

[视频播报](#) / [新闻快讯](#) / [科研动态](#) / [专家讲坛](#) / [疑难病的讨论](#) / [临床验案](#)请选地区 [专家检索](#) [专科检索](#)  
[医院检索](#) [药品检索](#)当前位置: [首页](#) >> [专家讲坛](#) >> [肾脏纤维化发生机制及其治疗学新进展](#)

当前共有注册会员2710位, 30位在线

## 肾脏纤维化发生机制及其治疗学新进展

作者: 刘必成 文章来源: 2006-2-28 16:03:18 点击: 300次

铁道医学1999年第27卷第1期

关键词: 肾脏纤维化 病理机制 治疗学

各种原因引起的慢性肾脏疾病进展为终末期肾衰(endstagerenalfailure, ESRF)的实质是肾脏纤维化和硬化,从而导致有效肾单位丧失和肾功能的进行性下降。近年研究揭示,炎症细胞浸润,肾脏固有细胞在致纤维化性生长因子(growthfactors, GF)、细胞因子等作用下发生表型改变等是肾脏纤维化形成的重要机制。此外,细胞外基质成分(ECM)的产生与降解过程的失调而致其过度积聚,进一步促进了肾脏的硬化和肾功能的丧失。现就肾脏纤维化形成过程中所涉及的主要机制及与此有关的治疗学进展作一简述。

### 1 肾小球硬化(glomerulosclerosis, GS)

无论肾病原发病因如何,终末期肾脏均表现为GS,并进而导致肾小球滤过功能的丧失。近年来GS机制研究取得不少进展,主要表现在以下几个方面。

#### 1. 1 肾小球毛细血管内皮细胞损害是GS的重要始动因素

正常情况下内皮细胞不仅是维持毛细血管结构完整的屏障,而且还可以通过自分泌或(和)旁分泌方式产生一系列的体液因子(如内皮素、NO、PGI2等)而调节局部血流动力学及凝血过程。此外,这些局部体液因子尚可通过对系膜细胞(mesangialcell, MC)的作用而调节肾小球的滤过功能。内皮细胞受损后,其抗凝活性下降,促进血小板的粘附与聚集,毛细血管微血栓形成。内皮细胞表型的改变包括细胞表面表达细胞粘附分子(celladhesionmolecule, CAM),后者促进白细胞粘附于肾小球毛细血管并继而向血管壁浸润。损伤或(和)激活的内皮细胞通过释放细胞因子如IL-1(白介素-1)、TNF $\alpha$ (肿瘤坏死因子 $\alpha$ )、化学趋化因子(chemokine, 如IL-8)、单核细胞趋化肽-1(MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-2(MIP-2),进一步吸引炎症细胞至肾小球并导致它们的激活。IL-1, TNF $\alpha$ 还可促进血栓的形成。因此,肾小球内皮细胞通过与循环白细胞及血小板的相互作用而启动肾小球硬化的过程。

#### 1. 2 mC在肾小球硬化中的作用

MC是肾小球内平滑肌样细胞,它可以合成和释放致炎性细胞因子和趋化细胞因子(MCP-1, RANTES)以及致纤维化性GF,如血小板生长因子(PDGF)。MC对损伤的反应是增生、发生表型改变并产生ECM。激活的血小板、核细胞及损伤的内皮细胞均可通过释放一系列因子而介导这种反应。MC增生往往是系膜硬化及GS的前奏。在所有细胞因子中,PDGF及TGF $\beta$ (转移生长因子 $\beta$ )已被公认在系膜增生及硬化中起最为重

[在线专家](#)

::: 站内搜索 :::

全部内容

请输入关键字

[论坛](#)[留言板](#)**明日在线专家****肾病防护**

- 健康长寿 贵在强肾
- 要充分重视继发性肾脏病的防
- 肾亏悄悄缠上年轻女性
- 慢性肾衰病人要补充钙吗?
- 肾病综合征饮食注意事项
- 肾病患者平时要清淡饮食

要的作用。大鼠体内直接注射PDGF可刺激肾脏MC增生。将人PDGF基因转移给大鼠亦导致MC增生。与PDGF不同的是, TGF $\beta$ 对MC的增生具有双相性调节作用, 即低浓度时起促进作用, 而高浓度时起抑制作用。TGF $\beta$ 还能强力促进系膜及上皮细胞合成ECM成分。最近人们发现TGF $\beta$ 尚可引起MC表型改变, 使其成为成肌纤维细胞(myofibro-blast, MFB)。MC的这种表型改变是其激活及增生的象征, 并在临床及动物实验中证实具有较好的判断预后价值。研究证实当MC表达MFB标记性蛋白 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$  smoothmuscleactin,  $\alpha$ -SMA)增加时, GS程度加重, 这是由于转型的MC能够合成I、III型胶原, 而由肾小球MC释放的基质金属蛋白酶(MMPS)仅能降解IV型胶原, 并不能降解I、III型胶原所致。有趣的是, 肾小球基质成分的改变反过来又可能影响MC, 进一步促进其增生和转化。

## 2 肾小管、间质纤维化

小管间质纤维化(tubulo-interstitialfibrosis, TIF)是肾脏硬化的一个重要特征。无论肾脏原发病变在肾小球、肾小管还是血管, 大多数进展性肾病均可见到TIF, 而TIF的出现又往往预示着肾脏病预后不好。动物实验发现, 如果没有同时伴有小管、间质炎症性浸润及纤维化, 肾小球硬化乃至肾功能不全就很少发生。

TIF的发生机制与前述GS的机制有许多相似之处。不过肾小管细胞在其中起了十分重要的作用。因为当其受损时, 它可以表达细胞粘附分子, 释放趋化因子、细胞因子及GF, 还有MCP-1, Osteopontin, 粒-单核细胞集落刺激因子, 这些因子可以把炎症细胞、单核细胞及淋巴细胞等吸引到肾间质。而单核细胞通过进一步地释放致纤维化性细胞因子, 刺激成纤维细胞增生、胶原合成, 从而促进TIF的形成。淋巴细胞产生IL-2(白介素-2),  $\gamma$ -干扰素等可通过刺激巨噬细胞产生TGF $\beta$ 等进一步刺激间质的成纤维细胞产生胶原。不仅如此, 肾小管细胞本身亦可通过释放IL-1, PDGF, TGF $\beta$ 等而直接刺激肾间质成纤维细胞的激活与增生。此外, 肾小管细胞与肾脏成纤维细胞的相互作用似乎尚受肾小管周围ECM成分的影响。例如当将小管细胞与IV型胶原共同培养时, 近端小管细胞刺激肾皮质成纤维细胞的增生, 而与laminin一起培养时则抑制成纤维细胞的增生。间质成纤维细胞激活后亦主要表现为获得了平滑肌细胞的某些特征而成为MFB, 它表达某些结构蛋白如 $\alpha$ -SMA, Vimentin及成纤维细胞特异性蛋白-1等。MFB通过合成ECM而促进TIF的形成。临床及动物实验均已发现, 间质MFB数量的多少与TIF程度有密切关系, 小管、间质细胞表达 $\alpha$ -SMA增加, 往往提示疾病预后不良, 容易进展为ESRF。进一步的研究还证实, 肾脏本身固有的细胞如间质成纤维细胞、血管周围细胞以及小管细胞等均可经过表型改变而成为MFB。最近有人发现这些细胞经肾小球入口或破损的包曼囊而向硬化的肾小球迁移, 提示间质MFB可能参与GS的形成。

间质MFB合成和降解ECM失调亦是导致TIF的重要因素。Lemis等最近报道, 当肾小管细胞与异常的ECM成分一起进行培养时, 可抑制成纤维细胞释放胶原酶。此外TIF时亦发现肾小管MMPS减少, 而这些酶的组织抑制因子(TIMPS)及血浆原激活因子的抑制成分(PAI)增加。总之, 所有这些变化均有利于间质ECM成分的积聚, 从而最终导致TIF。

## 3 肾内血管纤维化和硬化

肾内血管纤维化和硬化亦是终末期肾脏病理学上的一个显著特征。它与ESRF的发生有着密切的关系。近年来人们已逐渐地注意到肾内微小血管性损害对肾脏纤维化的影响。事实上无论慢性肾病是否伴有全身性高血压, 肾活检标本中常可见到微小血管的硬化, 而且研究发现, 这种病理改变的程度直接影响着肾病的预后。肾内小血管硬化的机制可能为: (1)全身性高血压一方面引起的入球小动脉扩张, 肾小球毛细血管内压(PGC)增高, 肾小球肥大; 另一方面引起出球小动脉扩张, 继而引起管周毛细血管内压增高, 内皮细胞受损。(2)毛细血管内压力的改变可刺激血小板生长因子(PDGF)、血管紧张素II、内皮素等释放, 后者进一步刺激管壁平滑肌细胞、间质成纤维细胞增生, 导致管腔缩窄。小血管硬化造成局部缺血、缺氧, 小管细胞萎缩。晚近有人注意到血管周围细胞(pericyte)异化成MFB, 后者可分泌产生ECM, 并可能移行至肾小球内, 从而促进肾小球及小管、间质的纤维化。

## 4 治疗学进展

去除促使肾脏硬化的危险因素如高血压、高血糖、高血脂等已被证明可延缓慢性肾衰进展。另外, 低


蛋白、低磷饮食亦已公认是能够有效地延缓慢性肾衰进展的内科疗法之一。


近年来，在动物实验中人们发现抑制单核细胞的浸润、抑制血小板聚集及抗血栓形成等方法可有效地抑制或减轻肾脏的纤维化。此外，应用抑制CAM、趋化因子以及生长因子的方法治疗大鼠实验性肾炎模型亦已取得疗效，例如应用PDGF和TGFβ中和性抗体以及天然TGFβ1拮抗剂decorin可以预防肾小球硬化。最近有人报道内皮素受体拮抗剂可明显减轻实验动物的肾小球硬化，且与对血压的影响无关。另外，近年来大量动物实验及临床研究证明，转换酶抑制剂—血管紧张素受体拮抗剂类药物除了具有显著的降压作用外，其独特的肾脏血流动力学影响、对肾小球滤过膜通透性的作用、对脂代谢的调节作用以及减少蛋白尿、抑制生长因子分泌的作用等已使其成为目前临床上最有希望的能够延缓慢性肾衰进展的药物。



晚近人们发现细胞凋亡（apoptosis）可能参与肾脏炎症反应的修复过程。急性链球菌感染后肾炎恢复期浸润的炎细胞可通过细胞凋亡而得到清除。另外，在大鼠抗Thy1. 1抗血清肾炎模型中，细胞凋亡亦参与了增生的系膜细胞的清除。这些结果提示，通过调节细胞的凋亡，特别是某些与纤维化关系甚为密切的细胞（如成肌纤维细胞）的凋亡，将有可能为肾脏纤维化的防治提供新的途径。另外，抑制ECM的合成（如不饱和卵磷脂、松弛素等）亦是当今肾脏纤维化防治研究中的重要课题。通过转基因的办法向体内导入肾脏特异性酶的启动因子，从而控制ECM的过度合成和（或）促进已合成的ECM降解，这可能会成为未来肾脏纤维化治疗学上的重大突破。


相关链接


[\[更多信息\]](#)

-  [叶传蕙教授治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿的经验](#)

 [邓跃毅-尿液蛋白质组学在肾脏病研究中的应用](#)

 [方敬爱-结肠透析疗法](#)
-  [刘玉宁-陈以平教授治疗肾病临床经验探讨之二（摘要）](#)

 [梁萌-抗生素在连续性血液净化中的运用](#)

 [谢院生-从发病机制探讨IgA 肾病的治疗](#)

专家评论

[\[查看专家评论\]](#)

用户名:  \*      密码:  \*

友情链接



[265上网导航](#)  
[中国胃病网](#)

[shen39论坛](#)  
[中国肾病康复](#)

[中华医学会](#)  
[临床心电图](#)

[中国中西医结合学会](#)  
[肾脏病分会](#)

登陆总数:

[网站简介](#) • [广告服务](#) • [招聘信息](#) • [网站律师](#) • [在线答疑](#) • [网站申明](#) • [联系我们](#)  
中国中西医结合肾脏病网 版权所有 \*本站信息仅供参考 不能作为诊断及医疗的依据\*