

青藤碱对慢性肾炎免疫调节作用的研究现状^Δ

李小霞^{1*},方敬²,姚晓光²,闫翠环^{2#},陈金金²,刘云肖²(1.沧州中西医结合医院药剂科,河北沧州 061001;2.河北中医学院,石家庄 050091)

中图分类号 R692.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)19-1802-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.19.26

摘要 目的:探讨青藤碱治疗慢性肾炎的研究进展。方法:总结青藤碱治疗慢性肾炎的实验和临床应用文献,了解青藤碱在治疗慢性肾炎中的免疫调节机制。结果:青藤碱可以通过调节机体非特异和特异性免疫功能,减轻肾脏病理改变。结论:青藤碱在治疗慢性肾炎中可以长期使用,其免疫调节机制需进一步研究。

关键词 青藤碱;慢性肾炎;免疫调节

随着自身免疫性疾病发病率的不断提高,寻找高效低毒的免疫抑制剂成为研究的热点^[1]。青藤碱(Sinomenine)是从中药青藤(Caulis Sinomenii)的根和茎中提取的一种生物活性成分,为植物中很强的组胺释放剂,具有肯定的镇静、免疫抑制、降血压、抗炎、抗心律失常等多种生物活性^[2-4]。近年来,除治疗类风湿关节炎、心律失常、海洛因依赖戒断综合征等,青藤碱也开始被应用于慢性肾小球肾炎的治疗,无论是在改善症状、缓解病程进展还是提高患者生存质量等方面均发挥了积极的作用。但是,因其作用机制难以明确,限制了其在现代临床中的广泛应用。本文对青藤碱在肾病治疗中的应用、治疗肾病的免疫机制以及取得的研究进展进行综述。

1 青藤碱在肾病治疗中的尝试和应用现状

临床上已用盐酸青藤碱注射液、毛青藤总碱片、正清风痛宁片和缓释片等制剂治疗肿瘤及类风湿性关节炎,效果明显^[5-8]。青藤碱广泛的药理作用使其受到越来越多的关注,而在肾病领域的尝试和应用则为青藤碱的开发与利用提供了更广阔的天地。

慢性肾炎是一组多病因引起的以慢性肾小球病变为主的肾病,可能是由于各种细菌、病毒或原虫等感染,通过免疫机

制、炎症介质因子及非免疫机制等引起本病,血中循环免疫复合物(Circulating immunocomplex, CIC)在肾小球基底膜的沉积导致肾小球基底膜分子结构改变是造成肾小球损伤的重要原因。临床上通常表现为血尿、高血压、蛋白尿和水肿等症状^[9-10]。其病程长,病势常呈缓慢进展,多数患者出现程度不同的高血压和肾功能损害;后期则出现贫血、视网膜病变、固缩肾和尿毒症等。治疗上,早期应针对其病理类型给予相应的治疗,抑制免疫介导炎症、抑制细胞增生、减轻肾小球硬化,并应以防止或延缓肾功能进行性恶化、改善或缓解临床症状以及防治合并症为主要目的。因此,联合免疫抑制剂被广泛应用于慢性肾炎的治疗中,疗效明显^[11]。近年来,陆续出现了青藤碱治疗肾移植排斥反应、抗氧化的报道^[12-13],而仅盐酸青藤碱单体治疗慢性肾炎就有十余年的成功经验,其治疗效果和应用越来越受到重视^[14-16]。对于青藤碱治疗慢性肾炎的机制也有研究^[17],其免疫调节作用更是研究的重点。

2 青藤碱治疗肾病的免疫调节机制

青藤碱具有免疫调节功能,无论对特异性免疫还是非特异性免疫,均有不同程度的抑制作用^[18],对多种慢性肾炎具有降低蛋白尿、减少血中CIC及尿中 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)含量的

- 临床研究[J].湖南中医药大学学报,2012,32(4):22.
- [20] 宋丽明.鲜竹沥口服液雾化吸入辅助治疗妊娠期急性支气管炎62例[J].浙江中医杂志,2012,47(8):578.
- [21] 吴改英.鲜竹沥雾化吸入对预防中风后坠积性肺炎的效果观察[J].中国民间疗法,2013,21(1):19.
- [22] 蔡华芳.鲜竹沥镇咳祛痰作用的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(5):43.
- [23] 李萍,范顺娟.竹沥胶囊治疗急性咽喉炎40例的临床观察[J].中国医药导刊,2013,15(8):1437.
- [24] 马一丹,赵荣,柏莉娟.竹沥胶囊治疗急性慢性咽喉炎的临床观察[J].中国医药导刊,2013,15(6):1018.
- [25] 李会琪,杨秀清,缪峰,等.大黄、鲜竹沥辅助灌肠治疗脑出血合并意识障碍66例[J].陕西中医,2010,31(6):652.
- [26] 戴裕光.竹沥化痰降逆止呃[J].实用中医药杂志,2002,18(12):39.
- [27] 欧阳剑光,谭忠明.单味竹沥治愈呃逆[J].江西中医药,2002,33(2):11.
- [28] 姜海涛.鲜竹沥治疗重症乙脑痰阻的体会[J].中西医结合杂志,1984,4(2):114.
- [29] 郑光荣,余德文.鲜竹沥治疗格林-巴利综合征痰阻的体会[J].中国中医急症,2002,11(5):414.
- [30] 宋志彬,郑国俊,刘淑琴,等.重用鲜竹沥协助治疗病毒性脑炎所致昏迷[J].中国急救医学,2004,24(12):913.
- [31] 高吾名.竹沥油中主要无机元素和氨基酸含量的测定[J].中成药,2000,22(8):553.
- [32] 李红,蒋孟良,刘党生,等.紫外法测定竹沥中总酚含量[J].中国现代中药,2008,10(8):16.

(收稿日期:2013-07-21 修回日期:2014-03-25)

^Δ 基金项目:河北省中医药管理局课题(No.2009001)

* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail: lxx9888y@yahoo.cn

通信作者:副教授,博士研究生。研究方向:中医药防治慢性肾脏疾病。E-mail: yancuihuan1003@sina.com

作用。

2.1 抑制巨噬细胞作用

巨噬细胞的吞噬作用是形成非特异性免疫的基础,也是机体产生特异性免疫应答的关键环节。在免疫应答中,多数抗原经过巨噬细胞的处理后,免疫原性明显增强,刺激机体产生良好的免疫应答^[19]。包括青藤碱在内的多种青风藤提取物均能降低腹腔单核-巨噬细胞吞噬能力,具有降低非特异性免疫功能的作用。研究发现,青藤碱呈剂量和时间依赖性抑制巨噬细胞系 RAW264.7 细胞的增殖^[20]。青藤碱通过激活细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)诱导巨噬细胞凋亡,这可能与 p27kipl、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)的表达增加有关^[21]。

2.2 抑制炎症物质的合成与释放

青藤碱能抑制巨噬细胞的炎症物质,即前列腺素和白三烯合成^[22],减少细胞中一氧化氮(NO)的合成,下调单核/巨噬细胞系统炎症介质的合成,还能抑制免疫细胞的增殖,从而发挥抗炎和免疫抑制的作用^[23]。此外,粒细胞黏附内皮而产生的相互作用在炎症中扮演着重要角色,有研究报道青藤碱可减少粒细胞分化的 HL-60 细胞的渗出,从而抑制粒细胞从血管壁渗出,这也是其抗炎机制之一^[24]。

2.3 下调内皮素表达水平

研究表明,青藤碱具有内皮保护功能^[25],其所抑制巨噬细胞产生的炎症介质、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等均是内皮素表达的刺激物^[26],其通过抑制内皮素刺激物的产生而明显下调肾脏内皮素表达水平,起到扩张肾脏毛细血管、改善肾脏供血不足、减轻系膜细胞增生和细胞外基质堆积等作用,从而延缓肾脏病理改变,保护肾功能^[22]。青藤碱缓释片和缙沙坦联合用药,能够明显降低尿蛋白水平、延缓糖尿病肾病的进展,且未发现严重不良反应^[27],在改善肾病预后的同时具有很好的安全性^[22]。

2.4 影响免疫反应的中间环节

青藤碱可以通过下调肾组织细胞间黏附分子(ICAM)-1 的表达,抑制外周血 CD4⁺T 细胞增殖,下调 TNF- α 、干扰素 γ (IFN- γ)的表达水平,并与免疫抑制剂环孢素 A(CsA)及普乐可复(FK506)产生协同作用,在减少用量的基础上,减轻药物对肾脏的不良反应^[28]。

2.5 影响抗原提呈细胞的抗原提呈功能

Chen Y 等^[29]研究发现,青藤碱可抑制树突细胞成熟,减弱其对 T 细胞的活化作用。有研究表明,青藤碱还可以通过调节转化生长因子(TGF)- β 的表达,来抑制 Th1 细胞和 Th2 细胞免疫应答。青藤碱通过减弱核因子- κ B(NF- κ B)活性,抑制树突状细胞 RelB 从细胞质向细胞核迁移,减少活化 NF- κ B 重要激酶 I κ Ba 的磷酸化,从而抑制树突状细胞成熟和对 T 细胞的活化,发挥免疫抑制作用^[2]。

2.6 抑制 T 淋巴细胞的增殖及炎症细胞因子的分泌

青藤碱在体给药和离体给药均能抑制丝裂原诱导的淋巴细胞增殖,可以加快淋巴细胞的凋亡^[30]。青藤碱可以通过下调突变型 p53 蛋白的表达,抑制滑膜细胞增殖,诱导细胞凋亡。青藤碱还可以抑制外周血 CD4⁺T 细胞的增殖,调节淋巴细胞产生细胞因子,抑制白细胞介素(IL)-2 受体的表达,保护内皮细胞^[23],减轻肾小球免疫反应。另外,青藤碱还参与 TGF- β 的调节^[31],其免疫抑制作用也可能是通过阻止 CD4⁺T 细胞的分裂

周期,使其停滞在 G₀/G₁ 期,抑制 CD4⁺T 细胞的活化增殖,从而减少 CD4⁺T 细胞因子的分泌。

2.7 基于免疫调节的抗凝作用

青藤碱可以通过清除超氧阴离子自由基,减少脂质过氧化物的生成^[32],拮抗花生四烯酸引起的小血小板聚集,从而发挥抗凝作用。研究显示,糖皮质激素与正清风痛宁联合使用,治疗中等量蛋白尿 IgA 肾病疗效确切,临床缓解率高,明显优于单纯使用激素治疗^[33]。戴英波等^[34]发现,青藤碱能下调 IL-2 受体表达,还发现青藤碱与环孢素 A 对单个核细胞的增殖有协同作用。

2.8 下调 TNF- α 的表达

TNF- α 是主要由单核巨噬细胞产生的细胞因子,能通过多种途径作用于肾脏细胞。首先,在生理状态下,TNF- α 主要发挥免疫应答的作用,当其水平增高时,会刺激单核细胞和 T 淋巴细胞等分泌激素,促进肾小球系膜细胞增生或加重肾小球纤维化。其次,TNF- α 可以促进系膜细胞主要组织相容性抗原 I 和 II 的表达,促进促凝血物质、5'-核苷酸、糖蛋白等合成,并与 IL-1 协同作用,在转录和翻译水平刺激系膜细胞合成花生四烯酸和前列腺素,增加磷脂酶 A 以及环氧化酶活性,导致系膜细胞增殖;再次,TNF- α 还可以诱导系膜细胞产生血小板活化因子(PAF),从而影响系膜细胞的功能,刺激其分裂^[35]。除此以外,TNF- α 本身还可以刺激血管内皮细胞及中性粒细胞合成炎症介质,加重炎症细胞浸润。而中性粒细胞及单核细胞浸润又会使 TNF- α 的合成和分泌增强,在肾脏损伤中产生恶性循环。TNF- α 本身的不良反应也可以导致系膜细胞变性及坏死性改变。因此,TNF- α 在慢性肾炎的发病机制和病变进程中发挥着非常重要的作用。而青藤碱可以通过下调 TNF- α 及 TNF- α mRNA 的表达,经多种途径作用于系膜细胞,改善慢性肾炎的肾脏病理改变,延缓肾小球硬化^[14]。

3 结语

临床上常用的免疫抑制剂,如糖皮质激素及细胞毒药物等,是治疗自身免疫性疾病的首选药物,尽管疗效确切,但其导致的不良反应也不容忽视,而青藤碱作为中药提取的生物碱单体,近 40 年来,国内外众多学者从不同的方面、层次进行了大量的动物实验和临床研究,证明青藤碱具有免疫抑制、抗炎、诱导细胞凋亡等多种活性作用,已经被广泛用于治疗慢性肾炎、肾移植后排斥反应、系统性红斑狼疮等,为临床治疗慢性肾炎提供了较多理论和实践依据。青藤碱提取方法简便,疗效明确,患者耐受性好,不良反应少,适用于患者的长期用药,具有很大医用价值和开发前景。随着对青风藤有效成分提取分离、含量检测以及药理机制的深入研究,青藤碱将会在临床得到更广泛的应用。

但是,从国内外研究和临床应用的总体来看,青藤碱制剂更主要应用于治疗各种风湿及类风湿疾病,对于治疗心律失常、毒品戒断综合征以及慢性肾小球肾炎等仍处于研究和探讨阶段,只有对其合理剂量、制剂工艺等进行更深入研究,才能进一步开拓青藤碱制剂的临床应用范围。其次,青藤碱的免疫调节作用十分复杂,有些机制还不十分明确,为促进药物有效应用,以及治疗疾病过程中联合用药,其免疫调节作用的机制依然是本领域研究的重点。再次,青藤碱本身存在对光、热、碱的不稳定性,容易分解,而且生物半衰期短,临床治疗用药剂量偏大,且一般需长期服用,都影响了青藤碱的应

用。随着青藤碱药理机制研究的逐步深入,在这些问题得到解决的同时,更多的青藤碱药理作用将被发现,在临床必将发挥更大的作用。

参考文献

- [1] 孙世芹,王有志,周亚滨.中药单体化合物免疫抑制活性的研究进展[J].中国中药杂志,2010,35(3):393.
- [2] Zhao Y, Li J, Yu K, *et al.* Sinomenine inhibits maturation of monocyte-derived dendritic cells through blocking activation of NF-kappa B[J]. *Int Immunopharmacol*,2007, 7(5):637.
- [3] Shu L, Yin W, Zhang J, *et al.* Sinomenine inhibits primary CD4⁺T-cell proliferation via apoptosis[J]. *Cell Biol Int*, 2007,31(8):784.
- [4] Feng H, Yamaki K, Takano H. Suppression of Th1 and Th2 immune responses in mice by Sinomenine, an alkaloid extracted from the chinese medicinal plant *Sinomenium acutum*[J]. *Planta Med*,2006,72(15):1383.
- [5] 高佩芳,姚茹冰,蔡辉.青藤碱对类风湿关节炎CCP-AST分泌IFN- γ 及IL-4水平的影响[J].山东中医药大学学报,2011,35(1):31.
- [6] 李凝,邓筠,周洁如,等.青藤碱对类风湿关节炎患者外周血辅助性T淋巴细胞17/调节性T淋巴细胞比例的影响[J].上海医学,2013,36(3):254.
- [7] 张增弟,江川,鄢英慧.青藤碱调节EC109细胞增殖与凋亡的COX-2信号通路研究[J].中西医结合研究,2012,4(5):241.
- [8] 吴镁春,陈道钊.盐酸青藤碱对乳腺癌MCF-7细胞增殖影响的初探[J].中南药学,2012,10(10):739.
- [9] 宣建宗,王亿平,丁仁华,等.中医及中西医结合治疗慢性肾小球肾炎研究进展[J].实用中医药杂志,2011,27(11):201.
- [10] 梁黎黎,宋丹,陈健,等.慢性肾小球肾炎中医证型研究概述[J].实用中医药杂志,2012,28(1):68.
- [11] 陶兴,龚丽娟.龚丽娟教授治疗慢性肾小球肾炎经验[J].吉林中医药,2012,8(4):116.
- [12] 孙建平,高延霞,董晖.青藤碱制剂治疗慢性肾小球肾炎28例临床观察[J].临床荟萃,2007,22(16):1194.
- [13] 梁瑞燕,曹柳英,王文君,等.青藤碱抗炎作用机理研究[J].广州中医药大学学报,2007,24(2):141.
- [14] Wang Y, Fang Y, Huang W.Effect of sinomenine on cytokine expression of macrophages and synoviocytes in adjuvant arthritis rats[J]. *J Ethnopharmacol*,2005,98(12):37.
- [15] Mark W, Schneeberger S, Seiler R. Sinomenine blocks tissue remodeling in a rat model of chronic cardiac allograft rejection[J]. *Transplantation*,2003,75(7):940.
- [16] 杨汝春,王永钧,林京莲,等.青藤碱对白介素1 β 诱导的肾小管上皮细胞骨架变化和明胶酶活性的影响[J].中华肾脏病杂志,2006,22(8):499.
- [17] 方敬,陈志强,范焕芳,等.青藤碱对MsPGN大鼠肾脏病理及TNF- α 表达的影响[J].中成药,2010,32(5):854.
- [18] 蔡辉,梁萌,许树根,等.正清风痛宁与雷公藤总苷治疗IgA肾病疗效比较[J].临床军医杂志,2008,36(5):690.
- [19] 柳翰凌,康小红.灌胃双歧杆菌BB1对免疫低下小鼠非特异性免疫功能的影响[J].实验动物科学,2008,25(1):6.
- [20] He X, Wang J, Guo Z, *et al.* Requirement for ERK activation in sinomenine-induced apoptosis of macrophages[J]. *Immunol Lett*,2005, 98(1):911.
- [21] 董永和,邱敏,庞海,等.青藤藤提取物对小鼠非特异性免疫功能的影响[J].中国实用医药,2011,6(33):248.
- [22] 罗来敏,魏江霞,周静,等.正清风痛宁缓释片治疗儿童肾小球疾病22例[J].江西医学院学报,2009,49(4):51.
- [23] 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:161.
- [24] Kok TW, Yue PY, Mak NK, *et al.* The anti-angiogenic effect of sinomenine [J]. *J Angiogenesis*,2005,8(1):3.
- [25] 龙湘俊.青藤碱研究进展[J].中南药学,2003,1(5):299.
- [26] 李乐,张彩玲,宋必卫.青藤碱的药理研究和临床应用[J].中药新药与临床药理,2006,17(4):310.
- [27] 陈蕊,刘昌华.正清风痛宁联合缬沙坦治疗糖尿病肾病38例临床观察[J].中医药导报,2012,18(11):56.
- [28] 方敬,仇新军,闫翠环,等.青藤碱对MsPGN大鼠肾脏病理及ICAM-1表达的影响[J].天然产物研究与开发,2011,23(3):436.
- [29] Chen Y, Yang C, Jin N, *et al.* Sinomenine promotes differentiation but impedes maturation and co-stimulatory molecule expression of human monocyte-derived dendritic cells[J]. *Int Immunopharmacol*,2007,7(8):102.
- [30] 刘继红,李卫东,滕慧玲,等.青藤碱治疗类风湿性关节炎免疫作用和机制[J].药学报,2005,40(2):127.
- [31] Feng H, Yamaki K, Takano H, *et al.* Effect of sinomenine on collagen-induced arthritis in mice[J]. *Autoimmunity*,2007,40(7):532.
- [32] 刘州,王辉,张先洲,等.青藤藤清除氧自由基和抗脂质过氧化作用[J].中草药,2006,37(1):84.
- [33] 毕光宇,刘昌华,徐军,等.糖皮质激素联合正清风痛宁治疗中等量蛋白尿IgA肾病24例临床观察[J].中医药导报,2013,19(5):52.
- [34] 戴英波,黄循,罗志刚,等.青藤碱对大鼠肾移植急性排斥反应的抑制作用[J].中国现代医学杂志,2004,14(11):49.
- [35] 于晓晴,高进,傅亮,等.紫癜性肾炎患儿血浆肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β_1 水平变化及相关性研究[J].实用儿科临床杂志,2008,23(5):360.

(收稿日期:2013-10-28 修回日期:2014-03-25)