

[首页](#)[组织机构](#)[专家在线](#)[肾病防治](#)[委员风采](#)[专家讲坛](#)[题字赠画](#)[会员注册](#)[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](#) >> [孙伟-肾脏纤维化的逆转机制及其中药的干预](#)

当前共有注册会员2710位, 30位在线

孙伟-肾脏纤维化的逆转机制及其中药的干预

作者: 孙 伟 魏明刚 文章来源: 江苏省中医院肾内科(南京 210029) 2008-6-29 21:29:48 点击: 62次

肾间质纤维化几乎是所有慢性肾脏疾病发展到后期的病理学特征, 肾脏纤维化是多种肾脏疾病病情恶化最终的转归, 肾脏纤维化的发展和形成导致肾脏功能恶化并且一步步发展成为慢性肾衰竭。慢性肾衰竭的形成是肾脏病变的最终后果, 而肾脏纤维化的形成是向慢性肾衰竭的发展的始动因素。因此, 我们关注对于慢性肾衰竭的治疗就应该首先关注对于肾脏纤维化的治疗。

肾脏病变从病理学的角度主要包括肾小球病变和肾小管、间质病变, 三者之间即相互独立同时也相互影响。其中, 我们知道从生理学和病理生理学的角度看待肾小球本身发生病变并且导致肾小球纤维化和硬化是导致慢性肾衰竭病变的核心内容, 我们临床治疗的目的最终要落在逆转肾小球的纤维化这个问题上。它以肾间质中细胞及胶原成分聚集增多、伴肾小管萎缩和扩张变形、小管周围毛细血管减少、荒废、肾单位进行性破坏、致肾小球滤过率持续下降为特点。人类肾脏疾病病理改变和肾小球损害实验动物模型进行的大量研究显示, 肾间质纤维化在肾脏疾病转归中起主导作用, 其病变程度与慢性肾病的预后密切相关。特别是近些年的临床工作以及与临床工作相关的病理研究和实验研究中我们可以发现导致肾功能恶化特别是与肾小球滤过率相关的情况主要是很多情况是由于肾小管和肾间质的病变直接或者间接影响有关, 甚至会出现由于肾小管和肾间质病变直接导致肾小球滤过率下降从而出现肾小球纤维化而出现肾脏广泛纤维化的病情出现。因此, 我们要治疗和逆转肾脏纤维化就要抓住病变核心—肾小管和间质损害进行深入研究和针对性的治疗。

我们首先需要了解导致肾脏纤维化的机制和原因, 只有真正明确本病发病根本原因, 治疗才能具有针对性和疗效。从相关的研究结果的角度来看目前认为导致肾脏纤维化的机制主要包括以下几个方面的内容。

1、肾脏纤维化的形成机制

传统观点认为肾脏纤维化形成的分子机制主要是细胞的活化和受损。炎症损伤引起肾小管上皮细胞的活化及肾间质单核/巨噬细胞的浸润。紧接着促纤维化因子的释放。包括细胞因子、生长因子、血管活性因子和趋化粘附因子等。前述因素导致纤维化的形成。主要表现在基质蛋白合成增多, 降解减少, 导致基质蛋白在肾间质沉积。基质蛋白的降解主要受一些蛋白酶抑制因子的影响, 如金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)和纤溶酶原激活抑制因子(PAI),

[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

它们可使肾脏蛋白酶失去活性引起基质蛋白的降解减少。肾脏结构和功能受损主要是ECM在肾脏的沉积所致。此阶段肾小管周围毛细血管堵塞、有效肾单位大量减少、肾小球滤过率也进一步降低。尽管对于前述理论的研究正在逐步深化，但是由于发挥作用的细胞和细胞因子以及细胞间传递信号的机制比较复杂，对于根本原因还有一些不同意见。越来越多的学者已经认识到对于导致肾脏纤维化的根本原因可能在于肾小管功能损伤而不是肾小球。但是，肾小球损伤在某些病变中可能是启动机制。进而引起肾小管损害，导致病变进展。

2、肾脏纤维化产生及拮抗相关的主要物质

2.1 生长因子 有多种生长因子参与肾脏纤维化的形成。TGF- β 和PDGF为两种最重要的生长因子，它们能直接刺激肾间质细胞DNA的合成和复制。

2.2 血管活性因子 肾脏损伤后血管紧张素原、血管紧张素转化酶的基因表达增加，可以使Ang II自分泌和旁分泌增加，肾内Ang II的浓度比血液循环中Ang II的水平增加近千倍。过高的Ang II浓度能增加血管平滑肌细胞的增殖，同时促使PDGF，TGF- β ，IGF-1等生长因子的表达增加，从而促进细胞的生长和纤维化。

2.3 细胞因子 肿瘤坏死因子(TNF)能促进巨噬细胞浸润至受损的肾间质，并诱导巨噬细胞的促纤维化因子释放增加。加剧肾间质的免疫炎症反应，引起成纤维细胞增殖及胶原的沉积。白细胞介素1(IL-1)不仅能促进多种趋化因子的表达，还可激活巨噬细胞、淋巴细胞产生更多细胞因子和生长因子，引起纤维化反应。

2.4 趋化粘附因子 肾脏纤维化的形成过程中，粘附分子的主要作用是介导炎症细胞在肾间质的积聚，导致肾脏纤维化的产生。

2.5 细胞转化机制 肾脏发育和成熟过程中，在非炎症状况下可通过肾小管上皮细胞向间充质细胞转分化方式产生小管上皮。输尿管上皮和成纤维细胞损伤因素持续存在的情况下，肾小管转化现象十分常见，约35%的成纤维细胞源于小管上皮。炎症过程中，细胞因子持续活化和局部蛋白酶对基膜的破坏。启动除脱落至管腔死亡外，部分肾小管上皮细胞通过已破损基膜上的孔隙转移至间质，转化为成纤维细胞。

2.6 肝细胞生长因子(HGF) HGF具有促进肾小管细胞再生和细胞移动，并促进小管细胞有序地结构排列而形成小管分支，抑制凋亡。阻止小管上皮细胞的表型转化等作用。研究表明，HGF可保护肾脏阻止肾小管间质纤维化发生，而肾脏HGF水平下降可进一步加重肾小管间质纤维化。

2.7 骨形成蛋白-7(BMP-7) 研究发现骨形成蛋白-7能拮抗TGF- β 促肾纤维化作用，维持肾小管上皮细胞表型。BMP-7通过与受体结合发挥作用，BMP-7首先与II型受体BMPRII结合，再与I型受体(ALK-2, ALK-3, ALK6)结合形成复合体，然后作用于下游相应信号蛋白发挥生物学效应。

2.8 核心蛋白聚糖和双糖链蛋白聚糖 肾脏局部炎症反应并慢性持续进展导致肾脏纤维化。细胞外基质包括胶原和非胶原成分，后者包括一组由多种分子构成的蛋白聚糖分子家族核心蛋白聚糖(decorin)和双糖链蛋白聚糖(biglycan)是此分子家族中的两个重要成员，属于富含硫酸软骨素/硫酸皮肤素的蛋白聚糖，广泛分布于多种组织的细胞外基质中，是细胞外基质的重要成分，并具有其特殊的作用。研究表明，上述核心蛋白聚糖和双糖链蛋白聚糖不仅作为细胞外基质成分参与肾脏纤维化，而且通过与生长因子TGF- β 和I型胶原等相互作用调节纤维化的进展。

2.9 低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)的作用 LRP蛋白作为结缔组织生长因子(CTGF)的受体，两者结合后可能引发LRP蛋白胞内区C端的酪氨酸残基磷酸化，胞内信号分子活化等靶基因转录等一系列的信号转导。研究提示LRP蛋白参与肾间质纤维化过程，作用机制之一可能是作为CTGF的受体蛋白而介导其促纤维化效应。

2.10 核转录因子-kB 与肾间质纤维化 核转录因子-kB (NF-kB)是一种具有多向性调节

作用的核转录因子,几乎存在于所有细胞中,在各种因子的相互影响和相互作用的复杂网络中,起着中心调控作用,参与免疫反应,淋巴细胞分化,生长控制,细胞内信号传递,调控多种基因的表达,它的异常激活或完全抑制与多种疾病的发生有关。NF-kB 参与了许多肾脏疾病发生发展过程,与肾间质纤维化,肾小球肾炎,狼疮肾炎等关系密切。研究发现激活的NF-kB 在肾间质纤维化进展中的作用有以下几点:①与成纤维细胞及肾固有细胞产生前纤维化细胞因子有关;②参与肾组织产生趋化因子和细胞黏附分子,致单核/巨噬细胞浸润,引起组织炎症纤维化;③促进成纤维细胞增生和分化。

综合上述相关与肾脏纤维化相关因素我们可以看出,促进肾脏纤维化的因素包括多个方面,主要有生长因子如TGF- β 和PDGF,血管活性因子如Ang II,细胞因子如TNF 和IL-1,趋化黏附因子,核心蛋白聚糖和双糖链蛋白聚糖,LRP 和NF-kB。另外还有细胞转化机制。大量的研究从不同的角度和方法证实这些因素均可以导致肾脏纤维化的进展。而且有趣的现象是这些因素之间或多或少都有相互促进和作用。另外,HGF 和BMP-7 两种物质具有抑制肾脏纤维化的作用,可能为将来逆转肾脏纤维化的治疗上提供有力的物质基础。

3、逆转肾脏纤维化的初步研究思路

目前,关于肾脏纤维化逆转的相关实验研究和临床研究是目前肾脏病领域的研究热点之一,正如前面所提到的因素我们可以看到导致肾脏纤维化是多因素引起。但是,多数研究都是从某个点出发进行相关的工作,研究往往是线性直接的因果关系。尽管取得了一定进步,但是并没有达到预期的效果。探究相关原因,可能是研究出发点单一,而导致肾脏纤维化原因多样而且相互作用,是一个比较复杂的网络,这就需要打破象治疗普通感染那样选择某种敏感的抗生素进行的单一治疗。而逆转肾脏纤维化则需要多部位、多靶点的治疗,控制可能导致病变进展的致病因子和相关物质的表达水平,提高抑制肾脏纤维化进展物质的表达水平。而多部位、多靶点的治疗正体现了中医药辨证论治的特点,我们可以在中西医结合理论指导下,应用中药方剂配合的西药治疗,针对促进和抑制肾脏纤维化的因素进行多部位、多靶点治疗,从整体水平上进行阻止导致肾脏纤维化的因子的表达。从根本上逆转肾脏纤维化。

4、逆转肾脏纤维化的相关中药及作用机制

① 大黄 主要含葡萄糖苷,大黄鞣酸等成分。大黄改善肾脏纤维化作用机制如下:改善氮质血症,影响残余肾组织代偿性肥大,降低残余肾的高代谢状态,纠正脂质代谢紊乱。大黄的提取物大黄素对肾脏疾病具有明显的治疗作用。在人肾纤维细胞体外培养的基础上,采用3H-TdR 掺入法和FLISA 方法分别检测了不同浓度大黄素诱导下人肾成纤维细胞的增殖,结果发现大黄素明显抑制人肾成纤维细胞分裂增殖。

② 川芎 川芎嗪具有改善微循环、抗氧化、拮抗钙离子及抗纤维化作用。研究表明川芎嗪在抑制人胎肾小球系膜细胞(MC)增殖的同时,可减少白细胞介素6(IL-6)的产生,从而避免了因MC 肥大增殖导致的肾小球硬化及IL-6 的异常产生所导致肾脏过度炎症反应而加速的肾纤维化进程。而研究更说明了其能提高人胎肾成纤维细胞(KFB)分泌型胶原的表达,促进KFB 凋亡,预防及逆转肾间质纤维化。

③ 丹参 丹参能提高血管舒缓素活性,促进前列腺素E 产生从而扩张血管,增加肾血流量,使肾小球滤过率增加,同时有降压作用,可消除或减轻肾小球内高压的状态;可促进机体吸收过多的结缔组织;使人肾成纤维细胞c-myc 蛋白表达增加,终止细胞增殖而陷入凋亡,从而达到抗肾纤维化的作用。丹参对大鼠梗阻性肾间质纤维化的保护作用时发现,实验组明显减少A-SMA 的表达,提示该药可能通过抑制肾小管间质细胞向肌成纤维细胞转化,起到延缓肾间质纤维化的作用。患者长期使用大剂量丹参治疗,可能对狼疮性肾炎患者的间质纤维化病变有一定的疗效。

④红景天 运用红景天治疗大鼠肾间质损伤时发现, 治疗组大鼠组织表达较实验对照组

明显降低, 提示红景天可显著减少肾小管上皮细胞转化成纤维细胞的数量。进一步实验还发现, 红景天苷也能抑制大鼠肾小管上皮细胞及间质细胞向肌成纤维细胞转化, 有效地缓解了对肾间质的损伤, 对肾间质纤维化有较好的防治作用。

⑤黄芪 黄芪可抑制DM 大鼠的肾皮质TGF- β 的过度表达, 其防治DM 发生及发展的作用机制可能部分是通过抑制TGF- β 的过度表达, 防止肾纤维化。

⑥三七 有效成分三七总苷具有抗炎、降脂、扩张血管、消除氧自由基的作用[21]。研究表明:三七总苷能够减轻炎症反应, 抑制胶原增生。增强胶原酶活力, 促使新生胶原降解。明显促进人肾间质成纤维细胞凋亡。

⑦黄蜀葵花 黄蜀葵花活血化瘀, 清热利湿, 能够增加尿透明质酸的排出, 抗血小板聚集、抗炎、清除氧自由基、抗内皮素、扩张肾小血管、保护肾小管细胞、促进肾小管细胞的再生与修复, 防治肾纤维化。该药可使肾病综合征大鼠的透明质(HA)排泄量明显增加, 内生肌酐清除率显著改善, 可促进肾小管再生与修复。它可能通过扩张肾微血管, 增加肾灌注和肾小球滤过率, 减轻肾小管间质病变而起作用。

⑧绞股蓝 绞股蓝含有80 多种皂苷, 具有降低血脂, 抑制血小板凝聚, 增强免疫功能, 清除自由基等多种药理作用。可改善肾病时的高凝状态, 促进肾纤维化组织中胶原纤维的溶解和吸收;并通过拮抗血浆内皮素(ET)及肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子, 抑制系膜细胞增殖, 抗肾纤维化。

⑨紫草 采用流式细胞仪和 DNA 含量测定的方法检测细胞凋亡。观察到紫草素对BPM11640 培养基及高糖培养的人肾小球系膜细胞凋亡具有抑制作用。 尤其可显著降低80mmol/L 葡萄糖诱导的人胎肾细胞高凋亡率。提示紫草素具有延缓肾小球硬化的作用。

5、逆转肾脏纤维化的临床实践

肾脏纤维化的逆转目前研究主要限于实验理论和相关的实验观察, 真正的大规模研究内容并不多见。需要证实某种疗法或者治疗方案是否确实可行的关键问题就在于临床疗效是否确实可行。在前述相关研究基础上, 我们从导致肾脏纤维化的核心物质即TGF- β 和PDGF 出发, 应用相关中西药物从不同角度进行治疗, 一方面考虑到西药合成药物的作用机制明确、效果可靠;同时在中医辨证论治理论指导下灵活运用中药方剂结合现代中药药理学的研究成果进行治疗。两者的有机结合是取得临床疗效的重要理论基础。在此基础上, 进一步扩大临床病例观察范围, 按照循证医学的要求, 进行大规模、多中心的临床观察, 进一步验证治疗方案的疗效是将来的发展方向。

6、展望

肾脏纤维化是目前肾脏病学界的治疗难题之一, 肾脏纤维化如果能够成功逆转可以大大减少各种慢性肾脏疾病进展成为慢性肾衰竭患者的人数。不但可以带来巨大的社会效益, 而且减少巨额透析费用从而减轻社会和家庭的经济负担。我们相信, 在全体肾脏病学界的不懈努力之下, 在不久的将来完全逆转肾脏纤维化的愿望终将实现。

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](#)

[刘玉宁-陈以平教授治疗肾病临床经验探讨之二
\(摘要\)](#)

[邓跃毅-尿液蛋白质组学在肾脏病研究中的应用](#)

[梁萌-抗生素在连续性血液净化中的运用](#)

[方敬爱-结肠透析疗法](#)

[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:

*

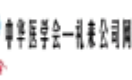
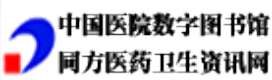
密码:

*



发送

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*