

氧化苦参碱的肾脏保护作用及其机制的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 氧化苦参碱具有抗肾缺血再灌注损伤、抗内毒素性肾损伤、抗四氯化碳致慢性肾损伤、抗阿霉素肾病、抗输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化和抗高糖、高脂诱导的肾脏纤维化的作用。氧化苦参碱肾脏保护作用的作用机制是抗氧化、抗炎、降血糖、调血脂作用, 抑制活性氧(ROS)/TLR4、PERK/ATF4/CHOP、JAK2/STATs、TGF- β 1/Smads 和 NF- κ B/TNF- α 信号通路, 减轻肾损伤炎症反应和细胞外基质沉积, 阻滞肾损伤和纤维化。

关键词: 氧化苦参碱; 肾脏保护作用; 肾缺血再灌注损伤; 抗氧化; 抗炎

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)08-1761-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.043

Research progress on renal protection and its mechanism of oxymatrine

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd, Shanghai 201204, China

Abstract: Oxymatrine has antagonisms to kidney ischemia/reperfusion injury, endotoxic renal injury, CCl₄-induced chronic renal injury, adriamycin nephrosis, renal interstitial fibrosis after ureteral obstruction in rat, and renal fibrosis induced by high glucose and high fat. Its mechanisms of renal protection are antioxidation, anti-inflammation, hypoglycemia, and hypolipemia of oxymatrine, and inhibiting signaling pathways of ROS/TLR4, PERK/ATF4/CHOP, JAK2/STATs, TGF- β 1/Smads, and NF- κ B/TNF- α , to alleviate renal tissue inflammation and extracellular matrix deposit, and block renal injury and fibrogenesis.

Key words: oxymatrine; renal protection; kidney ischemia/reperfusion injury; antioxidation; anti-inflammation

氧化苦参碱是一种天然生物碱, 在自然界主要存在于豆科槐属植物苦参 *Sophor flavescens* Ait.、越南槐 *S. tonkinensis* Gagnep.、苦豆子 *S. alopecuroides* Linn.、白刺花 *S. davidii* (Franch.) Skeels 中。氧化苦参碱是苦参碱类生物碱中的典型代表。大量研究发现氧化苦参碱具有广泛的生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用, 对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用, 还有升高白细胞、平喘、抗溃疡、抗纤维化、镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用^[1]。氧化苦参碱在机体内很容易转化成苦参碱, 被认为是苦参碱的前药^[1]。苦参碱防治肾病的药理作用及其机制的研究进展已被综述^[2], 因此本文从抗肾缺血再灌注损伤, 抗内毒素、四氯化碳和阿霉素致肾损伤, 抗输尿管梗阻或高糖高脂致肾脏纤维化等方面综述氧化苦参碱的肾脏保护作用及其机制的研究进展, 为开发新适应症以及临

床防治肾病提供参考。

1 抗肾缺血再灌注损伤

贾昌盛等^[3]报道采用双肾肾蒂夹闭 45 min 制作大鼠肾缺血再灌注损伤模型, 造模前 7 d 连续每天 ip 氧化苦参碱 25、50、100 mg/kg, 缺血再灌注 72 h 后, 模型组大鼠肾脏出现严重淤血、管型明显、部分组织出现空泡。氧化苦参碱 3 个剂量组能剂量相关地降低肾脏肾小管管型评分、空泡评分、淤血评分; 能降低模型组大鼠血清肌酐、尿素氮水平, 但无量效关系, 100 mg/kg 氧化苦参碱组作用相对较好。机制研究发现氧化苦参碱能降低肾缺血再灌注损伤肾组织中的丙二醛水平, 提高过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶水平。由于体外实验发现氧化苦参碱在 62.5~2 000 mg/L 几乎无体外抗氧化能力, 认为氧化苦参碱可能是通过提高机体抗氧化酶活性、下调氧自由基水平、抑制脂质过氧化反应、改善机体氧化/抗氧化系统平衡调节

收稿日期: 2021-06-11

作者简介: 张明发 (1946—), 男, 研究员。E-mail: 13816371915@139.com

能力产生抗肾缺血再灌注损伤的作用。

郝朝晖等^[4]报道摘除大鼠右肾进行左侧肾缺血再灌注损伤实验,在造模前 1 h ip 氧化苦参碱 75、150 mg/kg,能减轻肾脏近曲小管水肿、变性和坏死;降低模型组大鼠血清肌酐、尿素氮、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 以及肾组织丙二醛和核因子- κ B (NF- κ B) p65 蛋白水平,提高肾组织超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活力,提示氧化苦参碱是通过增强机体抗氧化能力、抑制 NF- κ B 过表达、减轻炎症反应产生肾保护作用。

姜伟^[5]采用摘除小鼠右肾、血管夹夹闭左肾血管 50 min 后再放开的肾缺血再灌注损伤模型进行实验,术前连续 4 d 及术后即刻 ip 氧化苦参碱 120 mg/kg,能明显降低肾缺血再灌注小鼠血清肌酐、尿素氮水平;降低肾组织病理学评分、凋亡细胞数和丙二醛含量;降低肾组织中蛋白激酶 RNA 样内质网激酶 (PERK)、转录激活因子-4 (ATF4) 和 C/EBP 内源蛋白 (CHOP) 的基因表达,提高肾组织超氧化物歧化酶活性;体外实验发现氧化苦参碱浓度为 0.5、1 g/L 时不影响人肾小管上皮细胞 HK-2 细胞活力,但能对抗 HK-2 细胞在缺氧缺糖复氧复糖 (模拟肾缺血再灌注) 引起的细胞活力下降、凋亡细胞数增多以及 PERK、ATF4 和 CHOP 的过表达,这与肾缺血再灌注损伤的整体实验结果一致,都说明氧化苦参碱是通过阻滞 PERK/ATF4/CHOP 信号通路的激活减轻肾缺血再灌注损伤。

2 抗内毒素 (脂多糖) 性肾损伤

梅志勤等^[6]采用 iv 脂多糖制作内毒素致大鼠肾损伤模型,在造模后 15 min iv 氧化苦参碱 50 mg/kg,能防止脂多糖致大鼠平均动脉压进行性下降,降低模型大鼠血浆尿素、肌酐含量和肾组织中 IL-6、TNF- α 水平,不影响 IL-10 水平。司胜斌等^[7]采用盲肠结扎穿孔法制作大鼠脓毒症肾损伤模型,当模型大鼠血压降至基础血压的 2/3、脉压小于 20 mm Hg 时 iv 氧化苦参碱 13、26、52 mg/kg,能剂量相关地降低模型大鼠血清中升高的尿素氮水平,对抗脂多糖引起的肾组织 NF- κ B p65 的基因和蛋白过表达、磷酸化 NF- κ B 抑制因子 (I κ B) 的过表达以及肾组织中 TNF- α 和 IL-1 β 含量升高;减轻肾组织形态学损伤,使肾小球数目明显增多、结构清晰,减轻肾小管上皮细胞水肿和炎性细胞浸润、变性和坏死,表明氧化苦参碱可通过抑制 NF- κ B/TNF- α 信

号通路的激活,减少炎性细胞因子的表达,发挥肾脏保护作用。氧化苦参碱还可通过抑制肾组织中 JAK2/STAT3 的蛋白表达,减少 TNF- α 、IL-1 β 的基因和蛋白表达发挥肾脏保护作用^[8]。

党红星等^[9-10]报道氧化苦参碱 320 mg/L 能显著对抗脂多糖诱导人肾小球系膜细胞增殖和 IV 型胶原、磷酸化 STAT1、磷酸化 STAT3 过表达以及激活的 STAT1 蛋白抑制因子-1 (PIAS1) 和 PIAS3 的低表达以及细胞因子信号抑制因子-3 (SOCS3) 的低表达^[11],认为氧化苦参碱是通过抑制 JAK/STAT 信号通路和上调 PIAS1、PIAS3 和 SOCS3 的表达对抗脂多糖诱导人肾小球系膜细胞增殖的。

3 抗四氯化碳致慢性肾损伤

崔英贤等^[12]报道用四氯化碳造模的同时连续 8 周每天 ip 氧化苦参碱 54 mg/kg,能显著降低模型组大鼠血清中的尿素氮和肌酐含量。穆庆迪等^[13]采用小鼠进行实验,比较 ig 氧化苦参碱 78 mg/kg 与 ig 氧化苦参碱磷脂复合物 39、78、156 mg/kg 对四氯化碳致小鼠慢性肾损伤的保护作用,发现能使模型小鼠的血清尿素氮和肌酐含量下降,只有 39 mg/kg 氧化苦参碱磷脂复合物组所具有的保护四氯化碳致慢性肾损伤作用与 78 mg/kg 氧化苦参碱组相当。

4 抗阿霉素肾病

阿霉素肾病主要表现为慢性肾纤维化、肾小球硬化和肾功能减退。兰州大学金玉团队^[14-18]报道采用阿霉素 2 次 iv 制作大鼠肾病慢性进展模型,于第 2 次 iv 阿霉素后次日连续 24 周 ig 氧化苦参碱 50、100 mg/kg,均能降低阿霉素肾病大鼠 24 h 尿蛋白、血清尿素氮和肌酐水平,升高血清白蛋白水平,使肾小球硬化指数显著下降、肾小球系膜增生减轻,肾组织细胞凋亡数减少,对抗阿霉素致肾组织结缔组织生长因子、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 和基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP-1) 的过表达以及基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的低表达,也能对抗肾小球内 Bax、TGF- β 1、Smad1/2/3 过表达以及 Smad7、Bcl-2d 低表达;对抗肾小球和肾小管中 NF- κ B 过表达和 I κ B 低表达,认为氧化苦参碱是通过阻滞 TGF- β 1/Smads 信号转导通路、下调 NF- κ B 表达防治阿霉素致肾小球硬化和肾纤维化。

韦凤美^[19]报道将 ig 改为 im 氧化苦参碱 25 mg/kg,治疗左肾摘除后 1 周 iv 阿霉素制作成功的肾病大鼠 6 周,可使模型大鼠血尿素、肌酐、24 h 尿蛋白、肾小球硬化指数均显著降低,认为氧化苦

参碱可能是通过对抗阿霉素下调肾组织内上皮细胞钙黏蛋白和钙黏蛋白细胞内配体 β -连接蛋白的表达延缓阿霉素肾病大鼠肾小球硬化。

5 抗输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化

高红宇等^[20]报道给单侧输尿管结扎大鼠术后即刻连续4周每天ip氧化苦参碱100 mg/kg, 虽不影响模型组大鼠的血尿素、肌酐、血清白蛋白、尿蛋白水平, 但能显著减轻结扎侧肾脏的肾小管损伤和间质纤维化程度, 降低结扎侧肾脏的TGF- β 1、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和I型胶原的阳性染色面积比; 从给药7 d后这些作用就明显表现出来, 给药4周结束时肾小管损伤程度、肾间质纤维化程度、TGF- β 1、I型胶原面积比均显著降低, 推测氧化苦参碱可能是通过下调TGF- β 1表达、抑制肾小管上皮细胞表型转化、减少细胞外基质分泌减轻肾间质纤维化。

姚钢炼等^[21]将ip改为ig氧化苦参碱50、100 mg/kg, 在单侧输尿管结扎前1 d开始连续2周给药, 与模型组比较, 2个剂量氧化苦参碱组均能显著降低梗阻侧肾脏的 α -SMA、TGF- β 1和III型胶原表达, 使肾组织间质损伤指数、纤维化指数、炎性细胞浸润程度显著降低, 也是通过下调TGF- β 1的表达、抑制细胞外基质生成细胞的激活、减少细胞外基质沉积达到抗肾间质纤维化作用。龚蓉等^[22-23]报道连续2周ig氧化苦参碱100 mg/kg能降低单纯输尿管梗阻大鼠血清肌酐水平、肾组织TGF- β 1、 α -SMA、I型胶原和纤维连接蛋白(FN)的表达, 使肾组织纤维化相对面积比由模型组的26.06%降至17.44%, 证实了姚钢炼等^[21]的实验结果。

6 对抗高糖诱导的大鼠肾纤维化

刘丽荣等^[24]报道氧化苦参碱10、50、100、250、500 mg/L浓度相关地对抗高糖诱导大鼠近端肾小管上皮NRK52E细胞进行性过表达 α -SMA、TGF- β 1的基因和蛋白以及低表达Smad7蛋白和上皮细胞钙黏蛋白的基因和蛋白, 但不对抗进行性过表达Smad7基因, 提示氧化苦参碱可通过下调TGF- β 1和上调Smad7的蛋白表达抑制致肾小管上皮间充质转化的TGF- β 1/Smads信号通路, 阻滞纤维化发生发展。

韩卓笑^[25]报道氧化苦参碱40、80、160 mg/L能浓度相关地减少高糖诱导大鼠肾脏系膜细胞的IV型胶原含量升高、TGF- β 1、结缔组织生长因子和Smad3的基因和蛋白表达升高, 提高骨形态发生蛋

白-7(BMP7)、Smad2和Smad7的表达, 使Smad2/Smad3值显著升高、磷酸化Smad3/Smad3的蛋白表达明显减少, 并对抗高糖致肾脏系膜细胞体变小、变梭形或多边形, 胞质向外伸出的突起缩短。提示氧化苦参碱是通过上调BMP7、Smad2和Smad7的表达, 抑制TGF- β 1/Smads信号通路, 减少IV胶原蛋白的产生, 逆转大鼠肾脏纤维化, 延缓糖尿病肾病的发生发展。

刘丽荣等^[26]报道在用链脲霉素制作糖尿病大鼠模型成功次日ig氧化苦参碱75 mg/kg, 连续治疗24周, 能显著降低糖尿病大鼠的血糖、肌酐和24 h尿蛋白水平; 减轻肾小管腔扩张、肾小管上皮细胞排列紊乱、基底膜增厚、肾间质Masson染色蓝色阳性物质增多; 减少模型组肾组织中的TGF- β 1、 α -SMA、FN和Arkadia的蛋白表达, 增加上皮细胞钙黏蛋白和SnoN的蛋白表达, 认为氧化苦参碱是通过抑制TGF- β 1和Arkadia的表达从而使SnoN蛋白降解减少, 并抑制TGF- β 1/Smads信号转导, 阻滞肾小管上皮间充质转化及间质细胞外间质沉积, 延缓肾间质纤维化。

肖瑛等^[27]也采用上述实验, 只是将治疗24周缩短为16周, 也能显著降低糖尿病大鼠升高的血糖和24 h尿蛋白水平; 明显减轻模型大鼠肾小管扩张, 肾小管上皮细胞空泡、变性、萎缩和脱落, 间质区增宽; 明显对抗链脲霉素引起的肾组织中Toll样受体4(TLR4)、蛋白激酶C α 、IV型胶原、IL-6和TNF- α 的过表达, 认为氧化苦参碱可通过降血糖和抑制肾组织中蛋白激酶C α 和TLR4的表达、减少炎性细胞因子表达和细胞外基质沉积缓解糖尿病肾病发生、发展。

7 抗高脂诱导的大鼠肾脏纤维化

王雅新^[28]报道给高脂饲料喂养所致胰岛素抵抗大鼠在继续高脂喂养10周的同时ig氧化苦参碱50、100、150 mg/kg, 结果氧化苦参碱能剂量相关地降低模型大鼠的体质量、每日平均摄食量; 降低血清空腹血糖、尿素氮、肌酐、总胆固醇、三酰甘油和糖化血红蛋白水平以及肾组织IV型胶原蛋白、TGF- β 1和TIMP-2的蛋白表达, 并上调MMP-2的表达; 肾组织病理检查发现氧化苦参碱明显改善肾小管肿胀、细胞增生, 肾小球体积缩小、基底膜增厚、系膜间质增多和硬化, 肾小球足细胞足突结构紊乱、融合, 细胞外基质增多, 提示氧化苦参碱可通过改善糖脂代谢紊乱和下调TGF- β 1、TIMP-2的

表达及上调 MMP-2 表达减轻肾脏纤维化, 改善肾功能。

8 结语

氧化苦参碱具有抗肾缺血再灌注损伤、抗内毒素性肾损伤、抗四氯化碳致慢性肾损伤、抗阿霉素肾病、抗输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化和抗高糖、高脂诱导的肾脏纤维化的作用。氧化苦参碱肾脏保护作用的基本机制是它的抗氧化、抗炎、降血糖、调血脂作用, 由此抑制活性氧(ROS)/TLR4、PERK/ATF4/CHOP、JAK2/STATs、TGF- β 1/Smads、NF- κ B/TNF- α 信号通路, 减轻肾损伤炎症反应和细胞外基质沉积, 阻滞肾损伤和纤维化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱的药动学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1903-1911.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱防治肾病的药理作用及其机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(5): 1092-1096.
- [3] 贾昌盛, 孙建军, 李美德, 等. 苦参素降低大鼠肾缺血再灌注损伤 [J]. 基础医学与临床, 2012, 32(8): 943-947.
- [4] 郝朝晖, 张楠. 苦参素预处理对肾缺血再灌注损伤的保护作用及对核转录因子- κ B 表达影响 [J]. 医学理论与实践, 2019, 32(7): 937-939, 945.
- [5] 姜伟. 氧化苦参碱对肾缺血再灌注损伤的保护作用的研究 [D]. 南京: 东南大学, 2016.
- [6] 梅志勤, 董海彦, 冯军花, 等. 苦参素对内毒素性休克致大鼠肾功能损伤的保护作用研究 [J]. 天津医药, 2015, 43(1): 51-53.
- [7] 司胜斌, 董小艳, 杜先才, 等. 氧化苦参碱对脓毒症大鼠肾组织 NF- κ B/TNF- α 信号通路的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(4): 403-407.
- [8] 王秀玉, 张鸣号, 杨美玲, 等. 氧化苦参碱对感染性休克大鼠肾组织 JAK2/STAT3 信号通路的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(16): 2696-2700.
- [9] 党红星, 金玉, 凌继祖, 等. 氧化苦参碱对脂多糖诱导的人肾小球系膜细胞增殖 p-STAT1/PIAS1 信号分子的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(17): 1645-1648.
- [10] 党红星. 氧化苦参碱对 STAT1, 3/PIAS1, 3 在人肾小球系膜细胞增殖中表达的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2009.
- [11] 凌继祖, 金玉, 党红星, 等. 苦参素对 LPS 诱导的人肾小球系膜细胞中 p-STAT3 和 SOCS3 的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(12): 1068-1071.
- [12] 崔英贤, 陈新梅, 郭辉, 等. 氧化苦参碱对四氯化碳致大鼠慢性肾损伤保护作用的初步研究 [J]. 化工时刊, 2016, 30(3): 21-23.
- [13] 穆庆迪, 陈新梅, 杜月, 等. 氧化苦参碱磷脂复合物对四氯化碳致小鼠慢性肾损伤的保护作用 [J]. 化工时刊, 2017, 31(2): 13-15.
- [14] 孔秀岩, 金玉, 李津玉. 苦参素防治阿霉素肾病鼠肾小球硬化 [J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(23): 2159-2162.
- [15] 孔秀岩, 金玉. 苦参素对阿霉素肾病肾硬化大鼠细胞凋亡及 Bax、Bcl-2 表达的影响 [J]. 河北医药, 2007, 29(10): 1037-1039.
- [16] 李津玉. 氧化苦参碱防治阿霉素肾病大鼠肾小球硬化的实验研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2006.
- [17] 陈晨, 金玉. 氧化苦参碱对阿霉素大鼠慢性肾纤维化组织中核因子- κ B 表达的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(3): 345-348.
- [18] 陈晨, 金玉. 氧化苦参碱防治慢性肾纤维化机理的实验研究 [J]. 陕西中医, 2014, 35(1): 106-109.
- [19] 韦凤美. 阿霉素肾病大鼠肾脏 E-cadherin、 β -catenin 和 α -SMA 的表达及氧化苦参碱的干预作用 [D]. 兰州: 兰州大学, 2010.
- [20] 高红宇, 易艳, 黄晓丽, 等. 苦参素对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的保护作用 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2006, 15(2): 190-194.
- [21] 姚钢炼, 宁宁, 高登峰, 等. 氧化苦参碱在大鼠肾间质纤维化进程中的保护作用 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2006, 27(3): 254-257.
- [22] 龚蓉, 马爱景, 冯梅, 等. 氧化苦参碱对单侧输尿管梗阻大鼠慢性肾间质纤维化的作用及机制研究 [J]. 四川医学, 2008, 29(7): 808-811.
- [23] 米绪华, 龚蓉, 马爱景, 等. 氧化苦参碱对单侧输尿管梗阻大鼠模型肾间质纤维化的影响 [J]. 四川医学, 2009, 30(5): 620-622.
- [24] 刘丽荣, 李霜, 王圆圆, 等. 氧化苦参碱抑制高糖诱导的大鼠肾小管上皮-间充质转化及其机制研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(12): 2152-2159.
- [25] 韩卓笑. 氧化苦参碱对高糖诱导大鼠肾脏系膜细胞纤维化的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [26] 刘丽荣, 彭应会, 张小欢, 等. 氧化苦参碱对糖尿病大鼠肾组织纤维化的作用及可能机制研究 [J]. 贵州医药, 2017, 41(11): 1123-1126.
- [27] 肖瑛, 曾令萍, 张莹莹, 等. 氧化苦参碱对糖尿病大鼠肾组织 TLR4 及炎症因子表达的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(5): 11-17.
- [28] 王雅新. 氧化苦参碱对高脂喂养胰岛素抵抗大鼠肾脏纤维化的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.

[责任编辑 解学星]