

IgA 肾病血瘀证与临床病理的相关性研究

危成筠¹ 陈香美² 赵丹阳¹ 庄永泽³

摘要 目的 探讨 IgA 肾病血瘀证与临床病理指标之间的相关性。**方法** 分析 94 例 IgA 肾病血瘀证患者的临床与病理资料。**结果** 94 例 IgA 肾病患者中,血瘀证占 61.70%,非血瘀证占 38.30%。血瘀证组中医宏观辨证以舌质紫暗最常见;临床多表现为蛋白尿伴血尿,常伴高血压和肾功能不全;血肌酐、甘油三酯、血纤维蛋白原水平明显高于非血瘀证组,活化部分凝血活酶时间、尿型纤溶酶原激活物水平明显低于非血瘀证组;Lee's 分级多见于Ⅲ~Ⅴ级者;肾小球球性硬化、肾小管间质总积分、间质炎细胞浸润、间质纤维化、肾小管萎缩和血管积分均显著高于非血瘀证组。**结论** IgA 肾病血瘀证与临床指标及肾组织病变程度有关,中医宏观辨证与现代医学微观辨证相结合更有利于揭示 IgA 肾病血瘀证的实质。

关键词 IgA 肾病;血瘀证;辨证

Study on the Relationship between Blood Stasis Syndrome and Clinical Pathology in Patients with IgA Nephropathy WEI Cheng-yun, CHEN Xiang-mei, ZHAO Dan-yang, et al *Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing (100039)*

Abstract Objective To explore the relationship between blood stasis Syndrome and clinical pathological parameters in patients with IgA nephropathy (IgAN). **Methods** The clinicopathological data were analyzed of 94 IgAN patients of traditional Chinese medicine blood stasis syndrome. **Results** Of the 94 IgAN patients, 61.70% had blood stasis syndrome (BS) and 38.30% had non- blood stasis syndrome (non-BS). In patients with BS, dark purple tongue proper was the symptom most commonly seen; the clinical manifestations were mostly proteinuria with hematuria, often accompanied with hypertension and renal dysfunction. Compared with those in patients without BS, plasma levels of serum creatinine (SCr), triglyceride (TG) and plasma fibrinogen (FIB) were obviously higher, activated partial thromboplastin time (APTT), and urokinase-type plasminogen activators (u-PA) significantly lower; and scores of glomerular sclerosis, tubular interstitial lesions, interstitial inflammatory cell infiltration, interstitial fibrosis, tubular atrophy and vascular sclerosis significantly higher. Besides, the Lee's grades in them of Ⅲ~Ⅴ were mostly seen. **Conclusion** Blood stasis syndrome of IgAN are correlated with certain clinical parameters and severity of renal pathological changes. The combination of TCM holistic syndrome differentiation and modern medicinal micro-differentiation is more favorable for making clear the nature of blood stasis Syndrome of IgAN.

Key words IgA nephropathy; blood stasis syndrome; syndrome differentiation

近年来,在“证”实质研究领域,血瘀证实质的研究无疑是最活跃的领域之一。现代中医学认为,血瘀证可能涵盖血液循环障碍、血栓形成、血小板活化黏附聚集、组织增生变性、炎症、动脉粥样硬化及生物活性因子调控异常等诸多病理改变^[1],原发性肾小球疾病普遍存在血瘀。IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是原

发性肾小球疾病最常见的病理类型,在我国占原发性肾小球疾病的 30%~40%。本研究通过分析 94 例 IgAN 血瘀证患者临床病理指标的变化,进一步探讨了 IgAN 血瘀证与临床病理指标之间的相关性,以期为 IgAN 血瘀证的临床辨证、活血化瘀法的应用及活血化瘀药物作用机理研究提供某些客观依据。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断 符合 1995 年 WHO 对原发性肾小球疾病的分类标准^[2],全部病例排除了过敏性紫癜、

基金项目:北京市青年科技骨干培养基金资助(No. 99-10-22)

作者单位:1. 北京市中西医结合医院(北京 100039);2. 解放军总医院肾科解放军肾病中心暨重点实验室;3. 南京军区福州总医院

通讯作者:危成筠, Tel: 010-88223609, E-mail: weichengyun2004@yahoo.com.cn

乙型肝炎及系统性红斑狼疮等系统性疾病。

1.2 血瘀证诊断标准 根据第二次全国中医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》^[3],结合 1988 年血瘀证研究国际会议标准制定^[4]:(1)面色黧黑,或晦暗;(2)腰痛固定,或呈刺痛;(3)肌肤甲错,或肢体麻木;(4)舌质紫暗,或有瘀点、瘀斑,或舌下脉络曲张;(5)脉象细涩;(6)女性痛经伴色黑有血块,或闭经。具有以上任何一项即可诊断为血瘀证。

2 一般资料 选取解放军总医院肾活检确诊的 94 例 IgAN 患者为研究对象。中医辨证血瘀证 58 例(61.70%),非血瘀证 36 例(38.30%);其中血瘀证组男 39 例,女 19 例;年龄 14~70 岁,平均(34.40±3.58)岁;病程 0.32~432 个月,平均(38.19±6.43)个月。非血瘀证组男 26 例,女 10 例;年龄 9~62 岁,平均(25.58±2.83)岁;病程 0.13~348 个月,平均(19.98±3.62)个月。两组比较,性别差异无显著性,但血瘀证组患者年龄明显大于非血瘀证组($P < 0.01$),病程明显长于非血瘀证组($P < 0.05$)。

3 观察项目及方法

3.1 常规指标 肾穿刺年龄、性别、病程、症状及体征、舌象、脉象、尿常规、尿蛋白定量(Upro)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PA)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血纤维蛋白原(FIB)等。

3.2 生化指标 血肌酐(SCr)、总胆固醇(TC)、血甘油三酯(TG)、肌酐清除率(CCr)、尿-N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)等。

3.3 纤溶指标 血浆组织型纤溶酶原激活物(t-PA)活性(试剂盒购自中国福建太阳生物技术公司,按说明书操作)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)活性(试剂盒购自复旦大学医学院基础医学院分子遗传室,按说明书操作)、尿型纤溶酶原激活物(u-PA)活性(采用纤维蛋白平板法测定,以 PA 浓度与尿肌酐比值(U/mg·Cr)为指标。并以 12 名健康自愿者的血浆及 24 h 尿作为对照。

3.4 中医辨证与临床病理指标的关系 分析血瘀证与临床类型、实验室指标、纤溶指标、病理分级及肾组织纤维蛋白原相关抗原(FRA)沉积情况与肾组织病变程度的关系等。

3.5 病理观察 全部病例肾组织病理切片肾小球数均在 5 个以上,肾活检标本经光镜和免疫荧光检查。肾组织分级参照 Lee's 的分级标准^[5]将 IgAN 分为 I~V 级,肾小球、肾小管及血管各项病理参数的半定量积分采用 Katafuchi R 等的标准^[6]。

4 统计学方法 计量资料采用 t 检验和 F 检验,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料用 Ridit 分析。

结 果

1 血瘀证中医宏观辨证指标分析 58 例血瘀证患者中,中医辨证以舌质紫暗最常见,占 48 例(82.76%),其次为腰痛固定 18 例(31.03%)、肢体麻木 12 例(20.69%)和舌下脉络曲张 11 例(18.97%),痛经伴经血色黑有血块 4 例(21.05%),而面色晦暗、闭经、舌有瘀点瘀斑、脉细涩发生率均较低,无面色黧黑、腰部刺痛、肌肤甲错者。

2 血瘀证与临床类型的关系 见表 1。血瘀证的发生与临床类型有关($\chi^2 = 61.31, P < 0.01$),血瘀证患者临床多表现为蛋白尿伴血尿(77.59%),常伴高血压(44.83%)和肾功能不全(24.14%);非血瘀证组临床亦以蛋白尿伴血尿最常见(55.56%),其次为单纯血尿(19.44%),伴肾功能不全(11.11%)较少。

表 1 血瘀证与临床类型的关系 (例)

临床类型	血瘀证组(n=58)	非血瘀证组(n=36)
单纯血尿	4	7
单纯蛋白尿	7	4
蛋白尿伴血尿	45	20
肾病综合征	2	5
伴高血压	26	11
伴肾功能不全	14	4

3 血瘀证与实验室指标的关系 见表 2。血瘀证组 SCr、TG、FIB 水平均明显高于非血瘀证组($P < 0.05, P < 0.01$),而 APTT 水平明显低于非血瘀证组($P < 0.05$)。TC、PT、PA、Upro、CCr、尿 NAG 酶两组间差异均无显著性($P > 0.05$)。

表 2 血瘀证与实验室指标的关系 ($\bar{x} \pm s$)

实验室指标	血瘀证组(n=58)	非血瘀证组(n=36)
SCr($\mu\text{mol/L}$)	138.81±32.73*	118.24±29.03
CCr(ml/min)	74.99±20.54	73.85±21.12
Upro(g/24h)	2.13±0.70	2.05±0.62
TG(mmol/L)	1.85±0.56*	1.33±0.45
TC(mmol/L)	5.08±1.28	5.16±1.35
PT(s)	10.92±1.01	10.88±0.89
PA(%)	93.20±7.81	92.80±8.84
APTT(s)	30.02±2.14*	32.77±2.89
FIB(g/L)	4.58±0.86**	3.49±0.89
尿 NAG(U/g·Cr)	38.51±9.39	35.35±4.78

注:与非血瘀证组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

4 血瘀证与纤溶指标的关系 见表 3。与健康人组比较,血瘀证组及非血瘀证组 t-PA 和 u-PA 水平均明显降低($P < 0.01$);但 t-PA 血瘀证组与非血瘀证组比较差异无显著性,而 u-PA 水平明显低于非血瘀

证组 ($P < 0.05$); PAI-1 各组间差异均无显著性 ($P > 0.05$)。

表 3 血瘀证与纤溶指标的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	t-PA(IU/ml)	PAI-1(AU/ml)	u-PA(U/mg·Cr)
血瘀证	12	0.33 ± 0.02*	10.32 ± 1.45	5.50 ± 0.98* [△]
非血瘀证	12	0.34 ± 0.01*	9.62 ± 1.21	6.53 ± 0.93*
健康人	12	0.49 ± 0.03	9.93 ± 0.72	9.40 ± 1.04

注:与健康人比较,* $P < 0.01$;与非血瘀证组比较,[△] $P < 0.05$

5 血瘀证与病理分级的关系 见表 4。经 Ridit 检验,血瘀证与肾组织病理分级有关,血瘀证多见于 Lee's 分级 III ~ V 级的患者;而非血瘀证多见于 Lee's 分级 II ~ IV 级的患者,V 级者少见。统计结果表明,血瘀证者肾脏病理改变较非血瘀证者为重。

表 4 血瘀证与病理分级的关系

组别	例数	病理分级(例)					R 值	95%可信限
		I	II	III	IV	V		
血瘀证	58	3	6	17	21	11	0.4998	0.4238~0.5758
非血瘀证	36	6	9	10	9	2	0.3215	0.2225~0.4175

6 血瘀证与肾组织 FRA 沉积程度的关系 见表 5。经 Ridit 检验,血瘀证与肾组织局部 FRA 沉积的程度有关,虽然血瘀证与非血瘀证两者 FRA 沉积 + ~ ++ 者均占绝大多数,但非血瘀证者有 25% 的患者表现为无 FRA 沉积,未见沉积 +++ 者;相反,血瘀证者中有 15.52% 的患者 FRA 沉积为 +++。统计结果表明,血瘀证组 FRA 沉积程度强于非血瘀证组。

表 5 血瘀证与肾组织 FRA 沉积程度的关系

组别	例数	FRA 沉积(例)				R 值	95%可信限
		-	+	++	+++		
血瘀证	58	3	28	18	9	0.6746	0.5987~0.7504
非血瘀证	36	9	18	9	0	0.50	0.4038~0.5962

7 血瘀证与肾组织病变程度的关系 见表 6。血瘀证组患者的球性硬化、肾小管间质总积分、间质炎细胞浸润、间质纤维化、肾小管萎缩和血管积分均显著高于非血瘀证组 ($P < 0.05, P < 0.01$);而肾小球总积分、系膜增殖程度与新月体积分血瘀证组与非血瘀证组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。

表 6 血瘀证与肾组织病变程度的关系 ($\bar{x} \pm s$)

病理参数	血瘀证组 ($n = 58$)	非血瘀证组 ($n = 36$)
肾小球总积分	5.14 ± 0.42	4.92 ± 0.46
系膜增殖程度	2.69 ± 0.31	2.50 ± 0.38
新月体	0.57 ± 0.46	0.53 ± 0.52
球性硬化	1.83 ± 0.25*	1.52 ± 0.22
肾小管间质总积分	3.89 ± 0.36**	3.26 ± 0.33
间质炎细胞浸润	1.34 ± 0.37*	1.09 ± 0.31
间质纤维化	1.22 ± 0.23**	0.78 ± 0.19
肾小管萎缩	1.41 ± 0.22**	0.92 ± 0.28
血管积分	1.83 ± 0.23**	1.16 ± 0.17

注:与非血瘀证组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

讨 论

IgAN 是最常见的肾小球肾炎,病理表现以 IgA 为主的免疫球蛋白在肾小球系膜区沉积,肾组织局部多存在凝血纤溶异常。不少学者对 IgAN 中医证候与临床病理的相关性进行了有益的探索,但尚无有关 IgAN 血瘀证的系统研究报道。我们对 IgAN 血瘀证与临床类型、实验室指标、肾组织病变程度等多方面的相关性进行了探讨。结果显示,本组患者血瘀证者占 61.70%,非血瘀证者为 38.30%,说明 IgAN 较常兼有血瘀。血瘀证组患者年龄明显大于非血瘀证组,病程明显长于非血瘀证组,提示随着年龄增长,病程延长,正气渐衰,“气虚则血瘀”,“久病入络而成瘀”,与中医学基本理论相符。从宏观辨证的角度观察,血瘀证以舌质紫暗最常见,其次为腰痛固定,而其他症状、体征发生率均较低,说明舌象是 IgAN 血瘀证辨证最重要的指标,同时也提示中医宏观辨证存在一定的局限性,某些症候在 IgAN 中缺乏特异性。

通过对血瘀证与临床指标的关系分析发现,血瘀证组较多地表现为蛋白尿伴血尿,常伴高血压与肾功能损害,而非血瘀证组伴肾功能损害较少。从临床上看,IgAN 早期常表现为单纯血尿,随着病情进展逐步伴发蛋白尿。现代医学认为,肾内凝血可促进肾小球病变进展、肾小球硬化,最终导致肾功能减退,提示 IgAN 兼血瘀证者病情较重,久病入络、瘀阻肾络是导致和加重肾功能损害的重要因素。FIB 与 APTT 是反映血液高凝状态的常用指标,血液高凝状态下 FIB 可增高,而 APTT 可缩短。高脂血症属中医学“痰浊”和“瘀血”范畴。以往研究发现,原发性肾小球疾病患者瘀血及湿热夹瘀证 SCr 水平明显高于湿热证者,肾功能减退与瘀血关系更为密切^[7]。本研究结果显示,血瘀证组不仅 FIB 明显高于非血瘀证组,APTT 明显低于非血瘀证组,SCr、TG 亦较非血瘀证组明显增高,提示血瘀证患者血液处于高凝状态,血瘀证还与肾功能损害及高脂血症密切相关。

PA 与 PAI-1 是调节纤溶系统功能的重要物质,PA 分为组织型 PA(t-PA)及尿型 PA(u-PA),其主要生理功能是催化纤溶酶原转化为纤溶酶,后者可水解血栓及组织内生成的纤维蛋白,而 PAI-1 为 t-PA 和 u-PA 专一、快速的生理抑制剂。在冠心病慢性血瘀证患者血浆 t-PA 活性降低,而 PAI 活性升高,说明该类患者纤溶系统活性普遍降低,抗纤溶系统活性升高使血流趋向凝滞^[8]。对 IgAN PA 活性与 PAI-1 研究较少,有研究发现,IgAN 与健康人比较 u-PA 活性下降,

伴 SCr 增高、肾小管间质病变严重、肾小动脉病变较重或大量蛋白管型形成者 u-PA 活性下降更为明显^[9], IgAN 伴肾功能不全者 u-PA 活性下降^[10]。本研究初步观察了 IgAN 患者 PA 与 PAI-1 活性的变化,并以 12 名健康自愿者的血浆及 24 h 尿为对照,发现 IgAN 患者与健康人比较,t-PA 和 u-PA 水平均明显降低($P < 0.01$);但血瘀证组与非血瘀证组 t-PA 差异无显著性,而 u-PA 水平非血瘀证组明显高于血瘀证组($P < 0.05$);PAI-1 各组间差异均无显著性。说明 u-PA 降低似与中医血瘀证关系更为密切。

除了某些临床与实验室指标外,肾脏的组织病理改变无疑更能揭示疾病的本质。肾小球疾病病理改变如血管袢僵直、皱缩、玻璃样变;血管壁纤维蛋白样物沉积;细胞增生,足突肿胀、变形;肾小球纤维化、硬化均可归于“内结为血瘀”的内涵之中^[11],但哪些指标与血瘀证关系更为密切,未见研究报道。本研究结果显示,血瘀证与肾组织病理分级有关,血瘀证者肾脏病理改变较非血瘀证者为重;血瘀证组球性硬化、肾小管间质总积分、间质炎细胞浸润、间质纤维化、肾小管萎缩和血管积分均显著高于非血瘀证组;而肾小球总积分、系膜增殖程度与新月体积分与非血瘀证组比较差异无显著性。提示球性硬化、肾小管间质总积分、间质炎细胞浸润、间质纤维化、肾小管萎缩和血管积分均与血瘀证关系密切,其中又与肾小管间质病变关系更为密切。FRA 包括纤维蛋白、纤维蛋白原及其降解产物,FRA 沉积提示肾小球局部出现凝血、纤溶异常。本研究结果显示,血瘀证与肾组织局部 FRA 沉积的程度有关,血瘀证组 FRA 沉积程度强于非血瘀证组,提示肾组织 FRA 沉积可作为 IgAN 血瘀证微观证候之一。

总之,IgAN 血瘀证与现代医学临床及肾组织病理指标之间具有一定的相关性,中医宏观辨证存在一定的局限性。IgAN 血瘀证研究应积极运用现代医学的组织细胞学、分子生物学等研究手段,充分认识到肾脏组织学的变化,将传统中医辨证与现代医学的客观指标密切结合,“证”才能真正反映病情轻重和疾病的本质,血瘀证实质的研究应结合病种进行。

参 考 文 献

1 史大卓. 基因芯片技术与血瘀证和活血化瘀研究. 中国中西医结合杂志 2002;22(12):890.
Shi DZ. The study of blood stasis syndrome and activating blood circulation with gene-chip technology. Chin J Integr Tradit West Med 2002;22(12):890.
2 Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ. Renal disease—classifica-

tion and atlas of glomerular disease. 2nd ed. New York: Ikkagu-Shoin, 1995:4—5.
3 慢性肾炎辨证分型、诊断、疗效评定标准. 陕西中医 1988;9(1):封底.
The standard of differential type, diagnosis, curative effect of chronic glomerulonephritis. Shaanxi J Tradit Chin Med 1988;9(1):backcover.
4 血瘀证研究国际会议. 血瘀证诊断参考标准. 北京:学苑出版社,1990:281.
The International Conference of Blood Stasis Syndrome. The diagnosis standard of blood stasis syndrome. Beijing: Acadmey Press, 1990:281.
5 Lee SM, Rao VM, Franklin WA, et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. Human Pathol 1982;13(4):314—322.
6 Katafuchi R, Kiyoshi Y, Oh Y, et al. Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy: its usefulness and limitation. Clin Nephrol 1998;49(1):1—8.
7 余江毅,熊宁宁,余承惠. 慢性肾病瘀血与湿热病理的临床和实验研究. 辽宁中医杂志 1995;22(2):91—92.
Yu JY, Xiong NN, Yu CH. The clinical and experimental study of the pathology of blood stasis and Dampness-heat on chronic nephropathy. Liaoning J Tradit Chin Med 1995;22(2):91—92.
8 史载祥,杜金行. 血瘀证综合研究国际会议暨第四届全国活血化瘀研究学术会议纪要. 中国中西医结合杂志 1995;15(12):755—757.
Shi ZX, Du JH. The summary of international conference of blood stasis syndrome and the fourth activating blood circulation to dissipate blood stasis. Chin J Integr Tradit West Med 1995;15(12):755—757.
9 庄永泽,陈香美,师琐柱,等. IgA 肾病患者纤溶酶原激活物的变化及临床意义. 临床与实验病理学杂志 2002;18(5):506—510.
Zhuang YZ, Chen XM, Shi SZ, et al. The changes of plasminogen activators in patients with IgA nephropathy and their clinical significance. Chin J Clin Exp Pathol 2002;18(5):506—510.
10 Colucci M, Semeraro N, Montemurro P, et al. Urinary procoagulant and fibrinolytic activity in human glomerulonephritis. Relationship with renal function. Kidney Int 1991;39(6):1213—1217.
11 沈庆法主编. 中医临床肾脏病学. 上海:上海科学技术文献出版社,1997:52.
Shen QF, editor. Clinic nephropathy of traditional Chinese medicine. Shanghai: Shanghai Science and Technology Literature Publishers,1997:52.

(收稿:2005-04-01 修回:2005-05-09)