

综 述

慢性肾小管间质病变的中医药研究概况

李 航 熊 璟 周全荣*

主题词 肾炎, 间质性/中医药疗法

近年来, 多项研究表明, 各种肾脏病进行性肾功能恶化主要取决于肾小管间质损伤的严重程度, 因此, 肾小管间质病变(TIL)受到重视。TIL 发病机理十分复杂, 早期表现可为肾间质局部炎症, 随后出现细胞因子分泌, 继而肾小管上皮细胞等表型转化、细胞凋亡或细胞过度增殖, 细胞外基质(ECM)合成增多、降解减少, 造成 ECM 过度沉积, 最终导致肾间质纤维化(RIF)。现将中医中药对 TIL 的研究进展概述如下。

1 TIL 相关中医证型研究

陈香美等^[1]在探讨 286 例 IgA 肾病(IgAN)中医证型分布规律及其与肾脏病理关系的多中心、前瞻性研究中发现, 肺脾气虚、气阴两虚证病理变化较轻, Lee 分级以 I ~ III 级为主; 肝肾阴虚证以 III ~ IV 级为主; 脾肾阳虚证以 IV ~ V 级为主; 同时脾肾阳虚证总积分、肾小球、肾小管-间质积分明显高于其它 3 个证型, 肝肾阴虚证总积分、小管间质积分明显高于另两个证型; 之后又对 94 例 IgAN 血瘀证患者的病理资料进行分析, 结果显示, 血瘀证者 Lee 分级多见于 III ~ V 级, 肾小管间质总积分、间质炎症细胞浸润、间质纤维化和小管萎缩积分均显著高于非血瘀证组^[2]。另一项大样本研究^[3]则分别将 409 例 IgAN 中医症状分数和肾活检病理分数分为 3 类, 结果提示: (1) 引起外邪症状的病因(风寒、风热、湿热)及内郁的病因(瘀血、痰湿、湿热)与肾间质炎症细胞浸润及组织免疫复合物沉积显著相关; (2) 内郁的致病因素与组织内细胞增生性病变(如肾间质水肿、系膜细胞、系膜基质的增生等)密切相关; (3) 正虚的病因, 如肝肾阴虚、脾肾阳(气)虚等与 RIF、肾小球硬化密切相关。根据上述 3 项临床研究结果显示, IgAN 患者中医实证证型多以肾小球、肾小管-间质活动性病变为主, 但血瘀证者活动性和慢性病变均可占较高比例; 虚证证型中肺脾气虚、气阴两虚者可以活动性病变为主, 而脾肾阳虚、肝肾阴虚者慢性病变则占较高比例, 且程度重, 以前者尤甚, 故此我们认为, 中医临床辨证分型对推测 IgAN 肾脏病理改变程度确有一定的参考价值。另外, 王耀献等^[4]在对 44 例以小管-间质病变为主的慢性马兜铃酸肾病(CAAN)患者的中医证候研究时发现, 正虚证中气阴两虚型出现率最高; 脾肾阳虚证在失代偿期肾功能损害尚不严重时即出现, 且在 50% 以上; 邪实证中血瘀型最高, 在失代偿期血瘀证的出现率即远高于同期其它邪实证型, 并随疾病发展进一步升高, 提示 CAAN 的证候特点是在气阴两虚基础上阳虚与血瘀症状出现早而重。

2 TIL 的中药防治研究进展

2.1 单味中药及中药单体研究

黄芪: 陈立平等^[5]对 60 例原发性肾病综合征患者在常规西医治疗基础上加用黄芪注射液 40ml 静脉滴注, 结果发现其在降低尿 NAG、尿 β -MG、尿视黄醇结合蛋白、24h 尿蛋白定量方面显著优于单纯西药组。其机制可能有: (1) 下调肾小管及间质单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达, 从而直接减轻单核巨噬细胞等炎症细胞在肾小管、间质的聚集、活化, 减轻 RIF^[6]; (2) 使肾小管间质 TGF- β 及 β g-h3(TGF- β 的下游分子及活化指标, 现证实其为一种 ECM 成分)蛋白和 mRNA 表达明显下调^[7]; (3) 诱导增加人肾间质成纤维细胞表达肝细胞生长因子受体 C-met, 从而发挥保护肾小管、抗 RIF 的作用^[8]。

人工虫草(多毛孢菌菌粉, 商品名: 百令胶囊): 王永钧等^[9]对 210 例 TIL 患者应用蝙蝠蛾多毛孢菌菌粉治疗, 结果在改善肌酐清除率、尿渗透压、尿 NAG、尿 β -MG、尿 α -MG 方面明显优于保肾康组。其机制可能有: (1) 促进肾小管上皮细胞(RTEC)增殖, 减少细胞损伤或促进细胞修复; 抑制 RTEC 纤维生长因子 mRNA 过度表达^[10]; (2) 抑制 RTEC 凋亡^[11]; (3) 抑制肾间质 TGF- β 和 α SMA 的表达, 减轻肾小管上皮-间充质转变作用^[12]。

苦参碱: 可通过明显降低单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠模型肾小管间质 CTGF 和 α SMA 的表达^[13]; 部分恢复肾小管间质 MMP-3 表达, 降低 TIMP-1 表达, 促进 ECM 降解^[14]; 降低腺嘌呤大鼠模型 IL-6 水平和 TGF- β 蛋白表达^[15], 从而对实验性肾小管间质病变发挥明显的治疗作用。

大黄: 近年研究证实, 大黄能有效防治慢性肾功能衰竭(CRF), 与其主要活性成分大黄酸、大黄素密切相关。大黄素能抑制肾间质成纤维细胞(RIFS)增殖, 诱导其凋亡, 并能抑制多种细胞生长因子及 ECM 成分; 大黄酸能逆转 TGF- β 诱导的 RTEC 肥大, 抑制其刺激的 ECM 合成, 并能通过下调 NF-KB(能诱导多种炎症反应启动因子表达)、Caspase-3 活性, 减轻 RTEC 凋亡^[16]; 同时还可阻止 TGF- β 诱导的 RIFS 增殖, 并能抑制 TGF- β 激活 RIFS 以及拮抗其导致的纤维连接蛋白(FN)的表达与合成^[17]。然而最近朱伟根据人体药动学实验结果显示, 大黄酸可能是大黄治疗 CRF 患者的唯一活性成分^[18]。

三七总皂苷(PNS): PNS 可通过抑制尿毒血清诱导的 RTEC 过度增殖及总胶原分泌; 升高在 RIF 发生中起重要作用的 MMP-1/TIMP-1 的基因表达和蛋白分泌比值, 促进 ECM 降解^[19]; 促使 RTEC 中 PCNA 表达增加, 减少 α SMA 表达, 并减少 RIFS 中 PCNA、 α SMA 表达; 抑制 TGF- β 、IL-1 α 诱导的 RTEC 转分化作用^[20, 21]而发挥防治 TIL 功效。

甘草酸(GL): 王会玲等^[22]研究发现, GL 可明显改善马兜铃酸(CAAN)动物模型组尿白蛋白、尿 NAG 酶排泄量及血肌

* 浙江省公安边防总队医院肾内科, 杭州市天城路 187 号

(310004)

收稿日期: 2006-01-06; 修回日期: 2006-04-16

Electronic Journal of Chinese Medicine, <http://www.cnki.net>

酞水平,且疗效与强的松相似。其机制可能有:(1)改善马兜铃酸(AA)对RTEC增殖的抑制作用,改善细胞超微结构^[23];(2)下调肾间质NF- κ B及CTGF、TGF- β 的表达^[24];(3)抑制AA作用下RTEC释放炎症反应促进因素内皮素-1(ET-1)和血管紧张素II(Ang II)。

红花:丁跃玲等发现单味红花对损伤的肾小管上皮细胞有明显保护作用,从而可减轻RIF,其机制与抑制TGF- β 蛋白和mRNA及c-fos基因表达有密切关系^[25]。

此外,如丹参、川芎嗪、红景天、雷公藤内酯醇、人参皂苷等也具有明显防治TIL作用。

2.2 复方制剂研究

黄芪当归制剂(A & A):由黄芪、当归组成。近年来多位学者研究表明,该方具有确切的防治TIL作用,且疗效与ACEI和ARB制剂相当。其机制可能通过:(1)抑制肾组织Ang II和骨桥蛋白的生成及表达,下调TGF- β 、CTGF表达,从而减轻肾小管上皮细胞转分化及ECM的合成^[26,27];(2)下调具有促使ECM蛋白交联形成稳固结构而抵抗ECM降解作用的组织型转谷氨酰胺酶(fg)的表达^[28];(3)持续增强UUC大鼠模型肾组织内ENOS活性,使NO产生增加,从而降低血管张力、改善肾脏缺血及缺氧状态^[29];(4)抑制RTEC抗凋亡成分Bax表达,下调Bcl-2/Bax比率,从而抑制RTEC凋亡^[30]。

肾炎防衰液:由黄芪、当归、红景天、制大黄、莪术、六月雪组成。该方改善梗阻性肾衰大鼠24h尿蛋白、尿NAG、SCr、BUN的功和苯那普利相当^[31]。其机制可能为下调TGF- β 表达,从而降低 α SMA水平,减缓胶原的过度表达,延缓RIF进展^[32]。

益肾软坚散:由黄芪、当归、丹参、炙鳖甲、虫草菌丝等8味中药组成。湛贻璞等^[33]体外研究证实,该方含药血清可下调人RIFs及RTEC的TGF- β 、CTGF、TIMP-1蛋白质及mRNA高表达,从而拮抗AA导致的ECM蓄积,但对纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)无明显影响。之后他们通过体内试验再次证实,该方可通过下调肾组织包括PAI-1在内的上述指标高表达,改善CAAN的RIF^[34]。

肾络通:由黄芪、当归、丹参、川芎、地龙、乌梢蛇、大黄、僵蚕组成。丁跃玲等发现,该方能减轻肾小管超微结构病变,保护RTEC。其机制可能为:抑制肾小管间质PCNA蛋白表达及通过降低肾组织肾素活性、Ang II水平,下调TGF- β 蛋白及mRNA表达,从而减少 α SMA和FN、LN的蛋白表达,达到延缓RIF的目的^[35]。

复方鳖甲软肝片:由黄芪、当归、鳖甲、三七、赤芍、冬虫夏草、连翘等组成,具有确切抗肝纤维化作用的新药。赵宗江等系列研究证实,该方对UUO大鼠肾组织NF- κ B和TGF- β 蛋白及其mRNA表达均具有显著抑制作用,且疗效与苯那普利相似^[36,37];同时还可明显上调UUO大鼠MMP-9表达,下调TIMP-1表达,促进ECM降解^[38],从而有效防治RIF。

3 结语

中医中药是我国治疗肾脏疾病的特色,上述研究显示,中医证型对推测TIL临床及病理改变程度确有一定指导价值;同时上述单味药或复方制剂多具补气、益肾、活血化瘀、清热解毒作用,故以方测证,提示脾肾亏虚、血瘀、热毒可能为TIL的主要病机。但因TIL的发病机制复杂多样,目前研究仍缺乏系统

性、深入性,且应用于临床治疗的中药尚不多。随着细胞分子生物学等在中药防治中的进一步应用和完善,必将更加明确中医中药与TIL的相互关系,同时运用中医理论辨证组方,将为开发防治TIL的中药新药、指导临床治疗开辟更为广阔的前景。

参考文献

- 陈香美,陈以平,湛贻璞,等. 286例IgA肾病中医辨证与肾脏病理关系的多中心前瞻性研究. 中国中西医结合杂志, 2004, 14(2): 101~105.
- 危成筠,陈香美,赵丹阳,等. IgA肾病血瘀证与临床病理的相关性研究. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(8): 687~690.
- 孙建实,傅珍春,王宇辉,等. IgA肾病肾活检病理与中医辨证关系的研究. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(9): 510~514.
- 王耀献,王翠,孙鲁英,等. 慢性马兜铃酸肾病的中医证候学研究. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2005, 12(1): 8~11.
- 陈立平,周巧玲,杨敬华,等. 黄芪注射液对肾病综合征患者肾小管的保护作用. 中南大学学报(医学版), 2004, 29(2): 152~153.
- 丁芹超,朱同玉,张永康,等. 黄芪甲甙对缺血再灌注损伤肾脏远期MCP-1表达的作用. 复旦学报(医学版), 2004, 31(6): 588~591.
- 杨蓉,倪兆慧,钱家麒,等. 人类转化生长因子 β 诱导基因-克隆3在糖尿病大鼠肾组织中的表达以及洛沙坦和黄芪对其影响. 中华肾脏病杂志, 2004, 20(5): 347~350.
- 牟娜,张庆怡,倪兆慧,等. 黄芪注射液对体外培养的人肾间质成纤维细胞C-met表达的作用. 中华肾脏病杂志, 2004, 20(2): 137~139.
- 陈晓霞,陈洪宇,王永钧. 多毛孢菌菌粉对肾小管间质损伤保护作用的研究. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 12(4): 718~720.
- 陈晓霞,杨汝春,毛俐婵,等. 多毛孢菌菌粉含药血清对肾小管上皮细胞增殖及纤维生长因素基因表达的影响. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(1): 10~12.
- 杨汝春,毛俐婵,陈晓霞,等. 多毛孢菌菌粉含药血清对LLCPK细胞损伤的保护作用研究. 中医药学刊, 2004, 22(12): 2256~2260.
- 陈晓霞,王军,周大为. 人工虫草提取物对大鼠单侧输尿管梗阻致肾小管间质损伤的保护作用. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(8): 440~442.
- 付平,张翥,冯梅,等. 苦参碱对肾小管间质CTGF和 α SMA影响的实验研究. 四川医学, 2005, 26(10): 1074~1076.
- 付平,冯梅,张翥,等. 苦参碱对肾小管间质MMP-3和TIMP-1的影响. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(2): 80~82.
- 卢远航,唐俊,邓安国,等. 苦参碱对腺嘌呤致大鼠肾小管间质纤维化的影响. 中国药理学杂志, 2005, 40(18): 1384~1388.
- 纪泽泉,黄翠雯,梁成洁,等. 大黄酸对肾小球硬化肾皮质凋亡蛋白酶-3活性及细胞凋亡的影响. 中华医学杂志, 2005, 85(26): 1836~1841.
- 何东元,王笑云,王宁宁,等. 大黄酸抑制肾间质成纤维细胞激活的实验研究. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(2): 105~108.
- 朱伟,王学美. 大黄治疗慢性肾功能衰竭机制的研究进展. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(5): 471~475.
- 刘海燕,陈孝文,刘华锋,等. 三七总甙对尿毒血清诱导的人肾小管上皮细胞外基质分泌及降解的影响. 中草药, 2006, 37(2): 245~248.
- 张毅,陈孝文,刘海燕,等. 三七总甙对TGF- β 诱导的HK-2细胞表型转分化的影响. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(6): 317~320.
- 王宓,樊均明,刘欣颖,等. 三七总甙对IL-1 α 诱导大鼠肾小管细胞转分化的影响. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(8): 722~725.

- 22 王会玲, 张金元, 黄健. 甘草酸对慢性马兜铃酸肾病大鼠尿蛋白与尿酶排泄及肾功能的影响. 上海中医药杂志, 2006, 40(2): 52~54.
- 23 王会玲, 张金元. 甘草酸对马兜铃酸致肾小管上皮细胞损害保护作用的初步研究. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(4): 200~203.
- 24 李开龙, 张建国, 王慧民, 等. 甘草酸 18 α 体调节梗阻性肾病大鼠肾间质中 CTGF 和 TGF- β 表达的实验研究. 第三军医大学学报, 2005, 27(4): 323~325.
- 25 赵玉庸, 许庆友, 丁跃玲, 等. 红花对肾小管间质纤维化大鼠 TGF- β 、TGF- β mRNA 及 C-fos 表达的影响. 中国药理学通报, 2005, 21(8): 1022~1023.
- 26 胡家才, 夏明珠, 万青松. 归芪口服液抗大鼠肾间质纤维化的实验研究. 武汉大学学报(医学版), 2005, 26(4): 491~493.
- 27 赵建荣, 屈磊, 李晓玫. 黄芪当归合剂对梗阻性肾病大鼠肾间质纤维化的防治作用. 北京大学学报(医学版), 2004, 36(2): 119~123.
- 28 陈东, 喻陆, 黄海长. 伊那普利及黄芪当归合剂对组织型转谷氨酰胺酶在肾间质纤维化表达的比较研究. 中国疗养医学, 2005, 14(8): 248~250.
- 29 孟立强, 屈磊, 李晓玫. 黄芪当归合剂对单侧输尿管梗阻大鼠肾脏血管活性物质变化的影响. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(2): 94~99.
- 30 付荣国, 周玉林, 聂萌, 等. 黄芪当归合剂对大鼠缺血性急性肾损伤的保护研究. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(1): 9~12.
- 31 王耀献, 刘尚建, 赵宗江, 等. 肾炎防衰液对单侧输尿管梗阻性肾衰大鼠的治疗作用. 中国中药杂志, 2005, 30(10): 796~798.
- 32 王耀献, 赵宗江, 孙鲁英, 等. 肾炎防衰液对单侧输尿管梗阻大鼠肾脏保护作用的机理研究. 中医药学刊, 2005, 23(3): 458~461.
- 33 方静, 谌贻璞, 杨彦芳, 等. 益肾软坚散含药血清拮抗马兜铃酸对人近端肾小管上皮细胞的作用. 中国中药杂志, 2005, 30(9): 704~707.
- 34 张聪, 谌贻璞, 杨彦芳, 等. 益肾软坚散对慢性马兜铃酸肾病大鼠模型肾间质纤维化的保护作用. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(8): 714~718.
- 35 丁跃玲, 赵玉庸, 陈志强, 等. 肾络通对阿霉素肾病大鼠细胞表型转化的影响. 中药药理与临床, 2005, 21(2): 28~30.
- 36 谷海瑛, 赵宗江, 杨美娟, 等. 复方鳖甲软肝片对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织 NF- κ B 表达的影响. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(3): 137~139.
- 37 赵宗江, 张新雪, 杨美娟, 等. 复方鳖甲软肝片对输尿管结扎大鼠肾组织 TGF- β 蛋白及其 mRNA 表达的影响. 北京中医药大学学报, 2005, 28(2): 23~23.
- 38 李相辉, 赵宗江, 杨美娟. 复方鳖甲软肝片对单侧输尿管结扎大鼠肾组织 MMP-9/TIMP-1 表达的影响. 上海中医药杂志, 2006, 40(1): 53~55.

逍遥散加减治疗慢性宫颈炎 50 例

高兴来*

笔者数年来以逍遥散加减治疗慢性宫颈炎, 取得了良好的疗效。现仅就资料完整的 50 例总结如下。

1 临床资料

本组 50 例均为已婚女性。其中 20~25 岁 5 例, 26~30 岁 25 例, 31~35 岁 10 例, 36~45 岁 10 例; 未生育者 5 例, 生育 1 胎者 10 例, 2 胎者 20 例, 2 胎以上者 15 例。均有白带增多, 小腹坠痛, 腰骶酸痛或性交痛, 性交流血等症状, 并持续 1 年以上, 本院或外院妇科检查宫颈糜烂, B 超检查宫颈肥大。

2 治疗方法

以逍遥散之柴胡、当归、白芍、茯苓、白术加草薢、薏苡仁、黄柏、枳壳、香附、延胡索为基本方, 白带臭秽加紫花地丁、败酱草、鸡血藤, 腰骶酸痛加桑寄生、续断, 腹腰痛甚加乳香、赤芍炭。病程长伴有疲倦乏力加黄芪、党参。剂量随病情而定, 水煎服, 2 日 1 剂, 以 1 个月为 1 个疗程, 一般 1~2 疗程即能治愈。

3 治疗结果

疗效标准: 以治疗 2 个疗程, 临床症状消失, 妇科检查宫颈光滑或 B 超显示宫颈形态正常者为治愈; 治疗 2 个疗程, 临床症状消失或大部减轻, 妇科检查宫颈糜烂面积缩小 2/3 以上, B 超显示宫颈略大者为显效; 治疗 2 个疗程, 宫颈糜烂缩小 1/3, 临床症状减轻者为有效; 治疗 2 个疗程, 临床症状不减, 妇检或 B 超显示宫颈无改变者为无效。按以上标准统计, 治愈 26 例, 显效 14 例, 有效 8 例, 无效 2 例, 总有效率 96%。

4 典型病例

姜某某, 女, 27 岁。初诊日期 2003 年 7 月 7 日。患者 14 岁

初潮, 以往月经期量色质均正常。20 岁结婚, 孕 5 产 2, 人工流产 3 次。两年内在某个体诊所人工流产后, 间断流血 2 个月, 以后出现白带增多, 色黄, 质时清时稠, 味臭秽。常感小腹坠隐痛, 腰骶酸痛。月经 20 日左右 1 次, 量多, 7~8 日净。末次月经 6 月 25 日~7 月 4 日, 现白带多, 色黄, 质清味秽, 挟少许血丝, 小腹胀痛, 腰骶疼痛, 纳呆、疲倦乏力, 便溏、尿黄。舌暗红、苔白厚偏黄, 脉弦细。县妇幼保健院妇检: 宫颈糜烂, 诊断结论: 宫颈炎 3 度。B 超: 宫颈大小为 4.5cm×3.2cm, 内部回声不均。结论: 子宫颈回声不均(宫颈炎)。中医诊断: 带下病(肝郁脾虚, 湿热下注)。西医诊断: 慢性宫颈炎。治法: 疏肝运脾、清热化湿。方药: 逍遥散加减。

柴胡 15g, 当归 20g, 白芍 20g, 茯苓 20g, 白术 20g, 枳壳 15g, 草薢 20g, 薏苡仁 30g, 黄柏 15g, 败酱草 30g, 紫花地丁 30g, 香附 15g, 延胡索 15g, 仙鹤草 30g, 牡丹皮炭 20g, 赤芍炭 20g, 甘草 10g。7 月 17 日二诊, 服上方 3 剂, 现白带减少, 已无血丝, 小腹胀痛减轻, 腰骶疼痛略减, 舌淡红、苔薄黄, 脉弦滑。上方去仙鹤草, 牡丹皮、赤芍改生用, 加桑寄生、续断、砂仁。3 剂。上方加减服至 8 月 25 日, 白带正常, 腰、小腹痛消失。B 超检查示: 子宫附件正常。

5 讨论

慢性宫颈炎中医无相应病名, 据临床症状应属中医带下病范畴。《傅青主女科》曰: “带下俱是湿症, ……况加之脾气之虚, 肝气之郁, 湿气之侵, 热气之逼, 安得不成带下病哉?” 本方以柴胡、香附、延胡疏肝解郁, 当归、白芍养血柔肝, 茯苓、白术、薏苡仁健脾渗湿, 黄柏、紫花地丁、败酱草、草薢清热化浊, 诸药共奏疏肝解郁, 化湿清热之功, 切中宫颈炎病机, 故收效良好。