

益气活血化湿法为主治疗膜型肾炎 临床及动物实验研究

陈以平* 胡仲仪* 沈玲妹* 陈鑫新* 杨 炯*
徐嵩年* 毛 良** 陈卫星** 宋菊敏**

膜型肾炎是以肾小球基底膜上皮侧免疫复合物沉积为特征的肾炎类型。其临床特点主要表现为肾病综合征，国外报道成人肾病综合征中占21~25%⁽¹⁾，国内报道为9~21%左右，据国内初步统计，至1984年止全国经穿刺明确诊断为膜型肾炎者共93例⁽²⁾，成人病例通常对激素反应不佳，往往被列入难治性肾病综合征。现将一组膜型肾炎中医中药治疗结果进行总结，并进一步通过动物模型来验证和探讨治疗机理。

临床研究部分

一、对象与方法

1. 一般资料：15例膜型肾炎患者均经肾穿刺病理分型确诊。其中3例为乙型肝炎免疫复合物性肾炎（肾组织HBsAg间接阳性，血HBsAg阳性）；6例为狼疮性肾炎（其中3例肾组织HBsAg间接阳性）；其余6例为原发性膜型肾炎，其中1例尚合并有皮肤淀粉样变。病程1~2年4例，2~5年5例，5年以上6例。男性6例，女性9例。平均年龄为31岁，其中最小18岁，最大61岁。诊疗对象均为经过连续服用中药在2个月以上者。根据Ehrenreich和Churg的膜型肾炎分期标准，13例膜型肾炎的病理分期（2例未获报告全文）属于I期者3例，II期者5例，III期者4例，IV期者1例。

2. 临床表现和实验室检查：15例患者临床表现多为肾病综合征，除1例来诊时水肿已退外，余均有凹陷性水肿，肿势较缓，发病前

大多无明确上感病史；多见有纳呆腹胀、神疲乏力诸症；2例伴腹泻；1例乙型肝炎免疫复合物性肾炎患者口苦、纳呆、腹胀症状甚剧，曾做脾切除术；6例狼疮性肾炎患者尚有咽干、升火、心悸、手足心热、汗多诸证。15例中呈面色苍白者9例，面红有皮疹者4例，面色萎黄带黑者2例，舌淡红苔厚腻3例，薄腻苔4例，薄白苔6例，舌质红少苔2例，指甲瘀黑者1例，口唇呈槟榔色样1例。本组15例平均肌酐为1.2毫克%，尿素氮13.63毫克%，白蛋白2.71克%，24小时蛋白定量4.81克，胆固醇283毫克%。

3. 中医的辨证和治疗：根据上述证候，其基本病机属于脾虚不运，水湿逗留，瘀滞脉络。狼疮性肾炎患者还常伴有阴虚内热之证，乙型肝炎免疫复合物性肾炎常表现有明显的湿热蕴结征象。本组病人采用中药益气活血化湿为主的治疗方案。其中6例单纯用中药治疗，另9例在就诊时已用激素及免疫抑制剂，但来我院后激素开始递减，免疫抑制剂逐步停用。

本组病人所用的基本方由党参、益母草、苡仁、黄芪、当归组成。狼疮性肾炎见有阴虚内热症时，上方去黄芪加入养阴清热药物，如生地、女贞子、首乌、黄精、龟板、白花蛇舌草等。乙型肝炎免疫复合物性肾炎患者于方中酌加清热化湿药，如连翘、田基黄、板蓝根、鸡骨草等。初期阶段暂去参、芪。凡遇外感当先疏风解表。连续服用中药2个月为一疗程，

* 上海中医学院龙华医院；** 上海中医学院中医实验

部分病人已服药2年以上。

二、治疗结果

1. 实验室指标变化: 表1示15例膜型肾炎患者治疗后24小时尿蛋白定量下降, 血浆蛋白及血红蛋白提高, 有显著性差异 ($P < 0.01$)。肌酐、肌酐清除率、尿素氮、胆固醇均有一定程度好转, 但尚未显示统计学差异。6例狼疮性肾炎治疗后 C_3 明显提高, 也显示了显著差异 ($P < 0.01$)。

表1 实验室指标治疗前后比较

项 目	例数	治疗前 均值	治疗后 均值	治疗后-治疗前 均值±标准误
总蛋白 (克%)	14	5.28	6.63	$1.35 \pm 0.33^*$
白蛋白 (克%)	14	2.71	3.86	$1.15 \pm 0.31^*$
24小时尿蛋白(克)	15	4.81	2.22	$-2.59 \pm 0.59^{**}$
胆固醇 (毫克%)	10	283	211	-72 ± 47.03
血红蛋白 (克%)	13	9.84	11.7	$1.86 \pm 0.40^{**}$
C_3 (单位/毫升)	6	0.57	1.20	$0.63 \pm 0.13^*$

治疗前后自身比较: $^*P < 0.01$; $^{**}P < 0.001$

2. 临床症状变化: 15例膜型肾炎初诊时除1例水肿已消退外, 其余均有不同程度的水肿, 经治疗后水肿大多消退, 只有1例尚有轻度水肿, 其余症状也都有所好转, 详见表2。

表2 15例膜型肾炎症状表现及治疗后变化

症 状	浮 肿	胸 腹 水	发 热	关 节 痛	柯 兴 氏 症	蝶 形 红 斑	皮 疹	蛋 白 尿	镜 下 血 尿	头 发 稀 疏	腰 酸 疼	纳 呆	腹 胀
治疗前	14	1	4	3	5	4	3	15	5	3	6	11	7
治疗后	1	0	0	1	0	0	0	8	1	0	2	3	2

3. 西药应用情况变化: 15例膜型肾炎中有5例曾用过大剂量激素及免疫抑制剂, 其中3例因无效果均已停药, 另2例因激素依赖和发生糖尿而停用激素及其他西药, 还有1例未用过激素, 这6例均单纯用中药治疗; 其余9例就诊时虽服用激素和免疫抑制剂, 但初诊时水肿和蛋白尿都十分严重, 除2例外, 经加用中药后水肿方消退, 蛋白尿减少, 激素量也递减, 治疗前后激素量由平均30毫克/日, 减少到10.66毫克/日, 说明加用中药后病情明显好转。

4. 疗程和疗效的关系: 按照北戴河会议标准, 本组15例治疗后完全缓解5例, 基本缓解2例, 部分缓解7例, 无效1例。疗程长者疗效好, 完全缓解病例平均疗程为26.8月, 而部分缓解病例平均疗程10.7月。

实验研究部分

我们按照 Border 氏方法用阳离子牛血清白蛋白制成原位免疫复合物性肾炎动物模型, 进行中药疗效观察及机制探讨。

一、材料和方法

1. 动物分组: 采用上海实验动物中心繁殖的新西兰白兔, 雌性, 18只, 兔龄2.5~3月, 体重2.0~2.6公斤。分成二组: 治疗组10只兔, 从预免疫开始第一天起, 每日上午喂益气活血化湿中药, 含生药55克。方药组成: 党参10克, 益母草30克, 苡仁15克(研粉)。将上二味药的煎液与后一味药粉拌和。对照组8只兔, 每只上午喂相当量(50克)的饲料。

2. 阳离子牛血清白蛋白的制备: 同已报道的文献⁽³⁾。

3. 免疫方法:

(1) 预免疫: 大肠杆菌内毒素1微克+阳离子牛血清白蛋白1毫克+磷酸缓冲液(pH 7.4)1毫升, 耳静脉注射。

(2) 预免疫1周后, 每日耳静脉注射阳离子牛血清白蛋白25毫克+磷酸缓冲液(pH 7.4)1毫升, 每周注射6次, 共7周。

4. 观察指标

(1) 生化指标: 尿蛋白定性, 尿蛋白定量, 血尿素氮测定, 血清肌酐测定, 血浆蛋白测定。

(2) 肾组织学检查: 于停止免疫后的第2天(第8周)和第16天(第10周)作两次活检, 作光镜(HE、PAS、嗜银染色)及免疫荧光检查, 部分作电镜检查。

(3) 尿蛋白持续时间观察: 停止免疫后继续观察尿蛋白变化。第二次活检(第10周)后每组各留存4只动物, 观察尿蛋白消失时间。

二、结果

1. 体重及生存情况：第9周对照组较免疫前体重增加0.8公斤，治疗组较免疫前增加1.2公斤。于第6周及第17周对照组各有1只兔死于少尿、腹水；治疗组动物无死亡。

2. 尿蛋白变化：注射阳离子牛血清白蛋白7天后，两组均先后出现蛋白尿。如图1所示，第2周末治疗组24小时尿蛋白均值达323.2毫克，对照组为164.9毫克。 $(P > 0.05)$ 。第3周时治疗组有降低，此后缓慢升高，对照组则自开始就呈持续升高。第7周末对照组均值达512.7毫克，治疗组为335毫克 $(P > 0.05)$ 。停止免疫1周(第8周)后，治疗组尿蛋白迅速降低为139.1毫克，对照组仍达500毫克 $(P < 0.01)$ 。第9周时，治疗组为

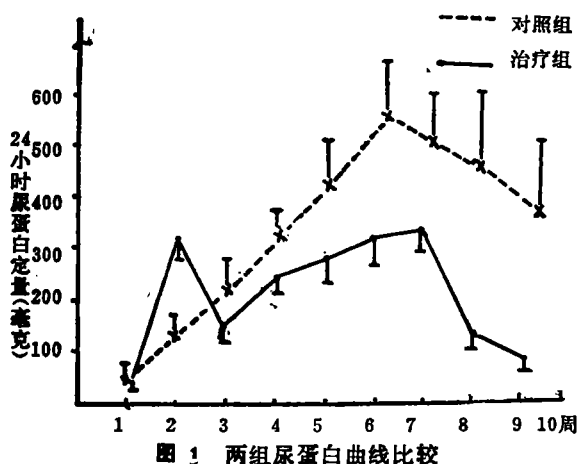


图1 两组尿蛋白曲线比较

96毫克，对照组为386.1毫克 $(P < 0.01)$ 。

两组动物均作了尿蛋白持续时间的观察。第10周对照组6/7只动物(阳性动物数/检查动物总数，下同)尿蛋白+~+++，治疗组4/10只动物尿蛋白+。此后两组均留存4只继续观察。治疗组动物于12周后尿蛋白全部转阴，对照组于15周后3只转阴，1只仍+++，并持续至17周，最后死于尿毒症。

3. 血肌酐变化：图2示，第4、6周治疗组及对照组血肌酐均略升高，两组间无显著性差异，第9周对照组肌酐有明显升高，达2.72毫克%，与治疗组比较差异显著 $(P < 0.05)$ 。

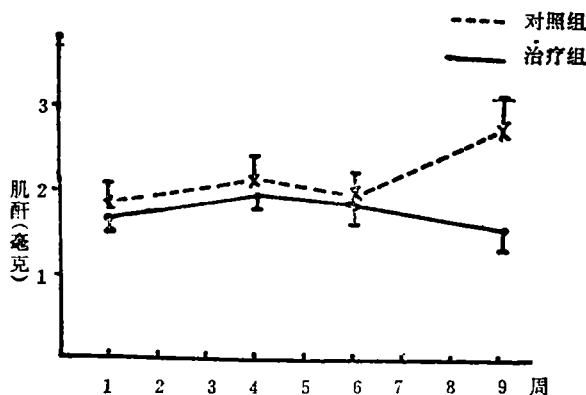


图2 两组血肌酐曲线比较

4. 血浆总蛋白：对照组第1周8只动物的血浆总蛋白平均为 6.73 ± 0.4 克% (均值±标准误)，第9周7只动物平均为 6.67 ± 0.45 克%，对照组前后比较差异不显著 $(P > 0.05)$ 。治疗组10只动物第9周的血浆总蛋白平均值为7.09克%，较第1周的5.64克%增加 1.45 ± 0.55 克%。治疗组动物前后自身比较有显著性差异 $(P < 0.05)$ 。

5. 尿素氮及胆固醇：分别统计对照组7只动物和治疗组10只动物在实验第1周、第9周的尿素氮和胆固醇含量。统计结果表明，对照组的第1周、第9周尿素氮量分别为22.11、22.17毫克%，前后差值为 0.06 ± 4.32 毫克% (均差值±标准误，下同)；治疗组则分别为23.22、17.52毫克%，前后差值为 -5.7 ± 3.46 毫克%。两组尿素氮的前后差值比较，差别不显著 $(P > 0.05)$ 。

对照组的第1周、第9周胆固醇量分别为50.8、137.1毫克%，前后差值为 86.31 ± 21.72 毫克%；治疗组则为59.24、108.67毫克%，前后差值为 49.43 ± 14.99 毫克%。两组胆固醇的前后差值比较，差别也不显著 $(P > 0.05)$ 。

6. 病理学检查：

(1) 光镜检查：第二次活检(第10周)时，对照组8只动物，其中5只显示肾小球血管壁明显增厚，1只呈轻度增厚，3只有新月体形成，5只部分小球显示系膜增生；治疗组10只动物，其中1只肾小球血管壁明显增厚，3

只血管壁轻度增厚, 6只部分肾小球显示系膜细胞增生, 未见新月体形成。

(2) 免疫荧光检查: 第一次(第8周)活检, 对照组、治疗组均显示沿血管襻分布的弥漫性颗粒状, 免疫荧光 IgG 及 C₃ 均为+++。第10周活检, 对照组 6/7 只动物免疫荧光 IgG、C₃ 仍为+++; 1/7 只动物为++; 治疗组免疫荧光 IgG 7/8 只动物均有不同程度减弱(-~++), 免疫荧光 C₃ 有 2/8 只动物消失, 其余仍为+++。

(3) 电镜检查: 两组各取 2 只动物进行检查。第8周活检时, 两组均见到上皮下电子致密物沉积, 基膜增厚, 钉突形成及足突融合。其中治疗组基膜增厚程度较对照组轻, 部分血管襻电子致密物有吸收空泡形成。第10周活检时, 对照组与第一次相仿, 治疗组可见部分毛细血管襻足突恢复, 电子致密物减少或明显减少。

讨 论

一、益气活血化湿治则的确定

本组所见膜型肾炎临床表现多为肾病综合征, 水肿为其主要症状。由于膜型肾炎患者肿势常缓慢, 无明显上呼吸道感染病史, 大多血浆蛋白偏低, 常伴疲乏、纳呆、腹胀等症, 中医辨证应属脾虚湿困、水湿逗留型。益气健脾, 崇土制水成为膜型肾炎的第一个主要治则。现代医学认为肾炎的发展与免疫平衡失调有关, 而健脾益气的药物大多有免疫促进和免疫调节的作用。健脾益气药物对改善消化功能、促进蛋白合成、提高血浆蛋白也有作用, 这些实验结果为我们制定益气健脾的治则提供了依据。

水肿迁延日久, 脏腑功能失常, 气机失于流畅, 血行迟缓, 形成瘀滞, 即所谓久病入络, 久病属瘀也。现代医学认为肾病综合征阶段患者血液常处于高凝状态, 伴有血小板聚集, 纤维蛋白原的沉积, 而活血化瘀的药物能改善微循环及高凝状态, 减轻血小板聚集, 有助于免疫复合物的清除及病变组织的修复, 因而活血化瘀是我们治疗膜型肾炎的另一个主要治则。

(C) 水肿的外因由于水湿之邪侵袭人体, 阻遏

三焦以致气机失常, 水湿泛滥, 因此化湿法也是治疗水肿的一个大法。肾病病理过程中, 肾组织中可以有大量介质释放, 抑制或降解这些炎症介质的释放, 就可以减轻肾组织的损伤, 我们企图从中药里寻找影响或清除这些物质的药物。化湿药是肾病水肿中一贯受到重视的药物, 所以我们将化湿法作为治疗膜型肾炎的第三个主要治则。

二、益气活血化湿中药治疗作用机理探讨

我们选择黄芪、党参、益母草、苡仁、当归为益气活血化湿基本方, 其中有关黄芪、当归的治疗作用机理已有专题文献探讨⁽⁴⁾, 兹不赘述。根据药理研究, 党参能增强网状内皮系统的吞噬能力, 提高机体抗病能力⁽⁵⁾, 给麻醉兔静注益母草碱后尿量可增加 2~3 倍, 益母草抗血栓形成作用较强, 使血栓形成时间延长, 血栓长度缩短, 血栓重量下降, 血小板计数减少, 血小板聚集功能减弱, 使凝血酶原时间及白陶土部分凝血活酶时间延长, 血浆纤维蛋白原减少⁽⁶⁾。另据报道益气药与活血药同用能增强纤溶活性。苡仁有促进淋巴细胞转化作用, 而且转化率高达 70%, 可使溶血空斑形成细胞数比对照组高, 同时有提高免疫功能的作用⁽⁵⁾。

本实验证实了益气活血化湿中药对膜型肾炎模型具有肯定疗效。第 3~7 周时, 治疗组尿蛋白较对照组稍低($P > 0.05$)。第一次活检时发现治疗组肾小球基膜增厚及电子致密物沉积程度较对照组轻, 说明益气活血化湿中药可能具有消除部分免疫复合物或加强对其吸收的作用。在停止免疫后, 治疗组 24 小时尿蛋白定量较对照组明显下降($P < 0.01$), 肌酐亦较对照组低($P < 0.05$), 血浆蛋白提高。病理学检查也基本相符。第 10 周治疗组免疫荧光 IgG 较前减弱, 光镜下未见新月体形成, 肾小球血管壁增厚较对照组轻, 电镜见上皮下致密物沉积已部分吸收, 可见吸收空晕, 并显示部分毛细血管襻足突恢复。结合临床生化检查, 推测益气活血化湿中药可能通过改善机体免疫功能、纠正高凝状态等环节, 减轻了肾小球毛

细血管病变,加速了原位免疫复合物的清除。

三、膜型肾炎中药研究展望

膜型肾炎目前国内外公认属难治性肾病。中医中药治疗膜型肾炎的报道尚属首次,其临床疗效较国内外单纯西药治疗为好,且副作用小,疗效巩固。动物实验证实了中药的疗效,并初步阐明了疗效的机制和作用环节。利用阳离子牛血清白蛋白动物模型来筛选其他中草药,不断深入探索治疗膜型肾炎的新疗法,新药品,以推动中医中药治疗膜型肾炎的研究,是我们今后继续努力的方向。

本文病理学检查由上海第一医科大学病理教研室郭慕依、张秀荣老师协助,特此致谢。

参 考 文 献

- (1) 黎磊石等:肾脏病讲稿选编。第143页,南京军区后勤部出版,1981。
- (2) 本刊编委:中华内科杂志 23(3):131,1984。
- (3) Border WA, et al: Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen. J Clin Invest 69(2): 45, 1982。
- (4) 章友康等:中华内科杂志 25(4):222, 1986。
- (5) 刘正才等:中医免疫。第48页,重庆出版社,1983。
- (6) 翁维良:中医杂志 25(2):69, 1984。

乙肝煎治疗慢性乙型肝炎及对 HBV 血清学标志改变的观察

安徽省宿县地区人民医院中医科 孙明辉

慢性乙型肝炎与肝硬化、原发性肝癌的关系密切,因而具有较大的潜在威胁。本人自1985年3月~1986年7月运用自拟乙肝煎治疗该病20例,并对其HBV血清学标志改变进行了统计、观察,现将本组资料介绍如下:

一、临床资料

1. 一般情况:本组20例中,男16例,女4例;年龄最大56岁,最小8岁,平均32.5岁;病程最长7年,最短1年,平均3.4年。

2. 临床表现:肝区疼痛16例,纳差腹胀15例,肢倦乏力16例,腰膝痠软12例,溲黄便干5例。20例患者治前用酶联免疫法检测均为HBsAg+, HBeAg+, 抗HBC+, 抗HBs-, 抗HBe-。

二、治疗方法及结果

1. 药物组成及用法:乙肝煎组成:薏苡仁15~30克,茯苓15克,鸡血藤12克,丹参15克,仙灵脾15~30克,桑寄生10~20克,首乌12克,菟丝子15克,黄柏15~20克,败酱草15~25克,虎杖15克,焦山楂15~20克。肝区痛加川楝子,元胡,佛手。纳差腹胀加炒麦芽,炒莱菔子,陈皮。肢倦乏力加黄芪,党参,白术。腰膝痠软加木瓜,杜仲。溲黄便干加茵陈,龙胆草,山梔子。五心烦热,舌红苔少加黄精,石斛,枸杞子,生地。大便溲薄加山药,扁豆,车前子。舌苔厚腻加佩兰,藿香,蔻仁。水煎服每日三

次。

2. 治疗结果:应用上方10~30剂,病人在自觉症状,精神,体力等诸方面均有明显改善,最快者3~5剂即有显效。HBV血清学改变见下表:

附表 治疗后HBV血清学改变

	HBsAg		抗-HBs		HBeAg		抗-HBe		抗-HBc	
	阴	转	阳	转	阴	转	阳	转	阴	转
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
治后2月	5	25	2	10	13	65	5	25	14	70
治后3月	6	30	8	40	17	85	4	20	15	75
治后6月	8	40	10	50	18	90	5	25	19	95
治后12月	10	50	12	60	19	95	6	30	20	100

三、讨论

乙肝煎的功效是健脾益肾、清热活血。以培补脾胃治其本,以清热利湿、活血化瘀治其标。药理研究证明本方的药物可促进人体细胞及体液免疫功能对乙肝血清抗原有较显著的抑制作用,同时可促进抗体形成并使其存留时间延长,经20例观察,乙肝煎对慢性乙型肝炎自觉症状的改善、HBV血清学标志的改变均有较明显效果,尤其是对HBeAg、抗HBe的阴转更为显著。应提出的是患者药后HBV血清学标志正常或出现抗HBs后仍需继续服乙肝煎1个月,并定期复查。本方长期服用结合随证加减未发现明显副作用。