

慢性肾炎的中医药实验方法研究进展

邸志权, 胡金芳, 刘 静, 申秀萍

天津药物研究院, 天津 300193

摘 要: 近年来, 国内学者借助现代实验手段进行了中医药治疗慢性肾炎的实验研究, 复制出各种与临床症状相对应的动物病理模型, 并以中药干预治疗, 其中对与慢性肾炎相关细胞因子的研究最为集中, 就该病的研究进展和热点方向做一综述。

关键词: 慢性肾炎; 中医药疗法; 实验研究; 综述

中图分类号: R277.523

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2012)03-0204-07

Advances in experimental study of traditional Chinese medicine on chronic nephritis

DI Zhi-quan, HU Jin-fang, LIU Jing, SHEN Xiu-ping

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: In recent years, many domestic scholars studied chronic nephritis by both animal experiments and clinical trials with the help of modern technology, duplicated the animal pathological models corresponding to a variety of clinical symptoms, and investigated the therapeutic effects of traditional Chinese medicines. The key research was focused on the related cell factors of chronic nephritis and research progress on the disease and the hotspot directions are summarized in this article.

Key words: chronic nephritis; treatment by traditional Chinese medicines; experimental study; review

慢性肾小球肾炎(简称慢性肾炎, CGN)是一种以蛋白尿、水肿、血尿和高血压为临床表现的肾小球疾病, 病程迁延, 时轻时重, 病变缓慢进展, 最终发展为慢性肾衰竭。西医药的疗效较差, 副作用明显, 中医药辨证治疗疗效较好。近年来, 国内学者借助现代实验手段进行了中医药治疗慢性肾炎临床和临床前实验研究, 复制出各种与临床症状相对应的动物病理模型, 并以中药干预治疗, 取得了可喜的成绩。本文就该病的研究进展和热点方向做一综述。

1 常用的研究模型

动物实验在医学研究中有不可替代的地位, 动物模型的选择仍是医学实验研究中的首要问题, 实验动物模型宜尽可能地与 CGN 发病机制、病理类型相接近。大部分 CGN 是由循环免疫复合物(CIC)沉积于肾小球, 从而引起一系列炎症反应而致^[1], 这一发病机制已经得到公认。因此动物模型也应以免疫模型为最佳, 目前较为常见的动物模型有 Masugi 肾炎模型、系膜增生性肾炎模型、阿霉素慢

性肾炎模型等。

1.1 抗肾小球基底膜型肾炎(Masugi 肾炎)模型^[2-6]

(1) 肾毒血清的制备: 大鼠从腹主动脉灌流洗涤使肾变苍白, 取肾皮质部分经匀浆后与完全弗氏佐剂混合乳化。定期给家兔多点 sc 注射, 免疫结束后, 家兔取血分离血清。兔血清中经等量大鼠红细胞吸附杂抗体后于 56 °C 水浴 30 min 灭活, 即制成兔抗鼠肾毒血清, 双扩散法测定抗体滴度; (2) 预免疫: 正式免疫前 5 d 给每只大鼠 ip 兔 IgG-完全弗氏佐剂以加速诱导反应; (3) 正式免疫: 诱导当天大鼠尾 iv 给予肾毒血清造模。

1.2 系膜增生性肾炎模型

系膜增生性肾炎(MsPGN)是我国原发性肾小球疾病中最常见的病理类型, 据统计约占我国肾穿刺病人的 50%, 1997 年 WHO 肾病委员会正式把它作为肾小球肾炎中一个独立类型, 以持续性蛋白尿和血尿为特征^[7]。因此该模型研究及造模方法较多。

1.2.1 抗牛血清白蛋白(BSA)型 将阳离子化的牛血清白蛋白(C-BSA)溶于生理盐水中, 与等量

收稿日期: 2012-03-23

作者简介: 邸志权(1982—), 男, 研究实习员, 主要从事药理、毒理学研究。Tel: (022)84845247 E-mail: dizq@tjpr.com

不完全弗氏佐剂充分乳化, 每只造模大鼠分多点 sc 注射为预免疫。1 周后正式免疫, 造模大鼠隔日尾 iv 给予 C-BSA 4 mg, 连续 4 周^[8]。毛俐婵^[9]则选用正式免疫时尾 iv 给予 BSA 2.5 mg, 每周 3 次, 连续 4 周造模。另外有学者采用家兔建立此模型, 并在免疫过程中注射大肠杆菌内毒素以加速模型的形成^[10]。有研究者^[11-13]采用 *po* 给予 BSA 复制该模型, 该模型的成模率大约为 77%^[13]。还可采用一次性尾 iv 给予 BSA 1 g/kg, 2 周后模型成立^[14]。另外, 张红梅等^[15]切除了大鼠的一侧肾脏后再进行 BSA 的免疫复制肾炎模型, 该模型中做了二分之一的肾切除, 模拟肾衰模型的造模方法。

1.2.2 抗 Thy-1 模型^[16] (1) 制备 Thy-1 抗血清: 大鼠取胸腺剪碎制得淋巴细胞悬液, 以生理盐水和完全弗氏佐剂稀释后注射至兔背部皮下; 第 2、4 周时分别 iv 给予胸腺细胞强化免疫。抗体效价达到要求后取血清; (2) 提纯血清: 兔抗血清用饱和硫酸铵法提纯即得粗制的抗体 IgG; (3) 模型的制作: 实验当日由尾 iv 给予抗鼠 Thy-1 抗血清造模。该模型接近人体慢性肾炎病变, 且方法简单, 模型成功率高, 病变明显, 可加强免疫次数使模型在实验周期内更加稳定^[17]。在造模过程中, 可进行游泳疲劳实验, 复制慢性肾炎气虚血瘀证, 使该模型既具有中医肾“病”的特征, 同时又具有中医“证”的特征。

1.3 膜性肾炎 (Heymann 肾炎) 模型

Heymann (HN) 肾炎模型分主动型和被动型两种。主动型 HN 肾炎是用同种动物的肾皮质匀浆免疫动物, 引起类似于人类膜性肾病的炎症表现; 被动型 HN 肾炎则是直接给动物注射抗刷状缘抗体 (FxIA) 而造成的^[18]。目前以主动型造模方法最为多见。

取 SD 大鼠, 处死后取出肾脏, 用生理盐水反复冲洗至发白, 取肾皮质制成匀浆, 加入完全弗氏佐剂及适量生理盐水混合均匀后制成免疫复合物, 定期连续免疫大鼠, 在注射免疫复合物 4 周后以尿蛋白试纸检查大鼠尿液, 以大鼠尿蛋白呈阳性为肾炎形成的指标^[19-21]。

1.4 IgA 肾炎^[22]

小鼠于第 1、7、10 天 ip 给予 G-150 葡聚糖凝胶, 从第 15 天开始每周 3 次尾 iv 给予右旋糖酐, 共注射 12 周。

1.5 阿霉素慢性肾炎模型^[14,23]

阿霉素以 6.5 mg/kg 经大鼠尾静脉一次给药造

模, 3 周后模型稳定。

总结起来, Masugi 模型、以 BSA 为免疫原的系膜增生性肾炎模型和 Heymann 肾炎模型最为多见。造模细节虽不尽相同, 但可以发现, 可选用的动物种类很多, 大鼠、小鼠^[24]、家兔均有报道, 免疫原一般 iv 给予, 偶见 ip 注射^[2], 且一般只选用雄性动物。而药物介入的时间基本相同, 一般都在造模过程中即开始给药进行预防, 甚至在模前即开始, 给药时间也相对较长, 4~6 周最为多见。

2 慢性肾炎的主要观测指标

2.1 实验室检查

临床上慢性肾炎的实验室检查主要有以下两种。(1) 尿液检查: 尿异常是慢性肾炎的基本标志。蛋白尿是诊断慢性肾炎的主要依据, 尿沉渣可见颗粒管型和透明管型。血尿一般较轻或完全没有。(2) 肾功能检查: 慢性肾炎早期没有肾功能的改变, 当出现肾功能不全时, 主要表现为肾小球滤过率下降, 肌酐清除率 (CCr) 降低。由于肾脏代偿功能很强, 当 CCr 降至正常值的 50% 以下时, 血清肌酐 (Cr) 和尿素氮 (BUN) 才会升高, 在 Cr 升高之前可能出现 BUN 的升高, 也可继而出现肾小管功能不全, 如尿浓缩功能减退等。

2.2 临床观测指标

基于临床对慢性肾炎的常规检查及中医药的特点, 尿蛋白定量应为判定药物有效性的首要指标。

2.2.1 一般状况观察 造模后水食量、精神状态、体质量、体毛、大小便及活动情况等。

2.2.2 生化指标检查 24 h 尿量、尿蛋白量, 血清总蛋白、白蛋白、三酰甘油、胆固醇^[25]、BUN、Cr, 全血/血浆黏度、还原黏度、红细胞压积、血沉、纤维蛋白、白蛋白/球蛋白^[26], T 淋巴细胞亚群分析^[16]等。

2.2.3 病理学检查 肾组织光镜、电镜、免疫荧光、系膜细胞数、肾小球直径^[13]等。

依临床诊断及文献, 认为尿蛋白定量、Cr、BUN、光镜病理切片为必用指标^[27]。至于其他指标可根据研究中药的作用机制和方解治则等酌情选用。观察药物对微循环的作用, 可加选血流变学指标——全血/血浆黏度、红细胞压积、血沉等; 观察药物对肾脏纤维化有无作用, 可检测 IV 型胶原蛋白和层黏蛋白^[28]; 观察药物对免疫功能细胞的作用, 可加选淋巴细胞亚群分析, 补体 C₃、C₄ 等; 观察药物对肾细胞增殖的作用, 可加选病理切片下系膜细胞数、肾小球直径的统计等; 观察药物的抗氧化能

力,可加选超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MAD)等指标;观察内分泌指标可加选尿中类固醇、心钠素、前列腺素、激肽、白细胞介素等。值得一提的是近十年来,已经发现慢性肾炎与多种细胞因子有相关性,研究这些指标与药物作用的关系可以有助于阐明中医药治慢性肾炎的机制,为临床用药提供有力可靠的依据。

3 CGN 与免疫相关因子

细胞因子在 CGN 的发生和发展中起着不可忽视的作用。近十年来,细胞因子与 CGN 的关系已成为研究热点之一,众多学者都对此进行了研究,发现很多细胞因子在 CGN 中的变化情况,深入研究细胞因子在肾炎中的作用及机制,有以下意义。(1)在分型上对传统方法作出新评价,揭示肾炎病理类型间相互转化和重叠与细胞因子出现和转归的关系;(2)在诊断上依据患者血清、尿液细胞因子含量,并结合肾脏病理学检查,对不同肾炎不同发展阶段作出准确结论,为预后监测和治疗提供帮助;(3)在治疗上针对不同细胞因子的缺乏或亢进,给予细胞因子或其拮抗剂,甚至基因治疗调节细胞因子网络平衡,可以从根本上阻断病变的发展^[29]。现粗略总结临床及临床前对两者关系的研究结果。

3.1 白细胞介素(IL)

CGN 患者的 IL-2 水平显著低于正常人,究其原因可能是 CGN 患者 Th 细胞减少,致使分泌 IL-2 减少并导致患者细胞免疫功能降低^[30]。相关研究表明,IL-2 的产生异常和反应性异常在 CGN 过程中表现出复杂甚至矛盾的现象^[29],推测可能是肾脏疾病时细胞因子至少通过两种途径参与病变过程:一是作为“攻击性”炎性介质,启动或促进肾组织的炎症和损伤;二是作为抗炎症因子,参与肾组织自身防御,促进炎症消散和组织修复。“攻击”和“修复”的平衡决定肾脏疾病的转归^[31-32]。

IL-6 是体内许多细胞产生的一种具有多种生物活性的刺激因子,其作为机体复杂的细胞因子网络中的重要成员,与肿瘤坏死因子(TNF- α 、IL-8 等成为机体主要介导炎症反应的细胞因子,在一些疾病的病理过程中起重要的作用。肾炎患者机体受相关抗原刺激后,体液中 IL-6 水平明显升高;慢性增生性肾小球肾炎系膜细胞可持续分泌 IL-6,并与表面 IL-6 受体结合刺激系膜细胞增殖,如此形成的一条自分泌调节途径的恶性循环,使肾小球病理变化加剧,引起肾小球组织结构及功能异常^[30, 32]。

孙章松等^[33]的临床研究发现,IL-10 的表达量和肾脏形态学及临床症状相关。肾脏形态学改变包括系膜细胞、内皮细胞、小管间质细胞等的增生或减少;临床症状包括蛋白尿及肾小球滤过率改变等。上述细胞增生越明显,尿蛋白量越多,肾小球滤过率越低,IL-10 表达越明显。肾病综合征范围的肾小球疾病显示 IL-10 在肾小管间质细胞表达明显上升。IL-10 几乎抑制所有促炎性细胞因子的合成与释放,如抑制 Th1 细胞产生与释放干扰素(IFN)- γ 、IL-6、TNF- α 等炎症细胞因子,具有重要的抗炎作用;抑制巨噬细胞活化,防止过度活化的巨噬细胞对宿主组织产生损伤,降低免疫活性 T 淋巴细胞的增殖。血清 IL-10 可能抑制上述炎症细胞因子对肾小球系膜细胞的多种炎症反应,从而使患者肾功能得到保护和改善^[32, 34]。

IL-18 是近年来发现的具有多种免疫调节功能的细胞因子,能够促进 Th1 细胞增殖和 Th1 型免疫应答,促进 TNF- α 、NO、IL-8 等炎症因子及趋化因子产生。此外,IL-18 是目前发现的最强烈的 IFN- γ 诱生因子,在 IFN- γ 作用下单核巨噬细胞活化,通过释放溶酶体酶等炎性介质引起组织损伤。研究结果表明,CGN 组的血清 IL-18 水平非常显著高于正常组,这一现象可以证明 IL-18 在其介导的肾损伤中启动了免疫性肾损伤的病理过程^[32, 34]。

血小板源性生长因子(PDGF)是肾小球局部炎症反应的重要介质之一。在系膜增生性肾小球肾炎模型中,PDGF- β 蛋白高表达见于肾小管上皮细胞、肾小球囊壁及系膜区,而肾组织间质内少见,它介导了炎症反应及代谢紊乱,使得系膜基质增多,系膜细胞增生^[11]。

尿中 90% 的表皮生长因子(EGF)由肾脏合成,远曲小管和亨氏袢升支厚壁段为主要合成部位。EGF 是一种很强的促细胞分裂的细胞因子,可以控制肾小球系膜细胞的生长,并影响肾小球细胞外基质的形成,而 EGF 的过度表达则可能引起大量的细胞外基质沉积,导致组织纤维化形成。测定尿 EGF 水平可以作为判断 CGN 患者肾组织损伤纤维化的指标之一。尿 EGF 与 CGN 中医证型的关系正引起重视,有学者认为尿 EGF 可以作为 CGN 中医辨证分型的参考指标^[15, 35]。

刘健胜^[34]的研究结果也表明,CGN 患者的血浆血管内皮生长因子(VEGF)水平也显著高于正常人。由于受到炎症刺激,肾小球受损,导致缺氧、

缺血,损伤了血管内皮细胞,从而激发 VEGF 的表达。而 VEGF 与肾小球基底膜具有很高的亲和力,能引起肾小球基底膜通透性的增加,并促进 NO、内皮素的产生,从而改变肾脏血流动力学而导致蛋白尿的产生。

转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 在 CGN 患者血清中要明显高于正常人,血 TGF- $\beta 1$ 越高,免疫反应越低,向肾衰竭终末期进展的可能性越小;TGF- $\beta 1$ 越低,免疫反应越强烈,越容易导致肾衰竭终末期。研究证实,在肾小球损伤模型中,TGF- $\beta 1$ 的表达增加与细胞外基质 (ECM) 沉积一致,体内运用 TGF- $\beta 1$ 抗体中和,可阻断 ECM 的沉积。体外 TGF- $\beta 1$ 刺激培养的各种肾小球、小管细胞,ECM 诸成分合成增加。将 TGF- $\beta 1$ cDNA 导入正常鼠体内,可产生肾小球硬化病变。ECM 的沉积是肾小球硬化的主要特点,而肾小球硬化是多种肾脏疾病发展的最终结局^[36]。TGF- $\beta 1$ 的升高反映它的抗炎症、抗增生趋势,或者说反映的是致纤维化能力,而不是致纤维化的程度^[33]。

3.2 自由基 (FR)

自由基造成的损伤在肾损伤中也占有重要地位,氧自由基 (OFR) 和过氧化脂质 (LPO) 在肾炎中的致病作用越来越受重视。在马杉肾炎模型中,可观察到血清和肾组织中 MDA、NO、NOS 水平显著升高,血清和肾组织中的 SOD 水平显著降低^[37]。而张弘^[38]的研究却发现 CGN 患者中 NO 合成及释放不足,而 NOS 水平则明显高于正常人。NO 是体内重要的生理递质和细胞间、细胞内的化学信使,它参与机体生理过程的调节和宿主的防御以及免疫反应,同时在炎症反应中也发挥着重要作用。NO 作为一种血管活性物质,有抑制平滑肌细胞和内皮细胞增殖的作用,在舒张血管、传递神经信息等方面发挥着重要作用;同样作为细胞因子、炎症介质,在危重病的发病机制中具有重要作用。其作用主要表现为损伤与保护的双重作用^[39]。因此张弘和伍小波的研究结果看似矛盾,却也存在一定的合理性。

3.3 红细胞的免疫功能

以往认为,红细胞只参与呼吸功能,没有免疫功能。事实上红细胞中有许多与免疫有关的物质,数目众多,自成体系。1981 年美国生殖免疫学家 Siegel 在前人研究的基础上提出了“红细胞免疫系统”的新概念^[1]。红细胞具有多种重要的免疫功能,

红细胞的免疫功能主要是通过其膜上的 C3b 受体 (CRI, 可称黏附分子) 的介导来实现的,红细胞膜上具有识别 C3b 的补体受体,可以黏附免疫复合物,带至肝、脾网状内皮系统,由吞噬细胞清除,红细胞回到血循环中仍具有黏附功能。因此红细胞是机体清除 CIC 的主要承担者,红细胞的免疫黏附对红细胞的免疫功能起到重要作用。Siegel 计算得出 CIC 与红细胞膜相遇的机会比白细胞大 500~1 000 倍。因此张翠^[24]和胡翠云^[13]对实验性肾炎动物的红细胞免疫功能做了研究,发现模型动物的红细胞 C3b 受体明显降低,红细胞上的循环免疫复合物明显增加,而血清中的红细胞抑制因子显著增加,红细胞免疫促进因子明显降低,认为模型动物的红细胞免疫功能低下或者减退。

3.4 其他

目前对 CGN 相关因素的研究是多方面的,业界已经从多角度研究了 CGN 的发病、发展与治疗方法。内皮素-1 (ET-1) 具有强烈的促血管痉挛和促细胞增殖等作用,可以导致全身性组织损伤^[40]。研究表明肾皮质和尿内 ET-1 水平都与尿蛋白量显著正相关^[41-42]。血栓素 B₂ (TXB₂) 和 6-酮-前列腺素 F_{1a} (6-keto-PGF_{1a}) 分别是 TXA₂ 和 PG₁₂ 在体内的稳定代谢产物。TXA₂ 通过一定的途径影响着肾功能^[43],从而加剧 CGN 患者的肾小球病理变化^[43]。PG₁₂ 具有可拮抗 TXA₂ 的作用,PG₁₂ 合成减少但 TXA₂ 作用增强^[43]。研究结果证实,大鼠 CGN 模型组血内 TXB₂ 升高,6-keto-PGF_{1a} 则明显降低^[9]。TNF- α 诱导内皮细胞释放 IL-1、IL-6 和趋化因子,导致炎性细胞浸润,可促进系膜细胞增生,造成肾小球的直接和间接损伤。CGN 患者血清 TNF- α 水平非常显著地高于正常人,可促使肾炎病情进展^[30,34]。

炎症刺激可使肾小球系膜细胞分泌多种炎症性细胞因子及其他炎症介质,而细胞因子又可通过自分泌和旁分泌作用方式使炎症效应不断放大^[44],多种细胞因子单独或联合,并与内分泌激素、神经递质及某些效应物质等组成重要的网络系统,广泛而精细地调节 CGN 的发生、发展。而这一系统的变化是一个长期的过程,造就了 CGN 特异的病理过程及治疗的缓慢性。

4 CGN 的中医治则

随着对 CGN 的逐渐研究和认识,CGN 的中医治法也随之增加了新的治则。除传统的扶正培本法以外又提出了祛风胜湿法、清热解毒法、活血化痰

法等^[45]。(1)扶正培本法:主要调整脏腑阴阳气血失调,如健脾益气、温补脾肾、滋养肝肾、气血双补、气阴两补等法;(2)祛风胜湿法:祛风胜湿类药物有抗炎及免疫抑制作用,能减轻肾小球病变的程度,加速肾小球的炎症消退,对 CGN 有明显的改善;(3)活血化瘀法:CGN 患者的血液通常处于高凝状态,因此活血化瘀法也被研究和运用,尝试用于治疗 CGN,取得了良好的成果;(4)清热解毒法:由于许多肾炎的发病或加重与感染细菌或病毒有关,抗原-抗体反应所引起的免疫效应也可在肾小球内造成非特异性的炎症,这些都可以认为是中医所说的“热毒”,因此应用清热解毒法治疗慢性肾炎也取得了一定的疗效。

5 实验研究中存在的问题

5.1 模型的稳定性

目前以同/异种蛋白免疫动物造成 CGN 为常见的造模方法,但是这种免疫所造成的肾损伤是否具有可逆性,动物本身是否能够自我代偿恢复,对于这些问题的报道并不多,从文献来看,基本都采用预防给药,边造模边治疗的方法,这可能表示模型存在自我修复的问题。模型的稳定性影响实验结果,如果采用治疗给药的方式,这个问题就尤为明显,即使不用药介入,一段时间后肾损伤也能自行恢复,这种情况下就不能有效评价药物的治疗作用。张健等^[10]在复制系膜增生性肾炎时,检测了血清内 CIC 的水平,模型组 CIC 浓度在造模期间升高,但是在造模结束 2 周后明显降低,无法确定 CIC 浓度的下降是否已经预示模型组的肾损伤发生了明显的自我恢复。因此,对于模型的变化过程进行详细的追踪研究至关重要,却至今无法得出定论。

5.2 BUN、Cr

由于肾脏代偿功能很强,当 CCr 降至正常值的 50% 以下时,血清肌酐和尿素氮才会升高,而检测 CCr 的报道很少,没有该数据的支持,很难客观评价每次模型对肾脏的损伤程度,也很难确定在该模型下 BUN、Cr 是否达到升高的程度。而大量以动物模型进行研究的文献中,都可看到 BUN、Cr 显著升高,有待进一步研究。张红梅等^[46]复制了抗 BSA 系膜增生性肾炎模型检测家兔的 Cr 和 BUN,发现两者均在正常范围内,无显著性差异。王樟连等^[47]建立了阿霉素肾病结合二肾一夹型高血压模型,发现模型组大鼠 BUN、Cr 明显升高,但均在正常值范围。这都说明模型无明显肾功能损害。

5.3 尿量

CGN 的共同表现是水肿、高血压和尿异常改变。在整个疾病的过程中,大多数患者会出现不同程度的水肿,有水肿的患者会出现尿量减少,且水肿程度越重,尿量减少越明显,多数无水肿患者尿量正常,部分患者尿量也可能不发生明显减少。只有很少的文献中关注了动物的尿量变化,结果也不一致。黄黎明等^[22]在模型小鼠中发现动物出现少尿症状,而临床研究发现 CGN 和正常人的尿量并没有显著差异^[48]。上述结果的矛盾可能与模型的程度及病理类型有关,却也说明尿量的变化也许并不是可靠的评价指标。

5.4 免疫抑制与免疫增强

依据文献报道及临床治疗方法,认为 CGN 是由于免疫功能的异常活化引起的。但是综合众多学者的研究成果可以发现,有些研究关注了药物提高机体免疫功能的作用以达到治疗 CGN 的目的,而有些研究则关注了药物抑制机体免疫异常活化的作用从而治疗 CGN。这两种方法存在着一定的矛盾。单纯地提高某些免疫功能,往往会增加炎症效应和前凝血因子的释出,而单纯的抑制免疫功能,却又降低了机体抗外界干扰的能力。现代医学仍未找到解决这个矛盾的关键办法,单纯的免疫抑制或免疫刺激均达不到理想的临床效果。中医药以其独特的辨证论治和中药复方的优势在免疫调节方面显示出其多靶点的综合作用^[46]。只有从修复受损肾脏细胞入手,改善内环境平衡,调节人体免疫平衡,加强人体适应自然生活的能力,才可能治愈慢性肾炎。

6 结语

中医治疗慢性肾炎的研究遵循中医传统理论体系,辨证施治,又同时重视同现代医学诊断技术、病理形态学分型、实验室检测相结合。这就有利于提高临床的疗效,并寻求新的、有效的治疗手段和方法。这种传统医学与现代科学方法的结合将成为今后科研的重点,目前的研究已经深入到细胞、蛋白水平,这将成为近几年的研究热点,并将进一步促进中医理论的客观化,加快中医临床的长足发展。但是还应该看到,稳定而明确的研究模型是解决问题的先决条件,不容忽视,只有利用准确的模型研究正确的药物才能得到正确的结果。

参考文献

- [1] 郭聂涛,何庭宇. 中药调控慢性肾炎红细胞免疫功能的研究概况 [J]. 中医药导报, 2008, 14(6): 131-133.

- [2] 张磊, 陈小娟, 金爱琼. 牛脾提取肽类对大鼠 Masugi 肾炎的治疗作用 [J]. 中药材, 2004, 27(6): 423-425.
- [3] 濮雪华, 邢昌赢, 朱璇, 等. 来氟米特对大鼠 Masugi 肾炎的治疗作用 [J]. 江苏医药, 2008, 34(5): 497-499.
- [4] 孙建男, 石毅, 田庆, 等. 家兔 Masugi 肾炎模型的制备 [J]. 畜牧兽医科技信息, 2004(7): 53.
- [5] 连希艳, 杨玲, 陈清, 等. 牛磺酸对 Masugi 肾炎大鼠血小板活化因子水平的影响 [J]. 中国微循环, 2003, 7(3): 151-153.
- [6] 明章银, 黎七雄. 家兔 Masugi 肾炎模型建立的方法 [J]. 咸宁医学院学报, 2002, 16(1): 39.
- [7] 曾红兵, 常伟, 邵菊芳, 等. 昆明山海棠对实验性肾炎的干预作用及机制 [J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(8): 1036-1039.
- [8] 易岚, 万晨旭, 王钢. 健肾片对膜性肾病大鼠血清 IL-6、TGF- β 1 的影响 [J]. 国医论坛, 2005, 20(2): 21-23.
- [9] 毛俐婵, 赵晓珍, 邵朝弟, 等. 肾炎康袋泡茶治疗大鼠慢性肾炎的实验研究 [J]. 湖北中医学院学报, 2004, 6(3): 11-13.
- [10] 张健, 张树峰, 杨金声, 等. 益肾蠲湿合剂治疗实验性家兔系膜增生性肾炎的研究 [J]. 华北煤炭医学院学报, 2006, 8(3): 292-294.
- [11] 张慧婕. 滋肾益气活血方对实验性慢性肾炎大鼠血小板源性生长因子- β 蛋白的影响 [J]. 吉林中医药, 2009, 29(5): 445-446.
- [12] 刘震, 周树录, 谭建三, 等. 大鼠系膜增殖型肾小球肾炎模型的改进 [J]. 华西医学, 1996, 27(2): 182-184.
- [13] 胡翠云, 戴敏, 陈君君, 等. 黄蜀葵花总黄酮对大鼠湿热型慢性肾炎的作用及其对红细胞免疫黏附功能的影响 [J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(1): 57-61.
- [14] 彭蕴茹, 黄厚才, 王焱. 济生肾气丸治疗大鼠实验性肾炎的试验研究 [J]. 畜牧与兽医, 2003, 35(3): 4-5.
- [15] 张红梅, 陈雪功, 陈乐, 等. 慢肾蛋白停对慢性肾炎湿热证尿表皮生长因子影响的实验研究 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(11): 1579-1580.
- [16] 杨倩春, 杨霓芝, 陈伯钧, 等. 黄芪注射液对慢性肾炎气虚血瘀证大鼠模型的药效学研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21(3): 196-200.
- [17] 杨霓芝, 包崑, 王立新, 等. 通脉口服液对慢性肾炎气虚血瘀证大鼠模型的药效学研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2000, 17(4): 332-336.
- [18] 王愿, 陈东辉, 罗雅琪, 等. 慢性肾小球肾炎大鼠模型及其影响因素的分析 [J]. 中华实用中西医杂志, 2011, 24(1): 1-4.
- [19] 张宾, 孙曙光, 张董喆. 通阳利尿散对 Heymann 肾炎大鼠的药理作用 [J]. 河南中医学院学报, 2008, 23(3): 19.
- [20] 曾勇, 李春雨, 戚太林, 等. 黄芪颗粒对大鼠主动型 Heymann 肾炎的作用 [J]. 中药与临床, 2010, 1(1): 42-44.
- [21] 石鹏. 白芍总苷对大鼠主动型 Heymann 肾炎的作用 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(18): 1661-1663.
- [22] 黄黎明, 梁恒, 邢建宇, 等. 山茱萸提取物对慢性肾炎小鼠的药理作用及蛋白质组学效应的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(10): 1144-1150.
- [23] 王琛, 何立群, 高建东, 等. 消白冲剂对阿霉素肾病大鼠肾组织的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(11): 60-62.
- [24] 张翠, 刘琳. 消红散对实验性肾小球肾炎小鼠红细胞免疫功能作用机制的研究 [J]. 中草药, 2003, 34(10): 74-77.
- [25] 伍小波, 罗先钦, 徐嘉红. 昆明山海棠治疗大鼠肾毒血清型肾炎的实验研究 [J]. 西南农业大学学报, 2006, 28(4): 636-639.
- [26] 马天舒, 任慧君, 葛迎春, 等. 益气化痰汤对大鼠慢性肾炎的实验研究 [J]. 辽宁中医学院学报, 2005, 7(6): 631-632.
- [27] 党焱, 郭星, 马居里. 慢性肾炎的中医实验研究近况 [J]. 陕西中医学院学报, 2002, 25(4): 68-71.
- [28] 洪江淮, 郑京, 王智, 等. 慢性肾炎血瘀证血尿 Col-IV LN 的改变及丹参注射液的作用初探 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(8): 1462-1466.
- [29] 陈克敏. 细胞因子与肾炎 [J]. 国外医学: 免疫学分册, 1992, 25(2): 75-79.
- [30] 谢建平, 冯江超, 张国元, 等. 慢性肾炎与相关细胞因子变化的研究 [J]. 放射免疫学杂志, 2003, 16(6): 348-350.
- [31] 袁伟杰, 郭峰. 细胞因子与肾小球肾炎 [J]. 上海免疫学杂志, 1992, 12(3): 191-192.
- [32] 刘薇娜, 鲍培玉, 蒋全. 慢性肾炎治疗前后血清 IL-2、IL-6、IL-10、IL-18 和 T 淋巴细胞亚群检测意义 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(15): 27-28.
- [33] 孙章松, 沈汉超. 升高的血清 TGF- β 1 反映在慢性肾炎中的免疫抑制 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(9): 808-810.
- [34] 刘健胜. 慢性肾炎患儿治疗前后血清 IL-18、IL-10、TNF- α 和血浆 VEGF 水平的变化 [J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(6): 500-501.
- [35] 时军, 陈芳, 赵清, 等. 慢性肾炎患者血、尿表皮生长因子的检测及意义 [J]. 海南医学, 2006, 17(11): 66-67.
- [36] 丁炜, 李惊子, 王海燕. 转化生长因子 β 与肾小球疾病进展的关系 [J]. 国外医学: 泌尿系统分册, 1997, (6): 34-37.

- [37] 伍小波, 徐嘉红, 罗先钦. 昆明山海棠对慢性肾炎大鼠血清与肾组织自由基及其调节酶的影响 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(3): 105-106.
- [38] 张弘, 刘建华, 查冬青, 等. 慢性肾炎血清 SOD、NO/NOS 和 T 淋巴细胞亚群检测意义 [J]. 中华全科医学, 2008, 6(11): 1145-1146.
- [39] 苗文隆, 赵永泉, 侯亚利, 等. 急性肾功能衰竭家兔 NO 及其合酶的变化 [J]. 河北北方学院学报: 医学版, 2005, 22(1): 1-3.
- [40] 方美善, 杜雪荣, 张赫焱. 川芎嗪治疗慢性肾炎及对血浆内皮素的影响 [J]. 陕西中医, 2007, 28(8): 968-970.
- [41] 颜晓勇, 孙全林, 旷丽. 杏丁注射液治疗慢性肾炎及对患者尿内皮素的影响和意义 [J]. 贵州医药, 2009, 33(5): 404-406.
- [42] 章洁, 王丹, 马恒颢, 等. 肾局部内皮素与蛋白尿关系的实验研究 [J]. 中华肾脏病杂志, 2000, 16(4): 261-262.
- [43] 袁伟杰, 崔若兰, 姜远英, 等. 原位性肾炎大鼠肾皮质前列腺素内过氧衍生物的变化及达唑氧苯、川穹对其影响 [J]. 中华医学杂志, 1993, 73(9): 528-531.
- [44] 王海燕, 刘平, 张鸣和. 肾脏病学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
- [45] 党焱, 郭星, 马居里. 慢性肾炎的中医实验研究近况 [J]. 陕西中医学院学报, 2002, 25(4): 68-71.
- [46] 张红梅, 陈雪功, 王望九, 等. 慢肾蛋白停防治实验性慢性肾炎湿热证及对白细胞 Fc 受体的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(1): 32-35.
- [47] 王樟连, 单建贞, 楼建国. 当归针穴位注射对慢性肾炎高血压大鼠 PRA、Ang II 的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2003, 22(9): 7-10.
- [48] 范兴忠, 李宏, 徐新伟, 等. 氯沙坦对慢性肾小球肾炎患者心房利钠肽和一氧化氮生成的影响 [J]. 临床肾脏病杂志, 2005, 5(1): 15-17.

中草药杂志社 售过刊信息

天津中草药杂志社是经国家新闻出版总署批准于 2009 年 8 月在天津滨海新区注册成立。编辑出版《中草药》、Chinese Herbal Medicines (CHM, 中草药英文版)、《现代药物与临床》、《药物评价研究》。欢迎投稿, 欢迎订阅。

《中草药》杂志合订本: 1974-1975 年、1976 年、1979 年、1988-1993 年 (80 元/年), 1996、1997 年 (110 元/年), 1998 年 (120 元/年), 1999 年 (135 元/年), 2000 年 (180 元/年), 2001-2003 年 (200 元/年), 2004 年 (220 元/年), 2005 年 (260 元/年), 2006-2008 年 (280 元/年), 2009—2010 年 (400 元/年); 2011 年 (550 元/年)。

《中草药》增刊: 1996 年 (50 元), 1997 年 (45 元), 1998 年 (55 元), 1999 年 (70 元), 2000、2001 年 (70 元), 2002-2007 年 (65 元/年), 2008、2009 年 (55 元/年)。凡订阅《中草药》杂志且提供订阅凭证者, 购买增刊 7 折优惠, 款到寄刊。

CHM: 2009-2011 年合订本 (300 元)

《现代药物与临床》合订本: 2009—2011 年 (100 元/年)。

《国外医药·植物药分册》合订本: 1996~2008 年 (80 元/年), 2006~2008 年 (90 元/年)。

《药物评价研究》2009 年单行本, 每册 15.00 元; 2010-2011 年合订本 (100 元/年)。

《中文科技资料目录·中草药》: 1993-2006 年合订本 (全套 2040 元), 2007-2008 年单行本, 每册定价 30.00 元, 全年订价 210.00 元 (6 期+年索引)

天津中草药杂志社

地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号 (300193)

电子信箱: zcy@tiprpress.com

开户银行: 兴业银行天津南开支行

帐号: 44114010010081504

户名: 天津中草药杂志社

电话: (022) 27474913 23006821

传真: (022) 23006821

网址: www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com (在线投稿)