

# 枸杞黄颗粒治疗肾小球疾病的研究进展

包娜娜 郝丽荣

枸杞黄颗粒是一种真菌类新药,是近年来临床应用较广的免疫调节剂,由槐耳菌质、枸杞子、黄精等组成,它作用于免疫系统中的多个环节,可保持免疫系统的平衡状态。

槐耳菌质可促进 T 淋巴细胞分裂、增殖、成熟及分化,同时,也能激动中性粒细胞和巨噬细胞等,增强患者体液免疫,通过诱导产生细胞因子并激活相关免疫细胞<sup>[1]</sup>。在当代中医药的研究中有人发现,枸杞多糖是枸杞子的主要成分,它能提高机体的抗氧化能力,同时增强机体免疫力<sup>[2]</sup>;研究表明,黄精能促进吞噬细胞的吞噬功能,因为它能增加小鼠胸腺和脾脏的质量<sup>[3]</sup>。多名研究人员发现,枸杞黄颗粒能明显减少血尿和蛋白尿,因此我们特探讨其治疗肾脏疾病的机制,分别介绍特发性膜性肾病及 IgA 肾病。

## 一、特发性膜性肾病

特发性膜性肾(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是上皮下免疫复合物沉积及补体介导引起的疾病,以蛋白尿为主要临床表现,排除系统性红斑狼疮、乙型病毒性肝炎相关肾病等继发因素<sup>[4]</sup>。李月强等<sup>[5]</sup>在二十年的肾脏病理回顾中发现,特发性膜性肾病在 3 410 例原发性肾小球疾病中占 12.2%,自 1994 年至 2013 年特发性膜性肾病的检出率呈逐年上升的趋势。

### (一)免疫复合物形成

免疫复合物是由 Couser 和 Salant<sup>[6]</sup>发现的,Heymann 肾炎模型的免疫复合物沉积是原位形成的免疫复合物,肾小球足细胞上的 Megalin 抗原被发现,但是,此抗原在人类特发性膜性肾病患者上皮下沉积的免疫复合物中未被检测出。

2009 年, M 型磷脂酶 A2 受体(M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R)被 Beck 等<sup>[7]</sup>研究人员发现,同时被认定为特发性膜性肾病的主要靶抗原。在肾活检免疫沉积物中发现 IgG4 与 PLA2R 共同沉积在肾活检免疫沉积物中,活性的 PLA2R 抗体在肾活检样本洗涤中被发现<sup>[8]</sup>。IgG 亚型在特发性膜性肾病中占主导地位的是 IgG4 亚型,由旁路途径激活补体起作用。

## (二)膜攻击复合物

特发性膜性肾病由于补体调节蛋白和补体引起补体激活,补体活化的最终产物形成膜攻击复合物 C5b-9,插入足细胞,引起足细胞损伤,导致蛋白尿。C5b9 还能通过其他途径造成足细胞损伤<sup>[9]</sup>,如肾小球细胞产生氧化物促使足细胞释放花生四烯酸,导致活性氧化物产生增加<sup>[10]</sup>;刺激足细胞产生分解肾小球基底膜的蛋白酶,蛋白酶的表达与蛋白尿相平行<sup>[11]</sup>,导致氧化剂和蛋白酶的产生增加。

## (三)足细胞损伤

足细胞相关蛋白的研究是肾脏病研究的新领域。1998 年,第一个裂孔膜蛋白 Nephrin 被发现, Nephrin、Podocin、Neph1、CD2AP、ZO-1、P-cadherin 等都是被发现的裂孔膜蛋白。足细胞裂孔膜上有 Nephrin 表达,同时 Podocin 作为组成裂孔膜的又一重要成分定位于足突的裂孔膜插入足突的位置。Nephrin、Neph1 和 CD2AP 与 C-末端相互作用,对稳定裂孔膜蛋白复合体有作用,构成裂孔膜支架,所以, Nephrin、podocin 的损伤导致足细胞损伤。

## 二、IgA 肾病

IgA 肾病(immunoglobulin A nephropathy, IgAN)是 IgA 沉积在系膜区为特征的系膜增殖性肾小球肾炎, IgA 肾病是最常见的肾小球肾炎,在青壮年好发,占 25% ~ 50% 的原发性肾小球疾病<sup>[12]</sup>。IgA 肾病中十年后 15% ~ 20% 的患者可能进展为终末期肾脏病,二十年后 25% ~ 40% 的患者可能进展为终末期肾脏病<sup>[13]</sup>。

### (一)IgA1 分子异常糖基化

IgA1 和 IgA2 是 IgA 的两种亚型,其中 IgA1 为致病性亚型,它们由 B 淋巴细胞和浆细胞合成。Conley 等<sup>[14]</sup>研究人员发现,肾小球肾炎存在 IgA1 沉积,触发肾小球局部的炎症反应,导致 IgA 肾病的形成及进展。Lai 等<sup>[15]</sup>研究发现,糖基化 IgA1 的沉积会导致系膜细胞释放 TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ ,激活肾素-血管紧张素系统并下调足细胞 nephrin 表达,导致肾脏纤维化的发生。IgA 与系膜细胞接触后还能触发炎症样反应,系膜细胞分泌血小板活化因子、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及巨噬细胞移动抑制因子,同时巨噬细胞释放趋化因子(如单核细胞

趋化蛋白、IL-8、IL-10), 而 IL-6、TNF- $\alpha$  又诱导巨噬细胞, 使炎症反应进一步放大。

### (二) 免疫调节功能

血液中的多聚免疫球蛋白 A1 (polymeric IgA1, pIgA1) 沉积在 IgA 肾病的系膜区, 由多克隆活性 B 淋巴细胞产生, 受 T 淋巴细胞的调控, 当 T 淋巴细胞调节功能出现障碍时可导致 IgA 肾病。所以, IgA 肾病与 Th1、Th2 不能维持原有的平衡状态有关。

在器官移植排斥反应、自身免疫疾病及抗感染方面, Th1 起重要的调节作用, 在细胞免疫方面 Th1 亚群占主导地位, 分泌的细胞因子主要有 IL-2、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  等。由于 Th1 细胞在增生、应答中减少, 导致细胞免疫受抑, 使抗原不能及时清除, 持续的抗原刺激则激活 B 淋巴细胞。Th2 细胞调节体液免疫, 主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13<sup>[16-17]</sup>。Th2 促使 B 淋巴细胞产生 IgA1, 同时 IL-4 可通过下调 Cosmc 和 C1GALT1 的 mRNA 表达水平而导致 IgA 分子糖基化异常<sup>[18]</sup>。Nogaki 等<sup>[19-20]</sup> 研究人员发现, 小鼠 B 淋巴细胞的产生和异常糖基化的 IgA 可能由于 Th2 细胞因子的 IL-4 和 IL-5 等诱导。Th 细胞亚群间相互影响、作用, 免疫应答过程中发挥免疫调节作用, 若 Th1/Th2 亚群出现失衡则会引起免疫性肾炎的发生。

### (三) 炎性细胞和细胞因子

IgA 肾病组织病理学特征之一是炎性细胞浸润, 如多形核白细胞和巨噬细胞在肾间质和肾小球区浸润<sup>[21]</sup>。巨噬细胞分泌细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等, 过多的 TNF- $\alpha$  引起微血管损伤。由于其余脂多糖协同作用血小板活化因子, 血管壁免疫复合物沉积, 进一步加重血管内皮细胞损伤, 引起肾脏纤维化<sup>[22]</sup>。其中, 巨噬细胞产生 TNF- $\alpha$ , 同时, TNF- $\alpha$  加剧巨噬细胞增生, 释放细胞因子 IL-15、IL-1、PAF 等, 产生活性氧簇, 诱发及加重蛋白尿, 促进肾小球硬化<sup>[23]</sup>。

转化生长因子  $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 是多种器官和组织产生纤维化的主要因子, 同时又是一种多功能生长因子。TGF- $\beta$ 1 可以上调 IgA 的产生, 它的通路是 B 淋巴细胞中 IgA 类别转换的必要机制。研究人员发现, TGF- $\beta$ 1 可促进多种肾脏疾病的纤维化, 导致肾脏损伤及肾功能恶化<sup>[24]</sup>。

干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 是 Th 亚群中 Th1 型细胞因子, 它的作用与细胞免疫、迟发变态反应、细胞毒 T 淋巴细胞和巨噬细胞的活化有关<sup>[25]</sup>。

Th1 的细胞免疫可被 IL-10 抑制, 但是它能促进 Th2 的体液免疫作用。Th2 是产生 IL-4 细胞的一种细

胞因子, IL-4 作用于 B 淋巴细胞, 能增强 IgE 介导的体液免疫, 同时抑制 Th1 细胞产生细胞因子的能力。

### 三、枸杞黄颗粒相关的基础及临床实验

众所周知, 肾脏疾病的主要临床表现是血尿和蛋白尿, 它们长期存在是进一步加重肾脏损害的因素, 研究人员对减少血尿和蛋白尿越来越重视。

#### (一) 基础研究

Zhu 等<sup>[26]</sup> 发现, 阿霉素肾病大鼠模型有大量蛋白尿, 血清 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平升高。枸杞黄颗粒的肾脏保护机制可能是抑制巨噬细胞浸润和细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达, 显著降低尿蛋白, 防止足细胞损伤和改善肾小管间质损伤<sup>[26]</sup>。

IgA 肾病大鼠应用枸杞黄颗粒治疗后尿蛋白明显降低, 足突融合及肾组织系膜增生等病理现象有所改善, IgA 在 IgA 肾病大鼠肾小球的沉积减少。枸杞黄颗粒能稳定肾小球裂孔隔膜的电荷屏障和分子屏障, 从而保持足细胞的形态和功能, 减少蛋白尿, 其主要机制是减少肾小球足细胞的损害及对足细胞相关分子 nephrin 及 podocin 表达加以抑制, 同时稳定足细胞相关分子的异常<sup>[27]</sup>。

王紫等<sup>[28]</sup> 研究发现, IgAN 模型经枸杞黄颗粒治疗后血清 IL-2、IFN- $\gamma$  表达上调, IL-4 表达下调, TNF- $\alpha$  和 IL-1 分泌受抑, Th1/Th2 失衡得以纠正。

在 Nguyen 等<sup>[29]</sup> 的动物实验中, 枸杞黄颗粒能明显减少阿霉素肾病大鼠和 IgA 肾病蛋白尿排泄率及 podocin 表达升高, 枸杞黄颗粒对免疫系统的多重调节机制可能与上调 IL-2、IFN- $\gamma$  表达及分布有关。

#### (二) 临床研究

枸杞黄颗粒不仅能减少蛋白尿, 而且能明显降低血尿。在随机对照研究中, 我们观察到枸杞黄颗粒治疗 IgA 肾病患者 12 周后能显著减少血尿和 24 小时尿总蛋白定量, 并增加蛋白尿的完全缓解率<sup>[30]</sup>。

IL-10 经过枸杞黄颗粒治疗后显著升高, 可能是其直接作用于 IL-10 合成细胞, 促进 IL-10 合成, 增强、调节 Th 的平衡, 增强促进作用或减弱抑制作用<sup>[31]</sup>。研究显示, 枸杞黄颗粒治疗后 TGF- $\beta$ 1 及 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达比模型组显著降低, 同时有下调 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的表达的作用<sup>[32]</sup>。

### 四、结语

在当今, 肾脏病的发病率持续上升, 慢性肾小球肾炎是其发病的主要原因。目前, 研究人员认为, 人类肾小球肾炎是由免疫系统介导的疾病, 体液免疫和细胞免疫是肾小球肾炎发病的主要原因。多数肾脏

病治疗中需要长期应用糖皮质激素,在抑制机体异常免疫的同时也损伤了正常免疫,降低了机体的免疫力,增加感染机会。虽然槐杞黄颗粒的治疗效果较糖皮质激素弱,但与糖皮质激素联合应用可以更好减轻患者血尿、蛋白尿的症状,避免进一步加重肾脏损害,同时可减少糖皮质激素用量。但是在儿童中槐杞黄颗粒应用较为广泛且相关的报道较多,成人中其报道较少,今后还需进一步观察。与此同时,槐杞黄颗粒包含蔗糖,糖尿病患者需慎用。

### 参考文献

- [ 1 ] 程若川,王建忠. 槐耳的研制及临床应用 [J]. 昆明医学院学报, 2003, 24 ( 1 ) : 101-103.
- [ 2 ] 孙海平, 华伟, 倪淮亮, 等. 槐杞黄颗粒对毛细支气管炎后哮喘的预防作用 [J]. 江苏医药, 2012, 38 (14) : 1727.
- [ 3 ] 王西龙, 孙志伟. 黄精多糖的研究概况 [J]. 现代医药卫生, 2006, 22 (4) : 514-516.
- [ 4 ] Ponticelli C, Glassock RJ. Glomerular diseases: membranous nephropathy-a modern view [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9 (3) : 609-616.
- [ 5 ] 李月强, 刘晓琴, 韩敏, 等. 近 20 年肾脏病理谱变化趋势的回顾性分析 [J]. 临床肾脏病杂志, 2014, 14 (7) : 410-414.
- [ 6 ] Couser WG, Salant DJ. In situ immune complex formation and glomerular injury [J]. Kidney Int, 1980, 17: 1-13.
- [ 7 ] Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy [J]. N Engl J Med, 2009, 361 (1) : 11-21.
- [ 8 ] Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6 (6) : 1286-1291.
- [ 9 ] Nankaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cell response to injury in membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16: 1195-1204.
- [ 10 ] Peng H, Takano T, Papillon J, et al Complement activates the c-JunN-terminal kinase/stress-activated protein kinase in glomerular epithelial cells [J]. J Immunol, 2002, 169: 2594-2601.
- [ 11 ] McMillan JI, Riordan JW, Couser WG, et al. Characterization of a glomerular epithelial cell metalloproteinase as matrix metalloproteinase-9 with enhanced expression in a model of membranous nephropathy [J]. J Clin Invest, 1996, 97: 1094-1101.
- [ 12 ] D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy [J]. Q J Med, 1987, 64 (245) : 709-727.
- [ 13 ] Yasuhiko T. New insights into the pathogenesis and treatment of patients with immunoglobulin A nephropathy [J]. Exp Clin Med, 2012, 4 (1) : 14-19.
- [ 14 ] Conley ME, Cooper MD, Michael AF. Selective deposition of immunoglobulin A1 in immunoglobulin A nephropathy, anaphylactoid purpura and systemic lupus erythematosus [J]. Clin Invest, 1980, 66 (6) : 1432-1436.
- [ 15 ] Lai KN, Leung JC, Chan LY, et al. Podocyte injury induced by mesangial-derived cytokines in IgA nephropathy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24 (1) : 62-72.
- [ 16 ] Kang H, Ahn KS, Cho C, et al. Immunomodulatory effect of astragaliradix extract on murine Th1/Th2 cell lineage development [J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27 (12) : 1946-1950.
- [ 17 ] Chen L, Martinez O, Overbergh L, et al. Early up-regulation of Th2 cytokines and late surge of Th1 cytokines in an atopic dermatitis model [J]. Clin Exp Immunol, 2004, 138 (3) : 375-387.
- [ 18 ] Yamada K, Kobayashi N, Ikeda T, et al. Down-regulation of core 1 beta1, 3-galactosyltransferase and Cosmc by Th2 cytokine alters O-glycosylation of IgA1 [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25 (12) : 3890-3897.
- [ 19 ] Nogaki F, Muso E, Kobayashi I, et al. Interleukin 12 induces crescentic glomerular lesions in high IgA strain of ddY mice, independently of change in IgA deposition [J]. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15 (8) : 1146-1154.
- [ 20 ] Chintalacharuvu SR, Yamashita M, Bagheri N, et al. T cell cytokine polarity as determinant of immunoglobulin A glycosylation and the severity of experimental IgA nephropathy [J]. Clin Exp Immunol, 2008, 153 (3) : 456-462.
- [ 21 ] Chan LY, Leung JC, Tsang AW, et al. Activation of tubular epithelial cells by mesangial-derived TNF-alpha: glomerulotubular communication in IgA nephropathy [J]. Kidney Int, 2005, 67: 602-612.
- [ 22 ] Parrish-Novak J, Dillon SR, Nelson A, et al. Interleukin-21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function [J]. Nature, 2000, 408 (6808) : 57-66.
- [ 23 ] Koukouritaki SB, Vardaki EA, Papakonstanti EA, et al. TNF-alpha induces actin cytoskeleton reorganization in glomerular epithelial cells involving tyrosine phosphorylation of paxillin an focal adhesion kinase [J]. Mol Med, 1999, 5: 382-392.
- [ 24 ] Vuong MT, Lundberg S, Gunnarsson I, et al. Genetic variation in the transforming growth factor-beta1 gene is associated with susceptibility to IgA nephropathy [J]. Nephrol Dial

- Transplant, 2009, 24 (10): 3061-3067.
- [25] Feuerer M, Eulenburg K, Loddenkemper C, et al. Self-limitation of Th1-mediated inflammation by IFN-gamma [J]. J Immunol, 2006, 176 (5): 2857-2863.
- [26] Zhu C, Huang S, Ding G, et al. Protective effects of Huang Qi Huai granules on adriamycin nephrosis in rats [J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26: 905-913.
- [27] 陆慧瑜, 张巧玲, 蒋小云, 等. 槐杞黄对 IgA 肾病大鼠蛋白尿及肾组织 nephrin 及 podocin 的影响 [J/OL]. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版), 2009, 5 (5): 458-465.
- [28] 王紫, 陈瑜, 罗军, 等. 槐杞黄干预小鼠 IgA 肾病模型的疗效观察以及机制探讨 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12 (11): 974-978.
- [29] Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury [J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23 (2): 194-200.
- [30] Li LT, Shi MY, Wei SY, et al. Huai Qi Huang ameliorates proteinuria and hematuria in mild IgA nephropathy patients: a prospective randomized controlled study [J]. Formos Med Assoc, 2013, 112 (12): 766-772.
- [31] 张波, 倪宁, 吴玉斌. 原发性肾病综合征患儿槐杞黄颗粒治疗前后血清因子变化的研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25 (1): 33-36.
- [32] 武青, 袁斌, 徐建亚, 等. 槐杞黄颗粒对过敏性紫癜肾炎大鼠蛋白尿及肾组织 TGF- $\beta$ 1 表达的影响 [J]. 中成药, 2014, 36 (10): 2018-2020.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《国际移植与血液净化杂志》征稿启事

《国际移植与血液净化杂志》是由卫生和计划生育委员会主管、中华医学会主办的国家级学术期刊,依托中华医学会百年办刊经验,秉承严谨的治学态度和客观的学术导向,以从事移植与血液净化的医疗及科研工作者为读者对象,及时报道移植与血液净化领域的重大成果,全面介绍新观点、新进展、新指南、新技术,切实加强学术交流,积极开展学术争鸣,为有效提高我国肾脏病/泌尿系统疾病的诊治水平打造一个良好的平台。

《国际移植与血液净化杂志》(ISSN 1673-4238, CN 11-5399/R)为双月刊,主要栏目包括:述评、专题笔谈、争鸣与讨论、观察与思考、专家共识、指南解读、临床研究、基础研究、流行病学与人群防治、综述、病例报告、临床病例讨论、发表在国外的优秀论文简介、他山之石、论文写作与发表、文献计量学、会议纪要、读者来信、好书荐读等。

现向广大医务工作者及科研人员征集文稿,内容涉及:肾脏病/泌尿系统疾病人群流行病学调查及危险因素评估,肾脏病/泌尿系统疾病新型预防和诊疗技术及其理论、策略,肾脏病/泌尿系统疾病发病机制,肾脏病/泌尿系统疾病患者教育与护理,肾脏病/泌尿系统疾病社区管理和卫生经济学分析,肾脏病/泌尿系统疾病与其他疾病的关联等。

投稿要求:(1)文稿应具有先进性、科学性、实用性。资料真实,数据准确,论点鲜明,结构严谨,文字精炼,书写规范。论著一般不超过 5 000 字(包括摘要、图表及参考文献);其他文稿视具体情况而定。(2)来稿需经作者单位审核,并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意的证明。(3)稿件须包含题名、作者姓名、作者单位、基金资助、通信作者姓名及其 Email;论著应含中、英文摘要和关键词。(4)稿件电子版需发至电子邮箱 wxy1988@263.net,同时务必注明投稿者姓名、联系电话和电子邮箱。

诚挚欢迎广大专家、学者及相关专业人员踊跃投稿,借助我们搭建的学术交流平台更广泛、更有效地与他人分享您的宝贵临床经验与最新科研成果。

本刊编辑部