doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2018.02.019

水蛭及其有效成分治疗糖尿病肾脏病的研究进展

张子力 董慧[△]

华中科技大学同济医学院附属同济医院, 武汉 430030

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病常见的并发症,是目前引起终末期肾病(ESRD)的重要原因;在美国、欧洲、日本等发达国家,约40%ESRD患者来自于DKD,目前我国DKD导致ESRD的比重日益增加,糖尿病于10~19年后死于肾衰竭者占53%^[1]。DKD主要表现为尿中白蛋白持续升高和(或)肾小球滤过率(GFR)进行性下降,其呈进行性发展,早期多无明显症状,表现为微量蛋白尿,而一旦出现显性蛋白尿则提示病情已进入中晚期,最终进展为终末期肾功能衰竭。目前,DKD的西医治疗以改善生活方式、控制血糖、血压、血脂等为主,尚未发现能够完全阻断DKD进展的有效措施^[2]。DKD属中医“消渴病肾病”的范畴,活血化瘀中药水蛭及其有效成分在治疗DKD中具有良好疗效,现综述如下。

1 活血化瘀中药水蛭及其有效成分

水蛭味咸、苦,性平,有小毒,归肝经,具有破血、逐瘀、通经的作用,为破血逐瘀之良药。《神农本草经》言:“主逐恶血,瘀血,月闭,破血瘕积聚,无子,利水道。”《本草纲目》载水蛭:“咸走血,苦胜血。水蛭之咸苦,以除蓄血,乃肝经血分药,故能通肝经聚血。”医圣·张仲景用其祛邪扶正,药用水蛭治疗“瘀血”“水结”之症,显示了其独特的疗效。后世张锡纯赞此药:“存瘀血而不伤新血,纯系水之精华生成”“凡破血之药,多伤气分,惟水蛭味咸专入血分,于气分毫无损害,而瘀血默消于无形,真良药也。”胡筱娟等^[3]认为糖尿病凡有瘀血征象、甚或无明显瘀血表现时均可酌情选用水蛭,只要运用得当,疗效甚佳。全小林教授治疗各期DKD时水蛭的用药频次最高^[4]。金智生教授在治疗DKD时尤喜用水蛭^[5]。

水蛭主要成分为蛋白质,还含有10多种氨基酸及微量元素,其中包括人体的8种必需氨基酸及Zn、Mn、Cu、Cr等,在不同种类水蛭中分离出其他大分子成分还有水蛭素和溶纤素等。近年来对水蛭活血成

分的研究^[6]表明,水蛭素是已知的最强的凝血酶抑制剂,具有高度特异性及选择性,其存在于水蛭新鲜唾液中,干燥及室温条件下活性稳定。水蛭素可降低蛋白尿,改善肾功能,降低血脂,具有抗凝、抗血栓形成、改变血液流变性、抗炎、抗增殖和抗纤维化等多种药理活性。目前临床多用水蛭水煎剂、水蛭粉胶囊剂、水蛭注射液、水蛭素及重组水蛭素等。

2 DKD的发病机制

DKD的发病机制非常复杂,至今尚未明确。大多数学者认为,DKD的发病机制主要与糖代谢异常、脂代谢异常、氧化应激、血液流变学异常、炎症作用等有关。

糖尿病及其并发症都是由于胰岛素绝对或相对不足及高血糖所致。葡萄糖自身氧化,及高血糖导致的糖基化终产物(AGEs)沉积、多元醇通路激活、蛋白酶C激活均可产生大量活性氧簇(ROS),增加血管通透性,破坏足细胞,减少细胞外基质降解^[7]。脂质过氧化产物能够导致细胞损伤,并参与血管舒缩异常的发生。血液流变学异常体现在全血低切还原黏度增加、红细胞变形性降低、纤维蛋白原增加、血液呈高凝状态、血液流速减慢和微血栓的形成^[8]。此外,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、TGF- β 1、单核趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-1(IL-1)等各种炎症因子的释放增加,可以促进炎症巨细胞的浸润,导致肾小球基底膜基质增多以及肾小管间质纤维化,最终加速肾小球的硬化^[9-10]。

3 DKD的病因病机及其与血瘀的关系

糖尿病属中医“消渴病”范畴,现代医家吕仁和教授^[11]首次主张把DKD称为“消渴病肾病”。《金匱要略》中有论述:“病者如热状烦满,口干燥而渴,其脉反无热,此为阴状,是瘀血也,当下之”。唐容川《血证论》曰:“瘀血在里,则口渴”。这些都说明了瘀血与消渴有着密切关系。1978年祝谌予^[12]首次明确提出糖尿病瘀血理论。DKD是糖尿病最主要的并发症,本虚

[△]通信作者, Corresponding author, E-mail: tjhdonghui@163.com

而标实,消渴病阴虚燥热,日久不愈,脾不固精,精微渗漏,伤阴耗气,而致气阴两虚、肾气不固。DKD 血瘀证形成以气阴两虚、精气亏耗终致阴阳两虚为本,燥热内生、水湿潴留、湿浊内蕴、瘀阻肾络、血滞脉内为标,气虚则载血无力,阴虚则脉道失于润泽,阳虚则血脉失于温煦,如此均可导致血瘀^[13]。刘宝厚教授^[14]认为血瘀贯穿肾小球疾病始终,提出“瘀血不去,肾气难复”的辩证思维。血瘀即 DKD 的主要病机,治疗应以活血化瘀为主要原则。

4 水蛭及其有效成分治疗 DKD 的机制

4.1 保护足细胞

足细胞是肾小球滤过屏障的重要组成部分,在维持肾脏正常的滤过功能和减少蛋白尿中具有关键意义。大多数 DKD 早期即有微量蛋白尿,控制尿蛋白是 DKD,特别是早期 DKD 的重要治疗目标。DKD 患者血液呈以凝血酶生成增加为主要表现的高凝状态,尿液中的凝血酶水平也显著升高。高水平的凝血因子和低水平的抗凝物质是导致这种高凝状态的主要因素^[15]。晚期糖基化终产物可诱导细胞内氧化应激,导致内皮细胞组织因子表达增高^[16]。同时,蛋白尿可导致血浆中抗凝物质(如抗凝血酶、蛋白酶 S、蛋白酶 C)的丢失和低蛋白血症,前者使凝血酶的抑制减少,后者将刺激肝脏合成更多的促凝因子^[17]。这些改变的综合效应使患者的凝血水平整体提升,血液呈高凝状态,尿中凝血酶水平也升高。

研究^[18]表明,凝血酶可以通过蛋白酶活化受体(PARs)介导足细胞损伤,其中 PAR-4、PAR-1 介导大鼠足细胞损伤,PAR-3、PAR-4 介导人足细胞损伤。足细胞 PARs 活化后导致:①钙内流显著增加,胞内钙依赖的转导信号的紊乱,正常细胞骨架结构的改变,足细胞足突的丢失^[19];②细胞外信号调节激酶(VASP)的磷酸化,足细胞的运动亢进、迁移增加^[20];③细胞外信号调节激酶(ERK1/2)激活导致细胞凋亡以及足细胞向系膜细胞的转化(EMT),最终引起足细胞的丢失^[21]。水蛭素可直接抑制凝血酶活性,阻断凝血酶诱导的足细胞损伤,减轻蛋白尿症状,从而减轻炎症反应和纤维化。Sharma 等^[18]通过实验表明水蛭素可显著降低嘌呤霉素大鼠肾病模型的蛋白尿水平。Cunningham 等^[22]表明水蛭素可以降低大鼠肾小球损伤,T 细胞浸润和纤维化。李美子等^[23]通过水蛭地龙注射液静脉滴注治疗 DKD 患者 86 例表明,早期经过疏血通治疗 4 周后,DKD 患者 24 小时尿蛋白排出量改善明显。傅晓骏等^[24]研究发现经黄芪水蛭制剂煎

液灌胃治疗 2 个月后,大鼠的尿微量蛋白、24 h 尿蛋白定量、尿视黄醇结合蛋白均显著下降,低于模型组。李琳等^[25]通过水蛭粉混悬液灌胃干预 DKD 大鼠 8 周后发现肾重指数较模型组下降,尿微量白蛋白下降。

4.2 抗内皮系统功能紊乱

内皮素是已知最强的缩血管物质,被证实能通过收缩血管、促进炎症反应、激活氧化应激、增加血管剪切力等机制参与 DKD 的进展,而这些因素又反过来促进内皮素的分泌,形成恶性循环,从而引起肾小球硬化和系膜基质增殖及足细胞减少,进而损伤肾脏^[26]。

顾江萍等^[27]研究 DKD 时发现水蛭水煎液灌胃治疗组血浆内皮素-1(ET-1)水平、肾组织局部 ET-1 的蛋白表达,肾损伤程度均明显减轻,推测水蛭水煎液通过降低血浆 ET-1 水平及肾组织局部 ET-1 的蛋白表达来减轻肾损伤。王朝等^[28]通过水蛭胶胶囊配合西药治疗 100 例尿微量白蛋白阳性的 DKD 患者发现,加入治疗组患者晨尿微量白蛋白、尿 ET-1 和尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶/肌酐比值明显低于对照组,说明水蛭能够有效降低 DKD 患者尿微量白蛋白,提高肾内皮滤过功能,对 DKD 患者内皮功能有很好的改善作用。

4.3 调节脂质代谢紊乱、抗氧化应激

糖尿病患者普遍存在脂代谢异常,其血脂异常常表现为三酰甘油(TG)水平升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平下降,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高。毛红等^[29]研究血脂与 DKD 相关性,发现病人存在明显的脂代谢异常,并且高血脂促进糖尿病的发生发展。脂代谢异常可导致活性氧簇(ROS)生成增加,破坏生物大分子,晚期产生氧化蛋白产物(AOPPs)、脂质过氧化终产物(ALEs)和 AGEs^[30]。肾小球中 AEGs 可激活 RAGE 信号使细胞外基质合成增加,促炎因子如 TGF-β、TNF、IL-1β 的释放增加^[31-32]。证明 AOPPs 可刺激过氧化物的产生,导致足细胞凋亡^[33]。肾小球内脂质沉积还可引起单核细胞浸润,促使基底膜增厚,系膜增生。

朱良争等^[34]运用通瘀灵片(大黄、桃仁、水蛭)治疗糖尿病伴高脂血症 50 例,治疗 3 个月后患者胆固醇(TC)、β-脂蛋白和 TG 均有显著下降。史伟等^[35]使用水蛭注射液治疗 DKD 患者 55 例并与常规治疗的 55 例作对照,发现与常规治疗组相比,水蛭注射液治疗组 TC、TG 显著降低,并有 HDL-C 轻度升高。王宏涛等^[36]研究水蛭乙醇提取物对实验性高脂血症大鼠血脂和一氧化氮(NO)及其合酶的影响,发现水蛭乙醇

提取物能明显降低大鼠血浆体 TC、TG、LDL-C、NO 浓度,调节高脂血症大鼠血脂代谢及纠正 NO 代谢紊乱。杨洪雁^[37]观察水蛭对实验性血瘀证家兔血脂代谢及其相关基因表达的影响,得知水蛭能显著降低血清中 TC、TG、LDL-C 水平,显著上调血瘀证家兔肝脏中 LDL-R 基因、载脂蛋白 E(ApoE)基因的表达,进而推测水蛭及其有效成分通过调节脂代谢,降低氧化应激,延缓 DKD 进展。

4.4 改善血液流变学

胡宝峰等^[38]观察水蛭胶囊对 104 例不同时期 DKD 患者的血液流变学影响,血液流变学指标中体外血栓干重与长度,全血黏度高切、低切、血浆黏度高切、纤维蛋白原、TC、TG、HDL-C 较治疗前差异有统计学意义,提示水蛭胶囊对 DKD 患者血液流变学总体有显著影响。史伟等^[35]的研究还发现,与常规治疗组相比,水蛭注射液治疗组全血比黏度高切变速率、全血比黏度低切变速率、血浆比黏度显著降低。

4.5 抗肾脏纤维化

DKD 患者肾脏纤维化的进展将最终导致不可逆的终末期肾病(ESRD),发生肾衰竭。其纤维化过程涉及多种细胞因子及炎症反应和异常凝血等过程。近年来研究^[39]表明,TGF- β 在 DKD 发病机制中占有重要地位,它能直接引起肾脏多种细胞肥大、ECM 过度积聚、肾小球硬化、肾间质纤维化等 DKD 特征性病理改变。

许庆友^[40]采用大鼠单侧输尿管结扎动物模型导致肾间质纤维化,通过对水蛭抗纤维化的研究发现,水蛭可抑制梗阻性肾病实验动物肾组织 TGF- β 1 及 IV 型胶原的表达,从而抑制肾间质纤维化的进展。鲁盈等^[41]研究水蛭素可显著抑制 OX-LDL 诱导活化巨噬细胞导致的系膜细胞 TGF- β 和纤维连接蛋白(FN) mRNA 表达上调,提示水蛭素可能通过抑制系膜细胞 TGF- β 和 FN 的过度表达而抑制肾小球硬化的发生。王广洋等^[42]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- κ B、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。王敏等^[43]通过体外研究认为凝血酶是肾小球内凝血过程的关键酶,且促进系膜增殖和促进系膜细胞表达 ICAM-1,在基因转录和(或)蛋白质修饰水平调节人肾小球系膜细胞增生和基质增加,并参与肾小球重构及炎症性损伤。而水蛭素可以特异地阻断凝血酶的这些作用。傅晓骏等^[24]认为 IV 型胶原的合成和分泌增多及降解减少是许多肾脏疾病发展、ECM 积聚、终至肾小球硬化和肾间质纤维化的主要原因或

重要参与因素之一,在 DKD 发病机制中 ECM 中的 FN 异常增多也起着重要作用;同时 IL-1 β 能诱导与 TNF- α 相似的生理和代谢改变,且能与 TNF- α 产生相互协同作用引起血管扩张和白细胞介导的组织坏死,从而导致器官衰竭。其通过大鼠实验发现,与模型组比较,黄芪水蛭制剂煎液灌胃组的 IV 型胶原、FN 在肾组织中的表达均明显减弱,血清 IL-1 β 水平也明显低于模型组。

5 水蛭毒副作用研究

历代医家认为水蛭“有小毒”,同时中药注射剂的安全问题也引起广泛争议。目前临床使用的水蛭制剂包括水蛭注射液、水蛭煎剂、水蛭粉胶囊剂等,保证安全的前提下充分发挥其疗效无疑具有重要意义。史伟等^[44]观察了 57 例 DKD 患者水蛭注射液治疗前后的血常规、肝功能、心电图等均未发现毒副作用。另又进行了急性毒性实验,小鼠对水蛭注射液的最大耐受量测定为成人用量的 133 倍,未见毒性作用,可见在合理剂量及使用方式下,水蛭的毒性不会对人体造成伤害。宋宝鹏等^[45]给予小鼠相当于成人 3 g/d 的 200 倍的剂量灌胃 1 周,与对照组相比,小鼠活动、粪便、毛色正常,无死亡,并估算出以临床水蛭成人量 3~10 g/d 计,其安全倍数为 1656~500 倍。

李莹等^[46]采用口服及静脉滴注的方式研究水蛭素对 DKD 患者疗效时,发现静脉滴注起效更迅捷,而长期口服更易维持其效果。因水蛭素在干燥及室温条件下结构稳定,故水蛭生用效果更好。仝小林教授^[4]运用水蛭时打粉冲服,对比水蛭入煎剂,减少了对有效成分的破坏且利于有效成分的吸收。颜德馨经验用方中使用水蛭,均以生水蛭粉吞服法,生用乃取水蛭破血逐瘀之力,若经加热炮制,其功效大减,几无破血逐瘀之力^[47]。张锡纯亦指出:“此品纯系水之精华生成,故最宜生用,甚忌火炙”。临床用药时将水蛭粉入胶囊服用或更加安全,既保留疗效又除其腥。

6 小结

早期诊断、预防与延缓 DKD 的发生与发展,对提高糖尿病患者存活率,改善其生活质量具有重要意义。从临床治疗和研究上看,DKD“从瘀论治”普遍被大家认同并具有良好疗效。其中水蛭作为活血化瘀虫类药应用广泛效果显著,其通过保护足细胞,改善内皮功能,降血脂抗氧化应激,改善血液流变学及抗纤维化等多个方面对 DKD 起防治作用。最后,深入开展对 DKD 病因病机的研究,以水蛭联合其他中药

对 DKD 进行合理辨证论治等方面还需要不断努力, 以充分发挥中医药优势。

参 考 文 献

[1] 张路霞, 王海燕. 从流行病学的角度探讨我国糖尿病肾病的发病趋势及对策[J]. 中华内科杂志[J]. 2010, 49(9): 804-805.

[2] 胡仁明. 糖尿病肾脏病变的诊断和治疗[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(3): 36-38.

[3] 胡筱娟, 姬爱青, 沈璐. 糖尿病肾病与血瘀的相关性探讨[J]. 陕西中医, 2009, 30(4): 447-448.

[4] 周强, 仝小林, 赵锡艳, 等. 仝小林教授治疗糖尿病肾病门诊病历数据挖掘[J]. 中医药信息, 2013, 30(1): 37-41.

[5] 郑丽红, 王海强, 金智生. 金智生治疗糖尿病肾病经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(12): 109-110.

[6] 王蒙蒙, 杨永波. 水蛭的化学成分及药理作用[J]. 黑龙江中医药, 2008, 4(2): 47-48.

[7] 郑美玲, 樊均明. 氧化应激对糖尿病肾病时细胞、细胞外基质及血管通透性的影响机制[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(25): 4988-4991.

[8] 刘洪. 糖尿病肾病血液流变学的研究[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(24): 3696-3698.

[9] DURAN-SALGADO MB, RUBIO-GUERRA AF. Diabetic nephropathy and inflammation[J]. World J Diabetes, 2014, 5(3): 393-398.

[10] 张巍, 于为民, 任小军. 糖尿病肾病的炎症反应[J]. 中国现代医生, 2014, 52(9): 157-160.

[11] 吕仁和. 糖尿病及其并发症中西医诊治学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 328.

[12] 祝湛予. 用活血化瘀法为主治疗糖尿病病例报告[J]. 新医药学杂志, 1978(5): 8-9.

[13] 李文红. 活血化瘀法在糖尿病肾病治疗中的重要作用[J]. 实用中医内科杂志, 2005, 19(1): 80.

[14] 许筠. 刘宝厚教授论治肾病临证经验摘萃[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(4): 285-287.

[15] KIM HK, KIM JE, PARK SH, et al. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications[J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(3): 365-9.

[16] BIERHAUS A, ILLMER T, KASPER M, et al. Advanced glycation end product(AGE)-mediated induction of tissue factor in cultured endothelial cells is dependent on RAGE[J]. Circulation, 1997, 96(7): 2262-2271.

[17] LOSCALZO J. Venous Thrombosis in the Nephrotic Syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(10): 956-958.

[18] SHARMA R, WALLER AP, AGRAWAL S, et al. Thrombin-induced podocyte injury is protease-activated receptor dependent[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 12(9): 2618-2630.

[19] GUAN Y, NAKANO D, ZHANG Y, et al. A protease-activated receptor-1 antagonist protects against podocyte injury in a mouse model of nephropathy[J]. J Pharmacol Sci, 2017, 135(2): 81-88.

[20] HARRIS JJ, MCCARTHY HJ, NI L, et al. Active proteases in nephrotic plasma lead to a podocin dependent phosphorylation of VASP in podocytes via protease activated receptor-1[J]. J Pathol, 2013, 229(5): 660-671.

[21] NAVANDAR M, GARDING A, SAHU SK, et al. ERK signalling modulates epigenome to drive epithelial to mesenchymal transition[J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 29269-29281.

[22] CUNNINGHAM MA, RONDEAU E, CHEN X, et al. Protease-activated receptor 1 mediates thrombin-dependent, cell-mediated renal inflammation in crescentic glomerulonephritis[J]. J Exp Med, 2000, 191(3): 455-462.

[23] 李美子, 陈正爱. 疏血通治疗糖尿病肾病 86 例[J]. 临床荟萃, 2006, 21(14): 1050-1051.

[24] 傅晓骏, 熊荣兵. 黄芪水蛭制剂对糖尿病肾病大鼠肾组织中 C-IV、FN 及 IL-1 β 表达的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(2): 305-308.

[25] 李琳, 邓晓明, 王淑玲. 水蛭对糖尿病肾病大鼠尿白蛋白影响的机制研究[J]. 四川中医, 2012, 30(9): 48-49.

[26] LENOIR O, MILON M, VIRSOLVY A, et al. Direct action of endothelin-1 on podocytes promotes diabetic glomerulosclerosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(5): 1050-1062.

[27] 顾江萍, 赵玲, 栗德林. 水蛭对糖尿病肾病大鼠内皮素-1 水平的影响[J]. 中成药, 2007, 29(10): 1421-1424.

[28] 王朝, 蒋莉莉, 施莉莉, 等. 水蛭配合西药治疗糖尿病肾病及对尿微量白蛋白和内皮功能的影响[J]. 陕西中医, 2014, 35(10): 1036-1038.

[29] 毛红, 赵焜, 李娜, 等. 血脂与糖尿病肾病相关性的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2005, 29(4): 235-236.

[30] RUTLEDGE JC, NG KF, AUNG HH, et al. Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2010, 6(6): 361-370.

[31] ROSARIO RF, PRABHAKAR S. Lipids and diabetic nephropathy[J]. Curr Diab Rep, 2006, 6(6): 455-462.

[32] FORBES JM, COOPER ME, OLDFIELD MD, et al. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 4(3): 254-258.

[33] ZHOU LL, HOU FF, WANG GB, et al. Accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NADPH-dependent mechanisms[J]. Kidney Int, 2009, 76(11): 1148-1160.

[34] 朱良争. 通瘀灵治疗糖尿病高血脂症的临床和实验研究[J]. 中医杂志, 1991(12):23-25.

[35] 史伟, 刘春红, 吴金玉. 水蛭注射液对糖尿病肾病患者脂质异常及高凝状态的影响——附常规治疗 55 例对照[J]. 浙江中医杂志, 2002, 37(6):267-268.

[36] 王宏涛, 李春志, 肖顺林, 等. 水蛭乙醇提取物对大鼠血脂和一氧化氮及其合酶影响[J]. 2008, 10(5):24-26.

[37] 杨洪雁, 张香东, 刘可园, 等. 水蛭对血瘀证家兔血脂代谢及相关基因表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(9):959-963.

[38] 胡宝峰, 孟令双, 黄明, 等. 水蛭胶囊对糖尿病肾病血流变学尿蛋白的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(3):238.

[39] 赵敬. 糖肾平对 DKD 大鼠肾脏保护作用及 TGF- β 1-Smad2/3-ILK 信号转导通路影响的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

[40] 许庆友. 活血化瘀中药抗肾间质纤维化的实验及临床研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2002.

[41] 鲁盈, 杨汝春, 朱晓玲, 等. OX-LDL 诱导活化的巨噬细胞对肾小球系膜细胞 TGF- β 与 Fn 基因表达的影响及水蛭素的干预作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(11):631-633.

[42] 王广洋, 任现志. 黄芪、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[J]. 中医杂志, 2015, 5(1):59-62.

[43] 王敏, 崔连群, 王晓军, 等. 水蛭素对凝血酶诱导血管内皮细胞与中性粒细胞表达黏附分子的影响[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(8):989-992.

[44] 史伟, 唐爱华, 吴金玉, 等. 水蛭注射液治疗糖尿病肾病 57 例疗效观察[J]. 陕西中医, 2007, 38(4):39-40.

[45] 宋宝鹏, 赵慧敏, 王志光, 等. 论中药水蛭生用[J]. 中草药, 1996, 27(4):249-250.

[46] 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[J]. 临床合理用药, 2010, 3(22):6-7.

[47] 胡泉林, 周晓燕. 运用水蛭妙得真谛——颜德馨临床用药经验[J]. 上海中医药杂志, 1985(10):32-33.

(收稿日期:2018-03-30)

(上接第 105 页)

[27] 王雅琪, 刘蕊洁, 刘旭光, 等. 益肾安胎汤对早期先兆流产患者血清孕酮、 β -HCG 和 PRL 的影响[J]. 解放军医药杂志. 2017, 29(9):9-12.

[28] 潘艳秋, 丁超. 寿胎丸合胎元饮加减治疗早期先兆流产合并宫腔血肿临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健. 2017, 32(21):5429-5431.

[29] 胡芸, 周元成. 补肾益气化瘀法治疗多囊卵巢综合征先兆流产的效果研究[J]. 现代中西医结合杂志. 2017, 26(5):518-519.

(收稿日期:2018-02-22)

欢迎订阅 欢迎投稿