

黄芪建中汤加减对慢性肾炎患者免疫应答的影响

赵晓兰 崔秀珍

(内蒙古自治区医院肾内科,呼和浩特,010020)

摘要 目的:观察黄芪建中汤加减对慢性肾炎的临床疗效及其对患者免疫应答的影响。方法:选取2013年1月至2015年3月内蒙古自治区医院收治慢性肾炎患者80例,随机分为单纯西药组及中西医结合组,每组40例。2组患者均予内科基础治疗,单纯西药组在基础治疗上加用缬沙坦(160 mg/次,1次/d)联合阿托伐他汀(20 mg/次,1次/d),中西医结合组在单纯西药组治疗方案基础上加用黄芪建中汤,1剂/d,200 mL早晚温服。2组均接受为期6个月的治疗,检测并比较2组治疗前后24 h尿蛋白定量(24 h Upro)、尿 β_2 -微球蛋白($U\beta_2$ -MG)、血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿白蛋白排泄率(UAER)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、Th17细胞水平、IL-17水平的变化。结果:2组患者神疲气短、腰酸、浮肿、夜尿频多、纳少、便溏症候积分较治疗前减少($P < 0.05$),总症候积分亦较治疗前降低($P < 0.05$),其中中西医结合组降低得更明显($P < 0.05$);2组治疗后24 h Upro、 $U\beta_2$ -MG、SCr、BUN及UAER水平均低于治疗前($P < 0.05$),且中西医结合组低于单纯西药组。TC、LDL-C、TG治疗后水平低于治疗前($P < 0.05$),而HDL-C水平则高于治疗前($P < 0.05$),其中中西医结合组改善的趋势较单纯西药组明显($P < 0.05$)。2组 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 比值均高于治疗前($P < 0.05$),Th17与IL-17的水平低于治疗前($P < 0.05$),治疗后中西医结合组与单纯西药组差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:黄芪建中汤可有效治疗慢性肾炎,其作用机制可能与改善患者免疫功能有关。

关键词 慢性肾炎;黄芪建中汤;生化指标;免疫应答; $CD4^+$; $CD8^+$;机制

Effects of Modified Huangqi Jianzhong Decoction on the Mechanism of Immune Response in Patients with Chronic Nephritis

Zhao Xiaolan, Cui Xiuzhen

(Department of Nephrology, Inner Mongolia Autonomous Region Hospital, Hohhot 010020, China)

Abstract Objective: To observe the clinical curative effect of Huangqi Jianzhong decoction on chronic nephritis and the impact on the immune response mechanism. **Methods:** A total of 80 cases of chronic nephritis who received and cured in our hospital during January 2013-March 2015 included into the research, were randomly divided into the simple western medicine group (WM group) and Integration of Traditional Chinese and Western Medicine group (ITCWM group), with 40 cases in each group. Two groups of patients were both given the medicine treatment. The WM group had valsartan (160 mg/times, 1 time/day) combined atorvastatin (20 mg/times, 1 times/day) on the basic treatment, and the ITCWM group had Huangqi Jianzhong decoction on the basic therapeutic schedule of WM group, 1 agent / day, 200 mL warm-taken in the morning and evening. Both of the two groups had 6 months for a period of treatment. 24 h urine protein quantitative Upro (24 h Upro), urine beta globulin ($U\beta_2$ -MG), Serum creatinine (SCr), urea nitrogen (BUN), urinary albumin excretion rate (UAER), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL-C), high density lipoprotein (HDL-C), $CD4^+$, $CD8^+$, Th17 cell content, the changes of the IL-17 concentration of the two groups before and after treatment were tested and compared. **Results:** 1) Spiritlessness, soreness of waist, edema, night frequent micturition, eat less, loose stool symptom scores of two groups were less than before treatment ($P < 0.05$), and the total symptom integrals also reduced than before treatment ($P < 0.05$). The ITCWM group reduced more significantly ($P < 0.05$); 2) After treatment, 24 h Upro, $U\beta_2$ -MG, SCr, BUN and UAER levels in the two groups were lower than before treatment ($P < 0.05$), and ITCWM group were lower than the WM group. 3) After treatment, the TC, LDL, TG levels were lower than before treatment ($P < 0.05$), and HDL levels were higher than before treatment ($P < 0.05$). The improving trend of ITCWM group were much obviously than the WM group ($P < 0.05$). 4) $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$ ratio of the two groups were higher than before treatment ($P < 0.05$), and the contents of Th17 and IL-17 were lower than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the differences between ITCWM group and WM group were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huangqi Jianzhong decoction can effectively treat chronic nephritis, and the mechanism may be related to the improvement of the immune function of the patients.

基金项目:内蒙古自治区科技厅面上项目(2013MS1139)

作者简介:赵晓兰(1976.04—),女,大学本科,主治医师,研究方向:中西医结合治疗肾脏疾病,E-mail:3137171056@qq.com

Key Words Chronic nephritis; Huangqi Jianzhong decoction; Biochemical index; Immune response; CD4⁺; CD8⁺; Th17; Mechanism

中图分类号:R289.5;R692 **文献标识码:**A **doi:**10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.033

慢性肾炎即慢性肾小球肾炎(Chronic Glomerulonephritis, CGN),是一类由多种病因导致的免疫介导的炎性反应相关性疾病。虽然 CGN 进展缓慢,但病情迁延、预后差,是导致慢性肾功能衰竭的主要原因,最终导致死亡^[1-3]。目前治疗 CGN 主要以消炎、免疫抑制为主,然而此类药物均对人体健康产生影响,无法从根本上治愈该病。中医药具有安全性高、疗效显著的特点,故此,中医药在治疗 CGN 上的优势则可预见。

根据 CGN 的临床症状,我们认为其属于中医学“水肿”“腰痛”“尿血”“虚劳”等范畴,脾肾阳虚,脾虚不升,肾气不纳,精微下陷,无法藏精则导致蛋白尿,故 CNG 的发生发展与脾肾两脏关系极为密切。黄芪建中汤源自医圣张仲景《金匮要略·血痹虚劳病脉证治》篇,是小建中汤化裁而来,有温中益气,调节气血阴阳之功效^[4]。在长期临床观察中我们发现气血阴阳亏虚是 CNG 主要发病病机,由此我们利用黄芪建中汤加减进行治疗,取得理想效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 3 月我院收治的慢性肾炎患者 80 例,随机分为单纯西药组及中西医结合组。单纯西药组中男 23 例,女 17 例,年龄 32~67 岁,平均年龄(53.54±3.82)岁,病程 1~5 年,平均病程(1.63±0.57)年。中西结合组中男 22 例,女 18 例,年龄 30~68 岁,平均年龄(54.14±3.75)岁,病程 1~4 年,平均病程(1.58±0.49)年。2 组患者在性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理会批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 2013 年葛均波等编著的《内科学》中关于慢性肾炎的诊断标准^[5]。

1.2.2 中医诊断标准 参照中华医学会颁布肾病分会 2006 年颁布《慢性肾小球肾炎诊断、辨证分型及疗效评定》中的诊断标准^[6]。

1.3 纳入标准 1)符合 1.2 诊断标准者;2)18~70 岁者;3)24 h 蛋白尿≤3.0 g,SCr<3.0 mg/dL;4)中医证型属脾肾两虚者;5)对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)经实验室证实狼疮性肾炎、过敏

性紫癜性肾炎、肝炎相关性等病因导致的慢性肾炎者;2)近 3 个月内参与其他研究项目者;3)近半年内使用过糖皮质激素、免疫抑制剂者;4)合并心、脑等重大脏器疾病者;5)不签署知情同意书者;6)处于妊娠或哺乳期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 1)在治疗过程中因故中途退出者;2)随访中自然脱落者;3)治疗过程出现明显不良反应者;4)资料记录不全者;5)治疗过程中肾功能损害加重者。

1.6 治疗方法 2 组患者均接受慢性肾炎基础内科治疗,严格控制饮食结构,给予低盐、低蛋白优质饮食模式,并根据不同患者病情个体化采用控制感染、活性维生素 D 治疗。单纯西药组在上述治疗方案上加用缬沙坦(海南澳美华制药有限公司,国药准字 H20030153),160 mg/次,1 次/d,阿托伐他汀钙(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408),20 mg/次,1 次/d。中西医结合组在单纯西药组治疗方案基础上加用黄芪建中汤(中药由香光药材有限公司提供)黄芪 20 g、桂枝 12 g、白芍 12 g、党参 15 g、茯苓 15 g、泽泻 12 g、陈皮 9 g、山茱萸 9 g、生姜 9 g、炙甘草 6 g、红枣 6 枚。辨证加减:肾阴虚明显者加枸杞 12 g、女贞子 12 g;肾阳虚明显者加淫羊藿 9 g、附子 6 g;脾阳虚明显者加山药 15 g。1 剂/d,200 mL 早晚温服。2 组均接受为期 6 个月的治疗

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候积分 参考《中药新药临床研究指导原则》关于慢性肾炎疗效评定方法,采用积分的方式对哮喘各类症状进行评价,每个症状分 4 级(无、轻、中、重),每级分别对应 0、1、2、3 分。

1.7.2 血脂、肾功能指标及免疫指标观察 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量(24 h Upro)、尿 β₂-微球蛋白(Uβ₂-MG)、血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿白蛋白排泄率(UAER)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、IL-17 进行检测。具体步骤:将检测样本按照说明书进行梯度稀释,抽吸 0.1 mL 加入 ELISA 包被反应板中,设置空白孔、阴性及阳性对照孔、样本复孔,样本添加接受将孔板置于 37℃ 条件下孵育 60 min,后用 0.01 mol/L PBS 进行冲洗 3 次,加入 TMB 底

物,再次将孔板置于 37 ℃ 条件下孵育 30 min,后将孔板放入酶标仪(江苏普昀生物技术有限公司,型号:st-360)中进行吸光值检测以评定样本中各指标。

采用流式细胞检测法对 CD4⁺、CD8⁺、Th17 进行检测。具体步骤:抽取患者空腹肘静脉血 10 mL 置于肝素包备的采血管,加用 Ficoll Hypaque 淋巴细胞分离液离心提取单核细胞,加用荧光素标记的单克隆抗体 20 μL,室温条件下静置 20 min,后用事先配制的 0.01 mol/L PBS 冲洗 3 次,加用 1% 多聚甲醛 0.5 mL,将配制液置于流式细胞仪(德国贝克曼库尔特 CytomicsTM FC 500)进行测定。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示,并 *t* 检验;不符合正态分布的资料予秩和检验,计数资料用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组中医证候积分比较 2 组患者神疲气短、

腰酸、浮肿、夜尿频多、纳少、便溏症候积分较治疗前减少(*P* < 0.05),总证候积分亦较治疗前降低(*P* < 0.05)。见表 1。其中中西医结合组降低得更明显[单纯西药组治疗前(27.01 ± 5.83)分,治疗后(19.98 ± 4.87)分;中西医结合组治疗前(26.89 ± 6.34)分,治疗后(12.23 ± 3.17)分,*P* < 0.05]。

2.2 2 组肾功能比较 2 组治疗后 24 h Upro、Uβ₂-MG、SCr、BUN 及 UAER 水平均低于治疗前(*P* < 0.05),且中西医结合组低于单纯西药组(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 2 组血脂比较 TC、LDL、TG 治疗后水平低于治疗前(*P* < 0.05),而 HDL 水平则高于治疗前(*P* < 0.05),其中中西医结合组改善的趋势较单纯西药组明显(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 2 组免疫功能比较 2 组 CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于治疗前(*P* < 0.05),CD8⁺、Th17 与 IL-17 的水平低于治疗前(*P* < 0.05),治疗后 2 组差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

表 1 2 组中医主要症候单项积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	神疲气短	腰酸	腰膝浮肿酸软	夜尿频多	纳少	便溏
单纯西药组(<i>n</i> = 40)						
治疗前	2.18 ± 0.37	2.38 ± 0.62	2.44 ± 0.26	2.32 ± 0.25	2.29 ± 0.17	2.32 ± 0.24
治疗后	1.24 ± 0.23 *	1.67 ± 0.29 *	1.35 ± 0.31 *	1.46 ± 0.29 *	1.42 ± 0.28 *	1.37 ± 0.34 *
中西医结合组(<i>n</i> = 40)						
治疗前	2.14 ± 0.42	2.35 ± 0.38	2.27 ± 0.45	2.42 ± 0.27	2.38 ± 0.42	2.82 ± 0.16
治疗后	1.12 ± 0.18 *△	1.04 ± 0.11 *△	1.13 ± 0.14 *△	1.01 ± 0.21 *△	1.32 ± 0.09 *△	1.18 ± 0.23 *△

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05;与单纯西药组治疗后比较,△*P* < 0.05

表 2 2 组肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	24 h Upro(g/24 h)	UAER(mg/24 h)	Uβ ₂ -MG(mg/L)	SCr(mmol/L)	BUN(mmol/L)
单纯西药组(<i>n</i> = 40)					
治疗前	2.30 ± 0.22	331.82 ± 65.87	1648.62 ± 187.24	216.04 ± 13.34	15.01 ± 1.86
治疗后	1.52 ± 0.25 *	151.88 ± 29.42 *	1152.30 ± 125.16 *	152.22 ± 9.29 *	11.92 ± 1.25 *
中西医结合组(<i>n</i> = 40)					
治疗前	2.25 ± 0.31	326.23 ± 67.98	1536.61 ± 193.21	228.71 ± 19.19	14.29 ± 2.91
治疗后	1.14 ± 0.21 *△	104.87 ± 37.27 *△	837.50 ± 93.21 *△	102.19 ± 9.63 *△	9.38 ± 0.98 *△

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05;与单纯西药组治疗后比较,△*P* < 0.05

表 3 2 组血脂比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	LDL-C	TG	TC	LDL-C
单纯西药组(<i>n</i> = 40)				
治疗前	1.04 ± 0.29	3.53 ± 0.79	7.29 ± 1.59	3.21 ± 0.48
治疗后	1.76 ± 0.64 *	1.74 ± 0.40 *	4.12 ± 1.01 *	1.88 ± 0.21 *
中西医结合组(<i>n</i> = 40)				
治疗前	1.02 ± 0.32	3.47 ± 0.87	7.32 ± 1.52	3.17 ± 0.56
治疗后	1.32 ± 0.53 *△	1.21 ± 0.54 *△	6.37 ± 1.07 *△	1.34 ± 0.12 *△

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05;与单纯西药组治疗后比较,△*P* < 0.05

表 4 2 组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	Th17 (%)	IL-17 (ng/L)
单纯西药组 (n = 40)					
治疗前	34.31 ± 17.15	33.84 ± 10.87	1.08 ± 0.47	2.31 ± 1.69	52.14 ± 4.66
治疗后	37.62 ± 16.25 *	29.17 ± 13.47 *	1.26 ± 0.54 *	2.01 ± 0.55 *	27.91 ± 8.02 *
中西医结合组 (n = 40)					
治疗前	33.23 ± 18.16	33.23 ± 11.16	1.05 ± 0.59	2.25 ± 1.78	50.83 ± 5.92
治疗后	42.24 ± 20.71 * [△]	24.87 ± 5.41 * [△]	1.48 ± 0.66 * [△]	1.78 ± 0.67 * [△]	16.18 ± 7.98 * [△]

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05;与单纯西药组治疗后比较,[△]*P* < 0.05

3 讨论

慢性肾炎是尿液存在异常(蛋白尿、血尿等)且病情存在缓慢进展的肾小球疾病,血脂代谢异常与肾功能受损具有密切关联,从而导致的尿蛋白是 CGN 于喉部理想的独立危险因素之一,故调节血脂代谢及改善蛋白尿是有效控制慢性肾炎的关键^[7]。本研究 2 组患者均接受常规饮食结构改善、调脂、降压、改善肾功能等处理,结果显示经过一阶段治疗后患者的血脂代谢水平、肾功能等均有一定程度改善,且中西医结合组改善的趋势更为明显,这说明在基础治疗上加用传统中药治疗慢性肾炎具有一定的优势。

慢性肾炎病情发展缓慢,疾病发生过程中正邪双方此消彼长,导致本病病机复杂多样。有中医学者认为先天禀赋不足、饮食失节、病后体虚而耗损正气,尤其伤及肺脾肾三脏,导致机体阴阳失调,而外邪趁机侵袭机体,内外互引而发为本病。多数慢性肾炎患者在发病期间病情反复发作,脏腑虚衰是主要病理基础,其中脾肾亏虚是贯穿本病病机。基于此我们利用黄芪建中汤对慢性肾炎患者进行治疗,取得较为明显的疗效。该方由张仲景创制而成,由黄芪、桂枝、白芍、大枣、生姜、炙甘草、饴糖等若干味中药配伍而成。既往黄芪建中汤多用于气血阴阳俱虚的里急腹痛症。徐大春在其《医学源流论》中明确提出:“方之既成,能使药各全其性,亦能使药各失其性,操纵之法,有大权焉”。认为药物经过一定配伍可在原有功效基础上增强疗效,扩大治疗范围。鉴于此我们针对慢性肾炎脾肾亏虚的病因病机,用黄芪建中汤治疗此病,迎合古代医贤的灵活中药配伍指导临床治疗观点。方中黄芪为君药,有益气固表,升阳举陷之功,桂枝温通经脉,助机体之阳气而散寒,黄芪和桂枝共奏益气温阳、和营固表之疗效。白芍可益气建中,黄芪联合白芍取其补气生血之目的。诸药合用,即可辛甘化阳又可酸甘化阴,阴阳协调,甘温益气升阳,使气血生化有源,营卫自通,诸虚症得除。

免疫功能紊乱导致肾单位异常沉积是目前已知

的慢性肾炎发病的初始因素。这意味着调节免疫功能将是治疗 CNG 的靶向。T 淋巴细胞存在不同亚群,其中 CD4⁺ 行使辅助和诱导功能,CD8⁺ 是抑制和细胞毒功能的主要 T 淋巴细胞亚群,CD4⁺ 与 CD8⁺ 的动态平衡状态是机体维持正常免疫系统的基础。Th17 是近年来新发现的有别于 Th1、Th2 的 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群,通过分泌 IL-17 介导自身免疫及炎症疾病的发病过程^[8],绝大多数慢性肾炎患者表现为免疫抑制及产生炎性反应,故通过介导 Th17,抑制 IL-17 与受体结合,从而抑制炎性反应发展,改善免疫能力^[9]。在本研究发现,加用黄芪建中汤的中西医结合组不论是降低 CD4⁺ 表达,还是抑制 CD8⁺、Th17、IL-17 水平方面均明显优于单纯西药组,这提示黄芪建中汤可能是治疗慢性肾炎一个新转机,其有效治疗的作用机制可能与改善患者免疫功能有关。

参考文献

[1] 冒慧敏,杨丽平,占永立,等. Wnt/β-catenin 信号通路在慢性肾炎中的作用及研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2014,15(11):1033-1034.

[2] 吴家斌,高美珠,魏立新,等. 缬沙坦联合前列地尔对慢性肾小球肾炎肾脏保护性生长因子的影响[J]. 现代诊断与治疗,2014,25(19):4342-4344.

[3] 李雪莲,徐建春. 慢性肾炎患者治疗前后血浆 Leptin 和血清 MMP-2、MMP-9 水平检测的临床意义[J]. 实验与检验医学,2014,32(1):66-68.

[4] 贾睿. 黄芪建中汤加减配合西药治疗慢性肾炎 43 例[J]. 西部中医药,2013,26(6):89-90.

[5] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:474.

[6] 张晓晶,李楠楠,鲍慧清,等. 基于中医传承辅助系统的中医药治疗消渴病的组方规律分析[J]. 成都中医药大学学报,2015,38(4):89-92.

[7] 肖迎春,钱晓惠. 阿托伐他汀联合阿魏酸钠治疗慢性肾小球肾炎[J]. 西部医学,2011,23(2):250-252.

[8] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. Nat Immunol, 2005, 6(11):1133-1141.

[9] 邓银泉,余永谱,吴加庚. 慢性肾炎阴虚和阳虚证与外周血 T 细胞亚群的关系[J]. 中医药学报,1993,22(5):55-56.