

小蓟饮子治疗增生性 肾炎的作用探讨

□ 郑 京 滕 云 洪江淮 张洪生 丘余良 王 智 阮诗玮

(福建中医学院附属人民医院 福建 福州 350004)

摘 要 目的：探讨肝素钙和小蓟饮子治疗增生性肾炎的作用。方法：将临床上诊为尿血（湿热下注型）45例增生性肾小球肾炎患者，进行常规病理检查，采用免疫组化方法测定其肾小球基质金属蛋白酶（MMPs）—MMP-2、MMP-3的表达，同时随机分为小蓟饮子组（A组）和小蓟饮子+肝素钙（B组）两组进行疗效观察。结果：A组和B组系膜增生程度、球性硬化、节段性硬化、MMP-3无显著性差异。B组的疗效优于A组。结论：肝素钙和小蓟饮子治疗慢性肾炎有理论上和实践上的意义。小蓟饮子治疗增生性肾炎的现代药理机制有待进一步探讨。

关键词 慢性肾炎 病理分级 基质金属蛋白酶 肝素钙 小蓟饮子

小蓟饮子作为治疗以血尿为主的慢性肾炎的经典名方已有多年的历史，但究竟其现代药理如何，有无毒副作用，尚无明确的结论。而肝素不仅具有抗凝、促纤溶作用，更重要的是肝素可抑制肾小球系膜细胞增殖和细胞外基质合成^[1]。本文将临床诊为血尿（湿热下注型）的45例增生性肾小球肾炎患者随机分为小蓟饮子（A组）和小蓟饮子+肝素钙（B组）治疗，进行常规病理检查，并根据小蓟饮子的主要功用为凉血止血，选择与慢性肾炎密切相关的基质金属蛋白

酶（MMPs）—MMP-2、MMP-3在肾小球的表达，以探讨小蓟饮子在治疗增生性肾炎时，所存在的问题，以及中、西医理论的反差，供同仁们探讨。

1 资料与方法

1.1 病例选择 全部病例为我院住院病人，临床中医诊断为血尿（湿热下注型），并经肾活检确诊为增生性肾小球肾炎。随机分成两组：A组25例，其中男10例，女15例；年龄 31.36 ± 10.12 岁；病程 17.6 ± 8.1 个月；IgA肾病12例，系膜增生伴局灶节段硬化肾炎

13例；临床表现为血尿19例，蛋白尿合并血尿6例。B组20例，其中男9例，女11例；年龄 28.43 ± 11.14 岁；病程 28.8 ± 8.9 个月；IgA肾病9例，系膜增生伴局灶节段硬化肾炎15例；临床表现为血尿11例，蛋白尿合并血尿9例。所有病例均无血肌酐（Scr）增高。

1.2 湿热下注证标准^[2] ①皮肤疔肿、疮疡等；②咽喉肿痛；③脘闷纳呆，口干不思饮；④小便黄赤，灼热或涩痛不利；⑤舌苔黄腻，脉濡数或滑数。

表 1 两组间肾组织病变程度 ($\bar{x} \pm s$)

系膜增生分级(n)				球性硬化	节段性硬化	MMP-2	MMP-3
I 级	II 级	III 级					
A 组	10	12	3	0.0259 ± 0.0604	0.1343 ± 0.1743	1.67 ± 0.43	1.19 ± 0.38
B 组	9	9	2	0.0353 ± 0.0687	0.0828 ± 0.1241	1.31 ± 0.57 *	1.12 ± 0.37

注:两组间比较, * $P < 0.05$

1.3 治疗方法 A 组服中药小蓟饮子(原方去木通)。B 组在 A 组治疗基础上每天加用肝素钙 5000 单位静滴,并配合潘生丁治疗。14 ~ 21 天为 1 个疗程,休息两周后再使用 1 至 2 个疗程。

1.4 系膜增生病理组织分级 肾小球系膜增生的病理组织学分级分 4 级^[3]。I 级:肾小球形态基本正常,仅见轻度系膜基质增多或伴有局灶节段性系膜细胞轻度增生。II 级:局灶节段性系膜细胞中度增生或弥漫系膜细胞轻度增生。III 级:弥漫系膜细胞中度增生伴个别肾小球新月体形成。IV 级:弥漫系膜细胞重度增生伴较多肾小球新月体形成。

1.5 免疫组化方法 患者肾活检标本分别行常规病理检查及免疫组化检查。免疫组化检查方法:试剂为鼠抗 MMP-2、MMP-3、SP 试剂盒,均由 MAXIM 公司生产。将石蜡包埋肾穿组织切成 3μm 切片,不经高温高压抗原修复后行 SP 免疫酶标法染色(按 SP 试剂盒操作步骤进行)^[3]。MMP-2、MMP-3 均为胞浆染色。

1.6 免疫组化半定量方法 ① MMP-2、MMP-3 测量参照 Floege 方法^[4],肾小球无染色者 0 分,着色的血管袢占肾小球血管袢比例 25% 以下者为 1 分,25% -50% 者为 2 分,50% -75% 者为 3 分,大

于 75% 者 4 分,观察每例切片所有肾小球着色情况,计算出阳性肾小球的百分率,同时予以评分,累计总分除以肾小球数即为每个肾小球的平均积分。②球性硬化均数为肾组织球性硬化个数和肾小球数的比值;节段性硬化均数为肾组织节段性硬化个数和肾小球数的比值。

1.7 统计学 计数资料以均数 ± 标准差表示。两组间肾组织病变程度、疗效比较采用 Ridit 分析法。两均数比较以 t 检验处理。

1.8 疗效标准 参照 1985 年第二届全国肾脏病学术会议制订的疗效标准^[2]:①完全缓解:尿蛋白持续阴性,尿红细胞持续减少并消失。②基本缓解:尿蛋白持续减少 ≥ 50%,尿红细胞持续减少 ≥ 50%。③有效:尿蛋白持续减少 ≥ 25%,尿红细胞持续减少 ≥ 25%。④无效:尿蛋白或尿红细胞无变化,或恶化。由于慢性肾炎患者病情易于复发,所以选择病人的近期疗效,经治疗后观察 3 个月。

2 结果

A 组,完全缓解 10 例,基本缓解 6 例,有效 9 例。B 组,完全缓解 16 例,基本缓解 3 例,有效 1 例。两组经 Riddit 分析, $P < 0.05$ 。提示联合用药效果优于单纯中药组。

A 组和 B 组患者肾组织病变程度见表 1。两组资料中,系膜增

生程度经 Riddit 分析差异均无显著性;肾小球球性硬化、肾小球节段性硬化、MMP-3 经 t 检验无显著性差异;MMP-2 有显著性差异 ($P < 0.05$),说明 A 组 IV 型胶原酶比 B 组高。由于慢性肾炎患者往往有各种各样的病理损害,在临床上可表现为不同程度的蛋白尿或血尿;而血尿或蛋白尿的多少,往往无法反映肾组织病理损害的程度,因此,笔者以肾组织的病变程度作为对照。

3 讨论

肾小球疾病发生和发展与免疫学机制、凝血障碍密切相关。免疫反应是引起肾小球疾病发生的关键,而凝血障碍是促进疾病发展的重要因素。肾脏固有细胞的增生或肥大、细胞外基质(ECM)积聚是各种肾脏疾病的中心病理环节。肾小球系膜细胞增生的同时,也合成和分泌 ECM,伴有 ECM 的沉积,ECM 不仅作为细胞支架,而且对细胞的粘附、增殖、表型转换、间质纤维化及肾小球硬化起重要作用。肾小球内细胞外基质在生理状态下处于一种快速更新的动态平衡中,该过程失去平衡会导致肾小球组织结构的破坏^[5]。大量的实验资料证实,MMPs 在 ECM 降解过程中起主要作用。一个肾小球内变化存在系膜细胞增生和 ECM 积聚,同时存在促进 ECM 降解的酶—MMPs。所有 MMPs 均以无活性的潜酶形式分泌。纤溶酶原活化素(PA)包括组织型 PA(t-PA)和尿激酶型 PA(u-PA)。肝素通过激活 t-PA 和 u-PA 两条途径激活 PA。正常人肾小球主要为 t-PA,

其 mRNA 在所有的肾小球及小血管内皮均有大量表达。肾组织含有高浓度纤溶酶原,一旦局部产生少量 PA 就能导致局部高纤溶酶浓度,活化 MMPs。Floege J^[6]证实肝素为系膜细胞增殖和细胞外基质合成的抑制剂。并可促进系膜细胞释放组织因子抑制物防治肾小球内凝血^[7]。

系膜增生性肾炎局部存在高凝状态与纤溶功能低下,纤溶功能低下可导致纤维蛋白沉积,而纤维蛋白沉积本身具有致病作用。纤溶酶原激活物抑制物(PAI)有3种免疫学类型:PAI-1、PAI-2和PN-1,其中PAI-1是PAI的主要活性型,PAI-1通过与t-PA结合而快速有效地抑制t-PA活性。有研究表明,凝血酶可促进体外培养的大鼠系膜细胞表达PAI-1从而加重肾小球内纤维蛋白沉积,PAI-1具有拮抗纤溶酶对ECM的降解作用,导致ECM积聚^[8]。于志恒等发现局部PAI-1活性增加,及PAI-1过度表达,可直接导致ECM积聚^[9]。王建中^[10]发现IgA肾病肾组织中PAI-1表达与系膜细胞增殖、球囊粘连、肾小球硬化等病理指标显著相关。然而诸多研究表明,血清PAI-1水平受PAI-1基因启动子区—675号单个鸟嘌呤核苷酸缺失插入(4G/5G)多态性的调控。4G等位基因的转录活性高于5G等位基因,4G纯合子基因型在多种炎症因子作用下,PAI-1表达明显高于另两种基因型,故导致血浆和肾小球局部PAI-1水平明显增高,使纤溶能力减弱。因此,PA是连接凝血/纤溶、细胞外基质代谢的一

个支点,PA的激活能引起丝氨酸蛋白酶和MMPs的活化。

小蓟饮子出自《济生方》,其药物组成:小蓟为君药、生地、蒲黄、当归、藕节为臣药,木通、滑石、栀子为佐药,甘草为使药,其主要的功效为凉血清利湿热。现代药理研究^[11]表明,小蓟能收缩血管,并使凝血时间和凝血酶原时间缩短;蒲黄具有促凝血和促纤溶作用;当归有降低血小板聚集和抗血栓作用;生地有止血作用又有抗凝血作用;滑石对皮肤粘膜有保护作用;淡竹叶有利尿作用。根据上述理论,A组和B组治疗增生性肾炎(尿血-湿热下注型),虽然其目前的药理学机制与西医对系膜增生性肾炎的治疗是矛盾的,但通过中医的辨证论治,仍然取得了一定疗效,这说明中药的作用是复杂的,而现代药理研究的结果尚不能解释其产生的临床疗效。复方和单味药的组合,产生新的化学变化,其“黑箱”理论尚有待于探讨。虽然本组资料中,肝素钙和小蓟饮子的合用取得了一定的疗效,但由于系膜增生程度较轻的病例较多,对于中度增生的病例尚需进一步观察。本研究未同时测定PA含量以及PAI基因多态性,但尚若小蓟饮子也能提高患者肾脏局部PA含量,抑制系膜细胞增生,激活丝氨酸蛋白酶,则不失为治疗增生性肾炎的良方。目前已证实小蓟饮子中木通对肾脏有毒性作用,而慢性肾炎患者需长期服药,显而易见,木通是不适合此类患者服用的。通过对该组资料的探讨,旨在抛砖引玉,提出看法供同道进一步深入探讨小蓟饮子治疗增

生性肾炎的现代药理机制。

参考文献

- [1] Gambaro G, Cacazzana AD, Luzi P, et al. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int*, 1992, 42: 285.
- [2] 张琳琪,李培旭,郑万善主编.肾脏病诊疗全书.北京:中国医药科技出版社,2000:115.
- [3] 郑京,王智,阮诗玮,等.慢性肾炎系膜细胞周期调控蛋白P27的表达与病理分级疗效的关系.中国中西医结合肾病杂志,2001,2(4):211-213.
- [4] Floege J, Eng E, Linder V, et al. Rat glomerular mesangial cell and mitogenicity in mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Clin Invest*, 1992, 90: 2362-2369.
- [5] Akiyama K, Shikata K, Sugimoto H, et al. Changes in serum concentrations of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and type IV collagen in patients with various types of glomerulonephritis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1997, 95: 115-128.
- [6] Rondeau E, He CJ, Zacharias U, et al. Thrombin stimulation of renal cells. *Semin Thromb Hemost*, 1996, 22: 135-138.
- [7] 于志恒,陈香美,洪军,等.纤溶酶原激活物抑制物-基因转录对肾小球系膜外基质积聚的影响.中华内科杂志,1999,38(8):541-545.
- [8] 王建中,陈香美,师锁柱,等.I型纤溶酶原激活物抑制物在IgA肾病肾小管间质损伤中的作用研究.中华肾脏病杂志,2000,16(1):11-15.
- [9] Floege J, Eng E, Young BA, et al. Heparin suppresses mesangial cell proliferation and matrix expansion in experimental mesangioproliferation. *Kidney Int*, 1993, 43: 369-370.
- [10] Yamabe H, Osawa H, Inuma H, et al. Tissue factor pathway production by human mesangial cells in culture. *Thromb Haemost*, 1996, 76: 215.
- [11] 马清钧,王淑玲.常用中药现代研究与临床.天津:天津科技翻译出版公司1995:32.