

中药及有效成分对系膜细胞作用的研究进展

★ 朱晓雷 (南京中医药大学附属医院 南京 210029)

关键词: 中药; 有效成分; 系膜细胞; 综述

中图分类号: R 284 文献标识码: D

慢性肾脏疾病的终末途径是慢性肾功能衰竭,其主要病理特征为系膜细胞(MC)增殖和细胞外基质(ECM)的过度积聚,导致肾小球硬化。肾小球系膜细胞增殖和系膜基质扩张,是肾小球硬化的主要特点^[1]。

中药及其有效成分可治疗系膜细胞增生,延缓慢性肾衰发展。近年来,分子生物学技术应用于中药研究,进一步揭示了中药及其有效成分对系膜细胞作用的机理,现综述如下。

1 益气药

研究发现黄芪注射液或黄芪含药血清可直接抑制体外大鼠系膜细胞的增殖,且这种抑制作用呈量效关系^[2,3]。进一步研究发现黄芪可抑制大鼠系膜细胞产生 IL-6,该作用具有一定的剂量依赖性。IL-6 在正常情况下作为系膜细胞的自分泌因子,在生理状态下对肾小球内细胞介导的免疫功能起重要的调节作用。但在疾病状态时,通过自分泌或旁分泌的途径却直接参与肾小球炎症,刺激系膜细胞增殖和细胞外基质增多,形成恶性循环^[4]。黄芪含药血清还可以减少细胞外基质主要成分 IV 型胶原生成,并且下调人系膜细胞表面 CD44 mRNA 的表达。细胞表面跨膜蛋白多糖 CD44 作为细胞外基质粘附受体,参与了细胞增殖、锚定和分化,分泌细胞外基质及细胞对可溶性细胞因子的反应。而整合素是主要介导者, β_1 整合素是整合素家族的主要亚基。黄芪主要成分黄芪皂甙能下调激活的人系膜细胞表面 β_1 整合素 mRNA 的表达,这可能是黄芪抑制系膜细胞增殖的机理之一^[5,6]。

冬虫夏草及含药血清可直接抑制体外人和大鼠系膜细胞的增殖,并且可抑制系膜细胞的胶原蛋白的合成与分泌。抑制系膜细胞的增殖,可减少炎症细胞的浸润,抑制胶原蛋白的合成与分泌,可减少细胞外基质在肾脏局部的堆积,从而延缓肾小球硬化的发生、发展^[7~9]。冬虫夏草的有效成分为 3'-脱氧腺苷,经过磷酸化,产生 3'-磷酸腺苷和 3'-三磷酸

腺苷。前者抑制氨基酸转移酶,后者抑制 RNA 聚合酶,导致细胞增殖过程中的 mRNA 受到抑制,进而抑制了蛋白质的合成,从而使细胞增殖受抑制^[10]。

通过 Northern 杂交技术发现灵芝多糖可抑制体外大鼠系膜细胞 IL-6 mRNA 的表达,可能是中药灵芝的有效成分灵芝多糖减轻系膜细胞增殖的机理之一^[11]。

2 养阴药

养阴药生地、白芍水提物对体外高糖培养的牛肾小球系膜细胞增殖有直接的抑制作用^[12,13]。

3 清热药

清热泻火药知母、清虚热药胡黄连水提物对体外高糖培养的牛肾小球系膜细胞增殖有直接的抑制作用^[13]。

蚕豆衣可直接抑制体外人系膜细胞的增殖,并且可抑制系膜细胞分泌细胞因子 IL-6 和 IL-8。IL-6 是系膜细胞的一种自分泌细胞因子,对培养的系膜细胞具有很强的增殖刺激作用。IL-8 又称激活中性粒细胞肽,主要作用于中性粒细胞,提高中性粒细胞与内皮细胞的粘附性,使中性粒细胞释放各种溶酶体酶和超氧化物,造成组织病理损害,是一种强有力的中性粒细胞趋化物^[14]。

清热凉血药紫草的有效成分紫草素,能抑制高糖浓度所致人肾系膜细胞凋亡率的增加,对延缓肾小球硬化病程的发展有益。细胞凋亡与肾小球硬化的形成有关,某些肾病病人其肾小球中细胞凋亡数与肾小球硬化指数之间呈良好相关性,且细胞凋亡过度是造成肾小球细胞减少,继而引起细胞外基质积聚的原因之一^[15]。

积雪草功效为清热利湿、解毒消肿。主要成分有 β -谷甾醇,胡萝卜苷,积雪草酸,香草酸和积雪草苷。积雪草含药血清可明显抑制体外大鼠系膜细胞的增殖,并呈剂量依赖关系,同时对导致肾小球硬化的关键因子 TGF- β_1 也有明显的抑制作用^[16]。

4 活血药

大黄有效成分大黄酸能有效抑制体外系膜细胞的增殖,并使 S 期细胞比例明显下降^[17]。对另一种大黄蒽醌提取物大黄素的研究表明,大黄素抑制大鼠和人肾小球系膜细胞的生长,抑制系膜细胞基质成分之一纤维连接蛋白(FN)的产生,并抑制系膜细胞 IL-6mRNA 及 c-myc mRNA 的表达。c-myc 原癌基因是由生长因子诱导的细胞周期基因之一,当细胞受生长因子或血清激活后,在最初几小时,c-myc mRNA 表达即明显增加,而且在每个细胞周期均有 c-myc 原癌基因表达,因此,c-myc 原癌基因的表达与 DNA 合成和复制过程密切相关^[11,18,19]。另外大黄素可提高 TNF- α 刺激的系膜细胞中 p27 水平,而 p27 水平的上升抑制了 G1/S 的转换,从而抑制系膜细胞的增生。细胞增生与否(细胞能否通过细胞周期中的 G1/S 检验点)受细胞周期调节蛋白(CCRPs)控制,其中周期素激酶抑制剂 p27 是一种十分重要的 CCRPs^[20]。大黄素同样能抑制 SV-40 转基因小鼠系膜细胞早期细胞周期基因 c-myc mRNA 的表达,同时抑制增殖细胞核抗原 PCNA 及细胞 DNA 合成。一定程度上说明了大黄抑制肾小球硬化,延缓慢性肾衰的分子机理^[21]。

丹参注射液可抑制体外大鼠系膜细胞的增殖,丹参抑制系膜细胞增殖的机理可能与其干扰细胞因子 IL-6 的产生有关。同时,丹参注射液可抑制 IV 型胶原合成,IV 型胶原是正常基质成分之一,从而起到抗肾小球硬化的作用^[22]。

川芎有效成分川芎嗪在抑制人胎肾系膜细胞增殖的同时,也可减少系膜细胞产生的细胞因子 IL-6,抑制 IL-6mRNA 的表达,认为川芎嗪抑制系膜细胞增殖的机理与其干扰 IL-6 的产生有关^[11,23]。通过川芎嗪对活化的大鼠系膜细胞作用研究,结果发现川芎嗪可以呈剂量依赖性抑制系膜细胞的增殖,并阻止系膜细胞由 G0/G1 期进入 S 期,使系膜细胞停滞于 G0/G1 期。而且川芎嗪对脂多糖(LPS)诱导大鼠系膜细胞的细胞粘附分子 ICAM-1 表达具有明显的抑制作用,其可能机制是川芎嗪能抑制 LPS 刺激产生 TNF α 有关。正常情况下,系膜细胞表面 ICAM-1 表达低,而在炎症因子刺激下系膜细胞表面 ICAM-1 表达上调。脂多糖(LPS)可以通过刺激 TNF α 产生来促进系膜细胞表面 ICAM-1 的表达,通过 ICAM-1 与其配体白细胞功能相关抗原 LFA-1 相互作用,导致淋巴细胞、巨噬细胞与高表达 ICAM-1 的各种细胞发生粘附,使炎症细胞粘附并进一步移入组织,引起一系列的炎症、免疫反应^[24]。

姜黄素是从姜黄中提取的一种植物多酚,无毒,作为食品天然色素及染料已被广泛应用。研究发现,姜黄素能抑制高糖所诱导的人系膜细胞转化生长因子 TGF- β 的分泌,一定浓度的姜黄素具有明显抑制肾小球系膜细胞增殖的作用,而高浓度的姜黄素较地塞米松更能有效地抑制系膜细胞的增殖^[25]。进一步的研究表明,姜黄素可呈剂量依赖性抑制系膜细胞 MCP-1mRNA 和蛋白的表达,提示姜黄素具有抗炎作用,能用于肾小球肾炎,阻止肾脏病的慢性进展。MCP-1 又称单核细胞趋化激活因子(MCAF),MCP-1 具有诱导单核细胞趋化和激活单核细胞的双重功能,同时又对机体的防御、炎症恢复及抗肿瘤发挥作用。肾组织内 MCP-1 的高表达可能是单核细胞在局部浸润的重要原因,肾组织内 MCP-1 的高表达及其引起的炎症细胞浸润,可加重肾组织的损害^[26]。

灯盏花素是从菊科短葶飞蓬属植物灯盏花中提取的有效成分,研究表明灯盏花素能抑制高葡萄糖环境中大鼠系膜细胞 c-fos、c-jun 蛋白表达上调,阻止 IV 型胶原合成增加,其机制可能是抑制蛋白激酶 C(PKC)活化。原癌基因 c-fos、c-jun 的基因表达产物可组成稳定的异二聚体从细胞浆转位到细胞核,并与 ECM 成分基因启动子上的特异 DNA 序列结合,进而调控 ECM 的转录与表达。PKC 是细胞信号转导通路中 c-fos、c-jun 上游的重要信号分子^[27]。

5 祛风湿药

雷公藤多苷(TW)系由卫矛科雷公藤属植物提取精制而成,系极性较大的脂溶性成分混合物,其生理活性是由多种成分(二萜内酯、生物碱、三萜等)协同产生。雷公藤多苷及含药血清可明显抑制体外培养的系膜细胞增殖,抑制人和大鼠系膜细胞分泌的细胞因子 IL-6、IL-8、ET^[3,14,28]。雷公藤多苷含药血清可诱导系膜细胞凋亡,并能影响凋亡相关基因 BCL-2、ICE 的表达^[29]。进一步研究表明,雷公藤多苷能抑制大鼠体内肾组织系膜细胞增生,诱导肾组织系膜细胞发生凋亡,下调 BCL-2 基因的阳性表达,并影响 Fas 基因的表达,与体外试验有一致性。肾小球系膜细胞有 BCL-2 基因表达,BCL-2 基因是原癌基因 BCL-2 家族中目前最受关注的基因之一,其突出作用是抑制细胞凋亡。当 BCL-2 基因表达上调时,细胞凋亡会延缓;当 BCL-2 基因表达下调时,细胞就会发生凋亡。而肿瘤坏死因子受体(Fas)及其配体(Fas L)系统是调控细胞凋亡的重要因素之一^[30,31]。

6 评价及展望

由于系膜细胞增殖和细胞外基质的过度积聚是导致肾小球硬化的重要因素之一,而抑制系膜细胞增殖和细胞外基质的积聚,中和某些细胞因子,可延缓慢性肾脏疾病的进展。中药及其有效成分对系膜细胞作用的研究进展,为中医药治疗以系膜细胞增生为主要病理改变的肾小球疾病提供了理论依据。

目前对中药及其有效成分作用于系膜细胞的研究大多是在体外进行的,研究的方法、手段、对象不尽相同,一定程度上影响了作用机理的评价。如同样作为研究对象的系膜细胞,就有人、大鼠、小鼠、牛的系膜细胞。研究方法有四甲基偶氮唑蓝(MTT)法、³H 胸腺嘧啶掺入法、³H 脯氨酸掺入法、流式细胞术等,中药作用于系膜细胞的手段有直接加入、药物血清法等。另一方面,体内系膜细胞、细胞外基质与细胞因子是一个立体的网络状相互作用的关系,如何进一步、深层次、全景式地研究中药及有效成分对系膜细胞的作用,是今后的重点。

随着中西医结合治疗慢性肾病取得明显临床疗效,国内外不少科学家把目光集中到中药材方面,试图在中药中发现新的活性成分、新的单体,创制出新的药物。这也应该是中药及有效成分作用于系膜细胞的研究目标之一。

参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学(第二版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 1996. 514
- [2] 肖建武, 易著文, 吴小川. 黄芪对大鼠肾小球系膜细胞增生水平的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2003, 13(3): 145~146
- [3] 毛炜, 包昆, 庞巍. 黄芪、雷公藤含药血清对大鼠系膜细胞增殖的对比研究[J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 4(17): 140~141
- [4] 庞巍, 毛炜, 包昆. 黄芪对肾小球系膜细胞产生 IL-6 的影响[J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 4(17): 459~460
- [5] 倪兆慧, 张庆怡, 钱家麒, 等. 黄芪对人肾小球系膜细胞 CD44mRNA 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾脏病杂志, 2001, 2(1): 13~16
- [6] 倪兆慧, 张庆怡, 钱家麒, 等. 黄芪皂甙对人系膜细胞基质分泌和 $\beta 1$ 整合素表达的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2000, 16(5): 303~307
- [7] 林吉祥. 冬虫夏草对肾小球系膜细胞增殖的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2003, 22(4): 41~43
- [8] 林吉祥. 虫草菌丝药物血清对传代大鼠系膜细胞胶原代谢的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2003, 22(1): 41~43
- [9] 王月, 杜烨辉. 冬虫夏草对肾小球系膜细胞增殖的抑制作用[J]. 数理医学杂志, 2005, 18(3): 250~251
- [10] 王筱霞, 吴兆龙. 冬虫夏草对离体人系膜增殖的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2001, 10(1): 24~26
- [11] 王谦, 耿益民, 魏民, 等. 几种中药有效成分对大鼠系膜细胞 IL-6mRNA 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2001, 17(1): 23~24
- [12] 孙敏, 孙晶, 朱荃. 清热中药对高糖培养下肾小球系膜细胞增殖的影响[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(3): 58~59
- [13] 孙敏, 樊宏伟, 赖红容, 等. 中药对高糖作用下肾小球系膜细胞增殖的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(5): 399~400
- [14] 窦国祥, 张建民, 房广英, 等. 茶叶、蚕豆对人肾小球系膜细胞分泌 IL-8 影响的实验研究[J]. 南京铁道医学院学报, 1998, 17(2): 77~80
- [15] 李海涛, 李晓冬, 朱荃, 等. 紫草素对人胎肾系膜细胞凋亡的影响[J]. 药学进展, 2001, 25(6): 367~369
- [16] 黄怀鹏, 王虹, 王钢. 积雪草对大鼠系膜细胞转化生长因子- $\beta 1$ 影响[J]. 中成药, 2003, 25(4): 330~331
- [17] 章精, 刘志红, 李颖健, 等. 大黄酸对系膜细胞葡萄糖摄入的影响及机制[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1999, 8(4): 307~311
- [18] 姚健, 黎磊石, 周虹. 大黄素对培养人系膜细胞纤维连接蛋白产生的抑制作用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1994, 3(5): 349~352
- [19] 刘志红, 胡伟新, 黎磊石, 等. 大黄素对人系膜细胞 c-myc 原癌基因表达的影响及大黄素的拮抗作用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1993, 2(1): 58~62
- [20] 梅小斌, 袁伟杰, 湛冯兰, 等. 大黄素抑制系膜细胞增生与周期素激酶抑制剂 p27 的关系[J]. 中西医结合学报, 2004, 2(2): 120~122
- [21] 胡伟新, 黎磊石, 刘志红, 等. 大黄素对 SV-40 转基因小鼠系膜细胞生长和 c-myc mRNA 表达的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1994, 3(5): 355~358
- [22] 杨志云, 马琼英. 丹参注射液对肾小球系膜细胞增殖及产生 IL-6、IV 型胶原影响的实验研究[J]. 中国中西医结合肾脏病杂志, 2001, 2(7): 420~421
- [23] 孙林, 易著文, 虞佩兰. 川芎嗪对人胎肾小球系膜细胞增殖的影响及其机理探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(3): 134~136
- [24] 汪霞, 黎七雄. 川芎嗪对脂多糖诱导大鼠肾小球系膜细胞增殖及细胞间粘附因子-1 表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(4): 420~422
- [25] 鲍华英, 陈荣华, 潘晓勤, 等. 姜黄素对肾小球系膜细胞增殖的影响及意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2003, 23(3): 238~274
- [26] 鲍华英, 陈荣华, 潘晓勤, 等. 姜黄素对脂多糖诱导的系膜细胞单核细胞趋化蛋白 1 基因及蛋白表达的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2003, 23(6): 536~538
- [27] 蒋涛, 高妍, 熊祖应. 灯盏花素对高糖环境中肾系膜细胞 c-fos、c-jun 蛋白表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(5): 503~506
- [28] 丁樱, 张红敏. 雷公藤多苷对肾小球系膜细胞细胞因子生成的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2002, 18(20): 139
- [29] 丁樱, 肖黎, 张红敏. 雷公藤多苷血清对肾小球系膜细胞凋亡及其调控基因的影响[J]. 中医儿科, 2000, 1(2): 64
- [30] 丁樱, 陈文霞. 雷公藤多苷对系膜增生性肾炎大鼠肾组织系膜区系膜细胞凋亡及其调控基因 BCL-2 的影响[J]. 河南中医学院学报, 2003, 18(5): 26~29
- [31] 宋纯东, 丁樱. 雷公藤多苷对系膜增生性肾炎系膜细胞凋亡及其调控基因 Fas/Fas L 影响的实验研究[J]. 中医药学刊, 2003, 21(7): 1110~1130

(收稿日期:2006-06-07)