

[57] 张 雪, 彭富全, 何风雷. 一测多评法测定昆仙胶囊中 10 种黄酮类成分[J]. 中草药, 2018, 49(24): 5823-5829.

[58] Chen H A, Chen C M, Guan S S, *et al.* The antifibrotic and anti-inflammatory effects of icariin on the kidney in a unilateral ureteral obstruction mouse model [J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152917.

[59] 荆自伟, 马真真, 张丁丁, 等. 昆仙胶囊治疗蛋白尿的“成分-靶点-通路”研究[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(23): 2396-2405.

[60] 刘毓东, 马兆臣, 李聪翀, 等. 昆仙胶囊通过矫正“免疫-炎症”失衡网络有效干预糖尿病肾病的潜能及其分子机制研究[J]. 药学报, 2022, 57(2): 375-384.

[61] Li L, Fu H Y, Liu Y H. The fibrogenic niche in kidney fibrosis: components and mechanisms [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18 (9): 545-557.

[62] Lovisa S. Epithelial-to-mesenchymal transition in fibrosis: concepts and targeting strategies [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 737570.

叶氏肾康方在肾脏病中的开发及研究进展

吴 玲, 赵良斌, 吕李泽宇, 蒋 廷, 刘 昱, 李明权*
(成都中医药大学附属医院肾病二科, 四川 成都 610072)

摘要: 叶氏肾康方由生黄芪、酒大黄、丹参、红花 4 味药组成, 是叶传蕙教授基于肾脏疾病“虚、瘀、湿、毒”的基本病机及长期的临床实践创制而成。但有时慢性肾衰竭患者不适合传统口服剂型, 经过多年的研究, 叶氏肾康方已被开发 3 种新剂型: 注射液、栓剂和灌肠液, 广泛应用于慢性肾衰竭, 并取得了良好的疗效。本文就叶氏肾康方 3 种剂型的临床应用及研究进展进行综述, 以期为其合理用药、扩大临床治疗范围及开发更多剂型提供参考依据。

关键词: 肾康方; 慢性肾脏病; 肾康注射液; 肾康栓; 肾衰灌肠液; 叶传蕙

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2023)12-4056-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2023.12.033

叶传蕙教授是全国知名中西医结合肾病专家, 从医近六十年, 长期带领团队从事肾脏病研究, 逐渐形成独特的中医肾病理论体系。叶传蕙教授认为“虚、瘀、湿、毒”是慢性肾衰竭的基本病机, 当以“益气活血、祛湿排毒”为基本治法, 以肾康方为基础方, 多获良效。该方由生黄芪、酒大黄、丹参、红花组成, 大黄为君, 性苦寒, 功在逐瘀泄浊、祛湿排毒, 使湿毒可出、瘀滞得通, 正所谓“邪去则正自安”; 配以黄芪、丹参和红花为臣, 黄芪甘温, 意在益气扶正, 增强君药祛邪之功, 正所谓“正安则邪不扰”“正盛则邪易去”。丹参苦、微寒, 红花辛温寒温并用, 活血祛瘀, 助大黄以祛瘀。诸药配伍, 紧扣肾衰“虚、瘀、湿、毒”病机, 邪正兼顾, 虚实并重, 达到标本兼治、邪去正安的作用。

在长期的实践中, 叶老发现慢性肾衰竭患者多伴恶心呕吐等消化道症状, 影响口服药物吸收; 且多数患者因容量负荷需限制液体入量, 尤其是急性肾衰竭 (ARF) 患者不便于使用口服汤药。基于此, 叶老提出应改变传统口服剂型的观点, 以肾康方为基础方进行新药开发, 研制了

3 种剂型, 分别为注射液、栓剂、灌肠剂。2019 年, 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会颁布了《肾康制剂治疗慢性肾脏病合理应用专家共识》, 提出肾康制剂临床适应症, (1) 适用于按照国际慢性肾脏病 (CKD) 诊断标准 CKD 2~5 期非透析患者; (2) 中医临床表现为身重困倦、恶心呕吐、食欲减退、腹胀、肢体麻木、舌质紫暗等湿浊血瘀证^[1]。

1 肾康注射液

肾康注射液是叶老以肾康方为基础研制的代表性中成药静脉注射剂, 已被国家药品监督管理局批准用于治疗慢性肾功能衰竭 (CRF)。注射剂可直接进入血循环, 不受消化液及食物影响, 起效迅速, 可有效保证血药浓度; 临床使用剂量为每天 60~100 mL, 按 1:1~1:3 比例稀释, 静脉滴注, 2~4 周为 1 个疗程。

1.1 临床研究 肾康注射液可用于多种肾脏疾病, 以 CRF 为主, 多项研究显示, 肾康注射液具有改善肾功能、改善临床症状、提高生活质量等多方面作用。

1.1.1 慢性肾衰竭 肾康注射液是目前用于治疗 CRF 应

收稿日期: 2022-01-26

基金项目: 四川省科技创新苗子工程项目 (2021050); 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题 (2021MS123); 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划项目 (CCZD2021003)

作者简介: 吴 玲 (1992—), 女, 博士生, 住院医师, 从事中西医结合防治肾脏疾病研究。Tel: 18942533261, E-mail: wulingxia50@126.com

* 通信作者: 李明权 (1963—), 男, 主任医师, 博士研究生导师, 从事中西医结合防治肾脏疾病研究。E-mail: lmq863@126.com

用最广泛的中成药注射剂。目前，多项临床研究显示肾康注射液可改善 CRF 患者的肾功能及多项临床指标。王仲鹏等^[2]将 140 例 CKD 患者随机分为观察组和对照组，观察组在对照组的治疗基础上加用每日静滴肾康注射液（每天 100 mL，加入 10% 葡萄糖溶液 300 mL），疗程 1 个月，观察组总有效率为 91.43%，高于对照组的 68.57%，且观察组治疗后血肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白、胱抑素 C 低于对照组，血清 IgG、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 水平及肾小球滤过率高于对照组，提示在常规西医治疗的基础上加用肾康注射液可显著改善 CKD 患者的肾脏功能，提高患者免疫力。邱杰山等^[3]纳入 71 例符合血瘀证诊断的 CKD 2~3 期患者，给予肾康注射液治疗（100 mL 加入 5% 葡萄糖溶液 250 mL，每天 1 次），连续治疗 4 周后，比较治疗前后差异，发现肾康注射液可显著改善患者的血瘀证评分及分级，改善血液流变学及肾功能。Song 等^[4]检索了 7 个数据库，纳入随机对照试验研究进行系统评价及 Meta 分析，结果显示肾康注射液可有效改善 CKD 患者的凝血功能，且无明显的不良反应。由此可见，肾康注射液治疗 CRF 疗效良好，具有显著优势。

1.1.2 联合血液透析治疗尿毒症 除单独使用肾康注射液外，肾康注射液联合血液透析治疗尿毒症，可提高治疗效果，减少不良反应。陈鹏等^[5]经过 3 周的临床试验发现，采用每天 1.5 mL/kg 肾康注射液稀释静脉滴注联合高通量血液透析（2 次/周，4 h/次），连续治疗 3 周，可明显改善 CKD 5 期患者临床疗效、证候评分、电导率及微炎症状态，且不良反应少。廖效竹等^[6]进行了一项 120 例血液透析患者的随机对照试验，治疗组每天静滴 80 mL 肾康注射液，连续 4 周后停药 2 周，持续 4 个疗程，观察 6 个月后发现肾康注射液可缓解患者心衰症状，下调脑钠肽水平，提高射血分数，降低 C 反应蛋白水平，增加抗氧化酶含量，提示肾康注射液治疗可改善血透患者的心功能，作用机制可能与改善机体微炎症和氧化应激有关。张晓川等^[7]检索数据库中从建库至 2018 年 7 月所有关于肾康注射液联合血液透析治疗 CRF 的随机对照试验文献并进行系统评价，与单纯血液透析相比，肾康注射液联合血液透析治疗 CRF 可以显著提高治疗有效率，改善肾功能指标，改善患者营养状况，提高血红蛋白和白蛋白水平。

1.1.3 其他类型 CRF 此外，也有学者针对导致 CRF 的不同类型基础肾脏疾病开展了研究，如慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病（diabetic nephropathy, DN）、造影剂肾病、IgA 肾病等。王永丽等^[8]纳入 96 例慢性肾小球肾炎进行单中心随机对照研究，结果显示每天静脉滴注 60 mL 连续 8 周的肾康注射液联合口服缬沙坦可显著改善慢性肾小球肾炎患者肾功能，降低尿蛋白，增强免疫功能。勾筱娟等^[9]将血肌酐高于正常且在 200 μmol/L 以下的 IgA 肾病分为常规治疗组及肾康组，治疗 3 周后，结果显示肾康组 24 h 尿蛋白定量、血肌酐、C 反应蛋白及收缩压均较治疗前下降，且较常规治疗组降低，提示肾康注射液可改善 IgA 肾病患者

的肾功能，可能与改善机体炎症状态有关。陈海威等^[10]将 206 例拟行冠状动脉造影的老年 CKD 患者随机分为水化组、肾康组 and 对照组，肾康组于术前 3 天至术后 4 天连续静滴肾康注射液（每天 60 mL），结果显示肾康治疗与造影剂肾病的发生率和 24 h 血肌酐变化呈负相关，提示肾康注射液对老年 CKD 患者的造影剂肾病具有一定的防治作用。钱文娟等^[11]纳入 70 例 DN 患者进行研究，以 14 天为 1 个疗程，共观察 2 个疗程后，发现在西医治疗基础上，加用肾康注射液（100 mL/d，1 次/天）可有效改善老年 DN 患者的血糖、血脂、肾功能及临床症状，且具有较高安全性。

1.1.4 急性肾损伤 除了 CRF 外，也有学者对肾康注射液治疗急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）进行了临床研究。如聂卫群等^[12]开展了一项 42 例 AKI 患者的随机对照研究，治疗组在对照组治疗基础上每日静滴肾康注射液（每天 60~80 mL），治疗 7 天，治疗组血肌酐、胱抑素 C 与急性生理与慢性健康状况评分 II（APACHE II）较对照组下降更明显（*P*<0.05）。张春玲等^[13]纳入 96 例 AKI 患者，经 7 天治疗后，肾康注射液组（每天 100 mL）的少尿期、多尿期及血肌酐恢复正常的时间均短于对照组，且炎症因子水平降低，提示肾康注射液可减轻 AKI 患者的炎症反应，且更快地促进肾功能恢复。研究初步提示肾康注射液对 AKI 患者也具有肾脏保护作用，还需进一步的探索研究。

1.2 机制研究 现有研究证明，肾康注射液含有许多活性物质，可通过多种信号通路的作用机制治疗多种肾脏疾病^[14]。

1.2.1 慢性肾衰竭模型 肾脏纤维化是 CKD 进展至终末期肾病的关键病理机制，多项研究表明，肾康注射液具有延缓肾脏纤维化的作用，其作用机制复杂，涉及多个信号通路。马跃荣教授^[15]团队发现，肾康注射液可减轻单侧输尿管梗阻（unilateral ureteral obstruction, UO）大鼠的肾功能异常，并可通过减轻肾小管扩张、胶原蛋白沉积和肾小管间质腔扩张来改善肾小管间质损伤和纤维化；此外，肾康注射液通过促进 Smad7 与 Smad 泛素调节因子 Smurf2 的表达，促进转化生长因子-β（transforming growth factor-β, TGF-β）受体复合物的降解，抑制 Smad2/3 的磷酸化，提示肾康注射液可通过泛素化的方式调节 TGF-β/Smad 信号通路，减轻肾间质纤维化。Wu 等^[16]采用 5/6 肾切除建立 CKD 大鼠模型，结合体外实验，同样证实肾康注射液通过下调 TGF-β/Smad3 信号通路，抑制肾脏纤维化和氧化应激。Qin 等^[17]发现肾康注射液可通过调节 JAK2/STAT3 通路抑制 UO 大鼠肾组织成纤维细胞的活化。同时还发现肾康注射液可通过降低 UO 小鼠模型的血管细胞黏附蛋白 1、维生素 D 受体、环氧合酶-2 和基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase-9, MMP-9）蛋白表达，调节炎症反应，抑制细胞外基质的异常积聚，发挥抗肾脏纤维化的作用^[18]。Liu 等^[19]发现高剂量（5 g/kg）肾康注射液通过抑制肾脏中血小板衍生生长因子受体和血管内皮生长因子受体信号

的激活，抑制肌成纤维细胞转化，发挥改善 UUO 大鼠肾脏纤维化的作用。杨晶晶等^[20]发现经肾康注射液干预后，UUO 大鼠的血肌酐、尿素氮、尿酸、白蛋白、尿蛋白及肾脏组织形态均得到不同程度的改善，且肾组织 MMP-2、MMP-9 蛋白表达下调，其作用机制与 ERK1/2/MMPs 信号通路相关。Liu 等^[21]建立 5/6 肾切除损伤模型，给予肾康注射液治疗后，血肌酐和尿素氮水平显著降低，肾组织病理损伤明显改善，并通过 MAPK 信号通路阻滞 H₂O₂ 诱导的 HK-2 细胞凋亡。由此可见，肾康注射液可通过多种信号途径改善肾脏纤维化，延缓肾衰竭，发挥肾脏保护作用。

1.2.2 糖尿病肾病模型 DN 是目前我国中老年人发生终末期肾病（end-stage renal disease, ESRD）的首要病因，寻找有效的防治方法是目前的研究重点。许多学者发现肾康注射液可有效延缓糖尿病引起的肾组织损伤。Wang 等^[22]设计了体内及体外实验研究肾康注射液在糖尿病性肾小管病变中的作用，肾康注射液可改善 DN 大鼠的一般状况、肾脏形态和肾功能指标，减轻肾脏损伤和上皮间充质转分化，其作用机制与抑制 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 信号通路的激活、内质网应激及细胞凋亡有关。刘洋等^[23]采用高糖高脂饮食诱导联合链脲佐菌素的方法建立 2 型糖尿病大鼠模型，观察发现肾康注射液可减轻糖尿病大鼠的早期肾小管间质损伤，其机制可能与减少肾组织 toll 样受体的表达、抑制炎症介导的巨噬细胞浸润有关。王荔等^[24]发现肾康注射液可抑制高糖诱导的小鼠腹膜间皮细胞中的肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、TGF- β 、血管内皮生长因子、结缔组织生长因子的表达和转录，并呈剂量依赖性。肾康注射液还可通过提高抗衰老分子 Klotho、sirt1 和 PPAR-g 的表达，抑制促衰老分子 mTOR 和 p66Shc 的水平来防治高糖诱导的肾小管上皮细胞衰老^[25]。此外，Xu 等^[26]通过体外研究发现高糖处理促进肾小球系膜细胞（RMC）的增殖，而肾康注射液可通过诱导 G₁ 期细胞周期阻滞抑制高糖诱导的 RMC 增殖，并通过上调促凋亡介质 bax 和 caspase-3 促进细胞凋亡，发挥抑制 RMC 增殖的作用。

1.2.3 其他肾脏疾病模型 有研究显示^[27]，肾康注射液通过抑制腹膜间皮细胞的转分化，促进 E-钙粘蛋白的表达，抑制 α -平滑肌肌动蛋白的表达，延缓腹膜透析诱导的小鼠腹膜纤维化的进展，改善腹膜形态和功能。Zhang 等^[28]通过每天皮下注射他克莫司（1.5 mg/kg），建立他克莫司肾损伤大鼠模型，同时每天静脉注射肾康注射液（450 mg/kg），连续 4 周，结果显示肾康注射液可保持他克莫司肾损伤大鼠的肾小球完整性，减轻肾小管间质纤维化，改善尿蛋白排泄和肾功能，作用机制与抑制 TGF- β /Smads 信号通路、氧化应激和细胞凋亡有关。除此之外，章韵等^[29]研究发现，肾康注射液可改善缺血再灌注肾损伤小鼠的肾功能，减轻肾脏病理损伤，减少炎症因子水平，提高组织超氧歧化酶的活性，降低丙二醛的活性，提示肾康注射液可改善 AKI 小鼠的肾功能，其作用机制与改善氧化应

激、炎症反应相关。由此可见，除了 CRF 外，肾康注射液对多种肾脏疾病均具有肾脏保护作用，值得进一步开发研究。

2 肾康栓

肾康栓是肾康方的栓剂剂型，使用剂量为每日 5 粒（早、中、晚各 1 粒，睡前 2 粒），纳入肛内 2 cm 以上，8 周为 1 个疗程。适应症与肾康注射液相同^[1]。

肾康栓目前主要以临床治疗 CRF 研究为主。李鹏等^[30]将 120 例 CKD 3~4 期患者随机分为治疗组和对照组，治疗组在常规治疗基础上加用肾康栓，疗程为 8 周，结果显示治疗组临床总有效率显著高于对照组（分别为 75.0%、57.1%， $P<0.05$ ），且肾康栓可降低 CKD 患者血清硫酸吡哆酚、硫酸对甲酚的水平，提示肾康栓可通过促进肠源性尿素症毒素的排泄，改善 CKD 患者肾功能。黄馨等^[31]收治 90 名 CKD2~4 期患者，肾康栓治疗 3 个月后血肌酐、胱抑素 C、血尿素氮下降，同时根据 eGFR 进行分层分析，结果提示肾康栓对早期 CKD 患者 [60 mL/（min · 1.73 m²）<eGFR<89 mL/（min · 1.73 m²）] 的疗效更加显著。温玉玮^[32]对 160 例 CKD3~4 期湿浊血瘀证的患者进行前后对照研究，肾康栓治疗 8 周后，中医证候总有效率为 93.13%，临床总有效率为 91.88%，患者血肌酐、尿素氮显著低于治疗前，肌酐清除率显著高于治疗前。何劲松^[33]为研究不同疗程对肾康栓疗效的影响，选取 188 例 CKD3~5 期患者为研究对象，按照不同疗程分为治疗 I 组（5 粒/d * 14 d）和治疗 II 组（5 粒/d * 28 d），两组总有效率无统计学差异，但 CKD3~4 期疗效明显优于 CKD5 期；且治疗 II 组对血肌酐、尿素氮等指标改善更加显著，提示在 CKD3~5 期患者中早期足量足疗程使用肾康栓，疗效更佳。此外，北京医药卫生经济研究会研究发现，自肾康栓纳入国家基本医保目录后 1~5 年，分别节省了 0.02、0.17、0.35、0.57、0.82 亿元，提示肾康栓纳入医保有利于节省医保资金的支出^[34]。由此可见，肾康栓可改善 CKD3~5 期患者的肾功能及临床症状，建议早期足疗程使用肾康栓，有助于延缓肾脏疾病进展，且从医保角度具有经济优势。但目前肾康栓缺乏多中心大样本的临床随机对照研究，且机制研究偏少，还需要更多的研究来验证其疗效及作用机制。

3 肾衰康灌肠液

肾衰康灌肠液是叶氏肾康方的灌肠剂型，也是目前唯一以 AKI 为适应症的中成药。

从上个世纪七十年代开始，叶传蕙^[35]致力于中药灌肠防治 ARF 的研究，在中医理论的指导下，运用现代医学手段，成功研制出“中药结肠灌注液 I 号”，临床研究证实，其对 ARF 的治愈率高达 89.7%。为适应临床治疗的需要，将结肠灌注改为直肠灌注，同时将单次灌注液用量减少到 20 mL，更名为“肾衰宁灌肠液”，用于各种原因所致的 111 例 ARF 患者，治愈率达到 83.78%^[36]。在以上研究的基础上，研究团队开展了增加适应症的中药新药研究开发，

更名为“肾衰康灌肠液”，同时用于 ARF 和 CRF 的治疗，成为目前临床上用于治疗 ARF 的唯一上市中成药。

肾小管上皮细胞凋亡是 AKI 发生发展的关键病理机制。现代药理学研究发现，肾衰康灌肠液能有效抑制肾小管上皮细胞凋亡，其作用机制与抑制多种凋亡通路有关^[37]。李明权等^[38]采用人肾近端小管细胞系（HK-2）细胞建立缺氧/复氧（hypoxia reoxygenation, H/R）模型模拟肾缺血再灌注损伤，发现造模后 4~12 h 细胞凋亡明显增加，促凋亡分子 *Bax*、*caspase-3* 表达升高，经肾衰康灌肠液含药血清处理后细胞凋亡明显被抑制，且以剂量依赖的方式下调 *Bax*、*caspase-3* 基因表达，上调 *Bcl-2* 基因表达，验证了肾衰康灌肠液对 HK-2 细胞凋亡的抑制作用。罗芯怡等^[39]发现肾衰康灌肠液可抑制 H/R 诱导的 HK-2 细胞凋亡，减少葡萄糖调节蛋白 78（glucose-regulated protein 78, GRP78）、内质网源性转录因子 CHOP 的表达，提示含药血清抑制缺血再灌注损伤模型的 HK-2 细胞凋亡与内质网应激（endoplasmic reticulum stress, ERS）有关。基于此，李明权等开展了多项基于 ERS 相关的细胞凋亡信号通路在肾衰康灌肠液改善 HK-2 细胞 H/R 损伤的机制研究。ERS 诱导细胞凋亡主要通过 3 条途径：CHOP、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白-12（*caspase-12*）和 c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）。吴新萍^[40]利用密闭法处理 HK-2 细胞模拟肾组织缺血再灌注损伤，发现造模 4~8 h 后，*caspase-12* 表达显著升高，而经肾衰康灌肠液含药血清处理后，与模型组比较，*caspase-12* 表达降低。Ye 等^[41]结合网络药理学和体外实验，发现肾衰康灌肠液可增强 H/R 损伤的 HK-2 细胞活力，减少 H/R 诱导的细胞凋亡，下调 *caspase-3*、*Bax*、CHOP 的表达。同时观察到肾衰康灌肠液含药血清可以显著抑制 CHOP、ER α 蛋白及 mRNA 表达^[42]。另外，肾衰康灌肠液可显著升高 HK-2 细胞的 JNK 表达水平，下调 *caspase-3* 表达，减少氧化损伤，提示肾衰康灌肠液通过上调 JNK 来触发 *caspase-3* 的抑制，从而消除 H/R 诱导的 HK-2 细胞凋亡^[43]。由此可见肾衰康灌肠液可通过调控 ERS 信号通路抑制 HK-2 细胞的凋亡。另有研究显示，肾衰康灌肠液含药血清对 *Wnt4* 的基因表达有上调作用，对 β -catenin 的基因表达有双向调节作用，提示肾衰康灌肠液抑制 H/R 诱导的 HK-2 细胞凋亡可能与激活 Wnt/ β -catenin 通路有关^[44]。邓荣荣等^[45]还对肾衰康灌肠液的预防作用进行了研究，将 HK-2 细胞用肾衰康灌肠液含药血清预处理 24 h 后，再进行 H/R 处理，发现与模型组比较，造模 4~12 h 后肾衰康灌肠液组细胞凋亡/死亡率明显下降，活性氧比模型组更快恢复正常，提示肾衰康灌肠液可预防 HK-2 细胞缺氧/复氧损伤，其机制可能与抑制细胞氧化应激有关。此外，全柳叶等^[46]发现肾衰康灌肠液可通过 p38-MAPK 信号通路抑制细胞的凋亡。由此可见，肾衰康灌肠液可通过调控多种信号通路抑制肾小管上皮细胞凋亡，发挥改善肾功能的作用。目前针对肾衰康灌肠液的研究以体外研究为主，缺乏体内实验，同时缺乏针对 AKI 的多中心

大样本研究，有待日后进一步探索。

4 结 语

叶氏肾康方是中医肾病专家叶传蕙教授的经验方，目前已经开发出注射剂、栓剂、灌肠液剂型，广泛用于治疗急、慢性肾衰竭，是肾脏疾病治疗中应用极为广泛的中成药。大量文献研究显示，肾康方的新药开发，疗效显著，且可通过多种作用机制发挥防止肾损伤、保护肾功能的作用。但仍有很多不足之处。（1）肾康方目前开发出来的剂型中，注射液需住院才能使用，栓剂和灌肠液剂型，由于是直肠给药，部分患者并不适应或接受这种方式，且使用不方便，但目前肾康方并未开发出口服剂型，比如颗粒、胶囊或口服液，还需要进一步研究开发；（2）3 种剂型中，以注射液研究最为广泛，而栓剂和灌肠液的临床研究和机制研究略显不足，需进一步探讨肾康方的临床疗效及作用机制；（3）肾衰康灌肠液作为 3 种剂型中唯一以 AKI 为适应症的中成药，目前缺乏大型临床随机对照研究，同时与同类型研究相比，现有研究主要以体外实验为主，缺乏体内实验研究，需要进一步增加研究范围和投入。肾康方作为临床有效验方，值得进一步研究并深度开发，以提高临床疗效，促进中医药在防治肾脏疾病中的应用。

参考文献：

[1] 陈香美,李 平,孙雪峰,等.肾康制剂（肾康注射液、肾康栓）治疗慢性肾脏病合理应用专家共识[J].中国中西医结合杂志,2019,39(7):784-786.

[2] 王仲鹏,张 犇.肾康注射液治疗 CKD 的疗效及对患者免疫功能的影响[J].中药材,2016,39(12):2889-2890.

[3] 邱杰山,朱晓玲,李青华,等.肾康注射液对 CKD2~3 期患者血瘀证及血液流变学的干预作用[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(3):355-357.

[4] Song Z L, Qin T Y, Pan Y J, *et al.* Shenkang injection improves coagulation in patients with chronic kidney disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(4):451-458.

[5] 陈 鹏,陈兴强,符薇薇,等.慢性肾脏病 5 期患者应用不同剂量肾康注射液的临床对比研究[J].中药药理与临床,2017,33(3):160-165.

[6] 廖效竹,陈 彤,陈 海,等.肾康注射液对维持性血液透析患者心功能的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(16):4002-4005.

[7] 张晓川,赵慧君,贾文瑞.肾康注射液联合血液透析治疗慢性肾功能衰竭的临床疗效系统评价[J].中药新药与临床药理,2019,30(4):484-490.

[8] 王永丽,杨秀勇.肾康注射液联合缬沙坦对慢性肾小球肾炎肾功能、细胞免疫功能及尿蛋白的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(9):72-74.

[9] 勾筱娟,郭宏艳,赵 颖,等.肾康注射液对 IgA 肾病尿蛋白及肾功能的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(12):2964-2966.

[10]

陈海威, 张津津, 熊 丹, 等. 肾康注射液对老年慢性肾病患者造影剂肾病的防治作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(7): 792-796.

[11]

钱文娟, 顾毅峰. 老年 DN 患者应用肾康注射液治疗的有效性和安全性分析[J]. 中药材, 2016, 39(8): 1890-1892.

[12]

聂卫群, 俞兴群, 王龙梅, 等. 肾康注射液治疗老年急性肾损伤研究[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(1): 136-139.

[13]

张春玲, 王春丽, 谢焕东, 等. 肾康注射液对急性肾损伤患者炎症反应和肾功能的影响[J]. 北京中医药, 2020, 39(5): 483-486.

[14]

Zou J J, Zhou X T, Chen Y K, *et al.* A review on the efficacy and mechanism of action of Shenkang injection against chronic kidney disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110833.

[15]

邹俊驹, 周晓韬, 陈 鲜, 等. 基于 TGF- β /Smads 信号通路探讨肾康注射液对输尿管结扎模型小鼠的作用[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2629-2634.

[16]

Wu X X, Guan Y J, Yan J, *et al.* ShenKang injection suppresses kidney fibrosis and oxidative stress *via* transforming growth factor- β /Smad3 signalling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(8): 1054-1065.

[17]

Qin T Y, Wu Y, Liu T H, *et al.* Effect of Shenkang on renal fibrosis and activation of renal interstitial fibroblasts through the JAK2/STAT3 pathway[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1): 12.

[18]

Qin T Y, Wu L L, Hua Q, *et al.* Prediction of the mechanisms of action of Shenkang in chronic kidney disease: a network pharmacology study and experimental validation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 246: 112128.

[19]

Liu Y L, Shi G, Yee H Y, *et al.* Shenkang injection, a modern preparation of Chinese patent medicine, diminishes tubulointerstitial fibrosis in obstructive nephropathy *via* targeting pericyte-myofibroblast transition [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 1980-1996.

[20]

杨晶晶, 毛志敏, 万毅刚, 等. 肾康注射液调控 ERK1/2/MMPs 信号通路促进肾衰竭模型鼠细胞外基质降解的作用和机制[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(20): 3805-3813.

[21]

Liu M Y, Park J, Wu X X, *et al.* Shen-Kang protects 5/6 nephrectomized rats against renal injury by reducing oxidative stress through the MAPK signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(4): 975-984.

[22]

Wang W W, Liu Y L, Wang M Z, *et al.* Inhibition of renal tubular epithelial mesenchymal transition and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis with Shenkang injection attenuates diabetic tubulopathy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 662706.

[23]

刘 洋, 马 强, 杨 光, 等. 糖尿病大鼠肾小管间质早期病变及肾康注射液的干预治疗[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(4): 289-293.

[24]

王 荔, 夏 天, 张洪震, 等. 肾康注射液抑制体外培养小鼠腹膜间皮细胞中 TNF- α 、TGF- β 1、VEGF、CTGF 的释放 [J]. 天津医药, 2018, 46(11): 1166-1170.

[25]

Fu B Q, Yang J, Chen J, *et al.* Preventive effect of Shenkang injection against high glucose-induced senescence of renal tubular cells[J]. *Front Med*, 2019, 13(2): 267-276.

[26]

Xu S Z, Lv Y Y, Zhao J, *et al.* Inhibitory effects of Shenkang injection and its main component emodin on the proliferation of high glucose-induced renal mesangial cells through cell cycle regulation and induction of apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 3381-3388.

[27]

王玉浔, 安雅臣, 蒋艳茹, 等. 肾康注射液对腹膜纤维化小鼠 E-cadherin 和 α -SMA 动态表达的影响 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(2): 195-202.

[28]

Zhang L Y, Jin J, Luo K, *et al.* Shen-Kang protects against tacrolimus-induced renal injury [J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(5): 1078-1090.

[29]

章 韵, 王海嵘, 费爱华, 等. 肾康注射液对缺血再灌注急性肾损伤小鼠的作用探讨 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(8): 1391-1395.

[30]

李 鹏, 钟晓菁, 张丽红, 等. 肾康栓对慢性肾脏病患者肠源性尿毒症毒素硫酸对甲酚和硫酸吡啶酚的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(11): 959-961.

[31]

黄 馨, 白 瑜, 于李汀, 等. 肾康栓对于慢性肾脏病的治疗效果及临床应用 [J]. 医学与哲学, 2017, 38(8): 35-37; 49.

[32]

温玉玮. 肾康栓治疗慢性肾脏疾病Ⅲ~Ⅳ期 (湿浊血瘀证) 患者的疗效观察 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(21): 2568-2572.

[33]

何劲松. 肾康栓治疗慢性肾脏疾病 (CKD3~5 期) 的疗效观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(9): 812-813.

[34]

郜 文. 肾康栓治疗慢性肾功能衰竭预算影响分析 [J]. 中国医药导刊, 2018, 20(9): 556-560.

[35]

叶传惠. 中药结肠灌注液 I 号治疗急性肾功能衰竭的临床研究 [J]. 中医杂志, 1986(11): 25-26.

[36]

舒惠荃, 邹丽华. 肾衰宁灌肠液治疗急性肾功能衰竭 111 例临床观察 [J]. 成都中医药大学学报, 2000, 1: 25-26.

[37]

陆红梅, 瞿 波, 吴 玲, 等. 肾衰康灌肠液治疗缺血性 AKI 作用机制的研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(10): 935-937.

[38]

陆红梅, 何玉华, 罗芯怡, 等. 肾衰康灌肠液含药血清对 HK-2 细胞缺氧/复氧损伤的保护作用及对 Caspase-3、Bax、Bcl-2mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 218-222; 284.

[39]

罗芯怡, 叶乃菁, 邓荣荣, 等. 肾衰康灌肠液通过内质网应激对 HK-2 细胞缺氧/复氧损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(7): 922-927; 1005.

[40]

吴新萍. 基于内质网应激信号通路研究肾衰康灌肠液减轻 HK-2 细胞缺氧/复氧损伤模型的分子机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.

[41]

Ye N J, Xie D P, Yang B, *et al.* The mechanisms of the herbal components of CRSAS on HK-2 cells in a hypoxia/reoxygenation model based on network pharmacology [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 5352490.

[42]

叶乃菁. 基于网络药理学及 CHOP-ERO1 α 通路研究肾衰康灌肠液治疗急性肾损伤的分子机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.

[43]

Lu H M, Luo X Y, He Y H, *et al.* Shenshuaikang enema, a Chinese herbal remedy, inhibited hypoxia and reoxygenation-induced apoptosis in renal tubular epithelial cells by inhibiting oxidative damage-dependent JNK/caspase-3 signaling pathways using network pharmacology [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 9457101.

[44]

邓荣荣, 罗芯怡, 叶乃菁, 等. Wnt/ β -catenin 通路在肾衰康灌肠液抑制 HK-2 细胞缺氧/复氧损伤的作用[J]. 中成药, 2018, 40(5): 1036-1042.

[45]

邓荣荣, 罗芯怡, 叶乃菁, 等. 肾衰康灌肠液含药血清对 HK-2 细胞缺氧/复氧损伤的预防作用[J]. 中成药, 2019, 41(2): 431-436.

[46]

全柳叶, 王小兵, 李明权. 肾衰康灌肠液在急性肾缺血再灌注损伤中的作用及对 p38-MAPK 信号通路的影响[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(8): 7-9.

猪苓的本草考证

崔宏艳, 吴佳骏, 练海应, 邱智东, 徐伟*
(长春中医药大学药学院, 吉林 长春 130117)

摘要: 本文通过查阅历代本草、方书、医籍, 结合近现代文献资料, 从名称、基原、产地、品质评价、采收加工炮制等多个方面对猪苓药材进行系统梳理与考证。结果发现, 猪苓别名众多, 分布广泛, 包括东北、华北、西南等地区; 以个大、皮黑、肉白、体较重的为佳; 采收时期为二月、八月, 阴干, 近现代多不限定月份, 只载春、秋二季采挖, 晒干; 炮制古代以去皮为主, 但现今机械化加工, 清洗干净, 无需去皮, 避免浪费药材资源。历代主流基原为多孔菌科猪苓 *Polyporus umbellatus* (Pers.) Fries。历代本草出现猪苓与刺猪苓混淆现象, 经考证刺猪苓为高等植物百合科土茯苓, 并非菌类猪苓。现今, 猪苓主要分为“猪屎苓”和“鸡爪苓”, 由于地理间隔以及环境因素, 两者存在种间差异, 建议用药时选择质优的“猪屎苓”。

关键词: 猪苓; 名称; 基原; 产地; 品质评价; 采收加工; 炮制

中图分类号: R281 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2023)12-4061-05

doi: 10. 3969/j.issn.1001-1528. 2023. 12. 034

猪苓为利水渗湿的常用中药材, 具有两千多年的用药历史, 其性平, 味甘淡, 归肾、膀胱经, 可用于治疗小便不利、水肿、泄泻、淋浊和带下^[1]。现代研究表明, 猪苓的主要化学成分有猪苓多糖、甾体化合物、氨基酸类、维生素类等, 具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、延缓衰老、保护肝脏、免疫调节等作用, 其中甾体化合物是其利尿的主要成分^[2]。历代本草记载猪苓存在猪苓与刺猪苓植物形态混淆现象。猪苓的现代相关文献多为化学成分及药理作用研究。任洁等^[3]认为猪苓的道地产区为长白山和陕西, 长白山猪苓在形态和生物学特性上与陕西猪苓有很大差异。郭宁等^[4]认为猪苓产地以及采收期对其有效成分有较大的影响。面对众多问题, 理清其基原、产地、采收加工、炮制等关键信息的历史演变情况, 梳理药用历史, 传承精华是很重要的。本文考察现有文献发现其基原、道地性、炮制

采收等方面并没有系统的相关研究。故本文对猪苓药材的历史沿革进行系统的本草考证, 以正本清源, 同时解决猪苓药材的道地产区、采收加工炮制等关键问题, 对其本草考证进行首次全面梳理, 以期对猪苓药材的开发提供依据。

1 名称考证

猪苓在我国应用历史悠久, 在《神农本草经》^[5]中列为中品, “主痃疟, 解毒蛊, 名猥猪屎”, 案庄子云: “豕零, 司马彪注, 作豕囊云, 一名猪苓, 根似猪卵, 可以治渴。”南北朝《本草经集注》^[6]记载: “久服轻身, 耐老。一名猪屎。”《新修本草》^[7]记载猪苓又名猥猪矢。宋代《本草图经》^[8]记载: “皮黑作块, 似猪粪, 故以猪苓名之, 又名地乌桃。”李时珍《本草纲目》^[9]中记载为“猪苓, 又名地乌桃”。《图经衍义本草》^[10]中记载“一名猥猪屎”。《本草品汇精要》^[11]别名苓根。《药材资料汇编》^[12]又名为

收稿日期: 2022-09-09

基金项目: 中医药事业传承发展资金支持项目 (吉中医药发 [2021] 11 号)

作者简介: 崔宏艳 (1998—), 硕士生, 从事中药制剂新技术与新药研究。E-mail: 1341481783@qq.com

* 通信作者: 徐伟 (1980—), 教授, 从事中药制剂新技术与新药研究。Tel: 13321549939, E-mail: 1272349594@qq.com

网络出版日期: 2022-11-25

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20221122.1723.006.html>