

大黄治疗慢性肾功能衰竭作用机理探讨

上海医科大学附属华山医院肾脏内科(上海 200040) 马 骏 林善钱

大黄号将军,始见于《神农本草经》。性味苦寒,通利水谷。运用大黄治疗慢性肾功能不全已有 30 年历史,自 1960 年南京中医学院首次介绍大黄治疗本病以来,临床及动物实验均证明大黄治疗本病确有效果^①,但对其确切机理尚无一致结论。本文就目前对大黄治疗慢性肾功能衰竭(CRF)作用机理的认识和研究现状作一综述。

Willian 提出了慢性肾功能减退的三大可能机制:(1)尿毒素蓄积;(2)肾脏血流动力学对肾组织减少的适应性改变;(3)钙、磷代谢异常及继发性甲状旁腺机能亢进。这些环节相互影响,打破这一恶性循环有助于对 CRF 的治疗。

一、改善 CRF 患者的氮代谢

CRF 患者突出的表现是氮代谢异常,导致体内毒性产物蓄积。它包括:蛋白质、氨基酸代谢产物蓄积;氨基酸比例失调;负氮平衡。大量事实揭示大黄正是通过纠正上述三方面异常,来改善 CRF 病的氮代谢失调。临床及动物实验都观察到大黄有降低血尿素氮和肌酐的作用^②。早期国内多数医家认为此是大黄的“通腑泄浊”作用增加了肠道尿素排出的结果。但宋赤等的研究认为,这种“透析”作用不足以说明非肠道给药及未出现“泻”的患者症状改善情况及肌酐、尿素氮的改善情况^③。由此提出了大黄除“泻”之外的其他作用。目前一般的认识是大黄约含 3% 的大黄鞣质(Rhatnin),是降低肌酐、尿素氮的有效成份。它通过以下五方面起作用:(1)使肠道减少吸收合成尿素的原料氨基酸;(2)使谷氨酰胺合成亢进,从而导致尿素合成原料减少;(3)升高血中必需氨基酸浓度,并利用其分解氨合成蛋白质,使肝、肾组织合成尿素减少;(4)抑制体内蛋白质分解,从而降低体内尿素、肌酐;(5)促进尿素、肌酐从肾脏排出。早先人们曾推测大黄鞣质的作用是阻碍尿素的合成。但西冈五夫等的实验先后观察到,用本药的动物其肝脏中影响尿素合成的酶系活性无变化,同时还发现实验组动物门静脉中氨基酸含量明显低于对照组,与谷氨酰胺合成代谢有关的谷氨酰胺合成酶活性在给大黄后 2~4 h 内显著地升高 52~57%。因而认为大黄影响肠道对氨基氮的吸收,促进氨合成氨酰胺,致尿素合成原料减少,降低血尿素水平^{②③}。另外尚有研究证实大黄增加尿中肌酐和尿素排泄量,使肾功能不全者血清游

离氨基酸主要是必需氨基酸水平升高^{②③}。这同临床上应用必需氨基酸治疗本病机理一致^{④⑤},成为降低体内尿素水平的又一原因。至于大黄提高血清游离氨基酸的机理还不清楚。日本学者^{③⑥}对饥饿 4 天的大白鼠尿中 3-甲基组氨酸(3-Methylhistidine)量(肌蛋白分解量的标志)的测定,发现大黄实验组动物在用药 1~2 天后即出现尿中 3-甲基组氨酸排泄量骤减,证明大黄鞣质有抑制体内蛋白特别是肌蛋白的分解作用。从以上看出,大黄通过抑制蛋白质分解、增加合成;促进尿素,肌酐尿中排出和减少产生尿素原料来源,增加其去路,来影响 CRF 患者氮代谢异常的三个环节,从而取得临床疗效。

二、对残存肾单位的保护作用,延缓病变肾单位的病程进展

1982 年 Brenner 等提出肾小球过度滤过学说。CRF 时残存的肾单位工作负荷加大,单个肾小球滤过率(Single nephron glomerular filtration rate, SNGFR)增加,这本身是一种代偿,但结果却造成肾小球毛细血管通透性增加,毛细血管和系膜出现一系列损害,终致肾小球硬化^⑦。这一过程呈恶性循环,一经启动不会终止,临床用大黄治疗,可延缓这一进展。黄少明最近研究否定了大黄有降低尿素氮的作用,但同时又肯定了其延缓慢性肾功能衰竭的进展^⑧。由此提示:大黄除影响 CRF 患者氮代谢外,尚有其他作用。国内外大多数学者用大黄治疗本病时均发现,尿中钾、钠、磷、尿素及肌酐含量明显增加^{②③},但也有发现尿中磷、尿素及肌酐排出减少的报道^{⑥⑨}。这对矛盾现象各揭示了肾小球滤过率(Glomerular filtration rate, GFR)的升高和下降,表明了大黄对尿量的双向调节作用。此作用已为国内陈梅芳等的实验证实^⑩。笔者认为出现此种不同结果的可能解释是大黄对不同病变程度的肾小球血液动力学影响不同所致。即对所谓“残余”的处于代偿期的具高滤过状态的肾小球 SNGFR 有所减降,而对处于失代偿期、已呈代灌注状态的肾小球 SNGFR 有所升高。当然这种作用并非是大黄对不同肾小球分别作用的结果,而是大黄对整个肾脏综合作用的效应。正是这种效应使得残存肾单位的高滤过状态有所抑制,病变肾单位滤过功能有所恢复,而起延缓肾功能衰竭的作用。这一假想尚有待人们去证实。大黄对肾

血流动力学影响机理不甚明了, 根据 $\text{SNGFR} = k_f \overline{p_{uf}} = k_s(\Delta p - \Delta \pi)$, 其中 k_f 为超滤系数, $\overline{p_{uf}}$ 为跨肾小球毛细血管平均净超滤压。前者由毛细血管静水通透性(K)和总超滤面积(S)所决定, 后者由跨毛细血管净水压(Δp)和胶渗压之差($\Delta \pi$)决定。此外肾小球血流量改变也可影响上述诸因素使 SNGFR 改变。大黄可能正是通过下述途径的影响来改变 SNGFR。

1. 对前列腺素族的作用 在生理水平时前列腺素对肾脏血流动力学无影响⁽¹¹⁾, 但病理情况下, 前列腺素系统可减弱肾血管对缩血管物质(如血管加压素、去甲肾上腺素、血管紧张素 II 等)的反应性⁽¹²⁾。这种反应有利于残余肾小球 SNGFR 增加, 但其后果已如前述。因此, 减少肾脏中前列腺素合成, 无疑有助于降低此种 SNGFR 升高的代偿反应, 有利于缓冲 CRF 病变的进展。在对大黄的降热机理的研究中, 郭昌燕等首先发现大黄通过降低脑内前列腺素 E 水平起作用⁽¹³⁾, 推测大黄干扰前列腺素合成。据大黄在体内分布以肝、肾中浓度为最⁽⁸⁾, 肾脏中富含前列腺素合成酶, 可猜想大黄干扰肾脏中前列腺素合成。

2. 对肾小球系膜细胞的作用 实验发现⁽¹⁴⁾, 大黄中的大黄蒽醌和大黄酸蒽酮葡萄糖甙有抑制系膜细胞 DNA 和蛋白质合成作用, 引发系膜细胞生长抑制, 此作用不受血清促肾因子存在的影响, 也不影响该因子活性。系膜细胞节律性收缩可影响肾小球滤过率, 并与肾素释放有关。病理状态下系膜细胞的增生肥大早期是肾小球高滤过、高灌注代偿性病变的一部分, 后期则致肾小球毛细血管阻塞、萎缩, SNGFR 降低终致废用。大黄抑制体外系膜细胞生长, 理论上可减缓肾 GFR 的衰减, 甚至可使病变后期的肾小球 SNGFR 有所恢复或提高, 起延缓病变进展作用。但其体内作用是否与此一致尚需进一步研究。

3. 其他 另外尚有实验发现, 大黄鞣质对血管紧张素转化酶有明显的特异性的抑制作用, 有降低血压减少毛细血管通透性, 扩张末梢血管等作用⁽³⁾, 并可提高离体动物和人血管的收缩力, 增强血管的紧张性收缩活动, 加强血管自律性活动的频率和幅度。虽然上述结果有待进一步证实, 机理也不明朗。但可以认为大黄的上述生物活性通过改变肾血流量、肾小球毛细血管通透性等, 而改善肾脏的 GFR、阻延病变进展。

三、纠正钙、磷代谢异常

磷过多被认为导致肾组织弥漫性钙化, 促使肾功能恶化, 但多数学者持反对意见, 低磷饮食确可阻止

CRF 进展⁽¹⁵⁾, 大黄可改善 CRF 患者低钙、高磷血症。日本学者认为这是大黄改善 CRF 患者的 GFR, 增加磷在尿中排出⁽³⁾, 及近曲小管物质转运功能得到修复的结果。

总之, 大黄治疗 CRF 机制还不完全清楚, 特别是大黄对肾脏的血液动力学方面的研究仅仅是初露端倪, 弄清它的作用机理, 无疑可进一步丰富 CRF 的非透析疗法内容, 指导临床更有效、更合理地应用大黄。

参 考 文 献

1. 宋 赤. 大黄治疗慢性肾功能衰竭近况. 山东中医学院学报 1989; (3): 60.
2. 郑平东, 等. 大黄治疗氮质血症及其作用机制的探讨. 上海中医药杂志 1985; (8): 46.
3. 西冈五夫. 大黄的生物活性及其有效成分. 国外医学·中医中药分册 1986; 8(3): 27.
4. Giordano C. Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal and uremic subject. J Lab Clin Med 1963; 62:231.
5. Giovannetti S, et al. A low-nitrogen diet with protein of biological value for severe chronic uremia. Lancet 1964; 9: 1000.
6. 大浦彦吉, 等. 中药对尿毒症的改善作用及其机理. 国外医学·中医中药分册 1988; 10(3): 13.
7. Brenner BM, et al. The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. N Engl J Med 1982; 307:652.
8. 黄少明. 大黄对大部分肾切除大鼠肾功能的影响. 中华内科杂志 1988; 27(12): 734.
9. Takako Yokozawa, 等. 大黄提取物对慢性肾功能不全大鼠的蛋白质负荷试验的作用. 国外医学·中医中药分册 1989; 11(4): 63.
10. 吴银根. 大黄治疗慢性肾功能衰竭的观察和研究. 上海中医药杂志 1988; (8): 7.
11. Dwn MJ, et al. Prostaglandins and the kidney. Am J Physiol 1977; 233:F169.
12. Jay H Stein. Regulation of the renal circulation. Kidney Int 1990; 38:573.
13. 郭昌燕, 等. 大黄对中枢神经介质 PGE 的影响. 中西医结合杂志 1986; 6(2): 106.
14. 蒋工伟. 大黄对体外肾小球系膜细胞生长的影响. 中华肾脏病杂志 1990; 6(3): 133.
15. Barsotti G, et al. The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet. Clin Nephrol 1984; 21:54.