

中医药防治腹膜透析致腹膜纤维化的研究进展

李乐乐¹, 陈 坤², 张 琳²

(1. 天津中医药大学, 天津, 300193;

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津, 300193)

[关键词] 腹膜纤维化; 腹膜透析; 中医药疗法; 综述, 学术性

[中图分类号] R259.722 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.09.075

腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)是尿毒症患者重要的替代手段之一,因其极大延长了终末期肾衰竭(ESRF)的生存时间,改善其生活质量的特点,是终末期肾脏病患者首选的肾脏替代治疗。但是腹膜长期暴露于腹膜透析液中会导致腹膜纤维化(peritoneal fibrosis, PF),引发超滤衰竭,使患者最终退出该治疗。腹膜纤维化的发病机制尚未十分明确,目前认为可能与以下几点相关:腹膜透析液的生物不相容性,糖基化产物的形成,腹膜炎及炎性介质诱导的慢性炎症和纤维化导致间皮细胞损伤,细胞外基质增多, TGF- β /Smad 通路激活,肾素-血管紧张素激活诱导纤维连接蛋白的表达增加等^[1-3]。因此寻找有效防治腹膜透析纤维化的方法成为临床亟待解决的问题。现将近年来中医药防治腹膜透析腹膜纤维化研究进展综述如下。

1 中医学对 PF 的认识

中医学并没有与 PF 相对应的病名,近年来,不少学者通过对肾纤维化机制的研究,并结合中医学理论,提出“肾络微型癥积”的新观点。王永钧等^[4]认为中医学所称之“络”可与西医学中小血管、毛细血管、微循环相对应,肾纤维化时血管闭塞,球囊黏连,局灶或节段性肾小球硬化。从微观角度看,可归属于“癥积”范畴。孟立锋等^[5]在对肾纤维化研究的基础上,以“癥积”理论为切入点,认为通过对中医四诊的宏观检测,见到或触及有形肿块,称为“癥积”,那么借助光镜、电镜等设备检测到腹膜发生细胞外基质积聚、基底膜增厚等形态学改变,也可属于“微型癥积”范畴;并依据《素问·热论》中“脾主大腹”理论,认为腹膜功能与脾脏密切相关,腹膜透析患者长期腹透液留滞,造成水湿困脾局面,进而导致脾肾亏虚,从而提出脾肾亏虚、痰瘀互结是 PF 发生的主要病机。

2 中医药防治

2.1 单味中药 对于单味中药干预 PF 的研究主要集中在具有益气、活血、化瘀功效的中药,如丹参、白芍、川芎、黄芪、大黄等,此类中药可从多靶点抗 PF。

2.1.1 丹参 丹参的主要成分丹参酮具有抑制胶原纤维产生并促进其降解、减少纤原沉积、抑制腹腔内高氧化应激状

态等作用。赵向阳等^[6]证实丹参可减少腹透大鼠的炎细胞浸润,抑制腹膜间皮细胞 C-JUN/AP-1 表达,降低腹膜纤维化转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的活性,抑制腹膜炎,从而减缓 PF 的进程。丹参酮 II A 磺酸钠注射液(STS)可改善腹膜功能,减少胶原沉积,抑制腹腔内高氧化应激状态,并可阻断 AGEs 引起的氧化应激病变,进而发挥腹膜保护作用^[7-8]。TIMP-1 作为 MMP-9 的特异性抑制物,能够与其催化活性中心的锌离子结合而封闭其活性,从而抑制其对细胞外基质的降解,加速 PF 的发展。周瑶等^[9]证实 STS 可使 TIMP-1 的转录水平下降,并使 MMP-9 的表达增加,表明 STS 有抑制腹膜间皮细胞胶原过度分泌的作用。

2.1.2 白芍 白芍总苷可以抑制 TGF- β 1/HMGB-1 表达,并能上调信号转导分子 7 的表达,抑制炎症相关的转导通路,从而延缓 PF 的进程^[10-11]。

2.1.3 川芎 甘平等^[12]证实川芎嗪可使大鼠腹膜间皮细胞 MCP-1 与 NF- κ Bp65 显著下调,从而发挥保护间皮细胞,保护腹膜结构与功能的功能。田功^[13]证实川芎嗪可抑制高糖诱导的人腹膜间皮细胞和 PAI-1 的分泌与表达,并能促进 t-PA 的表达,减少细胞外基质沉积,预防和延缓 PF。

2.1.4 黄芪 腹膜间皮细胞发生上皮细胞间充质转化(EMT)是 PF 的起始和可逆环节,其发生可能与其激活 TGF-1/Smads 通路相关,而黄芪可抑制 TGF-1,上调 Smads7 反馈性抑制 Smads-2/3 磷酸化,进而抑制 PF^[14]。杨劲松等^[15]通过细胞实验证实,黄芪甲苷有助于使 HPMCs 的细胞活力提高,且具有抑制 HPMCs 表达 TGF- β 1、结缔组织生长因子(CTGF)、血管内皮生长因子(VEGF)的作用。ROS 可作为第二信使调控 Smads 信号传导途径介导的 EMT 过程,而黄芪甲苷不仅能减少高糖诱导的 ROS 生成,也可使 p-Smads2/3 下调^[16]。张露^[17]通过研究证明,高 NLRP3 炎症体活化介导了高糖 PD 液诱导的腹膜间皮细胞 MMT,而黄芪甲苷可以通过抑制高 NLRP3 炎症体的活化阻断间皮细胞 MMT,进而拮抗 PF。

2.1.5 大黄 王慧超等^[18]通过动物实验及细胞实验等研

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81503509);天津市科技计划项目(编号:15ZXLCSY00020)

第一作者:李乐乐,女,2016 级硕士研究生,研究方向:中医内科学(肾病方向)

通讯作者:张琳,女,医学硕士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治肾脏疾病的临床与基础研究,

E-mail: kathyzy@163.com

究证实,葡萄糖透析液可激活 Notch 信号通路,其相关蛋白 Notch1、Jagged-1、Hes-1 表达显著上调,大黄素治疗后对 Notch1 过表达间皮细胞的 Hes-1、Hey 表达水平具有明显的抑制作用,且腹膜超滤量及腹膜组织间皮细胞数量明显增加,增厚的腹膜部分被逆转,胶原沉积得以改善,表明大黄素对 PF 有一定的改善作用。其作用可能与抑制 Notch 信号通路激活有关。

2.2 中药复方 中药复方以治法先行,通过升清降浊、活血化瘀、祛邪解毒、疏利少阳等治法,发挥延缓 PF 的作用。

2.2.1 扶肾颗粒 扶肾颗粒主要由黄芪、当归、淫羊藿、陈皮、半夏、丹参、熟地黄、鬼箭羽等组成。唐阁等^[19]通过实验证实扶肾颗粒可以下调乙二醛酶-1、AGEs 的表达水平,抑制氧化应激,进而保护腹膜超滤功能。杨洪涛等^[20-21]证实扶肾颗粒可改善高糖刺激下 HPMC 的细胞表型、物质交换等异常变化;另外亦通过对 240 例腹膜透析患者进行辨证分型,予扶肾颗粒治疗,证实扶肾颗粒可改善腹透患者的临床症状及体征,保护腹膜正常的形态结构。其机制与抑制促纤维化细胞因子、转化生长因子 $\beta 1$ 、结缔组织生长因子、白介素-6 及血管内皮生长因子表达水平等有关。

2.2.2 肾康注射液 肾康注射液主要成分包括大黄、黄芪、丹参、红花 4 味药。王荔等^[22]证实肾康注射液可抑制 CAPD 小鼠 TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 、VEGF、CTGF 的致纤维因子的表达。徐亚沛等^[23]证实肾康注射液能够改善 PD 诱导大鼠的腹膜形态学改变,机制可能与其下调 TGF- $\beta 1$ 的表达和抑制 FN 聚集有关。

2.2.3 肾疏宁 肾疏宁由柴胡、黄芩、生黄芪、山茱萸、篇蓄、白花蛇舌草、丹参、益母草、鬼箭羽组成。尚懿纯等^[24]观察肾疏宁对腹膜透析腹膜纤维化抗 EMT 的影响,结果提示肾疏宁可能通过抑制 TGF- $\beta 1$ 的表达,从而延缓 PF 进程。杨洪涛等^[25-26]证实肾疏宁方可通过干预 TGF- $\beta 1$ 从而下调 TIMP-1 异常表达以达到抑制 Col I 表达、抑制基质成分表达、减少新生血管数量、延缓 PF 大鼠腹膜相关功能学指标及病理形态学改变的目的。

2.2.4 尿毒康合剂 尿毒康合剂由黄芪、茯苓、白术、大黄、川芎、红花、丹参、地榆组成。黄琳等^[27]证实,经尿毒康合剂治疗的腹透患者,腹透液 FN、TGF- $\beta 1$ 、Vu、RRF、KT/V 值均较对照组低,血清 HMGB-1、Hs-CRP、IL-6 亦降低,且临床疗效显著升高,表明尿毒康合剂能提高腹膜透析患者的透析效能,抑制 PF。另外,尿毒康合剂可减轻氧化应激反应和下调 TGF- $\beta 1$ 的表达,从而防止腹膜间皮细胞损伤和抑制腹膜致密层的增厚^[28]。

2.2.5 加味六君子汤 孟立锋等^[29-30]观察加味六君子汤对腹膜纤维化大鼠的影响,结果表明加味六君子汤能上调 Smad7 表达,亦可以减轻腹膜纤维化大鼠模型腹膜组织的炎症反应及病理改变程度,使腹膜致密层厚度减少,保护腹膜间皮细胞形态结构,下调间充质细胞标志物 α -SMA 蛋白表达,上调间皮细胞标志物 E-cadherin 蛋白表达,改善腹膜间皮细胞 EMT 程度。

2.2.6 百令胶囊 姚素花等^[31-32]观察百令胶囊对腹膜透析患者腹透液 TGF- $\beta 1$ 、VEGF、FN 的影响,结果提示百令胶囊可显著下调腹膜透析患者 TGF- $\beta 1$ 的表达,可能通过降低 TGF- $\beta 1$ 的表达量,减少 ECM 的沉积,抑制 FN 及 VEGF 合成,从而减少腹膜组织中毛细血管的形成,降低腹膜渗透性,抑制 PF。

3 结 语

综上所述,相关实验研究及临床研究证实,中医药防治 PF 疗效确切,可以发挥保护间皮细胞、减少细胞外基质沉积和腹膜组织中毛细血管的形成,并能抑制腹膜炎症反应、腹膜内高氧化应激状态,保护腹膜结构和功能的作用。但临床研究仍存在不足,如对于腹膜透析腹膜纤维化的中医病因病机研究不够深入,不能够指导临床,对于长期应用中药防治 PF 毒副作用的研究并不完善。未来应以中医病因病机为基础,进行多中心、大数据的临床研究,获得可靠数据,筛选出最为有效的中药制剂,完善中医药诊疗腹膜纤维化的理、法、方、药体系。

参考文献

- [1] Rosengren BI, Sagstad SJ, Karlens TV, et al. Isolation of interstitial fluid and demonstration of local proinflammatory cytokine production and increased absorptive gradient in chronic peritoneal dialysis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304(2): 198-206.
- [2] Devuyst O, Margetts PJ, Topley N. The pathophysiology of the peritoneal membrane[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(7): 1077-1085.
- [3] Mortnflili TA, Luttrill LM, Strungs EC, et al. Angiotensin II receptors and peritoneal dialysis-induced peritoneal fibrosis[J]. Tnt J Biochem Cell Biol, 2016, 77(PtB): 240-250.
- [4] 王永钧, 张敏鸥. 痰瘀互结与肾内微型癥积[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(1): 1-3.
- [5] 孟立锋, 史伟. 从痰瘀互结论腹膜纤维化的病因病机[J]. 新中医, 2012, 44(8): 200-201.
- [6] 赵向阳, 姚萍, 张玲. 丹参对腹膜纤维化的作用及机制的研究[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(31): 47-48.
- [7] 方琼如, 王芳, 卢耀文, 等. 丹参酮 II A 对高糖透析诱导小鼠腹膜纤维化的影响[J]. 海峡药学, 2014, 26(11): 36-38.
- [8] 俞耀良, 谢浩, 童凤琴. 丹参酮 IIIA 磺酸钠对腹膜透析大鼠氧化应激状态影响观察[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(4): 16-18.
- [9] 周瑶, 高坤, 夏平, 等. 丹参酮 IIIA 磺酸钠注射液改善脂多糖-高糖腹膜透析液诱导的人腹膜间皮细胞损伤的实验研究[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(6): 603-607.
- [10] 练建红, 王书浩, 黄家莲. 白芍总苷对大鼠腹膜纤维化转化生长因子- $\beta 1$ /Smad7 信号转导通路的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(1): 109-112.
- [11] 张昇, 汤水福, 练建红, 等. 白芍总苷对腹膜纤维化大鼠 HMGB-1、Smad7 的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2014, 14(7): 5-7.
- [12] 甘平, 翟小江. 川芎嗪对高糖致大鼠腹膜间皮细胞 MCP-1 与 NF- κ Bp65 表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(15): 1633-1636.
- [13] 田功. 川芎嗪及辛伐他汀对高糖状态下人腹膜间皮细胞 t-PA 和 PAI-1 分泌与表达的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.

近 5 年针灸治疗痤疮的临床研究概况

朱小雨¹ 指导 刘 颖²

(1. 湖北中医药大学,湖北 武汉,430061;

2. 湖北中医药大学国医堂,湖北 武汉,430061)

[关键词] 痤疮;针灸治疗;综述;学术性

[中图分类号] R275. 987. 3⁺4, R246. 7 [文献标识码] A DOI:10. 16808/j. cnki. issn1003 - 7705. 2019. 09. 076

痤疮是青春期毛囊皮脂腺常见的慢性炎症性疾病,俗称“青春痘”“粉刺”,主要表现为炎性丘疹、脓疱、结节、囊肿及瘢痕等皮肤损害,常发生在面部、胸部、背部等皮脂分泌旺盛的部位^[1],因其影响皮肤的颜色和光洁度,更有甚者会留下色素沉着甚至瘢痕,故常导致患者出现自卑情绪、不愿与他人交流等心理问题。西医学认为该病主要与高雄激素、免疫因素、皮脂腺导管角化异常、痤疮丙酸杆菌、心理因素、遗传有关^[2]。中医学认为其病因病机为外邪犯肺、热毒炽盛、湿热蕴结、冲任失调、血瘀痰凝等^[3]。针灸作为中医的特色疗法,具有操作方便、经济安全、毒副作用小、临床疗效明显等优势。本文将近 5 年有关针灸治疗痤疮的临床研究综述如下,以期为临床治疗和研究提供参考。

1 针刺疗法

1.1 毫针疗法 邵庆华^[4]将 60 例寻常型痤疮患者随机分为治疗组和对照组,每组各 30 例。对照组针刺随症取阳白、四百、太阳、颧髻、承浆、阿是穴、中脘等穴。治疗组采用从心论治针刺法治疗,在对照组取穴基础上加神门、内关两穴,留针 25min,2 组均每周治疗 3 次,4 周后统计结果。总改善率治疗组为 83. 30%,对照组为 66. 70%,2 组比较,差异有统计学意义($P < 0. 05$)。莫秋红^[5]予治疗组半刺法治疗,首先辨证选穴阳白、合谷、颧髻、内庭、曲池、大椎等随诊进行针刺疗法,再选取面部局部皮损为主行半刺疗法;对照组行常规针刺治疗,穴位同治疗组。2 组均每天 1 次,5 次为 1 个疗程。结果总有效率治疗组为 90. 00%,对照组为 76. 67%。

作者简介:朱小雨,女,2019 级硕士研究生,研究方向:中医外科学

- [14] 李正红,盛梅笑,张旭,等. 黄芪对高糖腹透液诱导大鼠腹膜间皮细胞 EMT 中 TGF-1/Smads 信号通路的影响[J]. 南京中医药大学学报,2013,29(3):227-232.
- [15] 杨劲松,李正红,张旭,等. 黄芪甲苷对高糖腹膜透析液诱导人腹膜间皮细胞表达致纤维化因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(7):36-39.
- [16] 史俊,俞曼殊,杨劲松,等. 黄芪甲苷抑制高糖腹透液诱导 HMcSV5 氧化应激与 EMT 的实验研究[J]. 南京中医药大学学报,2016,32(4):337-341.
- [17] 张露. 黄芪甲苷干预腹膜间皮细胞表型转化的分子机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
- [18] 王慧超,林旭红,房晓鹏,等. 大黄素靶向 Notch 通路抗腹膜透析大鼠腹膜纤维化[J]. 生理学报,2016,68(6):747-756.
- [19] 唐阁,杨洪涛,林燕,等. 扶肾颗粒改善腹膜超滤功能的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(23):103-108.
- [20] 杨洪涛,张建朋,赵菁莉,等. 扶肾颗粒对腹膜透析相关性腹膜纤维化的影响及其作用机制的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2012,13(6):482-486.
- [21] 杨洪涛,曹式丽,赵菁莉,等. 扶肾颗粒提高腹透患者生存质量、防相治腹膜纤维化研究[J]. 天津中医药,2013,30(11):659-659.
- [22] 王荔,夏天,张洪震,等. 肾康注射液对 CAPD 小鼠腹膜间皮细胞的保护作用及机制研究[J]. 天津医药,2017,45(8):860-864.
- [23] 徐亚沛,孙晓芳,朱方涛,等. 肾康注射液在大鼠腹膜透析模型中对腹膜的保护作用[J]. 新乡医学院学报,2017,34(2):110-112.
- [24] 尚懿纯,杨洪涛,曹式丽,等. 肾疏宁抑制腹膜透析相关性腹膜纤维化的实验研究[J]. 河南中医,2013,33(5):674-676.
- [25] 杨洪涛,尚懿纯,曹式丽,等. 肾疏宁方对腹膜纤维化大鼠腹膜组织细胞外基质积聚的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(12):1683-1689.
- [26] 杨洪涛,尚懿纯,曹式丽,等. 肾疏宁抑制腹膜透析腹膜纤维化大鼠基质及新生血管的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(3):294-298.
- [27] 黄琳,李燕林,庞捷,等. 尿毒康合剂对腹膜透析患者腹膜透析效能及腹膜纤维化影响的临床观察[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(10):2097-2100.
- [28] 黄琳,李燕林,庞捷. 毒康合剂对腹膜透析液诱导的大鼠腹膜组织学变化及 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中医临床研究,2013,5(11):10-12.
- [29] 孟立锋,向彩春,杨端云,等. 加味六君子汤对腹膜纤维化大鼠 TGF- β /Smad 信号通路的影响[J]. 中医临床研究,2016,8(12):18-20.
- [30] 孟立锋,杨端云,李吉武,等. 加味六君子汤对腹膜纤维化大鼠腹膜间皮细胞转分化的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2016,17(4):299-301.
- [31] 姚素花,麦李明,张龙,等. 百令胶囊对腹膜透析患者腹透液中间皮细胞转化生长因子 β 1 水平的影响[J]. 中国药师,2016,19(3):519-521.
- [32] 姚素花,麦李明,石俊婷. 百令胶囊对腹透患者腹透液中 TGF- β 1、VEGF 水平的影响[J]. 中成药,2017,39(9):1980-1982.

(收稿日期:2018-10-09)