中医药在抗肾纤维化过程中对TNFα、IL-6干预作用的研究进展

★ 刘继博 卢玲 （广西中医学院第一附属医院 南宁 530023）

关键词：肾纤维化；TNFα；IL-6；中医药；综述
中图分类号：R 259 文献标识码：A

肾纤维化是各种肾脏疾病终末期的基本病理改变。研究表明：许多促炎性细胞因子尤其是肿瘤坏死因子α（TNFα）、白介素-6（IL-6）等，在促进肾小球系膜细胞增殖和细胞外基质（ECM）积聚及其在肾小球损害或硬化进展中起重要作用[1]。本文就近年来中医药在抗肾纤维化过程中对TNFα、IL-6干预作用的相关研究进展作一综述。

1 肾纤维化与TNFα、IL-6的关系

正常人血清中只含有生理水平的具有抗感染和增强免疫功能的TNFα和IL-6。现已知超正常量的TNFα和IL-6是导致肾小球系膜基质增生、系膜细胞增殖、肾小球硬化和病变进展恶化的重要因素之一[2]。

TNFα主要由单核巨噬细胞产生，肾脏的多种细胞，包括肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞及肾脏中的血液细胞均可产生TNFα。病毒、细菌内毒素脂多糖、免疫复合物、内皮素、血小板活化因子、细胞因子（IL-1、IL-2、γ干扰素）等多种因素均可刺激TNFα的合成与分泌[3]。增高的TNFα可使多种转录因子、细胞因子、粘附分子和主要组织相容性抗原表达增强；还可刺激成纤维细胞生长和局部胶原的增加，在肾纤维化中发挥作用[4,5]。TNF与TGF（转化生长因子）均为细胞因子，现有的研究结果提示TNF与TGF-β在肾间质纤维化中可能起着协同作用，共同促进了肾纤维化的发生和发展。另有报道TNF等细胞因子均可通过TGF-β的中心调节而起作用[4]。但二者间的具体作用机制及其作用靶点还有待深入研究。

IL-6主要由T细胞、B细胞、单核巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞、系膜细胞等合成分泌。IL-6在肾脏局部以自分泌、旁分泌的方式刺激肾小球系膜细胞（MC）增殖，是促进肾小球损害的因素之一[4]。MC异常增生是多种肾小球疾病发生发展的重要因素之一，TNFα、IL-6、IL-8等细胞因子可由MC分泌产生，又可与MC上相应的受体结合，刺激MC增殖[1]。

2 中医药在抗肾纤维化中对TNFα、IL-6干预作用的研究

在中医学中虽无肾纤维化一词，但各种慢性肾脏疾病最终都可因久病伤正而导致正虚邪实，浊邪上逆，出现水肿、癃闭、关格的结局，与现代医学中慢性肾脏疾病导致的肾纤维化的病理改变进程颇为一致[6]。中医药具有多途径、多靶点、综合疗效等优势，现分述如下：

2.1 主要单味药及有效成分的相关研究

2.1.1 大黄 大黄保护肾功能的作用已从临床及多方面药理实验得以证实，近年发现大黄对细胞因子亦具良好的调节作用。宋氏等[7]发现大黄可通过抑制IL-6的分泌减轻免疫炎症反应而保护肾功能。吴氏[8]、邱氏等[9]认为大黄素可抑制CRF患者外周血单个核细胞产生TNF-a，减少肾小球MC分泌IL-6及ECM的生成，从而减轻与延缓肾小球硬化，延缓CRF的发展。王氏[10]、陈氏[11]认为大黄素可能通过抑制人肾成纤维细胞增殖和IL-6的产生，降低纤溶酶原激活物抑制剂（PAI）-1的活性，增加细胞外基质降解，而防治肾间质纤维化。

2.1.2 黄芪 程晓霞等[12]、陈莉芬等[13]认为黄芪有较好的降低慢性肾小球肾炎患者TNFα和IL-6水平，改善其细胞免疫功能的作用。

2.1.3 川芎、丹参 孙林等[14]、杨志云等[15]研究表明川芎嗪及丹参注射液均可通过干扰IL-6分泌，抑制肾小球系膜细胞增殖及细胞外基质的大量产生而抗肾小球硬化。

2.2 中药复方的相关研究

2.2.1 干预炎症介质的释放 易氏等[16]证实复方大黄注射液（由大黄、丹参等中药制成）通过抑制MC分泌IL-1、IL-6、TNFα等刺激MC增殖的细胞因子而起到抑制肾小球MC分裂、增生，从而减轻与延缓肾小球损害及硬化。

钟柏松等[17]的利肾口服液（由石韦、木贼、益母草等中药组成），郭利平等[18]的益肾健脾、活血利水方（由仙灵脾、川芎、茯苓组成）均可显著抑制IL-1、IL-6、TNF刺激MC异常增殖的作用，通过干预炎症介质的释放，调节免疫功能发挥防止肾小球损害及硬化的作用。

李氏[19]认为肾衰泄浊汤可能通过降低CRF患者血清TNFα、IL-6水平而对CRF有确切疗效。孙文才等[20]研究证实圣达欣（由黄芪、党参、川芎、丹参、大黄、槐米等组成）能降低血清中TNF-a水平，显著抑制TGF-α1的表达，减轻肾小

江西中医学院学报 Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine
http://www.ajutcm.com

管间质的病理损伤,从而改善了肾间质纤维化。

马建伟等[21]研究发现滋肾活血解毒方有明显改善肾功能的作用,其机理与降低或阻断IL-8、TNFα分泌,抗细胞组织过氧化,减轻肾小球硬化有关。

龚氏等[22]发现加味参芪地黄汤能显著抑制经脂多糖(LPS)刺激后的大鼠系膜细胞对IL-1和IL-6的分泌,即具有抑制活化的系膜细胞分泌炎症介质的作用,显示出一定的免疫调节作用。

保肾冲剂含药血清均能在一定程度上对抗LPS诱导的MC增殖及IL-6蛋白质产量的增加,这种对抗作用呈现出一定的剂量依赖性。能抑制MC增殖并能干预活化MC分泌细胞因子[23]。

2.1.2 抑制成纤维细胞增殖及其分泌 何氏[24]认为抗纤灵冲剂可通过抑制成纤维细胞增殖及其分泌FN、C-Ⅳ、TNFα,抑制的ECM形成的作用可防止肾小球硬化的发生、发展。

高建东[25]等认为肾衰冲剂可降低ET-1从而减少成纤维细胞TNFα的分泌量,抑制成纤维细胞增殖,减轻肾纤维化。

3 结语

综上所述,中医药在抑制促炎性细胞因子如TNF-a、IL-6,干预炎症介质的释放,调节免疫功能;抑制肾小球MC分裂、增生及ECM的生成,增加细胞外基质降解从而减轻与延缓肾纤维化,避免或延缓CRF的发生、发展方面取得了一些可喜的成果。但由于对肾脏疾病患者细胞因子水平异常变化与中医证型之间关系的研究尚不够深入,故在中药复方的研究上,选方多依据临床的经验方,治疗大法多为目前临床常用的益肾、活血、泄浊、解毒等方法。若能在细胞因子异常变化的病因病机的研究上有所突破,在中医药抗肾纤维化过程中对TNFα、IL-6干预作用及其与TGF-β1相关性的研究上进一步深入,并阐明中医药抗肾纤维化的作用机理及靶点,则有望给肾脏疾病的治疗带来新的方法和突破,使中医药能够真正地走向世界,为人类的健康事业做出更多更大的贡献。

●文献综述●

参考文献

[1]李宏良,陈怡宏,曾荣香.中医药调节肾脏疾病患者细胞因子的研究进展[J].实用中西医结合临床,2005,5(1):79~81

[2]陈力.血液透析对老年慢性肾功能衰竭患者血清IL-6、TNFα的影响[J].牡丹江医学院学报,2004,25(5):22

[3]Ciroir BP,John JH,Brown T,et al.The Tissue distribution of tumor necrosis factor biosynthesis during exdotoxe mia[J].J Clininvest,1993,90:693

[4]董德长.实用肾脏病学[M].上海:上海科学技术出版社,1999.781~784,426~427

[5]李玲,邹万忠.肾小管和肿瘤坏死因子与间质纤维化的关系[J].肾脏病与透析肾移植杂志,1998,7(4):316~319

[6]卢玲,梁冰.中医药抗肾纤维化的研究进展[J].广西中医药,2001,24(6):5

[7]宋海翔,王子芬,张凤芳,等.慢性肾功能衰竭患者尿白介素-6的检测及大黄对其影响[J].中国中西医结合杂志,2000,20(2):107~109

[8]吴喜利,孙万森,乔成林.大黄素对大鼠肾小球系膜细胞增殖及IL-6的影响[J].中药材,2006,29(1):53~54

[9]邱阳,杨玉秀,任青,等.大黄素对慢性肾功能衰竭患者肿瘤坏死因子产生的抑制作用[J].中华肾脏病学杂志,1998,14(3):183~189

[10]王晓玲,王俭勤,夏延龄,等.大黄素对人肾成纤维细胞抑制作用的研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2002,3(11):629

[11]陈高翔,屈燧林,方勤.大黄素对人胚肾成纤维细胞产生纤溶酶原激活物抑制剂的影响[J].交通医学,2000,14(6):5 762~5 801

[12]程晓霞,王军.黄芪注射液对慢性肾衰患者血细胞因子的影响[J].中国中医药科技,2001,8(3):178

[13]陈莉芬,李荣亨,曹文富,等.黄芪对慢性肾炎患者血清TNFα、IL-6及细胞免疫功能的影响[J].重庆医科大学学报,2002,27(2):174~176

[14]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

[15]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,W型胶原影响的实验研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2001,2(7):420~421

[16]易明娟,章崇杰,谢子清,等.复方大黄注射液对肾小球系膜细胞增殖及产生细胞因子的影响[J].中药药理与临床,1997,13(4):33~34

[17]钟柏松,石锦萍,常克,等.利肾口服液拮抗细胞因子对系膜细胞影响的研究[J].新中医,1999,31(9):33~34

[18]郭利平,张年平,杨洪涛.益肾健脾、活血利水方对肾小球系膜细胞分泌炎症介质的影响[J].中国中医基础医学杂志,2000,6(1)14~16

[19]李宏良,皮持衡,贺支支,等.肾衰泄浊汤对慢性肾功能衰竭患者血清肿瘤坏死因子-α、白介素-6水平及肾功能的影响[J].中医药学刊,2005,23(5):845~847

[20]孙文才,云浩,石咏军,等.圣达欣抗间质纤维化的实验研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2003,4(1):13~15

[21]马建伟,徐丽梅,刘占民,等.滋肾活血解毒方对实验性慢性肾衰大鼠IL-8、TNFα及SOD的影响[J].北京中医药大学学报,2001,24(3):46~48

[22]龚学忠,贾秀琴,张磊,等.保肾冲剂血清对人系膜细胞增殖及分泌IL-6的影响[J].深圳中西医结合杂志,2002,12(2):77~79

[23]龚学忠,贾秀琴,李雪梅,等.加味参芪地黄汤对大鼠系膜细胞分泌IL-1、IL-6的影响[J].深圳中西医结合杂志,2001,11(2):78~80

[24]何立群,高建东,郑平东.抗纤灵冲剂对成纤维细胞增殖及其分泌ECM与TNF-a的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2001,2(9):511~514

[25]高建东,何立群,侯卫国,等.肾衰冲剂抑制体外肾成纤维细胞增殖及分泌TNF-a的作用[J].北京中医药大学学报,2004,27(1):27~30

(收稿日期:2006-06-27)

江西中医学院学报 Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine
http://www.ajutcm.com