

加味猪苓汤对系膜增殖性肾炎作用的临床研究

全世建¹ 连美莲¹ 指导:熊曼琪¹ 陈瑞春²

摘要 为探讨加味猪苓汤作用机理,采用随机对照分组方法,将23例系膜增殖性肾炎患者分为两组,一组以加味猪苓汤治疗,另一组以肝素及西医对症治疗。结果,两组尿红细胞、尿蛋白均有显著性下降($P<0.05$);血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)虽有下降,但差异无显著性($P>0.05$)。加味猪苓汤组白介素6(IL-6)活性降低($P<0.01$),外周血白介素6基因表达(IL-6mRNA)也减弱($P<0.05$)。西医组IL-6活性降低($P<0.05$),IL-6mRNA则降低不明显($P>0.05$)。提示加味猪苓汤可能从基因调控层次起作用。

主题词 肾小球肾炎,膜增生性/中药疗法 猪苓汤/治疗应用

猪苓汤出自《伤寒论》,原是张仲景为少阴热化水热互结证而设,具有滋阴清热利水的功效。后世医家在临床运用中,常用此方治疗肾病患者伴血尿、蛋白尿症状,取得了较好的疗效。系膜增殖性肾炎是原发性肾小球肾炎中最常见的一种类型^[1],其临床表现以持续性血尿和蛋白尿为特征^[2],其病机多为阴虚湿热内结,与猪苓汤证病机一致^[3],我们在临床上尝试以此方加减治疗系膜增殖性肾炎取得了较为理想的效果。现将有关情况报道如下。

1 临床资料

纳入标准:(1)年龄在18~75岁;(2)持续性血尿和蛋白尿3个月以上;(3)肾小球病理检验:参照王海燕主编《肾脏病学》有关肾炎病理分类标准进行^[4]。

排除标准:(1)合并有其他心脑血管疾病者;(2)排除继发性肾病;(3)排除急性肾炎恢复期。

中医诊断标准:参照1977年北戴河会议及1986年第二次全国中医肾病学术交流会的试行草案^[5],结合文献研究,确定肾阴虚湿热标准。(1)年龄在18~75岁;(2)主症:小便不利、心烦失眠、腰酸痛、口渴、尿血,舌红、苔少,脉细数或弦细。(3)兼症:浮肿、发热、疲倦、食少或呕恶、少腹疼或胀。

将完全符合上述中医诊断标准和排除标准的慢性肾炎患者,随机选取27例病人进行肾活检(其中8例已在外院病理检验,证明是原发性系膜增殖性肾炎)。结果符合原发性系膜增殖性肾炎标准的有23例。把23例患者随机分为两组:中药组和西药组。中药组12

例,其中男性7例,女性5例,年龄18~48岁,病程6个月~9年。西药组11例,其中男性7例,女性4例,年龄19~45岁,病程6个月~8年。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:中药组以加味猪苓汤治疗,处方:猪苓15g,茯苓15g,泽泻15g,滑石9g,阿胶9g,茜草10g,白茅根12g,当归10g。由广州中医药大学第一附属医院中药房提供。煎服法:上方滑石打碎,先把诸药(阿胶除外)混合加水400ml,武火煮沸,文火煮50分钟,取汁200ml,加入阿胶。每日1剂口服。西药组以肝素为主治疗,配合利尿、抗感染、降压等对症处理。肝素(南京生化制药厂,批号970905)5000U/日,加入5%葡萄糖静脉滴注。血压高者,配以卡托普利6.25~12.5mg,每日3次;氢氯噻嗪25mg,每日3次。其用药量可根据患者具体情况增减。两组均8周为1个疗程。

2.2 观察指标

尿蛋白检测方法:磺基水杨酸法,721分光光度计。尿红细胞检测仪器:生化自动分析仪(7150)。尿白介素6(IL-6)检测方法:放免法,放免药盒由东亚免疫技术研究所生产(批号F07)。

血肌酐(Cr)检测方法:碱性苦味法,试剂盒由北京中生工程高技术公司提供(批号990710)。

血尿素氮(BUN)检测方法:乙二肼-硫氨酸法,试剂盒由上海生物制品研究所生产(批号T1383-94)。

外周血白介素6基因表达(IL-6mRNA)检测方法:RT-PCR法,RNA提取试剂盒(批号1989642)、逆转录试剂盒均为Promega(批号25110)产品、PCR扩增仪(美国PE2400型)、图象分析系统:LeicaQ500型。步骤:(1)外周血单核细胞的制备:静脉采集8ml血液,肝素抗凝,用梯度离心法1000g,20min将外周血单核细胞分离,并立即冻于液氮中备用。(2)细胞总RNA制备:采用试剂盒提供的方法进行RNA的制备,产量和纯度用紫外分光光度计测定。(3)cDNA合成:用总RNA进行反转录,按试剂盒所提供的标准方法进行。(4)用于扩增的引物,根据文献研究:IL-6cDNA^[6]。正向引物5'CCTGAACCTTCCAAAGATGG3'反向引物5'CATTGCGGAAGAGCCCTCA3'β2m引物^[7]:正向引物5'ACCCCACTGAAAAHA

1 广州中医药大学,广州市市场路12号(510405)

2 江西中医学院

收稿日期:2000-07-31;修回日期:2000-09-11

附表 两组治疗前后观测指标的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别		标本数	尿蛋白(g/l)	尿红细胞(个/ μ l)	Cr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	尿 IL-6(pg/ml)	IL-6/ β 2m
中药组	治疗前	12	1.96 $\pm$ 0.25	223 $\pm$ 52.29	156.20 $\pm$ 18.88	15.27 $\pm$ 1.52	35.87 $\pm$ 4.04	0.79 $\pm$ 0.12
	治疗后	12	1.55 $\pm$ 0.44 *	158 $\pm$ 45.51 *	146.30 $\pm$ 21.76	13.39 $\pm$ 3.19	28.28 $\pm$ 4.69 **	0.64 $\pm$ 0.10 *
西药组	治疗前	11	1.82 $\pm$ 0.35	232 $\pm$ 44.17	131.50 $\pm$ 30.48	13.01 $\pm$ 1.98	37.89 $\pm$ 3.02	0.78 $\pm$ 0.07
	治疗后	11	1.50 $\pm$ 0.28 *	187 $\pm$ 56.87 *	120.80 $\pm$ 28.78 Δ	12.33 $\pm$ 2.40	34.45 $\pm$ 2.61 * $\Delta\Delta$	0.70 $\pm$ 0.05 Δ

与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与中药组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

TGA3',反向引物 5'CATTGCGGAAGAGCCCTCA 3'。(5)PCR:对 5 μ l 合成的 cDNA 进行扩增,在 50 μ l 总反应体积中含:1 $\times$ buffer(5%glycerol,5mmTris-HCl pH8.0,10mMNaCl,0.01mMEDTA,0.1mMDTT,0.1%TritonX-100, Promega 公司产品),1.5mMMgCl₂,0.2mMNTTP,1.5Utag 酶(Promega 公司产品),混合物用石蜡油覆盖,在基因扩增仪上扩增。条件为 94℃变性 30 秒,60℃引物退火 60 秒,70℃延伸 120 秒,30 个循环。IL-6, β 2m 在同一管内扩增。(6)半定量分析:取 15 μ lPCR 产物,在 2%琼脂糖凝胶上电泳,用溴化乙染色并照相。用图像分析仪对电泳结果的底片上 IL-6, β 2m 特异性扩增产物的电泳密度扫描定量,然后计算 IL-6 与 β 2mRNA 之比值,并以此值大小反应 IL-6mRNA 反应的强弱。

2.3 统计方法:计量资料采用 t 检验,SPSS8.0 统计软件处理,在 586 微机上运行。

3 结果

附表示,中药组患者尿蛋白尿红细胞、尿 IL-6、外周血 IL-6/ β 2m 治疗前后相比差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。血肌酐、尿素氮治疗前后相比差异无显著性(P 均 >0.05)。西药组:患者尿蛋白、尿红细胞治疗前后相比差异有显著($P<0.05$);血 Cr、BUN、尿 IL-6、IL-6/ β 2m 治疗前后相比差异无显著性(P 均 >0.05)。

两组治疗后比较,尿蛋白、尿红细胞、血 BUN 差异均无显著性($P>0.05$),血 Cr、尿 IL-6、IL-6mRNA 差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

4 讨论

原发性系膜增殖性肾炎是我国慢性肾炎中一种最常见组织类型,发病率高,危害性大。从中医角度来看,原发性系膜增殖性肾炎的病机多为阴虚湿热内结,以立法方,选用张仲景滋阴清热利水经方猪苓汤加减治疗。猪苓汤出自《伤寒论》,原为“阳明病热饮并盛”和“少阴病热为病”而设。其功效为滋阴清热利水。其中猪苓甘、淡平,入膀胱、肾经,淡渗利水,使水湿从小便而去。泽泻、茯苓甘淡,助猪苓利水渗湿为臣。滑石甘寒,利水清热,祛湿中之热。阿胶甘咸,滋阴润燥,以复

热伤之阴。五药合用,利水与清热养阴并进,利水而不伤阴,滋阴而不敛邪,使水湿去,邪热除,阴津复。加白茅根、茜草是为了增加凉血止血之力;加当归则助阿胶滋阴养血之效,而且当归补中有动,补而不滋腻。

从治疗结果来看,加味猪苓汤组治疗后与治疗前相比,尿蛋白、尿红细胞显著下降。尿红细胞和尿蛋白是系膜增殖性肾炎患者典型的临床特征,它们可以从一个侧面反应肾小球功能状态,通过了解这两项指标,可以从一定程度上了解肾小球功能恢复情况,实验结果说明加味猪苓汤能缓解肾小球病变程度。治疗后与治疗前相比,患者血肌酐和尿素氮虽有下降,但差异无显著性,治疗效果不理想。这可能与两个方面的因素有关:一是血肌酐、尿素氮不是反映肾功能最敏感指标,只有肾功能下降到原来 1/2 或者 1/3 时,这两项指标才会升高;二是可能与选择病例标本少有关,结果需进一步证实。治疗效果与西药综合治疗效果相似。

关于加味猪苓汤作用机理,松田秀秋^[8]报道猪苓汤可以增加无损伤性大鼠肾组织血流量,抑制免疫复合物大鼠尿蛋白排出量,减少肾湿重,降低肾组织血流量。许庆友^[9]对猪苓汤对抗庆大霉素所致的急性间质性肾炎的实验研究,证明猪苓汤可以减少实验大鼠尿 N-乙酰-D 氨基葡萄糖苷,降低 24 小时尿蛋白,降低血肌酐,提高肌酐清除率,肾脏的病理改变也有所缓解。戴宝强^[10]以水负荷雄性大鼠探讨猪苓汤合四物汤的利尿作用,小、中、大剂量均有排钾利尿作用。陈明等^[11]用复方血清给药和免疫方法,观察加味猪苓汤对内毒素诱导的肾小球系膜细胞中 IL-6 活性产生的影响,结果表明该方能抑制肾小球系膜细胞 IL-6 的活性。

系膜增殖性肾炎患者尿 IL-6 活性往往可以反应其系膜病变程度^[12]。加味猪苓汤组治疗后与治疗前相比,患者尿 IL-6 活性下降,提示加味猪苓汤能够抑制系膜病变程度,可能是通过抑制 IL-6 的活性来实现的。IL-6 活性降低可以通过 IL-6 拮抗剂或受体阻滞剂或者直接抑制 IL-6mRNA 表达来实现。从实验结果来看,加味猪苓汤可以显著抑制患者外周血 IL-6mRNA 的表达,提示加味猪苓汤作用机理可能通过

调节 IL-6 基因表达而达到抑制其活性的目的。西药治疗组治疗前后, IL-6/ β 2m 虽然也有所下降, 但差异无显著性, 提示其治疗作用与加味猪苓汤的作用途径有所不同。

参考文献

- 1 黎磊石, 侯凡凡. 肾脏病研究进展. 中华内科杂志, 1986, 44(4): 232-238.
- 2 Bhasin HK, Abuelo JG, Nayak R, et al. Mesangial proliferative glomerulonephritis. Lab Invest, 1978, 39(1): 21-29.
- 3 胡仲仪, 陈以平, 查平, 等. 慢性肾小球肾炎病理分型与中医治疗分析. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(8): 455-457.
- 4 上海燕主编. 肾脏病学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 595.
- 5 第二届全国中医肾病专题学术讨论会慢性肾炎的辨证分型、诊断、疗效评定标准. 陕西中医杂志, 1988, (1): 封底.
- 6 Suzuki A, Takahashi T, Okuno Y, et al. Estimation of interleukin 6

production by revers transcriptase-polymerase chain reaction in four human myeloma cellines. Leuk Res, 1991, 15: 1043-1050.

- 7 Gussow D, Rein R, Ginjaar I, et al. The human beta 2-microglobulin gene. Primary structure and definition of the transcription unit. J Immunol, 1987, 139(9): 3132-3138.
- 8 松田秀秋. 汉方方剂的药理学研究. 国外医学中医中药分册, 1996, 18(4): 42.
- 9 许庆友, 奚正隆, 柴崎敏昭, 等. 猪苓汤抗急性药物间质性肾炎研究. 中国实验方剂学杂志, 1996, 2(2): 15-17.
- 10 戴宝强, 杜贵友, 王秀荣, 等. 猪苓汤合四物汤对大鼠利尿作用研究. 中国实验方剂学杂志, 1996, 2(2): 28-30.
- 11 陈明, 郭选贤, 杨相助. 加味猪苓汤对肾小球系膜细胞白介素的产生影响. 中国中医药学报, 14(4): 21-22.
- 12 Suematsu S, Matstuda T, Aozasa K, et al. IgG1 plasmacytosis in interleukin 6 transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA, 1989, 86(19): 7547-7551.

中药治疗系统性红斑狼疮 30 例

戴 莲 仪*

1991~1999 年在门诊和住院部共治疗系统性红斑狼疮患者 63 例。随机分为治疗组和对照组, 统计前 60 例。治疗组用中药煎剂蛇龙煎加中药制剂雷公藤片治疗, 其中 12 例早期加用紫草、生地黄、水牛角。效果良好, 总结如下。

1 临床资料

系统性红斑狼疮病人共 60 例, 男 17 例, 女 43 例。年龄 21~65 岁。病程 1~15 年。均符合美国风湿病协会 1982 年修正的诊断标准。60 例病人中均可见颧颊部红斑、盘状狼疮、非侵蚀性关节炎、抗 ds-DNA 抗体或抗 Sm 抗体阳性、血沉 (ESR) 增快。光敏感 15 例, 尿蛋白或尿细胞管型 35 例, 精神病 5 例, 胸膜炎 8 例, 白细胞减少或血小板减少 42 例, 抗核糖核蛋白 (RNP) 阳性 15 例, 狼疮 (SLE) 细胞阳性 3 例, 类风湿因子 (RF) 阳性 11 例, 抗核抗体 (ANA) 阳性 36 例, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高 26 例, 血肌酐 (Scr) 升高 18 例。

2 治疗方法

60 例病人随机分为治疗组和对照组, 各 30 例。治疗组用蛇龙煎每日 1 剂, 雷公藤片每次 2~4 片, 每天 3 次。其中 12 例早期辨证为血热发斑、气虚瘀痹者, 1 至 2 周内加用紫草 12g, 生地黄 15g, 水牛角 30g。原用肾上腺皮质激素的 6 例逐渐减量。对照组用肾上腺皮质激素, 强的松 10mg 每天 3 次, 4 周后减量。方剂组成: 乌梢蛇 15g, 白花蛇舌草 30g, 地龙 20g, 蜈蚣 3 条, 僵蚕 12g, 半枝莲 30g, 黄芪 30g, 熟地黄 15g, 白芍 15g。

3 治疗效果

诊疗标准: 按中华人民共和国中医药行业标准《中医病症诊断疗效标准》, 治疗 3 个月后检查各项指标, 治疗组显效 14 例 (46.7%), 好转 12 例 (40%), 无效 4 例 (13.3%)。对照组显

效 11 例 (36.7%), 好转 9 例 (30%), 无效 10 例 (33.3%)。治疗组优于对照组 ($P < 0.01$)。其中治疗组中 30 例颧颊部红斑、盘状狼疮、非侵蚀性关节炎全部消失; 30 例抗 ds-DNA 抗体或抗 Sm 抗体阳性中 10 例转阴; ESR 增快的 30 例中 15 例转正常, 另 15 例减慢; 光敏感 8 例均好转; 尿蛋白或尿细胞管型 19 例中 13 例转阴; 精神病 4 例全部症状消失; 胸膜炎 4 例全部吸收; 白细胞减少或血小板减少 22 例中 16 例恢复正常; 抗 RNP 阳性 8 例中 3 例转阴; SLE 细胞阳性 2 例中 1 例转阴; RF 阳性 6 例中 4 例转阴; ANA 阳性 19 例中 9 例转阴; ALT 升高 16 例全部恢复正常; Scr 升高 10 例中 5 例恢复正常。对照组中 30 例颧颊部红斑、盘状狼疮、非侵蚀性关节炎 19 例消失, 11 例减轻; 30 例抗 ds-DNA 抗体或抗 Sm 抗体阳性中 6 例转阴; ESR 增快的 30 例中 10 例转正常, 20 例减慢; 光敏感 7 例中 4 例好转; 尿蛋白或尿细胞管型 16 例中 8 例转阴; 精神病 1 例好转; 胸膜炎 4 例 3 例吸收; 白细胞减少或血小板减少 20 例中 11 例恢复正常; 抗 RNP 阳性 7 例无转阴; SLE 细胞阳性 1 例无转阴; RF 阳性 5 例中 2 例转阴; ANA 阳性 17 例中 4 例转阴; ALT 升高 10 例中 8 例恢复正常; Scr 升高 8 例中 2 例恢复正常。症状改善及实验室指标对比, 治疗组明显优于对照组 ($P < 0.01$)。

4 讨论

系统性红斑狼疮治疗上一般多以清热凉血消斑为主, 而据笔者多年临床观察, 病程长的病人不一定表现出血热的症状, 反而出现气虚、瘀痹互结之象。治疗上颇为困难。

蛇龙煎中以几种虫类药乌梢蛇、地龙、蜈蚣、僵蚕祛风化痰, 活血通络。白花蛇舌草、半枝莲清热解暑, 有调节免疫功能作用。黄芪补气, 也有调节免疫功能及升白细胞作用。雷公藤有免疫抑制作用。益气补血药有助于减少雷公藤的副作用。相互配合, 对于早期有血热症状的病例在短期加清热凉血药, 取得满意的效果。

* 广州市中医医院, 广州市珠玑路 16 号 (510130)

收稿日期: 2000-05-24