

# 黑地黄丸对慢性肾衰竭研究的新进展

孙响波<sup>1,2</sup>, 李永伟<sup>1</sup>, 邓润钧<sup>1</sup>, 李伟<sup>2\*</sup>

(1. 青岛市海慈医疗集团, 山东 青岛 266000; 2. 山东中医药大学, 济南 250014)

**[摘要]** 慢性肾衰竭(CRF)是影响人民健康的重大疾病之一,肾功能呈慢性进行性不可逆损害,最终导致肾功能完全丧失,严重影响患者的生存质量甚至危及生命。对于CRF的治疗,早、中期以延缓或逆转病情的进展,防止终末期肾脏病(ESRD)的发生为目标,而ESRD一旦发生就要以肾脏替代治疗为主,目前随着透析与肾移植技术的不断发展,使ESRD患者的生命得以延长,生活质理得以提高,但仍然存在并发症多、死亡率高、费用昂贵,移植条件受限等诸多问题。中医药非透析期治疗在干预CRF进展中占有极其重要的地位,且治疗本病的疗效在不断提高,日益受到国内外肾脏病学者的广泛关注和重视。因此,发挥中医特色,寻求治疗早、中期CRF的有效方药具有十分重要的意义。黑地黄丸是目前临床运用治疗CRF的有效方剂,有一定的临床研究基础,在改善CRF患者肾性贫血、骨病、营养不良、内分泌与脂质代谢紊乱、微炎症及残余肾功能保护等方面具有重要价值。黑地黄丸治疗CRF也有广泛的实验研究,通过对5/6肾切除慢性肾衰大鼠的实验研究发现黑地黄丸通过抗炎、抗纤维化、抗氧化、修复免疫炎症损伤、调节激素代谢紊乱、影响血流动力学与血液流变学等调控机制,延缓肾衰大鼠肾纤维化进程,有效保护大鼠肾功能。该文综述黑地黄丸对CRF临床和实验研究的新进展。

**[关键词]** 黑地黄丸;慢性肾衰竭;临床和实验

**[中图分类号]** R2-0;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)24-0219-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20192439

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190902.1808.002.html>

**[网络出版时间]** 2019-09-03 08:59

## Effect of Hei Dihuangwan on Chronic Renal Failure

SUN Xiang-bo<sup>1,2</sup>, LI Yong-wei<sup>1</sup>, DENG Run-jun<sup>1</sup>, LI Wei<sup>2\*</sup>

(1. Qingdao Hiser Medical Group, Qingdao 266000, China;

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

**[Abstract]** Chronic renal failure (CRF) is one of the major diseases affecting people's health. The patients' renal function shows chronic progressive irreversible damage, which ultimately leads to complete loss of renal function, and seriously impacts the quality of life of patients and even life-threatening. At early or middle stages, the treatment of CRF focuses on delaying or reversing the progress of the disease, with the aim to prevent the occurrence of end-stage renal disease (ESRD). ESRD has to be treated by renal replacement therapy. Currently, with the continuously developing dialysis and kidney transplantation technology has extended the life of ESRD patients and improved the quality of life. However, there are still many problems, such as more complications, high mortality, high costs and limited transplant conditions. The non-dialysis treatment of traditional Chinese medicine plays an extremely important role in intervening the progress of CRF, and the curative effect of treating this disease is constantly improving, and it has received extensive attention and concerns from kidney scientists at home and abroad. Therefore, it is of great significance to play the role of traditional Chinese medicine

**[收稿日期]** 20190702(012)

**[基金项目]** 山东中医药科技发展计划项目(2017-333);山东省自然科学基金项目(ZR2014HL097);国家自然科学基金面上项目(81774251)

**[第一作者]** 孙响波,博士后,主治医师,从事中医肾脏病的诊治工作,E-mail:sunxiangbo1982@163.com

**[通信作者]** \*李伟,博士,主任医师,从事中西医结合肾脏病的诊治工作,E-mail:lweidw@163.com

and seek effective prescriptions for the treatment of CRF in the early and middle stages. Hei Dihuangwan is an effective prescription for CRF in clinic. It has a certain clinical basis, important values in alleviating renal anemia, bone disease, malnutrition, endocrine and lipid metabolism disorders, microinflammation and residual renal function protection in patients with CRF. There are also extensive experimental studies on the treatment of CRF with Hei Dihuangwan. Through the experimental study on 5/6 nephrectomy in rats with chronic renal failure, it has been found that Hei Dihuangwan can resist inflammation, fibrosis and oxidation, repair immune inflammatory injury, regulate hormone metabolism disorder, impact the regulation mechanisms, such as hemodynamics and hemorheology, delay the process of renal fibrosis in rats with renal failure, and effectively protect rat kidney function. This article reviews the recent advances in the clinical and experimental studies of CRF.

[Key words] Hei Dihuangwan; chronic renal failure; clinical and experiment

黑地黄丸为金代张元素所创,收录于《黄帝内经·素问·病机气宜保命集》。原文曰:“黑地黄丸……,治脾肾不足,房室虚损,形瘦无力,面多青黄,而无常色,宜此药养血益肾。”药物组成为熟地黄黄一斤、米泔水制苍术一斤、干姜(冬一两、夏五钱、春七钱),上为细末,枣肉为丸,如桐子大,每服一百丸至二百丸,米汤或黄酒送服。功能补肾健脾,燥湿化浊,主治脾肾不足证。喻嘉言《医门法律·虚劳门》谓:“……治脾肾两脏之虚,而去脾湿,除肾燥,两擅其长,超超元箸”。《活法机要》云:“荣血养肾。”黑地黄丸以补肾健脾立方,从该方的功效、主治病证、方剂组成综合分析,是一首十分适合治疗脾肾不足兼湿浊内蕴的方剂。山东中医药大学张法荣教授多年来对黑地黄丸的功效进行了多方面的研究发现,黑地黄丸是治疗早、中期慢性肾功能衰竭(CRF)的有效方剂,不仅能明显降低 CRF 患者血尿素氮(BUN),肌酐(SCr)水平,保护患者残余肾功能,还能有效改善患者的生存质量<sup>[1-2]</sup>。临床研究也表明黑地黄丸可能过抑制肾脏免疫炎症,纠正肾性贫血与营养不良,改善微炎症状态,调节脂质与内分泌代谢紊乱达到保护残肾功能,延缓 CRF 进展<sup>[3-4]</sup>。实验研究亦发现黑地黄丸具有抗炎、抗氧化、抗纤维化及修复免疫损伤及改善血流动力与流变学等药理作用<sup>[5-6]</sup>。中医药现代化的今天,应大力提倡古方今用,名方新用,小方大用,使中医药更好服务临床。进一步发掘黑地黄治疗 CRF 的药效分子学机制更符合现代方药学的研究模式。现将黑地黄丸对 CRF 的最新研究进展做一综述如下。

## 1 黑地黄丸组方机制

黑地黄是由熟地黄、苍术、干姜、大枣 4 味中药组成。方中熟地黄性温味甘,具滋阴养血,填精益髓之功,能大补五脏真阴,填阴壮水,为养血补虚之要药。经曰:“肾苦燥,急食辛以润之,开腠理,致津

液,通气”。苍术性温、味辛苦,为太阴经引经药,外能开肌腠温肌表散寒邪,内可燥湿邪健脾气化胃浊,为治脾湿之要药;两药药量相同,同为君药,配伍后具补泻兼施、标本两顾、刚柔互济之特点。佐以干姜,性味辛热,归脾肾经,为温中焦脾土之要药,在方中蕴意有二,一者温中散寒,微微少火以生肾气,助熟地黄以补肾,助苍术以化湿,二者干姜壮脾气,制约熟地黄滋腻之性,以防熟地黄助湿碍脾。大枣为使,性味苦平,功在补中益气,健脾和胃,养血安神。拆方解析可得,熟地黄配苍术补肾健脾、燥湿化浊,熟地黄配干姜养血燥湿、温中除湿,苍术配大枣滋液沁脾、添精益髓,干姜配大枣健脾养胃、和中益气。四药相合滋阴养血不碍湿,辛散温通不助热,可见本方集补、润、温、养于一方,且“丸者缓也”,吸收慢,作用持久,药简效强,治脾肾两脏之虚,燥脾湿除肾燥,使脾胃健运,肾气充盛,构成补肾燥湿、沁脾化浊之良方<sup>[7]</sup>。

## 2 黑地黄丸治疗 CRF 的临床研究

2.1 延缓肾衰竭进程,保护患者肾功能 张法荣等<sup>[8]</sup>将脾肾两虚兼湿浊证的 CRF 患者分 2 组,对照组口服肾康宁片,试验组在常规治疗的基础上加用黑地黄丸治疗,临床试验结果发现黑地黄丸治疗 CRF 失代偿期患者总有效率为 80.56%,可有效降低患者 SCr 水平、升高内生肌酐清除率(Ccr),其治疗作用与通过健脾而改善患者饮食功能有关,由此推测,黑地黄丸具有延缓 CRF 的病程进展及保护肾功能的作用。黑地黄丸治疗脾肾两虚兼湿浊证患者总有效率为 86.67%,治疗后血中 BUN,SCr 水平明显降低,Ccr 水平显著升高,提示黑地黄丸能有效延缓肾衰竭患者病情进展、保护患者肾功能<sup>[9]</sup>。临床选择早、中期慢性肾衰患者 30 例运用古方黑地黄丸进行治疗,结果发现黑地黄丸能有效改善患者倦怠乏力、腰膝酸软、恶心、呕吐、纳呆、腹胀等临床症状,

其总有效率达 93.33%, 试验组患者 BUN, SCr 明显降低, CCr 增加, 血白蛋白 (Alb) 升高, 24 h 尿蛋白定量下降, 显著优于对照组, 且治疗过程中未见不良反应, 推测其保护肾功能、延缓慢性肾衰的病程进展的机理可能为综合调控全身机能的结果<sup>[10]</sup>。由此可见, 黑地黄丸可有效改善 CRF 脾肾气虚兼湿浊证患者的临床症状, 延缓肾衰竭的进展, 保护患者肾功能, 疗效确切。

## 2.2 纠正肾性贫血与营养不良, 提高患者生存质量

肾性贫血是 CRF 的主要并发症之一, 主要原因是促红细胞生成素的本对缺乏、毒素对红细胞的破坏增多、继发甲状旁腺功能亢进诱发祖代红细胞数目减少等。张凡珍等<sup>[11]</sup>对古方黑地黄丸治疗 CRF 所致肾性贫血的临床疗效进行观察, 随机将 220 例患者分为试验组和对照组, 两组在基础治疗的基础上分别服用黑地黄丸和肾康宁治疗 2 月, 试验组总有效率 80.56%, 患者的血红蛋白 (Hb) 含量、红细胞计数 (RBC) 明显升高, 疗效显著优于对照组。周长磊<sup>[12]</sup>用黑地黄丸治疗脾肾气阴两虚兼湿浊证的肾性贫血患者, 发现临床总有效率达 67.86%, 治疗后患者血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积等显著升高, 进一步提示黑地黄丸能有效改善 CRF 患者的贫血状态。刘伟伟<sup>[13]</sup>选取 60 例常规血液透析的脾肾两虚兼湿浊证的肾性贫血患者为临床研究对象, 通过数据统计分析发现黑地黄丸具有升高 RBC, Hb 作用, 降低血中全段甲状旁腺激素 (iPTH) 的作用, 可以明显改善患者中医症候, 提高患者生活质量, 再一次证实了黑地黄丸具有改善肾性贫血的作用, 其作用机制可能与纠正继发性甲状旁腺功能亢进 (SHPT) 有关。CRF 患者的营养不良状况是严重影响其生存时限及生活质量的关键因素之一, 严重的营养不良状态缩短患者生存期限, 因此, 早期防治营养不良对降低患者的死亡率、提高其生存质量极为重要。张亮<sup>[14]</sup>通过观察加味黑地黄丸治疗 61 例慢性肾脏病 (CKD) 3-4 期脾肾阳虚证的营养不良患者, 发现加味黑地黄丸可一定程度改善 CKD3-4 期患者营养不良的临床症状和中医证候积分, 提高患者 Alb, 前白蛋白 (PA), 转铁蛋白 (TRF) 等营养评估的化验指标水平, 改善患者的营养不良状态, 使患者的生活质量从中得到获益, 提高患者生存质量。综上所述, 黑地黄丸可改善 CRF 患者营养不良、贫血状态, 有效提高患者的生活质量。

2.3 改善免疫功能失常, 减轻微炎症反应 临床研究发现 CRF 患者血中 T, B 淋巴细胞免疫功能低下,

T 淋巴细胞尤其明显。T 淋巴细胞功能及 T 细胞亚群比值失调是导致 CRF 患者肾脏损伤、免疫功能紊乱的重要因素, 研究发现  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$  是免疫调节功能的重要指标,  $CD4^+$  具有协助细胞产生抗体及分泌细胞因子和调节增强免疫的作用, 当调节性 T 细胞减低时, 对 T, B 细胞抑制减弱, 引起致病性 CD4 细胞大量活化,  $CD8^+$  细胞具有免疫抑制和细胞毒作用,  $CD4^+/CD8^+$  认为是免疫调节状态的重要参数。在不同病程阶段的 CRF 患者外周血 T 淋巴细胞亚群的表达均存在失衡, 其中多表现为  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$  水平下降,  $CD8^+$  水平升高。随着 CRF 患者肾功能的逐渐减退, BUN, SCr 升高, Ccr 降低, “微炎症状态”更加明显, 笔者推测在“微炎症状态”下细胞因子白细胞介素 (IL)-6, 肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ , C 反应蛋白 (CRP) 含量的增多与肾功能进行性减退具相关性, 提示“微炎症状态”可加重 CRF 患者的病情并促进肾衰竭的进程。CRF 患者伴不同程度的免疫功能紊乱、炎性因子释放, 导致肾脏的免疫炎症损伤, 黑地黄丸治疗后的 CRF 脾肾两虚兼湿浊证患者外周血 T 细胞亚群  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  细胞百分数升高,  $CD8^+$  细胞百分数降低,  $CD4^+/CD8^+$  值升高, IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP 含量显著降低, 提示黑地黄丸能提高 CRF 患者 T 淋巴细胞水平, 有效调节 CRF 患者免疫功能紊乱, 抑制炎症因子的致炎效应, 提高患者免疫功能, 改善患者的微炎症状态<sup>[15]</sup>。由此可见, 黑地黄丸可通过调节免疫功能紊乱, 减轻肾脏的免疫炎症损伤及抑制炎症因子的致炎效应延缓肾衰竭进程。

2.4 调节脂质代谢与内分泌功能紊乱 CRF 伴脂代谢异常, 以总胆固醇 (TC), 甘油三酯 (TG), 高密度脂蛋白 (HDL), 低密度脂蛋白 (LDL) 不同程度变化为主的高脂血症为临床表现特点, 临床研究发现黑地黄丸治疗后患者血清 TC, TG, LDL 水平均明显降低, 而 HDL 水平显著升高, 提示黑地黄丸可以调节早中期 CRF 患者 (相当于 CKD2-3 期) 的高脂血症<sup>[16]</sup>。王恒<sup>[17]</sup>通过观察黑地黄丸治疗脾肾气虚兼痰湿阻滞证的 3a-4 期慢性肾脏病伴脂质代谢紊乱患者 30 例, 临床疗效有效率为 73.33%, 观察发现黑地黄丸可以显著升高血清脂蛋白酯酶 (LPL), 卵磷脂胆固醇酯酰转移酶 (LACT), 降低 TC, TG, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 升高 HDL-C, 升高载脂蛋白 A1/载脂蛋白 B (ApoA1/ApoB), 降低脂蛋白 a, 改善血脂代谢, 并降低纤维蛋白原 (Fib), 全血黏度, 血浆黏度。推测其对改善脂质代谢紊乱机制主

要是在改善肾功能的同时通过减少尿蛋白,上调脂质代谢关键酶及增强其活性等机制改善脂质代谢紊乱,从而延缓动脉粥样硬化的发展,提高患者生活质量。CRF 患者广泛存在着甲状腺激素水平代谢的异常,随着肾功能的不断进展,这种异常的甲状腺激素水平越趋严重。通过黑地黄丸对慢性肾功能衰竭脾肾两虚患者甲状腺激素水平的观察发现,黑地黄丸可以升高慢性肾功能衰竭患者的甲状腺激素总三碘甲状腺原氨酸(TT3),游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平,同时可以升高总甲状腺素(TT4)的水平,总有效率为 86.67%<sup>[18]</sup>。综上所述,黑地黄丸可调节 CRF 患者脂质及内分泌代谢紊乱保护 CRF 患者的肾功能。

### 3 黑地黄丸治疗 CRF 的实验研究

**3.1 黑地黄丸药理研究** 梓醇是地黄的主要活性成分,现代药理研究发现地黄及其有效成分梓醇均具有抗氧化、调节免疫、抑制炎症反应、纠正贫血、改善疲劳、抗突变抗肿瘤、降低血糖、增强记忆力、抗细胞凋亡等药理作用<sup>[19-20]</sup>。大量研究表明梓醇能减少细胞外基质积聚,抑制炎症反应及核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活化,下调转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ ),结缔组织生长因子(CTGF),血管紧张素 II(Ang II)的表达<sup>[21-22]</sup>,实验研究发现生地黄和熟地黄均能缓解肾间质纤维化,其作用机制可能与下调 TGF- $\beta_1$ , $\alpha$  肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)和 I 型胶原蛋白(Collagen-I)的表达有关<sup>[23]</sup>,梓醇通过下调还原型辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶 p22phox 和 NOX4 mRNA 及蛋白表达,减轻大鼠血管氧化应激损伤,改善脂代谢紊乱,提高抗氧化能力,保护肾功能<sup>[24]</sup>。实验研究发现苍术能改善“脾虚”动物代谢功能,增加体重,还能抑制“脾虚”动物小肠推动作用,对抗泄泻,同时显示苍术含有大量已知活性的药用成分,还含有多种营养物质,具有较强的免疫调节和保健作用<sup>[25-27]</sup>,另外,实验研究也表明苍术具有较强的抗炎作用,其抗炎成分为苍术烯内酯甲<sup>[28]</sup>。实验研究发现熟地黄配伍苍术可降低 5/6 肾切除慢性肾功能衰竭模型大鼠肌酐水平,抑制肾组织 TGF- $\beta_1$  的蛋白表达,减少 TGF- $\beta_1$  在肾组织中的 mRNA 含量,减少系膜增生及细胞外基质(EMC)积聚,保护大鼠的肾功能,且以 1:1 的配伍比例为最佳<sup>[29]</sup>。干姜的醚提物、水提物都有抗炎作用,干姜挥发油及干姜酚酸性部位皆显著降低肾上腺中维生素 C 的含量,说明干姜的抗炎作用可能是通过肾上腺皮质的功能而发挥<sup>[30-31]</sup>。大枣多糖可

显著提高气血双虚模型动物的血象及血清粒-巨噬细胞集落刺激因子水平,有良好的补血作用,并且可显著提高小鼠腹腔细胞的吞噬功能,促进淋巴细胞转化及提高外周血淋巴细胞分解,另大枣黄酮类化合物具有抗过敏、抗炎作用<sup>[32-33]</sup>。实验研究发现,黑地黄丸具有抑制肾组织 TGF- $\beta_1$ ,CTGF,血小板衍生生长因子(PGDF-BB)的过度表达;下调细胞凋亡因子 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)相关 X 蛋白(Bax)与 Bcl-2 及半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-3, Caspase-8, Caspase-9 的表达,抑制细胞凋亡,可通过调整免疫紊乱抑制炎症因子释放,减慢或阻断致炎效应;加速炎症因子清除,减少细胞外基质积聚,达到防治肾脏纤维化的作用<sup>[34-37]</sup>。

### 3.2 黑地黄丸对 CRF 的实验研究

**3.2.1 抗氧化、抗纤维化** 肾脏纤维化是各种 CKD 发展至 ESRD 的共同机制,肾脏纤维化形成的分子机制主要包括细胞的活化和受损、促纤维化因子的释放、纤维化的形成、肾脏结构和功能受损等方面,这些复杂的过程使肾小管周围毛细血管逐渐堵塞、有效肾单位大量减少、肾小球滤过率进一步降低,最终导致 ESRD。实验研究发现,黑地黄丸能有效降低 5/6 肾切除致慢肾衰竭大鼠血清 BUN,SCr 水平,降低大鼠蛋白尿,降低大鼠肾组织和血清丙二醛(MDA)水平,提高肾组织和血清超氧化物歧化酶(SOD)水平,具有显著的抗氧化作用,同明可使肾小球硬化指数和肾小管间质纤维化指数明显降低,下调肾组织 TGF- $\beta_1$ ,CTGF,PDGF-BB 的表达及 Bax, Caspase-3, Caspase-8, Caspase-9 的表达,上调 Bcl-2 的表达,抑制细胞凋亡,具有延缓肾脏纤维化的作用<sup>[38]</sup>。熟地黄配伍苍术可降低 5/6 肾切除慢性肾功能衰竭模型大鼠 SCr 水平,抑制肾组织 TGF- $\beta_1$  的过度表达,减少 EMC 积聚,减轻肾纤维化程度,保护大鼠残余肾功能<sup>[39]</sup>。

**3.2.2 抗炎、修复免疫损伤** 微炎症与肾纤维化密切相关,是 CRF 病情进展的重要因素,通过早期调控肾纤维化程度及微炎症状态,对减轻肾损伤、保护肾功能具有重要意义。黑地黄丸各剂量组均能使 CRF 大鼠胸腺、脾脏指数升高,提示黑地黄丸各剂量组对 CRF 大鼠胸腺、脾脏等免疫器官具保护作用,各剂量组均能有效降低炎症因子白细胞介素(IL)-1 $\beta$ ,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),IL-6,C 反应蛋白(CRP)水平,升高 IL-10 水平,进一步提示黑地黄丸通过修复肾衰大鼠免疫器官损伤、调节免疫功能紊乱,抑制炎症因子的产生与释放、减慢其致炎效

应,延缓肾衰竭进程,尤以高剂量组效果最佳<sup>[40]</sup>。黑地黄丸延缓肾衰进程与调节肾衰大鼠的免疫功能相关,通过实验研究发现黑地黄丸能有效抑制炎症因子 IL-17 分泌与释放,且明显升高 IL-8 水平,具有改善炎症细胞浸润,减轻肾脏的免疫炎症损伤的作用<sup>[41]</sup>。黑地黄丸、中剂量组能有效降低肾衰大鼠血清脂联素的含量,黑地黄丸对肾衰大鼠炎症状态具改善作用,其抗炎作用可能与影响炎症蛋白脂联素相关<sup>[42]</sup>。

**3.2.3 改善血流动力学与血液流变学** CRF 时存在血液流变异常,由于肾衰时红细胞减少,导致全血黏度下降,血浆黏度与血 BUN,SCr 呈正相关,高脂血症可致血浆黏度增高,血浆黏度的增高可致血流阻力增加、血流速度减慢,进一步致肾血流减少,而加速肾功能恶化,可见血液流变学异常可加剧肾功能衰竭,CRF 典型临床血流变学异常的特点呈低全血黏度、高血浆黏度综合征。肾衰大鼠血管内皮素(ET)水平显著升高,降钙素基因相关肽(CGRP)水平明显降低,血管紧张素 I(AT I)和 AT II 水平显著升高,尤以 AT II 水平升高最明显,提示肾衰大鼠存动血流动力学存在异常。通过实验研究发现,黑地黄丸对 5/6 肾切除大鼠肾衰模型血液流变学与血液流变学均具有不同程度的改善作用,黑地黄丸各剂量组均可明显降低肾衰大鼠血浆 ET,AT I,AT II 水平,升高 CGRP 水平,大鼠全血高切黏度(HS),全血低切黏度(LS),红细胞压积(PCV)明显升高,血浆黏度(PV),纤维蛋白原(FIB),红细胞沉降率(ESR)明显下降,提示通过改善肾衰大鼠血液流变学与血液流变学保护肾功能、延缓肾衰进程,其机制与降低肾衰大鼠血浆 ET 含量,升高血浆 CGRP 水平,减少 AT I,AT II 合成,调节 HS,LS,PVC 水平,下调 PV,抑制 FIB 合成,降低 ESR 含量相关<sup>[43-44]</sup>。

**3.2.4 调节激素分泌-代谢失常** 免疫系统与内分泌系统通过许多神经介质、激素和细胞因子发生双向作用,形成精细复杂的神经免疫内分泌网络,共同协调机体功能,维持内环境的稳定。促肾上腺皮质激素(ACTH),皮质醇(COR),促甲状腺激素(TSH)等亦可影响免疫系统的功能,如肾上腺皮质功能受损时下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能失常,出现低皮质醇血症,易致全身免疫功能发生紊乱。黑地黄丸可升高肾衰大鼠模型血清 ACTH,TSH 水平,下降 COR 水平,对肾衰大鼠激素-内分泌的调节机制可能与升高大鼠血清 ACTH,TSH 含量,调整 Cor 分泌紊乱有关<sup>[45]</sup>。CRF 脾虚状态时胃肠激素失衡导致

一系列消化道功能活动的紊乱,可见 CRF 脾虚证候表现出来的消化道功能活动失常的表现与其体内胃肠激素的失调有着密切的关系。黑地黄丸能调整 CRF 大鼠血浆中胃肠激素的紊乱,改善大鼠脾胃虚弱的证候,且能明显提高胃促生长素(Ghrelin),生长抑素(SS)在胃和十二指肠黏膜中的表达,和模型组相比较有统计学意义,进一步证实黑地黄丸对改善 CRF 的中医脾虚证候具有重要意义<sup>[46-47]</sup>。周长磊研究发现,黑地黄丸可改善肾功能不全肾性贫血模型大鼠贫血状态,黑地黄丸干预后 RBC,HGB,HCT 水平升高,黑地黄丸具有延长模型大鼠红细胞生存期、保护红细胞的作用,其改善肾性贫血的作用与减轻毒素对红细胞破坏、促进肾素分泌相关<sup>[48]</sup>。黑地黄丸能有效治疗肾性贫血、保护肾功能,具有升高肾性贫血大鼠 RBC,Hb,HCT 水平,其机制与升高骨髓干细胞因子(SCF),促红细胞生成素(EPO),胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平,促进肝脏与骨髓间充质干细胞(BMSCs)旁分泌 SCF,EPO,IGF-1,促进残肾分泌 EPO 相关<sup>[49]</sup>。

#### 4 黑地黄丸治疗 CRF 成本效益分析

中医古方多采用疗效显著、价格低廉的中药,以精准的药量、科学的配伍,论证施法,以法遣方,以法组方,以达到良好的治疗效果,即要“简、便、验、廉”的组方理念,综观黑地黄丸古方的配伍特点。吴俊燕等从药物经济学角度对黑地黄丸治疗脾肾两虚兼湿浊型 CRF 患者的成本进行效益分析,结果显示黑地黄丸不仅能明显改善患者的临床症状和肾功能,而且其成本效益比明显高于对照组。表明在医疗卫生资源有限的条件下,黑地黄丸是治疗慢性肾衰之脾肾两虚兼湿浊证的更加有效、经济、安全的方案,有更好的经济学价值,符合药物经济学研究。黑地黄丸为临床治疗 CRF 患者提供了古方今用的新方法,是有效、安全、合理、经济的良方,可谓是名方新用,小方大用的代表方<sup>[50]</sup>。可见黑地黄丸是治疗 CRF 脾肾两虚兼湿浊证有效方剂,符合药物经济学研究,值得临床应用推广。

#### 5 小结

随着人民生活水平的不断提高,高血压、高血糖、高血脂、高尿酸的发病率呈逐年升高趋势,这些高风险因素最终累及肾脏,导致肾脏的慢性化改变,促进 CRF 的发生与发展,使患者发展至或提前步入 ESRD 阶段。CRF 发病后需要一体化的治疗方案,怎样发挥中医药的治疗特色,延缓或阻断 CRF 的进程是我们中医药工作者目前亟待解决的问题。中医

学认为,脾肾衰惫,气化不利,湿浊内蕴是 CRF 发生的基本病机,黑地黄丸具补肾健脾的功效,临床用于早中期 CRF 治疗,契合病证。历代医家皆注重真阴、真阳之间相互依存,相互为用的关系,对阳(气)虚之证,基于“阳以阴为基”的原理,在盛火的同时兼补肾阴,以求“阴中求阳”。真阳之火渊源于命门之水。故在治疗肾气亏损时,配伍大补肾水之品可益火之源,对于肾阳(气)亏虚证的恢复和改善是大有裨益的,黑地黄丸中熟地黄与干姜的配伍,补肾阴,温脾阳,既阳中求阴,健脾阳滋肾阴,又养血燥湿。精血亏损,气血不足是 CRF 合并症,也是肾性贫血发病基础,熟地黄与大枣相合滋阴补肾,益气养血,熟地黄大补血虚之不足,血足脉道通力,气力得充;大枣甘温补脾气不足,缓阴血之急,调和阴阳,畅达营卫,化津生液。湿浊内蕴促进 CRF 病情的进展,脾肾二脏与湿浊的产生密切相关,中焦不利,升降失职,湿浊内生,肾失蒸化,气化不利,水湿内贮。苍术燥湿运脾,利湿消肿,使湿浊得以温化,干姜辛热能守,一者入血分通利血脉,祛瘀生新,用于血虚瘀滞,二者宣散水湿,温运燥脾,升阳降浊,用于湿浊内蕴。由此可见,黑地黄丸是一首大补肾水、益火之源,填养精血、充养元阳,温运中焦、燥湿利浊,刚柔互济、方证相合的方剂。通过临床研究发现,黑地黄丸通过对 CRF 免疫功能的调节与改善贫血、营养不良、微炎症状态及纠正脂质与内分泌功能紊乱而提高患者的生活质量,进而保护残肾功能。实验研究进一步证实黑地黄丸具有抗氧化、抗纤维化、抗炎、修复免疫损伤、改善血流动力学与血液流变学、调节激素分泌-代谢失常等药理作用。临床与实验研究证实黑地黄丸对 CRF 患者有一定疗效,对 CRF 大鼠模型的实验室指标均有一定的改善作用,从而为黑地黄丸对 CRF 的临床疗效和作用机制提供了充分的依据。从多靶点角度研究黑地黄丸治疗 CRF 的机制是今后的研究方向,因单味中药包含多种化学成分,中药复方配伍后还能产生新的有效成分,单味药及中药复方的多种成分构成了中药多靶点效应的物质基础,同时多靶点治疗也是中医药临床治疗的优势之一,故从多靶点研究黑地黄丸的治疗机制必将为黑地黄丸的发展提供更为广阔的临床应用前景。

[参考文献]

[1] 孟志云. 黑地黄丸治疗慢性肾功能衰竭的临床与实验研究[D]. 济南:山东中医药大学,2006.

[2] 董彬,张丽,张法荣. 黑地黄丸改善慢性肾衰竭患者生存质量的临床研究[J]. 山东中医杂志,2013,32(9):633-635.

[3] 吴俊燕. 张法荣教授应用黑地黄丸治疗慢性肾衰的经验[J]. 现代中医药,2013,33(3):9-10.

[4] 张凡珍,高伟,王芳,等. 黑地黄丸治疗肾性贫血的临床观察[J]. 甘肃中医学院学报,2009,26(3):15-17.

[5] 刘伟伟,张亮,张丽,等. 黑地黄丸改善 5/6 肾切除大鼠肾衰模型肾功能研究[J]. 实用中医药杂志,2013,31(8):700-701.

[6] 谭大刚,邝文彬,谭伯森,等. 加味黑地黄丸对慢性支气管炎大鼠炎症因子表达的影响[J]. 新中医,2011,43(8):140-141.

[7] 孙响波,于妮娜,周长磊,等. 黑地黄丸治疗慢性肾衰竭的组方机制探析[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(9):1802-1803.

[8] 张法荣,王芳,付海霞,等. 黑地黄丸治疗慢性肾衰竭的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2009,10(2):156-157.

[9] 孙响波. 黑地黄丸改善 CRF 微炎症状态的临床观察与免疫调节机制研究[D]. 济南:山东中医药大学,2015.

[10] 孟志云. 黑地黄丸治疗慢性肾功能衰竭的临床与实验研究[D]. 济南:山东中医药大学,2006.

[11] 张凡珍,高伟,王芳,等. 黑地黄丸治疗肾性贫血的临床观察[J]. 甘肃中医学院学报,2009,26(3):15-17.

[12] 周长磊. 黑地黄丸治疗肾性贫血脾肾气阴两虚兼湿浊证的临床及实验研究[D]. 济南:山东中医药大学,2014.

[13] 刘伟伟. 黑地黄丸改善肾性贫血与甲状旁腺激素的相关性研究[D]. 济南:山东中医药大学,2016.

[14] 张亮. 加味黑地黄丸改善慢性肾脏病患者(CKD3-4期)营养不良状态的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2016.

[15] 孙响波,于妮娜,张法荣. 黑地黄丸对慢性肾功能衰竭患者“微炎症”的影响及干预机制研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(11):2678-2680.

[16] 孙响波,于妮娜,张法荣. 黑地黄丸调节脂质代谢紊乱改善慢性肾功能衰竭患者“微炎症状态”干预机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(4):132-134.

[17] 王恒. 黑地黄丸改善慢性肾脏病 3a-4 期脂质代谢紊乱的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2015.

[18] 张宁. 黑地黄丸对慢性肾功能衰竭脾肾两虚证患者甲状腺激素水平的临床观察[D]. 济南:山东中医药大学,2015.

[19] HUANG Y, WU C, LIU Z, et al. Optimization on preparation conditions of Rehmanniaglutinosa

- polysaccharide liposome and its immunological activity [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 104: 118-126.
- [20] LIU J Y, ZHENG C Z, HAO X P, et al. Catalpol ameliorates diabetic atherosclerosis in diabetic rabbits [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 10: 4276-4278.
- [21] 刘江月. 梓醇抑制 NADPH 氧化酶保护 2 型糖尿病早期血管内皮功能 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(15): 2936-2941.
- [22] 刘江月, 张代娟, 李文涛, 等. 梓醇对 NF- $\kappa$ B 活化减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(18): 118-122.
- [23] 刘道刚, 曾敏, 高洪燕, 等. 生、熟地黄缓解肾间质纤维化的作用及其机制研究 [J]. *中药材*, 2015, 38(12): 2507-2510.
- [24] DONG Z, CHEN C X. Effect of catalpol on diabetic nephropathy in rats [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(11): 1023-1029.
- [25] 钱士辉, 汪六英, 段金廛, 等. 茅苍术化学成分及其生物活性研究进展 [J]. *中国野生植物资源*, 2006, 25(2): 8-10.
- [26] Resch M. Further phenols and polyacetylenes from the Rhizomes of *Atractylodes lancea* and their anti-inflammatory activity [J]. *Planta Med*, 2001, 67: 437-442.
- [27] Endo K, Taguchi T, Taguchi B, et al. Anti-inflammatory principles of *Atractylodes rhizomes* [J]. *Chem Pharm Bull(Tokyo)*, 1979, 27(12): 2954.
- [28] 张法荣, 孟志云, 赵平, 等. 熟地黄、苍术及两者不同配伍比例保护大鼠残余肾和抑制转化生长因子的实验研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2007, 13(2): 39-42.
- [29] 姚秀娟, 迟立群, 姚国杰, 等. 干姜醇提取物对豚鼠离体回肠收缩的影响 [J]. *西北药学杂志*, 1994, 9(1): 26.
- [30] 谢人明, 陈光娟, 沈雅琴, 等. 干姜及其提取物对肾上腺皮质功能作用的实验研究 [J]. *陕西新医药*, 1984, 13(5): 53-55.
- [31] 徐瑜玲, 苗明三, 孙艳红, 等. 大枣多糖对气血双虚模型小鼠造血功能的影响 [J]. *中国临床康复*, 2004, 8(24): 5050-5051.
- [32] 黄海英, 于定荣, 郭艳丽. 大枣多糖对小鼠免疫功能的影响研究 [J]. *人人健康*, 2016(2): 13, 24.
- [33] 苗明三, 孙丽敏. 大枣的现代研究 [J]. *河南中医*, 2003, 23(3): 59-60.
- [34] 孙响波. 于妮娜, 张法荣. 黑地黄丸对 5/6 肾切除大鼠肾衰竭模型血清脂联素含量的影响 [J]. *山东中医药大学学报*, 2017, 41(1): 86-88.
- [35] 孙响波. 于妮娜, 张法荣. 黑地黄丸对慢性肾功能衰竭患者“微炎症”的影响及干预机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(11): 2678-2680.
- [36] 孙响波, 于妮娜, 张法荣. 黑地黄丸对 5/6 肾切除大鼠肾衰竭模型血液动力学的影响 [J]. *山东中医药大学学报*, 2015, 39(1): 79-81.
- [37] 孙响波, 于妮娜, 张法荣. 黑地黄丸治疗慢性肾衰竭的药理机制研究概况 [J]. *山东中医杂志*, 2013, 32(5): 373-375.
- [38] 张丽. 黑地黄丸阻抑 5/6 肾切除大鼠慢性肾衰竭肾纤维化作用机制的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [39] 张法荣, 苏珊珊, 孟志云, 等. 熟地黄苍术及两者不同配伍比例对大鼠残余肾功能的影响及其相使作用的研究 [J]. *中医药学刊*, 2006, 24(12): 2230-2232.
- [40] 孙响波, 于妮娜, 张法荣. 黑地黄丸改善 5/6 肾切除大鼠肾衰竭模型微炎症状态的免疫调节机制研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15(5): 431-432.
- [41] 孙响波, 于妮娜, 张法荣. 黑地黄丸对 5/6 肾切除大鼠肾衰模型血清 IL-8、IL-17 含量的影响 [J]. *中医药信息*, 2014, 31(3): 112-113.
- [42] 孙响波. 于妮娜, 张法荣. 黑地黄丸对 5/6 肾切除大鼠肾衰竭模型血清脂联素含量的影响 [J]. *山东中医药大学学报*, 2017, 41(1): 86-88.
- [43] 孙响波, 于妮娜, 张法荣. 黑地黄丸对 5/6 肾切除大鼠肾衰竭模型血液动力学的影响 [J]. *山东中医药大学学报*, 2015, 39(1): 79-81.
- [44] 孙响波, 于妮娜, 张法荣. 黑地黄丸对 5/6 肾切除大鼠肾衰模型血液流变学的影响 [J]. *吉林中医药*, 2014, 34(3): 286-287.
- [45] 孙响波, 于妮娜, 张法荣. 黑地黄丸对 5/6 肾切除大鼠肾衰模型血清 ACTH、COR、TSH 含量的影响 [J]. *四川中医*, 2014, 32(3): 70-71.
- [46] 杨可新, 张法荣. 黑地黄丸对 5/6 肾切除慢性肾衰大鼠模型胃肠激素的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(6): 1337-1339.
- [47] 杨可新, 张法荣. 黑地黄丸对慢性肾衰竭大鼠模型胃、十二指肠组织胃促生长素、生长抑素蛋白表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(4): 793-795.
- [48] 周长磊. 黑地黄丸治疗肾性贫血脾肾气阴两虚兼湿浊证的临床及实验研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [49] 赵平. 基于 SCF、EPO、IGF-1 研究黑地黄丸治疗肾性贫血的机制 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [50] 吴俊燕, 张凡珍, 张法荣, 等. 黑地黄丸治疗慢性肾衰竭疗效及成本研究 [J]. *山东中医杂志*, 2014, 33(1): 23-24.

[责任编辑 孙丛丛]