

基于大黄不同炮制方法和煎煮时间治疗慢性肾衰竭患者的理论探讨

巴元明^{1,3} 胡刚明² 王林群² 李玉婷² 刘静琰² 艾中柱²

(1 湖北省中医院, 武汉, 430061; 2 湖北中医药大学, 武汉, 430065; 3 湖北省中医药研究院, 武汉, 430074)

摘要 中药大黄在慢性肾衰竭(CRF)患者的治疗中发挥着重要的作用,能有效延缓肾脏病的进展。通过讨论大黄通腑降浊在慢性肾衰竭的运用,探讨大黄治疗 CRF 的作用机制,大黄不同炮制方法和煎煮时间对有效成分及功效的影响,名老中医使用大黄治疗 CRF 的经验,大黄对 CRF 肾小球硬化信号通路的影响。生大黄、熟大黄、酒大黄、大黄炭哪一种是治疗 CRF 的最佳药物;不同炮制方法和煎煮时间对大黄有效成分的影响;煎煮多长时间才能发挥最大疗效;大黄治疗 CRF 的作用机制。现研究大黄不同炮制品不同煎煮时间有效成分的变化规律和大黄不同炮制品不同煎煮时间对 CRF 大鼠转化生长因子- β_1 /PI3K/Akt 信号旁路的影响,为大黄的临床应用提供理论依据。

关键词 大黄;炮制;煎煮;肾功能;慢性肾衰竭;转化生长因子- β_1 ;经验

Theoretical Study on Treatment of Chronic Renal Failure Based on Different Processing Methods and Decocting Time of Radix et Rhizoma Rhei

Ba Yuanming^{1,3}, Hu Gangming², Wang Linqun², Li Yuting², Liu Jingyan², Ai Zhongzhu²

(1 Hubei Provincial Traditional Chinese Medical Hospital, Wuhan 430061, China; 2 Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 3 Hubei Institute of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430074, China)

Abstract Radix et Rhizoma Rhei plays an important role in the treatment of chronic renal failure (CRF), which can effectively delay the progress of kidney disease. The aim of this paper is to discuss the application of Radix et Rhizoma Rhei's catharsis and descending the turbid in CRF, action mechanism of Radix et Rhizoma Rhei in treating CRF, the effects of different processing methods and decocting time of Radix et Rhizoma Rhei on active ingredients and efficacy, experience of famous TCM doctors in treating CRF with Radix et Rhizoma Rhei, effects of Radix et Rhizoma Rhei on CRF glomerulosclerosis signal pathway. Several questions were found: raw Radix et Rhizoma Rhei, Rehmanniae Radix Praeparata, wine processed Radix et Rhizoma Rhei and stir-fried Radix et Rhizoma Rhei, which is the best herb for the treatment of CRF? What is the effect of different processing methods and decocting time on the effective components of Radix et Rhizoma Rhei? How long does decocting take to get the best effect? What is the mechanism of Radix et Rhizoma Rhei in the treatment of CRF? This paper is intended to study the change rule of effective components in different processed products of Radix et Rhizoma Rhei and the influence of different decocting time of Radix et Rhizoma Rhei on the TGF- β_1 /PI3K/Akt signaling pathway of CRF rats, hoping to provide a theoretical basis for clinical application of Radix et Rhizoma Rhei.

Key Words Radix et Rhizoma Rhei; Different processing methods; Different decocting time; Chronic renal failure; Experience; Renal function; TGF- β_1 ; PI3k; Akt

中图分类号:R283 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.068

慢性肾衰竭(Chronic Renal Failure, CRF)是慢性肾脏疾病发展到一定阶段的结果,临床表现为毒性代谢产物的潴留,水、电解质、酸碱平衡紊乱,以及全身多系统脏器的损害^[1]。美国国立卫生研究院的统计数据表明,慢性肾衰竭占美国患病人数的7%,却占医疗费用总数的24%^[2]。我国慢性肾脏病的流行病学调查显示,北京地区CKD患病率高达9.4%^[3]。如何有效地防治慢性肾衰竭是急需解决

的难题。目前尚无特效的治疗方法。中医中药在慢性病的防治方面有其独特的优势。中药大黄及大黄制剂在治疗慢性肾衰竭方面已取得较肯定的疗效,成为国内外学者研究的重点,其有效性在大量的现代医学研究中得到了充分的证实。

1 大黄通腑降浊在慢性肾衰竭的运用

慢性肾衰竭辨证属于中医“水肿”“癃闭”“肾风”“关格”“虚劳”范畴。主要病机特点为本虚标

实,虚实夹杂。脏腑阴阳气血虚损为其根本,以脾肾亏虚最为多见;浊毒、水饮、痰浊、瘀血相间为害。虚、毒、湿、瘀相杂,脾肾衰败,慢性肾衰竭以脾肾亏虚夹瘀浊贯穿疾病始终^[4]。通腑降浊是本病治疗的关键大法之一,大黄是使用频率最高的药物。循证医学研究表明大黄治疗慢性肾衰竭在降低血 Cr、BUN、纠正贫血和营养不良方面以及减轻临床症状有一定作用^[5]。无论在慢性肾衰竭各期,还是在单方、复方、内服、外用等方面均具有不可替代的作用^[6-7]。林丰夏等^[8]统计研究发现,中药通腑降浊治法治疗慢性肾衰竭的使用频率达到 52.05%,其中大黄的使用频率高达 95.89%。

2 大黄治疗慢性肾衰竭的作用机制

大黄始载于《神农本草经》,别名将军、川军、黄良、火参等,其“主下瘀血,血闭,寒热,破痼瘕积聚、留饮宿食,荡涤肠胃,推陈致新,通利水谷,调中化食,安和五脏”。以往研究认为大黄治疗慢性肾衰竭的原理主要是通过其泻下作用,使尿毒症毒素经肠道从大便排出。大黄的主要活性成分得到有效鉴定,目前随着药物化学及药理学的不断发展,研究表明大黄可以保护肾脏功能,有除泻下作用外的特殊机制。蒽醌类是大黄中研究最多的活性成分,主要分为游离型与结合型。主要组成分别为大黄酸,芦荟大黄素,土大黄素,大黄素甲醚,大黄酚以及大黄素葡萄糖苷,大黄酸葡萄糖苷,大黄酸苷等^[9-10]。大黄可以减少肠道摄取氨基酸,导致尿素减少,抑制蛋白质分解,使肝脏合成尿素减少。增加大便次数,促进肌酐和尿素从大小便排出^[11]。大黄可作用于体液免疫系统,排出体内的毒素,降低不良反应,同时也具有降脂、抗凝的作用;通过抗氧化作用能提高肾脏缺氧耐受。大黄治疗肾脏病的机制可能包括抑制肾脏转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 表达而减少细胞外基质的合成延缓肾脏纤维化,抑制 TNF- α 肾内合成与释放,抑制 IL-6、IL-1 等细胞因子分泌减轻免疫炎症反应^[12];抑制成纤维细胞的分裂增殖和通过促使 Cmyc 蛋白高水平表达,诱导细胞发生凋亡,延缓肾间质纤维化的进程;降低 Ang 诱导的型胶原表达而预防肾间质纤维化,并减轻肾小球高滤过状态^[13]。

3 大黄不同炮制方法对有效成分及功效的影响

根据《中华人民共和国药典》,现有的大黄的炮制品种有 20 余种^[14]。其中生大黄、熟大黄、酒大黄、大黄炭为现代临床最常用大黄炮制品种。历代医家十分重视对大黄的炮制研究,并注重对大黄炮制机制进行探讨。《伤寒杂病论》《雷公炮炙论》均

对大黄的炮制方法有不同的记载,主要体现在先煎,后煎,酒蒸,水蒸,煨,炒,生姜汁炙等炮制方法。元明清时期,对大黄的炮制有了进一步发展。如元代《汤液本草》提示,对于阳明经疾病使用大黄可以引药入经,这时候选用酒大黄,其他经疾病不适用酒大黄。明代《本草蒙荃》指出,治疗需要引药上行的疾病,需用制大黄时,建议使用酒制,取酒性挥发,其性炎上。清代《本草新编》建议,大黄性烈,走而不守,需要上行发挥作用时使用酒制,需要下行治疗疾病时,使用芒硝制;生用取效最快,需平稳调理疾病时,使用熟大黄;需要缓慢泻下时使用甘草制大黄。以上古人已发现生大黄较为峻烈,容易损伤脾胃;熟大黄力量平和。不同炮制方法的大黄,其作用侧重点不同;酒制大黄可以引药上行;芒硝制大黄可以引药下行;醋制、韭汁制大黄其活血化瘀作用明显增强^[15]。

大黄炮制后,其有效成分会发生明显的变化^[16-17]。因此,可出现不同的药理作用。使用生大黄则泻下作用强,使用制大黄则作用缓和。临床应用证实,制大黄仍有清热解毒、活血化瘀的功效,但对胃肠道的刺激作用明显减少;酒制大黄对于头面部及上焦的火热效果最佳,而大黄制炭则善于止血化瘀^[18],生大黄在清热解毒、泻下瘀滞等作用方面优于各种炮制大黄。现代部分药理研究表明,大黄的炮制品,其中主要成分蒽醌类衍生物的含量均减少约 3/5,而苷类成分含量几乎没有变化。大黄炭中蒽醌衍生物经炮制后减少 2/3 左右,番泻苷含量几乎检测不出,考虑大黄在高温下有效成分破坏较大^[19]。醋炒、酒炒大黄制品,鞣质含量分别减少 18%、50% 左右。大黄炭减少最多,多达 80%。主要活性成分大黄酸的含量,经酒制后也明显降低。中药炮制是传统中医的特色方法之一。炮制的目的在于减轻不良反应,增加疗效。而中药大黄功效较多,具有双向调节作用,常用于慢性肾衰竭的治疗。量大则泻,生用则降,体实者生用宜攻;量少则敛,酒制则升,体虚者宜制用攻补兼施。临床根据慢性肾衰竭患者的体质,并发症,不同的症状及证候,选用不同剂量的大黄及不同炮制方法的大黄。

4 大黄不同煎煮时间对有效成分及功效的影响

大黄的药物特性表现为因煎煮时间的长短而产生不同的功效^[20]。对大黄的不同煎煮方法的研究,是当期研究大黄的重点方向之一。现代医学一般都主张后下或轻煎。研究表明,大黄中蒽醌类、鞣质类成分含量的相对变化对大黄的止血作用有着较大的

影响,当鞣质类成分增多,蒽醌类成分减少时,止血作用增强,提示大黄发挥止血作用的主要化学成分是鞣质类和蒽醌类,二者的比例与大黄的止血作用密切相关^[21-22]。

生大黄经过长时间煎煮后,其中所含的蒽苷被水解成苷元,其泻下作用明显减弱。而且随着煎煮时间的延长,其中鞣质的含量越多;相应的泻下功效越来越弱,同时对胃肠的刺激作用就越小。因此,临床应用以泻下作用为主,以采用生大黄,且减少和除去鞣质为佳。研究证实,在一定时间内,生大黄5种游离蒽醌的总含量成正比上升;随后,呈缓慢下降趋势,煎煮时间临界点为20 min^[23]。研究显示,大黄总蒽醌高峰值在煎煮30 min时,而煎煮60 min时游离蒽醌达到最大值,15~30 min结合型蒽醌达到最高^[24]。因此,在慢性肾衰竭的治疗过程中,需要根据不同阶段及辨证类型,选用不同功效的大黄制剂,选择合适的煎煮时间,以发挥最好的疗效。

5 当代名老中医使用不同大黄炮制品治疗慢性肾衰竭的临床经验

第一届国医大师张琪^[25]、第二届国医大师张大同^[26]、第三届国医大师邹燕勤^[27]均认为浊毒是慢性肾衰竭的重要病机,善用大黄通腹泻浊。但未明言具体所选择大黄的炮制种类和煎煮时间。邵朝弟教授为国家级名老中医,我们在“十一·五”国家科技攻关计划—“邵朝弟临床经验、学术思想研究”的基础上,总结了邵朝弟的临床经验、学术思想,在优势病种慢性肾衰竭方面,邵朝弟教授提出了“固护胃气,通腑泄浊”的理论,主张内外合治,注重大黄的使用,利用循证医学的研究方法,进行了大黄等中药制剂保留灌肠治疗慢性肾衰竭的Meta分析。研究发现,以大黄为主的中药保留灌肠治疗慢性肾衰竭疗效显著,能有效降低BUN、UA,改善恶心、呕吐等症状。我们的临床研究发现制大黄短时间煎煮治疗慢性肾衰竭效果最佳。

6 大黄对慢性肾衰竭肾小球硬化信号通路的影响

现代研究显示,大黄的最主要活性成分为大黄酸、大黄素,目前为临床研究的热点。通过对梗阻性肾病模型的研究中得到证实,大黄酸可以不同程度抑制肾间质纤维化,保护残余肾功能,延缓肾衰竭的进展;同时可以下调 α -SMA和TGF- β_1 的表达^[28]。TGF- β_1 是一种重要的细胞因子,它通过控制细胞外基质(ECM)的合成与降解而促使肾脏的纤维化加剧^[29-30]。TGF- β_1 在肾脏炎症反应和纤维化的过程起着关键作用^[31]。轻度肾功能损害患者的TGF- β_1

水平高于正常人群^[32]。当前对大黄如何影响糖尿病肾病的机制研究较多,主要有几个方面,通过细胞实验显示,大黄可以同时抑制肾小球系膜细胞与肾小管上皮细胞的增殖、肥大;大黄可以减少糖尿病大鼠肾小球细胞外基质的产生^[33]。研究同时显示抑制肾脏TGF- β_1 表达、减少细胞外基质的合成而进一步延缓肾脏纤维化是大黄治疗肾脏病的细胞分子机制。大黄能减轻免疫炎症反应,是通过降低IL-6、IL-1等细胞因子分泌和抑制TNF- α 肾内合成与释放来完成^[34];不断诱导细胞凋亡的发生,减轻肾小球的高滤过状态,从而延缓肾间质纤维化的进展。

大黄酸可通过改善胰岛素抵抗及血脂代谢紊乱,减轻糖尿病大鼠肾脏的损伤,有效防治2型糖尿病肾病^[35]。大黄素能有效改善糖尿病肾病大鼠的肾功能,通过其对p38 MAPK信号通路及下调纤维连接蛋白的表达活化的抑制作用,抑制肾小球的纤维化及硬化^[36-37]。通过调整TNF- α 与IL-6的合成,大黄素能减少LPS诱导的TLR4表达,从而保护肾脏组织细胞,减少纤维化及硬化的产生^[38]。

7 小结

中药大黄在CRF的治疗中发挥着不可替代的作用,能有效延缓肾脏病的进展。各医家都是因需不同、因证不同而取效各异,充分体现了中医“辨证施治”和“辨证用药”的根本宗旨。

8 讨论

由于现代医务人员的用药习惯和中医学自身缺乏统一的量化标准,导致大黄相关的研究存在以下几个问题:生大黄、熟大黄、酒大黄、大黄炭哪一种是治疗CRF的最佳药物,不同炮制方法和煎煮时间对大黄的有效成分有何影响,煎煮多长时间才能发挥最大疗效,大黄治疗慢性肾衰竭的作用机制是什么?这些尚不清楚。基于此,我们拟通过探讨大黄不同炮制品不同煎煮时间有效成分的变化规律及其对小鼠泻下、胃排空、肠推进及Na⁺-K⁺-ATP酶和CRF大鼠TGF- β_1 /PI3K/Akt信号旁路的影响,为大黄的临床应用提供理论依据。

参考文献

- [1]葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:524.
- [2]Stevens LA,Levey AS. Measurement of kidney function[J]. Med Clin North Am,2005,89(3):457-473.
- [3]张路霞,左力,徐国宾,等.北京市石景山地区中老年人人群中慢性肾脏病的流行病学研究[J].中华肾脏病杂志,2006,22(2):67-71.
- [4]彭书磊,冯建华.健脾补肾降浊汤联合大黄排毒汤灌肠治疗慢性

- 肾衰竭临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(6): 542-543.
- [5] 李孜, 卿平, 冀玲, 等. 大黄治疗慢性肾功能衰竭的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(7): 468-473.
- [6] 徐震宇, 王怡. 大黄不同给药方式治疗慢性肾功能衰竭的研究概况[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(7): 539-541.
- [7] 周攀, 陆海娜, 康桂芹, 等. 大黄附子汤高位结肠透析治疗慢性肾衰竭合并高尿酸血症患者 30 例的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(10): 907-908.
- [8] 林丰夏, 雷彩云, 丁陈陈, 等. 中医治疗慢性肾衰竭用药规律探析[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(5): 8-14.
- [9] Hu B, Zhang H, Meng X, et al. Aloe-emodin from rhubarb (*Rheum rhabarbarum*) inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW264. 7 macrophages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(3): 846-853.
- [10] 王花. 大黄芒硝外敷在肥胖患者腹部切口愈合中的疗效观察[J]. 潍坊医学院学报, 2013, 35(6): 478-479.
- [11] 陶巍, 王晶. 大黄温阳活血灌肠方与高位全结肠透析联合温阳救逆降浊汤治疗肾阳虚衰型慢性肾衰竭随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(3): 59-61.
- [12] 郭啸华, 刘志红, 戴春筭, 等. 大黄酸抑制 TGF- β_1 诱导的肾小管上皮细胞肥大及细胞外基质产生[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2001, 10(2): 101-105.
- [13] 毕礼明, 高峻, 朱冬云, 等. 中医治疗慢性肾衰竭高磷血症研究认识[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(3): 425-427, 431.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015 年版)[M]. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 23-24.
- [15] 马光宇. 大黄的炮制历史沿革及方法初探[J]. 商品与质量, 2016, 23(5): 164-164, 165.
- [16] 胡新颖. 浅谈大黄及其炮制品的制备和临床应用[J]. 医学信息, 2015, 28(7): 300.
- [17] 张怀阳, 张丹阳. 大黄不同炮制品的临床应用[J]. 医学信息(中旬刊), 2011, 24(9): 4960-4961.
- [18] 杨伟鹏, 王怡薇, 王彦礼, 等. 不同炮制方法对大黄泻下、解热、抗炎作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 117-119.
- [19] 王友. 大黄炮制的历史沿革、作用及应用[J]. 中国医药导报, 2007, 4(21): 93-94.
- [20] 孔祥亮, 何新慧, 王育龙. 质疑大黄“后下”[J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 91-92.
- [21] 朱诗塔, 雷鹏, 李新中, 等. 掌叶大黄不同炮制品指纹图谱与其止血作用的灰关联度分析[J]. 中南药学, 2009, 7(1): 55-58.
- [22] 刘瑞霞, 崔立建, 齐文杰, 等. 中药大黄治疗器官微循环障碍的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2014(22): 1918-1920.
- [23] 刘永涛, 张红, 葛尔宁. 煎煮时间对生大黄中五种游离蒽醌的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 32(5): 670-672.
- [24] 刘刚彦, 叶强, 余葱葱, 等. 煎煮时间对大黄蒽醌类成分的影响研究[J]. 陕西中医学院学报, 2011, 34(2): 79-81.
- [25] 曹田梅, 张李兴. 国医大师张琪运用解毒活血汤治疗肾衰竭经验[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(1): 39-40.
- [26] 张勉之. 张大宁诊治慢性肾功能衰竭的思路与方法[J]. 中医杂志, 2007, 48(9): 846-848.
- [27] 朱晓雷, 仲昱. 邹燕勤治疗慢性肾衰竭之孟河学术思想探讨[J]. 江苏中医药, 2016, 48(2): 20-22.
- [28] He D, Lee L, Yang J, et al. Preventive effects and mechanisms of rhein on renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(8): 1219-1226.
- [29] Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, et al. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2007, 12(3): 210-215.
- [30] Phillips A. The role of proximal tubular cells in interstitial fibrosis: understanding TGF- β 1[J]. *Chang Gung Med J*, 2007, 30(1): 2-6.
- [31] Meng XM, Huang XR, Xiao J, et al. Disruption of Smad4 impairs TGF- β /Smad3 and Smad7 transcriptional regulation during renal inflammation and fibrosis in vivo and in vitro[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(3): 266-279.
- [32] Satoh M, Fujimoto S, Haruna Y, et al. NAD(P)H oxidase and uncoupled nitric oxide synthase are major sources of glomerular superoxide in rats with experimental diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288(6): F1144-1152.
- [33] 郭啸华, 刘志红, 王建平, 等. 大黄酸对 NOD 小鼠糖尿病肾病的治疗作用观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2002, 11(1): 11-16.
- [34] Shen N, Lin H, Wu T, et al. Inhibition of TGF- β_1 -receptor posttranslational core fucosylation attenuates rat renal interstitial fibrosis[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(1): 64-77.
- [35] 陈卫东, 常保超, 张燕, 等. 大黄酸增加 2 型糖尿病大鼠肾组织 SIRT1 的表达[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(5): 615-619.
- [36] Wang J, Huang H, Liu P, et al. Inhibition of phosphorylation of p38 MAPK involved in the protection of nephropathy by emodin in diabetic rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 553(1-3): 297-303.
- [37] Zhu B, Lin Y, Zhu CF, et al. Emodin inhibits extracellular matrix synthesis by suppressing p38 and ERK1/2 pathways in TGF- β_1 -stimulated NRK-49F cells[J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4(3): 505-509.
- [38] Zhu XL, Wang YJ, Yang YZ, et al. Suppression of lipopolysaccharide-induced upregulation of toll-like receptor 4 by emodin in mouse proximal tubular epithelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(3): 493-500.

(2018-09-18 收稿 责任编辑: 杨觉雄)