

临床报道

中医治疗原发性系膜增生性肾小球肾炎的临床与实验研究

中国中医研究院研究生部(北京 100091) 刘宏伟 时振声

摘要 作者报道应用滋阴益肾、活血清利法治疗原发性系膜增生性肾炎 31 例, 总有效率为 80.6%。为探讨本法的疗效机制, 开展了家兔实验性系膜增生性肾炎的实验研究。病理学和免疫学检查提示, 治疗组肾小球内炎症减轻, 其红细胞免疫粘附作用有所加强; 对肾组织免疫荧光检查和电镜检查提示, 本法具有阻止免疫复合物形成并沉积于肾小球的作用。

主题词 肾小球肾炎/中医药疗法 肾小球肾炎/病理学

原发性系膜增生性肾小球肾炎是我国原发性肾小球疾病中最常见的病理类型之一, 据统计约占我国肾穿刺病人的 50% 左右^{〔1〕}。本文报道我们开展滋阴益肾、活血清利法治疗本病的临床研究和实验研究结果。

一、临床研究

1. 病例选择: 选择经肾穿刺活检诊断^{〔2〕}明确的原发性系膜增生性肾小球肾炎患者, 中医辨证以阴虚为主者共 31 例。其中 IgA 肾病 16 例, 非 IgA 肾病 15 例; 男性 13 例, 女性 18 例; 年龄 12~63 岁, 平均年龄 27 岁; 从发病到肾活检的病程 1 月~9 年, 平均 13 个月。发病前有明确诱因 17 例, 其中上呼吸道感染者 15 例, 菌痢、人工流产各 1 例。

2. 治疗方法: 以滋阴益肾、活血清利为大法, 药用知母、黄柏、生地、山萸肉、茯苓、泽泻、女贞子、旱莲草、益母草、白茅根、白花蛇舌草等组成基本方。兼夹气虚者加太子参、生黄芪; 肝肾阴虚者去知柏, 加当归、赤芍等; 阴虚阳亢者加僵蚕、钩藤、天麻、菊花等; 心肾阴虚者去知柏, 加入参、麦冬、五味子、柏子仁、炒枣仁; 肺肾阴虚者去知柏,

加天麦冬、五味子等; 风热者加金银花、菊花; 瘀血者加桃仁、红花; 湿热者加石韦、滑石、萆薢; 水湿者加牛膝、车前子; 热毒者去山萸肉, 加蒲公英、地丁等; 血尿者加旱莲草、生侧柏叶、大小蓟等。每日一剂, 水煎分二次服。

全部病例用药时间均在 2 个月以上, 其中 6 个月以内者 10 例, 6~12 个月者 8 例, 1~1.5 年者 7 例, 1.5~2 年者 4 例, 2 年以上者 2 例。用药过程中均不加用其他治疗措施。31 例患者中有 12 例治疗前曾使用过激素、细胞毒类药等, 因无效而改用中药治疗。

3. 治疗结果分析: 根据国家中医药管理局 1987 年制定的“中药治疗慢性肾炎的临床研究指导原则”中的疗效标准判定疗效。表 1 示, 31 例患者治疗后完全缓解 7 例, 基本缓解 12 例, 好转 6 例, 无效 6 例, 总有效率为 80.6%。

表 1 临床不同病情与疗效的关系

疗 效	总例数	肉眼血尿	蛋白尿伴镜下血尿	单纯蛋白尿	高血压	肾衰竭
完全缓解	7	4	1	1	0	1
基本缓解	12	6	5	0	0	1
好 转	6	1	0	2	2	1
无 效	6	1*	1	1	1	2
合 计	31	12	7	4	3	5

* 此例治疗前已呈现肾功能不全(氮质血症)

表 1 结果表明, 滋阴益肾、活血清利法对肉眼血尿、蛋白尿伴镜下血尿患者疗效较好; 而对伴有高血压、肾衰竭患者疗效较差。根据临床观察, 疗程与疗效呈正相关, 完全缓解病例平均疗程为 15.4 月, 基本缓解病例平均疗程为 9.8 月, 而好转病例平均疗程为 4.3 月。

二、实验研究

为了进一步探讨本疗法对原发性系膜增生性肾小球肾炎的疗效及作用机理,我们开展了家兔实验性系膜增生性肾炎的实验研究。

1. 材料和方法: 选择新西兰纯种雄性健康成年大白兔,体重每只2.0~2.5公斤。造型前观察10天,尿蛋白全部阴性,按体重随机分为治疗组和病理对照组,每组各10只。造型中治疗组1只家兔因骨折死亡。

实验模型制作采用北京医科大学肾脏病中心章友康介绍的方法⁽³⁾改良复制。全部家兔于预免疫第八周末处死,尸检取肾组织。实验药物为基本方,按文献方法⁽⁴⁾换算家兔剂量,将药物煎煮加工成粉剂,均匀拌入饲料中,于预免疫第三周起每天上午喂服。

观察指标包括以下几项:生化检查项目有尿蛋白定性及定量、血肌酐、血尿素氮;免疫学检查项目有循环免疫复合物(CIC)、红细胞C₃b受体花环及红细胞免疫复合物试验(参照文献方法⁽⁵⁾测定);肾组织学检查包括光镜、免疫荧光及电镜观察等。

2. 实验结果:

(1) 生化检查结果:

尿蛋白变化:于预免疫第三周,半数以上家兔尿蛋白定性阳性(±~+)。第四周,全部家兔尿蛋白定性均为阳性(±~+++)。表2示,第五周和第八周,24小时尿蛋白定量治疗组均显著低于病理组($P<0.05$)。治疗组第八周与第五周相比亦呈下降趋势,但经统计学处理无显著性差异($P>0.05$)

表2 两组24小时尿蛋白定量变化(M±SE)

组 别	动物数	尿蛋白(mg/24h)	
		第五周	第八周
病理组	10	112.23±9.98	121.94±16.71
治疗组	9	84.71±7.69*	69.57±4.70*

* 与病理组比较 $P<0.05$

肾功能情况:第八周时,病理组(10只兔)血尿素氮含量为 $22.50\pm1.54\text{ mg\%}$ 。(均

值±标准误,下同)、血肌酐含量为 $0.82\pm0.16\text{ mg\%}$;治疗组(9只兔)分别为 $19.00\pm1.46\text{ mg\%}$ 、 $0.91\pm0.23\text{ mg\%}$ 。以上血尿素氮含量和血肌酐含量的组间比较均无显著性差异($P>0.05$)。

免疫学检查:第八周末,病理组(10只兔)的红细胞免疫复合物花环率为 $7.20\pm0.44\%$,治疗组(9只兔)为 $9.44\pm0.61\%$;治疗组明显高于病理组($P<0.01$)。红细胞C₃b受体花环率病理组为 $8.50\pm0.69\%$,治疗组为 $7.94\pm0.72\%$;两组比较无明显差别($P>0.05$)。循环免疫复合物病理组为 $40.50\pm14.70\%$,治疗组为 $35.18\pm8.52\%$;两组相比差别也不显著($P>0.05$)。

(2) 肾组织学检查结果:

光镜检查:病理组全部肾标本均呈弥漫性肾小球系膜增生。肾小球内细胞数明显增多,从分布判断以系膜细胞为主;肾小球系膜基质增多较明显,有的系膜基质呈网络状;肾小球肿胀、增大,部分肾小球囊腔狭小,甚者可见与包曼氏囊粘连,特殊染色未显示肾小球基底膜(GBM)增厚,PTH染色偶可见肾小球内有微血栓形成,肾小管及间质基本正常。有的肾小管内可见管型。表3示,治疗组肾小球系膜

表3 两组肾小球直径与细胞数比较(M±SE)

组 别	动物数	肾小球直径(μm)	肾小球细胞数(个)
病理组	10	121.13±1.67	80.39±1.35
治疗组	9	100.30±1.40*	58.84±1.68*

* 与病理组比较 $P<0.01$

增生及肾小球直径均明显低于病理组(P 均 <0.01)。

免疫荧光:治疗组肾标本IgG免疫荧光均呈阴性,而病理组免疫荧光显示肾小球内IgG呈弥漫性颗粒状,沉积于系膜区及血管襻,荧光强度++。

电镜检查:两组标本肾小球基底膜均无改变,上皮细胞足突形状基本正常。系膜区有电

子致密物沉积,但以病理组为重。

三、讨论

通过肾穿刺活检与中医辨证分型的相关性研究,我们发现原发性系膜增生性肾小球肾炎与中医的阴虚密切相关⁽⁶⁾。本病多发于青少年,临床表现为反复尿血(肉眼或镜下),常伴有腰痠痛、手足心热、头晕目涩、咽干咽痛,尿黄,便干,舌暗红,苔薄,脉弦细,中医辨证多定位于肾,常波及肺、心、肝、脾,定性多为阴虚,或兼见气虚。因此,滋阴益肾成为治疗该病的第一个主要治则。现代医学认为肾炎的发生发展与免疫平衡失调有关,而近年研究提示滋阴益肾中药大多有免疫调节作用,这些实验结果为我们制定滋阴益肾的治则提供了依据。

本病最常见的临床表现是尿血,本组31例中有19例,而尿血者多有瘀滞,加之本病常迁延日久,脏腑功能失调,气机不畅,血行迟缓,易于形成瘀滞,即所谓久病入络、久病属瘀也。现代医学认为凝血机制障碍对肾小球疾病的发生、发展以及转归预后均有重要影响。中药的近代研究表明,活血化瘀中药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。因而活血化瘀也是治疗本病的另一个主要治则。

本病的发病和加重与感染有关⁽⁷⁾,本组31例中17例有明确的感染。抗原抗体反应所引起的免疫效应也可在肾小球内造成非特异性炎症,这些都可以认为是热毒⁽⁸⁾。清热解毒与活血化瘀合用可增强疗效,且实验提示可以抑制肾小球萎缩和纤维组织的增生。热毒与残留水湿结合则为湿热,是慢性肾炎病程中最常见的兼证。因此,在扶正基础上配合清热利湿也有助于提高疗效。

由于本病病机复杂,单纯一法一方临床难于取效,唯有诸法合用,多环节、多层次、多途径进行调节,才能取得显著疗效。因此,我们融滋阴益肾、活血清利诸法于一体,试用于临床,经初步观察,总有效率达80.6%,进一步证实该法是治疗本病的有效方法。

近年来研究证明,人和动物红细胞膜上有

C₃b受体,具有免疫粘附活性,能粘附循环免疫复合物(CIC),防止其在机体组织中沉积致病,其粘附力是白细胞的500~1000倍,故认为人体内清除循环免疫复合物主要是红细胞的免疫功能而不是白细胞⁽⁹⁾。本实验测定红细胞C₃b受体花环率病理组与正常家兔无显著性差异,提示本模型红细胞免疫粘附功能未受抑制。治疗组红细胞免疫复合物花环率较病理组显著增高,治疗组的CIC亦略低于病理组,反映了本模型经滋阴益肾、活血清利法治疗后,红细胞免疫粘附作用有所增强。CIC转运和清除水平较高,从而减轻了CIC介导性肾损伤的病理改变。至于治疗组CIC水平与病理组无差异,可能由于CIC的转运、清除需要一定时程;另外,与本实验测定红细胞免疫粘附功能和CIC时,距停止注射BSA仅时隔一周也有一定关系。

病理学检查结果也表明,病理组和治疗组的肾小球直径与肾小球细胞数均较正常组增大或增多,其中尤以病理组更为严重,提示治疗组肾小球内炎症减轻。肾组织的免疫荧光检查显示,病理组肾小球内有较明显的IgG呈颗粒样沉积于系膜区,而治疗组则为阴性。电镜下治疗组系膜区电子致密物沉积亦明显少于病理组,提示本法具有阻止免疫复合物形成并沉积于肾小球的作用。

本文动物实验部分得到南京中医学院熊宁宁博士、余江毅硕士等大力协助,谨此致谢。

参 考 文 献

- (1) 中华内科杂志编委会, 中华内科杂志 1984; 23(3): 131.
- (2) 中华肾脏病学会肾脏病理协作组, 中华肾脏病杂志 1986; 2(4): 172.
- (3) 章友康, 等, 中华肾脏病杂志 1986; 2(1): 2.
- (4) 施新猷, 医学动物实验方法, 第一版, 北京: 人民卫生出版社, 1980: 10.
- (5) 郭峰, 等, 中华医学杂志 1982; 62(12): 715.
- (6) 刘宏伟, 等, 辽宁中医杂志 1990; 14(5): 5.
- (7) 谌怡璞, 等, 中华内科杂志 1988; 27(1): 17.
- (8) 时振声, 建国40年中医药科技成就, 北京: 中国古籍出版社, 1989, 186~188.
- (9) 胡传根, 等, 中国免疫学杂志 1988; 4(1): 27.