

精血同源理论与肾性贫血铁调素的关系*

董 巨¹综述,王圣治^{2△}审校

1. 辽宁中医药大学, 辽宁沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁沈阳 110032

关键词: 肾性贫血; 铁调素; 精血同源

中图分类号: R255

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)18-2734-04

肾性贫血为慢性肾脏病(CKD)常见的并发症,其患病率在非透析 CKD 患者中为 51.5%,随着 CKD 分期的增加其患病率也随之增加^[1]。有研究表明,肾性贫血的存在进一步加重了左心室肥厚与氧化应激的风险,增加了尿毒症心肌病的患病率,同时使 CKD 患者的心源性猝死率增加进而降低了患者的生存率^[2],是 CKD 合并心血管疾病的一个独立危险因素。铁是参与血液生成重要的微量元素,其主要通过肠上皮细胞吸收,在肠上皮细胞中铁可以与铁蛋白结合储存在肝脏、小肠和巨噬细胞内中,也可以通过膜铁转运蛋白(FPN)输送到血液循环中^[3],与转铁蛋白(Tf)结合,通过转铁蛋白受体(TfR)进入晚幼红细胞中的线粒体内,与原卟啉Ⅸ结合生成血色素^[4]。铁在参与血红蛋白(Hb)生成、维持体内各种酶活性方面发挥重要作用,铁的缺乏是导致人重组促红细胞生成素(rHuEPO)抵抗的原因之一,但过量铁积累会出现铁毒性反应,如遗传性血色素沉着症等,所以维持体内铁稳态具有重要意义^[5]。有研究显示,铁调素(Hepc)在铁稳态调节中发挥着重要作用,且 Hepc 参与了肾性贫血的发生^[6]。中医学中,精血同源理论与肾脏疾病关系密切。现将 Hepc 与精血同源理论与肾性贫血的关系进行以下综述。

1 Hepc 的概念

Hepc 是一种富含半胱氨酸的低分子抗菌多肽,主要在肝脏合成和分泌,是机体维持铁稳态的关键负性调控蛋白,经肾脏清除最后随尿液排出体外,在体内主要有 3 种存在形式,分别为 hepcidin-20, hepcidin-22 和 hepcidin-25^[6]。hepcidin-22 作用机制目前尚不明确,hepcidin-20 是其无活性形式,而 hepcidin-25 是其活性形式^[7],并主要以 hepcidin-25 形式参与铁代谢。FPN 是 Hepc 作用的主要靶向蛋白,是目前已知的唯一膜铁输出蛋白, Hepc 与 FPN 结合后,其产生的复合物将在细胞内最终被吞噬和降解^[8],导致血液循环中铁离子的水平减少,造成肾性

贫血的加重。此外当 Hepc 水平增高时,会抑制肠道对铁的吸收以及肝脏、巨噬细胞对铁的释放^[9],导致血液循环中的铁离子的水平降低,加重肾性贫血。

Hepc 在铁稳态环节中发挥核心作用,影响 Hepc 表达的因素有微炎症状态、缺氧、贫血及体内的铁储量等,这些因素主要通过骨形态发生蛋白(BMP)-SMAD、蛋白酪氨酸激酶(JAK)-信号转导子和转录激活子(STAT)、低氧诱导因子(HIF)等信号通路调控 Hepc 的表达^[10]。

1.1 Hepc 表达上调的影响因素

1.1.1 微炎症状态 微炎症状态是 Hepc 表达上调的重要影响因素之一,有研究表明,维持性血液透析患者体内促炎因子和抗炎因子水平均高于对照组,提示尿毒症期维持性血液透析患者体内的炎症状态会被激活^[11]。不同程度的微炎症状态对于维持性血液透析患者使用 rHuEPO 改善贫血状态的效果有不同程度的影响作用,即炎症状态越严重,使用 rHuEPO 改善状态贫血状态的效果越差^[12]。究其原因在于体内的炎症因子会增加 Hepc 的表达,如白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、IL-22 等,可通过与相应受体结合后激活 JAK-STAT、BMP-SMAD 等信号途径介导 Hepc 表达的增加^[13]。有研究表明,IL-6 作用于 SMAD4 基因敲除的小鼠,其肝脏内 Hepc 的表达下调,说明通过阻断 BMP 受体的方法,IL-6 可介导 BMP-SMAD 信号通路受到抑制^[14]。

1.1.2 信号通路 肝内 Hepc 的表达主要受 BMP-SMAD 途径调节,BMP 属于转化生长因子- β (TGF- β)超家族中的一员,主要在肝窦内皮细胞产生,目前已被证明的参与 Hepc 表达主要有 BMP2 和 BMP6,并且参与此途径的受体被称为激活素受体样激酶(ALK)和丝氨酸-苏氨酸激酶受体,被称为 I 型(BMPRI)和 II 型(BMPRII)受体。BMPRI 有 2 种类型:ALK1 和 ALK2。激活 BMP-SMAD 信号通路有 2 条途径:一是由通过 BMP6 发出信号激活 ALK2,促

* 基金项目:辽宁中医药大学附属医院院内课题(201703)。

△ 通信作者,E-mail:wszlnz@163.com。

使 SMAD1、5、8 磷酸化；二是通过 BMP2 发出信号激活 ALK3, 在铁调素调节蛋白(HJV)及 Tfr2 辅助下促使 SMAD1、5、8 磷酸化；磷酸化的 SMADs 与 SMAD4 结合形成复合物激活肝内 Hcp 的表达^[15-16]。

JAK-STAT 是一条从细胞外向细胞内传导的信号通路, JAK 家族有 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 共 4 个成员, 是一种非跨膜型的酪氨酸激酶, 虽然自身不具有 SH2 结构域, 但能够磷酸化含特定 SH2 结构域的信号分子, SH2 是 STAT 重要的结构域^[17], 磷酸化的酪氨酸残基与周围的氨基酸序列形成停泊位点^[18]; 当含有 SH2 结构域的 STAT 结合到这个停泊位点时, 绑定到铁调素的 STAT 的启动子元件会被激活, 进而增加 Hcp 的转录, 上调 Hcp 的表达^[7]。多种细胞因子如干扰素- γ 、IL-4、IL-6、IL-7、IL-10 等可以激活这一经典的 JAK-STAT 信号通路^[19]。

1.1.3 体内铁储量 CKD 患者普遍存在铁负荷超载情况^[20], 急性或慢性的铁负荷过量被认为是促使 Hcp 上调的重要因素, 当体内铁负荷过量时, 血浆中 Tf 铁饱和度和 BMP6 水平增加, 这些物质同时能够刺激 BMP2 的产生, 促使 SMAD1、5、8 的磷酸化, 激活 BMP-SMAD 信号, 导致 Hcp 在肝内的表达增加^[21], 最终导致铁的吸收及释放受到抑制, 进一步加重肾性贫血。

1.2 Hcp 表达下调的影响因素

1.2.1 贫血 贫血状态会造成缺氧, 当机体处于缺氧状态时会刺激肾脏产生促红细胞生成素(EPO), 然后某种红细胞特异性基因转录表达增强, 其蛋白产物为 Erythropoietin^[22]。Erythropoietin 是调控 Hcp 表达的上游物质, 可作用于肝脏抑制 Hcp 的生成, 但具体通过何种机制抑制 Hcp 目前尚不明确, 有研究者提出通过 Erythropoietin 优先损害与 BMP5、BMP6 和 BMP7 进化上密切相关的 BMP 亚群来抑制肝 BMP-SMAD 信号, 从而抑制 Hcp 在肝脏的表达^[23-24]。

1.2.2 缺氧 缺氧状态可以激活 HIF 信号通路, 减少 Hcp 表达。HIF 是在低氧条件下被激活的一种转录因子^[25], 是细胞参与低氧应答的中间介质。正常状态下, 被脯氨酸羟化酶(PHD)羟化后与希佩尔-林道结合形成 E3 泛素连接酶复合物, 最终导致泛纤维化而被降解^[26]。HIF 有 3 种存在形式: HIF-1、HIF-2、HIF-3; 有两种亚基结构: HIF- α 和 HIF- β 。Hcp 启动子区含有 HIF 的结合位点, HIF 可直接与 Hcp 启动子区结合从而抑制 Hcp 转录, 减少 Hcp 的表达^[27]。最近研究表明, 缺氧可以抑制 PHD 的生物活性, 进一步减少 HIF- α 降解及铁调素的表达^[28], 增加十二指肠色素 b 顶端二价金属转运蛋白(DMT1)、

FPN 基因的表达, 刺激 Tf 及其受体的合成, 促进铁与原卟啉结合生成血色素^[29]。缺氧还可以促进 EPO 的表达, 通过造血途径抑制 Hcp 表达^[27]。

此外, 当机体处于缺氧状态时 HIF 表达会增加, 诱导跨膜丝氨酸蛋白酶 6(TMPS6)表达增加, TMPS6 可以裂解细胞膜表面的 m-HJV, m-HJV 除了被 TMPS6 裂解外, 还可以被与反式高尔基区有关的弗林蛋白酶裂解。低氧状况下, 弗林蛋白酶的表达会增加^[30], 裂解 m-HJV 的能力增加。HJV 是目前唯一被识别的铁调节蛋白, 又称为血幼素, 有两种存在形式, 分别为细胞膜表面的 m-HJV 与可溶性的 s-HJV。m-HJV 与 BMP6 结合激活 SMAD 通路, 刺激 Hcp 在肝内的表达, 而 s-HJV 则竞争性的与 BMP6 结合, 抑制 Hcp 的表达; 缺氧时 HJV 被剪切为可溶性的 HJV 从而抑制 BMP-SMAD 信号通路, 导致 Hcp 启动子的活性降低^[7]。

2 精血同源理论

精血同源又名肝肾同源、乙癸同源, 《黄帝内经》中最早记载了肝肾同源的问题^[31]。《素问·五运行大论》中记载:“北方生寒, 寒生水, 水生咸, 咸生肾, 肾生骨髓, 髓生肝”。但首次提出这一理论的为明朝李中梓《医宗必读·乙癸同源论》:“乙癸同源, 肾肝同治”。且有国外学者研究发现肝肾具有相类似的基因表达谱^[32], 进一步说明中医的肝肾同源理论。《诸病源候论·虚劳精血出候》中记载:“肾藏精, 精者, 血之所成也”。《张氏医通·诸血门》中写道:“精不泄, 归精于肝而化清血, 故肾藏精, 精化血, 血藏于肝”。《医宗必读·乙癸同源论》中记载:“血不足者濡之, 水之属也。壮水之源, 木赖以荣, 精能生血, 血亦充养脏腑之精, 以不断补充滋养肾之所藏, 精血互生互化, 此之谓精血同源”。

《灵枢·决气》中记载:“中焦受气取汁, 变化而赤, 是谓血”。脾胃居于中焦运化水谷精微, 化生后天之精, 为血液化生之源, 而精化血需要机体的升降出入, 如《素问·阴阳应象大论》所云:“味归形, 形归气; 气归精, 精归化。精食气, 形食味; 化生精, 气生形。味伤形, 气伤精; 精化为气, 气伤于味”。若肾所藏之精不足和气化失调则会使肝无所藏, 出现血虚症状。

2.1 肝与肾 肝为藏血之脏, 肾为藏精之脏, 肝肾则为精血所藏之脏。当肾脏亏虚时, 则精失所藏, 会导致精少而血虚, 使肝无所藏。且肾为肝之母, 肝为肾之子, 肾精不足不能资助肝血而出现血虚症状, 此为母脏之病累及子脏, 母病及子理论。由此可见, 肾脏亏虚则会导致肝无所藏之血。

2.2 肝与脾胃 《景岳全书》中记载:“脾为土脏, 溉四旁, 是以五脏中皆有脾气, 而脾胃中亦皆有五脏之气, 此其互为相使”。脾胃为后天之本, 脾胃运化之水

谷精微化生为后天之精以不断充养先天之精,精藏于肾,为血液的生成提供源泉,使肝有所藏。肝主藏血,具有调节血量的作用,当脾胃虚弱时,则会出现血液生化乏源而血虚,可导致肝血不足,使其可调之血,出现血虚症状。此外当脾胃虚弱时,运化失司,则会影响肝之疏泄,出现“土壅木郁”之证,进而导致肝失疏泄,肝不藏血,出现血虚症状。

2.3 肝与气化功能 由气的运动变化产生的各种变化称之为气化,气化过程是由气机的正常运动所支持,有多种形式,其中之一为化生血液,《灵枢·营卫生会》中记载:“中焦亦并胃中,出上焦之后,此所受气者,泌糟粕,增津液,化其精微,上住于肺脉,乃化而为血,以奉生身,莫贵于此,故独得行于经隧,名曰营气”。南宋杨士瀛《仁斋直指方》在血论中提出:“人具此阴阳,即有此血气。气,阳也;血,阴也”,以血气分阴阳,且阴阳具有互根互用、相互转化的作用^[33],此为气能生血,也称为“气为血之帅”,当气虚时气化功能不能正常进行,气机失调,肝失疏泄,导致血液生成受阻,加重贫血。

3 精血同源理论与 Hpc 改善肾性贫血的现代研究

肾性贫血患者大多以脾肾两虚为基本病理机制,脾肾亏虚日久则会累及肝脏,肝不藏血,使血液缺乏化生之源、贮藏之脏,而出现血虚症状。精血来源于脾胃与肾,藏之于肝与肾,在气的作用下共同调节体内精血的互生互化。肾脏亏虚日久累及肝脏,西医中当肾功能受损时会出现 Hpc 在体内蓄积现象,抑制铁的吸收与释放,导致贫血的进一步加重,此现象在中医基础理论中则体现出母病及子理论,又进一步佐证精血同源理论。在治疗方面则可以通过补母这一治疗原则来达到改善肾性贫血的目的。现代研究发现,补肾益精中药具有明显促进骨髓造血干细胞增殖,提高骨髓造血功能,此为精能生血;且补益气血中药能通过改善骨髓造血微环境,加强造血干细胞的自我更新与分化以达到生血目的,此为血能生精^[34],精血互生互化以维持体内血液的平衡稳定。

张紫嫣等^[35]运用温肾益髓生血方改善大鼠肾性贫血,此方以“肾藏精、生髓化血”为理论指导,选用山茱萸、何首乌、补骨脂、熟地黄、炙黄芪、党参、阿胶、当归、鸡血藤、鳖甲、砂仁、淫羊藿,该方剂以补肾填精,益气生血为主,辅以活血行气温阳,发现此方通过抑制 BMP-SMAD 信号转导通路的相关蛋白及基因表达,进一步纠正肾性贫血。现代临床研究中应用加味当归补血汤联合常规西医治疗气血两虚型肾性贫血患者疗效显著,此加味当归补血汤以黄芪为君药^[36],体现出补血先补气;此外有研究发现,黄芪、丹参中的有效成分可降低模型大鼠肾组织 JAK、STAT1、STAT3 蛋白的表达,并且以其配伍作用的效果最为

显著^[37]。四物汤是中医经典的补血方剂,熟地黄具有补肾填精作用,现在药理研究发现熟地黄多糖可有效地降低 STAT 和 JAK 的 mRNA 转录水平,抑制 JAK-STAT 信号通路^[38],川芎嗪及芍药苷能够抑制 JAK-STAT 信号通路的传导^[39-40]。当归中的当归多糖可能通过抑制 JAK 的激活促使 STAT 无法进行磷酸化,并且还会阻断 BMP-SMAD 信号通路的激活,进一步下调 Hpc 的表达^[41]。CKD 后期肾脏的广泛纤维化是导致肾性贫血的重要原因之一,也是影响 Hpc 水平的原因之一,应用现代的技术研究发现以精血同源理论为指导,其中医的遣方用药可通过调节肝内 Hpc 的表达起到改善肾性贫血的目的^[39]。

目前关于精血同源理论与 Hpc 在改善肾性贫血方面缺乏相应的临床研究,但在动物实验研究中可发现,以精血同源理论为指导,通过调控 Hpc 的表达可起到改善肾性贫血的目的。

4 小 结

目前 Hpc 在肾性贫血中的影响已得到广泛认可。以精血同源理论为指导,通过调节影响 Hpc 表达的信号通路可达到治疗肾性贫血的目的。但临床中的有关这一方面的研究仍然很少,原因可能在于导致肾性贫血的病因复杂,单纯补肾填精、益气补血的治疗效果可能不尽如人意,在治疗方面需要兼顾原发疾病的治疗。而中医理论的特点是整体观念、辨证分析,遵循的原则是治病求本,相信中医药君臣佐使的应用在治疗肾性贫血方面可发挥有效的作用。

参考文献

- [1] LI Y, SHI H, WANG W M, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: first multicenter, cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3872.
- [2] NUHU F. Oxidative Stress and Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease, the Impact of Anaemia[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(4): E103.
- [3] VELA D. Systemic and local hepcidin as emerging and important peptides in renal homeostasis and pathology[J]. *Biofactors*, 2019, 45(2): 118-134.
- [4] 张梦雪, 王小钦. 铁稳态失调相关的炎症性贫血发病机制及诊断进展[J]. *诊断学理论与实践*, 2018, 17(5): 601-605.
- [5] SUZUKI N, MATSUO-TEZUKA Y, SASAKI Y, et al. Iron attenuates erythropoietin production by decreasing hypoxia-inducible transcription factor 2 α concentrations in renal interstitial fibroblasts[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(5): 900-911.
- [6] 季佳瑶, 袁伟杰. 铁调素在肾性贫血中的研究进展[J]. *中国血液净化*, 2016, 15(3): 136-138.

- [7] 侯新艳,刘虹.铁调素在肾性贫血中的作用与进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2016,17(11):1024-1026.
- [8] VAN BREDA G F, BONGARTZ L G, ZHUANG W, et al. Systemic and local hepcidin as emerging and important peptides in renal homeostasis and pathology[J]. Am J Nephrol, 2016, 44(5):368-378.
- [9] 赵晋英,李艳伟.铁调素在铁稳态中的作用及其靶向药物开发[J].邵阳学院学报(自然科学版),2018,15(5):78-92.
- [10] RISHI G, SUBRAMANIAM V N. Signaling pathways regulating hepcidin[J]. Vitam Horm, 2019, 110:47-70.
- [11] 李佳,魏善斋,孙杰,等.维持性血液透析患者促红细胞生成素抵抗与炎症反应和氧化应激反应的关系[J].山东医药,2018,58(28):65-67.
- [12] 熊小波,彭兰清.重组人促红细胞生长素治疗不同程度微炎症状态维持性血液透析肾性贫血的效果比较[J].当代医学,2018,24(32):59-62.
- [13] 李笑飞,李英梅.铁调素及其调控机制研究进展[J].医学综述,2016,22(3):436-439.
- [14] GINZBURG Y Z. Hepcidin-ferroportin axis in health and disease[J]. Vitam Horm, 2019, 110:17-45.
- [15] SILVESTRI L, NAI A, DULJA A. Hepcidin and the BMP-SMAD pathway: an unexpected liaison[J]. Vitam Horm, 2019, 110:71-99.
- [16] CHANG C K, ZHANG X, XIAO C, et al. Research advances of hepcidin expression and its regulation mechanism[J]. J Exper Hematol, 2012, 20(4):1030-1033.
- [17] 张青,张琳琪. JAK/STAT 信号通路在细胞凋亡中的研究进展及中药干预研究[J]. 中医临床研究, 2016, 8(26):142-145.
- [18] 曹宇,王保兴. JAK/STAT 通路在肾脏疾病发病中的作用[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(1):114-118.
- [19] O'SHEA J J, SCHWARTZ D M, VILLARINO A V, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention[J]. Annu Rev Med, 2015, 66:311-328.
- [20] 王祎星,马红珍.肾性贫血的发生机制与治疗研究进展[J].浙江医学,2018,40(5):537-540.
- [21] KAPLAN J, WARD DM, DE DOMENICO I. The molecular basis of iron overload disorders and iron-linked anemias[J]. Int J Hematol, 2011, 93(1):14-20.
- [22] KAUTZ L, JUNG G, VALORE E V, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism[J]. Nat Genet, 2014, 46(7):678-684.
- [23] RENASSIA C, PEYSSONNAUX C. New insights into the links between hypoxia and iron homeostasis [J]. Curr Opin Hematol, 2019, 26(3):125-130.
- [24] AREZES J, FOY N, MCHUGH K, et al. Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6 [J]. Blood, 2018, 132(14):1473-1477.
- [25] 曹婧媛,刘必成.低氧诱导因子-脯氨酸羟化酶轴在肾性贫血中的作用机制研究进展[J].生理学报,2018,70(6):47-53.
- [26] SHAH Y M. Hypoxia-inducible factors link iron homeostasis and erythropoiesis[J]. Gastroenterology, 2014, 146(3):630-642.
- [27] 王佳明,安鹏,王浩,等.铁稳态代谢分子机制及铁磁纳米颗粒研究进展[J].科学通报,2019,64(8):188-801.
- [28] HASEGAWA S, TANAKA T. Hypoxia-inducible factor stabilizers for treating anemia of chronic kidney disease [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2018, 27(5):331-338.
- [29] JOHARAPURKAR A A, PANDYA V B, PATEL V J, et al. Prolyl hydroxylase inhibitors: a breakthrough in the therapy of anemia associated with chronic diseases[J]. J Med Chem, 2018, 61(16):6964-6982.
- [30] 郑蓓,耿惠,李双,等.高原低氧条件下大鼠铁代谢及其相关因子表达的变化[J].山东医药,2017,57(13):39-41.
- [31] 贾金花.中医肝肾同治理论初探[J].四川中医,2017,35(12):17-20.
- [32] 张军峰,张李唯,詹臻.运用中医藏象理论认知临床复杂现象与组织器官功能的关系[J].中医杂志,2017,58(4):276-279.
- [33] 宿佩勇.杨士瀛《仁斋直指方论》中气血理论特点探析[J].甘肃中医学院学报,2005,22(1):7-8.
- [34] 许献光,黄进,丁富平,等.基于造血干细胞的“精血同源”理论探讨[J].时珍国医国药,2018,29(5):1185-1187.
- [35] 张紫嫣,张新雪,杨美娟,等.温肾益髓生血方对 RA 大鼠肝脏 BMP/Smad 信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(16):88-95.
- [36] 赵立昌.加味当归补血汤治疗气血两虚型肾性贫血 20 例 [J]. 河南中医, 2014, 34(10):2049.
- [37] 高玉桥,苏丹,张汉辉.中药干预 JAK/STAT 信号通路的研究进展[J].时珍国医国药,2018,29(9):2236-2240.
- [38] 李哲,刘树佳,陈进杰,等.熟地黄多糖靶向 TNF- α /STAT 3 通路抑制鼻咽癌增殖转移的机制[J].广东医学,2018,39(22):3305-3309.
- [39] 李新玉,邵云侠,王坤,等.芍药苷减轻糖尿病小鼠肾组织炎症与 JAK2/STAT3 信号通路的关系[J].安徽医科大学学报,2018,53(7):42-48.
- [40] 李海刚,胡晒平,周意,等.川芎主要药理活性成分药理研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(11):1302-1308.
- [41] ZHANG Y, CHENG Y, WANG N, et al. The action of JAK, SMAD and ERK signal pathways on hepcidin suppression by polysaccharides from Angelica sinensis in rats with iron deficiency anemia[J]. Food Funct, 2014, 5(7):1381-1388.