

原发性系膜增殖性肾炎 研究综述

□ 曾庆波¹ 全世建^{2*} 李政木²

(1. 广州中医药大学 02 级硕士研究生 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学方剂教研室 广东 广州 510405)

摘要 原发性系膜增生性肾小球肾炎 (mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN) 是以弥漫性肾小球系膜细胞轻度增生, 系膜基质中等程度增多, 肾小球毛细血管壁正常为主要特征的病理类型, 本病发病机理尚未完全阐明, 可能存在多种发病机制, 西医缺乏有效的治疗手段, 中医药在预防、治疗原发性系膜增生性肾小球肾炎有着自身的优势。

关键词 原发性系膜增生性肾小球肾炎 药物治疗 病因病机 症型 综述

原发性系膜增生性肾小球肾炎 (mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN) 是以弥漫性肾小球系膜细胞轻度增生, 系膜基质中等程度增多, 肾小球毛细血管壁正常为主要特征的病理类型。MsPGN 可分为 IgA 肾病的 MsPGN 和非 IgA 肾病的 MsPGN。我们着重研究后者, 它是慢性肾小球肾炎最常见的一种证型, 占我国肾活检患者的 24.7 ~ 41.5%。小儿患病概率达到一半左右^[1]。

* 作者简介 全世建, 男, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师。现任广州中医药大学方剂学教研室副主任, 第一附属医院内科副主任医师。长期从事方剂学的教学、科研、临床工作。

1 西医对系膜增殖性肾炎的认识

1.1 MSPGN 流行病学

系膜增殖性肾炎可发生于任何年龄, 多见于年龄较大儿童和青年人, 发病高峰年龄为 16 ~ 30 岁。男性发病率高于女性。我国约有 30 ~ 40% 病例起病前有感染, 以上呼吸道感染多见, 而西方国家患者无前驱感染等诱因。本病多数呈隐匿起病, 以肾病综合征表现起病的约占 25%, 以急性肾炎综合征的占 20 ~ 25%, 其余常以无症状的蛋白尿和 (或) 血尿起病。临床表现呈多样性, 几乎所有原发性肾小球肾炎的临床表现均见血尿, 本病血尿发生率为 70 ~ 90%, 多数呈镜下血尿, 其中 20 ~ 30% 病例有反复发作的肉眼血

尿。尿蛋白量多少不一,国内报道呈肾病综合征者占 24.7 ~ 54%,蛋白尿通常为非选择性。约 30% 病人有轻度高血压。发病初期肾功能一般正常,有 10 ~ 25% 的病例后期出现肾功能减退。

1.2 发病机理

原发性系膜增殖性肾炎的病因和发病机制至今仍未明确,鉴于免疫荧光检查有多种多样表现,推测可能存在多种发病机制。本病发病机理尚未完全阐明,多数学者认为与遗传、粘膜免疫异常^[2]、免疫调节功能紊乱^[8]、及免疫复合物(IC)清除障碍^[3]、细胞凋亡^[4]、凝血机制^[5]等有关。而对细胞因子的研究已经成为目前研究的热门:

1.2.1 白细胞介素 1 (IL-1) 与原发性系膜增殖性肾炎 IL-1 主要由活化的单核-巨噬细胞产生,分为两类:IL-1 α 及 IL-1 β 。Werber 等从免疫复合物肾炎模型的中提取 RNA,研究免疫复合物肾炎时大鼠 GMCIL-1 的基因表达及 IL-1 的活性。结果表明,肾小球肾炎的肾脏 IL-1mRNA 比正常组肾脏增加 2 ~ 3 倍,提示在免疫复合物肾炎大鼠的系膜细胞处于激活状态,可持续产生大量的 IL-1。大量的 IL-1 又刺激 GMC 的增殖,如此恶性循环,反复刺激,促进肾炎病变的发展及慢性化过程,最终导致肾小球硬化和间质纤维化。

1.2.2 IL-6 与原发性系膜增殖性肾炎 易著文、孙林等^[6]不仅已经研究证明了人胎肾小球系膜细胞产生和表达 IL-6,且与呈现剂量依赖关系,提示 IL-6 是系膜细胞自分泌的重要细胞因子之一。孙林等进一步探讨了 IL-6 信号传递过程中某些成分 (JunB) 在 MesPGN 分子发病机制的作用,结果证实了 IL-6 及其信息传递中 GP130, JunB 基因异常表达在 MesPGN 分子发病机制中起一定的作用。

1.2.3 肿瘤坏死因子 (TNF) 与原发性系膜增殖性肾炎 TNF 有 TNF- α , TNF- β , TNF- γ 之分,分别由活化单核巨噬细胞、活化 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞产生。实验证明 16TNF- α 促进 GMC 主要组织相关抗原 I 和 II 的表达,促进 5'-核苷酸、促凝物质、糖蛋白合成。

2 传统医学对原发性系膜增殖性肾炎

万方数据

证型、病因病机、治疗方面的认识

2.1 原发性系膜增殖性肾炎证型的认识

邱志杰等^[7]将 MsPGN 分为肝肾阴虚、气阴两虚、脾肾气虚三型;孙伟^[8]等将本病概括为正虚邪实,正虚分四型:肺肾气虚、肝肾阴虚、气阴两虚、脾肾气虚;邪实为湿热、瘀血。马玉凤等^[9]对 195 例肾小球疾病进行了临床病理分型与中医辨证分型的相关分析,发现 195 例患者中系膜增生性肾炎占 116 例,其辨证分型属气阴两虚型、阴虚型、气虚型分别占 37.9% (44/116)、32.2% (42/116)、25.9% (30/116),提示系膜增生性肾炎与气阴两虚、阴虚型、气虚型相关。

2.2 病因病机方面的认识

原发性系膜增殖性肾炎的临床表现以血尿和蛋白尿为主,血尿属于祖国医学“血证”的范畴,蛋白尿属于“尿浊”的范畴。中医学认为此病主要的发病机制在于湿热蕴结于下焦,损伤肾阴,致“肾主水”的功能紊乱。余江毅、熊宁宁等^[10]通过调查 256 例原发性肾小球疾病,认为水湿化热是形成湿热病理的重要途径,而湿热毒邪是影响肾小球疾病病程的主要病理因素。阴虚湿热证的形成是一个复杂的过程,动物实验提示湿热病理的基础是免疫反应,循环复合物(CIC)及红细胞免疫复合物循环率升高、肾小球系膜增生可作为湿热证的客观指标,湿热与血脂代谢紊乱、血液流变学变化存在密切关系。由此可见湿热病理在原发性系膜增殖性肾炎发病机制中的重要性。中医理论认为,热邪为阳邪,易伤人阴津,而湿邪重浊粘腻,易于化热,且病难速去,故往往贯穿病程的始终。而刘宏伟等^[11]通过对 38 例原发性系膜增殖性肾炎研究表明,原发性系膜增殖性肾炎与阴虚证有密切关系,并且应用滋阴益肾、活血清利法治疗本病有一定的疗效。

由此可见,湿热在系膜增殖性肾炎中起着重要作用,而瘀血是本病十分突出的兼证,且与系膜增殖性肾炎的中医证型无关联^[11]。反映瘀血是多因素殊途同归的病理产物。

2.3 中医药治疗原发性系膜增殖性肾炎的进展

近年来,中医药治疗原发性系膜增殖性肾炎不论

在单味药还是组方加味药方面都取得了可喜的成就。

2.3.1 单味药 沈颖, 刘华等^[12]通过临床用三七治疗原发性系膜增殖性肾炎以及实验证明生三七对系膜增殖性肾炎红细胞免疫粘附功能的影响, 证实生三七能有效的减少蛋白尿、血尿及尿 FDP 的含量。戚清权等^[13]通过对临床原发性系膜增殖性肾炎病例及家兔模型以水蛭为主对慢性肾炎 CIC 的清除作用, 其药理机理是水蛭有较强的抗凝作用。现代研究表明: 水蛭是药物中迄今为止最强的抗凝剂^[14]。含水蛭素、组织胺样物质、肝素和抗血栓素等成分, 具有抗凝、抑制血小板聚集、扩张血管、降低血液粘稠度及促进血液循环的作用。而董柯等^[15]观察了水蛭对肾炎患者的生生化指标、尿酶及临床表现的影响。结果表明水蛭有明显的减少蛋白尿, 缓解肾病综合征临床表现、治疗慢性肾炎的作用。另外中药黄蜀葵花对原发性系膜增殖性肾炎治疗有效, 其机理可能是通过促进红细胞免疫黏附功能增加 CIC 转运和清除率, 减少 CIC 在肾小球系膜区沉积而发挥作用。吴衡生、王宏伟等^[16]通过对穿心莲成分 API0134 研究证实, 它能够预防家兔的高血脂, 具有抗氧化作用, 能够抑制系膜细胞及基质的增殖从而保护肾组织。

2.3.2 复方药 治疗系膜增殖性肾炎有肾必宁冲剂, 其组方为黄芪、五味子、生地、菟丝子、冬虫夏草、水蛭、白花蛇舌草、甘草等; 通过对系膜增殖性肾炎模型系膜治疗的实验研究表明: 该冲剂能减少尿蛋白、抑制系膜细胞增殖以及减少免疫复合物的沉积^[17]。而危成筠、陈香美^[18]等通过肾乐胶囊对系膜增殖性肾炎的疗效的观察, 发现肾乐胶囊对系膜增殖性肾炎患者具有疗效好、副作用少的特点, 且疗效与肾脏病理学改变程度有关, 病变轻者疗效优于病变重者。赵玉庸、陈志强等^[19]用肾络通治疗系膜增殖性肾炎 56 例, 并与雷公藤多甙 30 例做比较, 疗效显著。肾络通以黄芪、丹参、川芎、乌梢蛇、地龙、茯苓为基本方, 随证加减。黄怀鹏、陈志强^[20]等通过肾疏宁对系膜增殖性肾炎的实验研究, 发现肾疏宁能明显减少蛋白尿, 改善肾功能, 减轻肾小球损伤, 促进肾脏组织损伤的修复。其组成以生黄芪、柴胡、黄芩、丹参等药组成。肾原胶囊由黄芪、党参、茯苓、黄芩、柴胡、麦冬、地骨皮、甘草、白花蛇舌草组

成, 汪军、郑佳新等^[21]用肾原胶囊治疗系膜增殖性肾炎, 疗效确切。滋肾清热活血方由旱莲草、阿胶、三七、血竭、白茅根、栀子等 9 味药组成, 王全胜、张阿丽^[22]等通过滋肾清热活血方治疗大鼠系膜增殖性肾炎的实验研究, 证明滋肾清热活血方能抑制 MsPGN 系膜区 MC 的增殖及基质的积聚。

3 问题与展望

现代医学对原发性系膜增殖性肾炎的研究主要集中在调节免疫紊乱、控制肾脏的免疫炎症反应和减少肾小球病理损害、延缓其恶化等几个方面, 尤其对免疫抑制剂、抗凝药的应用的研究有待进一步深入, 许多研究仍停留在实验研究及经验性用药阶段, 缺乏特殊有效的治疗方案。中西医结合、中医药治疗多集中在滋养肝肾、活血化瘀、清热解毒等方面, 皆能取得较好的疗效, 但是缺乏统一的诊断、辨证分型及疗效评定标准, 临床报道多局限于一家之说, 可重复性差。因此, 普及肾活检技术、丰富临床治疗资料, 将中医的宏观辨证和西医的微观分析结合起来, 建立中医证候的宏观辨证的客观综合指标体系, 提高辨证论治水平, 根据此综合指标体系复制出中医证候动物模型, 再通过系统、全面、多层次的对比、筛选出临床治疗的最佳药物, 是中西医结合治疗研究的当务之急。此外, 应充分发挥中医整体观的优势, 提倡多途径、多手段(如针灸、推拿、外治法等)治疗方式, 提高疗效的研究。

参考文献

- [1] 杨养云, 邹万钟, 白克敏等, 小儿原发性系膜增殖性肾炎诊断中的几个问题—39 例临床和病理的分析. 中华肾脏病杂志, 1989; 5 (4): 204.
- [2] 黎磊石, 刘志红, 俞雨生. 从临床角度认识系膜 IGA 肾病. 中华肾病杂志, 1992, 8: 106.
- [3] Tao K, Nicholls K, Rockman S, et al. Expression of complement C3 receptors on neutrophils and erythrocytes in patients with IgA nephropathy. Clin Nephrol, 1989, 32: 203; 1990, 34: 103.
- [4] 叶小玲, 黄庆元, 郑法雷. 肾小球肾炎转归与细胞凋亡. 国外医学. 泌尿系统分册, 1998, 18 (1): 11.
- [5] 张曦, 赵从禄, 何莉, 李文宏. 原发性系膜增殖性肾炎患者血小板活化状态的研究. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3 (3): 169.
- [6] 易著文, 孙林. 中华儿科杂志, 1997, 35 (4): 209—211.

- [7] 邱志杰, 叶任高, 李雄根. 中西医结合治疗系膜增生性肾炎 82 例疗效观察. 中国医刊, 1999, 34 (10): 46.
- [8] 孙伟. 第十二次全国中医肾病学术会议论文汇编, 1997.
- [9] 马玉凤, 李文泉, 赵 利. 195 例肾小球疾病的临床病理分型与中医辨证分型的相关分析. 北京中医药大学学报, 1998, 5 (21): 48 - 50.
- [10] 余江毅, 熊宁宁, 余承惠, 龚丽娟. 肾病湿热病理的临床分析和实验研究. 中国中西医结合杂志, 1992, 12 (8): 458 - 460.
- [11] 刘宏伟. 38 例原发性系膜增生性肾炎与中医辨证分型关系的探讨. 辽宁中医药杂志, 1990, (5): 5.
- [12] 沈颖, 刘华, 张金黎, 李丰良. 生三七对系膜增生性肾炎红细胞免疫粘附功能的影响. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3 (8). 491.
- [13] 戚清权, 高—明, 周洵如, 王福妹, 姜昌明. 水蛭清除慢性肾炎循环免疫复合物作用的研究. 上海中医药杂志, 1997, (4): 15 - 16.
- [14] 杨金生, 赵美丽. 水蛭临床研究新进展. 陕西中医学院学报, 1993, 16 (3): 35 - 37.
- [15] 董柯, 陈香美. 水蛭对系膜增生性肾炎蛋白尿, 脂质代谢及凝血机制的影响. 中医内科杂志, 1995; 34 (4): 250 - 252.
- [16] 吴衡生, 王宏伟, 许钦儒, 刘桐林, 匡裕久. 穿心莲成分 API0134 防治家兔系膜增生性肾炎的实验研究. 同济医科大学学报, 1997, 26 (5): 384 - 386.
- [17] 丁樱, 任献青. 肾必宁冲剂对系膜增生性肾炎模型系膜影响的实验研究. 河南中医, 2000, 20 (6): 21 - 24.
- [18] 危成筠, 陈香美, 张燕萍. 肾乐胶囊治疗系膜增生性肾炎的临床疗效观察. 中国中西医结合杂志, 2002, 223 (5): 41 - 345.
- [19] 赵玉庸, 陈志强, 于春泉, 李春香, 董尚朴, 王月华. 肾络通治疗系膜增生性肾炎的临床观察. 中国中西医结合杂志, 2002, 22 (12): 909 - 912.
- [20] 黄怀鹏, 陈志强, 陈玉林. 肾疏宁对大鼠系膜增生性肾炎的实验研究. 中医药学刊, 2003, 21 (2): 271 - 272.
- [21] 汪军, 郑佳新. 肾原胶囊对系膜增生性肾炎大鼠模型的病理影响. 中国中西医结合杂志, 2002, 3 (6): 346 - 348.
- [22] 王全胜, 张阿丽, 李仁康, 王 平, 邓安国. 滋肾清热活血方治疗大鼠系膜增生性肾炎的实验研究. 华中科技大学学报 (医学版), 2002, 31 (6): 656 - 659.

中药有利于调节“亚健康”状态

在第二届全国天然活性物质生物转化学术研讨会上, 我国著名的药学专家、中国工程院院士姚新生认为, 中药的多样性对调节“亚健康”状态有好处。

姚新生说, 中医中药蕴含着优秀的哲学思想, 例如个性化治疗和辨证看病用药, 这是看病、治病的理想目标, 也是中药与西药的比较优势。中药是实验科学的产物, 倡导“以身试药”。随着生活水平的提高, 人们很重视解决由于工作、生活紧张而带来的“亚健康”问题。中药的应用实践证明, 中药具有多样性并适应多样性的特点, 不像西药药物那么激烈, 可将人们的“亚健康”状态调节到正常。中药的这种“微调”作用, 也是中药发展的一个机遇。

我国地域和生物的多样性, 决定了中药药物的多样性。姚新生说, 加上我国有千百年使用中药的经验, 因此应当在建立尽可能多的囊括中药样品库的基础上, 对证明有多样性作用活性成分的物质全部分析出来。通过酶或微生物转化增加中药化合物的多样性, 也就增加了人们选择中药药物的几率。

姚新生认为, 发挥中药多样性的长处, 不能拘泥于传统, 不能排斥中西医结合。过去传统中药的使用办法是水煎、酒泡。这些办法要用, 但不能绝对化, 不能排斥别的提取办法。学习西方现代制药工艺制成中药制剂, 用起来效果好、方便。中药可以注射, 这是中西医相互融合、交流的结果。他同时指出, 从医药作为商品在流通中的表现看, 中药汤剂在市场上销售, 不是一种方便的流通方式。因此, 中药产品的发展, 要强调其商品的共性, 方便销售和使用。