

益肾康冲剂防治反复发作性尿路感染

黑龙江中医学院 孙建实 魏星珠 郑博光 姜喜云

内容提要 本文应用单克隆抗体、放射免疫分析等技术,测定了肾气不足型反复发作性尿路感染缓解期患者的T淋巴细胞亚群、血清抗体、尿分泌型免疫球蛋白等。证明本病存在全身及尿路局部免疫功能低下,且系本病反复发作的易感因素之一。通过服用自制的益肾康冲剂,免疫功能得到了较好的恢复,从而有效地控制了本病的反复发作,治愈率为68.6%。

尿路感染是泌尿系统最常见的疾病,其复发与再感率极高,许多病例特别是成年已婚女性,常呈现反复发作的倾向。大体属于中医学“劳淋”的范畴。我们选择肾气虚型反复发作性尿路感染缓解期患者作为研究对象,应用单克隆抗体、放射免疫分析等技术,对其治疗前后的免疫功能进行了测定,并应用自制的益肾康冲剂加以防治,收到了较好的临床效果,现报告如下。

研究方法

一、一般情况:正常对照组系哈尔滨中心献血站健康女性献血员,均已婚,经病史、体检、尿常规检查无明显病理变化。年龄25~40岁,平均35岁,共27例。观察组系我院门诊及住院患者,均为成年已婚女性。经B型超声检查无明显的尿路畸形、结石、积水等病变(部分病例施行过肾盂排泄造影术),并且无其它系统的严重病变。年龄25~50岁,平均38岁。共35例。

二、诊断标准:选择反复发作性尿路感染的缓解期,病程两年以上,每年发作(以明确的尿路刺激征为准)5次以上,并同时符合下述标准。

1. 反复发作性尿路感染缓解期的参考标准:(1)病史中在发作期以尿细菌学检查被明确诊断为尿路感染,并且常有类似发作,但目前无明显的尿路刺激征;(2)正规清晨清洁中段尿细菌定量培养细菌数 $<10^5/\text{ml}$ (含球菌);(3)清洁中段尿常规白细胞可不增多^[1,2]。

2. 肾气不足证参考标准:(1)腰背痠痛,胫痠膝软;(2)头晕耳鸣,神疲乏力;(3)舌质淡,脉虚无力^[3]。其中不包括有明显肾阴、肾阳虚见证者。

三、疗效标准:疗程完毕后肾气虚证消失为有效。疗程完毕后及6周复查尿菌阴性,追踪6个月无再发为治愈。

四、治疗方法:以补肾益气为原则,少佐清利,选择益气补肾类中药,并参考具有免疫调节作用和免疫促进作用的药物,按照辨证论治的原则确定益肾康冲剂的组成:黄芪、人参、生地、山萸肉、何首乌、杜仲、枸杞子、肉桂、女贞子、土茯苓、当归、栀子等。由我院附属药厂加工成冲剂(生药与成药之比为3:1)。日服3次,每服10g,温开水冲服。疗程为1个月。

五、实验方法

1. 外周血T淋巴细胞亚群测定:采用北京医科大学引进美国的细胞株制备的OKT₃、OKT₄、OKT₈抗人T淋巴细胞单克隆抗体,采用间接SPA花环法。SPA菌体试剂由上海生物制品所提供。采肝素抗凝血6ml,用Hanks液稀释一倍,用淋巴细胞分层液分离出单个核细胞,并用Hanks液洗两遍,调整细胞数至 $5 \times 10^6/\text{ml}$,分别取1ml加入4支微型离心管中离心弃上清,加入OKT₃、OKT₄、OKT₈、PB₁各100 μl ,混匀离心,4℃静止30min,用Hanks液洗两遍,加入兔抗鼠IgG致敏的2% SPA菌体50 μl ,混匀离心后4℃反应30min,用Hanks液洗三遍,弃上清保留0.1ml,戊二醛

固定后涂片, 室温干燥, 瑞氏染色后油镜下镜检。细胞周围10个以上菌体为阳性, 阳性率为实验管阳性率一对照管阳性率⁽⁴⁾。

2. 血清免疫球蛋白测定: 采1ml静脉血, 离心后用微量加样器取10 μ l血清, 加入扩散板的圆孔内, 按规定条件放置48h, 测出扩散环直径, 查曲线得出免疫球蛋白含量。扩散板采用北京卫戍区生物所生产的高浓度人血清免疫球蛋白琼脂单向扩散板。

3. 尿液分泌型IgA含量测定: 应用上海放射免疫分析技术研究所研制的“分泌型免疫球蛋白A放射免疫分析试剂盒”。系放射免疫分析(双抗体~PEG)法, 美国PACKARD公司5302型 γ 计数器测定cpm数。患者以无菌试管留取清晨清洁中段尿, 先作细菌定量培养, 再作尿常规及尿肌酐含量测定, 其余测尿SIgA。样品及标准管均用双管, 并以标准管绘制标准曲线, 样品管浓度从曲线中查出, 并以“SIgA μ g/mmol肌酐”表示其含量⁽⁵⁾。

结 果

一、临床疗效: 在治疗期间, 35例患者无1例复发尿路感染, 尿菌阴性, 其中28例全身症状消失, 有效率80%。停药6周复查, 有3例复发, 其余32例复查尿细菌定量培养细菌数 $<10^5$ /ml, 停药6个月随访, 又有8例患者不同次数复发, 其余24例始终未复发, 符合治愈标准, 治愈率68.6%。

二、实验结果: 见附表。

附表 反复发作性尿路感染缓解期治疗前后免疫指标测定结果 (M $\pm$ SD)

	OKT ₂	OKT ₄	OKT ₈	OKT ₄ /T ₈	IgG	IgA	IgM	IgD	SIgA
		%		倍		IU/ml			μ g/mmolCr
正常对照	69.7** ± 3.1	47.0* ± 4.1	21.4* ± 2.6	1.96*** ± 0.25	133.2*** ± 21.4	124.2*** ± 27.4	231.4*** ± 59.2	104.6** ± 16.6	509.8*** ± 341.1
治疗前组	50.5** ± 11.1	31.6* ± 7.6	30.4* ± 10.5	1.04*** ± 0.5	90.6*** ± 30.0	91.2*** ± 25.3	137.2*** ± 31.0	89.5 ± 21.6	231.2*** ± 110.0
治疗后组	67.8 Δ ± 4.2	46.6 Δ ± 7.1	24.2 Δ ± 6.1	1.93 Δ ± 0.3	140.0 Δ ± 22.6	121.6 Δ ± 37.5	187.2 $\Delta\Delta$ ± 47.1		501.1 Δ ± 206.1

注: 正常对照组与治疗前组比较, *P <0.05 **P <0.01 ***P <0.001
 治疗前组与治疗后组比较, $\times$ P <0.05 $\times\times$ P <0.01 $\times\times\times$ P <0.001
 治疗后组与正常对照组比较, Δ P >0.05 $\Delta\Delta$ P <0.01

讨 论

反复发作性尿路感染发病机理复杂, 特别是成年已婚女性, 常并无明显尿路畸型、积水、结石等尿液动力学异常, 但却反复发生尿路感染。因此, 新近有人提出所谓“宿主易感性”的新概念, 认为缓解期可能存在某些潜在的病理变化, 但关于易感性的本质尚不完全清楚。在防治上亦开始重视缓解期, 于是支持疗法、免疫疗法、刺激疗法等先后应用于本病, 但至今尚未收到满意的疗效。我们试图从免疫学角度揭示易感性的本质, 并应用中药加以防治, 以求提高本病的防治水平。

根据T淋巴细胞表面抗原的不同, 可将人外周血T淋巴细胞分为OKT₁⁺、OKT₄⁺两个亚群, 进而区分为不同的功能亚类。一般认为T₁⁺具有辅助和诱导作用, T₄⁺具有抑制和杀伤作用, T₄能协助体液免疫和细胞免疫应答, T₈能抑制细胞免疫应答。在正常人体内二者数量有一定比例, 相互协调地维持着免疫应答, 且相对平衡共同参与机体的免疫调节。因此, T细胞亚群的数目和功能紊乱, 在与免疫系统有关疾病的发生上有重要意义。尿SIgA是泌尿系统粘膜浆细胞与上皮细胞共同合成并分泌的, 对尿路局部粘膜具有免疫保护作用, 能抑制细菌等的粘附, 从而阻止病原体的侵入, 是泌尿系统防御机制中的重要因素, 但关于尿SIgA与全身免疫的关系, 目前尚不清楚。

本实验结果可见, 肾气不足型反复发作性尿路感染缓解期T淋巴细胞总数明显减少, T

细胞减少。 T_4 细胞增多, T_4/T_8 比例明显降低,且血清IgG、IgA、IgM、IgD含量明显减少,IgG含量与 T_4 水平呈正相关($r=0.72$, $P<0.001$)。反应出该病T淋巴细胞总体水平下降,尤其以 T_4 细胞中的辅助性T细胞下降为主,而 T_8 细胞则增多, T_4/T_8 比值明显下降,从而对B淋巴细胞的辅助作用减弱,抑制作用增强,B细胞产生循环抗体的能力则下降,血清免疫球蛋白减少,出现免疫调控系统紊乱,细胞免疫、体液免疫功能低下。其次,尿SIgA含量减少,又反应出本病存在尿路局部免疫机能的低下。劳淋以肾气不足为本,乃缓解期之主要病理变化。热淋失治、苦寒过极、形劳房劳、居处冷湿等,均可损伤肾气而致肾气不足之证。

反复发作性尿路感染存在的免疫功能低下,是继发性的还是原发性的,目前尚不清楚。但可以肯定,该病缓解期存在免疫调控机能紊乱,细胞免疫、体液免疫、尿路局部免疫功能低下。因而,机体对于病原体的抗感染免疫能力下降,易发生感染。特别是尿路局部免疫能力的低下,不能抑制细菌等对尿路局部粘膜的粘附,而易发生尿路感染。因此,免疫功能低下是本病反复发作的易感因素之一。长期反复的慢性感染,对免疫系统特别是局部免疫又造成损伤,更易形成免疫功能低下。如此循环,反复发作,长期不愈。形成了发作期以病原体感染为主,缓解期以免疫功能低下为主的不同病理变化。且两期互相联系,互为因果,系同一疾病的两个不同阶段。从中医角度来看,肾气不足是其发病基础,缓解期肾气不足,膀胱气化不利,水道涩滞,无以制邪气,下焦之湿热邪毒之气便可借某种诱因而发生感

染,形成膀胱湿热的发作期病理变化。

根据上述本病缓解期存在免疫功能低下和肾气不足见证的病理变化,我们采用缓解期提高免疫功能,增强抗感染免疫能力的方法,以求控制感染,预防复发。但目前西药尚无理想的免疫调节剂,故选择具有免疫调节作用的中药缓解期服用,收到了较好的临床效果,各项免疫指标基本恢复到正常水平,抗感染免疫功能得到增强,从而有效地预防了细菌等的感染。多数病例未复发,治愈率68.6%。本方拟肾气丸法,育阴化气,并重用参、芪以助益气补肾之功,使肾气得复,水道通畅,气化宣行,纵有湿热邪毒之气亦不足为患。可见肾气的盛衰是劳淋防治的关键所在。同时可见益肾康冲剂具有较好的免疫调节作用,其机理有待于进一步深入研究。

本病缓解期以肾气不足为主要临床表现而其内在的病理基础系全身和尿路局部免疫功能低下,且通过益气补肾法治疗,肾虚证得到了明显好转,同时低下的免疫功能得到了较好的恢复,更反应出肾气不足证与免疫功能低下的内在联系,为肾虚实质的研究提供新思路。

参 考 文 献

1. 尿路感染的诊断、治疗标准. 中华肾脏病杂志 1985; 1(14): 13.
2. 孙建实, 等. 正常人及尿路感染病人尿SIgA含量测定. 中华肾脏病杂志 1988; 4(1): 22.
3. 沈自尹, 等. 中医虚证诊断参考标准. 中西医结合杂志 1986; 6(12): 598.
4. 马树俊, 等. 应用国外引进OKT系列细胞株制备抗人T淋巴细胞单克隆抗体. 北京医科大学学报 1986; 18(3): 161.
5. 肖祥熊, 等. 分泌型免疫球蛋白A (SIgA) 放射免疫测定药盒的研制. 上海免疫学杂志 1984; 4: 104.

• 简讯 •

全国第二届中医男性病学术交流会于1989年4月15日至4月18日在河北省唐山市召开。全国29个省、市、自治区189名代表参加了会议。大会收到学术论文260余篇,内容广泛涉及到生物、遗传、心理、病理、生化等基础学科及临床观察、实验研究、人群病种调查、研究进展综述等。反映了1987年5月首届男性病

学术讨论会以来的研究进展。代表们对男性不育、性功能障碍的诊断标准进行了讨论,并通过了中华中医学学会外科学会首届男性病专业委员会成员名单。新当选的主任委员金之刚教授说:今后应在诊断的客观化、辨证论治的规范化及高效方药筛选、研究等方面下功夫;加强性传播疾病的防治;使中医男科学以其独特的优势服务于社会,为世界医学增添新的内容。

(吴长鸿)

Clinical and Laboratorial Study of the Effect of Antilupus

Pill on Systemic Lupus Erythematosus

Wang Zhongying(王仲英)

Third Teaching Hospital, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun

An effort was made to get a clear understanding of antilupus pill (ALP) action on systemic lupus erythematosus (SLE) and to evaluate its therapeutic effect. ALP was originated from a notable efficacious recipe by an expert physician of TCM. It was prepared with the decoction of 17 Chinese medical herbs (such as *Flos Lonicerae*, *Salvia miltiorrhiza* etc.) to dispell noxious heat from blood, replenish the vital essence, invigorate blood circulation and resolve the stagnation. The effective rate of 92% for 230 SLE patients treated with ALP and corticosteroids, 85% for 76 patients treated with ALP alone, 79~89% for rash, trichomadesis, oral or nasal pharynx ulcer patients, and arthritis patients without deformation were obtained. The ANA titer was decreased markedly for 75% patients. ALP had no side effect and could take the part place of hormone in dosage and lessen its side effect. Through pharmacological verification it was concluded that ALP could inhibit the inflammatory process from various causes including type I, III and IV hypersensitivity, and show no response on both sensitizing and reactive stages of immunological reaction.

(Original article on page 465)

Prevention and Treatment of Recurrent Urinary Tract

Infection by Yishenkang(益肾康) Granule

Sun Jianshi(孙建实). et al

Heilongjiang College of TCM, Harbin

In this study, 35 female adult patients who were married and suffered from recurrent urinary tract infection in remission stage with the type of the deficiency of Kidney-Qi(气) were admitted as the objects for this study. Before and after treatment, the T lymphocyte subtype of peripheral blood (OKT₃, OKT₄, OKT₈), serum immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, IgD), urinary sIg (sIgA) were performed by the ways of monoclonal antibody technique and radio-immunity analysis. The results proved that disturbances of cell mediated immunity, humoral immunity and local immune function were involved in the pathogenesis of the disease. These changes might be one of the susceptible factors that caused the repeated attacks of the disease, and the internal pathological basis of Kidney-Qi deficiency type. After taking Yishenkang granule according to the principle of benefiting Qi and invigorating the Kidney, the patients had been restored fairly from the disease on the low levels of the immune function, and strengthened on anti-infectious ability. From these, the attacks of the disease had been controlled effectively. The curative rate had reached 68.6%.

(Original article on page 469)

Treatment of Ulcerative Colitis by TCM and Dynamic Observation on Immune Functions

Guo Qi(郭琪), Guo Zhen* (郭珍), et al

Dept. of TCM, First Affiliated Hospital, and

**Keshan Disease Laboratory, Xi'an Medical University, Xi'an*

The effect of the traditional Chinese medicinal herbs enema and enteric-coated capsule in the treatment of ulcerative colitis (UC) were compared in 260 cases. The immune complexes and the dynamic change of autoantibodies were monitored in 28 out of the 260 cases before and after treatment. The following results were observed. (1) There was no significant difference in the total effective rate between the enema group and the oral capsule group (93.3% and 87.5% respectively), but the recovery rates of purulent hemafecia, mucusfecia and erosion accompanying colitis, etc. in the former group were higher than those in the latter ($P < 0.01$). (2) The circulating immune complexes were found 43 times above the normal range in 17 cases with positive rate 60.7%, and tended to decrease as the condition became better after treatment. Antinuclear antibodies were determined by the indirect fluorescent immune method and the indirect enzyme labelling method and the positive rates were 53.6% and 64.7% respectively, both being much higher than those in the controls ($P < 0.01$).

(Original article on page 472)