

中药水蛭在 IgA 肾病中的研究应用

莫超¹ 史伟² 谢丽萍² 赵洁¹ 向长玉¹ 王夏青¹ 胡雯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: 归纳及总结出中药水蛭对 IgA 肾病干预靶点及治疗作用。方法: 查找出近十年关于中药水蛭治疗 IgA 肾病血瘀证的相关文献 27 篇, 进行整理、归纳得出结论。结果: 水蛭主要用于 IgA 肾病脾肾阳虚证患者的治疗, 可以减少 IgA 肾病脾肾阳虚证患者的尿蛋白水平及升高内生肌酐清除率, 改善该患者伴随瘀血状态; 水蛭可以抑制 IgA 肾病血瘀证患者细胞因子的表达从而延缓肾脏纤维化的进展速度。结论: 水蛭可以防止 IgA 肾病血瘀证患者肾小管的损害, 还可以延缓肾间质纤维化进程及减少肾功能损害, 起到保护肾脏作用。

关键词: 水蛭; IgA 肾病; 活血化瘀; 血瘀证

中图分类号: R692 文献标志码: A 文章编号: 1000-4719(2018)03-0666-03

Study of TCM Leech's Application in IgA Nephropathy

MO Chao¹ ,SHI Wei² ,XIE Liping² ,ZHAO Jie¹ ,XIANG Changyu¹ ,WANG Xiaqing¹ ,HU Wen¹

(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 and conclude the intervention targets of TCM leech in IgA nephropathy and its therapeutic effect. *Methods:* Altogether 27 pieces of literature about TCM leech's treatment to the blood stasis syndrome in IgA nephropathy in the past ten years were searched and then organized for summarization and conclusion. *Results:* Leech could be used in treating IgA nephropathy patients with yang deficiency of spleen and kidney ,reduce their protein level ,increase the endogenous creatinine clearance rate and improve the accompanied blood stasis of these patients. Leech could restrain the expression of cytokines of these patients and thus prolong the speed of renal fibrosis. *Conclusion:* Leech can prevent the damage to kidney tubules of IgA nephropathy patients with Yang deficiency of spleen and kidney and also delay the renal interstitial fibrosis progress and reduce renal function damage ,thus playing the function of protecting kidney.

Keywords: leech; IgA nephropathy; promoting blood circulation to remove blood stasis; blood stasis syndrome

[19] ZHAI Y ,GAO X ,WU Q ,et al. Fluvastatin decreases cardiac fibrosis possibly through regulation of TGF - beta (1) /Smad 7 expression in the spontaneously hypertensive rats[J]. European journal of pharmacology 2008 ,587(1 - 3) : 196 - 203.

[20] 严冬 钱玉良 严士海 等. 降压益肾颗粒对自发性高血压大鼠早期肾损害中 TGF - beta 1 表达的影响[J]. 中成药 2013 ,35(2) : 237 - 242.

[21] 曲怡 李欣欣 王建波 等. 补阳还五汤调节高血压前期大鼠肾脏肌纤维细胞异常转化的机制研究[J]. 辽宁中医杂志 2016 ,43(10) : 2203 - 2205.

[22] 邓文超 方敬爱. 黄芪对糖尿病肾病大鼠肾间质 Wnt/beta - catenin 及 TGF - beta 1 信号通路表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志 2012 ,22(7) : 571 - 574.

[23] WESTON B S. CTGF Mediates TGF - beta - Induced Fibronectin Matrix Deposition by Upregulating Active 5 1 Integrin in Human Mesangial Cells[J]. Journal of the American Society of Nephrology 2003 ,14(3) : 601 - 610.

[24] CHEN Y ,ABRAHAM D J ,SHI - WEN X ,et al. CCN2 (connective tissue growth factor) promotes fibroblast adhesion to fibronectin[J]. Molecular biology of the cell 2004 ,15(12) : 5635 - 5646.

[25] PHANISH M K ,WINN S K ,DOCKRELL M E. Connective tissue growth factor - (CTGF ,CCN2) - a marker ,mediator and therapeutic target for renal fibrosis[J]. Nephron Experimental nephrology , 2010 ,114(3) : e83 - 92.

[26] 王颖航 郭淑婷 刘树荫 等. 消症散结、扶正活络方药对 5/6 肾切除大鼠肾结缔组织生长因子蛋白及其 mRNA 表达的影响[J]. 吉林中医药 2012 ,32(12) : 1257 - 1259.

[27] HU C P ,DANDAPAT A ,SUN L Q. Regulation of TGF P 1 - mediated colla - gen formation by LOX - 1 [J]. J Biol Chem 2008 ,283(16) : 10226 - 10231.

[28] MAO Z M ,WAN Y G ,SUN W ,et al. [Effects and mechanisms of huangkui capsule ameliorating renal fibrosis in diabetic nephropathy rats via inhibiting oxidative stress and p38MAPK signaling pathway activity in kidney] [J]. Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica 2014 ,39(21) : 4110 - 4117.

[29] KOK H M ,FALKE L L ,GOLDSCHMEDING R ,et al. Targeting CTGF ,EGF and PDGF pathways to prevent progression of kidney disease[J]. Nature reviews Nephrology 2014 ,10(12) : 700 - 711.

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(81460719) ; 广西自然科学基金项目(2014GNXSFAA118247)

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。

IgA 肾病是一类在肾小球系膜区以 IgA 或 IgA 为主的免疫复合物沉积为主要特征的肾小球疾病,最终 IgA 肾病进展为终末期肾病,是导致慢性肾衰竭常见原因。IgA 肾病是中国最常见的肾小球疾病,刘志红全面调查肾脏病理资料显示原发性肾小球疾病中 IgA 肾病发病率约占 45%^[1]。据报道欧洲原发性肾小球疾病中 IgA 肾病发病率为 30%~40%^[2]。长期跟踪随访,发现 20 年后约有 36% 的 IgA 肾病患者将进展为终末期肾病,严重影响 IgA 肾病患者患者的生存质量^[3]。由此可见 IgA 肾病已经成为了社会共同的卫生问题,加重患者的经济负担。目前 IgA 肾病的发病机制尚未完全清楚,未有满意治疗方案。中医药在预防 IgA 肾病发生发展取得较为满意效果,经研究发现活血化瘀中药可以延缓 IgA 肾病患者肾脏纤维化的进展,保护肾功能,改善 IgA 肾病血瘀证患者的预后,以上皆显示活血化瘀中药在 IgA 肾病治疗中的应用前景^[4-5]。水蛭属于较强的活血化瘀药物,《神农本草经》记载水蛭 味咸、平,具有“主逐恶血,瘀血,月闭,破血瘕积聚,无子,利水道”的功效。水蛭中包含各种抗凝血成分,其中天然水蛭素是目前发现最强的抗凝药物,抑制凝血酶活性,具有抗血栓形成,改善瘀血状态的功用^[6]。应用水蛭治疗 IgA 肾病血瘀证成为了重要研究方向,水蛭也是治疗肾病综合征血瘀证最常用药物,展现出水蛭在肾病血瘀证治疗中的应用前景^[7]。本文将进行论述 IgA 肾病血瘀证中水蛭的干预及治疗作用。

1 IgA 肾病血瘀证的中医病因病机研究

祖国医学并无明确提及 IgA 肾病的病名,从本病的临床症状和疾病发展分析,IgA 肾病应归属祖国医学中“尿血”“虚劳”“水肿”“腰痛”“关格”等范畴。血尿疾病有 95%~98% 概率为泌尿系统疾病,其中原发肾小球疾病中 IgA 肾病患病率最高。祖国医学虽没有明确记载 IgA 肾病,相关的临床表现早有阐述。如陈无择在《三因极一病证方论》记载“病者小便出血,多因心肾气结所致,或因忧劳房室过度,此乃得之虚寒。故养生云,不可专以血得热为淖溢为说,二者皆致尿血。”李用粹在《证治汇补·溺血》说“胞移热膀胱则溺血(《内经》),是溺血未有不本于热者,但各脏虚实之不同耳。”提示尿血不仅有热迫血妄行,血不循经,更提出气结本虚血溢,出现离经之血形成瘀血,提示瘀血及尿血共存的状态。《素问·调经论》云“瘀血不去,其水乃成”,“孙络水溢则经有留血”。唐宗海在《血证论》指出“血与水素本不相离,病血者未尝不病水,病水者未尝不病血”,“瘀血化水,亦发水肿,血积即久,亦能化为痰水”,明确提出肾病与瘀血存在密切联系,血凝则水停,水泛致血瘀。近现代对 IgA 肾病血瘀证的论述更为深入,沈庆法提出 IgA 肾病的病机总结为人体肾元亏虚,外邪内扰,明确指出“瘀血”病理产物为本病进展的主要因素^[8]。曹式丽认为 IgA 肾病病机瘀毒病理产物体内堆积引起血液过稠形成瘀血;或热毒血络出现血溢脉外,或久病气虚出现统摄失司,均导致血凝脉外形成瘀血,瘀血促进疾病的发生发展^[9]。侯丕华认为本病主要为虚证为主,肾虚为纲,虚实夹杂,证候迁延,瘀血推动疾病进展^[10]。以上可以提示 IgA 肾病主要病机为本虚标实之证,病理产物瘀

血是加快 IgA 肾病进展的主要因素,预示 IgA 肾病患者治疗瘀血是极其关键的步骤。

2 IgA 肾病血瘀证与客观化指标的研究

IgA 肾病血瘀证理论探讨深入,研究者开始研究 IgA 肾病患者血瘀证发病率,陈香美多中心研究发现 IgA 肾病患者病程转变规律为气虚证变化为阳虚证,并且 IgA 肾病患者血瘀证是进展过程中最主要的邪实证^[11]。潘莉对 IgA 肾病患者中医证型结构复杂性进行研究,发现随着疾病的发展,正虚夹实的表现由少到多,病机由简单到复杂,气虚及阴虚证均有单一证型出现及比例最多,然而到脾肾阳虚无单一证型出现,以两邪、三邪相兼出现为主,其中标实血瘀证由 56% 增长到 67%,提示随着疾病进展,患者 IgA 肾病脾肾阳虚证患者兼夹血瘀证比例显著增加^[12]。IgA 肾病病程越长、脾肾阳虚证兼夹血瘀证发生率越高,两者相辅相成,为此病程长及脾肾阳虚证患者需要注重运用活血化瘀药治疗。文献表明 IgA 肾病存在 IL-17 水平、大量尿蛋白、肾功能受损害、肾小管萎缩等因素预后相对较差^[13]。为此不断有人开始研究脾肾阳虚证及血瘀证与客观化指标的关系,归纳总结出以上述证型中客观指标的分布规律及预后。肌酐、总胆固醇、甘油三酯等为血液中成分,该类物质异常,必然会影响血液的运行状态,有研究表明 IgA 肾病脾肾阳虚证患者血压、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、尿蛋白定量的水平更高,肾小球滤过率更低,此提示本病脾肾阳虚证患者预后更差,同时也存在血瘀证异常的指标^[12,14]。同样的血瘀证患者 24 h 尿蛋白、总胆固醇、甘油三酯数值明显增高及血液流变性、微循环、纤溶、凝血等理化指标异常,提示血瘀证与理化指标存在相关性^[15-16]。IgA 肾病脾肾阳虚证患者应该使用活血化瘀的中药进行辅助治疗,调整理化指标的水平,改善瘀血状态及疾病预后。IgA 肾病血瘀证患者中 68.9% 的患者病理分级为 IV~V 级,病变较重,IgA 肾病血瘀证患者肾功能损害、纤维蛋白抗原、肾小球增生、肾小球球性硬化、间质炎性细胞浸润、间质纤维化、小管萎缩的病变较其他非血瘀患者更为明显^[17-18]。从以上研究明显可以总结出,IgA 肾病脾肾阳虚的患者引起疾病恶化的化验指标增多,病理分级较高,肾小球硬化、肾小管萎缩、肾间质纤维化更加严重,此类表现与血瘀证相符合,为此脾肾阳虚证及血瘀证均应积极运用活血化瘀中药治疗,有助于延缓疾病进展,更好控制疾病进展速率,明确改善 IgA 肾病血瘀证患者预后。

3 水蛭在 IgA 肾病的应用研究

临床上证实 IgA 肾病患者血瘀证是最常见的标实证,使用活血化瘀药物解决 IgA 肾病患者血液运行障碍,延缓肾脏纤维化进展及减轻肾脏病变成为了共同的探讨问题。既往的基础研究显示 TGF- β 细胞因子表达增加,加速了肾小球硬化及肾间质纤维化进展^[19]。肾脏纤维化及肾小球硬化导致肾病血瘀证已经成为共识,王永钧研究发现水蛭素可以明显下调肾小球系膜细胞 TGF- β 基因的表达起到干预肾小球硬化的作用,提示水蛭素可以抑制肾间质纤维化及改善 IgA 肾病瘀血状态延缓肾脏损害^[20]。水蛭还可以降低肾组织内 MMP-2、TIMP-2 水平调节肾脏细胞外基

质的代谢,抑制肾脏纤维化的发生,也提示水蛭可以改善 IgA 肾病患者瘀血状态^[21]。通过比较 IgA 肾病患者与非 IgA 肾病患者的尿液,发现 IgA 肾病患者尿液中的蛋白质片段表达与肾病理严重程度相关^[22]。有研究显示水蛭素可以干预蛋白分子的表达,从细胞分子水平上改善 IgA 肾病患者血瘀证预后^[23]。既往临床研究表明 IgA 肾病患者蛋白尿水平、肾功能水平、病理组织学分级高,该类患者的预后相对较差,并且为 IgA 肾病患者预后不良的独立危险因素,其中蛋白尿的水平尤为重要^[24-25]。从肾小球漏出蛋白质可引起机体的纤溶系统功能下降,激活抗纤溶系统的抑制物,形成肾病患者血瘀证^[26]。何娅妮研究发现水蛭中主要成分水蛭素可以明显降低 IgA 肾病患者的 24 h 尿蛋白水平,较少尿蛋白对肾小管的损害;水蛭素还可以提升内生肌酐清除率,改善 IgA 肾病患者血液运行障碍,保护肾功能^[27]。IgA 肾病患者血瘀证患者相对比非血瘀证患者预后较差的化验指标表达率更高,王丽萍研究发现经过 4 个月水蛭治疗的 IgA 肾病患者血瘀证积分明显下降,提高患者的生活质量^[23]。从上可以总结出水蛭可以改善 IgA 肾病患者血瘀证患者的临床症状,减少蛋白尿对肾脏的损害,抑制细胞因子对肾间质的损害,延缓肾间质纤维化的进程,起到保护肾脏的作用。

4 问题与展望

临床上 IgA 肾病患者较常见,而且发病机制复杂,尚未明确,西药治疗对 IgA 肾病患者也未能取得满意的效果,探求活血化瘀药治疗 IgA 肾病患者也是重要的解决途径。IgA 肾病患者病因总纲为本虚标实, IgA 肾病患者病程缠绵进展脾肾阳虚证患者增多,而脾肾阳虚证患者绝大多数合并着血瘀证,并且 IgA 肾病患者脾肾阳虚证患者预后相对较差,运用活血功用较强的水蛭治疗后 IgA 肾病患者脾肾阳虚证及血瘀证患者 24 h 尿蛋白显著下降,抑制细胞因子表达,提示水蛭可干预理化指标对肾脏的损害,从而改善 IgA 肾病患者的血液运行状态,最终抑制 IgA 肾病患者血瘀证对肾脏的损害。IgA 肾病患者的脾肾阳虚证及血瘀证对肾脏的损害探讨相对透彻,水蛭对 IgA 肾病患者血瘀证研究多数集中在临床症状及理化指标,缺少水蛭对 IgA 肾病患者血瘀证干预机制研究,水蛭对 IgA 肾病患者血瘀证作用靶点仍然是未知领域,期待以后更多的研究水蛭对 IgA 肾病患者血瘀证作用靶点,为临床使用水蛭治疗 IgA 肾病患者血瘀证提供更丰富的理论依据。

参考文献

[1] Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13 519 renal biopsies [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 920-923.

[2] Li PK, Ho KK, Szeto CC, et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese - clinical and pathological perspectives [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(1): 64-69.

[3] Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(4): 1479-1485.

[4] 黄迪, 李雯雯, 何立群, 等. 基于系统生物网络研究固本通络方治疗 IgA 肾病的分子机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8): 3282-3286.

[5] 刘永芳, 陈帮明, 胡修全, 等. 通络保肾方治疗 IgA 肾病的临床研

究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2016, 17(11): 991-993.

[6] Kvist S, Min GS, Siddall ME. Diversity and selective pressures of anti-coagulants in three medicinal leeches (Hirudinida: Hirudinidae, *Macrorbdelellidae*) [J]. *Ecol Evol*, 2013, 3(4): 918-933.

[7] 黄允瑜, 巴燕, 郑光, 等. 基于文本挖掘技术的慢性肾脏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.

[8] 沈庆龙. *中医肾脏病学* [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2007: 331.

[9] 张琳, 曹式丽. 曹式丽从毒论治 IgA 肾病患者经验 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(12): 2315-2316.

[10] 侯丕华, 方静, 李深, 等. IgA 肾病患者合并高血压的中医证型分布特点及相关因素分析 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(8): 1080-1084.

[11] 陈香美, 陈以平, 谌贻璞, 等. 1016 例 IgA 肾病患者中医证候的多中心流行病学调查及相关因素分析 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(3): 197-201.

[12] 潘莉, 丁英钧, 王月华, 等. IgA 肾病患者中医证候分布规律研究 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(4): 1003-1004.

[13] Lin FJ, Jung GR, Shan JP, et al. In balance of regulatory T cells to Th17 cells in IgA nephropathy [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72(3): 221-229.

[14] 陈钢, 谌贻璞, 陈香美, 等. IgA 肾病患者中医辨证分型客观化的临床研究 [J]. *中医杂志*, 2004, 45(10): 771-773.

[15] 陈可冀, 徐浩, 罗静, 等. 实用血瘀证诊断标准 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 41(10): 1163.

[16] 李深, 王素霞, 饶向荣, 等. 174 例原发性肾小球疾病患者血瘀证与临床及病理的相关性分析 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(6): 487-491.

[17] 万廷信, 戴恩来, 王文革, 等. IgA 肾病患者中医邪实证候与靶器官病理特征的相关性研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(9): 1044-1049.

[18] 王丽萍, 陈建, 陈香美, 等. IgA 肾病患者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.

[19] Sagaru 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.

[20] 鲁盈, 杨汝春, 王永钧, 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.

[21] 郭庆喜, 蒲霞, 陈凯锋, 等. 脉血康胶囊对单侧输尿管梗阻大鼠 MMP-2 和 TIMP-2 表达的影响 [J]. *医药导报*, 2015(1): 3-6.

[22] Surin S, Sachon C, Rougier JP, et al. LG3 fragment of endorepellin is a possible biomarker of severity in IgA nephropathy [J]. *Proteomics*, 2013, 13(1): 142-152.

[23] 王丽萍, 张和韡, 张勇, 等. 基于药物反证的 IgA 肾病患者血瘀证血清蛋白组学研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15(2): 134-137.

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

[25] 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.

[26] 单莎莎. 原发性肾病患者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.

[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.