

益肾康防治慢性肾盂肾炎的临床免疫学研究*

孙建实^{1△} 徐艳秋² 孟 宏³

内容提要 目的 探讨慢性肾盂肾炎(CPN)与免疫功能的关系以及中药益肾康冲剂作用机理。方法 将 120 例 CPN 患者随机分为益肾康组、三金片组、西药组。采用单克隆抗体、琼脂扩散、放免分析及放免平衡法对 CPN 患者治疗前后及健康组的外周血 T 淋巴细胞亚群、血清免疫球蛋白、补体、尿液分泌型 IgA 以及细胞因子 IL-2 水平进行测定。结果 CPN 患者 T 淋巴细胞亚群处于紊乱状态,血清免疫球蛋白、补体、尿液分泌型 IgA 含量均降低,细胞因子 IL-2 水平增高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后益肾康组各项指标恢复正常($P>0.05$),而对照组虽有所恢复,但与健康组比较,仍差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 CPN 患者慢性阶段存在着一定程度的细胞免疫、体液免疫功能紊乱。益肾康冲剂能纠正免疫系统功能紊乱的状态,有效地控制本病的复发,减轻免疫病理损伤。

关键词 慢性肾盂肾炎 益肾康冲剂 免疫功能 IL-2

Clinical Immunological Study on Prevention and Treatment of Chronic Pyelonephritis with Yishenkang Granule SUN Jian-shi, XU Yan-qiu, MENG hong *Heilong Jiang College of TCM, Harbin(150040)*

Objective: To investigate the relationship between chronic pyelonephritis (CPN) and immune function, and the therapeutic mechanism of Yishenkang granule (YSKG). **Methods:** One hundred and twenty patients of CPN were divided into 3 groups randomly, the YSKG group (treated with YSKG), the control A group (treated with Sanjin tablet) and the control B group (treated with western medicine). Serum levels of immunoglobulin (Ig), complement 3 (C3), interleukin-2 (IL-2), peripheral T-lymphocyte subsets, and urinary secretory immunoglobulin A (sIgA) were determined before and after treatment with monoclonal antibody assay, agar diffusion method, radioimmunoassay (RIA), and radioimmuno-equilibrium method, and compared with normal control. **Results:** There were disorders of T-lymphocyte subsets in CPN, lowering of serum Ig, C3 and urinary sIgA, and increase of blood IL-2 ($P<0.05$ or $P<0.01$). These abnormalities could be normalized after YSKG treatment. **Conclusion:** Functional disorders of cellular and humoral immunity exist in CPN patients of chronic stage. YSKG could correct the immune functional disorder, control the recurrence of CPN effectively and alleviate the immunopathological damage.

Key words chronic pyelonephritis, Yishenkang granule, immunofunction, interleukin-2

慢性肾盂肾炎(CPN)是尿路感染中的一种重要临床类型,好发于女性,男女之比为 1:10。因其常反复发作,经久不愈,防治难度大,且预后不良,是肾功能不全的第二位病因,占肾功能衰竭病因的 1/4^[1]。深入研究其发病机理,特别是慢性阶段发展变化的根本原因及关键环节,有深远的理论意义和重要的实际意义。

临 床 资 料

1 诊断标准 所选病例均符合第二届全国肾脏病学术会议制订的 CPN 诊断标准^[2],并具备以下条件(1)病史中在发作期有明显的尿路刺激征,尿菌培养阳性,具频繁复发者,但目前可无明显的尿路刺激征。(2)正常清晨清洁中段尿常规检查白细胞可不增多,尿细菌培养阴性。(3)肾脏 B 超可见:肾外形凹凸不平,双肾大小不等,且集合系统排列紊乱。(4)可有夜尿量多、尿比重低、晨尿渗透压降低、pH 值增高。(5)尿 24h 蛋白定量 $<2.0\text{g}$ 。

2 一般资料 120 例 CPN 患者来自 1998 年 3

* 本课题为黑龙江省自然科学基金资助项目(D9215)

1. 黑龙江中医药大学(哈尔滨 150040); 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院肾内科; 3. 北京中医药大学

△ 现在杭州市中医院肾内科(杭州 310007)

月~1999 年 2 月黑龙江中医药大学科研门诊、黑龙江中医药大学附属一院门诊、肾内科病房就诊者。按入选顺序编号,随机分成 3 组:益肾康冲剂组(益肾康组)60 例,男 7 例,女 53 例,年龄 21~48 岁,平均 35 岁。三金片组(中药对照组)30 例,男 3 例,女 27 例,年龄 22~42 岁,平均 33 岁。西药组(西药对照组)30 例,男 2 例,女 28 例,年龄 28~50 岁,平均 37 岁。健康组 30 名,男 8 名,女 22 名,年龄 20~40 岁,平均 31 岁,均为健康体检人员。3 组患者病程 1~5 年,平均 2.5 年,且目前细菌培养阴性,近 3 个月未使用抗生素。所有 CPN 患者均具有小便不甚赤涩,但淋漓不已,时作时止,遇劳即发,并伴有腰膝酸软、头晕耳鸣、神疲乏力,或手足心热、或畏寒肢冷等肾虚症状。临床尿液检查尿蛋白少量,肾功能、血压正常。经统计学处理,3 组患者情况具有可比性。

治 疗 方 法

1 用药方法 益肾康组:服用益肾康冲剂(药物组成为:生黄芪、白干参、山茱萸、枸杞子、巴戟天、炒杜仲、石韦、瞿麦、蒲公英、连翘、赤芍、丹皮、甘草等,按常规加工成冲剂,每袋 10g,相当于生药 30g),每次 1 袋,每日 3 次,适量温开水冲服,连服 2 个月为 1 个疗程。三金片组:服用三金片(药物组成为:金樱根、菝葜、金沙藤、海金沙等,每片相当于原药材 3.5g,广西桂林三金药业生产),每次 3 片,每日 3 次,温开水冲服,连服 2 个月为 1 个疗程。西药组:每晚睡前排空膀胱后服用一次剂量的抗生素,4 种交替服用:即氟哌酸 0.1g(东北第六制药厂生产,批号:980703)、复方新诺明 1 片(广州白云山制药厂生产,含磺胺异噻唑 400mg/片、甲氧苄啶 80mg/片,批号:980711)、先锋霉素 IV 0.5g(哈尔滨制药总厂生产,批号:9808408)、呋喃坦啶 0.1g(天津生力制药厂生产,批号:9703006),各服用 15 天。

3 组均给予生活护理上指导(1)养成多饮水的习惯,经常排尿,每 2~3h 1 次;(2)保持会阴部清洁,每晚清洗 1 次;(3)注意休息,防止过劳;(4)保持心情舒畅,避免忧思恼怒;(5)注意性生活卫生,每次性生活后排尿 1 次;(6)避免使用尿路器械;(7)防止感冒,避免居处冷湿。

2 指标检测及方法

2.1 外周血 T 淋巴细胞亚群(CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+)测定 采用单克隆抗体 SPA 花环法(单克隆抗体由上海生物所生产)。

2.2 血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)及补体 C_3

测定 采用琼脂单板扩散法(单向琼脂扩散板由上海卫戍区生物所生产)。

2.3 细胞因子 IL-2 测定 放免平衡法(试剂盒由北京邦定生物制品公司提供)。

2.4 尿分泌型 IgA(sIgA)测定 放免分析法(试剂盒由上海放射免疫分析技术研究所研制)。

3 统计学方法 组间差异采用方差分析,均数间两两比较采用 t 检验。

结 果

1 疗效判定 参照第二届全国肾脏病学术会议制订的疗效标准^[2]。治愈:肾虚症状消失,疗程结束后第 6 周复查尿菌为阴性,尿常规恢复正常,疗程结束后追踪随访 6 个月无复发。显效:肾虚症状消失或基本消失,尿常规正常或接近正常,尿菌阴性,追踪随访 6 个月无复发。有效:肾虚症状明显好转,尿常规正常或接近正常,尿菌培养偶有阳性,6 个月追踪随访观察复发 1 次。无效:治疗后仍有肾虚症状及尿常规检查改善不明显。

2 临床疗效 益肾康组 60 例,治愈 43 例(71.67%),显效 5 例(8.33%),有效 6 例(10%),无效 6 例(10%),总有效率为 90%;三金片组 30 例,治愈 19 例(63.33%),显效 3 例(10%),有效 2 例(6.67%),无效 6 例(20%),总有效率为 80%;西药组 30 例,治愈 15 例(50%),有效 5 例(16.67%),无效 10 例(33.33%),总有效率为 66.67%;总有效率和治愈率,益肾康组与三金片、西药组比较,差异均有显著性($P<0.05$)。复发,益肾康组 17 例(35.41%),三金片组 11 例(68.18%),西药组 15 例(50.0%),益肾康组与三金片、西药组比较,差异有显著性($P<0.05$)。

3 各组 T 淋巴细胞亚群测定结果比较 见表 1。CPN 患者存在 T 细胞亚群紊乱,表现为 CD_3^+ 、 CD_4^+ 细胞数降低, CD_8^+ 细胞数升高, CD_4^+/CD_8^+ 比值下降。3 个治疗组治疗前后比较,差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。益肾康组治疗后与健康组比较,差异无显著性($P>0.05$),而三金片组和西药组治疗后与健康组比较,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

4 各组 IgG、IgA 及 IgM 测定结果比较 见表 1。CPN 患者 Ig 水平明显低于正常,治疗后 Ig 水平有所恢复。3 个治疗组治疗前后比较,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。益肾康组治疗后与健康组比较,差异无显著性($P>0.05$),而三金片组和西药组治疗后与健康组比较,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 各组 T 细胞亚群和免疫球蛋白测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T 淋巴细胞亚群 (%)			CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	免疫球蛋白 (mg/L)		
		CD ₃ ⁺	CD ₄ ⁺	CD ₈ ⁺		IgG	IgA	IgM
健康	30	69.7±3.1	47.0±4.1	28.1±2.6	1.96±0.25	133.2±21.4	124.2±27.4	231.1±59.2
益肾康	疗前 60	50.5±11.1 ^{△△}	31.6±7.6 [△]	30.4±10.5 [△]	1.04±0.50 ^{△△}	90.6±30.0 ^{△△}	91.2±25.3 ^{△△}	137.2±31.0 ^{△△}
	疗后 60	67.8±4.2 [*]	46.6±7.1 ^{**}	24.2±6.1 [*]	1.93±0.30 [*]	140.0±22.6 [*]	121.6±37.5 ^{**}	187.2±47.1 ^{*△}
三金片	疗前 30	51.2±10.5 ^{△△}	30.2±7.1 [△]	29.8±9.9 [△]	1.05±0.60 ^{△△}	91.0±32.1 ^{△△}	90.8±24.8 ^{△△}	135.9±29.0 ^{△△}
	疗后 30	65.7±4.8 ^{*△}	44.4±8.2 ^{*△}	25.1±5.8 ^{**△△}	1.84±0.40 ^{*△△}	126.6±24.5 ^{**△}	112.3±39.5 ^{*△}	118.8±46.0 ^{*△△}
西药	疗前 30	50.8±10.8 ^{△△}	31.0±7.9 [△]	30.2±10.2 [△]	1.02±0.50 ^{△△}	90.2±31.5 [△]	92.1±24.4 ^{△△}	136.4±30.2 ^{△△}
	疗后 30	66.2±5.1 ^{*△}	43.5±9.0 ^{**△}	24.8±6.4 ^{*△}	1.79±0.30 ^{*△△}	122.0±22.6 ^{*△}	110.6±40.0 ^{**△}	181.1±48.4 ^{*△}

注 :与本组治疗前比较 ,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与健康组比较 ,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$

5 各组 C₃ 测定结果比较 见表 2。CPN 患者补体下降 ,各组治疗后补体水平基本恢复正常 3 个治疗组治疗前后比较 ,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$) ,益肾康组治疗后与健康组比较 ,差异无显著性($P>0.05$) ,而三金片组和西药组治疗后与健康组比较 ,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

6 各组尿 sIgA 测定结果 见表 2。CPN 患者局部分泌 sIgA 的能力下降 ,治疗后 sIgA 水平有所恢复 ,3 个治疗组治疗前后比较 ,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$) ,益肾康组治疗后与健康组比较 ,差异无显著性($P>0.05$) ,而三金片组和西药组治疗后与健康组比较 ,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

7 血清 IL-2 含量测定结果 见表 2。CPN 患者 IL-2 水平高于正常 ,与健康组比较差异有显著性($P<0.05$) ,经治疗 ,IL-2 水平接近正常 3 个治疗组治疗前后比较 ,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$) ,益肾康组治疗后与健康组比较 ,差异无显著性($P>0.05$) ,而三金片组和西药组治疗后与健康组比较 ,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后各组之间比较 ,益肾康组与三金片组和西药组比较差异有显著性($P<0.05$) ,三金片组与西药组之间比较差异无显著性($P>0.05$)。说明益肾康在调节 IL-2 异常分泌上 ,明显优于三金片组和西药组。

表 2 各组 C₃、sIgA、IL-2 含量测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	C ₃ IU/ml	sIgA μ g/nmol Cr	IL-2 μ g/L
健康	30	0.286±0.003	509.8±341.1	4.97±0.43
益肾康	疗前 60	0.212±0.070 [△]	213.2±110.0 ^{△△}	5.56±0.34 [△]
	疗后 60	0.288±0.075 [*]	501.1±206.1 ^{**}	5.07±0.25 [*]
三金片	疗前 30	0.209±0.060 [△]	228.5±108.6 ^{△△}	5.52±0.32 [△]
	疗后 30	0.276±0.082 ^{*△△}	498.2±110.1 ^{*△△}	5.19±0.26 ^{**△△}
西药	疗前 30	0.211±0.060 [△]	230.1±108.9 ^{△△}	5.57±0.33 [△]
	疗后 30	0.271±0.081 ^{**△}	495.5±112.0 ^{*△△}	5.23±0.31 ^{**△△▲}

注 :与本组治疗前比较 ,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与健康组比较 ,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$;与益肾康组比较 ,[▲] $P<0.05$

讨 论

既往对 CPN 发病机理的认识基本停留在感染性

炎症的水平上 ,认为细菌感染是肾盂肾炎(PN)的直接原因 ,但我们的前期工作^(3,4)表明 CPN 慢性阶段已没有细胞感染证据 ,病变仍在继续 ,甚至发展成慢性肾功能衰竭(CRF) ,其原因已不是单纯感染性炎症能解释。晚近的研究^(5~8)表明 PN 与免疫学关系密切。进一步的研究发现肾内存在菌体抗原 ,这种抗原的持续存在可导致肾脏局部的免疫反应和炎症细胞浸润 ,与 CPN 的发生和发展有关⁽⁹⁾。所以我们推测免疫病理损伤是 CPN 慢性阶段的主要病理变化。本研究的结果提示 CPN 患者 T 淋巴细胞亚群处于紊乱状态 ,血清免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 及补体 C₃ 水平明显低于正常 ,尿 sIgA 含量亦下降 ,血清 IL-2 含量高于正常。提示 CPN 时机体处于免疫紊乱状态 ,其可能的机制 :虽然抗体全面下降 ,但由于菌体抗原的持续存在 ,仍有足量的抗体产生 ,介导免疫损伤 ;或是通过细胞毒 T 细胞(T_C)的介导作用 ,使 T_H 细胞活化为有杀伤功能的 T_C 细胞 ,直接导致靶细胞破坏 ;或是 T 淋巴细胞亚群紊乱对体液免疫的影响 ,而致全身免疫功能低下 ,通过 II、III、IV 型变态反应致免疫病理损伤的发生 ;或是 T_H 细胞被激活 ,分泌 IL-2 ,使其细胞不断增殖、分化、成熟 ,成为效应性免疫活性细胞(ICC) ,产生细胞免疫反应。同时也可刺激 B 淋巴细胞不断活化为浆细胞 ,产生特异性抗体 ,加强本已抑制的体液免疫反应 ,造成免疫病理损伤。

CPN 属中医学的“ 劳淋 ”范畴 ,多以肾气不足为本 ,膀胱湿热为标。研究证实 CPN 缓解期所存在的肾气不足之证 ,是以全身免疫能力低下为内在病理基础 ,为其本质所在 ,而膀胱湿热留恋则是局部免疫应答过强的表现。符合劳淋的正虚邪恋的病理状态。在治疗上 ,益肾康冲剂具有益气补肾、活血通淋解毒的功效 ,组方中的药物多具有免疫调节作用 ,且已被证实。治疗后的结果表明 ,益肾康冲剂的疗效明显优于三金片组和西药组。说明益肾康冲剂具有调节免疫平衡的作用 ,其可能的作用机理是通过清除抗原、减少抗体沉积、调节细胞免疫、调整 T_H/T_S 比例关系、抑制细胞因

子的产生等方面来调整免疫应答,抑制变态反应,减轻免疫病理损伤,从而有效地控制复发。

参 考 文 献

1. 陈灏珠. 内科学. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 448.
2. 尿路感染的诊断、治疗标准. 中华肾脏病杂志 1985;1(4): 13—14.
3. 孙建实, 栗德林, 邱晓彦, 等. 实验性肾盂肾炎动物模型的建立与发病机理及中药治疗的研究. 中医药信息 1997;14(1): 45—46.
4. 孙建实, 栗德林, 安立文, 等. 实验性慢性肾盂肾炎的发病机理及中药治疗的研究. 中医药学报 1997;25(1): 53—54.
5. Drannik GN, Pasechnikov SP, Driianskaia VE, et al. The level of interleukins (IL-1 and IL-2) and of IL-2R⁺ cells in patients

- with acute and chronic pyelonephritis. Lik Sprava 1998;5(Jul-Aug): 83—86.
6. Driianskaia VE. Immune system function in patients with acute pyelonephritis. Lik Sprava 1997;5(Sep-Oct): 78—82.
 7. Chopra U, Vohra H, Chhibber S, et al. TH1 pattern of cytokine secretion by spleen from pyelonephritic mice after in-vitro stimulation with hsp-65 of Escherichia coli. J Med Microbiol 1997;44(2): 139—144.
 8. Greenwell D, Petersen J, Kulvicki A, et al. Urinary secretory immunoglobulin A and free secretory component in pyelonephritis. Am J Kidney Dis 1995;26(4): 590—594.
 9. 袁 园, 濮跃晨, 饶竞陶, 等. 细菌 L 型致泌尿系感染 41 例分析. 中华肾脏病杂志 1993;9(2): 90—91.

(收稿 2001-06-01 修回 2001-09-15)

疏血通注射液治疗糖尿病周围神经病变 40 例

周 毅 何咏梅

我们于 2000 年 8 月~2001 年 8 月,应用疏血通注射液治疗糖尿病周围神经病变 40 例,疗效满意,现报告如下。

临床资料 全部病例均为我院患者,共 68 例,均符合糖尿病周围神经病变诊断标准(蒋国彦主编.实用糖尿病.北京:人民卫生出版社,1992:243)。按就诊顺序随机分为两组:观察组 40 例,男 16 例,女 24 例,年龄 43~75 岁,平均 57.6 岁,糖尿病病程 9 个月~13 年,平均 8.5 年,周围神经病变病程 8 个月~6 年,平均 4.3 年。对照组 28 例,男 11 例,女 17 例,年龄 44~74 岁,平均 56.8 岁,糖尿病病程 8 个月~12.5 年,平均 9.1 年,周围神经病变病程 6 个月~7.2 年,平均 3.8 年。两组病例资料比较差异均无显著性,具有可比性。

治疗方法 对照组:维生素 B₁ 100mg 和维生素 B₁₂ 500μg 肌肉注射,每天 1 次,1 个疗程为 20 天。观察组:在对照组的基础上采用疏血通注射液(牡丹江市友博制药厂生产,药物组成:水蛭、地龙等,每支含生药 1g,2ml/支,6ml 加入生理盐水 250ml

静脉滴注,每天 1 次,1 个疗程为 20 天。

两组均采用达美康片(学名:格列齐特,法国施维雅药厂生产,80mg/片,批号 20000108)80~160mg 口服,每天 2 次,和(或)诺和灵 R(学名:短效人胰岛素,丹麦诺和诺德公司生产,批号 20000116)每天 20~48u,分 3 次皮下注射。2 个疗程结束判断疗效。

结 果

1 疗效判断标准 显效:疼痛全部消失,神经传导速度提高 5m/s;有效:疼痛明显减轻,神经传导速度提高 3m/s;无效:疼痛无变化,神经传导速度无改善。

2 疗效 观察组显效 30 例,有效 6 例,无效 4 例,总有效率 90%;对照组显效 11 例,有效 7 例,无效 10 例,总有效率 64.3%。两组比较差异有显著性($\chi^2=6.66, P<0.01$)。

3 两组治疗前后血糖及心电图改变 见表 1。治疗后观察组神经传导速度有明显改善($P<0.01$),而对照组改善不明

表 1 两组治疗前后血糖及心电图变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		空腹血糖	餐后 2h 血糖	神经传导速度(m/s)			
			(mmol/L)		右正中运动神经	右尺运动神经	左腓运动神经	左胫运动神经
观察	40	治疗前	8.84±2.13	9.41±2.75	45.75±6.42	46.78±5.91	39.41±4.53	40.71±6.33
		治疗后	6.84±1.76	8.12±2.35	49.76±6.72*	53.45±5.30*	46.12±3.51*	46.52±7.81*
对照	28	治疗前	8.76±1.91	9.18±2.65	45.69±5.78	47.92±4.38	38.78±5.41	41.26±5.30
		治疗后	6.83±1.78	8.20±2.42	46.21±6.61	48.01±6.35	39.10±5.04	42.65±5.51

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$

显,两组血糖治疗前后差异无显著性。

讨 论 糖尿病周围神经病变是糖尿病常见并发症之一。中医学认为本病为消渴日久,气阴两虚,血行不畅,脉络瘀滞,不通则痛。因此,我们在纠正糖代谢的基础上,采用活血化瘀,通络止痛的方法。疏血通注射液主要成分是地龙、水蛭等。水

蛭主要含蛋白质,此外尚含有肝素、抗血栓素等,此药味咸苦,功效破血逐瘀。地龙主要成分为蚯蚓热碱、蚯蚓素、碱氨基酸衍生物等多种氨基酸,此药味咸,性寒,功擅活血祛瘀通络。现代药理研究证明,疏血通注射液药理作用为降低血粘度,溶解纤维蛋白原,缓解高凝状态。临床结果表明,疏血通注射液对糖尿病周围神经病变有明显疗效。

湖南省衡阳县人民医院(湖南 421200)

(收稿 2001-10-22 修回 2002-02-20)