维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2004)01－0077－03

黄芪对慢性肾炎非肾衰竭期患者血清 NO 的影响

陈雪梅[1], 李荣亨[2]

(重庆医科大学临床学院 1. 急诊科,2. 中医科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨黄芪对慢性肾炎非肾衰竭期患者血清 NO 的影响。方法:应用化学比色法,测定 31 例正常人及 92 例慢性肾炎非肾衰竭期患者的血清 NO 水平,并观察黄芪治疗前后 NO 的变化。结果:1. 患者组血清 NO 水平较对照组明显降低;且随肾功能损害加重,血清 NO 水平有逐渐下降趋势。2. 与常规治疗组比较,黄芪治疗后,患者血清 NO 水平显著升高,尿蛋白显著降低,但肾功能无显著变化。结论:慢性肾炎非肾衰竭期患者体内 NO 合成及释放不足,黄芪可促进 NO 合成增加,减少尿蛋白。

【关键词】慢性肾小球肾炎;一氧化氮;黄芪

【中国图书分类法分类号】R692.3 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－09－24

The effect of Astragalus membranaceus on serum NO in patients with chronic glomerulonephritis at pre－renal failure phase

CHEN Xuemei, et al

(*Department of Emergency, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To observe the effect of Astragalus membranaceus on serum NO in patients with chronic glomerulonephritis at pre－renal failure phase. *Methods*: The levels of serum NO_3^-/NO_2^- that can indirectly reflect serum nitric oxide were measured in 92 cases of chronic glomerulonephritis (CGN) at pre－renal failure phase and 31 normal subjects by chemical colorimetry. Renal function, serum NO and urinary protein of patients were examined before and after treatment with or without Astragalus membranaceus. *Results*: 1. The levels of serum NO_3^-/NO_2^- in patients were significantly lower than those in the control group, with the lesions of renal function aggravating, the levels of serum NO_3^-/NO_2^- decreasing gradually. 2. Astragalus membranaceus could remarkably increase serum NO_3^-/NO_2^- and decrease urinary protein. *Conclusion*: In patients with chronic glomerulonephritis at pre－renal failure phase, NO is insufficiednt. Astragalus membranaceus may contribute to the synthesis of NO and the decrease in urinary protein excretion.

【Key words】Chronic glomerulonephrits; Nitric oxide; Astragalus membranaceus

慢性肾炎一旦进展至肾衰竭阶段,病情常常不可逆转。因此,延缓肾功能恶化,应在疾病早期进行。NO 作为血管活性物质,对肾小球疾病的发生、发展和转归有着重要影响[1],因而调节体内 NO 的合成,对于防治肾功能恶化,可能具有重要的价值。黄芪应用于慢性肾小球肾炎的治疗已有较多文献报道,其机理目前多认为与其具有调节免疫的作用有关,但其对 NO 的影响国内外少有报道。本文应用化学比色法,观察了黄芪对慢性肾小球肾炎非肾衰竭期患者血清 NO 的调节作用, 以探讨黄芪延缓肾衰的可行性及其机制。

作者介绍:陈雪梅(1972－),女,主治医师,硕士,
主要研究方向:多器官功能衰竭。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 1997 年 9 月～1999 年 3 月住院治疗的 92 例慢性肾小球肾炎患者(男 45 例,女 47 例),年龄 36.9±13.5 岁。根据第五版内科学进行诊断及肾功能分期,并排除肾衰竭期、慢肾衰晚期患者及急性感染期患者。患者随机分为常规治疗组(包括饮食治疗、对症治疗,同时停服硝酸酯类及亚硝酸酯类等药)46 例和黄芪治疗组 46 例。黄芪治疗组为常规治疗基础上加用黄芪注射液(成都地奥九泓制药厂生产,含生药 2g/mL)1ml/kg＋5% 葡萄糖液 250ml,在 1.5h 内静脉滴入,每日 1 次,疗程 14d。对照组 31 例,为排除了心、肝、

维普资讯 http://www.cqvip.com

肺、肾及高血压病等疾病的健康志愿者(男 14 例,女 17 例),年龄 32.9±8.6 岁。各组性别、年龄比较无统计学差异。

1.2 方 法

血清 NO 测定:禁食 12h,于清晨空腹安静休息 30min 后,抽静脉血,离心留取血清,-20℃保存。实验采用化学比色法,检测 NO 的代谢产物硝酸盐/亚硝酸盐(NO_3^-/NO_2^-),反映体内 NO 变化。试剂盒购自南京建成生物工程研究所,按说明书操作。

其它指标:①内生肌酐清除率(Ccr)测定:采用碱性苦味酸盐比色法测定血、尿肌酐,计算 Ccr。②24h 尿蛋白定量:采用双缩脲法。

1.3 统计学处理

数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料两组比较采用 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验,多组比较采用方差分析。全部由 SAS6.12 软件包完成。

2 结 果

2.1 患者组血清 NO_3^-/NO_2^- 水平

患者组血清 NO_3^-/NO_2^- 水平较对照组明显降低,差异有显著性($P<0.01$)。见表 1。

2.2 血清 NO_3^-/NO_2^- 水平与肾功能

随肾功能损害加重,血清 NO_3^-/NO_2^- 水平有逐渐下降趋势,至肾功能不全代偿期 NO_3^-/NO_2^- 水平较正常对照组显著降低($P<0.05$);而正常对照组与肾功能正常组比较,肾功能正常组与肾功能代偿期、肾衰竭早期比较,以及肾功能代偿期与肾衰竭早期比较,差异均无显著性($P>0.05$)。见表 2。

表 1 患者组与对照组的血清 NO_3^-/NO_2^- 水平比较

	例数	血清 NO_3^-/NO_2^- (μM)	T 值	P 值
对照组	31	50.6±15.2		
患者组	92	44.2±9.5	2.7629	<0.01

表 2 慢性肾炎按肾功能分期血清 NO_3^-/NO_2^- 变化

	正常对照组 ($n=31$)	肾功能正常组 ($n=25$)	肾功能代偿期 ($n=39$)	肾衰竭早期 ($n=28$)
Ccr(ml/min)		84.1±5.	61.9±7.9	35.5±7.9
血清 NO_3^-/NO_2^- (μM)	50.6±15.2	47.5±9.2	43.1±9.6*	42.9±9.2*

注:血清 NO_3^-/NO_2^- 值与正常对照组比较,* $P<0.05$。

2.3 治疗前后 NO、Ccr 和尿蛋白的变化

治疗前,常规治疗组和黄芪治疗组血清 NO_3^-/NO_2^- 水平、尿蛋白、Ccr 比较均无显著性差异($P>0.05$)。常规治疗组治疗前后,血清 NO_3^-/NO_2^-、尿蛋白及 Ccr 均无显著变化;黄芪治疗组治疗后,血清 NO_3^-/NO_2^- 水平较治疗前升高,尿蛋白显著降低($P<0.05$),但 Ccr 无显著变化。黄芪治疗组治疗前、后血清 NO_3^-/NO_2^- 水平的差值及尿蛋白的差值分别与常规治疗组比较,有显著性差异,而 Ccr 无显著差异。见表 3。

表 3 慢性肾炎患者治疗前后 NO、Ccr 和尿蛋白的变化

	黄芪治疗组			常规治疗组		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
NO_3^-/NO_2^- (μM)	43.80±9.60	48.60±9.30*	4.80±5.80	44.70±9.40	45.10±7.30	0.40±5.30&
Ccr(ml/min)	57.60±20.10	60.20±17.00	2.60±10.30	62.20±19.40	62.90±18.60	0.70±10.00
尿蛋白(g/24h)	2.29±0.74	1.81±0.45#	0.48±0.79	2.24±0.75	2.13±0.44	0.11±0.75*

注:与治疗前比较:* $P<0.05$,# $P<0.01$。

常规治疗组与黄芪治疗组治疗前后差值比较:& $P<0.01$,* $P<0.05$。

3 讨 论

NO 作为调节血管张力的活性物质,在维持肾脏灌注、肾小球滤过、调节肾小球毛细血管压和管球反馈、利尿、促进尿钠排泄、抑制肾小球内血栓形成等方面具有重要作用[1]。研究显示,慢性肾炎非肾衰竭期患者体内 NO 合成及释放不足,且随肾功能进行性减损,血清 NO 水平有逐渐下降趋势。其机制可能与随着肾脏疾病的进展,肾纤维化导致表达结构性一氧化氮合酶(cNOS)的肾实质细胞(如内皮细胞及致密斑等)不断减少[2]有关。此外,由于肾功能受损,血浆内源性 NOS 抑制物(ADMA、L-NMMA)体内清除障碍,随着血肌酐浓度不断升高,其浓度呈比例增加,可抑制 NO 合成[3]。而 NO 合成不足,常可导致高血压及肾小球内高压,以及肾小球基底膜增厚、电荷屏障受损,导致可逆性白蛋白尿的发

维普资讯 http://www.cqvip.com

生[4]。

黄芪作为一种具有广泛药理作用的中药,正日益受到人们的重视,已广泛应用于治疗肾脏疾病。有作者[5]以小剂量巯甲丙脯酸联合大剂量黄芪口服(1.5g/kg.d,4 周后改为 12g/d,治疗 2 月)治疗慢性肾小球肾炎,结果蛋白尿明显减少和肾功能明显改善,且效果优于单用巯甲丙脯酸组。庄乙君等[6]用黄芪注射液(12～20g/d,治疗 4 周)治疗,也获得了类似效果。其机制认为可能与黄芪具有调理机体免疫功能的作用有关。本研究用黄芪治疗肾炎后,发现患者尿蛋白降低;血清 NO 水平可恢复到接近正常水平,推测黄芪还可能通过增加 NO 合成,进而降低肾小球内高压、修复基底膜电荷屏障,减少尿蛋白。黄芪促进 NO 合成增加的机制尚不清楚,目前尚未见相关报道,推测其机制可能为:(1)氧自由基如过氧化氢可剂量依赖性增强内皮细胞 NOS 的酪氨酸磷酸化,降低其活性[7]。黄芪可通过增强慢性肾小球肾炎患者体内 SOD 活性、清除氧自由基、稳定细胞膜[8],进而抑制内皮细胞 NOS 的酪氨酸磷酸化,增加 NOS 的活性而促进 NO 合成增加;(2)黄芪可能通过上调 cNOS 的 mRNA 表达,增加 NO 合成;(3)有文献报道,高脂血症动物红细胞 NOS 活性降低,致 NO 合成不足[9]。慢性肾脏疾病常合并脂质代谢紊乱,因此,在慢性肾小球肾炎中,黄芪可能通过降低血脂[10],而影响 NOS 的活性,进而调节 NO 的合成。

实验未发现黄芪对肾功能有明显影响,可能与黄芪疗程短有关,需延长疗程进一步观察。

综上所述,研究表明,慢性肾炎非肾衰竭期患者体内 NO 合成及释放不足,黄芪可能通过促进 NO 合成增加,减少尿蛋白,因此在防治肾炎进展中可能具有一定的临床价值。

参 考 文 献

[1] Wolzt M, Schmetteret L, Ferber W, et al. Effect of nitric oxide synthase inhibition on renal hemodynamics in humans: reversal by L－arginine[J]. Am J Physiol, 1997; 272(2): F178－F182.

[2] Noris M, Remuzzi G. Physiology and pathophysiology of nitric oxide in chronic renal disease[J]. Proc Assoc Am Physicians, 1999; 111(6): 602－610.

[3] Kielstein JT, Boger RH, Bode－Boger SM, et al. Asymmetric dimethyl－arginine plasma concentrations differ in patients with end－stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease[J]. J Am Soc Nephrol, 1999; 10(3): 594－600.

[4] Arcos MI, Fujihara CK, Sesso A, et al. Mechanisms of albuminuria in the chronic nitric oxide inhibition model[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2000; 279(6): F1060－F1066.

[5] 孙 彪,杨素芳,王建宁,等. 黄芪和巯甲丙脯酸治疗慢性肾炎对蛋白尿及肾功能的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 1989; 5(6): 377－378.

[6] 庄乙君,陈裕盛. 黄芪注射液治疗 22 例慢性肾炎的初步观察[J]. 海南医学, 1997; 8(4): 272－273.

[7] Garcia－Cardena G, Fan R, Stern DF, et al. Endothelial nitric oxide synthase is regulated by tyrosine phosphorylation and interacts with caveolin－1[J]. J Biol Chem, 1996; 271(44): 27237－27240.

[8] 汪德清,沈文梅,田亚平,等. 黄芪有效成分对氧自由基清除作用的 ESR 研究[J]. 生物化学与生物物理进展, 1996; 23(3): 260－262.

[9] 江 波,姚兴海,张宝娓,等. 动脉粥样硬化家兔红细胞 L－精氨酸/一氧化氮通路的变化[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2000; 8(4): 210－212.

[10] 马 骥,彭 艾,陈 靖,等. 黄芪对肾病综合征与充血性心力衰竭时血管加压素系统异常的不同改善作用[J]. 中华肾脏病杂志, 1996; 12(1): 15－19.