

肾性骨病的分子调控机制及中医药研究进展

王秀玉¹, 栾仲秋^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肾病一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年9月7日; 录用日期: 2024年9月30日; 发布日期: 2024年10月9日

摘要

慢性肾脏病(CKD)是由多种肾脏疾病长期发展而来的慢性进展性疾病, 肾性骨病(renal osteopathy)是慢性肾脏病晚期与血液透析患者的重要并发症。通常由肾小球滤过功能下降引起钙磷代谢紊乱和继发性甲状旁腺功能亢进, 进而引发骨形成与吸收的异常, 以骨骼畸形、骨质疏松、骨痛、软组织和血管钙化以及皮肤瘙痒等为主要表现。该文论述了肾性骨病的相关分子通路及治疗肾性骨病方面应用较为广泛的中药单体和复方的作用机制, 旨在为中药防治肾性骨病的临床应用及新药研发提供思路。

关键词

肾性骨病, 分子信号通路, 中医药研究

Molecular Regulatory Mechanisms of Renal Osteodystrophy and Advances in Traditional Chinese Medicine Research

Xiuyu Wang¹, Zhongqiu Luan^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Nephrology Department I, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Sep. 7th, 2024; accepted: Sep. 30th, 2024; published: Oct. 9th, 2024

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a progressive long-term condition that evolves from various renal

*通讯作者。

文章引用: 王秀玉, 栾仲秋. 肾性骨病的分子调控机制及中医药研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 227-235.
DOI: 10.12677/acm.2024.14102645

disorders. Renal osteopathy, a significant complication in advanced CKD and hemodialysis patients, is typically caused by the decline in glomerular filtration rate, leading to calcium-phosphorus metabolism disorders and secondary hyperparathyroidism. This, in turn, triggers abnormalities in bone formation and resorption, characterized by skeletal deformities, osteoporosis, bone pain, soft tissue and vascular calcification, and skin itching. The article discusses the molecular pathways associated with renal osteopathy and the mechanisms of action of widely used monomers and compound formulations of traditional Chinese medicine in treating this condition. The aim is to provide insights for the clinical application and development of new drugs for the prevention and treatment of renal osteopathy using traditional Chinese medicine.

Keywords

Renal Osteodystrophy, Signaling Pathway, Traditional Chinese Medicine Research

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性肾脏病(CKD)是一种由多种肾脏疾病,如肾病综合征、糖尿病肾病、急慢性肾炎等长期发展而来的慢性疾病。据 2018 至 2019 年的横断面研究数据显示,我国约有 8200 万成人患有 CKD,发病率约为 8.2% [1]。在 CKD 的晚期阶段,尤其是血液透析患者中,肾性骨病(CKD-MBD)是一种常见的并发症[2]。这种病症通常由肾小球滤过功能下降引起,导致钙磷代谢紊乱和继发性甲状旁腺功能亢进,进而引发骨形成与吸收的异常。其主要症状包括骨骼畸形、骨质疏松、骨痛、软组织和血管钙化以及皮肤瘙痒等[3]。根据骨代谢异常的特点,肾性骨病可分为高转运性骨病、低转运性骨病、混合性骨病以及由 $\beta 2$ -微球蛋白变性引起的骨关节病[4]。在肾小球滤过率(GFR)低于 60 ml/min 的患者中,大约 75%至 100%的人会出现骨质疏松的不同程度表现。流行病学研究还发现,CKD 患者的骨折风险是无 CKD 人群的 4.4 至 14.0 倍 [5],这严重影响了患者的生活质量。

2. 肾性骨病相关的分子调控机制

随着对 CKD-MBD 分子调控机制研究的深入,学者们发现,肾性骨病通过一系列分子信号通路网络来调控骨的吸收与形成之间的平衡[6]。这些通路中,肾脏-甲状旁腺激素(PTH)通路起着核心作用,而 Wnt/ β -catenin 通路和骨形态发生蛋白(BMP)通路则作为肾脏-PTH 通路的下游,共同参与调节骨的形成与吸收[6],此外,FGF23-Klotho 轴平衡通路在协调核心通路与其他通路间的相互作用中发挥着重要作用[7]。

2.1. 肾脏-PTH 通路

在肾性骨病的分子信号网络中,甲状旁腺激素(PTH)通过肾脏-PTH 通路发挥核心作用,这一通路在 CKD-MBD 中至关重要。在正常生理状态下,PTH 与 PTH 受体(PTHr)结合,通过激活信号通路来维持骨钙和血钙之间的平衡。PTHr 是一种异源三聚体 G 蛋白($G\alpha\beta\gamma$),其信号传导主要通过 Gs/cAMP/蛋白激酶 A (PKA)和 Gq/PLC/ Ca^{2+} /蛋白激酶 C (PKC)两条途径[8]。在肾功能衰竭的早期阶段,由于肾功能减退,体内的钙磷代谢开始出现紊乱,表现为血钙水平下降、血磷水平上升,以及(或)活性维生素 D ($1,25(OH)_2D_3$)

的缺乏。随着肾功能的进一步恶化, 甲状旁腺中的维生素 D 受体(VDR)和钙敏感受体(CaSR)的数量减少, 导致它们对维生素 D 和钙的敏感性降低[9]。这些变化可能导致甲状旁腺的代偿性增生, PTH 的分泌量增加, 破骨细胞的活性也随之增加, 以调节血清中的钙磷水平。这种调节作用导致成骨和破骨过程的失衡。最终, 这些变化会导致骨转换率、骨量、骨强度的异常, 以及血管或软组织的异位钙化。

当前, 针对肾脏-甲状旁腺激素(PTH)通路的临床治疗策略主要包括以下几个方面: (1) 通过调整饮食, 限制钙和磷的摄入; (2) 采用口服药物, 如磷结合剂、维生素 D 及其衍生物、钙敏感受体激动剂等, 以实现早期干预; (3) 对于药物反应不佳或病情严重的患者, 可能会考虑进行甲状旁腺组织的切除手术; (4) 介入治疗技术, 例如射频消融、激光消融、超声引导下的微波消融和高强度聚焦超声等, 也是可行的治疗选项[10]。然而, 仅依赖于肾脏-PTH 通路的单一治疗策略已难以满足患者对高质量医疗服务的需求。因此, 深入研究与肾脏-PTH 通路相关的分子信号传导途径, 已经成为医学界寻求改善疾病预后的新焦点。这些研究可能揭示新的治疗靶点, 为患者提供更多元化、个性化的治疗方案。

2.2. Wnt/ β -catenin 通路

Wnt/ β -catenin 信号通路在胚胎发育和青春期生长中起着关键作用。在肾脏受损后, 这一通路可能会被重新激活, 引发一系列异常的组织反应。适度的 Wnt/ β -catenin 信号能够促进急性肾损伤后的修复过程和细胞再生。然而, 如果这一信号通路被持续性激活, 则可能导致慢性肾病的进展, 包括肾纤维化、足细胞的损伤、囊性肾病的发展, 以及慢性肾脏病(CKD)相关的多种并发症。因此, 控制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性, 对于防治肾脏疾病具有重要的临床意义[11]。在 Wnt 信号缺失时, 一个由 Dishevelled 蛋白(DVL)、糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)、腺瘤性息肉病基因(APC)、酪蛋白激酶 1 (CK1)以及 axin 构成的蛋白复合体负责促使 β -catenin 磷酸化。被磷酸化的 β -catenin 将被泛素化, 进而遭到蛋白酶体的降解。相反, 当 Wnt 信号出现时, Wnt 蛋白便与由 Frizzled 蛋白(FZD)及脂蛋白受体相关蛋白(LRP5/6)在细胞表面形成的受体复合体结合, 这一过程使 DVL 以及 axin-GSK3 β -APC-CK1 复合体向 FZD-LRP5/6 受体复合体聚集。这一步骤阻断了 β -catenin 的磷酸化过程, 使得 β -catenin 在细胞质内积聚, 继而转入细胞核内, 进而激活依赖于 T 细胞因子(TCF)和淋巴增强因子(LEF)的基因表达。这一过程促进了细胞增殖或活化, 并有助于骨细胞的分化和功能增强, 从而促进骨形成[6] [11]。

Wnt 信号通路的调节机制极为复杂, 涵盖了众多分子和调控层面。其中, DKK 蛋白家族、分泌型卷曲相关蛋白(sFRPs)、Wnt 抑制因子 1 (WIF-1)以及硬化蛋白(SOST)等都是研究较为深入的调控分子。富含半胱氨酸的分泌蛋白 Dkk 家族, 包括 Dkk1、Dkk2 和 Dkk4, 它们通过与 LRP5/6 的结合, 阻断 Fzd-LRP5/6 复合物的组装, 进而抑制 Wnt 信号的传递。尽管 Dkk3 不与 LRP5 或 LRP6 结合, 但它也不会对 Wnt 信号通路产生影响[12]。sFRPs 和 WIF-1 作为 Wnt 信号通路的分泌型抑制剂, 能够直接与 Wnt 分子结合, 阻断其与受体的结合, 抑制 Wnt 信号的传导[13]。SOST, 作为 Sost/SOST 基因的表达产物, 是一种由骨细胞分泌的糖蛋白, 它通过与 LRP5 和 LRP6 的结合, 干扰 Wnt 受体复合物的形成, 抑制 Wnt 信号的传递[14]。这些分子通过不同的机制精细调控 Wnt 信号通路, 影响着疾病的发展。

研究发现, 甲状旁腺激素(PTH)能够调节 Wnt/ β -catenin 信号通路, 诱导成骨细胞的分化, 同时该信号通路也通过 PTH 影响软骨细胞的分化过程。PTH 能够促进组蛋白去乙酰化酶在细胞核内的积累, 从而抑制骨细胞内骨硬化蛋白的表达[15]。此外, PTH 对 Wnt 信号通路中的多个分子, 包括 LRP5、LRP6、FZD-1 和 β -catenin 的表达具有调控作用[16]。与此同时, Wnt/ β -catenin 信号通路通过抑制甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)的信号活性来对 PTH 信号进行反向调节[12]。

总而言之, PTH 通过调节包括 DKK、LRP5、LRP6、FZD-1、SOST 在内的多种信号分子, 对 Wnt 信号通路进行调控, 进而影响(CKD-MBD)的发展进程。

2.3. BMP 通路

BMP 是一组具有多效性的配体蛋白, 属于转化生长因子 β (TGF β) 超家族。它们通过与两种类型的丝氨酸 - 苏氨酸激酶型跨膜受体(分为 I 型和 II 型)结合, 形成异源四聚体, 从而激活 SMAD 依赖性信号通路或 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)通路。这一过程促进了成骨细胞前体和成熟成骨细胞的终末分化, 推动骨质的形成[17]。在与肾性骨病相关的研究中, BMP-7 显得尤为重要, 它在人类胚胎和成年小鼠的肾脏中有表达, 并对生殖组织的发育起到关键作用, 有助于软骨再生[17]。此外, BMP-7 还能抑制内源性的 TGF- β 诱导的纤维化, 在多种肾脏疾病的动物模型中展现抗纤维化和肾脏保护作用[18]。在慢性肾脏病(CKD)合并脂蛋白受体缺失的小鼠模型中, BMP7 能够减轻血管钙化, 改善 CKD 相关的高磷血症, 并通过直接作用于血管平滑肌细胞来预防血管钙化[19]。BMP-2 作为一种在 CKD 中具有促进钙化作用的 BMP, 在主动脉平滑肌细胞中表达, 并在细胞培养中形成类似骨细胞培养物中的钙化结节[20], 从而促进血管钙化。研究指出, BMP2 的表达水平与血管硬度和氧化应激标志物相关联, 且在 CKD 患者中, 血浆 BMP-2 水平与肾小球滤过率(GFR)呈负相关[20] [21]。在 CKD 患者中, PTH 代谢异常, 具有抗纤维化作用的 BMP 水平下降, 而促进钙化的 BMP 水平上升, 导致 BMP 信号通路的异常, 这可能加速肾性骨病的发展。

2.4. FGF23-Klotho 轴

FGF23 是一种由成骨细胞和骨细胞分泌的蛋白, 主要在骨骼中生成, 同时也可由免疫细胞等其他细胞类型产生[22]。它在体内的主要靶器官是肾脏和甲状旁腺[23]。在肾脏中, FGF23 通过降低近端肾小管对 II 型钠依赖性磷酸盐转运蛋白 NaPi 2a 和 NaPi 2c 的表达来抑制磷酸盐的重吸收, 并促进尿磷的排泄[24]; 在远端肾小管, FGF23 通过依赖 Klotho 的方式激活非赖氨酸激酶-4 (WNK4)增加上皮钙通道 TRPV5 和钠氯同向转运体 NCC 的表达, 从而增加钙和钠的重吸收[24]。此外, FGF23 还能抑制 1α -羟化酶的活性, 减少 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 的生成, 间接抑制肠道对磷的吸收, 并降低 PTH 的分泌和合成。PTH 能够直接刺激成骨细胞/骨细胞产生 FGF23, 或通过提升 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 的水平间接促进 FGF23 基因的转录[25]。交感神经系统通过 β -肾上腺素能信号通路也能刺激骨骼中 FGF23 的产生[26]。

Klotho 基因定位于人类 13 号染色体, 主要在肾脏的远端和近端小管中表达, 也在脉络丛和甲状旁腺等组织中表达[24]。Klotho 的表达可被 VDR 激活剂通过与基因启动子中的维生素 D 反应元件结合而刺激[25]。在 FGF23 介导的肾小管钠转运中, Klotho 发挥关键作用[24]。Klotho 还能增加外髓钾(K)通道(ROMK)的细胞表面表达, 促进磷酸盐尿症和钾的排泄[25]; 在远端小管中, Klotho 通过激活香草素家族的瞬时受体电位通道(TRPV5), 调节钙和钠的重吸收, 并保护肾脏免受氧化损伤[24] [25]。抑制 Klotho 基因表达的因素包括血管紧张素 II (AngII)、FGF23、炎症、氧化应激、尿毒症毒素、表观遗传甲基化和缺氧, 这些因素通常与 Wnt/ β -catenin 通路和 TGF- β 的上调有关[7]。

近期研究揭示了 FGF23-Klotho 轴在 CKD-MBD 中的关键作用。在 Klotho 的协助下, FGF23 与 FGFRs 结合并激活下游信号通路, 导致血磷、iPTH 升高和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平下降, 引发钙磷代谢紊乱、继发性甲状旁腺功能亢进、血管钙化等, 这些变化共同促成了 CKD-MBD 的发展。

除了上述信号通路, 还有其他一些信号通路参与 CKD-MBD 的调控, 如谷氨酸通路、雌激素通路、OPG/RANKL/RANK 信号通路[6]等, 但这些通路的具体作用机制尚未完全阐明, 需要进一步的研究来探索。

3. 肾性骨病的中医药治疗进展

CKD-MBD 是 CKD 常见并发症之一其病理特点为虚实夹杂。在这种病理状态下, 肾脏功能不足是主

要的正虚表现, 同时与肝脏和脾脏的功能失调有关; 而邪实则主要表现为水湿、瘀血和浊毒。目前, 许多医者倾向于从肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、瘀血内阻证、浊毒内停证等中医证型出发, 采取补益与驱邪并重的治疗策略[27]。近年来, 多项研究已经证实, 多种中药单体和复方能够改善 CKD-MBD 的临床症状和相关生物标志物。这些中药通过其多方面的作用机制, 展现出对 CKD-MBD 治疗的潜力。

3.1. 中药单体

3.1.1. 萜类

芍药内酯苷是一种单萜糖苷类化合物, 是芍药中的关键活性成分。它能够通过激活 BMP2/Smad 和 Wnt/ β -catenin 信号通路, 以及促进成骨细胞分化的关键转录因子 RUNX2 的表达, 从而增强成骨细胞的分化能力[28]。

单促蛋白是一种从巴戟天根中提取的环烯醚萜糖苷, 通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活, 有效减少由脂多糖(LPS)和卵巢切除术引发的骨质流失, 并降低 MC3T3-E1 细胞中的炎症反应。此外, 单促蛋白还能通过提高去卵巢(OVX)小鼠血清中的骨矿物质含量(BMC)、骨体积分数(BVF), 并降低白细胞介素(IL)-1、IL-6 和可溶性 RANKL 的水平以抗骨质疏松[29]。

熊果酸是一种在丹参、女贞等中草药中发现的活性三萜类化合物, 能够通过激活丝裂原活化蛋白激酶、核因子- κ B 和激活蛋白-1 等信号通路, 促进成骨细胞特异性基因的表达。在小鼠颅骨形成模型中, 熊果酸显示出体内成骨活性, 且在熊果酸处理的编织骨核区观察到较高比例的 BMP-2 阳性免疫染色, 表明熊果酸具有促进成骨细胞分化和增强新骨形成的潜力[30]。

梓醇是提取于地黄的一种环烯醚萜类化合物, 研究发现它可以激活信号转导与转录激活因子(STAT3)的表达, 增强骨髓间充质干细胞(BMSC)的成骨能力及其介导的血管生成, 从而发挥骨保护效应。梓醇通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路中的 DKK1 和骨硬化素的表达, 增强成骨活性并促进 BMSCs 的成骨能力。此外, 梓醇还能通过抑制 KDM7A 的表达, 增强 MC3T3-E1 成骨细胞中 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性, 促进成骨细胞的分化。通过 PI3K/Akt/mTOR 通路, 梓醇增强 IGF-1 的分泌, 并提高 MC3T3-E1 细胞中 p-IGF-1R、p-PI3K 和 p-mTOR 的表达水平, 从而调控成骨细胞的分化过程[31]。

3.1.2. 黄酮类

槲皮素是一种广泛存在于自然界的黄酮醇类化合物, 富集于山药、黄芩和槐花等药用植物中。它能够提升人骨髓间充质干细胞中 Runt 相关转录因子 2 (RUNX2) 和 OCN 蛋白的表达水平。槲皮素主要通过激活 Wnt/ β -catenin、BMP/SMAD/RUNX2、OPG/RANKL/RANK、ERK/JNK 信号通路, 增强抗氧化应激能力, 抑制细胞凋亡, 以及调节转录因子的活性, 从而促进成骨细胞的分化和活性, 同时抑制破骨细胞的分化和活性[32]。

淫羊藿苷作为淫羊藿中的关键活性成分, 研究表明在 0.1 μ M 浓度下, 它能够显著促进大鼠骨髓基质细胞的增殖、钙沉积和成骨基因的表达。淫羊藿苷在成骨分化的早期阶段提高 TAZ、Runx2、 β -catenin、Osteopontin 和 Dlx5 的表达水平, 并在后期增强骨钙素的表达。这些促进成骨的作用可以通过雌激素受体 α 抑制剂 ICI 182780 或 Wnt/ β -catenin 通路抑制剂 DKK1 来阻断, 揭示了淫羊藿苷可能通过 ER α /Wnt/ β -catenin 信号通路来增强骨髓基质细胞的成骨作用[33]。

虎杖苷是一种天然白藜芦醇葡萄糖苷, 也被称作反式白藜芦醇或白藜芦醇-3- β -单葡萄糖苷, 是虎杖根中提取的主要生物活性成分。虎杖苷能够显著促进骨髓间充质干细胞的增殖和碱性磷酸酶活性, 提高成骨基因(如 Runx2、osteopontin、DLX5、骨钙素、I 型胶原和 BMP2)以及 Wnt 信号通路成分(β -catenin、淋巴增强结合因子 1、转录因子 7、c-jun、转录调节因子 c-Myc 和细胞周期蛋白 D)的表达。虎杖苷的成骨促进作用可被 BMP 通路抑制剂 Noggin 和 Wnt/ β -catenin 通路抑制剂 DKK1 所阻断。然而, DKK1 并不

影响虎杖苷诱导的 BMP2 表达, 这表明虎杖苷可能通过 BMP2-Wnt/ β -catenin 信号通路来促进骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化[34]。

3.1.3. 生物碱类及其他

小檗碱是从黄连、白毛茛、小檗等多种植物中分离的一种异喹啉生物碱。已被发现能够通过增强 Runx2 的表达或激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 显著促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞的分化[35]。

蛇床子素是从蛇床子和川芎中分离出来的一种天然香豆素衍生物, 能够通过激活 Wnt/ β -catenin 和 BMP-2/Smad1/5/8 信号通路来促进成骨细胞的分化, 并抑制 RANKL 引发的破骨细胞的形成和活性[36]。

3.2. 中药复方

3.2.1. 加味六味地黄汤

加味六味地黄汤是在经典方剂六味地黄汤基础上, 增加了大黄、丹参、桂枝、黄芪、淫羊藿, 有补肾利尿、祛瘀排毒、强筋骨之功效。郭华慧[37] [38]等人通过对 CKD-MBD 模型大鼠的研究发现加味六味地黄汤不仅可降低 CKD-MBD 模型大鼠的血尿素氮(BUN)和血清肌酐(Scr)水平, 改善肾间质纤维化; 而且可以通过提高血钙和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 含量, 降低血磷、iPTH、FGF-23、核因子 κB 受体活化因子配体(RANKL)和骨钙素水平, 从而改善钙磷代谢紊乱。且体内实验证实加味六味地黄汤对 CKD-MBD 大鼠的骨保护作用与骨化三醇相当。进一步的研究表明, 加味六味地黄汤能够降低骨骼中的 FGF23 水平, 提高 Klotho 水平, 并上调肾脏和骨骼组织中的 Wnt4 和 β -catenin 蛋白表达。这些发现提示, 加味六味地黄汤可能通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路和 Klotho-FGF23 轴, 调控成骨细胞和破骨细胞的分泌, 延缓 CKD-MBD 的进展。

3.2.2. 黑地黄丸

黑地黄丸出自《素问病机气宜保命集》, 有补肾健脾, 燥湿化浊之功, 由熟地黄、苍术、干姜、大枣组成。李永伟[39]等人在针对 CKD-MBD 模型大鼠的研究中发现, 高剂量的黑地黄丸能够显著改善大鼠的钙磷代谢, 提升骨密度和骨体积分数, 并且增加骨组织中 BMP-7 的含量及其表达水平。这些结果表明, 黑地黄丸可能通过调节骨组织内 BMP-7 的表达, 改善肾性矿物质与骨代谢紊乱, 延缓肾性骨病的进展。

3.2.3. 补肾健骨方

补肾健骨方由盐杜仲、补骨脂、淫羊藿、酒大黄、土鳖虫、生牡蛎组成。于思明教授[40]等人在其临床研究中观察到, 对于接受维持性血液透析的肾性骨病患者, 在常规治疗的同时辅以补肾健骨方, 能够有效缓解患者的骨痛症状, 降低血磷水平, 并提高血清中 Klotho 蛋白的水平。这些发现表明补肾健骨方可能通过调节 Klotho-FGF23 轴, 影响成骨细胞和破骨细胞的功能, 改善肾性骨营养不良的状况, 从而延缓 CKD-MBD 进展。

3.2.4. 延肾一号

延肾一号由黄芪 20 g, 土茯苓 25 g, 当归 15 g, 醋龟板 15 g, 地龙 12 g, 鹿角胶 6 g, 丹参 15 g, 生大黄 9 g, 全蝎 3 g 组成。杨冰[41]通过对 77 名接受维持性血液透析且伴有 CKD-MBD 的患者的临床疗效进行观察, 发现延肾一号方能在改善 CKD-MBD 患者的钙磷代谢失衡和缓解临床症状的同时, 还能降低 FGF23 水平, 提高 Klotho 蛋白水平, 并增加血红蛋白水平。这些结果表明, 延肾一号方的作用机制可能与调节 FGF23/Klotho 轴有关, 从而对 CKD-MBD 患者的治疗产生积极作用。

3.2.5. 容黄颗粒

容黄颗粒由肉苁蓉、生大黄、牛膝、蒲公英、六月雪、姜竹茹、茯苓、桃仁、甘草组成, 胡顺金等人[42]通过对 70 例非透析 CKD-MBD 肾虚湿热证患者的临床观察发现容黄颗粒在纠正患者钙磷代谢紊乱、

改善临床症状的同时,还能显著降低血清中的 FGF23 和 FGFRs 水平,并显著提高血清 Klotho 蛋白水平。这些发现表明蓉黄颗粒可能主要通过调节 FGF23-Klotho 轴来改善钙磷代谢紊乱,并抑制继发性甲状旁腺功能亢进,从而在防治 CKD-MBD 方面发挥有效作用。

3.2.6. 左归丸

左归丸出自《景岳全书》卷五十一,由熟地、山药、枸杞、山茱萸、川牛膝、菟丝子、鹿胶、龟胶组成,起壮水之主、培左肾之元阴之功。通过对 CKD-MBD 大鼠模型的研究^[43]发现左归丸可显著降低血清磷、PTH、iPTH、肌酐、Cbf α 1 蛋白、PTH mRNA 和 NaPiIIa 蛋白水平,显著升高血清钙、FGF23 蛋白、肾脏 CYP27B1 mRNA 水平,同时可减轻 CKD 诱导的肾损伤。

4. 小结

肾性骨病是影响 CKD 患者常见的并发症,严重影响患者的生活质量。本综述聚焦于目前研究较为明确的肾性骨病经典信号通路,并汇总了在治疗肾性骨病方面应用较为广泛的中药单体和复方。研究发现,中药在缓解患者症状和改善钙磷代谢紊乱方面具有独特的优势,这些优势是西药所不具备的。然而,中药的有效成分及其作用机制尚未完全明确。目前的研究主要集中在细胞实验层面,而关于中药如何调控信号通路在动物模型和临床治疗中的作用,相关研究还相对较少。因此,深入研究中药如何通过调控相关信号通路来平衡骨形成和骨吸收的过程,以及这些信号通路之间的相互作用,对于开发防治 CKD-MBD 的新药物具有重要的意义,这将为未来的药物研发提供更加充分的科学依据。

参考文献

- [1] Wang, L., Xu, X., Zhang, M., Hu, C., Zhang, X., Li, C., *et al.* (2023) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China. *JAMA Internal Medicine*, **183**, 298-310. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6817>
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group (2017) KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*, **7**, 1-59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
- [3] 程海涛, 张晓暄, 李银辉. 肾性骨病发病机制研究及进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(10): 1550-1554.
- [4] 王左钰, 周阳, 熊明霞, 等. 成骨细胞代谢重编程与早期肾性骨病发生发展的研究进展[J]. 中国全科医学, 2024, 27(15): 1904-1910.
- [5] 倪利华, 宋凯云, 汪晓晨, 等. 甲状旁腺素通过 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导内皮细胞发生内皮-脂肪细胞转分化[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(6): 432-440.
- [6] 伍子贤, 戴如璋, 林少豪, 等. 肾性骨病相关分子通路的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(1): 146-151.
- [7] Muñoz-Castañeda, J.R., Rodelo-Haad, C., Pendon-Ruiz de Mier, M.V., Martin-Malo, A., Santamaria, R. and Rodriguez, M. (2020) Klotho/FGF23 and Wnt Signaling as Important Players in the Comorbidities Associated with Chronic Kidney Disease. *Toxins*, **12**, Article 185. <https://doi.org/10.3390/toxins12030185>
- [8] Sutkeviciute, I., Clark, L.J., White, A.D., Gardella, T.J. and Vilardaga, J. (2019) PTH/PTHrP Receptor Signaling, Allostery, and Structures. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **30**, 860-874. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.011>
- [9] 张洪彬, 赵寒辉, 王素霞, 等. 继发性甲状旁腺功能亢进的发病机制和诊治[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(11): 950-956.
- [10] 郭亮, 周文胜, 朱恒涛. 继发性甲状旁腺功能亢进治疗进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(9): 883-888.
- [11] Schunk, S.J., Floege, J., Fliser, D. and Speer, T. (2020) Wnt/ β -Catenin Signalling—A Versatile Player in Kidney Injury and Repair. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 172-184. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00343-w>
- [12] Hu, L., Chen, W., Qian, A. and Li, Y. (2024) Wnt/ β -Catenin Signaling Components and Mechanisms in Bone Formation, Homeostasis, and Disease. *Bone Research*, **12**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00342-8>
- [13] Craciut, C.-M. and Niehrs, C. (2012) Secreted and Transmembrane Wnt Inhibitors and Activators. *Cold Spring Harbor*

- Perspectives in Biology*, **5**, a015081. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015081>
- [14] Kim, J., Han, W., Park, T., Kim, E.J., Bang, I., Lee, H.S., *et al.* (2020) Sclerostin Inhibits Wnt Signaling through Tandem Interaction with Two LRP6 Ectodomains. *Nature Communications*, **11**, Article No. 5357. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19155-4>
- [15] Sun, N., Uda, Y., Azab, E., Kochen, A., Santos, R.N.C.E., Shi, C., *et al.* (2019) Effects of Histone Deacetylase Inhibitor Scriptaid and Parathyroid Hormone on Osteocyte Functions and Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 9722-9733. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.007312>
- [16] Kulkarni, N.H., Halladay, D.L., Miles, R.R., Gilbert, L.M., Frolik, C.A., Galvin, R.J.S., *et al.* (2005) Effects of Parathyroid Hormone on Wnt Signaling Pathway in Bone. *Journal of Cellular Biochemistry*, **95**, 1178-1190. <https://doi.org/10.1002/jcb.20506>
- [17] Bordukalo-Nikšić, T., Kufner, V. and Vukičević, S. (2022) The Role of BMPs in the Regulation of Osteoclasts Resorption and Bone Remodeling: From Experimental Models to Clinical Applications. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 869422. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.869422>
- [18] 周鑫, 邢露, 李鹏权, 等. 血管钙化抑制因子 BMP-7 的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(7): 1226-1230.
- [19] Mathew, S., Davies, M., Lund, R., Saab, G. and Hruska, K.A. (2006) Function and Effect of Bone Morphogenetic Protein-7 in Kidney Bone and the Bone-Vascular Links in Chronic Kidney Disease. *European Journal of Clinical Investigation*, **36**, 43-50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01663.x>
- [20] Dalfino, G., Simone, S., Porreca, S., Cosola, C., Balestra, C., Manno, C., *et al.* (2010) Bone Morphogenetic Protein-2 May Represent the Molecular Link between Oxidative Stress and Vascular Stiffness in Chronic Kidney Disease. *Atherosclerosis*, **211**, 418-423. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.023>
- [21] Chen, N.X., Duan, D., O'Neill, K.D., Wolisi, G.O., Koczman, J.J., LaClair, R., *et al.* (2006) The Mechanisms of Uremic Serum-Induced Expression of Bone Matrix Proteins in Bovine Vascular Smooth Muscle Cells. *Kidney International*, **70**, 1046-1053. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001663>
- [22] David, V., Martin, A., Isakova, T., Spaulding, C., Qi, L., Ramirez, V., *et al.* (2016) Inflammation and Functional Iron Deficiency Regulate Fibroblast Growth Factor 23 Production. *Kidney International*, **89**, 135-146. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.290>
- [23] Portales-Castillo, I. and Simic, P. (2022) PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as Regulators of Calcium and Phosphorus: Genetics, Epigenetics and Beyond. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 992666. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.992666>
- [24] Erben, R.G. and Andrukhova, O. (2017) FGF23-Klotho Signaling Axis in the Kidney. *Bone*, **100**, 62-68. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.09.010>
- [25] Freundlich, M., Gamba, G. and Rodriguez-Iturbe, B. (2020) Fibroblast Growth Factor 23—Klotho and Hypertension: Experimental and Clinical Mechanisms. *Pediatric Nephrology*, **36**, 3007-3022. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04843-6>
- [26] Kawai, M., Kinoshita, S., Shimba, S., Ozono, K. and Michigami, T. (2014) Sympathetic Activation Induces Skeletal FGF23 Expression in a Circadian Rhythm-Dependent Manner. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 1457-1466. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.500850>
- [27] 王世涛, 张法荣. 肾性骨病的中医药治疗进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(4): 368-370.
- [28] Kim, J., Kim, M., Hong, S., Kim, E., Lee, H., Jung, H., *et al.* (2021) Albiflorin Promotes Osteoblast Differentiation and Healing of Rat Femoral Fractures through Enhancing BMP-2/Smad and Wnt/ β -Catenin Signaling. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 690113. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.690113>
- [29] Zhang, Z., Zhang, Q., Yang, H., Liu, W., Zhang, N., Qin, L., *et al.* (2016) Monotropein Isolated from the Roots of *Morinda Officinalis* Increases Osteoblastic Bone Formation and Prevents Bone Loss in Ovariectomized Mice. *Fitoterapia*, **110**, 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.03.013>
- [30] Lee, S., Park, S., Kwak, H., Oh, J., Min, Y. and Kim, S. (2008) Anabolic Activity of Ursolic Acid in Bone: Stimulating Osteoblast Differentiation in Vitro and Inducing New Bone Formation in vivo. *Pharmacological Research*, **58**, 290-296. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.08.008>
- [31] 姚鑫宇, 武瑞琪, 陈广辉, 等. 地黄活性成分治疗骨质疏松症的相关信号通路研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(12): 1826-1832, 1850.
- [32] Deng, T., Ding, W., Lu, X., Zhang, Q., Du, J., Wang, L., *et al.* (2024) Pharmacological and Mechanistic Aspects of Quercetin in Osteoporosis. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1338951. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1338951>
- [33] Wei, Q., He, M., Chen, M., Chen, Z., Yang, F., Wang, H., *et al.* (2017) Icariin Stimulates Osteogenic Differentiation of Rat Bone Marrow Stromal Stem Cells by Increasing TAZ Expression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **91**, 581-589.

- <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.019>
- [34] Chen, X., Shen, Y., He, M., Yang, F., Yang, P., Pang, F., *et al.* (2019) Polydatin Promotes the Osteogenic Differentiation of Human Bone Mesenchymal Stem Cells by Activating the Bmp2-Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **112**, Article 108746. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108746>
- [35] Tao, K., Xiao, D., Weng, J., Xiong, A., Kang, B. and Zeng, H. (2016) Berberine Promotes Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Osteogenic Differentiation via Canonical Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Toxicology Letters*, **240**, 68-80. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.10.007>
- [36] Chen, J., Liao, X. and Gan, J. (2023) Review on the Protective Activity of Osthole against the Pathogenesis of Osteoporosis. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1236893. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1236893>
- [37] 郭华慧, 李美丹, 黄仁发, 等. 基于 Klotho-FGF23 轴探讨加味六味地黄汤对 CKD-MBD 模型大鼠骨保护作用的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24): 61-70.
- [38] 郭华慧, 黄仁发. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨加味六味地黄汤改善肾性骨病的机制[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2021.
- [39] 李永伟, 王美霞, 冯静, 等. 黑地黄丸对肾性骨病大鼠的改善作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(18): 2472-2475.
- [40] 于思明, 郭丹丹, 代丽娟, 等. 补肾健骨方对维持性血液透析患者肾性骨病与血清 Klotho 蛋白水平的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(4): 454-458.
- [41] 杨冰, 檀金川. 延肾一号方对维持性血透矿物质和骨代谢异常患者 FGF23、klotho 蛋白的影响[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北中医学院, 2021.
- [42] Hu, S., Wang, D., Zhang, R., *et al.* (2018) Effect of Ronghuang Granule on serum FGF23, FGFRs and Klotho in Non-Dialysis Patients with CKD-MBD and Kidney Deficiency and Damp-Heat Syndrome. *Journal of Southern Medical University*, **38**, 1427-1432. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2018.12.05>
- [43] Ma, X. and He, L. (2018) The Intervention Effect of Zuogui Pill on Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder Regulatory Factor. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **106**, 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.092>