

昆明山海棠治疗慢性肾炎的临床 及实验研究

上海第二医学院肾病研究室 陈梅芳 张庆怡 姚建[△] 吴志英 沈蓉

上海第二医学院电镜室 王翔羽 张蕙芯 朱建国

上海第二医学院附属第三人民医院病理科 郑忠华 陈艳妆

昆明山海棠 (*Tripterygium hypoglaucum* (Lévl. Hutch) 系卫茅科雷公藤属植物, 是云南省民间常用药之一, 具有祛风除湿、舒筋活络、清热解毒之功效。1975年上海和云南相继用昆明山海棠治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等与免疫有关的疾病, 发现具有显著的疗效⁽¹⁾。近年来, 有人用于治疗慢性肾炎, 发现它对于减少慢性肾炎病人尿蛋白具有较好的作用⁽²⁾。我院于1980年7月起采用昆明山海棠治疗慢性肾炎, 证实了上述的作用。本文就我们应用昆明山海棠治疗的50例慢性肾炎的临床疗效进行综合分析, 同时结合实验室的研究, 对其作用机理进行初步探讨。

材料和方法

一、临床研究

1. 病例选择: 选择尿蛋白持续在+++~++++的肾炎病人50例, 其中慢性肾炎肾病性23例, 普通型24例, 高血压型2例, 紫癜性肾炎1例 (表现为肾病综合征)。50例病人中男31例, 女19例; 年龄最大57岁, 最小13岁, 平均35岁; 病程大多数在1~8年之间, 最长16年。50例中有24例为曾经接受过激素和/或免疫抑制剂治疗无效者。

2. 治疗方法: 所有病人均口服昆明山海棠片 (上海第二制药厂制造, 每片含昆明山海棠浸膏250毫克, 相当于生药3克) 9片/日 (分3次口服)。以1个月为一疗程, 服用2疗程后统计疗效。其中43例在用药期间均未用激素、免疫抑制剂、消炎痛等药物; 7例是在激素治疗无效而撤减激素的情况下加用昆明山海

棠片。

3. 疗效评价: 主要根据尿蛋白减少情况。显效: 治疗后尿蛋白完全消退, 定性检查持续阴性至痕迹; 好转: 治疗后尿蛋白定性检查较原来水平持续减少, 至少减少一个“+”以上和/或24小时尿蛋白定量较原来减少一半以上; 无效: 治疗后尿蛋白无明显减少。

对单用昆明山海棠治疗的部份病人于服药前以及服药后1个月还分别测定了24小时尿蛋白定量、内生肌酐清除率、血清和白蛋白的浓度, 并且按文献^(3,4)方法分别计算通透性指数 (PI)* 和选择性指数 (SI)**。

二、实验研究

1. 兔肾炎模型的制备^(5,6): 系仿照 Vassali 方法稍加改良 (制作过程参见上海免疫学杂志1:21, 1981)。所制取的羊抗兔肾血清, 按每公斤体重1毫升的剂量, 注入正常兔的耳静脉。1周后如尿蛋白持续阳性者, 即表明肾炎产生 (光学显微镜下可见不同程度的弥漫增殖性的肾小球改变; 电子显微镜下可见局部足突细胞融合, 肾小球基底膜增厚和基底膜内电子致密物质的沉积)。

2. 实验方法: 取按上述方法制备的肾炎兔共20只, 先根据尿蛋白的轻重程度, 分成+~++和+++~++++两大组, 然后再分别随机分成治疗组和对照组, 每组各10只。治疗组每天喂昆明山海棠糖浆10毫升 (相当于昆明山

[△] 研究生

* $PI = (\text{白蛋白清除率} / \text{内生肌酐清除率}) \times 10^3$

** $SI = \text{IgG清除率} / \text{转铁蛋白清除率}$

海棠 5 片半)。从服药后第四周起每周随机取治疗组和对照组动物各 2 只行单侧肾切除(左侧)。所有切除左肾的兔子均于第一次手术后 4 周作第二次手术切除右肾。左肾切除后治疗组动物继续服药。所有肾脏标本均作光镜和电镜检查。根据光学显微镜下肾小球病变的弥漫程度分为+++：绝大多数肾小球有病变，各视野中病变肾小球明显多于正常肾小球；++：各视野中病变肾小球的数目与正常肾小球大致相仿；+：各视野中均可见到病变的肾小球，但病变肾小球的数目显著少于正常肾小球；-：除少数几个视野偶见一、二只肾小球有病变外，均为正常肾小球。

结 果

一、治疗效果

如表 1 所示，本组病例治疗后获显效者 9 例 (18%)，好转 14 例 (28%)，无效 27 例 (54%)。总有效率为 46%。肾病型与普通型疗效相接近，其有效率分别为 43.5% (10/23 例) 和 45.8% (11/24 例)；经激素治疗无效病人较未用激素者疗效为差，前者有效率为 33.3% (8/24 例)，后者有效率为 57.7% (15/26 例)。

表 1 50 例慢性肾炎的治疗效果

疗 效	总例数	临 床 分 型				既往激素治疗	
		肾病型	普通型	高血压型	紫癜性肾炎	无效	未用
显 效	9	4	4		1	3	6
好 转	14	6	7	1		5	9
无 效	27	13	13	1		16	11
合 计	50	23	24	2	1	24	26

本组中有 13 例患者分别于治疗前及治疗后 1 个月测定了 24 小时尿蛋白定量、内生肌酐清除率以及血和尿的 IgG、转铁蛋白、白蛋白浓度。在检测 24 小时尿蛋白定量中发现有 11 例治疗后有不同程度下降，对此 11 例我们还分别计算其通透性指数和选择性指数。测定结果见表 2。其中通透性指数治疗前后有显著性差异 ($P < 0.05$)。

典型病例：朱××，男，46 岁。患者于 1980 年

表 2 治疗前后各项测定值比较

测 定 项 目	例数	治疗前均值	治疗后均值	治疗前后均差±标准误
24 小时尿蛋白(克)	13	6.64	3.65	-2.99±0.91**
内生肌酐清除率(毫升/分)	13	63.92	65.81	1.89±8.87
通透性指数	11	1.60	1.17	-0.43±0.19*
选择性指数	11	0.38	0.41	0.03±0.08

* 治疗前后比较 $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

2 月份患肺炎，经抗菌素治疗而愈。同年 4 月份出现腰骶部及下肢浮肿，在他院检查尿常规，蛋白++++，24 小时尿蛋白定量 9.9 克，血胆固醇 640 毫克%，诊断为肾病综合征而住入该院。相继应用潘生丁+丹参静脉注射 20 天，环磷酰胺 200 毫克隔天静脉注射 20 天，噻替派 10 毫克隔天静脉注射 20 次和强的松 60 毫克/日共 40 天，均未见效，最后以环磷酰胺 200 毫克每天静注+地塞米松 16 片/日。用到第四周，即同年 12 月 1 日，发生中毒性肺炎，血压测不到，脉搏不能触及，经抢救后休克及肺炎缓解，但全身情况很差，纳差、腹胀、浮肿。于 1981 年 1 月 19 日请我院会诊，因患者舌苔厚腻，纳食极差，故开始用中药调理脾胃。以二陈汤加黄芪 30 克、薏仁 12 克煎药，每日一剂，昆明山海棠片 12 片/日，停环磷酰胺，并较快撤减激素。至 2 月 2 日转来我院治疗，此时地塞米松已减至每天 1.5 片，尿蛋白为 7.7 克/24 小时，下肢背部仍有浮肿。2 月底浮肿退净，尿蛋白 4.68 克/24 小时。3 月份血浆蛋白明显上升，病情已趋稳定，一般情况好。3 月底停服地塞米松，尿蛋白继续下降至 1.4 克/24 小时。4 月份尿蛋白 0.8 克/24 小时，5 月份 0.3 克/24 小时，6 月 18 日尿蛋白(-)，至今尿检(-)，全身情况良好。自 7 月 4 日起山海棠片由每日 12 片减量为每日 9 片。目前仍在门诊随访中。

二、实验结果

除去因喂养不当，或是手术时麻醉过量，出血过多死亡外，其余兔子均作了双侧肾脏的组织学检查，发现许多肾脏标本，在光学显微镜下，肾小球均有不同程度的渗出和增殖性的改变，表现为肾小球内细胞数目明显增多，肾小囊以及大部分毛细血管腔闭塞，并有大量中性粒细胞和淋巴细胞的浸润。根据前面提及的病变分级标准，对照组和治疗组动物两侧肾脏的病理改变情况见表 3。

电子显微镜下主要的病理变化为局部肾小

表 3 两组尿蛋白和免肾病变程度比较

分组和兔号		蛋白尿		左肾病变		右肾病变	
		检查时 间(周)	尿蛋白 程度	取肾时 间(周)	病理改 变程度	取肾时 间(周)	病理改 变程度
对 照 组	21	1	++	5	-	9	-
	25	1	+++	6	++	10	++
	28	1	+++	4	+++	8	+++
	43	1	++++	4	+++	8	+++
	45	1	+	4	+++	8	+++
	18	1	+	5	++	9	++
治 疗 组	23	1	+++	4	-	8	-
	29	1	+	6	++	10	-
	34	1	+	7	+	11	-
	46	1	++	5	-	9	-
	42	1	++++	4	+++	8	++
	47	1	+	4	+	8	-

注：检查和取肾时间均系指实验开始到检查和取肾的周数

球基底膜增厚，足突细胞融合，基底膜内可见电子致密物质沉积。对照组动物电子显微镜下的病理改变左肾和右肾的病变并无明显差异；治疗组动物的肾组织标本，其在电镜下所见的病理改变基本上与对照组相同，且大多数兔子左右两侧肾脏的病变亦无明显差异。但是治疗组有 2 只兔子右肾的病变较左肾有明显改善。

讨 论

昆明山海棠治疗慢性肾小球肾炎的历史虽不长，但是我们在临床上治疗了 50 例慢性肾炎病人发现疗效还是可喜的，有效率为 46%，尤其是对于一些长期应用激素和免疫抑制剂治疗无效的病人，仍有约 33% 的病人可以获得一定的疗效。在临床研究中还发现本品服用后对肾小球滤过率无影响，而主要通过降低肾小球滤过膜的通透性而发挥减少尿蛋白排出的作用。但是，目前对于昆明山海棠减少尿蛋白排出的作用机理了解的还很少，治疗以后肾小球的病理改变是否也有相应的改善，确是一个值得探讨的问题。

动物抗肾血清性肾炎，其病理表现类似于人类增殖性肾小球肾炎，可出现大量蛋白尿，伴或不伴镜下血尿，多数病变可持续数月至 1 年以上，以后自行消退；亦可有少数动物蛋白

尿始终不消退，最终导致慢性肾功能衰竭而死亡。

从本组动物实验的结果可以看出，在光学显微镜下治疗组动物的病变显著轻于对照组（见表 3），对照组动物的肾脏病变大多在 ++ 以上，而治疗组动物的病变却大多在 ++ 以下。此外，从所有动物在不同时期所取下的两侧肾脏的病理变化的对比，发现对照组动物左右二侧肾脏的病变程度基本上相仿；而治疗组几乎所有动物右肾（第二次取下的肾脏）的病变均较左肾（第一次取下的肾脏）为轻，绝大多数动物右肾的病变为“-”，说明右肾病变基本上已完全消退。由于对照组和治疗组动物是随机抽取的，因此两组动物的肾小球病理改变也应该基本接近。根据我们以往的动物实验发现抗肾血清性肾炎模型虽然有自然缓解的倾向，但病变往往持续数月至半年以上，2 个月内消退者极少。对照组动物病变的观察结果完全符合这一规律；而治疗组动物的病变程度显著较对照组轻，说明病变已经有所消退。根据两侧肾脏的前后对比更充分说明昆明山海棠具有加速炎症消退的作用。

据报道，动物实验发现昆明山海棠能明显抑制小白鼠产生溶血性抗体^[7]，从而说明本品可能具有抑制机体在外来抗原刺激下产生抗体的作用。本组动物肾小球电镜观察结果，发现多数动物服药后肾小球微结构病变未发生根本的变化。然而有 2 只动物服药后病变有所改善，肾小球基底膜中见不到致密沉积物沉积，肾小球基底膜均匀，局部无增厚现象，提示昆明山海棠减少尿蛋白排出的疗效，可能是通过抑制机体的免疫反应，从而抑制了免疫物质在肾小球基底膜上的沉积，使肾小球的病变得以改善，这为我们今后进一步的研究提出了一个新的课题。

昆明山海棠治疗慢性肾炎的临床疗效是肯定的，根据我们初步的动物实验结果，从组织学的基础上也初步发现了一些昆明山海棠减少尿蛋白排出的理论依据。当然抗肾血清性肾炎模型的免疫发病学类似于人类的抗肾抗体型肾

炎,形态学上表现为增殖性肾炎,这些在人类慢性肾炎中均占少数,因此用来代表人类慢性肾炎还有一定的距离,要真正了解昆明山海棠减少尿蛋白排出的机理尚有大量的工作要做。

小 结

昆明山海棠治疗慢性肾炎,对于减少尿蛋白的排出具有一定的效果,总有效率为46%;对激素和免疫抑制剂治疗无效的慢性肾炎病人,用本品治疗后仍有33%的病人可以取得一定的疗效。本品主要通过降低肾小球滤过膜的通透性而减少尿蛋白的排出,对肾小球滤过率影响不大。从动物实验中初步看到,本品具有减轻肾小球病变的程度、加速肾小球炎症消退的

作用。

参 考 文 献

- (1) 戴世林等: 昆明山海棠鉴定会在昆明召开。中草药通讯 (3):41, 1979。
- (2) 秦万章: 雷公藤和昆明山海棠临床疗效研究进展。上海中医药杂志 (4):46, 1981。
- (3) Strauss MB, et al: Disease of the kidney. 2nd ed, p503, published by Churchill/Zivingstone, Edinburgh and London, 1971.
- (4) Blainey JD, et al: Urinary fibrinogen degradation products and differential protein clearances in renal disease. Clin Nephrol 11:140, 1979.
- (5) Paul ZC, et al: Antibodies directed against TBM in human renal allograft recipients. Clin Immunol Immunopath 14:231, 1979.
- (6) 张庆怡等: 用羊抗兔肾血清复制肾小球肾炎模型的观察。上海免疫学杂志 (1):21, 1981。
- (7) 昆明医学院微生物教研组等: 昆明山海棠抑制抗体产生的初步实验。昆明医学院学报 (2):1, 1980。

半夏泻心汤加减治疗小儿久泻2例

四川石油局川中矿区基建大队 周新乐

例一: 李×, 女, 5月半, 1982年4月25日诊。

泄泻三个月不止。三个月前, 患儿大便泄泻, 每日十余次, 呈稀水状, 初时有绿色便, 后多泄黄色水样便, 时如水注, 时如糊状, 带少量粘液。经中西医诊治, 仍腹泄每日达8~10次之多。来诊时, 患儿精神欠佳, 面颜略黄, 口唇略红, 饮食亦可, 阵阵烦躁哭叫, 夜间睡眠不安, 易醒, 时呕吐奶水, 腹软, 大便日八次以上, 黄色稀水便, 多夹奶瓣不化, 肛门周围发红, 小便清, 舌尖略红, 舌苔白, 指纹青略紫。证属中气下陷, 肝脾不和, 寒热错杂, 升降失调。治当寒温并用, 健脾止泻, 苦降辛开。方用半夏泻心汤加减, 处方: 煨葛根12克, 党参4克, 黄连2克, 炮姜4克, 法半夏4克, 砂仁3克, 炒淮山药6克, 车前子5克(布包煎), 云苓3克, 白术4克, 甘草1克, 炒麦芽5克。服一剂后, 大便既能成形, 且由每日8次稀水便减为2~3次。续服异功散加味善后。

例二: 张××, 女, 4个月, 1981年11月10日就诊。

患儿腹泄二月余, 泻清稀便, 每日十多次, 色时黄时绿, 多夹有不消化奶瓣。查体: 精神一般, 舌苔白略厚, 腹软, 无压痛, 乳食正常, 大便日下十多次,

略有粘液, 小便清白, 舌尖略红, 指纹左手沉滞紫色, 右手淡红。此久泻已伤脾阳, 清气陷下, 脾胃运化不足, 停有积滞。治当健脾升清, 调和脾胃。进半夏泻心汤加减, 处方: 党参3克, 白术3克, 黄连2克, 砂仁2克, 炮姜3克, 煨葛根8克, 法半夏2克, 神曲3克, 车前子4克(布包煎), 炒麦芽4克, 炒淮山药5克, 甘草1克。一剂后腹泄即止, 大便日2~3次, 且已有些成形, 但便色带药之黑色, 此脾阳已苏, 脾胃已和, 但消化力弱, 当进一步以健脾巩固, 进异功散加减而愈。

体会: 本方治疗用党参、甘草坐镇中州, 补益中气。经云: “清气在下, 则生飧泄”, 久泄清阳下陷, 配葛根以升提下陷之气, 一补一升; 伍车前子、云苓利水渗湿, 借以分利。本脾胃伤呈水样便, 则中州虚寒, 而病偏于脾。本水泄多, 津液失, 肝易犯, 又出现郁热, 病偏于胃。上现舌尖红、口唇红为热。下则水泄, 乳食不化为寒。此寒热错杂, 上热下寒证也。治用辛热之干姜, 苦寒之黄连, 寒者以清热, 热者以温寒, 且以辛开苦降。佐砂仁醒脾开胃, 炒淮山药补脾益胃, 并敛下陷之津液, 滋中州之阴精。用半夏降逆和胃再辅以建曲、炒麦芽以助消化, 开食滞。泄泻止后, 可用五味异功散加炒淮山药、建曲等巩固疗效。