

中医药对 p38 MAPK 通路介导糖尿病肾病的研究进展

门凌, 何日明, 易无庸, 陈铭泰, 杨曙东

广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518000

[关键词] 糖尿病肾病; p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK); 炎症; 中医药研究

[中图分类号] R587.2 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 05-0164-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.05.061

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最严重的慢性合并症之一,是导致慢性肾衰的主要病因,而炎症在其发病机制中的作用举足轻重,可通过信号通路的激活、炎症因子、细胞因子的相互作用等参与 DN 的发生发展。其中, p38 MAPK 介导炎症在 DN 发生发展中的起到重要的作用。现代最新研究以 p38 MAPK 通路为治疗靶点,新兴的 p38 MAPK 抑制剂越发成为研究的热点。传统中医药在治疗 DN 具有独特的优势,结合中医药辨证论治、整体观的理论,为 DN 的治疗寻找到许多通过抑制 p38 MAPK 通路起作用的中医药单体及组方,有望成为治疗 DN 的新型制剂。笔者就近年来中医药对 p38 MAPK 通路介导 DN 的研究进展综述如下。

1 p38 MAPK 通路与糖尿病肾病的联系

DN 是由于糖尿病所致的肾脏疾病^[1],其主要表现为肾小球系膜区增宽和肾小球毛细血管基底膜增厚,是糖尿病常见的慢性微血管并发症之一,是西方国家终末期肾脏病及肾脏替代治疗的首位病因,是我国继慢性肾小球疾病之后的第二位病因^[2]。现代研究表明, p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号转导通路的激活与 DN 发生发展过程有着不可分割的联系^[3~4], p38 MAPK 在炎症反应中起到重要的介导作用,通过抑制 p38 MAPK 信号通路可以减轻炎症反应从而减少蛋白尿,延缓 DN 进程^[5~7]。MAPK 通路主要有四条途径: p38 MAPK、细胞外信号调节激酶(ERKs)、c-jun 氨基末端激酶/应激激活的蛋白激酶(JNK/SAPK)及 ERK5/BMK(ERK/big MAP kinase 1);其中 p38 信号通路是 MAPK 家族中的重要组成部分。激活的 p38 MAPK 通路下游信号可以促进促炎症因子 IL-10 β 、TNF- α 和 IL-6 等的产生与加剧炎症细胞的浸润^[8~10];而炎症因子如 TGF- β 、IL-6、IL-1、ICAM、TNF- α 等可以激活 p38MAPK 信号通路,进一步促进炎症介质的合成和释放,恶性循环地加重肾组织炎症损伤,促进 DN 的发生发展。p38 MAPK 参与了炎症介质的合成以及白细胞的募集和渗

入炎症组织。

随着研究的深入,近几年发现了许多不同的 p38 MAPK 的抑制剂,吡啶咪唑类药物是第一类被发现的 p38 MAPK 的抑制剂,如 SKF-86002, SB203580 和 SB202190,其原理是竞争性地结合在 ATP 结合位点上,使 p38 MAPK 失去了与 ATP 结合的能力,从而使其失去激酶活性^[11~12]。另一方面,中医药通过多样化途径抑制 p38 MAPK 治疗 DN 具有巨大的潜力,关于中药单体及组方对糖尿病肾病 MAPK 信号转导通路的影响的研究成为热点的研究问题,通过阻断 MAPK 通路可以有效的抑制 DN 中发生的氧化应激反应、肾小球肥大等,从而改善肾功能延缓 DN 的进展。

2 中药在 p38 MAPK 通路介导 DN 中的应用

2.1 中药单体 黄芩为唇形科植物黄芩的干燥根,味苦性寒,具有清热燥湿、泻火解毒功效,现代药理研究表明具黄芩具有抗炎、抗氧化应激、防治糖尿病及其并发症等作用。黄芩素是黄芩中含量最高的黄酮类化合物之一。Kim EH 等^[13]研究表明,黄芩提取物对 p38 有显著的抑制作用,从而抑制炎症介质如 COX-2、IL-1、IL-2、IL-12、IL-6、PGE₂ 和 TNF 的产生,减轻炎症反应对 DN 模型肾损害,因此认为抑制 p38 MAPK 通路活化是治疗 DN 的重要靶点。金银花为忍冬科植物忍冬的干燥花蕾或带初开的花,最早见于《本草纲目》忍冬条下,具有清热解毒消肿之效。现代药理研究表明金银花具有抗炎、免疫调节等药理作用。金银花的有效成分主要有有机酸类、黄酮类、三萜皂苷类、挥发油类等。Tzeng TF 等^[14]借助链脉佐菌素(STZ)诱导的 DN 模型观察金银花乙醇提取物对 p38 MAPK 表达的影响,结果显示其可以抑制 p38 MAPK 的活化,从而减轻巨噬细胞、T 细胞的浸润和炎症介质的释放,达到延缓 DN 进展的作用。白芍为毛茛科植物芍药的干燥根,《神农本草经》记载芍药“味苦,平。主邪气腹痛,除血痹,破坚积,寒热,痼瘕,止痛,益气”。白芍的有效成分主要为

[收稿日期] 2016-10-15

[基金项目] 广东省中医药局基金项目 (20141243)

[作者简介] 门凌 (1992-),女,在读硕士研究生,医师,研究方向:中医内科学。

[通讯作者] 杨曙东, E-mail: zzykidney@163.com。

白芍总苷(TGP), TGP 具有抗炎以及多途径抑制自身免疫反应等多种药理作用。张晶晶等^[15]观察 TGP 对 STZ 诱导的 DN 模型 p38 MAPK 磷酸化及 NF- κ B 表达的影响, 结果显示, TGP 呈剂量依赖地减少尿蛋白排泄, 调节肾组织 P38 MAPK 磷酸化表达, 下调 NF- κ Bp65 蛋白表达水平, 与模型组相比差异有统计学意义, 表明 TGP 可以抑制糖尿病大鼠肾组织 P38 MAPK 和 NF- κ B 激活。黄连素是从中药黄连中分离出来的一种异喹啉衍生物类生物碱, 具有降血糖、降血压、抑制醛糖还原酶等药理作用。董肇源等^[16]观察黄连素对高糖培养的大鼠肾小球系膜细胞 FN 及 P38 MAPK 信号通路的影响, 结果显示黄连素可通过抑制 P38 MAPK 蛋白及其下游核转录因子 CREB 的磷酸化, 降低纤维连接蛋白的蛋白表达水平, 减轻肾小球系膜细胞损伤, 从而延缓大鼠 DN 的发生、发展。大黄是多种蓼科大黄属的多年生草本植物的合称, 具有攻下积滞、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经的功效。大黄中主要成分是蒽醌衍生物, 大黄素是大黄、虎杖等药物中提取的游离型蒽醌类成分。Wang JP 等^[17]研究得出大黄素可抑制 DN 模型大鼠 FN 表达以及 P38 MAPK 磷酸化, 认为其改善 DN 大鼠肾组织的作用与 P38 MAPK 信号通路密切相关。李学娟等^[18]观察大黄素对高糖培养的大鼠肾小球系膜细胞 P38 MAPK 信号通路的影响, 结果发现大黄素可以抑制高糖诱导的纤维连接蛋白表达以及 P38 MAPK 磷酸化, 改善肾组织纤维化, 减轻肾损害。三七为伞形目五加科植物, 具有散瘀止血、消肿定痛之功效。《本草纲目》谓“三七止血, 散血, 定痛。”三七主要含有皂苷、黄酮苷、氨基酸等成份。孙文^[19]通过实验发现, 三七总皂苷能调控 DN 大鼠肾组织 TGF- β 1/p38 MAPK 信号通路, 抑制 P38 MAPK 磷酸化以及 TGF- β 1 蛋白表达, 从而抗肾间质纤维化, 减轻 DN 大鼠肾脏的病理损伤。李艳平等^[20]通过培养糖尿病大鼠血管平滑肌细胞, 发现三七总皂苷可明显抑制细胞的增殖和 MAPK 活性, 认为三七总皂苷对糖尿病 VSMCs 内 DNA 的合成具有抑制作用, 其机制与 MAPK 信号传导通路阻断相关。雷公藤系卫矛科雷公藤属木质藤本植物, 具有活血化瘀、清热解毒、消肿散结、杀虫止血等功效。药理及临床研究证实, 雷公藤主要活性成分为二萜类、三萜类和生物碱类, 具有抗炎、免疫调节等作用。宋纯东等^[21]研究发现, 雷公藤多苷能够调控早期 DN 大鼠肾组织 P38 MAPK 的表达, 减少尿蛋白, 缩小肾小球直径及肾小管短径, 因此推断其改善肾功能、减轻病理损伤、延缓 DN 进展机制可能是阻断了 MAPK 信号传导通路。陈好利等^[22]也发现雷公藤多苷能调控 P38 MAPK 信号通路, 改善肾小球炎症反应, 改善肾组织纤维化进程。

2.2 中药复方 向少伟等^[23]采用肾安提取液(由黄芪甲苷、淫羊藿苷、1,8-二羟基蒽醌组成)干预糖尿病小鼠后运用 RT-PCR 技术检测 p38 MAPK RNA 的表达, 研究结果显示糖尿病小鼠 p38 MAPK RNA 的蛋白表达被抑制, 其尿蛋白排泄减少, BUN、SCr 降低, 肾小球硬化及基底膜增厚明显改善,

从而延缓 DN 进程, 其机制可能与抑制 p38 MAPK 信号通路相关。李凤婷等^[24]探讨固本通络汤(由生黄芪、山萸肉、薏苡仁、大黄、桃仁、廬虫等组成)对 DN 大鼠肾小管间质 p38 MAPK 表达的影响, 结果显示 p38 MAPK 蛋白水平明显降低, DN 大鼠肾小管病理损伤有所改善, 表明其对肾脏具有一定的保护作用。肖瑛等^[25]运用丹芪合剂(由丹参、黄芪等组成)治疗糖尿病大鼠, 研究表明丹芪合剂明显降低肾小管间质 p38 MAPK 的表达, 减少纤维连接蛋白的分泌和沉积, 延缓糖尿病大鼠肾小管间质的损害。阳秋良^[26]观察通络方剂(人参、水蛭、全蝎、蜈蚣、土鳖虫等组成)对 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型 P38 MAPK- FN 通路相关蛋白及其病理结构的影响, 发现通络方剂可下调 p- p38 MAPK、P- CREB、FN 蛋白的表达。张铖等^[27]使用加味逍遥康干预单侧肾切除联合 STZ 诱导的 DN 大鼠模型, 结果显示中药组肾组织 P38 MAPK、TGF- β 1 蛋白表达被抑制, 病理损伤有较好的改善, 推测加味逍遥康对 DN 的治疗作用与 P38 MAPK 信号通路下调有关。宋纯东等^[28]研究发现, 益肾活血方能够降低 DN 模型大鼠肾组织 TGF- β 1、p38 MAPK 的表达及 24 h 尿蛋白、SCr、BUN、血糖水平, 升高 Alb 水平, 缩小肾小球直径及肾小管短径, 增加完整肾小管数量, 改善肾组织病理变化, 降低肾质量及肥大指数, 其改善上述生化指标、减轻肾脏病理损害机制可能与抑制 TGF- β 1/p38 MAPK 的表达相关。乌格敦其其格等^[29]借助 STZ 诱导的 DN 模型, 观察糖肾平对 P38 MAPK 信号通路的影响, 结果显示糖肾平呈剂量依赖性地改善 P38 MAPK、TGF- β 1 蛋白表达水平、尿蛋白排泄量以及肾功能, 保护肾组织损伤, 延缓 DN 的进展。毛志敏等^[30]研究发现, 黄葵胶囊可降低肾小管间质 P38 MAPK 表达, 抑制肾组织氧化应激和改善纤维化, 减轻肾损害, 延缓其发展为终末期肾病。

3 小结与展望

DN 是糖尿病最严重的慢性合并症之一, 是终末期肾病的主要影响因素, p38 丝裂原活化蛋白激酶是 MAPK 信号通路中重要的信号转导分子, 是细胞信号传递的交汇点或共同通路, p38 MAPK 信号转导通路可通过调节炎症因子的表达, 活化环腺苷酸反应原件结合蛋白等转录因子, 加重肾脏的炎症和纤维化进程, 从而加速 DN 进程。随着对 p38 MAPK 介导炎症在 DN 中的深入研究, 不仅有利于进一步提高对 DN 发病机制的认识, 也为早期有效地诊断 DN 及有效药物的研制提供参考依据。现代研究发现除了以 p38 MAPK 为治疗靶点研制出来的 p38 MAPK 抑制剂外, 传统中医药在治疗 DN 具有独特的优势, 中医药将成为未来研究的热点。

目前, 已经发现了一系列 p38 MAPK 的抑制剂, 新一代的 p38 MAPK 选择性抑制剂在对抗 p38 MAPK 介导的炎症起到显著的治疗作用, 日后将会广泛地被今后的研究工作所采用。虽然 p38 MAPK 的抑制剂在实验动物模型上有着很好的抗炎作用, 但是在临床研究上却遇到困境, 主要原因是 p38

MAPK的抑制剂会造成肝脏、神经等组织的损伤等问题^[1]。中医药治疗肾病历史悠久,为现代研究治疗DN的思路另辟蹊径,中医药单药、组方通过p38 MAPK信号通路对炎症的抑制作用具有深入挖掘的前景。以上研究表明,中医药可通过介导抑制p38 MAPK活性可表现出较强的抗炎的特性,因此是具有巨大抗炎疾病潜力的候选研究药物。在中医药的研究中,不仅能够阐明这些有效提取物具有较强的抗炎效果的机制,还可以促进治疗炎症性疾病新兴p38 MAPK抑制剂的研发,如黄芩、白芍、雷公藤等中药可通过多成分、多靶点的作用对DN防治有很好的疗效,在传承中医药理论的基础上,开发出安全有效、机制清楚的中药产品,将为未来DN领域带来新的突破。

[参考文献]

- [1] 中华医学会. 临床诊疗指南: 肾脏病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 109.
- [2] 谯贻璞, 余学清. 肾内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 62.
- [3] Tessari P. Nitric oxide in the normal kidney and in patients with diabetic nephropathy[J]. *J Nephrol*, 2015, 28(3): 257-268.
- [4] Rane MJ, Song Y, Jin S, et al. Interplay between Akt and p38MAPK pathways in the regulation of renal tubular cell apoptosis associated with diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(1): 49-61.
- [5] Fang D, Guan H, Liu J, et al. Early intensive insulin therapy attenuates the p38 pathway in the renal cortex and indices of nephropathy in diabetic rats[J]. *Endocr J*, 2012, 59(1): 81-90.
- [6] Lee SJ, Kang JG, Ryu OH, et al. Effects of alpha-lipoic acid on transforming growth factor beta1-p38 mitogen-activated protein kinase-fibronectin pathway in diabetic nephropathy[J]. *Metabolism*, 2009, 58(5): 616-623.
- [7] Fang Y, Tian X, Bai S, et al. Autologous transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats by inhibiting oxidative stress, pro-inflammatory cytokines and the p38 MAPK signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(1): 85-92.
- [8] Lim AK, Tesch GH. Inflammation in diabetic nephropathy[J]. *Mediators of Inflammation*, 2012: 12.
- [9] Ko HM, Joo SH, Kim P, et al. Effects of Korean red ginseng extract on tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 expression in cultured rat primary astrocytes[J]. *Journal of Ginseng Research*, 2013, 37(4): 401-412.
- [10] Guan Z, Buckman SY, Pentland AP, et al. Induction of cyclooxygenase-2 by the activated MEKK1-SEK1/MKK4-p38 mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *J Biol Chem* 1998, 273(21): 12901-12908.
- [11] Kirsten A, Holz O, Talsinger R, et al. The p38 MAP kinase inhibitor dilmapi-mod ameliorates airway inflammation induced by ozone challenge in healthy volunteers[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(56): 2170.
- [12] O'Donoghue ML, Glaser R, Bch PEAB, et al. Rationale and design of the latitude-TIMI 60(losmapimod to inhibit p38 MAP kinase as a therapeutic target and modify outcomes after an acute coronary syndrome) trial[J]. *Am Heart J*, 2015, 169(5): 622-630.
- [13] Kim EH, Shim B, Kang S, et al. Anti-inflammatory effects of *Scutellaria baicalensis* extract via suppression of immune modulators and MAP kinase signaling molecules[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2009, 126(2): 320-331.
- [14] Tzeng TF, Liou SS, Chang CJ, et al. The ethanol extract of *Lonicera japonica* (Japanese honeysuckle) attenuates diabetic nephropathy by inhibiting p-38 MAPK activity in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Planta Med*, 2014, 80(2/3): 121-129.
- [15] 张晶晶, 吴永贵, 张培, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织p38MAPK磷酸化与NF-κB表达的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2008, 43(5): 534.
- [16] 董肇源, 刘慰华. 黄连素对高糖培养的大鼠肾小球系膜细胞FN及P38MAPK信号通路的影响[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(9): 1201-1205.
- [17] Wang JP, Huang HQ, Liu PQ, et al. Inhibition of phosphorylation of P38 MAPK involved in the protection of nephropathy by emodin in diabetic rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 553(1/3): 297.
- [18] 李学娟, 陈泽彬, 魏红, 等. 大黄素对高糖培养的GMC增殖、表达及P38MAPK的影响[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(2): 233-238.
- [19] 孙文. 三七总皂苷对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用及其对TGF-β1/p38MAPK信号通路影响的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [20] 李艳平, 保春华. 三七总皂苷通过阻断MAPK抑制糖尿病大鼠血管平滑肌细胞增殖[J]. *基础医学与临床*, 2007, 27(12): 1370-1372.

- [21] 宋纯东, 杨晓丽. 雷公藤多苷对早期糖尿病肾病大鼠肾组织 TGF- β /p38MAPK 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(12): 1348-1350.
- [22] 陈好利, 万毅刚, 赵青, 等. 糖尿病肾病肾组织炎症信号通路 P38MAPK 的调节机制及中药的干预作用[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2268-2272.
- [23] 向少伟, 王小琴, 唐庆. 肾安提取液对糖尿病小鼠肾脏 TGF- β 1 和 p38 MAPK 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(2): 314-316.
- [24] 李凤婷, 李梦, 耿建国. 固本通络汤对糖尿病肾病大鼠肾小管间质 p38 MAPK 表达的影响[J]. 首都医科大学学报, 2011, 32(6): 816-819.
- [25] 肖瑛, 石明隽, 桂华珍, 等. 丹芪合剂对糖尿病大鼠肾小管 p38 MAPK 表达的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2009, 34(4): 370-377.
- [26] 阳秋良. 通络方剂对糖尿病大鼠肾脏 P38MAPK-FN 通路的影响[D]. 上海: 第二军医大学, 2011.
- [27] 张铖, 李梦. 加味消渴康对糖尿病肾病大鼠丝裂原活化蛋白激酶 P38 及转化生长因子 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中医学报, 2012, 27(12): 1604-1606.
- [28] 宋纯东, 杨晓丽. 益肾活血方对糖尿病肾病大鼠肾组织中转化因子- β 1/P38 丝裂原活化蛋白激酶信号传导的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2012, 29(6): 691-694.
- [29] 乌格敦其其格, 赵宗江, 蒋玉凤, 等. 糖肾平胶囊对 STZ 诱导糖尿病肾病大鼠肾脏保护及其对 TGF- β 1/P38 MAPK 信号转导通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 1092.
- [30] 毛志敏, 万毅刚, 孙伟, 等. 黄葵胶囊抑制糖尿病肾病肾组织氧化应激和 P38MAPK 信号通路活性改善肾纤维化的作用和机制[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(21): 4110-4117.
- [31] Dambach DM. Potential adverse effects associated with inhibition of p38alpha/beta MAP kinases [J]. Curr Top Med Chem 2005, 5(10): 929-39.

(责任编辑: 冯天保)

浅析《内经知要》之治病求本思想及其在妇科的临床应用

梁齐桁, 简乐乐

广东省中医院, 广东 广州 510120

[关键词] 《内经知要》; 治病求本; 妇科

[中图分类号] R221.3

[文献标志码] B

[文章编号] 0256-7415 (2017) 05-0167-02

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.05.062

《内经知要》为明代医家李中梓所著, 其执简驭繁, 将《内经》按原文辑录, 内容分成两卷。上卷有道生、阴阳、色诊、脉诊、藏象 5 篇, 下卷有经络、治则和病能 3 篇, 两卷共计 8 篇。该书作为《内经》的入门书籍, 其内容简要, 条理清晰, 选录切要, 讲解明白, 且经注自成特点, 适于初习者使用, 故流传较广。其下卷治则篇的《阴阳应象大论》有言: “阴阳者, 天地之道也, 万物之纲纪, 变化之父母, 生杀之本始, 神明之府也, 治病必求其本”, 充分体现了治病求本的思想。今结合笔者对《内经知要》治病求本思想的学习体会, 同时结合妇科临床实践, 略抒管窥之见。

1 阴病治阳, 阳病治阴, 谨察阴阳所在而调之, 以平为期

《阴阳应象大论》提出了“阳病治阴, 阴病治阳”的原则, 阐明了如何解决阴阳的偏盛偏衰, 以达到平衡统一的目的。若阳盛是由阴虚而致的, 《至真要大论》说: “诸寒之而热者取之阴”, 是谓寒之不寒而无水也, 此阴亏火旺者可用六味地黄丸、左归饮, 正如王冰所说“壮水之主, 以制阳光”, 待阴液充足, 则亢阳自平。在妇科门诊上绝经前后诸症的病人此种症状常见, 根据此原则治病多可获效。如病阴盛是因阳衰所致的, 《至真要大论》云: “诸热之而寒者取之阳”, 治宜温阳补气, 即王冰谓“益火之源, 以消阴翳”, 则阴寒自平, 方如

[收稿日期] 2016-10-03

[作者简介] 梁齐桁 (1983-), 女, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗子宫内膜异位症。