

急性肾炎合剂治疗小儿急性肾炎临床研究*

西安医科大学第一临床医学院(西安 710061)

儿科 韦俊 阎晓彩 王吉安 南克俊

化学教研室 李馥民 李建业 王萍英

内容提要 采用中药急性肾炎合剂治疗小儿急性肾炎 33 例, 并与西药组 31 例和正常组 34 例对比。结果显示急性肾炎脂质过氧化物(LPO)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)与正常组比较有非常显著差异($P < 0.001$), 而超氧化物歧化酶(SOD)则无差异($P > 0.5$)。经治疗后 LPO 降低, GSH-Px 增高($P < 0.001$), 且中药组疗效优于西药组($P < 0.05$)。提示本方具有较强的抗自由基作用。患儿前列腺素稳定代谢产物 6-K-PGF₂ 降低, TXB₂ 升高, TXB₂/6-K-PGF₁α 比值升高, 与正常组比均有非常显著差异($P < 0.001$)。治疗后 TXB₂ 下降($P < 0.01$), 6-K-PGF₁α 升高($P < 0.05$), TXB₂/6-K-PGF₁α 下降($P < 0.01$), 且中药组疗效优于西药组($P < 0.01$); 另外中药组患儿血尿和蛋白尿阴转率明显优于西药组($P < 0.005$)。

关键词 急性肾炎 自由基 脂质过氧化物 超氧化物歧化酶 谷胱甘肽过氧化物酶 血栓素 B₂ 6-酮-前列腺素 F₁α

近年来, 大量的动物实验及临床资料证明自由基与肾脏疾病有密切关系, 许多抗氧化剂也应用于临床治疗肾脏疾病。我们试用中药急性肾炎合剂(简称急肾合剂)治疗小儿急性肾炎, 并测定治疗前后血浆自由基及前列腺素的含量变化, 探讨中药治疗肾炎的机理。

资料与方法

一、临床资料

1. 正常组 随机选择西安市南郊某工厂子弟学校 1~6 年级健康儿童 34 例。男 15 例, 女 19 例, 年龄 6~12 岁, 平均 8.38 岁。

2. 中药组 急性肾炎诊断标准以“关于小儿肾小球疾病临床分类和治疗的建议”修改方案^①为准。本组 33 例, 为我院 1991 年 10 月~1992 年 4 月住院的急性肾炎患儿, 男 22 例, 女 11 例; 年龄 3~12 岁, 平均 8.44 岁。临床表现: 前驱期有上呼吸道感染 18 例, 扁桃腺炎 5 例, 脓皮病 5 例, 其它感染 5 例。间歇期 <1 周 6 例, 1~3 周 19 例, >3 周 8 例。血压升高($\geq 16 \sim 20/10.7 \sim 14.7$ kPa) 29 例, 正常 4 例。血沉增快 30 例, 正常 3 例。浮肿

33 例, 抗“O”升高 28 例, 正常 5 例。总补体、C₃ 下降 33 例。合并心力衰竭 2 例, 高血压脑病 1 例, 暂时氮质血症 5 例, 肾衰 1 例。尿蛋白: (±) 1 例, (+) 14 例, (2+) 15 例, (3+) 2 例, (4+) 1 例; 尿红细胞: (+) 3 例, (2+) 13 例, (3+) 12 例, (4+) 5 例。循环免疫复合物(CIC)升高 28 例, 正常 5 例。

3. 西药组 诊断标准同前。本组 31 例系西安某儿童医院、西安医科大学第二附属医院 1991 年 10 月~1992 年 4 月住院的急性肾炎患儿, 男性 16 例, 女性 15 例。年龄 3~13 岁, 平均 8.22 岁。临床表现: 前驱期有上呼吸道感染 27 例, 扁桃腺炎 1 例, 脓皮病 2 例, 其它感染 1 例。间歇期 <1 周 4 例, 1~3 周 21 例, >3 周 6 例。血压升高($\geq 16 \sim 20/10.7 \sim 14.7$ kPa) 26 例, 正常 5 例。血沉增快 26 例, 正常 5 例。浮肿 31 例。总补体和 C₃ 下降 31 例。合并心力衰竭 2 例, 高血压脑病 1 例, 暂时氮质血症 5 例。尿蛋白: (±) 2 例, (+) 5 例, (2+) 20 例, (3+) 3 例, (4+) 1 例。尿红细胞 (+) 2 例, (2+) 15 例, (3+) 10 例, (4+) 4 例, CIC 升高 29 例, 正常 2 例。

各组年龄比较, 无显著性差异($P > 0.5$)。

* 陕西省中医管理局资助项目

中、西药两组临床表现近似, 有可比性。

二、研究方法

1. 治疗方法

(1) 西药组 卧床休息, 低盐饮食, 常规运用青霉素、利尿剂、降压药, 另给潘生丁 12.5~25 mg, 每日服 3 次。维生素 P 20 mg, 日服 3 次。维生素 C 0.2 g, 日服 3 次。维生素 E 胶丸: 3~4 岁 100 mg/d, 4~13 岁 100~200 mg/d。

(2) 中药组 除卧床休息, 低盐饮食, 注射青霉素外, 不用维生素 C、E、P 等抗氧化制剂。主要应用急肾合剂(女贞子、旱莲草、生地、丹参、益母草、小蓟、白茅根、连翘、茯苓、黄芪、石苇各 15 g, 当归 6 g, 甘草 3 g), 由我院科研制药厂研制。每日 2 次, 每次 50 ml。

2. 观察指标及方法 脂质过氧化物(LPO)测定用改良的 TBA 法^②, 采用硫代巴比妥酸比色法。超氧化物歧化酶的测定(SOD)用邻苯三酚自氧化法^③。谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)测定用酶联法, 辅酶 II (NADPH)购自美国 Sigma 公司^④。血栓素 A₂(TXA₂)及前列腺素(PGI₂)测定, 采用放射免疫法, 药盒由解放军总医院供给。另外, 观察患者住院期间水肿、血压、血沉、抗“O”、血清补体、体液免疫、T 淋巴细胞亚群等, 每周查尿常规 3 次, 观察尿蛋白和红细胞消失情况。两组均在治疗 1 个月后抽血复查。

3. 资料统计处理方法 本文资料分别用方差分析, t 检验处理。

结 果

一、正常小儿与急性肾炎患儿自由基测定结果 从表 1 看出, 中药组与西药组治前比无差异。中药组及西药组治前 LPO、GSH-Px 与正常组比, 有非常显著差异, SOD 则无差异。中、西药组 LPO 及 GSH-Px 治疗前、后配对比较, 有非常显著差异, 而 SOD 无差异。治疗后中药组与西药组比较, LPO、GSH-Px 有显著性差异, 而 SOD 无差异。说

明急肾合剂具有较强抗自由基作用。

表 1 各组自由基测定结果 ($\bar{x} \pm S$)

组 别	例数	LPO ($\mu\text{mol/L}$)	GSH-Px 10^{-3} (nmol/s)	SOD (nmol/s)
正 常	34	2.35 ± 0.43	15.99 ± 4.00	13.04 ± 0.98
中药治前	33	3.21 $\pm 0.44 \Delta$	11.72 $\pm 1.90 \Delta$	12.99 $\pm 1.08 \Delta\Delta$
治后	33	2.02 $\pm 0.28^*$	15.22 $\pm 2.55^*$	13.24 ± 0.98
西药治前	31	3.12 $\pm 0.34 \Delta$	11.75 $\pm 1.87 \Delta$	12.89 $\pm 1.02 \Delta\Delta$
治后	31	2.55 $\pm 0.31^* \blacktriangle$	13.59 $\pm 1.95^* \blacktriangle$	13.15 $\pm 0.83^{**}$

注: 与正常组比 $\Delta P < 0.001$, $\Delta\Delta P > 0.5$; 两组各自治疗前、后比, $* P < 0.001$, $** P > 0.5$; 两组治后比 $\blacktriangle P < 0.05$

二、正常组及肾炎患儿治疗前后血栓素 B₂ (TXB₂)、6-酮-前列腺素 F₁ α (6-Keto-PGF₁ α)、TXB₂/6-K-PGF₁ α 含量的变化结果见表 2。

表 2 各组前列腺素测定结果 ($\bar{x} \pm S$)

组 别	例数	6-K-PGF ₁ α (Pg/ml)	TXB ₂ (pg/ml)	TXB ₂ / (6-K-PGF ₁ α)
正 常	34	211.62 ± 64.53	132.12 ± 73.36	0.72 ± 0.47
中药治前	33	151.55 $\pm 55.67 \Delta$	208.6 $\pm 64.48 \Delta$	1.60 $\pm 0.83 \Delta$
治后	33	223.82 $\pm 61.94^*$	111.18 $\pm 46.04^*$	0.61 $\pm 0.61^*$
西药治前	31	154.39 $\pm 64.19 \Delta$	218.90 $\pm 79.91 \Delta$	1.43 $\pm 1.08 \Delta$
治后	31	188.74 $\pm 62.35^* \blacktriangle$	141.58 $\pm 46.7^* \blacktriangle$	0.95 $\pm 0.64^* \blacktriangle$

注: 与正常组比, $\Delta P < 0.001$, 两组治疗前后比, $* P < 0.01$, 两组治后比, $\blacktriangle P < 0.05$

从表 2 可以看出, 两组治疗前各项指标与正常组比较均有显著性差异。两组治疗前各项指标无差异。两组治疗前后比 6-K-PGF₁ α 、TXB₂、TXB₂/6-K-PGF₁ α 均有显著性差异。两组治疗后比, 有显著性差异。提示该方有抑制 TXB₂、增强 6-K-PGF₁ α 和调节 TXB₂/6-K-PGF₁ α 比值的作用。

三、急肾合剂对急性肾炎患儿血尿和蛋白尿的影响 经过治疗1月后,血尿完全消失者中药组31例(占94%),西药组16例(占52%);蛋白尿完全消失者中药组32例(占97%),西药组15例(占48%)。说明中药组在消除肾炎血尿和蛋白尿方面明显优于西药组($P < 0.005$)。

讨 论

肾炎的发生涉及到自由基的作用。肾脏产生大量自由基可能一方面在肾炎发生过程中,免疫复合物激活补体,引起呼吸暴发,产生一系列氧自由基反应⁽⁵⁾。另一方面在炎症过程中,肾小球系膜细胞吞噬了异物后,或在Fc段存在下,被免疫复合物激活,或在血小板刺激下,均产生大量自由基⁽⁶⁾。一旦与肾脏组织细胞系统的脂类结合,就产生大量脂质过氧化物,造成生物膜多元不饱和脂肪酸/蛋白质比例失调,膜的液体性、流动性以及通透性均发生改变,而导致膜功能障碍。生物膜结构的改变还会影响到镶嵌在生物膜内各种酶类的活性,线粒体膜受影响最大,这与线粒体生成自由基多以及线粒体膜含酶丰富有关,严重的生物膜结构破坏则影响到细胞机能,表现为肾小球滤过率降低,肾小管细胞重吸收与分泌功能障碍。

本研究证实,在急性肾炎时,自由基产生增多,而机体抗氧化能力降低,这与以上报道是一致的。经用中、西药治疗后,各项指标恢复,且显示中药组优于西药组。证实急肾合剂具有较强的抗自由基作用。

血栓素 A_2 (TXA_2)与前列腺素 I_2 (PGI_2)稳定代谢产物分别为 TXB_2 及6-K-PGF $_{1\alpha}$,是花生四烯酸代谢产生的功能相互制约的一对重要物质,对维持肾血流量等起着重要作用。 TXA_2 主要收缩肾血管,致肾血流量和肾小球滤过率下降,促进血小板凝集和趋化因子作用而加剧肾小球损伤,改变肾小球基底膜对蛋白质的通透性而产生蛋白尿。 PGI_2 与 TXA_2 的

作用相反,具有抑制血小板凝集,扩张维持血供的稳定作用,还具有激活细胞膜腺苷酸环化酶,使cAMP水平升高作用,从而抑制机体免疫复合物沉积。本文实验证明,在急性肾炎, TXB_2 明显升高,6-K-PGF $_{1\alpha}$ 降低, $TXB_2/6-K-PGF_{1\alpha}$ 比值升高,可能是炎症刺激花生四烯酸代谢增强之故。

近年来,有作者⁽⁷⁾提出用抑制 TXB_2 合成,提高 PGI_2 含量,纠正 TXA_2/PGI_2 比值平衡的药物治实验性肾炎有改善作用,但尚未应用于临床。我们用急肾合剂与西药对比治疗急性肾炎,观察到肾炎时 TXB_2 下降,6-K-PGF $_{1\alpha}$ 上升,其比值下降,而且中药组明显优于西药组($P < 0.05$)。此与国内报告用活血化瘀中药治疗可纠正前列腺环素系统紊乱相一致⁽⁸⁾。除此之外,中药较西药能明显提高肾炎患儿血尿和蛋白尿阴转率。

综上所述,可以推测,中药治疗肾炎机理主要通过增强机体的抗氧化能力,清除自由基,抑制 TXA_2 生成,调节 TXA_2/PGI_2 比值,消除炎症致病因子,达到治疗目的。

参 考 文 献

1. 姜新献,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. 八木国夫,过氧化脂质の測定.临床检查 1985; 23(2): 115.
3. 袁勤生,等.邻苯三酚自氧化法测定超氧化物歧化酶的活性.医药工业 1983; 1: 16.
4. Paglia DE. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med 1967; 70: 158.
5. Ward PA, et al. Oxygen radicals and microvascular injury of lungs and kidney. Acta Physiol Scand (Supp) 1986; 548: 79.
6. Laurent B, et al. Reactive oxygen species production and role in the kidney. Am J Physiol 1986; 251: F 756.
7. 孙 铎,等.肾内前列腺素变化对实验性肾炎发生发展的影响.中华肾脏病杂志 1991; 7(4): 206.
8. 梁晓春,等.前列腺素与中医中药.中西医结合杂志 1990; 10(3): 185.

Effects of Guan-Mai-Shu (GMS), a traditional Chinese medicine preparation, on tissue-type plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI) in the plasma of patients with coronary heart disease were studied. It was found that those patients had a significant decrease in t-PA activity ($P < 0.05$) and a significant increase in PAI activity ($P < 0.01$) compared to healthy subjects. After treatment of GMS, t-PA activity significantly increased ($P < 0.001$), while PAI activity decreased ($P < 0.001$). These results indicated that GMS could raise t-PA activity and reduce PAI activity in the plasma of patients with coronary heart disease.

Key word Guan-Mai-Shu, coronary heart disease, tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor

(Original article on page 727)

Study on Treatment of Upper Respiratory Infection with Mixt. 716 Compound

Luo Hong (罗红), et al

Jiangxi Children's Hospital, Nanchang (330006)

Mixt. 716 is composed of traditional Chinese medicinal herbs, including *Oldenlandia diffusa*, *Euphorbia humifusa*, *Onychium japonicum*, *Acalypha australis*. 150 cases of upper respiratory infection were divided into 716 treatment group (89 cases) and control group (61 cases) randomly. The effective rate was 92% in treatment group compared with 67% in control group. Experimental studies also showed that Mixt. 716 was slightly cytotoxic, it could obviously inhibit influenza virus A.

Key word Mixt 716, upper respiratory infection, influenza virus A

(Original article on page 730)

Clinical and Experimental Study on Effects of Ji Shen Mixture (急肾合剂) for Infantile Acute Glomerulonephritis

Wei Jun (韦俊), Yan Xiao-cai (阎晓彩), Wang Ji-an (王吉安), et al

First Affiliated Hospital, Xi'an Medical University, Xi'an (710061)

33 cases of acute glomerulonephritis treated with Ji Shen Mixture (JSM) were studied with 31 cases treated with Western medical therapy (WM) for comparison and 34 healthy subjects as controls. The levels of lipo-peroxide (LPO), glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD), thromboxane B₂ (TXB₂), 6-keto-PGF₁α and TXB₂/6-keto-PGF₁α ratio were examined before and after treatment. Compared with healthy controls, the levels of LPO, TXB₂, TXB₂/6-keto-PGF₁α of patients increased and that of GSH-Px, 6-keto-PGF₁α decreased significantly, whereas SOD activity had no significant difference. After treatment, the level of LPO reduced and GSH-Px activities raised significantly, but the effect of JSM group was better than that of WM group. It indicated that JSM was more effective in clearing the free radicals. The TXB₂, TXB₂/6-keto-PGF₁α dropped and 6-keto-PGF₁α elevated significantly after treatment, the effects of JSM were markedly better than those of WM. Furthermore, JSM was more potent in raising the clearing rate of hematuria and proteinuria.

Key word acute glomerulonephritis, Ji Shen Mixture, free radical, Lipo peroxide, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, thromboxane B₂, 6-keto-PGF₁α