

大黄治疗慢性肾功能衰竭的研究进展

张燕平

目前,有关大黄及其复方,治疗慢性肾功能衰竭(CRF)的报道日渐增多,经诸多临床及实验研究证实,大黄治疗 CRF 有显著疗效。本文就近 5 年来大黄的临床研究与作用机理研究作一综述。

1 大黄治疗 CRF 的临床研究

1.1 单味大黄的应用 单味大黄治疗 CRF,以保留灌肠的应用居多。据报道,以肾病常规治疗为基础,加用大黄水煎保留灌肠,治疗 CRF 43 例,总有效率可达 83.72%,明显优于纯西药对照组(53.33%)^[1]。用生大黄水煎灌肠治疗早、中期 CRF 57 例,结果,总有效率 67.7%;无效 18 例(均为晚期尿毒症患者)^[2]。将生大黄研细粉,装胶囊,一般用量为每天 1~3 g,临床应用以稀便,每天 2~3 次,不泄且无腹痛为原则,凡接受治疗的 CRF 患者,均宜长期连续服用,82 例服药时间平均 3.5 年,总有效率 82%~93%,服用后,患者大多数血压降低,贫血随肾功能的改善而逐渐回升,经观察,大黄粉对早、中期的 CRF 疗效满意,但晚期效果较差,少数患者服用后,腹痛、腹泻较甚者,可改用大黄复方药剂而获效^[3]。另报道:用大黄胶囊治 CRF 39 例,总有效率 89.74%^[4]。大黄用量过大则伤脾胃,腹泻无度,难长期应用;而用量过小,起不到通腑排毒之目的。张荣榜据此自制肾衰合剂,用法:大黄炭 30 g,生大黄 3 g,两药用量之比 10:1,大便以每天 2 次为宜,3 次以上则减少生大黄量;大便 1 次或偏干则稍增生大黄量,用此法治疗 31 例 CRF,总有效率 70%以上^[5]。保肾丸是由大黄醇提取物制成。据报道,每天服 6~9 g,治疗 11 例 CRF,治疗 6~11 个月后,恶心、呕吐、食欲减退等症状明显减轻或消失,患者肌肉厚度、血红蛋白、白蛋白水平明显提高,与纯西药疏甲丙脯酸对照组随机比较,前者肾衰发展速度明显缓慢,血浆高密度脂蛋白水平明显提高,而患者每天便次在两次以下,说明此疗效的产生不是由于大黄的导泻作用,而另有途径^[6]。维持性血透患者,口服保肾丸,结果亦表明:大黄对终末期肾衰患者的 BUN 和 SCr 并无明显改善,却有明显的降血脂作用,调节脂蛋白和载脂蛋白,提高血浆蛋白水

平,可能在肾衰治疗中起着一个重要作用^[7]。张景红对 148 例 CRF 患者应用保肾丸治疗,结果表明:近期疗效突出表现在 BUN 水平下降,并维持在较低水平, BUN 与 SCr 比值小于 10,血浆蛋白水平稳定在正常范围,经 6~48 个月的治疗随访表明:长期口服小剂量保肾丸,能有效延缓 CRF 进展,大黄对 CRF 的蛋白质、脂质代谢及甲状腺激素代谢均有明显影响,并指出:大黄+饮食疗法+CEI(血管紧张素转换酶抑制剂)联合治疗,是 CRF 非透析患者治疗的最有效方案^[8]。又 CRF 患者服保肾丸后,其血浆甘油三酯(TG)、胆固醇(Ch)均下降,其作用持续、肯定,说明大黄可能经调整脂质代谢,改善脂质异常造成的进行性肾损害、肾小球硬化和功能改变,而发挥其治疗 CRF 的作用^[9]。

1.2 大黄复方的临床研究 以大黄为主,随症加减组方治疗 CRF,在临床应用研究中可取得满意疗效。

以生大黄为主,加煅牡蛎、槐米等,水煎保留灌肠,同时与非灌肠组均口服清热利湿、活血化瘀汤药,灌肠组 21 例总有效率为 85%,非灌肠组 21 例,总有效率为 60%,两组比较,灌肠疗效明显好于非灌肠^[10]。以大黄为主的复方,灌肠治疗 50 例 CRF,结果:37 例症状缓解,BUN 的平均值由 32.7 mmol/L 下降到 16.2 mmol/L,差异显著($P < 0.01$);SCr 明显下降($P < 0.01$),CO₂结合力显著提高($P < 0.01$)^[11]。用大黄合剂(大黄、牡蛎、蒲公英、元明粉等),深部灌肠为主,辨证口服中药及西医对症处理,观察 23 例 CRF 患者 BUN、SCr 值及尿量、全身症状,除 4 例晚期患者无效外,其余效果较佳,无任何副作用,总有效率 82.16%,与对照组用肾安 250 ml/d 静脉滴注,同时给予纠酸治疗者比较(总有效率 62.93%)差异有显著性^[12]。用尿毒清冲剂(大黄、黄芪、附子、丹参、白芍等)治疗 CRF 45 例,结果总有效率 76.6%,治疗前后对比:BUN、SCr 平均值均明显下降^[13]。用保元健肾片(每 40 片含大黄粉 5 g)治疗 30 例 CRF,总有效率 86.67%,一般常规治疗对照组 30 例,总有效 73.33%,治疗组明显高于对照组($P < 0.01$),且对早、中期效果好^[14]。叶任高等在辨证分型基础上,于不同方剂中,

均加入大黄 8~12 g(后下),另配西药治疗,排便 2 次/d,口服 3 周为 1 个疗程,治疗 CRF 30 例,对氮质血症、代谢性酸中毒均有所改善,81.6% 的患者,肾功能稳定或好转,而单用西药组趋向恶化;而且证实,中西医结合治疗,可制止肾功能继续恶化,尿毒症治疗后 S_{Cr} 下降比氮质血症下降明显,本治疗长期服用以大黄为主的中药,未见高血钾情况,亦无水电解质失调情况。他们认为:以大黄为主中药辨证治疗,标本兼顾,疗效更好于灌肠或注射,且口服大黄(后下),也有利于大黄内含的必需氨基酸的吸收,故本组疗效较优^[15]。据 22 例 CRF 观察:4 周单用大黄,到 8 周开始给温脾汤(含大黄 0.5~5.0 g/d),结果:BUN 值,单用 2 周后开始明显下降,用温脾汤后可下降 21%;甲基胍(MG)值可显著持续性下降;无机磷较用药前明显下降;自觉症状有效 8 例,判定保留(已防止逐渐恶化,但需长时间观察)7 例,无效 7 例。桃核承气汤(含大黄 3 g)使 24 例 CRF 患者的 BUN 下降,抑制高磷酸血症,MG 与胍基琥珀酸(GSA)均下降,一般状态得以改善,与非投药组相比,透析导入例数少,说明含大黄方剂作为 CRF 保存期的治疗之一是有效的^[16]。用大黄甘草汤治 CRF,短、中期时间内,肾功能不全得以改善,进展缓慢化,3~4 年投与时,其 1/Cr-时间的梯度研究,11 例中有 9 例改善^[16]。用它的提取剂,配加入参汤提取剂,治疗肾功能不全而未进行血透的患者,结果证实:大黄及提取剂可改善体内氮的利用,促进蛋白质合成,抑制肌蛋白分解,改善肾衰,防止肾功能减退^[17]。以降浊益肾汤(生大黄、煅牡蛎、黄芪、党参等)辨证加减,口服给药,配合静脉滴注复方丹参注射液治疗 CRF 40 例,总有效 77%,其中氮质血症期为 28 例,显效 16 例,有效 9 例;尿毒症期 12 例,有效 3 例^[18]。尿毒症属于 CRF 的晚期症状,骆安邦常用大黄为主的泄浊解毒汤辨证加减治之,认为:和胃降逆、通便逐秽,使湿浊之邪外泄有路为治疗关键^[19]。目前,CRF 晚期治疗的临床效果,次于早、中期。

临床应用的剂型中,以大黄水煎保留灌肠居多,究其机理,因大黄为苦寒之品,灌肠可防其口服后伤脾胃,又可达降其湿浊毒邪之作用。诸多临床研究证实:加强对早、中期 CRF 的防治,可有效延缓 CRF 的进展。

2 大黄治疗 CRF 作用机理研究 有关大黄治疗 CRF 作用机理的研究,近年来报道较多,研究比较广泛深入。马骏等对于大黄在改善 CRF 患者的氮代

谢、保护残存肾单位、对肾小球系膜的抑制作用、纠正电解质异常等几方面的作用,作了详尽的综述^[20]。本文着重综述有关大黄治疗 CRF 作用机理及其他几方面的研究现状。

2.1 大黄对脂质代谢的影响 脂质代谢紊乱是导致 CRF 进一步恶化的重要机制之一。临床及动物实验均证实:口服大黄可使 CRF 患者脂质代谢紊乱得以明显纠正,TG 下降,血清高密度脂蛋白明显增加^[6]。5/6 肾切除大鼠,经大黄和依那普利治疗后,血清 TG 和 Ch 水平降低,高密度脂蛋白提高^[21]。也可使 CRF 患者血 TG、Ch 水平降低^[8]。对终末期肾衰的血透(或无功能肾)患者,大黄具有明显的降血脂和调节脂蛋白与载脂蛋白之功^[7]。有人用保肾丸(大黄醇提取)治疗 CRF,患者血 TG 及 Ch 降低,作用肯定、持续,提示大黄是经调整脂质代谢、改善脂质异常造成的进行性肾损害而发挥治疗 CRF 作用的^[9]。

2.2 大黄对肾微循环的作用 CRF 患者均有不同程度的肾小球内凝血及血粘稠度增加。而大黄有抗凝血及降粘作用。

大黄可通过抑制环氧化酶代谢产物合成、抗血栓形成、改善中毒后肾脏血液循环及钙拮抗剂样等作用,而起防治早期肾损害作用^[22]。测定肾功能证实:大黄提取物可使 CRF 大鼠肾小球滤过率、肾血浆流量、肾血流量均显著增加^[16]。

2.3 大黄对肾小管影响 张景红等研究证实,大黄及其提取物可有效降低肾小管上皮细胞的增殖,降低其细胞代谢,即大黄可选择性地抑制肾小管细胞的高代谢状态,从而减轻高代谢对健存肾单位的损害^[8]。

大黄抑制肾小管细胞增殖的机理是:对抗促肾生长因子对肾小管细胞增殖的刺激作用,对肾小管细胞肥大、增殖的抑制作用,随大鼠服药剂量增加和时间延长而相应提高;服用后,大黄血清对细胞增殖的抑制,是其活性成分本身在分子水平上作用的结果,它可经抑制肾小管细胞肥大、增殖,缓解细胞的高代谢状态,而延缓慢性肾功能不全的进展,这可能是大黄治疗 CRF 的重要机理之一^[23]。

2.4 大黄对尿毒症毒素的影响 尿毒症代谢产物中的胍类化合物对尿毒症发病机理有重要关系,其中以 MG 和 GSA 尤为重要,二者在肾衰血中含量均增高,而且 GSA 在脑脊液中浓度也很高。投入大黄的 CRF 大鼠,其血中 MG 和 GSA 浓度,随着大黄投与量的增加而明显下降,大剂量投药时,血中 MG 可完全消失,从而改善了尿毒症各种代谢异常。减少

尿毒症症状,还可延长 CRF 大鼠的生命效果⁽²⁴⁾。另 CRF 大鼠口服大黄及其温脾汤后,由于尿、血中 MG、GSA 均明显降低,而显出自由基清除作用⁽¹⁶⁾。

由于 MG 为活性氧的代谢产物,且 CRF 患者肝匀浆过氧化脂质(LPO)含量明显增高,而大黄可抑制 LPO,故大黄的这种抗氧自由基、清除自由基之作用,可能是大黄治疗 CRF 的生化机理之一,其活性成分可能为鞣质⁽²⁵⁾。

2.5 其他作用 临床研究证实,大黄醇提物治疗 CRF,患者恶心、呕吐、食欲减退等症状明显减轻或消失,其肌肉厚度、血红蛋白、白蛋白水平明显提高,与纯西药硫甲丙脯酸对照组随机比较,肾衰发展速度明显缓慢⁽⁶⁾。长期服小剂量大黄制剂,CRF 患者营养状态良好,蛋白质代谢得到改善,生活质量提高,分解代谢减少,其作用优于饮食疗法,长期应用无明显毒副作用⁽⁸⁾。大黄治疗 CRF 患者后,血浆甲状腺激素水平有明显变化,CRF 原有的 T_3 降低、 rT_3 提高现象更突出, FT_3 降低, FT_4 提高,且 TSH 水平也提高。对此张景红等认为,大黄对蛋白质、脂质代谢及甲状腺功能均有很大影响,它不仅可以减少某些代谢废物的生成、尿毒素的产生,而且可能通过影响 DNA 合成、细胞呼吸、细胞膜功能、酶活性等更复杂的肾外作用机理,对 CRF 产生有利影响,从而延缓病情进展⁽⁸⁾。

综上所述,无论临床应用、实验研究,还是机理功用分析,均证实了大黄是中医药治疗 CRF 的最有效药物之一。由于 CRF 病机错综,证型复杂,又大黄苦寒沉降力大,故临床应用时,应注意辨证,合理运用其剂量、剂型。以大黄为主,辨证组方,与现代医学有机结合,就可有效地治疗 CRF。

参 考 文 献

1. 黄九香,刘国平,张金荣. 大黄为主治疗 CRF 疗效观察. 内蒙古中医药 1993; (3): 21—22.
2. 赖祥林. 也谈生大黄治疗 CRF. 中医杂志 1992; 33(2): 4—5.
3. 李秋贵,李文瑞. 用大黄粉治疗慢性肾功能不全 82 例. 辽宁中医杂志 1994; 21(1): 33—35.
4. 于翔龙,张晓天,原雪梅. 中药大黄制剂的炮制方法及临床应用. 黑龙江中医药 1992; (3): 46—47.
5. 张荣榜. 大黄在 CRF 中的运用. 中医杂志 1992; 33(2): 4.

6. 黎磊石,刘志红,张景红,等. 大黄延缓慢性肾衰的临床及实验研究. 中西医结合杂志 1991; 11(7): 392—396.
7. 季曙明,黎磊石,季大玺,等. 保肾丸治疗长期血透患者临床研究. 中国中西医结合杂志 1993; 13(2): 71—73.
8. 张景红,姚小丹,宋岩,等. 大黄与硫甲丙脯酸延缓慢性肾衰进展的远期疗效. 中华肾脏病杂志 1993; 9(4): 197—201.
9. 张景红,黎磊石,万柏珍,等. 大黄对慢性肾衰病人脂质代谢的影响. 中华肾脏病杂志 1993; 9(3): 133—135.
10. 陈明校,赵雪菊,刘向选,等. 大黄煎剂保留灌肠与非保留灌肠治疗 42 例 CRF 疗效观察. 实用中西医结合杂志 1992; 5(12): 730—731.
11. 康子琦,毕增祺,赵从禄. 大黄等灌肠治疗 CRF. 云南中医杂志 1993; (5): 21, 28.
12. 李国梁,林建富,白新胜. 大黄合剂灌肠治疗 CRF 23 例. 实用中西医结合杂志 1992; 5(4): 204—205.
13. 罗文静,石德章. 浅谈用通法治疗 CRF. 四川中医 1994; (4): 8—9.
14. 朱辟疆,江一芳,任春荣,等. 保元健肾片对 CRF 脂质代谢紊乱影响. 中华肾脏病杂志 1994; 10(5): 302—303.
15. 叶任高,李彦春,孙铎,等. 大黄为主治疗慢性肾衰疗效观察. 中国中西医结合杂志 1992; 12(2): 107—108.
16. 大浦彦吉,等. 大黄的药理疗效. 国外医学中医中药分册 1992; 14(3): 17—20.
17. 大平译. 人参汤合大黄甘草汤对慢性肾功能不全的影响. 国外医学中医中药分册 1994; 16(6): 30.
18. 范积华,魏强,尹佐莲. 降浊益肾汤为主治疗 CRF 40 例临床观察. 中医药学报 1994; (6): 37—38.
19. 骆伟斌,周来兴,骆安邦. 应用大黄的经验. 中医杂志 1994; 35(4): 210—211.
20. 马骏,林善铨. 大黄治疗 CRF 作用机理探讨. 中国中西医结合杂志 1993; 13(9): 570—571.
21. 杨俊伟,黎磊石. 大黄延缓慢性肾衰进展的实验研究. 中华肾脏病杂志 1993; 9(2): 65—68.
22. 罗季安,彭佑铭,夏运成,等. 丹参、蒲黄、大黄制剂对大鼠草鱼胆中毒早期肾脏损害的影响. 中国中西医结合杂志 1993; 13(2): 98—99.
23. 郑丰,黎磊石. 大黄对体外肾小管细胞增殖的影响. 中华医学杂志 1993; 73(6): 343—345.
24. 周金黄,刘干中. 中药药理与临床研究进展. 第 1 册. 第 1 版. 北京: 中国科学技术出版社, 1992: 291—295.
25. 李文圣,陈涛. 大黄药理研究新进展. 时珍国药研究 1994; 5(1): 40—43.

(收稿: 1996—03—15 修回: 1996—07—05)