

上尿路梗阻导致肾损伤机制及硫化氢对其保护作用的研究进展

史建华 陈清海 王 岩

摘 要 上尿路梗阻是临床上常见的疾病,如未能及时解除梗阻将导致肾积水、肾萎缩,甚至肾功能丧失。很多患者在发现时肾功能已严重受损,因此研究上尿路梗阻导致肾损伤的机制及其预防成为热点。硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)是继一氧化氮和一氧化碳之后第3个具有生理功能的气体分子,内源性 H_2S 主要由胱硫醚- β -合成酶(cystathionine- β -synthase, CBS)和胱硫醚- γ -裂解酶(cystathionine- γ -lyase, CSE)催化生成,其分布广泛而复杂,具有多种生理功能。近年来大量的研究证实, H_2S 对上尿路梗阻导致的肾损伤具有保护作用。

关键词 上尿路梗阻 硫化氢 保护作用

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.043

尿路梗阻是泌尿外科常见疾病,尤其上尿路梗阻引起肾功损害更为常见,有先天性原因如肾盂输尿管连接处先天狭窄,后天性原因如肿瘤、结核、炎症的侵犯和结石堵塞等,上尿路梗阻引起一系列的肾脏病理改变,其中主要包括3个病理过程:①炎性细胞的浸润、积聚引起肾间质性炎;②炎症破坏导致肾小管上皮细胞凋亡,病变继续发展肾小管坏死、肾萎缩;③肾间质纤维化,肾功能受到严重损害。及时解除梗阻、最大程度恢复肾功能是治疗尿路梗阻的主要目的,只有准确评价尿路梗阻对肾功能的损害程度和预测肾功能的恢复情况,才能恰当的处理和治疗梗阻导致的肾损害。因此,研究上尿路梗阻导致的肾损害机制及最大程度保护肾功能显得尤为重要。有研究表明, H_2S 可以缓解梗阻导致的肾脏病理改变并改善肾功能。本文就上尿路梗阻导致肾损伤机制及 H_2S 对其保护作用的研究进展做一综述。

一、上尿路梗阻导致肾脏病理改变

研究上尿路梗阻导致肾损害机制及寻求保护作用药物目前比较常用的动物模型为结扎单侧输尿管。上尿路梗阻后,肾积水,肾皮质变薄,早期镜下观察发现肾小管管腔扩张,肾间质炎性细胞浸润、聚集,随着疾病发展肾小管上皮细胞凋亡和坏死,最终导致肾间质纤维化,而这与肾功能的丧失呈正比。

1. 肾间质炎细胞浸润:肾间质炎性细胞浸润在梗阻性肾病发展中起到始动作用,抑制炎症反应可以减缓疾病进展。上尿路梗阻后,尿液积聚于肾盂肾盏,肾实质受损,刺激内皮细胞分泌细胞因子,主要包括生长因子、趋化因子和黏附因子等,在这些细胞因子的作用下巨噬细胞积聚到肾小管间质,诱发性炎症反应,另一方面,炎症反应会加剧内皮细胞的损伤,分泌更多的细胞因子,加剧炎性细胞的积聚,使得局部炎症反应扩大,肾小管间质炎症变更重。梗阻后血管紧张素 II(angiotension II, Ang II)、肿瘤坏死因子表达水平上调,促进 NF- κ B 依赖的趋化因子、黏附因子和生长因子的表达,调节炎症浸润和细胞的凋亡^[1,2]。有研究发现梗阻数小时后介导巨噬细胞趋化的趋化因子和黏附的黏附因子分泌即增加,并且持续 7~10 天^[3]。目前根据巨噬细胞的功能及活化状态分为经典活化的巨噬细胞 M1 型和替代性活化的巨噬细胞 M2 型, M1 型由 T 淋巴细胞产生的 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ)介导激活, M2 型由白细胞介素-4 激活。最近研究发现,上尿路梗阻 5 天后主要激活的为 M1 型巨噬细胞^[4]。但是在梗阻后期 M1 型巨噬细胞会向 M2 型转化^[5]。目前梗阻肾模型中认为 M2 型与后期肾间质纤维化有关^[6]。

2. 肾小管上皮细胞凋亡和坏死:上尿路梗阻后,肾皮质受损,炎性细胞浸润,引起肾小管上皮细胞凋亡和坏死。细胞凋亡可能是由细胞坏死或程序性凋亡引起。研究发现,上尿路梗阻后肾小管上皮细胞凋亡持续存在,随着梗阻时间延长,凋亡进行性增加,而

基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究基金资助项目(12541545)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科

通讯作者:王岩,电子邮箱:599096845@qq.com

凋亡又会加剧炎症反应,诱发间质纤维化,影响肾功能。在梗阻后期,肾小管上皮过度凋亡导致肾实质细胞不断减少,诱发肾小管坏死导致肾功能损害^[7]。目前对梗阻肾凋亡较多的研究主要集中在间质的炎症浸润和氧化应激的损伤。研究显示,氧化应激损伤是急性和慢性肾脏疾病的主要原因之一,而体内的氧自由基主要由线粒体呼吸链中产生^[8]。目前对细胞凋亡信号通路研究较为明确的是死亡受体途径和线粒体途径。上尿路梗阻导致促凋亡因子 Bax 表达增加,抑制凋亡因子如 bcl-2、HGF、IGF 等下调。Xu 等^[9]发现输尿管梗后阻肾小管上皮细胞发生自噬和凋亡,其机制可能是单侧输尿管梗阻后,肾盂压力升高,上皮细胞缺血缺氧,氧自由基生成增加,线粒体水肿、肿胀,加剧活性氧的释放,释放细胞色素 C,促进凋亡。线粒体或许是一个有价值的治疗靶点,针对线粒体氧化应激,结合常规治疗,预防和延缓肾脏疾病的进展,减少严重的并发症的发生。

3. 肾间质纤维化:肾间质纤维化是所有慢性肾脏疾病发展至终末期肾衰竭的最终共同通路。目前认为,炎症细胞分泌的细胞因子刺激成纤维细胞增殖和分泌胶原纤维,致使大量细胞外基质合成和聚集,同时肾小管分泌的肿瘤坏死因子增加,刺激分泌更多的趋化因子,使炎症细胞聚集于肾间质,进而导致肾间质纤维化。研究证实,有效抑制炎症浸润可以缓解梗阻肾导致的间质纤维化^[10]。上尿路梗阻后肾素-血管紧张素系统(RAS)系统激活,Ang II 表达上调,刺激转化生长因子 TGF- β 合成增加,TGF- β 是最重要的致纤维化因子,具有抑制金属蛋白酶及促进金属蛋白酶抑制剂表达的作用,而金属蛋白酶具有分解代谢细胞间质纤维的作用。研究表明,抑制 TGF- β 的表达可以抑制间质纤维化^[11]。另外,Ang II 是 RAS 的主要生物活性肽,是一种多效应的生长因子,影响细胞的增殖、分化及凋亡,AT₁、AT₂ 是 Ang II 的主要受体,Ang II 与 AT₁R 结合引起肾脏血管收缩、肾脏血流量下降、成纤维细胞增殖及转分化、系膜细胞外基质产生增加并抑制其降解,进而促进间质纤维化。有证据表明,血管加压素 angiotensin-(1~7)可能参与调节 AT₁R 受体进而减少梗阻肾导致的肾小管上皮细胞凋亡和间质纤维化^[12]。

二、H₂S 对上尿路梗阻导致肾损伤的保护作用

上尿路梗阻导致的肾损伤中,炎症细胞的浸润、肾小管上皮细胞的凋亡对疾病的进展起到重要作用,若能减轻炎症反应、抑制凋亡则可以缓解损伤进程,

为手术解决梗阻争取更多时间,最大程度保护肾功能。过去,H₂S 被认为是具有臭鸡蛋味的有毒气体,然而,近年的研究发现,H₂S 是继 NO 和 CO 之后的第 3 种气体信号分子。最初在大脑组织中发现其生理功能,随后,在肝脏、肾脏、胸主动脉内皮中均检测到其存在。研究发现,H₂S 具有强大的抗炎、抗凋亡作用,可以调控呼吸链的电子传递——体内 ROS 的主要来源,从而减少氧化应激损伤,减少细胞凋亡。对 H₂S 的研究已成为国内外研究的热点。目前的研究表明,内源性 H₂S 广泛存在于肾脏中,并具有重要的生物学功能,其发挥生物学功能机制主要是抗炎、抗氧化清除氧自由基、抗凋亡作用,对上尿路梗阻导致的肾损伤起保护作用^[13~16]。

1. H₂S 的抗炎作用:炎症细胞的浸润是上尿路梗阻肾损伤的基础,为疾病发展的始动因素。转录因子- κ B (NF- κ B)在细胞炎症的控制中起关键作用,NF- κ B 可以调节许多关键的炎症因子如白细胞介素、趋化黏附因子等。NF- κ B 可以被 IL-1 β 、TNF- α 等激活,氧化应激也可以使其激活诱发炎症反应。在正常情况下,NF- κ B 与其抑制单位 I- κ B 结合,以无活性的形式存在于胞质中,当理化因素及细胞因子激活后,转位到细胞核诱导相关基因转录激活炎症反应。在梗阻肾模型中,过去有研究表明抑制 NF- κ B 活性或是维持 I- κ B 水平可以缓解输尿管梗阻导致的炎症反应和间质纤维化^[17,18]。最近研究发现,H₂S 可减少 IL-1 β 、TNF- α 的表达,抑制 NF- κ B 活化,下调炎症因子,从而保护梗阻肾导致的肾损伤^[15]。另外,H₂S 亦可以阻止上尿路梗阻后导致的巨噬细胞的聚集,从而缓解炎症反应,抑制间质纤维化^[14]。与此同时,H₂S 通过调节 IL-1 β 在骨关节炎中亦发挥着重要的抗炎作用^[19]。

2. H₂S 的抗氧化、凋亡作用:上尿路梗阻后,肾盂内压力升高,肾皮质缺血缺氧,线粒体水肿、肿胀,功能障碍,细胞组织能量供应不足,产生过多的氧自由基,引起细胞凋亡,进而促进疾病进展^[9]。ROS 是体内诱导氧化应激损伤导致细胞凋亡的主要物质,而 H₂S 具有强大的抗氧化作用,可上调抗氧化因子如 Nrf-2、SOD、抗氧化剂 NAC 等,下调 ROS、NADPH 来调节氧化应激^[20]。研究发现,H₂S 可以减少过氧化物的表达,增加抗氧化物酶的表达,减少肾小管上皮细胞凋亡,从而缓解输尿管梗阻导致的肾损伤^[15,21]。ROS 主要由线粒体的呼吸链中产生,线粒体功能障碍时,产生较多 ROS,机体清除能力下降,导致氧化应

激对机体造成损害。研究发现, H_2S 可以起到氧传感器的作用, 当缺氧环境导致线粒体功能减弱时, H_2S 将会积聚于能量要求高的近髓质肾小管区, 参与呼吸链电子的传递^[22]。事实上, 地球上最原始的生物就是依赖 H_2S 作为能量来源的, 研究发现, 当机体缺氧时, 产 H_2S 的主要酶可以由细胞质转位到线粒体膜中, 参与机体的能量代谢^[23]。上尿路梗阻后, 线粒体肿胀功能障碍, ROS 增多, 抗氧化物质表达减少, 肾小管上皮细胞凋亡增加, 外源性提供 H_2S 可以增加抗氧化物质的表达, 减少肾小管上皮细胞的凋亡, 保护梗阻肾损伤, 但其机制并未提及, 或许 H_2S 在上尿路梗阻模型中可以返回古老机制以 H_2S 作为能量来源, 参与机体能量代谢^[9, 21]。已经有研究证实, 在高同型半胱氨酸血症中, 缺氧条件下, H_2S 既可以降低机体氧耗, 又可以参与能量代谢产生 ATP^[24]。在心肌细胞中, H_2S 可以调节 ATP 水平, 减少氧化应激导致的细胞凋亡, 起到保护作用^[25]。 H_2S 的强大抗炎、抗凋亡作用在上尿路梗阻导致的肾损伤保护中具有重要意义, 已有研究证实外源性 H_2S 可以通过抗炎、抗凋亡作用减小肾移植中的损伤。 H_2S 有望成为在肾脏疾病治疗中的一个新靶点, 或许在不久的将来 H_2S 可有效应用于临床。

三、展 望

H_2S 在肾脏疾病中的作用逐渐被人们重视起来, 已经有大量文献报道外源性 H_2S 可以缓解上尿路梗阻导致的肾损害, 减缓疾病进展时间, 抑制向终末期肾脏病的共同通路转化——肾间质纤维化, 其效果已经为人所知。上尿路梗阻后, 肾小管上皮细胞线粒体肿胀, 能量代谢障碍, 导致产生大量氧自由基, 释放细胞色素 C, 促进上皮细胞凋亡, 过度凋亡导致肾小管坏死影响肾功能。在其他模型中, 已证实 H_2S 参与线粒体能量代谢, 但在上尿路梗阻模型中尚未有研究证实, 其与线粒体能量代谢之间的关系或许是另一重要机制, 有待于进一步深究。

参考文献

- 1 Misseri R, Meldrum DR, Dagher P, *et al.* Unilateral ureteral obstruction induces renal tubular cell production of tumor necrosis factor - alpha independent of inflammatory cell infiltration [J]. *J Urol*, 2004, 172(4 Pt 2): 1595 - 9, discussion 1599
- 2 Sanz AB, Sanchez - Nino MD, Ramos AM, *et al.* NF - kappaB in renal inflammation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(8): 1254 - 1262
- 3 Le Meur Y, Tesch GH, Hill PA, *et al.* Macrophage accumulation at a site of renal inflammation is dependent on the M - CSF/c - fms pathway [J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 72(3): 530 - 537
- 4 Tian S, Zhang L, Tang J, *et al.* HMGB1 exacerbates renal tubulointerstitial fibrosis through facilitating M1 macrophage phenotype at the early stage of obstructive injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(1): F69 - 75
- 5 Shen B, Liu X, Fan Y, *et al.* Macrophages regulate renal fibrosis through modulating TGF beta superfamily signaling [J]. *Inflammation*, 2014, 37(6): 2076 - 2084
- 6 Chaves LD, Mathew L, Shakaib M, *et al.* Contrasting effects of systemic monocyte/macrophage and CD⁴⁺ T cell depletion in a reversible ureteral obstruction mouse model of chronic kidney disease [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 836989
- 7 Manucha W, Valles P G. Apoptosis modulated by oxidative stress and inflammation during obstructive nephropathy [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012, 11(4): 303 - 312
- 8 Pedzik A, Paradowski M, Rysz J. Oxidative stress in nephrology [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2010, 28(163): 56 - 60
- 9 Xu Y, Ruan S, Wu X, *et al.* Autophagy and apoptosis in tubular cells following unilateral ureteral obstruction are associated with mitochondrial oxidative stress [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(3): 628 - 636
- 10 Liu C, Mei W, Tang J, *et al.* Mefunidone attenuates tubulointerstitial fibrosis in a rat model of unilateral ureteral obstruction [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129283
- 11 Ding Y, Kim S, Lee S Y, *et al.* Autophagy regulates TGF - beta expression and suppresses kidney fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(12): 2835 - 2846
- 12 Kim CS, Kim IJ, Bae EH, *et al.* Angiotensin - (1 - 7) attenuates kidney injury due to obstructive nephropathy in rats [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142664
- 13 Kasinath BS. Hydrogen sulfide to the rescue in obstructive kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(6): 1255 - 1258
- 14 Song K, Wang F, Li Q, *et al.* Hydrogen sulfide inhibits the renal fibrosis of obstructive nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(6): 1318 - 1329
- 15 Jung KJ, Jang HS, Kim JI, *et al.* Involvement of hydrogen sulfide and homocysteine transsulfuration pathway in the progression of kidney fibrosis after ureteral obstruction [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(12): 1989 - 1997
- 16 Zhao DA, Liu J, Huang Q, *et al.* Change in plasma H_2S level and therapeutic effect of H_2S supplementation in tubulointerstitial fibrosis among rats with unilateral ureteral obstruction [J]. *Zhongguo Dang dai erke Zazhi*, 2013, 15(10): 903 - 908
- 17 Miyajima A, Kosaka T, Seta K, *et al.* Novel nuclear factor kappa B activation inhibitor prevents inflammatory injury in unilateral ureteral obstruction [J]. *J Urol*, 2003, 169(4): 1559 - 1563
- 18 Tashiro K, Tamada S, Kuwabara N, *et al.* Attenuation of renal fibrosis by proteasome inhibition in rat obstructive nephropathy: possible role of nuclear factor kappaB [J]. *Int J Mol Med*, 2003, 12(4): 587 - 592

静脉畸形,这个表型异质性说明继发于 ACVRL - 1 突变的肺循环异常的复杂性。

HHT 合并 PAH 患者预后不良,因此早期筛查 HHT 患者中是否存在 PAH 临床症状更有效。此外,由于携带 ACVR1 基因突变的 HHT 患者可能没有明显的 PAH 表现,详细的家族病史和仔细检查有助于这类 HHT 合并 PAH 患者的鉴定。临床具有 HHT 合并 PAH 诊断意识将对于其治疗产生重大的推动作用。由于 HHT 合并 PAH 为罕见病,相关研究有限,今后仍需扩大样本量,进一步证实该结果,并进行动物实验,为疾病的发生、发展给予充分的理论论证,探求从基因水平给予患者早期治疗,降低该类疾病的病死率。

参考文献

- 1 Deshpande P, Bhat S, Karmarkar A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia - a rare cause of severe anaemia[J]. Assoc Physicians India, 2014, 62 (12): 48 - 51
- 2 Geisthoff UW, Nguyen HL, Roth A, *et al.* How to manage patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia[J]. Br J Haematol, 2015 (23): 313 - 321
- 3 Komiyama M1, Terada A, Ishiguro T, *et al.* Neuroradiological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in 139 Japanese patients[J]. Neurol Med Chir Tokyo, 2015, 55 (6): 479 - 486
- 4 Rimmer J, Lund VJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia[J]. Rhinology, 2015 (2): 129 - 34
- 5 Hill NS, Roberts K, Preston I. Pulmonary hypertension trials: how can we do better? [J]. Expert Rev Respir Med, 2015 (14): 1 - 8
- 6 Perez VA, Haddad F, Zamanian RT. Diagnosis and management of pulmonary hypertension associated with left ventricular diastolic dysfunction[J]. Pulm Circ, 2012, 2 (2): 163 - 169
- 7 Nataraju KT, Mukherjee T, Doddaiha RP, *et al.* A rare case of pulmonary arterio - venous malformation with recurrent anemia: Hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. Lung India, 2015, 32 (4): 384 - 388
- 8 Topping PM, Larsen MJ, Kjeldsen AD, *et al.* Global gene expression profiling of telangiectasial tissue from patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. Microvasc Res, 2015, (99): 118 - 126

- 9 Gilbane AJ, Derrett - Smith E, Trinder SL, *et al.* Impaired bone morphogenetic protein receptor II signaling in a transforming growth factor - β - dependent mouse model of pulmonary hypertension and in systemic sclerosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191 (6): 665 - 677
- 10 Vorselaars VM, Velthuis S, Snijder RJ, *et al.* Pulmonary hypertension in hereditary haemorrhagic telangiectasia [J]. World J Cardiol, 2015, 7 (5): 230 - 237
- 11 Long L, Ormiston ML, Yang X, *et al.* Selective enhancement of endothelial BMPR - II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension [J]. Nat Med, 2015, 21 (7): 777 - 785
- 12 John A, Kizhakkedath P, Al - Gazali L, *et al.* Defective cellular trafficking of the bone morphogenetic protein receptor type II by mutations underlying familial pulmonary arterial hypertension [J]. Gene, 2015, 561 (1): 148 - 156
- 13 Pousada G, Balloira A, Valverde D, *et al.* Pulmonary arterial hypertension and portal hypertension in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. Med Clin: Barc, 2015, 144 (6): 261 - 264
- 14 Chen YJ, Yang QH, Liu D, *et al.* Clinical and genetic characteristics of Chinese patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia - associated pulmonary hyper tension [J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43 (10): 1016 - 1024
- 15 Wang K, Chen C, Ma J, *et al.* Contribution of calcium - activated chloride channel to elevated pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension induced by high pulmonary blood flow [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (1): 146 - 154
- 16 Chaves EG, Weber SS, Bao SN, *et al.* Analysis of Paracoccidioides secreted proteins reveals fructose 1, 6 - biphosphate aldolase as a plasminogen - binding protein [J]. BMC Microbiol, 2015, (27): 15 - 53
- 17 Finsterer J, Sehna E. Hypercoagulability in hereditary hemorrhagic telangiectasia with epilepsy [J]. J Neurosci Rural Pract, 2015, 6 (3): 407 - 409
- 18 Girerd B, Montani D, Coulet F, *et al.* Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in patients carrying an ACVRL1 (ALK1) mutation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181 (8): 851 - 861
- 19 Babaker M, Breault S, Beigelman C, *et al.* Endovascular treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia [J]. Swiss Med Wkly, 2015 (28): 297 - 305

(收稿日期: 2015 - 08 - 18)

(修回日期: 2015 - 12 - 29)

(接第 164 页)

- 19 Ha C, Tian S, Sun K, *et al.* Hydrogen sulfide attenuates IL - 1 β - induced inflammatory signaling and dysfunction of osteoarthritic chondrocytes[J]. Int J Mol Med, 2015, 35 (6): 1657 - 1666
- 20 Aminzadeh MA, Vaziri ND. Downregulation of the renal and hepatic hydrogen sulfide (H₂S) - producing enzymes and capacity in chronic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27 (2): 498 - 504
- 21 Jiang D, Zhang Y, Yang M, *et al.* Exogenous hydrogen sulfide prevents kidney damage following unilateral ureteral obstruction [J]. Neurourol Urodyn, 2014, 33 (5): 538 - 543
- 22 Olson KR. Hydrogen sulfide as an oxygen sensor [J]. Antioxid Redox

Signal, 2015, 22 (5): 377 - 97

- 23 Fu M, Zhang W, Wu L, *et al.* Hydrogen sulfide (H₂S) metabolism in mitochondria and its regulatory role in energy production [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109 (8): 2943 - 2948
- 24 Sen U, Pushpakumar SB, Amin MA, *et al.* Homocysteine in renovascular complications: hydrogen sulfide is a modulator and plausible anaerobic ATP generator [J]. Nitric Oxide, 2014, 41: 27 - 37
- 25 Wu D, Hu Q, Liu X, *et al.* Hydrogen sulfide protects against apoptosis under oxidative stress through SIRT1 pathway in H9c2 cardiomyocytes [J]. Nitric Oxide, 2015, 46: 204 - 212

(收稿日期: 2016 - 01 - 14)

(修回日期: 2016 - 01 - 22)