

水蛭素治疗肾脏病的研究进展*

刘俊鹤^① 李 洁^② 杨洪涛^{①△}

近年来,肾脏病的发病率逐年提高,慢性肾脏病为进行性进展疾病,随着肾小球滤过率下降,肾功能不可逆丧失导致代谢产物及毒物蓄积,引起以水、电解质、酸碱平衡失调,内分泌紊乱为主要表现的临床综合征,最终进展为终末期肾脏病,其病理特点为肾脏硬化,因此,如何有效缓解肾间质纤维化、肾小球硬化成为延缓肾脏病进展的关键。

祖国医学认为慢性肾脏病属于血瘀证范畴,以气虚为主,血瘀为标,活血化瘀一直是中医药治疗慢性肾脏病的基本法则。张琼等^[1]认为肾纤维化进展的实质是肾脏有形之“癥积”的形成过程,且认为瘀瘀互结为其病理基础。水蛭是活血化瘀的常用药,具有破血通经、逐瘀消癥的功效,主要用于治疗血瘀经闭、癥瘕痞块、跌打损伤等。现代药理研究证实^[2]水蛭具有抗凝血、抗血栓、抗炎、抗纤维化等作用。水蛭素是水蛭中具有代表性的活性物质,是迄今为止世界上发现的最安全有效的天然凝血酶抑制剂^[3]。

1 水蛭素的分类及来源

1.1 天然水蛭素 中华人民共和国药典记载,水蛭为水蛭科动物蚂蝗(*whitmania pigra whitman*)、水蛭(*hirudo nipponica whitman*)、柳叶蚂蝗(*whitmania acranulata whitman*)的干燥体。其中蚂蝗、柳叶蚂蝗称宽体金线蛭与尖细金线蛭,属于黄蛭科,而水蛭称为日本医蛭,属于医蛭科。水蛭中是否含有水蛭素及其含量的多寡成为衡量药用水蛭功效的一个重要标准^[4]。张彬等^[5]对 5 种水蛭抗凝活性的对比证实吸血水蛭(菲牛蛭和日本医蛭)的抗凝活性最高,非吸血水蛭(宽体金线蛭、光润金线蛭和尖细金线蛭)的抗凝活性较弱或无,其体内可能不含有水蛭素样物质。因此药用水蛭是提取水蛭素的主要来源,是医用吸血水蛭的主要品种。

1.2 重组水蛭素 重组水蛭素首次通过大肠杆菌菌株合成,随后于酵母等其他菌株中也成功表达了重组水蛭素。随着基因工程技术的不断进步,多种新型水蛭素相继问世,目前国际上应用于临床治疗的水蛭素衍生物有三种:比伐卢定、来匹卢定、地西卢定,三种均作为活血化瘀药物,用于血栓栓塞性疾病、硬化、纤维化性疾病等治疗。

2 药代动力学研究

水蛭素作为一种多肽物质,口服不易被吸收,其生物利用率为 85%~100%,皮下给药的吸收率为 100%;Robson 等^[6]研究表明水蛭素的药代动力学呈线性相关,与剂量成依赖性,与性别无关,在体内代谢依赖于肾功能,大约有 20% 的药物的经肾脏清除,剩余药物在细胞内经蛋白水解;姜素云等^[7]运用分光光度法证实水蛭素在大鼠体内代谢后约有 23% 的凝血酶活

性物质从尿中排泄;江欣等^[8]运用同位素追踪法测定大约有 23.52% 的重组水蛭素从尿液中排泄, (6.20 ± 2.05)% 从粪便排出,证实水蛭素主要以原型和代谢物的形式通过肾脏代谢经尿液排泄;并通过组织分布实验发现水蛭素在肾脏、血浆分布最多,脑中无分布。这为水蛭素应用于肾脏病的治疗提供了血药浓度基础。

3 药理毒理

3.1 药理作用 现代药理研究表明^[9]水蛭素抗凝、抗血栓作用是通过直接抑制凝血酶的活性来完成的,不依赖辅助因子,而且不与血浆白蛋白相结合;其次,水蛭素能够减少肾小球内纤维蛋白相关抗原沉积,减轻肾小球系膜细胞增殖和肾小球硬化,减轻蛋白尿和低蛋白血症,纠正高三酰甘油血症,改善肾功能。由此可见,水蛭素的药理作用与水蛭基本一致,这就为其在肾脏病中的应用奠定了药理基础。此外,水蛭素还具有抗肿瘤作用^[10]、抗炎症的作用。

3.2 毒理研究 苏承武^[11]采用抗凝血酶活性测定法证实水蛭素无论内服或外用均无致病菌、微生物及重金属不超标,对动物和人体无毒副作用;Tsu 等^[12]在 135 例肝素诱导的血小板减少症患者接受比伐卢定治疗的回顾性观察中发现肾衰竭的患者(Cr: 30~60 和 <30 ml/min)应当减少比伐卢定的使用剂量(0.08 和 0.05 mg·kg⁻¹·h⁻¹),接受血液透析的患者(IHD, SLEDD, CRRT)可以接受略高的剂量(0.07, 0.09 和 0.07 mg·kg⁻¹·h⁻¹);Zhang 等^[13]对比伐卢定进行药代、药效及安全性的观察发现序贯给予静脉推注 0.75 mg/kg 和静脉滴注 1.75 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 的比伐卢定 4 h 后,比伐卢定浓度保持在 5 000~5 500 mg/L,其血药浓度满足临床应用水蛭素的抗凝治疗。综上所述,水蛭素的药效和安全性是能够满足临床要求的,其广泛应用于肾病的治疗亦是安全有效的。

4 临床应用

4.1 基础研究 肾小球细胞增殖,炎细胞浸润,炎症介质释放,细胞外基质(ECM)沉积都会导致肾小球硬化、肾小管-间质纤维化,最终导致不可逆的肾衰竭。慢性肾脏病肾功能损害的形成机制多为细胞外基质产生增多、降解减少所致^[14]。

汪广洋等^[15]研究表明水蛭素可以通过下调经 LPS 诱导系膜细胞增殖后 NF-κB、MMP-2、mRNA 的表达水平,起到抑制大鼠系膜细胞增殖的作用,延缓肾脏病进展;鲁盈等^[16]研究表明水蛭素通过抑制 OX-LDL 诱导活化巨噬细胞导致的系膜细胞 TGF-β 和 FNmRNA 的表达来抑制病理条件下的硬化因子和细胞外基质,干预肾小球硬化的过程;何敏等^[17]证实水蛭素可能通过下调 TGF-β₁ 和 α-SMA 的表达,减少促纤维化生长

* 本课题为国家自然科学基金资助项目(No. 81173242)

① 天津中医药大学第一附属医院肾内科(天津 300073)

△ 通讯作者

因子及成纤维细胞的增殖、活化、表型转化,从而防治肾间质纤维化;杨洪涛等^[18]证实通过抑制促纤维化因子 TGF- β_1 和调高抗纤维化因子 HGF、BMP-7 的表达,能抑制腹膜纤维化的发生,改善腹膜透析效能。基于上述理论基础,采用中西医结合方法通过口服益气养血、活血解毒方剂扶肾颗粒配合腹腔给予水蛭素,来预防或治疗腹膜透析相关性腹膜纤维化及其他并发症应当具有广阔的临床实践前景。

4.2 临床研究进展 慢性肾脏病过程中炎症、蛋白尿、脂质代谢失调、肾小球内凝血加速了肾病进展,这些因素既是致病原因又是病理产物,影响患者预后。因此,控制和消除这些因素是治疗慢性肾脏病的一贯宗旨。

李开龙等^[19]通过对水蛭素治疗特发性膜性肾病的回顾性分析的结果发现:应用水蛭素治疗 2 月、4 月、6 月后,患者 24 h 尿蛋白定量、血浆黏度、纤维蛋白原、胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白等指标均显著下降;血浆白蛋白和高密度脂蛋白显著升高,血肌酐和血红蛋白在绝对数值上也有下降;且副作用较少;朱芸芸等^[20]认为水蛭素通过抗凝、对炎性介质的拮抗和调节脂质代谢等多种机制减轻蛋白尿的产生,延缓肾脏病进展;李莹等^[21]经临床研究表明水蛭素具有降低尿中微量白蛋白、改善高凝状态的作用并认为水蛭素能提高胰岛素的敏感性,保护血管内皮功能,对糖尿病肾病和高血压肾病患者的肾脏有保护作用。

4.3 血液净化治疗 廖宇捷等^[22]认为水蛭素可以作为肝素诱导的血小板减少症(HIT)患者抗凝治疗的一线选择,其不与 HIT 抗体发生交叉反应,在 CRRT 中水蛭素可以连续或间断输入;李开龙等^[23]通过对水蛭素保护自体动静脉瘘的临床观察发现:动静脉瘘术后 6 月水蛭素组的 APTT 较阿司匹林组和对照组显著延长($P < 0.05$),而水蛭素组的内瘘失功率却显著低于阿司匹林组和对照组($P < 0.01$),水蛭素组的平均 GFR 显著高于其他两组,证实水蛭素对自体动静脉瘘具有较好的保护作用,且对残余肾功能亦有保护作用;王卫松等^[24]经临床研究也证实水蛭素对尿毒症患者动静脉瘘具有较好的保护作用。

5 问题与展望

如何延缓慢性肾脏病的进展已经成为国际肾脏病研究的重要方向,寻找一种有效延缓肾小球硬化、肾间质纤维化的新药并探讨其作用机制成为治疗慢性肾脏病的关键环节,而水蛭素作为一种中药提取产物,其强大的抗凝血、抗血栓形成作用已经得到关注,并已经成为国内外学者的研究热点。相信,随着对水蛭素的研究越来越深入和水蛭素重组技术的不断成熟,水蛭素及其衍生物必将在肾脏病领域获得长足发展。

参 考 文 献

1. 张琼,陈定国.基于肾内微瘤理论探讨中医抗肾纤维化策略.四川中医 2014,32(12):24-25.
2. 袁红霞,张莉芹.水蛭药用成分及主要药理功效研究进展.甘肃医药 2013,32(4):270-273.
3. 刘国庆,袁建喜.水蛭素治疗脑出血疗效观察.中外医学研究 2013,11(2):138-139.
4. 张卫,张瑞贤.中药水蛭品种考证及资源可持续利用发展探讨.中国中药杂志 2013,38(6):914-918.

5. 张彬,汪波.几种水蛭抗凝血物质提取及活性分析.中山大学学报:自然科学版 2012,51(4):92-96.
6. Robson R,White H,Aylward P,et al. Bivalirudin pharmacokinetics and pharmacodynamics: effect of renal function, dose, and gender. Clin Pharmacol Ther 2002,71(6):433-439.
7. 姜素云,矫建.大鼠尿中的重组水蛭素分光光度法的研究.光谱学与光谱分析 2013,33(5):1327-1330.
8. 江欣,廖建民.重组水蛭素 III 滴眼液的组织分布和排泄研究.药物生物技术 2012,19(4):338-342.
9. 柴栋,王睿.比伐卢定序贯给药在中国健康受试者中的药代、药效及安全性研究.中国临床药理学与治疗学 2014,19(7):785-788.
10. 崔美月,王兴福.水蛭素活性因子抗癌作用的实验研究.中国医药导报 2014,11(2):8-10.
11. 苏承武,周维官.天然水蛭素冻干粉实验结果的分析.蛇志,2010,22(4):336-338.
12. Tsu LV,Dager WE. Bivalirudin dosing adjustments for reduced renal function with or without hemodialysis in the management of heparin-induced thrombocytopenia. Ann Pharmacother, 2011,45(10):1185-1192.
13. Zhang D,Wang Z. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single doses of bivalirudin in healthy chinese subjects. Biol Pharm Bull 2011,34(12):1841-1848.
14. 王水华,陈帮明.排毒保肾丸对 5/6 肾切除大鼠肾纤维化的影响.中国中西医结合杂志 2015,35(1):81-87.
15. 汪广洋,任现志,黄茂.水蛭及其配方含药血清对大鼠肾小球系膜细胞 NF- κ B、MMP-2、Fas、FasL mRNA 表达的影响.中医杂志 2015,5(1):59-62.
16. 鲁盈,杨汝春. OX-LDL 诱导活化的巨噬细胞对肾小球系膜 TGF- β 与 Fn 基因表达的影响及水蛭素的干预作用.中国中西医结合肾病杂志 2007,8(11):631-633.
17. 何敏,徐再春.重组水蛭素对 UUO 大鼠肾间质纤维化影响及机制研究.江西中医药 2013,44(9):56-58.
18. 杨洪涛,张建鹏.扶肾颗粒对腹膜透析相关腹膜纤维化影响及其作用机制的实验研究.中国中西医结合肾病杂志,2012,13(6):482-486.
19. 李开龙,何亚妮.水蛭素治疗特发性膜性肾病的回顾性分析.中国中西医结合肾病杂志 2007,8(7):417-418.
20. 朱芸芸,陈钦.水蛭素对特发性膜性肾病足细胞 nephrin 的影响.中华中医药学刊 2013,31(7):1635-1637.
21. 李莹,崔丽.水蛭素药物治疗尿微量白蛋白为主要表现的糖尿病肾病和高血压肾病的临床研究.临床合理用药,2010,3(22):6-7.
22. 廖宇捷,张凌.连续性肾脏替代治疗抗凝剂的应用.西部医学 2011,23(2):389-391.
23. 李开龙,何亚妮.水蛭素保护自体动静脉内瘘的临床观察.第十一届全国中西医结合肾脏病学术会议论文汇编 2010,370-371.
24. 王卫松,周忠海.脉血康胶囊在动静脉内瘘成形术后的应用.中国中医药现代远程教育 2012,10(6):22-22.

(收稿:2015-08-06 修回:2015-09-27)