

· 中西医结合医学家 ·

我国开创的中西医结合科研及其启示(八)

——国际著名肾脏病学家黎磊石院士与中药治疗肾脏病的中西医结合研究

陈士奎

黎磊石(1926—2010年,湖南省浏阳人),1948年毕业于国立中正医学院,毕业后在南京中央医院(后更名为华东军区医院)内科工作。1949年后,长期在南京军区总医院工作,1975年国内首创肾脏病学专业,开展肾脏病防治研究,在此基础上于1992年经批准创办了解放军肾脏病研究所并长期担任所长。1994年当选为中国工程院首批、中国肾脏病学界第一位院士、医学卫生学部常委;1998年入选中国工程院主席团成员。曾任南京军区总医院副院长,南京大学医学院临床学院副院长、教授、博士生导师,澳大利亚墨尔本大学皇家医院客座教授,国际肾脏病学会理事,香港内科学院荣誉院士等;2003年,鉴于他对肾脏病学的发展做出杰出贡献,被国际肾脏病学会(ISN)授予终身荣誉会员称号。他是中华肾脏病学会及亚太地区肾脏病学会创始人之一。创办并主编《肾脏病与透析肾移植杂志》。他关于肾脏病诊断和治疗的研究成果多位于国际前列,是国际著名肾脏病学家和我国现代肾脏病学的开拓者,杰出的临床医学科学家^[1]。他致力于我国IgA肾病发病机理的研究,首创分型诊断治疗,提高了IgA肾病的疗效;革新现代肾脏病实验诊断方法,发展肾活检免疫病理技术等,促进了我国肾脏病诊断水平。他一生发表医学论文400多篇,编写专著12部,对我国现代肾脏病学发展做出卓越贡献^[2],被肾脏病学界称为一代宗师,声望素著。

黎磊石院士没有上过“西学中”班,完全是出于对中医药的热爱,认为“中医作为中国优秀传统文化的一部分,是名副其实的宝藏。由于历史的原因,其中也包含着一些不实事求是的东西,因此去伪存真,继承发扬祖国医学遗产是炎黄子孙义不容辞的责任。”“从一本中医学概论入门,然后读《内经》、《伤寒论》、《金匱要略》、《温病》以至‘金元四大家’的著作,模仿着辨证施治,切脉开方。”^[2]并利用工作的余暇跟老中医看门诊,逐步理解中医的“理法方药”、“四诊八纲”^[1]。1956年曾从事中草药筛选治疗血吸虫病药物的研究工作,进行了上万只动物实验^[2],结合自己的专业积极开展中医药及中西医结合研究。他非常关心我国中西医结合肾脏病研究及学术交流,如1997年黎磊石院士应邀出席了由中国中西医结合学会主办的“世界中西医结合大会”,并在大会上作了精彩的学术报告“Traditional Medicine in Nephrology”;1998年出席了由中国中西医结合学会肾脏病专业委员会主办“第二届国际中西医结合肾脏病学术会议”,在大会上作了精彩演讲^[3]。可见黎磊石院士对我国中西医结合事业的深厚情怀。

黎磊石院士率领其精锐团队,开展肾脏病的中医药及中西医结合治疗研究,取得重大科研成果,如“雷公藤治疗肾炎的临床与实验研究”获1983年解放军科技进步二等奖;“狼疮性肾炎治疗研究”、“大黄延缓慢性肾功能衰竭的机理及疗效研究”分别获1991年、1993年国家科技进步二等奖^[1]。成为中西医结合研究单味中草药防治疾病的又一范例。

1 对中药雷公藤治疗肾脏病的开创性中西医结合研究 黎磊石院士借鉴并亲自考察雷公藤治疗类风湿性关节炎、变态反应性皮肤病等免疫抑制效应,首创应用雷公藤治疗慢性肾炎获得成功,在国内外广泛应用,达到国际先进水平^[2]。

1.1 首创应用中草药雷公藤治疗慢性肾炎 国内首次报道:1977年以来应用雷公藤生药煎剂和雷公藤提取物T_{II}(雷公藤多甙片)治疗各种类型肾小球肾炎76例,总有效率达63.1%。并精细详尽地观察与分析了雷公藤对各种类型的肾小球肾炎的疗效,(1)首次证实雷公藤对某些类型的肾炎具有确切的疗效;(2)首次证实雷公藤有消除蛋白尿和水肿的作用;(3)雷公藤的疗效与肾炎的临床类型有密切联系,以原发性肾小球肾病和继发性紫癜性肾炎及狼疮性肾炎的效果较突出,并肯定雷公藤在治疗中的作用;肾活检确定为微小病变者获得近期缓解,诊断为膜增殖性及膜性者均无效;(4)首次发现76例患者中有21例在治疗后的IgG水平明显升高,与激素治疗往往带来IgG水平明显下降不同;(5)雷公藤对肾炎的治疗与激素颇多相似之处,但有些对激素无效的病例仍能应用雷公藤治疗获得缓解;雷公藤治疗不存在类固醇激素的副作用;(6)首次系统观察和报道服用雷公藤的副作用临床表现,认为按照该文所应用的方法(药用其去皮根的木质部分,强调将根茎的皮剥尽,加水文火煎煮2h)与剂量,雷公藤治疗的副作用轻微,而且停药后迅速消失;(7)首次提出雷公藤是新发现的另一种能治疗某些类型肾炎的有效药物,其治疗肾炎的效果与其抗炎症作用及免疫抑制效应有关。但明确提出:其对肾炎的疗效难以全部归于免疫抑制效应^[4]。

进一步研究:(1)实验研究证实雷公藤多甙[T_{II}, 6 mg/(kg·d)]对小鼠Masugi肾炎无效,T_{II}12 mg/(kg·d)时,尿蛋白明显减少。说明T_{II}治疗小鼠Masugi肾炎与剂量有关。(2)临床观察:①单独用雷公藤(生药15 g/d)治疗152例的总有效率68.4%,其中肾小球肾病31例、狼疮性肾炎7例、紫癜性肾炎2例均100%有效;计40例原发性肾炎活检各种组织类型中(微小病变、局灶性节段性硬化、膜性肾病、IgA肾病、内皮系膜增殖性肾炎、系膜增殖性肾炎、膜增殖性肾炎),只有微小病变型8例缓解6例。再次证明单味雷公藤对原发性肾小球肾病、紫癜性及狼疮性肾炎、微小病变型肾炎疗效较好。②雷公藤并用潘生丁及阿斯匹林抗凝者65例的总有效率69.2%,与单独用雷公藤治疗无明显差异。③雷公藤加泼尼松

作者单位:中国中医科学院(北京 100700)

Tel:010-64709969, E-mail:wawapapa9@126.com

DOI:10.7661/j.cjim.20170813.313

效果明显提高,34 例中缓解者 19 例(55.9%),其中慢性肾炎肾病型 19 例有 9 例缓解,狼疮性肾炎 7 例有 4 例缓解。认为雷公藤合并激素治疗是提高肾炎治疗效果的一个新途径^[5]。

1987 年报道雷公藤的不同提取物对 Masugi 肾炎家兔蛋白尿的程度和持续时间,减轻肾功能损害及肾组织病理变化的影响。经过治疗的实验动物的血肌酐及尿素氮、肾小球硬化程度与细胞数目均有所减轻或减少,其中雷公藤总萜内酯治疗组的效果最佳,毒性最轻;雷公藤总甙组次之;雷公藤水、水-醇提取物组的效果最差、毒性最重^[6]。为雷公藤制剂研究提供了实验依据。

1988 年报道雷公藤治疗 117 例(男 17 例、女 100 例)狼疮性肾炎患者,临床有效率为 90.9%,达国际先进水平。发现不论男女,血浆雌激素(E₂)水平及血清黄体激素、卵泡刺激素水平均明显升高,睾酮水平无明显变化。E₂水平与病情变化密切相关。查 34 例女性患者雷公藤治疗前后 E₂水平,差异显著(P<0.01),治疗后 E₂水平明显下降。表明雷公藤治疗狼疮性肾炎既有免疫抑制作用又有干预雌激素的作用,对于女性患者,雷公藤既可通过抑制 IL-2 抑制炎症反应起作用,也可抑制 E₂有利于治疗^[7]。并明确提出雷公藤治疗狼疮性肾炎的疗效与其对性激素的影响有关^[8]。

1997 年首次报道:应用双倍剂量 T_{II}[2 mg/(kg·d)]治疗原发性肾病综合征患者 18 例,有 15 例完全缓解(83.3%),其中 IgA 肾病(7 例)、IgM 肾病(3 例)、系膜增生性肾小球肾炎(5 例)的缓解率分别为 87.5%、83.3%、75.0%。所有病例肾功能保持正常,消化道反应及对肝细胞的损伤作用轻微,未出现严重的白细胞减少。结论:双倍剂量 T_{II}对单纯性肾病综合征、组织学病变为系膜增生的多种肾小球疾病具有良好疗效,可作为首选药物^[9]。改变了以往认为雷公藤只适用于作辅助治疗或仅适用于对皮质激素有禁忌的病例的观点。

以上计 462 例的临床研究报告,证明了雷公藤是治疗肾小球疾病的有效新药;同时研究了雷公藤的制剂、用法和剂量等,有力地指导了临床应用。

1.2 开创雷公藤治疗肾脏病机理研究 (1)雷公藤挥发油对小鼠体液免疫和细胞免疫均有明显抑制作用^[10]。(2)雷公藤免疫抑制作用的机制:①抑制白介素-2(IL-2)的产生及其受体效应。研究证明:早期应用雷公藤(雷公藤总萜)明显抑制小鼠肾毒性肾炎脾淋巴细胞产生 IL-2 的活性和血清抗肾抗体的水平,减轻尿蛋白的排泄,改善肾脏病理变化^[11]。证明雷公藤可使抗原激活后的免疫活性细胞受到抑制,从而抑制了抗体的产生,减轻了肾脏病变。而且雷公藤明显抑制 IL-2 的作用,是激素无法比拟的^[12]。②诱导淋巴细胞凋亡。研究证明:雷公藤内酯醇(Triptolide,又称雷公藤甲素,是雷公藤所含主要活性成分及最重要的免疫抑制成分)具有明显地诱导人外周血中活化的 T 细胞凋亡、阻止人 T 细胞增殖作用及其独特分子机制,对静止期的 T 细胞无此作用;对胸腺细胞相对无影响。说明雷公藤内酯醇能抑制致病性免疫反应,而不至过分削弱机体的免疫监控作用,发生感染少^[13,14]。进一步确定了其独特的抑制机体免疫反应的作用。③干扰淋巴细胞生活周期(阻止其由 G1 期进入 S 期),影响其增生^[14]。(3)雷公藤内酯醇能抑制 T 淋巴细胞核因子-κB(NF-κB)的活性,有一定抗炎作用^[15]。但雷公藤的抗炎作用(抑制 NF-κB)不如激素强大^[12]。(4)雷公藤

对足细胞的作用。研究证实雷公藤甲素不仅能有效减少膜性肾病模型(被动 Heymann 肾炎模型,PHN)和单纯足细胞病变模型(嘌呤霉素肾病模型,是足细胞研究的经典模型,PAN)的蛋白尿,减轻肾组织的病变程度,而且能有效地恢复或修复足细胞裂孔膜蛋白(Nephrin 和 Podocin)的表达和分布,明显改善足突融合。表明雷公藤甲素对足细胞有直接作用^[16,17]。体外实验证明雷公藤甲素不仅能预防足细胞免受 PAN 所致损伤,而且对于已经出现异常的足细胞具有明显的修复作用。其分子机制是能稳定足细胞骨架蛋白的结构,对足细胞骨架蛋白有保护作用;对损伤后足细胞骨架结构和足细胞裂孔膜蛋白表达和分布有保护和修复作用等。雷公藤(甲素)对足细胞的影响可能是其降低肾小球肾炎患者尿蛋白的重要机制之一^[18]。(5)雷公藤可抑制树突状细胞的抗原呈递功能。体外实验证明雷公藤甲素能有效地诱导树突状细胞的凋亡,从而抑制树突状细胞的抗原呈递功能,抑制对 T 细胞的活化和 T 细胞的增殖,是其发挥抗炎和免疫抑制作用的机制之一^[19]。(6)雷公藤有改变肾小球毛细血管通透性的作用,可使尿蛋白排泄减少^[11]。

综上,从 1977 年黎磊石院士创用雷公藤治疗肾炎——从雷公藤原生药汤剂——雷公藤多甙片——雷公藤内酯醇——针对雷公藤的免疫药理、毒理、治疗肾炎的机制、疗效、副作用等,进行了一系列临床试验和实验研究^[1]。对治疗免疫性肾脏疾病患者时,可提供理论基础、选择适应证。如对处于维持治疗阶段的病例,或是作为诱导治疗的辅助药物,雷公藤不失为一种疗效肯定、副作用少、适应证广泛的新型免疫抑制剂。但是,由于制剂质量的限制,口服粗提物疗效缓慢等,尚难以用于重症免疫性肾脏疾病的诱导治疗^[12]。

经过二十多年研究,雷公藤多甙片(已成为我国自主研发治疗肾小球疾病常用的“国药准字”新药)已在全国广泛应用。但有关雷公藤的应用需要探索的问题仍然很多^[12]。

1.3 开创雷公藤防治异体肾移植术后急性排斥反应的研究 (1)国内首先通过动物实验证明:在雷公藤的作用下,动物皮肤移植、心脏移植和肾移植后的中值存活时间明显延长^[20]。如体内外实验发现:①雷公藤内酯醇能明显延长同种异体移植的皮肤和肾的存活时间;②联合使用亚有效剂量的雷公藤内酯醇与环孢素 A(CsA)时,能明显地延长同种异体移植的皮肤和肾脏的存活时间;③雷公藤内酯醇治疗后,移植肾组织病理损伤程度明显轻于未治疗组。证实该药具有显著的抗同种异体急性排斥反应的作用,并与 CsA 有一定的协同作用^[21]。(2)临床研究:将 79 例接受同种异体肾移植后患者,在以糖皮质激素、环孢霉素 A、硫唑嘌呤“三联”免疫抑制诱导和维持治疗基础上,分为加常规剂量雷公藤(雷公藤多甙片,含雷公藤二萜化合物,下同)治疗组[19 例,1 mg/(kg·d)]、加双倍剂量雷公藤治疗组[20 例,2 mg/(kg·d)]、对照组(20 例,未用雷公藤治疗),观察雷公藤的作用和疗效。结果:双倍剂量组患者术后 1 个月和 3 个月内无 1 例急性排斥发生,同期对照组急排发生率分别高达 25%~45%;常规剂量组术后 1 个月和 3 个月内仅有 1 例急排的发生,同期对照组急排发生率为 15%~35%;术后 3 年常规剂量组和对照组的移植肾存活率分别为 89.5%和 65.0%,差异十分显著。移植肾组织形态比较:治疗组的移植肾即使出现急排反应,病变程度明显轻于对照组。证明雷公藤合并“三联”免疫抑制治疗能明显减少肾移植患者术

后急排的发生率,具有减少肾移植术后发生急性排斥反应的作用,有助于提高移植肾的存活率^[22]。该研究结果将对器官移植术后的免疫抑制治疗带来突破性变革,在临床应用上有广阔前途,引起了国际医学界的重视^[1]。

2 对中药大黄治疗肾脏病机理的中西医结合创新研究

2.1 大黄治疗慢性肾功能衰竭(CRF)机理的创新研究
长期以来,人们应用中药大黄治疗 CRF 的思路,往往只着眼于大黄的导泻或“通里攻下,荡涤肠胃”的“泻下”作用,即利用大黄的泻下作用达到排除过剩的体液、缓解水钠潴留和高钾血症,以及从肠道清除一部分氮质代谢产物为目的。在方法上多以灌肠为主,强调大黄的局部作用^[23]。但临床研究发现一些患者的氮质血症的改善,并非依靠腹泻^[23]。例如,采用口服大黄醇提取物片剂治疗 CRF,基本避免腹泻的发生,患者每日便次保持在 2 次以下。然而改善患者氮质血症的疗效显著,对延缓 CRF 有确切疗效。说明这种疗效的产生不是由于大黄的泻下作用。基于以上临床观察,他们做了一系列实验研究,对大黄治疗 CRF 机理进行了探讨。

2.1.1 大黄醇提取物(富含蒽醌类的混合物) 研究证实不仅临床观察大黄醇提取物能明显改善症状、减慢患者肾衰的发展速度,而且 CRF 大鼠模型整体实验证明,其能明显降低血肌酐、尿素氮,明显减少尿蛋白,降低血胆固醇、甘油三酯水平;并发现大黄醇提取物治疗的 CRF 患者或 CRF 动物模型机体的整体代谢水平未受到抑制,营养状态反而改善。说明大黄醇提取物具有改善氮质代谢作用;离体肾灌注的生理效应研究证明:其能明显降低残余肾的葡萄糖再生,减少残余肾的耗氧量。证明大黄醇提取物对延缓 CRF 有确切疗效^[23]。

2.1.2 大黄素(大黄蒽醌衍生物) (1) 大鼠灌服大黄素及其对肾小管上皮及系膜细胞培养液的体外效应实验证明:大黄素通过抑制细胞 DNA 和蛋白质合成作用,对大鼠肾小管上皮及系膜细胞增殖有明显抑制作用,有助于延缓 CRF 进展^[23]。(2) 细胞免疫功能实验证明其对 ConA 和内毒素诱导的脾细胞增殖反应及 IL-2 的产生均有明显抑制作用^[23]。

通过以上研究首次概括大黄醇提取物和大黄素治疗 CRF 机理:(1) 缓解“残余肾”高代谢状态;(2) 影响氮质代谢;(3) 影响系膜细胞的增殖及功能;(4) 对脂质代谢的良性效应等^[23]。进一步研究证实大黄酸不仅能抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 诱导的肾小管上皮细胞的增生和肥大,而且对细胞外基质(ECM, 肾小球细胞外基质增多是糖尿病肾病特征性病变)如纤维连接蛋白(FN)的产生也有抑制作用。进一步证实了大黄中的蒽醌类化合物能抑制亢进状态的细胞代谢,在减轻细胞耗氧量的同时,还对肾脏系膜细胞 DNA 及 RNA 的合成有影响,特别是影响导致组织硬化的 TGF- β_1 。从而减少肾硬化,延缓肾衰竭^[24]。

因此黎磊石院士讲:我们的研究证实了大黄蒽醌对肾脏系膜细胞 DNA 及 RNA 合成的影响,从而揭示了大黄减少肾硬化,延缓 CRF 的作用,而且这些作用与泻下作用完全无关^[2]。

应用大黄素抑制细胞代谢,能延缓 CRF,临床效果超过国际上推崇的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),具有重大临床及理论意义,受到国际肾脏病学界的高度重视。该研究成果获国家科技进步奖二等奖^[1]。

以上研究,不仅为大黄治疗 CRF 提供了新的理论基础,而且

通过大黄蒽醌类化合物治疗慢性肾衰机理的研究,突破了对大黄“通里攻下,荡涤肠胃”的传统认识,提示:对中医传统的“泻下”(通里攻下法)概念,不应该仅仅理解为“荡涤肠胃”,也具有功能调节方面的重要意义^[2]。或包括了更广泛的“调节代谢”含义^[1]。表明通过中西医结合研究,可加深对中药的功效、作用等科学认识,揭示其科学内涵。作为中西医结合科技工作者,一定要善于充分利用当代先进的科学技术手段和方法,开展中医药理论的“科学层次”研究,才能提高对中医药学理论的科学认识。

2.2 开创大黄治疗糖尿病肾病(DN)机理的中西医结合研究

2.2.1 大黄醇提取物治疗 DN 的机理研究 (1) 研究证明大黄醇提取物能抑制链脲佐菌素(STZ) DN 动物模型肾脏肥大及肾组织中蛋白质、DNA 含量的增加,降低肾小球高滤过(菊粉清除率明显降低)和血清甘油三酯、胆固醇水平。表明大黄可通过抑制 DN 的肾脏肥大、降低高滤过和改善脂质代谢紊乱,有效治疗实验性 DN 动物模型^[25]。(2) 研究证明大黄醇提取物明显改善 STZ 和单侧肾切除 DN 动物模型的肾功能,抑制肾脏肥大,减少尿蛋白,改善 DN 大鼠的脂质代谢紊乱,降低血糖和糖化血红蛋白水平,降低 DN 肾脏高耗氧现象。提示大黄醇提取物对实验性 DN 动物模型有肯定疗效^[26]。(3) 动物实验证明大黄醇提取物可早期抑制 STZ-糖尿病大鼠肾小球 ECM 的增加,改善 DN 引起的肾组织结构的改变,从而对治疗 DN 具有有效作用^[27]。

2.2.2 大黄酸治疗 DN 的机理研究 (1) 研究证实大黄酸能明显抑制肾系膜细胞的葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 及 TGF- β , 减少系膜细胞内糖的摄入,逆转由细胞糖代谢异常所致细胞肥大和 ECM 的产生。在 DN 动物模型治疗中取得良好疗效^[28,29]。(2) 研究证明大黄酸能减少 db/db 糖尿病小鼠模型(国际公认的典型肥胖型 2 型糖尿病模型)蛋白尿,改善肾组织病理学改变及 ECM 沉积,保护肾功能,以及改善脂质代谢紊乱的显著疗效,尤其是大黄酸具有降低 db/db 糖尿病小鼠体重的作用^[30]。(3) 研究证明大黄酸能明显改善 NOD 小鼠(是国际公认类似人类 1 型糖尿病的自发性遗传模型,是一种针对胰岛 β 细胞的特异性自身免疫疾病)的肾损伤,减少尿蛋白的排泄,抑制 ECM 的产生,减轻肾小球硬化,胰腺组织的炎症明显减轻,胰岛 β 细胞数目较未经治疗的小鼠明显增多。其作用可能与它降低血糖、降低血脂、抑制细胞的糖摄入、抑制 TGF β 的表达以及改善胰腺免疫炎症反应有关^[31]。首次揭示大黄酸具有明显治疗 NOD 小鼠 1 型糖尿病及其肾病的作用。(4) 运用低剂量 STZ 加高糖、高脂饲料喂养大鼠诱导肥胖糖尿病模型(国际公认类似人类 2 型糖尿病模型),观察大黄酸防治 2 型糖尿病的作用:①证明大黄酸能降低该 DN 大鼠的尿蛋白排泄、减轻肾脏肥大、改善胰岛素敏感性、降低血脂水平^[32]。②用大黄酸进行预防性干预或治疗性干预,均显示大黄酸能降低该 DN 大鼠尿蛋白水平、抑制肾小球肥大、抑制 TGF β_1 mRNA 高表达(TGF β_1 能促进系膜细胞纤维连接蛋白 FN 的生成,与肾小管硬化有关),从而达到抑制糖尿病时肾小球硬化,改善肾脏病变,减轻肾小球系膜增生和肾小球病理变化^[33]。证明大黄酸能有效防治 2 型糖尿病肾病动物模型。

通过系列实验研究,充分肯定了大黄醇提取物及大黄酸对 DN 治疗的疗效。其调节细胞糖代谢异常,拮抗 TGF β 效应,纠

正脂代谢紊乱,保护内皮细胞功能和逆转胰岛素抵抗的作用等,使它有可能成为糖尿病及 DN 综合治疗的一个极具潜能的药物,为 DN 的防治开辟一个新途径^[34]。但其临床疗效有待进一步观察研究^[35]。

3 对冬虫草(简称虫草)防治肾功能衰竭机理的中西医结合研究 通过虫草对氨基糖甙类抗生素庆大霉素和卡那霉素所致肾毒性急性肾功能衰竭(ARF)的影响等实验研究,证明:(1)虫草治疗可明显减轻 ARF 大鼠急性肾小管损伤程度,促进实验大鼠的肾功能损伤提早恢复,证实虫草对 ARF 损伤具有良好防治作用^[36,37]。并提出其机制与虫草可稳定溶酶体膜,延缓或减少溶酶体破裂,减轻肾小管细胞溶酶体毒性损伤,保护细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和减少细胞脂质过氧化的作用有关^[37]。(2)虫草可以防治肾组织慢性纤维化,同时肾组织中 TGF- β 表达减少(TGF- β 是 DN 中引起肾肥大和导致硬化性改变的重要介子之一)^[38]。(3)虫草可促进肾内表皮生长因子(EGF)产生,增加其免疫活性及尿中 EGF 含量,从而促进肾小管细胞的再生与修复,加快肾功能恢复^[39]。(4)虫草具有提高机体免疫功能,降血脂,耐缺氧,对缺血性肾毒性损伤有保护作用^[40-42]。(5)整体动物实验、离体肾灌注和体外肾小管细胞培养 3 个不同层次研究发现虫草有以下作用:①可减轻庆大霉素所致青年大鼠急性肾毒性损伤,使尿 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG 酶)、血肌酐上升降低,菊粉清除、尿钠重吸收增加。②对老年易感大鼠同样具有良好疗效。③具有拮抗氨基糖甙所致肾脏耗氧下降的效应。④可直接减轻庆大霉素对体外培养肾小管细胞的毒性损伤,使细胞 NAG 酶、乳酸脱氢酶释放减少,从而肯定了虫草的疗效^[43]。并概括出虫草作用机理:①拮抗氨基糖甙所致肾脏耗氧下降,提高肾小管 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活力。②减轻氨基糖甙溶酶体损伤和脂质过氧化损伤。③降低组织钙含量。④通过诱导肾小管细胞 c-myc 原癌基因表达,以及对损伤状态下肾内肾组织 EGF 调节的保护,促进肾小管再生修复。证明虫草具有防治药物性肾毒性作用,为急性肾小管坏死的治疗开辟了新途径^[43]。(6)“百令”(100%发酵冬虫草菌丝体干燥制剂),也具有抑制 TGF- β 的作用;通过减少 TGF- β 的产生,下调转化生长因子 β I 型受体(T β RI)和 II 型受体(T β RII)表达,降低肾内 TGF- β 系统活性,改善因肾内 TGF- β 系统活化造成的 DN 组织病理学改变,延缓 DN 发展^[44,45]。

临床观察证明虫草能明显减少 ARF 的病死率,缩短少尿期的时间,从而为 ARF 的治疗开辟了一条新路^[1]。我国自主研发的百令胶囊已广泛应用于 ARF 及 CRF 的防治。

综上,黎磊石院士率其团队运用中医药防治肾脏病的中西医结合研究,虽然仅仅三味中药,却闪烁着他的中西医结合科研思想、智慧和智慧,别具一番风格:一是独树一帜——专注单味中药防治肾脏疾病的深入系统研究,包括中药的生药学、药理、毒理、治疗机制、疗效、副作用等^[1],且绝不“浅尝辄止”,而是“打破砂锅问到底”的较真,从整体——组织——细胞——分子水平,进行系列实验研究,探求个究竟。是很有深度的中西医结合科研。二是独具慧眼——重视借鉴中医药防治疾病的传统经验,“移花接木”^[2],开展中西医结合创新研究。三是独具匠心——临床与实验研究紧密结合,运筹帷幄。从临床实践中提出问题,引导实验研究工作;又从实验研究总结出新的规律和新的认识^[1]。篇篇论文都是研究、探索新问题又发现、提

出新问题,跟着问题追踪不已。把科研融入临床,临床、科研相辅相成,互相推动,演绎到了极致。树立了单味中药的“临床应用研究”与“应用基础(理论)研究”相结合的榜样,并提示临床应用基础研究的重要性。这些对中西医结合临床科研有深刻的意义和启迪。

面对当今国家重视、世人瞩目、成就辉煌的中西医结合科研世界,特别是在迎来《中华人民共和国中医药法》贯彻实施的今天,“促进中西医结合”、“加强中西医结合研究”、“国家发展中西医结合教育,培养高层次的中西医结合人才”等法律规定,成为国家意志!中西医结合工作者备受鼓舞!此时此刻,我们更需要认真学习黎磊石院士率其团队坚持开展中西医结合科研的科学精神,更加怀念为中西医结合研究做出了巨大贡献和示范的黎磊石院士,追思他的劝世箴言:“中西医结合工作包含着各种层次、多种方式,是一项长期而艰巨的工作,但我相信只要从点点滴滴、脚踏实地去做,我们终究会创造出中华民族独特的新医学。”^[2]十分真诚!严肃!激励着我们“从点点滴滴、脚踏实地去做”,为中西医结合医学大厦的崛起添砖加瓦。

(致谢:中日友好医院李平教授及其研究生和北京中医药大学研究生李宇轩协助检索部分文献,特此致谢!)

参 考 文 献

- [1] 刘志宏. 勤于思考 善于观察 勇于探索——记黎磊石院士的成长足迹[J]. 中国医院, 2003, 7(12): 41-43.
- [2] 中国中西医结合学会主编. 我与中西医结合事业[M]. 北京: 北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社, 1998: 16-17.
- [3] 中国中西医结合学会主编. 中国中西医结合学会大事记(1979.12—2001.9)[M]. 北京: 中国中西医结合学会, 2001: 91, 95.
- [4] 黎磊石, 张训, 陈光永, 等. 雷公藤治疗肾小球肾炎的临床研究[J]. 中华内科杂志, 1981, 20(4): 216-220.
- [5] 黎磊石, 张训, 陈惠平, 等. 雷公藤治疗肾炎的临床与实验研究[J]. 中华医学杂志, 1982, 62(10): 581-585.
- [6] 翟守道, 郑宝法, 黎磊石, 等. 雷公藤不同提取物对家兔 Masugi 肾炎的影响[J]. 江苏医药, 1987, 13(12): 657-658.
- [7] 唐政, 黎磊石, 周惠忠, 等. 雷公藤对狼疮性肾炎的疗效及性激素的影响[J]. 金陵医院院刊, 1988, (1): 61-63.
- [8] 黎磊石, 刘志红. 雷公藤治疗不同类型肾炎的疗效[J]. 冶金医药情报, 1991, 8(3): 135-136.
- [9] 胡伟新, 唐政, 姚小丹, 等. 双倍剂量雷公藤多甙治疗原发性肾病综合征的近期疗效[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1997, 6(3): 210-214.
- [10] 姚建, 黎磊石, 赵荣, 等. 雷公藤挥发油对小鼠免疫功能的影响[J]. 金陵医院院刊, 1990, 3(1): 37-39.
- [11] 廖洪军, 陈香美, 程庆琛, 等. 雷公藤对肾毒血清性肾炎小鼠白细胞介素-2 产生的作用[J]. 解放军医学杂志, 1992, 17(2): 90-92.
- [12] 黎磊石, 刘志红. 应用雷公藤治疗肾炎二十五载的体会[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12(3):

- 246 - 247.
- [13] 杨俊伟, 陈朝红, 刘栋, 等. 雷公藤内酯醇通过细胞凋亡阻止人 T 细胞增殖[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1997, 6(3): 205 - 209.
- [14] 刘栋, 杨俊伟, 陈朝红, 等. 雷公藤内酯醇诱导人淋巴细胞凋亡的作用与细胞周期的关系[J]. 中国免疫学杂志, 1999, 15(10): 455 - 459.
- [15] 刘浩, 刘志红, 陈朝红, 等. 雷公藤内酯醇对 T 淋巴细胞核因子- κ B 及其抑制分子的影响[J]. 南京大学学报(自然科学), 2000, 36(5): 603 - 609.
- [16] 郑春霞, 刘志红, 孙吉平, 等. 雷公藤甲素对嘌呤霉素模型足细胞病变的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(2): 110 - 118.
- [17] 秦卫松, 刘志红, 曾彩虹, 等. 雷公藤甲素对 Heymann 肾炎模型足细胞病变的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(2): 101 - 109.
- [18] 陈朝红, 刘志红, 孙骅, 等. 雷公藤甲素干预足细胞病变的体外观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(2): 119 - 126, 200.
- [19] 朱学军, 刘志红. 雷公藤内酯醇对人树突状细胞体外发育及免疫功能的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2001, 10(3): 217 - 222.
- [20] 黎磊石. 雷公藤在治疗肾移植排异反应及肾小球疾病中的应用[J]. 透析与人工器官, 1997, 8(2): 29 - 31.
- [21] 杨俊伟, 樊忠民. 雷公藤内酯醇抗同种异体移植急性排异反应作用的实验研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1997, 6(3): 215 - 218.
- [22] 季曙明, 王庆文, 尹广, 等. 雷公藤防治异体肾移植术后急性排斥反应作用的临床研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1998, 7(5): 415 - 420.
- [23] 黎磊石, 刘志红, 张景红, 等. 大黄延缓慢性肾衰的临床及实验研究[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(7): 392 - 396.
- [24] 郭啸华, 刘志红, 戴春笋, 等. 大黄酸抑制 TGF- β_1 诱导的肾小管上皮细胞肥大及细胞外基质产生[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2001, 10(2): 101 - 105.
- [25] 杨俊伟, 黎磊石. 大黄对实验性糖尿病大鼠肾脏肥大及高滤过作用的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(5): 286 - 288.
- [26] 杨俊伟, 黎磊石, 张真. 大黄治疗糖尿病肾病的实验研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1993, 9(4): 222 - 224.
- [27] 刘红, 杨俊伟, 黎磊石. 大黄对糖尿病大鼠肾小球细胞外基质的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1995, 4(3): 218 - 223.
- [28] 章精, 刘志红, 李颖健, 等. 大黄酸对体外培养小鼠肾小球系膜细胞葡萄糖转运蛋白 1 表达及葡萄糖摄入的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1999, 15(1): 229 - 232.
- [29] 朱加明, 刘志红, 李颖健, 等. 大黄酸对 GLUT1 基因转染系膜细胞功能的影响[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 537 - 540.
- [30] 朱加明, 刘志红, 黄燕飞, 等. 大黄酸对 db/db 小鼠糖尿病肾病疗效的观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2002, 11(1): 3 - 10.
- [31] 郭啸华, 刘志红, 王建平, 等. 大黄酸对 NOD 小鼠糖尿病肾病的治疗作用观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2002, 11(1): 11 - 16.
- [32] 郭啸华, 刘志红, 彭艾, 等. 大黄酸对 2 型糖尿病肾病大鼠疗效观察[J]. 中华肾脏病杂志, 2002, 18(4): 280 - 284.
- [33] 张学亮, 郭啸华, 刘志红, 等. 大黄酸对低剂量链脲佐菌素肥胖糖尿病大鼠糖尿病肾病的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(6): 563 - 565.
- [34] 刘志红, 黎磊石. 探索糖尿病肾病防治的新途径[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2002, 11(1): 1 - 2.
- [35] 黎磊石, 尹广, 刘志红. 糖尿病性肾病治疗上的某些进展[J]. 中华内科杂志, 1996, 35(8): 569 - 572.
- [36] 黎磊石, 郑丰, 田劲, 等. 冬虫夏草防治肾毒性急性肾功能衰竭的实验研究[J]. 解放军医学杂志, 1991, 16(5): 323 - 327.
- [37] 郑丰, 田劲, 黎磊石, 等. 冬虫夏草对肾毒性急性肾功能衰竭的疗效及机制探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(5): 288 - 291.
- [38] 赵学智, 黎磊石. 冬虫夏草对环孢素 A 的急慢性肾毒性的保护作用[J]. 中华医学杂志, 1993, 73(7): 410 - 412.
- [39] 梁兰青, 黎磊石, 周虹. 冬虫夏草肾毒性损伤大鼠尿及肾组织中 EGF 变化的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 1994, 10(4): 233 - 235.
- [40] 廖洪军, 陈香美, 黎磊石. 冬虫夏草对体外线粒体钙离子负荷和缺血性急性肾功能衰竭大鼠肾皮质线粒体钙离子的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 1993, 9(5): 257 - 260.
- [41] 杨俊伟, 黎磊石. 冬虫夏草与肾缺血 - 再灌注损伤的研究——大鼠肾脏缺血 24 小时的保护作用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1994, 3(1): 37 - 40.
- [42] 杨俊伟, 黎磊石. 冬虫夏草与肾缺血 - 再灌注损伤的研究——冬虫夏草对离体灌注肾的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1995, 4(1): 21 - 23.
- [43] 黎磊石, 郑丰, 刘志红, 等. 冬虫夏草防治氨基糖甙肾毒性损伤的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(12): 733 - 737.
- [44] 郭啸华, 刘志红, 黄海东, 等. 百令及其提取液对大鼠环孢素 A 肾毒性的防治作用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12(3): 223 - 228.
- [45] 龚伟, 黎磊石, 陈丹, 等. 百令(冬虫夏草)对糖尿病大鼠转化生长因子 β 及其受体表达的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2006, 15(4): 329 - 339.

(收稿: 2017-08-05 修回: 2017-08-11)

责任编辑: 赵芳芳