

白芍总苷治疗肾脏疾病的药理作用和临床应用研究进展

李冰菲¹, 王娟², 张碧丽^{3*}

1. 天津市中医药研究院, 天津 300120

2. 天津医科大学 研究生院, 天津 300070

3. 天津市儿童医院, 天津 300074

摘要: 白芍是毛茛科植物芍药的干燥根, 含有多具有生理活性的化学成分。白芍总苷(TGP)是从白芍中提取的一组糖苷类物质的总称, 此糖苷类物质包括芍药苷、芍药花苷、羟基芍药苷、苯甲酰芍药苷、芍药内酯苷等, 其中芍药苷和芍药内酯苷是其主要成分。药理及临床研究发现 TGP 具有抗炎、调节免疫、镇痛等功效, 近年来 TGP 已被广泛应用于多种肾脏疾病的临床治疗。就 TGP 治疗肾脏疾病的药理作用及临床应用研究进展做一综述。

关键词: 白芍总苷; 糖尿病肾病; 肾脏综合征; 狼疮肾炎

中图分类号: R286.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)05-0811-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.05.040

Research progress in pharmacological effects and clinical application of total glucosides from *Paeoniae Radix Alba* for kidney diseases

LI Bing-fei¹, WANG Juan², ZHANG Bi-li³

1. Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China

2. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

3. Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China

Abstract: *Paeoniae Radix Alba* is the dried roots of *Paeonia lactiflora* in Ranunculaceae, which contains a variety of chemical composition with physiological effects. Total glucoside from *Paeoniae Radix Alba* (TGP) is a general term for a group of glycosides substances which is extracted from *Paeoniae Radix Alba*. The TGP includes paeoniflorin, peony flower glucoside, hydroxy paeoniflorin, benzoyl paeoniflorin, peony lactone glycosides, and so on. The main compositions are paeoniflorin and peony lactone glycosides. Pharmacological and clinical researches find that TGP has anti-inflammatory, immunomodulatory, and analgesic functions. It has been widely applied in a variety of clinical treatment of kidney disease in recent years. This article makes a summary on the research progress in pharmacological effects and clinical application of TGP in the treatment of kidney diseases.

Key words: total glucosides of *Paeoniae Radix Alba*; diabetic nephropathy; nephrotic syndrome; lupus nephritis

白芍是祖国传统医学的常用药物, 具有养血、敛阴、柔肝、止痛、收汗、缓急等功效。《神农本草经》记载, 白芍“主邪气腹痛、除血痹、破坚积寒热、止痛、利小便、益气”。现代药理研究表明, 白芍总苷(total glucosides of *Paeoniae Radix Alba*, TGP)具有抗炎、镇痛、抗应激和调节免疫等作用。TGP已被广泛应用于系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等多种自身免疫性疾病的治疗。在肾脏疾病的治疗方面也取得了一定成果。本文综述近年来 TGP 在糖尿病肾病、肾病综合征、狼疮性

肾炎、慢性肾小球肾炎方面的研究进展, 旨在为 TGP 在肾脏疾病治疗方面提供依据。

1 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)

DN 是糖尿病患者较严重的微血管并发症之一, 呈进行性进展, 是糖尿病患者死亡的主要原因。DN 的发生、发展机制较复杂, 目前尚不完全明确。大量研究发现炎症反应、氧化应激、多种细胞因子的表达异常以及多种细胞信号通路的异常改变等是导致该疾病进展的重要因素。

机体免疫与炎症反应的过度激活贯穿于糖尿病

收稿日期: 2013-06-12

作者简介: 李冰菲(1986—), 住院医师, 研究方向为皮肤病学。Tel: 13920403343 E-mail: wjwjwj25@126.com

*通信作者 张碧丽, 主任医师, 研究方向为儿科、肾内科。Tel: 18522008571 E-mail: zhangbili218@163.com

及 DN 发生发展的全过程。研究表明巨噬细胞介导的炎症反应是导致 DN 进展的重要因素之一。Utamura 等^[1]在对 DN 大鼠的研究中发现巨噬细胞浸润程度与肾小球及肾小管-间质产生和分泌的某些炎症因子呈正相关,且巨噬细胞浸润程度与肾小球硬化密切相关。因此抑制巨噬细胞的功能,减少炎症因子的释放可能对延缓 DN 的进展具有重要意义。沈阳等^[2]研究 TGP 对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及机制时发现,TGP 干预 8 周后,糖尿病大鼠肾小球及肾小管-间质内巨噬细胞的浸润及增殖程度明显降低,因此 TGP 可通过抑制肾组织内巨噬细胞浸润,调节巨噬细胞增殖,发挥抗炎作用,从而保护 DN 大鼠肾组织。袁亮等^[3]发现 TGP 可呈剂量相关性抑制糖尿病肾组织内细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 及转化生长因子 B1 (TGFB1) 的表达,抑制白细胞黏附与迁移,从而抑制肾组织巨噬细胞浸润,减轻炎症反应,发挥保护肾组织的功能。

近年来氧化应激和炎症反应中的细胞信号通路在 DN 发生和发展中的作用越来越受到重视。赵莉等^[4]通过动物实验研究发现 TGP 可明显降低糖尿病大鼠肾组织中 Toll 样受体 2 (TLR2)、Toll 样受体 4 (TLR4) 和核转录因子- κ B (NF- κ B-p65) 蛋白的表达,抑制炎症反应起始信号通路 TLR2/NF- κ B 及 TLR4/NF- κ B,发挥对 DN 大鼠的肾脏保护作用。张晶晶等^[5]研究发现 TGP 可显著降低 DN 大鼠肾组织中丝裂原活化蛋白激酶 p38 (p38 MAPK) 的表达,影响 p38 MAPK 信号通路的激活,抑制炎症反应,保护肾组织。肾组织中 TGF- β 主要参与细胞外基质的代谢,TGF- β 不仅具有刺激系膜细胞合成纤维黏连蛋白、胶原 IV 等作用,它还能减少一些细胞外基质降解所需酶的产生或使其活性降低,同时使一些抑制酶活性的物质产生增加。苏静等^[6]在对链脲佐菌素诱导的大鼠糖尿病模型的研究中发现,TGP 可明显降低糖尿病大鼠肾组织中磷酸化 JAK2 (p-JAK2)、磷酸化 STAT3 (p-STAT3) 蛋白表达,拮抗糖尿病大鼠肾组织 JAK/STAT 信号转导,从而抑制 TGF β 1 的分泌,保护糖尿病大鼠肾组织。

肾小球足细胞的损伤是 DN 发生发展的重要因素,DN 发生发展时足细胞的损伤呈多样性,主要包括足细胞数量的变化、足细胞裂孔间隙的改变、相关足细胞蛋白表达的异常、足细胞表面电荷屏障的丢失等。Toyoda 等^[7]证明 DN 患者尿蛋白及肾功能损害程度与足细胞脱落密切相关。张培等^[8]发现

TGP 可通过抑制 NF- κ B 激活,下调前炎症因子-肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 表达,从而恢复肾小球足细胞蛋白 Nephlin 的表达,发挥减轻蛋白尿,保护肾脏功能的作用。

在 DN 发生发展过程中,肾小管上皮细胞在病理条件下可转化为肌成纤维细胞,此过程称为肾小管上皮-间质细胞转分化。研究表明 DN 中肾小管-间质损伤与肾小管-间质细胞转分化密切相关^[9],其转分化程度与肾间质纤维化程度相平行,因此肾小管上皮-间质细胞转分化是肾间质纤维化的重要发病机制之一。方芳等^[10]发现 TGP 可能通过抑制 DN 大鼠肾小管-间质对巨噬细胞具有较强趋化作用的骨桥蛋白 (OPN) 表达以及增加 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 表达,减少肾小管-间质细胞转分化,从而发挥对肾小管-间质损伤的保护作用。胡梅芬等^[11]研究证实 TGP 呈剂量相关性降低肾小管-间质间充质细胞标志物 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 和波形蛋白 (vim) 的表达,增加上皮细胞标志物 E-钙黏蛋白 (E-cad) 的表达,抑制肾小管-间质细胞转分化,从而减轻肾间质纤维化,保护肾小管-间质的功能。

2 肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS)

NS 是以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和水肿为临床特点的一组临床综合征。NS 可由多种不同病理类型的肾小球疾病所引起,儿童最主要的病理改变为微小病变型肾病,青少年最主要的病理类型为系膜增生性肾炎,而中老年则以膜性肾病最为常见。口服糖皮质激素一直是 NS 公认的一线治疗方法,而口服糖皮质激素所带来的不良反应是导致 NS 患者不能坚持长期治疗的主要原因,因此众多学者主张通过联合应用其他免疫调节剂如雷公藤多苷、TGP 等以减少糖皮质激素的用量,减轻激素不良反应。王建生^[12]观察 20 例 NS 患者采用 TGP 和糖皮质激素联合应用的临床疗效,结果显示与单独采用糖皮质激素治疗的患者比较,使用糖皮质激素联合 TGP 治疗的 NS 患者半年后口服糖皮质激素的不良反应显著降低,且具有更好的临床治疗效果,其总有效率为 85%,而单用糖皮质激素组的总有效率仅为 60%。

膜性肾病是原发性 NS 中预后较差的病理类型。以肾小球基底膜弥漫性增厚,上皮下大量免疫复合物沉积为其特征性病理学改变,石鹏等^[13]利用大鼠 Heymann 肾炎模型模拟人类膜性肾病的病理改变,观察 TGP 对 Heymann 肾炎大鼠肾功能的保

护作用。给予造模成功大鼠 TGP 0.3 mg/(kg·d) ig 12 周, 结果显示 TGP 可以显著降低 Heymann 肾炎大鼠血清尿素氮、肌酐和 24 h 尿蛋白, 明显改善大鼠的肾脏功能。

系膜增生性肾炎 (MsPGN) 是 NS 中较常见的病理类型, 其特征性改变为弥漫性肾小球系膜细胞增生和系膜基质增多, 而肾小球基底膜正常。周登余等^[14]采用胃肠道综合免疫方法建立大鼠 MsPGN 模型, 模拟人类 MsPGN, 观察 TGP 对 MsPGN 大鼠肾脏的保护作用。TGP 治疗 4 周后大鼠的系膜细胞增生及基质聚积减少、蛋白尿减轻、血肌酐和尿素氮下降。据此推断 TGP 可通过减少 MsPGN 大鼠肾组织细胞外基质的聚集, 而减轻肾脏的病理损害。冯静等^[15]采用同样方法建立大鼠 MsPGN 模型, 观察糖皮质激素联合 TGP 对 MsPGN 大鼠的治疗作用。研究发现分别与 TGP 中剂量 100 mg/kg 治疗组及强的松 5 mg/kg 治疗组相比, 100 mg/kg TGP 联合 1 mg/kg 强的松治疗组能更有效地减少 MsPGN 大鼠蛋白尿, 且具有更显著的肝脏保护作用。TGP 与强的松联合应用能有效抑制肾小球系膜细胞增生, 并且可使已经聚集的细胞外基质部分降解。据此推断 TGP 联合糖皮质激素治疗 MsPGN 不仅具有较显著肾脏保护作用, 而且可以显著减少糖皮质激素应用产生的不良反应。张敏鸥等^[16]采用尾静脉注射葡萄球菌肠毒素及腹腔和尾静脉交替注射牛血清白蛋白方法建立 MsPGN 大鼠模型, 研究 TGP 对 MsPGN 大鼠肾脏的影响。研究发现 TGP 可减少 MsPGN 模型大鼠尿蛋白的量, 改善肾功能和减轻肾脏病理损害, 而且 TGP 的肾脏保护作用无剂量相关性。研究还发现其肾脏保护作用可能与 TGP 下调肾组织炎症因子白介素-1 (IL-1) 和其受体拮抗剂 (IL-1ra) mRNA 的表达水平有关。以上结果提示中药 TGP 可能作为一种新型免疫调节和抗炎药物为 NS 的治疗提供新的契机和思路。

3 狼疮性肾炎 (LN)

LN 是系统性红斑狼疮累及肾脏所引起的一种免疫复合物性肾炎, 是系统性红斑狼疮最常见和严重的并发症, 也是导致患者死亡的主要原因。丁朝霞等^[17]将 20 只自发狼疮性肾炎 MRL/lpr 小鼠分为 TGP 组与模型组, TGP 组给予 TGP 药物混悬液 ig 234 mg/kg, 1 次/d, 连续 30 d; 模型组 ig 同等剂量的生理盐水。与模型组比较, TGP 组用药 15、30 d 后尿蛋白的量显著下降, 用药 30 d 后抗双链 DNA

抗体滴度、抗核抗体 (ANA) 水平均出现显著下降, 肾脏组织病理损害明显减轻。研究证实 TGP 可以显著降低 LN 小鼠尿蛋白水平和血清抗双链 DNA (dsDNA) 抗体、ANA 滴度, 明显改善肾组织的病理损害, 对 LN 小鼠具有显著的治疗效果, 此研究为 TGP 用于人类狼疮肾炎的治疗提供了一定的参考依据。李振彬等^[18]取 B6D2F1 代杂交小鼠建立 LN 小鼠模型, 将小鼠分为雷公藤多苷组、雷公藤多苷联合 TGP 组、正常对照组及模型组。雷公藤多苷组 ig 雷公藤多苷 30 mg/(kg·d); 雷公藤多苷联合 TGP 组 ig 雷公藤多苷 30 mg/(kg·d) 及 TGP 200 mg/(kg·d); 正常对照组、模型组 ig 同等容量生理盐水。药物治疗 4 周后, 与模型组相比, 雷公藤多苷组、联合治疗组小鼠 24 h 尿蛋白、血尿素及肌酐均显著降低。与雷公藤多苷组比, 联合治疗组丙氨酸转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、丙二醛 (MDA) 显著降低, 肾脏病理改变明显减轻。由此推断 TGP 可以减轻雷公藤多苷的肝脏损伤作用, 两药联用可协同减轻肾脏病理损害, 同时具有更好的肝脏保护作用。陈香文等^[19]将狼疮肾炎患者分为对照组和治疗组。对照组给予泼尼松及环磷酰胺 (CTX); 治疗组在泼尼松及 CTX 的基础上联合 TGP 治疗。3 个月后, 与对照组比较, 治疗组尿蛋白定量、抗双链 DNA 抗体滴度、补体 C3、狼疮疾病活动指数 (SLEDAI) 明显下降。研究证实 TGP 联合泼尼松、CTX 治疗狼疮肾炎有更显著疗效, 其作用机制可能是下调血清白介素-18 (IL-18)、白介素-6 (IL-6) 水平。

4 慢性肾小球肾炎

慢性肾小球肾炎是一组起始因素多为免疫介导的肾小球疾病, 本病病情迁延, 病变进展缓慢, 最终可发展为慢性肾衰竭。高血压、蛋白尿是加速肾小球硬化、促进肾功能恶化的重要因素, 积极控制血压、减少蛋白尿是慢性肾小球肾炎治疗的重要环节。谢玉贤等^[20]观察 TGP 联合氯沙坦钾对慢性肾小球肾炎蛋白尿的治疗作用。对照组给予口服氯沙坦钾; 治疗组给予 TGP 联合氯沙坦钾。治疗 3 个月后, 两组患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量均明显下降。与对照组相比, 治疗组下降更明显, 差异有统计学意义。据此推断 TGP 联合氯沙坦钾治疗可更有效地减少尿蛋白, 两药联合具有更显著的肾脏保护作用。何志红^[21]观察 TGP 对中等量蛋白尿慢性肾炎患者临床疗效, 发现口服 TGP 治疗组 (TGP 胶囊 0.66 g, 3 次/d) 和口服雷公藤多苷治疗组 (雷公藤多苷片

20 mg, 3 次/d) 临床疗效均较显著, 且两治疗组比较差异无统计学意义。而与雷公藤多苷治疗组比较, TGP 治疗组不良反应如胃肠道反应、血小板减少、转氨酶升高等显著减少。因此对有肝脏疾病及年老体弱等不宜使用雷公藤多苷治疗的患者可考虑采用 TGP 替代治疗。

5 结语

TGP 是一种新型糖苷类中药免疫调节剂, 是继雷公藤多苷之后被发现的具有多途径抑制自身免疫反应的有效部位, 目前 TGP 正在被逐渐应用于 DN、NS、LN 等多种肾脏疾病的临床治疗。TGP 主要不良反应为胃肠道不适、恶心、腹泻等消化道症状。TGP 的优势为除具有抗炎、免疫调节等主要功效以外, 相对于雷公藤多苷而言, TGP 具有更高的安全性, 可避免对生殖系统的抑制, 肝、肾功能损伤等医患均十分关注的药物不良反应。动物实验发现 TGP 不仅可通过抵抗自由基、提高抗氧化物酶的活性减轻肝损伤, 而且还可通过抑制透明质酸 (HA) 和 III 型前胶原 (PC) 的分泌^[22], 阻止肝纤维化的进程。总之, TGP 的应用为各种肾脏疾病的治疗提供了新的思路, 随着对 TGP 的基础及临床研究的进一步深入开展, TGP 在肾脏疾病的临床治疗中将具有更广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Utimura R, Fujihara C K, Mattar A L, *et al.* Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(1): 209-216.
- [2] 沈阳, 王 坤, 齐向明, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾脏巨噬细胞浸润及增殖的影响 [J]. *安徽医学*, 2011, 32(6): 709-712.
- [3] 袁 亮, 吴永贵, 郝 丽, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾脏保护作用及部分机制 [J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(6): 821-826.
- [4] 赵 莉, 苏双全, 夏 林, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织 TLR2、TLR4/NF- κ B 信号通路调节的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(5): 518-522.
- [5] 张晶晶, 吴永贵, 张 培, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织 p38MAPK 磷酸化与 NF- κ B 表达的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2008, 43(5): 534-537.
- [6] 苏 静, 吴永贵, 张晶晶, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路的调节作用 [J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(3): 362-366.
- [7] Toyoda M, Najafian B, Kim Y, *et al.* Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2007, 56(8): 2155-2160.
- [8] 张 培, 张晶晶, 苏 静, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾脏足细胞相关蛋白 Nephlin 表达的影响及机制 [J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(3): 366-370.
- [9] Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology [J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34(12): 785-796.
- [10] 方 芳, 吴永贵, 董 婧, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾小管-间质损伤的保护作用及机制 [J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(3): 369-373.
- [11] 胡梅芬, 苏双全, 赵 莉, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾小管-间质细胞转分化的影响 [J]. *临床肾脏病杂志* 2012, 12(4): 178-181.
- [12] 王建生. 白芍总苷与激素联合治疗肾病综合征疗效观察 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2004, 8(7): 443.
- [13] 石 鹏. 白芍总苷对大鼠主动型 Heymann 肾炎的作用 [J]. *第四军医大学学报*, 2005, 26 (18): 1661-1663.
- [14] 周登余, 徐星铭, 戴 宏, 等. 白芍总苷对大鼠系膜增生性肾小球肾炎的保护作用 [J]. *安徽医科大学学报*, 2006, 41(2): 146-149.
- [15] 冯 静, 徐星铭, 周登余, 等. 糖皮质激素联合白芍总苷对大鼠系膜增生性肾炎的治疗作用 [J]. *安徽医科大学学报*, 2007, 42(2): 195-198.
- [16] 张敏鸥, 王豫巍, 朱晓玲, 等. 白芍总苷调节系膜增生性肾炎大鼠 IL-1 及其受体拮抗剂表达的实验研究 [J]. *浙江医学*, 2008, 30(11): 1176-1179.
- [17] 丁朝霞, 杨少锋, 吴启富, 等. 白芍总苷对 MRL/lpr 小鼠狼疮性肾炎的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(4): 656-660.
- [18] 李振彬, 王志强, 宫彩霞, 等. 白芍总苷对雷公藤多苷治疗狼疮性肾炎减毒增效作用的实验研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2009, 20(6): 513-516.
- [19] 陈香文, 廖湘平, 李 惠, 等. 白芍总苷治疗狼疮性肾炎的疗效及对 IL-18、IL-6 含量的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2013, 33(5): 90-92, 105.
- [20] 谢玉贤, 贾 苗. 白芍总苷联合氯沙坦钾治疗慢性肾炎蛋白尿的对照研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(12): 2440-2441.
- [21] 何志红. 白芍总苷治疗中等量蛋白尿慢性肾炎的临床疗效研究 [J]. *中国医药指南*, 2011, 9(5): 144-145.
- [22] 李瑞麟, 马 勇, 魏 伟, 等. 白芍总苷治疗四氯化碳致大鼠肝纤维化的作用与其影响肝星状细胞功能的关系 [J]. *中国新药杂志*, 2007, 16(9): 685-689.