

肾康宁治疗慢性肾炎的 临床及实验研究

□ 黄文政* 陈志强 (天津中医学院第一附属医院 天津 300193)

摘 要 目的: 验证中药制剂肾康宁治疗慢性肾炎的疗效, 并探讨其作用机理。方法: 对 256 例慢性肾炎进行临床疗效及相关因素分析; 研制和复制四种不同病理类型的动物模型进行实验研究; 完成大鼠肾小球系膜细胞体外培养, 进行细胞分子生物学实验研究。结果: 临床观察总有效率 87.86%, 以系膜增生性肾炎及 IgA 肾病疗效最佳; 动物实验结果表明该方具有降低蛋白尿、血尿, 提高血浆蛋白, 调节免疫功能, 改善和修复病理损害的作用; 细胞分子生物学实验结果显示: 该方抑制系膜细胞和基质增生, 抑制 IL-1、IL6、TNF- α 、PAF 分泌, 抑制 TGF- β_1 、ICAM-1 的水平及 mRNA 表达, 提高 NO、NOS 和 iNOS 水平及 mRNA 表达。结论: 肾康宁对慢性肾炎具有肯定疗效, 其通过抑制 MC 增殖、减少 ECM 蓄积, 从而减轻肾小球滤过膜损伤而起治疗作用。

关键词 肾康宁 慢性肾炎 临床研究 实验研究 细胞分子生物学

根据中医“少阳主枢”理论和我们对慢性肾炎本虚标实的机理分析, 确立了以疏利少阳为主, 兼益气养阴、清热利湿、活血化瘀的治疗原则, 研制的肾康宁口服液, 从临床观察、动物实验及细胞分子生物学三个层面进行了研究。

*** 作者简介** 黄文政, 男, 教授、主任医师, 博士生导师, 全国首批 500 名老中医药专家学术经验继承工作导师。天津中医学院第一附属医院副院长, 中华中医药学会肾病专业委员会副主任委员、天津市中医药学会内科专业委员会主任委员、国家药品监督管理局新药审评专家。

临床研究

1 资料与方法

临床系统观察了 256 例, 其中有肾穿刺病理资料的 50 例, 全部入选病例均符合中华内科杂志编委会肾病专业组制定的《原发性肾

小球疾病分型中慢性肾炎诊断标准》。病理类型诊断标准参照 1985 年 9 月中华肾脏病理协作组确定的《关于原发性肾小球疾病的病理类型及命名的建议》和邹万忠主编的《肾脏病理与临床》一书中的标准。全部病例参照第二届全国中医肾病专题座谈会制定的标准进行中医辨证分型。观察治疗前后尿蛋白变化、血尿控制情况、肝肾功能、免疫球蛋白、血脂及血液流变学等指标, 分析中医辨证分型与疗

效的关系,不同病理类型与中医辨证分型之间的疗效关系。

临床疗效评定标准参照了中华内科杂志编委会肾病专业组 1992 年专题座谈会《原发性肾小球疾病疗效评定标准》,疗效分析分别采用 Ridit 分析、 t 检验、卡方检验、 u 检验等。

2 治疗结果

完全缓解占 32.52%,部分缓解占 55.43%,总有效率为 87.86%。肾康宁在降低蛋白尿、减少血尿、提高血浆白蛋白,改善脂质代谢,调节免疫功能,改善高凝状态和改善肾功能等方面具有良好的作用。以气阴两虚型者疗效较好,病理分型中系膜增生性肾炎和 IgA 肾病疗效优于其它类型,而这两种病理类型之间疗效无差异 ($P > 0.05$)。

实验研究

1 实验方法

旨在验证肾康宁的临床疗效并探索该方作用机制。我们先后研制和复制了家兔系膜增生性肾炎、小鼠 IgA 肾病、大鼠微小病变性肾病和家兔膜性肾病等四种动物模型,并从生化、病理、免疫等多方面进行了实验研究。

2 实验结果

肾康宁具有降低尿蛋白作用,此与减轻系膜增生性肾炎病理损害,减少系膜细胞与基质的增生,减轻肾小球滤过膜损伤有关;对免疫系统的调节,主要为降低循环免疫复合物含量,提高 T 细胞数及淋巴细胞转化率,提高 T 细胞亚群中 CD_3 、 CD_4 含量,提高单核细胞吞噬功能;对凝血、纤溶、前列

腺素系统的作用主要为降低血小板聚集率和血纤维蛋白原降解产物含量,调节血栓素 B_2 、6-酮-前列腺素平衡。促进红细胞免疫功能,改善血清免疫状态,延缓并减轻肾组织 IgA 免疫病理沉积,降低血浆内皮素水平,降低血浆和肾组织中氧自由基浓度,改善 NO 合成不足,从而增加肾血流量和肾小球滤过率。

细胞分子生物学研究

1 实验方法

从细胞及分子水平探讨了肾康宁延缓肾小球疾病发展,防治肾小球硬化的作用强度及作用机制。

2 实验结果

肾康宁能明显抑制正常条件培养下及 5/6 大鼠肾切除病理情况下肾小球系膜细胞增殖及其产生的 IL-1、IL-6、 $TNF\alpha$ 、PAF 等炎症细胞因子;对正常培养条件下和

脂多糖刺激下的系膜细胞增殖和 PCNA·mRNA 表达,对细胞外基质 Col IV、FN 和 LN 的分泌以及 $TGF-\beta_1$ 的分泌及其 mRNA 的表达,均有明显的抑制作用;而对 NO、NOS 的合成和释放以及 iNOS 的 mRNA 表达均有促进作用。细胞分子生物学研究结果揭示了:肾康宁抑制 MC 增殖,是通过抑制促 MC 增殖因子 IL-1、IL-6、 $TNF\alpha$ 、PAF 的活性,促进抑制 MC 增殖因子 NO 和 NOS 的合成释放以及 Inos mRNA 的表达,从而阻止了 MC 的有丝分裂;肾康宁抑制 ECM 蓄积,则是通过抑制 MC 增殖,从而减少了 ECM 中 col IV、FN 和 LN 等的分泌,抑制 $TGF-\beta_1$ mRNA 表达使 $TGF-\beta_1$ 分泌减少,促进 iNOS mRNA 表达使 NO 分泌增多,从而使 Col IV、FN 和 LN 等的蓄积减少。

【研究动态】

我国第一个“国药准字”的巴布剂 复方紫荆消伤膏的诞生

由上海雷允上药业有限公司中药三分厂生产的国家三类新药复方紫荆消伤膏是国内第一个药准字的巴布剂型外用膏药,它的诞生在我国药典上开启了巴布剂药膏的先例。

与传统的膏药相比,巴布剂膏药的生产要求极高,在生产工艺方面,传统的橡皮膏要靠汽油来溶解挥发,生产时必须做好防火防爆措施,不仅安全性差,生产成本也高;而巴布剂膏药是采用水溶性高分子材料制成,不仅大大提高了生产的安全性,而且使用时也更方便舒适,经过将近 700 例临床观察,未发现不良反应,即使是皮肤易过敏的患者长期使用,也未发现有过敏性反应发生。同时还避免了传统膏药揭除时的“拔毛之痛”,更免除了患者在贴膏药时对内衣污染的担忧和烦恼。

复方紫荆消伤膏的配方源于上海著名伤科专家石筱山的名方——石氏三色伤膏,在疗效和作用方面,由于巴布剂型具有单位载药量大、药力渗透性好、与人体肌肤相似的水分子含量可以促进药用成分透过皮肤吸收等明显特点,因此,其效果远远胜过一般的橡胶剂型膏药,一般敷用 5 天就可明显起效。