

● 文献综述 ●

中药经 VEGF 途径治疗肾小球疾病研究

王雪燕¹ 杨丽蓉²

(1 重庆市妇幼保健院 重庆 400013;2 重庆医科大学中医药学院 重庆 400050)

关键词: 中医药疗法;VEGF;;血管内皮生长因子;肾小球疾病;综述

中图分类号:R 692.6 文献标识码:A 文献编号: 1671-4040(2005)04- 0086-01

兹将近年中药及中药化学成分经 VEGF 途径治疗肾小球疾病研究综述于下:

1 VEGF 的生物学特性及功能

VEGF 是一种糖基化分泌性多肽因子, 分子质量约会 43KD^[1]。据 VEGFmRNA 不同拼接方式形成 6 种 VEGF 变异体:VEGF-115, VEGF-121, VEGF-145, VEGF-165, VEGF-189, VEGF-206。VEGF 家族有 3 个受体:Flt-1、KDR 和 Flt-4^[2]。最近又发现 1 个 VEGF-165 的异构体专一性受体 Neuropilin-1^[3]。VEGF 具有以下功能:促内皮细胞增殖;促新血管生长;增加血管渗透性^[4];维持血管作用;细胞质聚钙作用;增加单核细胞趋化性并能活化蛋白酶^[4]。

2 VEGF 与肾小球疾病

据报道,不同种属、不同类型的肾小球疾病与 VEGF 变化不尽相同。例如膜性肾小球肾炎与健康组比较, 其尿 VEGF 降低;微小病变肾小球肾炎无变化;血管炎和局灶性肾小球硬化症病人 VEGF 尿排泄高于正常^[5]。小鼠患肾小球疾病,其肾小球足细胞特异性杂合 VEGF-A,选择性过度表达 VEGF-A。观察正常肾脏的肾小球和管周内皮呈现低水平的 VEGFR-2 mRNA 和蛋白表达。培养大鼠肾小球系膜细胞中高葡萄糖浓度,可增加 VEGFmRNA 表达,在 3h 内以浓度依赖方式产生,其信号途径是经蛋白激酶 C^[6]。

3 中药治疗肾小球疾病可能与双重调节 VEGF 有关

原发性肾小球疾病是一种常见病多发病,其治疗效果仍不满意,尤其是蛋白尿的治疗特感困难,西医采用激素治疗,但复发率高,副作用大,而中医中药治疗则副作用小,疗效多具综合性、调节性,便于临床应用,因此发挥其临床特长和优势防治肾脏疾病显得十分有意义。因此中药在临床上广泛用于治疗肾小球疾病,均取得良好疗效。卢小卓等^[7]治疗糖尿病肾病(DN)患者时,对照组每次口服优降糖 2.5~5mg,1d 2 次,视病情具体调整,连续服药 12 周;观察组在对照组治疗的基础上加用麦冬 15g、花粉 15g、五味子 10g、丹参 10g、黄芪 12g、党参 15g、扁豆 10g 等中药。结果表明:观察组治疗后 VEGF 含量下降,且较对照组明显。中药与西药降糖剂有协同作用,两者合用比单用西药能更加有效地降低血糖,更好的缓解 DN 患者的肾损害,乃是今后治疗糖尿病的一条值得探索的途径。王军等^[8]采用复方积雪草制剂灌胃治疗局灶硬化性肾小球肾炎模型小鼠,基因表达谱芯片检测表明:复方积雪草可抑制 PDGFα、PDGFβ、PDGF 受体、VEGFmRNA 的表达。复方积雪草具有抗肾纤维化作用,其作用效应可能是多种细胞因子共同调控的结果。中药发挥治疗作用的机制

研究目前以病理学研究、免疫学研究为主,但从以上论述得知,VEGF 与肾小球疾病的病理生理过程密切相关,由此可以推断中药治疗肾小球疾病可能与其调节(包括抑制或升高)VEGF 的环节有关,只是相关报道极少。

4 调节 VEGF 的中药可用于治疗肾小球疾病

在急性或慢性肾小球疾病疾病过程中,VEGF 可能参与了其发病机制。因此,可以通过干预血管内皮生长因子及受体,达到减轻肾脏损伤,改善肾功能的目的。据报道川芎嗪注射液腹腔注射,可降低肿瘤组织微血管密度和抑制肿瘤细胞 VEGF 的表达^[9]。笔者通过体外实验,观察到川芎嗪对 VEGF 诱导的血管内皮细胞的增殖有明显抑制作用^[10]。由此推测中药加强 VEGF 基因表达或直接给予 VEGF 活性分子、促进 VEGF 同受体结合等方法可以治疗系膜增生性肾小球肾炎等疾病;通过抑制 VEGF 基因表达或直接拮抗 VEGF 的作用或阻断 VEGF 同受体结合等的中药如川芎嗪可以治疗某些疾病如新月体性肾小球肾炎。

参考文献

[1]肖扬,焦炳华,缪辉南. 血管内皮生长因子的研究进展[J].生物化学与生物物理进展,2000,27(2): 131~135

[2]Shibuya M. Role of VEGF-FLTreceptor system in normal and tumor angiogenesis[J]. Adv Cancer Res,1995,67: 281

[3]钱朝南,闵华庆. 血管内皮细胞生长因子研究进展[J].中国病理生理杂志,1999,15(9): 855~859

[4]Honkanen EO,Teppo AM,Gronhagen-Riska C.Decreased urinary excretion of vascular endothelial growth factor in idiopathic membranous glomerulonephritis[J].Kinney Int,2000,57(6): 2 343~2 349

[5]Webb NJ,Watson CJ,Roberts IS,et al. Circulating vascular endothelial growth factor is not increased during relapses of steroid-sensitive nephrotic syndrome[J].Kidney Int,1999,55(3): 1 063~1 076

[6]Kanellis J, Paizis K, Cox AJ, et al. Renal ischemia-reperfusion increases endothelial VEGFR-2 without increasing VEGF or VEGFR-1 expression[J].Kidney Int. 2002,61(5):1 696 ~1 706

[7]卢小卓,方锦鉴,陈达强.糖尿病肾病患者治疗前后 AT-II、VEGF、ET 和 ANP 水平变化[J].放射免疫学杂志,2003,16(4): 200~203

[8]王军,程晓霞,杨汝春.复方积雪草对局灶硬化性肾小球肾炎模型小鼠肾组织内细胞因子表达的调控作用[J].中国临床药理学与治疗学,2003,8(6): 638~641

[9]陈刚.从抗血管形成探讨川芎嗪抗肿瘤机制[D].[学位论文].泸州: 泸州医学院,2002

[10]杨丽蓉.活血药对血管内皮细胞增殖的抑制作用研究[D].[学位论文].重庆: 重庆医科大学,2003

(收稿日期: 2005-03-07)