

糖尿病肾病“久病入络”理论的研究进展

孙英豪¹, 闫翠环² (1. 河北省沧州市中心医院肾内一科 061000; 2. 河北中医学院中西医结合学院内科教研室, 石家庄 050200)

【关键词】 糖尿病肾病; 久病入络; 化淤通络

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 06. 054 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)06-0850-03

糖尿病肾病(DN)即糖尿病性肾小球硬化症,是由糖尿病引起的最常见和最严重的慢性微血管并发症之一,临床表现为渐进性肾功能损害、蛋白尿、水肿、高血压,晚期则出现严重的肾衰竭,如不及时诊断和治疗,容易致残、致死。我国糖尿病患病率很高,占全球糖尿病患者总数的1/3^[1]。DN引发的终末期肾病占终末期肾病总数的8%,在2型糖尿病患者中仅次于大血管并发症,成为威胁糖尿病患者生命的主要原因^[2]。在全球范围内, DN也是引起终末期肾脏病的首要因素^[3]。但是,肾脏疾病病因复杂,目前发病机制尚不完全清楚,临床上用于治疗DN的方法主要包括强化血糖控制、控制血压、肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂的应用、低蛋白饮食以及抗氧化剂治疗等,多以经验性治疗为主,缺乏病因性治疗手段^[4]。近年来,中医药对DN的认识不断深化,基于DN“久病入络”、淤血阻滞的主要病机特点,活血化淤通络法在DN治疗中的应用日趋增多,成为治疗DN的主要治则,中医药辨证论治基础上的活血化淤通络疗法,可以更好地改善DN患者的临床症状,降低尿蛋白,延缓肾功能恶化,提高患者生活质量^[5-6]。本文就糖尿病肾病“久病入络”理论的研究进展综述如下。

1 古典医籍对糖尿病肾病病因病机的认识

古代中医文献无糖尿病肾病的病名,但根据其发病原因、机制和临床症状,将其归属于“消渴”、“尿浊”、“水肿”、“精微下泄”、“肾劳”、“溺毒”等范畴。《素问·阴阳别论》说:“二阳结谓之消”,概括了消渴病的病因机制,并根据消渴的发展,将其归为脾瘵、消渴、消瘵三个阶段,其中的“消瘵”与糖尿病并发症期非常相近。《灵枢·五变》曰“五脏皆柔弱者,善病消瘵”,乃因“血气逆留,髓皮充肌,血脉不行”所致。

在发病原因方面,历代医家认为若消渴病失治误治,则有并发肾脏疾病的弊端。《圣济总录》有云:“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚惫,气化失常,开阖不利,能为水肿。”与糖尿病肾病的症状非常接近。李中梓《证治汇补·癰闭》说:“既关且格,必小便不通,旦夕之间,陡增呕恶,此因浊邪壅塞三焦,正气不得升降……一日即死,最为危候。”其中的“小便不通”、“呕恶”等症多出现在肾病的终末期。由此可见,在消渴病肾病的过程中,由于浊邪毒邪无以化,壅滞三焦,气机逆乱,升降失司,最终导致出现消渴病肾病的危重症候。

在消渴病肾病的发生和发展过程中,淤血发挥了至关重要的作用。综合分析淤血形成的机制主要在于:(1)气虚致淤。消渴病因包括脾胃气虚,或者久病伤及脾胃之气。气为血之帅,气行则血行,气虚则行血无权,血行滞涩而成淤血。(2)气滞血淤。在消渴病的发病原因中,嗜食肥甘厚味伤及脾胃,导致中焦运化失司而痰湿内生并阻滞气机,气滞无以行血则成淤血。(3)阴虚致淤。《血证论·发渴》曰:“有淤血发渴,以津液之生,其根出于肾水……有淤血,则气为血阻,不得上升,水津

因不能随气上布。但去下焦之淤,则水津上布,而渴自止。”消渴以阴虚为本,燥热为标,阴虚火旺,煎熬津液,又加疾病发展过程中“饮一溲一”,阴津越加亏损,津亏血少脉道不充,血行淤滞。(4)阳虚血淤。消渴久病伤及脾肾,阳气生化不足,阳虚寒凝,血气“得寒则泣而不流”,形成淤血。(5)久病入络。早在《内经》中已经萌发出“久病入络”的思想。《素问·三部九候论》指出:“经病者治其经,孙络病者治其孙络血,血病身有痛者治其经络。……索其络脉,刺其出血以见通之”。消渴病程长,日久不愈,若复感邪气,循经入络,脉络淤阻而成血淤。叶天士明确提出“初为气结在经,久则血伤入络”,“百日久恙,血络必伤”,提出“久病入络”的科学命题。

2 现代医家对糖尿病肾病淤血阻滞的认识

2.1 糖尿病肾病淤血阻络理论 近年来,在中医治疗及研究中,将糖尿病肾病统一命名为“消渴病肾病”。多数医家认为, DN的病因是消渴病迁延日久,阴虚燥热耗伤气阴,导致气阴两虚。伴随病程的延长,耗气伤阳,阴损及阳,阴阳两虚,最终导致元气衰败,气血阴阳俱损;同时,又有兼夹痰、郁、热、淤、湿浊等邪病,整个病程表现为因虚致实,虚实夹杂,治疗应以益气养阴活血为原则,一方面促进脾气运化与肾气的开阖功能,兼通利水道;另一方面针对痰、热、淤、湿浊等病理产物,祛淤化浊^[7]。这样可以标本兼顾,做到了扶正不留邪,祛邪不伤正。总结各家观点,对于DN的认识,虽然在气血阴阳及脏腑辨证方面各有侧重,但均离不开“虚”与“淤”。淤血阻络为病机之标。张岩^[8]认为糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管并发症,其病程较长,有淤血阻滞之标实。气虚不能鼓动血行,津亏血少、汁稠重浊流行不畅,阳虚寒凝血液停滞是DN形成的重要原因。近年来,络病学说越来越受到中医界的重视。脉络淤塞是指脉络阻塞或闭塞导致血液中断的病理改变,常在络脉淤阻的基础上发展而来。吴以岭^[9]应用络病理论结合现代研究探讨DN的发病机制。传统中医理论方面,气虚鼓动无力则易滞易淤;津亏液少,脉络涸涩,淤血内生;阳虚生内寒,寒凝也可致淤。从结构和功能来说,由肾动脉分出的肾小球微血管符合中医络病学说中络脉的概念内涵,肾小球的选择性滤过功能与络脉津血互换、营养代谢的功能相符。肾之脉络细小迂曲,在气阴两虚的发病基础之上,淤血与痰湿、气滞、热结交结,阻于肾之络脉,络脉淤阻、津凝痰聚,最终络息成积形成DN的病理改变,脉络病变由气分病及血分、疾病的功能病变也已发展为形质的损伤。与西医学认为DN结节性增生与弥漫性肾小球硬化的病理改变是一致的。DN肾组织病理检查可见基底膜增厚,小动脉管壁增厚、硬化,管腔狭窄甚至阻塞,肾小球出入球小动脉玻璃样变,肾小球毛细血管微血管瘤形成等。

2.2 糖尿病肾病“微型癥瘕”理论 从西医的病理形态学分析, DN是由糖尿病导致的肾小球病变,其病理变化主要是细

胞外基质(ECM)的增生和肾小球硬化。丁英钧等^[10]总结了“微型瘢痕”病理假说,提到王永炎院士、吕仁和教授的观点,认为中医的“肾络”可以理解为西医肾脏的泌尿功能。各种病理因素集中于肾络,导致在肾络形成微型瘢痕,进而造成对肾脏的损伤形成肾脏疾病。同时,吕仁和教授认为,糖尿病微血管并发症的血淤与一般的血液淤滞不同,它的发生是根源于糖尿病病程日久,伤阴耗气,在虚性的病理基础上,热、郁、痰、淤等交阻于肾之络脉,并逐渐从痕聚发展为癥积。在临床治疗方面,则提倡尽早应用一些活血化淤散结的中药,尽量控制和避免“微型瘢痕”的形成。梁晓春^[11]总结了祝谌予教授基于 DN 血脉淤滞的病理机制,提倡活血化淤治法,提高了中医药防治 DN 的临床疗效。关于 DN 淤血理论的客观指标,诸多医家也有相关描述。在多数医家认为 DN 络行不畅的机制应以肾小球毛细血管内皮损伤为病理基础的现代理论基础之上,多数医家认为,肾络不通的机制以肾血流动力学改变为主要病理表现^[12]。在中医方面,表现为水肿,胸闷胸痛,中风偏枯,肢体麻木疼痛,舌暗、舌有淤斑、淤点,舌下静脉怒张等。西医实验室检查指标中的全血黏度、体外血栓形成、红细胞变形指数、血小板聚集及血小板黏附率等,是反映血淤证存在的主要客观指标。

3 活血化淤通络药物在糖尿病肾病中的应用

在动物药使用方面,叶天士认为“肝肾下病,必留连及奇经八脉,不知此旨,宜乎无功”,并提出“夫精血皆有形,以草木无情之物为补益,声气必不相应。……余以柔剂阳药,通奇脉不滞,且血肉有情,栽培身内之精血。但王道无近功,多用自有益。”张江华等^[13]采用益气养阴、通络消癥的中药(黄芪、熟地、茯苓、地龙、水蛭、鳖甲、积雪草、丹参、大黄、砂仁等)对肾小球系膜细胞进行干预,证实通络消癥中药能抑制 ECM 的合成,延缓肾小球的硬化,可能与其抑制原代培养肾小球系膜细胞表达转化生长因子-β₁(TGF-β₁)和结缔组织生长因子有关。张茹等^[14]证实蛭龙胶囊(水蛭、地龙)对肾脏的保护作用与其作用于凝血系统、改善高凝状态、抑制炎症反应有关。Wen 等^[15]证实“贞清方”(女贞子、山药、地龙)能明显降低 DN 大鼠肾小球和肾小管上皮细胞中 TGF-β₁ 蛋白的表达,延缓 DN 的发展。华何与等^[16]发现大黄螭虫超微粉剂能改善纤维化大鼠的血液流变学与微循环,对实验性肾间质纤维化有较好的防治作用。徐晶等^[17]、潘永梅等^[18]以丹参、川芎、地龙、水蛭等为主组方,观察化淤通络中药对实验性糖尿病大鼠的影响,发现治疗组大鼠 ACE2、Mas mRNA 及其蛋白的表达上调,骨形成蛋白-7 的表达也上调,化淤通络中药有可能通过激发和促进 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴发挥作用,对糖尿病大鼠肾脏发挥保护作用。赵宗江等^[19]以健脾益肾化淤通络方(生黄芪 6 g、熟地黄 3 g、山萸肉 2 g、丹皮 3 g、地骨皮 3 g、水蛭 2 g)对链脲佐菌素诱导的大鼠 DN 进行治疗,认为其可能通过提高一氧化氮、超氧化物歧化酶水平增强机体抗氧化能力,降低丙二醇水平,从而拮抗 DN 大鼠的氧化应激作用而对肾脏起到有效的保护作用。晋中恒等^[20]、江鹏等^[21]则通过临床试验证实化淤通络药物配合益肾培元,可以降低 DN 患者的尿蛋白,调节血脂水平,促进肾小球滤过,达到改善肾功能损伤的作用。

4 小 结

综上所述,近年来中医对 DN 的认识逐渐深入,在原来宏观角度的基础上,也越来越重视微观机制的研究。动物实验推动了“久病入络”、淤血阻滞理论在 DN 发生发展中的重要作

用。在这种认识的基础上,越来越多的中医科研从不同的角度和方向探讨着活血化淤通络药物治疗糖尿病肾病的内在机制,目前也已经有了一些相对一致和有可能达成共识的观点。另外,在临床工作中,活血化淤通络的治疗理念也越来越被更多的中医药工作者认可,在肾病临床发挥了至关重要的作用。但是,仍有一些问题有待于进一步解决和明确:总结文献和对现状进行分析,中医学中对于 DN 的病因病机认识并不是完全统一的;糖尿病肾病淤血阻络证的判定标准还未达成一致;“久病入络”、淤血阻络的致病理论以及活血化淤通络中药的干预作用缺乏高质量、大样本的临床研究。以上这些都成为制约中医药治疗糖尿病肾病的不利因素。这也将是很长一段时期需要中医科研工作者继续探索、小心求证的工作内容。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(四)[J]. 中国社区医师, 2011, 3(46): 9.
- [2] 陆菊明, 卢艳慧. 重视糖尿病肾病的防治[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(3): 179-180.
- [3] Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium database[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(1): 75-83.
- [4] 刘志红. 中国肾脏病诊治三十年回顾与展望[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(1): 1-4.
- [5] 赵君雅, 梁立锋, 史伟. 活血化淤法治疗糖尿病肾病概述[J]. 实用中医药杂志, 2010, 26(1): 56-57.
- [6] 王晓娟, 王旭. 中医药治疗糖尿病肾病研究的最新综述[J]. 中医临床研究, 2011, 3(11): 107-109.
- [7] 周金桥, 方朝晖. 益气养阴补肾活血法治疗糖尿病血管病变研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(2): 176-178.
- [8] 张岩. 糖尿病肾病的中医病因病机浅析[J]. 光明中医, 2010, 25(3): 406-407.
- [9] 吴以岭. 脉络论[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2010: 184-193.
- [10] 丁英钧, 肖永华, 傅强. 糖尿病肾病“微型瘢痕”病理假说解析[J]. 药品评价, 2009, 24(4): 153.
- [11] 梁晓春. 祝谌予教授治疗糖尿病的经验及贡献[J]. 中国临床医生, 2008, 36(5): 68-70.
- [12] 吴以岭, 魏聪, 贾振华, 等. 从络病学说探讨糖尿病肾病的病机[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(9): 659-660.
- [13] 张江华, 陈志强, 赵雯红, 等. 益气养阴消癥通络中药对高糖联合 Ang II 培养大鼠肾小球系膜细胞分泌转化生长因子 β₁ 和结缔组织生长因子的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(3): 174-177.
- [14] 张茹, 许筠. 浅析蛭龙胶囊治疗糖尿病肾病机理[J]. 甘肃科技纵横, 2012, 41(2): 116-117.
- [15] Wen XY, Zeng YL, Liu LF, et al. Zhenqing recipe alleviates diabetic nephropathy in experimental type 2 diabetic rats through suppression of SREBP-1c[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 142(1): 144-150.
- [16] 华何与, 吕志平, 张红栓, 等. 大黄螭虫超微粉剂对肝肾纤

维化大鼠血液流变学的影响[J]. 广东药学院学报, 2012, 28(3):311-315.

[17] 徐晶,马二卫,白璐,等. 化淤通络中药对糖尿病肾病大鼠肾皮质血管紧张素转化酶 2-血管紧张素(1-7)-Mas 轴的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(6):714-721.

[18] 潘永梅,陈志强,马赞,等. 活血化淤通络方对糖尿病肾病大鼠肾脏骨形态蛋白 7 表达的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(19):1672-1676.

[19] 赵宗江,王颖超,杜磊,等. 健脾益肾化淤通络方对糖尿病

肾病大鼠氧化应激的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(3):161-165.

[20] 晋中恒,王建华,蒋松,等. 益气养阴化淤通络法治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 四川中医, 2014, 32(9):96-98.

[21] 江鹏,杨思鹏,齐保险,等. 益肾化淤通络法治疗Ⅳ期糖尿病肾病临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(11):135-137.

(收稿日期:2015-06-20 修回日期:2015-09-25)

• 综 述 •

富血小板纤维蛋白及其在牙周组织再生的应用进展

龙 刚^{1,2}综述,蒋俊强^{1△}审校(1. 四川医科大学口腔医学院,四川泸州 646000;2. 重庆牙科医院,重庆 400010)

【关键词】 富血小板纤维蛋白; 生长因子; 牙周组织再生

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 06. 055 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)06-0852-03

富血小板纤维蛋白是将人自身静脉血经过离心所得到的凝胶样膜状物,它是一个结构疏松,空隙大,积聚着大量的血小板、细胞生长因子及免疫细胞的网状结构^[1]。富血小板纤维蛋白中所含血小板生长因子、纤维胶原蛋白是牙周组织再生修复中必不可少的成分,是目前牙周病学的研究热点之一。

1 富血小板纤维蛋白发展过程

1984年,Assoion等^[2]首次发现从人血浆中提取的富血小板血浆,其中含有多细胞生长因子,并用于临床促进组织再生治疗。2000年,法国科学家 Dohan等^[3]从人自身静脉血离心提取出的新一代血液制品——富血小板纤维蛋白。相对于富血小板血浆的优势在于:自体静脉血易于采集制备,不需抗凝剂,使用安全,生物化学性质不变,从而避免了可能导致机体免疫排斥反应的发生及感染性疾病的传播。从静脉血通过梯度差速离心出新的血液制品——浓缩生长因子,所含的细胞生长因子和纤维胶原蛋白更能促进软硬组织再生修复^[4]。

2 富血小板纤维蛋白制备过程

首先在富血小板血浆的基础上采集人自身静脉血液,无其他添加成分直接装入 10 mL 的试管,立即以 3 000 r/min 离心 10 min,离心所得试管中部半透明弹性膜状物——富血小板纤维蛋白,贫血小板血浆层与红细胞层之间的富含血小板的纤维蛋白凝胶中间层即为富血小板纤维蛋白,它是一种半透明弹性膜状物^[5]。2013年 Ghanaati^[6]在富血小板纤维蛋白技术的基础上以 1 500 r/min,14 min 梯度离心改进研究出改良的富含血小板纤维蛋白凝胶。

3 富血小板纤维蛋白的结构

富血小板纤维蛋白在制备过程中,经过缓慢自然的聚合,形成立体网状结构的纤维蛋白凝胶,结构疏松,孔隙大,其中容纳着大量的细胞因子等,作为一种基质为细胞的附着、迁移及分化提供了有利的场所^[7]。孙洁等^[8]通过扫描电镜对富血小板纤维蛋白超微结构的观察发现:富血小板纤维蛋白由纤维蛋白聚集形成疏松多孔的立体网络结构,形态规则清晰,其表面的纤维蛋白数量多,纤维蛋白来源于纤维蛋白原的胞质分子。

4 富血小板纤维蛋白的主要成分

富血小板纤维蛋白是新一代的血小板浓缩物,主要由血小板生长因子、白细胞、纤维蛋白组成。

4.1 血小板生长因子

4.1.1 转化生长因子 主要增强纤维母细胞趋化性,促进胶原蛋白、粘连蛋白和骨连蛋白的合成,抑制胶原蛋白的降解,促进成骨细胞趋化和刺激细胞外间质形成^[9]。

4.1.2 血小板衍生生长因子 伤口愈合过程中,主要促进来源于间充质的成纤维细胞、胶质细胞、平滑肌细胞及骨细胞有丝分裂增殖和迁移作用,促进伤口愈合^[10]。

4.1.3 胰岛素样生长因子 主要调节控制细胞增殖和细胞凋亡的整个过程,促进细胞的增殖和分化,抑制细胞在成熟之前的过早凋亡,从而调节细胞的生长、发育和代谢。

4.1.4 血管内皮生长因子 新生血管形成过程中最主要的生长因子,主要通过刺激血管内皮生长因子的表达,直接调节血管内皮细胞的增殖、迁移,分化等,促进新生血管的生成^[11]。

4.1.5 表皮生长因子 主要对体内表皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞的细胞分裂和增殖具有明显的促进作用,同时促进基质的合成和沉积,促进纤维组织形成以及伤口处血管化、上皮化。

4.1.6 成纤维细胞生长因子 主要诱导骨的再生,对骨再生和发育及骨折的愈合起着重要的作用。

4.2 白细胞及其细胞因子 白细胞是机体抵御病原微生物、病毒和细菌入侵的首要屏障,具有防止病原微生物入侵,同时吞噬异物、杀死和溶解病菌,产生抗体、增强机体对疾病的免疫等重要作用。Dohan等^[3]发现人体静脉血在离心制备富血小板纤维蛋白的过程中,富血小板纤维蛋白凝块中所含白细胞被激活,释放炎症因子及抗炎生长因子,如白细胞介素(IL)-1、IL-4、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等。

4.2.1 IL-1 由单核-巨噬细胞的活化产生,并与抗原协同作用,主要促进抗体的形成;吸引中性粒细胞,释放炎症介质;产生免疫调节作用并改善局部炎症反应^[12]。

4.2.2 IL-4 主要诱导分化 T 细胞为 TH2 细胞以及促进 B

△ 通讯作者, E-mail:396188456@qq.com.