

## ●文献综述●

## 中医药调节肾脏疾病患者细胞因子的研究进展

李宏良<sup>1</sup> 陈怡宏<sup>1</sup> 曾荣香<sup>2</sup>

(1 广州中医药大学博士研究生 广东广州 510405; 2 江西中医学院附属医院 南昌 330006)

关键词: 肾脏疾病; 细胞因子; 中医药研究; 综述

中图分类号: R 692

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2005)01-0079-03

研究发现细胞因子网络的失衡参与了多种肾脏疾病的发病机理,许多促炎性细胞因子尤其是白介素-1(IL-1)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )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,TGF- $\beta$  1是导致肾间质纤维化的最主要的细胞因子。国内外研究者已经开始通过阻断促炎性细胞因子引起的免疫损伤来治疗肾小球疾病,许多中医学者也对此进行了有益的研究。本文就这一方面的研究作一综述。

## 1 细胞因子与中医证型关系

目前对于肾脏疾病患者细胞因子水平异常变化与中医证型关系的研究报道甚少。朱辟疆等<sup>[1]</sup>对40例表现为湿热证的慢性肾小球疾病患者进行血浆及尿IL-6测定,结果显示:湿热证患者血浆及尿IL-6显著高于健康人及虚证组,故可认为血浆及尿IL-6增高可作为慢性肾小球疾病湿热证辨证的客观指标之一。赖真等<sup>[2]</sup>检测57例慢性肾功能衰竭(CRF)患者和20例正常人群对照组血浆IL-10、IL-6、TNF- $\alpha$ 的水平,发现CRF各型患者(气阴两虚、肝肾阴虚、脾肾阳气虚、阴阳两虚)IL-6、TNF- $\alpha$ 值均高于正常对照组,其中阴阳两虚型与对照组有显著性差异,提示CRF患者各证型间存在着不同程度的细胞免疫功能紊乱,IL-6、TNF- $\alpha$ 水平变化可作为中医辨证的客观指标;各型IL-10值均高于正常组,脾肾气(阳)虚型为显著性差异,阴阳两虚型差异有极显著性差异,IL-10的活跃提示可能对于CRF患者肾功能的改善有积极意义;CRF患者存在炎性细胞因子IL-6、TNF- $\alpha$ 及抗炎性细胞因子IL-10的变化,反映了在CRF中细胞因子与中医辨证分型的关系,也反映了疾病过程中阴阳消长的变化。

## 2 单味药及有效成分调节细胞因子的研究

2.1 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有良好的调节作用。宋海翔等<sup>[3]</sup>发现CRF患者尿IL-6的含量显著高于健康人,用大黄治疗后尿IL-6含量及血肌酐水平显著下降,故大黄可通过抑制IL-6的分泌减轻免疫炎症反应而保护肾功能。邱阳等<sup>[4]</sup>发现CRF外周血单个核细胞产生TNF活性明显高于正常对照组,大黄素可抑制CRF患者外周血单个核细胞产生TNF- $\alpha$ ,从而对延缓CRF的发展有重要作用。大黄可改善系膜增殖性肾炎大鼠系膜区基质的堆积,其作用可能与抑制肾小球分泌IL-1有关<sup>[5]</sup>。含大黄素代谢物的大鼠血清可明显拮抗IL-6、TNF对肾小球系膜细胞(MC)的刺激作用<sup>[6]</sup>。大

黄可抑制糖尿病肾病大鼠肾小球内表皮生长因子(EGF)、TGF- $\beta$ 和TNF的表达<sup>[7]</sup>。

2.2 黄芪 赵春玲等<sup>[8]</sup>实验证明缺血再灌注肾损伤(IR)时肾组织中IL-6含量升高,碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)含量降低,黄芪注射液可使IL-6含量降低,b-FGF含量升高,黄芪可能通过调控IL-6、b-FGF的平衡而减轻IR肾损伤。程晓霞等<sup>[9]</sup>认为黄芪注射液可使CRF患者升高的胰岛素样生长因子(IGF1)、TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平下调。赵亚清等<sup>[10]</sup>发现黄芪有抑制CRF患者TNF- $\alpha$ 水平的作用。陈莉芬等<sup>[11]</sup>研究结果示大剂量黄芪有较好的降低慢性肾小球肾炎患者TNF- $\alpha$ 和IL-6水平,改善其细胞免疫功能的作用。

2.3 川芎 川芎嗪能明显抑制肾病综合征病人TNF- $\alpha$ 的分泌<sup>[12]</sup>。孙林等<sup>[13]</sup>观察到川芎嗪可抑制人胎肾小球系膜细胞(MC)的异常增殖,也可减少MC产生IL-6,并认为川芎嗪抑制MC增殖的机理与其干扰IL-6的产生有关。

2.4 丹参 鲍华英等<sup>[14]</sup>发现原发性肾病综合征患儿血浆中可溶性IL-2受体(sIL-2R)水平明显高于正常对照组,原发性肾病综合征在常规激素治疗基础上加用丹参注射液治疗,能比单纯常规激素治疗更有效地改善患者血浆SIL-2R水平,从而减轻肾组织的损害。

2.5 冬虫夏草 能增强CRF大鼠的细胞免疫功能,能增强脾淋巴细胞转化率,促进淋巴细胞产生IL-2,增加淋巴细胞对IL-2的吸收率<sup>[15]</sup>。体外研究证明,冬虫夏草可刺激脾脏T、B淋巴细胞的增殖,诱导脾细胞生成IL-2,诱导脾细胞膜表达IL-2受体<sup>[16]</sup>。

2.6 淫羊藿 实验证明淫羊藿能促进淋巴细胞转化并使淋巴细胞产生IL-2的能力增强,从而可增强CRF大鼠的机体免疫力<sup>[17]</sup>。

## 3 中药复方调节细胞因子的研究

3.1 临床研究 潘达亮等<sup>[18]</sup>研究结果表明无论何种原因引起的尿毒症,其血中IL-2、TNF- $\alpha$ 均明显高于正常人,益肾散(由黄芪、当归、芡实、白术、红景天等中药组成)能明显降低尿毒症患者IL-2、TNF- $\alpha$ 水平,对保护残存肾功能可能有益。武明虎等<sup>[19]</sup>将黄红益肾散(由黄芪、当归、芡实、白术、红景天等中药组成)治疗36例氮质血症患者8周,治疗后患者IL-2、TNF- $\alpha$ 水平下降,从而认为黄红益肾散能降低患者IL-2、TNF- $\alpha$ 水平,对肾脏有保护作用。陈彤梅等<sup>[20]</sup>观察了健脾补肾中药康肾I号(由西洋参、冬虫夏草、北芪、山萸肉、川

芎、白术、熟地黄、防风、甘草组成)对老年维持性血液透析患者免疫功能紊乱的调节作用;结果显示康肾 I 号能提高 IL-2mRNA 水平和降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6mRNA 水平,有益于调节老年维持性血液透析患者免疫功能紊乱。

**3.2 实验研究** 肾小球系膜细胞(MC)异常增生是多种肾小球疾病发生发展的重要因素之一,IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 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。易明娟等<sup>[21]</sup>证实复方大黄注射液(由大黄、丹参等中药制成)通过抑制系膜细胞(MC)分泌 IL-1、IL-6 及 TNF- $\alpha$  等刺激增殖的细胞因子而引起抑制 MC 分裂、增殖的作用,从而减轻与延缓肾小球损害及硬化。钟柏松等<sup>[22]</sup>的利肾口服液(由石韦、木贼、益母草等中药组成)、郭利平等<sup>[23]</sup>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。姜德训等<sup>[24]</sup>发现肾炎 3 号(由柴胡、黄芩、山茱萸、益母草、白花蛇舌草组成)可显著抑制正常及病理状态下肾小球 MC 增殖及产生 IL-1 的水平,且抑制 IL-1 分泌活性强于雷公藤多甙。楚非等<sup>[25]</sup>发现益肾活血泄浊汤(由黄芪、川芎、灵芝、大黄、党参、泽泻、当归组成)可拮抗 LPS 和 IL-6 的促 MC 增殖作用,另外还发现益肾活血泄浊汤可显著降低 TGF- $\beta$  1 在 MC 中的表达<sup>[26]</sup>。刘铜华等<sup>[27]</sup>观察到具有益气固本、化瘀泻浊作用的中药肾衰宁(由大黄、丹参、红花等中药组成)能抑制人 MC 增殖及其分泌细胞因子 IL-1 的作用,该抑制作用具有一定的量效关系。王景明等<sup>[28]</sup>发现肾衰宁对 MC 增殖和产生 IL-8 有抑制作用,抑制程度与药物浓度呈量效关系。

对于各种肾小球疾病,陈文霞等<sup>[29]</sup>发现肾必宁(由黄芪、生地黄、菟丝子、白花蛇舌草、五味子、水蛭等组成)对 IgA 肾病小鼠肾组织系膜区血小板源性生长因子(PDGF)、TGF- $\beta$  1 表达有抑制作用。孙伟等<sup>[30]</sup>研究的健肾片(由黄芪、茯苓、泽泻、淫羊藿、青风藤、石韦等组成)可明显抑制 IgA 肾病模型肾组织中 TGF- $\beta$  1 的分泌及其 mRNA 表达。鲁艳芳等<sup>[31]</sup>用阿霉素(ADR)诱导一种类似人类微小病变肾病模型,选用温阳活血方进行治疗,结果显示造模组 IL-4 高于正常组,温阳活血方(由熟附子、肉桂、鹿角胶、红花、麻黄等中药组成)及强的松均有降低血清 IL-4 的作用,且 IL-4 与同期尿蛋白呈直线正相关,因此认为温阳活血方减轻肾病模型尿蛋白的作用可能与降低血清 IL-4 水平有关。张琳琪等<sup>[32]</sup>发现益肾口服液(由黄芪、白术、山茱萸、冬葵子、茯苓、丹参、坤草等中药组成)有明显抑制家兔 C-BSA 膜性肾炎血浆中 IL-1、TNF- $\alpha$  水平含量的作用。王海云等<sup>[33]</sup>的肾乐冲剂(由生黄芪、生地黄、白茅根、白花蛇舌草、水蛭、丹参等组成)可降低血清脂质水平和血清 TNF、IL-8 的水平。唐红等<sup>[34]</sup>观察到益气活血补肾的治糖保肾冲剂(由黄芪 15g、丹参 15g、大黄 6g、山萸肉 9g 等组成)可使早期糖尿病肾病(DN)大鼠肾皮质血小板衍生生长因子- $\beta$ (PDGF- $\beta$ )蛋白及 PDGF- $\beta$  mRNA 表达明显降低。提示此冲剂治疗早期 DN 的机理与抑制 PDGF- $\beta$  蛋白及 PDGF- $\beta$  mRNA 表达有

关。

在治疗慢性肾功能衰竭方面,刘毅等<sup>[35]</sup>设立的坚肾合剂(由黄芪、党参、白术、茯苓皮、川厚朴、桑椹子、熟地、泽兰、鸡血藤、生大黄等组成),可显著降低 CRF 大鼠 24h 尿蛋白,降低 TNF- $\alpha$  水平,且明显优于尿毒清。马建伟等<sup>[36]</sup>报道滋肾活血解毒汤(由六味地黄汤加黄芪、蝉衣、川芎、蒲公英、当归、莪术、红花、草薢等组成)能明显降低大鼠血中 TNF- $\alpha$ 、IL-8 的水平,且优于保肾康组及洛汀新组。何立群等<sup>[37]</sup>发现正常组大鼠肾组织仅微弱表达 PDGF mRNA、TNF $\alpha$  mRNA,模型大鼠残肾组织有高表达,抗纤灵冲剂(由丹参,大黄,炒牛膝,桃仁组成)有较强的抑制作用,丹参、制大黄作用次之,蒙诺亦有一定的抑制作用。王清<sup>[38]</sup>的研究结果显示益肾化浊注射液(由红参、黄精、川芎、白花蛇舌草等组成)可以降低 5/6 肾切除大鼠血清肌酐、尿素氮,下调肾组织中 IL-1、IL-8 及 TNF 的总体水平,从而延缓 CRF 的进展。

另外,张俊等<sup>[39]</sup>的研究表明新天液(由太子参、玄参、丹参、生地、麦冬、葛根、当归、五味子、酸枣仁、郁金、泽兰、水蛭等组成)能显著降低缺血性急性肾衰(IARF)大鼠模型循环血中 TNF 含量,对 IARF 具有保护作用。

#### 4 结语

综上所述,中医药在抑制促炎性细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ ,从而抑制 MC 分裂、增殖,减轻肾小球损害方面取得了可喜的成果;另一方面,某些中药如冬虫夏草、淫羊藿、肾炎 II 号方可诱生 IL-2,增强机体免疫力。这体现了中医药的多样性、双向性,使得中医药在治疗既存在免疫功能低下,又存在局部免疫功能亢进的多种慢性肾脏疾病上有广阔的应用前景。但是中医对于肾脏疾病患者细胞因子水平异常变化与中医证型关系的研究不够,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、解毒法,若能对细胞因子异常变化的病因病机的研究上有所突破,则有望给肾脏疾病的治疗带来新的方法。

#### 参考文献

- [1]朱辟疆,施荣华,刘永平.慢性肾小球疾病湿热证血浆及尿白介素-6 的改变[J].浙江中西医结合杂志,1999,9(2):75~77
- [2]赖真,王沙燕,郭恕,等.慢性肾功能不全患者血浆 IL-10、IL-6、TNF- $\alpha$  变化与中医辨证分型的关系[J].北京中医药大学学报,2000,23(5):58~59
- [3]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
- [4]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
- [5]魏建冬,黎磊石,姚建,等.大黄治疗大鼠系膜增殖性肾炎的实验研究[J].中华内科杂志,1997,36(2):87~89
- [6]胡伟新,刘志红,黎磊石.炎症因子对人肾小球系膜细胞增生的影响及大黄素的抑制作用[J].中国实验临床免疫学杂志,1994,6(2):20~24
- [7]杨俊伟,黎磊石,刘志红,等.大黄治疗实验性糖尿病的作用和机制[J].中华内分泌代谢杂志,1994,10(4):244
- [8]赵春玲,李莉华,邬丽莎,等.黄芪注射液对兔缺血再灌注肾损伤时 IL-6、b-FGF 的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2001;8(4):225~227
- [9]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
- [10] 赵亚清,李桂芹,郭长秀,等.黄芪对慢性肾功能衰竭患者 TNF- $\alpha$ 、红细胞免疫效应及改善肾功能的观察[J].牡丹江医学院学报,2000,21(2):5~6
- [11] 陈莉芬,李荣亨,曹文富,等.黄芪对慢性肾炎患者血清 TNF- $\alpha$ 、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
- [12] 钟巧,易著文,何小解.川芎嗪对小儿肾病综合征肿瘤坏死因子的影响[J].湖南中医学院学报,1997,17(2):18~19
- [13] 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研究[J].中国中西医结合杂志,1995,15(3):134~136
- [14] 鲍华英,余惠兰,王霖,等.丹参注射液对原发性肾病综合征患儿血浆内皮素和可溶性白介素-2 受体的影响[J].中国中西医结合杂志,2002,22(1):28~29
- [15] 程庆,王乐,陈香美.冬虫夏草对慢性肾功能不全大鼠细胞免疫机能的调节作用[J].中华医学杂志,1992,72(1):27~29
- [16] 匡彦德.冬虫夏草免疫增强作用机理的研究[J].上海免疫学杂志,1989;9(1),6~8
- [17] 程庆,王乐,陈香.肾切除大鼠免疫功能的变化及中药淫羊藿的调节作用[J].中华微生物与免疫学杂志,1993,13(3):198
- [18] 潘达亮,方敬爱.益肾散对血液透析患者血清细胞因子的影响[J].中医药研究,1998,14(3):35~37
- [19] 武明虎,方敬爱,李荣.黄红益肾散对氮质血症病人 IL-2、TNF- $\alpha$  和内皮素的作用[J].中国实验临床免疫学杂志,1998,10(2):56~58
- [20] 陈彤梅,谢桂权.康肾 I 号对老年维持性血液透析患者 IL-1、IL-2、IL-6 mRNA 水平的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2002,3(2):88~90
- [21] 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
- [22] 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
- [23] 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
- [24] 姜德训,黄文政,杨洪涛,等.肾炎 3 号对离体肾小球培养系膜细胞增殖及白介素-1 水平的影响[J].北京中医药大学学报,2000,23(6):33~34
- [25] 楚非,魏民,王谦,等.炎症因子及益肾活血泄浊汤对大鼠肾小球系膜细胞生长的影响[J].中国中西医结合杂志,2000,20(2):132~135
- [26] 楚非,孙锁柱,魏民,等.益肾活血泄浊汤对大鼠系膜细胞转化生长因子  $\beta$  1 表达的影响[J].北京中医药大学学报,2000;23(1):22~24
- [27] 刘铜华,叶传惠.肾衰宁对体外培养的肾小球系膜细胞增殖及其分泌细胞因子白细胞介素-1 的影响[J].中国中西医结合杂志,1999,19(5):299~301
- [28] 王景明,孙奕,叶传惠,等.中药肾衰宁对体外培养人肾小球系膜细胞增殖产生白介素-8 的影响[J].中国中西医结合急救杂志[J],2000;20(4):197~199
- [29] 陈文霞,丁樱.肾必宁对 IgA 肾病小鼠肾组织系膜区 PDGF、TGF $\beta$   $_1$  因子表达的影响[J].山东中医杂志,2004,23(3):171~173
- [30] 孙伟,曾安平,王刚,等.健肾片对 IgA 肾病模型大鼠肾组织 TGF- $\beta$   $_1$  含量及其 mRNA 表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2004,5(5):255~257
- [31] 鲁艳芳,谢彩霞,徐映红,等.温阳活血方对大鼠肾病模型白细胞介素 4 与 IgE 的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2003,4(2):77~78
- [32] 张琳琪,冯民生,杨洪涛,等.健脾益肾、活血利湿法对家兔膜性肾炎细胞因子的影响[J].河南中医学院学报,2003,18(03):17~18
- [33] 王海云,石君杰,盛丽先,等.肾乐冲剂对阿霉素肾病大鼠血清 TNF、IL-8 水平的干预作用[J].中国中医药信息杂志,2003,10(5):18~19
- [34] 唐红,徐蓉娟,李红,等.中药调控血小板衍生生长因子逆转早期糖尿病肾病机制的实验研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2003,4(9):510~513
- [35] 刘毅,马威,李文莉,等.肾合剂对 Adenine 所致 CRF 大鼠血 NO、NOS 及 TNF- $\alpha$  的影响[J].中国实验方剂学,2000,6(1):28~30
- [36] 马建伟,徐丽梅,刘占民,等.滋肾活血解毒方对实验性慢性肾炎大鼠 IL-8、TNF- $\alpha$  及 SOD 的影响[J].北京中医药大学学报,2001,24(3):46~474
- [37] 何立群,王怡,曹和欣,等.抗纤灵冲剂对慢性肾衰模型肾组织 TNF-mRNA、PDGF-mRNA 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2003,9(5):29~32
- [38] 王清,高永翔,李耀光.益肾化浊注射液对慢性肾功能衰竭大鼠残余肾中细胞因子含量的影响[J].成都中医药大学学报,2002,25(4):25~28
- [39] 张俊,吴榛青,陈奕庆,等.新天液对缺血性肾衰大鼠循环血中肿瘤坏死因子、血栓素 A2 及前列环素的影响[J].安徽医学,1999,20(1):3~4

(收稿日期: 2004-08-02)

(上接第 77 页)律齐。实验室检查:血糖 16.9mmol/L;血常规:WBC $18.4 \times 10^9/L$ ,N83%;心电图:大致正常。由于病人心肺功能基本正常,且皮疹也较前明显减少,于是诊断为“上感,药物过敏,糖尿病(2型)”。给予抗病毒、抗感染、抗过敏等输液治疗(在输液过程中并未使用任何降糖药物)。第 2 日复查,血糖为 5.2mmol/L,WBC $12.3 \times 10^9/L$ ,又继续输液 2d,病人血糖、血象均恢复正常范围。

## 2 讨论

当机体受到各种不良因素的侵袭时,可引起全身性的适应性反应,这种非特异性的反应称为应激,应激时 ACTH、糖皮质激素、儿茶酚胺等多种激素均升高,可通过多种途径使糖代谢发生紊乱,如应激时交感神经--肾上腺髓质系统的激活可导致糖代谢紊乱<sup>[1]</sup>。儿茶酚胺可促进糖原异生,增加肝糖原和肌糖原的利用,使血清葡萄糖升高,降低胰岛素敏感性<sup>[2]</sup>,还可激活下丘脑--垂体--肾上腺皮质(HPA)轴。皮质激

素是胰岛素拮抗激素,可增加糖原异生,减少细胞对葡萄糖的摄取,导致胰岛素抵抗<sup>[3]</sup>,而且还可通过细胞因子对免疫系统产生影响。此患者由于药物过敏,产生了此种应激反应,激活了体内的应激激素,才会发生血糖与 WBC 的骤然升高;当致敏的因素消除了,血糖与 WBC 也就恢复了平时的水平。

## 参考文献

- [1] Kaul CL,Ramarao P.Sympathetic nervous system and experimental diabetes:role of adrenal medullary hormones[J].Prog Drug Res,2001,57:163~180
- [2] Soucek M,kara T.Stress-induced hypertension and diabetes mellitus [J].Vnitr Lek,2001,47:315~319
- [3] Bjorntorp P,Rosner S,Udden J.stress-induced increased cortisol levels result in leptin resistand obesity[J].Lakartidningen,2001,98:5458~5461

(收稿日期: 2004-09-24)