

Research on the Treatment of Renal Fibrosis in Chronic Kidney Disease

Shihui Wang

The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou, Zhejiang, 310000, China

Abstract

Renal fibrosis (RF) is a pathological and physiological process in which the intrinsic cells are damaged, leading to the gradual deposition and accumulation of large amounts of collagen due to various pathogenic factors such as trauma, infection, inflammation, circulatory disorders, and immune responses. This causes the renal parenchyma to gradually harden, form scars, and ultimately result in complete loss of organ function in the kidney. Chronic kidney disease (CKD) is an increasingly serious health problem worldwide, with RF being the core pathological process that progresses to end-stage renal failure and affects the prognosis of patients. This paper aims to summarize the current research progress of RF treatment in chronic kidney disease, including the in-depth analysis of fibrosis mechanism, the latest progress of drug treatment, cell therapy strategies, research of integrated Chinese and western medicine, gene therapy to provide some basis for the effect of anti-RF in CKD treatment.

Keywords

chronic kidney disease; renal fibrosis; fibrosis mechanism; antifibrotic therapy

肾纤维化治疗在慢性肾脏疾病中的研究

王诗惠

浙江中医药大学第二临床医学院, 中国·浙江 杭州 310000

摘要

肾脏纤维化 (RF) 是受到创伤、感染、炎症、血循环障碍, 以及免疫反应等多种致病因素刺激, 导致固有细胞受损, 逐渐沉积和积聚大量胶原, 引起肾实质逐渐硬化, 形成瘢痕, 直至肾脏完全丧失脏器功能的病理生理过程。慢性肾脏疾病 (CKD) 是全球范围内日益严重的健康问题, 其中RF是其进展至终末期肾衰竭的核心病理过程, 并影响患者的预后。论文旨在总结当前RF治疗在慢性肾疾病中的研究进展, 包括纤维化机制的深入解析、药物治疗的最新进展、细胞治疗策略、中西医结合研究、基因疗法等为抗RF在CKD治疗中的效果提供一定的依据。

关键词

慢性肾脏疾病; 肾纤维化; 纤维化机制; 抗纤维化治疗

1 引言

慢性肾脏病 (CKD) 是各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍, 在中国慢性肾脏病的患病率约为 10.8%, 已成为一个重大的公共卫生问题。在 CKD 的疾病发展过程中, RF 起着关键的作用, 减轻 RF 对于 CKD 疾病的治疗和预后均有着积极的影响。本研究对 RF 的机制以及抗 RF 的研究发展进行综述, 为抗 RF 在 CKD 治疗中的运用提供参考依据。

2 纤维化机制解析

深入了解 RF 的分子机制是开发有效治疗方法的基石。当前研究聚焦于细胞信号通路、转录因子等关键分子的作用。

【作者简介】王诗惠 (2004-), 女, 中国浙江台州人, 本科, 从事临床医学研究。

2.1 转化生长因子 β 信号通路

转化生长因子- β (TGF- β) 超家族中的 TGF- β 1 是介导 CKD 中 RF 的关键调控因子, 可以通过经典和非经典两条途径调控 RF 进展。

Smad 依赖途径是其经典途径。TGF- β 1 通过与成纤维细胞表面的 TGF-R2 受体结合, 进而磷酸化激活 Smad2、3 来发挥作用^[1]。其中, Smad2 抑制纤维化, 而 Smad3 则通过多种方式促进纤维化发展^[2]:

①在细胞核中结合基因启动子, 诱导包括纤连蛋白 (Fibronectin, FN)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 等纤维化因子的转录, 进而诱导成肌纤维细胞活化和细胞外基质 ECM 的沉积。

②诱导部分纤维化相关非编码 RNA 的转录, 如 micro-RNA (miRNA) 和长链非编码 RNA (lncRNA), 间接降低部分抗纤维化 miRNA 的转录。

③调控 DNA 和组蛋白的表观遗传修饰以增加纤维蛋白原分子的转录。

④激活骨髓来源的成纤维细胞。

⑤刺激 p53 磷酸化, 促进 p53 与活化的 Smad 相互作用以及随后 p53/Smad3 与靶启动子的结合。

TGF- β 1 也可以通过非经典途径促纤维化的作用。例如, 增加 Notch 配体 Jag1 的表达以激活 Notch 信号通路, 在诱导 ECM 生成促进纤维化的同时可以正反馈增加 TGF- β 1 的表达。TGF- β 1 与 Wnt/ β -catenin 也有相互协同作用^[3]。激活体外培养基细胞的 ERK 信号通路并诱导金属基质蛋白酶-9 的表达以抑制 ECM 降解^[4]。此外 TGF- β 1 能够激活具有促纤维化、基质蛋白生成的人类抗原 R^[5]。

2.2 核转录因子 NF- κ B

NF- κ B 是一个核转录因子超家族, 具有调节免疫炎症的作用。其活性形式 NF- κ Bp65 通过细胞核转录水平诱导 IL1 β 、IL6 和 TNF α 等促炎细胞因子表达, 进而损伤肾组织和功能^[6]。NF- κ B 还可以通过活化后发生核转位, 由胞浆转移至胞核, 促进 TGF- β 1 的合成^[1]。

2.3 非编码 RNA

肾脏中的 microRNA 和 lncRNA 在损伤、修复和纤维化中起着重要作用。

lncRNA 作为一种非蛋白质编码 RNA, 在 RF 过程中的作用具有双重性。例如, lncRNA Gm26669 的过表达促进肾间质纤维化。lncRNA 还通过调节 microRNA 活性, 继而控制靶基因表达, 参与机体多种细胞生物功能的调节。例如, lncRNA KCNQ10T 可能通过调节 miR-18b-5p/SORBS2 轴, 促进细胞增殖、凋亡和纤维化而 lncRNA 的特殊形式 lncRNA GAS5 却能够通过 mir-96-5p/FN1 轴抑制糖尿病患者 RF 的进一步发展^[7]。

microRNA 在 RF 中的作用是不同的: 一些 miRNA 是纤维化启动子^[8] ① miR-155-5p、miR-22、miR-382 等通过下调 PTEN 表达促进肾纤维化; ② miR-155 可通过减少烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 NAD⁺ 依赖性组氨酸脱乙酰酶 SIRT1 表达, 减弱其保护肾脏的作用; ③ miR-21、miR-17、miR-32 等通过抑制 Smad7 表达, 抑制其负调控 TGF- β /Smad 信号通路的作用。有些是抑制因子^[9], 如 miRNA-192 结合并减少早期生长反应因子-1 (Early growth response1, Egr1) 表达, 减少纤维连接蛋白等表达; miR-214 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 抑制 DKK3 表达。

2.4 其他

部分基因 DNA 甲基化与肾纤维化程度显著相关, 如蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 6 型 (PTPN6)/ 阻抑素 2 (PHB2)、含有锚蛋白重复结构域 11 (ANKRD11)、含有三核苷酸重复序列 18 (TNRC18)、溶质载体家族 66 成员 1 (SLC66A1)

和 pre-mRNA 加工因子 8 (PRPF8) 的基因。RAS 蛋白激活因子样 1 (RASAL1) 高甲基化与肾纤维化和肌成纤维细胞的持续性活化有关。抗纤维化基因的高甲基化, 如分泌型卷曲相关蛋白 5 (sFRP5) 也会引起肾纤维化^[10]。

3 药物治疗进展

针对纤维化过程中的关键分子和通路, 药物研发已取得一定进展, 包括抗纤维化药物、抗炎药物和免疫调节药物在内的多种药物正在临床试验阶段。

3.1 西医治疗

他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 和血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 是经典的抗纤维化药物^[11]。除经典药物外, 一些新的抗纤维化、抗炎药物也逐渐被发现和使用。

高治等人^[12]的实验证明线粒体靶向抗氧化剂 SKQ1 在糖尿病小鼠中可以通过减少 α -SMA 蛋白表达, 降低肾间质的 ECM 沉积达到抗纤维化的效果。尿石素 A (UA)^[13] 通过抑制 Akt1 上游 PI3K 和下游 GSK3 β 蛋白的磷酸化, 进而抑制上皮细胞间充质转化和纤维蛋白的过表达, 从而缓解肾纤维化。吡非尼酮^[14] 可抑制 RF 相关蛋白 α -SMA、TGF- β 1 等表达以阻止甚至逆转 ECM 沉积; 上调 SIRT3 蛋白表达, 抑制 HIF-1 α /TGF- β 1 信号通路的激活, 改善 RF。左卡尼汀^[15] 直接抑制还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶、促使抗氧化酶蛋白和氧化酶蛋白平衡, 保护线粒体网络的完整性以抗纤维化。强效小分子抑制剂 KH-3 抑制 HuR 的功能及其调控的基因从而保护肾功能和抑制肾小球硬化^[15]。

3.2 中药治疗

黄芪中的主要活性成分黄芪甲苷 AS-IV^[16], 可以通过抑制 MAPK/NF- κ B、TLR4/NF- κ B、TGF- β /Smad 等信号通路达到抑制 RF 的目的。因此, 肾康注射液、黄芪当归合剂、肾毒清颗粒、肾康丸等含有黄芪的药物能够有效抑制肾纤维化的过程。

红景天的主要活性成分红景天苷通过抑制 TGF- β 1 诱导的上皮间质转化、细胞外基质 ECM 合成等多种途径抑制间质细胞增殖及上皮间质转化 EMT; 下调细胞因子的表达和抗氧化应激等在肾纤维化过程中起重要作用的环节^[17]。

丹参的活性成分丹参酮 II 可以下调 Wnt/ β -catenin 信号途径的活性, 抑制上皮-间充质转化; 抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路以减轻 ECM 的沉积^[18]。此外, 丹参的其余有效成分丹酚酸 A、B 等可减轻氧化应激, 抗炎, 抑制细胞凋亡和内质网应激以减少 ECM 沉积^[19]。

中药复方, 如尿毒清颗粒^[20]、肾康注射液 SKI^[21]、抗纤灵^[22] 等均能延缓肾纤维化进程。

中药复方及其抗纤维化机制如表 1 所示。

表1 中药复方及其抗纤维化机制

中药复方名称	机制
尿毒清颗粒	抑制 TGF- β 1 的分泌, 肾小管上皮细胞转分化, 抗炎和抗氧化应激
肾康注射液 SKI	通过抑制 T β R-I 型受体蛋白表达以抑制 TGF- β 1 信号通路
抗纤灵冲剂	调节 MMP-9, 进而下调 COL4 α 3 基因及 Col-IV 蛋白等细胞外基质的主要成分; 抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路

4 细胞治疗策略

近年来细胞移植已成为治疗 CKD 的研究热点。通过移植特定细胞, 可以修复受损的肾脏组织, 抑制纤维化进程, 为 RF 提供了新的治疗策略。

间充质干细胞 (MSC) [23] 作为成体干细胞的一种, 可分化为肾细胞样细胞或与肾细胞融合, 直接与纤维化肾脏相互作用。另外, MSC 释放不同种类生长因子、细胞因子以调节微环境及免疫系统, 最终抑制纤维化。进行 MSC 移植可作为抗 RF 的一种有效并有前途的方法, 但是目前该方法的致癌潜能和使用风险尚不清楚, 且临床试验相对较少 [24]。

5 中西医结合研究

中西医结合治疗慢性肾疾病 RF 显示出独特的优势。通过结合传统中医理论和现代医学技术, 可以更有效地改善患者的临床症状和生活质量。依那普利 [25] 能够抑制体内 RASS 系统, 改善肾血流动力学进而保护肾功能; 而百令胶囊的功效与天然虫草相似, 能够有效抑制高糖所致 IV-C 分泌, 调节系膜细胞增殖, 抑制肾间质纤维化及肾小球硬化。因此在早期糖尿病肾病抗纤维化过程中联合使用百令胶囊与依那普利能够提高疗效。

肾康注射液联合非布司他 [26] 可多靶点、多途径抑制氧化应激反应, 改善肾纤维化。非布司他为黄嘌呤氧化酶的竞争性抑制剂, 抗炎降低尿酸的合成, 减弱尿酸激活肾素-血管紧张素信号通路的作用, 进而减轻炎症反应。而联合使用含有黄芪、大黄、丹参和红花的肾康注射液可在抑制肾纤维化的同时, 弥补单用非布司他改善肾功能效果欠佳的缺陷。

6 基因疗法

基因编辑技术, 如 CRISPR-Cas9 为肾纤维化治疗提供了潜在的解决方案。通过精确编辑基因, 可以阻止纤维化相关基因的表达, 从而逆转纤维化过程。过杨书彬 [27] 等人的分析筛选, F13B、ALDH8A1、A1CF、PAH、KMO、ALDH6A1、SPP2、ACAT1、ABAT、CAT 这 10 个枢纽基因与肾纤维化息息相关。此外徐启明 [28] 等人的研究发现, TNNI1、LYZ、DOCK2 和 PLEK 这 4 个基因与肾纤维化发病机制的分子机制网络有关。其中, LYZ 基因不仅参与

疾病的分子机制网络, 而且与预后有关, 是疾病发展的保护基因。以上肾纤维化相关基因有望成为基因编辑疗法的靶点。

7 结语

综上所述, RF 治疗在 CKD 的治疗中起着重要的作用, 通过抑制纤维化过程能够有效避免慢性肾脏病进一步发展为慢性肾衰竭。RF 治疗涉及多个领域和技术, 随着研究的深入, 未来有望为慢性肾疾病患者提供更加有效的治疗方法。

参考文献

- 马海兰, 马鸿斌, 李旭萍, 等. TLR4/NF- κ B/TGF- β 1 信号通路与 RF 关系的研究进展[J]. 甘肃医药, 2024, 43(2): 100-104.
- 王雪纯, 江建冰. 基于 TGF- β 1 信号通路的抗肾脏纤维化药物研究现状[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(2): 158-166.
- 李佳睿, 雷根平, 董盛, 等. 慢性肾脏病肾纤维化发病机制的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(8): 1148-1153.
- 张博玲, 金智生, 陈彦旭, 等. TGF- β 1/ERK 信号通路与糖尿病肾病肾纤维化的发病机制研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(9): 38-41+181.
- 张佳慧, 张雪琴, 朱国强, 等. RNA 结合蛋白在慢性肾脏病中的研究进展[J]. 中国现代医生, 2024, 62(3): 115-118.
- 李瑞, 郭玉娟, 范晴晴, 等. NF- κ B 信号通路在肾间质纤维化发展的作用研究[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(1): 43-48.
- 李佳倡, 冯佳楠, 魏佳莉. lncRNA 信号通路在慢性肾脏病治疗中的作用研究进展[J]. 现代医药卫生, 2024, 40(2): 283-287.
- 朱荫阳, 朱国贞. microRNA 在肾纤维化中的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(9): 829-832.
- 叶泽华, 夏煜琦, 程帆. miRNA 和 lncRNA 在肾纤维化中作用的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(11): 1185-1188.
- Huang R S, Fu P, Ma L. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023.
- 吉晶, 何立群. 中西医防治肾纤维化的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 221-228.
- 高治, 巩永凤, 王明霞. 线粒体靶向抗氧化剂 SKQ1 对糖尿病小鼠肾脏损伤的治疗作用与机制[J]. 滨州医学院学报, 2024, 47(1): 1-7.
- 黎晨, 邓针华, 赵丽蓉, 等. 基于网络药理学和实验验证探究尿素素 A 治疗肾纤维化的作用机制[J]. 中国医院药学杂志

- 志,2024,44(5):537-544.
- [14] 晏青,程芝梅,张帅,等.吡非尼酮对肾纤维化大鼠的治疗作用及分子机制[J].贵州医科大学学报,2024,49(3):354-360.
- [15] 马玉杰,朴尚国,李慧瑛,等.左卡尼汀对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的保护作用[J].中国老年学杂志,2021,41(6):1235-1241.
- [16] 卢海霞,覃柞莲,陆丽娟,等.黄芪甲苷抗肾纤维化的相关分子机制研究[J].西部中医药,2022,35(3):145-151.
- [17] 黄硕,彭佩克,贾冬威.红景天苷抗纤维化作用研究进展[J].中华中医药杂志,2023,38(3):1165-1168.
- [18] 黄诗棋,陶钰,周柯,等.基于信号通路探讨活血化瘀方药治疗肾纤维化的研究进展[J].实用中医内科杂志,2024,38(2):1-5.
- [19] 田江明,李均.丹参及其单体成分防治肾纤维化的机制研究进展[J].中医药导报,2023,29(5):204-207.
- [20] 薛薇.中药保留灌肠联合尿毒清颗粒对慢性肾衰竭患者肾功能及肾纤维化的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(21):2358-2360.
- [21] 崔天梦,黄更珍,张莹莹,等.肾康注射液调节TGF- β I型受体/Smad通路抑制肾纤维化的作用机制[J].世界科学技术-中医药现代化,2023,25(10):3355-3363.
- [22] 张新志,董飞侠,钱玲,等.抗纤灵冲剂调控基因与蛋白表达干预肾间质纤维化的机制研究[J].辽宁中医杂志,2022,49(1):173-176.
- [23] 刘玉园,刘虹.干细胞在肾间质纤维化中的探究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(5):464-466.
- [24] 李嘉琦,杨素萍,张娅,等.间充质干细胞治疗肾纤维化的现状与展望[J].重庆医科大学学报,2022,47(10):1139-1143.
- [25] 李冬梅,任君花,鲁琳.百令胶囊联合依那普利治疗早期糖尿病肾病的效果及对肾纤维化、血流动力学的影响[J].临床医学研究与实践,2023,8(14):23-26.
- [26] 朱方丽,沈浩,董磊鹏.肾康注射液联合非布司他治疗痛风性肾病合并慢性肾衰竭患者的效果[J].中国民康医学,2024,36(4):110-113.
- [27] 杨书彬,苏虹婵,练晓梅,等.肾纤维化关键基因的生信筛选及分析[J].生物技术,2023,33(2):169-175+186.
- [28] 徐启明,路建饶.参与肾纤维化和肾透明细胞癌的关键基因[J].临床肾脏病杂志,2023,23(6):487-498.