

[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](#) >> [慢性肾脏疾病肾组织进行性纤维化机理及其对策](#)

当前共有注册会员2713位, 30位在线

慢性肾脏疾病肾组织进行性纤维化机理及其对策

作者: 袁发焕 文章来源: 2006-2-12 14:15:03 点击: 362次

作者单位: 第三军医大学新桥医院肾内科 重庆市肾脏病研究所 全军肾脏病中心

所谓肾组织纤维化, 就是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肾小球和肾间质的异常堆积。肾组织纤维化既是肾脏各种损伤的结局, 又是导致肾单位进行性毁损的病理机制。肾脏既能不断地产生ECM, 又能不断地降解ECM, 生理情况下ECM产生和降解保持动态平衡。肾脏ECM产生增多或/和ECM降解减少, 均可导致肾组织内ECM堆积。对于肾脏的急性病变而言, 如急性肾炎、急性肾盂肾炎、急性肾缺血、急性肾中毒等, 虽然在其修复过程中也有ECM的产生增多和ECM的堆积, 但当病因去除后, ECM的产生增多现象会恢复到正常状态, 同时ECM的降解活性代偿性增强, 堆积的ECM会被不同程度地消化掉, 一般不出现进行性纤维化。而对于慢性肾脏疾病而言, 由于触发了某些内在机制, ECM的产生持续增多, ECM的降解代偿增加的程度不够甚至于降解能力下降, 从而产生进行性纤维化。本文拟介绍近年来关于慢性肾脏疾病时肾组织进行性纤维化发生机制及其对策方面的研究进展。

一、ECM组成成分

ECM主要包括胶原、蛋白多糖、糖蛋白、糖胺多糖和弹力纤维等五大类物质。

1、胶原: 胶原是ECM中最丰富的结构成分。构成胶原分子的基本亚单位是 α 肽链, 至今为止, 已分离克隆了34种不同的 α 链, 这些 α 链均含有数量不等的甘氨酸-x-y (x、y分别代表甘氨酸以外的其它氨基酸残基) 重复序列, 根据甘氨酸-x-y重复序列分布的密疏不同, α 链分为胶原区(Co1 domains)和非胶原区(NC domains), 3条同源或异源 α 链的胶原区相互缠绕、折叠成三股螺旋的胶原分子, 现已发现19型不同的胶原分子, 构成了胶原分子超家族。根据胶原分子结构、功能、分布部位等特点, 可将胶原分为5大类, 即: ①纤维形成胶原, 包括I、II、III、V、XI型胶原, 整个分子长约300nm, 由一个单一的胶原形成区组成, 各同源胶原分子高度有序排列组成不同类型的间质胶原纤维; ②基底膜胶原, 主要是IV型胶原, 现已克隆6种能形成IV型胶原的 α 链($\alpha 1 \sim \alpha 6$), 但仅 $\alpha 1$ (IV) 2 $\alpha 2$ (IV)组成形式的IV型胶原被分离提纯, 该IV型胶原分子含有一个短的球形非胶原区羧基末端(NC1)和一个长约400nm可弯折的由多个间断胶

[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

原区缠绕成的三股螺旋杆，以此形成网格状结构，晚近发现基底膜中尚有少许VII、VIII、X、XV、XVII、XVIII型胶原；③间断三股螺旋纤维结合胶原（FACIT），包括IX、XII、XIV、XVI、XIX型胶原，这类胶原分子含有多个短三股螺旋杆，间以小的非螺旋形成区域，并有一个大的氨基末端非胶原区，这类胶原主要分布于间质，参与纤维骨架的形成；④多股螺旋胶原，包括XV和XVIII型胶原，由一条含多个间断胶原区的中心链与多条氨基末端和羧基末端均带有大的非胶原区的侧链缠绕成多股螺旋，主要位于基底膜；⑤未分类胶原（Orphans），包括VI、VII、VIII、X、XIII、XVII型胶原，VI型胶原由中段长105nm的杆状三股螺旋胶原区与两头的球形非胶原区形成哑铃状结构，位于基质中，VII型胶原由一条长450nm的杆状三股螺旋胶原区与三条 α 链氨基末端分别折叠成的36nm的球形非胶原区构成梅花针样结构，参与上皮基底膜锚纤维（anchoring fibrils，固定基质于基底膜上）的形成，XVII型胶原是迄今为止所发现的唯一一种跨膜胶原蛋白，其羧基末端朝向细胞外，其分子中含大量的非胶原区，参与上皮基底膜半桥粒（hemidesmosome，固定细胞于基底膜）的形成，XIII型胶原分布于基质中。

2、蛋白多糖：蛋白多糖由一条核心蛋白与多条糖胺多糖侧链组成，分为富含亮氨酸的小蛋白多糖（包括decorin, biglycan, fibromodulin, lumican, epiphygan等）和调节蛋白多糖（包括perlecan, agrin, testican, aggrecan, versican, neurocan, brevican等）两类，参与基底膜和基质中蛋白与蛋白间的相互作用。

3、糖蛋白：糖蛋白是由一条或数条肽链与一定含量的粘多糖组成的结合蛋白，其侧面或两端有多量结合位点，通过受体或非受体与胶原、肝素、生长因子、细胞因子等结合，参与ECM纤维网架形成和基质与细胞连接及其信号传导和功能调节，根据分布不同分为间质糖蛋白（包括 fibronectins, tenascins, fibrillins, elastin, matrilins, thrombospondins 等）和基底膜糖蛋白（包括 laminins, nidogen/entactin, fibulin 等）。

4、糖胺多糖：糖胺多糖依其糖基和硫酸基的数目和位置不同分为4类，即①透明质酸，②软骨素，硫酸皮肤素，③肝素，硫酸肝素，④硫酸角质素；除透明质酸为独立的分子结构外，其它的糖胺多糖均与蛋白结合构成蛋白多糖，糖胺多糖有高度亲水性，形成水化性胶质，填充ECM的纤维网架间隙，起支持作用，带有大量负电荷，参与某些特殊结构（如肾小球基底膜）电荷屏障的形成。

5、弹力纤维：弹力纤维由弹性蛋白构成，赋予ECM弹性。

二、肾脏ECM产生增多

肾小球系膜细胞、上皮细胞，肾小管上皮细胞，肾间质细胞（如成纤维细胞）等能产生ECM。物理、化学、生物、免疫等损伤性刺激均可通过细胞因子网络诱导这些细胞产生ECM增多。这些损伤性刺激因素包括：

1、肾小球高灌注、高滤压、高滤过：高血压、糖尿病、各种原因导致的肾单位毁损或缺失等，均可导致肾小球的高灌注、高滤压、高滤过。肾小球的高灌注、高滤压、高滤过可通过机械牵张作用刺激系膜细

细胞,使其产生多种细胞因子和生长因子,包括白介素-2 (IL-2)、肾素-血管紧张素系统 (RAS)、内皮素 (ET)、血栓素A2 (TXA2)、血小板源生长因子 (PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、胰岛素样生长因子 (IGF)、表皮生长因子 (EGF)、转化生长因子- β (TGF- β)等。这些因子能通过自分泌和旁分泌的作用,使这些因子的生物效应放大,导致系膜细胞、内皮细胞、上皮细胞的增生和产生ECM持续增多。

2、炎症:感染、过敏、排异、中毒、自身免疫反应等,均能导致肾组织的炎症反应。表现为各种炎症细胞(粒细胞、单核-巨嗜细胞、淋巴细胞、肥大细胞)的浸润,浸润的炎症细胞能释放一系列损伤因子,包括氧自由基、多种水解酶、多种细胞因子和生长因子,其结果是导致肾组织损伤和肾组织固有细胞与成纤维细胞增生、产生ECM增多;补体系统的激活,通过补体膜攻击复合物(C5b-9)损伤肾组织;肾组织固有细胞和成纤维细胞增生,产生ECM增多。

3、血小板与凝血:各种原因引起的肾小球毛细血管内皮损伤,均可有血小板的贴壁、聚集、收缩、释放反应。形成的血小板血栓能进一步引起肾组织的损伤,血小板释放反应中所释放的大量活性物质(如PDGF、TXA2等)能导致肾小球毛细血管内的微血栓形成,从而进一步损伤肾组织,引起肾组织固有细胞增生。

4、肾小管上皮细胞转型:各种原因引起的肾小管、肾间质损伤(如梗阻性肾病、肾盂肾炎、大量蛋白尿、间质性肾炎等),均能导致肾小管上皮细胞的损伤,部分受损的肾小管上皮细胞在修复过程中,在多种细胞因子和生长因子(特别是TGF- β)的作用下,发生细胞转型(transdifferentiation),变成间质细胞(mesenchymal-interstitial cell),产生ECM,在肾间质纤维化的形成过程中,起着十分重要的作用。

三、ECM降解减少

1、ECM降解酶系成员:ECM降解酶系至少有6大类:①脯氨酸酶(prolinase),以脯氨酸和羟脯氨酸为酶切位点;②丝氨酸蛋白酶,其活性中心含有丝氨酸残基,包括胰蛋白酶(trypsin)、胰凝乳蛋白酶(chymotrypsin)、凝血酶(thrombin)、纤溶酶(plasmin)、弹性蛋白酶(elastase)、尿激酶型(uPA)和组织型(tPA)纤溶酶原激活因子等,此类酶能降解蛋白多糖和糖蛋白,此类酶有其相应的抑制因子(serine proteinase inhibitors, serpins),如 α_1 抗胰蛋白酶、卵白蛋白、抗凝血酶III、血小板活化抑制因子、maspin等;③半胱氨酸蛋白酶,其酶活性中心含有半胱氨酸残基,如组织蛋白酶(cathepsin B, D, L, 是一类溶酶体蛋白酶),也能降解糖蛋白和蛋白多糖;④天冬酰胺蛋白酶;⑤糖苷酶,如透明质酸酶、肝素酶等,能降解ECM中的糖胺多糖;⑥MMPs,对ECM有广泛的降解作用,是调节ECM动态平衡的最重要的一大酶系。

2、MMPs超家族成员:1962年,Gross和Lapierre在研究蝌蚪尾巴自动吸收机制时,发现蝌蚪尾巴组织中含有一种间质胶原酶(即MMP-1),与其尾巴的吸收有关,从此打开了人类认识MMPs的大门。至今,人们已发现至少16种MMPs,构成了MMPs超家族(表1)。MMPs的分类方法主要有三种,按发现先后顺序,分别命名为MMP-1~MMP-19;按MMPs的分子量分类,如72kd胶原酶(MMP-2)、92kd胶原酶(MMP-9)等;按MMPs的底物分为4大类,即胶原酶(MMP-1、MMP-8、MMP-13),明胶酶(MMP-2、MMP-9),基

质溶解酶（MMP-3、MMP-7、MMP-10、MMP-11、MMP-12），膜型MMPs（MMP-14、MMP-15、MMP-16、MMP-17）。

表 1（略）

3、MMPs理化特性及功能：所有MMPs均有以下理化特性：均以潜酶形式分泌，其前肽内含有一个半胱氨酸开关和两个高度保守区，一个高度保守区位于催化中心（含锌结合位点），另一个高度保守区位于N末端（类血红素结合区），均含有2个锌离子，其中一个位于催化活性中心，为酶活性所必需的辅助因子，均含有2个钙离子，参与酶活性的激活，并为酶活性的稳定所必需，均为内肽酶（endopeptidases），能从肽链中间裂解底物，其酶活性能为相应的特异性抑制因子（tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMPs）所抑制。MMPs的功能主要有二，其一是几乎能降解除多糖以外的全部ECM成分，其二是使别的MMPs激活，形成瀑布效应（表1），在胚胎发育、组织塑型中起着不可替代的作用；也具有重要的病理意义，MMPs表达增多和酶活性增强参与了许多疾病的发生（如膜性肾病和多囊肾）和疾病过程的恶化（如肿瘤转移），MMPs表达下调和酶活性过度受抑，则可能参与了许多表现为ECM堆积的病理过程（如动脉粥样硬化、多种结缔组织疾病和重要脏器进行性纤维化）。此外，有作者报道，MMP-7和MMP-9能使纤溶酶原降解为angiostatin，而抑制新生血管的形成，参与伤口修复的调节

4、MMPs活性的调节：机体内MMPs活性至少受五种形式的调节，包括转录水平的调节、潜酶活化、特异性组织抑制因子、其它抑制因子和负反馈调节。

（1）转录水平调节：在大多数MMPs（如MMP-1、MMP-3、MMP-9等）基因的调节序列中，含有TATA盒，在此TATA盒前，存在多种转录调节因子结合位点，多种原癌基因如c-fos和c-jun的表达产物，能与这些位点结合，刺激MMPs的转录（表2），也就是说，当某种刺激因素引起细胞增殖、ECM产生增多的同时，也诱导了MMPs的表达，这可能是正常组织保持ECM动态平衡的重要机制之一。与其它MMPs不同的是，MMP-2基因的调节序列中不含TATA盒，其表达也很少受原癌基因的影响，被认为是一种典型的看家基因。

（2）MMPs的活化：所有MMPs均以无活性的潜酶形式分泌，其活性的封闭是由于在其锌离子活性中心的旁边结合有该MMP前区肽链内所含的一个半胱氨酸，该半胱氨酸阻断了活性中心与底物的结合所致。MMPs的活化过程，是将MMPs的前区肽劈开，使半胱氨酸与锌离子分离，从而暴露出锌离子活性中心。血浆纤溶酶和间充质溶解素是已知的生理性MMPs激活因子。血浆纤溶酶由血浆纤溶酶原在尿激酶型（uPA）或组织型（tPA）纤溶酶原激活因子的作用下激活而来，因此，丝氨酸蛋白酶在MMPs的活化中起有决定性的作用。

（3）TIMPs：TIMPs为MMPs的特异性抑制因子，现已发现4种TIMPs，分别命名为TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4。TIMPs分为两个功能区，其N端功能区的半胱氨酸残基与MMPs的锌离子活性中心结合，其C端功能区与MMPs的其它部位结合，以1:1的比例形成MMP-TIMP复合体，从而阻断MMPs与底物结合，是一种转录后调节机制。TIMP-1（28kd）由巨噬细胞和结缔组织细胞产生，广泛存在于组织和体液中，能被多种细胞因子诱导产生，而TIMP-2（21kd）多随MMP-2的表达而表达，很少受细胞因子的诱导（表2）；TIMP-3仅存在于ECM中；TIMP-4含224个氨基酸，在心脏有高表达，在肾、胰、结肠、睾丸有低水平表达，肝、肺、

脑、脾、甲状腺等无表达，具有器官特异性。晚近发现，TIMPs除能抑制MMPs活性外，还具有其它生理功能，如TIMP-2抑制细胞增殖，TIMP-3诱导细胞凋亡等，从而具有抑制肿瘤细胞生长和转移的作用。

(4) 其它抑制因子：血浆中的 $\alpha 2$ 巨球蛋白是一种非特异性蛋白酶抑制因子，能抑制MMPs的活性。此外，某些人工合成的含硫多肽衍生物，甚至半胱氨酸的非肽衍生物也能与MMPs的锌离子活性中心结合，抑制MMPs的活性。

(5) 负反馈调节：纤溶酶一方面激活MMPs，引起ECM降解，另一方面又诱导产生纤溶酶原激活抑制因子-1，使纤溶酶的产生受限，从而使纤溶酶的激活不至于过度。纤溶酶诱导产生纤溶酶原激活抑制因子-1的机制较复杂，可能系由于ECM降解导致细胞骨架改变或由于ECM降解产物引起的受体调节所致。

表2 (略)

5、MMPs-TIMPs与肾组织纤维化：Koide等报道，大鼠单肾切除术后体内残留肾脏肾皮质mRNA表达，MMP-1和MMP-3于术后24小时升高3倍，7天后恢复正常，MMP-2和MMP-9无变化，而TIMP-1于术后12小时升高4倍，3天恢复正常。Schafer等对比研究5/6肾切除、单肾切除和假手术对照大鼠术后16周残肾损伤程度与多种蛋白酶活性，发现单肾切除组肾小球和肾小管胶原酶（MMP-1、-8、-13）和明胶酶（MMP-2、-9）活性无明显变化，肾小管组织蛋白酶B、H、L活性下降27%~38%，残肾重量增加200%，肾小球容积增加27%，11%的肾小球有硬化；而5/6肾切除组，肾小球胶原酶活性下降57%，明胶酶活性下降49%，肾小管胶原酶活性下降35%，明胶酶活性下降58%，组织蛋白酶B、H、L活性下降72%~73%，残肾重量增加400%，肾小球容积增加87%，83%的肾小球有硬化，说明MMPs活性越低，ECM堆积越多，肾小球硬化越明显。肾小管-间质纤维化的组织学特征是肾小管基底膜增厚和间质ECM堆积，由于近端肾小管上皮细胞对缺氧敏感，因而人们认为慢性低氧血症与肾小管-间质纤维化的发生有关，这可能是严重肾小球疾病常伴相应区域肾小管-间质纤维化的机制之一。Orphanides等对体外培养的人肾小管上皮细胞施以低氧

(1%) 24小时，其MMP-2活性显著下降，TIMP-1蛋白增多，I型胶原产生增多。Eddy等给大鼠注射小牛血清白蛋白，造成蛋白过负荷蛋白尿和肾间质炎症与纤维化，共观察3周，发现随着肾小管-间质血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1)、细胞间粘附分子-1 (ICAM-1) 和TGF- β 表达增加，肾小管-间质I、III、IV型胶原、层粘蛋白、纤维连接蛋白等ECM蛋白表达显著增加，同时纤溶酶原激活抑制因子-1 (PAI-1) 和TIMP-1表达显著增加，而MMP-3和TIMP-3表达无明显变化。在单侧输尿管梗阻肾小管-间质纤维化模型中，也有显著TIMP-1表达增高。这些资料说明，在肾小管-间质纤维化病变中，无论其原发病因多么不同，均有MMPs活性下降或MMPs/TIMPs比例下降，提示MMPs活性下降或MMPs/TIMPs比例下降可能也参与了肾间质纤维化形成的发病机理。

四、对策

1、降低系统血压：大量研究证实，血压水平与心血管疾病发生率和死亡率密切相关。最近UKPDS显示较好的血压控制可以减少2型糖尿病患者微量白蛋白尿的发生率。HOT (Hypertension Optimal Trial) 试验的一个亚组分析显示，将舒张压控制于较低的水平 (<90或<85或<80mmHg)，比血压高的患者心血管事件的发

生率和死亡率显著降低，因此，对于糖尿病患者，在情况允许的前提下，建议将患者目标血压降到更低（舒张压75—80mmHg）。对于非糖尿病慢性肾病患者，MDRD（Modification Of diet in renal disease）研究将840名患者随机分为常规血压目标值组（平均动脉压<107mmHg，140/90mmHg）及低于常规目标值组（平均动脉压<92mmHg，<125/75mmHg），对比两组结果显示，低目标血压值组患者各种评价指标优于正常目标血压组，因此建议对于非糖尿病的慢性肾脏病患者也采用低目标血压值。


2、降低肾小球内压：血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)除了可降低系统血压，还可降低肾小球毛细血管内压，减少蛋白滤过，延缓残肾功能下降，减缓由血管紧张素介导的细胞增殖和进行性纤维化。美国糖尿病协会（ADA）资料显示，ACEI能减少1型糖尿病伴高血压的患者的尿蛋白，并最大限度地延缓肾病的进展。对于1型糖尿病患者来说，一旦出现蛋白尿、发展为终末期肾病(ESRD)的几率就很高。因此ADA建议，无论血压正常与否，对于所有1型糖尿病伴微量白蛋白尿(30—299mg/24h)的患者，均需给予ACEI治疗。对于2型糖尿病患者而言，由于从微量白蛋白尿至显性肾病和ESRD的规律不确定，对于血压正常的2型糖尿病患者使用ACEI类药物是否能获益尚无证据，因此不十分强调在这类患者使用ACEI；但若患者白蛋白尿或血压情况发生恶化，则应使用ACEI。所有ACEI类药物具有同一效应，使用那种药物应结合患者实际情况而定。RENAIL（氯沙坦）和IDNT（伊贝沙坦）试验证实，ARB能延缓糖尿病肾病的进展，但ACEI与ARB相比效果如何尚无研究证实。现在有资料表明，ACEI和ARB合用能使CKD患者获得更多的肾脏保护，而在几年之前，ACEI和ARB合用可能会被人指责。JNC—VI指出，延缓CKD进展最重要的措施是将血压降低至目标值，所有降压药都有效，可多种药物联合治疗，而ACEI类药物对于尿蛋白量>1g/24h或肾功能不全者疗效更为显著。


3、降低血脂：目前尚无充分证据证实低脂饮食可以延缓CKD进展，一些研究报道脂质紊乱与肾功能恶化有关，但不能证实脂质紊乱肾功能下降的原因还是结果。迄今尚无大型临床随机对照试验证实降脂治疗可以保护肾功能。但临床荟萃分析和数个小型临床研究认为降脂治疗可以延缓CFR下降速度，这些研究样本量小，追踪时间短，故目前很难就这一问题得出结论，有必要进行大样本的随机对照试验。


4、其他处理：包括适当抗凝、适当抗氧化、避免损肾因素、积极寻找能治疗的病因及诱因并治疗等。


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:

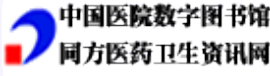
*

密码:

*

发送

友情链接



中华医学会-礼来公司网



中华医学会
中华医学音像出版社



[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*