

# 蛋白质组学在血瘀型 IgA 肾病中的研究进展

韦泉西<sup>1</sup> 谢丽萍<sup>2</sup> 史伟<sup>2</sup> 谢永祥<sup>2</sup> 曹响<sup>1</sup> 苏朝东<sup>1</sup> 钱虹利<sup>1</sup>

(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:探讨蛋白质组学在血瘀型 IgA 肾病中研究的最新进展。方法:搜集、整理近年来国内外文献对蛋白质组学在血瘀证 IgA 肾病领域研究概况。结果:M/Z 为 8713.48 的蛋白峰可能为 IgAN 血瘀证的特异蛋白,水蛭可能是通过调控该蛋白治疗 IgAN 血瘀证。结论:蛋白质组学为 IgA 肾病的证候分析、诊断及预后提供了证据,起着辅助临床诊断的作用,值得深入研究。

**【关键词】**蛋白质组学; IgA 肾病; 血瘀证

**【中图分类号】**R692

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1008-1151(2019)02-0068-02

## Research Progress of Proteomics in IgA Nephropathy with Blood Stasis

**Abstract:** Objective: To explore the latest development of proteomics in the study of IgA nephropathy with blood stasis. Methods: To collect and summarize the research situation of proteomics in the field of IgA nephropathy with blood stasis from the domestic and foreign research reports in recent years. Results: The protein peak of M/Z at 8713.48 may be a specific protein in IgA nephropathy with blood stasis. The leech could be used on treating IgA nephropathy with blood stasis by regulating the protein. Conclusion: Proteomics provides the evidence for the syndrome analysis, diagnosis and prognosis of IgA nephropathy, and assists clinical diagnosis, which deserves further study.

**Key words:** proteomics; IgA nephropathy; blood stasis

IgA 肾病是指肾小球系膜区以 IgA 或 IgA 沉积为主, 伴或不伴有其他免疫球蛋白在肾小球系膜区沉积的原发性肾小球病, 该病多表现为发作性肉眼或镜下血尿, 可伴不同程度的蛋白尿或肾功能损害, 约占原发性肾小球疾病中的 45%<sup>[1]</sup>, 疾病呈慢性进展, 部分可发展为终末期肾病。乐伟波等<sup>[2]</sup>在对 1155 名 IgA 患者的长期随访研究中发现, 20 年后约有 33% 的 IgA 肾病患者进展为终末期肾病。西医目前尚无治疗该病的特效措施, 且激素及免疫抑制剂使用具有较大的副作用, 中医药治疗在干预 IgA 肾病进展以及减少西药副作用方面发挥不错的优势<sup>[3]</sup>。血瘀证是 IgA 肾病的临床常见证型, 伴血瘀证患者预后通常较差<sup>[4]</sup>, 而目前在疾病证候诊断方面尚缺乏循证医学证据的支撑。蛋白质组学是在整体水平上研究组织或者细胞总蛋白的活动规律, 在蛋白质水平上研究临床疾病的发生和发展, 其整体性、动态性、阶段性、稳定性和复杂性特征与中医证候特点十分相似<sup>[5]</sup>, 将其运用于中医诊疗上, 有助于对疾病辨证论治, 故对目前蛋白质组学在 IgA 肾病血瘀证的应用作一综述。

## 1 蛋白质组学的研究内容及技术发展

1994 年 Marc Wilkins 和 Keith Williams 首次提出蛋白质组 (proteome) 这一概念, 是指由一个基因组或一个细胞、组织表达的所有蛋白<sup>[6]</sup>。1995 年, Wasinger VC 等<sup>[7]</sup>第一次使用了该词, 并定义为在一种细胞内存在的所有蛋白质, 同时提出了蛋白质组学 (proteomics) 的概念。然而, 不同于基因组, 蛋白质组单个生物体的不同组织中可以是不同的<sup>[8]</sup>, 其多样性对应了生命现象的多样性。蛋白质组学研究的内容主要包含相互作用的蛋白组学、组成蛋白组学以及比较蛋白组学, 流程主要分为分离、鉴定、分析 3 个步骤。因蛋白质组学传统研究技术的局限性及高支出, 使其难以在临床大样本的开展, 但随着蛋白组学研究方法以及技术的不断改进和提高, 极大的促进了蛋白组学的研究发展。首先, 样品制备技术正由向基于氮激光的激光切割-激光压力弹送法技术 (laser microdissection-laser pressure catapulting, LMM-LPC) 和质谱成像 (imagingMS) 等技术转变<sup>[9,10]</sup>, 大大提升了对蛋白质组分析结果的准确性。其次, 多种蛋白质电泳技术和高效液相色谱技术等蛋白质分离技术的应用, 扩大了蛋白质组学的应用范围<sup>[11]</sup>。最后, 随着质谱技术、同位素标记法和标签

**【收稿日期】**2018-12-13

**【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 (2014GXNSFAA118247)。

**【作者简介】**韦泉西 (1995—), 女, 贵州毕节人, 广西中医药大学在读研究生, 研究方向为中医药防治慢性肾脏病。

**【通信作者】**谢丽萍 (1974—), 女, 广西荔浦人, 广西中医药大学第一附属医院主任医师, 教授, 研究方向为中医药防治慢性肾脏病。

技术、氨基酸组成分析等蛋白质鉴定技术的进步,不仅能够提供更加准确的蛋白质信息,而且将会使得对蛋白质种类的确定、组成和修饰变得更加方便<sup>[12]</sup>。这一系列技术的进步,为蛋白质组学在 IgA 肾病的研究奠定了坚实的基础。

## 2 IgA 肾病与血瘀理论

### 2.1 血瘀理论

中医学对于血瘀的研究认识较早,《黄帝内经》等经典中虽没有明确提出“血瘀证”这一概念,但已有血瘀证的相关描述,如《素问·至真要大论》中的“血脉凝泣”,《素问·调经论》中的“血凝泣”,《素问·调经论》中的“留血”,《素问·五脏生成》中的“衄血”等。《内经》<sup>[13]</sup>中提出血瘀的形成主要由内外因所致,外因一是感受六淫之邪,其中以风寒为要,“寒邪客于经络之中则血泣,血泣则脉不通”、“风从西北方来,名曰刚风,其伤人也,内舍于小肠,外在于手太阳脉,脉绝则溢,脉闭则结不通,善暴死”;二是饮食不节,“咸走血,血病无多食咸”,嗜咸伤血脉而致血瘀。内因则包括情志所伤、跌打损伤及年久病三方面,《素问·生气通天论》云“大怒则形气绝,血菀於上,使人薄厥”;《灵枢·邪气脏腑病形》中云“有所堕坠,恶血留内”;《灵枢·营卫生会》云“老者之气血衰,其肌肉枯,气道涩”;《说文解字》中对“瘀”的注解为“瘀,积血也。”

### 2.2 IgA 肾病的淤血机制

肾脏病特别是肾小球疾病与血瘀证关系密切。原发性肾小球疾病中 IgA 肾病血尿患病率最高,反复发作的镜下或者肉眼血尿是其临床特点,而血尿则是体内血不归经的表现。唐容川在《血证论》中记载:“血止之后,其离经而未吐出者,是为瘀血”、“离经之血,与好血不相合,是谓瘀血”。加之其病程较长,久病必虚,久病必淤,淤血阻络,以致血尿经久不愈,故血瘀几乎贯穿整个病程的始终。而在 IgA 肾病的肾活检中其病理改变多见肾小球性硬化、球囊粘连、间质纤维化以及血管病变等,也符合血瘀证的微观指标<sup>[14]</sup>。陈香美等<sup>[15]</sup>对 IgA 肾病中医证候的多中心流行病学调查发现标证中以湿热证和血瘀证最为常见,分别占 31.6%和 28.9%。潘莉<sup>[16]</sup>在对 316 名 IgA 肾病患者的中医证候调查中发现该病为本虚标实,而标实“淤血”在脾肾气虚、肝肾阴虚、气阴两虚证型中所占百分比均达 50%以上,脾肾阳虚证则高达 75%。因此血瘀证是 IgA 肾病临床又一常见的证型,而主要病理改变表现为血液循环障碍(全身、局部,特别是微循环障碍)<sup>[17]</sup>。血瘀程度与其病变程度呈正比,不仅体现在肾小球的病理改变,且与肾小管的萎缩程度更为密切<sup>[4]</sup>。在一项对 IgAN 患者进行长达 6 年的随访中发现约有 53%的 IgA 肾病患者出现血栓性微血管病,其中有 42%的患者伴随肌酐翻倍或者进展成终末期肾病<sup>[18]</sup>。而既往的临床研究发现,血瘀证组伴见肾功能不全多见,病情较重。由此说明,血瘀是 IgA 肾病持续发展和肾功能恶化的主要致病因素<sup>[4]</sup>。

## 3 蛋白质组学在血瘀型 IgA 肾病中的应用

### 3.1 蛋白质组学与证候

辨证论治与整体思想是中医学的核心思想。“证”是疾病发生和演变过程中对某一阶段本质的反映,以相关的症状和体征为依据,不同程度的揭示当前的病因、病性、病位、病势等<sup>[19]</sup>。同病异证有不同的本质内涵(有多个不同的蛋白表达),异病同证有共同的物质基础(有共同的蛋白表达)<sup>[20]</sup>,由此,蛋白质组学以其整体性、复杂性、动态性、阶段性、稳定性的特点与中医证候的整体观、恒动观、辨证论治思维模式不谋而合<sup>[21]</sup>。

### 3.2 IgA 肾病血瘀证的蛋白质组学研究

王丽萍等<sup>[22]</sup>对比了 14 例血瘀型 IgAN 与 16 例非血瘀型 IgAN 患者的血清蛋白质谱,发现 7 个蛋白为诊断 IgAN 血瘀证的最佳标志物,组成的模型敏感性为 92.85%,特异性为 93.75%,其中还发现,在检测出的差异峰值中, M/Z 位于 2687.74、3196.19、8567.20、8713.48 的峰值有可能是鉴定血瘀证的特异蛋白标志物。在此基础上,筛选出 M/Z8713.48 的蛋白比较有意义,在 IgA 肾病血瘀证中呈现高表达,经过应用活血化淤药水蛭干预后,此蛋白点表达降低,进一步推测 M/Z 为 8713.48 的蛋白峰可能为 IgAN 血瘀证的特异蛋白<sup>[23]</sup>,水蛭可能是通过调控该蛋白治疗 IgAN 血瘀证。

## 4 总结与展望

不同证候的蛋白质点表达不同,这种差异蛋白对疾病证候诊断有着重大意义,为更好指导临床治疗及预后提供依据,达到辅助临床诊断的目的。而目前也存在着一些不足,影响着蛋白质组学的普及,比如疾病的生物标记物特异性的缺乏,研究数据的局限性,不同的制备方法也可影响最终的鉴定结果等。但随着蛋白质组学更深入的发展,相应研究技术的完善,相信会有更广阔的发展前景。

### 【参考文献】

- [1] Li L S, Liu Z H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies [J]. *Kidney International*, 2004, 66(3): 920-923.
- [2] 乐伟波, 梁少珊, 邓康平, 等. 1126 例中国汉族成人 IgA 肾病患者的长期预后及危险因素分析 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2011, 2: 101-108.
- [3] 王少华, 邱述, 杨双喜. 中医药治疗 IgA 肾病的现状与评述 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2010, 12(3): 13-14.
- [4] 王丽萍, 陈建, 庄永泽, 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.
- [5] 王常松, 傅晓晴, 俞洁, 等. 从内涵特点的共性谈证的物质和功能基础研究中引入蛋白质组学的可行性及意义 [C]. 呼和浩特: 中国中西医结合学会诊断专业委员会, 2010: 168-171.
- [6] Witzmann F, Clack J, Fultz C, et al. Two-dimensional electrophoretic mapping of hepatic and renal stress proteins [J]. *Electrophoresis*, 1995, 16(1): 451-459.

(下转第 72 页)

的思路方法。另外贴敷疗法简便易行、价廉、省时省力，患者易于接受和坚持。因此在慢性疾病中有着明显优势，充分发掘改进将会有更广阔的应用前景。

### 【参考文献】

- [1] Saha S K,Akther J,Huda N,et al.Genetic association study of C5178A and G10398A mitochondrial DNA variants with type 2 diabetes in Bangladeshi population[J].Meta Gene, 2019,19:23-31.
- [2] 邵敏,王祥珍,吴春欢,等.穴位贴敷为主治疗Ⅱ型糖尿病的临床研究[J].中国针灸,1999,3(8):453-454.
- [3] 吴青,毛奇,陈永华,等.补阳还五汤化裁方联合穴位注射治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J].医学信息,2018,31(20):142-145.
- [4] 王燕,王美玲,张金梅,等.芪黄胶囊联合穴位贴敷治疗气阴两虚型糖尿病的临床研究[J].光明中医,2018,33(21):3151-3153.
- [5] 艾华.中药穴位贴敷联合凉血散瘀汤治疗 2 型糖尿病 52 例[J].环球中医药,2018(11):1829-1832.
- [6] 陈显超,陈小娟.腹部穴位埋线配合葛根苓连汤对湿热困脾证 2 型糖尿病血糖控制情况观察[J].中国民族民间医药,2018,27(18):102-104.
- [7] 庞莹.通阳益气化痰逐瘀法联合吴茱萸穴位贴敷治疗早期 2 型糖尿病下肢血管病变研究[J].光明中医,2018,33(17):2476-2478.
- [8] 沈伟.健脾益肾泄浊方联合穴位贴敷治疗早中期糖尿病肾病疗效观察[J].中医药临床,2018,30(1):114-117.
- [9] 刘艺芬,林惠京.六味地黄丸加减联合穴位贴敷治疗 2 型糖尿病便秘 30 例[J].云南中医中药杂志,2018,39(1):67-68.
- [10] 阙桃.早期糖尿病肾病采用滋阴通络汤联合中药穴位贴敷治疗的临床体会[J].糖尿病新世界,2014,21(8):5-6.

- [11] 邓向林,汪燕燕,党毓起,等.穴位贴敷联合针刺治疗糖尿病周围神经病变 150 例临床观察[J].宁夏医学杂志,2014,36(12):1225-1226.
- [12] 余倩颖.当归补血方穴位贴敷联合温针灸治疗糖尿病周围神经病变[J].中医学报,2018,33(245):1921-1924.
- [13] 苏广,陈美燕,彭玉梅,等.甲钴胺穴位注射联合穴位贴敷治疗糖尿病周围神经病变的疗效研究[J].中国医药科学, 2018,8(7):218-220.
- [14] 王剑波,薛晶晶,陈薇薇.电针配合穴位贴敷治疗糖尿病便秘疗效观察[J].上海针灸杂志,2016,35(9):1077-1080.
- [15] 宋颖.针灸配合穴位贴敷治疗糖尿病周围神经病变 52 例[J].上海针灸杂志,2010,29(6):403-404.
- [16] 岳彩贵.糖尿病足病因病机及其针灸和穴位注射治疗效果分析[J].双足与保健,2017,21(179):108-110.
- [17] 胡赛玲.耳穴埋豆联合穴位贴敷为主治疗 2 型糖尿病 25 例[J].浙江中医杂志,2018,53(5):375-376.
- [18] 高成娥.耳穴压豆联合穴位贴敷改善糖尿病患者失眠症状的研究[J].糖尿病新世界,2018(8):23-24.
- [19] 戴清华,卢小玲,胡一波,等.中药泡洗配合涌泉穴位贴敷在 2 型糖尿病足高危患者防治中的疗效观察[J].当代护士, 2016(12):119-122.
- [20] 宋双双.穴位贴敷配合穴位按摩治疗糖尿病便秘患者的护理观察[J].光明中医,2017,32(8):1192-1193.
- [21] 张钰敏,陈志伟.刺络放血联合穴位贴敷治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J].上海针灸杂志,2017,36(8):947-950.
- [22] 李军,张薇.中药熏洗合并穴位贴敷预防糖尿病周围神经病变的临床观察[J].泰山医学院学报,2015,36(5):1284-1285.
- [23] 陈震,郑传飞,游元鸿,等.穴位疗法治疗糖尿病及其并发症的现代研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2018,16(3):151-155.

(上接第 69 页)

- [7] Wasinger V C,Cordwell S J,Cerpa-Poljak A,et al.Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: Mycoplasma genitalium[J].Electrophoresis,1995,16(1):1090-1094.
- [8] Wilkins M R,Sanchez J C,Gooley A A,et al.Progress with proteome projects: why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it [J].Biotechnology and Genetic Engineering Reviews,1996,13(1):19-50.
- [9] Liao L,Cheng D,Wang J,et al.Proteomic characterization of postmortem amyloid plaques isolated by laser capture microdissection[J].Journal of Biological Chemistry,2004, 279(35):37061-37068.
- [10] Cooks R G,Ouyang Z,Takats Z,et al.Detection Technologies. Ambient mass spectrometry[J].Science,2006,311(5767): 1566-1570.
- [11] Ru QC,Zhu LA,Katenhusen RA,et al.Exploring human plasma proteome strategies:high efficiency in-solution digestion protocol for multi-dimensional protein identification technology[J].Journal of Chromatography A, 2006,1111(2):175-191.
- [12] Carvalho P C,Carvalho M G,Degrave W,et al.Differential protein expression patterns obtained by mass spectrometry can aid in the diagnosis of Hodgkin's disease[J].Journal of Experimental Therapeutics & Oncology,2007,6(2):137-45.
- [13] 张静,陈克进,田金洲.浅谈血瘀证理论的形成与发展[J].湖

- 北中医学院学报,2005(4):39-40.
- [14] 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.
- [15] 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,2006,3:197-201.
- [16] 潘莉,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.
- [17] 徐浩,鹿小燕,陈可冀,等.血瘀证及其兼证与冠脉造影所示病变及介入治疗后再狭窄的相关性研究[J].中国中西医结合杂志,2007,1:8-13.
- [18] El K K,Hill G S,Karras A,et al.A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy[J].Journal of the American Society of Nephrology,2012,23(1):137-148.
- [19] 陈家旭.中医诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2012.
- [20] 方肇勤,潘志强,卢文丽,等.同病异证和异病同证的物质基础[J].上海中医药大学学报,2010,24(5):58-67.
- [21] 宋明,陈家旭,刘玥芸,等.论蛋白质组学与中医证候研究[J].中华中医药杂志,2017,11:4804-4807.
- [22] 王丽萍,张和韡,苏翌玉,等.IgA 肾病血瘀证血清蛋白组学的初步研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,12:1062-1066.
- [23] 张和韡.基于药物反证的 IgA 肾病血瘀证血清蛋白组学研究[D].福州:福建中医药大学,2013.