

中药水蛭对肾病血瘀证的研究及应用

莫超¹, 史伟², 王夏青¹, 向长玉¹, 胡雯¹, 赵洁¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023)

摘要:目的: 总结归纳肾病血瘀证的中医探讨及水蛭干预防治作用。方法: 查找出近10年来肾病血瘀证的中医探讨及水蛭治疗的相关文献, 进行分类总结得出结论。结果: 肾病血瘀证与非血瘀证比较提示血瘀证患者肾脏病变更严重, 及其预后差的指标表达率更高, 水蛭干预防治后可以减少化验指标对其肾脏损害。结论: 水蛭可以改善肾病血瘀证患者生活质量, 延缓肾功能进展, 保护肾脏。

关键词: 水蛭; 水蛭素; 肾病血瘀证; 活血化瘀

中图分类号: R692

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2018)01-0130-03

Research and Application of Treatment – Related Effects of Hirudo on Blood – Stasis Syndrome of Kidney Disease

MO Chao¹, SHI Wei², WANG Xiaqing¹, XIANG Changyu¹, HU Wen¹, ZHAO Jie¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: *Objective:* To summarize exploration on blood – stasis syndrome of kidney disease in traditional Chinese medicine and intervention effects of hirudo. *Methods:* Related literature on research progress of TCM about blood – stasis syndrome of kidney disease and therapeutic medication referring to hirudo in recent ten years were reviewed and we made conclusions from classification and summarization. *Results:* Comparison between kidney disease with or without blood stasis syndrome hinted that severity of kidney disease was higher in patients with blood stasis syndrome, and their indexes of poorer prognosis were much higher. However, intervention treatment of hirudo can lower these indexes and damage the kidney. *Conclusions:* Hirudo has advantages of improving the quality of life in patients with blood – stasis syndrome of kidney disease and delaying progression of kidney function to protect the kidney.

Key words: hirudo; hirudin; blood – stasis syndrome of kidney disease; activating blood circulation and resolving stasis

肾脏疾病属于泌尿系统疾病,在医学疾病谱中占较大的比例。根据报道显示泌尿系疾病在所有慢性疾病中位居第4位,发病率约占所有慢性疾病的12.3%,泌尿系疾病中最为常见的是慢性肾功能不全和肾病综合征^[1-2]。由北京大学第一医院主持的慢性肾脏病流行病学调查显示慢性肾功能不全总患病率约为10.8%^[3]。由此可见肾脏疾病已经成为了社会共同的卫生问题,给患者家庭带来严重的负担。目前多数肾脏疾病尚不能完全治愈,治疗目标是延缓肾功能损害。中医药在干预防治肾脏疾病发生、发展取得较为满意效果,中医药可以增加肾病综合征的疗效,减少肾病综合征的复发频率,显示出中医药在肾病治疗上的应用

前景^[4]。肾脏疾病缠绵难愈演变成久病脉络受阻形成肾病血瘀证。据临床报道狼疮性肾病的患者中医兼证中标实血瘀证发病率为44.6%^[5]。糖尿病患者血管病变最为明显,严重影响脉道通利情况,糖尿病肾病各个中医证型中均兼夹血瘀症状,并且血瘀证发生率为72.6%,提示糖尿病肾病血瘀证贯穿疾病整个过程,针对血瘀证的治疗极为关键^[6-7]。本文将进行论述肾病血瘀证的中医探讨及水蛭在肾病血瘀证中的干预作用。

1 肾病血瘀证源头与发展

祖国医学中肾脏疾病的临床表现将该类疾病归属中医“水肿”“尿浊”“血尿”“消渴”“虚劳”“腰痛”等范畴。肾病患者中血瘀证是最重要的标实证,瘀血为疾病本身的病理产物,瘀血反过来也是肾功能损害加重的主要因素,加速肾功能的下降,瘀血与其他病理产物“水湿”“毒邪”“痰浊”交错互结,呈现出浓、凝、聚、黏的特性^[8]。中医肾病早在两千多年前就已经开始记载,战国时期《素问·刺腰痛》篇曰:“得之举重伤腰,衡络绝,恶血归之”腰为肾之腑,外

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(81460719)

作者简介: 莫超(1989-),男(瑶族),广西梧州人,硕士,研究方向: 中医药防治肾病及慢性肾衰竭的研究。

通讯作者: 史伟(1960-),女,广西融安人,主任医师、教授,硕士研究生导师,研究方向: 中医药防治肾病及慢性肾衰竭的研究。E-mail:1040903234@qq.com。

力伤及肾脏导致肾络瘀阻,血行不畅变成瘀血,发为腰痛。东汉末年时期《金贵要略》提及“血不利则为水,名曰血分”提示脉道血液运行障碍发为水证。宋朝时期《仁斋直指方》提及“血与水,上下内外,皆相济而行,故病血者,未尝不病水;病水者,亦未尝不病血也”解释了血病则水病是必然结果。清朝时期《读医随笔》提及“阴虚血虚一则脉到不充,一则阴虚火旺,煎灼津液成瘀”认为肾阴亏虚,阴虚火旺炼液致瘀。现代医学的发展,现代医家更加重视对肾病血瘀证的研究,丰富了中医肾病血瘀证的理论。慢性肾脏病患者血瘀证贯穿了病变的全过程,慢性肾脏病患者湿邪内阻经络,不寻常道排除,导致血行不畅,停聚脉道,导致血瘀,瘀阻气机,气机不利,加重瘀血内停的状况,形成一个恶性的循环^[9]。膜性肾病患者皆存在肾络瘀阻,邪气侵犯经络或者久病入络,均引起肾脏脉络受损,导致血液运行障碍,肾络失去濡养,痰结、湿阻、气滞、浊毒互结等病理变化,引起“肾络瘀阻”,形成肾病血瘀证^[10]。糖尿病肾病患者阴虚内热耗气,气虚无力助血前行形成瘀血;内热炼液成痰,津液损耗,脉络失养产生瘀血,久病入络导致肾脏受损,瘀血与痰湿、浊毒交结闭塞肾络,提出气虚血瘀证为糖尿病肾病根本病机^[11-12]。

2 现代医学对肾病血瘀证客观化指标研究

肾病血瘀证理论的提出以及完善,更多的研究者期待通过利用现代科学技术研究出肾病血瘀证与客观化指标的关系,探讨肾病血瘀证患者客观化指标的分布规律,为肾病血瘀证的诊断与临床研究提供理论基础。糖尿病肾病患者各组之间比较提示血瘀证患者的肾间质纤维化、肾小管萎缩、血管硬化、纤维素样渗出肾间质炎症、动脉透明变性等病理改变明显高于其他组患者^[13]。肾脏病理改变与中医脉道通利,血液运行障碍是同一个范畴。有研究比较 IgA 肾病血瘀证患者与非 IgA 肾病血瘀证患者肾脏病理差异性,发现血瘀证患者肾脏病理分级更重,系膜细胞增生程度、肾小管萎缩更为明显,肾小球硬化、肾间质纤维化病变程度更加严重,认为肾脏病理微观变化与肾病血瘀证存在密切关系^[14]。目前大多数学者形成共识,血液高凝状态、高脂血症的体征与症状与中医的“血瘀理论”证候相类似。探讨慢性肾脏病与生化指标之间的关系发现肾病血瘀证患者的 24 h 尿蛋白、纤维蛋白原、红细胞沉降率、血黏度、血沉 K 值均明显高于肾病非血瘀证患者,提示血瘀证与生化指标存在正向关系^[15]。对比肾病血瘀证患者与非血瘀证患者研究中发现血瘀证患者的总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白指标明显升高,血液流变学指标、血管内皮素水平与健康体检人群相比指标明显升高,纤溶酶激活物与一氧化碳水平水平明显降低^[16]。肾病血瘀证患者肾脏病理改变较非血瘀证患者这更加严重,提示血瘀证患者预后较差,由此临床学者期待使用活血化瘀的中药改善血瘀证患者生化指标,延缓肾病血瘀证患者的肾脏病变,保护肾功能。水蛭是活血化瘀药中代表药物,探讨水蛭改善肾病血瘀证临床症状也是主要研究方向,中药水蛭也是治疗肾病综合征最常用药物,展现出水蛭在肾病综合征治疗中的应用前景^[17]。

3 水蛭对肾病血瘀证尿蛋白的研究与应用

肾小球的滤过膜由肾小球的内皮细胞、基底膜、上皮细胞依次排列形成,肾脏疾病患者肾小球中滤过膜损伤破坏,导致本身肾小球的电荷屏障、机械屏障受损,蛋白质滤过增多出现尿蛋白。蛋白质从肾小球丢失,加重肾脏的负担,导致机体的纤溶系统功能紊乱,激活自身的抗纤溶系统,形成肾病血瘀证^[18]。膜性肾病患者中促进肾功能损害的危险因素是大量蛋白尿,提示膜性肾病患者蛋白尿水平越高,预后越差^[19]。大量蛋白尿还可以造成内源性抗凝血因子活性降低,数量减少,引起微循环障碍,血液运行不畅,停留脉道,形成肾络阻滞。特发性膜性肾病患者大量丢失蛋白,加重肾脏负担,损害肾小管,水蛭素干预治疗肾病血瘀证患者的尿中蛋白质含量减少,提升血浆白蛋白含量,提示水蛭素可以通过减少尿蛋白延缓肾功能恶化达到保护肾脏作用^[20]。肾病综合征的患者给予水蛭干预治疗后减少尿中蛋白排出,提高临床治疗效果及减少疾病复发,预示水蛭具有延缓肾脏病变进展的作用^[21]。

4 水蛭对肾病血瘀证血脂的研究与应用

肾病血瘀证患者多存在血脂异常,其中肾病综合征血瘀证患者血脂异常更为明显。血脂升高导致红细胞变形功能降低,同时增强血小板聚集,出现血液流通不畅血管闭塞。甘油三酯以及其脂蛋白具有肾脏毒性作用,高脂状态早期使肾小球足细胞受损,也可引起系膜细胞分化增值,导致肾小球毛细血管变性硬化,最终肾小球内毛细血管网塌陷堵塞不通形成肾病血瘀证。血脂异常会导致肾病患者氧化应激状态加重,增加肾脏细胞因子数量,从而导致肾间质炎症加重,加快肾间质纤维化进展,提示血脂是肾脏疾病进展的危险因素^[22]。水蛭注射液治疗糖尿病肾病患者后明显降低血脂水平,提示水蛭可以改变糖尿病肾病患者由血脂升高出现的瘀血症状,延缓肾功能进展^[23]。水蛭治疗慢性肾衰竭患者后,重复检测血脂水平发现甘油三酯和总胆固醇的含量明显降低,提示水蛭通过调整血脂水平保护肾脏^[24]。肾病综合征血瘀证患者与总胆固醇、甘油三酯水平成正向直线关系,为此调整血脂水平,可以改善患者血瘀证的症状,保护肾脏,改善肾脏病患者预后。

5 水蛭对肾病血瘀证肾功能的研究与应用

肾脏疾病最常使用的化验指标就是肾功能,患者肾功能升高就会引起医学工作者的警惕,医学工作者对患者治疗的最终目的就是降低血肌酐保护肾功能,提升体内肌酐清除率。临床研究显示肾病患者中肾功能水平、体内肌酐水平是肾病患者的预后指标,体内肌酐堆积越多,肾功能越差,该类患者预后越差^[25-26]。水蛭素临床上可以改善肾病患者临床症状,明显降低血肌酐,提升内生肌酐清除率,保护肾功能^[27]。研究糖尿病肾病时发现水蛭干预治疗 6 周后,其血液中的 BUN、Cer 水平降低,延缓肾功能进展,并且高剂量组更加明显^[28]。体内肌酐、尿素为湿邪浊毒,浊毒在体内堆积,损害肾的脏腑功能,水蛭具有去湿邪浊毒之功并促进体内肌酐的排泄,保护肾功能。

6 水蛭对肾病血瘀证肾间质纤维化的研究与应用

肾间质病变是肾脏功能衰退的一个主要原因,肾间质纤维化主要是由于肾小球中的足细胞、系膜细胞、肾小管分泌的趋化因子等相互作用,引起了肾间质发生慢性病变,加速了肾脏功能的损害,最终促使肾脏功能衰竭。肾间质、肾小球硬化等病变导致肾小球中毛细血管阻力增加,血液运行不畅,导致肾病血瘀证出现。研究显示细胞趋化因子表达导致肾小球硬化及肾间质纤维化进展加快,加速了肾功能损伤^[29]。王永钧证实水蛭素可以明显下调纤维蛋白基因的表达水平,抑制系膜细胞分泌细胞因子数量,延缓肾间质纤维化的进展,提示水蛭素改善肾功能^[30]。

7 问题与展望

肾脏疾病发病率不断升高,已经成为一种公共卫生为题。肾脏疾病患者需要长期治疗,最终希望延缓肾功能进展的速度,改善患者的预后。随着病程进展该类患者血瘀证所占比例增加,肾病血瘀证与非血瘀证患者比较预后差的指标表达水平更高,提示临床上需要改善该类患者血瘀证状态。临床上使用水蛭改善肾病血瘀证患者血液运行状态较为普遍,临床上已经明确水蛭及其提取物可以改善肾病血瘀证患者预后,保护肾功能。目前缺乏水蛭对肾病血瘀证患者作用机制的研究,未来随着对水蛭研究的不断深入,应重视水蛭对肾病患者基础研究,寻找水蛭对肾病血瘀证干预机制,给予肾脏血瘀证患者新期待。

参考文献

[1] 王诗镜,寇长贵,刘雅文,等. 吉林省成年居民慢性病患病率及其疾病谱调查分析[J]. 吉林大学学报(医学版) 2013, 39(5):1045-1050.

[2] 毛兵,王刚,樊涛,等. 中医药随机对照试验疾病谱的变化及趋势[J]. 中国中西医结合杂志 2007, 27(5):404-408.

[3] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818):815-822.

[4] 胡顺金,汪飞,胡亚文,等. 中医药分阶段论治对糖皮质激素治疗原发性肾病综合征疗效的系统评价[J]. 中华中医药杂志 2014, 29(2):395-398.

[5] 张绍杰,汤水福. IV型狼疮性肾炎中医证型与肾间质病变的相关性探讨[J]. 辽宁中医杂志 2016, 43(6):1200-1202.

[6] 王莹,王耀献,刘玉宁. 糖尿病肾脏病不同CKD分期患者中医证候特点与演变规律研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2016, 17(2):119-122.

[7] 牟新,庄爱文,马国玲,等. 237例临床期糖尿病肾病患者中医证候聚类分析[J]. 中华中医药学刊 2016, 34(2):332-335.

[8] 沈庆龙. 中医肾脏病学[M]. 上海:上海中医药大学出版社, 2007:62.

[9] 钟建,史伟,何立群. 慢性肾衰竭血瘀湿痰证形成机制探讨[J]. 辽宁中医杂志 2008, 35(11):1641-1642.

[10] 刘童童,丁英钧,赵玉庸治疗膜性肾病经验[J]. 中华中医药杂志 2016, 31(10):4064-4066.

[11] 吴文静,赵进喜,王世东,等. 糖尿病肾脏病证候与病机特

征回顾性分析[J]. 中医杂志 2016, 57(3):216-219.

[12] 张勉之,张大宁. 张大宁治疗糖尿病肾病的临床经验[J]. 中华中医药杂志 2016, 31(8):3141-3143.

[13] 陈茂盛,金娟,何强,等. 基于病理学分期的糖尿病肾病中医辨证分型研究[J]. 中华中医药学刊 2016, 34(11):2668-2672.

[14] 王丽萍,陈建,陈香美,等. IgA肾病血瘀证与肾脏病理损害的相关性分析[J]. 中医杂志 2009, 50(7):635-638.

[15] 钟建,何立群,丁小强. 146例慢性肾功能衰竭患者临床分型及相关生化指标研究[J]. 中医杂志 2006, 47(5):374-377.

[16] 戴军有,赵颖超,毕力夫,等. 基于生物学指标的糖尿病肾病血瘀证研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2013, 14(8):692-695.

[17] 黄允瑜,巴燕,郑光,等. 基于文本挖掘技术的慢性肾脏疾病中医治疗用药规律研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(8):912-914.

[18] 单莎莎. 原发性肾病综合征血瘀证与其蛋白质代谢异常关系的研究[D]. 成都:成都中医药大学 2015.

[19] Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan[J]. Kidney Int 2004, 65(4):1400-1407.

[20] 李开龙,何娅妮,张建国,等. 水蛭素治疗特发性膜性肾病的回顾性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2007, 8(7):417-418.

[21] 吴金玉,史伟,黄雪霞,等. 水蛭注射液合肾上腺皮质激素治疗原发性肾病综合征疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(11):1420-1421.

[22] Chen SC, Tseng CH. Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients[J]. Rev Diabet Stud, 2013, 10(2-3):88-100.

[23] 史伟,唐爱华,黄立武,等. 水蛭注射液治疗糖尿病肾病57例疗效观察[J]. 新中医 2006, 38(3):38-40.

[24] 程世平,查艳,袁静. 水蛭对老年慢性肾衰竭患者血液流变性及肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志 2013, 33(16):4072-4073.

[25] Coppo R, Damico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies[J]. J Nephrol 2005, 18(5):503-512.

[26] Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol 2007, 18(12):3177-3183.

[27] 李开龙,何娅妮,左洪炜,等. 水蛭素治疗以血尿为主要表现的免疫球蛋白A型肾病的随机对照临床研究[J]. 中西医结合学报 2008, 6(3):253-257.

[28] 顾江萍,赵玲,栗德林. 水蛭对糖尿病肾病大鼠内皮素-1水平的影响[J]. 中成药 2007, 29(10):1421-1424.

[29] Sugaru E, Sakai M, Horigome K, et al. SMP-534 inhibits TGF-beta-induced ECM production in fibroblast cells and reduces mesangial matrix accumulation in experimental glomerulonephritis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2005, 289(5):F998-1004.

[30] 鲁盈,王永钧,王军,等. OX-LDL诱导活化的巨噬细胞对肾小球系膜细胞TGF-beta与Fn基因表达的影响及水蛭素的干预作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2007, 8(11):631-633.