

甘草治疗肾病研究进展

毕礼明^{1*}, 陈英兰²

(1. 南京中医药大学 附属无锡市中医院, 江苏 无锡 214071;
2. 无锡市中西医结合医院, 江苏 无锡 214042)

〔摘要〕 本文综述甘草治疗肾脏病的相关研究。甘草其活性成分存在多种药理作用。甘草是中医处方中应用最为广泛的 1 种药物,被冠以“众药之王”。甘草味甘,性平,归心、肺、脾、胃经,具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药的功效,常作佐使药入多种中药复方。已经证实甘草有诸多保护性和治疗性作用,如抗氧化、抗炎症、解毒、抗癌、抗组胺、抗菌等。而肾脏病的进展与氧化应激、炎症反应、毒素刺激、药物毒性等相关,因此甘草的这些作用又可用于肾脏病治疗。甘草功效呈多向性,对预防和治疗肾损害存在很大优势,在治疗肾脏病的处方中应给予重视。然而作为中药的甘草同样存在一定的不良反应和禁忌症,临床使用中应按照传统中医的思路和方法进行处方。

〔关键词〕 甘草; 肾病; 保护机制; 不良反应

〔中图分类号〕 R287 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2015)11-0228-04

〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.2015110228

Review on Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Treatment of Kidney Disease BI Li-ming^{1*}, CHEN Ying-lan²
(1. Wuxi Hospital Affiliated, Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214071, China; 2. Wuxi Integrative Chinese and Western Medicine Hospital, Wuxi 214042, China)

〔Abstract〕 The aim of this article was to review the research progress on Glycyrrhizae Radix et Rhizoma in treating kidney disease. Licorice is a widely used Chinese herbal, the active ingredients have various pharmacological effects. Glycyrrhizae Radix et Rhizoma is a Chinese herb, which is most widely used in every prescription of traditional Chinese medicine, and is known as the king of public medicine. The value of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma has been recognized by doctors. Glycyrrhizae Radix et Rhizoma goes to heart, lung, spleen, stomach, and has the effects of heat-clearing detoxifying, Buzhong Yiqi, relaxing spasm and relieving pain, antitussive and expectorant activity, reconciling various drugs. Its flavour is Ganping, Various protective and therapeutic effects such as antioxidant, anti-inflammatory, detoxification, anticancer, antihistaminic, and antibacterial effects have been depicted for Glycyrrhizae Radix et Rhizoma. And as for the deterioration of kidney associated with oxidative stress, inflammation, toxins stimulation, drug toxicity and so on, licorice with those effects can be used in the treatment of renal diseases. The efficacy of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma is diverse, and there is a big advantage for the prevention and treatment of renal damage, and doctors should pay more attention to the prescription in the treatment of kidney disease. However, as Chinese traditional medicine, licorice has adverse reactions and contraindications, clinical use should be carried out in accordance with the ideas and methods of traditional Chinese medicine prescription.

〔Key words〕 Glycyrrhizae Radix et Rhizoma; kidney disease; protection mechanism; adverse reactions

甘草来源于豆科多年生草本植物甘草、胀果甘草或光果甘草的干韧根和根茎,主产我国内蒙、甘肃、新疆等地。《神农本草经》把甘草列为“上品”,南北朝著名医药学家陶弘景认为:“此草最为众药之主,经方少有不用者”。现代医学认

〔收稿日期〕 20140924(002)
〔基金项目〕 江苏省无锡市医院管理中心项目(YGM1116);江苏省无锡市卫生局面上项目(MD201208);江苏省科技基础设施建设计划项目(BM2008152)
〔通讯作者〕 * 毕礼明,医学硕士,主治医师,从事中西医结合治疗慢性肾脏病临床和研究,Tel:13601487018,E-mail: biliming00@aliyun.com

为^[1-3]甘草药理机制广泛,包括解毒、抗氧化、抗炎等作用,并且有多个器官如肝脏、肺、肾保护作用。由于肾脏病尤其是慢性肾脏病容易进展、发生药物相关的肾毒性、容易合并糖脂代谢紊乱和电解质紊乱等等,据此甘草治疗肾脏疾病应该有优势。然而因甘草存在糖皮质激素和盐皮质激素样作用,在临床使用时有优势也有不足。如在肾脏病治疗时,临床医生惧其盐皮质激素样作用发生水钠潴留而较少应用,当然这也是对甘草的偏见。笔者通过文献检索发现当前总结甘草治疗肾病的研究较少,考虑与临床医师对甘草的误解相关,因此本文根据传统中医对甘草的认识以及现代药理和相关研究成果,从中西医角度分析甘草肾脏保护机制和不良反应,进一步探讨如何规范使用甘草治疗肾脏疾病。

1 甘草药用及现代药理

甘草是一种常用的中药,被冠以“众药之王”和“国老”,甘草味甘,性平,归心、肺、脾、胃经,具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药的功效,常作佐使药入多种中药复方。甘草的主要有效成分^[1]是黄酮类(二氢黄酮、二氢黄酮醇、查耳酮、异黄烷、异黄酮、黄酮、黄酮醇、异黄酮和异黄酮)和三萜皂苷(甘草酸、甘草次酸)、甘草多糖等。临床甘草制剂常常包括甘草酸、甘草次酸、甘草多糖、甘草粗提取物以及甘草饮片等等。现代药理研究表明^[2-3]甘草具有保肝、抗炎、抗菌、抗病毒、镇咳、抗疟等多种活性,甘草提取物还具有一定的降糖、抗氧化、抗癌、免疫调解、抗血小板聚集、降胆固醇作用,也有类似糖皮质和盐皮质激素样作用。其药用价值已经倍受人们的广泛关注。

2 在肾脏病中的应用

2.1 减轻药物毒性 解毒是甘草较重要的功效之一。甘草的解毒作用与其多种活性成分有关,已发现^[4]甘草及其某些成分可与毒物发生化学反应发挥减毒解毒作用,也可对抗或缓解中毒症状,甘草有肾上腺皮质激素样作用、抗微生物毒素、调节肝脏 CYP3A 酶诱导毒物代谢,并诱导 P-糖蛋白表达促进毒物外排。

肾脏病临床表现顽固性蛋白尿、急进性肾小球肾炎等时,中医药治疗中有时会选择毒性较强或副作用较大的药物控制病情,如蜈蚣、全蝎、雷公藤等,同样西医治疗要考虑选择激素、免疫抑制剂等,这些药物非常容易发生肝肾毒性反应。如环磷酰胺、雷公藤制剂可能导致机体免疫抑制、发生肝脏毒性等,甘草同样可以拮抗这些毒性药物的器官损坏,减轻或预防这些药物毒性^[6];传统中医认为甘草亦可解雷公藤制剂之毒^[7];现代药理学研究甘草制剂甘草酸二铵、异甘草酸镁等有明确的肝保护作用^[7],从理论上讲可减轻和预防环磷酰胺和雷公藤制剂治疗肾脏病时的肝脏毒性。

甘草酸是甘草中最主要的活性物质,甘草酸化学结构与糖皮质激素相似,可减少类固醇在肝脏的灭活^[5],减缓类固醇的代谢速度,且对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴无明显影响,可显著抑制抗原提呈细胞对 T 细胞的过度激活,抑制由 TNF- α 介导的细胞免疫作用,从而调节免疫反应。在免疫损伤相关的肾脏病中,甘草可减少激素不良反应。

有研究表明在庆大霉素导致的肾损害大鼠中^[9],氧化和抗氧化平衡转移至氧化的一侧,血生化尿素氮、肌酐、尿酸明显升高,肾组织和血浆中总抗氧化物活性和还原性谷胱甘肽水平下降。在使用甘草治疗后则会发生明显改变,并且脂质过氧化作用显著下降。从而揭示了甘草肾脏保护的部分机制与其抗氧化相关。Sohn 等^[10]研究发现甘草皂苷通过调节水钠通道蛋白 2 来改善庆大霉素引起的急性肾衰竭大鼠肾功能。

王会玲等^[8]研究发现甘草酸对大鼠慢性马兜铃酸肾损害也有一定的保护作用,能降低血肌酐,改善肾功能,并在一定程度上减轻马兜铃酸造成的肾组织形态学改变,降低肾间质纤维化程度。Arjumand 等^[11]研究表明甘草酸可以抑制顺铂的肾毒性。同样甘草^[12]也可以拮抗扑热息痛导致的肝肾损伤以及甘草制剂可预防和减轻阿霉素、镉、阿昔洛韦等引起的肾损害。

2.2 延缓肾病进展 中医的水肿、淋证、癃闭、尿浊、尿血、腰痛、关格等病症与慢性肾脏病(CKD)相似^[13],中医认为中晚期 CKD 多属于内伤性疾病,阴阳气血不足,感受外邪、内生邪气和病理产物的积聚进一步加重正气损伤,最终邪盛正衰,正气耗竭,变证丛生,实际病机为正气不足,浊毒内蕴,治疗常常需要大方复法。甘草属于中医的补气、解毒类药物,而在肾衰竭时体内代谢毒素排泄障碍,此时使用甘草可以起到解毒作用;大方复法处方中的药物之间作用容易发生冲突,而甘草则可起重要调和作用。因此从中医角度讲甘草可应用于慢性肾脏病治疗。

大量的临床和实验研究发现肾小管间质纤维化和肾脏慢性缺氧是慢性肾脏病进展的共同途径^[14],而甘草提取物对肾小管-间质损伤具有双重保护作用^[15]。俞进等^[16]观察 α -甘草次酸衍生物(GB)干预单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠后,大鼠钙调磷酸酶活性和丙二醛含量均下降,肾间质炎症细胞浸润和肾小管损害减轻, α -平滑肌肌动蛋白表达和白细胞共同抗原阳性细胞亦减少。另外氧化应激状态是肾脏进展的重要病理机制^[17],氧自由基可以作为肾素-血管紧张素系统级联反应信号的一部分,激活核转录因子- κ B,从而激活细胞因子和细胞黏附分子的转录。慢性肾功能不全时体内氧化应激反应加强,表现为具有细胞毒性作用的活性氧自由基大量产生,活性氧自由基通过激活系膜细胞内的关键酶,启动多种细胞因子及生长因子的转录,促进系膜细胞增殖或肥大,细胞外基质堆积,导致肾脏肥大,同时体内防护氧自由基损伤的功能分子减少,抗氧化应激系统活性降低。目前多项研究认为抗氧化治疗可以延缓肾脏病进展。Yokozaw A 等^[18]发现甘草酸及其代谢产物明显抑制肾缺血再灌注损伤,大鼠血清乳酸脱氢酶和丙二醛释放,使内源性抗氧化物酶(包括过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶)的活性得到恢复,肾功能指标好转,对肾缺血再灌注损伤起到保护作用。

张瑞斌等^[20]研究发现甘草水提液可显著降低慢性肾衰大鼠蛋白尿及血肌酐水平,可能与抗肾脏氧化应激作用有关,因甘草水提液显著升高慢性肾衰大鼠硒谷胱甘肽过氧化

物酶活性,降低大鼠丙二醛及晚期氧化蛋白终产物含量,说明甘草水提液能够增强抗氧化应激系统的活性,减少氧化应激反应产物,从而减轻大鼠肾脏的损害。同样甘草也可以通过抗氧化治疗糖尿病肾病^[21],甘草提取物可以降低血糖水平,调节糖尿病肾脏丙二醛、谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶的活性,保持糖尿病大鼠肾脏总抗氧化能力,并且有组织保护作用。

于力等^[19]研究表明甘草酸不仅可以降低阿霉素致肾小球硬化大鼠蛋白尿、血脂,改善肾功能等,而且可以抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1),结缔组织生长因子(CTGF)和金属蛋白酶 1 组织抑制剂(TIMP-1)等细胞因子蛋白和 mRNA 表达,提示甘草酸可以从多方面对大鼠肾小球硬化起到早期防护作用。病理上甘草甜素可明显减轻肾小球系膜细胞增生,使肾小管上皮细胞空泡变性明显减少,减轻细胞外基质积聚,从而延缓肾小球硬化形成的病理进程。

CKD 患者非常容易合并糖脂代谢异常,糖脂代谢紊乱进一步促进了 CKD 进展并进一步导致 CKD 心血疾病发生发展。同样现代部分研究表明甘草制剂可改善糖脂代谢。研究表明^[23]甘草酸可以激活过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR),选择性的通过诱导脂蛋白酯酶表达,这些改变与甘草酸改善胰岛素敏感性相关,从而抑制了组织脂质沉积,并且使用甘草酸升高了 HDL 而产生抗动脉粥样硬化作用。

也有实验研究证实甘草酸对缺血再灌注性、梗阻、变态反应性肾损伤都有保护作用。临床研究也肯定了甘草酸在治疗肾综合征出血热的疗效。已有一些报道^[22]称甘草酸对原发性干燥综合征并肾小管酸中毒、心脏手术引起的缺血再灌注性肾损伤亦有效。

2.3 治疗高钾血症 钾代谢异常是 CKD 在进展和治疗中临床极为关注的指标之一,尤其是高钾血症。在慢性肾衰竭后,钾离子排泄障碍,而常规中药含钾量增加,服用反容易使血钾升高。在维持性血液透析人群中高钾血症发生更高。使用甘草可能会减少这一不良反应。Farese 等开展了一项 6 个月前瞻性、双盲、安慰剂对照、交叉研究^[24],共观察了 10 例病人,将甘草酸或安慰剂加入饼干或面包中。在使用甘草酸的病人中,血清可的松显著增加。9 例病人透析前血钾持续下降,并基线或安慰剂显著降低。安慰剂组中 76% 患者血钾显著高于正常上限,使用甘草次酸组只有 30%,使用甘草次酸后严重高钾发生频率从 9% 降至 0.6%。而对钠的影响两组无显著差异。甘草酸防治血液透析患者的高钾血症安全性仍需要长期的观察。其机制可能是甘草次酸抑制了 11 β 羟基类固醇脱氢酶 II 活性,从而增加肠道盐皮质激素受体利用,促进钾排泄、降低血钾。

3 潜在不良反应

中医对甘草的不良反应和禁忌症也有很多认识^[25]。中医认为湿盛胀满、浮肿者不宜用甘草。故凡水湿肿胀、食积痞满实证者不宜单用、重用。甘草味甘而性壅对气郁、气滞、气逆及外感未清不宜。甘草可补气用于肺脾气虚之乏力、心悸气短,但若病机纯属血虚、阴虚、阳虚者则不宜。甘草可泻

火解毒,但只适用于热在气分者。呕家、酒家及口中甜腻者湿热盛则忌甘草。因此肾脏病患者在辨证使用甘草时需要重视这些特点。

同样现代医学研究表明甘草使用不当也会发生不良反应,常见的有水钠潴留、电解质紊乱,部分患者可出现假性醛固酮血症。低钾血症和高血压可见于原发性醛固酮过多症、肾动脉狭窄、肾素瘤,甘草过量长期使用同样会出现类似的临床表现,甘草的低钾血症^[26]主要是由于增加了皮质醇活性并激活肾脏盐皮质受体,发生假性低醛固酮血症。而假性醛固酮增多症又称 Liddle 综合征,可表现为严重的高血压、低钾血症、代谢性碱中毒、低肾素血症。临床症状与醛固酮增多症相似,但是醛固酮分泌率很低,对螺内酯治疗无反应而对氨苯蝶啶或限盐治疗有效。也有报道甘草制剂使用不当^[27]患者出现持续低钾血症、高血压等,甚至发生低血钾相关的横纹肌溶解。

4 展望

甘草功效呈多向性,对预防和治疗多种肾病有很大优势,在治疗肾脏病的处方中应给予重视。未来需要进一步通过临床评估甘草治疗肾脏病的有效性和安全性。另外作为中药饮片的甘草,临床使用中应按照传统中医的思路和方法进行处方。见图 1。

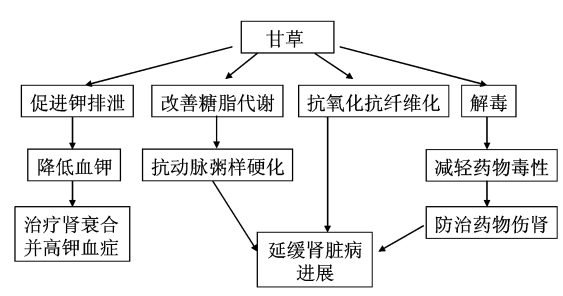


图 1 甘草治疗肾脏病总结
Fig.1 Conclusion of licorice in treatment of kidney disease

[参考文献]

[1] 李薇,宋新波,张丽娟,等. 甘草中化学成分研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(7):40-44.

[2] Asl M N, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhizasp and its bioactive compounds[J]. Phytother Res, 2008,22(6):709-724.

[3] 高雪岩,王文全,魏胜利,等. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2009,34(21):2695-2700.

[4] 何丹,刘凤琴,李焕德. 甘草解毒作用研究进展[J]. 中南药学,2009,7(12):927-931.

[5] 张明发,沈雅琴. 甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用[J]. 现代药物与临床,2011,26(1):33-35.

[6] 王存良. 甘草黄酮与环磷酰胺联合的抗肿瘤作用[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(22):1877-1890.

[7] 杜佳林. 雷公藤与甘草配伍对大鼠生化指标的影响[J]. 实用中医内科学杂志,2008,22(5):71-72.

[8] 王会玲,张金元,黄健,等. 甘草酸和泼尼松对慢性马兜铃酸肾病大鼠肾脏组织病理及超微病理改变的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(1):41-49.

[9] Aksoy N, Dogan Y, Iriadam M, et al. Protective and therapeutic effects of licorice in rats with acute tubular necrosis[J]. J Ren Nutr, 2012,22(3):336-343.

[10] Sohn E J, Kang D G, Lee H S. Protective effects of glycyrrhizin on gentamicin-induced acute renal failure in rats[J]. Pharmacol Toxicol, 2003,93 (3):116-122.

[11] Arjumand W, Sultana S. Glycyrrhizic acid: a phytochemical with a protective role against cisplatin-induced genotoxicity and nephrotoxicity[J]. Life Sci, 2011,89(13/14):422-429.

[12] Sharma A, Rathore H S. Prevention of acetaminophen induced hepatorenal damage in mice with rhizomes of Glycyrrhiza glabra A histophysiological study[J]. Anc Sci Life, 2011, 30(3):72-77.

[13] 毕礼明,朱冬云,马济佩. 中西医对中老年慢性肾脏病治疗策略的共性认识与思考[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2011,12(4):350-351.

[14] 韩瑶聃,王彬,王政雨,等. 甘草酸药理作用的研究进展[J]. 中国新药杂志,2012,21 (21):2499-2505.

[15] 毕礼明,朱冬云,马济佩. 中西医对慢性肾脏病进展机制的共同认识及思考共同机制[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(10):2041-2043.

[16] 俞进,王军,周大为,等. α -甘草次酸衍生物对单侧输尿管梗阻大鼠肾小管-间质的双重保护作用[J]. 中国中医药科技,2010,17(1):44-45.

[17] Small D M, Coombes J S, Bennett N, et al. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease[J]. Nephrology (Carlton),2012,17 (4):311-321.

[18] Yokozawa T, Liu Z W, Chen C P. Protective effects of Glycyrrhizae Radix extract and its compounds in a renal hypoxia (ischemia)-reoxygenation (reperfusion) model [J]. Phytomedicine, 2000,6(6):439-445.

[19] 于力,张蕾,郝志宏,等. 甘草甜素对大鼠肾小球硬化早期的防护作用[J]. 中草药,2010,41(2):250-255.

[20] 张瑞斌,朱彬,李进,等. 甘草水提液对慢性肾衰大鼠肾功能的影响及机制研究[J]. 山东大学学报:医学版,2008,46 (10):994-997.

[21] Kataya H H, Hamza A A, Ramadan G A, et al. Effect of licorice extract on the complications of diabetes nephropathy in rats[J]. Drug Chem Toxicol, 2011,34 (2):101-108.

[22] 张明发,沈雅琴,张艳霞. 甘草酸对肾损伤的保护作用和临床应用研究进展[J]. 现代药物与临床,2012,33(6):655-659.

[23] Eu C H, Lim W Y, Ton S H, et al. Glycyrrhizic acid improved lipoprotein lipase expression, insulin sensitivity, serum lipid and lipid deposition in high-fat diet-induced obese rats[J]. Lipids Health Dis, 2010, 29(9):81-85.

[24] Farese S, Kruse A, Pasch A, et al. Glycyrrhetic acid food supplementation lowers serum potassium concentration in chronic hemodialysis patients [J]. Kidney Int, 2009,76(8):877-884.

[25] 李群堂. 甘草的应用禁忌[J]. 陕西中医学院学报, 2010,33(4):94-95.

[26] Sontia B, Mooney J, Gaudet L, et al. Pseudohyperaldosteronism, liquorice, and hypertension [J]. J Clin Hypertens, 2008,10(2):153-157.

[27] Toyohara T, Tanemoto M, Uruno A, et al. Case of rhabdomyolysis induced by the approved daily dose of a traditional Chinese medicine [J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2008,50(2):135-139.

[责任编辑 邹晓翠]