

中西医防治肾纤维化的研究进展

吉晶^{1,2}, 何立群^{1,2*}

(1. 上海中医药大学, 上海 200123; 2. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021)

[摘要] 肾纤维化的病变程度与肾功能恶化及慢性肾脏病的预后密切相关。肾纤维化几乎是各种肾脏疾病进展至终末期肾衰竭的主要病理生理改变。其形成是由于肾脏受到创伤、感染、免疫反应等刺激, 固有细胞受损。西医治疗方法有百令胶囊、黄葵胶囊、他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、基因治疗、细胞因子及靶向药物治疗等。中医学认为肾纤维化是一个正气耗损, 邪毒滞盛, 长期正邪相争, 邪盛正虚的过程。本虚标实, 本虚指气虚, 标实为血瘀。中医学治疗肾纤维化, 主要以活血化瘀、清热解毒、补益脾肾为主, 从多环节、多方位、多靶点干预用药。早期脾肾气虚、气阴耗伤, 以党参、地黄、枸杞子、山药补气养阴, 补脾益肾; 中、晚期肾脏病患者, 瘀血邪毒阻滞经络, 活血化瘀以白芍、当归、桃仁、牛膝为主, 清热解毒用赤芍、牡丹皮、土茯苓、地黄, 同时加用补脾益肾之品, 如女贞子、墨旱莲、党参、黄芪。文章从现代医学和中医学讨论肾纤维化的机制, 及实验研究报道的改善肾纤维化, 延缓肾衰竭的中西医药物, 为临床上治疗肾纤维化提供了充分的理论依据。

[关键词] 肾纤维化; 现代医学; 中医学; 中西医结合; 活血化瘀; 清热解毒; 补益脾肾

[中图分类号] R22; R242; R243; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)19-0221-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181725

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180613.1202.001.html>

[网络出版时间] 2018-06-14 8:51

Prevention and Treatment of Renal Fibrosis with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

Ji Jing^{1,2}, He Li-qun^{1,2*}

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 200123, China;
2. Shuguang Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai 200021, China)

[Abstract] The degree of renal interstitial fibrosis is closely related to the deterioration of renal function and the prognosis of chronic kidney disease. Renal fibrosis is a major pathophysiological change in almost all kinds of renal diseases developing to the end-stage renal failure. The formation causes of renal fibrosis include kidney trauma, infection, immune response, and damage of natural cells. The therapies of western medicine include bailing capsule, huangkui capsule, statins, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor antagonist (ARB), gene therapy, cell factor and targeted drug therapy. Traditional Chinese medicine (TCM) believes that renal fibrosis is a process of decline in upright force, growth of evil trends, long-term struggle between evil trends and upright force, efficiency of evil trends and deficiency of upright force. Regarding asthenia in origin and sthenia in superficiality, sthenia in superficiality means deficiency of vital energy, and asthenia in origin means blood stasis. TCM treats renal fibrosis mainly by activating blood stasis and dissolving stasis, clearing

[收稿日期] 20171227(024)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(8140150565);上海市名老中医学术经验研究工作室项目(SHGZS-2017027);上海中医药大学研究生“创新能力培养”专项科研项目(Y201804)

[第一作者] 吉晶, 在读博士, 从事中医药防治慢性肾脏疾病的研究, E-mail: jj664758895@qq.com

[通信作者] *何立群, 主任医师, 博士生导师, 教授, 从事中医药防治慢性肾脏疾病的研究, Tel: 021-53821650, E-mail: heliqun5@163.com

heat and detoxicating, and invigorating spleen and kidney, which is a multi-link, multi-location and multi-target intervention therapy. The early stage of renal fibrosis features the spleen and kidney Qi deficiency and the deficiency of Qi and Yin; Codonopsis pilosula, Rehmannia, Chinese wolfberry and yam are mainly used to tonify Qi and nourish Yin, replenish spleen and tonify kidney. The advanced kidney disease features blood stasis and pathogenic toxin block meridian. Paeoniae Alba Radix, Angelicae Sinensis Radix, Persicae Semen, and Achyranthis Radix are mainly adopted for activating blood and dissolving stasis, clearing heat and detoxicating by Paeoniae Paeoniae Radix, peony skin, Smilax Glabra, and Rehmannia; at the same time, Ligustrum, Eclipta Alba, Radix Codonopsis, Astragali Radix are added to invigorate the kidney and spleen. This paper discusses the mechanism of renal fibrosis from the perspective of modern medicine and TCM, as well as experimental studies on improving renal fibrosis, delaying kidney failure with traditional Chinese and western medicine. It provides a sufficient theoretical basis for the clinical treatment of renal fibrosis.

[Key words] renal fibrosis; modern medicine; traditional Chinese medicine; treatment by traditional Chinese and western medicine; activating blood and dissolving stasis; clearing heat and detoxicating; invigorating spleen and kidney

纤维化是一个动态过程,起源于各种致病因素刺激,涉及炎症反应、氧化应激、免疫细胞凋亡等多个环节^[1-2]。肾纤维化是多细胞因子介导、多信号通路转导、多因素驱动的慢性肾脏疾病,进展至终末期肾衰竭的病理基础^[3],是肾脏从健康到损伤,到损害,最终到失去功能的一个慢性和逐步渐进过程。它包括肾间质纤维化、肾小球硬化、肾小管硬化,最终发展成为慢性肾衰竭(CRF)。开始固有细胞受到损伤,出现炎症反应,是慢性肾炎阶段;受损逐渐加重,细胞表型转化,出现硬化,丧失功能,产生肾纤维化;肾纤维化发展,细胞硬化,残存的肾单位越来越少,当低于 10%,就出现代谢性酸中毒,进入了终末期肾衰竭(ESRD)。传统中草药在预防和治疗肾纤维化方面有积极作用,米秀华等^[4]证明实脾固肾化痰方可降低肾纤维化大鼠肾脏组织胶原蛋白表达,保护肾功能。马鸣飞^[5]发现芪卫颗粒可以减少患者蛋白尿,减轻纤维化所引起的病理损害,一定程度上减少细胞外基质(ECM)合成,增加其降解,从而改善肾功能,减缓病情进展。上海中医药大学曙光医院肾内科何立群教授课题组前期研究证实,抗纤灵方可以通过抗氧化应激,下调转化生长因子- β (TGF- β)/Smads 信号通路相关基因 TGF- β_1 , Smad2, Smad3, c-Jun 氨基末端酶 B(JNK), Colla2, 减轻蛋白尿,调节脂质代谢,减少 ECM 积聚,改善血流动力学等来拮抗肾纤维化^[6-7];健脾清化方通过能显著改善肾纤维化模型大鼠肾功能、尿蛋白水平及肾组织病理损伤,明显降低肿瘤坏死因子(TNF)- α , 白细胞介素(IL)-6, IL-18, 核转录因子(NF)- κ B 等多种炎症介质,调节免疫因子 IL-17, 全面干预脂质代谢

紊乱,调节体液及细胞免疫,延缓肾纤维化^[8-10]。肾脏恶化程度与肾纤维化程度呈正相关,诸多中草药及其提取物都可通过抗炎、抗纤维化、维持着 ECM 的合成与降解平衡来改善肾脏损伤。本文旨在解释肾纤维化的病因及可能介入病理机制,简单阐述了目前临床常用的中西医药物。

1 病因

肾间质纤维化以成纤维细胞的过度激活,ECM 的产生和沉积为特点,致肾实质破坏和崩溃,丧失肾功能。由于成纤维细胞是 ECM 产生的重要效应器,它的激活被视为肾纤维化发病机制的一个关键拮抗因素^[11]。肾脏由于创伤、感染、免疫反应等一系列致病因素,如药物中毒、糖尿病、高血压、感冒等刺激,肾功能从健康到损害到丧失的逐步渐进过程。

2 病理生理机制

肾脏病理损伤(包含原发性和继发性)引起肾脏局部微循环障碍,致使肾组织缺血和缺氧损坏肾脏毛细血管内皮细胞,毛细血管内皮细胞受损诱导炎性细胞浸润并释放炎性细胞介质,如 IL-1, IL-6, TNF- α , 引起肾脏纤维化。然后肾纤维化产生和释放生长因子[结缔组织生长因子(CTGF), 内皮生长因子(VEGF), TGF- β 等]和毒性细胞因子。后者导致表型转化,分泌和合成一系列胶原纤维蛋白 I 型和 III 型(都属于 ECM),它们不易被成纤维细胞和其他肾功能细胞降解。ECM 生成不断增加,大量沉积,导致肾小球硬化,肾间质和血管纤维化。肾纤维化不断发展,肾功能逐步减退,发展成为瘢痕组织,最终形成终 ESRD。目前国内外学者研究探讨最多的病理生理机制如下。

2.1 TGF- β TGF- β 是慢性肾脏疾病中的一种促纤维化细胞因子,可启动并调节一系列的病理生理过程。它是由许多肾细胞合成,通过 Smad 和有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)等多种信号通道发挥作用。在肾脏疾病中,TGF- β 上调可诱导肾细胞产生 ECM 蛋白,致使肾小球硬化和肾小管间质纤维化。不同类型的肾细胞经 TGF- β 诱导后,经历不同的病理生理变化,导致细胞凋亡,肥大和足细胞的足突异常,最终导致肾功能不全^[12]。肾纤维化是 ECM 过度积累的常见结果,常见于膜性肾病和糖尿病性肾病。TGF- β 被认为是诱导肾小管上皮间充质转分化(EMT)的重要调节因子。除了 ECM 蛋白合成外,TGF- β 参与肾细胞肥大、增殖和凋亡。TGF- β 可能是最有效且普遍存在的促纤维化因子,通过蛋白激酶和转录因子等多种细胞内信号转导途径^[13]。TGF- β_1 有免疫抑制功能,其是 TGF- β 家族成员之一^[14]。 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)属于 ECM 的主要来源之一,TGF- β_1 刺激肾小管上皮细胞促进 α -SMA 表达。当 TGF- β_1 被阻断后, α -SMA 表达明显减少,表明 TGF- β_1 能够促进细胞外基质的形成,从而促进肾小球纤维化^[15-16]。

2.2 ECM 肾纤维化通常通过各种分子如生长因子、血管生成因子、致纤维细胞因子,蛋白酶等导致慢性炎症。所有这些因素都能通过 EMT 刺激 ECM 成分的过度堆积,从而导致肾纤维化。TGF- β_1 诱导肾间质纤维化,它启动 EMT 通过经典信号通路(Smad 为主)和非经典(非 Smad 信号通路),导致活化的肌成纤维细胞与 ECM 的过度积累,并抑制 ECM 降解^[17]。

2.3 EMT EMT,特别是 2 型 EMT,在进展性肾纤维化过程中起重要作用^[18]。在此进程中,不完全再生的肾小管上皮细胞失去其上皮细胞表型,得到未成熟的间充质表型,转化为成纤维细胞或活化为肌成纤维细胞(MFB)。MFB 合成大量 ECM 促进肾脏纤维化病变^[19]。血管紧张素 II(Ang II)上调 TGF- β 的表达,诱导小管上皮细胞发生成纤维细胞活化和 EMT^[20]。

2.4 其他 研究表明细胞间质如肾脏间质成纤维细胞、肾小管上皮细胞、巨噬细胞等,细胞因子如骨形成蛋白(BMP-7),IL-6, TNF- α , IL-3, 血小板衍生生长因子(PDGF),表皮生长因子受体(EGFR), γ -干扰素(IFN- γ),IL-1 β ,肝细胞生长因子(HGF),Ang II 等都与肾纤维化密切相关。

3 现代医学对肾纤维化的认识及治疗

成纤维细胞的活化促进肾脏纤维化的发生。慢性肾衰竭是由严重的肾小球损害引起。当肾脏功能受损,组织反应产生 ECM,而 ECM 的过度积累和沉积,肾间质成纤维细胞增殖,肾脏实质硬化形成纤维瘢痕,破坏正常肾组织,形成终末期肾衰竭^[21]。肾纤维化与炎症、肾脏的固有细胞和浸润的免疫细胞凋亡、氧化应激增强、抗纤维化细胞因子失衡等有关,因此应积极开发阻断炎症,抑制细胞凋亡,抗氧化应激,提高免疫力的药物来抗纤维化^[22]。

3.1 百令胶囊 百令胶囊具有抗炎,扩血管,提高机体免疫力的作用,被广泛运用于呼吸系统、泌尿系统、肿瘤等疾病。郭敏等^[23]通过 5/6 肾切除大鼠肾纤维化模型,认为百令胶囊能保护肾功能且改善肾纤维化,并呈剂量效应关系,下调 TGF- β 表达,抑制 ECM 的合成,延缓慢性肾纤维化。

3.2 黄葵胶囊 黄葵胶囊是黄蜀葵花的提取物,有效活性成分包括槲皮素、梅斗皮素、金丝桃苷、杨梅黄素等^[24]。其具有抗氧化、抗炎、抗血小板聚集、清热解毒消肿作用。钟正霞等^[25]通过构建单侧输尿管梗阻(UUO)模型,发现黄葵胶囊治疗组较 UUO 组病理损害显著降低,缺氧诱导因子(HIF)-1 α 的表达相比模型组明显下降,说明黄葵胶囊可以抑制(HIF)-1 α 的表达抗纤维化。

3.3 他汀类药物 他汀类药物主要用于治疗血脂异常,防治心脑血管疾病。辛伐他汀(PTX)能调控成纤维细胞转分化,ECM 合成,减少体外培养的胶原分泌与肾小管肌成纤维细胞的增生^[21],表明其有拮抗纤维化的作用;阿托伐他汀可以调节血脂,抑制炎症反应,在 2 型糖尿病肾病患者基础治疗上增加阿托伐他汀,能有效降低血肌酐(SCr),TGF- β_1 , IV 型胶原(C IV)等肾纤维化指标,减少肾功能损害^[26]。

3.4 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB) 肾素血管紧张素(RAS)系统在器官纤维化中起重要作用,体外研究表明 Ang II 能使成纤维细胞 TGF- β_1 的表达提高了 2~3 倍。其不仅增加了 TGF- β mRNA 的积聚,而且促进了 TGF- β 的激活^[27]。在许多肾纤维化动物模型中,肾间质中 TGF- β mRNA 的表达显著增加,而 ACEI 和 ARB 可延缓肾纤维化的发生。ACEI 和 ARB 防治肾纤维化在临床使用中较为普遍^[28]。

3.5 基因治疗 目前肾纤维化的基因治疗主要是在动物模型中进行,取得很大进展。TGF- β_1 是肾

纤维化的关键因子,参与了其发生和发展全部进程,促纤维化作用主要通过下游 Smads 家族传递信号。其在 TGF-β₁/Smad 信号通路及 EMT 的干预过程起着重要作用^[29-30]。生物学效应主要通过激活转导通路方可完成。Smad2 和 Smad3 有 90% 以上的结构相似性,主要在肾小管,并且同是受体激活型蛋白,保护肾纤维化。而 Smad7 是抑制型蛋白,主要在肾小球、肾小管上皮细胞,对 EMT 发挥负性调控,过表达会抑制炎症因子的产生。

3.6 细胞因子及靶向治疗 HGF,在糖尿病肾病模型中已经证实,HGF 可以抵抗 TGF-β 调控成纤维细胞的活性,阻断上皮细胞转化为成纤维细胞,保护肾功能^[31];TGF-β 靶向治疗,Russo 等^[32]首次运用外源性 TGF-β RII 治疗糖尿病大鼠,结果发现在改善肾功能上很有成效,且肾纤维化好转;CTGF 靶向治疗,汤珣等^[33]发现用 siRNA 技术构建抑制 CTGF 表达,转染肾小管上皮细胞,得到了抑制 EMT 效应,减少了 ECM 聚集;PDGF 靶向治疗,目前发现 ACEI,维生素 E,中性和抗体,PDGF 受体拮抗剂等,都可通过抑制刺

激细胞增殖和 PDGF 过度增加来拮抗纤维化^[34]。

4 中医学对肾纤维化的认识及治疗

中医学并没有肾纤维化病名,其属于中医学里的“关格”“水肿”“虚劳”“腰痛”“癃闭”范畴。肾纤维化是一种多因素、多环节、多细胞因子、多机制共同参与的复杂性疾病。多方位、多途径、多靶点的复方药物是诊断和治疗慢性复杂疾病的新型药物研究方向。肾纤维化病理机制“本虚标实”,本虚在于久病多虚,累及肾脏脾脏,标实在于瘀,浊毒,痰湿,“瘀”贯穿疾病的始终,活血化瘀在肾纤维化中有显著效果。不足之处为没有找到精确的发病环节和致病因子。因此今后应当将分子生物学、蛋白组学、细胞生物学等最新成果相结合,从单环节向多环节干预,揭示中药多靶点抗肾纤维化效应的研究,更进一步揭示单位药或复方中药的抗肾纤维化机制。

4.1 单味中药及其有效提取物抗肾纤维化的研究
部分中药或其提取物拮抗肾纤维化作用见表 1。

表 1 部分单一中药或其提取物拮抗肾纤维化作用

Table 1 Some reported experimental results of single Chinese herbs or their extracts on renal fibrosis suppression

单一中药或其提取物	研究对象	结果
大黄素	狼疮性肾炎患者的成纤维细胞	氟-胸腺嘧啶核苷 (³ H-TdR) 掺入量 ↓, 心肌肌球蛋白结合蛋白 C (C-myc) ↑
	单侧输尿管梗阻 (UO) 模型大鼠	骨形成蛋白 (BMP)-7 ↑
黄芪	免疫球蛋白 (Ig) A 肾病大鼠	α-SMA ↓, 纤维连接蛋白 (FN) ↓
	人肾脏间质成纤维细胞	HGF ↑, TGF-β ₁ ↓
川芎嗪	马兜铃酸肾病 Wistar 大鼠	血肌肝 (SCr) ↓, 尿素氮 (BUN) ↓, 肾小管损害 ↓, 纤维化面积 ↓
温莪术	UUO 大鼠	肾间质相对容积 ↓
丹参	正常大鼠成纤维细胞株和系膜细胞株	TGF-β ₁ ↓
冬虫夏草	5/6 肾切除大鼠	尿白蛋白肌酐比 (UACR) ↓, 白蛋白 (Alb) ↑, 成纤维特异性蛋白-1 (FSP-1) ↓, FN ↓, Ⅲ型胶原 (Col-Ⅲ) ↓, α-SMA ↓
五味子乙素	1/R 模型 C57BL/6 小鼠	α-SMA ↓, I 型胶原蛋白 (Collagen I) ↓, 上皮性钙粘蛋白 (E-cadherin) ↑, TGF-β ₁ ↓, p-Smad3 ↓

注: ↑ 上升; ↓ 下降(表 2 同)。

4.1.1 大黄 大黄性寒味苦,功能清热泻火,泻下,利湿退黄,解毒消痈。大黄素抑制细胞增殖通过抑制细胞分裂周期,减缓肾纤维化。刘冠贤等^[35]报道,取狼疮性肾炎患者组织进行活检,用不同浓度的大黄素培养成功分离的成纤维细胞,分为空白组,大黄素高、低剂量组。与空白组的³H-TdR 掺入量比较,大黄素高剂量组 (31.6 ± 7.4)%,低剂量组 (75.7 ± 7.4)%。说明大黄素能够有效阻止肾间质

的成纤维细胞增殖。孙禄等^[36]通过 UUO 模型,发现术后 3,7,14 d BMP-7 在模型组的阳性表达明显减少,而大黄素治疗组可以显著改善肾纤维化水平。临床对尿毒症患者用大黄灌肠,可以降低患者血尿素毒素水平。

4.1.2 黄芪 黄芪性温味苦,功效补气固表,有益气、固表、消肿、解毒、增强机体免疫力的功效。黄芪可降低 5/6 肾切除 SD 大鼠 SCr, BUN, 24 h 尿蛋白

(24 h-Pro),对肾功能有保护作用。其还有强心利尿扩血管的作用。彭晓杰等^[37]发现 IgA 肾病大鼠用黄芪治疗后,肾脏病理损害减轻, α -SMA 和 FN 的表达显著降低,结论黄芪能减轻肾小管和肾间质的病理改变,拮抗肾纤维化。牟娜等^[38]发现高糖刺激能诱导 HGF 表达,防御肾纤维化。黄芪诱导 HGF 产生便抑制了 TGF- β 表达,促进 ECM 降解,减缓肾纤维化。

4.1.3 川芎 川芎辛温,活血,行气,祛风,止痛。川芎为血中气药,川芎嗪是川芎中分离的一种有效成分生物碱。王会玲等^[39]发现川芎嗪保护马兜铃酸造成的肾脏损害,并能减弱病理损害和改善肾纤维化。

4.1.4 温莪术 莪术性温味苦,破气行血,消积,活血逐瘀,抗肿瘤。廖仕贤等^[40]建立 UUO 大鼠肾损伤模型,苏木素-伊红(HE)染色可见模型组组织细胞及大量炎性细胞浸润,毛细血管充血并扩张,马松(Masson)染色可见肾间质有绿色的胶原纤维;莪术给药组病理改变好转,肾间质相对容积与模型组比较减少,结果表明莪术有一定的拮抗肾脏纤维化作用。

表 2 部分中药复方抑制肾纤维化作用

Table 2 Some reported experimental results of Chinese medicine compounds on renal fibrosis suppression

中药复方	模型	结果
真武汤	UUO 大鼠	24 h 尿量 \uparrow , 24 h-PRO \downarrow , SCr \downarrow , BUN \downarrow , 总蛋白 \uparrow , ALB \downarrow , FN \downarrow , III型前胶原肽(PC-III) \downarrow , TGF- β_1 \downarrow , 血清胱抑素 C(Cys-C) \downarrow
抗纤灵方	5/6 肾切除大鼠	Ang II \downarrow , 血管紧张素 II 受体 I 型(AT1R) \downarrow , TNF- α \downarrow , NF- κ B \downarrow , 尿 TGF- β_1 \downarrow
肾气丸	腺嘌呤大鼠	E-cadherin \uparrow , 波形蛋白(Vimentin) \downarrow , TGF- β_1 \downarrow , Smad7 \uparrow , p-Smad2/3/Smad2/3 \downarrow
加味黄芪赤风汤	小鼠系膜细胞	层粘连蛋白(LN) \downarrow , FN \downarrow , TGF- β_1 \downarrow , p-Smad2/3 \downarrow , CTGF \downarrow , Smad7 \uparrow

4.2.1 真武汤 李莎莎^[45]发现模型(背部左侧结扎单侧输尿管)组大鼠存在大量蛋白尿、少尿、血脂代谢紊乱等表现,手术的一侧肾小球萎缩,而真武汤治疗后蛋白尿,SCr,BUN 水平降低,24 h 尿量增加,抑制肾纤维化相关因子活性表达,说明真武汤可以拮抗肾纤维化,增强肾小球滤过。

4.2.2 抗仙灵方 HE 等^[46]通过构建 5/6 SD 大鼠肾切除引起肾纤维化模型,发现抗纤灵方可以改善与此相关的抗炎症因子,如 AT1R, TNF- α , NF- κ B, 尿 TGF- β_1 等,治疗肾病综合征,慢性肾小球肾炎,显著降低 SCr, BUN, 适用于 2 ~ 3 期慢性肾衰竭(CKD)患者。

4.2.3 肾气丸 CHEN 等^[47]通过构建腺嘌呤大鼠的模型,发现肾气丸可以显著减轻腺嘌呤引起的肾脏病理损害,上调 E-cadherin 基因和蛋白的表达,

4.1.5 丹参 丹参味苦性寒,活血化瘀,凉血除烦消肿。王东等^[41]发现抗纤灵方有效单体能够促使成纤维细胞株和系膜细胞株活化,其中丹参抑制活化细胞株的增殖和 TGF- β 的分泌,有效防治肾纤维化。

4.1.6 冬虫夏草 冬虫夏草抗疲劳,强肝补肾,抗炎抗肿瘤。郭山脉等^[42]发现冬虫夏草可以显著减少 FN, FSP-1, α -SMA 在 5/6 肾切除大鼠肾组织的表达,表明冬虫夏草可拮抗肾纤维化的进展,减轻线粒体损伤,抑制成纤维细胞增殖和减少 ECM 沉积。

4.1.7 五味子乙素 五味子乙素是五味子的主要活性成分,能够抗氧化、抗炎、抗肿瘤,保护心脏、脑血管、肝脏、肾脏等^[43]。郑海洲等^[44]通过缺血再灌注的小鼠实验研究发现,五味子乙素能够减轻肾间质纤维化和小管萎缩,治疗组的 E-cadherin 表达增高, α -SMA, Collagen I, TGF- β_1 , p-Smad3 表达都下降,而且呈现剂量效应,提示其成为抗纤维化的临床治疗药物可能性很大。

4.2 中药复方抑制肾纤维化的研究 部分中药或其提取物拮抗肾纤维化作用见表 2。

下调肾脏 Vimentin 的表达。另外,肾气丸可以有效的下调 Smad7 基因,而上调 Smad2/3 基因的表达。这些结果说明了肾气丸可能通过抑制 TGF- β_1 信号通路来减缓肾纤维化。

4.2.4 加味黄芪赤风汤 高艳红等^[48]体外培养系膜细胞发现 p-Smad2/3 蛋白在加味黄芪赤风汤高、中剂量组的表达,与模型组相比明显降低,Smad7 蛋白的表达高于模型组,提示加味黄芪赤风汤抗纤维化主要是抑制 LPS 诱导的肾小球系膜细胞分泌 ECM 增加,阻碍过度激活系膜细胞 TGF- β /Smad 信号通路。

5 治疗方案

中医讲究辨证论治的治疗思路,认为肾纤维化的病机主要是体虚、瘀、痰湿和浊毒,肾脏络脉阻滞,瘀血内阻,导致脾肾衰败,治疗上以活血化瘀为

主^[49]。根据中医理论着手对补益药,活血化瘀药,化湿药,解毒药进行大量基础及临床试验,并验证诸如黄芪、冬虫夏草、莪术、丹参、大黄、五味子乙素等单味药,抗纤灵方、肾气丸、真武汤、加味黄芪赤风汤等复方制剂对肾纤维化都有一定的减缓和治疗作用。中医认为“瘀血、浊毒、痰湿”贯穿整个肾纤维化的过程,正虚邪实,以致出现“关格”“水肿”“虚劳”“腰痛”“癃闭”等。因此肾纤维化在中医学的治疗中,主要以活血化瘀、清热解毒、补益脾肾、扶正祛邪为主。慢性肾脏病患者,早期脾肾气虚、气阴耗伤,以党参、地黄、枸杞子、山药等补脾益肾,扶正祛邪;中、晚期肾脏病患者,瘀血邪毒阻滞经络,活血化瘀以白芍、当归、桃仁、牛膝为主,清热解毒用赤芍、牡丹皮、土茯苓、地黄,同时加用补脾益肾之品,如女贞子、墨旱莲、党参、黄芪等。中药单体及中药复方仍处于不断研究阶段,药物的剂量、疗程、预后等方面尚缺合适的规范,若能通过血清药效动力学、分子生物学等找到临床中药作用靶点,中医药在抗纤维化应用中定会有突破性的进展。

西医认为糖尿病和高血压是导致肾脏病最主要的两大因素,因此严格控制好血糖和血压对肾纤维化患者至关重要。口服常规降糖药物,注射胰岛素可减缓肾小球肥大,降低滤过率,减少尿微量白蛋白。拮抗高血压的药物,目前以 ACEI 和 ARB 为主。抗高血压药物能减轻血管阻力,降低球内高压,有效抑制炎症因子产生和 ECM 增殖,减少 I, III 型等胶原蛋白积聚。目前主要是控制肾功能恶化的因素,如高蛋白饮食,高血脂,高尿酸,代谢性酸中毒,高血压,高血糖等。另外吡非呢酮可以部分逆转 ECM 沉积,减缓肾纤维化^[50]。他汀类药物(如普伐他汀,辛伐他汀等)都可以减轻蛋白尿来拮抗肾纤维化。维生素 E, 中和性抗体, PDGF 受体拮抗剂, 细胞因子, 靶向药物都可以减慢 ECM 沉积, 延缓肾纤维化的发生。

6 展望

肾纤维化病理生理机制主要为肾脏胶原蛋白合成增加、降解减少, ECM 大量积聚^[51-52]。一般认为肾纤维化发病机制复杂, 病势缠绵难愈, 病久必虚, 病久必瘀, 甚至部分患者不可避免的会发展成为 ESRD。要深入了解肾纤维化的发生机制, 单一靶点很难发挥疗效, 因此从多环节、多方位、多靶点新型复方药物着手。相信随着大量科研工作者涌入研究肾纤维化的队伍中, 把中医和西医病因病机以及治疗相融会贯通, 辨病和辨证有机结合, 找到逆转或

减弱肾纤维化的科学方法将指日可待。

[参考文献]

- [1] Atta H M. Reversibility and heritability of liver fibrosis: implications for research and therapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(17): 5138-5148.
- [2] XIA J, HE L Q, SU X. Interventional mechanisms of herbs or herbal extracts on renal interstitial fibrosis [J]. *J Integrat Med*, 2016, 14(3): 165-173.
- [3] 张娜, 赵凌霄, 郑国平, 等. 肾脏纤维化相关细胞因子和信号通路 [J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(6): 835-837.
- [4] 米秀华, 王高强, 沈丽萍, 等. 实脾固肾化瘀方对阿霉素肾纤维化大鼠肾功能保护作用的研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(9): 774-777, 848.
- [5] 马鸣飞. 芪卫颗粒治疗 DN 临床观察及调节 PEDF/USF₂ 表达对 DN 肾纤维化的干预机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [6] 王颖, 麻志恒, 钟利平, 等. 抗纤灵方对 5/6 肾切除小鼠 p38 MAPK/NF- κ B p65 介导的炎症因子的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(3): 365-370.
- [7] 陈建, 曾莉, 陈刚, 等. 抗纤灵方对 Ang II 诱导肾纤维化小鼠肾组织 α -SMA 和 I 型胶原的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(2): 739-742.
- [8] MA X H, SHEN P C, HE L Q. Jianpi Qinghua decoction improves renal function in a rat model of adriamycin-induced chronic renal failure [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 9(2): 1003-1014.
- [9] 邹赞, 朱祎, 王东, 等. 健脾清化方对肾衰大鼠磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶介导的炎症因子的调控作用 [J]. *上海中医药大学学报*, 2013, 27(3): 73-76.
- [10] 马晓红, 何立群. 健脾清化方对局灶节段性肾小球硬化大鼠 NF- κ B 及下游分子的影响 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(2): 164-166.
- [11] YANG J, LIN S C, CHEN G, et al. Adiponectin promotes monocyte-to-fibroblast transition in renal fibrosis [J]. *J Am Soci Nephrol*, 2013, 24(10): 1644-1659.
- [12] Loeffler I, Wolf G. Transforming growth factor- β and the progression of renal disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(Suppl 1): i37-i45.
- [13] Sutariya B, Jhonsa D, Saraf M N. TGF- β : the connecting link between nephropathy and fibrosis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2016, 38(1): 39-49.
- [14] 陈丽红, 黄爱民, 刘景丰, 等. 转化生长因子- β_1 基因修饰的不成熟树突状细胞的免疫生物学功能 [J].

- 中华实验外科杂志, 2011, 28(11): 1866-1868.
- [15] CHEN N, HAO J, LI L, et al. Carboxy-terminal modulator protein attenuated extracellular matrix deposit by inhibiting phospho-Akt, TGF- β_1 and α -SMA in kidneys of diabetic mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(4): 753-760.
- [16] LIU M, ZHENG M, XU H, et al. Anti-pulmonary fibrotic activity of salvianolic acid B was screened by a novel method based on the cyto-biophysical properties [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 468(1/2): 214-220.
- [17] MENG X M, Nikolic-Paterson D J, LAN H Y. TGF-beta: the master regulator of fibrosis [J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(6): 325-338.
- [18] Tennakoon A H, Izawa T, Kuwamura M, et al. Pathogenesis of type 2 epithelial to mesenchymal transition (EMT) in renal and hepatic fibrosis [J]. J Clin Med, 2015, 5(1): 4-10.
- [19] Smith B N, Bhowmick N A. Role of EMT in Metastasis and Therapy Resistance [J]. J Clin Med, 2016, 5(2): 17.
- [20] GUO H L, LIAO X H, LIU Q, et al. Angiotensin II type 2 receptor decreases transforming growth factor- β type II receptor expression and function in human renal proximal tubule cells [J]. PLoS One, 2016, 11(2): e148696.
- [21] CHEN W C, LIN H H, TANG M J. Regulation of proximal tubular cell differentiation and proliferation in primary culture by matrix stiffness and ECM components [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(6): F695-F707.
- [22] 辛冰牧, 杨红振, 胡卓伟. 肾纤维化发病机制及治疗学研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2008, 35(5): 349-354.
- [23] 郭敏, 杜跃亮, 郭杰伟. 百令对慢性肾衰竭大鼠模型肾纤维化治疗机制研究百令对慢性肾衰竭大鼠模型肾纤维化治疗机制研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(3): 229-231.
- [24] 李鑫, 蔡兰英, 党毓起. 黄葵胶囊联合用药治疗肾性蛋白尿的临床研究进展 [J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16(8): 109-112.
- [25] 钟正霞, 裘志成. 黄葵胶囊通过抑制缺氧诱导因子改善单侧输尿管梗阻大鼠肾纤维化的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(16): 3952-3953.
- [26] Hewitson T D, Martic M, Kelynack K J, et al. Pentoxifylline reduces *in vitro* renal myofibroblast proliferation and collagen secretion [J]. Am J Nephrol, 2000, 20(1): 82-88.
- [27] 王海燕. 阿托伐他汀治疗对2型糖尿病肾病患者肾纤维化程度及肾功能的影响 [J]. 海军医学杂志, 2016, 37(6): 563-565.
- [28] Kim M J, Frankel A H, Donaldson M, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-beta1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition [J]. Kidney Inter, 2011, 80(8): 851-860.
- [29] SUN N, ZHAI L, LI H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)-mediated amelioration in renal fibrosis involves suppression of mast cell degranulation [J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41(1): 108.
- [30] Iwano M. EMT and TGF-beta in renal fibrosis [J]. Front Biosci; Schol Ed, 2009, 2(1): 229-238.
- [31] 王金荣, 熊洋洋, 李斌超, 等. 肾纤维化的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2015, 44(6): 158-160.
- [32] Russo L M, del Re E, Brown D, et al. Evidence for a role of transforming growth factor (TGF)-beta1 in the induction of postglomerular albuminuria in diabetic nephropathy: amelioration by soluble TGF-beta type II receptor [J]. Diabetes, 2007, 56(2): 380-388.
- [33] 汤珣, 蔡德鸿, 曾莉, 等. siRNA 沉默 CTGF 表达对高糖诱导人肾小管上皮细胞转分化的影响 [J]. 广东医学, 2010, 31(1): 55-58.
- [34] 江燕, 马跃荣. 细胞因子及其靶向干预在肾间质纤维化治疗中的应用 [J]. 泸州医学院学报, 2011, 34(4): 431-433.
- [35] 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 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(3): 196-198.
- [36] 孙禄, 袁迅玲, 杨亚琦, 等. 大黄素对大鼠肾纤维化肾间质中骨形态发生蛋白-7 表达的影响及意义 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(3): 73-74, 79.
- [37] 彭晓杰, 黄玉辉, 吴小川, 等. 黄芪对 IgA 肾病大鼠肾组织 α -SMA 和 FN 的影响 [J]. 江西中医药大学学报, 2013, 25(6): 75-77.
- [38] 牟娜, 张庆怡, 倪兆慧, 等. 黄芪对高糖作用下肾间质成纤维细胞表达 HGF 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(1): 7-9.
- [39] 王会玲, 张金元, 黄健, 等. 马兜铃酸对大鼠肾功能和组织病理学影响及川芎嗪与苯那普利的干预作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(6): 328-331, 374.
- [40] 廖仕贤, 张海燕, 高红昌, 等. 温莪术对大鼠肾纤维化治疗作用的初步研究 [J]. 温州医学院学报, 2011, 41(3): 217-219, 223.
- [41] 王东, 张江, 谢婷婷, 等. 抗纤灵有效单体对活化的肾成纤维细胞株和系膜细胞株的影响 [J]. 中华中医

- 药杂志, 2013, 28(9): 2554-2559.
- [42] 郭山脉, 仲芳, 周桥, 等. 冬虫夏草制剂拮抗 5/6 肾切除大鼠肾脏纤维化作用研究[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2012, 32(1): 1-8, 31.
- [43] LIU Z, ZHANG B, LIU K, et al. Schisandrin B attenuates cancer invasion and metastasis via inhibiting epithelial-mesenchymal transition [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40480.
- [44] 郑海洲, 肖程程, 徐涛, 等. 五味子乙素抗肾纤维化作用及机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(27): 1-6.
- [45] 李莎莎. 真武汤治疗肾纤维化大鼠代谢组学研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [46] HE L Q, SHEN P C, FU Q, et al. Nephro-protective effect of Kangqianling decoction on chronic renal failure rats[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 122(2): 367-373.
- [47] CHEN H S, XU Y Q, YANG Y X, et al. Shenqiwan ameliorates renal fibrosis in rats by inhibiting TGF- β_1 /Smads signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017(3): 7187038.
- [48] 高艳红, 张昱, 李澎, 等. 基于 TGF- β_1 /Smad 信号通路的加味黄芪赤风汤抗肾脏纤维化机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(12): 1486-1490.
- [49] 钟利平, 麻志恒, 余柯娜, 等. 抗纤灵方通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路干预肾纤维化机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 126-129.
- [50] 黎凤仪. 肾纤维化的中西医治疗进展[J]. 山西中医, 2013, 29(5): 55-58.
- [51] 黄雅薇, 赵宗江, 苗永辉, 等. 翻白草含药血清对高糖培养肾小管上皮细胞增殖作用及其对 RhoA/ROCK 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 104-109.
- [52] CHEN X, WEI S Y, LI J S, et al. Overexpression of heme oxygenase-1 prevents renal interstitial inflammation and fibrosis induced by unilateral ureter obstruction [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e147084.

[责任编辑 张丰丰]