

济肾胶囊调节细胞因子治疗 ADR 肾病大鼠作用机制的研究

赵晋红

(山西省中医院, 太原 030012)

[摘要] **目的:**观察济肾胶囊通过调节细胞因子对 ADR 肾病模型大鼠的治疗作用,并探讨其作用机制。**方法:**采用阿霉素 2 次尾静脉注射法建立 ADR 肾病大鼠模型并随机分为模型组,阳性药黄葵胶囊组($1.88 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),济肾胶囊高、中、低剂量组($2.25, 1.13, 0.56 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),正常组,每组 10 大鼠。7 d 后开始给药,并于 7, 14, 28 d, 检测各组大鼠 24 h 尿蛋白定量;检测血液生化指标总蛋白(TP),甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),白蛋白(Alb),尿素氮(BUN),血肌酐(SCr);采用 ELISA 法检测血清中细胞因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白细胞介素-8(IL-8),核因子- κ B(NF- κ B),转化生长因子- β_1 (TGF- β_1);测定血清超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)及 HE 染色观察肾组织病理变化。**结果:**与正常组比较,模型组 24 h 蛋白尿,血清中 TG, TC, SCr, BUN 的含量及细胞因子 TNF- α , IL-8, NF- κ B, TGF- β_1 , MDA 的水平明显升高($P < 0.01$), TP, Alb 的含量及血清 SOD 活性明显降低($P < 0.01$);济肾胶囊高剂量组能显著降低模型大鼠 24 h 蛋白尿;可明显降低血清中 TG, TC, SCr, BUN 的含量($P < 0.05, P < 0.01$),显著提高 TP, Alb 的含量($P < 0.05, P < 0.01$);可明显的降低细胞因子 TNF- α , IL-8, NF- κ B, TGF- β_1 的水平($P < 0.05, P < 0.01$),能提高血清 SOD 活性,降低血清 MDA 含量($P < 0.05$),减轻肾脏组织的病变程度,改善肾功能。**结论:**济肾胶囊通过调节细胞因子 TNF- α , IL-8, NF- κ B, TGF- β_1 治疗 ADR 肾病模型大鼠,并对肾组织具有保护作用。

[关键词] 济肾胶囊; 细胞因子; 阿霉素肾病; 作用机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)03-0165-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030165

Mechanism of Jishen Capsule in Reatment of ADR Nephropathy by Regulating Cytokines in Rats

ZHAO Jin-hong

(Shanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine Institute, Taiyuan 030012, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the therapeutic effect of Jishen capsule in models of ADR nephropathy rats by regulating cytokines, and explore the mechanism of action. **Method:** The models of ADR rats were established by twice intravenous injection of adriamycin and randomized into model group, positive ambrette capsule group ($1.88 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), Jishen capsule high, medium and low dose groups ($2.25, 1.13, 0.56 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), and a normal group. 10 rats was included in each group. Seven days later, drug administration was started. 24 hour urine protein quantity was examined in each group on day 7, 14, and 28. Blood biochemical indicators of total protein (TP), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), albumin (Alb), serum creatinine (SCr), and urea nitrogen (BUN) were detected. Serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-8 (IL-8), nuclear factor- κ B (NF- κ B), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) were measured by ELISA. Activity of superoxide dismutase (SOD), malonaldehyde (MDA) were detected in the serum and renal pathological changes were observed by HE staining. **Result:** Compared with the normal group, 24 h proteinuria, TG, TC, SCr, BUN contents in serum and levels of TNF- α , IL-8, NF- κ B, TGF- β_1 , MDA were significantly increased, while TP, Alb contents and serum SOD activity were significantly reduced in model group ($P < 0.01$). Jishen capsule high-dose group could significantly reduce 24 h proteinuria of the ADR nephropathy rats, decrease the contents of TG, TC, SCr, BUN ($P < 0.05, P < 0.01$) and significantly increase the level of TP, Alb in serum ($P < 0.05, P < 0.01$), significantly reduce the

[收稿日期] 20150204(006)

[第一作者] 赵晋红, 主管药师, 从事中药药理学研究, Tel:15935158972, E-mail:857727035@qq.com

cytokines level of TNF- α , IL-8, NF- κ B, TGF- β_1 in serum ($P < 0.05$, $P < 0.01$), increase the activity of serum SOD and decrease serum MDA level ($P < 0.05$), relieve the pathological changes of renal tissues and improve renal function. **Conclusion:** Jishen capsules can treat the rats with ADR nephropathy by regulating cytokines levels of TNF- α , IL-8, NF- κ B, and TGF- β_1 in serum, with protective effects on renal tissues.

[**Key words**] Jishen capsule; cytokines; ADR nephropathy; mechanisms

肾病综合征与肾小球的滤过功能异常有关,以肾小球基底膜通透性增加出现的大量蛋白尿为主要特征,是损害肾脏的重要因素之一。核因子- κ B (NF- κ B)存在于大部分的细胞中,起着中心调控作用,参与免疫及炎症反应,调控多种基因的表达,其异常激活或完全抑制与多种疾病的发生有关^[1-2]。NF- κ B介导转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)的促纤维化,进一步导致细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-8 (IL-8)异常表达。济肾胶囊是治疗肾病综合征的临床经验方,由太子参、黄芪、山萸肉、女贞子、车前子、仙灵脾、白茅根、丝瓜络、茯苓、枸杞子、郁金等 18 味中药材提取而成,以补益脾肾、化湿通络、利尿消肿法为治则,在临床上具有显著的疗效。本研究以 ADR 大鼠肾病模型为研究对象,观察其血清中 NF- κ B, TGF- β_1 , TNF- α 及 IL-8 的变化,观察模型组大鼠肾脏的形态学改变和血生化指标的改变,初步探讨其通过调节细胞因子参与治疗 ADR 肾病的作用机制,为该制剂的临床应用提供依据。

1 材料

1.1 动物 健康雄性 SD 大鼠 80 只,清洁级,体重 (180 ± 20) g,由中国医学科学院实验动物研究所提供,合格证号 SCXK(京) 2013-0005。

1.2 药物及试剂 注射用盐酸多柔比星(阿霉素 ADR,浙江海正药业股份有限公司,批号 130821,用生理盐水配制成 $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液)。阳性中药黄葵胶囊(江苏苏中药业集团股份有限公司,批号 13060902,用蒸馏水配制成 $0.19 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 混悬液)。济肾胶囊(批号 20130829,配制为高、中、低 3 个剂量溶液)。蛋白尿定量试剂(南京建成生物工程研究所,批号 20131008)。甘油三酯(TG)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20131023),总胆固醇(TC)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20131028),总蛋白(TP)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20131016),尿素氮(BUN)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20131012),肌酐(SCr)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20130914),TNF- α 试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号 20130925),IL-8 试剂盒(武汉博士德

生物工程有限公司,批号 20130919),NF- κ B 试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号 20131003),TGF- β_1 试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号 20130928)。

1.3 仪器 ZH-B6 型大鼠代谢笼(安徽正华生物仪器设备有限公司),VD-650 型净化工作台(宏朗仪器设备有限公司),KDC-2046 型低速冷冻离心机(科大创新股份有限公司中佳分公司),AT-858 型自动酶标仪(上海安泰分析仪器有限公司),CP214 型奥豪斯万分之一天平(苏州塞恩斯仪器有限公司),AU5800 型全自动血液生化分析仪(美国实验仪器公司)。

2 方法

2.1 分组与模型制备 大鼠 80 只,适应性喂养 5 d,查尿蛋白定性试纸阴性,随机分为 7 组(正常组、模型组、阳性中药组、济肾胶囊高、中、低剂量组),每组 10 只。除正常组外,其他组大鼠采用尾静脉分 2 次注射给药造模^[3],第 1 次按 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 尾静脉注射 ADR,7 d 后,第 2 次按 $3.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 注射 ADR,第 2 次注射 ADR 7 d 后收集尿液,用蛋白尿定性试纸检测出尿蛋白,说明模型制备成功并收集给药前大鼠 24 h 尿液,做定量分析。正常组采用相同方法注射等体积的生理盐水。

2.2 给药 造模成功后,治疗组分别给予阳性中药黄葵胶囊 $1.88 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,济肾胶囊低剂量组 $0.56 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,中剂量组 $1.13 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (按临床常用剂量的 15 倍确定)、高剂量 $2.25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,*ig* 容积 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,用蒸馏水配成混悬液进行 *ig*,正常组、模型组给予等量生理盐水作为安慰对照,每日 1 次,连续 *ig* 28 d。

2.3 观察指标

2.3.1 一般情况 观察大鼠的精神状态、体重、体毛、进食量、饮水量、二便及活动情况。

2.3.2 尿液指标测定 于给药前、给药的 7, 14, 28 d,早晨 8 点分别置大鼠于代谢笼中,留取 24 h 尿量, $20 \text{ }^\circ\text{C}$, $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 除去杂质,吸取上清液,采用比色法测定各阶段尿液中 24 h 尿蛋白含量。

2.3.3 血液生化指标 给药结束后第 2 天,各组大鼠麻醉后经腹主动脉采血,分离血清,检测血液生化

指标:TP, Alb, TG, TC, BUN, SCr。

2.3.4 细胞因子 采用 ELISA 法检测血清中 TNF- α , IL-8, NF- κ B, TGF- β_1 的含量及超氧化物歧化酶(SOD), 丙二醛(MDA)含量, 均按试剂盒说明书进行操作。

2.3.5 肾脏病理指标 处死大鼠后, 取大鼠左肾肾皮质, 经 10% 福尔马林固定、乙醇脱水、石蜡包埋后, 制成 4 μ m 厚的石蜡切片, 采用 HE 染色, 光镜(200 倍)下观察肾组织的变化情况。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 版统计软件, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 资料进行正态性检验及方差齐性检验。方差齐, 则多个独立样本均数的比较, 采用单因素方差分析, 多个样本均数间的两两比较采用 LSD 法, 方差不齐, 则多个独立样本均数的比较, 采用非参数检验, 多个独立样本间的多重比较采用扩展的 t 检验法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况 实验期间, 正常组大鼠活动自如,

反应灵活, 皮毛致密、光滑, 饮水进食正常, 二便及体重均正常。自造模第 4 天起, 各造模组大鼠出现不同程度的精神萎靡, 活动迟缓, 皮毛无光泽, 进食及饮水量减少, 体重下降。其中黄葵胶囊组、济肾胶囊高、中、低剂量组在给药 2 周后进食、饮水量、体重逐渐增加, 皮毛渐显光泽, 活动略恢复, 腹泻缓解, 眼睑水肿略好转, 但较正常组仍有差异。

3.2 对 ADR 肾病大鼠 24 h 尿蛋白定量的影响 治疗前, 各组尿蛋白定量与正常组比较有显著性差异($P < 0.01$), 提示造模成功。 ig 第 7 天, 除正常组外, 各组大鼠 24 h 尿蛋白定量进行性升高; 与模型组比较, 黄葵胶囊组、济肾胶囊高、中剂量组大鼠 24 h 尿蛋白定量于 ig 第 14 天开始下降($P < 0.05$, $P < 0.01$); ig 第 28 天, 济肾胶囊高、中剂量组大鼠 24 h 尿蛋白定量明显低于模型组($P < 0.01$)。济肾胶囊高剂量组与黄葵胶囊组有相似的作用效果。见表 1。

表 1 济肾胶囊对 ADR 肾病大鼠 24 h 尿蛋白定量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of JISHEN capsule on 24 h-urinary albumin excretion of ADR nephropathy rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	给药前/mg	给药 7 d/mg	给药 14 d/mg	给药 28 d/mg
正常	-	10.91 ± 11.12	10.18 ± 10.59	10.02 ± 10.18	10.34 ± 10.56
模型	-	70.56 ± 11.45 ²⁾	130.36 ± 12.08 ²⁾	120.22 ± 11.78 ²⁾	90.14 ± 11.42 ²⁾
济肾胶囊	2.25	75.18 ± 10.76 ²⁾	120.89 ± 11.86 ³⁾	104.36 ± 12.65 ⁴⁾	77.45 ± 11.57 ³⁾
	1.13	70.45 ± 14.99 ²⁾	124.02 ± 13.36 ³⁾	115.84 ± 12.81	82.12 ± 10.84
	0.56	71.01 ± 12.23 ²⁾	129.85 ± 15.56	124.21 ± 14.83	92.65 ± 13.73
黄葵胶囊	1.88	72.26 ± 11.35 ²⁾	125.56 ± 14.63 ³⁾	110.34 ± 12.41 ³⁾	80.02 ± 12.32 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2~5 同)。

3.3 对 ADR 肾病大鼠血液生化指标的影响 给药 28 d 后, 模型组大鼠血清中 TP, Alb 含量明显低于正常组, 模型组各指标 TG, TC, SCr, BUN 含量显著高于正常组($P < 0.01$); 济肾胶囊高剂量组、中剂量

组大鼠血清中 TP, Alb 含量均高于模型组, TG, TC, SCr, BUN 含量显著高于($P < 0.05$, $P < 0.01$)。济肾胶囊高剂量组与黄葵胶囊组有相似的作用效果。见表 2。

表 2 济肾胶囊对 ADR 肾病大鼠血液生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of JISHEN capsule on blood biochemical indexes of ADR nephropathy rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TP/g·L ⁻¹	TG/g·L ⁻¹	TC/g·L ⁻¹	Alb/g·L ⁻¹	SCr/ μ mol·L ⁻¹	BUN/mmol·L ⁻¹
正常	-	58.38 ± 6.59	2.68 ± 1.19	5.84 ± 2.13	33.68 ± 11.23	46.51 ± 15.53	9.33 ± 3.89
模型	-	34.43 ± 9.49 ²⁾	6.89 ± 2.23 ²⁾	11.62 ± 3.87 ²⁾	20.53 ± 6.51 ²⁾	95.12 ± 20.46 ²⁾	21.68 ± 6.52 ²⁾
济肾胶囊	2.25	46.18 ± 9.91 ³⁾	4.01 ± 1.58 ⁴⁾	9.42 ± 2.81 ³⁾	27.95 ± 5.39 ³⁾	75.59 ± 14.12 ³⁾	14.86 ± 5.28 ³⁾
	1.13	41.35 ± 10.16 ³⁾	4.82 ± 1.68 ³⁾	10.02 ± 3.12	25.28 ± 6.43	79.38 ± 15.57	16.65 ± 6.88
	0.56	39.52 ± 6.89	5.18 ± 2.11	11.38 ± 3.79	23.11 ± 7.71	83.82 ± 17.67	19.44 ± 7.81
黄葵胶囊	1.88	45.65 ± 11.26 ³⁾	4.96 ± 1.65 ³⁾	9.59 ± 2.93 ³⁾	28.63 ± 8.88 ³⁾	72.65 ± 18.36 ³⁾	15.75 ± 4.37 ³⁾

3.4 对 ADR 肾病大鼠血清中 TNF- α , IL-8, NF- κ B, TGF- β_1 的影响 给药 28 d 后, 模型组大鼠血清中

TNF- α , IL-8, NF- κ B, TGF- β_1 含量明显高于正常组正常组($P < 0.01$); 济肾胶囊高、中剂量组大鼠血清中

TNF- α , IL-8, NF- κ B, TGF- β_1 含量均低于模型组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

表 3 济肾胶囊对 ADR 肾病大鼠血清中 TNF- α , IL-8, NF- κ B, TGF- β_1 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of JISHEN capsule on TNF- α , IL-8, NF- κ B, TGF- β_1 in serum of ADR nephropathy rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	IL-8/g· μ L ⁻¹	NF- κ B/g· μ L ⁻¹	TGF- β_1 /g· μ L ⁻¹
正常	-	0.73 \pm 0.12	0.43 \pm 0.14	5.89 \pm 1.96	4.35 \pm 1.38
模型	-	3.88 \pm 1.18 ²⁾	0.69 \pm 0.23 ²⁾	13.54 \pm 4.50 ²⁾	15.26 \pm 5.06 ²⁾
济肾胶囊	2.25	2.98 \pm 0.60 ³⁾	0.45 \pm 0.19 ³⁾	9.65 \pm 3.51 ³⁾	10.26 \pm 3.91 ³⁾
	1.13	3.03 \pm 0.64	0.49 \pm 0.21	10.76 \pm 3.92	10.05 \pm 4.05 ³⁾
	0.56	3.47 \pm 0.70	0.42 \pm 0.19 ³⁾	11.05 \pm 4.11	11.33 \pm 4.11
黄葵胶囊	1.88	2.74 \pm 0.68 ³⁾	0.49 \pm 0.18 ³⁾	10.03 \pm 3.66	10.67 \pm 3.56 ³⁾

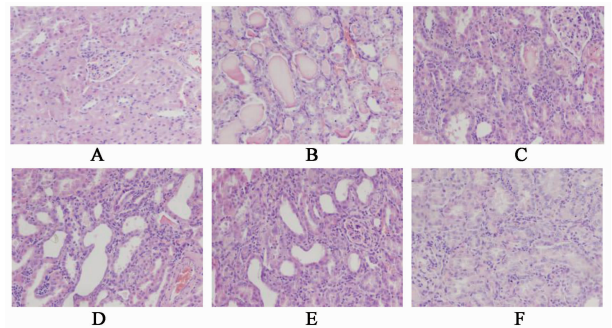
3.5 对 ADR 肾病大鼠血清中 SOD, MDA 的影响
与正常组比较,模型组大鼠血清中 SOD 活性显著降低,MDA 含量明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,济肾胶囊高、中剂量组均能够降 ADR 肾病大鼠血清 MDA 含量,提高血清 SOD 活性($P < 0.05, P < 0.01$),表明济肾胶囊具有抗氧化保护肾脏的作用。见表 4。

表 4 济肾胶囊对 ADR 肾病大鼠血清中 SOD, MDA 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effects of JISHEN capsule on SOD, MDA in serum of ADR nephropathy rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SOD/U μ m·L ⁻¹	MDA/ μ mol·L ⁻¹
正常	-	38.38 \pm 12.64	2.09 \pm 0.71
模型	-	15.26 \pm 5.91 ²⁾	6.84 \pm 2.28 ²⁾
济肾胶囊	2.25	30.19 \pm 10.12 ⁴⁾	4.63 \pm 1.52 ³⁾
	1.13	26.56 \pm 8.37 ⁴⁾	5.09 \pm 1.81
	0.56	21.13 \pm 6.68 ³⁾	5.47 \pm 1.90
黄葵胶囊	1.88	24.66 \pm 8.03 ⁴⁾	4.26 \pm 1.49 ⁴⁾

3.6 对 ADR 肾病大鼠肾组织病理学的影响 正常组肾小球基底膜平滑,未见增厚,系膜及基质未见增生,肾小管间质正常,皮髓质分界清晰。模型组皮质大量肾小管上皮嗜碱性变,皮髓质交界处肾小管可见大量蛋白尿管型,间质灶状炎细胞浸润,肾小球内细胞数量增多,细胞外基质增多。济肾胶囊低、中剂量组皮髓质较多肾小管上皮嗜碱性变,部分肾小球内细胞数目增加,部分肾小球内可见蛋白管型。黄葵胶囊组、济肾胶囊高剂量组皮髓质部分肾小管上皮嗜碱性变,部分肾小球上皮空泡化,与模型组相比病变程度明显降低,可见济肾胶囊高剂量组与黄葵胶囊组有相似的作用效果。见图 1。



A. 正常组; B. 模型组; C. 黄葵胶囊组; D. 济肾胶囊 0.56 g·kg⁻¹ 组; E. 济肾胶囊 1.13 g·kg⁻¹ 组; F. 济肾胶囊 2.25 g·kg⁻¹ 组

图 1 济肾胶囊对 ADR 肾病大鼠肾组织病理学的影响 (HE, $\times 200$)
Fig. 1 Effects of JISHEN capsule on pathology of renal tissue in ADR nephropathy rats (HE, $\times 200$)

4 讨论

实验选择的中药黄葵胶囊药黄葵胶囊,在临床上治疗肾病综合征具有显著的作用。它不仅能降低蛋白尿含量,改善肾功能,还可保护心脑血管缺血损伤,促进血管新生的作用^[4];通过抑制肾小球上皮细胞脂质发生过氧化反应,改善肾小球基底膜的结构和功能,恢复滤过屏障的选择性而降低蛋白尿的排泄,进而延缓肾小管的损伤及肾纤维化的进展,减轻肾组织纤维化的病变^[5]。实验证明,黄葵胶囊可以降低家兔肾小球基底膜肾炎模型尿蛋白含量及血清肌酐含量的作用。故而,从改善肾小球基底膜通透性的角度,选择黄葵胶囊作为黄葵胶囊药物合适。

肾病综合征前期以大量蛋白尿为主要特征,并伴有高脂血症及不同程度的水肿。蛋白尿的出现是因为免疫损伤所致的肾小球基底膜通透性增加。利用阿霉素 2 次尾静脉注射复制的大鼠肾病模型,可直接引起肾小管的损伤或代谢紊乱,造成肾小球基底膜的分子屏障及电荷屏障的破坏,使滤过孔径变大,而产生系膜毒性和对近曲小管的毒性作用,导致

肾小管间质损伤以及加速肾功能恶化^[6]。该肾病模型具有慢性进展性肾损害的特点,与人肾脏疾病的表现相似,为实验研究在抑制蛋白尿的基础上,探讨肾小球基底膜与肾病综合征关系提供了条件。

肾间质病变程度和肾功能恶化速度与蛋白尿量和持续时间成正相关。大量尿蛋白漏出促发间质炎症反应,表现为炎症细胞在间质聚集,细胞因子、前炎症因子、致纤维化因子释放,刺激间质成纤维细胞增生和细胞外基质增生和异常聚集,引起肾小球基底膜通透性的增加,最终导致肾间质纤维化^[7]。

与肾小球基底膜通透性增加相关的细胞因子众多,其中可溶性免疫应答抑制物 TNF- α , IL-8, NF- κ B, TGF- β_1 发挥重要作用,可能通过单一或协同效应对肾小球固有细胞产生毒性作用或影响肾小球基底膜蛋白的多糖代谢^[8]。当最终 IL-8 与靶细胞上特异受体结合后破坏肾小球基底膜电荷屏障,导致肾小球通透性增加产生大量的蛋白尿。

TGF- β_1 是具有多向性调节作用的核转录因子,由肾小球系膜细胞、血管内皮细胞、肾小管上皮细胞亦可合成和分泌,其在介导上皮细胞的分化、成纤维细胞的增殖、细胞外基质的合成、肾损伤的病理过程等多个环节中起着重要作用。NF- κ B 提取于 B 淋巴细胞核,能介导转录许多细胞的表达,参与肾脏的免疫应答和炎症反应,并促进某些细胞的增殖、转化与凋亡等病理生理过程^[9]。TNF- α , IL-8 等细胞因子中均含有 NF- κ B 的结合位点,在肾病中通过 NF- κ B 介导细胞内信号转导,这些因子在血清中的表达均明显升高,且含量呈正相关。在肾病的发展过程中,TGF- β_1 和 NF- κ B 共同促进细胞外基质的增多、积聚,导致肾组织功能及结构的进一步改变^[10]。总之,通过抑制 NF- κ B 介导转录作用,就可阻止 TGF- β_1 的过度合成,并进一步调节 TNF- α , IL-8 的表达,通过调节细胞因子间的相互作用改善肾小球基底膜通透性与滤过率,从而减少尿蛋白量。

本试验中对大鼠 2 次尾静脉注射阿霉素,7 d 后均出现 24 h 尿量显著减少,尿蛋白明显增加,并伴有不同程度的浮肿症状,血液中 TP 与 Alb 水平显著下降,TC 与 TG, SCr, BUN 水平升高。结果表明,本次试验成功地建立了 ADR 肾病大鼠模型。济肾胶囊为本院多年的临床经验方,具有补益脾肾、化湿通络、利尿消肿的作用。本试验结果显示,各给药组 ADR 大鼠的一般状态均好于模型组,表明济肾胶囊可有效的治疗 ADR 肾病大鼠,并改善其生存状态。济肾胶囊治疗 28 d 后,高、中剂量组阿霉素肾病综

合征大鼠 24 h 尿量显著增加,水肿症状基本消除,24 h 尿蛋白降低,血清中 TP, Alb 水平提高,TC, TG, SCr, BUN 含量降低,且血清中 SOD 含量明显增加,MDA 含量有所下降,表明血脂代谢紊乱及脂质过氧化现象得到改善。模型组中 TGF- β_1 , NF- κ B, TNF- α , IL-8 浓度较正常组明显升高;给药后各组 ADR 肾病大鼠的 TGF- β_1 , NF- κ B, TNF- α , IL-8 浓度水平均有所下降。

综上所述,结合本实验结果推测济肾胶囊的作用机制可能是通过抑制 NF- κ B 的介导转录来调节 TGF- β_1 , TNF- α , IL-8 间的相互作用,而降低尿蛋白形成、血脂代谢紊乱及氧化脂质反应,减轻对肾脏的直接损害,保护肾脏组织结构,改善肾脏病理变化。

[参考文献]

- [1] 马云,白芸,侯连兵. 核转录因子- κ B 与肾脏疾病的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(5): 603-605.
- [2] Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kappa B by a posttranslational mechanism[J]. Cell, 1986, 47(6): 921-928.
- [3] 蔺建军,杨勇,高娜,等. 阿霉素注射次数及剂量对肾病综合征模型的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(8): 676-678.
- [4] 文松,张贵强,汪艳艳,等. 黄蜀葵花总黄酮药理活性的研究进展[J]. 世界中医药, 2014, 9(8): 1105-1107.
- [5] Yokozawa T, Dong E, Kawai Y, et al. Protective effect of some flavonoids on the renal cellular membrane[J]. Exp Toxicol Pathol, 1999, 51(1): 9-14.
- [6] 李林运,王长松,杨金凤. 附子对阿霉素肾病大鼠血清 TNF- α 的影响[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(327): 5.
- [7] 张爱华,陈荣华,黄松明,等. 阿霉素肾病大鼠肾组织中核因子- κ B 活化与肾小管间质损害的关系[J]. 南京医科大学学报, 2001, 21(1): 6-9.
- [8] 王丽敏,王蕾,徐海波,等. 肾茶对阿霉素肾病大鼠血清 NF- κ B, IL-8 水平的干预研究[J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(1): 19-21.
- [9] 王英娟,潘凯丽,强欢,等. 复方肾炎片联合强的松对阿霉素幼鼠肾病模型 ET-1 及 TGF- β_1 表达的影响[J]. 陕西中医, 2014, 35(5): 627-630.
- [10] 温红辉,霍燕微,刘捷裕,等. NF- κ B 和 TGF- β_1 在阿霉素肾病模型中的检测与病理意义[J]. 现代医院: 专业技术篇, 2013, 13(5): 24-30.

[责任编辑 周冰冰]