

枸杞黄颗粒延缓慢性肾脏病机制*

刘红^① 孙伟^{②△} 涂玥^① 於丙寅^①

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)已成为全球性危害公众健康的常见病和多发病^[1]。近年来,枸杞黄颗粒在临床上广泛应用于肿瘤^[2-4]、哮喘^[5]及小儿反复发作的呼吸道感染^[6]等免疫相关性疾病的治疗,并逐渐出现辅助治疗小儿原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome,PNS)的报道^[7-10]。基于其良好的疗效,国内许多学者开展了研究,观察其治疗成人肾脏病上是否也有同样的良效。

1 枸杞黄颗粒治疗慢性肾脏病临床药效学的研究

近年来,枸杞黄颗粒在CKD的临床治疗中得到广泛应用,包括PNS、IgA肾病、慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis,CGN)、过敏性紫癜性肾炎(allergic purpura nephritis,HSPN)等常见原发和继发性CKD。其临床疗效主要表现在改善CKD患者蛋白尿,减轻感染,防止复发及改善相应疾病的临床症状等方面。

中医认为,尿蛋白属中医学“精气”,“精微”范畴。肾脏封藏不固,脾失运化,精关失守,精微外溢,而形成蛋白尿^[11],可见脾肾两虚是其发病的根本。另外,CKD的发生、发展,又与外邪密切相关。肾是诸毒排出体外的主要器官,所以最易受风邪热毒的侵袭而受伤。卢富华^[12]认为,风夹热毒之邪侵袭使肾脏封藏失职,导致精微物质随尿液泄漏,伤及肾阴、肾气,则可出现血尿、蛋白尿。可见,本病基本病机是“脾肾两虚,风邪入络”,病性为虚实夹杂,本虚标实,脏腑功能失调与病邪稽留并存。中医理论“本虚与外邪”与现代医学的“免疫失衡”有极强的相关性。西医则认为,CKD的发病机制可能与体液免疫的亢进或某些细胞免疫功能的不足导致的免疫失衡有关。肾病综合征(nephrotic syndrome,NS)患者机体存在免疫功能紊乱及组织炎症反应和损伤,并伴有高凝、微血管病变和血栓形成,治疗上除了免疫抑制外,免疫促进剂与调节剂也均是可取的治疗药物,联合用药及中西药结合治疗可提高疾病的缓解率、巩固疗效、减少复发和减轻副作用。

枸杞黄是近年来临床应用较广的免疫调节剂,在治疗小儿免疫性的肾脏病中显示出了其独特疗效。张波等^[10]将67例PNS患儿分为泼尼松联合枸杞黄颗粒治疗组(枸杞黄组)35例,单纯泼尼松治疗组(激素组)32例,经对比发现,枸杞黄颗粒可能具有通过降低IL-18的致炎作用,增强IL-10的抑炎作用,并上调IL-10,调节Th1/Th2平衡,从而减少PNS患儿感染及复发的功效。赵成广等^[13]通过临床观察,发现枸杞黄颗粒辅助泼尼松治疗可通过提高PNS患儿外周血单核细胞中CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T调节细胞的数量,下调IL-10而发挥对PNS患儿的免疫调节作用。吴玉斌等^[14]临床观察发现,枸杞黄颗粒可提高NK杀伤细胞和T辅助淋巴细胞活性,降低B细胞活

性,达到辅助治疗PNS,并通过降低TNF- α ,IL-18水平,升高IL-10,减轻炎症反应,减少感染及复发率而达到降低尿蛋白。

也有学者通过临床研究^[9,15]采用激素联合枸杞黄颗粒治疗及单独服用激素治疗,发现枸杞黄颗粒主要是通过调节细胞免疫及体液免疫,有效预防感染性合并症及复发率而达到对婴幼儿PNS的辅助治疗作用,且副反应轻微。另有研究表明^[7,8]枸杞黄颗粒通过加快蛋白尿转阴及水肿的消退,减少蛋白排出,提高血清白蛋白水平,增强抵抗力,调节免疫,减少感染发生率等,进而增强激素疗效改善预后。

HSPN的发病有细胞因子与为症介质的参与,王娜等^[16]观察枸杞黄颗粒对HSPN患儿血清T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺以及CD4/CD8⁺)的影响,发现枸杞黄颗粒作为治疗HSPN的辅助药物,主要是通过改善HSPN发病中T细胞免疫功能的紊乱,并且副作用小。

2 枸杞黄颗粒治疗慢性肾脏病药理机制的研究

2.1 调节免疫反应 细胞免疫和体液免疫参与大多数CKD的发病。前者免疫机制主要指T细胞在肾脏免疫损伤中的参与及其在肾源性免疫反应中的调节作用;后者主要是组织内原位免疫复合物形成、循环免疫复合物沉积、补体活化及其对免疫复合物、凋亡细胞的清除等^[17]。PNS是儿童较常见的肾脏疾病,多数研究认为与免疫功能紊乱有关,尤其是Th1/Th2及细胞因子的紊乱。因此,调节免疫功能在治疗PNS过程中显得尤为重要。

有研究^[18]通过建立小鼠迟发型变态反应模型,观察枸杞黄颗粒的免疫调节功能。结果显示,枸杞黄颗粒不仅可明显提高巨噬细胞吞噬功能,而且在2~8g/kg范围内对环磷酰胺所致增高或低下的细胞和体液免疫异常改变均有明显调节作用,并能使T、B淋巴细胞增殖能力和IgM、IgG含量维持近正常水平。说明枸杞黄不仅可促进非特异性免疫功能,而且对异常改变的细胞和体液免疫反应具有明显调节作用。

2.2 减轻炎症损伤 肾组织的炎症反应及其相关的组织损伤,如肾小球硬化和肾间质纤维化是导致CKD患者进展至终末期肾病的重要因素。炎症细胞,包括巨噬细胞(macrophage, M Φ)、T淋巴细胞等被激活后,炎症细胞因子和炎症介质的产生和表达增加,浸润肾小球和肾间质,加剧肾小球损伤^[19]。多种细胞因子,包括炎症及免疫反应的调节因子TNF- α 等,促炎因子白细胞介素IL-4、IL-18等,抑炎因子IL-2、IL-10等在肾小球疾病的进展和病理损伤中起着重要作用。因此,减轻炎症损伤在治疗CKD过程中显得尤为重要。

王紫等^[20]借助IgA肾病模型,发现经枸杞黄颗粒治疗后,血清IL-2、INF- γ 及INF- γ /IL-4的分泌升高,IL-4及总

* 本课题为江苏省高校优势学科和国家中医药管理局重点学科建设工程项目

① 南京中医药大学第一临床医学院(南京 210029)

② 江苏省中医院肾内科(南京 210029)

△ 通讯作者

IgA 分泌下降。作者推测 槐杞黄颗粒对免疫系统的多重调节机制可能与其上调 IL-2、INF- γ 表达以及下调 IL-4 表达, 纠正 Th1/Th2 失衡的作用密切相关。薛茹等^[21]通过观察炎症因子 IL-17 在阿霉素肾病小鼠肾小球硬化进程中表达情况, 发现经槐杞黄颗粒治疗后, 小鼠 24 h 尿蛋白明显降低、血清白蛋白升高、肾组织 IL-17 表达明显降低及肾功能损害程度减轻。作者认为 槐杞黄可能通过降低阿霉素肾病小鼠肾组织 IL-17 表达, 减轻肾脏局部炎症反应, 发挥肾脏起保护作用。

有研究^[22]通过建立大鼠抗 Thy1.1 系膜增生性肾小球肾炎模型, 发现槐杞黄颗粒复方制剂能阻止该模型大鼠病情的进一步发展, 治疗组的间质中炎性细胞浸润程度较模型组明显下降, 证实槐杞黄颗粒复方制剂对该模型具有确切的保护作用, 肾组织内 TGF- β_1 和 MCP-1 的含量均明显减少, 说明其具有很好的防治肾小球肾炎的作用。

2.3 保护肾小球足细胞 足细胞作为肾小球滤过屏障的重要组成部分, 其主要功能是维护肾小球滤过。临床上大多肾小球病变都表现出不同程度的蛋白尿, 并且都伴有不同程度的足细胞损伤^[23]。nephrin、podocin 作为足细胞骨架蛋白和间裂膜结构蛋白, 其表达对维护足细胞的形态和功能起着至关重要的作用。

孙雯等^[24]借助阿霉素肾病模型, 发现经槐杞黄颗粒治疗后, 蛋白尿明显减少, 光学显微镜下, 炎症细胞浸润较少, 电子显微镜下, 基底膜基本光滑均匀, 足突融合明显减轻; 且 nephrin、podocin mRNA 及蛋白表达均明显增加, 24 h 尿蛋白量与 nephrin mRNA 以及 nephrin 和 podocin 蛋白的表达呈负相关。作者推测 槐杞黄颗粒可通过上调裂孔隔膜上的 nephrin 及 podocin 的表达维持足细胞裂孔隔膜的完整性, 减轻肾小球滤过屏障的损伤, 降低尿蛋白漏出。

陆慧瑜等^[25]通过建立 IgA 肾病模型发现, 槐杞黄组与模型组相比, 肾小球 nephrin 表达量显著升高, 肾皮质 nephrin 及 podocin mRNA 的表达显著升高, 肾小球 nephrin 及 podocin 的不连续斑片状、团块状异常分布明显改善。作者推测, IgA 肾病大鼠肾组织 nephrin 及 podocin 出现表达变化及分布异常, 槐杞黄能使足细胞分子 nephrin 及 podocin 表达减少得到抑制, 其分布异常得到改善, 达到稳定肾小球分子和电荷屏障, 从而保持足突形态及功能, 减少尿蛋白。

2.4 减少肾小球系膜细胞增殖, 改善肾纤维化 肾小球系膜细胞作为肾脏的固有细胞, 是肾小球细胞外基质的重要来源。病理状态下, 缺氧、免疫应答、损伤等刺激导致炎性细胞浸润, 释放大量的趋化因子、细胞因子, 例如外源性 TGF- β_1 , 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等, 激活系膜细胞, 当系膜细胞数量适中时, 其发挥修复清除功能, 然而当其过度增殖, 细胞外基质合成增加, 最后导致肾小球硬化, 进而发展为肾纤维化^[26]。

王紫等^[27]借助 TGF- β_1 系膜细胞增殖模型, 结果发现 槐杞黄对 TGF- β_1 诱导的细胞增殖起抑制作用, 且浓度越高, 抑制效应越强, 同时能明显下调 CTGF 蛋白的表达, 抑制系膜细胞增殖, 减轻 TGF- β_1 所致肾纤维化程度。陈瑜等^[28]通过建立小鼠 IgA 肾病模型, 结果显示, 经槐杞黄治疗后, 小鼠肾小球系膜细胞增生和系膜基质增多明显减轻。作者认为 槐杞黄可以通过减少肾小球系膜增生和 IgA 在肾小球的沉积, 从而达到治疗 IgA 肾病的目的。

槐杞黄颗粒是由槐耳菌质配伍枸杞子、黄精而制成的颗粒剂。槐耳(*trametes robiniphila murr*), 中药名槐栓菌^[4, 29], 是至今已有 1 500 余年入药史的重要药用真菌, 主要成分为槐耳菌质, 重要活性成分是从中提取的多糖蛋白(P-ST), 由 6 种单糖, 18 种氨基酸组成; 其清膏、多糖及 P-ST 有抑瘤与延长生命作用。研究发现 槐耳有非常明显的促进巨噬细胞功能作用, 能增强溶菌酶活性, 激活巨噬细胞、中性粒细胞, 促进 T 细胞分裂、增殖、成熟、活化, 调整 Th/Ts 比例, 能内源性诱导产生 IFN- α , INF- γ , 刺激产生 IL-2 等淋巴因子, 诱导产生细胞因子, 进而激活相关免疫细胞^[10]。从《肘后方》历至明《本草纲目》等史书均有记载, 其味苦辛无毒, 能“治风”、“破血”、“益力”^[30]。在产地民间槐耳多用以治疗癌症和炎症。

枸杞子味甘、性平、归肝、肾经, 具有滋补肝肾、益精明目、润肺止咳、延缓衰老等功效, 不仅对非特异性免疫和特异性免疫系统有调节作用, 而且还有抗氧化、抗衰老、降血脂、降血压、抗肿瘤、抗诱变等作用^[31]。研究表明枸杞对 T 淋巴细胞增殖和亚群稳定有调节作用, 老年人服用枸杞制剂后, 淋巴细胞应答能力增强 3.28 倍。王玲等^[32]报道枸杞多糖能使照射所致的小鼠 B 淋巴细胞对有丝分裂原诱导的反应性恢复。

黄精为百合科植物滇黄精、黄精或多花黄精的根茎, 味甘, 性平, 具有养阴、健脾、补气、补肾润肺等功效^[33]。其化学成分主要包括黄精多糖、甾体皂苷、萜醌类化合物、生物碱、强心苷、木脂素、维生素和多种对人体有用的氨基酸等活性成分^[34]。现代药理学研究证明, 黄精具有增强免疫、抗病毒、抗炎、降低血脂、血糖, 延缓衰老等多种药理作用^[35]。黄精多糖能够增强免疫功能^[36]。

槐耳偏于治风、破血、益力, 枸杞子偏于滋阴, 而黄精气阴并补。三药相合, 补气而不致滞气, 养阴而不过于滋腻。槐杞黄颗粒有健脾补肾、滋阴益气、祛邪和络的作用, 是针对气阴两虚兼有外邪证型所制定的中成药, 药理作用具有调节免疫、抗炎、抗凝改善循环、保护肾脏等功效。

综上所述, 槐杞黄颗粒治疗 CKD 的机制, 中医认为其主要是通过健脾补肾、滋阴益气、祛邪和络, 西医认为其主要是通过调节免疫及减轻炎症反应, 保护肾脏固有细胞, 改善肾纤维化等, 从而达到治疗慢性肾脏病。国内学者有关槐杞黄颗粒临床药效学的研究主要是针对 PNS、IgA 肾病、CGN、HSPS 等常见原发和继发性 CKD。其临床疗效主要表现在改善 CKD 患者蛋白尿, 减轻感染, 防止复发及改善相应疾病的临床症状等方面。槐杞黄颗粒治疗 CKD 的药理机制包括调节免疫反应、减轻炎症损伤、保护足细胞, 改善肾纤维化等。随着槐杞黄颗粒在肾脏病领域药理机制研究方面的不断扩大, 我们也必须把握几个重点: (1) 人类 CKD 的临床特征和病理变化在动物模型上必须能够比较准确地被模拟出。(2) 为了更好的揭示槐杞黄可能的机制, 首先必须借助体内实验说明槐杞黄颗粒疗效。(3) 在揭示槐杞黄颗粒对炎症细胞及其炎症介质作用和免疫调节的基础上, 还要进一步阐明其对肾组织相关信号通路的影响。并且 NS 是一个免疫性疾病, 目前治疗首选药物仍是糖皮质激素^[37], 而长期服用激素, 虽然可以抑制机体异常免疫, 但另一方面也损伤了人体的正常免疫功能, 机体防御力降低, 感染机会增加, 而感染又是 NS 的常见并发症, 也是导致 NS 病情反复、复发和死亡的主要原因。因此, 在应用激素治疗 NS 的同时加用免疫调节剂, 可以在一定程度上调节免疫力、减少感染、从而

减少肾病复发。槐杞黄作为一种中成药,免疫调节有效,不良反应少,不失为 NS 患者的一个良好的辅助治疗药物。另外,研究槐杞黄颗粒及其拆方在免疫性肾病过程中对细胞免疫的调节作用,揭示其机制,对中药单体成分的研发及应用扩展也将起到推动作用。

参 考 文 献

- Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *The Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- 陈莉,李德生,陆正鑫,等.槐耳清膏在肝癌治疗中的抑癌研究. *现代中西医结合杂志*, 2003, 12(22): 2399-2401.
- 季德林,麦大海.槐耳颗粒对胃癌术后同步化疗患者生存质量和免疫功能的影响. *中国肿瘤*, 2010(1): 73-76.
- 李保庆,李勇,王其彰,等.槐耳颗粒对食管癌细胞凋亡及免疫功能的影响. *中国肿瘤*, 2003(12): 68-69.
- 梁鹏,彭韶,杨李,等.支气管哮喘患儿血 Th17 细胞变化及槐杞黄颗粒的干预作用. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(16): 1236-1238.
- 宋敏.槐杞黄颗粒治疗小儿反复呼吸道感染恢复期疗效观察. *吉林中医药*, 2010, 30(8): 690-691.
- 冯仕品,谢敏,王莉,等.槐杞黄颗粒联合糖皮质激素治疗小儿原发性肾病综合征的临床研究. *四川医学*, 2011, 32(12): 1870-1872.
- 唐学兵,赵波,黄高贵,等.槐杞黄颗粒对儿童原发性肾病综合征免疫功能的影响. *云南中医中药杂志*, 2011, 32(11): 29.
- 王筱雯,栾江威,李弢,等.槐杞黄颗粒对婴幼儿肾病复发的影响及作用机制的临床研究. *湖北中医药大学学报*, 2011, 13(4): 21-22.
- 张波,倪宁,吴玉斌.原发性肾病综合征患儿槐杞黄颗粒治疗前后血清细胞因子变化的研究. *中国实用儿科杂志*, 2010, 24(1): 33-36.
- 王昕.慢性肾炎从风论治探讨. *实用中医药杂志*, 2007, 23(3): 193.
- 卢富华.风、痰对肾小球疾病的影响. *江西中医学院学报*, 2009, 21(2): 21-22.
- 赵成广,杨永昌,吴玉斌,等.槐杞黄颗粒辅助治疗儿童原发性肾病综合征前后 T 调节细胞及白细胞介素-10 的变化. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(11): 859-861.
- Wu Y. Huaier' Immunoregulation Effects in Recurrent Respiratory Tract The 8th Congress of Asia Pacific Association of Pediatric Allergy. *Respirology & Immunology* 2009.
- 戴路露,吴玉斌,吴惠颖.槐杞黄颗粒对原发性肾病综合征患儿免疫状态调节作用研究. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(6): 446-448.
- 王娜.槐杞黄颗粒对过敏性紫癜性肾炎的疗效观察. *河北医科大学:儿科学(硕士)*, 2012.
- Jefferson JA, Johnson RJ. Experimental mesangial proliferative glomerulonephritis (the anti-Thy-1.1 model). *Journal of nephrology*, 1999, 12(5): 297.
- 徐无为,陆正鑫.槐杞黄颗粒及其制备方法和制药用途. 2009-5-27.
- Papayianni A. Cytokines, growth factors, and other inflammatory mediators in glomerulonephritis. *Renal failure*, 1996, 18(5): 725-740.
- 王紫,陈瑜,罗军,等.槐杞黄干预小鼠 IgA 肾病模型的疗效观察以及机制探讨. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(11): 974-978.
- 薛茹. IL-17 介导原发性肾病综合征肾脏损害及槐杞黄肾脏保护作用的实验研究. *重庆医科大学*, 2012.
- 黄松明,张爱华,朱春华,等.槐杞黄颗粒复方制剂在治疗肾病中的应用. *中国专利: CN101623438*, 2010-1-13.
- Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney international*, 2006, 69(12): 2131-2147.
- 孙雯,朱智,俞建,等.槐杞黄颗粒对阿霉素肾病大鼠肾组织 nephrin 和 podocin 表达的影响. *中西医结合学报*, 2011, 9(5): 546-552.
- 陆慧瑜,张巧玲,蒋小云,等.槐杞黄对 IgA 肾病大鼠蛋白尿及肾组织 nephrin 及 podocin 的影响. *中华妇幼临床医学杂志*, 2009, 5(5): 458-465.
- Gomez-Guerrero C, Hernandez-Vargas P, Lopez-Franco O, et al. Mesangial cells and glomerular inflammation: from the pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy* 2005, 4(3): 341-351.
- 王紫.槐杞黄浸膏通过 smad2 依赖的转化生长因子 TGF- β_1 途径抑制大鼠系膜细胞增殖及 CTGF 合成. *华中科技大学:儿科学(硕士)*, 2011.
- 陈瑜.槐杞黄对小鼠 IgA 肾病的治疗作用及机制探讨. *华中科技大学:儿科学(硕士)*, 2010.
- 王建忠,程若川.槐耳的研制及临床应用. *井冈山医学学报*, 2003, 10(1): 15-16.
- 李时珍.皂荚.见: *本草纲目(下册)*.北京:人民卫生出版社, 1982.
- 周晶,李光华.枸杞的化学成分与药理作用研究综述. *辽宁中医药大学学报*, 2009, 11(6): 93-95.
- 王玲,杜守英.枸杞多糖的免疫调研究进展. *上海免疫学杂志*, 1995, 15(2): 118-120.
- 国家药典委员会. *中华人民共和国药典*.北京:中国医药科技出版社, 2010. 288.
- 庞玉新,赵致,袁媛,等.黄精的化学成分及药理作用. *山地农业生物学报*, 2003(6): 547-550.
- 徐凌,胡月琴.黄精研究状况概述. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35(3): 414-416.
- 张庭廷,夏晓凯,陈传平,等.黄精多糖的生物活性研究. *中国实验方剂学杂志*, 2006, 12(7): 42-45.
- 张亚莉,谭峰,冯学亮.原发性肾病综合征与免疫球蛋白的关系研究. *中国综合临床*, 2005, 21(5): 416-418.

(收稿:2014-06-01 修回:2014-07-04)