

温肾利水法治疗输尿管结石嵌顿性 肾积水症的疗愈原理探讨

上海第一医学院华山医院脏象研究室

张建国 沈自尹 施凤英 张新民 陈素珍

近几年来,我们应用温肾利水法治疗 输尿管结石嵌顿性肾积水症取得了 71% 的治愈率。在临床病例观察初见效果时,用不同方法制作大白鼠和狗的肾积水模型,观察了不同药物对肾脏结石的排除、肾小管扩张的改善、肾脏生理活动的变化和药物对神经递质、环核苷酸含量的影响,验证了温肾利水药的临床疗效,并对药物作用原理作了探讨。

方法和结果

一、药物组成

温肾利水药由附片、桂枝、补骨脂、仙灵脾、川椒、泽泻、车前子、海金砂、石韦组成;利水药由泽泻、车前子、海金砂、石韦组成。药物均为水煎二遍,合并煎液,浓缩为 1 克/毫升的浓度。剂量按动物体重折算为人用量的 5 倍,每次每公斤 体重给药 10 毫升。

二、对乙二醇法大鼠肾积水模型的影响

取体重 200~230 克的 Wistar 系成年雄性大鼠,饲料中拌入占重量 1% 的乙二醇和重量 2% 的氯化铵,6 周后将上述动物随机分成三组,分别以温肾利水药、利水药放入给水瓶供大鼠吮吸作为药物治疗,另一组以自来水作对照。同时将各组乙二醇和氯化铵量减至原先的 1/4。4 周后将动物脱臼处死,取下双肾用 10% 甲醛固定,石蜡切片作 HE 染色,于 Olympus 照相显微镜放大 50 倍下每张切片自左右二端依次取 5 个视野拍照,全幅放大 10 倍成照片,作每视野肾结石数及肾小管扩张数定量观察。

表 1 示,温肾利水药组肾内结石数、肾小管扩张数均较另二组显著减少,利水药组对减轻损害也有一定作用。

三、对输尿管不完全结扎法大鼠肾积水模型的影响

动物规格、数量同前。用 3% 异戊巴比妥钠 1 毫升/公斤体重腹腔麻醉,切开腹部后分离左输尿管,距肾盂口 1.5 厘米处平行置直径 1 毫米铜丝,以“0”号

表 1 乙二醇法和结扎法各组大鼠
每视野内肾结石、肾小管扩张数比较

组 别	视野数	肾内结石数	肾小管扩张数	肾小管扩张数 (结扎法)
对 照 组	110	1.77±0.24	7.68±0.49	17.11±2.07
利 水 药 组	110	1.10±0.21*	6.16±0.38**	13.30±1.17
温肾利水组	110	0.50±0.09*** [△]	2.93±0.31*** ^{△△}	7.03±0.62*** ^{△△△}

表中数据为均值±标准误,以下诸表同。

与对照组比较,* P<0.05,** P<0.01

与利水药组比较,[△] P<0.05,^{△△} P<0.01

缝合丝线结扎输尿管后抽出铜丝。逐层缝合肌层、皮肤。术后每只大鼠肌注青霉素 10 万单位,链霉素 0.1 克。4 周后随机分组进行治疗和对照观察,方法同前。观察 4 周后将大鼠脱臼处死,取每只肾脏的 1/2,依照前法观察肾小管扩张数。

表 1 示,结扎法大鼠模型的肾小管扩张数,以温肾利水药组为最少,其次为利水药组。两给药组相比亦有显著性差异。

四、对输尿管不完全结扎法狗肾积水模型的影响

取体重 7~11 公斤的狗 8 只,雌雄皆有。用 3% 异戊巴比妥钠 1 毫升/公斤体重静脉麻醉。切开腹部后分离左输尿管,距肾盂口 6~8 厘米处平行置直径 2.5 毫米铜丝一根,以“0”号缝合线结扎后抽出铜丝,逐层缝合肌层、皮肤。术后每只狗肌注青霉素 40 万单位,链霉素 0.5 克。术后 10 天于狗麻醉后切腹,在结扎上方 3 厘米处剪一小口,用直径 2 毫米聚乙烯管插入 5 厘米深。固定后尾端接静脉压力换能器(最小感应值 0.3 毫米汞柱),信号输入 SJ-42 生理记录仪描记肾盂输尿管开口处压力及蠕动波曲线。再分离双侧肾动脉,分别以电磁流量计(美国 Gould SP 2202)测定肾动脉血流量变化。以上指标每 10 分钟记录一次,每次 2 分钟,共 3 次,作为用药前值。30 分钟后于十二指肠中部造一瘘口,灌入温肾利水药(10 毫升/

公斤),依上法记录至120分钟;休息30分钟后灌入利水药,同样方法记录120分钟。

结果显示,温肾利水药和利水药对侧肾或积水肾肾动脉血流量的增加均不显著;但两组方药对肾盂、输尿管平滑肌有直接作用。温肾利水药和利水药比较,无论对侧肾还是积水肾所产生的提高肾盂内压力和增强输尿管蠕动作用,温肾利水药均显著优于利水药。

五、对大鼠肾积水模型肾脏组织cAMP含量和儿茶酚胺含量影响

用输尿管不完全结扎法制作大鼠肾积水模型,药物治疗、对照方法同前。动物处死后速将肾组织置干冰冻后称重,放入过氯酸中(冰浴)打匀浆,提取后用放射免疫法测定cAMP值。用同样方法取肾组织置过氯酸(冰浴)打匀浆,低温高速离心后提取液用Sephadex G-10柱层析分离提取后,用荧光分光光度分析法,于Hitachi 650—60荧光计上测定组织内去甲肾上腺素(NA)和多巴胺(DA)含量。

1. 对大鼠肾组织cAMP含量的影响:表2示对照组和给药前(即手术后4周),双肾组织cAMP含量无显著差异。给药后侧肾cAMP含量,三组间无显著差异;但积水肾cAMP含量,以温肾利水药组最高,利水药组次之。两给药组积水肾与侧肾cAMP含量比较,均有显著性差异,温肾利水药组更为明显。

表2 各组大鼠肾组织cAMP含量
(微克/克组织)比较

组别	鼠数	积水肾	侧肾
治疗前	7	1112±136	1052±133
对照组	16	1180±116	1022±54
利水药组	16	1544±142	1108±113
温肾利水组	16	1981±153 ^{*△}	1055±76

与对照组比较, * P<0.01

与利水药组比较, △ P<0.05

表3 各组大鼠肾组织NA含量
(微克/克组织)的比较

组别	鼠数	积水肾	侧肾
对照组	13	11.39±1.19	7.71±0.87
利水药组	13	9.17±1.07	7.79±0.63
温肾利水组	13	34.69±2.74 ^{*△}	11.15±0.72 ^{*△}

与对照组比较, * P<0.01

与利水药组比较, △ P<0.01

2. 对大鼠肾组织去甲肾上腺素(NA)的影响:表3示温肾利水药可使积水肾或侧肾组织内NA升高,积水肾中NA升高更为显著。利水药仅对积水肾组织NA有影响。

3. 对大鼠肾组织多巴胺(DA)的影响:表4示,各组积水肾与侧肾中DA含量无明显差异。利水药组两肾中DA均比对照组有显著升高,而温肾利水药对侧肾DA有影响。

表4 各组大鼠肾组织DA含量
(微克/克组织)的比较

组别	鼠数	积水肾	侧肾
对照组	13	12.57±1.34	12.44±1.17
利水药组	13	18.42±1.70 [*]	18.23±1.80 ^{**}
温肾利水组	13	14.56±1.76	16.79±1.05 [*]

与对照组比较, * P<0.05; ** P<0.01

讨 论

一、温肾利水法治疗输尿管结石嵌顿性肾积水症比单纯利水法能获得更满意的临床疗效。欲进一步探讨其作用机理,就须建立相应的动物肾积水模型。给大鼠喂饲含乙二醇和氯化铵的食物4周可产生尿石症,如延长喂饲时间至6周,则部分大鼠可因大量结石冲积于输尿管上端而形成肾积水。对这一动物模型分组治疗的结果表明,虽然利水组也取得了一定的疗效,但温肾利水组在减少肾内结石数及改善肾小管扩张程度方面均优于单纯利水组。这虽在实验动物上较为直观地进一步验证了临床的结论,但并未达到揭示温肾利水法作用机理的目的。利用乙二醇造型动物进行机理探讨有其不足之处,乙二醇和氯化铵会在肾内产生弥漫性细砂样结石,造成广泛的肾间质性炎症,此与临床上肾积水症的病理改变有较大差异;而且这一模型动物的肾积水形成率较低,仅为40%左右,容易造成观察样本中肾积水动物分布的差异,对实验结果带来一定影响。为此,本文又采用大鼠单侧输尿管不完全结扎法来造成肾积水模型。此方法稳定可靠,造型成功率高,可在用药过程中始终保持梗阻状态,又能尽量减少炎症等因素的干扰。这一肾积水为主的造型比以形成结石为主的乙二醇—氯化铵法造型更接近临床肾积水的实际情况。在对该型动物进行治疗后,再次证实温肾利水药物改善肾小管扩张程度的能力明显高于利水组。一般认为,利水药物主要通过冲洗结石

而达到治疗的目的。由于在结扎造型动物中形成积水的原因不是结石,因此就不存在通过“冲洗”结石而改善症状的原理。事实上不同用药组在治疗的全过程中都用结扎的方法在远侧端保持着同样程度的梗阻状态。这就提示,温肾利水法在治疗由梗阻引起的肾积水症时,有着与单纯利水法不同的作用机制。在临床用温肾利水法治愈的71例病员中,有13例是结石尚留存于输尿管中时肾积水即已消失,这也不支持温阳利水药仅仅是通过“冲洗”来获得疗效的观点。中医理论认为体内水液积聚皆系阳气不足所致,而温阳则能化饮(积水),本文结果证实了温阳药物确实具有不同于一般利水药的化饮作用。至于它是如何实现这一作用的,则需有待进一步的实验来说明。

二、向肾积水狗消化道内分别灌饲温肾利水药和利水药,给药前后同步测定肾动脉血流量和肾盂输尿管开口处压力及蠕动波。结果表明,温肾利水药组肾血流量虽与利水药组无明显差异,但该组用药后肾盂内压力的上升较显著,输尿管的蠕动频率也有明显提高。这一结果提示,温肾利水法的作用并非通过尿液的增加而对管腔牵张刺激来产生,而是药物对肾盂、输尿管有着直接的作用。国外学者研究西药对肾脏的作用时,都认为输尿管对药物并不敏感,药后的反应主要是利尿作用引起的间接结果⁽¹⁾。温肾利水中药则突破了这一西医传统概念,通过增加肾盂内的正向压力,加强肾盂和输尿管的蠕动,既有助于推动结石下行,又有助于排除积水,甚至能在结石尚未排出时积水已消除,这是西药及单纯的中药利水药物所不及的。

现代生理学的研究已表明⁽²⁾,输尿管平滑肌与心肌、胃肠平滑肌一样存在着起步点,并已证实单盘动物起步点细胞位于肾盂肾盏和输尿管连接处,输尿管的蠕动受起步点细胞自发产生的动作电位控制。尿液刺激虽然对起步点细胞有所影响,但并非是产生自发动作电位的必要条件。

肾盂输尿管的蠕动主要接受神经体液的调节。Dixon等的研究表明^(3,4),肾上腺素能神经可以改变起步点细胞的自发动作电位,积单个细胞自发活动之总和而后而引起肾盂及输尿管的蠕动。温肾利水药对肾盂和输尿管的作用是否也是通过神经体液因子来完成,这是需要更进一步的实验来探讨。

三、对单侧输尿管结扎后形成肾积水的大鼠分组用自来水、利水药和温肾利水药治疗,然后分别测定它们的积水肾和健侧肾组织中的cAMP、NA和DA的含量。结果表明,对照组除NA的含量在积水肾略

高于健侧肾外,其余指标在双侧肾脏间无显著差异。利水药组积水肾的cAMP、NA含量与对照组比较无明显差异,但该组双侧肾脏的DA含量均明显高于对照组。温肾利水组中积水肾的cAMP升高更为明显,与利水组比较也有显著差异($P < 0.05$);温肾利水组双侧肾脏NA的含量升高也极为显著,其积水肾与对照组或利水组相比差异显著(P 均 < 0.01)健侧肾NA的上升虽不及积水肾,但较前两组的健侧肾相比也有显著差异;DA在温肾利水组的改变不甚明显。

儿茶酚胺对组织细胞的作用是通过受体及第二信使来完成的,已知 α 受体位于肾小盏、大盏、肾盂和输尿管连接处,其对NA的敏感性按上述分布部位呈梯度递减^(5,6);而 β 受体仅存在于输尿管中。儿茶酚胺对肾小管等的调节作用是通过 α 受体, α 受体的兴奋可引起平滑肌收缩,而儿茶酚胺中以NA对 α 受体的作用最为强烈。 β 受体的兴奋可使平滑肌松弛,由于NA对 β 受体作用较弱,故不宜从NA的升降来推测 β 受体的功能状态。但在肾上腺素能受体中,以cAMP作为其第二信使的主要是 β 受体,故从组织cAMP的含量可间接了解 β 受体的功能。温肾利水组NA的大幅度上升刺激了 α 受体,促使平滑肌加强收缩,促进了肾盏、肾盂和输尿管的生理活动,而该组cAMP浓度的增高则反映出 β 受体的兴奋,有利于输尿管平滑肌的松弛,可能由于这样的一张一弛,从而使蠕动波加强、蠕动频率提高。这一推论与在狗积水肾的生理活动观察结果是一致的。

DA含量以利水药组为高,目前已知DA的作用点是在肾小管上⁽⁷⁾,其效应是使肾小管排钠增加,利水药的疗效可能与DA的作用有关。

本实验曾得到中国科学院药物研究所张振德、上海第一医学院药系竺心影、陆培民、本院抗菌素室施耀国、吴佩君等同志帮助,一并致谢。

参 考 文 献

- (1) Campbell MF, et al: Urology. Vol 1 P 98~101, 3rd Edition, Philadelphia, 1971.
- (2) 张长城等: 生理科学进展 14(1):74 1983.
- (3) Dixon JS, et al: Anat Rec 175:139, 1973.
- (4) Longrigg N: Lancet 1:253, 1975.
- (5) Tindall AR: J Physiol 223:633 1972.
- (6) Malin JM, et al: Br J Urol 42:171, 1970.
- (7) Paul A Insel, et al: Ann Rev Physiol 43:625 1981.