

◆文献研究论著◆

黄芩素对糖尿病大鼠肾脏保护作用机制研究进展

何日明, 孙惠力, 杨曙东

广州中医药大学附属深圳中医院, 广东 深圳 518033

[关键词] 黄芩素; 糖尿病肾病 (DN); 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R587.2 [文献标识码] A [文章编号] 0256-7415 (2014) 01-0184-04

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病微血管常见并发症之一, 美国及西欧等国家统计资料表明 DN 已上升为终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)首位病因。目前, 我国 DN 发病率亦呈上升趋势。因此, 进一步探索其发病机制及开发新的防治 DN 的药物意义深远。黄芩为唇形科植物 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根, 味苦性寒, 具有清热燥湿、泻火解毒功效, 临床用于治疗呼吸道感染、急性菌痢、病毒性肝炎等。黄芩素是黄芩的主要活性成分之一, 具有抗炎、抗变态反应、抗氧化应激、抗肿瘤、抗血栓形成和保护肝脏、心脑血管、神经元等多种生物学作用^[1]。研究表明黄芩素对 DN 有一定的防治作用, 笔者就近年来国内外的研究现状作一综述。

1 黄芩素抗 DN 作用及机制

肾脏血流动力学异常及血糖过高引起的代谢改变为 DN 发生的关键, 最终导致肾小球系膜区细胞外基质(extracellular matrix, ECM)积聚、基底膜增厚、滤过屏障破坏直至肾小球硬化及肾小管萎缩和肾小管间质纤维化。黄芩素对糖尿病大鼠的肾脏保护作用主要体现在以下 7 方面。

1.1 抗氧化应激 在糖尿病状态下, 体内可通过多种途径发生氧化应激: 葡萄糖及糖基化蛋白质的自身氧化, 晚期糖基化终末产物(advanced glycation end

products, AGEs)与其受体的相互作用、多元醇通路的激活等都可产生大量的氧自由基, 这些氧自由基可直接或间接的导致肾脏损伤。研究表明活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)在 ECM 积聚中主要起信号传导作用^[2], 细胞内 ROS 的主要来源是还原型辅酶 (NADPH)氧化酶, 它可催化 O_2 产生 O_2^- , 后者可通过歧化生成 H_2O_2 , H_2O_2 能与 O_2^- 反应生成 $\cdot OH$, 上述系列反应使 ROS 增多。ROS 通过刺激转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、AGEs 的过度表达和产生, 激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)和有丝分裂原激活蛋白激酶 (Mitogen- Activated Protein Kinase, MAPK)等促使 DN 患者肾脏组织 ECM 积聚和发展。P22phox 和 P47phox 在 NADPH 氧化酶的活化中起重要作用。黄芩素一方面通过下调 P22phox 和 P47phox mRNA 的表达, 抑制 NADPH 氧化酶的活化, 减少氧自由基的产生^[3]; 另一方面通过提高抗氧化酶[超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)]的活性, 减少肾脏脂质过氧化物丙二醛(MDA)的形成, 增强氧自由基的清除^[4], 从而发挥其强大的抗氧化应激能力, 减轻氧化应激损伤, 发挥肾脏保护作用。

1.2 抑制 PKC 的激活 二乙酰甘油(diacylglycerol, DAG)-PKC 通路的活化在 DN 的发生发展中发挥重

[收稿日期] 2013-08-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (编号: 81202818)

[作者简介] 何日明 (1986-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药治疗肾脏疾病。

[通讯作者] 杨曙东, E-mail: kidney_2013@163.com。

要的作用,即长期高糖刺激,导致葡萄糖代谢所引起的3-磷酸甘油醛生成增多,DAG从头合成增加。DAG为PKC内源性激活剂,促使PKC移位到细胞膜而被激活。PKC激活在高糖导致的肾小球系膜细胞及肾小管上皮细胞过度合成ECM及TGF- β_1 中起着举足轻重的作用。Smad蛋白是TGF- β_1 家族信号从受体到核的细胞内转导分子,TGF- β_1 /Smad信号转导通路在肾纤维化的发生发展中起重要作用^[5]。实验结果表明,黄芩素能通过抑制PKC的活性使得高糖环境下近端肾小管细胞胶原蛋白、纤连蛋白及TGF- β_1 基因及蛋白表达抑制,能使上述基因的表达水平分别下降55%、51%、46%^[6]。王文玉等^[7]发现黄芩素可显著降低肾组织中TGF- β_1 和Smad-2的蛋白表达,这表明黄芩素能通过抑制PKC的激活对延缓DN的进展有一定作用。

1.3 抑制多元醇通路的激活 胰岛素分泌异常或胰岛素抵抗,己糖激酶活性降低,血糖增高,胞内葡萄糖超负荷,刺激糖代谢旁路的醛糖还原酶激活,将细胞内过高的葡萄糖转变为山梨醇,再经脱氢酶转变为果糖。这些多元醇不能透过细胞膜,在细胞内积聚,使细胞渗透压升高,导致细胞功能障碍;多元醇可抑制K⁺-Na⁺-ATP酶,加重细胞功能障碍。若发生在肾脏,则产生肾小球渗出增加,肾小管肿胀、变性,出现蛋白尿、血尿,最后因尿毒症死亡。付明耀^[8]研究证实,黄芩素可显著降低链脲霉素糖尿病模型大鼠的山梨醇水平,表明其对肾脏有一定的保护作用。

1.4 抑制炎症介质 大量实验和临床研究提示糖尿病多存在炎症细胞浸润和细胞因子、炎症介质水平上升^[9~10]。Tuttle KR^[11]提出DN是一种由代谢紊乱引起的炎症性疾病。有研究证实糖尿病大鼠肾脏内炎症因子细胞间黏附分子1(ICAM-1)、E-selectin表达上调,表明糖尿病大鼠肾脏内确实存在炎症反应的激活。肾组织单核细胞浸润是炎症反应的中心环节,外周单核细胞向组织内的迁移有多种细胞因子参与。ICAM-1是促进白细胞浸润,使其牢固附着并通过内皮的主要黏附分子。E-selectin可介导内皮细胞与单核/巨噬细胞和淋巴细胞的黏附,有助于这些炎症细胞游走到肾小球,产生一系列的细胞因子参与糖尿病微血管病变的发生发展^[12]。孙惠力、李顺民等^[13~14]研究发现,黄芩素可显著降低糖尿病大鼠肾小球内炎症介质ICAM-1和E-selectin的表达,改善肾脏病理

变化,减少蛋白尿的生成,提示黄芩素可能直接或间接通过抑制肾脏内炎症介质ICAM-1和E-selectin的高表达,进而减轻肾脏损伤,保护肾脏。

1.5 降低血压 肽类激素血管紧张素(Peptide hormone angiotensin, Ang)是一种强力血管收缩剂,能够导致全身和肾小球局部高血压,从而促进肾脏疾病的发展,其增压作用部分是通过脂氧合酶(lipoxygenase, LO)来实现的。LO途径是花生四烯酸代谢途径之一,在实验性糖尿病大鼠模型中,高血糖能够刺激肾小球系膜细胞的12-脂加氧酶(12-LO)表达增加^[15]。黄芩素是12-LO的特异性抑制剂,能拮抗Ang引起的血压升高,减轻肾小球高压、高灌注、高滤过,但不影响正常大鼠的血压,只对高血压大鼠的血压有降低作用^[16];另外,黄芩素对高糖条件下平滑肌细胞的增殖有抑制作用,可阻止因血管内腔减小导致的高血压^[17];同时还能抑制糖尿病大鼠肾脏ECM的增生^[18],从而延缓DN进展。

1.6 改善肾脏微循环 高血糖能使肾小球基膜中蛋白质发生糖基化,引起基膜蛋白沉淀,毛细血管基底膜增厚。基膜中纤维联结蛋白质糖化,使正常的胶原纤维之间的联结减少,造成肾小球滤过膜的孔径增大;红细胞膜蛋白质糖基化,使其携氧能力下降,变形能力降低,进一步导致肾脏微血管内缺氧及内皮损伤,引发微血管病变。在DN患者中,血浆内皮细胞黏附分子1(SLAM-1)和ICAM-1浓度明显升高。Clausen P^[19]检测了黄芩的9种黄酮类化合物对白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在体外培养的人脐静脉内皮细胞诱导的黏附分子的表达影响,发现黄芩素可以抑制IL-1和TNF- α 诱导的SLAM-1和ICAM-1的表达,进而改善肾脏微血管内缺氧及内皮损伤,保护肾脏。

1.7 降低血脂水平 脂代谢紊乱是DN肾脏损害的一个加重因素。在实验性糖尿病模型中,可发现大量脂质在肾小球沉积,并与肾小球损害程度相一致,提示脂代谢紊乱是DN损伤的一个独立因素。彭蕾等^[20]发现黄芩素(100 mg/kg·d)灌胃4周能明显降低高脂血症性脂肪肝大鼠的血清胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白,升高血清高密度脂蛋白浓度,对大鼠脂肪组织的脂解也有抑制作用。

2 展望

尽管目前国内外对DN的病因病理进行了较深入

的研究,并针对相关调控基因研发了大量新药,但大部分研究仍停留在动物基础研究上,并未广泛应用于临床。黄芩素是黄芩的有效成分之一,可通过抗氧化应激、抑制 PKC 及多元醇通路的激活、抑制炎症介质、降压、降脂等途径拮抗高血糖所导致的代谢紊乱,起到肾脏保护作用。研究表明,肾组织细胞凋亡在糖尿病蛋白尿形成期和病情进展中发挥重要作用^[21]; DN 肾组织存在异常的代谢因素和血流动力学因素(高糖、糖基化终产物、Ang、氧化应激、炎症反应,以及血流动力学导致机械张力改变等),可诱发足细胞和肾小管上皮细胞凋亡^[22]。糖尿病肾组织细胞凋亡的病理生理机制涉及复杂的凋亡因子网络和信号通路,至今仍缺乏有效的干预靶点抑制细胞凋亡。内质网应激是诱导细胞凋亡的上游事件,PERK 是内质网应激重要信号通路之一,PERK-CHOP 信号通路活化在肾脏疾病中发挥促凋亡作用。Li-Weber M^[23]研究发现,黄芩素在非肿瘤组织中表现抗凋亡活性,本课题组前期研究表明,黄芩素可以通过减少肾组织内炎症、纤维化而保护肾脏,而炎症、纤维化等均与细胞凋亡密切相关^[13~14]。若能证实黄芩素在肾脏内发挥其抗凋亡作用,则能为中草药的药效提供实验依据,为该病的防治研发新药。

[参考文献]

- [1] 许文杰,丁启龙. 黄芩素的药理学研究进展[J]. 江苏药学与临床研究, 2006, 14(2): 103- 106.
- [2] Li JM, Shah AM. ROS generation by nonphagocytic NADPH oxidase: potential relevance in diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(8 Suppl 3): S221- 226.
- [3] 吴泽成,刘慎微,尹超. 黄芩素对 2 型糖尿病大鼠肾组织氧化应激的影响及其作用机制[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(10): 1566- 1570.
- [4] 陈丽,刘晓城. 黄芩对糖尿病大鼠肾脏病变的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(6): 433- 437.
- [5] Schiffer M, von Gersdorff G, Bitzer M, et al. Smad proteins and transforming growth factor- β signaling[J]. Kidney Int, 2000, 58: 45- 52.
- [6] 沈雯,陆福明,顾勇,等. 黄芩素对高糖诱导近端肾小管上皮细胞外基质及转化生长因子 β 1 表达的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2003, 19(3): 173- 176.
- [7] 王文玉,郭孜,孙淑军,等. 黄芩素对大鼠肾间质纤维化的干预作用及对肾组织中 TGF- β 1 和 Smad-2 表达的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(3): 383- 385.
- [8] 付明耀. 黄芩素对糖尿病神经合并症的影响[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2006, 23(2): 263- 364.
- [9] Williams MD, Nadler JL. Inflammatory mechanisms of diabetic complications [J]. Curr Diab Rep, 2007 (7): 242- 248.
- [10] Mensah- Brown EP, Obineche EN, Galadari S, et al. Streptozotocin- induced diabetic nephropathy in rats: the role of inflammatory cytokines [J]. Cytokine, 2005, 31(3): 180- 190.
- [11] Tuttle KR. Linking metabolism and immunology: diabetic nephropathy is an inflammatory disease[J]. Am J Kidney Soc Nephrol, 2005, 16(6): 1537- 1538.
- [12] Elhadd TA, Kennedy G, McLaren M, et al. Elevated levels of soluble E- selectin in diabetic patients with severe symptomatic peripheral arterial occlusive disease requiring angioplasty. A possible role in diabetic vascular disease? [J]. Int Angiol, 2000, 19(2): 171- 175.
- [13] 孙惠力,李顺民,邵牧民,等. 黄芩素对糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 临床肾脏病杂志, 2009, 9(11): 518- 520.
- [14] 李顺民,孙惠力,邵牧民,等. 黄芩素对糖尿病大鼠肾组织 ICAM-1 和 E- selectin 表达的影响[C]// 第 10 届全国中西医结合肾脏病学术会议论文集. 2009: 230- 235.
- [15] Kang SW, Adler S, Nast C, et al. 12- lipoxygenase is increase in glucose- stimulated mesangial cells and in experimental diabetic nephropathy [J]. Kidney Int, 2001, 59(4): 1354- 1362.
- [16] 益文杰,张丽敏,佟继铭. 黄芩茎叶总黄酮对正常及肾动脉狭窄模型大鼠血压的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 10(31): 179- 182.
- [17] Chen M, Yang ZD, Smtth KM, et al. Activation of 12- lipoxygenase in proinflammatory cytokine- mediated beta cell toxicity [J]. Diabetologia, 2005, 48 (3): 486- 495.
- [18] 吴泽成,刘慎微,董骏武,等. 12- 脂氧合酶抑制剂黄芩素对 2 型糖尿病大鼠肾脏细胞外基质的影响及机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(2): 116- 119.
- [19] Clausen P, Jacobsen P, Bossing K, et al. Plasma concentrations of VCAM-1 and ICAM-1 are elevated in patients with Type1 diabetes mellitus with micralbuminuria and overt nephropathy [J]. Diabetic Med, 2005, 22(12): 1805- 1812.

2000, 17(9): 644- 649.

[20] 彭蕾, 顾振纶, 薛仁宇, 等. 黄芩素对大鼠高脂血症性脂肪肝的防治作用研究[J]. 中成药, 2011, 33(3): 414- 418.

[21] Verzola D, Gandolfo MT, Fenario F, et al. Apoptosis in the kidneys of patients with type diabetic nephropathy [J]. Kidney Int, 2007, 72(10): 1262-1272.

[22] Sanchez- Nino MD, Benito- Martin A, Ortiz A. New paradigms in cell death in human diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2010, 78(8): 737- 744.

[23] Li- Weber M. New therapeutic aspects of flavones : the anticancer properties of Scutellaria and its main active constituents Wogonin , Baicalein and Baicalin[J]. Cancer Treat Rev, 2009, 35(1): 57- 68.

(责任编辑：马力)

中医药抗心肌缺血治疗研究进展

吴德跃, 林辉, 周玖瑶

广州中医药大学, 广东 广州 510006

[关键词] 心肌缺血; 心血管疾病; 中医药; 综述

[中图分类号] R542.2 [文献标识码] A [文章编号] 0256- 7415 (2014) 01- 0187- 04

现代医学认为, 心肌缺血是由心脏的血液灌注减少, 导致心脏的供氧减少, 心肌能量代谢不正常, 不能支持心脏正常工作的一种病理状态^[1]。临床数据显示, 引起心肌缺血最主要、最常见的病是冠心病, 心肌缺血是冠心病最基本的病理生理过程。目前, 心肌缺血疾病的治疗最主要的还是通过药物治疗, 其中, 中医药在心血管疾病的预防及治疗中占据重要的地位, 笔者以部分常用中药为例, 对近年来抗心肌缺血的几种主要的单味药及成分和方剂做一个综述。

1 单味药及其成分方面研究

研究表明, 许多中药含有的皂苷、黄酮、生物碱等化合物具有较好的抗心肌缺血的药理活性, 这些成分通过不同的作用机制, 来达到保护心肌的功能, 对研究和开发抗心肌缺血的中药具有广阔的前景^[2-3]。

1.1 皂苷类

1.1.1 人参皂苷 研究发现, 人参皂苷 Rg1 可促进

大鼠急性缺血心肌血管再生, 对急性心肌缺血大鼠具有保护作用。一方面, 人参皂苷 Rg1 可促进大鼠急性心肌缺血模型心肌的血管生成, 其分子机制可能是通过激活内皮生长因子(VEGF)作用于 VEGFR1、VEGFR2, 通过 Akt 及一氧化氮(NO)信号转导通路而实现; 另一方面, 人参皂苷 Rg1 可增加大鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH- Px)的活力, 降低丙二醛(MDA)的含量, 通过抗氧化作用而发挥对缺血心肌的保护作用^[4]。

1.1.2 绞股蓝总苷 绞股蓝总苷能显著提高心肌 GSH- Px 活性, 使 GSH- Px/MDA 比值显著升高, 机体抗氧化能力有所提高, 使产生的氧自由基得到及时的清除, 可阻止脂质过氧化反应, 使心肌 MDA 含量降低, 心肌细胞线粒体膜流动性维持正常状态, 心肌超微结构明显得到保护^[5]。

1.1.3 蒺藜皂苷 研究资料表明, 蒺藜皂苷可明显

[收稿日期] 2013-5-28

[基金项目] 广州市科技计划项目 (编号: 12A402032071)

[作者简介] 吴德跃 (1990-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中药有效部位研究与开发。

[通讯作者] 林辉, E-mail: linhuijwc@126.com。