

水蛭对 IgA 肾病作用机制的探讨

向长玉¹, 梁荻¹, 莫超¹, 史伟², 王夏青²

(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:探讨水蛭治疗 IgA 肾病的机制,以了解水蛭在 IgA 肾病领域的应用价值。方法:通过对 IgA 肾病中西医及水蛭药理研究的相关文献运用收集、整理、归纳的方法分析水蛭对 IgA 肾病的治疗机制。结果:中医因病机方面研究发现,血瘀是 IgA 肾病的重要邪实之一,几乎贯穿 IgA 肾病始终,是本病发展转归的重要因素;西医方面的研究发现 IgA 肾病患者肾脏局部大多存在凝血、纤溶异常,血液存在高凝状态,病理存在肾小球硬化、系膜外基质增多及小管间质纤维化、萎缩等改变;而肾小球性硬化、系膜外基质增多、间质纤维化等,可归属于中医血瘀证的病证中。水蛭的现代药理研究证实,其具有良好的抗凝、抑制血栓形成、抗血小板聚集、抗纤维化、改善内皮细胞等药理作用,同时也是目前安全、有效的凝血酶抑制剂。大量实验研究证实,水蛭或其提取物对肾脏纤维化、系膜细胞增殖等方面有良好的抑制作用,临床研究也发现,水蛭对 IgA 肾病尿尿症状的改善有较好的效果。结论:水蛭可能通过抑制肾小球系膜细胞增殖,延缓肾小球硬化,抗肾组织纤维化、改善肾脏血流状态等机制延缓 IgA 肾病进展。

关键词:水蛭;IgA 肾病;机制;血瘀证

中图分类号:R692 文献标志码:A 文章编号:1000-4719(2018)07-1562-03

Study on Mechanism of Leech in Treatment of IgA Nephropathy

XIANG Changyu¹, LIANG Di¹, MO Chao¹, SHI Wei², WANG Xiaqing²

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

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

Abstract: Objective: To investigate the mechanism of leech in the treatment of IgA nephropathy and explore the application value of leech in IgA nephropathy. Methods: Through collecting and sorting the relevant literature of Western medicine and phar-

[19] 焦力. 知柏地黄汤加减联合中药外敷治疗急性痛风性关节炎 48 例[J]. 河南中医 2014, 34(8):1526-1528.

[20] 何进. 中药冰疗痛风膏治疗痛风性关节炎 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育 2014, 12(13):44.

[21] 潘立文, 王晓明, 黄勇. 傣医诊治急性痛风性关节炎经验总结[J]. 中医药导报 2017, 23(5):37-40.

[22] 艾明, 赵娜. 针刺对痛风性关节炎临床症状及尿酸影响的研究[J]. 针灸临床杂志 2012, 28(5):23-24.

[23] 王罡, 蔡伟. 针刺治疗急性痛风性关节炎疗效观察[J]. 上海针灸杂志 2013, 32(7):583-585.

[24] 陈燕琴, 李秀娟. 针刺结合刺血疗法治疗急性痛风性关节炎临床研究[J]. 湖北中医杂志 2013, 35(3):63-64.

[25] 董晗, 谷峰. 刺血疗法治疗急性痛风性关节炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志 2013, 27(1):149-150.

[26] 刘进, 徐伟龙. 火针配合中药外敷治疗急性痛风性关节炎临床观察[J]. 上海针灸杂志 2014, 33(4):343-345.

[27] 熊灿东. 灵龟八法配合针刺放血治疗痛风性关节炎急性期临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘 2015, 15(25):141.

[28] 徐基民. 循经取五腧穴为主针刺治疗足部痛风性关节炎 21 例

[J]. 中国针灸 2015, 35(1):42-43.

[29] 鲍玉晓. 针刺放血联合冰片外敷治疗急性痛风性关节炎临床观察[J]. 湖北中医杂志 2015, 37(2):17-18.

[30] 覃志周, 高洛杨, 吴金玉, 等. 刺络拔罐放血疗法治疗急性痛风性关节炎疗效观察[J]. 中医药临床杂志 2016, 28(4):542-545.

[31] 徐颖, 黄微珍, 李斌. 针刺配合阿是穴刺络放血治疗急性痛风性关节炎疗效观察[J]. 临床观察 2016, 35(1):66-68.

[32] 毛科丽. 刺络放血配合麦粒灸治疗急性痛风性关节炎疗效观察[J]. 新中医 2017, 49(1):144-146.

[33] 戚益铭, 郝杨, 褚蕴, 等. 中医药辅助治疗痛风的研究进展[J]. 黑龙江中医药 2014, 7(2):64-66.

[34] 刘鹏, 齐兆双, 张燕. 运脾化浊推拿法治疗中老年痛风的临床疗效[J]. 中国老年学杂志 2014, 7(34):3832.

[35] 杨戈. 针刀治疗痛风性关节炎疗效观察[J]. 中医临床研究, 2012, 6(18):36-37.

[36] 王德军, 董清平. 针刀切除痛风石治疗痛风性关节炎的临床研究[J]. 中医药信息 2012, 29(2):90-92.

[37] 梁振兴. 壮医莲花针拔罐逐瘀疗法治疗痛风性关节炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志 2012, 12(12):1046-1047.

[38] 张大鹏, 刘轶志. 针刀配合拔罐治疗急性痛风性关节炎的临床研究[J]. 按摩与康复医学:下旬刊 2012, 3(4):188-188.

[39] 李晓霞, 赵威. 中药序贯灌肠治疗急性痛风性关节炎临床观察[J]. 浙江中医药大学学报 2013, 37(1):56-58.

[40] 王欣波. 穴位贴敷治疗痛风性关节炎的疗效观察[J]. 针灸临床杂志 2012, 28(1):43-45.

[41] 陈日兰, 王秋凤, 赖俊玉, 等. 壮医药线灸治疗湿热蕴结型痛风性关节炎的临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(2):381-383.

基金项目:国家自然科学基金项目(81460719);广西自然科学基金面上项目(2010GXNSFA013209)

作者简介:向长玉(1989-),男,河南光山人,硕士研究生,研究方向:中医药防治肾病及慢性肾衰竭研究。

通讯作者:史伟(1960-),女,广西南宁人,主任医师,学士,研究方向:中医药防治肾病及慢性肾衰竭研究, E-mail:1040903234@qq.com.

macology of leech in IgA nephropathy ,we carried out the inductive method analysis of leech therapy for IgA nephropathy. *Results*: The etiology and pathogenesis of TCM research found that blood stasis is one of the important pathogenic factors of IgA nephropathy ,existing almost in the whole disease course ,which is important factor of the prognosis. Western medicine has found in kidney of patients with IgA nephropathy ,there is mostly local coagulation ,fibrinolysis ,blood hypercoagulability ,pathological presence of glomerular sclerosis ,mesangial matrix increased and tubular interstitial fibrosis atrophy;glomerular sclerosis ,mesangial matrix increasing ,interstitial fibrosis and others. Chinese medicine can be attributed to blood stasis in modern medicine. The study confirmed that leech has good anticoagulant ,inhibiting thrombosis ,platelet aggregation ,anti fibrosis ,improving endothelial cells and other pharmacological effects ,and also is the effective thrombin inhibitor. A large number of experimental studies confirmed that the leech or its extract on renal fibrosis ,has good inhibition of mesangial cell proliferation and clinical studies also found that the improvement of leech on IgA nephropathy hematuria has better effect. *Conclusion*:Leech could inhibit the proliferation of mesangial cells ,retard the development of glomerular sclerosis ,anti renal fibrosis and improve renal blood flow ,and thus delaying the progression of IgA nephropathy.

Keywords:leech;IgA nephropathy;mechanism;blood stasis syndrome

IgA 肾病是一种常见的、由免疫复合物 IgA 沉积介导的原发性肾小球肾炎,是目前世界范围最常见的原发性肾小球疾病,临床表现以反复发作性肉眼或镜下血尿、肾小球系膜细胞增生、基质增多、伴广泛 IgA 沉积为特点的疾病。肾活检资料中约占我国的原发性肾小球疾病的 20.0% ~ 58.2% ,在导致终末期肾脏病的病因之中,在我国位居首位^[1]。近些年来中医药在 IgA 肾病的治疗中得到了广泛运用,其中以活血化瘀为法的治疗越来越受到各家的重视。本文就以单味水蛭对 IgA 肾病的作用机制与应用现状综述如下。

1 IgA 肾病的中医病因病机

历代中医书籍没有 IgA 肾病的相关记载,根据其临床反复的肉眼、镜下血尿,可归属于中医的“尿血”“虚劳”“溺血”“溲血”等范畴。其病因病机,聂莉芳^[2]认为有内外因之分,肾元亏虚是发病的主要内因;感受外邪,尤其是风热毒邪是本病的主要外因,认为 IgA 肾病围绕肾的虚、热、瘀、湿的消长而变化,其病性多属本虚标实、虚实夹杂之证,瘀血、湿热等为其常见的致病因素,使病情反复难愈。张琪^[3]认为本病的外在因素为湿、热、瘀等病邪,内因为脾肾气阴两虚,分本病为急性与慢性两个病期,急性发作期多为邪实,慢性进展期多属本虚标实,虚实夹杂,气阴两虚、阴虚内热而兼见湿热留恋,其中瘀血及湿热等病理产物比较常见。现代医家多认为本病为本虚标实,虚实夹杂,本虚以气阴两虚、脾肾亏虚为主,标实以血瘀和湿热为主;血瘀与湿热为本病最重要的病理产物,同时也是本病发展、变化、转归的重要致病因素。

2 IgA 肾病“瘀”的机制

2.1 中医“瘀”的机制

IgA 肾病的反复肉眼或镜下血尿是体内血不归经的一种表现,中医有“出血必有瘀滞”,唐容川《血证论》中提出“离经之血,虽清血鲜血,亦有瘀血”,“离经之血,与好血不相合,是谓瘀血”,“凡系离经之血,与荣养周身之血已睽绝而不合”。时振声^[4]认为 IgA 肾病出血多有瘀滞,血不循经则尿血不止,所以提出“既已尿血则必有瘀滞”的观点。同时 IgA 肾病病情多反复,病程冗长,《医林改错》认为:“久病入络为血瘀”。根据中医“离经之血便是瘀”、“久病属瘀”的观点,血瘀证几乎贯穿 IgA 肾病始终,这不仅可从宏观辨证察知,经肾活检也可证实存在肾微型血栓,即肾小球性硬化、球囊黏连、间质纤维化等,可归属于中医血瘀证的病证^[5],这些通过中医四诊难以察觉。现代临床研究也证实 IgA 肾病多存在血

瘀,陈香美等^[6]在多中心流行病学调查中,发现 IgA 肾病兼证中血瘀证是最为常见的一种,占 28.9%。潘莉等^[7]研究的 316 例 IgA 肾病患者的中医证候中,也得出血瘀证为最常见的兼证,淤血在脾肾气虚、肝肾阴虚、气阴两虚证型中所占百分比最高,均达 50% 以上,也说明了邪实中以血瘀为最常见。从中医病机分析,IgA 患者多以气阴两虚为主,阴液不足,相火偏盛,煎熬津液,则导致阴津亏损,血液运行艰涩不畅,而成瘀血;气虚则血液运行推行无力,血液运行迟缓、艰涩,久则致瘀。所以说血瘀是 IgA 肾病的重要邪实之一,也是本病的发展转归的致病因素。

2.2 西医“瘀”的机制

IgA 肾病病理特征为 IgA 或 IgA 为主的免疫球蛋白及补体成分在肾小球系膜区呈弥漫性颗粒状或团块状沉积,伴有毛细血管襻沉积而引起一系列临床及病理改变^[8]。其免疫复合物与系膜细胞通过 IgA1 受体结合,刺激系膜细胞的增殖及细胞外基质的生成,增强细胞因子、细胞外基质蛋白等的基因转录^[9],促使细胞因子、炎症趋化因子的释放;释放的炎症因子通过肾小球到达足细胞,从而引起原位死亡或破坏结构蛋白,使足细胞与基底膜的黏附下降而发生剥离,从而引起足细胞数目减少,足细胞损伤^[10],而足细胞损伤在肾小球硬化的形成及 IgA 肾病进展中起着至关重要的作用^[11],足细胞的损伤将导致肾小球逐步的硬化。而肾小球在损伤过程中,其滤过屏障发生改变,炎症介质及炎症细胞能通过系膜渗透到间质,导致间质炎性细胞浸润,并刺激其释放细胞因子,而细胞因子在小球-小管交流中,通过调控氧化损伤起着介导小管上皮细胞凋亡,促使肾小管间质受损,导致间质细胞、肾小管上皮细胞表型发生改变,继而出现肾小管萎缩、间质纤维化及血管病变^[12-14]。近年来也有研究^[15]表明,IgA 肾病患者肾脏局部存在凝血、纤溶异常,血液存在高凝状态。而肾小球硬化、系膜外基质增多、毛细血管腔塌陷或狭窄以及小管间质纤维化、萎缩等病理变化都可以归结于“瘀”的结果^[5]。

3 水蛭的现代药理研究

水蛭始载于《神农本草经》:“主逐恶血,瘀血,月闭,破血痕积聚,无子,利水道”。其味苦、咸,性平,归肝经,具有破血通经、逐瘀消癥之功^[16]。《中国药典》收录的水蛭为水蛭科动物蚂蟥、柳叶蚂蟥及水蛭的干燥全体^[17]。现代药理研究发现其主要成分为蛋白质及多肽类大分子,如水蛭素、肝素、组织胺、吻蛭素等。覃亮等^[18]通过对凝血功能异常及血栓形成大鼠水蛭素气雾

给药进行研究,研究提示水蛭素能抑制内、外源性凝血系统活性,且对大鼠动、静脉血栓有较好的抑制形成作用。陈秋月等^[19]实验研究发现水蛭对颈动脉斑块有较好的稳定作用,且能降低血小板活化程度,而抑制血小板的聚集。水蛭不仅对抗凝及抑制血栓、血小板聚集等方面效果显著,其对抗纤维化也有很好的作用。贾彦等^[20]通过大鼠实验发现,水蛭素可使肝纤维化模型大鼠肝组织 CTGFmRNA 表达水平下调,提示水蛭素可能通过下调 CTGFmRNA 转录而实现抗肝纤维化;李晓娟等^[21]实验证实水蛭对大鼠肺纤维化有较好抑制作用,研究提示可能为水蛭通过减少凝血酶在肺内的表达,使纤溶活性受到影响,PAI-1 含量及活性降低,达到减少纤维蛋白沉积和加速胶原降解的作用。近年来水蛭对血管病变改善方面也越来越受人关注,高丽娟等^[22-24]通过对高脂血症大鼠实验证实:水蛭可以经过减轻氧化损伤、保护血管内皮、脂质代谢、抑制炎症反应等作用抑制动脉硬化的发展。越来越多的药理研究证实水蛭具有良好的抗凝、抑制血栓形成、抗血小板聚集、抗纤维化、改善内皮细胞等药理作用。临床上水蛭不仅有显著的疗效,且其安全性也很可靠,研究表明^[25]水蛭素是目前安全、有效的凝血酶抑制剂。

4 水蛭在肾脏病应用

由于水蛭抗凝、抗纤维化、抗血栓等作用在临床的逐步的应用,其在肾脏病治疗方面也越来越受重视,陈香美等^[26]进行的研究表明,重组水蛭素能够减少肾小球内纤维蛋白相关抗原沉积,减轻肾小球系膜细胞增殖和肾小球硬化;何敏等^[27]对水蛭抗纤维化的研究发现,水蛭可抑制梗阻性肾病大鼠肾组织 TGF-β1 和 α-SMA,减少促纤维化生长因子及肌成纤维细胞的增殖、活化、表型转化进而抑制肾间质纤维化的进展。临床上也有报道水蛭素治疗单纯血尿为主的 IgA 肾病患者发现,水蛭素组较对照组能显著降低红细胞畸形率及计数,减少 24h 尿蛋白量,且抗凝效果明显好于对照组^[28]。

5 结语

水蛭作为传统的中药材,其已在临床上广泛的应用,其临床的疗效及安全性已经为大家认可,但其在 IgA 肾病的临床应用还较少,目前临床上关于水蛭治疗 IgA 肾病的相关报道不多,还缺乏更多可靠的证据。但大量研究证实,其对肾脏病纤溶系统、抗肾间质纤维化、抗肾小球系膜细胞增殖、改善血流状态等方面有良好的改善作用,部分临床研究也证实其对 IgA 肾病血尿方面有很好的改善作用。相信随着水蛭在 IgA 肾病方面更加深入的研究及应用,会有更多有力证据支持水蛭在治疗 IgA 肾病方面的优势。

参考文献

[1] 李州立,范秋灵,赵洁,等. IgA 肾病牛津分型与临床指标的相关性及危险因素分析[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(1): 1-6.
 [2] 聂莉芳,徐建龙,余仁欢,等. IgA 肾病中医临床实践指南概览[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(7): 565-567.
 [3] 林启展,马育鹏,潘碧琦,等. 张琪教授辨治 IgA 肾病尿血证经验[J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(3): 234-236.
 [4] 时振声. 时氏中医肾脏病学[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1997: 771-775.
 [5] 沈庆法. 中医临床肾脏病学[M]. 上海:上海科学技术文献出版社, 1997: 52.
 [6] 陈香美,陈以平,李平,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.
 [7] 潘箭,丁英钧,王月华,等. IgA 肾病中医证候分布规律研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(4): 1003-1004.
 [8] Espinosa M, Ortega R, Gómezcarrasco J M, et al. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(3): 886-891.
 [9] Mestecky J, Raska M, Julian B A, et al. IgA nephropathy: molecular mechanisms of the disease[J]. Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease, 2013, 8(1): 217.
 [10] Shankland S J, Eitner F, Hudkins K L, et al. Differential expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in human glomerular disease: Role in podocyte proliferation and maturation[J]. Kidney International, 2000, 58(2): 674-683.
 [11] El K K, Hill G S, Karras A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies[J]. Kidney International, 2011, 79(6): 643-654.
 [12] Leung J C, Chan L Y, Tang S C, et al. Oxidative damages in tubular epithelial cells in IgA nephropathy: role of crosstalk between angiotensin II and aldosterone[J]. Journal of Translational Medicine, 2011, 9(1): 169.
 [13] 陈健,史伟,宋丹. TGF-β1 在 IgA 肾病诊疗中的意义[J]. 河南中医, 2012, 32(8): 1101-1103.
 [14] Wu J, Chen X, Xie Y, et al. Characteristics and risk factors of intrarenal arterial lesions in patients with IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(4): 719-727.
 [15] 危成筠,陈香美,赵丹阳,等. IgA 肾病血瘀证与临床病理的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(8): 687-690.
 [16] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草: 第 25 卷[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1975: 26.
 [17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 83.
 [18] 覃亮,叶春玲,冯娟,等. 水蛭素气雾给药对大鼠凝血功能和体内血栓形成的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(4): 892-893.
 [19] 陈秋月,黄米武,柯绍发,等. 水蛭胶囊对颈动脉斑块稳定性及血小板膜糖蛋白分子表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(12): 1643-1645.
 [20] 贾彦,牛英才,张英博,等. 天然水蛭素对实验性肝纤维化大鼠肝脏组织生长因子 mRNA 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(1): 95-97.
 [21] 李晓娟,张露云,马洪霞,等. 水蛭对肺纤维化大鼠的影响及机制探讨[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 155-156.
 [22] 胡耀红,杨乔,高丽娟. 脉血康胶囊对早期 AS 大鼠脂代谢及血管壁 LOX-1 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 157-161.
 [23] 高丽娟,杨乔,王峥,等. 脉血康胶囊对高脂血症大鼠脂质代谢及黏附分子表达的影响[J]. 中成药, 2013, 35(1): 1-5.
 [24] 高丽娟,高娟,胡耀红,等. 水蛭粉对高脂血症大鼠动脉粥样硬化形成过程的干预机制[J]. 中成药, 2014, 36(9): 1962-1965.
 [25] Fischer K G. The role of recombinant hirudins in the management of thrombotic disorders[J]. Bio Drugs, 2004, 18(4): 235-268.
 [26] 陈香美,徐启河,张颖,等. 重组水蛭素延缓部分肾切除大鼠慢性进行性肾损伤的初步研究[J]. 中华内科杂志, 1998, 37(12): 46-47.
 [27] 何敏,徐再春,潘庆,等. 重组水蛭素对 UUO 大鼠肾间质纤维化影响及机制研究[J]. 江西中医药, 2013, 44(9): 56-58.
 [28] 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.