

活血化瘀中药对肾病综合征 患者高凝指标的影响

上海医科大学儿科医院(上海 200032)

吴倾众[△] 顾文华^{△△} 时毓民^{△△} 郭怡清 李昆玉 蔡德培

内容提要 测定32例肾病综合征患儿的血小板聚集试验(PAgT)、血浆因子Ⅷ相关抗原(ⅧR:Ag)及白陶土部分凝血活酶时间(KPTT)。结果:肾病患儿这些指标明显异常,提示PAgT、ⅧR:Ag及KPTT可作为反映肾病综合征高凝状态的实验室指标。对24例上述3项指标异常的肾病患儿运用活血化瘀治疗后,PAgT及ⅧR:Ag有改善,提示活血化瘀中药对肾病高凝状态有改善作用。

关键词 活血化瘀 肾病综合征 高凝状态

肾病综合征多伴不同程度的高凝状态。动物实验发现,高凝状态可影响肾组织的病理变化及肾功能,并对肾病综合征中血栓及栓塞性并发症的发生具有重要作用。本实验对血小板聚集试验(PAgT)、血浆因子Ⅷ相关抗原(ⅧR:Ag)及白陶土部分凝血活酶时间(KPTT)异常的肾病患儿进行对照观察,以明确活血化瘀中药对上述指标的影响。

对象与方法

一、对象

根据肾病综合征的诊断标准〔修订肾小球疾病临床分型的意见,中华肾脏病杂志 1985;(4):2〕所确诊的肾病住院患儿,本次发病以来,未用过抗凝剂、血小板抑制剂、活血化瘀类中药,且PAgT、ⅧR:Ag、KPTT中有一项或一项以上超过正常儿童对照组这些指标(见表1)的两个标准差者,共24例,其中男19例,女5例;年龄2~12岁;单纯性肾病22例;肾炎性肾病2例;中医辨证分型:脾阳虚12例,脾虚湿热5例,脾肾阳虚3例,肾阴虚4例;7例患儿面颊部有不同程度的毛细血管扩张。

二、分组及治疗方案

采用年龄、性别、临床分型及中医辨证分型基本配对方法,随机分为对照组(12例)及实验组(12例)。对照组患儿一般用强的松治疗。足量强的松(每日1.52mg/kg体重)治疗4~8周(尿蛋白转阴至少2周,每周至少3次以上)后,用原剂量的4/3~3/2隔日顿服,以后每隔4周减5~10mg,直至停药,总疗程为9~12个月。对强的松低敏感或复发患儿加环磷酰胺治疗^{〔1〕}。实验组患儿西药的治疗与对照组相同,并加服:丹参30g,红花5g,川牛膝、当归、川芎、赤芍各9g,益母草15g,日1剂,至PAgT、ⅧR:Ag、KPTT均恢复正常时停药。

三、观察指标

PAgT,用比浊法测定。诱导剂用二磷酸腺苷(ADP,美国Sigma公司生产),最终浓度为1μM/L;肾上腺素(ADr,上海天丰药厂生产),最终浓度为5μM/L,分别于1min、5min测定血小板聚集曲线的高度。ⅧR:Ag,用Laurell火箭免疫电泳法测定,因子Ⅷ相关抗原诊断血清(上海生物制品研究所研制)。KPTT,用部分凝血活酶及参比血浆冻干品(均由上海医科大学华山医院研制)。这3项指标在足量激素治疗前、治疗4周及8周后各测定1次。

四、研究方法

通过8周实验组与对照组治疗前、后的

[△]硕士研究生; ^{△△}导师

PAgT、ⅧR:Ag、KPTT的自身及相互对比观察,分析活血化瘀中药对实验组患儿这些指标的影响。同时检测健康儿童(除外肝、肾及凝血系统等疾病)的PAgT、ⅧR:Ag、KPTT,与肾病综合征患儿比较,了解发病时肾病患儿上述指标的变化程度。各实验指标均作t检验。

结 果

一、健康儿童与肾病患儿PAgT、ⅧR:Ag、KPTT的测定结果见表1。

结果提示:与正常对照儿童比较,肾病患儿发病时的PAgT、ⅧR:Ag、KPTT均有明显异常。

二、实验组与对照组治疗前、后的PAgT、ⅧR:Ag、KPTT比较见表2。治疗前与治疗后各项指标之差值比较见表3。

激素治疗前,两组的PAgT、ⅧR:Ag、

表1 健康儿童与肾病患儿PAgT、ⅧR:Ag、KPTT比较 ($\bar{x} \pm S$)

		健康儿童(例)	肾病患儿(例)
PAgT (%)			
ADP (1 μ M/L)	1 min聚集率	30.65 ± 8.38 (52)	30.78 $\pm 7.44^{\Delta}$ (32)
	5 min聚集率	57.98 ± 13.60 (52)	72.56 $\pm 18.09^*$ (32)
ADr (5 μ M/L)	1 min聚集率	18.14 ± 7.33 (39)	22.16 $\pm 9.24^{**}$ (32)
	5 min聚集率	55.92 ± 16.10 (39)	67.53 $\pm 22.32^{\Delta}$ (32)
ⅧR:Ag (%)		107.11 ± 24.55 (31)	226.97 $\pm 50.47^*$ (31)
KPTT (s)		35.42 ± 5.00 (31)	32.04 $\pm 5.88^{\Delta}$ (30)

注:与健康儿童组比: * $P < 0.001$, ** $P < 0.05$,
 $\Delta P < 0.02$, $\Delta P > 0.05$

KPTT比较均无明显差异($P > 0.05$),提示激素治疗前两组有可比性。

表2 两组患儿治疗前后的PAgT、ⅧR:Ag、KPTT比较 ($\bar{x} \pm S$)

		实 验 组			对 照 组		
		治疗前	治疗4周后	治疗8周后	治疗前	治疗4周后	治疗8周后
PAgT (%)							
ADP (1 μ M/L)	1 min聚集率	31.83 ± 5.22	27.50 $\pm 4.60^{***}$	27.17 $\pm 4.39^{***}$	31.58 ± 7.86	28.58 ± 7.22	27.33 ± 4.94
	5 min聚集率	78.83 ± 11.3	63.00 $\pm 7.92^{***}$	58.25 $\pm 5.77^{***}$	76.17 ± 14.79	71.17 ± 13.25	64.83 $\pm 10.02^*$
ADr (5 μ M/L)	1 min聚集率	24.17 ± 8.33	16.75 $\pm 6.47^{***}$	16.25 $\pm 2.93^{***}$	23.50 ± 9.91	20.83 ± 6.74	18.83 ± 5.47
	5 min聚集率	72.68 ± 15.29	56.67 $\pm 15.07^{***}$	52.08 $\pm 11.33^{***}$	67.75 ± 22.62	66.08 ± 17.43	62.83 ± 16.00
ⅧR:Ag (%)		228.94 ± 46.25	161.63 $\pm 22.26^{***}$	122.97 $\pm 24.48^{***}$	228.94 ± 42.58	196.81 $\pm 39.95^{* \Delta \Delta}$	165.54 $\pm 58.88^{* \Delta \Delta}$
KPTT(s)		30.58 ± 5.10	31.66 ± 3.43	33.74 $\pm 3.30^{**}$	31.15 ± 5.03	31.67 ± 2.60	33.79 $\pm 3.34^*$

注:与自身治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.02$, *** $P < 0.001$; 与实验组同期比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta \Delta P < 0.02$

表3 两组患儿治疗后PAgT、ⅧR:Ag、KPTT差值比较 ($\bar{x} \pm S$)

		实 验 组		对 照 组	
		治疗4周后	治疗8周后	治疗4周后	治疗8周后
PAgT (%)					
ADP (1 μ M/L)	1 min聚集率	4.33 $\pm$ 2.53	4.66 $\pm$ 3.55	3.00 $\pm$ 6.31	4.25 $\pm$ 7.85
	5 min聚集率	15.83 $\pm$ 8.28	20.58 $\pm$ 10.18	5.00 $\pm$ 12.01**	11.84 $\pm$ 15.96
ADr (5 μ M/L)	1 min聚集率	7.42 $\pm$ 4.62	7.92 $\pm$ 6.11	2.67 $\pm$ 8.54	4.67 $\pm$ 11.83
	5 min聚集率	15.91 $\pm$ 10.82	20.50 $\pm$ 10.16	1.67 $\pm$ 16.96*	4.92 $\pm$ 19.37*
ⅧR:Ag (%)		67.31 $\pm$ 38.31	105.97 $\pm$ 45.44	32.13 $\pm$ 48.08***	63.30 $\pm$ 76.72
KPTT(s)		1.08 $\pm$ 1.95	3.16 $\pm$ 4.02	0.52 $\pm$ 3.80	2.64 $\pm$ 4.00

注:与实验组同期比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.02$, *** $P < 0.01$

治疗 4 周后, 两组同期比较, VIR:Ag 有显著差异, PAgT 、 KPTT 无显著差异 ($P>0.05$); 两组同期差值比较, PAgT 中 5 min 聚集率及 VIR:Ag 有显著差异; PAgT 中 1 min 聚集率及 KPTT 无显著差异 ($P>0.05$); 与自身治疗前比较, 两组的 VIR:Ag 均有显著差异, 实验组中 PAgT 有显著差异, 两组的其余指标无显著差异 ($P>0.05$)。结果提示, 经过 4 周治疗, 两组的 VIR:Ag 及实验组的 PAgT 均有明显改善, 而以实验组中 PAgT 的 5 min 聚集率及 VIR:Ag 较对照组改善更明显。

治疗 8 周后, 两组同期比较, VIR:Ag 有显著差异, PAgT 、 KPTT 无显著差异 ($P>0.05$); 两组同期差值比较, 用 ADP 诱导的 PAgT 中 5 min 聚集率有显著差异, 两组其余指标均无显著差异; 与自身治疗前比较, 两组中用 ADP 诱导的 PAgT 中 5 min 聚集率、 VIR:Ag 、 KPTT 均有显著差异; 实验组中其余 PAgT 有显著差异, 而对照组中其余 PAgT 无显著差异 ($P>0.05$)。结果提示, 经过 8 周治疗, 两组中用 ADP 诱导的 PAgT 中 5 min 聚集率、 VIR:Ag 、 KPTT 及实验组中其余 PAgT 均有显著改善, 其中用 ADP 诱导的 PAgT 中 5 min 聚集率及 VIR:Ag 较对照组改善更明显。

三、两组治疗前、后血清白蛋白及血清胆固醇的比较, 见表 4。

表 4 两组血清白蛋白、血清总胆固醇等比较 ($\bar{x}\pm S$)

	实验组	对照组
强的松开始剂量 (mg/kg 体重·日)	1.8±0.3	1.7±0.3
尿蛋白转阴天数	13.4±10.0	15.6±13.0
血清白蛋白 治 疗 前 (g/L)	22.5±9.5	25.2±10.6
治 疗 8 周后	44.9±7.9**	41.0±12.2*
血清总胆固醇 治 疗 前 (mM/L)	10.0±2.8	10.0±3.0
治 疗 8 周后	4.5±1.9**	6.3±2.6*

注: 与自身治疗前比较: * $P<0.01$, ** $P<0.001$

激素治疗前, 两组的血清白蛋白、血清总胆固醇比较均无显著差异 ($P>0.05$), 提示激素治疗前两组有可比性。

两组开始激素剂量比较无显著差异

($P>0.05$), 提示两组开始激素剂量大体等同。

激素治疗后, 两组尿蛋白转阴天数、治疗 8 周后血清白蛋白及血清总胆固醇比较均无显著差异 ($P>0.05$); 与自身比较, 两组的血清白蛋白及血清总胆固醇均有显著差异。结果提示, 经过治疗两组的血清白蛋白及血清总胆固醇均有明显改善, 两组间这两项指标及尿蛋白转阴天数无明显差异。

讨 论

肾病综合征常伴不同程度的血浆凝血因子和血小板数目增多或被激活, 而纤溶系统、凝血抑制物的活性降低⁽²⁾。如 PAgT 增强、 VIR:Ag 增高、 KPTT 缩短等。 PAgT 、 VIR:Ag 、 KPTT 被认为是反映肾病综合征高凝状态的较敏感指标。本实验结果提示, 肾病综合征患儿的以上三项指标均有明显异常。肾病缓解时, 这些指标逐渐趋于正常。因此 PAgT 、 VIR:Ag 、 KPTT 可作为反映儿童肾病综合征高凝状态的实验指标。

肾病综合征患儿多为脾肾两虚之体, 元气不足影响了其温煦、推动血液的功能, 导致血液凝滞而为瘀。肾病高凝状态时, 机体的血液粘滞性、凝固性、血细胞聚集性呈不同程度的增高, 血液的这些变化, 包括 PAgT 、 VIR:Ag 、 KPTT 在内现已被列入血瘀证诊断标准的实验室指标⁽³⁾。本实验结果提示, 高凝指标异常的肾病患儿, 经活血化瘀中药治疗, PAgT 、 VIR:Ag 有明显改善。在 24 例研究对象中, 仅发现 7 例面颊部有毛细血管扩张, 而其它的瘀证体征均不明显, 这提示瘀证的一些实验室指标变化可发生在血瘀证的体征出现之前, 因此根据微观辨证, 肾病综合征的高凝状态可能是血瘀证的早期阶段。

目前, 临床上对难治性肾病的治疗仍是一个有待解决的问题。高凝状态对肾病综合征的发生或发展可能有一定作用^(4,5), 也是难治性肾病的一个重要因素, 其对血栓形成可能具有重要作用。利尿剂及长期糖皮质激素治疗有可能

加重高凝状态。根据小儿“脏腑娇嫩”的特点及“中病即止”的原则,选用一些有抗凝血、抑制血小板功能而又属和血与活血类活血化瘀中药进行治疗。本实验结果表明,活血化瘀中药对小儿肾病综合征异常的PAgT、ⅧR:Ag有改善作用,因而其可以改善肾病综合征的高凝状态。

本实验的病例都不属于难治性肾病,其对强的松治疗较敏感,尿蛋白转阴、血清白蛋白及血清总胆固醇的恢复较迅速,因而两组病例间的这些指标观察无明显差异。根据临床上活血化瘀中药治疗难治性肾病的效果^[6,7]及本实验结果,建议,对肾病综合征尤其是难治性肾病,在根据中医辨证论治的基础上,加用一些活血化瘀中药以利于肾病综合征的缓解及减少血栓

形成等并发症。

参 考 文 献

1. 姜新猷,等。关于小儿肾小球疾病临床分类和治疗的建议的修订意见。中华儿科杂志 1981; 19(4):241.
2. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. Kidney Int 1985; 28:429.
3. 中国中西医结合研究会活血化瘀研究专业委员会。血瘀证诊断标准。中西医结合杂志 1987; 7(3):129.
4. Richman AV, et al. Endothelial and platelet reactions in the idiopathic nephrotic syndrome. Hum Pathol 1982; 13:548.
5. Tomura S. Activation of platelets in patients with chronic proliferative glomerulonephritis and nephrotic syndrome. Clin Nephrol 1982; 17:24.
6. 赵 政,等。中西医结合治疗难治性肾病 10 例疗效观察。中西医结合杂志 1984; 4(10):607.
7. 时毓民,等。血管内凝血与小儿肾炎及肾炎抗凝疗法。实用儿科杂志 1987; 2(2):59.

当归注射液穴位注射治疗小儿痿证13例报告

重庆医科大学儿科医院(四川 523170) 孟秀芳 魏承芳 张 琴 张远维 吴小玫

我们为了探索小儿因患痿证造成肢体痿废的有效疗法,从1987年1月~1988年12月,用当归注射液穴位注射治疗本证13例,取得满意疗效,现报告如下。

临床资料 将收治的24例分为两组。治疗组13例,男9例,女4例;1~3岁11例,4岁2例;最小年龄1岁,最大4岁,平均2.3岁;病程最短8天,最长4年,平均143天;疗程最短15天,最长75天,平均30天;重型(肢体完全瘫痪,肌力丧失,或肌力严重减退,轻微收缩而无肢体运动;肌力0~Ⅰ级)5例,中型(肢体能在床面上移动,但不能抬起,肌力Ⅱ级)4例;轻型(肢体能抬离床面,或作抵抗阻力运动,肌力Ⅲ~Ⅳ级)4例。属于格林巴氏综合征的10例,小儿麻痹后遗症3例。针灸组11例,其中男6例,女5例;1~3岁5例,4~6岁6例;最小年龄1岁,最大年龄6岁,平均3.2岁;病程最短5天,最长3年,平均188天;重型7例,轻型4例。属于格林巴氏综合征的6例,小儿麻痹后遗症5例。

治疗方法 (1)治疗组:以当归注射液2ml加10%葡萄糖注射液2ml,每穴注射1ml,1日1次,每次注射2~4穴,一侧肢体只注射2个穴位,15天为1疗程。取穴根据肢体患病部位和经络循行的途径而循经取穴,将主穴分为三组,腰部取肾俞、委中;

上肢取肩髃、曲池、外关、内关、合谷;下肢取环跳、阳陵泉、足三里、三阴交。各组诸穴交替使用。(2)针灸组:取穴同上,急刺不留针,针而得气即出针。诸穴交替使用,针穴不限,每次一个单侧肢体可针4个穴位,15天为1疗程。

结 果 疗效标准:(1)痊愈:临床症状消失,肢体活动自如,无病理反应,肌力恢复正常为V级。(2)好转:临床症状好转,肌力恢复提高Ⅱ级以上,或能跛行。(3)无效:临床症状无明显好转,肌力恢复提高Ⅱ级以下。

结果: 治疗组痊愈8例(62%),好转5例(38%),平均疗程30天,治愈病例平均疗程35.6天;针灸组痊愈8例(73%),好转3例(27%),平均疗程40天,治愈病例平均疗程47.5天。

讨 论 小儿痿证多见于1~3岁小儿,好发于下肢。病因多为气血亏损,筋脉肌肉失养所致。当归甘温,养血活血,温通经脉,穴位注射可以收到针药双重的效用,加强和延长对穴位的刺激作用,以利促进患肢肌力的恢复。选用穴位少,可减轻患儿的痛苦,疗程也较单用针灸治疗明显缩短。因例数尚少,有待进一步观察和研究。

59. They were $39.7 \pm 7.4\%$, $31.2 \pm 5.8\%$, $8.5 \pm 2.7\%$ and 41.84 ± 2.66 respectively in the deficiency of Kidney-Yang(阳). The results of normal group were $65.5 \pm 6.8\%$, $53.6 \pm 6.7\%$, $11.9 \pm 3.4\%$ and 54.78 ± 3.34 in their given order. The differences in three groups each other were marked significantly. The authors have found the difference between the patients of chronic glomerulonephritis and the normal individuals was significant statistically. (Original article on page 399)

Cell-Mediated Immunity in Chronic Pyelonephritis

Zhang Jieyu(张介玉), et al

Renal Division, Ren-Ji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai (200001)

The authors used monoclonal antibody (CD_3 , CD_4 , CD_8) and indirect immunofluorescence technic to study peripheral blood lymphocyte surface markers in patients with chronic pyelonephritis (CPN) and in normal controls. In CPN patients, a significant decrease in CD_3 , a lower percentage of CD_4 and significant higher percentage of CD_8 leading to a decrease in the CD_4/CD_8 ratio were noted. No differences could be observed between Spleen-Kidney Yang(阳) deficiency and Kidney Yin(阴) deficiency. The overall picture shown by the CPN patients was compatible to a cell-mediated immune response defection. The CPN patients were then treated with Zi-Ling capsule (至灵胶囊, ZLC)/transfer factor (TF) and various antibiotics for three months, during which period the authors found a significant increase in CD_3 , CD_4 , but no significant change in CD_8 . Symptoms such as lumbago, fatigue, frequency of urination were improved. A significant decrease in CD_4 after cessation of treatment with ZLC and TF was observed. These observations suggested that both ZLC and TF could also improve the immune function, however, they mainly affect CD_4 but not CD_8 cells, and the effect lasted for only a short period. In conclusion, ZLC/TF and antibiotics administered together would serve as a useful therapeutic measure to be recommended for patients with CPN.

(Original article on page 402)

Effect of Baoshen Wan(保肾丸) on Serum LPO Level of Nephritis

Treating by Differentiation-Syndromes

Zou Yanqin(邹燕勤) et al

The Affiliated Hospital of Nanjing College of TCM, Nanjing (210005)

This paper deals with the treatment of 22 cases of chronic nephritis with Baoshen Wan (protecting kidney pills) according to the differentiation of syndromes; the result showed that 3 cases had got perfect remission, 6 cases fundamental remission, and 10 cases partial remission; thus its effective rate reached to 86.4%. Before treatment, the mean value of serum LPO of the 22 patients was 4.44 ± 0.099 ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$, $\mu\text{mol/L}$), which compare with the normal value (3.69 ± 0.075), $P < 0.05$. After treatment, the serum LPO level was lowered to 3.95 ± 0.11 , $P < 0.05$. It suggested that Baoshen Wan could dispell the free radical and lower the serum LPO level in the patients with chronic nephritis.

(Original article on page 404)

Effect of Blood-Activating and Stasis-Removing Drugs on

Hypercoagulable Data in Nephrotic Syndrome

Wu Qingzhong(吴倾众), Gu Wenhua(顾文华), et al

Children's Hospital, Shanghai Medical University, Shanghai (200032)

Platelet aggregation test (PAgT), plasma factor VIII related antigen (VIII R:Ag) and kaolin partial thromboplastin time (KPTT) in 32 nephrotic children were determined. Results: (1) PAgT induced by ADP and adrenaline which included 1 minute and 5 minute aggregation rate in the patients ($30.78 \pm 7.44\%$, $72.56 \pm 18.09\%$, $22.16 \pm 9.24\%$, $67.53 \pm 22.32\%$) was significantly increased ($P < 0.02 \sim 0.001$) as compared with the normal control group ($30.65 \pm 8.38\%$, $57.98 \pm 13.60\%$, $18.14 \pm 7.33\%$, $55.92 \pm 16.10\%$) except 1 minute aggregation rate induced by ADP ($P > 0.05$). (2) VIII R:Ag and KPTT in patients ($226.97 \pm 50.47\%$, 32.04 ± 5.88 sec) were obviously different ($P < 0.001$, $P < 0.02$) from the normal control group ($107.11 \pm 24.55\%$, 35.42 ± 5.00 sec). The results suggested that PAgT, VIII R:Ag and KPTT could be used as laboratory data reflecting the hypercoagulable state in nephrotic children. According to their age, sex and the clinical types of nephrotic syndrome, 24 nephrotic children with abnormality of PAgT, VIII R:Ag and KPTT were random divided into group 1 given prednisone only and group 2 given prednisone, blood-activating and stasis-removing drugs. Results: the difference of