

关于姜黄-银杏叶组分中药治疗肾脏纤维化的理论探讨

耿华杰¹ 李圃松^{2*}

摘要 肾脏纤维化是各种慢性肾脏疾病向终末期肾衰竭进展过程中常见的病理改变,目前尚无特效药物能延缓其发展。肾脏纤维化与中医痰瘀互结病理机制有关,姜黄-银杏叶为化痰消积药对,研究发现其有效成分姜黄素及银杏叶提取物均能延缓肾脏纤维化进展。组分中药是中医药现代化研究的一项重大创新,文中从中医理论及现代药理学层面探讨姜黄-银杏叶组分中药治疗肾脏纤维化的作用机理,为治疗肾脏纤维化提供新思路。

关键词 姜黄;银杏叶;肾脏纤维化;组分中药

慢性肾脏疾病是继心脑血管疾病、糖尿病和肿瘤之后又一严重威胁人类健康的疾病,截至 2020 年,我国慢性肾脏病发病率已达 10.8%,患病人数约为 1.19 亿^[1]。肾脏纤维化是所有慢性肾脏疾病(包括原发、继发性肾小管、肾间质、肾小球以及肾脏移植慢性排斥性病变)向终末期肾脏疾病进展的共同病理改变,肾脏纤维化包括肾小管纤维化、肾小球纤维化及肾间质纤维化^[2]。终末期肾病严重影响了患者的生活质量及生命健康,而目前对此病的治疗并没有有效的措施,临床上只能依赖血液透析、肾移植等来维持生命,医疗费用巨大且患者生活质量不高。因此,及早控制慢性肾脏病的发展尤为重要。中药治疗肾脏纤维化有其独特优势,当前相关研究已涉及中药复方、单味中药及中药单体。临床实践中发现姜黄配伍银杏叶能延缓肾衰竭,改善肾脏纤维化。因此,笔者基于组分中药对姜黄-银杏叶治疗慢性肾脏纤维化的作用特点进行了分析和探讨。

1 中医对肾脏纤维化的认识

1.1 痰瘀互结是肾脏纤维化的病理基础 肾脏纤维化由慢性肾脏病迁延不愈形成,慢性肾脏病以腰痛、少尿、无尿、水肿、蛋白尿等为主要临床表现,属中医学“腰痛”“水肿”“尿血”“癃闭”“肾劳”“关格”等范畴。

中医认为本病病机为“本虚标实”,本虚以脾肾气虚为主,而标实则以瘀血、痰浊、水湿、浊毒等为主。《明医杂著》云:“痰之本,水也,原于肾;痰之动,湿也,主于脾。”病久脾肾虚衰,脾不运水,肾虚气化无力,水液运化失常而致痰饮内停,阻滞气机,气滞血瘀,而成痰瘀互结。

近年来,诸多医家基于痰瘀互结提出肾脏纤维化微型癥积理论。历代医家都曾讨论过癥积的成因,《景岳全书·积聚》中强调“壮人无积,虚人则有之,脾胃怯弱,气血两虚,四时有感,皆能成积”,可见正虚是导致癥积形成的重要因素。王清任在《医林改错》中进一步提出,“无论何处,皆有气血,气无形不能结块,结块者必有形之血也。血受寒则凝结成块,血受热则煎熬成块”;《血证论·瘀血》亦指出“瘀血在经络脏腑之间,则结为癥瘕”,可见瘀血是形成癥积的关键。瘀血已成,阻滞经脉,气机不畅,影响气化功能使水液停聚而成痰饮。痰源于津,瘀本于血,津与血同出一源,瘀血与痰饮相互资生又相互影响,易成痰瘀互结而阻于肾络,日久成积,正如《丹溪心法要诀》所言“积者,有形之邪,或食、或痰、或血,积滞成块”。因此,痰瘀互结是肾脏纤维化微型癥积的病理基础。

现代各医家对肾脏纤维化的中医病机有不同的阐述。卢跃卿教授^[3]指出,虚、瘀、浊、毒是慢性肾衰竭和肾脏纤维化的四大病理要素。杨洪涛教授^[4]认为瘀血、顽痰、浊毒痹阻肾络,肾络瘀阻贯穿慢性肾衰竭及肾脏纤维化的始终。李顺民教授^[5]认为慢性肾

▲通信作者 李圃松,女,医学博士,副主任医师。研究方向:肿瘤机制研究。E-mail:lys8047@163.com

·作者单位 1.山西中医药大学(山西太原 030000);2.山西白求恩医院(山西太原 030000)

衰竭及肾脏纤维化的病机是瘀血阻滞,肾络瘀阻。张史昭^[6]从中医角度认为肾络瘀阻是肾脏纤维化的主要本质之一,肾络瘀阻的程度可反映肾脏纤维化的程度。叶景华^[7]认为慢性肾脏纤维化之机制主要为瘀血与痰湿毒邪互结,治疗应着重化瘀解毒化痰、扶正消肿散结。可见,痰瘀互结是肾脏纤维化的主要病理基础,而活血化瘀、行气消积在肾脏纤维化的中医诊治中尤为重要。

1.2 姜黄-银杏叶药对配伍意义 姜黄味辛、苦,性温,有破血行气、通经止痛的功效。《唐本草》提到姜黄“主心腹结积,疰忤,下气破血,除风热,消痈肿。功力烈于郁金”。银杏叶味甘、苦、涩,性平,有活血化瘀、通络、化浊降脂的功效。《全国中草药汇编》指出银杏叶可“活血止痛”。中医认为“气为血之帅,血为气之母”,“气”推动津血在周身的运行,气血流畅则津血并行,气机失调则痰瘀内盛,浊毒瘀阻,导致肾脏纤维化的形成。姜黄配伍银杏叶有活血化瘀、行气消积的功效。两药配伍可增强行气活血消积作用,有效延缓慢性肾脏纤维化(微型癥积)的形成。

2 现代医学对肾脏纤维化的认识

纤维化是伤口愈合的病理过程,其特征是损伤、炎症、肌成纤维细胞的活化和迁移,以及基质的重塑和沉积。同肝硬化、心肌病和特发性肺纤维化的病理生理学原理一样,慢性肾脏病进展后期也会出现肾脏纤维化。现代医学认为肾脏纤维化是肾实质内瘢痕的堆积,是几乎所有慢性和进行性肾病的常见组织学终点。

查阅文献发现可以将肾脏纤维化的始动因素归结为炎症作用,具体表现为炎性介质的释放和炎性细胞的浸润。巨噬细胞是关键炎症细胞之一,在肾组织中被激活后分泌的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)等炎性介质在与多种信号通路或蛋白共同作用下加重炎症反应,导致肾间质纤维化^[8]。转化生长因子- β (TGF- β)是大多数慢性肾脏病中导致纤维化的主要因素,其通过激活典型(基于smad)和非典型(非基于smad)的信号通路诱导肾脏纤维化,导致细胞外基质(ECM)的大量产生、抑制ECM的降解和激活肌成纤维细胞^[9]。肾脏纤维化的特征是细胞外基质(ECM)的病理性沉积,其过度堆积会破坏肾实质^[10]。ECM的主要成分——纤维连接蛋白(Fibronectin, FN)、胶原蛋白(Collagen, Col)、层粘连蛋白(Laminin,

LN)等中存在活化的肾间质成纤维细胞^[11]。此外,肾小管细胞上皮间充质转化(EMT)通过产生增加肌成纤维细胞数量促进纤维化疾病的进展,同时,通过导致上皮细胞的丢失导致肾组织结构的破坏^[12]。众所周知,肾脏异常在各种病理刺激下通过多种机制诱发活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,ECM的积累、炎症浸润等都与氧化应激(Oxidative stress, OS)有关^[13]。此外,也有一些研究显示细胞因子如结缔组织生长因子(CTGF)^[14]、TNF- α 和信号通路如TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin和Hedgehog^[15]等亦参与肾脏纤维化。

3 姜黄-银杏叶组分中药治疗肾脏纤维化的现代研究

3.1 组分中药的特点及优势 组分中药是在现代科研思路指导下,采用现代药物分析技术,以传统医药理论为基础,遵循方剂配伍原则与理论,对传统方剂、药对中有效成分最优化组合而形成的新型中药。组分中药实现了从饮片配伍到组分配伍的转变,具有高效、靶点明确、质量可控、安全等优势。

3.2 姜黄、银杏叶主要有效成分对肾脏纤维化机制研究 姜黄的主要活性成分是姜黄素。现代研究发现姜黄素可以抗氧化、抗炎、抑制细胞外基质沉积及肾小管上皮细胞间充质转化,从而延缓肾脏纤维化。银杏叶提取物从银杏叶中提取,具有抗炎、抑制细胞外基质沉积、抑制肾小管上皮细胞间充质转化的作用。检索2015年1月至2021年12月维普、中国知网、万方、PubMed数据库的文献,将姜黄素、银杏叶提取物抗肾脏纤维化的具体机制进行总结,见表1。

姜黄素、银杏叶提取物除防治肾脏纤维化外对肺、肝、心脏纤维化也有一定的抑制作用。作为姜黄的主要有效成分,姜黄素可以防治心脏纤维化,其机制与调控NRF2/DDAH/NO、TGF- β /Smads、JAK2/STAT3、p38MAPK^[17,35-36]等信号通路有关,还可以通过调控p-65/NF- κ B通路及MCP-1、miR-199及miR-200因子的表达和抑制肝星状细胞的自噬^[17,37-39]延缓肝纤维化。此外,姜黄素还可抑制肺组织中TGF- β 1、CTGF、NF- κ B蛋白的表达^[40-42],从而防治肺纤维化。银杏叶的有效成分银杏叶提取物可通过调节 α -平滑肌肌动蛋白、p-ERK1/2、I型胶原(Col I)和MMP-9蛋白的表达抑制心脏纤维化^[32,43-44],通过调控TGF- β 1、PDGF、MMP-9与NF- κ B的表达^[32]防治肺纤维化,还

表 1 姜黄、银杏叶有效成分对肾脏纤维化机制研究

中药	有效成分	作用机制
姜黄	姜黄素	①抑制上皮细胞向间质转化(EMT):抑制TGF-β/Smads ^[16-17] 、Akt/mTOR ^[18] 、TGF-β1/CTGF ^[17] 、TLR4/NF-κB和PI3K/AKT通路 ^[19] ,上调Smad7蛋白 ^[17] 、BMP-7 ^[20] 、cav-1与β-catenin ^[21] 表达 ②抑制肾脏炎症反应:抑制Notch ^[18] 、TGF-β/Smads ^[21] 、TLR4/NF-κB和PI3K/AKT ^[19] 信号通路,上调Sirt1 ^[17] 、miRNA-146amRNA ^[22] ,下调MCP-1、NF-κB、TNF-α、IL-1B ^[23] 、NLRP3 ^[24] 的表达 ③抑制细胞凋亡:下调TNFR2mRNA、caspase8,上调RIP、TRAF2 ^[16] 的表达,抑制JNK ^[25] 、Hippo ^[26] 、p38MAPK ^[27] 信号通路 ④抑制细胞外基质(ECM)沉积:抑制Hedgehog、TLR4/NF-κB和PI3K/AKT信号通路 ^[19] ,上调Wnt/β-catenin信号通路 ^[24] ,下调Col I、Col III ^[20] 、FN ^[16] 、Smad2/3 ^[17] 、TGF-β1和α-SMA蛋白 ^[28] ,上调PPAR-γ ^[17] 的表达 ⑤调控自噬:抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路 ^[29] ⑥抗氧化:抑制TGF-β1/Smad2信号通路 ^[27] ,激活Nrf2和HO-1 ^[17] ,降低ROS ^[17] 、NF-κB ^[30] 的表达
银杏叶	银杏叶提取物	①抑制上皮细胞向间质转化(EMT):抑制Akt/mTOR信号通路 ^[31] 、抑制TGF-β1的表达 ^[32] ②抑制肾脏炎症反应:下调NF-κB、TNF-α、IL ^[33] 的表达 ^[33] 、抑制JAK/STAT信号通路 ^[33] ③抑制细胞外基质(ECM)沉积:抑制Akt/mTOR ^[31] 、TGF-β1/CTGF ^[34] 信号通路,下调ColIV、LN、TIMP2及PDGF-B ^[31] ,上调MMP2的表达 ^[31]

可以通过调节 Nrf2/HO-1、Bcl-2/Bax、TGF-β1 与 TIMP1 的表达^[32,45]抗肝纤维化。

4 讨论

现代医学研究表明肾脏纤维化的发病机制与多种因素有关,如炎症、转化生长因子-β、ECM 的异常堆积、肾小管细胞上皮间充质转化、氧化应激等。查阅文献发现姜黄素和银杏叶提取物均可通过抑制肾脏炎症、抑制上皮细胞向间质转化、减少肾脏 ECM 沉积等达到抗肾脏纤维化的目的,据此推测姜黄素与银杏叶提取物按比例配伍可协同作用于肾脏纤维化,达到抑制慢性肾脏病进展的效果,但其具体机制有待进一步研究完善。

慢性肾脏病以脾肾气虚为主,痰瘀互结为标,痰瘀是机体气血津液运化障碍的病理产物。姜黄-银杏叶为活血消积药对,因此推测其机制可能是通过改善肾脏循环而延缓肾脏纤维化。目前防治肾脏纤维化的组分中药有大黄酸-姜黄素^[46],黄芪甲苷-丹参多酚酸 A^[47]等,都能在使用最低剂量药物的基础上较好地控制肾脏纤维化的进展。

组分中药是在传统中药上的一种创新,其在中医学理论指导下,在临床用药经验基础上,明确组效关系,以效应配伍为基础,进行配伍配比优化,开拓了中医药治疗新的模式。规范、高效、安全的中药活性成分的提取分离技术,是研制组分中药的重要环节。随着现代科学技术的发展,中药活性成分的提取分离、分析优化及安全性评价等均已达到新的高度^[48],为组分

中药的研究提供了技术支持。因此,组分中药研究将可能成为中医药现代化的主要方法。

本文仅对姜黄素-银杏叶提取物防治肾脏纤维化进行了理论探讨,下一步可结合网络药理学等技术开展对应的病理研究或动物实验来印证姜黄-银杏叶组分中药对肾脏纤维化的作用机制,为中药临床治疗肾脏纤维化提供新的治疗靶点。

参考文献

- [1]陈 昕,陈亚巍,王无瑕,等.包醛氧淀粉联合强化饮食指导治疗慢性肾功能不全的疗效观察[J].贵州医药,2020,44(10):1542-1543.
- [2]戴 芹,王 怡.中医对肾纤维化的研究概况[J].江苏中医药,2005(11):83-84.
- [3]贾丽娜,卢跃卿,刘 涵.卢跃卿教授治疗慢性肾衰竭经验拾萃[J].中国中医药现代远程教育,2018,16(5):80-81.
- [4]于 雷,杨洪涛.杨洪涛教授治疗慢性肾衰竭的经验[J].中国中西医结合肾病杂志,2016,17(6):475-476.
- [5]祁爱蓉,李顺民.李顺民活用泄浊法治疗慢性肾衰经验介绍[J].新中医,2018,50(6):238-240.
- [6]张史昭,潘达亮,于 伟,等.肾络瘀阻与肾纤维化关系的临床研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2003,4(8):2.
- [7]陈 晔,路建饶,王新华,等.叶景华教授治疗肾脏病药对拾贝[J].时珍国医国药,2018,29(2):450-451.
- [8]A/L B VASANTH RAO V R, TAN S H, CANDASAMY M, et al. Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development [J]. Diabetes Metab Syndro, 2019, 13(1): 754-762.
- [9]MENG X M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. TGF-β: the master regulator of fibrosis [J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(6): 325-338.
- [10]LU A, PALLERO M A, OWUSU B Y, et al. Calreticulin is important for the development of renal fibrosis and dysfunction in diabetic nephropathy [J]. Matrix Biol Plus, 2020, 8: 100034.

- [11] WANG Y, ZHOU Q, TANG R, et al. FoxM1 inhibition ameliorates renal interstitial fibrosis by decreasing extracellular matrix and epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 143(4): 281-289.
- [12] FINTHA A, GASPARICS Á, ROSIVALL L, et al. Therapeutic targeting of fibrotic epithelial-mesenchymal transition—an outstanding challenge[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 388.
- [13] SU H, WAN C, SONG A, et al. Oxidative stress and renal fibrosis: Mechanisms and Therapies[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 585-604.
- [14] XIN X, ZHI L, YU Z, et al. Effects of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) on condylar chondrocyte proliferation, migration, maturation, differentiation and signalling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1447-1453.
- [15] LIU Y, SU YY, YANG Q, et al. Stem cells in the treatment of renal fibrosis: a review of preclinical and clinical studies of renal fibrosis pathogenesis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 333.
- [16] 董小君, 丁斗, 甘媛, 等. 中药单体防治单侧输尿管梗阻肾纤维化实验研究进展[J]. *河南中医*, 2021, 41(7): 1115-1120.
- [17] 范沐霞, 赵塔娜, 王丽敏, 等. 姜黄素抗纤维化研究进展[J]. *中医学报*, 2019, 34(11): 2343-2348.
- [18] 陈民佳, 杜娟, 袁丹凤, 等. 姜黄素抑制 TGF- β 1 诱导的人肾小管上皮细胞系表型转化[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(1): 48-53.
- [19] 廖永丽, 李均. 基于 Hedgehog 信号通路的中药抗肾纤维化研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(16): 3137-3142.
- [20] 祖宁辉, 施田力, 黄小惠, 等. 姜黄素对单侧输尿管梗阻大鼠肾纤维化的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(10): 1277-1279.
- [21] 孙丽娜. 姜黄素通过调节小凹蛋白 1 对糖尿病肾病足细胞的保护作用[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [22] 陈静, 王茜, 王凯, 等. 姜黄素通过 miR-146a 抑制 NF- κ B 信号通路保护大鼠糖尿病肾病的机制研究[J]. *河北医科大学学报*, 2021, 42(2): 134-139.
- [23] SUN X, YI L, CHENG L, et al. Recent advances of curcumin in the prevention and treatment of renal fibrosis[J]. *BioMed Res Int*, 2017, 20(17): 2418671.
- [24] 李志俊, 王利, 王浩. 姜黄素改善糖尿病肾病的作用机制研究[J]. *医学信息*, 2018, 31(24): 35-38.
- [25] 邓文荣, 石文清, 李海俏. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用[J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(10): 1585-1586.
- [26] 杨旭, 韩聪, 李伟. 补益活血清泄方药防治肾纤维化机制研究进展[J]. *实用中医药杂志*, 2021, 37(7): 1269-1272.
- [27] 王蕊, 孔媛, 吴腾飞, 等. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及可能机制[J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(6): 748-750, 754.
- [28] 张飞雪, 周杨, 周瑶, 等. 姜黄素对糖尿病小鼠肾纤维化的调控作用及其机制[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2021, 35(3): 193-195, 199, 180.
- [29] 聂春迎. 姜黄素通过调节自噬改善高糖诱导的足细胞损伤的研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [30] 陈亚利, 欧阳军, 孟茜茜, 等. 姜黄素对高尿酸血症大鼠肾组织中 TGF- β 1、NF- κ B 表达的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2018, 53(3): 360-364.
- [31] 吴志全, 王延鑫, 陈瑞钢, 等. 银杏叶提取物治疗肾脏疾病的研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(17): 1935-1938.
- [32] 邵作乔, 刘洁薇, 聂磊, 等. 银杏叶提取物抗纤维化机制研究述评[J]. *中医学报*, 2018, 33(8): 1493-1498.
- [33] LI Y, XIONG Y, ZHANG H, et al. Ginkgo biloba extract Egb761 attenuates brain death-induced renal injury by inhibiting pro-inflammatory cytokines and the SAPK and JAK-STAT signalings[J]. *Scie Rep*, 2017, 7(1): 465-476.
- [34] 温泉, 莊健春, 张红, 等. 银杏叶提取物抑制肾间质纤维化作用研究[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(7): 1223-1226.
- [35] 陈骁, 陈长曦, 高瞻, 等. 姜黄素通过激活 NRF2-DDAH-ADMA-NO 途径抑制内皮间质化改善心脏纤维化[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(3): 745-752.
- [36] 牛衍龙, 曹建民, 王祯, 等. 姜黄素对大鼠运动性心肌纤维化的保护作用[J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(6): 921-927.
- [37] 宋慧东, 潘洁, 欧阳鹏, 等. 姜黄素对肝纤维化大鼠中自噬相关蛋白作用的观察[J]. *新医学*, 2018, 49(8): 579-582.
- [38] 王国泰, 李京涛, 魏海梁, 等. 姜黄素通过抑制 TGF- β /smad2 信号通路抑制人肝星状细胞纤维化作用研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(4): 422-427.
- [39] HASSAN Z K, AL-OLAYAN E M. Curcumin Reorganizes miRNA Expression in a Mouse Model of Liver Fibrosis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11): 5405-5408.
- [40] 薛爱芹, 张争辉, 李银生. 姜黄素对肺纤维化模型大鼠 TGF- β 1 表达的影响[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(14): 2143-2145.
- [41] 张少波, 张少波, 孔艳玲, 等. 姜黄素对肺纤维化小鼠的保护作用及其机制研究[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(11): 2141-2146.
- [42] 雷素英, 陈大平, 郭红云, 等. 姜黄素对肺纤维化大鼠结缔组织生长因子表达的影响[J]. *中国药物与临床*, 2007(5): 352-354.
- [43] 严丽荣, 于焱, 吴俊秀, 等. 银杏叶提取物对老年心血管病患者 MDA、NO 含量和 SOD、GSH-px 活性的影响[J]. *镇江医学院学报*, 2000(1): 23-24.
- [44] 李淑琴, 武宇洲, 朱嘉宝, 等. 银杏叶提取物 Egb761 改善大鼠心肌梗后心肌纤维化的作用和机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(10): 1798.
- [45] 吴灿, 王蓉. 银杏内酯 B 对大鼠肝纤维化的防治作用及 Nrf2/HO-1 和 Bel-2/Bax 途径的影响[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(22): 2686-2692.
- [46] 岳广欣, 刘丽梅, 柏冬, 等. “组分中药”药理研究内容和特点述评[J]. *中国中医药信息杂志*, 2015, 22(3): 121-126.
- [47] 郑冰菁. 大黄酸和姜黄素联用治疗肾间质纤维化大鼠的药代动力学和药效学研究[D]. 温州: 温州医科大学, 2018.
- [48] 唐英, 朱伟, 王东, 等. 黄芪、丹参有效单体对慢性肾功能衰竭大鼠肾组织转化生长因子 β 1 和结缔组织生长因子 mRNA 的影响[J]. *中医杂志*, 2014, 55(2): 144-147.

(收稿日期:2022-04-26)

(本文编辑:黄明愉)