

· 实验研究 ·

黄芪对实验性 IgA 肾病大鼠肾小管间质损害 及 NF- κ B MCP-1 表达的影响

张国珍, 吴小川, 彭晓杰, 易著文, 莫双红, 谭红

(中南大学湘雅二医院小儿肾脏病研究室, 湖南 长沙 410011)

[摘要] 目的 观察黄芪对实验性 IgA 肾病大鼠肾间质损害及肾组织核转录因子- κ B (NF- κ B)、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)表达的影响,探讨黄芪防治 IgA 肾病肾小管间质损害的作用机制。方法 28 只 SD 大鼠分为模型组、干预组、对照组 3 组。模型组和干预组复制 IgA 肾病模型,干预组给予黄芪颗粒剂口服,并以正常 SD 大鼠为对照组。应用全自动生化分析仪检测尿红细胞、24 h 尿蛋白定量、尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)活性;应用免疫荧光法检测肾组织冰冻切片 IgA 免疫复合物沉积情况,利用免疫组织化学方法,观察大鼠肾组织 NF- κ B p65, MCP-1 表达的影响;半定量评分法计算病理积分以观察肾脏病理损害程度。结果 ①干预组大鼠的尿红细胞、尿蛋白、尿 NAG 酶含量较模型组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);②模型组大鼠肾组织 NF- κ B、MCP-1 的表达与干预组、对照组相比均明显增高($P < 0.01$),差异有统计学意义;③干预组大鼠肾脏病理评分较模型组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 黄芪能减轻模型组大鼠的尿红细胞数、尿蛋白和尿 NAG 酶活性;能减轻 IgA 肾病模型大鼠肾小管间质病理损害,其减轻肾小管间质损害作用可能与下调 NF- κ B, MCP-1 表达有关。

[中国当代儿科杂志, 2008, 10(2): 173-178]

[关键词] 黄芪; IgA 肾病; 肾小管间质损伤; NF- κ B; 单核细胞趋化蛋白-1; 大鼠

[中图分类号] R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)02-0173-06

Effects of astragalus on renal tubulointerstitial lesions and expression of NF- κ B and MCP-1 in renal tissues in rat experimental IgA nephropathy

ZHANG Guo-Zhen, WU Xiao-Chuan, PENG Xiao-Jie, YI Zhu-Wen, MO Shuan-Hong, TAN Hang. Laboratory of Pediatric Nephrology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (Wu X-C, Email: xiaochuanwu@yahoo.com)

Abstract: Objective To investigate the effects of astragalus on tubulointerstitial lesions in rats with IgA nephropathy (IgAN) and to explore the possible mechanism. **Methods** Twenty-eight Sprague-Dawley rats were randomly assigned to three groups. The rat model of IgA nephropathy was induced by intragastric administration of bovine serum albumin and injections of LPS and CC14. Six weeks later, the rats with IgAN were randomly treated with oral astragalus (3 g/kg · d, for 6 weeks) or normal saline. Normal control rats which were not subjected to IgAN were treated with normal saline. The number of urinary erythrocytes and urinary protein and B-D-N-Acetyl glucosaminidase (NAG) contents were determined by Pan-automatic biochemistry analyzing meter. Expression of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and nuclear factor-kappa B (NF- κ B) in tubulointerstitial tissues were analyzed by immunohistochemistry. A semiquantitative score was used to evaluate the degree of renal pathologic lesions. **Results** The number of urinary erythrocytes ($74.02 \pm 16.58 / \mu\text{L}$ vs $383.23 \pm 4.94 / \mu\text{L}$) and urinary protein (13.88 ± 4.94 vs 59.82 ± 14.73 mg/L) and NAG contents (2.84 ± 0.31 vs 5.24 ± 0.80 U/L) in the astragalus-treated IgAN rats decreased remarkably compared with those in the IgAN rats without astragalus treatment ($P < 0.01$). Expression of the NF- κ B and MCP-1 in the renal tissues in the IgAN rats without astragalus treatment was significantly higher than that in the astragalus-treated IgAN rats and normal control rats ($P < 0.01$). There were significant differences in the scores of renal pathologic lesions between the IgAN rats with or without astragalus treatment (6.03 ± 0.46 vs 10.57 ± 1.23 ; $P < 0.01$). **Conclusions** Astragalus can decrease the number of urinary erythrocytes and urinary protein and NAG contents, and relieves tubulointerstitial lesions, possibly through the down-regulation of NF- κ B and MCP-1 expression in rats with IgAN. [Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10(2): 173-178]

Key words: Astragalus; IgA nephropathy; Renal tubulointerstitial lesion; NF- κ B; Monocyte chemotactic protein-1; Rats

[收稿日期] 2007-07-19; [修回日期] 2007-08-12

[基金项目] 为 2003 年度中华儿科杂志百利药业儿科科研基金提供。

[作者简介] 张国珍, 女, 在职研究生, 主治医师。主攻方向: 小儿肾脏病。现工作单位: 海口市人民医院, 邮编: 570208。

[通讯作者] 吴小川, 副教授, 硕士生导师, 中南大学湘雅二医院小儿肾脏病研究室, 邮编: 410011。

IgA 肾病(IgAN)是一种以肾小球系膜区 IgA 沉积为特征的免疫复合物肾小球肾炎,是导致慢性肾衰竭的常见原因之一。近年研究表明:进行性肾功能恶化主要取决于肾小管间质损伤的严重程度。因此探讨肾间质损害形成机制及防治措施具有重要的临床意义。黄芪治疗肾脏疾病有悠久历史,有研究表明^[1]用黄芪注射液能改善 IgA 肾病患者肾小管功能,但其防治 IgA 肾病及其肾间质损害的作用及可能机制方面的研究较少。核转录因子(NF- κ B)是一种与炎症递质的产生、细胞增殖和细胞凋亡有关的转录因子,参与多种炎症反应的信号转导过程。单核细胞趋化蛋白(MCP-1)对单核巨噬细胞有强烈的趋化和激活作用,促进单核细胞的浸润与活化,分泌各种炎症因子及致纤维化因子。我们通过复制大鼠 IgA 肾病模型并用黄芪进行治疗,观察尿、肾脏病理、肾组织 NF- κ B 及 MCP-1 表达的变化,探讨其可能的作用机制,为临床上用黄芪治疗 IgA 肾病提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物模型的建立与分组

清洁型 Sprague-Dawley(SD)大鼠 28 只(中南大学湘雅医学院实验动物中心提供),体重 220 ~ 260 g。参考汤颖等^[2] IgAN 造模改良方法,运用脂多糖(LPS,美国 SIGMA 公司) + 牛血清白蛋白(BSA,北京夏新公司) + 四氯化碳(CCl₄)联合造模:口服 BSA 较常用剂量增加 1 倍(400mg/kg,隔日灌胃,每天 1 次)共 12 周;并联合 LPS,(每只 0.05 mg/次,第 6,8 周尾静脉注射各 1 次);皮下注射 CCl₄ 用诱导肝纤维化剂量 1/3(每只蓖麻油 0.5 mL + CCl₄ 0.10 mL/次,每周 1 次)共 9 周,同时对对照组予蒸馏

水灌胃,生理盐水尾静脉及皮下注射;6 周后,将造模动物按随机数字表分成干预组、模型组(各 10 只)干预组自第 6 周起灌服成人剂量每公斤体重 15 倍剂量(3 g/kg)的黄芪颗粒剂混悬液(好好黄芪颗粒剂,由四川百利药业有限公司提供,1 g 黄芪颗粒剂相当于 1 g 生药,含黄芪甲甙 0.15 mg/g)每天 1 次,连续 6 周。模型组及正常组以等量蒸馏水灌胃,所有大鼠在整个实验期间均予以标准饮食。

1.2 临床指标检测

用代谢笼收集 24 h 尿,留做尿红细胞、24 h 尿蛋白及尿 NAG 排量测定。

1.3 肾组织病理

免疫荧光和光镜染色:实验结束时用水合氯醛麻醉大鼠,取外围的肾皮质一部分做冰冻切片行免疫荧光 IgA 检查(单克隆羊抗大鼠 IgA 抗体,Southern 生物技术公司)。半定量标准参照国内外通用的五级法分级:低倍镜下不能显示,高倍镜下似乎可见为 ±;低倍镜下似乎可见,高倍镜下可见为 +;低倍镜下可见,高倍镜下清晰可见为 ++;低倍镜下清晰可见,高倍镜下耀眼为 +++;高倍镜下刺眼为 + + + +;另一部分肾组织甲醛固定,石蜡包埋,常规切片,行 PAS 染色。肾脏组织病理评分标准:对肾小球和肾小管间质 2 个系统进行评分(表 1),每个系统均包括 6 项具体的项目,对每个项目按病理损害的程度分为:0 分正常;1 分轻度损害;2 分中度损害;3 分重度损害。分别对肾小球、小管间质病变进行评分:观察至少 10 个肾小球/小管间质的病变,计量每个肾小球/小管间质病变范围,取其平均值定为肾小球/小管间质病变范围。肾小球病变及小管间质病变累计得分均为 0 ~ 18 分。肾脏总的病理损害(肾小球得分 + 肾小管间质得分) ≤ 10 分为轻度损害,11 ~ 20 分为中度损害,≥ 21 分为重度损害^[3]。

表 1 肾脏病理评分标准

肾小球病理评分标准	肾小管间质病理评分标准
①系膜细胞增生:肾小球系膜区系膜细胞数:1 分 3 个, 2 分 4 个, 3 分 ≥ 5 个	①肾小管扩张:病变范围 < 30% 计 1 分, 30% ~ 60% 计 2 分, > 60% 计 3 分
②系膜基质增宽:1 分 基质未超过毛细血管腔直径,对毛细血管祥有一定的压迫和破坏计 2 分;肾小球毛细血管祥有严重的压迫计 3 分	②小管萎缩:病变范围 < 30% 计 1 分, 30% ~ 60% 计 2 分, > 60% 计 3 分
③硬化: 病变范围 < 30% 计 1 分, 30% ~ 60% 计 2 分, > 60% 计 3 分	③小管上皮细胞空泡形成:病变范围 < 30% 计 1 分, 30% ~ 60% 计 2 分, > 60% 计 3 分
④毛细血管祥狭窄或破坏:病变范围 < 30% 计 1 分, 30% ~ 60% 计 2 分, > 60% 计 3 分	④间质纤维化:病变范围 < 30% 计 1 分, 30% ~ 60% 计 2 分, > 60% 计 3 分
⑤基底膜增厚: 病变范围 < 30% 计 1 分, 30% ~ 60% 计 2 分, > 60% 计 3 分	⑤小管上皮细胞坏死:病变范围 < 30% 计 1 分, 30% ~ 60% 计 2 分, > 60% 计 3 分
⑥球囊粘连: 病变范围 < 30% 计 1 分, 30% ~ 60% 计 2 分, > 60% 计 3 分	⑥肾间质炎症细胞浸润:局灶性炎症细胞浸润计 1 分, 弥散性散在炎症细胞浸润计 2 分, 弥散性密集的炎症细胞浸润计 3 分

1.4 免疫组化染色

肾组织 NF- κ B 活化及 MCP-1 的表达采用免疫组化方法。应用 SABC 法,采用多克隆兔抗大鼠 NF- κ B p65, MCP-1 抗体(抗体及免疫组化检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司),按说明书操作,阴性对照以 PBS 代替一抗。

1.5 统计学处理

全部数据采用 SPSS13.0 医用统计软件进行处理,计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间差异采用单因素方差分析 (One-way ANOVA),多元线性回归进行相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用多功能真彩色病理分析系统(由北京航空航天大学图像中心提供)进行免疫组化分析:①肾组织中 NF- κ B p65 的表达:计算每张切片 10 个 200 倍视野下染色区域面积占整个肾组织面积的百分比,以均值表示每例肾组织阳性面积信号;②皮质区肾小管中 MCP-1 的表达:计算每张切片皮质区中 10 个 200 倍视野下阳性小管数与总肾小管数的百分比。

2 结果

2.1 实验大鼠一般表现

除正常组外,各实验组大鼠在造模时均有不同程度的食欲减少,精神萎靡,且在注射脂多糖后第 2 天情况加重。模型组在第 1 次注射脂多糖后第 2 天死亡 1 只,第 2 次注射脂多糖后第 2 天死亡 2 只,干预组亦是在两次注射脂多糖后第 2 天分别死亡 1 只,死亡大鼠均已从实验中剔除,模型组死亡率 25%,干预组死亡率 16.7%。

2.2 肾组织免疫荧光

正常对照组无 IgA 沉积,模型组表现为系膜区弥漫性颗粒状沉积,荧光强度为 $++ \sim +++$;干预组 IgA 沉积较轻,荧光强度为 $+ \sim ++$ (图 1)。

2.3 各组尿红细胞数、尿蛋白及尿 NAG 变化

模型组尿红细胞数为 383.23 ± 4.94 个/ μ L,尿蛋白 59.82 ± 14.73 mg/L,尿 NAG 5.24 ± 0.8 U/L;干预组尿红细胞数 74.02 ± 16.58 个/ μ L,尿蛋白 13.88 ± 4.94 mg/L,尿 NAG 2.84 ± 0.31 U/L;干预组较模型组尿红细胞及尿蛋白明显减轻,尿 NAG 活性明显减轻,具有显著意义 ($P < 0.01$,表 2)。

2.4 肾组织病理评分结果

正常组肾脏病理总分为 2.38 ± 0.42 ,其中肾小球积分 1.15 ± 0.18 ,肾小管积分 1.22 ± 0.33 ;干预

表 2 各组大鼠尿红细胞数,24 h 尿蛋白及尿 NAG 比较 ($\bar{x} \pm s$)

	例数	尿红细胞数 (个/ μ L)	尿蛋白 (mg/L)	尿 NAG (U/L)
对照组	8	8.68 ± 4.36	8.81 ± 2.52	1.18 ± 0.32
干预组	10	74.02 ± 16.58^c	13.88 ± 4.94^c	2.84 ± 0.31^d
模型组	10	383.23 ± 4.94^a	59.82 ± 14.73^a	5.24 ± 0.80^b

a: 与对照组比较; $P < 0.01$, b; $P < 0.05$; c:与模型组比较, $P < 0.01$, d; $P < 0.05$

组肾脏病理总分 6.03 ± 0.46 ,其中肾小球积分 3.01 ± 1.95 ,肾小管积分 3.01 ± 0.49 ;模型组肾脏病理总分 10.57 ± 1.23 ,其中肾小球积分 5.67 ± 0.74 ,肾小管积分 5.0 ± 0.81 。从病理评分看,肾小球病变与肾小管病变相平行。干预组病理评分较模型组明显减少,差异有显著性 ($P < 0.01$,图 2)。

2.5 肾组织 PAS 染色结果

光镜下正常组肾小球、肾小管及间质组织病理形态无异常,系膜区基质及细胞未见增加,肾小管、肾间质、血管无明显病变(图 3A);干预组大鼠系膜细胞轻度增生,基质未见增宽,毛细血管袢开放良好;肾小管上皮细胞轻度空泡变性,未见萎缩及扩张(图 3B);模型组大鼠肾组织光镜下主要表现为肾小球毛细血管袢扩张,系膜细胞中-重度增生,系膜基质轻-中度增多,毛细血管腔部分闭锁,囊壁粘连。小管上皮细胞刷状缘消失,空泡变性,部分小管扩张,有散在或炎症细胞浸润,肾间质未见纤维化(图 3C)。

2.6 肾组织 NF- κ B p65, MCP-1 表达阳性面积

正常肾组织可见肾小球系膜细胞和皮质区肾小管上皮细胞有少量的 NF- κ B 活化,活化信号位于胞浆和胞核内(图 4A);黄芪干预组大鼠 NF- κ B p65 活化明显减弱,主要见于皮质区肾小管,阳性细胞面积较模型组减少(图 4B);模型组大鼠 NF- κ B p65 的活化显著上调,主要在皮质区肾小管上皮细胞,胞浆和胞核均见表达,近端肾小管较远端肾小管表达明显。肾小球内主要见于系膜细胞(图 4C)。正常肾组织可见皮质区肾小管上皮细胞及肾小球系膜细胞有少量的 MCP-1 表达(图 5A);黄芪干预组 MCP-1 表达明显减弱(图 5B);模型组大鼠皮质区肾小管中 MCP-1 表达显著增强,活化信号见于胞浆内,而肾小球中仍未见有明显 MCP-1 表达(图 5C)。

2.7 肾脏小管间质病理评分、NF- κ B p65 和 MCP-1 表达阳性面积相互关系

肾小管间质病理评分与 NF- κ B、MCP-1 的表达阳性面积呈正相关,相关系数分别为 0.848 和 0.783 ($P < 0.01$)。



图1 肾组织免疫荧光结果 A:正常组未见IgA免疫复合物沉积;B:干预组见IgA免疫复合物呈线性或团块状沉积,荧光强度为+;C:模型组见IgA免疫复合物在系膜区呈弥漫性团块状沉积或颗粒样沉积,荧光强度为+++。

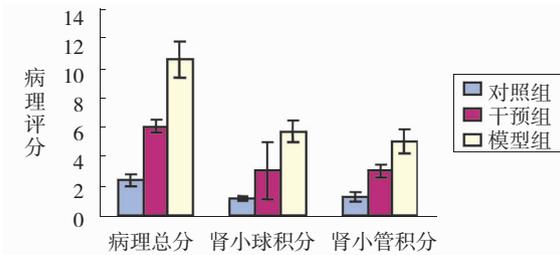


图2 各组肾脏病理评分比较

表3 各组肾组织 NF-κB p65、MCP-1 表达的结果
($\bar{x} \pm s$) %

	例数	NF-κB p65	MCP-1
正常组	8	5.83 ± 1.68	9.07 ± 1.04
干预组	10	27.57 ± 3.35	25.57 ± 3.79
模型组	10	53.42 ± 4.13 ^a	54.62 ± 9.97 ^a

a:与干预组比较 $P < 0.01$

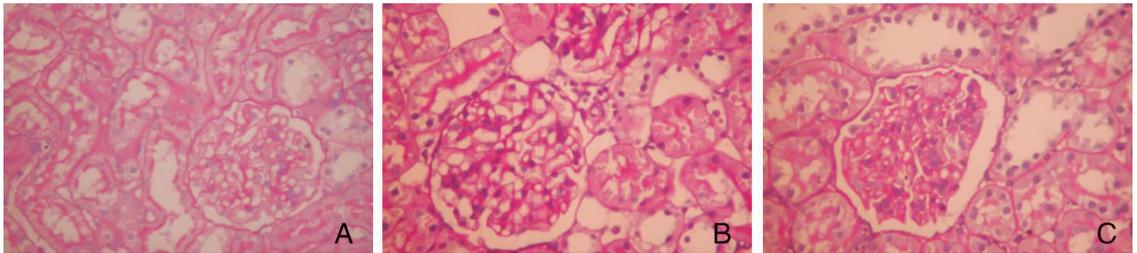


图3 肾组织 PAS 染色结果 (PAS, 光镜, ×200) A:正常组肾组织系膜区基质未见增加,毛细血管管腔未受压;B:干预组肾小球系膜区基质轻度增生,肾小球毛细血管管腔轻度受压;C:模型组肾小球系膜区基质明显增生,肾小球毛细血管管腔明显受压,毛细血管开放不良。

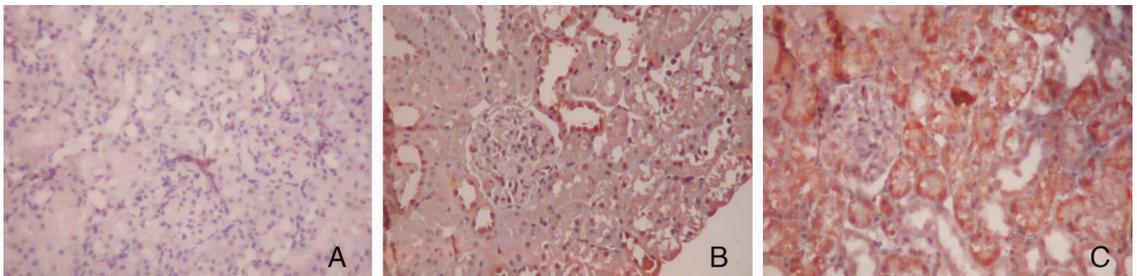


图4 肾组织 NF-κB p65 表达结果 (光镜, ×200) A:正常肾组织可见肾小球系膜细胞和皮质区肾小管上皮细胞有少量的NF-κB活化,活化信号位于胞浆和胞核内;B:干预组大鼠NF-κB p65活化明显减弱,主要见于皮质区肾小管,阳性细胞面积较模型组减少;C:模型组大鼠NF-κB p65的活化显著上调,主要在皮质区肾小管上皮细胞,胞浆和胞核均见表达,近端肾小管较远端肾小管表达明显,肾小球内主要见于系膜细胞。

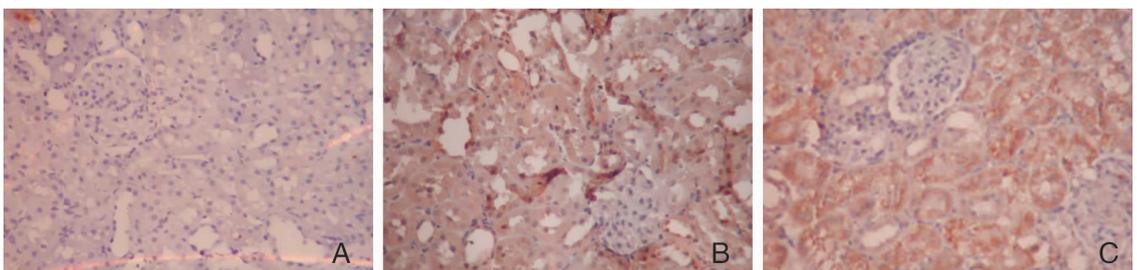


图5 肾组织 MCP-1 表达结果 (光镜, ×200) A:正常肾组织可见皮质区肾小管上皮细胞少量MCP-1表达;B:干预组MCP-1表达明显减弱,活化面积较模型组明显减少;C:模型组大鼠皮质区肾小管中MCP-1表达显著增强,活化信号见于胞浆内,而肾小球中仍未见有明显MCP-1表达。

3 讨论

原发性 IgA 肾病是最常见的肾小球疾病,占原发性肾小球疾病的 10% ~ 20%,亚洲国家中国、日本、新加坡等发病率较高为 45% ~ 50%,疾病活动 20 年后,有 20% ~ 30% 的病人进展到肾衰^[4]。我国约 18.3% 终末期肾脏疾病患者的原发病是 IgA 肾病^[5]。IgA 肾病时常伴有不同程度的肾间质病变,小管间质受累程度是肾小球病变转归的影响因素,对疾病预后具有重要意义。据 Bogenschutz 等^[6]发现:部分肾小球病变严重,但间质无明显改变的病例预后良好;相反,间质损害严重,而肾小球无病变的病例预后不佳,故提出肾脏间质纤维化是预测肾脏病情的重要指标。我们采用脂多糖 + 牛血清白蛋白 + 四氯化碳造模,用免疫荧光方法检测肾组织冰冻切片 IgA 免疫复合物沉积证实造模成功。比较干预组和模型组尿红细胞、尿蛋白、尿 NAG 酶、病理评分、NF- κ B 和 MCP-1 表达的变化,探讨黄芪在 IgA 肾病中保护作用及其可能机制。

肾间质损害纤维化是长期连续的过程,但在临床上间质损害常呈非特异性临床表现。N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)是一种分子量 130 000 的溶酶体水解酶,正常时不能从肾小球滤过。肾脏内主要位于肾小管上皮细胞溶酶体内,尿 NAG 则主要系肾小管源性,NAG 在尿中稳定且排出相对恒定,肾小管上皮细胞损伤则尿 NAG 增加。故尿 NAG 检测被认为是小管功能损害及预后判断最为敏感及特异性临床指标^[7]。本试验中尿 NAG 排出与肾脏病理评分呈正相关,尿 NAG 排量能反映肾间质病理损害。干预组尿 NAG 排出量比模型对照组减少,说明黄芪能明显保护肾小管上皮细胞。病理方面,IgA 肾病模型大鼠肾小球系膜细胞、基质增生,肾小管上皮细胞空泡变性、扩张、间质炎性细胞浸润,但未见间质纤维化,可能造模时间较短,未形成纤维化。从评分上看,IgA 肾病肾小球病变与肾小管病变基本平行。黄芪干预组无论在血尿、尿蛋白和尿 NAG 酶及肾脏病理方面均比模型组改善,说明黄芪能缓解 IgA 肾病的临床症状及病理改变。

核转录因子 κ B 是转录因子家族的重要成员,是一种具多向性调节作用的核转录因子,几乎存在于所有细胞中,在各种因子的相互影响和相互作用的复杂网络中起中心调控作用,参与免疫反应、淋巴细胞分化、细胞内信号传导,调控多种基因的表达,参与了调控多种炎症性细胞因子、趋化因子的合

成^[8]。NF- κ B 参与调控的因子如白介素-2, 6, 8, MCP-1 等参与多种肾脏疾病发生发展过程^[9]。在 NF- κ B 家族所有成员中通常把多肽 p65 和 p50 两个蛋白亚基组成的同源或异源性二聚体称为 NF- κ B,虽然两种亚单位均与 DNA 结合,但只有 p65 在蛋白的 c 末端含有转录激活区域^[8]。本研究结果显示,IgA 肾病大鼠皮质区管上 NF- κ B p65 活化显著增强,且与肾小管间质病理评分呈正相关,进一步分析 NF- κ B 活化的细胞类型发现,正常肾组织皮质区肾小管上皮细胞和肾小球有较弱的表达。IgA 肾病大鼠皮质区肾小管、肾小球和远端肾小管中活化显著增强,尤其是近端肾小管上皮细胞。表明 NF- κ B 活化在 IgA 肾病的肾小管间质损伤中发挥重要作用。有研究表明^[10],在小鼠肾毒性血清所致肾小球肾炎模型中,肾脏内 NF- κ B 活性显著增强,且肾内 MCP-1 的 mRNA 表达与单核细胞浸润一致上调,抑制 NF- κ B 的活化可下调 MCP-1 表达,说明 MCP-1 表达需 NF- κ B 活化。本试验中 MCP-1 表达与 NF- κ B 活化呈正相关。在 IgA 肾病中,蛋白尿和低密度脂蛋白均可引起 NF- κ B 活化,MCP-1 表达增强,引起单核细胞趋化浸润激活^[11,12]。单核巨噬细胞浸润在肾小球肾炎的发生发展中发挥着重要作用。MCP-1 是单核巨噬细胞最重要的趋化和活化因子。单核细胞可分泌 TGF- β 等致纤维化因子及多种炎症因子,导致基质在肾小球和肾小管堆积、肾间质纤维化,促进肾小球硬化、最终造成肾衰竭^[13]。这都说明 NF- κ B 和 MCP-1 在肾小管间质损害中发挥重要的作用,为抑制 NF- κ B 活化和 MCP-1 产生治疗肾脏疾病提供理论依据。

黄芪是我国应用较为广泛的中药^[14~16]。黄芪治疗肾病的作用已为我国长期临床实践证实。黄芪主要有效成分为:黄芪甲甙、黄芪多糖和硒等无机离子。黄芪能够扩张血管,降低血压,保护红细胞的变形能力,增强造血能力,降低血小板黏附率,减少血栓形成,改善贫血,增强肾血流量,对非特异免疫、体液免疫、细胞免疫均有明显的调节作用^[17]。黄芪在 IgA 肾病肾小管间质损害中的作用以及可能的作用机制方面研究较少。本试验结果表明:黄芪能减少免疫复合物的沉积,减少尿蛋白、尿 NAG 酶;减轻肾小管上皮细胞的损害,减少肾小管间质炎性细胞浸润;抑制肾小管上皮细胞 NF- κ B、MCP-1 表达;且肾小管间质病理评分与肾组织 NF- κ B、MCP-1 表达呈明显相互关系。这说明黄芪可能通过抑制 NF- κ B 活化下调 MCP-1 表达从而减少炎性细胞浸润和各种炎症因子的生成,保护肾小管上皮细胞,减轻肾小

管间质损害。这可能是黄芪在 IgA 肾病肾间质损害中的肾保护机制之一。但黄芪在疾病过程中何时开始发挥作用以及疾病不同阶段的可能主要作用环节仍有待探讨。有研究表明^[18] 黄芪当归合剂在病变早期通过减少炎症细胞反应和 TGF- β 1 表达分泌, 随后可减少肾脏固有细胞转化, 防治梗阻性肾病大鼠间质纤维化。TGF- β 1 是公认的最重要致纤维化因子, 浸润巨噬细胞是 TGF- β 1 的主要来源^[19]。黄芪可通过抑制 NF- κ B 活化下调 MCP-1 表达减少炎症细胞浸润早期防治肾间质损害。肾间质损害是长期连续的过程, 其发生发展涉及多种细胞和细胞因子、生物活性物质, 其发病机制错综复杂, 黄芪是否还有其他机制及更早期的作用还有待进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] 李素敏, 严静霞, 杨林, 曾文, 王彦, 傅淑霞, 等. 黄芪注射液对 IgA 肾病患者肾小管功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(6):504-507.

[2] 汤颖, 娄探奇, 成彩联, 彭晖, 关伟明. 实验性 IgA 肾病模型的改进[J]. 中山大学学报(医学版), 2006, 27(2):184-187.

[3] 李志辉, 易著文, 何小解, 吴小川, 党西强. 激素耐药型和激素依赖型肾病儿童肾脏病理计量分析[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(8):449-452.

[4] Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy [J]. N Engl J Med, 2002, 347(10):738-748.

[5] Li L. End-stage renal disease in China[J]. Kidney Int, 1996, 49(1):287-301.

[6] Bogenschutz O, Bohle A, Batz C, Wehrmann M, Pressler H, Kendziorra H, et al. IgA nephritis: on the importance of morphological and clinical parameters in the long-term prognosis of 239 patients [J]. Am J Nephrol, 1990, 10(2):137-147.

[7] 姚健. 肾小管标志蛋白及其临床意义[J]. 中华肾脏病杂志,

1997, 13(2):113-115.

[8] Baeuerle PA. The inducible transcription activator NF- κ B: regulation by distinct protein subunits[J]. Biochim Biophys Acta, 1991, 1072(2):63-80.

[9] Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights [J]. Annu Rev Immunol, 1996, 14:649-683.

[10] Sakurai H, Hisada Y, Ueno M, Suqiura M, Kawashima K, Suqita T. Activation of transcription factor NF- κ B in experimental glomerulonephritis in rats[J]. Biochim Biophys Acta, 1996, 1316(2):132-138.

[11] Wang Y, Chen J, Chen L, Tay YC, Rangan GK, Harris DC. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein [J]. J Am Soc Nephrol, 1997, 8(10):1537-1545.

[12] 刘刚, 王海燕. 人白蛋白刺激肾小管上皮细胞表达单核细胞趋化蛋白-1 [J]. 中华肾脏病杂志, 2001, 17(6):394-398.

[13] Wang SN, Hirschberg R. Growth factor ultrafiltration in experimental diabetic nephropathy contributes to interstitial fibrosis [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2000, 278(3):554-560.

[14] 刘文君, 张迎春, 郭渠莲, 郭勇, 王琼. 黄芪注射液对人巨细胞病毒感染的粒-单系祖细胞体外增殖的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(6):473-475.

[15] 李小青, 张国成, 许东亮, 卫文峰, 李如英. 黄芪和大青叶治疗小鼠病毒性心肌炎的对比研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2003, 5(5):439-442.

[16] 肖丽华, 覃顺寿, 覃昱, 覃文. 冬虫夏草、黄芪对乙肝表面抗原阳性转阴的研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2(3):291-232.

[17] 罗伟文, 陈向前. 黄芪注射液治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿的临床观察 [J]. 中华肾脏病杂志, 2000, 16(3):189.

[18] 赵建荣, 屈磊, 李晓玫. 黄芪当归合剂对梗阻性肾病大鼠肾间质纤维化的防治作用 [J]. 北京大学学报(医学版), 2004, 36(2):119-123.

[19] 甘卫华, 张爱青, 丁桂霞, 龚晶. IgA 肾病治疗的循证医学证据 [J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(2):101-103.

(本文编辑: 吉耕中)