

内皮素系统及其拮抗剂与慢性肾脏病的研究进展

龚智峰, 叶琨(综述)

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅科研课题(合同号 Z2005138)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院肾内科

作者简介: 龚智峰(1954-), 男, 本科, 医学学士, 主任医师、硕士研究生导师, 肾内科主任。研究方向: 肾小球疾病的诊治与肾脏病理, 血液净化及公共卫生事件应急医疗救治。E-mail: zhifeng_gong@126.com

[摘要] 内皮素(ET)尤其是内皮素-1(ET-1)被认为是内皮素家族中对心血管和肾脏作用最强大的内源性缩血管物质。ET通过强烈的收缩血管作用,导致内皮功能不良,动脉粥样硬化,诱发慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的心血管事件。另一方面,ET还可促进肾脏固有细胞增殖,介导炎症反应,刺激细胞外基质合成,从而加速肾脏纤维化。内皮素系统拮抗剂不仅能降低CKD患者的心血管事件风险,更重要的是有助于改善其肾功能,并降低蛋白尿,为肾脏病防治提供新思路。

[关键词] 内皮素; 内皮素拮抗剂; 慢性肾脏病

[中图分类号] R 692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)11-1212-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.11.41

The endothelin system and its antagonist in chronic kidney disease GONG Zhi-feng, YE Kun. Department of Nephrology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Endothelin-1 (ET-1), one of the endothelin family, is the most powerful endogenous vasoconstrictor and predominant isoform in the cardiovascular and renal systems. ET contributes to endothelial dysfunction and atherosclerosis, so it lends to cardiovascular accident. On the other hand, ET stimulates renal cells proliferation, inflammation and extracellular matrix synthesis. Through those, ET promotes renal fibrosis. Antagonist of ET system may not only reduce cardiovascular risk, but also may be of benefit in improving renal function and reducing proteinuria, which provide a new way for renal disease treatment and prevention.

[Key words] Endothelin(ET); Endothelin antagonist; Chronic kidney disease(CKD)

近年来,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的发病率在全球范围内逐年升高。心血管疾病与CKD紧密相关,且成为了CKD患者最主要的死因之一^[1,2]。因此,对于CKD患者来说,延缓病程进展,同时改善其心血管危险因素显得尤为重要。内皮素(endothelin, ET)被认为是心血管和肾脏系统中最主要、且作用最强大的内源性缩血管物质,其通过强烈的收缩血管作用,导致内皮功能不良,动脉粥样硬化,诱发CKD患者的心血管事件。另外,ET还可促进肾脏固有细胞增殖,介导炎症反应,刺激细胞外基质合成,从而加速肾脏纤维化。内皮素系统拮抗剂不仅能降低CKD患者的心血管事件风险,更重要的是有助于改善其肾功能,并降低蛋白尿,为肾脏病防治提供新思路。本文就内皮素系统及其拮抗剂在肾脏病领域研究的新进展综述如下。

1 ET及其受体的主要生物学效应

ET是日本学者 Yanagisawa 等于1988年从增殖的猪主动脉内皮细胞培养液中分离出的一种小分子生物活性多肽^[3]。ET家族成员都是由21个氨基酸组成的活性多肽,现

有3种异构体,分别为ET-1、ET-2和ET-3,每种异构体都有其独特的基因表达及组织分布特点。其中ET-1具有最强的生物学效应,也是目前认为唯一能在人体内以蛋白质水平表达的内皮素多肽。ET-1主要由血管内皮细胞合成,也可由其他类型的细胞分泌,如血管平滑肌细胞、肾小球上皮细胞、系膜细胞、肾小管和肾髓质集合管细胞等^[4],且肾髓质是发生免疫反应的器官中ET-1浓度最高的部位。由于ET具有亲水性,不能跨过细胞膜,所以只能通过与细胞膜上特异性受体结合而发挥效应^[5]。现发现ET受体有两种,即内皮素-A受体(ETA)和B受体(ETB),ETB存在ETB1和ETB2亚型。ETA和ETB2主要位于血管平滑肌细胞,介导血管收缩反应;ETB1(ETB的主要形式)位于血管内皮细胞,通过调节前列环素和一氧化氮(NO)释放,介导内皮依赖性血管舒张反应。另外,ETB1还参与清除循环中的ET-1。ET受体在肾脏广泛分布,ETA主要分布于血管平滑肌、肾小球、肾血管中;ETB分布更广(ETB/ETA=2:1),且在集合系统保持较高浓度。目前发现肾脏血管与其他部位的血管相比,对ET-1缩血管

效应更加敏感,这种独特的敏感性可能与 ET-1 密集地分布于肾脏血管平滑肌上有关。证据表明,肾组织和血管的 ET-1 是两个独立的系统,尿液 ET-1 水平可反映肾组织合成 ET-1 的能力。肾组织 ET-1 通过自分泌或旁分泌调节肾血流、肾小球血流动力学、水电解质及酸碱平衡^[6]及其他多种功能。(1)ET-1 可引起肾血流量下降并增加肾血流阻力,导致肾小球滤过率(GFR)下降、近曲小管对钠离子的重吸收增加、尿钠排泄和尿量明显降低^[7]。(2)ET-1 提高远端肾小管酸化功能,表现为对 H^+ 分泌的增加和对 HCO_3^- 分泌的减少,这与 ET-1 增加 Na^+/H^+ 离子泵交换和醛固酮分泌,从而提高 H^+ -ATP 酶的活性有关^[8]。(3)ET 是一种强大的炎症介质,在炎症反应中起重要作用^[9]。(4)ET 作为一种细胞增殖因子,可促进多种细胞进行有丝分裂,在血管重建性及系膜增生性疾病中有重要作用。

2 ET 及其受体拮抗剂与慢性肾脏病

内皮素除了维持正常的肾功能外,大量研究显示,内皮素系统的紊乱是导致慢性肾脏病进展的重要因素,因此学者们正关注于 ET 受体拮抗剂的研究,探寻慢性肾脏病防治的新方法。

2.1 ET 与高血压 高血压是肾脏病的临床表现之一。CKD 伴高血压患者,体内 ET 系统表达上调。ET 通过强烈的收缩血管作用,加强心肌收缩力,促进神经内分泌作用,对高血压的发生调节和维持起密切相关作用。其机制可能为血管内皮使局部 ET-1 产生增加,而 ET-1 进而可通过自身分泌或旁分泌途径作用于自身和血管内皮生长因子(VSMC),导致血管收缩,内皮细胞及 VSMC 的增生(血管壁结构再塑),血管壁基质的集聚(血管硬化),从而引起高血压^[10]。ET-1 还可通过对肾素、血管紧张素 II(Ang II)及醛固酮的合成,发挥调节作用而参与高血压的发生^[11]。肾组织 ET-1 导致水钠及酸解失衡,加重高血压。研究发现,高血压肾病患者血浆 ET-1 较普通高血压组 ET-1 水平明显增高,故 ET-1 有可能参与高血压肾损害的形成和发展^[12]。有学者予以原发性高血压患者口服波生坦(非选择性 ET 受体拮抗剂),其血压下降水平与依那普利 20mg 相当,重要的是,该降压作用并未激活交感神经或血管紧张素系统,提示下调肾组织 ET-1 水平可能有利于降压。

2.2 ET 与糖尿病肾病 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的并发症之一,内皮功能损伤是糖尿病肾病微血管病变的重要因素,血浆 ET-1 水平是糖尿病患者内皮损伤的重要标志。糖尿病状态下,高血糖、高脂血症、高胰岛素血症及其他因素均可改变血浆 ET 水平。Peppas 等研究发现,糖尿病人中,尿 ET-1(UET)明显升高,且与血尿素氮、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白(HbA1c)等呈线性关系,说明糖尿病患者机体 ET 水平不仅反映肾血管受损程度,而且与糖尿病肾病的起病和发展有关^[13]。多因素导致糖尿病患者血浆 ET 含量增加,如高血糖本身可刺激内皮细胞分泌 ET-1,血液动力学改变引起的肾小球高滤过亦可刺激 ET 合成,细胞因子如转化生长因子

(TGF- β),肿瘤坏死因子(TNF- α),血小板源生长因子(PDGF- β)等都是 ET 产生的强效刺激因子。大量研究显示糖尿病肾病患者体内 ET-1 水平与肾小球硬化程度呈正相关。DN 早期肾小球内 ET-1 表达下调。GFR 增加;DN 中晚期,糖基化终末产物(AGEs)和氧自由基的生成增多,一氧化氮和前列腺素 E_2 的生成减少,可导致 ET-1 合成增加,加重肾脏损伤。此外,ET 受体敏感性上调或数目增多也可加重肾脏损伤,其中 ETA 发挥主要作用^[7]。同时,ET-1 受体阻断剂及 ET-1 基因抑制剂则可通过降低血浆中 ET-1 的浓度,有效地降低糖尿病患者的微量蛋白尿水平,促进肾小管间质损伤的修复,改善肾脏功能,从而有效延缓 DN 的进展。

2.3 ET-1 与系膜增生性肾炎及 IgA 肾病 诸多证据表明系膜增生性肾小球肾炎与 ET-1 有关。(1)在系膜增生性肾小球肾炎的动物模型中,肾脏 ET-1 前体(ppET-1)mRNA 在疾病诱发后 6 d 发生表达上调,恰与系膜细胞增生、巨噬细胞浸润至肾小球以及肾小球 PDGF- β mRNA 表达增加的时间一致;(2)ET-1 作为很强的丝裂原,在体内以自分泌或旁分泌的方式介导多种细胞因子的促细胞增生效应。(3)ET-1 升高金属蛋白酶组织抑制剂的水平,促进纤维化细胞因子的释放,刺激细胞外基质合成。蛋白尿是肾小球疾病常见临床表现,是导致 CKD 进展的独立危险因素。蛋白尿的肾毒性在很大程度上是通过内皮素系统起作用的,肾脏 ET-1 表达的上调进一步加重蛋白尿。ET-1 通过血流动力学效应导致肾小球毛细血管压力的增高,引起肾小球滤过率增加,从而导致蛋白滤过增加。用 ddY 大鼠制作 IgA 肾病模型,在造模 60 周时取肾组织检查,并与正常对照组比较,发现肾脏 ET-1、ETA 及 ETB 的 mRNA 表达分别升高了 6.6 倍、4.8 倍及 3.6 倍,且 ET-1 及 ET-1 受体 mRNA 水平与肾组织病变呈正相关。如果从造模第 24 周起即给大鼠 ET 拮抗剂 FR 139317 治疗,至造模 60 周时与未治疗组比较,治疗组尿蛋白量和肾组织病变均明显改善。在反复注射卵白蛋白诱发的系膜增生性肾炎大鼠模型中,内皮素原(prepro ET-1)及 ETA mRNA 在肾小球中的表达比正常组分别升高了 10 倍及 6 倍,给予波生坦治疗后,prepro ET-1 及 ETA mRNA 表达明显下调,尿蛋白排泄减少,肾组织病理改变减轻。体外实验也证实,ETA 拮抗剂能显著抑制人系膜细胞增生^[14]。

2.4 ET 与慢性肾功能衰竭 ET 具有强烈的缩血管作用,它在慢性肾功能衰竭(CRF)的发生发展机制中起重要作用。ET 通过一系列复杂的机制影响肾功能,如诱导 TGF- β 产生,而 TGF- β 促使细胞肥大,导致细胞外基质(ECM)堆积,加速肾脏纤维化^[15]。ET 还可刺激 Ang-II 及血管紧张素转换酶的产生,Ang-II 又可增加肾内 ET 含量,增强内皮素转换酶(ECE)的活性,加强血管收缩、系膜增生、ECM 堆积。Shimizu 等^[16]发现,5/6 肾切除大鼠术后 8 周尿蛋白排泄增多,肌酐清除率(Ccr)下降,伴肾皮质 prepro ET-1 和 ETA mRNA 明显上调。而用 ET 受体拮抗剂 S-0139 干预后,大鼠尿蛋白明显减少,Ccr 升高,且抑制了大鼠血压进一步上升。Brochu 等^[17]用 ET 受体拮抗剂 LU 135252 进行类似实验,也获得了

同样的结果。Okada 也证实,内皮素受体拮抗剂益米乐能降低 ET 水平,减少蛋白尿,延缓肾功能减退。

综上所述,ET-1 最初作为肾脏的自分泌或旁分泌因子而维持肾脏正常的生理功能。而病理情况下,ET-1 主要作用于 ETA 受体介导血管收缩,系膜细胞增殖,细胞外基质合成及炎症反应,在慢性肾脏病进程中起重要作用。动物实验及少数病例报道显示,ET 受体拮抗剂通过改善肾脏血流动力学和降低尿蛋白,延缓肾脏病的进展。但究竟选择何种 ET 受体拮抗剂(即选择性 ETA 受体拮抗剂或者非选择性 ETA/B 受体拮抗剂)仍是争论的焦点。随着对内皮素系统生理作用及其与肾脏病关系的深入研究,ET-1 受体拮抗剂将为慢性肾脏病防治开辟新途径。

参考文献

- 1 Samak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the american heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention [J]. *Circulation*, 2003, 108 (17): 2154 - 2169.
- 2 Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the united states medicare population, 1998 to 1999 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(2): 489 - 495.
- 3 Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells [J]. *Nature*, 1988, 332(6163): 411 - 415.
- 4 Kohan DE. Endothelins in the normal and diseased kidney [J]. *Am J Kidney Dis*, 1997, 29(1): 2 - 26.
- 5 Benigni A. Endothelin antagonists in renal disease [J]. *Kidney Int*, 2000, 57(4): 1778 - 1794.
- 6 Wesson DE. Endogenous endothelins mediate increased acidification in remnant kidneys [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(9): 1826 - 1835.
- 7 Neuhofer W, Pittrow D. Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in renal disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36(suppl 3): 78 - 88.
- 8 Wesson DE, Simoni J, Prabhakar S. Endothelin-induced increased nitric oxide mediates augmented distal nephron acidification as a result of dietary protein [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(2): 406 - 413.
- 9 马利军, 谌贻璞, 高进, 等. 内皮素对肾小球系膜细胞炎症效应作用 [J]. *中华肾脏病杂志*, 1993, 9(4): 17.
- 10 林善铤著. 当代肾脏病学 [M]. 上海: 上海科技出版社, 2001: 91 - 98.
- 11 程虹. 内皮素-1 与肾素-血管紧张素-醛固酮系统的相互作用 [J]. *肾脏病与透析移植杂志*, 2004, 12(4): 371 - 374.
- 12 汤归春, 陈薇, 鲁贵春. 高血压肾病患者血浆内皮素的变化及临床意义 [J]. *实用中西医结合临床*, 2006, 6(5): 59.
- 13 赵毅, 张显林. 通心络胶囊对糖尿病肾病患者血浆内皮素的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(2): 131 - 133.
- 14 李美花, 谌贻璞, 张志文, 等. 凝血酶通过内皮素介导刺激肾小球系膜细胞增生 [J]. *中华内科杂志*, 1999, 38(3): 153.
- 15 Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy [J]. *Kidney Int*, 1999, 56(2): 393 - 405.
- 16 Shimizu T, Hata S, Kuroda T, et al. Different roles of two types of endothelin receptors in partial ablation-induced chronic renal failure in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 381(1): 39 - 49.
- 17 Brochu E, Lacasse S, Moreau C, et al. Endothelin ET(A) receptor blockade prevents the progression of renal failure and hypertension in uraemic rats [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14(8): 1881 - 1888.

[收稿日期 2009-09-11][本文编辑 韦捍德 吕文娟(见习)]

新进展综述

神经内镜技术的临床应用进展

汤树洪(综述), 谭海涛(审校)

作者单位: 537100 广西, 贵港市人民医院神经外科

作者简介: 汤树洪(1967-), 男, 大学本科, 学士, 副主任医师, 研究方向: 神经内镜技术在神经外科疾病中的应用。

E-mail: LmLy2002@sohu.com

【摘要】 神经内镜技术作为微创神经外科的重要组成部分, 近 10 年来有了突破性进展, 神经内镜技术的应用越来越广泛, 适应证也越来越宽。该文对神经内镜技术的发展史、手术适应证、手术并发症全面进行综述。

【关键词】 神经内镜; 外科手术; 进展

【中图分类号】 R 651 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2009)11-1214-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.11.42