

狼疮性肾炎热瘀证与肾脏病理及局部凝血纤溶的相关性分析

王丽萍^{1,2} 杨丽丽¹ 张 勇¹ 庄永泽¹ 陈 建¹ 杜 建²

(1. 南京军区福州总医院肾内科, 福建省福州市西二环北路 156 号, 350025; 2. 福建中医学院)

[摘要] **目的** 研究狼疮性肾炎热瘀证与肾脏病理及局部凝血纤溶的相关因素。 **方法** 采用电镜及免疫组化方法对 30 例狼疮性肾炎热瘀证与 30 例狼疮性肾炎非热瘀证肾脏病理分型、肾组织活动指数(AI)及慢性化指数(CI)、肾组织纤维蛋白原相关抗原(FRA)、组织型纤溶酶原激活物(tPA)和 1 型纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)进行对比分析。 **结果** 狼疮性肾炎热瘀证与肾脏病理分型无相关性;热瘀证组肾脏病理的 AI 显著高于非热瘀证组($P < 0.01$);热瘀证组肾组织 FRA 沉积程度明显强于非热瘀证组($P < 0.05$);热瘀证组 tPA、PAI-1 阳性强度平均积分显著高于非热瘀证组($P < 0.05$)。 **结论** 狼疮性肾炎热瘀证与肾脏病理活动及肾脏局部高凝和纤溶低下有一定相关性。

[关键词] 狼疮性肾炎;热瘀证;组织型纤溶酶原激活物;1 型纤溶酶原激活物抑制物

Correlation between Heat-blood Stasis Syndrome and Renal Pathological Changes, Local Coagulation and Fibrinolysis in Lupus Nephritis Patients

WANG Liping^{1,2}, YANG Lili¹, ZHANG Yong¹, et al.

(1. Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025; 2. Fujian College of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objective** To observe the relevant factor of heat-blood stasis syndrome with renal pathological changes and local coagulation and fibrinolysis in patients with lupus nephritis (LN). **Methods** Thirty LN patients with heat-blood stasis syndrome and 30 LN patients without heat-blood stasis syndrome were observed with electron microscope and immunohistochemical method for the analysis on renal pathological classification, renal activity index (AI), chronic index (CI), renal tissue fibrinogen-related antigen (FRA), tissue plasminogen activator (tPA), and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) for comparison. **Results** There was no correlation between heat-blood stasis syndrome and renal pathological changes; renal AI of heat-blood stasis syndrome group was significantly higher than that of non-heat-blood stasis syndrome group ($P < 0.01$); the FRA deposition of heat-blood stasis syndrome group was significantly stronger than that of non-heat-blood stasis syndrome group ($P < 0.05$); the average scores of positive intensity of tPA and PAI-1 of heat-blood stasis syndrome group were significantly higher than those of non-heat-blood stasis syndrome group ($P < 0.05$). **Conclusion** The heat-blood stasis syndrome in LN patients correlates with the acitivity of renal pathological changes, high local coagulation and low fibrinolysis.

Key Words Lupus nephritis; Heat-blood stasis syndrome; Tissue plasminogen activator(tPA); Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)

热瘀证是温病临床常见的一种证型,其主要病理生理特点是热毒血瘀。在临床实践中,热瘀证不仅见于外感热病,也见于多种内伤杂病。狼疮性肾炎(LN)属于内伤杂病范畴,是我国继发性肾脏疾病中最主要的病种^[1],LN 在其病变过程中往往表现有温病热瘀证的证候,存在热毒血瘀这一共同的病理基础。本课题以往研究认为^[2],狼疮性肾炎热瘀证与临床指标之间有一定的相关性,本研究重点观察 LN 热瘀证肾脏病理及局部凝血、纤溶指标的变化。

1 临床资料

1.1 西医诊断

符合 1982 年美国风湿病学会修订的系统性红斑

狼疮(SLE)诊断标准^[3],且肾活检组织肾小球数大于 6 个。

1.2 热瘀证辨证标准

参考 1993 年卫生部颁发的《中药新药临床研究指导原则》^[4]和第二次全国肾病专题学术讨论会通过的《慢性原发性肾小球疾病中医辨证分型试行方案》^[5],结合 1988 年血瘀证研究国际会议标准^[6]制定:①热毒证:发热持续不退;两颧红斑;烦躁口渴;关节红肿疼痛;尿短赤;舌质红降苔黄,脉洪数或弦数。②血瘀证:面色黧黑,或晦暗;腰痛固定,或呈刺痛;肌肤甲错,或肢体麻木;舌质紫暗,或有瘀点、瘀斑,或舌下脉络曲张;脉象细涩;女性痛经伴色黑有血块,或闭经。同时具备热毒证和血瘀证中 1 项或 1 项以上症状表现及相应舌苔脉象即可诊断。于肾活检前后 3 天进行中医辨证。

1.3 纳入标准

选取在南京军区福州总医院就诊,经肾组织穿刺活检并结合临床资料,诊断为狼疮性肾炎患者 60 例。患者未经激素治疗或激素停药 3 个月以上。年龄 14~60 岁,男女不限。

1.4 排除标准

资料不全的患者;原发性肾小球肾炎及其他继发性肾病如紫癜性肾炎、乙型肝炎相关性肾炎等;妊娠或哺乳期妇女,合并严重感染,严重的心、脑、肝和造血系统疾病及精神病患者。

1.5 一般资料

60 例患者中医辨证属热瘀证组 30 例,男 4 例,女 26 例,年龄 14~52 岁,平均(29.6±12.0)岁;病程 0.3~108 个月,平均 21.4 个月;24 小时尿蛋白定量(4.83±1.86)g;血肌酐 48~374 μmol/L,平均 125 μmol/L。非热瘀证组 30 例,男 5 例,女 25 例,年龄 14~56 岁,平均(30.5±10.7)岁;病程 0.5~96 个月,平均 20.3 个月;24h 尿蛋白定量(4.95±1.64)g;血肌酐 45~389 μmol/L,平均 127 μmol/L。两组患者性别、年龄、病程及肾功能无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 肾脏病理观察

患者均经皮肾活检术,肾组织行 HE、PAS、PASM-Masson 染色,电镜及免疫组织学检查。根据 LN 肾小球病变分类标准^[7]进行分型。半定量评分肾组织活动指数(AI)及慢性化指数(CI)^[8]。肾组织纤维蛋白原相关抗原(FRA)沉积采用免疫组化方法。

2.2 肾组织组织型纤溶酶原激活物(tPA)和 1 型纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)免疫组织化学染色半定量分析

采用单盲法(即阅片者不知道组织切片来源及分组情况)人工观察并根据 tPA、PAI-1 阳性显色在肾小球、血管、肾小管表达的范围和强度进行半定量评分,具体评分方法^[9]为:阳性范围:无为 0 分,≤25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分,>75%为 4 分;阳性强度:弱为 1 分,中为 2 分,强为 3 分,极强为 4 分。阳性范围和强度的评分相乘,即该例的阳性积分。

2.3 统计学方法

采用 SPSS11.5 统计软件分析,各参数计量资料用均数±标准差表示,计量资料采用 t 检验,肾脏病理分型和热瘀证关系采用肯德尔相关分析,等级资料用 $Ridit$ 分析。

3 结果

3.1 热瘀证与肾脏病理分型的关系

热瘀证组肾脏病理 II 型 1 例、IV 型 26 例、IV+V

型 2 例、V 型 1 例;非热瘀证组肾脏病理 II 型 2 例、IV 型 24 例、IV+V 型 2 例、V 型 2 例。对血瘀证与非血瘀证病理分型比较经肯德尔相关分析,热瘀证与肾组织病理分型无相关性。

3.2 两组患者肾组织 AI 及 CI 比较

表 1 两组患者肾组织 AI 及 CI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AI	CI
热瘀证组	30	8.33±4.26	3.20±2.09
非热瘀证组	30	5.41±3.83*	2.44±2.31

注:与热瘀证组比较,* $P<0.01$

表 1 示,热瘀证组与非热瘀证组肾组织 AI 有统计学差异($P<0.01$),热瘀证组 AI 明显高于非热瘀证组。两组肾组织学 CI 比较无统计学差异($P>0.05$)。

3.3 两组患者肾组织 FRA 沉积情况

热瘀证组肾组织 FRA 沉积(-) 0 例、沉积(+) 8 例、沉积≥(++) 22 例;非热瘀证组肾组织 FRA 沉积(-) 4 例、沉积(+) 16 例、沉积≥(++) 10 例。两组比较采用 $Ridit$ 分析($P<0.05$),可认为热瘀证患者的肾组织 FRA 沉积程度与非热瘀证患者存在统计学差异,热瘀证组肾组织 FRA 沉积程度明显强于非血瘀证组。

3.4 两组患者肾脏 tPA、PAI-1 免疫组化半定量结果

表 2 示,热瘀证组 tPA、PAI-1 阳性强度平均分值得显著高于非热瘀证组($P<0.05$)。

表 2 两组患者 tPA、PAI-1 免疫组化半定量结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	tPA 阳性强度	PAI-1 阳性强度
热瘀证组	30	1.29±1.39	2.57±1.61
非热瘀证组	30	0.67±1.06*	1.81±1.30*

注:与非热瘀证组比较,* $P<0.05$

4 讨论

肾脏是 SLE 最易受累的器官之一, LN 是 SLE 的主要致死原因之一。根据临床表现,可属于中医学的“阴阳毒”、“温毒发斑”、“水肿”、“尿血”、“虚劳”等范畴。一般认为,由于先天禀赋不足、肝肾阴亏,或病后体虚,致热毒之邪侵入体内,或由饮食劳倦、七情过极、服药不当等,扰动机体阴阳而内生虚火,火热毒邪郁于脏腑经络,气血失调,煎熬津液,酿生瘀热发为本病。在其病变过程中往往表现有温病热瘀证的证候,如发热或烘热、烦热、潮热、颜面红赤、口渴、尿短赤、红斑、出血、舌质红、苔黄、脉细数等症,存在热毒血瘀这一共同的病理基础。热瘀证是 LN 的常见证型。清热解毒、活血化瘀在 LN 临床上应用广泛且取得良好的效果^[10-12]。因此本研究对狼疮性肾炎热瘀证肾脏病理及局部的凝血纤溶指标相关性进行研究。

LN 热瘀证的病理类型的分布情况与非热瘀证相比不存在差异。但热瘀证组肾组织 AI 明显高于非热瘀证组,而两组肾组织 CI 不存在统计学差异。说明 LN 热瘀证与肾脏病理的活动相关。现代医学认为,免疫反应介导凝血启动,因此,我们还检测了 LN 患者肾组织局部的凝血纤溶情况,发现热瘀证组 FRA 沉积程度强于非热瘀证组,tPA、PAI-1 肾组织的阳性强度显著高于非热瘀证组。在正常肾组织中,tPA 广泛表达于肾小球毛细血管襻、远端集合管及小部分远曲小管,而肾小球毛细血管襻及小血管有少量 PAI-1 蛋白表达^[7],我们的研究证实,各型 LN 肾组织中均存在 tPA 和 PAI-1 过度表达,与研究相符^[13]。热瘀证 tPA 表达明显增加可能系 PAI-1 的增加而呈代偿性增加以降解纤维蛋白等细胞外基质。说明热瘀证患者肾脏病理的活动和肾脏局部凝血、纤溶异常表现的更加严重。免疫损伤、肾脏局部凝血/纤溶障碍是慢性进展性肾损伤的重要机制,因此,我们对 LN 热瘀证患者在强化免疫抑制治疗的同时,还应当加强抗凝、促纤溶药物的使用。给予中医药治疗时,若能结合中药药理,选择具有抑制免疫反应、抗凝、促纤溶作用的清热解毒、活血化瘀中药,可能治疗更有帮助。

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] 王丽萍, 杨丽丽, 张勇, 等. 狼疮肾炎热瘀证与临床病理的相关性研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2009, 10(1): 36-38.

- [3] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. *Arthritis Rheum*, 1982, 25(11): 1271-1277.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑) [M]. 1993: 219.
- [5] 第二次全国肾病专题学术讨论会. 慢性肾炎辨证分型、诊断、疗效评定标准[J]. *陕西中医*, 1989, 9(1): 封四.
- [6] 血瘀证研究国际会议. 血瘀证诊断参考标准[M]. 北京: 学苑出版社, 1990: 281.
- [7] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(2): 241-250.
- [8] Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, et al. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10(9): 1620-1628.
- [9] 马宏, 王翠玲. 肾病幼鼠肾组织尿激酶型纤溶酶原激活物及其抑制物 mRNA 与蛋白表达的特点和 ACEI 干预的影响[J]. *中华儿科杂志*, 2002, 40(5): 292-295.
- [10] 柯凌. 叶任高教授治疗狼疮性肾炎的思路与经验[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2001, 2(4): 190-191.
- [11] 阳晓, 魏毅, 叶任高, 等. 狼疮方对慢性 GVHD 狼疮样肾炎小鼠模型的作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(基础理论特集): 74-77.
- [12] 刘玉宁, 邓跃毅, 王立红. 陈以平教授治疗狼疮性肾炎的经验[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2002, 4(8): 437-438.
- [13] 洪寅峰, 张志刚, 高山. 狼疮性肾炎中 uPA 和 PAI-1 的表达及其意义[J]. *上海医学*, 2001, 24(3): 169-172.

(收稿日期: 2009-04-09, 修回日期: 2009-08-10)

[编辑: 叶晨]

(上接第 995 页)

两组治疗后的数据后发现, 对照组 ALT、AST 数据高于治疗组, 但无统计学差异, 考虑与病例数太少有关。治疗组 TBiL 异常例数及严重程度均低于对照组, 但由于病例数少, 无法进行统计学比较。

预防抗结核药所致肝损害, 临床常见做法是在抗结核治疗的同时加用保肝药物, 如水飞蓟素、还原型谷胱甘肽、甘草酸制剂等, 起到了一定的预防效果^[7]。临床上许多肺结核患者发病之初常伴有消瘦、乏力、纳差、舌质淡、脉细等脾胃虚弱表现, 所以若在抗结核治疗之初应用中医理论, 给予中药补气健脾化湿等干预措施, 使脾胃功能正常, 肝气平和, 可减少药物性肝损害的发生。

参考文献 (C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

- [1] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2000 年全国结

核病流行病学抽样调查报告[J]. *中国防痨杂志*, 2002, 24(2): 71-102.

- [2] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(2): 70-74.
- [3] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 361-364.
- [4] 张培元. 应重视肝脏疾患时抗结核药物肝损害[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1998, 21(11): 643-644.
- [5] 陈佳怀, 许卓磐. 汕头市区 1998-2002 年初治涂阳肺结核患者抗结核治疗引起肝损害情况分析[J]. *中国防痨杂志*, 2004, 26(4): 242-244.
- [6] 赵良义, 谢晓燕, 沈颜红, 等. 结核病患者用药依从性的调查分析[J]. *中国药房*, 2005, 16(17): 1311-1313.
- [7] 曲延文, 郭颖, 赵桂东, 等. 抗结核药所致肝损害发生机制及防治[J]. *中国防痨杂志*, 2001, 23(1): 56-58.

(收稿日期: 2009-04-02, 修回日期: 2009-07-06)

[编辑: 叶晨]