

黄芪及其有效成分治疗肾病综合征的研究进展

杜琳^{1*}, 赵阳²

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江附一儿童医院行为发育科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月29日

摘要

肾病综合征是多种原因导致的肾小球疾病, 临床常见且治疗复杂。中药在肾病综合征的治疗中有着不可替代的作用, 黄芪及其有效成分能够提高血浆白蛋白水平、降低血脂、减少蛋白尿、利尿消肿、抗凝血以及降低血栓形成的风险、减轻肾足细胞损伤、延缓肾间质纤维化以及减轻激素紊乱等多种作用, 具有较好的临床效果。

关键词

肾病综合征, 黄芪, 黄芪及其有效成分

Research Progress of Astragalus and Its Active Ingredients in the Treatment of Nephrotic Syndrome

Lin Du^{1*}, Yang Zhao²

¹School of Graduate, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Behavioral Development, Heilongjiang First Affiliated Children's Hospital, Harbin Heilongjiang

Received: Dec. 25th, 2023; accepted: Jan. 19th, 2024; published: Jan. 29th, 2024

Abstract

Nephrotic syndrome is a glomerular disease caused by many reasons, which is common in clinic and complicated in treatment. Traditional Chinese medicine has an irreplaceable role in the treatment of nephrotic syndrome. Astragalus and its active ingredients can increase plasma albumin level, lower

*通讯作者。

blood lipids, reduce proteinuria, diuretic and decongestive, anticoagulant and reduce the risk of thrombosis, reduce renal pedicle cell injury, enhance immunity, delay renal interstitial fibrosis and reduce hormonal disorders, etc., which has a good clinical effect.

Keywords

Nephrotic Syndrome, Astragalus, Astragalus and Its Active Ingredients

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 肾病综合征的概述

肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS)是由于肾小球滤过膜通透性增加,血浆中的白蛋白大量从尿中丢失引起的综合征,临床表现为大量的蛋白尿、低白蛋白血症、水肿和高脂血症,儿童和成人均可患病。临床上,我们将NS分为原发性和继发性。根据病理类型,原发性肾病综合征可分为微小病变型肾病、膜性肾病、系膜增生性肾小球肾炎、系膜毛细血管性肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化,继发性肾病综合征根据原发病可分为过敏性紫癜肾炎、系统性红斑狼疮肾炎、乙肝病毒相关性肾炎、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)等[1]。NS发病机制复杂多样,尚不完全清楚,诊断多依赖肾组织活检,且部分患者预后差,病情逐步进展为肾功能的损害,最终发展成终末期肾病,需要依靠肾脏替代治疗维持生命。

NS患者的肾功能受损导致血浆中功能蛋白的大量丢失,并降低血浆中脂蛋白酯酶和抗凝因子的含量,导致高脂血症、低白蛋白血症和高凝状态,严重影响患者的身体健康和生存质量。现代医学中,NS治疗药物以糖皮质激素及免疫抑制剂为主,虽疗效明显,但同时存在一系列的不良反应,如骨质疏松症、生长抑制、反复感染等。

NS在传统医学中归属为“水肿”“尿浊”“虚劳”等范畴,其病因为肺、脾、肾三脏功能不全,水液循环不畅、气血不畅。中医药在治疗NS上疗效突出,获得广泛认可。中医学以整体观念为指导,运用中药辨证施治以调节患者整体状态,减少激素的应用,在治疗NS方面具有提高疗效、降低复发率、缩短病程及减轻不良反应等优势[2]。

2. 黄芪及其有效成分的现代药理研究

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge.的干燥根。黄芪最早记载于《神农本草经》,记为“黄耆”,药用史已有2000多年,其味甘,性微温,归脾、肺经,具有补气健脾、益卫固表、利尿消肿等功效[3]。当前关于黄芪治疗肾脏疾病的研究较为系统,其主要含有多糖类、黄酮类、皂苷类、多种氨基酸、叶酸及硒、锌、铜等多种微量元素,有增强机体免疫功能、护肾、利尿、抗应激、抗氧化及抗菌等作用[4] [5] [6]。中药黄芪对肾病综合征的治疗可体现在多个环节和多个机制上。

黄芪多糖(Astragalus polysaccharide, APS)是黄芪的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化等作用。Zuo X等[7]在一项动物实验中发现APS能够上调肾组织中miR-16的表达水平,降低NF- κ B p65磷酸化水平和MDR1 mRNA、P-gp170蛋白水平,减轻阿霉素肾病大鼠肾组织炎症反应,从而发挥治疗的作用。魏

瑞贤等[8]通过实验发现, APS 通过调节 SUR2B/Kir6.1mRNA 的表达水平, 调控肾组织中钾离子稳态以及促进 NO 的释放以保障血管张力的维持, 降低 NT 蛋白以及血管内皮中 ET-1、vWF 的表达水平, 干预 NO-ONOO 氧化应激通路, 减轻降低应激损伤, 维持 DN 小鼠肾血管内皮的结构与功能的生理状态, 保护 DN 小鼠肾功能, 延缓 DN 病情进展。

黄芪总黄酮(total flavonoids of Astragali Radix, TFA)是从黄芪中分离出的一种黄酮类化合物, 具有体外和体内抗炎作用、免疫作用、抑制内质网应激等生物活性[9]。张王宁等[10]通过网络药理学分析得出 TFA 通过调节 AGE-RAGE、PI3K/Akt、VEGF、IL-17 和 MAPK 等信号通路来发挥治疗肾病综合征的作用。Zhang 等[11]采用生化方法和组织病理学研究相结合的方法, 利用大鼠模型研究黄芪中 TFA 对阿霉素诱导的肾病的保护作用, 多因素分析显示, TFA 可逆转 11 种受干扰代谢物。对基因表达(ACE、肾素、足蛋白)的调节作用表明, TFA 的抗肾病综合征作用也与保护肾脏滤过功能和调节血压有关。系统药理学分析揭示了 43 个 TFA 的潜在靶点, 提示 TFA 对肾病综合征的保护作用可能与免疫和肾素-血管紧张素系统的调节有关。

黄芪甲苷(Astragaloside, AS)是黄芪水提取物的主要化合物之一, 是一种环萜烷型三萜糖苷化学品。多项细胞和动物模型研究表明, AS 在心血管、肺、肾脏和大脑中具有强大的保护作用[12]。刘红等[13]研究证实 AS 能减少 DN 大鼠的蛋白尿, 这与肾间质细胞中 eIF2 α /PERK/IRE α 通路的负调控以及通过同源蛋白 C/EBP 缓解细胞凋亡有关。有研究证实, AS 能够减少 IL-1 β 、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白中的 mRNA 表达, 保护内皮细胞屏障, 抑制 JNK 通路的激活[14]。

黄芪富含微量元素硒, 不仅能提高机体清除抗原的能力, 改善肾小球基底膜的修复过程, 还能保护肾小球基底膜的机械屏障和电荷屏障免受氧化损伤, 降低膜的通透性, 减轻 NS 患者蛋白尿及低蛋白血症。提高血浆白蛋白浓度的作用不仅能减少尿中蛋白的流失, 还能调节基因转录水平, 增加肝脏合成蛋白以及促进肌肉合成蛋白。

黄芪能通过提高脂蛋白酯酶和卵磷脂胆固醇酰基转移酶的活性, 促进循环中载脂蛋白 β 、甘油三酯和胆固醇的分解和清除, 从而调节脂质代谢。黄芪还可以通过提高精氨酸加压素(AVP) V2 受体的量来增强 AVP 的敏感性, 改善肾脏集合管的重吸收功能, 进而抑制肾脏磷酸二酯酶 5 (PDE5)的活性及蛋白表达, 改善肾脏心房利钠肽(ANP)的抵抗, 最终达到利尿消肿的作用[6]。

诸多研究证实, 黄芪对 NS 有积极良好的治疗作用, 其可以通过抗炎反应、抑制氧化应激、抑制足细胞上皮-间质转化、减轻纤维化、调控线粒体自噬等作用来改善泌尿系统疾病[15][16]。在 NS 的治疗中, 黄芪及其有效成分能带来一系列益处, 包括提高血浆白蛋白水平、降低血脂、减少蛋白尿、利尿消肿、抗凝血以及降低血栓形成的风险、减轻肾足细胞损伤、延缓肾间质纤维化以及减轻激素紊乱等多种作用[17]。

3. 临床应用

黄芪在临床中广为应用, 临床在治疗 NS 方面黄芪常以中药复方的形式参与其中。张春艳等[18]观察加味黄芪六味地黄汤治疗原发性肾病综合症患者, 观察治疗前后 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、血脂、凝血等指标前后变化, 发现治疗组临床疗效及对 24 h 尿蛋白定量、胆固醇(Triglycerides, TC)、甘油三酯的改善情况优于对照组, 这表明黄芪复方能够实现肾小球系膜细胞增生的抑制, 将肾病综合征病情延缓, 阻断病情进展。刘运军[19]观察加味防己黄芪汤辅助治疗儿童肾病综合征, 发现治疗组的临床疗效、血浆 ALB 水平明显升高, 24 h 尿蛋白定量、血浆 TC 水平明显下降, 说明黄芪复方治疗 NS 患儿的尿蛋白、TC 水平, 纠正低蛋白血症, 改善肾功能等方面疗效显著。朱军[20]采用黄芪注射液治疗 NS 患者, 观察肾血流参数及肾损害相关血液指标的影响, 发现治疗组在 NS 患者中的疗效较好, 且可显著改善患者的肾血流参数及肾损害相关血液指标。

4. 小结

黄芪的用药史已有上千年, 作为 NS 的临床常用药, 可明显改善 NS 患者的临床症状, 目前, 国内外已有大量文献从多方位、多角度对黄芪及其有效成分展开充分研究, 相信在今后, 黄芪及其有效成分将更加广泛地应用于临床。

参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 477.
- [2] 谢新月, 周荣易, 丁中奥, 等. 基于 CiteSpace/VOSviewer 的中医药治疗肾病综合征现状及趋势可视化分析[J]. 中医药导报, 2023, 29(10): 136-142. <https://doi.org/10.13862/j.cn43-1446/r.2023.10.026>
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 315.
- [4] 马艳春, 胡建辉, 吴文轩, 等. 黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(4): 92-95.
- [5] 杨柳, 李爱平, 张王宁, 等. 黄芪及含黄芪经方在治疗肾病方面的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(14): 3419-3424.
- [6] 赵海鹰, 高丽华, 邢秀玲, 等. 黄芪注射液在肾脏疾病中的临床应用进展[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(8): 113-116.
- [7] Zuo, X., Bi, L. and Cao, H. (2022) Astragalus Polysaccharides Affects Multidrug Resistance Gene 1 and P-Glycoprotein 170 in Adriamycin Nephropathy Rats via Regulating microRNA-16/NF- κ B Axis. *Journal of Central South University (Medical Science)*, **47**, 26-34.
- [8] 魏瑞贤, 杨丽霞, 崔阳阳, 等. 黄芪多糖对糖尿病肾病小鼠肾组织血管内皮损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(21): 3130-3133.
- [9] 张瑞华, 张静文, 刘玲, 等. 黄芪及其有效组分药理作用与临床应用现状[J]. 陕西中医, 2021, 42(8): 1138-1141+1146.
- [10] 张王宁, 高耀, 李科, 等. 基于网络药理学的黄芪总黄酮治疗肾病综合征的机制研究[J]. 药学报, 2018, 53(9): 1429-1441.
- [11] Zhang, W.N., Li, A.P., Qi, Y.S., Qin, X.M. and Li, Z.Y. (2018) Metabolomics Coupled with System Pharmacology Reveal the Protective Effect of Total Flavonoids of Astragali Radix against Adriamycin-Induced Rat Nephropathy Model. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **158**, 128-136. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.05.045>
- [12] Zhang, J., Wu, C., Gao, L., Du, G. and Qin, X. (2020) Astragaloside IV Derived from *Astragalus membranaceus*: A Research Review on the Pharmacological Effects. *Advances in Pharmacology*, **87**, 89-112. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.08.002>
- [13] 刘红, 王增四, 高文, 等. 黄芪甲苷对 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾组织内质网应激及 CHOP 信号通道的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(13): 1318-1322. <https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2021.13.08>
- [14] You, L., Fang, Z., Shen, G., et al. (2019) Astragaloside IV Prevents High Glucose-Induced Cell Apoptosis and Inflammatory Reactions through Inhibition of the JNK Pathway in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 1603-1612. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9812>
- [15] 江远玲, 冯楠, 邵欣宇, 等. 黄芪的现代药理作用研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(5): 456-460+463.
- [16] 张文毅, 田升, 姜雅楠, 等. 防己黄芪汤治疗水肿的作用机制及研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(5): 1251-1255.
- [17] 王颖政, 牟悦, 张亚楠. 玉屏风散临床治疗肾病综合征的应用及机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(11): 158-161.
- [18] 张春艳, 骆俊文, 赵伟, 等. 加味黄芪六味地黄汤对原发性肾病综合征的影响[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(4): 30-32.
- [19] 刘运军. 加味防己黄芪汤辅助治疗儿童肾病综合征风水相搏证 40 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2023, 19(2): 56-60.
- [20] 朱军. 黄芪注射液对肾病综合征患者肾血流参数及肾损害相关血液指标的影响[J]. 中国医学创新, 2022, 19(30): 74-78.