

中医治疗狼疮性肾炎研究进展

盛梅笑* 指导: 金 实

(南京中医药大学 南京 210029)

狼疮性肾炎(Lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)多器官损害的最常见表现,属于免疫复合物介导性肾炎。在我国肾活检病例中占继发性肾脏病之首位^[1],约20%的患者将于确诊后的10年内发展至终末期肾衰^[2]。随着糖皮质激素和细胞毒药物在临床上的应用以及新型免疫抑制剂的问世, LN患者及肾脏的存活率得到了显著的提高,但治疗中仍面临着许多亟待解决的问题。笔者就中医药治疗LN的研究进展综述如下。

1 临床研究

1.1 对病因病机的认识

目前,对本病正虚邪实这一病机特点已取得共识。一般认为系由先天禀赋不足、肝肾阴亏,或病后体虚,致热毒之邪侵入体内,或由饮食劳倦、七情过极、服药不当等,扰动机体阴阳而内生虚火;火热毒邪郁于脏腑经络,气血失调,煎熬津液,酿生瘀热发为本病。肾虚为发病之本,热毒为致病之标,瘀血阻络贯穿于病程的始终。在病程的演变中又可变生出水湿、湿热、浊毒等病理,并可阴损及阳,致气阴两虚、脾肾阳虚之证候。叶氏^[3]早就提出肾虚是发病基础,热毒内侵是起病的诱因。张氏^[4]将虚、瘀、湿、逆列为本病的四大病机。李氏^[5]认为在活动期湿热毒邪是疾病发展的主要矛盾,而缓解期以本虚为主。王氏^[6]则强调瘀血内阻既是疾病过程中的主要病理产物,也是直接伤肾并促使疾病进展的关键因素。金氏^[7]经多年临床实践体会到,虚(肾虚阴亏)、毒(热毒、火毒)、瘀(血络瘀滞)乃本病之病机关键,三者互为因果,肾虚阴亏,则易于蕴毒而生瘀热;热毒燔灼,耗伤阴血,则肾阴更加亏乏;热毒搏结血分,血脉痹塞,则成为瘀血,终致本虚标实、虚实错杂,使病情缠绵难治。

1.2 辨证分型治疗

李氏^[8]辨证分为阴虚火旺、气阴两虚、脾肾阳虚3型,分别予知柏地黄丸合二至丸、八珍汤、肾气丸加减治疗。肖氏等^[9]分为热毒炽盛、阴虚内热、肝肾阴虚、气阴两虚、脾肾阳虚5型,分别以清瘟败毒饮、知柏地黄汤、六味地黄汤合五子衍宗丸、四君子汤合五子衍宗丸、右归饮加减,治疗21例,结果显效6例,好转12例,无效3例。吴氏等^[10]将LN表现为肾病综合征者辨为脾肾阳虚证、脾肾气虚证和阴虚湿热证,予真武汤、参苓白术散、二至丸合大补阴丸加减治疗,每方必加用蜈蚣、白花蛇舌草、乌梢蛇、半枝莲、紫草根等

及活血化瘀药;合并肾衰时加大黄、牡蛎以化湿泄浊,并配合西药加用补气养血药、滋阴降火药或温阳益气药。结果完全缓解25例,显著缓解37例,部分缓解14例,无效4例,总有效率95%。

1.3 基本方加减治疗

针对LN肾虚瘀毒之病机,金氏^[11]以滋阴补肾、清热解毒、化瘀通络立法,制成狼疮静颗粒,经临床随机对照研究表明,在降低狼疮活动性积分、减少蛋白尿、改善肾功能、调节血清异常细胞因子(sIL-2R、TNF- α 和sICAM-1等)、减少激素及细胞毒药物的用量和副作用方面中西药治疗组优于单纯西药对照组($P<0.01$),总有效率89.18%。苏氏^[12]采用养阴清热为主的中药汤剂,基本方为:生地黄、玄参、忍冬藤、虎杖、六月雪、落得打、接骨木、猫爪草、石龙芮各30g,麦门冬、黄芩、知母、生薏苡仁各15g,随症加减,60例中显效16例,有效30例,无效14例,总有效率76.7%。周氏^[13]通过临床观察发现本病以气阴两虚为多见,且有夹湿、夹瘀、夹热之别,治疗上采用益气养阴法,基本方为:黄芪30g,女贞子10g,地黄20g,杜仲10g,青蒿30g,麦芽60g,丹参10g,牡丹皮10g,虎杖30g。赵氏^[14]在活血化瘀的基础上分型论治,以丹参、赤芍、川芎、益母草、桃仁、红花为基本方进行加减,治疗25例,总有效率达96%。李氏^[15]自拟四草汤治疗LN18例,完全缓解14例,部分缓解4例,认为清热解毒药有刺激网状内皮系统和增强白细胞吞噬的作用,从而使机体免疫状态得到改善。王氏^[16]以大剂四妙勇安汤加丹参30g、赤芍10g为主方,治疗12例收效满意,用药后能迅速退热,皮疹隐退,尿蛋白减少,免疫指标改善。叶氏^[17]以狼疮方为主辨证加味,并联用激素、环磷酰胺及透析疗法等,治疗LN伴尿毒症,结果20例中有19例(95%)成功地脱离了透析,而单用西药组17例仅12例(70.6%)脱离透析,可见中西医结合治疗能明显增加疗效。

1.4 单味药治疗

早在20世纪80年代初,国内就有人对雷公藤类药物治疗SLE进行了系列研究,随后10余年的临床实践证实了雷公藤治疗LN的有效性,并证实了它的免疫调节作用和抗炎作用。蒋氏等^[18]在激素或激素加环磷酰胺治疗的基础上加用雷公藤,结果显示近期疗效明显优于西药组,总有效率95.9%,认为雷公藤对控制狼疮病情活动、长期巩固治疗及减少并发症有重要意义,并能减少激素维持治疗的用量。李氏^[19]联合使用激素加雷公藤多苷片,观察治疗前后性激素的变化及与

*2001级博士生

疗效的关系,发现雷公藤的疗效与其对性激素的影响明显相关,从而认为对性激素的影响也是雷公藤治疗LN的机理之一。苏氏等^[20]采用大剂量黄芪(60g/d)为主配合丹参静滴,经对30例气虚血瘀型LN患者的临床观察,疗效优于单纯口服激素组,不仅能改善症状,而且能改善蛋白尿、肾功能及免疫学指标。卢氏^[21]观察了冬虫夏草和青蒿素抑制LN复发的作用。经激素及环磷酰胺冲击治疗已无狼疮活动的61例LN患者,治疗组31例予虫草粉3~4g/d、青蒿素粉0.6g/d,连续服用3年,并与30例口服雷公藤多苷片和/或保肾康片者作对照。结果5年内治疗组稳定病情的显效率明显高于对照组,达83.9%。指出预防LN复发的关键在于调节免疫系统,使之处于稳定状态。冬虫夏草、青蒿素不但可以在免疫稳定层面上发挥作用,可能还有抑制炎症反应的作用。川芎嗪是临床治疗LN的常用药物之一,李氏^[22]和汪氏^[23]等的研究表明,川芎嗪能下调LN外周血单个核细胞IL-12的表达,并能抑制活动期LN外周血单核细胞的共刺激分子B7-1和B7-2mRNA的表达,从而在基因水平上证实了川芎嗪和激素一样,能够阻断其刺激信号的传导,抑制T细胞对自身抗原的激活。

1.5 分期治疗

鉴于LN不同的病程阶段具有不同的病机特点,不少学者认为应区别标本缓急进行分期论治。时氏^[24]提出急性活动期以清热解毒为主,兼顾气阴;缓解期则以扶正为主,兼顾祛邪的治法要点。李氏^[5]亦提出活动期以滋阴凉血、解毒化瘀为原则,方选六味地黄汤或犀角地黄汤加清热解毒之品;缓解期治当平补肾阴肾阳佐健脾益气之品,以六味地黄丸或桂附地黄丸为主加入大量黄芪。史氏^[25]则提出了配合激素的中医分阶段治法,即强的松起始治疗阶段,采用养阴清火、清热解毒、活血化瘀的方法;强的松减量治疗阶段,以补益肺肾之阳气为主,佐以活血化瘀;强的松维持量阶段,以温肾助阳、滋阴填精为原则。

2 实验研究

梁氏等^[26]观察了中药狼疮方对狼疮样小鼠外周血IL-6和IL-10水平的影响,结果显示狼疮方可抑制狼疮样小鼠淋巴细胞分泌IL-6和IL-10,减少小鼠体内自身抗体的产生,从而推论该方具有一定的免疫抑制作用。金氏等^[11]研究表明,中药狼疮静能降低BXS鼠血清抗ds-DNA抗体滴度,下调腹腔巨噬细胞Ia抗原表达,并具有诱导脾脏B淋巴细胞凋亡,改善周围血T淋巴细胞亚群CD₄⁺/CD₈⁺比值和抑制单核细胞表面ICAM-1高表达的作用。陈氏^[27]利用计算机图像分析系统及免疫荧光技术研究了黄芪对MRLlpr/lpr小鼠肾脏组织中ICAM-1的分布及表达的影响,发现经黄芪治疗后小鼠肾组织粘附分子的分布及免疫球蛋白、补体C₃的沉积明显减弱。说明黄芪能通过免疫调节作用减轻自发狼疮鼠的肾脏病变。许氏^[28]以BWF1小鼠为防治LN肾小球硬化的研究对象,在不同发病时间、用不同剂量的雷公藤红素对BWF1小鼠进行连续20周的腹腔注射。结果雷公藤红素可显著减少狼

疮小鼠的蛋白尿,抑制血清抗ds-DNA抗体的产生,免疫组化和逆转录-巢式PCR的结果提示雷公藤红素可能通过降低肾脏局部细胞因子TGF- β_1 mRNA水平、上调MMP-2及下调其抑制剂TIMP-2等途径,抑制肾组织I、IV型胶原等细胞外基质成分的合成,促进其降解,从而对肾硬化起保护作用。刘氏^[29]从LN患者肾活检组织体外培养分离出成纤维细胞,用³H-TdR掺入法和流式细胞术检测不同浓度的大黄素对人肾成纤维细胞增殖、凋亡及c-myc蛋白水平的表达情况,得出了大黄素能通过抑制成纤维细胞的分裂增殖并促其凋亡以减轻LN肾间质纤维化病变的结论。张氏^[30]的研究亦提示丹参对狼疮肾患者成纤维细胞的增殖有抑制作用,并能使c-myc蛋白高水平表达,诱导细胞发生凋亡,指出其机理可能通过增强P₅₃、拮抗Bcl-2的效应,使细胞增殖终止而陷入凋亡。

3 述评

综上所述,中西医结合是治疗LN的可取途径,中医药在缓解症状、提高疗效、减少复发和西药的副作用等方面具有独特的优势,而分期辨证结合辨病的治则治法能涵盖LN整个病程中的病机演变,应予推崇。近年来,虽然临床治疗和基础研究均取得了较大的进展,但仍存在着一些问题:①尚无统一的辨证分型和疗效评定标准,从而使研究资料之间存在较大的差异,以至于难以对治疗方法和水平进行科学的评估;②研究多限于临床资料的总结,缺乏远期疗效的追踪及前瞻性、随机对照和专病专方的研究;③对证的客观化指标研究的不多,如中医证型与病理、免疫指标相关性的研究等;④基础研究较薄弱,如从组织病理、细胞和分子免疫学水平对治疗机制的探讨等。这些均是我们今后进一步努力的方向。

参考文献

- 1 陈惠萍,曾彩虹,胡伟新,等. 10594例肾活检病理资料分析. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2000, 9(6): 501
- 2 叶任高, 许韩师. 要进一步提高狼疮性肾炎的研究水平. 中华肾脏病杂志, 1998, 14(4): 203
- 3 柯凌, 叶任高教授治疗狼疮性肾炎的思路与经验. 中国中西医结合杂志, 2001, 2(4): 190
- 4 张新年. 狼疮性肾炎治法初探. 四川中医, 1996, 14(10): 12
- 5 李宝丽, 庄鸿贤. 狼疮性肾炎的病因病机及分期论治. 山东中医杂志, 2002, 21(4): 199
- 6 王付民. 活血化瘀治疗狼疮性肾炎. 辽宁中医杂志, 1994, 21(10): 454
- 7 朱方石, 金实, 汪悦. 从肾虚毒瘀论治系统性红斑狼疮的理论机制探讨. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(11): 9
- 8 李雅芳. 辨证治疗狼疮性肾炎初探. 河北中医, 1995, 17(6): 41
- 9 肖树彪, 逯龙申, 庄国康. 红斑狼疮性肾炎21例治疗小结. 浙江中医学院学报, 1997, 21(5): 22
- 10 吴强, 叶任高, 吴开木, 等. 中西医结合治疗狼疮性肾炎肾病综合征临床观察. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(12): 718
- 11 杨利, 金实, 汪悦. 狼疮静对活动性SLE患者血清sIL-2R、TNF- α 的影响. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(9): 37

火麻仁的研究进展[△]

尹燕霞 吴和珍 魏群

(北京师范大学生命科学学院 北京 100875)

火麻仁又名大麻仁、大麻子、麻仁、火麻子、麻子仁,为桑科植物大麻 *Cannabis sativa* L. 的果实或除去果皮的种仁,始载于《神农本草经》,列为上品。其性甘、平,归脾、胃、大肠经,具有润燥、滑肠、通淋、活血的作用。临床上用于治疗胃癌、血虚津亏、肠燥便秘、热淋、风痹、痢疾、月经不调、疥疮等。火麻仁还可用于食品,是保健饮料的良好原料。现将火麻仁的化学成分、药理作用、临床应用作一综述,为其进一步的开发利用提供依据。

1 化学成分

1.1 脂肪酸及其酯类

火麻仁含脂肪油约 30%^[1]。新榨出的油呈绿黄色,久则变为褐黄色;碘价为 140~170(通常为 150~160),属于干性油。脂肪油中主要含饱和脂肪酸、不饱和脂肪酸及其酯类等。饱和脂肪酸含量为 4.5%~9.5%,主要有硬脂酸、花生酸、豆蔻酸、山嵛酸、木蜡酸、棕榈酸等^[1]; 不饱和脂肪酸占总量的 70%~80%,其中油酸占 8.4%~14.8%、亚油酸占 59.7%~62.9%、亚麻酸占 14.7%~17.4%^[2],另含棕榈油酸、二十碳二烯酸及 eicosemic acid 和 sativic acid($C_{32}H_{52}O_{11}$)^[3]。酯类

有棕榈酸甲酯、油酸甲酯、硬脂酸甲酯、亚麻酸甲酯等^[4]。

1.2 木脂素酰胺类(lignanamide)

火麻仁中含有大麻酰胺 A^[5]、B、C、D^[6]、E、F、G^[7](cannabisinA-G); 大海米酰胺(grossamide); N-反-咖啡酰酪胺(N-trans-caffeoyltyramine); N-反-阿魏酰酪胺(N-trans-feruloyltyramine); N-对-香豆酰酪胺(N-p-coumaroyltyramine)^[5]。

1.3 甾体类

火麻仁种子中含菜油甾醇、豆甾醇、 β -谷甾醇、麦角甾醇及其衍生物 5 α -豆甾烷-3-酮和 5 α -麦角甾烷-3-酮。

1.4 大麻酚类

大麻酚类化合物主要存在于大麻的叶、茎、根中,种子中含量很低。果实中的酚类化合物主要存在于果皮中,主要有大麻酚(cannabinol)、大麻二酚(cannabidiol)、四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol)等^[8]。该类化合物为大麻主要成瘾性成分和毒性成分。

1.5 生物碱类

火麻仁中生物碱含量较少,主要含有 Cannabinoid liganol^[9]、葫芦巴碱^[8]、异亮氨、酸甜菜碱、胆碱等。

1.6 黄酮及其苷类

△国家重点基础研究项目(G19980511)

- 12 苏 晓,沈丕安. 中医辨治狼疮性肾炎 60 例. 辽宁中医杂志, 1996, 23(4): 164
- 13 周 锦. 狼疮性肾炎中西医结合的诊断及治疗. 浙江中医学院学报, 2001, 25(3): 27
- 14 赵从禄,杨 秀,殷玉敏. 中西医结合治疗狼疮性肾炎 25 例疗效观察. 云南中医杂志, 1994, 15(6): 9
- 15 李玉堂,刘学耀. 中西医结合治疗难治性狼疮性肾炎 18 例. 湖北中医杂志, 2001, 23(7): 19
- 16 王韞珠. 大剂四妙勇安汤为主治疗红斑狼疮性肾炎. 浙江中西医结合杂志, 1994, 4(3): 17
- 17 叶任高,阳 晓. 狼疮性肾炎尿毒症可逆性及其治疗. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(1): 1
- 18 蒋 炜,黎磊石,唐 政. 狼疮性肾炎中西医结合治疗研究. 中华肾脏病杂志, 1992, 8(3): 137
- 19 李燕红,张庆怡. 雷公藤多苷片治疗狼疮性肾炎的性激素变化及疗效关系. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(5): 278
- 20 苏 励,陈湘君,胡建东,等. 大剂量黄芪为主配合丹参静脉滴注治疗狼疮性肾炎 30 例临床观察. 中医杂志, 1999, 40(8): 476
- 21 卢 岚. 冬虫夏草和青蒿素抑制狼疮性肾炎复发的研究. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(3): 169
- 22 李志坚,李幼姬,李清刚,等. 地塞米松和川芎嗪对狼疮性肾炎外周血单个核细胞白介素-12 表达的影响. 中华肾脏病杂志, 1999, 15(4): 211
- 23 汪华林,叶任高,李幼姬,等. 川芎嗪对活动期狼疮性肾炎外周血单个核细胞 B7-1 和 B7-2 mRNA 表达的影响. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(5): 262
- 24 肖相如. 时振声狼疮性肾炎的证治经验. 辽宁中医杂志, 1998, 25(9): 396
- 25 史 伟,唐爱华,吴金玉,等. 中西医结合分阶段治疗狼疮性肾炎 32 例. 现代中西医结合杂志, 2000, 19(10): 1858
- 26 梁 鸣,李幼姬,阳 晓,等. 中药狼疮方对狼疮样小鼠外周血 IL-6 和 IL-10 水平的影响. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(9): 502
- 27 陈香美,于力方,卢英杰,等. 自发狼疮肾炎鼠细胞间粘附分子的变化及黄芪的作用. 中华医学杂志, 1995, 75(4): 204
- 28 许 晨,吴兆龙. 雷公藤红素防治狼疮性肾炎肾小球硬化的研究. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(3): 132
- 29 刘冠贤,叶任高,谭场明,等. 大黄素对狼疮性肾炎成纤维细胞生物学行为的影响. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(3): 196
- 30 张国强,叶任高,孔庆瑜,等. 丹参对培养中狼疮性肾炎成纤维细胞的影响. 中国医药学报, 1997, 12(1): 19

(收稿日期: 2002-12-12)