

· 综述 ·

中医药在肾移植临床中的应用及实验研究概况

金钟大 陈江华

肾脏移植是彻底治愈各种终末期肾脏疾病的唯一有效方法。目前,在肾移植的外科技术比较完善,但如何解决肾移植后的排异反应、感染、免疫抑制剂的不良反应等问题,是提高移植肾存活的关键。对于这些,中医药都有参与研究的可能和潜力。自 20 世纪 70 年代开始我国学者将中医中药应用于肾移植,临床及实验研究取得可喜成绩,现对近 20 年概况综述如下。

临床研究

1 复方中药应用 复方中药为传统的形式,因多种药物配合应用,既突出了主要功效,又可减弱其毒副作用,临床上患者容易接受,是一种较理想的途径。对肾移植术后抗排异治疗,最常用的治则是活血化瘀,其次有补肾安胎、益气养阴、清热解毒等。徐再春等^[1]对 69 例肾移植术后患者分为对照组与治疗组,对照组用环孢霉素(CsA)、强的松(Pred)、硫唑嘌呤(Aza)三联治疗,治疗组在以上三联治疗时,适当减少 CsA 用量,并加用清热燥湿、凉血解毒、利水通络之换肾汤(水牛角、羚羊角、黄连、生大黄、黄芩、苈麻根、天仙藤、鸡血藤),两组患者均自移植术后 3 周起治疗,治疗组 CsA 用量及血谷值、血 ALT 水平低于对照组($P < 0.05$),指出肾移植后患者中医辨证表现为本虚标实之证,但三焦湿热壅滞、血分热毒蛰伏是辨证的关键,用换肾汤治疗抑制了排异反应的出现,又避免了肝肾毒性。姜宗培等^[2]将 81 例肾移植患者随机分为西医治疗组和中西医结合治疗组,所有患者均于术后采用 CsA + Pred + 骁悉(MMF)治疗,CsA 用量根据血谷值浓度进行调整。中西医结合治疗组于术后 2 周开始加服中药(处方:杜仲、桑寄生、川断、党参、当归、丹参、赤芍)治疗,结果中西医结合治疗组在急性排异反应发生率、巨细胞病毒感染发生率、血和尿 IL-6 水平等方面均较西医治疗组有显著的降低($P < 0.05$),表明补肾固肾、补气养血中药与中西药结合方法在防治肾移植急性排异反应中具有降低急性排异反应发生率、减少巨细胞病毒感染并发症、减少治疗费用等优点,其机制可能与合

并中药的使用能更好地降低体内 IL-6 水平有关。王明浩^[3]采用益气补血、滋补肝肾、活血通络法,用保产无忧方加减(桑寄生、炒川断、杜仲、当归、白芍、炙黄芪、菟丝子、枳壳、川芎、厚朴、生甘草)治疗肾移植后患者,认为该方安胎则可起到保肾作用。叶朗清等^[4]根据辨证论治,将安胎法应用于肾移植患者,像保护胎儿一样保护移植肾,应用补肾安胎、益气养血法(川杜仲、川续断、金毛狗脊、桑寄生、苈麻根、黄芪、党参、当归、生地、熟地黄)治疗肾移植 23 例,服中药组平均排异次数比未服中药组减少 1.3 次。王振刚等^[5]报道肾移植后急性排异表现为阴虚内热为主,治疗中应用养阴清热中药(生地、知母等)可减少激素用量和不良反应,应用活血养阴中药(丹参、当归、生地、桃仁等)可减少排异反应。苏祥扶等^[6]通过对 11 例同种异体肾移植患者在应用西药的基础上,分别采用扶正安胎法(药用黄芪、党参、续断、菟丝子、杜仲或桑寄生、苈麻根、生地、白术、当归、甘草)、安胎活血法(药用丹参、当归、生地、黄芩、续断、狗脊、川芎、玄参、益母草、苈麻根、甘草)、养阴活血法(药用天冬、麦冬、生地或玄参、川芎、赤芍、丹参、红花、丹皮、赤芍)治疗,结果显示使用免疫抑制剂同时,加用养阴活血等中药,对纠正肾移植患者机体阴阳失调和长期存活似有一定好处。洪用森等^[7]应用中西医结合方法治疗 10 例肾移植后排异反应患者,中医辨证为气血两虚型,用益气补肾法(药用黄芪、党参、白术、茯苓、淫羊藿、川断、熟地黄)、血瘀型应用益气养阴、活血化瘀法(药用黄芪、太子参、生地、当归、赤芍、麦冬、红花、益母草)治疗,湿热型在整体治疗的同时根据不同感染病灶应用清热解毒中药治疗。发现这些治法有利于排异反应早日逆转,减少排异反应次数,改善全身症状。邹杨华等^[8]在 9 例肾移植患者排异反应的治疗中,分别采用活血化瘀法(药用生大黄、六月雪、炮山甲、香附、益母草、生蒲黄、王不留行、生甘草、一枝黄花)、静脉滴注丹参注射液或口服大黄虫丸、清热解毒法(药用桃仁、红花、丹参、当归、川芎、牛膝、赤芍、丹皮、金银花、芙蓉叶、白花蛇舌草等)、平肝潜阳法(药用生地、山萸肉、淮山药、女贞子、枸杞子、丹皮、白芍、灵磁石、石决明、淮牛膝、茯苓、泽泻、羚羊角粉)、养阴清热法(药用生地、知母、甘草),认

为上述治法可减少激素的不良反应以及具有抗凝、解聚作用,改善肾功能,使肌酐大为下降。有报道^[9]通过对 5 例肾移植患者用中医中药治疗,采用调理脾胃法(应用香砂六君汤、保和丸、益气养胃汤加减)、益气生血法(选用八珍汤、十全大补汤加减)、补肾培本法(选用左归饮、右归饮、泰山盘石饮等)、祛瘀生新法(选用桃红四物汤加减),指出这些治法可使患者的虚衰情况得到恢复,增强机体的抗病能力,使手术伤口尽早愈合,减少免疫抑制剂的用量和不良反应。崔金才^[10]在肾移植患者中根据瘀血阻滞部位不同,瘀在上焦者采用血府逐瘀汤,瘀在中焦者采用丹参饮和失笑散,瘀在下焦者采用桃仁承气汤和少腹逐瘀汤,瘀在全身者采用桃红四物汤,认为这些治法对于肾移植的逆转排异反应和移植肾的存活发挥了协同作用。

2 单味中药应用 单味中药在肾移植抗排斥反应中的应用以雷公藤多甙(GTW)片、人工虫草菌粉(Q₈₀)及人参多见。钱叶勇等^[11]应用雷公藤多甙(T_{II})于防治同种异体肾移植患者的排斥,通过 13 例观察,T_{II}组(CsA + Pred + T_{II})肌酐下降至 176.8 μmol/L,时间为(13.4 ± 4.3)天,而西药组(CsA + Pred + Aza)为(23.8 ± 7.6)天,两组间差异有显著性(P < 0.05);西药组出现排异的绝对数高于 T_{II}组。认为应用 T_{II}者移植肾肾功能恢复较快,而且作为免疫抑制剂 T_{II}不亚于硫唑嘌呤。敖建华等^[12]将雷公藤多甙应用于肾移植术后患者替代 Aza,经实验组(GTW + Pred + CsA 87 例)与对照组(Aza + Pred + CsA 85 例)比较,实验组平均肾功能恢复正常时间为(10.2 ± 0.2)天,移植肾 1 年及 2 年存活率为(96.1 ± 0.2)%和(90.4 ± 0.6)%,感染发生率为 31%,明显优于对照组。于惠元等^[13]将 Q₈₀应用于临床肾移植 17 例,结果移植 1 年患者的肾移植存活率以及白细胞吞噬功能、T 淋巴细胞亚群、NK 细胞活性等细胞免疫指标测定,Q₈₀组(Q₈₀ + CsA + Pred)与对照组(Aza + CsA + Pred)比较差异无显著性,因而认为在肾移植中 Q₈₀可替代 Aza 作为免疫抑制剂。对人参在肾移植中的应用看法不一,洪用森等^[7]通过给 6 例肾移植患者服用小剂量人参,认为有利于排异反应的逆转,能促进损伤组织的修复,延长肾移植的存活时间。苏祥扶^[14]观察了 11 例肾移植前服用人参,认为对于准备进行肾移植的患者,在手术前一段时间内,以不用人参为宜,肾脏移植后肾移植患者在大剂量使用强的松等免疫抑制剂的情况下,服用人参没有临床治疗意义。

实验研究

1 复方中药应用 朱洪荫等^[15]据活血化瘀、清

热解毒法则组成的移植 III 号(由当归、川芎、红花、丹参、益母草、金银花、白茅根、板蓝根、紫花地丁、秦艽、黄芪、赤芍、桃仁、附子、熟地黄组成),通过对家兔同种肾移植排异反应的观察,认为该方有抑制免疫排异反应的作用,能治疗排异反应所导致的一系列血液循环损害,改善移植物生存功能,使动物存活期延长。通过组织学及超微结构观察显示该方对细胞免疫的抑制作用较弱,而对抗原抗体复合物沉积于血管的基底膜及补体系统激活的免疫反应环节发挥了治疗作用。苏祥扶等^[16]通过对由养阴药(生地黄、玄参、天冬、麦冬等)组成的扶正安胎方以及由活血药(丹参、赤芍、红花等)组成的活血方进行动物试验,表明二者均有显著抑制溶血空斑形成的作用,抑制率分别为 83.31% 和 66.47%,说明这些中药对于形成抗体的细胞功能有不同程度的抑制作用。叶朗清等^[4]通过实验证实,根据补肾安胎、益气养血组成的方剂能明显延长皮片移植存活时间,与空白对照组比较差异有显著性(P < 0.05)。对 CsA 的肾毒性方面,乔保平等^[17]对大鼠灌服 CsA 及低盐饮食 28 天,同时注射复方丹参注射液 4ml/kg,结果显示该药有防治 CsA 的慢性肾毒性作用,其作用机制与减低肾素、转化生长因子-β₁ mRNA 的高表达及减轻肾内 IV 型胶原的沉积有关。

2 单味中药应用 在肾移植中应用中药的药物作用机理研究方面,以对雷公藤及其提取物与 Q₈₀ 的研究为多见。郑家润等^[18]1982 年总结前人对雷公藤的研究,指出其对细胞免疫、体液免疫均有抑制作用。左冬梅等^[19]检测了用雷公藤煎液皮下注射小鼠脾细胞 IL-2 产生的动态,认为雷公藤的免疫抑制作用是通过抑制辅助性 T 细胞而实现的。管德林等^[20]通过动物实验证实,Q₈₀单独应用或合并 CsA 使用能明显延长肾移植大鼠的存活时间,与对照组比较差异有显著性,显示 Q₈₀有良好的抗排异作用。黄明明等^[21]认为 Q₈₀能抑制移植物抗宿主反应,抑制 T 细胞功能。唐荣江等^[22]研究表明 Q₈₀对免疫有双向调节作用。在 CsA 的肾毒性方面,肖胜广等^[23]通过实验证实,CsA 与丹参合用能明显改善 CsA 对大鼠的肾毒性,认为其作用机理是通过改善肾皮质毛细血管血流动力学状况,明显降低尿血栓素 B₂ 的水平,间接提高了 6-酮-前列腺素 F_{1α} 的水平,使平衡常数恢复正常。施邵华等^[24]报告茶多酚能有效地减轻 CsA 所致的大鼠肾脏毒性,可能与其清除自由基、保护肾组织中超氧化歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶活性有关。对再灌注损伤方面,傅耀文等^[25]采用犬肾移植模型观察再灌注损伤,予人参总皂甙后能显著降低肾组织中丙二醛含量,提

高超氧化物歧化酶活性及内生肌酐清除率。证明该药能显著减少氧自由基的生成,减轻肾脏的脂质过氧化损伤,改善移植肾功能。

综上所述,中医中药在肾移植中疗效确切,毒副反应低,对提高肾移植患者的生存质量及移植肾的存活作出了一定的贡献。活血化瘀中药在抗排异及减轻 CsA 肾毒性方面有很好的疗效,但在抗排异方面复方及单味药不能完全替代 CsA。今后可以从以下几个方面进行研究。(1)加强临床研究及应用研究:目前中医药在临床报道中仍以少量病例报告为主,系统对照观察疗效研究尚少。临床研究除重视详细个案报道外,还应进行开放性临床试验及双盲对照试验,针对肾移植术后急慢性排异、感染、免疫抑制剂的毒性、其他并发症及其发病特点,按中医学理论提出病因病机,症候规范,并提出相应的理法方药。(2)加强实验研究:在总结实践经验的基础上,努力发掘有免疫抑制或减轻 CsA 毒性作用的复方或单味中药,加强药理研究,为临床合理应用提供科学依据。(3)开发新药:我国中药药源丰富,从有效的复方或单味药中,进一步分离提纯有效成分,结合药理明确构效关系并作结构改进分析其药代动力学过程,予以提纯合成,开发高效低毒的中药新药,将很有发展前途。

参 考 文 献

- 1 徐再春,胡 岗,胡智伟,等.换肾汤对 69 例肾移植病人减毒增效作用的临床观察.中医杂志 1999 ;40(6):376.
- 2 姜宗培,陈雄辉,邓创惠,等.中西医结合治疗在防治肾移植排异反应中的作用和机制.中国中西医结合肾病杂志 2001 ;2(2):77—79.
- 3 王明浩.肾移植前后中医治疗点滴.云南中医杂志 1984 ;(2):22—23.
- 4 叶朗清,谢 桐,徐琴君,等.安胎法对同种肾移植的临床观察.中医杂志 1981 ;32(3):22—23.
- 5 王振刚,毕增祺,卢琦华,等.尿毒症和肾移植患者血浆环核苷酸含量变化与中医辨证关系.中华医学杂志 1980 ;60(7):403—406.
- 6 苏祥扶,陆凤娟,宋秋琴.中医中药在同种异体肾移植中的应用.中西医结合杂志 1984 ;4(6):342—344.
- 7 洪用森,吴宝森,宋伯伟,等.中药应用于肾移植排斥反应的初步探讨.中西医结合杂志 1987 ;7(5):278—279.
- 8 邹杨华,章 敏.肾移植后的中西医治疗.上海中医杂志 1979 (1):8—10.

- 9 肾脏移植小组.肾脏移植术后辨证辨病中药治疗初步探讨.第三军医大学学报 1979 (1):72—78.
- 10 崔金才.活血化瘀法在肾脏移植中的应用.新中医 1985 ;(5):4—6.
- 11 钱叶勇,李炎唐,敖建华,等.雷公藤多甙在同种肾移植患者的近期疗效观察.中华器官移植杂志 1993 ;14(3):133—135.
- 12 敖建华,李炎唐,肖序仁,等.肾移植术后应用雷公藤多甙的临床研究.中华外科杂志 1994 ;32(3):175—177.
- 13 于惠元,管德林,马林林,等.人工培养冬虫夏草(Q₈₀)在肾移植中的临床研究.中华泌尿外科杂志 1991 ;12(5):328—330.
- 14 苏祥扶.肾脏移植中应用人参的初步观察.江苏中医杂志 1986 (9):14—15.
- 15 朱洪荫,王雪圃,孙玉良,等.中西医结合治疗家兔同种肾移植排斥反应初步观察报告.中医杂志 1982 ;23(2):69—70.
- 16 苏祥扶,孔宪涛,谢映华,等.养阴活血等复方对动物抗体形成影响的研究.中医杂志 1983 ;24(3):65—66.
- 17 乔保平,唐孝达,阮 翹,等.复方丹参注射液防治大鼠环孢菌素 A 慢性肾毒性的实验研究.中国中西医结合杂志 2001 ;21(8):611—614.
- 18 郑家润,吕燮余.雷公藤的临床研究.中医杂志 1982 ;23(9):74—78.
- 19 左冬梅,张绍伦.雷公藤对 T、B 细胞功能的不同影响.中国免疫学杂志 1986 (4):232—235.
- 20 管德林,于惠元,贾保祥,等.人工培养冬虫夏草(Q₈₀)在鼠肾移植中的实验研究.中华泌尿外科杂志 1991 ;12(5):332—334.
- 21 黄明明,欧阳友贵,崔小瑞,等.虫草类的免疫药理研究 II.人工发酵虫草菌对小鼠耳后心脏移植植物抗宿主反应的影响.中华器官移植杂志 1986 ;7(2):83—85.
- 22 唐荣江,王志平,闵照华,等.冬虫夏草与青海冬虫夏草菌的药理研究 II.——对免疫功能的影响.中草药 1986 (5):22—24.
- 23 肖胜广,赵明堂,张云汉.咪唑和丹参对大鼠环孢素 A 肾毒性防护作用的实验研究.中华器官移植杂志 1993 ;14(2):71—72.
- 24 施邵华,郑树森,谢海洋,等.茶多酚减轻环孢菌素 A 急性肾毒性的作用及其机理研究.中华器官移植杂志 2001 ;22(5):271—273.
- 25 傅耀文,武春琴,邢广君.人参总皂甙对犬肾自体移植再灌注损伤中氧自由基的清除作用.中华泌尿外科杂志 1998 ;19(2):70—72.

(收稿 2002-03-14 修回 2002-11-15)