

· 综 述 ·

黄芪、当归在肾脏疾病中的应用及其机制研究进展

余 凌 李惊子 王海燕

黄芪为豆科植物内蒙黄芪(*Astragalus mongholicus* (Fisch.) Bge. Var. *Mongholicus* (Bge.) Hsiao)或膜荚黄芪(*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge.)的干燥根,其味甘,性温,有补气升阳、固表益卫、托毒排脓、利水消肿和生肌等功效;当归为伞形科植物当归(*Angelica sinensis* (Olivo.) Diels)的干燥根,其味甘、辛,性温,有补血调经、润肠的功效。黄芪配伍当归是常用的补气养血活血药物。该药对即可独立成方,又可以此药对为基础组方或配入其他方剂中使用,如当归补血汤、圣愈汤、当归六黄汤和人参养荣汤等临床上不仅用于治疗血液系统疾病还广泛应用于心血管系统、消化系统、免疫系统和肾脏疾病等。本文仅就其对肾脏疾病的作用及其机制做一综述。

1 对肾病综合征(NS)的治疗作用

1.1 利尿、消肿 黄芪的利尿消肿作用是其最早被人们认识和研究的功。上世纪 30 年代即有动物试验证实其有利尿作用,60 年代初期又在健康成人身上证明口服 0.2g 生药/kg 体重后 1~5h 内尿量较只饮等量水的对照组增加 20%~80%,尿钠和氯的排泄也增加 15%~25%⁽¹⁾。近年研究发现其利尿作用可能与改善肾脏血流灌注⁽²⁾,纠正 NS 时下丘脑视上核、室旁核细胞抗利尿激素的高表达和下调肾脏抗利尿激素受体有关⁽³⁾。

1.2 改善蛋白质代谢 大量蛋白尿和低白蛋白血症是 NS 患者共有的表现。大量动物试验和临床观察均发现单味黄芪或黄芪当归合剂能够改善 NS 的低白蛋白血症,并有一定程度的减少尿蛋白的作用⁽⁴⁻⁶⁾。我科对黄芪、当归改善 NS 蛋白质代谢紊乱的机制做了较深入的研究。应用稳定核素示踪动力学研究方法和氮平衡技术,证实黄芪当归合剂在富蛋白饮食的基础上能够纠正 NS 患者异常高的氮更新率,增加总蛋白净合成率,蛋白分解率相对降低,从而提高血浆蛋白水平⁽⁵⁾。我们进一步采用核转录活性测定(nuclear run on assay)和分子杂交的方法观察到黄芪当归能够提高 NS 大鼠肝细胞白蛋白基因转录活性,使白蛋白 mRNA 的水平升高,肝脏合成白蛋白的能力加强,从而提高血浆白蛋白水平,改善临床表现⁽⁶⁾。³H-苯丙氨酸掺

入试验也证实以肌肉蛋白为代表的外周蛋白储备明显增加。通过比较黄芪当归合剂、单味黄芪、当归以及黄芪 3 个单组分的疗效,在白蛋白基因转录水平证实黄芪当归合剂具有最佳的效果⁽⁶⁾。

1.3 改善脂代谢 我科的工作还发现该合剂对 NS 患者的高脂血症同样具有良好的疗效⁽⁵⁾,动物实验证明其疗效与目前临床广泛应用的他汀类降脂药相似而且更持久⁽⁷⁾,这一效果也为其他学者研究证实⁽²⁾。进一步的机理研究显示该合剂能增加脂蛋白脂酶和卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性,因而促进极低密度脂蛋白(VLDL)的降解和胆固醇的逆转运⁽⁸⁾,并通过上调肝细胞表面 LDL 受体表达加速胆固醇从循环中清除⁽⁹⁾,从而发挥有效降脂作用。有报道黄芪水煎剂口服能够显著降低豚鼠肝细胞微粒体和小肠粘膜匀浆羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶的活力,抑制胆固醇的生成⁽¹⁰⁾;但我科对 NS 状态下大鼠的研究未能证实该效果⁽⁹⁾。这可能与动物类型、疾病状态和药物配伍不同等多种因素有关,黄芪当归对 NS 患者 HMG-CoA 还原酶活力的影响还有待进一步的研究。

1.4 改善糖代谢 糖尿病肾病(DN)是引起 NS 的常见病因之一,国外大规模临床研究证实血管紧张素转换酶抑制剂(ACEi)能够降低肾小球滤过压、阻断多种炎症介质、延缓 DN 肾脏损害进展。黄芪是中医治疗糖尿病的常用药,据统计在常用的 518 个中医治疗糖尿病的处方中黄芪使用频率最高;当归也在多个常用复方中得以成功运用。国内近年来对黄芪治疗糖尿病肾脏损害的研究日益增多。临床资料显示无论在 DN 早期⁽¹¹⁾还是 DN 晚期⁽¹²⁾黄芪治疗都能够有效减少尿蛋白、延缓肾功能恶化,并有一定降糖作用⁽¹¹⁾。动物实验验证了黄芪减少 DN 尿蛋白排泄的作用,并证实此方面疗效与 ACEi 相似,而在降低糖尿病大鼠血糖和糖化血红蛋白方面优于 ACEi,二者在一些方面有协同作用⁽¹³⁾。黄芪对 DN 的治疗作用可能与其减轻糖代谢紊乱,减少糖基化产物有关,但其改善糖代谢的具体途径尚无研究报告。

2 延缓慢性进展性肾衰竭的作用

终末期肾脏疾患(ESRD)的防治一直是肾脏病界的重大课题。人们认识到许多肾脏疾病发展到一定阶段后无论原发疾患是否还存在,肾脏损伤都会不断进

展直至肾小球硬化和/或肾小管间质纤维化。在引起 ESRD 的各种原发病中,慢性肾炎占首位。延缓和阻断以慢性肾炎为代表的慢性进展性肾脏损害是防治 ESRD 的关键。慢性肾炎的中医病机是本虚标实,温补脾肾是整个病程中的施治原则,对于多数证型黄芪均为常用药;疾病演变过程中由于血水同源,湿邪郁久,阻塞脉道,影响气机,往往出现瘀血,而瘀血是病变持续发展的重要因素,早期使用补血活血的当归等药物进行活血化瘀治疗有利于控制疾病进展。

近年的临床资料均显示黄芪当归治疗可以改善慢性肾炎患者的一般状况,在一段时间内稳定肾功能^[4,14]。但限于实验条件,这些研究都不是随机分组对照研究,观察例数少,也没有病理学资料,观察时间仅为一个月到几个月,相对于慢性肾炎数年至数十年的病程很难反应疾病发展的本质。动物试验在这些方面较易控制,作出了不少贡献。有报道黄芪可以减轻肾部分切除导致的大鼠轻、中度肾衰^[15];以黄芪为主药的益肾降脂汤对腺嘌呤引起的大鼠慢性肾衰也有治疗作用^[16]。我科采用慢性氨基核苷嘌呤霉素肾病模型应用黄芪当归治疗,经 12 周观察,对照组在长期大量蛋白尿后出现明显肾小球硬化,黄芪当归治疗能够显著降低血清尿素氮水平,肾脏病理半定量形态学分析显示肾功能的改善与肾小球硬化指数降低相一致,免疫组化研究结果证明Ⅲ型胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白、纤维粘连蛋白等细胞外基质在肾小球内聚积减少^[7]。在新近完成的一项研究中,我们进一步观察了黄芪当归治疗对与肾功能关系更为密切的肾小管间质损伤的影响,并以目前公认具有肾脏保护作用的 ACEi 作为阳性对照。结果显示黄芪当归能明显减轻肾小管间质损伤,其肾脏保护作用与 ACEi 类似^[17]。这些研究为黄芪当归治疗慢性进展性肾病提供了科学、客观的证据。

黄芪当归改善肾脏疾患中蛋白质、脂质和糖代谢紊乱,减少尿蛋白无疑参与了其肾脏保护作用。国内学者还从其他多个角度探讨了黄芪当归延缓慢性肾脏损害的机制,主要包括以下几个方面:

2.1 黄芪当归对机体的免疫调节作用 人类肾小球肾炎免疫学发病机制已得到广泛认可。黄芪补气、当归活血补血,现代医学认为中医学的“元气”与机体免疫功能有关,因此,黄芪当归对免疫系统影响的研究开展较早。动物实验中黄芪和/或当归能够明显促进中性粒细胞趋化运动,减少 T 抑制细胞,增加 IL-2 等免疫调节因子生成,从而提高机体免疫力^[18]。值得一提的是黄芪对免疫系统具有双向调节作用,能使紊乱的免疫功能恢复有序,这对治疗肾脏疾病尤其有利。

在慢性肾炎患者中的研究同样发现黄芪能够改变 T 淋巴细胞亚群比例,下调 T_s 细胞,提高自然杀伤细胞活性^[19],对体液免疫也有一定调节作用^[4]。黄芪当归改善肾病患者异常的免疫功能的作用可能参与其肾脏保护机制。

2.2 黄芪当归对血液流变学的影响 瘀血既是肾脏疾病进程中逐渐形成的病理产物,同时又是一个致病因素,长期作用于机体使病机复杂化,迁延难愈。大量病理实验证明:毛细血管内皮细胞增生、血小板聚集、微血栓生成、纤维蛋白渗出,最终新月体形成均与瘀血有关。研究表明黄芪当归在体外对正常人及大鼠的血小板聚集均有显著的抑制作用,还有较好的促解聚作用^[20]。进一步研究发现黄芪当归在体内对大鼠血小板聚集也有抑制作用,且当 1:1 配伍时此作用更强,有明显协同作用^[21]。二者对血小板聚集的抑制作用可能涉及其抑制血小板钙调蛋白活性,导致血小板磷酸二酯酶活化减少,cAMP 降解减慢,血小板内 cAMP/cGMP 比值升高^[21];以及血浆前列腺素 I₂ (PGI₂) 浓度增加,血栓素 A₂ (TXA₂) 浓度降低^[22]。红细胞膜的流动性与红细胞变形性、氧弥散等功能密切相关,据报道黄芪当归能显著增加小鼠红细胞膜流动性,而且当 1:1 配伍时疗效明显好于 5:1 和 1:2 配伍^[22]。近来,一项在慢性肾炎患者中的研究证明黄芪能够有效降低全血比粘度和红细胞变形指数。可见,黄芪当归通过保护红细胞变形能力、抑制血小板聚集,改善肾炎患者血液流变性的异常,延缓肾功能衰竭的发展。

2.3 黄芪当归减轻氧自由基损伤的作用 自由基损伤是慢性肾炎中肾组织细胞受损的机理之一。黄芪具有肯定的抗自由基作用,体外实验显示黄芪 3 种提取成分对 O₂⁻ 和 ·OH 有良好的清除作用,其中黄芪总黄酮的作用最佳^[23];黄芪含有丰富的硒,后者可以与体内超氧化物歧化酶(SOD)结合,提高其活性。动物实验证实黄芪通过降低氧自由基生成或直接使其失活,减轻了阿霉素肾病大鼠肾脏的损害^[24]。临床观察也发现肾病患者使用黄芪后红细胞 SOD 活性明显增加,脂质过氧化产物丙二醛显著减少,此变化与临床症状改善相平行^[25]。当归清除自由基的作用近年也已证实,其主要抗自由基成分是阿魏酸钠^[26]。黄芪当归合剂体外给药,对温浴及 Fe²⁺ 作用下小鼠肝匀浆过氧化脂质的生成均有明显的抑制作用;灌胃给药亦能显著降低小鼠肝组织中过氧化脂质的含量^[27]。所以,黄芪当归及二者配伍均有抗氧化自由基作用,可以减轻肾组织细胞在缺血、缺氧和炎症反应时的损伤。

2.4 黄芪当归抑制炎症因子、减少纤维生成的作用 肾脏疾病慢性迁延,在肾脏局部表现为肾脏固有细胞和浸润的炎症细胞通过多种炎症因子交互作用。转移生长因子 β_1 (TGF β_1) 是最重要的炎症因子,它能促进多种细胞产生细胞外基质,同时抑制其降解。我科的工作证实在肾脏慢性纤维化过程中 TGF β_1 在受损肾小管上皮细胞高表达,黄芪当归治疗可以有效地降低 TGF β_1 表达量,进而减少细胞外基质聚积⁽²⁸⁾。另有学者在大鼠糖尿病肾病模型中也证实黄芪能抑制 TGF β_1 的高表达,并发现若与 ACEi 合用此作用可增强⁽²⁹⁾。在随后的研究中,我们进一步证实了黄芪当归可以减少单核/巨噬细胞在肾间质的浸润,减轻肾小管间质损伤,也能抑制系膜细胞和间质成纤维细胞活化、转型,减少细胞外基质分泌⁽¹⁷⁾。

可见,黄芪当归能够从多个环节阻断慢性肾脏疾病进展,延缓纤维化进程,其作用机理是复杂而多方面的,仅从有限的已知因子入手的研究尚未能全面阐明黄芪当归的作用本质。事实上疾病的发生、发展以及药物治疗过程中,会出现多种基因表达水平的改变,尽可能全面地分析这些表达发生改变的基因有助于揭示疾病病理生理过程及药物疗效的分子机制。我科最近一项研究中⁽³⁰⁾ 利用 mRNA 差异显示方法初步分离、鉴定了一个和黄芪当归肾脏保护作用相关的基因,深入研究这个基因的功能有望为揭示黄芪当归的作用本质提供新的线索。

3 防治急性肾衰竭的作用

黄芪当归对急性肾衰竭(ARF)的防治作用研究相对较少,目前多限于急性肾小管坏死(ATN)的动物实验,但现有的研究结果提示二者在此领域也有广阔的应用前景。

在甘油致家兔 ARF 模型中单独使用黄芪⁽³¹⁾或当归⁽³²⁾均有效地降低了血清肌酐和尿素氮的上升幅度,肾组织损伤程度也明显减轻。在庆大霉素导致的急性肾小管坏死中黄芪和当归治疗也取得了一定疗效。我科利用急性缺血/再灌注肾损伤模型于缺血前^(33,34)开始给予黄芪当归治疗,发现可以降低血肌酐的升高幅度和病理损害。临床疗效目前仅见少数案例报道。

黄芪当归有效预防和治疗急性肾小管坏死的机理可能是多方面的:

黄芪能够增加体外培养的心肌细胞对缺糖缺氧的耐受力,这与其增加细胞膜的稳定性、保护线粒体和溶酶体的功能、降低线粒体耗氧量、上调细胞内乳酸脱氢酶水平,增加糖无氧酵解有关⁽³⁵⁾。黄芪多糖能够保护 RNA 酶抑制因子,对抗汞中毒引起的酶活力变化,提

高细胞自稳性⁽³⁶⁾。

自由基损伤在 ARF 发病中起重要作用。黄芪当归抗自由基作用也有利于减轻肾脏细胞损伤。动物实验证实当治疗 ATN 过程中血超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性升高,肾组织钙和丙二醛含量降低⁽³²⁾,黄芪治疗急性缺血心肌时也有类似变化。

肾内前列腺素系统的失调在发病初期和持续期起重要作用。由于 TXA₂/PGI₂ 平衡失调, TXA₂ 对入球小动脉的强烈收缩作用,使肾血浆流量进一步减少,肾小球滤过率(GFR)下降。而黄芪当归具有抑制 TXA₂ 产生和血小板聚集的作用,可以阻断此环节,改善肾脏的微循环。

我科的工作发现黄芪当归治疗后细胞内 MAPKs 信号转导通路中 c-jun 氨基末端激酶的活性显著增加,通过此通路一方面可能介导热休克蛋白的表达,减轻细胞损伤;另一方面可以传递增殖信号,促进小管上皮细胞损伤修复。后者已被证实⁽³³⁾。

综上所述,黄芪当归能够利尿消肿,改善肾病患者蛋白质、脂质和糖代谢紊乱,延缓慢性肾脏疾病进展,防治急性肾小管坏死,已被广泛运用于多种肾脏疾患。目前,其防治急、慢性肾功能衰竭的作用是研究热点,对其机制研究日趋深入。但也应看到其疗效还有待大规模临床研究证实,其有效成分也应进一步查明。

参 考 文 献

1. 邓祖藩,王叔咸. 中药在人和动物体内利尿作用的研究. 中华医学杂志 1961;41(1):7—11.
2. 樊淑玲,林善琰. 中药黄芪对肾病大鼠血浆蛋白、血脂及肾血流动力学的影响. 上海医学 1998;21(3):146—147.
3. 马骥,彭艾,陈靖,等. 黄芪对肾病综合征与充血性心力衰竭时血管加压素系统异常的不同改善作用. 中华肾病病杂志 1996;12(1):15—19.
4. 董德长,周令芳,侯国英,等. 北芪注射液治疗慢性肾炎对蛋白尿、肾功能及免疫功能的影响. 中西医结合杂志 1987;7(7):403—404.
5. 李丽英,于宏,潘缉圣,等. 黄芪与当归对肾病综合征患者总体蛋白质代谢的影响. 中华内科杂志 1995;34(10):670—672.
6. Liying Li, Menghua Chen, Tanjun Tong, et al. The molecular basis of Chinese herbs (Astragalus and Angelica) on increasing serum albumin synthesis in nephrotic rats. Nephrology 1998;4:1—6.
7. 鲁盈,李惊子,郑欣,等. 黄芪当归合剂对肾病综合征血清脂谱和肾小球硬化的影响. 中国中西医结合杂志 1997;17(8):478—480.
8. 李宁军,李惊子,辛岗,等. 黄芪当归合剂对肾病综合征鼠

- 脂蛋白脂酶和卵磷脂胆固醇酰基转移酶的影响. 中国中西医结合杂志 1999 ;1(8):484—486.
9. 俞 雷 李惊子 洪健美, 等. 黄芪当归合剂降低肾病综合征大鼠血脂机制的探讨. 中华肾脏病杂志 1999 ;15(6):337—339.
10. 王树立 李永德 赵 勤. 山楂、黄芪及刺五加对豚鼠胆固醇代谢的影响. 中西医结合杂志 1987 ;7(8):483—484.
11. 唐 骅 张国超. 黄芪注射液治疗早期糖尿病肾病蛋白尿的临床观察. 实用医学杂志 1998 ;14(9):688—689.
12. 马 洪 汪晓霞 施守勤, 等. 黄芪对糖尿病肾病血浆蛋白及尿蛋白作用的观察. 中国中西医结合杂志 1998 ;18(11):647.
13. 徐郁杰 张庆怡 吴青伟. 黄芪对糖尿病大鼠早期肾肥大和蛋白尿的影响. 上海第二医科大学学报 1997 ;17(5):357—359.
14. 王革新. 加减黄芪当归汤治疗慢性肾功能衰竭. 北京中医药大学学报 1997 ;20(6):67.
15. 陈佐芳 黄志勇 王以立, 等. 黄芪和辅酶 Q10 对肾衰动物作用的实验研究. 江苏医药 1989 ;15(1):12—14.
16. 周建燮 刘 锐 杨世兴. 益肾降脂汤对慢性肾功能衰竭的实验研究. 中国中西医结合杂志 1993 ;13(1):36.
17. 余 凌 张峻峰 李惊子, 等. 黄芪当归合剂防治肾病综合征鼠进行性肾小管间质损伤. 中华肾脏病杂志 2000 ;16(5):282—286.
18. 周 勇 严宣佐 徐 音, 等. 参芪注射液对气虚证小鼠免疫反应影响的实验研究. 中西医结合杂志 1989 ;9(5):286—288.
19. 赵小忠 刘辅仁. 黄芪、昆明山海棠对系统性红斑狼疮患者外周血自然杀伤细胞活性的调节. 中国中西医结合杂志 1992 ;12(11):669—671.
20. 许俊杰 孟庆棣. 当归补血汤对人大鼠血小板聚集性的影响. 中药药理与临床 1990 ;4(5):40—41.
21. 吴建新 蒋 莹 严永清. 黄芪、当归及其配伍对大鼠血小板聚集和血小板中 cAMP、cGMP 的影响. 中药药理与临床 1992 ;8(1):16—18.
22. 滕佳琳 邹积隆 王树荣, 等. 黄芪与当归药对配伍理论的实验研究. 山东中医学院学报 1992 ;16(1):14—16.
23. 汪德清 沈文梅 田亚平, 等. 黄芪的三处提取成分对氧自由基作用的影响. 中国药理学通报 1994 ;10(2):129—132.
24. 施 辉 钱桐荪 蒋季杰, 等. 补肾活血汤、黄芪治疗大鼠阿霉素肾病的研究. 南通医学院学报 1996 ;16(4):503—505.
25. 陈维飞 陈裕盛 陈 文, 等. 黄芪注射液配合泼尼松治疗肾病综合征 43 例临床观察. 中西医结合实用临床急救 1997 ;4(9):400—401.
26. 邢金龙 赵如意. 当归清除氧自由基及保护线粒体的作用. 中医药研究 1996 ;4(4):55—57.
27. 陈淑冰 孟华民 胡文尧. 当归补血汤抗自由基作用的研究. 中药药理与临床 1995 ;11(1):6—8.
28. 丁 伟 李惊子 邹万忠, 等. 黄芪当归合剂对肾病综合征鼠肾转化生长因子 β_1 的影响. 中华肾脏病杂志 1998 ;14(4):229—232.
29. 徐郁杰 张庆怡 陆 敏, 等. 黄芪对糖尿病大鼠肾皮质 TGF- β 表达的影响. 中华内分泌代谢杂志 1998 ;14(5):312—314.
30. 余 凌 王海燕 吕有勇, 等. 银染 mRNA 差异显示法分离黄芪当归肾脏保护作用相关基因. 中华内科杂志 2000 ;39(10):1—5.
31. 胡利发 俞天麟 贾正平. 黄芪及丹参对防治甘油致家兔急性肾功能衰竭的实验研究. 中华外科杂志 1996 ;34(5):311—314.
32. 郑鸿翱 陈少如 陈少刚, 等. 当归对急性肾小管坏死的防治作用及其机制. 中国病理生理杂志 1997 ;13(1):76—80.
33. 蔡 琪 李晓玫 王海燕. 黄芪当归合剂对大鼠急性缺血/再灌注肾损伤的保护及加速修复作用. 中国病理生理杂志 2000 ;16(6):527—530.
34. 盛梅笑 李惊子 王海燕, 等. 黄芪、当归对缺血再灌注大鼠肾损伤的治疗作用. 中国中西医结合杂志 2001 ;21(1):43—46.
35. 魏 然 陈晨华 董杰德, 等. 黄芪、人参增加人心肌细胞代谢的实验研究 1992 ;17(3):173—175.
36. 王道苑 张 卫 许帼英. 黄芪多糖对核糖核酸酶及其抑制因子平衡系统的保护作用. 中西医结合杂志 1987 ;7(2):93—95.