

中药干预肾间质纤维化研究进展

魏连波¹、袁志刚¹、袁任高²、陈宝田¹、袁胜才¹、袁璜¹、渊第一军医大学南方医院中医内科袁广东 广州 510515曰
² 中山医科大学肾脏病研究所袁广东 广州 510089冤

摘要 综述了中药通过抑制细胞因子的表达尧抑制肾成纤维细胞的增殖和促凋亡及其他途径干预肾间质纤维化的研究进展遥

关键词 中药曰肾小球硬化症袁病灶性曰综述文献

中图分类号 院692.5;R287 文献标识码 院 文章编号 院000-2588(2002)10-0946-03

Progress of intervention of renal interstitial fibrosis with Chinese traditional herbal medicine

WEILian-bo¹, MAZhi-gang¹, YERen-gao², CHENBao-tian¹, ZHANSheng-cai¹, HUANGHuang¹

¹Department of Traditional Chinese Medicine, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China; ²Institute of Kidney Disease, Sun Yet-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510089, China

Abstract: This article reviews the current status of progress in the research of renal interstitial fibrosis therapy using traditional Chinese herbal medicine, which exerts its therapeutic effect through inhibiting cytokine expression and fibroblast proliferation, inducing apoptosis of the renal myofibroblasts and other mechanisms.

Key words: glomerulosclerosis, focal; herbs; review literature

过去人们一直认为肾功能衰竭是由于肾小球病变所致遥 Rohle^渊发现肾功能衰竭与肾小球病变无关袁而与肾小管间质纤维化密切相关遥因此袁肾间质纤维化渊renal interstitial fibrosis, RIF冤的防治正日益受到重视遥目前袁西药如粘附分子等防治 RIF 还处于实验阶段袁尚未应用于临床遥临床治疗 RIF 的措施主要是控制加剧肾功能恶化的危险因素袁如高血压尧高血脂尧高血糖尧高蛋白摄入及代谢性酸中毒等遥相对于西药缺乏特异性抗 RIF 治疗袁中医药治疗 RIF 已有不少尝试遥现根据作用机制分述如下遥

1 抑制细胞因子的表达

与纤维化关系最密切的细胞因子有转化生长因子 茁渊TGF-茁冤尧血小板源生长因子渊PDGF冤尧血管紧张素域渊Ang域冤等遥 TGF-茁是目前已知致纤维化最强的细胞因子遥在实验性肾损害模型和人类肾小球疾病中袁 TGF-茁 过度表达均可促进肾间质细胞外基质渊ECM冤的堆积袁而导致 RIF^渊遥抑制 TGF-茁在肾脏的表达是目前治疗 RIF 的热点遥乔保平等^渊通过对环孢素 A 所致慢性肾毒性损害大鼠实验观察发现袁预防性应用丹参注射液能改善肾小球滤过率袁减轻肾小管空泡变性及 RIF袁同时免疫组化表明可降低肾内

TGF-茁表达遥丁炜等^渊运用免疫组化和原位杂交方法袁证明当归黄芪合剂及 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂均能明显减少肾病综合征鼠肾小球 ECM 沉积袁同时 TGF-茁表达下调袁两组无显著差异袁提示黄芪当归合剂可能通过下调 TGF-茁的表达作用减少肾小球 ECM 的沉积遥李岩等^渊的研究证明袁中药海乐得渊水蛭尧当归尧生地尧党参等冤可以减轻 5/6 肾切除大鼠残余肾组织损伤袁延缓肾小球硬化的发生遥病理显示海乐得治疗组大鼠肾组织肾小球系膜增生尧系膜硬化尧纤维素样渗出尧间质病变均较未治疗组显著改善遥纤溶酶原激活物抑制剂原位杂交结果显示海乐得治疗组大鼠在肾小球及血管壁纤溶酶原激活物抑制剂的表达低于未治疗组曰 Northern blot 杂交显示海乐得治疗组大鼠残余肾组织 TGF-茁 mRNA 表达较未治疗组减少遥郭啸华等^渊用 TGF-茁 体外刺激肾小管上皮细胞袁诱导细胞肥大和 ECM 合成增多袁同时以不同浓度大黄酸处理袁结果显示大黄酸可明显降低肾小管上皮细胞体积袁减少纤维粘连蛋白含量袁并减少胶原郁和纤维粘连蛋白 mRNA 表达袁证明大黄酸可以有效抑制诱导的肾小管上皮细胞肥大及 ECM 产生遥晏子友等^渊采用单侧输尿管梗阻法诱导 RIF 动物模型袁以免疫组化和原位杂交方法分别检测大鼠肾间质组织 ECM 成分渊玉蓉型胶原冤尧 TGF-茁 mRNA 及明胶酶 1 mRNA 表达袁并做相关肾组织学检查袁结果治疗组大鼠玉蓉型胶原面积比及 TGF-茁 mRNA 平均吸光度值较模型组减少袁明胶酶 1 mRNA 平均吸光度值较模型组增加遥经治疗后肾脏组织病理检查有明

收稿日期 院001-12-15

基金项目 院广东省科技攻关项目渊0301冤

作者简介 院魏连波渊1957-冤男袁湖北赤壁人袁1993 年毕业于黑龙江中医药大学袁博士袁教授袁主任医师袁电话 20-61641675袁 e-mail: wlb@fimmu.edu.cn

显改善袁证明化痰解毒汤可通过下调 TGF- β mRNA 表达尧上调胶原酶 1 mRNA 表达以抑制肾间质 ECM 的增生和积聚袁防止肾间质的纤维化遥刘先蓉等^[10]用 Wistar 大鼠建立肾炎动物模型袁将实验动物分为对照组尧饲喂强的松治疗组尧强的松 + 环磷酰胺治疗组尧强的松 + 川芎嗪治疗组尧强的松 + 别甲治疗组尧强的松 + 赤小豆 + 苡仁治疗组袁治疗过程中每周查 24 h 尿蛋白和尿 β_2 -微球蛋白袁治疗 8 周后处死各组动物袁取心血测血肌酐尧尿素氮袁并取肾作病理尧免疫尧电镜与 TGF- β 酶组化检查遥结果发现强的松 + 环磷酰胺治疗组能明显抑制免疫细胞浸润袁抑制 TGF- β 在肾小球与肾小管间质的分泌袁蛋白与 β_2 -微球蛋白产生减少袁血肌酐尧尿素氮下降口单一强的松组无上述作用口强的松与中药配伍治疗的各组中袁川芎嗪配伍的疗效优于其他各中药组袁但较环磷酰胺配伍组差袁而各治疗组均优于对照组遥马志刚等^[11]用腺嘌呤制造慢性肾衰竭大鼠模型袁成功后分为模型组尧中药组尧西药组袁分别应用蒸馏水尧大黄庶虫丸和氯沙坦进行干预袁并运用免疫组化和原位杂交方法检测 TGF- β 蛋白和 mRNA 的表达遥治疗结束后袁中药组尧西药组血肌酐尧尿素氮和 RIF 程度计分均较对照组明显降低袁同时伴有 TGF- β 蛋白和 mRNA 的表达下调袁中药组较西药组更明显遥说明大黄庶虫丸能显著改善肾功能袁明显减轻间质纤维化程度袁检测对 TGF- β 蛋白和 mRNA 表达的干预可能是主要机制遥郭志坚等^[12]用补阳还五汤对单侧输尿管结扎大鼠模型进行治疗袁发现活血药在高剂量时显示出对 PDGF-A 的显著抑制效果袁检测补阳还五汤对 PDGF 及其受体表达的抑制可能是防治肾小管间质纤维化形成的重要分子机制之一遥

2 抑制肾脏成纤维细胞的增值和促凋亡作用

成纤维细胞是合成并分泌 ECM 的主要细胞袁特别是纤维化肾组织中的成纤维细胞袁比正常肾组织中的成纤维细胞具有更为活跃的增殖尧分泌活性袁所以促进凋亡尧抑制其合成与分泌 ECM 对改善 RIF 有重要意义遥刘冠贤等^[13]对狼疮性肾炎患者肾活检组织体外培养分离出的成纤维细胞袁用 3 H-TdR 掺入法和流式细胞术检测不同浓度的大黄素对人成纤维细胞的分裂增殖尧凋亡及 c-myc 蛋白水平表达情况袁结果显示大黄素可以明显抑制成纤维细胞的分裂增殖袁并通过促进 c-myc 蛋白水平诱导细胞凋亡袁这种抑制增殖尧促进凋亡作用在一定药物浓度范围内呈剂量依赖性遥该研究表明袁大黄是治疗狼疮性肾炎和其他慢性肾炎间质纤维化病变尧延缓尿毒症发生的理想药物遥张国强等^[14]通过培养 RIF 人肾成纤维细胞袁观察三七

总甙对细胞凋亡及其调控蛋白 c-myc 尧 Fas 表达的影响遥结果发现三七总甙可明显促进细胞凋亡袁导致细胞数量减少袁同时 c-myc 蛋白表达水平升高袁而 Fas 蛋白表达不受影响遥说明三七总甙通过诱导 c-myc 蛋白表达上调促进人肾脏成纤维细胞凋亡袁减少细胞生存数量下降袁可能是治疗 RIF 的理想药物遥屈燧林等^[15]观察汉防己甲素尧川芎嗪和苦杏仁甙对人肾成纤维细胞的影响袁检测 3 种中药对人肾成纤维细胞分泌的 I 型胶原酶活性尧成纤维细胞增殖和凋亡尧 α 1(I)型胶原表达的影响袁结果显示 3 种中药在各自的最佳浓度范围和作用时间内均能提高人胎肾成纤维细胞分泌玉型胶原酶活性尧抑制增殖尧促进凋亡尧减少 I 型胶原的分泌袁认为这 3 种中药在预防和逆转 RIF 中起重要作用遥王亚平等^[16]采用单侧输尿管梗阻大鼠 RIF 模型袁以 α 1(I)肌动蛋白作为肌成纤维细胞的特异性标志袁观测红景天口服组和注射组以及空白对照组肾小管上皮细胞及间质内 α 1(I)肌动蛋白的表达袁结果显示红景天组 α 1(I)肌动蛋白的表达明显减少袁口服组更显著袁间接说明红景天可以通过减少肾组织肌成纤维细胞的数量发挥抗 RIF 的作用遥李颖等^[17]通过体外培养肾成纤维细胞袁分别采用四甲基偶氮唑蓝法尧ELISA 法尧流式细胞仪检测三七总甙对肾成纤维细胞增殖尧分泌玉型胶原及表达整合素 α 5 的影响袁结果发现三七总甙在最佳浓度范围和作用时间内可明显抑制肾成纤维细胞增殖及分泌玉型胶原袁同时显著降低肾成纤维细胞上整合素 α 5 的表达袁与空白对照组比较差异显著袁说明三七总甙防治 RIF 有一定疗效遥王亚平等^[18]将 RIF 大鼠模型分为假手术组尧川芎嗪治疗组和对照组袁观察肾间质病变的程度及 α 1(I)平滑肌肌动蛋白在肾间质的表达情况袁结果显示治疗组肾间质损害程度显著轻于对照组袁 α 1(I)平滑肌肌动蛋白阳性表达细胞也明显少于对照组口川芎嗪使肌成纤维细胞的表达减少袁说明其可抑制肾损伤状态下成纤维细胞的转化袁对进展性 RIF 的形成和发展有抑制作用遥

3 其他途径

RIF 的直接原因是胶原等 ECM 成分在肾间质的过多沉积遥通过抑制胶原合成尧促进分解等途径无疑可以减轻 RIF遥小万森等^[19]用腺嘌呤建立慢性肾功能衰竭大鼠模型袁观察绞股蓝总皂甙的抗纤维化作用遥病理显示肾小管上皮细胞变性及坏死袁 RIF 程度均较未治疗组明显改善袁绞股蓝总皂甙组更显著袁并推测绞股蓝总皂甙抗纤维化的主要机制是降低血脂尧改善高凝状态尧促进肾组织中胶原纤维的溶解尧吸收尧拮抗血浆内皮素和肿瘤坏死因子等袁抑制系膜细胞增殖遥尿蛋白对肾小管上皮细胞有损害作用袁并通过

损害小管间质促进肾功能衰竭和 RIF 遥有作者观察中药慢肾康 藜芪尧黄尧丹参等对 3/4 肾切除大鼠肾纤维化的作用 结果显示治疗组大鼠尿蛋白 和尿素氮 肌酐均显著低于对照组 纤维化程度也比较轻 提示慢肾康可能是通过减少尿蛋白改善肾纤维化 其活血化淤成分可能通过改善肾脏血液循环减轻肾脏病变 响

4 小结及展望

目前中药抗 RIF 的研究尚处于起步阶段 对大黄尧丹参尧三七等少数中药及其提取物有较深入的研究 而对中药复方的研究甚少 且缺少系统深入的作用机制研究 今后应从健脾补肾 降逆化浊 活血化淤等治法中筛选治疗肾功能衰竭的有效方剂和药物 从细胞生物学 分子生物学角度深入开展前瞻性动物实验研究 并进行多中心 大样本的临床验证 筛选防治 RIF 的有效中药 遥

参考文献

响暂 RohleA, MullerGA, WehrmannM, et al. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial 响暂 Kidney Int, 1996, 49(Suppl 154): S2-9.

响暂 邓跃毅, 陈以平, 胡仲仪, 等. 单侧输尿管梗阻后肾间质纤维化的产生机制及依那普利对其调节作用 响暂 中华肾脏病杂志, 2000, 16(4): 234-7.

Deng YY, Chen YP, Hu ZY, et al. The mechanism of renal interstitial fibrosis after unilateral ureteral obstruction in rats and effect of enalapril on this process 响暂 Chin J Nephrol, 2000, 16(4): 234-7.

响暂 乔保平, 张亚伟, 李道明, 等. 丹参对大鼠环孢素 A 慢性肾毒性的保护作用 响暂 河南医科大学学报, 2000, 35(4): 307-10.

Qiao BP, Zhang YW, Li DM, et al. Prevention of experimental cyclosporin-induced chronic nephrotoxicity by Salviae miltiorrhizae radix 响暂 Henan Med Univ, 2000, 35(4): 307-10.

响暂 丁 炜, 李惊子, 邹万忠, 等. 黄芪当归合剂对肾综合征鼠转化生长因子 茁 的影响 响暂 中华肾脏病杂志, 1998, 14(4): 229-32.

Ding W, Li JZ, Zou WZ, et al. Astragalus angli reduce TGF 茁 1 expression in nephritic syndrome rats induced by puromycin aminonucleoside 响暂 Chin J Nephrol, 1998, 14(4): 229-32.

响暂 李 岩, 陈香美, 张 颖, 等. 中药海乐得对部分肾切除大鼠残余肾脏表达 PAI-1 尧 GF 茁 mRNA 的影响 响暂 中国病理生理杂志, 1999, 15(7): 594-6.

Li Y, Chen XM, Zhang Y, et al. The effect of Haidele on mRNA expression of PAI-1 and TGF 茁 in the rat remnant kidney 响暂 Chin J Pathophysiol, 1999, 15(7): 594-6.

响暂 郭啸华, 刘志红, 戴春笋, 等. 大黄酸抑制 TGF 茁 诱导的肾小管上皮细胞肥大及 ECM 产生 响暂 肾脏病透析与移植杂志, 2001, 10(2): 101-5.

Guo XH, Liu ZH, Dai CS, et al. The effect of rehrin on the hypertrophy of tubular epithelial cell and accumulation of extracellular matrix induced by transforming growth factor 茁 响暂 Dial Transplant, 2001, 10(2): 101-5.

响暂 晏子友, 皮持衡, 高书亮, 等. 化癥解毒汤抗肾间质纤维化的实验研究 响暂 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(9): 35-8.

Yan ZY, Pi CH, Gao SL, et al. The research of Huayu jiedutang treating renal interstitial fibrosis 响暂 Chin J Basic Chin Tradit Med, 2001, 7(9): 35-8.

响暂 刘先蓉, 陶 冶, 张秀辉, 等. 中药与免疫抑制剂防治肾小管间质纤维化的实验研究 响暂 华西医科大学学报, 2000, 31(2): 211-3.

Liu XR, Tao Z, Zhang XH, et al. The research of Chinese traditional medicine and immune-inhibitor in treating tubular-interstitial fibrosis [J]. J Western-Chin Med Univ, 2000, 31(2): 211-3.

响暂 马志刚, 魏连波, 吕瑞和, 等. 大黄庶虫丸对肾间质纤维化影响的实验研究 响暂 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(12): 689-91.

Ma ZG, Wei LB, Lv RH, et al. Effect of Dahuangzhechongwan on kidney interstitial fibrosis 响暂 Chin J Integrated Tradit Western Nephrol, 2001, 2(12): 689-91.

响0 暂 魏连波, 马志刚, 吕瑞和, 等. 大黄庶虫丸对肾间质纤维化大鼠 TGF-B 表达的影响 响暂 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(9S): 133.

响1 暂 郭志坚, 郑有顺, 吕瑞和, 等. 补阳还五汤对单侧输尿管结扎大鼠肾皮质 PDGF-B 表达的影响 响暂 中药药理与临床, 1999, 15(3): 10-3.

Guo ZJ, Zhen YS, Lv RH, et al. Effect of Buyanghuanwutang on mechanism of renal interstitial fibrosis after unilateral ureteral obstruction in rats 响暂 Chin Tradit Herb Clinic, 1999, 15(3): 10-3.

响2 暂 刘冠贤, 叶任高, 谭志明, 等. 大黄素对狼疮性肾炎成纤维细胞生物学行为的影响 响暂 中国中西医结合杂志, 2000, 20(3): 196-8.

Liu GX, Ye RG, Tan ZM, et al. Effect of emodin on fibroblast in lupus nephritis 响暂 Chin J Integr Med, 2000, 20(3): 196-8.

响3 暂 张国强, 叶任高, 孔庆瑜, 等. 三七总甙诱导肾间质纤维化人肾成纤维细胞凋亡及其分子机理初探 响暂 中华肾脏病杂志, 1998, 14(2): 93-5.

Zhang GQ, Ye RG, Kong QY, et al. Panaxnotoginseng saponins induced apoptosis of human renal fibroblast and its mechanisms 响暂 Chin J Nephrol, 1998, 14(2): 93-5.

响4 暂 屈燧林, 方 勤, 陈高翔, 等. 汉防己甲素尧川芎嗪和苦杏仁甙对人肾成纤维细胞的影响 响暂 中华肾脏病杂志, 2000, 16(3): 186-9.

Qu SL, Fang Q, Chen GX, et al. Effect of tetrandrine, tetramethylpyrazine and amygdalin on human kidney fibroblast 响暂 Chin J Nephrol, 2000, 16(3): 186-9.

响5 暂 王亚平, 李伯祥, 王海泉, 等. 红景天改善实验性大鼠肾间质纤维化的研究 响暂 中国中医药信息杂志, 1998, 5(11): 21-2.

响6 暂 韦 颖, 樊均明, 潘丽萍. 三七总甙对人肾成纤维细胞的影响 响暂 中国中西医结合杂志, 2002, 22(1): 47-9.

Wei Y, Fan JM, Pan LP. Effect of Panaxnotoginseng saponin on human kidney fibroblast 响暂 Chin J Integr Med, 2002, 22(1): 47-9.

响7 暂 王亚平, 李伯祥. 川芎嗪防治肾间质纤维化作用的实验研究 响暂 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(2): 77-8.

Wang YP, Li BX. Effect of Ligustrazine on renal interstitial fibrosis 响暂 Chin J Integrated Tradit Western Nephrol, 2002, 3(2): 77-8.

响8 暂 孙万森, 刘 锐, 乔成林, 等. 绞股蓝总皂甙抗大鼠肾纤维化的实验研究 响暂 中国中医药科技, 1998, 5(1): 21-2.

Sun WS, Liu R, Qiao CL, et al. Research of antirenal fibrosis by Gypenosides 响暂 Chin J Tradit Med Sci, 1998, 5(1): 21-2.

响9 暂 桂华珍, 刘启兰, 张国忠. 慢肾康抗肾纤维化的实验研究 响暂 贵州医药, 1998, 22(4): 250-2.