

从高血压性肾损害发病机制探讨中医药防治的思路与对策

郭兆安

(山东中医药大学附属医院山东省中医院, 山东 济南 250011)

【摘要】 血管重构 (VR) 是血管为适应血液对血管壁的压力而发生的一种适应性变化, 是高血压的血管病理基础, 也是高血压性肾损害的首要发病机制, 因此逆转肾 VR 是防治高血压性肾损害的第一步; 血管内皮生长因子 (VEGF) 的过度表达会导致肾小球毛细血管通透性增加以及基底膜 (GBM) 电荷屏障异常, 继而引起尿蛋白的排出增加; 足糖萼蛋白 (PCX) 是位于足细胞顶壁富含阴离子电荷的糖蛋白, 是肾小球电荷屏障的分子基础, PCX 蛋白表达降低可能是参与了高血压性肾损害的发病; 高血压性肾损害形成过程中伴随着微炎症反应发生, 表现为炎性因子如 C-反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子、黏附分子等水平升高。本研究从论述高血压性肾损害的上述发病机制基础入手, 提出了中医药防治高血压性肾损害的思路与对策。

【关键词】 高血压性肾损害; 中医药防治; 思路与对策

随着原发性高血压发病率的上升, 高血压性肾损害逐渐成为终末期肾脏疾病 (ESRD) 的重要病因。在美国终末期肾脏疾病 (ESRD) 的病因中, 24% 为高血压性肾损害引起, 位居第二位, 仅次于糖尿病肾病^[1]。赵新菊等^[2]对 2007 年至 2012 年 6 年北京市新增 13 571 例维持性血液透析患者的病因学分析结果显示, 高血压 1 916 例, 占 14.12%, 在糖尿病、慢性肾炎之后居第 3 位。近年来, 有关高血压性肾损害的发病机制研究取得了一定进展, 现对中医药防治高血压性肾损害的思路与对策探讨如下。

1 逆转肾血管重构 (VR) 是防治高血压性肾损害的第一步

VR 是血管对血流动力学或体液因素改变而发生的适应性变化过程, 也是高血压持续发展的病理学基础, 主要表现为血管壁增厚、管腔狭窄、血管中层厚度与管腔内径比值升高、血管顺应性下降等^[3]。因此, 对于原发性高血压的治疗, 只降压不逆转 VR 乃治标不治本之法。高血压性肾损害首先是高血压影响入球小动脉和小叶间动脉, 表现为小动脉中层的血管平滑肌被结缔组织取代, 还有透明样物质 (血浆蛋白) 在内膜下的蓄积 (玻璃样变性)。随着高血压的发展, 部分入球小动脉血管平滑肌顺应性降低, 收缩舒张功能下降, 管壁逐渐增厚, 进而管腔狭窄, 肾小球和肾间质小管供血障碍, 表现为肾小球毛细血管基底膜缺血皱缩, 肾小管上皮细胞空泡及颗粒变性。研究发现, 16 周龄自发性高血压大鼠 (SHR) 少数小动脉管壁可见叶间动脉中膜细胞成分增加、管壁增厚、管腔狭窄; 24 周龄 SHR 可见弓形动脉和小叶间动脉有内弹力膜增厚、分离及断裂现象, 显示出 VR 的内在倾向^[4]。入球小动脉和叶间小动脉节段性玻璃样变性使血管自我调节能力下降, 系统性血压压力传递进入肾小球内, 某些肾单位出现高灌注、高滤过、高跨膜压的“三高”状态。肾内动脉在长期高血压状态下产生功能和结构性变化, 如血管平滑肌细胞增生、中层肥厚、管壁/管腔比值增加, 从而造成某些肾单位的缺血性改变, 并进一步导致局灶性肾小球

硬化^[5]。因此, 逆转肾 VR 对防治高血压性肾损害至关重要。笔者用连黄降浊颗粒治疗高血压性肾损害的临床研究表明, 连黄降浊颗粒通过调节内源性血管活性物质一氧化氮 (NO) 和血浆内皮素 (ET) 代谢, 改善了高血压性肾损害引起的肾功能衰竭^[6]。进一步用连黄降浊颗粒治疗 SHR 的实验研究表明, 中药不仅能抑制 SHR 大鼠血浆血管紧张素 II (Ang II) 和 ET 的合成, 保护血管内皮, 而且对血管平滑肌的增殖有抑制作用^[7]。但中药逆转肾小动脉 VR 的研究未见报道。

2 血管内皮生长因子 (VEGF) 对 SHR VR、肾小球毛细血管基底膜 (GBM) 电荷屏障的影响

高血压时的三高状态严重影响了肾小球固有细胞的生物学功能, 并诱导局部细胞因子及血管活性物质的产生和释放, 由此导致其结构改变和功能障碍。

VEGF 又称血管通透性因子或血管调素, 主要存在于上皮细胞和肌细胞中, 是已知最强的血管渗透剂。肾脏组织中的 VEGF, 主要由肾小球足细胞合成分泌。VEGF 通过与表达于内皮细胞和足细胞上的 VEGF 受体结合, 以旁分泌和自分泌的方式发挥重要生理作用, 包括肾脏的胚胎发育, 维持肾小球滤过屏障功能与结构的完整性, 肾脏血管的再生与修复, 被认为是维持肾小球正常存活和损伤后修复再生不可忽略的重要细胞因子。毛细血管内皮细胞是肾滤过屏障的重要组成部分, 又是 VEGF 作用的靶细胞, 它对 VEGF 的高敏感性有助于维持肾小球基底膜的正常结构和功能, 同时也使其易于受 VEGF 浓度变化的影响。VEGF 还具有促进内皮细胞滤过孔隙增多、毛细血管通透性增加的作用; 具有使肾小球系膜细胞对胶原和细胞外基质 (ECM) 合成及分泌增多的作用^[8]。正常情况下这种作用有利于血管基质和微血管的形成; 但 VEGF 的高表达能够通过减少 GBM 阴离子数目, 诱导肾小球内皮细胞的窗孔扩大, 影响 GBM 的电荷屏障及机械屏障而调节肾小球滤过膜通透性, 这可能是高血压性肾损害出现蛋白尿的重要原因。另外, VEGF 的高表达还会促进胶原等 ECM 的合成与分泌, 参与高血压时的肾小球硬化、玻璃样变形成。本课题组前期的研究发现, 芪蛭降糖胶囊可明显抑制糖尿病肾病 (DN) 大鼠肾组织中 VEGF 的过度

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.001

基金项目: 山东省自然科学基金联合专项 (ZR2013HL052)

通讯作者: 郭兆安, Email: gza63@163.com

合成和沉积,从而减少 DN 大鼠尿蛋白排泄^[9]。临床研究也显示出了其对 DN 患者良好的血管内皮细胞保护作用 and 减少尿蛋白排出的作用^[10]。在 SHR VR 中,肾组织 VEGF 的表达有何变化以及中药的影响如何均尚未见报道。

3 防止 GBM 损伤是防治高血压性肾损害的基础

微量白蛋白(mAlb)尿是高血压性肾损害早期临床症状和肾功能进展的独立危险因素。足细胞即肾小球脏层上皮细胞,是一种终末分化细胞,覆盖于 GBM 最外层,连同 GBM 和毛细血管内皮细胞一起构成肾小球血液滤过的电荷屏障和分子屏障,从而控制血浆蛋白滤过,因而其损伤与蛋白尿的发生发展密切相关^[11]。足糖萼蛋白(PCX)是位于足细胞顶壁的富含阴离子电荷的糖蛋白,是一种与 CD34 相关的唾液酸黏蛋白,由足细胞和内皮细胞合成,是足细胞顶端膜部带负电荷主要标志蛋白,通过钠/氢交换调节因子 2(NHERF2)/Ezrin 蛋白与肌动蛋白骨架 α -辅肌动蛋白(α -actinin)4 连接,对维持细胞裂孔隔膜的完整性及肾小球滤过屏障功能正常起到关键作用。除了作为静态分子筛阻止蛋白尿外,PCX 也能以电荷屏障的方式阻止带阴电荷的蛋白通过。

以改进的“两肾一夹”方法建立高血压大鼠模型,用免疫荧光染色发现,高血压组大鼠 PCX 蛋白表达明显减少,其面积密度值显著低于对照组,且 PCX 蛋白表达与尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)呈显著负相关,PCX 蛋白表达降低可能是参与高血压性肾损害的机制之一,其可能是导致肾小球电荷屏障受损、尿蛋白排泄增加、肾功能受损、肾脏组织病理及足细胞超微结构发生病变的基础之一^[12]。本课题组既往研究证实,中药能减少 SHR 大鼠的蛋白尿,但其对高血压性肾损害造成的足细胞电荷屏障损伤是否有修复作用未见报道,如果其作用机制被证实,其循证医学证据水平将大大提高^[7]。

4 微炎症反应在高血压性肾损害中起重要作用

微炎症反应是指一种非微生物感染引起的、低强度、慢性进展性非显性炎症状态,表现为全身循环系统中炎症标志蛋白及炎性细胞因子轻度持续增高。肾损伤的高血压患者伴随着微炎症反应发生,体内巨噬细胞通过核转录因子 κ B(NF- κ B)诱导产生炎症介质及细胞因子,如白细胞介素-6(IL-6)、血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等^[13-14]。

生理情况下,VCAM-1 和 ICAM-1 呈低水平表达,受各种刺激因素影响后表达可上调,持续异常表达可导致组织器官结构和功能的损伤。高血压患者血管内皮损伤,ICAM-1 表达增加,导致白细胞之间、白细胞与血管内皮细胞之间的黏附增加,阻塞血管致微循环障碍。活化的白细胞产生和释放氧自由基、血管活性物质等,进一步溶解破坏血管内皮细胞,内皮细胞又释放大量的细胞因子,形成恶性循环,加重血管内皮损伤,导致 VR 的发生,引起心、脑、肾等靶器官损害^[15]。

研究发现,SHR 大鼠随着高血压持续时间的延长,24 h 尿蛋白显著增加,肾组织的 ICAM-1 的表达也明显增加,肾组织病理检测结果显示血管病变严重,炎性细胞呈灶性浸润,小球节段硬化,小管萎缩,提示高血压导致肾脏损伤时启

动了炎症反应过程^[16]。芪蛭降糖胶囊能下调 DN 大鼠肾组织单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及 MCP-1 mRNA 的表达,阻断炎症反应^[17]。但中药对 SHR 大鼠肾组织中 ICAM-1 和 VCAM-1 的 mRNA 及蛋白表达是否有影响值得研究。

总之,VR、GBM 损伤、微炎症反应是高血压性肾损害进行性发展的 3 个重要环节,如果通过研究证实中药具有逆转 VR、减轻 GBM 损伤、改善微炎症状态的机制,中药防治高血压性肾损害的水平将得到明显提高。

参考文献

- [1] Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(1 Suppl 1): A7, e1-420.
- [2] 赵新菊,王琰,甘良英,等.北京市新增维持性血液透析患者的人口统计学及病因构成的变迁[J].中国血液净化,2014,13(3):185-189.
- [3] Arribas SM, Hinek A, González MC, et al. Elastic fibres and vascular structure in hypertension [J]. Pharmacol Ther, 2006, 111(3): 771-791.
- [4] 杨玲娣,景丽,安欣,等.不同年龄高血压大鼠肾小动脉结构变化与细胞外信号调节激酶 1/2 关系的研究[J].陕西医学杂志,2011,40(4):404-407.
- [5] 黄颂敏,欧三桃.高血压肾损害的诊断及治疗[J].中华肾脏病杂志,2005,21(10):566-568.
- [6] 郭兆安.连黄降浊颗粒治疗高血压性肾损害的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(1):3-6.
- [7] 郭兆安,刁亚军,王智深,等.连黄降浊颗粒对自发性高血压大鼠肾脏功能和结构的保护作用[J].中国中西医结合肾病杂志,2008,9(2):130-133.
- [8] 钟晓容,庄永泽.血管内皮生长因子及其受体在肾脏疾病中的研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2009,10(7):642-644.
- [9] 孟凡辰,郭兆安,于春江,等.芪蛭降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织血管内皮细胞生长因子及细胞外基质的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,21(8):676-681.
- [10] 郭兆安,于春江,李悦,等.芪蛭降糖胶囊治疗糖尿病肾病 III 期的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(5):261-265.
- [11] 蔡广研,寇佳,陈香美.高血压肾损害诊治新认识[J].中国实用内科杂志,2013,33(3):173-175.
- [12] 刘以鹏,刘淑华,李婷,等.高血压大鼠足细胞的超微病变和 podocalyxin 的表达及其作用研究[J].医学研究杂志,2011,40(11):63-66.
- [13] Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, et al. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(6): 1711-1722.
- [14] Keshavan P, Deem TL, Schwemberger SJ, et al. Unconjugated bilirubin inhibits VCAM-1-mediated transendothelial leukocyte migration [J]. J Immunol, 2005, 174(6): 3709-3718.
- [15] 张定武,黄新忠,陈晓岚,等.高血压肾损害患者血清 hs-CRP、IL-6、sICAM-1 水平变化及意义[J].山东医药,2011,51(37):66-68.
- [16] 张定武,吴建华,范亚平,等.细胞间黏附分子-1 在自发性高血压大鼠肾损害作用的研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(12):1063-1065.
- [17] 李悦,于春江,郭兆安,等.芪蛭降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠肾实质小动脉内膜/中膜厚度比与炎性因子的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(10):858-863.

(收稿日期:2015-09-17)
(本文编辑:邱美仙 李银平)