

肾炎四味片对慢性肾小球肾炎患者免疫功能及炎症反应指标的影响

谭艳菊¹ 宋羽² 何炳洪²

(1 三峡大学附属仁和医院药械科,宜昌,443001; 2 南方医科大学第三附属医院药学部,广州,510630)

摘要 目的:探讨肾炎四味片对慢性肾小球肾炎(CGN)的临床疗效及对免疫功能和炎症反应指标的影响。方法:选取2015年2月至2017年5月三峡大学附属仁和医院收治的CGN患者116例,按照随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组58例,2组均给予控制血压、限制饮食等常规治疗,对照组给予贝那普利口服,观察组给予肾炎四味片治疗。比较2组临床疗效、治疗前后血清炎症因子水平、24 h尿蛋白定量(24 h pro)及免疫功能变化。结果:治疗后观察组总有效率为93.10%,显著高于对照组的79.31% ($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后2组Lkn-1、TNF- α 、24 h尿蛋白及观察组IL-6和IL-8水平均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与治疗前比较,治疗后观察组CD3⁺、CD4⁺比例及CD4⁺/CD8⁺均明显升高($P < 0.01$),CD8⁺比例明显降低($P < 0.01$),与对照组比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。结论:肾炎四味片可以降低CGN患者血清炎症因子水平及24 h尿蛋白,控制炎症反应进展,改善机体免疫功能,提高临床治疗效果。

关键词 慢性肾小球肾炎;肾炎四味片;疗效;炎症因子;免疫功能

Clinical Efficacy of Nephritis Siwei Tablet on Chronic Glomerulonephritis and Its Influence on Immune Function and Inflammation Indexes

Tan Yanju¹, Song Yu², He Binghong²

(1 Drug and Equipment Section, Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang 443001, China;

2 Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China)

Abstract Objective: To study the clinical efficacy of Nephritis Siwei Tablet on chronic glomerulonephritis (CGN) and its influence on immune function and inflammation indexes. **Methods:** A total of 116 CGN cases in Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University from February 2015 to May 2017 were selected and randomly divided into observation group and control group with 58 cases in each group. The 2 groups were given conventional treatment such as controlling blood pressure, limiting diet and other conventional treatment. The control group was given Benazepril, and the observation group was given Nephritis Siwei Tablet. The 2 groups were continuously treated for 2 months. The clinical efficacy, the levels of serum inflammatory factors, the 24 h urinary protein quantification (24 h pro) and immune function of 2 groups were compared before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 93.10% in the observation group, which was significantly higher than 79.31% in the control group ($P < 0.05$). Compared with the data before treatment, the levels of Lkn-1, TNF- α , 24 h pro in 2 groups and IL-6, IL-8 in observation group after treatment significantly decreased, and the observation group was significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the data before treatment, the ratio of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group significantly increased, and the ratio of CD8⁺ significantly decreased. The difference was statistically significant compared with the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Nephritis Siwei Tablet can reduce the levels of serum inflammatory factors and 24 h pro in CGN patients, control the progress of inflammation, improve the immune function of the body, and enhance the clinical efficacy.

Key Words Chronic glomerulonephritis; Nephritis Siwei Tablet; Efficacy; Inflammation factors; Immune function

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.027

慢性肾小球肾炎(Chronic Glomerulonephritis, CGN)是由多种因素导致的肾小球免疫炎症性疾病,患者主要表现为水肿、蛋白尿及轻度氮质血症等,是常见的慢性肾脏病,病情呈进行性发展,易反复,迁延难愈,若治疗不及时,容易导致不可逆的慢性肾衰

竭,是终末期肾衰竭的常见因素^[1]。因此,CGN的早期治疗尤为重要,细胞毒类药物及糖皮质激素等是西医常用治疗手段,然而长期应用易出现骨髓抑制、股骨头坏死等严重不良反应^[2-3]。中医药治疗CGN具有不良反应小、多靶点、多途径等特点,可以

从不同角度影响疾病进展,改善患者肾功能,提高临床治疗效果^[4]。有研究^[5]显示肾炎四味片对CGN的治疗有一定的临床优势。本研究旨在探讨肾炎四味片对CGN的临床疗效及对患者免疫功能和炎症反应指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年2月至2017年5月在我院接受治疗的CGN患者116例,按照随机数字表法分为观察组及对照组,每组58例。观察组中男31例,女27例;年龄28~67岁,平均年龄(49.7±4.6)岁;病程10个月~9年,平均病程(6.3±1.9)年。对照组中男29例,女29例;年龄25~68岁,平均年龄(50.5±4.3)岁;病程1~10年,平均病程(6.5±1.6)年。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经三峡大学附属仁和医院伦理委员会审核批准[审批号:(2015)伦审第(15)号]。

1.2 诊断标准 中医诊断参照《慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[6]中CGN的诊断标准,西医诊断参照《内科学》^[7]中CGN的诊断标准,并结合相关实验室检查确诊。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;年龄18~80岁者;依从性良好,且可以配合完成相关治疗及检查者;自愿加入本研究并对本研究知情同意者。

1.4 排除标准 合并恶性肿瘤、泌尿系统严重感染、严重肝肾功能及造血功能等异常者;存在电解质紊乱者;对本研究使用药物过敏者;妊娠及哺乳期妇女等。

1.5 脱落与剔除标准 治疗期间擅自更改药物或剂量者;治疗期间因各种原因中断联系或退出者;实验室结果检查不全者;治疗期间因出现明显不良反应需要更改治疗方案者。

1.6 治疗方法 2组患者均给予控制血压、限制饮食、降低尿蛋白等常规治疗,对照组口服盐酸贝那普利片(北京诺华制药有限公司,国药准字H20000292)治疗,10 mg/次,1次/d。观察组口服肾炎四味片(湖北亿雄祥瑞药业有限公司,国药准字Z42021945)治疗,8片/次,3次/d。2组均连续治疗2个月。

1.7 观察指标 分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血,离心分离血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、白细胞诱素-1(Lkn-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子水平。采用流式细胞仪检测2组治疗前后全血T细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺比例,计算CD4⁺/CD8⁺。采用尿液自动分析仪检测2组治疗前后24 h尿蛋白定量(24 h pro)。所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.8 疗效判定标准 依据《慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[5]评估2组临床疗效,痊愈:水肿症状完全消失,24 h尿蛋白<200 mg,尿红细胞连续2个月检查为阴性,尿沉渣计数及肾功能均恢复正常;显效:水肿症状基本消失,24 h尿蛋白减少>50%,尿红细胞计数<3个,尿沉渣计数及肾功能基本接近正常;有效:水肿症状有所改善,24 h尿蛋白减少25%~49%,尿红细胞计数<5个,尿沉渣计数及肾功能有所改善;无效:水肿症状无改善,甚至加重,24 h尿蛋白、尿红细胞计数、尿沉渣计数及肾功能均无变化。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0做数据分析,计量资料以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 治疗后观察组总有效率为93.10%,显著高于对照组的79.31%($P<0.05$)。见表1。

2.2 2组治疗前后炎症因子及24 h尿蛋白水平变化 与治疗前比较,治疗后2组Lkn-1、TNF- α 、24 h尿蛋白及观察组IL-6和IL-8水平均明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表2。

2.3 2组治疗前后免疫功能指标比较 与治疗前比较,治疗后观察组CD3⁺、CD4⁺比例及CD4⁺/CD8⁺均明显升高($P<0.01$),且明显高于对照组($P<0.01$);观察组CD8⁺比例明显降低,且明显低于对照组($P<0.01$)。见表3。

表1 2组临床疗效比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=58$)	6(10.35)	18(31.03)	22(37.93)	12(20.69)	46(79.31)
观察组($n=58$)	12(20.69)	22(37.93)	20(34.48)	4(6.90)	54(93.10)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表2 2组治疗前后炎症因子及24 h尿蛋白水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	Lkn-1 (pmol/L)	TNF- α (pmol/L)	24 h 尿蛋白 (mg)
对照组 (n = 58)					
治疗前	2.44 \pm 0.98	1.67 \pm 0.77	80.22 \pm 6.78	155.39 \pm 11.35	452.22 \pm 20.48
治疗后	2.52 \pm 1.05	1.70 \pm 0.92	68.21 \pm 7.03 **	132.90 \pm 9.98 **	304.39 \pm 18.94 **
观察组 (n = 58)					
治疗前	2.51 \pm 1.03	1.71 \pm 0.95	79.84 \pm 7.31	153.21 \pm 10.84	459.38 \pm 23.25
治疗后	2.11 \pm 1.07 * Δ	1.32 \pm 0.99 * Δ	40.27 \pm 6.72 ** $\Delta\Delta$	98.32 \pm 8.47 ** $\Delta\Delta$	208.44 \pm 17.34 ** $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表3 2组治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组 (n = 58)				
治疗前	49.27 \pm 5.33	32.12 \pm 4.89	25.55 \pm 3.98	1.26 \pm 0.23
治疗后	50.03 \pm 5.19	31.98 \pm 4.23	25.97 \pm 3.37	1.23 \pm 0.25
观察组 (n = 58)				
治疗前	50.12 \pm 5.76	32.09 \pm 4.08	25.21 \pm 3.85	1.27 \pm 0.28
治疗后	61.08 \pm 5.14 ** $\Delta\Delta$	36.04 \pm 4.87 ** $\Delta\Delta$	22.04 \pm 3.94 ** $\Delta\Delta$	1.64 \pm 0.31 ** $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

CGN 具体发病机制尚不完全清楚,但其与细菌、病毒等的感染密切相关,机体被感染后,肾小球中抗原与淋巴细胞结合,引起肾小球局部炎症反应,属于一种自身免疫性炎症反应疾病,因此缓解局部炎症反应、改善患者免疫功能是治疗的重要措施^[8]。CGN 属中医“虚劳”“血尿”“水肿”等范畴,CGN 患者久病多虚,病程绵长,脾胃气虚,固摄不佳,而致血尿。研究^[9-10]显示,采用中西医结合或中医辨证施治的方法可以有效治疗 CGN,提高临床疗效。本研究所用肾炎四味片由黄芪、石韦、细梗胡枝子、黄芩 4 味中药精制而成,黄芪可益卫固表、补气升阳、益气健脾、利水消肿;石韦归肺与膀胱经,上清肺热,下走膀胱,有利尿通淋之功;细梗胡枝子清热止血,黄芩有清热燥湿、凉血解毒之功。全方诸药共用,表里兼治,共奏益气健脾、清热解毒、利水消肿之功。本研究结果显示,治疗后观察组总有效率为 93.10%,显著高于对照组的 79.31%,且观察组 24 h 尿蛋白显著低于对照组,提示肾炎四味片可以明显降低 CGN 患者 24 h 尿蛋白,提高临床治疗效果。

研究^[11-12]表明,CGN 的发生与免疫失衡密切相关,细胞免疫缺陷及免疫复合物诱使外周血单核细胞及肾小球系膜细胞等释放 IL-6、IL-8 等炎症细胞因子,促使肾小球系膜细胞增殖及肾小球硬化,加重炎症反应。Lkn-1 可激活启动炎症反应的关键细胞—单核巨噬细胞;研究^[13]显示,炎症反应患者体内 Lkn-1 水平明显高于正常人群。TNF- α 既可介导炎症反应,又可参与生殖系统免疫调节,其水平异常

升高,可引发肾脏相关疾病,患者临床表现为水肿和蛋白尿^[14-15]。肾炎四味片中黄芪有效成分黄芪多糖可以影响炎症反应发生的多个环节,调节机体抗炎/促炎因子的平衡,对多种炎症疾病均有一定的干预作用^[16]。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后 2 组血清 Lkn-1、TNF- α 及观察组 IL-6 和 IL-8 水平均明显降低,且观察组显著低于对照组,提示肾炎四味片可更明显地降低 CGN 患者血清炎症因子水平,控制炎症反应进展。细胞免疫系统中,CD3⁺ 是 T 淋巴细胞总值,CD4⁺ 是辅助型 T 细胞,CD8⁺ 则具有毒杀和抑制作用,研究^[17-18]证实 CGN 的发生与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 的失衡有关,患者细胞免疫功能低下,活化受限,具体表现为 CD3⁺、CD4⁺ 比例及 CD4⁺/CD8⁺ 降低,CD8⁺ 比例升高。肾炎四味片有利尿消肿之功,且现代药理学研究^[19]表明,黄芪具有较强的免疫增强作用,石韦可增强机体吞噬细胞的能力。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺ 比例及 CD4⁺/CD8⁺ 均明显升高,CD8⁺ 比例明显降低,且与对照组比较,差异均有统计学意义,提示肾炎四味片可以明显改善 CGN 患者免疫功能,使机体免疫系统趋于平衡稳定。

综上所述,肾炎四味片可以降低 CGN 患者血清炎症因子水平及 24 h 尿蛋白,控制炎症反应进展,改善患者免疫功能,提高临床治疗效果。

参考文献

- [1] 韩家强,王金萍,王琳. 低蛋白饮食疗法对慢性肾小球肾炎导致的慢性肾衰竭患者肾功能进展的延缓效果[J]. 临床军医杂志, 2011, 39(1): 33-34.

- [2] 罗显文. 来氟米特联合糖皮质激素治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效观察[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 3(3): 98-99.
- [3] 向闻名. 来氟米特联合糖皮质激素治疗慢性肾小球肾炎 40 例疗效及安全性评价[J]. 中国药业, 2015, 24(22): 92-93.
- [4] 丁劲. 中西医结合治疗慢性肾炎蛋白尿 32 例[J]. 世界中医药, 2011, 6(2): 173-173.
- [5] 任志龙, 张璐, 刘杰, 等. 贝那普利联合肾炎四味片对慢性肾小球肾炎患者临床疗效的影响及机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(31): 6065-6068.
- [6] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(6): 8-9.
- [7] 陈灏珠. 《内科学》[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 726.
- [8] 丁世永, 郑平东, 何立群, 等. 小柴胡汤改善慢性肾小球肾炎患者炎症及减轻蛋白尿的作用研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1): 21-26.
- [9] 王玮, 张淑珍, 杜鹃, 等. 肾炎康复片联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 中国医药, 2014, 9(5): 707-709.
- [10] 张新. 中西医结合治疗慢性肾小球肾炎临床研究[J]. 中医学报, 2014, 29(9): 272-274.
- [11] 陈建祥, 徐宏, 张敏. 肾炎四味片对慢性肾小球肾炎血清 IL-2、IL-6 和 T 淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(1): 129-131.
- [12] Kamyshova E S, Shvetsov M Y, Kutyrina I M, et al. Clinical value of TNF, IL-6, and IL-10 gene polymorphic markers in chronic glomerulonephritis[J]. Terapevticheski Arkhiv, 2016, 88(6): 45-45.
- [13] 刘中柱, 孔祥静, 刘艳妹. 黄葵胶囊对慢性肾小球肾炎患者血清 Lkn-1 和 TNF- α 水平影响的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(1): 78-79.
- [14] Tsuruoka S, Kai H, Usui J, et al. Effects of irbesartan on inflammatory cytokine concentrations in patients with chronic glomerulonephritis[J]. Internal Medicine, 2013, 52(3): 303-308.
- [15] 李伟, 韩达妮, 李娇艳, 等. 黄葵胶囊联合氯沙坦对慢性肾炎湿热证患者 CRP 及 TNF- α 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(10): 907-908.
- [16] 黄家林, 张勇. 黄芪多糖抗炎免疫作用机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(11): 1374-1376.
- [17] 陈娜. 肾复康胶囊联合免疫抑制剂治疗慢性肾小球肾炎 40 例[J]. 中国药业, 2012, 21(10): 79-80.
- [18] 雷亚锋, 韩容奇, 武俊. 肾炎清片对慢性肾小球肾炎患者免疫功能的影响[J]. 中国药业, 2013, 22(20): 36-37.
- [19] 贾永芳, 李莉, 张彤, 等. 石韦对小鼠免疫功能及异基因皮片移植排斥的抑制作用[J]. 四川动物, 2011, 30(2): 261-264.

(2018-09-17 收稿 责任编辑: 芮莉莉)

(上接第 3061 页)

- [2] Hirsch W, Nee J, Ballou S, et al. Emergency Department Burden of Gastroparesis in the United States, 2006 to 2013[J]. J Clin Gastroenterol. 2017, 5(7): 78-85.
- [3] Malik Z, Kataria R, Modayil R, et al. Gastric Per Oral Endoscopic Myotomy (G-POEM) for the Treatment of Refractory Gastroparesis: Early Experience[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(9): 2405-2412.
- [4] Calles-Escandón J, Koch KL, Hasler WL, et al. Glucose sensor-augmented continuous subcutaneous insulin infusion in patients with diabetic gastroparesis: An open-label pilot prospective study[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0194759.
- [5] Gong Y, Zhu Y, Zhu B, et al. LncRNA MALAT1 is up-regulated in diabetic gastroparesis and involved in high-glucose-induced cellular processes in human gastric smooth muscle cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496(2): 401-406.
- [6] Kumar M, Chapman A, Javed S, et al. The Investigation and Treatment of Diabetic Gastroparesis[J]. Clin Ther, 2018, 40(6): 850-861.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 18.
- [9] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(1): 5.
- [10] 钟熊, 王梦月, 彭颖, 等. 白术、茯苓多糖的体外胃肠道代谢研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 132-135.
- [11] 蔡雪茹. 中药治疗糖尿病胃轻瘫用药规律探讨及临床思考[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [12] 张远荣. 加味附子理中汤治疗糖尿病胃轻瘫的临床观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [13] 方焯, 李娟, 姜辉. 依帕司他对 2 型糖尿病血清胃泌素和胃动力的影响以及胃轻瘫的治疗作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(1): 12-14.
- [14] 徐菁菁, 曹忠耀, 范志勇, 等. 高血糖与糖尿病胃轻瘫发生机制的研究现状[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(5): 338-341.
- [15] 邹卓成. 电针治疗糖尿病胃轻瘫的疗效及胃动力作用研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [16] 贺凤娥. 电针足三里等穴对 DGP 模型大鼠胃肠激素及超微结构的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [17] 王立业. 活血化痰通络方对糖尿病胃轻瘫大鼠模型胃动素、胃泌素指标的影响研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(22): 2188-2191.
- [18] 钟毅, 赵志明, 陆英杰, 等. 胃肠舒对糖尿病胃轻瘫大鼠血液流变学和胃组织微血管的影响[J]. 江西中医学院学报, 2008, 20(3): 75-79.
- [19] 冯日露, 麻静. 糖尿病胃轻瘫的发病机制、诊断和治疗研究进展[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2016, 36(5): 761-766.

(2018-06-29 收稿 责任编辑: 王明)