

· 综述 ·

中药复方防治肾纤维化的试验研究概况

杨丽霞¹, 黄宗涛², 刘铜华^{3*}, 李晓东¹, 薛世萍¹

(1. 甘肃省中医药研究院, 兰州 730050; 2. 甘肃省中医院, 兰州 730050;
3. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 目的: 通过检索中药复方防治肾纤维化实验研究方面的文献, 进一步了解中医药在肾纤维化防治方面的研究概况。方法: 在中国知网(CNKI) 界面检索项“文献标题”检索“中药肾纤维化”, 时限为 2000 年~2010 年, 将检索到的文献进行筛选, 并归类总结。结果: 调研发现, 共有实验研究类文献 25 篇, 进行了 15 个复方的研究, 其中主要复方有 11 个。结论: 中药复方在防治肾纤维化的实验研究方面已深入到细胞学、蛋白表达水平, 但这些实验尚缺乏深入系统的研究。

[关键词] 中药复方; 肾纤维化; 研究进展

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)09-0211-03

Overview on Chinese Herbal Compound Prescriptions for Treatment of Renal Fibrosis

YANG Li-xia¹, HUANG Zong-tao², LIU Tong-hua^{3*}, LI Xiao-dong¹, XUE Shi-ping¹

(1. Gansu Province Academy of Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;
2. GanSu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;
3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Objective: To explore experiments of Chinese herbal compound prescriptions on for treatment of renal fibrosis though the published papers. **Method:** To search for ‘Chinese medicine and renal fibrosis’ under the term of ‘Document Title’ in China knowledge internet (CNKI), and the time was limited between 2000 to 2010 year, all the papers were then classified and summarized. **Result:** Our study showed that there were 25 papers including 15 Chinese herbal compound prescriptions. And 11 Chinese herbal compound prescriptions were important in them. **Conduction:** The studies of Chinese herbal compound prescriptions go deep into the levels of cytology and protein expression in the treatment of renal fibrosis, but these experiments were still lack of systematic study.

[Key words] Chinese herbal compound prescriptions; renal fibrosis; study overview

肾纤维化(renal fibrosis)是几乎所有肾脏疾病进展到终末期肾功能衰竭的共同通路,是各种慢性肾脏疾病主要的病

理学表现之一^[1]。大量研究表明,肾纤维化比原发性肾小球疾病更易导致肾功能的进行性恶化。因此,积极寻找治疗肾纤维化的药物和方法,尽早逆转肾功能衰竭的发生发展,具有比较深远的社会学价值和经济学意义。

现代医学针对肾纤维化的防治措施主要有应用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)中和抗体或天然拮抗剂、基因治疗等诸多方面,但其抗肾纤维化效果并不理想,且大多数尚处于实验阶段或仅用于肾纤维化的动物模型,而中药复方防治肾纤维化的研究目前已取得了一定成果,显示了中医药在抗肾纤

[收稿日期] 2010-01-14

[基金项目] 科技部国际科技合作项目(2009DFA31520); 国家自然科学基金面上项目(30973909)

[通讯作者] * 刘铜华, 博士, 主任医师, 博导, 主要研究中医药防治糖尿病及并发症的临床及作用机制研究,
Tel: 010-64286642, E-mail: thliu@tom.com

维化方面的良好前景。本文就近几年中药复方防治肾纤维化的研究进展综述如下。

1 黄芪当归合剂

黄芪当归合剂由等量的黄芪、当归组成。动物实验研究发现,黄芪当归合剂与血管紧张素受体拮抗剂伊贝沙坦的作用相似,有减少尿蛋白,改善肾功能作用;同时可减轻肾组织病理损伤,减少肾间质细胞外基质(ECM)聚集^[2]。此外,黄芪当归合剂可明显减轻肾功能恶化和肾组织损伤,减少细胞外基质、Ⅰ型胶原、黏连蛋白和层连蛋白含量^[3]。

2 复方积雪草

复方积雪草(积雪草、桃仁、制大黄、黄芪、当归等),对 5/6 肾切除大鼠进行实验性治疗。结果发现,该复方能减少尿蛋白、降低血脂、减轻肾功能损害;肾系膜基底膜面密度明显减少,毛细血管面密度明显增加,减轻肾病理损害;下调大鼠肾组织中增殖细胞核抗原(PCNA)、细胞外基质(Col-Ⅲ, FN, LN)以及 TGF- β_1 的表达^[4]。此外,用小鼠尾静脉 1 次性注射阿霉素诱导肾炎模型,以复方积雪草制剂灌胃治疗,结果发现,复方积雪草可抑制血小板源性生长因子(PDGF), PDGF 受体, IL-9 等 mRNA 的表达;此外,肾组织中癌基因 c-Myc, Jun 表达也被抑制^[5-6]。这些研究表明,复方积雪草具有抗肾纤维化的作用,其作用效应可能是多种细胞因子共同调控的结果。

3 肾衰冲剂

用肾衰冲剂对 5/6 肾切除肾衰模型大鼠观察,结果显示,与模型组比较,肾衰冲剂 TGF- β_1 、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1) mRNA 的表达降低。认为肾衰冲剂减轻肾纤维化的病变与其抑制残余肾组织 TGF- β_1 , TIMP-1 mRNA 的过度表达有关^[7]。用肾衰冲剂治疗 5/6 肾切除大鼠肾小球硬化模型,发现可以降低血 LN, Col-IV, P-Ⅰ前胶原,减轻肾小球 ECM 的增生,缓解肾小球硬化^[8]。

4 肾络通

丁跃玲等^[9]观察中药肾络通对单侧肾切除加重阿霉素注射诱导的肾小管间质纤维化大鼠增殖细胞核抗原(PCNA)和 TGF- β_1 的影响,结果发现:肾功能及肾组织病理变化明显改善,PCNA 和 TGF- β_1 蛋白表达明显减少,提示作用机制之一可能是抑制细胞增殖,减少 TGF- β_1 表达,进而减轻肾间质纤维化,延缓慢性肾功能衰竭的进展。此外,肾络通能减少 TIMP-1 mRNA 及其蛋白质的分泌,延缓肾间质纤维化的发展^[10]。

5 复方鳖甲软肝片

复方鳖甲软肝片能抑制 5/6 肾切除大鼠肾组织 FN 的表达,减缓了肾小球硬化和肾纤维化的发展^[11]。谷海瑛等^[12]认为复方鳖甲软肝片防治肾纤维化的机制之一是通过抑制核转录因子(NF)- κ B 的抑制作用和对肾组织 MMP-9/TIMP-1 平衡的调节,进而减少炎症性细胞因子和趋化因子的产生,使 ECM 合成及沉积减少而保护肾脏。赵宗江等^[13]观察到,复方鳖甲软肝片可明显减轻腺苷酸环化酶介导的慢性肾脏病理损害,减

轻肾小球中炎细胞浸润,减少肾小管上皮细胞凋亡、坏死,从而延缓了慢性肾间质纤维化的病程进展。

6 温脾汤

温脾汤抗 5/6 肾切除大鼠造成肾纤维化的结果显示,与模型组比较,温脾汤能显著减低模型大鼠血清肌酐、尿素氮水平及 24 h 尿蛋白,降低肾比重,抑制残余肾脏的代偿性肥大,减轻肾小球硬化及肾间质纤维化程度^[14]。

7 肾衰康

肾衰康治疗 5/6 肾切除大鼠慢性肾衰竭模型,发现治疗组 BUN, SGr, TGF- β_1 , FN, LN 均显著低于对照组;对照组肾间质增宽并有明显的纤维化病变;治疗组病变较轻,间质无明显纤维化,仅少数肾小球节段性系膜增多或节段性硬化。表明肾衰康能减轻肾脏损害,抑制间质纤维化^[15]。

8 肾舒胶囊

肾舒胶囊含药血清可明显抑制人系膜细胞增殖及其分泌 TNF- α , FN。表明肾舒胶囊可能通过抑制 ECM 增殖及 TNF- α 等炎症介质分泌而防治肾小球硬化^[16]。

9 抗纤灵颗粒剂

抗纤灵颗粒剂具有抑制成纤维细胞增殖及其分泌 FN, IV 型胶原的作用,减少纤维组织增生,抑制肾组织 TNF- α , PDGF 的 mRNA 表达、降低血清 TNF- α , 减少 TNF- α , PDGF 对肾组织细胞的增生作用,从而减轻了肾小球和间质 ECM 的沉积,改善了肾脏纤维化,延缓了肾功能的恶化^[17-19]。

10 蛭参合剂

用蛭参合剂(由水蛭、丹参、大黄等组成)治疗 5/6 肾切除大鼠肾小球硬化模型,发现该剂可减少血肌酐上升程度,降低尿素氮和 24h 尿蛋白量,并随着时间延长而有延缓血肌酐上升速度的趋势,且肾小球内 TGF- β_1 , FN, Ⅰ型胶原纤维的病理性聚集也相应减少^[20]。从而延缓大鼠肾小球硬化和慢性肾衰竭进展速度。

11 复方丹参合剂

复方丹参合剂能降低腺苷酸环化酶介导的肾间质纤维化大鼠尿蛋白排泄量,保护和改善肾功能,具有与福辛普利相当的作用。并且可以通过下调抑制纤维化因子 TGF- β_1 的表达,抑制细胞外基质的生成,进而抑制肾间质纤维化的发展,具有与 ACEI 类药物相似的抗肾纤维化的作用机制^[21]。

12 其他

肾华片可以降低 5/6 肾切除大鼠的血清肌酐及 24 h 尿蛋白总量,减轻肾间质纤维化程度^[22]。延肾胶囊能显著降低血 BUN, SGr, 抑制残肾纤维化^[23];延肾胶囊可能通过促进肾组织蛋白酶 B(CB) 表达,降解 Ⅰ型胶原等细胞外基质而抑制 5/6 肾切除大鼠残肾组织纤维化^[24]。降氮汤对 5/6 肾切除大鼠进行治疗,发现可明显改善 5/6 肾切除大鼠的肾功能,减轻 ECM 积聚,有效延缓了肾小球硬化^[25]。

综上所述,目前已对一些中药复方进行了实验研究,有的研究已深入到细胞学、蛋白表达水平,但这些实验尚缺乏深入系统的研究,如中药复方的有效成分、药物配伍、剂量及

作用时间等, 这些问题应在今后的研究中引起重视。此外, 值得我们注意的是中药抗肾纤维化的临床研究方面资料极少, 主要是由于没有统一的临床检验指标作为观察标准, 这将是今后科研工作的难点。而中医的“整体观念, 辨证论治”为防治肾纤维化提供了多环节、多途径的综合治疗手段。因此, 若能在中医理论的基础上, 借助现代医学的研究成果, 立足于探索显效、无毒副作用的基础方药, 并做深入系统的研究, 探明药物作用机制和作用环节, 研制出适合临床长期使用的新剂型, 为临床提供疗效确切的抗肾纤维化药物将是今后研究的重点。

[参考文献]

[1] 曹秋彩, 王单一, 薛瑞, 等. 中医药在抗肾纤维化中防治机制的研究进展[J]. 河南中医学院学报, 2006, 21(127): 85.

[2] 赵雅妮, 李惊子, 余凌, 等. 黄芪当归合剂对大鼠慢性肾硬化中骨桥蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 8(8): 613.

[3] 王海燕, 李惊子, 潘辑圣, 等. 中药黄芪当归合剂对肾病综合征肾损伤的保护作用及对代谢紊乱的影响[J]. 北京大学学报: 医学版, 2002, 34(5): 542.

[4] 王永均. 治疗慢性肾功能衰竭实践和体会[J]. 浙江中医学院学报, 2003, 27(2): 1.

[5] 王军, 程晓霞, 杨汝春, 等. 复方积雪草对局灶硬化性肾小球肾炎模型小鼠肾组织内细胞因子表达的调控作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(6): 638.

[6] 王军, 程晓霞, 王升启, 等. 复方积雪草对 FGS 鼠肾细胞因子 mRNA 表达影响的实验研究[J]. 浙江中医学院学报, 2003, 27(6): 53.

[7] 高建东, 何立群, 郑平东, 等. 肾衰冲剂抑制残余肾转化生长因子 TGF- β 与自制金属蛋白酶抑制剂 TIMP-1 mRNA 的表达[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(1): 40.

[8] 何立群, 高建东, 郑平东, 等. 肾衰冲剂缓解 5/6 肾切除大鼠肾小球硬化的实验研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 2(9): 22.

[9] 丁跃玲, 赵玉庸, 陈志强, 等. 肾络通对阿霉素肾病大鼠肾小管间质增殖细胞核抗原表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(1): 48.

[10] 陈志强, 王月华, 丁英钧, 等. 肾络通对肾间质纤维化实验大鼠病理及基质金属蛋白酶系统的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(1): 23.

[11] 邵悦, 赵宗江, 杨美娟. 复方鳖甲软肝片对 5/6 肾切除大鼠肾组织 FN 表达的影响[J]. 山东中医药大学

学报, 2005, 29(3): 240.

[12] 谷海瑛, 赵宗江, 杨美娟. 复方鳖甲软肝片对单侧输尿管结扎大鼠肾组织 NF- κ B 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(3): 137.

[13] 赵宗江, 魏晨, 杨美娟, 等. 复方鳖甲软肝片防治大鼠腺嘌呤慢性肾衰竭作用的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(12): 687.

[14] 李玉, 牛建昭, 贺红莉, 等. 温脾汤对 5/6 肾切除大鼠残余肾脏影响的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 26.

[15] 朱辟疆, 韦先进, 周逊, 等. 肾衰康抗肾间质纤维化的实验研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 11(6): 346.

[16] 乔晞, 黄淑芬, 陈明, 等. 肾舒胶囊对人系膜细胞增殖及分泌肿瘤坏死因子- α 和纤连蛋白的影响[J]. 泸州医学院学报, 2002, 2(4): 294.

[17] 何立群, 王怡, 高建东. 抗纤灵冲剂对慢性肾衰肾纤维化及其影响因素的研究[J]. 科研成果, 2003, 32(7): 20.

[18] 何立群, 王怡, 曹和欣, 等. 抗纤灵冲剂对慢性肾衰模型肾组织 TNF mRNA、PDGF mRNA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(5): 29.

[19] 张长明, 何立群, 黄中迪. 抗纤灵冲剂对肾缺血-再灌注大鼠抗氧化系统的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(2): 74.

[20] 叶学锋, 王毅, 谭亿民, 等. 蛭参合剂延缓肾小球硬化进展的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(3): 720.

[21] 张东亮, 王质刚. 复方丹参合剂对肾间质纤维化影响的实验研究[J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 17(23): 3509.

[22] 李建军, 陈香美, 顾钥, 等. 复方肾华片对 5/6 肾切除大鼠肾组织巨噬细胞移行抑制因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(2): 150.

[23] 袁发焕, 李一标. 延肾胶囊延缓残肾损伤的实验研究[J]. 西部医学, 2004, 16(1): 14.

[24] 郭丽萍, 袁发焕, 张耀全. 延肾胶囊对部分肾切除大鼠肾脏 CB 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(3): 143.

[25] 胡丽华, 尹莲芳, 戴长林, 等. 降氮汤对 5/6 肾切除大鼠肾小球 CTGF 表达的影响[J]. 江苏中医药, 2003, 24(9): 58.

[责任编辑 邹晓翠]