

染料木素对肾脏疾病的防治作用及机制研究进展[△]

李晓敏*, 张 岩[#](上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093)

中图分类号 R91;R322.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1573-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.47

摘要 目的:追踪染料木素(Gen)对肾脏疾病的防治作用及其作用机制的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对Gen的肾脏疾病的防治作用及其作用机制的最新研究进展进行归纳、总结。结果:Gen主要通过调脂、抗氧化作用改善肾病综合征的肾脏病变;通过干扰多种促进肾小球系膜细胞增殖、细胞外基质积聚、炎症等生长因子的活性而发挥对肾小球的保护作用;通过抑制酪氨酸蛋白激酶(PTK)、修饰转化生长因子(TGF)- β_1 信号途径等发挥对肾小管间质疾病的防治作用;通过降低炎症细胞因子的表达、提高超氧化物歧化酶活力和总抗氧化能力、抑制糖基化产物等发挥对糖尿病肾病的防治作用。结论:Gen对几种肾脏疾病均显示较好防治效果。但目前对其机制的探讨主要为体外实验,尚需更多体内实验深入探讨。

关键词 染料木素;肾脏疾病;植物雌激素;作用机制

大豆中的蛋白质为植物蛋白,人体摄入后经过代谢大部分会转变为含氮废物,经肾脏排出体外。传统观念认为,豆类摄入多时产生的含氮废物也就越多,从而加重了肾脏负担。然而近年来的研究发现,大豆中的生物活性物质大豆异黄酮(Soybean isoflavone, SI)对肾脏有重要的保护作用,对各类肾脏疾病也有较好的防治效果^[1]。其中,染料木素(Genistein, Gen)是大豆异黄酮中比例最大、活性功能最高的一种植物雌激素,其具有多种重要的生物学活性,对心血管疾病、癌症、骨

质疏松等疾病都有一定的防治作用。此外,Gen在防治肾脏疾病方面的作用也引起了国内外医药学界、营养学界等多方面的广泛关注。本文就Gen在几种肾脏疾病中的作用及其机制作一总结。

1 Gen 基本情况

1.1 Gen 的结构与性质

Gen 又称染料木黄酮、金雀异黄素、金雀异黄酮,是一种淡黄色树枝状针晶粉末,熔点为 297~298 °C。其溶于稀碱中呈

有影响的因素中,高血压患者的病程、经济状况、病情严重程度、就诊频次及高血压病知识等 5 项因素对社区高血压患者的用药依从性的影响最大。提示提高社区高血压患者用药的依从性,医务人员要首先从以上 5 项因素着手,采取一定的干预措施来提升社区高血压患者的用药依从性。

4 建议

高血压是一种需长期治疗的疾病,在使用药物降压的同时,还需密切关注患者用药依从性,社区卫生机构要采取积极的干预措施,帮助社区高血压患者改善用药的依从性,提高患者用药治疗水平:(1)采取多种方式提高患者对高血压知识的认知程度。一方面开展高血压专题讲座,围绕高血压的基础知识、服药知识、不良用药习惯、药物治疗等方面进行健康教育培训;另一方面也可以在患者取药时,告知患者相应用药知识,使患者进一步了解高血压疾病的治疗程序,确保合理、规范用药;除此之外,医务人员还可以增加家访的频次,监督、督促、指导患者规范用药。(2)在高血压患者药物治疗过程中,医务人员应通过各种形式、各种渠道的行为干预,与患者加强联系与信息交流,使患者在充分认识高血压病的同时,对医护人员产生信任感,树立正确的健康信念,提高其药物治疗的自觉性、规范性、服药依从性。(3)要高度关注经济状况不佳的社区

高血压患者,对该类患者进行一定的价格优惠或者政策倾斜,定期免费送药,使其能够享受正常的药物治疗,不因其经济压力过大而担心,从而提高用药依从性及治疗效果。

参考文献

- [1] 陈蓉,黄永松.糖尿病合并高血压患者的降压治疗药学服务[J].中国药房,2012,23(26):2 487.
- [2] 严安胜.行为干预在社区老年高血压患者服药依从性中的应用研究[J].实用心脑血管病杂志,2011,19(9):1 467.
- [3] James R Waller, Derek G Waller. Drugs for systemic hypertension and angina[J]. *Medicine*, 2010, 38(8): 456.
- [4] 朱玉,刘洪峰.高血压患者用药依从性的影响因素及药学服务对策[J].淮海医药,2013,31(5):474.
- [5] 杨帆,姜兵,刘小琴,等.南充市城区中老年高血压患者用药依从性分析[J].临床医学,2011,24(2):723.
- [6] 陈安庆.健康教育对高血压服药依从性的价值[J].中国现代医师,2011,49(20):128.
- [7] 蔡海红.社区空巢老人高血压用药依从性影响因素[J].调查与实验研究,2012,50(9):11.
- [8] 曹纪源.老年糖尿病合并高血压患者的用药调查及依从性分析[J].中国药房,2014,25(18):1 709.
- [9] 杨春娜.高血压患者服药依从性的影响因素及对策[J].实用心脑血管病杂志,2010,18(2):138.

[△] 项目基金:国家自然科学基金资助项目(No.81202894)

* 硕士研究生。研究方向:内分泌学。电话:021-65710369。E-mail: lixiaomin910221@163.com

[#] 通信作者:副研究员,博士生导师,博士。研究方向:药理学。电话:021-65710368。E-mail: medicineyan@aliyun.com

(收稿日期:2014-12-12 修回日期:2015-01-22)

(编辑:钟秋月)

黄色且能溶于常用的有机溶剂如二甲基亚砜、乙醇,但几乎不溶于水。Gen在结构上与哺乳动物的雌激素-雌二醇相似,且具有雌激素的活性基团二酚羟基,因此其具有类雌激素活性。低浓度的Gen可与雌激素竞争雌激素受体,干扰雌激素功能。此外,酚基上的氢原子易于形成氢离子而发挥还原效应使得Gen能够对抗超氧阴离子自由基,发挥抗氧化作用^[2]。

1.2 Gen的药理作用

作为一种重要的植物雌激素,Gen具有多种有益的药理效应。首先,Gen具有雌激素及抗雌激素性质,可与成骨细胞的雌激素 β 受体结合,刺激成骨细胞合成基质蛋白,且能抑制破骨细胞的形成和贴壁而减少破骨细胞数目^[3]。值得注意的是,其在减少骨损失、增加新骨形成的同时不会对子宫和乳腺造成不利影响^[4]。其次,Gen能通过抑制酪氨酸蛋白激酶(PTK)、拓扑异构酶等的活性来抑制癌细胞的生长。Gen还能诱导细胞周期停滞和癌细胞程序性死亡,减少实体瘤中血管的发生,进而减少癌细胞的侵袭和转移^[5]。此外,Gen能降低血管壁硬度,提高血管反应性,且能够通过增强血管扩张系统、抑制收缩系统而发挥抗高血压的作用^[6]。

2 Gen与肾脏疾病

肾脏疾病在临床上分类繁多,主要包括有急性、慢性肾小球肾炎,肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS),糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN),间质性肾炎等。它们的病变常逐渐进展为肾小球硬化和肾间质纤维化(Renal interstitial fibrosis, RIF),最终导致慢性肾衰竭,该病理过程的变化与多种因素的相互作用有关。Gen可通过对这些影响因素的调控来防治肾脏疾病,保护肾脏。王浩等^[7]将Gen作用于5/6肾切除诱导肾硬化鼠模型,发现Gen可以减轻肾小球硬化从而发挥肾脏保护作用;刘楠梅等^[8]发现,Gen能够改善糖尿病的糖脂代谢紊乱进而减轻肾脏病理变化,延缓糖尿病肾病的进展,保护肾功能;何凡等^[9]的研究证实,Gen可明显减轻大鼠肾纤维化。

2.1 Gen对NS的作用及机制

NS是以肾小球病变为主的一组临床表现相似的综合征。其主要特征是大量蛋白尿、低蛋白血症、严重水肿和高胆固醇血症。其中,大量蛋白尿会使肾小管功能受损进而导致间质细胞增生、纤维化发展^[10];高脂血症中低密度脂蛋白(LDL)可作用于肾小球系膜细胞上的LDL受体,导致系膜和足细胞损伤。所以,在NS治疗上,调脂、减少蛋白尿对延缓肾脏疾病进展起着重要的作用。

临床试验显示,大豆蛋白能降低尿蛋白、血清总胆固醇和LDL,使蛋白尿减少^[11]。这可能与大豆蛋白中的主要活性物质Gen有关。另有调查发现,Gen可通过提高LDL受体的活性,减少胆固醇的吸收,增加血液中甲状腺激素含量等途径调节血脂^[12]。而且Gen不仅自身具有较强的抗氧化性质,能较好的清除氧自由基,还能显著增大其他抗氧化酶的活性,进而提高肾脏的抗氧化能力^[13]。此外,Choi JS等^[14]利用Gen对去卵巢小鼠进行处理,结果显示,Gen能明显增加肾脂联素受体AdipoR₁、AdipoR₂蛋白的表达而激活脂肪酸氧化的下游途径,促进脂质分解。因此,Gen主要通过调脂、抗氧化作用改善NS的肾脏病变。

2.2 Gen对肾小球肾炎的作用及机制

肾小球肾炎的病变主要累及肾小球,以内皮细胞及系膜细胞增生为主要表现,急性期可伴有中性粒细胞和单核细胞

浸润。病变严重时还会损害肾小球滤过膜,使滤过率下降而出现血尿、蛋白尿及管型尿等。

已有的研究表明,Gen可干扰多种促进肾小球系膜细胞增殖、细胞外基质积聚、炎症等生长因子的活性,进而发挥其对肾小球的保护作用^[15]。如,Gen可在蛋白质水平上抑制细胞转化生长因子TGF- β_1 的分泌与表达来减少细胞外基质(ECM)的合成,减轻肾小球硬化。此外,张浩然等^[16]发现,血小板源性生长因子(PDGF)能强烈刺激系膜细胞增殖,并趋化巨噬细胞浸润,加重肾小球损伤,而Gen可通过对酪氨酸激酶的抑制作用来阻滞PDGF的生成进而保护肾小球^[17]。

2.3 Gen对肾小管间质疾病的作用及机制

肾小管间质疾病的主要病理变化为肾间质纤维化(RIF),且RIF是各种慢性进展性肾疾病的最终归宿。目前已知的肾间质纤维化发病机制主要有:各种致病因子的作用使基质蛋白合成增加、基质降解受抑制,从而造成持续大量ECM在肾间质中过度堆积;肾小管上皮细胞在炎症、损伤、坏死时会向间质细胞的表型转化^[18];TGF- β_1 能刺激成纤维细胞增殖,对肾间质中ECM的沉积有重要作用;肾脏纤维化过程中,盘状结构域受体1(DDR1)受刺激后会释放出碱性成纤维生长因子(bFGF),从而刺激成纤维细胞的增殖。

李文冬等^[19]的实验发现,Gen可以通过降低DDR1和bFGF的表达而减轻肾小管损伤及间质纤维化程度,其作用机制可能与Gen对PTK的抑制作用有关。PTK是一种重要的信号分子,可介导多条信号转导通路,在异常细胞增殖中起关键作用。Gen作为一种强力、特异的PTK抑制剂,可通过阻滞信号转导通路而抑制其活性。此外,Gen能够通过修饰TGF- β_1 信号途径而抑制肾小管上皮细胞-肌成纤维细胞转化^[20]。另有研究表明,Gen可通过自身的抗氧化性和对肾素-血管紧张素系统的调控作用来延缓氧化应激损伤导致的RIF^[21]。郭云珊等^[22]以体外培养的人近端肾小管上皮细胞(HK-2)为实验模型,发现Gen通过抑制核转录因子NF- κ B信号通路,下调甲状旁腺素引起的HK-2细胞结缔组织生长因子(CTGF)基因启动子的表达、转录及翻译过程,从而抑制HK-2细胞CTGF表达,延缓肾间质纤维化。

2.4 Gen对DN的作用及机制

DN是糖尿病最常见的并发症之一,临床特征为肾小球体积增大,系膜细胞增生、肥大,细胞外基质积聚,蛋白尿,晚期出现严重肾功能衰竭等^[23]。其致病机制可能是持续的高血糖引起许多蛋白质自身氧化和非酶糖基化反应使糖基化产物(AGEs)增多。AGEs沉积在肾皮质、肾小球基底膜等部位,进而出现蛋白尿、肾指数增加、排泄功能减退等^[24]。

有研究发现,豆奶饮食可能减少2型DN患者血清D-二聚体水平,这可能与其中的Gen有关^[25]。Elmarakby AA等^[26]利用Gen处理体外培养的人肾小球系膜细胞,发现Gen能防止高糖诱导的PTK和ERK的磷酸化,降低炎症细胞因子的表达。另有报道称,Gen能提高糖尿病大鼠肾组织超氧化物歧化酶(SOD)活力和总抗氧化能力并抑制AGEs的产生,从而改善肾功能^[27]。还有研究发现,Gen可阻滞白细胞介素-1、外源性脂多糖刺激系膜细胞产生前列腺素E₂和诱导型一氧化氮合酶^[28],二者在肾脏病早期可增加肾血流量而对DN的发生有促进作用。目前,TGF- β_1 被公认在DN的发病机制中处于核心地位,可能是DN发病机制的最后共同通路。有实验结果显示,Gen可降低AGEs刺激下肾小球系膜细胞上清液中TGF- β_1 的浓度

而保护肾脏,为DN的诊治提供新途径^[29]。

3 结语

作为一种天然产物和重要的植物雌激素,Gen的功效研究已引起广泛关注。流行病学调查及国内外研究均发现,Gen对肾脏具有积极的保护作用,对多种肾脏疾病如NS、急慢性肾炎、肾间质炎和DN等都有较好的防治效果。已有证据表明,Gen可有效调节与ECM形成密切相关的 α -平滑肌肌动蛋白、钙黏蛋白和结缔组织生长因子等关键因素,进而影响肾纤维化进展;并且,Gen的抗氧化作用可有效清除活性氧自由基、预防脂质过氧化,减缓肾小管硬化过程^[30]。但是,目前大部分实验都是在体外进行,其具体作用机制以及临床治疗效果还需要深入研究。因此,Gen体内防治肾脏疾病的功效和分子作用机制将是今后研究的重点,同时应对其是否产生副作用进行分析,这对于Gen应用于防治肾脏疾病的体内有效性和安全性评价具有重要意义。

参考文献

[1] Anderson JW. Beneficial effects of soy protein consumption for renal function[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2008, 17(S1):324.

[2] Sung MJ, Kim DH, Jung YJ, et al. Genistein protects the kidney from cisplatin-induced injury[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(12):1 538.

[3] 李湘辉,张金超,肖培根,等.大豆异黄酮类防治骨质疏松的作用机制[J].*国外医药植物药分册*,2006,21(1):1.

[4] Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebocontrolled study[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(10):1 904.

[5] 朱松柏,吕永曼.金雀异黄酮抗癌作用分子机制研究进展[J].*华中华医学杂志*,2006,30(3):253.

[6] 何才通.金雀异黄酮对心血管保护作用的研究进展[J].*中国实用医刊*,2010,37(4):71.

[7] 王浩,袁伟杰,冯冰,等.金雀异黄酮对5/6肾切除鼠肾脏的保护作用[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2009,10(7):580.

[8] 刘楠梅,袁伟杰,张小瑛,等.金雀异黄酮对糖尿病大鼠代谢紊乱及肾脏病理的影响[J].*中国比较医学杂志*,2005,15(4):200.

[9] 何凡,蒋继贫,徐胜元,等.染料木黄酮在减轻肾间质纤维化中的作用[J].*中华实验外科杂志*,2008,25(10):1 326.

[10] Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: A mechanistic viewpoint[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(1):22.

[11] 相锋,赵玉敏,廖晓艳,等.大豆蛋白对肾脏疾病的影响[J].*护理研究:上旬版*,2005,19(8):1 415.

[12] 余清,王文蔚,钟崇洲,等.金雀异黄酮对去卵巢大鼠脂蛋白(a)及脂类代谢的影响[J].*温州医学院学报*,2006,36(4):337.

[13] 李明,彭卫华.黄酮类化合物治疗肾脏病的作用机制及应用近况[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2012,13(1):92.

[14] Choi JS, Song J. Effect of genistein on insulin resistance,

renal lipid metabolism, and antioxidative activities in ovariectomized rats[J]. *Nutrition*, 2009, 25(6):676.

[15] 刘燕萍,郑法雷.植物雌激素对肾脏保护作用的机制[J].*世界医学杂志*,2003,7(9):40.

[16] 张浩然,孙洞箫,周盾.血小板源性生长因子与肾小球硬化的关系[J].*南昌大学学报:医学版*,2010,50(6):111.

[17] 汪银锋,李素平,高腾云,等.大豆异黄酮在动物生产中的应用[J].*饲料研究*,2009,10(3):10.

[18] Guo Y, Zhang A, Ding Y, et al. Genistein ameliorates parathyroid hormone-induced epithelial-to-mesenchymal transition and inhibits expression of connective tissue growth factor in human renal proximal tubular cells[J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(4):724.

[19] 李文冬,李建华,刘明龙,等.金雀异黄酮对肾小管间质纤维化模型大鼠肾组织 DDR1、bFGF 表达的影响[J].*中国现代医药杂志*,2010,12(12):5.

[20] Wei X, Xia Y, Li F, et al. Kindlin-2 mediates activation of TGF- β /smad signaling and renal fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(9):1 387.

[21] 林静涵,周珊珊,张黎明. Genistein 抗高血压机制的研究进展[J].*医学综述*,2012,18(19):3 163.

[22] 郭云珊,袁伟杰,张爱平,等.金雀异黄酮通过抑制 NF- κ B 信号通路延缓甲状旁腺素(PTH)诱导的肾间质纤维化[J].*中华肾脏病杂志*,2010,26(12):898.

[23] Russo LM, Sandoval RM, Campos SB, et al. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(3):489.

[24] 康爱英,黄川峰,王国庆.金雀异黄酮对糖尿病大鼠肾脏 AGEs 和氧化应激的影响[J].*中外健康文摘*,2009,6(16):215.

[25] Miraghajani MS, Esmailzadeh A, Najafabadi MM, et al. Soy milk consumption, inflammation, coagulation, and oxidative stress among type 2 diabetic patients with nephropathy[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(10):1 981.

[26] Elmarakby AA, Ibrahim AS, Faulkner J, et al. Tyrosine kinase inhibitor, genistein, reduces renal inflammation and injury in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Vascular Pharmacol*, 2011, 55(5/6):149.

[27] Kim MJ, Lim Y. Protective effect of short-term genistein supplementation on the early stage in diabetes-induced renal damage[J]. *Mediators Inflamm*, 2013:510212.

[28] 姜晓宇.大豆异黄酮与肾脏疾病[J].*国外医学泌尿系统分册*,2003,2(4):211.

[29] 贾凤玉,孟建中,袁伟杰,等.金雀异黄酮对晚期糖基化终末产物刺激大鼠系膜细胞氧化应激反应和 TGF- β 表达的影响[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2010,11(8):684.

[30] Palanisamy N, Venkataraman AC. Beneficial effect of genistein on lowering blood pressure and kidney toxicity in fructose-fed hypertensive rats[J]. *Br J Nutr*, 2013, 109(10):1 806.

(收稿日期:2014-06-16 修回日期:2014-10-28)

(编辑:刘艺)