

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

併用 Phosphodiesterase inhibitor 及
Angiotensin-converting enzyme inhibitor 對慢性腎病之
療效

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC90-2314-B-002-262-

執行期間：90年08月01日至92年03月31日

執行單位：國立臺灣大學醫學院內科

計畫主持人：林水龍

計畫參與人員：王美琳, 楊靜欽

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 92 年 6 月 16 日

中文摘要

關鍵詞：pentoxifylline, 腎臟六分之五亞全切除, cilazapril

吾人先前的研究已經證實 pentoxifylline，一種臨床上常用的 phosphodiesterase 抑制劑，可以改善實驗性的腎臟細胞增生性腎絲球腎炎。本研究的假設是 pentoxifylline 也能有效地延緩慢性腎病惡化。接受腎臟六分之五亞全切除的鼠會產生漸進惡化的蛋白尿、氮血症、腎絲球硬化、腎間質發炎、與纖維化，而 pentoxifylline 的治療可以改善以上慢性腎病的表現約 40 到 60%。然而，pentoxifylline 並無法改善高血壓。Pentoxifylline 可以降低殘餘腎內皮質部增加的單核球化學吸引蛋白質-1 基因約 60%，而且白蛋白或第二型血管張力素刺激近端腎小管上皮細胞所產生的單核球化學吸引蛋白質-1 基因也可以被 pentoxifylline 抑制下來。除了皮質部單核球化學吸引蛋白質-1 基因受到 pentoxifylline 抑制之外，血小板衍生的生長因子、第二型纖維母細胞生長因子、 $\beta 1$ 轉化生長因子、結締組織生長因子、以及第一和第三膠元蛋白等增加表現的基因也都會因 pentoxifylline 的治療而降低。而 pentoxifylline 也可以減少 60% 腎臟間質纖維母細胞的浸潤及抑制培養的纖維母細胞的生長。第二型血管張力素及 $\beta 1$ 轉化生長因子可以刺激纖維母細胞與腎臟細胞的結締組織生長因子基因表現，然而此增加的基因表現也可被 pentoxifylline 抑制下來。吾人進一步合併使用 pentoxifylline 與血管張力素轉化酶抑制劑 cilazapril 來治療鼠的慢性腎病，結果發現此合併治療幾乎可以完全阻止慢性腎病的惡化。總結來說，單獨以 pentoxifylline 治療可以有效地減緩鼠的慢性腎病惡化；而合併 pentoxifylline 與 cilazapril 的治療則幾乎可以完全阻止腎病惡化。

英文摘要

Key words: pentoxifylline, subtotal nephrectomy, cilazapril

We previously reported that pentoxifylline, a phosphodiesterase inhibitor, attenuates experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. In this study, we hypothesized that pentoxifylline could also attenuate the renal disease progression in rats with remnant kidney. After 5/6 subtotal nephrectomy, rats developed progressively elevated proteinuria and plasma creatinine, glomerulosclerosis, interstitial inflammation and fibrosis, all of which were attenuated by 40 to 60% by pentoxifylline. However, the elevated blood pressure was not changed by pentoxifylline. Pentoxifylline reduced the upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 gene by 60% in the cortex of remnant kidney, as well as in a dose-dependent manner in the albumin- or angiotensin II-stimulated proximal tubular cells. It also reduced the upregulation of mitogenic and profibrogenic genes by 50%, including platelet-derived growth factor, fibroblast growth factor-2, transforming growth factor- β 1, connective tissue growth factor, types I and III collagen in the cortex of remnant kidney. Furthermore, pentoxifylline was found to decrease the numbers of interstitial myofibroblasts by 60% in the cortex of remnant kidney and suppress the proliferation of cultured interstitial fibroblasts. It also reduced the angiotensin II- or transforming growth factor- β 1-induced expression of connective tissue growth factor gene in cultured fibroblasts and mesangial cells. Combining pentoxifylline with an angiotensin-converting enzyme inhibitor, cilazapril, almost completely attenuated the renal disease progression in rats with remnant kidney. In conclusion, pentoxifylline alone can attenuate the chronic renal disease progression. Its combination with cilazapril has the potential to prevent the renal disease progression almost completely.

成果報告

發表於 J Am Soc Nephrol 13: 2916-2929

計劃成果自評

本研究的成果與實驗假說相符。其中最重要的發現是在既有的治療上，可以加上 pentoxifylline 以達到更進一步阻止慢性腎病惡化的目標。血管張力素轉化酶抑制劑或血管張力素受體阻斷既是目前治療慢性腎病最主要的藥品，然而目前已知單一的治療並無法完全阻止腎病的惡化。臨床上的許多疾病都需要多種藥物一起合併治療，例如結核菌與人類免疫缺乏病毒感染的治療。癌症的治療更是如此，通常都必須合併使用各種不同作用的藥物來一起殺死癌細胞。相同地，器官移植後的免疫抑制治療目前也都使用三種或三種以上的藥物來合併治療。這不僅可以避免大劑量地單獨使用任何一種藥物所產生的副作用，也可以針對各種不同的病理生成機轉來達到更好的治療效果。所以本研究的結果證實 pentoxifylline 加上 cilazapril 可以更有效地阻止實驗鼠的腎病惡化，提供進一步進行人體試驗的理論基礎。吾人目前已進行規劃臨床試驗，不久的將來可以知道 pentoxifylline 對人類的慢性腎病是否有效。