

肾纤维化络病实质及辨治探讨

钟建*, 赵宁博

(广西中医药大学第一临床医学院, 广西 南宁 530023)

摘要:对肾纤维化络病实质进行论述,并探讨相应的中医治疗策略。认为周细胞-内皮细胞对话失控致肾脏纤维化(RIF)机制与中医久病入络致癥积形成的病机存在关联性,二者具有同样的生物学基础;提出扶助正气和祛邪通络是中医药治疗 RIF 久病入络的重要策略。

关键词:肾纤维化;周细胞;络病

中图分类号:R259.921

文献标志码:A

文章编号:1672-0482(2014)06-0510-03

Pathogenesis and Syndrome Differentiation of Renal Fibrosis Collateral Disease

ZHONG Jian*, ZHAO Ning-bo

(The First Medical College, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, 530023, China)

ABSTRACT: This paper is to discuss the pathogenesis and etiology of renal fibrosis belonging to collateral diseases in TCM based on pericyte-myofibroblast hypothesis and to explore corresponding Chinese medicine treatment strategies. The author believes there is correlation between the mechanism of renal fibrosis (RIF) due to disorder in communicating between pericytes and myofibroblast and pathogenesis of stasis due to a long disease course and invasion to collaterals, which may have the same biological basis. This paper suggested reinforcing healthy qi, removing pathogenic factors and soothing collaterals are important strategies of Chinese medicine for treatment of RIF.

KEY WORDS: renal fibrosis; pericyte; collateral disease

肾脏纤维化(Renal interstitial fibrosis, RIF)是慢性肾脏疾病(Chronic kidney disease, CKD)包括原发性、继发性肾小球疾病,肾小管、间质及血管疾病以及肾脏移植慢性排斥性病变发展至终末期肾脏病(End stage renal disease, ESRD)的最后共同通路,其主要病理特征为炎症细胞浸润、小管萎缩,毛细血管丢失和大量细胞外基质成分积聚。肌成纤维细胞被认为是 CKD 产生胞外基质的主要细胞,它生成并沉积病理性细胞外基质Ⅲ型(PC-Ⅲ)和Ⅳ型胶原(Col-Ⅳ),导致不可逆的纤维化和器官功能障碍。

1 肾纤维化络病理论基础

络病学说莫基于《内经》,并经后世不断发展。《医门法律》云:“十二经生十二络,十二络生一百八十系络,系络生一百八十缠络,缠络生三万四千孙络”^[1],形象地描述了经、络、系络、缠络、孙络等结构

特点。《临证指南医案》中提出“久病入络”,并提出“初为气结在经,久则血伤入络”之说,极大完善和发展了络病学理论,并将其广泛运用于临床各种疾病的辨证论治中,影响至为深远。近年来,有学者基于“三维立体网络系统”的络病学研究认为:脉络既是经脉系统中以运行血液为主要功能的网络,又是维持血液运行的心(肺)-血-脉循环系统的重要组成部分,从“脉”分出的遍布全身的脉络与现代医学中小血管、微血管包括微循环具有高度相关性^[2]。随着脉络不断分支,络体越来越细窄迂曲,呈现立体网状分布于全身。络分阴阳,循行表里,循行于皮肤和体表黏膜的脉络称为阳络,散于脏腑区域的脉络称为阴络,根据其分布区域的不同,可分为心络、肝络、肾络、肺络、脾络、胃络、脑络等,成为五脏六腑结构与功能的有机组成部分。由于络体细窄,呈网状分布于人体,这一特点为深入研究络病的病理实质,建立

收稿日期:2014-06-24;修稿日期:2014-10-10

基金项目:国家自然科学基金(81360536);广西自然科学基金青年基金(2010GXNSFB013073,2012GXNSFAA239007)

作者简介:钟建(1975—),男,广西苍梧人,广西中医药大学副教授。*通信作者:zhongjian@medmail.com.cn

在客观科学依据基础上的络病诊断标准提供了有利条件,也为与现代医学相结合创建新的络病病机学说奠定了基础^[3]。

2 肾纤维化络病病理过程及结局

在 RIF 中,由于气虚、水湿、浊毒等病理因素的影响,络脉气血运行失常(络气郁滞、络血瘀滞),导致络脉瘀阻,日久化生痰瘀浊毒,甚或形成癥积,最终可致肾络完全性闭塞。诚如叶天士所言,“久发频发之恙,必伤及络。络乃聚血之所,久病必瘀闭。”^[4] 络脉瘀塞与癥积二者互为恶性循环,最终导致肾主水、肾关开阖启闭等重要功能失常甚至完全丧失,患者出现水肿、小便混浊、尿少、尿闭等诸多症状;日积月累,终致肾中阴阳气血衰败,功能尽失,尿毒症由此形成。

3 肾纤维化络病的实质

3.1 周细胞-肌成纤维细胞假说

周细胞(Pericyte, PC)是指镶嵌于微血管基底膜,与内皮细胞(Endothelial cells, EC)有着特异局部联系的一类细胞,其主要位于微血管内皮细胞基底膜侧,具有许多细胞质突起,与内皮细胞的基底膜形成棒-穴样接触(Peg and socket junctions),其内含有缝隙连接、紧密连接和黏附连接。通过这些连接,1个周细胞能与多个内皮细胞发生信号交互对话,从而对微血管的形态及功能发挥重要影响^[5]。新近研究证实,周细胞不仅在调节微血管新生、成熟和重塑中发挥着重要作用,而且还是肾纤维化过程中肌成纤维细胞的主要来源^[6]。研究发现,肾脏在各种损伤因素(如缺血、中毒等)的刺激下,周细胞与内皮细胞发生分离,导致微血管系统的稳定性降低,最终导致肾小管周微血管网减少和出现严重缺血/缺氧损伤^[7]。研究还证实,人体肾脏以外其它器官的血管系统在缺乏周细胞时,也表现出稳定性降低、易于形成动脉瘤,并可导致组织缺氧,促进纤维化的形成^[8]。在 RIF 中,周细胞迁徙至肾小管间质,转化成为肌成纤维细胞,这一机制成为 RIF 启动和形成的关键。因此在持续的 CKD 病变中,周细胞一方面通过复杂的信号转化机制,活化并形成肌成纤维细胞,导致 ECM 沉积,启动纤维化进程;另一方面周细胞通过与内皮细胞的解离,导致肾小管周微血管网的持续损伤和减少,从而促进和加重肾脏的缺血/缺氧损伤。由此可见,周细胞-内皮细胞对话在 RIF 和肾脏微循环损伤中均扮演极其重要的角色。随着研究的不断深入,周细胞-肌成纤维细胞假

说,对进一步阐明 RIF 和其它组织器官的纤维化机制具有重要价值。

从中医络病理论与现代医学周细胞-肌成纤维化细胞假说比较中可以发现,尽管中、西医对人体疾病认识基于两种不同的理论体系,但从生物学角度上看,二者均是基于对人体生理、病理现象的科学观察及过程推测,且二者在微循环(络病)病理基础及纤维化(癥积)结局方面均十分相似。因此通过比较可以认为,病邪入络-络脉瘀塞-癥积形成的 RIF 病机与损伤因子一周细胞向肌成纤维细胞转化-微血管网持续损伤-肾纤维化二者间存在高度相似性和相关性。

3.2 基于周细胞-肌成纤维细胞假说的络病现代分子生物学机制

目前,有关周细胞-内皮细胞失调,导致肌成纤维细胞形成的相关分子信号通路尚不明确。新近研究表明,VEGF、PDGF 信号通路可能是介导的两条主要信号通路。Lin 等首先研究了 VEGF 受体信号通路和 PDGF 受体信号通路在肾脏周细胞-内皮细胞交互对话中的作用^[9]。研究者们分别通过阻断 VEGFR2、PDGFR- β 的可溶性胞外区域来阻断内皮细胞 VEGFR2、PDGFR- β 信号通路,结果显示阻断任何一种信号通路后都可减弱肾脏纤维化和炎症巨噬细胞的募集,限制周细胞的增殖和与毛细血管的分离,且 VEGFR2 的阻断对于防止周细胞分化为肌成纤维细胞有着更为明显的作用。随后 Chen 等的研究证实,阻断单侧输尿管结扎动物模型(UUO)或缺血再灌注损伤动物模型(IRI)中 PDGFR- α 和 PDGFR- β 信号通路可有效防止周细胞的分离、炎症、纤维化和微血管减少。该研究发现,体内 PDGFR 信号通路对于 α -SMA 的表达和肌成纤维细胞的分化发挥着重要作用,而使用抗 PDGFR 抗体可显著降低 UUO 模型肾脏中 α -SMA + 肌成纤维细胞的数量。同时进行的体外实验发现,培养的周细胞在 TGF- β 1 的刺激下可使 α -SMA 的表达增加。使用小分子抑制剂伊马替尼(imatinib)抑制周细胞中 PDGFR 酪氨酸激酶活性后,可明显减弱肾脏纤维化^[10]。由此可推测:TGF- β 1 通过介导 PDGFR 信号通路的活化,导致周细胞进行性增殖并分化为肌成纤维细胞,从而在体内肾纤维化过程中发挥重要作用。

脉络逐层细分遍布全身的结构特点,与现代医学大血管-中小血管-微血管-微循环的认识基本一

致,借助于现代医学周细胞-成纤维细胞假说,以周细胞-内皮细胞信号失调导致周细胞向肌成纤维细胞转化机制作为研究切入点,从分子水平揭示 RIF 久病入络的实质,不仅深化了中医对 RIF 的病理机制的理解和认识,还为中西医结合研究络病理论开辟了极具深度的研究领域。

4 肾纤维化络病的治疗策略

尽管肾纤维化久病入络病证的原始病因及临床表现各异,但虚与瘀是其病理改变的两个关键环节。因此,扶助正气与祛邪通络便成为 RIF 久病入络的基本治疗原则。

4.1 扶助正气为治疗络病的根本

正气不足是导致 RIF 久病入络的起始内因。根据正气不足的病机,又可以分为两个方面,其一是益气,脾为气血生化之源,肾为藏气之根,故补脾益肾,是恢复气化的根本所在。气化恢复,络中气血运行方能畅行无滞,络中湿、瘀、痰、毒等病邪方能逐步祛除。其二是养血,气血皆运行于络脉,气血旺盛则络脉方能充盈,此乃防治病邪入络的基本前提。养血除补益脾气之外,还要重视填补肾精。肾为先天之本,内藏精元,精血同源互化。故肾病日久,精损及血,可致血虚脉弱,病邪极易入侵络脉。

4.2 祛邪通络为治疗络病的重要方法

气血亏虚是久病入络发生的内因,而瘀血、痰湿、浊毒则是络脉病变的病理产物。脾肾亏虚,失于运化蒸腾,致水湿内聚,湿浊内阻,日久而渐化为浊毒,最终致浊毒深入血络,导致肾脏功能的减退和丧失。因此有学者认为,肾络病证的治疗根本在于保持络脉通畅。所谓络以通为用,即采取入络药物,调整络病病理状态,以利气血运行功能的恢复;并认为肾络病证治疗的前提是筛选通络药物,研究配伍规律^[11]。针对肾脏病理因素多以风邪、水湿、痰浊、血瘀等为患的特点,制定如祛风通络、祛湿通络、化痰通络、活血通络等多种通络之法,可选择具有辛温通络、辛润通络、辛香通络等功用的药物。

参考文献:

[1] 喻昌. 医门法律[M]. 北京:中医古籍出版社,2002:16.

Yu C. Law in medicine[M]. Beijing: People's health publishing house,2006:16.

[2] 吴以岭. 络论[M]. 北京:中国科学技术出版社,2010:2-3.

Wu YL. On vessels and collaterals[M]. Beijing: China science and technology press,2010:2-3.

[3] 吴以岭. 络病病机特点与病机变化[J]. 疑难病杂志,2004, 3(5): 282-284.

Wu YL. Characters and changes of pathological mechanism in patients with collateral disease[J]. J Diffc Compl Cases,2004, 3(5):282-284.

[4] 潘华信,朱伟常. 叶天士医案大全[M]. 上海:上海中医药大学出版社,1997:644.

Pan HX, Zhu WC. Clinical cases of Ye Tianshi[M]. Shanghai: Shanghai university of Chinese medicine press,1997:644.

[5] 许伯凯,陈建伟,郑雅媛,等. 血管发生及其与神经发生之间联系的研究进展[J]. 东南大学学报:医学版,2012, 31(6):763-767.

Xu BK, Chen JW, Zheng YY, et al. Research progress in relationship between occurrence and neurogenesis of blood vessels [J]. J Southeast Univ Sci Edit, 2012, 31(6): 763-767.

[6] Schrimpf C, Duffield JS. Mechanisms of fibrosis: the role of the pericyte[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011, 20(3): 297-305.

[7] Fligny C, Duffield JS. Activation of pericytes: recent insights into kidney fibrosis and microvascular rarefaction[J]. Curr Opin Rheumatol, 2013, 25(1): 78-86.

[8] Peppiatt-Wildman CM. The evolving role of renal pericytes[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2013, 22(1): 10-16.

[9] Lin SL, Chang FC, Schrimpf C, et al. Targeting endothelium-pericyte cross talk by inhibiting VEGF receptor signaling attenuates kidney microvascular rarefaction and fibrosis[J]. Am J Pathol, 2011, 178(2): 911-923.

[10] Chen YT, Chang FC, Wu CF, et al. Platelet-derived growth factor receptor signaling activates pericyte-myofibroblast transition in obstructive and post-ischemic kidney fibrosis[J]. Kidney Int, 2011, 80(11): 1170-1181.

[11] 曹式丽,王宁. 肾络病证的核心特征与临床药物筛选原则[J]. 天津中医药,2007, 24(6):486-488.

Cao SL, Wang N. The key characteristic of the kidney collateral syndrome and the clinic principles in selection of drugs[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2007, 24(6): 486-488.

(编辑:范欣生)