

Pentoxifylline對於慢性腎臟病的病人的保護作用

張立群

國泰綜合醫院 腎臟內科

前言

Pentoxifylline是methylxanthine類的藥物，藉著抑制cyclic-3',5'-phosphodiesterase (PDE)，而增加細胞內的cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 和活化protein kinase A (PKA)，來增進週邊血管和腦部的灌流[1]。PDE的家族有11種：PDE1到PDE11，而pentoxifylline可抑制PDE1-5，所以算是一種非選擇性的PDE抑制劑[2]。

不管腎臟受到什麼傷害，殘餘的腎元會適應性的肥大來取代受傷的腎元；但是肥大的腎元會導致腎元硬化和腎小管間質的傷害。腎臟在受傷時會釋放出各種細胞激素，如platelet-derived growth factor (PDGF)，transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)，connective tissue growth factor (CTGF)，fibroblast growth factor-2 (FGF-2)甚至活化renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)系統[3]。在這些細胞激素活化之後，更活化許多趨化激素，如單核球趨化蛋白 monocyte chemoattractant protein (MCP-1)和 Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted (RANTES)和fractalkine；這些趨化激素可誘使發炎細胞進入腎絲球和腎間質，使腎臟細胞增生和發炎，進而導致腎臟纖維化[4]。

在培養的mesangial cell中可萃取出各種不同的PDE的同功酶。實驗證據顯示PDE-3和cAMP-PKA的途徑有關，PDE-4和mesangial cell中的reactive oxygen species (ROS)的產生有關，而這二者在腎絲球硬化的進展中佔了重要的角

色[5]。實驗顯示抑制PDE-3和PDE-4可進而抑制老鼠的mesangial proliferative glomerulonephritis的急性期和復發[6]。此外，抑制PDE-4可減少發炎性的細胞激素的產生，例如tumor necrosis factor- α (TNF- α)，interleukin-1 β (IL-1 β)，interleukin-6 (IL-6)和interferon- γ (IFN- γ) [7]。

藉著非選擇性抑制PDE，Pentoxifylline可抑制細胞增生、發炎和細胞外間質的堆積。Pentoxifylline更可抑制mesangial cells、淋巴球和腎臟中的纖維母細胞。Pentoxifylline也可抑制細胞激素如PDGF、FGF-2、TGF- β 1和CTGF，進而減少腎臟發炎的傷害。除了腸胃道的副作用和頭暈之外，pentoxifylline並沒有什麼細胞毒性[1]。更有證據顯示，抑制PDE-3和PDE-4可抑制纖維母細胞的活化和纖維化的產生。所以在減緩慢性腎臟病的處理上，pentoxifylline是當作一種補助性療法，在患者的血糖、血壓的控制，飲食中蛋白質的限制和血管張力素轉換酶抑制劑/血管張力素受器阻斷劑(angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker；ACEI/ARB)的使用之外，提供更進一步的保護腎臟的作用。我們回顧文獻，從動物試驗、臨床試驗和目前的應用，來探討pentoxifylline在減緩慢性腎臟病病程中所佔的角色。

Pentoxifylline在動物試驗上的證據

台大林水龍等人曾在老鼠實驗證實pentoxifylline可在mesangial proliferative glomerulonephritis的動物模型中，減少腎絲球

內macrophage的增生，以及減少macrophage，lymphocyte，MHC class-II antigen陽性細胞進入remnant kidney interstitium [8]。他們也證實了pentoxifylline抑制TNF- α ，intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)，MCP-1，RANTES和osteopontin等物質的產生[9]。這些抗發炎的反應可減少蛋白尿和尿毒，可減緩腎絲球新月形病變(glomerular crescents)，腎絲球硬化和腎間質的纖維化。除了對淋巴球的生長抑制作用，pentoxifylline可減少MHC class II抗原的表現，抑制週邊單核球分泌促進發炎的細胞激素和趨化激素，如TNF- α ，IL-1 β ，IL-6，IFN- γ 和MCP-1。

在腎小管間質方面，尿蛋白、angiotensin II和TNF- α 會刺激近曲小管分泌MCP-1，RANTES和fractalkine等趨化激素，進而使發炎細胞進入腎小管間質進行發炎反應。在受到白蛋白和angiotensin II刺激的近端腎小管中，pentoxifylline藉著抑制MCP-1來減緩腎間質的發炎[8]。Pentoxifylline和其代謝物也曾經被報告過可減少NF- κ B的表現[10]。Pentoxifylline除了抑制mesangial cell和renal fibroblast的生長，還可減少細胞外間質基因表現和type I，type III collagen等細胞外間質的製造，進而減輕腎絲球硬化和腎間質纖維化。

Pentoxifylline可減少TGF- β 1和CTGF在殘餘腎元的表現，但它並沒有直接抑制由angiotensin II引發在mesangial cell和fibroblast上的TGF- β 1的表現。TGF- β 1的減少可能是由於進入腎臟的發炎細胞的減少，所以TGF- β 1的分泌便減少。然而pentoxifylline可直接抑制由angiotensin II或TGF- β 1引發的CTGF的表現；藉由間接抑制TGF- β 1和直接抑制CTGF，減緩了腎臟發炎的進程[8]。總而言之，pentoxifylline是個藉著減少各種細胞激素和趨化激素的製造，抑制發炎細胞的產生，來減輕腎臟發炎的一種有效的抗發炎藥物。

Pentoxifylline在臨床試驗上的證據

Blagosklonnaia et al在11個糖尿病病人身上使用pentoxifylline，發現可以大幅改進腎功能和尿蛋白，是最早在臨床上證實pentoxifylline有保護腎臟的功能[11]。之後Solerte et al用82個第一型和第二型糖尿病病人，隨機實驗證實了pentoxifylline 400 mg qd可減少糖尿病腎病變的蛋白尿，不管血糖的控制如何[12]。Guerrero-Romero et al用雙盲、有安慰劑作對照組的實驗也證實了這點(在第一型和第二型糖尿病的病人)[13]。Navarro et al在24個嚴重糖尿病腎病變(肌酐酸擴清速率小於35 ml/min)的病人身上，證實了使用6個月pentoxifylline 400 mg/day可減少尿蛋白(從2.7 (1.2-5.8) gm/day至1.1 (0.3-4.0) gm/day)和減少血清中的TNF- α (從569 \pm 285 pg/ml至329 \pm 232 pg/ml)，這些病人沒有一個使用ACEI或ARB。Pentoxifylline除了改善血液循環的功能以外，anti-TNF- α 的功能解釋了它的保護腎臟的功能[14]。Navarro et al在另一個試驗上也發現在已經使用ACEI或ARB的糖尿病腎病變患者，再加上pentoxifylline 1200 mg/day使用4個月的話，可減少尿蛋白(從920 \pm 522 mg/day至803 \pm 523 mg/day， $p < 0.001$)，以及減少N-acetyl- β -glucosaminidase在尿中排泄(從14.3 \pm 16.9 U/g至10.5 \pm 9.3 U/g， $p < 0.05$) [15]。綜合以上，我們可說pentoxifylline也許可以保護糖尿病腎病變的腎小管和腎間質的破壞，而且pentoxifylline和ACEI/ARB一起使用有加乘效果。

Pentoxifylline對腎絲球腎炎也有保護的效果：Ducloux et al在10個持續性腎病症候群，經切片證實為idiopathic membranous nephropathy而且用了最大量的ACEI以後蛋白尿還是沒有緩解的病人身上，再加上pentoxifylline 1200 mg/day使用6個月，結果有9個病人蛋白尿得到緩解，蛋白尿的減少從11 g/day (range 4.6-27 g)至1.8 g/day (0-10.9 g)， $p < 0.001$ ，且血清和尿液中的TNF- α 也減少[16]。Galindo-Rodriguez et al也在

11個狼瘡性腎炎導致的對免疫抑制劑無反應的腎病症候群的病人身上(lupus nephritis class III, IV, V, 而且每天蛋白尿超過3公克), 證實了加上pentoxifylline 800-1600 mg/day 可以減少24小時蛋白尿約5.5-2.0公克, $p=0.003$, 只有一個人有噁心的副作用, 而且減量後症狀消失[17]。

也有報告指出pentoxifylline對因腎衰竭而產生的併發症有功效: Navarro et al在7個因重度腎衰竭(腎絲球過濾率GFR小於30 ml/min)而腎性貧血的病人上使用了6個月pentoxifylline 400 mg/day, 結果發現實驗組的Hb和Ht分別由 9.9 ± 0.5 g/dl和 $27.9 \pm 1.6\%$ 上昇至 10.6 ± 0.6 g/dl和 $31.3 \pm 1.9\%$, $p < 0.01$, 而對照組沒有變化。血清中的紅血球生成素濃度皆保持穩定, 實驗組病人血清中的TNF- α 值由 623 ± 366 pg/ml降至 562 ± 358 pg/ml, 表示pentoxifylline可能藉著抑制TNF- α 而對腎性貧血有治療的功效[18]。Biolo et al也有小規模的試驗證實pentoxifylline可以減輕尚未進行透析的尿毒症病人的catabolic rate, 進而減緩lean body mass的減少[19]。

綜合以上, pentoxifylline對於減緩糖尿病腎病變, 膜性腎病變和狼瘡性腎炎的蛋白尿, 進而減少腎小管和腎間質的破壞, 有和ACEI或ARB不同的功效, 可能和血清和尿液中減少的TNF- α 有關。而且pentoxifylline可能對重度腎衰竭所導致的腎性貧血和catabolic rate的增加有改善的功用, 這也可能是pentoxifylline抑制尿毒症病人體內增加的TNF- α 的作用。

Pentoxifylline尚未解決的問題

血糖和血壓的控制, 飲食中蛋白的限制和Angiotensin II的阻斷是臨床上已被證實可減緩慢性腎臟病的方法。然而我們需要更多的藥物能進一步來停止慢性腎病的進展, 又不要有太多的副作用。在動物試驗和有限的人體試驗部份證實了pentoxifylline有這種效果。但是從有限的文獻來看, pentoxifylline可能是藉著降低TNF- α 來改善腎衰竭導致的MIA症候

群(營養不良malnutrition、發炎inflammation、血管硬化atherosclerosis), 來降低許多腎臟病的蛋白尿, 改善腎性貧血和身體組織的消耗。但 pentoxifylline 缺少像ACEI和ARB這種大規模, 包含數千人, 以傳統慢性腎病的終點(如死亡、末期腎病或GFR的下降)的實驗。除非有其他像蛋白尿或更好的指標可以看出pentoxifylline 的效果, 很少有高危險的慢性腎病的病人可以單獨使用 pentoxifylline 來治療。所以 pentoxifylline 需要在以ACEI和ARB做為治療的前提下來證實它的療效, 這也限制了pentoxifylline 只能作為一個補助性療法, 在患者的血糖、血壓的控制, 飲食中蛋白質的限制和ACEI/ARB的使用之外, 提供更進一步的保護腎臟的作用。

參考文獻

1. Ward A, Clissold SP: Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy. *Drug* 1987; 34: 50-97
2. Meskini N, Nemoz G, Okyayuz-Baklouti I, et al: Phosphodiesterase inhibitory profile of some related xanthine derivatives pharmacologically active on the peripheral microcirculation. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 781-8.
3. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-9.
4. Taal MW, Zandi-Nejad K, Weening B, et al: Pro-inflammatory gene expression and macrophage recruitment in the rat remnant kidney. *Kidney Int* 2000; 58: 1664-76.
5. Dousa TP, Marais R: Signaling role of PDE isoenzymes of glomerular mesangial cells. *Studies in vitro and in vivo*. *Cell Biochem Biophys* 1998; 29: 19-34.
6. Tsuboi Y, Shankland SJ, Grande JP, Walker HJ, Johnson RJ, Dousa TP: Suppression of mesangial proliferative glomerulonephritis development in rats by inhibitors of cAMP phosphodiesterase isoenzyme types III and IV. *J Clin Invest* 1996; 98: 262-70.
7. Heystek HC, Thierry AC, Soulard P, Moulon C: Phosphodiesterase 4 inhibitors reduce human dendritic cell inflammatory cytokine production and Th1-polarizing capacity. *Int Immunol* 2003; 15: 827-35.
8. Lin SL, Chen YM, Chien CT, Chiang WC, Tsai CC, Tsai TJ: Pentoxifylline attenuated the renal disease progression in rats with remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2916-29.
9. Chen YM, NgYY, Lin SL, Chiang WC, Lan HY, Tsai TJ: Pentoxifylline suppresses renal tumour necrosis factor- α and ameliorates experimental crescentic glomerulonephritis in

- rats. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1106-15.
10. Chen YM, Chiang WC, Lin SL, Wu KD, Tsai TJ, Hsieh BS: Dual regulation of TNF- α -induced CCL2/monocyte chemoattractant protein-1 expression in vascular smooth muscle cells by NF- κ B and AP-1: modulation by type III phosphodiesterase inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309: 978-86.
 11. Blagosklonnaia IaV, Mamedov R, Kozlov VV, et al: Effect of trental on indices kidney function in diabetes mellitus *Probl. Endokrinol.(Mosk)* 1982; 28: 3-8.
 12. Solerte SB, Fioravanti M, Bozzetti A, et al: Pentoxifylline, albumin excretion rate and proteinuria in type I and type II diabetic patients with microproteinuria. Results of a short-term randomized study. *Acta Diabetol* 1986; 23: 171-7.
 13. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M, Paniagua-Sierra JR, et al: Pentoxifylline reduces proteinuria in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetic patients. *Clin Nephrol.* 1995; 43: 116-21.
 14. Navarro JF, Mora C, Rivero A, et al: Urinary protein excretion and serum tumor necrosis factor in diabetic patients with advanced renal failure: Effects of pentoxifylline administration. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 458-63.
 15. Navarro JF, Mora C, Muros M, et al: Effects of pentoxifylline administration on urinary N-acetyl- β -glucosaminidase excretion in type 2 diabetic patients: A short-term, prospective randomized study. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 264-70.
 16. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Chalopin JM: Use of pentoxifylline in membranous nephropathy. *Lancet* 2001; 357: 1672-3.
 17. Galindo-Rodriguez G, Bustamante R, Esquivel-Nava G, et al: Pentoxifylline in the treatment of refractory nephrotic syndrome secondary to lupus nephritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 2382-4.
 18. Navarro JF, Mora C, Garcia J, et al: Effects of pentoxifylline on the haematologic status in anemia patients with advanced renal failure. *Scand J Urol Nephrol.* 1999; 33: 121-5.
 19. Biolo G, Ciocchi B, Bosutti A, et al: Pentoxifylline acutely reduces protein catabolism in chronically uremic patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 1162-72.