验方法可靠;司维拉姆(5 mg·mL⁻¹)在pH 3、5、7时与20 mmol·L⁻¹磷酸盐溶液孵育2 h、司维拉姆(5 mg·mL⁻¹)在pH 7时与20 mmol·L⁻¹磷酸盐溶液孵育2、4、6、8、10 h,试剂盒法检测上清中磷含量。

在pH 3、5、7、8条件下2.75、5.50、13.75 mg·mL⁻¹肾衰宁与磷酸盐溶液孵育2、4 h,试剂盒法检测上清液磷含量。

2.8 数据分析

数据统计分析采用GraphPad Prism 8.4.3软件进行,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 t 检验。

3 结果

3.1 大鼠造模及分组情况

对照组大鼠皮毛光亮,粪便成形且略湿润,活泼好动;使用腺嘌呤联合高磷饮食喂养的大鼠,皮毛黯淡,粪便干硬,且体质量较对照组显著减轻($P < 0.001$),活动显著减少,饮食显著减少($P < 0.001$)、饮水显著增多($P < 0.001$)。模型组动物血清肌酐、尿素氮含量较对照组显著升高($P < 0.01$ 、 0.001),磷水平呈升高趋势。按血清磷、肌酐、尿素氮水平将造模的大鼠分为5组,即模型组、阳性药碳酸司维拉姆组及肾衰宁低、中、高剂量组,使各组给药前具有相似血清磷、血清肌酐、血清尿素氮水平,结果见图1。

3.2 肾衰宁对大鼠整体情况的影响

如图2所示,给药期间各组动物体质量之间没有显著差异。与对照组比较,模型组大鼠日饮水量显著降低($P < 0.001$),日饮水量、24 h排尿量显著升高($P < 0.05$ 、 0.01);与模型组比较,肾衰宁低、高剂量组日饮水量、24 h排便量、24 h排便颗粒显著升高($P < 0.05$ 、 0.001),低、中、高剂量组日饮水量显著

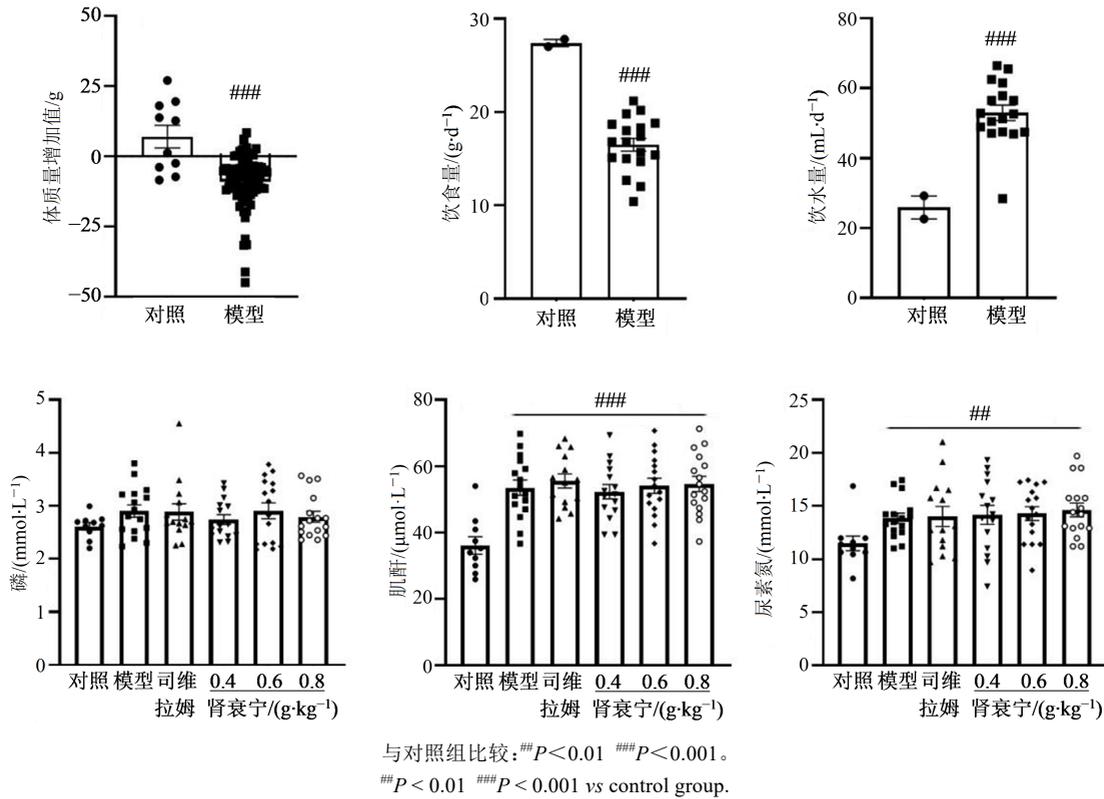


图1 大鼠造模及分组情况 ($\bar{x} \pm s, n=10 \sim 16$)

Fig. 1 Rats modeling and grouping ($\bar{x} \pm s, n=10 \sim 16$)

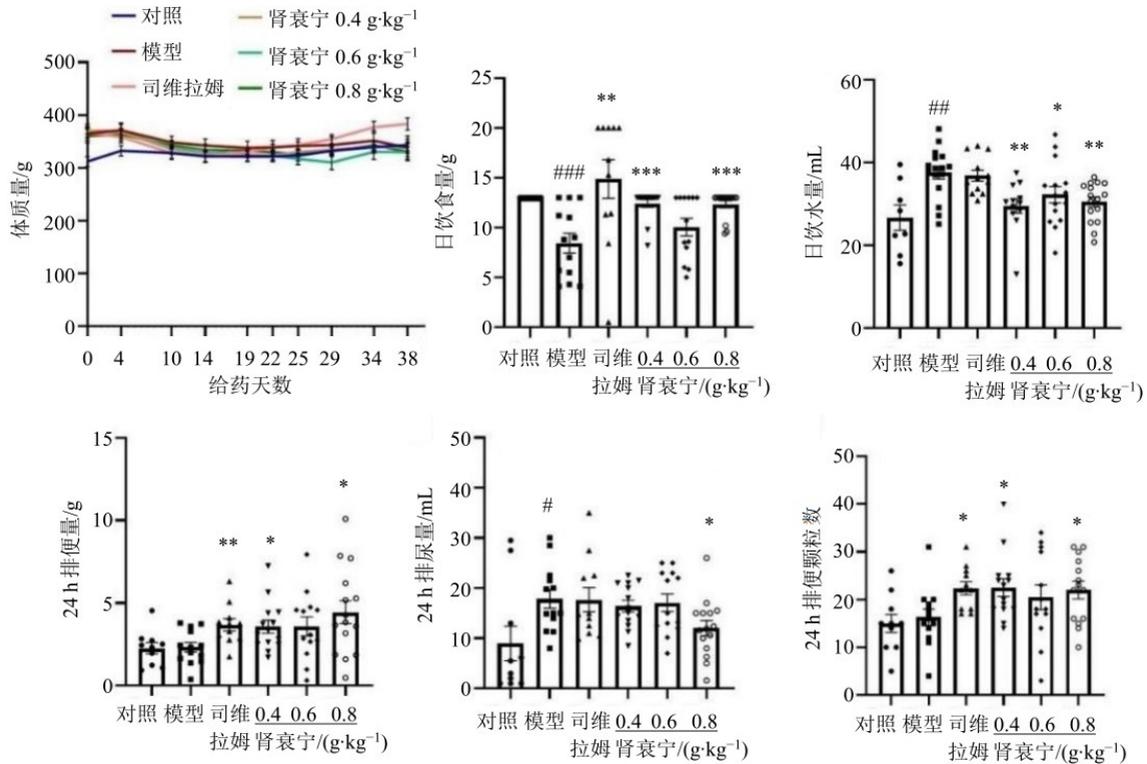
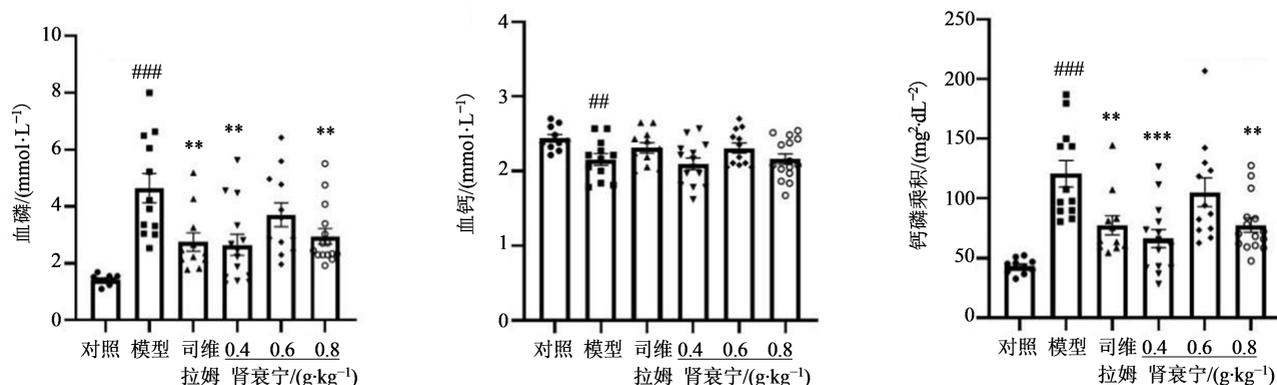


图2 肾衰宁对CKD合并高磷血症大鼠整体情况的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10 \sim 16$)

Fig. 2 Effect of Shenshuaining Capsules on overall condition of rats ($\bar{x} \pm s, n=10 \sim 16$)

降低($P < 0.05, 0.01$),高剂量组 24 h 排尿量显著降低($P < 0.05$)。结果表明,高剂量肾衰宁可以增加模型动物的饮食量、增加粪便排泄频率、增加粪便排泄量,减少动物饮水量、减少排尿量,改善模型动物多饮多尿的现象。



与对照组比较:### $P < 0.01$ #### $P < 0.001$;与模型组比较:** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。
$P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs control group; ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group.

图 3 肾衰宁对 CKD 合并高磷血症大鼠钙磷代谢的影响($\bar{x} \pm s, n=10 \sim 15$)

Fig. 3 Effect of Shenshuaining Capsules on calcium-phosphorus metabolism of rats ($\bar{x} \pm s, n=10 \sim 15$)

3.4 肾衰宁对大鼠肾损伤的影响

如图 4 所示,与对照组相比,模型组大鼠血清中肌酐、尿素氮水平均显著升高($P < 0.001$)。与模型组相比,给予阳性药后,血肌酐水平、血尿素氮水平均显著下降($P < 0.05$);给予肾衰宁后,各剂量组大鼠血肌酐水平均有降低的趋势,其中高剂量组有显著性差异($P < 0.05$),各剂量组大鼠血尿素氮水平也有降低的趋势,其中低、高剂量组均有显著性差异($P < 0.05, 0.01$)。

大鼠肾脏外观见图 4,对照组大鼠肾脏表面光滑、色泽正常、颜色鲜红、质地柔软、大小适中,模型组大鼠肾脏组织外观凹凸不平、颜色呈苍白色、质地较硬、体积明显大于对照组,出现类似人类的“大白肾”现象。与对照组大鼠相比,模型组大鼠肾脏指数显著增加($P < 0.001$)。与模型组大鼠相比,各给药组大鼠肾脏指数仅有降低的趋势,无显著性差异,肾脏外观明显改善。

模型组大鼠肾脏 HE 染色切片观察到的主要病变为肾小管上皮细胞变性坏死,管腔增大,管腔内有管型;肾间质有炎细胞浸润和多种沉积物,纤维组织增生。上述病变与对照组有明显的差异($P < 0.001$),提示肾损伤模型复制成功。与模型组相比,给予阳性药及高剂量肾衰宁后,大鼠肾脏病理损伤程度明显减轻($P < 0.05, 0.01$)。

与对照组大鼠相比,模型组大鼠肾脏 Masson 病

3.3 肾衰宁对大鼠钙磷代谢的影响

与对照组大鼠相比,模型组大鼠血清磷水平、钙磷乘积显著升高($P < 0.001$),血清钙水平显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,肾衰宁低、高剂量组血清磷水平、钙磷乘积显著降低($P < 0.01, 0.001$)。结果见图 3。

理染色切片显示间质有胶原纤维沉积,提示肾组织有明显纤维化($P < 0.001$)。但各给药组对肾脏组织纤维化损伤程度无显著改善作用。

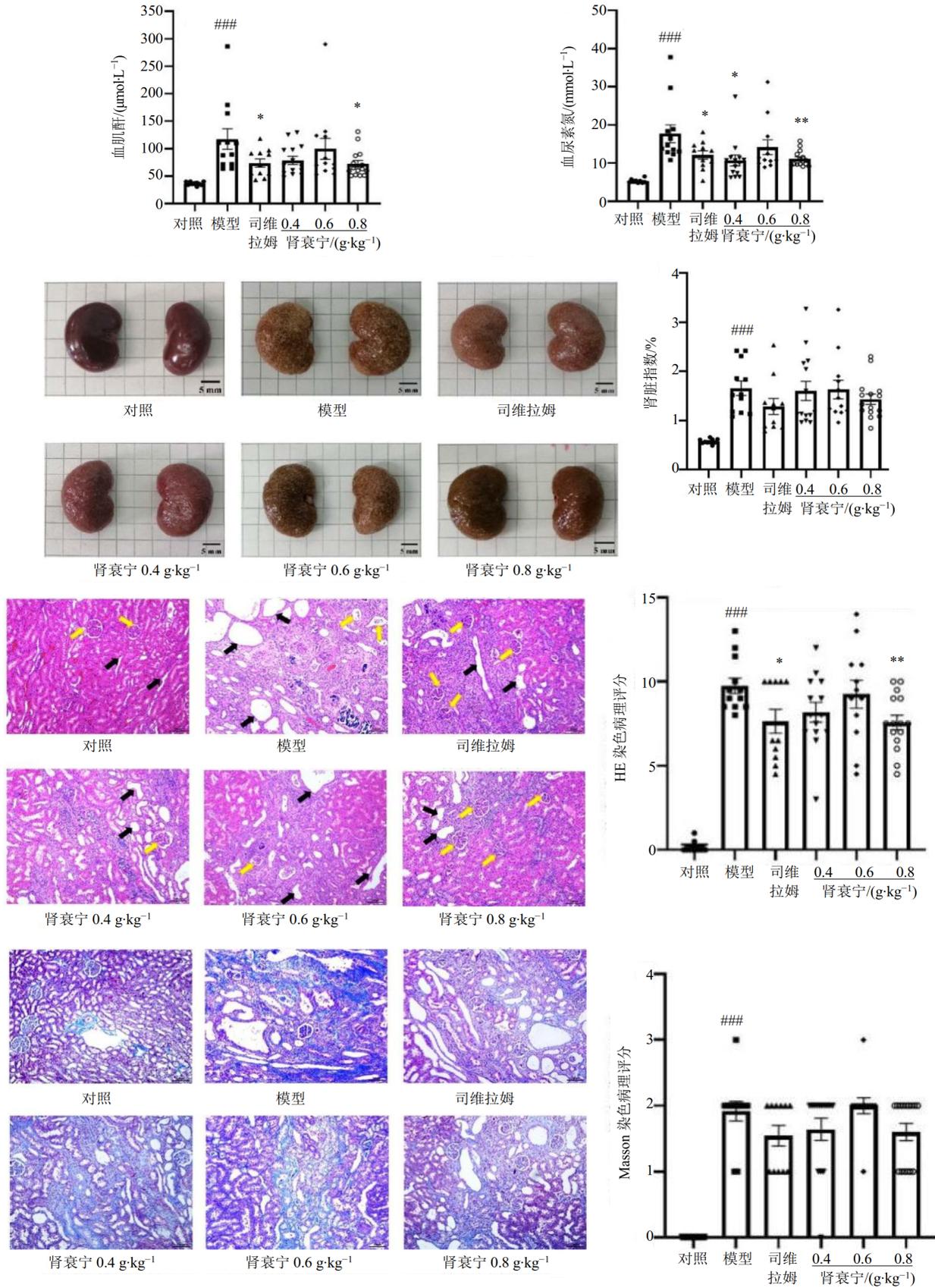
3.5 肾衰宁对大鼠钙磷代谢相关激素水平的影响

当肾功能下降时,会导致磷潴留在机体内。磷潴留最终导致离子钙水平降低,从而促进 PTH 释放,促进继发性甲状旁腺功能亢进的发展,最终导致血清 ALP 的升高。然而磷潴留导致的离子钙水平降低,可能是通过直接与钙结合,也可能是通过刺激骨细胞释放 FGF-23 来减少骨化三醇的合成而引起的。所以,钙磷代谢相关激素的水平在高磷血症中也至关重要。

与对照组相比,模型组大鼠血清中 FGF-23、PTH、ALP 水平显著升高($P < 0.01, 0.001$), $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 水平显著降低($P < 0.001$);与模型组相比,给予阳性药及高剂量肾衰宁后,FGF-23、PTH、ALP 水平显著降低($P < 0.05, 0.01, 0.001$), $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 水平均显著升高($P < 0.001$),结果见图 5。高剂量肾衰宁可以降低模型大鼠 FGF23、PTH、ALP 水平,升高 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 水平,改善钙磷代谢相关激素水平。

3.6 体外实验探究肾衰宁磷结合作用

如图 6 所示,司维拉姆在 pH 7 时与磷酸根的结合作用最强,说明本研究采用的体外磷结合实验方案是可靠的。此外,在 pH 7 条件下,延长司维拉姆与磷酸盐溶液的孵育时间,结果并未体现其有更强



与对照组比较:### $P < 0.001$;与模型组比较:* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。
$P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group.

图 4 肾衰宁对 CKD 合并高磷血症大鼠肾损伤的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10 \sim 15$)

Fig. 4 Effect of Shenshuaining Capsules on kidney damage of rats ($\bar{x} \pm s, n=10 \sim 15$)

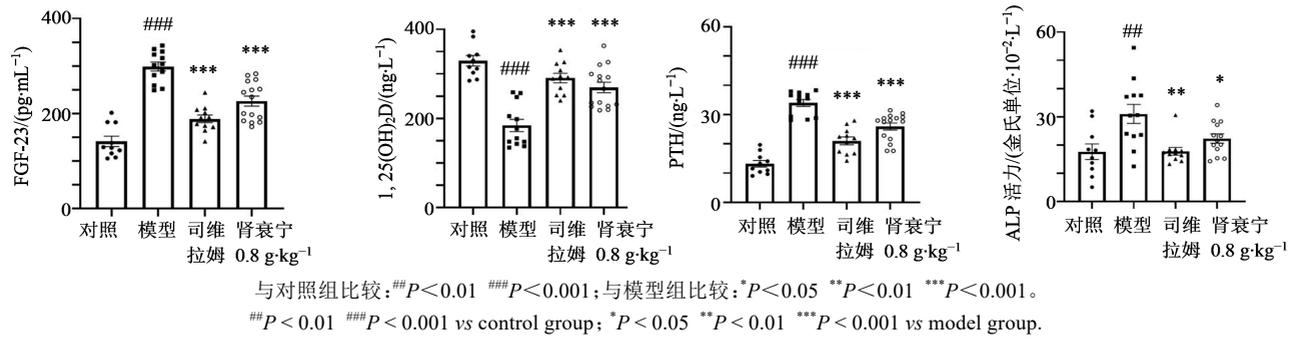


图5 肾衰宁对CKD合并高磷血症大鼠钙磷代谢相关激素的影响($\bar{x} \pm s, n=10 \sim 15$)

Fig. 5 Effect of Shenshuaining Capsules on calcium-phosphorus metabolism-related hormones of rats with chronic kidney disease and hyperphosphatemia ($\bar{x} \pm s, n=10-15$)

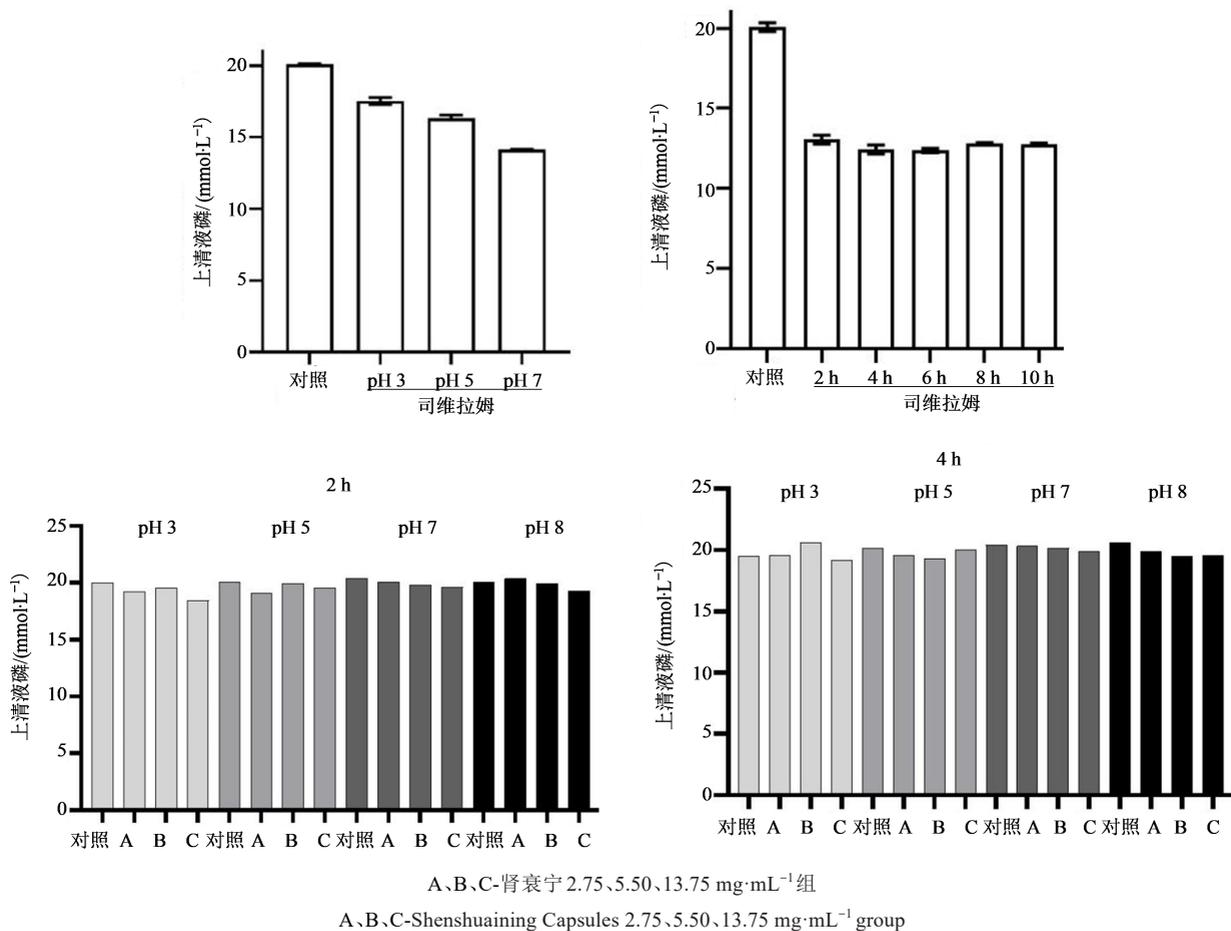


图6 肾衰宁体外磷结合实验

Fig. 6 Phosphorus binding experiment of Shenshuaining Capsules *in vitro*

的磷结合作用。

实验结果显示,在pH 3、5、7、8条件下加入不同剂量的肾衰宁(2.75、5.50、13.75 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)未能降低上清液磷含量;延长孵育时间至4 h也未见上清液磷含量下降。即不同pH条件、不同肾衰宁浓度、延长孵育时间均未体现肾衰宁有结合磷的作用,提示肾衰宁不是通过与磷结合的方式以减少磷吸收而发挥降血磷作用。

4 讨论

在没有限制饮食含磷量或服用磷结合剂的情况下,血磷升高是CKD可预见的结局^[9]。血磷升高的不良后果包括继发性甲状旁腺功能亢进的发生和发展,以及血清钙磷乘积升高时发生的心血管钙化,这2种情况都致使CKD患者心血管疾病发病率的增加和死亡率的升高^[10-11]。而目前临床上常用的治疗高磷血症的磷结合剂有服药量大、患者依从性

差及易导致钙、铝等蓄积的局限性^[12-14],所以亟待寻找不良反应更少、依从性更好的新药。本研究通过评价肾衰宁对腺嘌呤联合高磷饮食诱导的CKD合并高磷血症大鼠模型血磷水平、肾脏损伤的影响,以期为肾衰宁临床用于高磷血症提供实验基础,为中药防治高磷血症研究提供新线索。

CKD是指肾小球滤过率下降及与此相关的代谢紊乱的综合征。通过腺嘌呤造CKD动物模型的机制是,动物体内高浓度的腺嘌呤通过黄嘌呤氧化酶的作用在肝内形成极难溶于水的2,8-二羟基腺嘌呤,后者经肾小球滤过沉积在肾小管,堵塞肾小管腔而引起相应的肾小管腔呈囊状扩张。由于肾小管的堵塞,影响氮质化合物的排泄,导致氮质血症,最终由于毒素蓄积及电解质代谢紊乱而引起CKD。长时间进食腺嘌呤的动物所产生的异常新陈代谢与人类CKD的临床表现及病理改变相似^[15-16]。由于动物肾小球滤过率降低,并且饮食中含磷量的增加,最终导致动物血清磷水平升高,继而导致血清钙水平降低,影响钙磷稳态相关激素的调节。本研究通过给药肾衰宁,观察、检测其对模型动物以上指标的影响以评价肾衰宁在治疗CKD合并高磷血症方面的作用。

已有研究发现,CKD大鼠体内蓄积大量尿毒素分子,包括不与蛋白质结合的水溶性小分子尿毒素,如肌酐、尿素氮等。这些尿毒素不仅能加剧肾功能下降,还会引起一系列心血管疾病^[17]。根据文献报道^[18],腺嘌呤联合高磷饮食模型大鼠肾组织中典型的组织病理学表现是肾小球坏死、消失,肾小管扩张,蛋白管型,炎性因子浸润和肾间质纤维化,这与临床症状类似。研究结果发现,给药肾衰宁后,CKD大鼠血清肌酐、尿素氮水平均显著下降,并且可以减轻大鼠肾脏病理损伤程度,表明肾衰宁可以改善大鼠肾功能,延缓肾损伤进展。

当肾功能下降,机体维持矿物质动态平衡与正常骨骼转运的能力也随之下降,这就导致机体需要将食物中吸收的磷完全排泄出去。然而有功能肾单位数量的减少,导致每一个肾单位滤过磷的负荷增加。但最终肾脏不堪重负,无法排出多余的磷,于是出现FGF-23水平升高、1,25(OH)₂D水平降低、血清磷水平升高的现象,这些都刺激PTH的分泌,促使甲状旁腺功能亢进的恶化^[18-19]。腺嘌呤联合高磷饮食诱导的大鼠模型同样出现高血清磷水平、高FGF-23水平、低1,25(OH)₂D水平、高PTH水平的现象。给予肾衰宁后,使得模型大鼠血

清磷水平降低、FGF-23水平降低、1,25(OH)₂D水平升高、PTH水平降低。研究结果表明,肾衰宁可以改善高磷血症,并对钙磷代谢的相关激素也有一定的调节作用。

动物通过腺嘌呤联合高磷饮食造模后,体质量下降、出现多饮多尿现象,肾脏功能显著下降,血磷升高,钙磷代谢相关激素紊乱。给予肾衰宁后,大鼠多饮多尿现象改善,血清磷、钙磷乘积、肌酐、尿素氮水平也降低,肾脏病理损伤程度减轻,钙磷代谢相关激素得到调节。体外磷结合实验发现肾衰宁降血磷机制是不同于阳性药与磷结合的方式,具体机制有待进一步研究。所以肾衰宁可以改善模型动物高磷血症,延缓CKD进展。这为肾衰宁在临床上应用于高磷血症提供了参考,也为临床改善高磷血症提供了新的选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jager K J, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5): 1048-1050.
- [2] Vervloet M G, van Ballegooijen A J. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(5): 1060-1072.
- [3] Rubio-Aliaga I, Krapf R. Phosphate intake, hyperphosphatemia, and kidney function [J]. *Pflugers Arch*, 2022, 474(8): 935-947.
- [4] 张雪锋,李玉卿,陈美雪,等.肾衰宁胶囊联合碳酸钙治疗维持性血液透析合并高磷血症临床研究[J].*新中医*, 2022, 8(1): 92-95.
Zhang X F, Li Y Q, Chen M X, et al. Clinical study on Shenshuaining capsules combined with calcium carbonate for maintenance hemodialysis complicated with hyperphosphatemia [J]. *N Chin Med*, 2022, 8(1): 92-95.
- [5] 李任,徐永,陈轼.肾衰宁胶囊治疗慢性肾衰竭钙磷代谢紊乱临床研究[J].*浙江中西医结合杂志*, 2019, 29(3): 200-203.
Li R, Xu Y, Chen S. Clinical study on Shenshuaining capsule in treating calcium and phosphorus metabolic disorder in chronic renal failure [J]. *Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med*, 2019, 29(3): 200-203.
- [6] 胡心,彭贵军,任方,等.中成药治疗慢性肾衰竭的网状Meta分析[J].*中草药*, 2022, 53(2): 494-506.
Hu X, Peng G J, Ren F, et al. Network Meta-analysis of Chinese patent medicine in treatment of chronic renal

- failure [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(2): 494-506.
- [7] Cozzolino M, Ketteler M, Wagner C A. An expert update on novel therapeutic targets for hyperphosphatemia in chronic kidney disease: Preclinical and clinical innovations [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(5): 477-488.
- [8] Zhao L L, Wang S N, Liu H, et al. The pharmacological effect and mechanism of lanthanum hydroxide on vascular calcification caused by chronic renal failure hyperphosphatemia [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 639127.
- [9] Cozzolino M, Ketteler M, Wagner C A. An expert update on novel therapeutic targets for hyperphosphatemia in chronic kidney disease: Preclinical and clinical innovations [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(5): 477-488.
- [10] Vogt I, Haffner D, Leifheit-Nestler M. FGF23 and phosphate-cardiovascular toxins in CKD [J]. *Toxins*, 2019, 11(11): 647.
- [11] Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F. Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis and latest treatment [J]. *Ther Apher Dial*, 2019, 23(4): 309-318.
- [12] Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, et al. Effect of lanthanum carbonate and calcium carbonate on the progression of coronary artery calcification among hemodialysis patients with vascular calcification risk: A randomized controlled trial [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2022, 26(12): 1223-1232.
- [13] Salusky I B, Foley J, Nelson P, et al. Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(8): 527-531.
- [14] Ruggiero B, Trillini M, Tartaglione L, et al. Effects of sevelamer carbonate in patients with CKD and proteinuria: The ANSWER randomized trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(3): 338-350.
- [15] Kim K, Anderson E M, Thome T, et al. Skeletal myopathy in CKD: A comparison of adenine-induced nephropathy and 5/6 nephrectomy models in mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 321(1): F106-F119.
- [16] Diwan V, Brown L, Gobe G C. Adenine-induced chronic kidney disease in rats [J]. *Nephrology*, 2018, 23(1): 5-11.
- [17] Rocchetti M T, Cosola C, Ranieri E, et al. Protein-bound uremic toxins and immunity [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2325: 215-227.
- [18] Wagner C A, Rubio-Aliaga I, Hernando N. Renal phosphate handling and inherited disorders of phosphate reabsorption: An update [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(4): 549-559.
- [19] Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis [J]. *Front Horm Res*, 2018, 50: 1-13.

[责任编辑 兰新新]