

证 的 研 究

肾虚痹证(类风湿性关节炎)发病机理研究

吕爱平¹ 王安民¹ 艾景录¹ 李春生² 沈帼男² 周瑕青¹ 陈小野¹

摘要 以 II 型胶原免疫所致关节炎动物模型为基础,以风寒湿为痹证外因,肾虚为痹证内因的学说为依据,利用中西医结合肾本质研究的成果,采用复合因子方法制作痹证病证结合动物模型,探讨了不同方法所致肾虚对痹证发病的影响,并初步观察到这种影响是不相同的。

主题词 关节炎,类风湿性/中医病机 痹证/中医病机

类风湿性关节炎(RA)隶属中医痹证范畴,由于其发病率、致残率均较高,对劳动力的影响极大,加之病因病机尚不清楚,使它成为世界性攻关项目之一。中医药防治 RA 方面具有很大的优势,而且已取得了一些成绩,但基础研究方面尚显薄弱。因此,以中医理论为指导,结合中西医结合研究成果及现代医学有关 RA 基础研究方面的方法和手段,对 RA 病理机制进行研究就显得十分必要。

中医有关痹证病因病机丰富的历史资料,及中西医结合肾本质研究的成果,使我们有理由认为:肾虚是痹证发病的主要内因。已经揭示出的肾虚本质的各个不同侧面,虽然分别代表了各种不同的肾虚类型,但他们在痹证的发病中不一定起着相同的作用。本研究将探索不同类型的肾虚在实验性痹证发病中的作用,并对其作用机理进行研究,为进一步认识痹证病因病机和痹证的中医药治疗,提供新的线索和理论依据。

1 研究的思路与方法

1.1 痹证研究的立足点:痹证研究中虽已确认 RA 作为研究对象,但在具体研究中仍要有一个明确的、可操作的立足点,即用什么样的方法、制造什么样的病理学改变来模拟研究对象—RA。立足点的确认可从以下两方面入手:(1)从中医痹证病因学中寻找研究的立足点;(2)从现代医学的研究进展中寻找。根据查阅文献,

发现中医痹证病因学说中内容并不具备明确的可操作性,而 1977 年由 Trentham 创立的 II 型胶原(CII)免疫所致的关节炎,其主要依据是临床类风湿性关节炎病人血清及关节液中可查出抗 CII 抗体,同时其病理学改变与人类类风湿性关节炎相似,并已得到世界上从事 RA 以及自身免疫病研究工作者的认可。我们以往的痹证研究也选用 CII 免疫所致关节炎作为痹证病理研究的立足点。

1.2 研究的中医特色:中医痹证理论中有两个内容:“风寒湿三气杂至合而为痹”,认为风寒湿三气侵袭机体为痹证的重要病因;现代临床调查也发现寒湿因素是痹证的重要诱因。痹证,“有风、有湿、有寒……皆标也;肾虚,其本也”。说明肾虚是痹证发病的重要因素。

根据以上中医理论,我们在痹证研究中,克服单因素致痹研究的缺陷,从病原因子(CII 免疫)、病原相关因素(肾虚和寒湿)、本虚(肾虚)、不同类型的本虚(不同的肾虚类型)入手,用复合因子制作痹证病证结合动物模型,并做了以下几项工作:单纯风寒湿的致痹作用研究;风寒湿对 CII 免疫所致关节炎影响的实验研究。肾虚对 CII 免疫所致关节炎影响的研究;因肾虚不是一个单纯的概念,也不可能只有单纯的表现,因而我们在该研究中选用了以下与痹证发病有关的肾虚因素进行肾虚痹证病证结合研究,主要包括:安基导眠能(AG)应用法所致肾虚对 CII 所致关节炎影响的实验研究;雌性动物切除卵巢所致肾虚对 CII 所致关节炎影响的实验研究;雄性动物雌激素应用法所致肾虚对 CII 所致关节炎影响的实验研究;动物低钙所致肾虚对 CII 所致关节炎影响的实验研究。

2 研究的结果与意义

2.1 单纯痹证动物的基本病变:单纯痹证动物(单纯 CII 免疫后),50%Wistar 大鼠关节肿胀明显、呈红色,镜下显示滑膜细胞增生,滑膜组织炎症,关节软骨细胞变性坏死,类血管翳改变、关节软骨剥脱、缺损,关节周围肌肉变性肌与腱接头区结构异常,肌梭纤维萎缩、变性,滑膜细胞核膜、线粒体和内质网结构异常以及细胞内异常物质增多;80%DBA 小鼠各关节显示上述相似

1 中国中医研究院基础所,北京市东直门内北新仓 18 号(100700)

2 中国中医研究院西苑医院(100091)

收稿日期:1995-03-23

改变,脾脏CD₄细胞下降,抗CII抗体滴度升高。模型动物血清Ca²⁺、酸性磷酸酶(ACP)和碱性磷酸酶(AKP)活性均有不同程度的异常改变,表现为ACP活性升高、AKP活性下降、钙含量下降,但血清骨钙素(BGP)处于正常水平,镜下亦未发现软骨下骨及骨小梁的病变。

2.2 肾虚痹证动物病变特点:AG所致肾虚痹证动物,血浆皮质酮明显下降,cAMP升高,且有明显的肾虚外观,关节肿胀与单纯痹证动物相似,但痹证发病率提高,镜下见在单纯痹证动物关节病变的基础上,其滑膜、关节软骨及骨病变加重,肾上腺束状带及网状带内胆固醇大量堆积。血清Ca²⁺下降,ACP升高,AKP下降,BGP升高,CII抗体滴度升高。卵巢切除所致肾虚使痹证发病率增高,关节肿胀明显加重,关节滑膜组织及软骨、骨的病理改变加剧,与AG所致肾虚痹证动物关节病变相似,但骨病变更为严重、血清BGP含量明显升高。低钙所致肾虚使痹证动物关节大体和镜下改变与单纯痹证动物相似,但关节软骨变薄,软骨下骨小梁疏松,直径变窄,血清钙、无机磷下降明显,血清BGP含量无明显改变。雄性动物雌激素应用法所致肾虚,使痹证发病率下降,关节肿胀明显减轻,镜下显示关节滑膜、软骨的病变均减轻,具有CII免疫所致关节炎痹证发病的作用,但动物滑膜组织中 α -醋酸萘酯酶(ANAE)阳性细胞增多明显,抗IgG染色呈阳性反应,其血清抗CII抗体水平及BGP含量与卵巢切除肾虚痹证动物无区别,血清BGP含量明显升高。寒湿因素(将动物放置在5~10℃水中游泳)未能使动物关节肿胀,镜下关节也无明显的病理改变,但能加重CII所致的痹证动物的关节病变,提高痹证发病率。

2.3 肾虚在痹证中的作用:实验结果提示,AG所致肾虚、低钙型肾虚及卵巢切除法所致肾虚都不同程度地加重了痹证动物的病情,可能是痹证发病的重要内因。而雄性动物雌激素应用法所致肾虚减轻了CII所致关节炎动物的关节病变,提示此种肾虚状态在痹证关节病变中起着次要的作用,但滑膜组织中ANAE阳性细胞增多明显,抗IgG染色呈阳性反应,其血清抗CII抗体水平及BGP含量与卵巢切除肾虚痹证动物无区别,提示该肾虚因素在CII所致关节炎过程中起着一定的作用,其作用机制不清楚。外界寒湿因素提高痹证发病率、加重其病变,提示可能是痹证的重要诱因。

2.4 痹证动物骨代谢特点:痹证动物血清ACP、AKP、BGP、Ca²⁺等指标的变化,结合关节软骨的病理学改变,说明痹证动物存在着骨代谢障碍,其主要表现在成骨与破骨的正常平衡关系的失调,尤其是骨质破

坏的加重。该结果将有利于对实验性痹证及人类RA痹证骨代谢方面的研究。

2.5 痹证动物肌和腱的病变特点:痹证动物关节周围肌肉变性,肌梭结构改变,肌腱疏松、钙化或骨化,肌腱及其与骨接头处的空泡样病变,可能是造成痹证关节运动障碍的主要原因。

2.6 痹证动物免疫学改变:痹证动物脾脏CD₄细胞下降,抗CII抗体滴度升高,滑膜组织中ANAE阳性细胞增多,抗IgG染色呈阳性反应,血清抗CII抗体水平升高等免疫学指标的变化,提示不同的肾虚对免疫系统有着各种不同的作用,这也是肾虚痹证动物产生各种病理变化的一个重要的方面。

2.7 肾虚痹证的发病机理:不同的肾虚主要通过内分泌系统(如肾上腺素、性腺激素)、免疫系统(包括全身体液和细胞免疫系统以及关节滑膜细胞的免疫学特征)、骨代谢(如BGP、血清Ca等)来影响痹证的关节病理变化,也是肾虚痹证的主要发病机理。

2.8 肾虚痹证动物模型的用途:用与痹证有关的复合因素制作痹证动物模型来探讨痹证的发病机理,既符合现代医学有关关节炎的研究,也符合中医辨证论治的特色,因而能用于中药新药的开发研究,并有利于从多层次多角度来探讨痹证的发生发展机理。

3 研究的发展方向

3.1 着眼点不应只放在关节软骨(软骨下骨)、滑膜组织上,而应扩大探讨痹证病理学改变的范围,从关节、关节周围组织乃至全身其它相关器官的病理学改变入手,进行痹证的发生发展机理研究。我们曾对痹证动物关节周围的肌肉、肌腱、肌肉与肌腱接头区、肌腱与骨连接区、肌梭纤维的病理学改变进行了分析,为痹证对关节周围组织的病理学改变找到了部分依据。

3.2 从中医基础理论出发,拓宽痹证研究思路。痹证的病变主要在于关节(包括关节周围组织),其主要组成成分除滑膜组织外,为肌肉组织、肌腱组织、关节软骨(骨)组织,中医学根据痹证的重点病变组织不同,有肌痹、筋(腱)痹、骨痹的系统理论描述,因此以某一组成成分为主的痹证研究,如以肌肉病变为主的肌痹研究,以骨病变为主的骨痹研究,以腱病变为主的筋痹研究将有利于痹证研究的深入。我们现在进行的骨痹研究就是旨在以关节软骨(软骨下骨)的病理学改变为基础,从而进一步丰富、探索痹证的发生机理。

3.3 充分发挥中医理论优势,突出中医特色。痹证研究中,应抓住风寒湿、肾虚二个因素,从多方面、多途径来探讨不同情况下风寒湿、肾虚,以及不同致肾虚因素在痹证发生发展过程中所起的作用。

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Clinical Study on Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Treated with Principles of Qi—benefitting and Spirit—replenishing.

WanLijuan, Zhu Bing, Yao Naizhong

We tried a Mixture of Polyseeds, including Raw Radix Astragali seu Hedysari, Fructus Psoraleae, Fructus Lycii, Fructus Schisandrae, Fructus Ligustri Lucidii, Fructus Rubi, for the treatment of ITP with decreasing dosage of previous administered prednisone and 8 cases were markedly effective, 3 cases ameliorated, with only 1 case in effective. After treatment, the platelet count increased markedly, with decreased antibody titration of platelet in most cases. The results were rather satisfactory.

Author's Address: Shanghai University of TCM, Shanghai 200032

Key Words: Purpura, Thrombocytopenic/TCM therapy Qi—benefitting (TCM)

(Original article on page 478)

Thirty—two Cases of Cirrhotic Ascitis Treated by Integrated TCM and Western Medicine.

Wang Shuangyin, Wang Deqi

The therapeutic principle include elimination of ascitis first, followed by nourishing and supporting the body resistance. The basic recipe for the former was Wuling Powder. The illness was grouped into five types with respective modifications of drugs for each type, plus western diuretics, with supporting therapy for severe cases. After ascitis was expelled supporting body resistance was given, plus pathogen eliminating remedies, liver protection drugs and vitamins. The total effective rate was 87.5%.

Authors' Address: People's Hospital of Qinghai Province, Xining, Qinghai, 810007

Key Words: ascitis/Integrated therapy of TCM and western medicine

(Original article on page 481)

Clinical Observation on Gilles de la Tourette Syndrome in Children Treated with Various Therapeutic Modalities.

Tian Lingdi, Hong Baose, Wang Sumei, et al

All therapeutic modalities, including acu—moxibustion, Chinese materia medica, and both acu—moxibustion and Chinese medicament, are all superior to western drugs. The last modality is especially satisfactory due to its safety, free from side effect and stable

long—term effect.

Authors' Address: Institute of Acupuncture & Moxibustion, China Academy of TCM, Beijing 100700

Key Words: Gilles de la Tourette syndrome/TCM therapy Gilles de la Tourette syndrome/acu—moxibustion therapy

(Original article on page 487)

Clinical Verification for Parameter Apparatus of Abdominal Diagnosis in TCM.

Wang Qi, Chen Wushan, Xie Jianjun

300 cases of cold syndrome were examined by abdominal diagnostic apparatus with the following results: the decreased temperature of the Mu point was increased; the drastic lowering of temperature at Zhongwan and Guanyuan points in cold syndrome were increased after treatment. Observation on 200 cases of abdominal flatulence revealed that, the amplitude of displacement of abdominal wall by external force in excessive type flatulence was increased after treatment; while that in deficient type, increased by moderate and heavy forces, was decreased after treatment. These demonstrated that abdominal diagnostic apparatus possesses rather satisfactory clinical significance in detecting the temperature and degree of flatulence.

Authors' Address: China's News on TCM, No. 7 Dongxing Road, Chaoyang District, Beijing 100027

Key Words: abdominal diagnosis/methodology

(Original article on page 489)

Study on Pathogenic Mechanism of Bi—syndrome (Rheumatoid Arthritis) of Deficient—kidney Type.

Lu Ai'ping, Wang An'min, Ai Jinglu, et al

The experiments were based on animal models of arthritis caused by II collagenous immunity with the theories of wind—damp—cold as its exogenous factor and kidney deficiency as its endogenous factor. The animal models of combined type of syndrome and disease were induced by method of complex factors based on the study of kidney nature by integrated modality. Exploration was made on the influence of pathogenesis in deficient kidney caused by various methods. Preliminary conclusion showed that such influence yielded different results.

Authors' Address: Institute of Basic, China Academy of TCM, Beijing 100700

Key Words: Arthritis Rheumatoid/pathogenic mechanism of TCM

(Original article on page 492)