

肾微癥积与尿转化生长因子- β 、IV 型胶原水平研究进展

★ 何红权¹ 指导:鲁盈² (1. 浙江省新昌人民医院 新昌 312500; 2. 浙江中医药大学附属广兴医院 浙江省杭州市中医院 杭州 310007)

关键词:肾微癥积;尿转化因子- β ;IV 型胶原

中图分类号:R 256.42 文献标识码:A

癥积是由于正气亏虚,脏腑失和,气滞血瘀、痰浊蕴结而致的病理产物,原指以腹内结块,或胀或痛为主要临床特征的一类病证。随着科学技术的发展,癥积的内涵也不断扩展,现泛指一切疤痕疙瘩,而成为涉及多种脏器有癥积特征性表现的多种疾病。由于肾硬化表现为包括胶原纤维在内的细胞外基质过度增生,最终导致肾硬化,具有中医癥积的特征;且无法用中医传统“四诊”发现,唯有通过肾活检借助显微镜才能诊断,故称之为肾内微型癥积。本文就肾内微癥积与肾硬化、尿转化生长因子- β 1 (Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 及 IV 型胶原 (Urinary type IV collagen, Col IV) 之间的内在关系进行综述。

1 癥积形成的病因病机

现代医学对瘀血的内涵,有较多的认同,如瘀血的形成和消散,与微循环功能、血液流变性改变,以及凝血、抗凝、纤溶等相关,都是肾小球疾病进行性发展的重要因素。瘀血在肾硬化的过程中,由于血

液动力学的改变,免疫反应介导的凝血机制被激活,以及肾脏病理学的改变,如血管襻、细胞的增殖,纤维蛋白样物的沉积,血栓形成,血管闭塞等,都可认为是血瘀。胡仲仪等通过对膜性肾炎血栓素 B2 (TXB2)、6-酮-前列腺素 Fla (6-keto-PGFla) 的研究亦表明^[1]:凝血机制被激活是肾脏病变持续发展,肾硬化发生并导致肾功能进行性衰退的重要因素。因此瘀血证虽为标证,但它贯穿于肾硬化的所有阶段。既是病理产物,又是可加重病变发展、正气衰败的致病因素。

对无形之痰的存在,目前认为多种肾小球疾病存在着继发性的脂质代谢异常,而脂质,尤其是氧化型低密度脂蛋白 (OX-LDL) 对肾脏的毒性机制,已成为国际肾脏病学者研究的热点,如 Lee 等研究 939 例肾活检标本,用 western bolt 法、免疫组化方法发现肾小球有 OX-LDL 沉积,而且有 OX-LDL 沉积的患者,其蛋白尿和肾小球硬化的程度较重。可见无形之痰与肾小球疾病的发生、发展有着十分密切

5 讨论

近年来,结肠癌的全身化疗水平有显著的进步,主要得益于抗癌新药的开发应用和生物化学调节剂的临床应用。希罗达是新一代的口服选择性 5-Fu 类药,口服后经肠黏膜迅速吸收,进而通过肝脏的羧酸酯酶转化为 52 脱氧氟胞苷 (5-DFCR),然后经肝脏和肿瘤细胞的胞苷脱氨酶的作用转化为 5-脱氧氟尿苷 (5-FUDR),最后经胸腺嘧啶磷酸化酶 (TP, 该酶在肿瘤组织中的浓度较高) 转化为氟尿嘧啶 (5-FU),从而发挥作用。^[2]

扶正合剂是天津中医药大学第一附属医院的院

内制剂,主要由灵芝、黄芪、鳖甲等药物组成,其中黄芪、灵芝扶正固本,鳖甲善养肝肾之阴,配伍应用有益气养阴之功。全方重在扶正补气、滋阴益肾。与希罗达联合应用不仅可以减毒,而且以提高机体免疫力起到增效的作用。

参考文献

- [1] 孙燕,赵平. 临床肿瘤学进展[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2005: 756-757.
- [2] 周际昌. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999: 232-233.

(收稿日期:2009-08-06 责任编辑:曹征)

的关系。因此,无形之痰与瘀血的互相胶结是肾内微癥积的病理生理基础。

2 肾硬化是发生在肾内的微型癥积

肾硬化在组织病理学上表现为细胞外基质积聚、球囊粘连、血管襻闭塞、局灶或节段性小球硬化与间质纤维化,以及肾疤痕形成等,从其形态学改变来看具备中医癥积的特征。因存在于肾内,无法用中医传统的“四诊”发现,只有通过光镜、电镜等才能检测到,故称之为肾内微型癥积。

大量的实验研究和临床试验证明,以临床常用治疗癥积的治法——活血消癥、祛痰散结能延缓肾硬化的进展。如王永钧等以益肾消癥为主中西医结合治疗局灶节段性肾小球硬化 30 例,取得满意疗效^[2]。朱晓玲等探讨了益肾活血消癥的复方积雪草在体外及体内对大鼠肾小球系膜细胞及细胞外基质增生的影响,复方积雪草可以抑制系膜细胞增生,阻止系膜细胞由 G1 期进入 S 期,减少细胞外基质沉积^[3]。杜兰屏等报道具有破血祛瘀、消积软坚的莪术通过多个环节促进 ECM 降解,改善细胞免疫功能,减少 CDk + T 细胞浸润和影响 TGF- β 等细胞因子的产生,从而防止或减少了 ECM 过度积聚,改善了肾功能^[4]。高峻钰等的研究显示:活血化瘀的大黄虻虫丸能下调肾组织 TGF- β mRNA 表达,抑制大鼠残留肾脏的纤维增生,改善局部血流,控制肾间质性细胞浸润,改善细胞免疫功能,减轻肾间质的继发病变^[5]。王怡等以活血祛瘀泄浊的丹参、桃仁、当归、牛膝、大黄为主药的抗纤灵冲剂治疗慢性肾功能衰竭,结果提示能改善肾纤维化^[6]。潘健涛等以活血化瘀、通腑降浊的血府逐瘀汤和血小板聚集抑制剂毛冬青甲素治疗 CRF 50 例,认为该方法能预防肾纤维化的发生^[7]。朱辟疆等^[8]采用活血化瘀、扶正降浊的肾衰康治疗慢性肾衰 30 例,提示肾衰康有抗纤维化、抑制 ECM 成分积聚和促进其降解作用,从而改善肾功能,延缓慢性肾衰竭进展。

3 肾内癥积的早期诊断

3.1 判断肾内癥积的微观指标 肾内癥积发生和发展的过程极其隐匿,不仅没有早期的临床症状,无法通过中医传统“四诊”发现,更缺乏相应的敏感性监测指标。目前临床上体现肾硬化的指标是对肾功能的检测:内生肌酐清除率(Creatinine clearance, Ccr)和血肌酐(Serum creatinine, Scr),然而功能的异常往往滞后于组织结构的变化,肾脏尤其如此,由于强大的代偿功能,使得当肾功能出现异常时有效

肾单位的毁损已超过一半。尽管肾活检病理检查能直观地检测肾组织的损伤,已成为肾脏病诊断、预后判断和指导治疗的金指标,以及判断肾内癥积的最直接的微观指标,但将其作为对病情进行动态监测及疗效判定指标,重复肾活检病人往往难以接受,因此寻求一种敏感的对肾微癥积进行早期诊断以及动态监测指标有非常重要的临床意义。

3.2 尿 TGF- β 、尿 Col IV 与肾硬化 过度的细胞外基质积聚是各种慢性肾脏疾病进展的共同特征。其中,细胞因子、生长因子占据重要地位。自从 1990 年 Border 和他的研究小组报道转化生长因子- β 引起实验性肾小球肾炎肾组织细胞外基质积聚以来^[9],大量的研究已证实 TGF- β 不仅促进 ECM 的合成,而且下调基质降解酶的活性^[10],成为已知直接促进肾硬化的最关键因子。其目前得到基本认同的在肾小球硬化和间质纤维化的主要生物学作用有:刺激 ECM 中纤维连接蛋白、胶原及蛋白多糖等多种成分的合成;减少金属蛋白酶(MMP)的表达和增加金属蛋白酶抑制剂(TIMP)及纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)的合成,从而抑制 ECM 的降解;上调 ECM 受体整合素的表达,促进细胞与间质粘附及基质沉积;并通过自分泌作用增加其生物活性;可促进成纤维细胞的增殖;调节血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)和白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)的产生和作用;抑制 T、B 细胞产生 TNF 和 IL-1。目前国内关于尿 TGF- β 、Col IV 的研究绝大多数围绕着糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN),这些研究结果显示 DN 患者临床各期,包括正常白蛋白尿期尿 TGF- β 1 和 Col IV 水平均高于正常人,并与病情的严重程度相平行,进而提出尿 TGF- β 1 和 Col IV 水平可以作为 DN 肾损伤进展的标志^[11~15]。Kanai-H 等研究了患者尿 TGF- β 排泄增加与肾小球硬化的关系,认为 TGF- β 在肾小球细胞外基质增加并进一步导致肾小球硬化过程中起刺激因子的作用^[16]。Haramaki-R 等研究了 IgA 肾病尿 TGF- β 与治疗的关系,结果表明治疗后尿 TGF- β 明显降低,因此尿 TGF- β 也有益于评介 IgA 肾病中疾病的活动和治疗效果^[17]。日本 Murakami K^[18] 及国内朱辟疆^[19]等的研究结果也显示局灶性肾小球硬化、IgA 肾病(IgA nephritis, IgAN)、慢性肾功能衰竭 III、IV 患者尿 TGF- β 1 明显高于正常人,其水平

与肾小球系膜基质积聚及肾间质纤维化相关。

而肾小球细胞外基质在生化上是由胶原、非胶原糖蛋白和蛋白多糖构成的。在胶原成分中,最重要的是IV型胶原,它是GBM的主要构成蛋白,约占GBM干重的50%。有研究表明,肾小球的系膜细胞、内皮细胞和脏层上皮细胞都可产生IV型胶原。由于各种致病因素作用于机体后导致肾组织内炎症细胞浸润、肾小球固有细胞增殖,细胞因子及其它炎症介质释放,IV型胶原分泌增多,从而使ECM合成增加和/或降解减少,在病理上表现为IV型胶原在病灶局部积聚或多肽链结构异常,这均影响了GBM的分子结构从而导致肾小球滤过功能异常。近来研究发现在肾小球硬化的进展过程中,伴有IV型胶原合成或/和降解异常,使其在病变肾小球中积聚,最后导致肾小球硬化和/或肾小管间质纤维化。由于Col IV的相对分子量较大,其 α 肽链的分子量约252 000左右,故肾小球滤过屏障无明显破坏时,不能从肾小球滤过,因此尿Col IV可能为肾源性。

综上所述,肾脏细胞不仅是TGF- β 作用的靶细胞,而且能分泌、合成TGF- β 和Col IV,是尿中该类成分的主要来源。提示尿中TGF- β 和Col IV能直接反映肾小球疾病的病理改变,可作为肾硬化的指标。特别是尿中TGF- β 和Col IV的检测具有无创、经济、简便的特点,更有利于早期肾内微型癥积诊断,判断预后和评价治疗效果,可作为肾内微型癥积的量化指标。并为运用中医理论、中医经验和现代医学的认识水平,以中医药防治肾硬化,延缓肾功能衰竭提供依据。

参考文献

- [1] 胡仲仪,唐利群,陈以平,等. 益气活血系列方对膜性肾炎模型基底膜影响的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,1999,19(2):96-99.
- [2] 王永钧,陈洪宇. 益肾消癥为主中西医结合治疗局灶节段性肾小球硬化[J]. 浙江中医学院学报,2002,26(1):19-21.
- [3] 朱晓玲,王永钧. 复方积雪草对肾小球系膜细胞及细胞外基质的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2002,3(11):632-634.
- [4] 杜兰屏,胡仲仪,邓跃毅,等. 莜术对肾脏细胞外基质影响的实验研究[J]. 上海中医药杂志,2001,6:38-40.
- [5] 高峻钰,时振声. 大黄廑虫丸治疗大鼠慢性肾功能衰竭的实验研究[J]. 中国中医药科技,1998,5(2):73.
- [6] 王怡,何立群,郑平东. 抗纤灵冲剂对慢性肾衰竭肾功能及纤维化指标影响的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2002,3(7):396-398.
- [7] 潘健涛,陈雄辉,张伟君. 血府逐瘀汤合毛冬青甲素治疗慢性肾功能不全临床研究[J]. 浙江中西医结合杂志,2001,11(9):536-538.
- [8] 朱辟疆,韦先进,周逊,等. 中药抗纤维化治疗慢性肾衰竭的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2002,9(4):206-209.
- [9] Border WA, Ruoslahti E. Transforming growth factor- β 1 induces extracellular matrix formation in glomerulonephritis [J]. Cell Differ Dev,1990,32:425.
- [10] Ardaillou R, Ronco P, Rondeau E, et al. Biology of renal cells in culture [J]. The Kidney (sixth edition) by Barry M. Brenner,2001,136.
- [11] Tan Y, Yang Y, Zhang Z, et al. Urinary type IV collagen: a specific indicator of incipient diabetic nephropathy [J]. Chin Med J (Engl), 2002,115(3):389-394.
- [12] Tomino Y, Suzuki S, Azushima C, et al. Asian multicenter trials on urinary type IV collagen patients with diabetic nephropathy [J]. J Clin Lab Anal,2001,15(4):188-192.
- [13] Cohen MP, Lautenslager GT, Shearman CW. Increased collagen IV excretion in diabetes. A marker of compromised filtration function [J]. Diabetes Care,2001,24(5):914-918.
- [14] Sato H, Iwano M, Akai Y, et al. Increased excretion of urinary transforming growth factor beta 1 in patients with diabetic nephropathy [J]. Am J Nephrol,1998,18(6):490-494.
- [15] Ellis D, Forrest KY, Erbey J, et al. Urinary measurement of transforming growth factor beta 1 and type IV collagen as new markers of renal injury: application in diabetic nephropathy [J]. Clin Chem,1998,44(5):950-956.
- [16] Kanai H, Mitsuhashi H, Ono K, et al. Increased excretion of urinary transforming growth factor beta 1 in patients with focal glomerular sclerosis [J]. Nephron,1994,66:391-395.
- [17] Haramaki R, Tamaki K, Fujisawa M, et al. Steroid therapy and urinary transforming growth factor-beta 1 in IgA nephropathy [J]. Am J kidney Dis,2001,38(6):1191-1198.
- [18] Murakami K, Takemura T, Hino S, et al. Urinary transforming growth factor-beta 1 in patients with glomerular diseases [J]. Pediatr Nephrol,1997,11(3):334-336.
- [19] 朱辟疆,江丽萍,刘建中. 慢性肾衰竭尿转化生长因子- β 及纤溶酶原激活物抑制物研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2000,1(3):157-158.

(收稿日期:2009-02-25 责任编辑:曹征)

欢 迎 投 稿 ! 欢 迎 订 阅 !