

· 综述 ·

大黄类经方延缓慢性肾脏病进展

涂玥¹, 孙伟^{2*}, 万毅刚³, 刘红¹, 於丙寅¹

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210046;

2. 江苏省中医院南京中医药大学附属医院肾内科, 南京 210029;

3. 南京大学医学院附属鼓楼医院中医科, 南京 210008)

[摘要] 对大黄类经方延缓慢性肾脏病(CKD)进展的机制进行了总结。通过对国内外文献的整理发现治疗 CKD 的大黄类经方包括: 大黄附子汤、大黄甘草汤、大黄蛭虫丸和温脾汤等。针对 CKD 的发病机制, 从西医和中医两个角度进行了总结; 并分别从临床疗效和药理机制两个方面入手, 归纳了各个经方治疗 CKD 的研究进展; 以及对这些经方的主要组成药物——大黄的研究进展进行了概述, 在大黄类经方治疗 CKD 的药理机制研究方面, 今后可以从经方的主要组成药物的关键组分入手, 进行体内、外的机制研究, 以期从更深层次、更全面地阐明大黄类经方治疗 CKD 的相关机制; 在临床试验研究方面, 应加以双盲、随机、对照为原则的大样本临床试验, 选择严密的阳性药物对照, 对病人进行病候的辨证, 使中医药治疗 CKD 的临床试验研究更为规范、可靠、全面。为大黄类经方在 CKD 的临床试验研究和药理机制研究提供了文献梳理和理论指导。

[关键词] 大黄类经方; 慢性肾脏病; 临床疗效; 药理机制

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)05-0222-07

[doi] 10.11653/syfyj2014050222

Mechanism of Classical Prescriptions of Rhubarb Delaying Progression of Chronic Kidney Disease

TU Yue¹, SUN Wei^{2*}, WAN Yi-gang³, LIU Hong¹, YU Bing-yin¹

(1. First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;

2. Department of Nephrology, Jiangsu Provincial Hospital of Chinese Medicine, The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

3. Department of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

[Abstract] This paper summarized the research progress of rhubarb and its classical prescriptions in treating chronic kidney disease (CKD). These prescriptions include Dahuangfuzi decoction, Dahuanggancao decoction, Dahuangzhechong pill and Wenpi decoction. The pathogenesis of CKD was introduced from the aspects of Western medicine and Chinese medicine. Moreover, the prescriptions in treating CKD were summarized from the aspects of clinical effect and pharmacological mechanism. In addition, the mechanisms of rhubarb, as the main component of these prescriptions, were elaborated. This article supplies reference arrangement and theoretical guidance for clinical and experimental researches.

[Key words] classical prescriptions of rhubarb; chronic kidney disease; clinical efficacy; pharmacological mechanism

[收稿日期] 20130426(009)

[基金项目] 江苏高校优势学科建设工程资助项目(苏政办发[2011]6号)

[第一作者] 涂玥, 博士, 从事中西医结合肾脏病的基础和临床研究, E-mail: tuyetuyue@163.com

[通讯作者] * 孙伟, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合肾脏病的基础和临床研究, Tel: 025-86617141-90350, E-mail: jssunwei@163.com

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)是指肾脏损伤,即肾病理学异常或血液、尿液、影像学的检查异常^[1];或肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR) $<60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 持续3个月。在我国,CKD是危害国民健康的一个重大问题^[2]。随着CKD发病率与患病率的逐年提高,政府用于肾脏一体化治疗和肾脏替代治疗的费用也越来越高,而中医学以其“整体观念、辨证论治”的大原则,为CKD患者提供个性化的中医药治疗、调节人体动态平衡,在提高患者生活质量和延缓CKD进展,特别是早期CKD防治方面,取得了很好的疗效。

1 慢性肾脏病的发病机制

1.1 西医机制 一般认为,CKD的发生发展与多种因素相关,如糖尿病、高血压、感染性肾小球肾炎、肾血管炎、输尿管梗阻、遗传变异、免疫性疾病等。其中,糖尿病和高血压是目前引起CKD的主要原因^[3]。随着肾脏健存肾单位逐渐减少,健存肾小球的高灌注、高压、高滤过以及肾小管的高代谢状态,体内矫枉失衡,代谢毒素和炎症对肾脏刺激,导致肾小球、肾小管间质细胞及肾脏浸润细胞产生的大量细胞因子,使得肾功能逐渐恶化,肾脏纤维化产生,并出现肾小球硬化、肾小管萎缩、间质纤维化、肾血管病变的加剧和肾再生能力降低等病理改变。最新研究表明,氧化应激(oxidative stress)是引起CKD的重要病理机制^[4],氧化应激的产生与年龄增加、2型糖尿病、炎症和抗氧化防御功能的减弱,引起的线粒体功能异常而产生大量的自由基相关,它伴随着可以出现肾脏固有细胞的凋亡和衰老,细胞再生能力降低,以及肾脏纤维化等。因此,抗氧化已经成为目前CKD治疗的新热点。

1.2 中医机制 CKD临床往往累及多个脏腑,病位主要在脾肾,其中尤以肾元亏虚为基础;其主要病理产物为“浊毒、瘀血”。肾主水,“气为水阻”,则水液在体内代谢失调引起气机不畅;“气为血之帅”,气机运行不利又影响血液在体内正常的循环,往往会导致血脉不畅。肾脏血脉细微,这就决定了其在气机运行不利、浊毒内蕴的情况下更容易出现脉管瘀阻、血流不畅的表现。在治疗上在不同的阶段或补虚为主、兼以祛邪,或祛邪为要、兼以补虚,或通补兼施、截断病邪,以期根治。具体治法包括补益脾肾、清泻浊毒、活血化瘀等。

2 大黄类经方治疗慢性肾脏病的疗效机制研究

“经方”指医圣张仲景所撰写《伤寒杂病论》中之方剂^[5],书中载方260首,含大黄者31首,分别为《伤寒论》中16首,《金匮要略》中15首。由此可

见,大黄是张仲景配伍组方常用药物之一。一些大黄类经方在治疗CKD方面疗效显著,具体包括:大黄附子汤、大黄甘草汤、大黄蜜虫丸等。此外,一些其他中医经典著作中的方剂在治疗CKD方面也有显著的疗效,如孙思邈《备急千金要方》中的温脾汤。对上述经方在治疗CKD方面的研究现状,下面将具体论述之。

2.1 大黄附子汤 大黄附子汤出自《金匮要略》卷上方,由大黄(三两)、附子(炮)(三枚)、细辛(二两)组成,是“寒下”的代表方,主治寒积里实证,具有温里散寒,通便止痛的功效。方中苦寒之大黄通腑降浊、活血化瘀、通利水谷;辛热之附子和辛温之细辛散寒止痛、温通脾肾、扶正祛邪。三者寒热并投、刚柔并用,既可温补脾肾之阳以培本,又可通泻浊毒以治标。

李燕敏等^[6]观察了不同剂量的大黄附子汤治疗慢性肾功能衰竭(chronic renal failure,CRF)的疗效与安全性,作者随机将30名CRF患者分为大剂量组和小剂量组,每组15人,经4~6周导入期治疗(饮食控制和对症治疗)后,分别予大剂量大黄附子汤(酒大黄30g,制附子24g,细辛3g等)、小剂量的大黄附子汤(酒大黄9g,制附子9g,细辛3g)加减方煎剂口服,在治疗4,8,12周后两组分别比较中医证候积分、肾功能指标及生存质量积分等指标。结果发现,治疗后两组中医证候积分均下降,治疗8周及12周后,大剂量组中医证候积分明显低于小剂量组;治疗12周后,大剂量组患者的血清肌酐(SCr)与治疗前相比明显下降,而肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)显著上升;治疗12周后,两组生存质量积分较治疗前均显著提高,大剂量组生存质量积分明显高于小剂量组;并且两组均未出现与治疗有关的不良事件。因此,作者推断,大黄附子汤具有改善中医证候积分、改善肾功能和提高生存质量的作用,并且大剂量的疗效明显优于小剂量。还有的临床研究发现^[7],大剂量的大黄附子汤对CRF患者的血尿酸(serum uric acid,SUA)和内生肌酐清除率(creatinine clearance rate,CCr)也有显著的改善作用。此外,CRF患者用不同配伍比例的大黄与附子(A组1:1,B组1:2,C组2:1)浓煎灌肠,保留1h,每日1次,7d为1个疗程,用药3个疗程后,CRF患者的BUN和SCr明显降低,其中大黄与附子比例为1:1时疗效最好,说明大黄与附子配伍灌肠对治疗CRF有一定的临床疗效^[8]。

笔者的前期研究发现^[9],用大黄附子汤干预腺嘌呤诱导的肾损伤大鼠,可以降低模型鼠的BUN,

SCr,SUA,24 h 尿蛋白排泄量(24 h urinary protein excretion,Upro)和尿 *N*-乙酰- β -*D*-氨基葡萄糖苷酶(urinary *N*-acetyl-*D*-glucosaminidase,UNAG)水平,减轻肾小管上皮细胞凋亡及间质纤维化程度,下调肾组织 p-JNK,p-Bcl-2,Cleaved Caspase-3 以及 TGF- β_1 蛋白表达。因此,笔者认为,大黄附子汤可能是通过调节肾组织 JNK/Bcl-2 信号通路,减少肾组织内 TGF- β_1 表达和肾小管上皮细胞凋亡,改善肾间质纤维化,延缓肾功能进展的。

2.2 大黄甘草汤 大黄甘草汤出自《金匱要略》卷中,由大黄(四两)、甘草(一两)组成,主治胃肠积热,浊腐之气上逆,食已即吐,吐势急迫,或大便秘结不通,苔黄,脉滑实者;具有清热通腑、降逆止呕的功效。方中苦寒之大黄通腑降浊、通利水谷,甘平之甘草以调和脾胃。二者并用泻中寓补,通中寓守,相辅相成。

张永利等^[10]研究发现,大黄甘草汤对 CRF 患者的肾功能有明显的缓解作用。他们将 43 名 CRF 患者随机分为对照组和治疗组,对照组给予低蛋白、低磷饮食,控制血压,降低尿酸,和静滴多巴胺、速尿等基础治疗,治疗组除了基础治疗外,加用大黄甘草汤,每日 2 次,2 周为 1 个疗程。结果发现,运用大黄甘草汤联合治疗的患者的 BUN,SCr 水平明显下降。这说明以大黄甘草汤为主的中西医结合治疗 CRF,对改善肾功能,延缓 CRF 进展有重要的作用。

大黄甘草汤在治疗肾脏病领域的研究还未见报道。但是有研究发现^[11],在逆行胰胆管牛磺胆酸钠注射法造大鼠重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)模型体内,大黄甘草汤(0.25 g·mL⁻¹)以 0.6 mL/100 g 灌胃 6,12,24 h 后,能随时间的推移逐渐减轻 SAP 大鼠胰腺间质和小叶炎症细胞浸润、弥漫性出血及片状坏死、肝小叶汇管区内炎性细胞浸润、肝细胞凝固性坏死等病理改变,ELISA 检测血清和肝脏组织内白介素(interleukin,IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)- α ,和免疫组化检测核因子- κ B(nuclear factor kappa B,NF- κ B)结果提示,大黄甘草汤能通过抑制 NF- κ B,IL-6,TNF- α 的表达,和升高 IL-10 的表达来发挥对 SAP 并发肝损伤大鼠的保护作用。

2.3 大黄蜜虫丸 大黄蜜虫丸出自《金匱要略》卷上,由大黄(蒸)(十分)、黄芩(二两)、甘草(三两)、桃仁(一升)、杏仁(一升)、芍药(四两)、干地黄(十两)、干漆(一两)、虻虫(一升)、水蛭(百枚)、蛭螬(一升)、蜜虫(半升)。主治虚劳有瘀血的证候,具有活血化瘀散结、缓中补虚的功效。方中大黄、蜜

虫、桃仁、虻虫、蛭螬、干漆活血搜络化瘀,芍药、干地黄养血润燥,杏仁理气润肠,黄芩清热解郁,甘草益气和中。诸药合用共奏祛瘀血、清瘀热、滋阴血、润燥结之效,起到扶正不留瘀、祛瘀不伤正的作用,故曰大黄蜜虫丸“缓中补虚”。

杨韶华等^[12]曾报道,采用 30 例 CRF 患者的自身对照临床研究,所有患者除给予低磷优质低蛋白饮食、利尿、降压、纠正水电解质紊乱及代谢性酸中毒等基础治疗外,还给予大黄蜜虫丸加减成的汤剂和粉剂服用,每日 2 次,2 月为 1 个疗程。检测患者的 BUN,SCr,CCr,血红蛋白(hemoglobin,HB)水平,评估患者治疗前后的症状积分。结果发现,治疗后 CRF 患者的临床症状与治疗前相比改善明显,BUN,SCr,CCr,HB 等实验室指标也均有明显改善。因此,作者认为,大黄蜜虫丸对改善肾功能,改善贫血、提高患者生活质量,延缓 CRF 进展有重要的作用。

大黄蜜虫丸治疗 CKD 的机制研究十分丰富。金亚明等^[13]对大黄蜜虫丸治疗肾纤维化血瘀证进行了临床研究,他们将 108 例经肾穿刺确诊过且肾组织纤维化病理积分 ≥ 5 分的各类慢性肾小球肾炎患者,以前瞻、随机、单盲、对照法分为对照组 36 例和治疗组 72 例,两组患者均予贝那普利和潘生丁口服,同时治疗组另予大黄蜜虫丸口服,每次 3 g,每日 2 次,疗程为 4 个月。结果发现,与治疗前相比,治疗后两组 SCr,Upro、血清纤维连接蛋白(fibronectin, FN)、层黏蛋白(laminin, LN)、血栓烷 B₂(thromboxane B₂, TXB₂)和纤溶酶原活化抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)的水平均有明显的改善,治疗组的血瘀证积分与治疗前以及同时段的对照组相比有显著差异,治疗后两组的重复肾穿患者病理报告提示,与治疗前相比,治疗组的病理改善显著优于对照组。因此,作者得出结论,大黄蜜虫丸控制肾纤维化进展的临床疗效确切,可能是通过改善肾脏纤维化血清学指标、纤溶系统指标、凝血状态指标和肾脏病理等实现的。

马志刚等^[14]研究了大黄蜜虫丸对腺嘌呤诱导的肾间质纤维化大鼠模型的作用。肾间质纤维化模型通过给大鼠喂食 0.5% 腺嘌呤饲料 6 周而建立,对照组、西药组和中药组分别给予蒸馏水、氯沙坦和大黄蜜虫丸提取物,连续灌胃 6 周。结果发现,治疗后中药组和西药组大鼠的 BUN,SCr,Upro 和肾间质纤维化程度计分明显降低,其中大黄蜜虫丸的改善效果更明显。说明,在腺嘌呤诱导的肾间质纤维化大鼠模型中,大黄蜜虫丸能显著改善肾功能、降低

蛋白尿,进而减轻肾间质纤维化程度。运用这个模型,他们还检测了各组大鼠肾脏组织中 TGF- β_1 蛋白和 mRNA 的表达情况,结果发现,中药组和西药组大鼠的 TGF- β_1 蛋白和 mRNA 表达下降,其中中药组的改善效果更明显。因此,作者推断,大黄蜜虫丸可能是通过下调 TGF- β_1 的表达,改善腺嘌呤诱导大鼠的肾间质纤维化程度的^[15]。

在单侧输尿管结扎(unilateral ureteral obstruction, UUO)引起的大鼠肾间质纤维化模型中,华何与等^[16]研究发现,用双蒸水配置大黄蜜虫丸溶剂($0.54 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)与超微粉剂($0.27 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)溶剂对 UUO 大鼠进行干预,每日灌胃 $0.1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续 5 周。结果发现,与假手术组相比,模型组 BUN、SCr、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、LN、IV 型胶原(collagen type IV, CoLIV)、III 型前胶原(procollagen type III, PCIII)显著升高,HE 及 Masson 染色显示肾小管损害和肾间质纤维化明显。与模型组相比,大黄蜜虫丸剂组与超微粉剂组 BUN, SCr, HA, LN, CoLIV, PC III 显著降低,且肾脏病理损伤程度减轻。与传统的丸剂组相比,超微粉剂组 BUN, SCr 下降明显,余指标差异无统计学差异。作者推断,大黄蜜虫丸传统丸剂与超微粉剂对 UUO 大鼠肾功能和肾间质纤维化方面有较好的改善作用,且在改善肾功能方面,超微粉剂型优于传统丸剂型。覃桂强等^[17]运用 UUO 模型还发现,大黄蜜虫丸能显著降低 UUO 大鼠全血黏度 $150/\text{s}$ 切变率、 $30/\text{s}$ 切变率、 $5/\text{s}$ 切变率、 $1/\text{s}$ 切变率和血细胞比容指数。这说明,大黄蜜虫丸能通过改善大鼠的血流变情况,减轻肾间质纤维化,进一步证明了活血化瘀是大黄蜜虫丸抗肾间质纤维化的机制之一。

孙伟及其学术团队对大黄蜜虫丸治疗阿霉素肾病的机制进行了深入的研究。他们首先采用切除右肾、术后 7 d 和 30 d 分别尾静脉注射阿霉素 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,并在 30 d 后给予大鼠高脂乳液 $1 \text{ mL}/100 \text{ g}$,连续 1 个月,以复合方法建立大鼠阿霉素肾病肾硬化模型。实验分为正常组、模型组、雷公藤组、大黄蜜虫丸小剂量组和大剂量组,分别给予生理盐水、雷公藤多苷 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、大黄蜜虫丸 $0.75 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续灌胃 12 周,检测各组大鼠的血尿生化及肾脏病理组织变化。结果发现,与模型组相比,大黄蜜虫丸可以增加阿霉素肾病大鼠的体重和摄食量,明显降低 Upro 排泄、总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)值,升高血总蛋白(total protein, TP)和白蛋白(albumen, ALB)含量,病理提示减轻炎性细胞浸润、

抑制系膜细胞增生和减轻间质纤维化,其中高剂量组并可降低 BUN, SCr 水平且对损伤肾脏的病理改善更加明显,同时大黄蜜虫丸的疗效优于雷公藤多苷组。这说明,大黄蜜虫丸具有降蛋白尿、调脂、减轻炎细胞浸润、抑制系膜细胞增生和减轻间质纤维化,进而改善肾小球硬化的作用^[18]。进一步研究发现^[19],在这个模型中,大黄蜜虫丸能通过下调 FN, CoLIV 表达,抑制系膜细胞、系膜基质增生扩张,从而防治肾小球硬化进展。此外,在这个模型中,大黄蜜虫丸还能下调肾小球硬化模型大鼠肾脏金属蛋白酶 1 组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)和纤溶酶原激活物抑制物 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) mRNA 的表达。因此,作者推断,大黄蜜虫丸能通过降低阿霉素所致弥漫性系膜增生伴局灶节段性肾小球硬化大鼠肾脏 TIMP-1 和 PAI-1 的合成,来达到延缓 CKD 进展的目的^[20]。大黄蜜虫丸对血浆 TXB₂ 和 6-酮-前列腺素 F₁ α (6-Keto-PGF₁ α)还有调控作用,研究发现^[21],在这个阿霉素肾病的大鼠模型中,大黄蜜虫丸能降低 TXB₂ 水平、升高血浆 6-Keto-PGF₁ α 水平。说明大黄蜜虫丸可能是通过调节血栓素/前列腺素平衡,达到保护阿霉素肾病大鼠肾脏损伤的作用的。阿霉素肾病大鼠模型的制作还可以通过一次性尾静脉注射阿霉素 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 来诱导,正常组和模型组大鼠予生理盐水,大黄蜜虫丸组予大黄蜜虫丸混悬液 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续灌胃 28 d。于实验第 7 日、14 日、28 日,分批处死大鼠,检测 Upro,观察大鼠肾组织病理形态学及超微结构的改变,用免疫荧光染色检测足细胞损伤标志蛋白——desmin 的表达变化。结果发现,与正常组比较,模型组大鼠 Upro 排泄量增加,肾小球内 desmin 蛋白表达上调,足细胞部分足突融合;而大黄蜜虫丸组大鼠能减少模型鼠的 Upro 排泄,下调 desmin 蛋白表达,减轻足突融合。因此,作者推断,大黄蜜虫丸可以通过减轻阿霉素肾病大鼠肾小球内 desmin 蛋白的表达,减轻足突融合,从而降低 Upro 排泄,达到保护足细胞损伤的作用^[22]。运用这个模型,他们还检测了各组大鼠 BUN, SCr, ALB, TC, TG 水平及血液流变学指标(红细胞刚性指数、血浆黏度和全血低切还原黏度)。结果发现,大黄蜜虫丸能明显降低模型鼠升高的血胆固醇水平和缓解血液的高凝状态。因此,作者推断,大黄蜜虫丸可以通过降低血脂水平、改善血黏度,达到保护阿霉素肾损害大鼠的作用^[23]。

2.4 温脾汤 温脾汤出自《备急千金要方》卷 15,由大黄(五两)、当归(三两)、干姜(三两)、附子(二

两)、人参(二两)、芒硝(二两)、甘草(二两)。主治脾阳不足证,见冷积便秘,或久利赤白,腹痛,手足不温,脉沉弦。具有温补脾阳,攻下冷积的功效。方中附子、干姜温阳祛寒,人参、甘草益气补脾,大黄荡涤积滞。诸药相配,使寒邪去,积滞行,脾阳复,则诸证可愈。

韩家强等^[24]首先给 60 名 CRF 患者提供 10 d 对症治疗,包括控制高血压,维持水、电解质及酸碱平衡,纠正并发症,停用肾毒性药物,预防及控制感染等。10 d 后进入观察阶段,对照组和治疗组均实行优质低蛋白质饮食,同时治疗组用加味温脾汤每日一剂,早晚各 150 mL 温服,1 个月为 1 个疗程。结果发现,与对照组相比,治疗组的消化道症状、贫血、皮肤瘙痒等均有改善,SCr,CCr,ALB,TC,TG,血钙和血磷有明显改善。这说明,在一般治疗基础上,加用加味温脾汤治疗 CRF,能改善患者症状,调节肾功能、白蛋白、血脂代谢和钙磷改善紊乱等,从而延缓 CRF 进展。

关于温脾汤治疗 CKD 的机制研究,韩家强等^[25]发现,温脾汤可以调节 CRF 患者肾血流动力学指标。治疗组患者服用温脾汤 4 周后,与治疗前相比,肾动脉收缩期峰值血流速度(Sr),B 助指数(RI = 收缩期峰值血流速度/舒张期血流速度/收缩期峰值血流速度)和血流峰速加速度(Ac)均有显著改善,而对照组治疗前后各指标差异无显著差异。因此,作者推断,温脾汤温补脾肾阳气,使得阴阳平衡,气血充盈,脉道畅通,利于提高 Sr 和 Ac,以及降低 RI,进而使增加肾血流量,提高肾小球滤过率,改善肾功能。

Hattori 等^[26]研究了在 5/6 肾切除诱导的大鼠 CRF 模型中,温脾汤对其 Upro 排泄、肾脏组织、I 和 IV 型胶原、TGF- β_1 、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)的影响。结果发现,温脾汤可以降低模型鼠 Upro 排泄,减少 I 和 IV 型胶原聚集,下调 TGF- β_1 mRNA 及蛋白表达,和提高 MMP mRNA 及蛋白表达。Hattori 等^[27]研究还发现,温脾汤可以减少模型鼠肾小球内凋亡小体和 DNA 碎片;增加肾小球内表达凋亡抑制基因 Bel-2 的细胞数,减少表达凋亡促进基因 Bax 的细胞数。这说明,在 5/6 肾切除模型中,温脾汤可能是通过抑制肾小球细胞凋亡,改善肾小球硬化,延缓 CRF 进展。李彧等^[28]研究发现,与正常肾组织相比,在 5/6 肾切除模型组肾组织中 NF- κ B p65 表达显著增高、I κ B 表达明显降低,温脾汤治疗后,肾组织中 I κ B 表达上调,NF- κ B p65 的过度活化受到抑制。这说明,温脾

汤能通过调节 NF- κ B/I κ B 表达发挥保护 5/6 肾切除模型鼠肾组织的作用。同时,温脾汤能通过调节 NF- κ B/I κ B 的调节,影响脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激大鼠肾小球系膜细胞的损伤^[29]。

过氧化亚硝酸盐(peroxynitrite, ONOO⁻)是一种由 NO 与过氧化物(O₂⁻)生成的内皮依赖性舒张因子,具有细胞毒性,能诱导肾小管细胞凋亡、阻碍细胞循环,损伤肾小管。研究发现^[30],经温脾汤能通过抑制 ONOO⁻产生、减少 DNA 断裂,提高肾小管上皮细胞存活率,来保护 ONOO⁻诱导的肾小管上皮细胞损伤,延缓 CRF 进展。温脾汤对肾小管上皮细胞的保护作用的有效成分主要是(+)-儿茶酸(catechin)^[31]。

Yokozawa T^[32]研究发现,在腺嘌呤诱导的 CRF 大鼠模型中,温脾汤能升高谷胱甘肽(glutathione, GSH)-氧化谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)比例,降低 GSSG 水平,增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,减弱谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性和减少肾及血浆中的肾上腺皮质激素(TBA)反应物等。因此,作者推断,温脾汤具有抗氧化作用,能通过清除氧自由基,改善腺嘌呤诱导的 CRF 大鼠肾组织固有细胞的过氧化损伤。

综上所述,大黄类经方(大黄附子汤、大黄甘草汤、大黄蜜虫丸和温脾汤)在临床上可以改善 CKD 患者的肾功能、内生肌酐清除率和贫血情况等,其分子机制可能是通过抗凋亡、抗炎、抗凝、改善血流、抗纤维化、抗氧化、抑制系膜细胞增生、保护足细胞和肾小管上皮细胞等途径调节血脂和蛋白质代谢、降蛋白尿等实现的。大黄类经方的主要组成药物是大黄,中医认为,大黄具有通腑导积、清除邪浊、活血祛瘀和补益等功效,为临床治疗 CKD 的要药。现代研究表明^[33],大黄的主要有效成分是蒽类衍生物,分为游离型和结合型,前者包括大黄酸(rhein)、大黄素(emodin)、大黄酚(chrysophanol)、芦荟大黄素(aloe-emodin)、大黄素甲醚(physcion)和土大黄素(chrysaron)等;后者包括番泻叶苷(senna side)A, B, C, D, E, F, 蒽质和多糖化合物等。研究表明,大黄酸可通过抑制肾小球系膜细胞 p38 MAPK 和 TGF- β_1 活性,减少纤维连接蛋白分泌,抑制系膜细胞的增殖^[34];大黄酸能通过抑制 TGF- β_1 减轻肾小管上皮细胞(LLC-PK1)肥大和细胞外基质沉积^[35];大黄素能通过抑制 p38 MAPK 信号通路,减轻 IL(interleukin)-1 β 诱导的系膜细胞增殖和细胞外基质沉积^[36];大黄素通过抑制转化生长因子 β_1 /整合素连接激酶(transforming growth factor-beta1/

integrin-linked kinase, TGF- β_1 /ILK)信号通路蛋白而抑制 IL-1 β 诱导的大鼠肾小管上皮细胞株(NRK-52E)上皮细胞转分化^[37]。这说明,在大黄类经方缓解 CKD 进展的过程中,大黄以其有效成分发挥着重要的作用。因此,笔者认为,在大黄类经方治疗 CKD 的药理机制研究方面,今后可以从经方的主要组成药物的关键组分入手,进行体内、外的机制研究,以期从更深层次、更全面地阐明大黄类经方治疗 CKD 的相关机制;在临床试验研究方面,应加以双盲、随机、对照为原则的大样本临床试验,选择严密的阳性药物对照,对病人进行病候的辨证,使中医药治疗 CKD 的临床试验研究更为规范、可靠、全面。

[参考文献]

- [1] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD:2012 Update[J]. Am J Kidney Dis, 2012,60(5):850.
- [2] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2012, 379(9818):815.
- [3] López-Novoa J M, Martínez-Salgado C, Rodríguez-Peña AB, et al. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: therapeutic perspectives [J]. Pharmacol Ther, 2010, 128(1):61.
- [4] Small D M, Coombes J S, Bennett N, et al. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease [J]. Nephrology, 2012, 17(4):311.
- [5] 王付. 仲景方大黄药对应用研究[J]. 中医药通报, 2004, 10(5):37.
- [6] 李燕敏, 占永立, 连凤梅, 等. 不同剂量大黄附子细辛汤治疗慢性肾功能衰竭疗效对比观察[J]. 中医杂志, 2011, 52(24):2106.
- [7] 王兵. 不同剂量大黄附子细辛汤对慢性肾衰竭患者中医证候积分及肾功能指标的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(17):34.
- [8] 赵平. 大黄附子不同配伍比例灌肠治疗慢性肾衰竭[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15):302.
- [9] 涂玥, 孙伟, 万毅刚, 等. 大黄附子汤调控 JNK/Bcl-2 信号通路而改善尿酸性肾病肾小管/间质损伤的机制[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5):1351.
- [10] 张永利, 文小静. 大黄甘草汤为主治疗慢性肾功能衰竭疗效观察[J]. 医药世界, 2005(12):64.
- [11] 孔祥才, 张方信, 陈嘉屿, 等. 大黄甘草汤对大鼠重症急性胰腺炎并发肝损伤时核因子- κ B 及细胞因子的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(2):82.
- [12] 杨韶华, 王祥生, 滑宝荣. 大黄蛭虫丸治疗慢性肾功能衰竭 30 例[J]. 四川中医, 1999, 17(8):20.
- [13] 金亚明, 殷敏, 邓跃毅, 等. 大黄蛭虫丸治疗肾纤维化血瘀证的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(9):788.
- [14] 马志刚, 魏连波, 吕瑞和, 等. 大黄蛭虫丸对肾间质纤维化影响的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(12):689.
- [15] 魏连波, 马志刚, 吕瑞和, 等. 大黄蛭虫丸对大鼠肾间质纤维化及 TGF- β_1 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(4):115.
- [16] 华何与, 吕志平, 陈育尧, 等. 大黄蛭虫超微粉剂对大鼠肾间质纤维化的影响[J]. 热带医学杂志, 2010, 10(4):387.
- [17] 覃桂强, 吕志平, 刘强, 等. 大黄蛭虫丸超微粉剂对肾间质纤维化模型大鼠血流变的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(3):270.
- [18] 孙伟, 朱萱萱, 曾安平, 等. 大黄蛭虫丸对改良阿霉素肾病肾硬化大鼠模型作用的实验研究[J]. 中成药, 2006, 28(1):81.
- [19] 孙伟, 陈继红, 高坤, 等. 大黄蛭虫丸对阿霉素肾硬化大鼠系膜基质增生抑制作用的实验研究[J]. 江苏中医药, 2008, 40(1):77.
- [20] 陈继红, 孙伟, 周栋, 等. 大黄蛭虫丸对肾小球硬化大鼠纤溶酶原激活物抑制物 1 和金属蛋白酶 1 组织抑制剂 mRNA 表达的影响[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(5):512.
- [21] 陈继红, 孙伟, 高坤, 等. 大黄蛭虫丸对阿霉素肾硬化大鼠血栓素 B2、6-酮-前列腺素 F1 α 的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(10):26.
- [22] 陈继红, 孙伟, 周栋, 等. 大黄蛭虫丸对阿霉素肾病大鼠足细胞骨架蛋白 desmin 影响的实验研究[J]. 中成药, 2008, 30(5):647.
- [23] 陈继红, 孙伟, 周栋, 等. 大黄蛭虫丸对阿霉素肾病大鼠肾保护作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(5):385.
- [24] 韩家强, 李仁善, 王金萍. 加味温脾汤治疗慢性肾衰 30 例疗效观察[J]. 黑龙江中医药, 1995, 4:7.
- [25] 韩家强, 李仁善. 温脾汤治疗慢性肾衰脾阳虚证对肾血流动力学的影响[J]. 黑龙江中医药, 2001, 1:11.
- [26] Hattori T, Fujitsuka N, Kurogi A, et al. Effect of Onpi-to (TJ-8117) on TGF-beta 1 in rats with 5/6 nephrectomized chronic renal failure [J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 1996, 38(11):475.
- [27] Hattori T, Fujitsuka N, Kurogi A, et al. Protective effect of onpi-to (TJ-8117) on the expression of apoptosis in 5/6 nephrectomized rats [J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 1997, 39(4):377.
- [28] 李彧, 李健, 牛建昭, 等. 温脾汤对大鼠残余肾组织中核转录因子- κ B/I κ B 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(4):239.

3S技术在药用植物资源领域中的应用现状

李越¹, 姚霞², 李振华¹, 龙平¹, 张娜¹, 朱寿东^{3*}, 李旻辉^{1,3}, 张春红^{1*}
(1. 包头医学院, 内蒙古 包头 014060; 2. 中国药材公司, 北京 100195;
3. 中国中医科学院中药资源中心, 北京 100700)

[摘要] 为了给药用植物今后的研究提供参考和借鉴,使3S(RS, GIS, GPS)技术在药用植物各研究领域发挥更大的作用,作者从3S技术在栽培药用植物、野生大量分布药用植物、稀有濒危药用植物和特殊生境药用植物中的应用等方面进行概述,分析讨论了其在药用植物领域中的应用现状及所存在的问题。3S技术已经发展了几十年,拥有了较为成熟的技术和大量成功经验,但它在药用植物领域还属新兴技术,大多数药用植物工作者对其还不够熟悉,今后还需加强3S技术相关知识在药用植物一线工作者中的宣传和普及,培养相关专业人才,才能真正做到学科交叉,使3S技术在药用植物各领域中发挥更大的作用。

[关键词] 3S技术, 资源, 药用植物, 应用现状

[中图分类号] R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)05-0228-06

[doi] 10.11653/syfj2014050228

Application of 3S Technologies in Medicinal Plant Resources

LI Yue¹, YAO Xia², LI Zhen-hua¹, LONG Ping¹, ZHANG Na¹,

[收稿日期] 20130424(015)

[基金项目] 国家科技支撑计划项目(2012BA128B02);中央本级重大增减支项目(2060302);内蒙古自治区教育厅项目(NJAY13239)

[第一作者] 李越, 硕士, 从事茯苓的分子鉴定与区划研究, Tel:010-56190407, E-mail:liyuxm@163.com

[通讯作者] * 朱寿东, 博士, 从事中蒙药3S技术研究, Tel:010-64014411-2983, E-mail:seaky2002@163.com;

* 张春红, 博士, 副教授, 从事中蒙药资源及药效学基础研究, Tel:0472-7167795, E-mail:zchhh@126.com

- [29] 李彧, 牛建昭, 贺红莉, 等. 温脾汤药物血清对体外培养的大鼠系膜系膜细胞核转录因子- κ B活化的影响[J]. 解剖学报, 2003, 34(3):294.
- [30] Yokozawa T, Rhyu D Y, Cho E J. Protection by the Chinese prescription Wen-Pi-Tang against renal tubular LLC-PK1 cell damage induced by 3-morpholinosydnominine[J]. J Pharm Pharmacol, 2003, 55(10):1405.
- [31] Rhyu D Y, Kang K S, Sekiya M, et al. Active compounds isolated from traditional Chinese prescription Wen-Pi-Tang protecting against peroxynitrite-induced LLC-PK(1) cell damage [J]. Am J Chin Med, 2008, 36(4):761.
- [32] Yokozawa T. 温脾汤对腺嘌呤诱导肾衰大鼠体内自由基增多的抑制作用[J]. 国外医学:中医中药分册, 2003, 25(2):35.
- [33] 李佳, 李红磊, 许珊. 3种大黄饮片在贮存过程中5种蒽醌成分的含量变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10):94.
- [34] 谭正怀, 沈映君, 赵军宁, 等. 大黄酸对人肾小球系膜细胞功能的影响[J]. 药学报, 2004, 39(11):881.
- [35] Guo X H, Liu Z H, Dai C S, et al. Rhein inhibits renal tubular epithelial cell hypertrophy and extracellular matrix accumulation induced by transforming growth factor beta1 [J]. Acta Pharmacol Sin, 2001, 22(10):934.
- [36] Wang R, Wan Q, Zhang Y, et al. Emodin suppresses interleukin-1beta induced mesangial cells proliferation and extracellular matrix production via inhibiting P38 MAPK[J]. Life Sci, 2007, 80(26):2481.
- [37] 陈廷芳, 陈明, 秦建华, 等. 转化生长因子 β_1 /整合素连接激酶信号通路在大鼠肾小管上皮细胞转分化中的作用及大黄素对其的干预效应[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(1):59.

[责任编辑 邹晓翠]