

综 述

冬虫夏草防治肾脏病实验研究进展

刘宏伟¹ 林艺章²**主题词** 肾疾病/预防和控制 冬虫夏草/治疗应用

冬虫夏草(以下简称虫草)是我国传统名贵中药材,具有保肺益肾、补益抗衰等功效。自80年代初临床用于治疗肾脏病以来,引起了肾脏病学界的极大关注。本文就近年来有关虫草防治肾脏病的实验研究进展作一综述。

1 对实验性肾炎的防治作用

任青等^[1]报道用抗FXIA抗体复制大鼠被动性Heymann肾炎模型,观察结果提示无论是在造模前还是造模后,开始给予虫草均能降低该模型大鼠的蛋白尿和血肌酐含量,并可减轻肾脏的组织病理改变,特别是造模前开始给药效果更显著。李子龙等报道对被动性Heymann肾炎大鼠模型,早期应用虫草可以改变膜性肾炎的病理过程,24小时尿蛋白定量明显少于对照组。早期应用虫草后,可见兔IgG、大鼠IgG、C₃在肾小球毛细血管壁的分布明显少于对照组。提示早期用药可以干扰原位免疫复合物形成。同时通过电镜观察肾小球上皮免疫复合物及肾小球基膜负电荷分布规律,显示虫草可使肾小球基膜负电荷屏障得以保存,减少负电荷的丢失和/或排列紊乱,从而使尿蛋白减轻。廖立生等报道复方虫草散对脂多糖诱导的小鼠系膜增生性肾炎具有良好的治疗作用,认为其作用可能主要是通过体液免疫的调节而实现的。

2 对慢性肾衰(CRF)的防治作用

陈梅芳等^[2]运用5/6肾切除所致大鼠CRF模型,观察了虫草与海藻、莪术相互配伍的治疗作用,结果提示虫草具有降低尿蛋白、血肌酐和尿素氮的作用,而且残余肾单位肾小球的病理变化也有所减轻。程庆琰等^[3]观察了虫草对5/6肾切除CRF大鼠的治疗作用,结果表明虫草可以明显降低BUN和Scr水平,抑制肾小球的代偿性肥大,明显减轻肾脏的病理改变,尤其是对肾小管间质病变具有较明显的防治作用。虫草阻抑

肾小球肥大的作用可能是通过保护肾小管,从而减轻肾小球内压力而实现的。进一步研究^[4]证实虫草还能降低本模型大鼠的死亡率,改善贫血状况,增强淋巴细胞转化率,促进淋巴细胞对IL-2的吸收率,从而改善大鼠细胞免疫功能,延缓肾功能不全的进展。马济民等通过实验研究提示人工虫草醇提物能有效地减慢肾大部切除后肾小球硬化的发生发展,但不能完全阻止肾小球硬化的最终进展,侯积寿等报道人工虫草醇提物能缓解本模型的氮质血症,减轻蛋白尿,纠正脂质代谢紊乱,促进肝脏蛋白合成,改善贫血,延缓CRF的进展速度,刘强等认为虫草可能通过补充CRF缺乏的必需氨基酸,特别是支链氨基酸,纠正细胞内外的氨基酸代谢紊乱,抑制肌蛋白“净分解”,促进肝脏的蛋白质合成,从而改善蛋白更新,缓解氮质血症。

3 对药物肾毒性损伤的保护作用

氨基糖甙(AG)肾毒性损伤是临床上经常遇到的问题,目前国际上对此除严格掌握适应症外,别无他策,而一系列研究证实虫草对AG肾毒性损伤有明显的保护作用。如黎磊石等^[5]给大鼠预防性灌服虫草水提液,然后使用卡那霉素造成急性肾衰,结果其肾功能损害程度较对照组轻,尿蛋白量也较少,死亡率降低,而且肾功能及肾组织损伤的恢复加速。表明虫草对卡那霉素肾毒性损害有良好的预防作用。虫草还可减轻庆大霉素的肾毒性损害,使尿NAG酶、溶菌酶排泄减少,并延迟蛋白尿的出现,从而减轻肾功能损害,而且虫草的这些作用明显优于异搏定。郑丰等^[6,7]认为其机制可能与其减轻肾小管细胞溶酶体毒性损伤,保护细胞膜Na⁺-K⁺-ATP酶和减少细胞脂质过氧化的作用有关。进一步研究认为,虫草能对抗庆大霉素引起的大鼠肾皮质溶酶体AP活性及肾皮质钙含量增加,提高肾皮质Na⁺-K⁺-ATP酶活力,并且降低肾皮质匀浆丙二醛含量,有抗脂质过氧化作用。田劲等^[8]报道虫草能提高用庆大霉素后大鼠离体灌注肾的氧耗量、菊粉清除率和K⁺重吸收分数。揭示虫草可以改善肾脏的代谢及转运机能,有利于受损细胞的修复。郑丰等^[9]报道人工虫草对庆大霉素所致大鼠急性肾毒性损伤有保

1 中国中医研究院研究生部,北京西苑(100091)

2 福建省东山县医院

收稿日期:1995-12-14

护作用, 研究结果提示人工虫草组大鼠 NAG 酶基本保持正常, 肾小管保钠功能相对完好, 肾小球滤过率保持在较高水平, 平均动脉压接近正常, 其机制很可能是通过促进损伤、坏死后的肾小管细胞修复再生而起治疗作用。庆大霉素加人工虫草组血药浓度及肾皮质药物浓度与庆大霉素组无明显差异, 提示人工虫草可能不是通过影响庆大霉素的转运而起作用, 因为虫草并不影响庆大霉素的药理效应, 梁兰青等^[10]报道服用虫草的大鼠在庆大霉素肾毒性损伤后尿及肾组织中表皮生长因子(EGF)升高明显, 高峰出现早、持续时间短、小管细胞修复早且修复快, 表明虫草可以促进肾内 EGF 的产生, 从而加速肾小管细胞的再生与修复, 加快肾功能的恢复, 庄永泽等^[11]观察发现庆大霉素所致急性肾衰对第 4 至第 12 天肾组织 EGF 前体 mRNA 表达明显减少, 肾皮质、髓质 EGF 阳性小管上皮细胞数增加。皮质、髓质 EGF 受体含量分别平均增加 7.3~14.6 和 3.1~4.6 倍, 但尿 EGF 排出量并无明显减少, 恢复期尿 EGF 显著增加。虫草能增加第 4 天 EGF 前体 mRNA 表达, 第 4 至第 12 天肾皮质 EGF 含量, 第 7 天尿 EGF 排出量, 而不影响 EGF 受体数目, 该结果表明虫草可能通过增加肾组织 EGF 前体 mRNA 表达, 促进 EGF 合成, 从而促进小管上皮细胞增殖。通过此分子生物学机理加速小管再生修复和急性肾衰的恢复。

环孢素(CsA)无论其急性或慢性毒性, 其结果都是使肾功能受损, 因此 CsA 的临床应用受到了限制, 并成为医学界共同关心的课题。为此, 许多学者开展了虫草对 CsA 肾毒性的防治作用研究, 如郑丰等研究认为虫草可部分拮抗 CsA 对肾脏血液动力学的影响, 特别是使尿量保持在较高水平, 具有对抗 CsA 肾毒性的作用。赵学智等^[12]报道虫草对 CsA 引起的大鼠肾脏病理损害有改善作用。急性实验第 15 天光镜观察示 CsA 组大鼠近曲管上皮细胞大量均一性空泡变性、坏死, 细胞崩解脱落; 电镜见线粒体严重肿胀, 形态异常。而虫草组大鼠上述改变较轻。微机定量分析表明, CsA 组近、远曲管细胞截面积较虫草组小。慢性实验可见不同取材时间 CsA 组 90% 近曲管均有空泡变性及坏死, 同时有间质水肿、轻度纤维化, 电镜下可见线粒体不同程度缩小、变形; 虫草组线粒体形态基本正常。组织定量分析显示在不同实验时间 CsA 组近、远曲管面积及肾小球相对面积较虫草组小, 而间质面积较虫草组为大, 随实验时间的延长这种差异愈加明显, 赵学智等^[13]进一步研究了虫草对 CsA 慢性肾毒性大鼠整体肾功能及尿酶改变的影响, 结果表明, 虫草对 CsA 所致的肾脏缺血、缺氧损伤具有明显保护作用, 对肾脏血流动力学的

异常亦有部分改善作用, 此外, 赵学智等^[14]还利用离体灌注肾(IPK)技术从器官水平证明虫草对不同实验时期 CsA 肾毒性所致的 GFR 下降、肾灌注阻力增加、灌注流量下降及离子转运异常有不同程度的改善作用。

4 对缺血性肾损伤的保护作用

缺血、缺氧对肾脏的损伤日益受到人们的重视。廖洪军等^[15]报道虫草对缺血性急性肾功能衰竭大鼠血清和肾皮质脂质过氧化物有降低作用。进一步研究发现虫草可减轻实验性缺血性急性肾衰大鼠肾皮质线粒体钙离子内流和保护 ATP 酶的活性, 从而改善肾功能。其机制可能与保护线粒体膜 ATP 酶、改善线粒体能量代谢有关。杨俊伟等^[16]利用 IPK 技术观察了虫草对大鼠肾脏冷缺血 24 小时的保护作用。结果表明虫草组 24 小时冷缺血后 IPK 的灌注流量、菊糖清除率均高于对照组, 灌注阻力低于对照组。同时, 大剂量精氨酸增加菊糖清除率、灌注流量的程度虫草组也优于对照组。此外, 虫草组的钠、钾再吸收能力也优于对照组。这说明虫草对冷缺血有保护作用, 并提示该作用与其保护内皮细胞功能有关。

5 对体外细胞培养的影响

田劲等^[17]利用体外肾小管上皮细胞培养及氚标记的胸腺嘧啶核苷(³H-TdR)掺入技术, 观察了虫草对细胞生长的影响, 表明虫草可以明显促进³H-TdR 向肾小管上皮细胞内掺入。虫草减轻肾小管损伤的作用机理之一可能在于促进细胞的修复, 郑丰等^[18,19]报道虫草可诱导肾小管细胞 C-myc 原癌基因 mRNA 持续高度表达。虫草对转换生长因子- β (TGF- β)基因表达也有增强作用。虫草可能通过 C-myc 原癌基因和 TGF- β 基因表达而促进肾小管细胞生长。C-myc 基因及表达产物可能在细胞分化和增殖调控中具有重要作用; TGF- β 对体内外培养细胞的生长调节呈多向效应。

6 对抗肾移植的排异反应

移植肾的排异反应迄今仍是医学界的难题之一。管德林等^[20]报道人工培养虫草菌丝(Q80)能延长不同品系肾移植大鼠存活时间, 有的大鼠能长期存活, 死亡的大鼠肾排异反应也较对照组轻。接受异体肾移植的大鼠, 口服 Q80 3.0g/kg/日能保护移植肾免受攻击, 具有一定的免疫抑制作用, 与 CsA 联用效果更好。

综上所述, 以上研究分别从细胞培养、离体器官灌注和整体动物实验等不同层次、不同水平证实了冬虫草对肾炎、肾衰、肾缺血、药物的肾毒性以及移植肾等均具有一定的防治保护作用, 从而展现了冬虫夏草在肾脏病防治方面具有良好的前景。但同时也应认识到,

