

• 专家论坛 •

进一步开展中西医结合对狼疮性肾炎的研究

叶任高 孙 林

系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种累及多脏器损伤的结缔组织疾病, 在人群中发病率为 1%, 男: 女约为 1: 9, 狼疮性肾炎 (LN) 是 SLE 最常见和最严重的内脏损害, 约 70% SLE 患者有 LN 的临床表现, 肾活检几乎 100% 的患者有肾脏损害的病理改变。如能早期诊断和合理治疗, 10 年存活率可达 90%。若长期误诊或治疗不当, 则可能在数月或数年内死亡。现将本所近年来对 LN 的发病机制及中西医结合治疗研究作一简介, 并结合现代医学新技术、新方法对如何加强 LN 中西医结合临床与实验研究谈一些看法。

在发病机理方面, 我们的研究提示: LN 活动与患者血清中可溶性白细胞介素 2 受体增高以及免疫球蛋白自由轻链 (FLCI) 的改变有关; 同时研究证明: LN 患者血清丙二醛、超氧化物歧化酶、维生素 E、总抗氧化能力与 LN 活动密切相关, 提示氧自由基导致的脂质过氧化反应参与了 LN 肾小球损伤的过程; 观察了 LN 患者血清中 DNA 抗 DNA 免疫复合物对培养的肾小球系膜细胞增殖和产生白细胞介素 6 的影响, 发现 DNA 抗 DNA 免疫复合物可刺激系膜细胞增殖, 促进系膜细胞分泌白细胞介素 6; 近期通过分子杂交技术研究 LN 患者肾小球、肾间质细胞中白细胞介素 6 mRNA 的表达, 结果发现白细胞介素 6 mRNA 异常产生和表达与 LN 患者肾小球系膜扩张及尿蛋白排泄量成正相关, 从分子水平揭示了本病的某些发病机制, 上述研究也正是目前国内外肾脏病领域研究的重要课题。目前国内对 LN 发病机理的研究与国外比较, 在深度与广度方面仍稍嫌不足, 有待于进一步加强。

中医对 LN 病因病机的认识从未见诸于文献经典, 我们认为本病外因为毒邪侵入, 内因为正气不足, 阴阳气血失调, 导致毒邪内蕴于脏腑经络, 血脉凝滞, 致成瘀热。故肾虚是本, 热毒是标, 而瘀血阻滞又是其病理改变的关键一环, 因此治疗上应抓住虚、瘀、热、毒, 以急则治其标, 缓则治其本为原则。在临床研究中, 我们将本病分为肝肾阴虚、气阴两虚、脾肾阳虚、热毒炽盛型, 进行辨证治疗, 且每方加用活血化瘀药物, 如益母草、丹参、赤芍等, 结果中西医结合治疗

74 例 LN 有效率为 95.5%, 复发率仅为 4.1%, 副作用发生率为 37.9%, 明显优于纯西药对照组 (66 例) 有效率 80.3%, 复发率 21.9%, 副作用发生率 77.3%。其次我们观察了中药“狼疮方” (自拟经验方) 配合环磷酰胺冲击治疗 LN 疗效, 结果 41 例活动性 LN 患者总有效率为 95.1%, 明显高于单纯西药组 (有效率 78.4%, 38 例, $P < 0.05$), 且中西医结合组对骨髓的抑制作用也明显降低。另外, 我们对 37 例 LN 尿毒症的患者采用腹膜透析、激素、细胞毒药物、中医药联合治疗, 结果解除透析者 96%, 明显提高了临床疗效。国内一些中西医结合治疗 LN 的研究方法如前瞻性、随机分组研究方面有待加强, 以便进一步提高可靠的疗效。

中西医结合对 LN 的临床与基础研究虽然取得了一定的成绩, 但仍然存在许多研究的空间, 例如如何进一步从分子水平进行中西医结合, 探讨本病的发病机制, 研究中西医结合认识本病的实质, 并从基因水平阐明中西医结合治疗 LN 的机理, 使中西医结合研究 LN 的工作与国际研究水平接轨等。近期现代细胞、分子生物学技术的迅速发展给我们的研究带来了新方法和新技术: (1) mRNA 差示法: mRNA 差示法是 1992 年发展的一种筛选和克隆新基因的方法, 现代医学认为细胞的个体发育与基因有序表达有关, 那么 LN 中不同的证型之间是否也存在不同的异常表达的基因, 若采用 mRNA 差示技术, 弄清各证型间不同的异常表达基因, 那么可使中西医结合对 LN 发病的认识从分子水平得到深刻的阐明。(2) 分子杂交技术: 分子杂交技术检测基因表达的常用方法有: Northern blot、原位 PCR、RT-PCR、斑点杂交等。目前中西医结合治疗 LN 的疗效机理尚不十分清楚, 因此可以积极开展分子杂交技术, 研究中西医结合治疗 LN 时对某些免疫因子、细胞因子, 多肽生长因子、原癌基因等 mRNA 表达的影响, 这样可使中西医结合治疗 LN 机制得到进一步阐明。(3) 细胞凋亡有关技术: 越来越多的资料证明细胞凋亡异常与 LN 发生发展有密切的关系, 其中研究证实细胞凋亡调节中的抑制基因 (bcl-2) 过度表达的转基因小鼠, 可产生免疫复合物性 LN, 临床研究表明: 患者外周血淋巴细胞 bcl-2 表达增高, 提示采用细胞凋

亡有关的技术,如流式细胞仪、电镜观察、DNA 电泳等方法,研究中西医结合治疗 LN 对细胞凋亡等的影响。这样可从细胞、分子水平进一步阐明中西医结合治疗 LN 的机理并与国际相关研究接轨。

总之,中西医结合治疗 LN 临床已取得了较好的疗效,并具有广阔的应用前景,但如何从更高的层次,探讨中西医结合对本病的认识,揭示其分子机制是摆

在我们面前的艰巨任务,现代医学的发展为我们提供了先进的技术和方法,需要我们不断更新知识,也需要国内外广大中西医结合肾脏病专家与各基础学科相互联系,从中医与西医、宏观与微观、细胞与分子、生理与病理、生化与免疫等方面密切配合,联合攻关,使中西医结合 LN 研究取得突破性进展。

(收稿:1996-11-18)

补肾健脾养血活血法对中老年脾、肾虚患者 自由基和性激素水平的影响

张小如 杜建

1990 年 4 月~1991 年 11 月,我们在大量开展补肾健脾养血活血法对自由基和性激素水平影响的动物实验研究基础上,进一步深化开展对中老年脾、肾虚患者的临床研究。现将结果报告如下。

资料与方法

1 病例选择 在福建中医学院附属人民医院,共治疗患者 66 例,年龄 57 ± 7 岁,男 37 例,女 29 例。经 X 线胸透、心电图、血脂、血液生化等检查和中医辨证分析,为具有肾虚、脾虚的临床症状而除外患有严重心、肺、肝、肾和内分泌疾病者。中医辨证标准参照“延缓衰老中药的筛选规程和临床观察规范”[中西医结合杂志 1986; 6(11): 682-684],肾虚者 29 例,脾虚者 1 例,脾肾两虚 36 例。

2 治疗方法 补肾健脾养血活血法,用枸杞 180g 淫羊藿 180g 首乌 180g 丹参 180g 山楂 270g 黄

芪 270g 地骨皮 180g 当归 240g 女贞子 180g 菟丝子 360g 菊花 360g 黄精 360g 酸枣仁 180g,制成 10000ml 的口服液(按上述比例经福建屏山制药厂加工生产,每 10ml 含生药 3g,批号为 900418)。每次 10ml,每天 2 次,90 天为 1 个疗程。用药前后测定血清过氧化脂质(LPO),采用 TBA 显色法;超氧化物歧化酶(SOD),采用免疫扩散法;雌二醇(E_2)、睾酮(T),采用放射免疫法。药盒由天津利科公司提供,操作方法严格按照药盒说明由专人负责进行。

3 统计方法 采用 t 检验。

结 果 治疗前后血清 SOD、LPO、 E_2 及 T 比较见附表。治疗后血清 SOD 含量提高($P < 0.01$),LPO 含量下降($P < 0.001$);血清 T 增高,但与治疗前比较无显著性差异($P > 0.05$), E_2 含量降低($P < 0.05$,致 E_2/T 比值下降($P < 0.05$))。

附表 25 例患者治疗前后血清 SOD、LPO、 E_2 及 T 比较 ($\bar{x} \pm s$)

SOD ($\mu\text{g/gHb}$)	LPO ($\mu\text{mol/L}$)	E_2 (pmol/L)	T (nmol/L)	E_2/T
治前 585.87 ± 328.45	3.58 ± 1.89	132.35 ± 55.82	17.46 ± 10.89	0.086 ± 0.047
治后 $751.87 \pm 369.48^{***}$	$2.34 \pm 1.21^{***}$	$100.46 \pm 37.83^*$	18.78 ± 6.18	$0.055 \pm 0.024^*$

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

讨 论 补肾健脾养血活血法,有显著降低血清 LPO 和提高 SOD 含量的作用,能有效清除自由基,减少过氧化脂质对细胞组织的损伤。根据衰老的自由基学说,充分说明提高 SOD 含量及降低 LPO 水平是抗衰老效应的重要环节,这一点可能是本法抗衰老的主要

机理之一。

男性进入中老年后,体内 T 水平降低, E_2 水平升高,使得 E_2/T 比值升高。我们对男性服药者,检测表明本法可降低男性 E_2 的水平,同时提高 T 水平,因此 E_2/T 也明显降低,这说明本法不但有益于延缓衰老,而且有利于预防 E_2/T 比值失调所致的疾病。

(收稿:1996-08-12 修回:1996 11 20)