

清热止血药治疗乳糜尿前后足背皮肤电镜观察及其发病与治疗机理探讨

山东省寄生虫病防治研究所(山东济宁 272133) 邢 磊

上海医科大学电镜中心室 钟慈声

内容提要 为了探讨清热止血药治疗乳糜尿机理, 本组选择住院患者10例, 经清热止血药治疗45天, 分别于治疗前后取材足背皮肤进行电镜比较观察。结果发现, 治疗前破损严重的毛细淋巴管壁, 治疗后修复完好; 治疗前毛细血管内皮细胞的饮液小泡密集, 治疗后明显减少; 治疗前肥大细胞稀少而形态变异为梭形, 治疗后明显增多, 形态为圆形或椭圆形, 核大, 所含颗粒多而体积大; 治疗前有淋巴水肿, 治疗后消失。结果表明, 淋巴管壁的广泛损伤为乳糜尿的发病机理, 修复损伤管壁为其治疗机理。在修复过程中, 肥大细胞可能具有工兵样作用。

关键词 清热止血药 乳糜尿 肥大细胞 毛细淋巴管壁 饮液小泡

据报道, 清热止血药治疗乳糜尿具有良好疗效^[1~4]。为了探讨其治疗机理, 本组选择住院乳糜尿患者10例, 经清热止血药治疗45天, 进行了治疗前后电镜比较观察, 现将结果报道如下。

临床资料

选择住院丝虫性乳糜尿患者10例, 男7例, 女3例。年龄32~70岁, 平均45.2岁。病程1个月~34年, 平均15.7年。血浆总蛋白量均值为 $56.00 \pm 4.08 \text{g/L}$ ($\bar{x} \pm S$, 下同), 血红蛋白均值为 $91.00 \pm 1.76 \text{g/L}$ 。尿检验: 乳糜+~++++, 蛋白+~++++, 红细胞+~++++。腰痛者7例, 乏力者10例, 纳呆3例, 下肢轻度浮肿者3例。患者长期居住在丝虫病重疫区, 1976年前, 血检微丝蚴均为阳性, 经海群生治疗后均出现浅表淋巴结肿胀疼痛史, 本次血检微丝蚴均为阴性。患者每当进高脂肪、高蛋白饮食时, 尿混浊度均明显增加。

治疗方法

一、治疗方法 患者服用清热药与收敛止血药组成的统一方剂(黄连6g, 黄柏、栀子、

苦参各15g, 土茯苓、石苇、白茅根各30g, 血余炭12g, 藕节20g, 炒蒲黄、小茴香各10g), 每日1剂水煎服。9例连续治疗45天, 1例断续治疗19天, 均未配合其他治疗。

二、观察方法 对10例患者分别于治疗开始前1天和治疗结束第2天(相隔47天), 于右足背切取大约 1mm^2 的皮肤组织各1块(共20块)。浸入2.5%戊二醛磷酸缓冲液中, pH 7.4, 固定2h以上。用磷酸缓冲液充分漂洗后, 用1%锇酸固定2h。经递增浓度酒精脱水、丙酮过渡和环氧树脂618包埋。然后制成 $1 \mu\text{m}$ 厚的半薄切片, 经0.1%甲苯胺蓝染色, 光镜观察定位, 选择表皮及其下真皮乳头层制作超薄切片, 铀及铅双染色, JEOL-ROOEX电镜观察。

结 果

一、治疗结果

1. 疗效评定标准 (1)痊愈: 自觉症状消失, 肉眼尿澄清, 尿检验: 乳糜、蛋白、红细胞连续7天阴性, 经高脂肪、高蛋白饮食激发试验后3项尿指标仍为阴性者。(2)显效: 自觉症状明显好转, 肉眼尿澄清或轻微混浊, 尿检验3项指标2项转阴1项好转。(3)好转:

自觉症状、肉眼尿观察及尿检验均有不同程度减轻。

2. 结果 9例经45天治疗痊愈, 1例经19天断续治疗好转; 血浆总蛋白量均值为 $60.00 \pm 2.90 \text{ g/L}$ ($\bar{x} \pm S$, 下同), 与疗前比较 $P > 0.05$; 血红蛋白均值为 $106.00 \pm 17.13 \text{ g/L}$, 与疗前比较 $P > 0.05$ 。

二、电镜观察结果

1. 肥大细胞观察结果

(1) 治疗前只见到1例患者的真皮乳夹层切片中有1个肥大细胞断面, 形态变异为梭形, 体积较小, 胞质中的颗粒也较小(直径约 $0.15 \sim 0.25 \mu\text{m}$), 数量少, 颗粒的电子密度较稀疏(图1)。

(2) 治疗后除1例外, 其他9例均见到肥大细胞, 体积较大(约 $9 \sim 12 \mu\text{m}$), 形态为圆形或椭圆形; 质膜有较多的短小突起; 胞核较

大(直径约 $4 \sim 6 \mu\text{m}$), 位居中央或偏向一侧; 胞质内充满圆形电子密度较高的颗粒, 直径约为 $0.3 \sim 0.5 \mu\text{m}$, 颗粒内容呈均匀致密状或呈疏松细颗粒状, 其中可见有少量膜的片段结构, 少许颗粒内可见个别的同心圆膜结构。这些细微结构特征说明这类细胞是肥大细胞。颗粒的形态显示不成熟, 与正常人的肥大细胞有差异。这可能反映患者经清热止血药治疗后体内不同的免疫状态(图2)。

2. 毛细淋巴管观察结果

(1) 疗前在3例活检材料中观察到毛细淋巴管的片段, 由于管壁不完整, 难以观察到毛细淋巴管的完整图像, 也未见到淋巴液; 有2例破坏严重, 管形不清楚, 1例虽剩有残缺管形, 但管壁完全破损也无淋巴液(图3)。

(2) 疗后在真皮乳夹层间质切片中有4例找到毛细淋巴管, 管腔大而不规则, 管壁内皮细胞薄, 有核处向管腔或基部突出, 内皮细胞结构完好, 管壁偶见基底膜片段, 内皮细胞往往直接与胶原微纤维或细丝相接触; 由于毛细淋巴管腔大, 在1张切片上难以获得完整的断面, 但从部份管壁所见, 亦可看出其管壁结构经治疗已修复完好(图4)。

3. 饮液小泡观察结果

(1) 疗前有3例患者毛细血管内皮细胞中充满密集的大量饮液小泡(图



图1 疗前肥大细胞变异为梭形, 颗粒少而小。
×8000 图2 疗后肥大细胞为圆形或椭圆形, 体积大, 核大, 颗粒多而大, 质膜有短小突起, 颗粒中有少量膜的片段结构, 个别可见同心圆膜结构。
×8000 图3 疗前毛细淋巴管壁破损严重, 管腔内无淋巴液。×5000 图4 疗后破损淋巴管壁修复完整, 内皮细胞结构完好, 有核处向管壁或基部突出, 管腔大并有淋巴液。×5000

5)。

(2) 疗后饮液小泡均明显减少(图6)。

4. 淋巴水肿观察结果

(1) 疗前 10 例患者的切片都见有鳞状上皮细胞间隙变宽, 细胞质内有空泡, 空泡多见于核内染色质中, 有的染色质被挤向一端; 有空泡的细胞多见于基底层或棘细胞层中, 即越近基底部越多见, 真皮乳夹层的结构极其疏松; 电镜下见胶原纤维间、细胞间以及与毛细血管间皆有较大的无结构的空白区; 细胞多为成纤维细胞。以上所见与丝虫性淋巴水肿、象皮肿的皮肤病变相似(图7)。

(2) 疗后除例 4 外, 其他 9 例的鳞状上皮细胞间隙恢复正常, 细胞质中的空泡亦消失, 核染色结构也恢复, 真皮乳头层结构紧密, 胶原纤维间、细胞间以及与毛细血管间均不存在空隙, 毛细血管结构完整, 间质细胞间除了成

纤维细胞外, 还见有肥大细胞及巨噬细胞(图8)。

讨 论

传统认为, 丝虫造成淋巴组织慢性炎症及变态反应, 致使淋巴管阻塞和淋巴管内压力升高而形成乳糜尿^[5]。据本组观察, 清热止血药治疗前, 毛细淋巴管壁广泛破损, 管形不清楚, 只见到其片段, 既使存有残缺管形, 其管壁极不完整, 也不见有淋巴液。许多学者对晚期丝虫病进行过淋巴管造影, 均证实管壁迂曲、不平滑、呈囊状、瓣膜消失等病变, 与本组观察相一致。经 45 天治疗后, 见到 4 例结构完好的毛细淋巴管, 管腔内充有淋巴液, 表明清热止血药对破损淋巴管壁具有修复功能。同时揭示, 淋巴管壁广泛损伤是乳糜尿的发病原因, 而淋巴管内压力升高为诱因。就像脑溢血的原因为动脉硬化, 高血压为其诱因一样。单纯淋巴管阻塞或压力升高不会发生乳糜尿, 如肝硬化患者或结扎狗胸导管均不发生乳糜尿。

治疗前只发现 1 例变异肥大细胞, 治疗后除 1 例疗程不足者外, 其他 9 例均见有多个肥大细胞, 其形态及结构已接近正常。以往只认为肥大细胞脱颗粒释放组胺, 组胺可导致过敏或变态反应。本组观察表明, 清热止血药具有促使肥大细胞转化增多的功能, 肥大细胞对破损淋巴管壁具有修复功能, 它可能与 T 辅助细胞、巨噬细胞一样, 为一重要免疫细胞。曾有报道, 清热止血药有

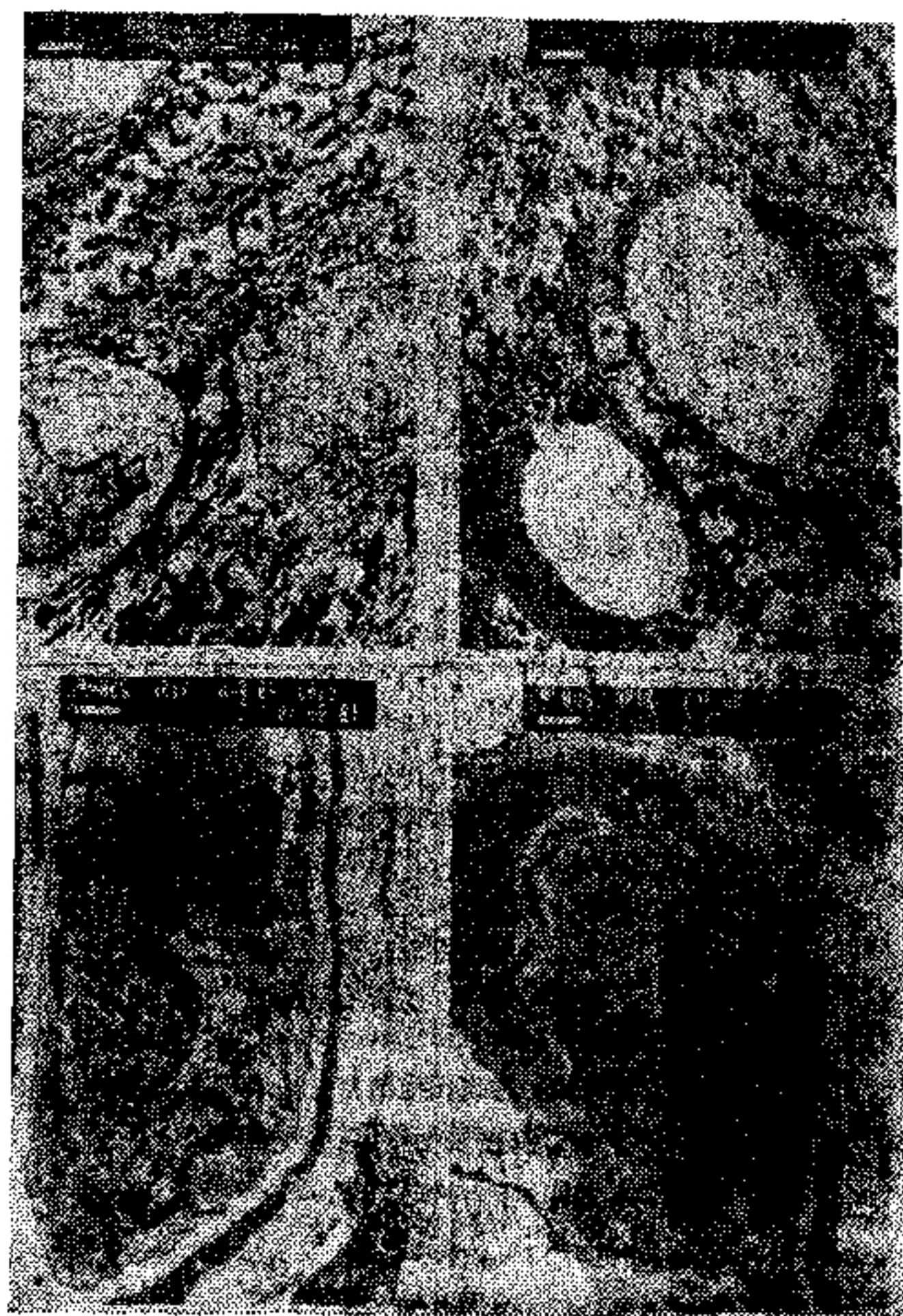


图 5 疗前毛细血管内皮细胞充满大量饮液小泡。
×10K 图 6 疗后饮液小泡明显减少。×10K
图 7 疗前上皮细胞间隙变宽, 细胞质内有空泡, 空泡多于核内染色质中, 有的染色质被挤向一端。
×5000 图 8 疗后上皮细胞间隙恢复正常, 胞质中空泡消失, 核染色结构恢复正常, 并于皮肤组织中常见有淋巴细胞、巨噬细胞和肥大细胞。×500

抑制肥大细胞脱颗粒释放组胺的作用⁽⁶⁾；失去正常生理功能的脱颗粒肥大细胞难以染色，不易被找到⁽⁷⁾，所以治疗前肥大细胞稀少。另有报道，肥大细胞除参与炎症外，还参与广泛的生理及免疫功能，有调节T细胞和修复损伤组织的作用⁽⁸⁾。肥大细胞颗粒中含有肝素，肝素通过组织细胞参与脂类摄取⁽⁹⁾，其修复功能是否与肝素有关有待进一步证实。

毛细血管内皮细胞的饮液小泡增多，可增加毛细血管的通透性。清热止血药有减少饮液小泡的功能，有利于微循环的改善、淋巴流量的减少和淋巴压力的下降，有助于肾盂淋巴瘘口的闭合⁽⁶⁾。

10例乳糜尿患者同时患有下肢隐性淋巴水肿。鳞状上皮细胞胞质及胞核见有空泡，表明组织液粘度大，含蛋白质较多，不易弥漫扩散，同时见有许多成纤维细胞；这与丝虫引起的淋巴水肿或早期象皮肿的病变相似。经清热止血药治疗后淋巴水肿消失，表明清热止血药有改善微循环的作用。

综上所述，淋巴管壁广泛损伤为乳糜尿的发病机理，修复其损伤管壁为治疗机理，在修复过程中肥大细胞可能具有工兵样的作用。清

热止血药不但具有清热止血和改善微循环的作用，同时也具有生物治疗效应。另外，实验还验证了中医理论“以通为用”的科学性，并为清热止血药在外科领域的应用提供了科学依据。

参 考 文 献

1. 邢 磊. 中医药治疗丝虫性乳糜尿30年概况——试谈南北两派的建立. 中医杂志 1987; 28(2):64.
2. 邢 磊, 等. 治疗乳糜尿土单验方 106 则调查分析——浅谈止血清热利尿三大治则. 中医杂志 1988; 29(11):50.
3. 邢 磊, 等. 中医药治疗乳糜尿的筛选研究. 中医杂志 1989; 30(4):44.
4. 邢 磊, 等. 青淋分清饮治疗乳糜尿临床与实验研究. 中医杂志 1990; 31(11):29.
5. Yamauchi S. Treatment of filarial chyluria. In: Mayall RC, with MH. Progress in lymphology. New York: Plenum, 1977:363.
6. 邢 磊, 等. 清热止血药治疗乳糜尿机理的初步观察. 中西医结合杂志 1990; 10(8):464.
7. Dexter TM, et al. What are mast cells for? Nature 1981; 291(5811):110.
8. David M, et al. Identification of rat mast cell-derived chemoattractant factors for lymphocytes. Allergy Immunol 1983; 71(1):29.
9. Nikolaos DT, et al. Induction of mast cell secretion by parathormone. Biochemical Pharmacology 1983; 32(2):355.

征 文 通 知

▲为发现和培养中青年中西医结合人才，调动和鼓励全国中青年科技工作者积极参加中西医结合医学研究，中国中西医结合学会定于1993年5月下旬在广西桂林市召开第二届全国中西医结合中青年学术交流会。(1)征文内容：中西医结合临床各学科，基础理论研究、中药研究、方法学研究、中西医结合医院及科研管理学研究等，论文必须是未在期刊上发表及未在其他全国性学术会议上交流过的。(2)会议将进行优秀论文评选，奖励。(3)应征论文第一作者必须是49周岁以下；获奖论文第一作者必须是中国中西医结合学会会员。应征论文要有单位或中国中西医结合学会分会的推荐信，并注明第一作者的出生年月及是否会员。(4)论文要求4000字以内，并附800字左右摘要1份(无摘要不予录取)。(5)征文于1993年2月底以前(以邮戳为准)寄北京市东直门内北新仓18号中国中西医结合学会学术部(邮政编码：100700)。

▲经国家科委批准，东方国际传统医学研究中心与中国中医研究院研究生部，定于1993年10月8日在天津召开国际中西医结合脑病学术会议。(1)征稿内容：脑病的中西医结合治疗研究成果；中医范畴内因脑功能失调或调整脑功能而达到治疗效果的各种疾病临床研究；脑病的诊断进展。(2)征稿要求：500字左右的中英文摘要各1份；须经单位审核盖章并证明其为未发表论文。(3)稿件请于1993年3月15日前寄至天津市西青区西青道343号东方国际传统医学研究中心(邮政编码：300380)阎惠清收。

▲中国中医研究院研究生部与东方国际传统医学研究中心，定于1993年5月在天津召开全国中西医结合临床研讨会。(1)征文内容：临床各科中西医结合领域内诊治最新学术成果及各科临床专题综述；基础研究成果。(2)征文要求：500字左右摘要1份，须经单位审核盖章。(3)于1993年3月15日前寄天津市西青区西青道343号东方国际传统医学研究中心(邮政编码：300380)阎惠清收。

**Clinical and Experimental Study of Xiao Er Ke Chuan Ling Oral Liquid (小兒咳喘靈口服液)
in Treating Infantile Bronchopneumonia**

Li Ying-quan (李应全), Yuan Wei (袁玮)*, Zhang Shi ling (张世玲), et al
Qingdao Institute of Clinical Medicine, Shandong(266011)

* Department of Pharmacology, Shandong Medical University, Shandong(250021)

Xiao Er Ke Chuan Ling Oral Liquid (KCL) is a Chinese herbal preparation consisted of 10 herbs such as *Prunus armeniaca*, *Scutellaria baicalensis*, *Lonicera japonica* etc. 30 children suffering from bronchopneumonia and /or acute bronchitis were treated with KCL (treated group) and another 30 cases were treated with penicillin and aminophyllin (control group). Results: cure rate and effective rate in treated group was 26.6%, and 93.3% respectively. While in control group was 30% and 96.6% respectively. No significant differences were seen between them($P > 0.05$). The pharmacodynamic experiment showed KCL had potent pharmacological action. The experiment on tracheal fragment of Guinea pig in vitro showed it caused moderately strong smooth muscle relaxation, through inhibition the effect of histamine and acetylcholine. Asthma induction experiment of Guinea pig in vivo showed KCL could significantly prolong the latent period of asthma and alleviate asthmatic symptom. Ammonium water cough induction experiment in mice showed it may apparently prolong cough latent period and reduce times of cough relapse and alleviate cough symptom. KCL had potent antipyretic effect on fever model induced by triple vaccine in rabbits. Bacteriostatic and antiviral experiment in vitro showed the drug had quite strong inhibitory effects for *Streptococcus hemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, Flexners Dysentery bacillus, *Diplococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, and it could potently inhibit the respiratory syncytial virus. KCL is an effective drug in treating bronchopneumonia and acute bronchitis.

Key words Xiao Er Ke Chuan Ling Oral Liquid, bronchopneumonia

(Original article on page 719)

**Electron Microscopical Observation on Pre- and Post-treatmental Skin of
Dorsum Pedis of Chyluric Patient Treated with Heat-clearing and Hemostatic Drugs
— The Lymphangial Wall Damage being the Pathogenesis of Chyluria**

Xing Lei(邢磊), Zhong Ci-sheng (钟慈声)*

Shandong Institute of Parasitic diseases, Jining, Shandong(272133)

* Shanghai Medical University, Shanghai(200032)

Heat-clearing and hemostatic drugs were effective in treating chyluria. In order to explore the curative mechanism, a group of 10 in-patients with chyluria were chosen and treated with heat-clearing and hemostatic drugs for 45 days. Some pre- and post- treatmentally skin from dorsum pedis of the patients were taken off and observed under electron microscope. It showed that the walls of lymphatic capillaries were seriously damaged before treatment and rehabilitated wall after treatment. The pinocytotic vesicles were packed tightly in the endothelial cells of capillaries before treatment and their number was decreased remarkably after treatment; the mast cells were rare in number and abnormal as spindle shape before treatment and they increased in number and became round or oval in shape, the nucleus became large, the granules they contained became more in number and larger in size after treatment; lymph edema was noticed before treatment and it disappeared after treatment. The result showed that the extensive lesion of lymphangial walls is the pathogenesis of chyluria, while the rehabilitation of them is the curative mechanism. It seems that in the process of rehabilitation the mast cells act took the role of "soldier-engineer".

Key words mast cell, lymphangial, pinocytotic vesicle

(Original article on page 722)