

补气活血益肾利湿治疗慢性肾炎 的临床与动物实验研究

南京中医学院

章永红* 邹云翔** 邹燕勤** 龚丽娟** 董小玉**

黄新吾** 余承惠** 何原惠** 陆念祖**

现代医学认为慢性肾炎的治疗除了消除水肿外,清除和减少蛋白尿亦是预防肾小球硬化及进入肾衰的关键之一⁽¹⁾。为此,我们于1984年5月~1986年6月,采用补阳还五汤加减为基础,以补气活血为主,辅以益肾利湿的治法,对慢性肾炎进行了临床治疗对照观察,并在临床研究的基础上,进行了动物实验研究。现将结果报告于下。

临 床 资 料

一、病例选择

选择尿蛋白持续在++~+++的慢性肾炎病人80例。按照1985年第二届全国肾脏病学术会议讨论修正的肾小球疾病临床分型的意见⁽²⁾,其中属慢性肾炎普通型52例,高血压型17例,肾病综合征11例。80例病人中女性41例,男性39例。年龄最大62岁,最小12岁。病程均在1年以上,大多数在1~8年之间,最长达22年。80例中大部分患者曾经接受过激素和/或免疫抑制剂治疗无效。全部病例均随机分为两组,补气活血益肾利湿组和常规治疗组各40例。

二、治疗方法

补气活血益肾利湿组:采用补阳还五汤加减为基础,以补气活血为主,辅以益肾利湿。基本方为:党参15克,黄芪30~60克,菟丝子15克,丹参15~30克,当归12克,桃仁、红花各10克,益母草、六月雪各30~60克,苡仁15克,地龙10克。部分患者结合辨证,

酌情加减。每日一剂,分早、晚饭后服用。

常规治疗组:脾虚湿盛型12例选参苓白术散合防己黄芪汤加减;脾肾两亏型12例,选金匱肾气丸合实脾饮加减;肺肾不足型9例,选参麦地黄汤加减;湿热内蕴型7例,选四妙丸合五味消毒饮加减。本组各型均未用活血药。

全部病例用药时间均在2个月以上,最长者达一年多。两组疗程基本一致。用药过程中均不加用其他治疗肾炎措施,但如合并感染时则加用有关中西药物。

三、治疗结果

1. 疗效判断:(1)显效:治疗后蛋白尿消失或持续降至微量,或24小时尿蛋白定量持续降至0.5克以下;尿红细胞不超过0~5个/高倍视野;肾功能正常。(2)有效:治疗后蛋白尿较前持续减少+以上,或24小时尿蛋白定量较前减少程度持续超过50%;尿红细胞持续减少;肾功能明显改善。(3)无效:治疗后蛋白尿无明显减少,或肾功能恶化。

2. 临床疗效:补气活血益肾利湿组40例,治疗后显效14例(占35%),有效18例(占45%),无效8例(占20%),总有效率为80%。常规治疗组40例,治疗后显效8例(占20%),有效15例(占37.5%),无效17例(占42.5%),总有效率为57.5%。两组治疗均取得一定疗效,但补气活血益肾利湿组的总有效

* 本文作者; ** 指导老师

率明显优于常规治疗组($P < 0.05$)。临床分型与疗效的关系见表1。

表1 慢性肾炎临床分型与疗效的关系

临床分型	总例数	补气活血益肾利湿组			常规治疗组		
		显效	有效	无效	显效	有效	无效
普通型	52	7	12	3	7	12	11
高血压型	17	5	4	2	1	2	3
肾病综合征	11	2	2	3	0	1	3
合计	80	14	18	8	8	15	17

3. 慢性肾炎不同病情与疗效的关系: 补气活血益肾利湿组中, 伴有尿红细胞 >10 个/高倍视野者有18例, 治后显效8例, 有效6例, 无效4例; 伴有肾功能不正常者有9例, 治后显效2例, 有效5例, 无效2例。常规治疗组中, 伴有尿红细胞 >10 个/高倍视野者有12例, 治后显效1例, 有效4例, 无效7例; 伴有肾功能不正常者有4例, 治后有效1例, 无效3例。

实验资料

为了进一步证实中药之疗效并探讨其机理, 我们进行了原位免疫复合物实验性肾炎的实验研究。

一、材料与方法

1. 一般资料: 选择新西兰种, 纯系, 雄兔24只(由上海医科大学实验动物部提供), 体重2~2.5公斤。造型前经1周观察尿蛋白全部阴性。造型中死亡4只(因过敏立即死亡3只, 骨折死亡1只)。实验期间免食的颗粒饲料从中国科学院上海实验动物中心购进。

2. 实验方法: 模型按美国 Border WA 等的方法⁽³⁾用 C-BSA(等电点=10)制作。用大肠杆菌内毒素1微克和 C-BSA 1毫克静脉注射作为预免疫。1周后每天静脉注射25毫克 C-BSA, 每周注射6天, 连续注射3周后注射量加倍, 每天静脉注射50毫克 C-BSA, 再连续注射2周后停止注射, 免疫后的第8周处死动物。

造型前按实验兔体重大小随机分为治疗组和对照组。治疗组每天灌服用温开水溶化的中药水煎提取物2.1克(由黄芪、丹参、菟丝子、六月雪制成, 南京中医学院药厂生产); 对照组每天灌服等量温开水。

二、观察内容

1. 病理检查: 免疫2、4周后经手术作左右肾活检(直视下)1次, 8周后处死, 取肾组织, 分别作下列检查。

(1) 免疫荧光: 直接法, 用羊抗兔 IgG 荧光标记抗体 Ab 染色和 BSA 荧光抗血清染色(前者为北京生物制品研究所生产, 后者为北京中医学院病理教研室制备), 观察肾小球内免疫球蛋白沉着及分布情况。

(2) 光镜: 取2、4周肾活检及8周处死兔肾组织, 分别作 HE、PASM、PAS、Masson 四种染色, 观察肾小球毛细血管基膜及其他病理变化。每例各选5个最大切面的肾小球, 分别计算每个肾小球内的细胞数和测量肾小球直径, 求出均值。

(3) 电子显微镜: 按常规进行, 用透射电镜观察肾小球超微结构及电子致密物沉着情况。

2. 生化观察指标: 观察免疫后的24小时尿蛋白定量和免疫前后的血肌酐和血尿素氮的改变。24小时尿蛋白定量用尿蛋白比色法, 免疫后的第2、3、5、8周各测定1次。血肌酐用化学动力法, 血尿素氮用尿素酶法。免疫前和免疫后的第3、5、8周各测定1次。

三、实验结果

1. 病理组织学检查结果:

(1) 光镜: 对照组(9只)肾小球体积大, 细胞数增多, 内皮细胞肿胀, 白细胞浸润; 血管壁基膜增厚; Masson 染色见上皮下有染成红色的细颗粒状免疫复合物沉积; 有4只(4/9)小球毛细血管腔内见有微血栓; 有的小球毛细血管数目减少; 球囊内渗出明显; 球囊上皮增生, 形成的新月体与血管丛粘连。治疗组(11只)病变较轻, 肾小球内细胞数稍多, 毛细血管腔扩张; 血管壁基膜轻度增厚, 仅见1只

(1/11)毛细血管腔内有微血栓;上皮下有细颗粒状免疫复合物沉积,但数量似较对照组略少;球囊内渗出较少;球囊上皮增生不显著。

如表2所示将两组肾小球直径和细胞数作比较(8周),显示治疗组和对照组间两项指标差异均有高度显著性。

表2 实验兔肾小球直径与细胞数比较

组别	动物数	肾小球直径(微米) 均值±标准差	细胞数(个)/肾小球 均值±标准差
对照组	9	142.77±15.43	76.13±5.83
治疗组	11	122.97±9.59*	48.87±4.67**

与对照组比较, *P<0.01, **P<0.001

(2) 免疫荧光:两组羊抗兔IgG均示细颗粒状线型荧光。从荧光强度看,第2周两组几乎无差异,第4周对照组荧光强度普遍为++,个别为+++;治疗组荧光较弱为±~++。BSA荧光强度较弱,所显示免疫复合物呈细颗粒状,沿基膜分布。

(3) 电镜:免疫第8周,对照组肾小球毛细血管腔轻度狭窄,系膜区胶原纤维增多;毛细血管基膜大部分区域见上皮下有细颗粒状免疫复合物成堆沉积;基膜增厚,有钉突形成,基膜最厚处达6400~6500Å;相对应处足突融合;内皮细胞胞浆增多呈连拱状;曲管上皮细胞内有电子致密的蛋白颗粒沉积。治疗组肾小球毛细血管丛高度扩张,大部分基膜增生不显著,足突略扁平贴于基膜上,但部分血管襻的基膜略厚;基膜内上皮下有免疫复合物沉积,但色淡且稀疏;系膜细胞肿胀,高尔基器发达,胞浆突起增多,但系膜细胞数不多,基质略多。

2. 实验室生化检查结果:

(1) 24小时尿蛋白定量变化:免疫第2周治疗组11只兔的尿蛋白定量为118.71±22.59毫克(均值±标准差,下同),对照组9只兔为119.58±25.78毫克。免疫第5周治疗组8只兔为430.94±83.15毫克,对照组6只兔为600±46.58毫克,治疗组的24小时尿蛋白定量比对照组低169毫克,两组比较有非常

显著差异(P<0.001)。

(2) 血肌酐、血尿素氮改变:治疗组免疫前11只兔的血肌酐为0.56±0.05毫克/分升,实验第5周8只兔为0.61±0.05毫克/分升,免疫前后比较有明显差异(P<0.05)。对照组免疫前9只兔的血肌酐为0.42±0.06毫克/分升,免疫第5周6只兔为0.72±0.05毫克/分升,免疫前后比较有高度显著性差异(P<0.001)。对照组的血尿素氮从第5周开始有较明显上升,6只兔平均为25.33±2.04毫克/分升,而治疗组变化不大,8只兔平均为17.63±1.12毫克/分升,两组比较,有高度显著性差异(P<0.001)。

讨 论

慢性肾炎的治疗,近年来无重大突破。特别是慢性肾炎伴有镜下血尿、高血压、肾功能减退,目前免疫抑制剂及中药健脾补肾法均难以取得满意的治疗效果⁽⁴⁾。对于这一类难治性慢性肾炎患者,许多名老中医主张采用久漏宜通的方法治疗^(5,6)。我们采用补阳还五汤加减,以补气活血为主,辅以益肾利湿法治疗慢性肾炎,取得了显效35%,有效45%,总有效率达80%的治疗效果,比同期常规治疗57.5%的总有效率为高(P<0.05)。

活血化瘀药治疗慢性肾炎的疗效已为国内所肯定^(4,7)。本文常规治疗组没有用活血药因而疗效较差亦是一个例证。但久用活血化瘀药后可出现气虚加重的表现⁽⁴⁾,针对这一情况,我们认为在运用活血化瘀药时,宜尽量选用具有养血活血功用的和缓之品,如丹参、当归、红花等,不宜过多地选用峻烈的破血药;同时宜重用补气药,对于偏阳气虚患者更应如此。本组采用补气活血为主,辅以益肾利湿法治疗,没有出现气虚加重的表现,相反原有的气虚证候却得到了较明显的改善,这可能与补气活血益肾利湿的综合调治有关。

现代医学认为慢性肾炎的发病机理,主要与免疫和凝血机制有关⁽⁸⁾。有报道益气活血药对免疫功能具有调整到常态的作用⁽⁹⁾。补气药

对实验性肾炎(抗肾抗体型)有病理修复作用^(10,11)。黄芪还可延长人胎肾细胞的生长寿命⁽¹²⁾。活血化瘀药对抑制免疫、抑制肾小球纤维化、改善病人的高凝状态均有一定作用^(4,7,8)。为了探讨补气活血益肾利湿治疗慢性肾炎的作用机理,我们进行了膜性肾炎的动物实验研究。实验结果表明,中药治疗组肾小球毛细血管渗出明显较对照组轻,且持续时间短;白细胞浸润及血管内的微血栓形成亦较对照组轻;两组肾小球直径及细胞数有明显差异。提示补气活血益肾利湿药可能有抑制凝血过程的激活、改善肾脏血流和减轻肾小球炎症反应的作用。电镜下显示对照组毛细血管基膜明显增厚,上皮免疫复合物成堆沉积,系膜区胶原纤维增多;治疗组上皮虽有免疫复合物沉积,但色淡且稀疏,毛细血管丛高度扩张,系膜细胞高尔基器发达。推测补气活血益肾利湿药可能有提高实验动物机体的细胞免疫功能和/或有增强系膜细胞的吞噬消化作用。结合免疫荧光检查结果,提示补气活血益肾利湿药对机体的体液免疫功能亦可能有抑制作用。由此可见,补气活血益肾利湿治疗慢性肾炎的效果可能与其调整免疫、改善凝血机制以及减轻肾小球的病理改变有关。

近年来国内外学者均认为中医生理和病理上的气、血、水是不可分离的整体,因而强调气、血、水同治的重要性^(13,14)。我们认为慢性肾炎血脉流畅有利于水湿的祛除,利湿有利于瘀化下行。张仲景于活血方中常伍用利湿之品,如桂枝茯苓丸中用茯苓、赤小豆当归散中用赤小豆等可为例证。本文的观察结果还仅仅是初步的。对慢性肾炎其他病理类型的疗效如何以及对远期疗效的影响等,均有待今后进一步探讨。

参 考 文 献

- (1) 陈梅芳,中华肾脏病杂志1(2):93,1985。
- (2) 修订肾小球疾病临床分型的意见。中华肾脏病杂志(4):12,1985。
- (3) Border WA, et al, Clin Invest 69:451, 1982。
- (4) 北京医学院第一附属医院内科肾脏研究室:中华内科杂志(2):87,1978。
- (5) 邹云翔,中华内科杂志18(5):12,1979。
- (6) 张镜人等,中医杂志(9):4,1984。
- (7) 山西省中医研究所内科肾病组,新医药学杂志(6):29,1975。
- (8) 董德长等,中华内科杂志21(10):583,1982。
- (9) 张德山等,中西医结合杂志(6):340,1984。
- (10) 陈梅芳等,中西医结合杂志6(4):229,1986。
- (11) 郎振为等,中医杂志(2):65,1983。
- (12) 周超凡,成都中医学院学报(2):49,1986。
- (13) 李景德,国外医学中医中药分册(3):5,1986。
- (14) 赵锡武,新中医(2):9,1977。

济生乌梅丸加减治疗声带息肉

四川省重庆第二卫生学校 周天寒 吴应辉

我们学习重庆地区名老中医龚志贤大夫用济生乌梅丸治疗直肠息肉、声带息肉的经验,收到很好效果,兹举例一则:

谢××,男,58岁,工人。于五年前患急性咽喉炎,经服中西药好转,未图根治。半年前又因受凉感冒,引起咽中不适、疼痛、声音嘶哑,长期服用抗菌消炎西药和清热解毒、养阴润肺中药达百余剂,未见明显好转,声嘶越来越重,咽喉常感梗塞,痛苦异常。1986年3月17日经某院病理检查,诊为“声带息肉”(病理号860450),建议手术治疗,因患者畏惧,前来服中药治疗。察其面色晦暗,咽部轻度充血,舌质淡红,苔黄,脉细弦。审是痰瘀阻滞,声带气血不

畅。治宜化痰祛瘀,活血利咽,方用济生乌梅丸加减。处方:乌梅250克(去核),僵蚕200克,桔梗200克,丹参200克,甘草30克。共研为细末,蜂蜜为丸,梧桐子大,每服9克,日服3次。

服上方一料,诸症皆除,声音恢复如常,五官科检查,息肉完全消失,为巩固疗效,继以上方一剂,调理善后。

按:久病入络,声带脉络瘀阻,恶肉乃生,形成声带息肉。治宜化痰祛瘀,活血利咽。方中乌梅味酸,敛肺祛瘀,为主药,辅以僵蚕、桔梗化痰利咽,佐以丹参活血,甘草调和诸药,共奏化痰祛瘀,活血利咽之效,使瘀除痰消,声带气流畅,息肉乃除。