

黄芪注射液联合他克莫司对原发性肾病综合征患者血液黏稠状态、免疫功能及炎症因子的影响

胡 勇¹, 付荣国², 吕治安²

1. 西安济仁医院 肾内科, 陕西 西安 710300

2. 西安交通大学第二附属医院 肾内科, 陕西 西安 710004

摘要: **目的** 研究黄芪注射液联合他克莫司对原发性肾病综合征患者的治疗效果及对血液黏稠状态的影响。**方法** 选择2015年1月—2017年10月在西安济仁医院诊治的59例原发性肾病综合征患者, 随机分为对照组30例和观察组29例。对照组口服他克莫司胶囊治疗, 初始剂量为每天0.1 mg/kg, 每天2次, 与早餐和晚餐前1 h口服, 连续给药6个月; 观察组联合静脉滴注黄芪注射液治疗, 把40 mL的黄芪注射液溶于250 mL的10%葡萄糖溶液中进行静脉滴注, 每天给药1次。两组均连续治疗6个月。比较两组的临床治疗效果、血黏稠度和血小板聚集率, 比较两组治疗前后的CD4⁺、CD3⁺、CD8⁺以及CD4⁺/CD8⁺等细胞免疫功能指标和血清白介素-6、肿瘤坏死因子- α 以及白介素-23水平。**结果** 观察组的有效率72.41%明显高于对照组43.33%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组的血小板聚集率和血黏稠度均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后的CD4⁺、CD3⁺以及CD4⁺/CD8⁺均升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后的白介素-6、肿瘤坏死因子- α 以及白介素-23水平均降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 黄芪注射液与他克莫司联合使用可以显著提高原发性肾病综合征患者的治疗效果, 降低血液高黏状态, 控制炎症反应, 增强免疫功能, 值得应用推广。

关键词: 黄芪注射液; 他克莫司; 原发性肾病综合征; 血液黏稠状态

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2018) 11-2078-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.029

Effect of astragalus injection combined with tacrolimus on blood viscosity, immune function and inflammatory factors in patients with primary nephrotic syndrome

HU Yong¹, FU Rongguo², LV Zhian²

1. Nephrology Department, Xi'an Jiren Hospital, Xi'an 710300, China

2. Nephrology Department, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of astragalus injection combined with tacrolimus on blood viscosity in patients with primary nephrotic syndrome. **Methods** Fifty-nine patients with primary nephrotic syndrome who were treated in our hospital from January 2015 to October 2017 were randomly divided into 30 control groups and 29 observation groups. The control group was treated with Tacrolimus Capsules, and the observation group was treated with intravenous drip of Astragalus injection. The clinical effects of the two groups were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the observation group was 72.41%, which was significantly higher than the control group of 43.33% ($P < 0.05$); the platelet aggregation rate and blood viscosity of the two groups were significantly decreased, and the decrease in the observation group was more obvious ($P < 0.05$); CD4⁺, CD3⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in two groups were significantly increased, and the observation group was more obvious ($P < 0.05$); the levels of interleukin -6, tumor necrosis factor alpha and interleukin -23 in the two groups were significantly decreased, and the observation group was more obvious ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Astragalus injection and tacrolimus can significantly improve the therapeutic effect of primary nephrotic syndrome, reduce the blood viscosity, control inflammatory reaction and enhance the immune function,

收稿日期: 2018-04-17

第一作者: 胡 勇(1972—),男,主治医师,研究方向为肾脏血液透析。E-mail: huyong_1972@papmedline.cn

which is worthy of application.

Key words: Astragalus injection; Tacrolimus; Primary nephrotic syndrome; Blood viscosity

原发性肾病综合征作为临床肾内科较为常见的一种肾脏疾病,其发生主要是由于肾小球滤过膜的通透性大大增加,使得大量血浆蛋白丢失而导致,临床表现主要包括低蛋白血症、蛋白尿、全身性浮肿以及高胆固醇血症等^[1-2]。患者在发病的过程中会出现不同程度的免疫功能异常和血液高黏状态,极易出现血栓和栓塞性疾病,使肾脏损害程度加重^[3]。目前由于临床上关于原发性肾病综合征具体的发病机制尚未确定,暂无明确有效的治疗方法。黄芪注射液是从豆科植物黄芪的干燥根中进行提取而得,成分主要为黄芪皂苷,具有扶正祛邪、益气养元以及健脾利湿的功效。本研究将黄芪注射液与他克莫司联合使用,并探讨了二者联用对原发性肾病综合征患者血液黏稠状态、炎症因子以及免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月—2017年10月西安济仁医院诊治的59例原发性肾病综合征患者,均符合相关的诊断标准^[4],均签署知情同意书,排除肾功能衰竭患者、合并恶性肿瘤患者、患有系统性红斑狼疮性肾病以及糖尿病肾病患者、合并心、肺、肝等较为严重的器质性疾病患者,随机分为两组。观察组29例,男16例,女13例;年龄32~69岁,平均 (49.73 ± 10.24) 岁;病程6个月~10年,平均 (4.35 ± 1.18) 年;其中,肾炎性肾病3例,单纯性肾病19例,系膜增生性肾小球肾炎2例,膜性肾病3例,其他2例。对照组30例,男16例,女14例;年龄33~70岁,平均 (50.12 ± 11.37) 岁;病程6个月~11年,平均 (4.53 ± 1.24) 年;其中,肾炎性肾病2例,单纯性肾病20例,系膜增生性肾小球肾炎4例,膜性肾病3例,其他1例。统计学对比上述资料,两组具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组给予他克莫司胶囊(国药准字J20110002,安斯泰来制药(中国)有限公司,规格5 mg,生产批号:A610205、A601405)治疗,口服,初始剂量为每天0.1 mg/kg,每天2次,与早餐和晚餐前1 h口服,连续给药6个月,每月对他克莫司的血药浓度进行1次监测,如果他克莫司的血液浓度偏低时则增加服药剂量,最高剂量为每天0.15 mg/kg。观察组联合静脉滴注黄芪注射液(国药准字

Z31020083,上海福达制药有限公司,规格为每支装5 mL,生产批号:140816、160522)治疗,给药方法:把40 mL的黄芪注射液溶于250 mL的10%葡萄糖溶液中进行静脉滴注,每天给药1次。两组均连续治疗6个月。

1.3 观察指标

临床疗效评价标准^[4]:治愈为经过6个月的治疗后,患者的肾功能恢复正常,症状体征全部消失,尿常规蛋白检测结果为阴性;有效为经过6个月的治疗后,患者的肾功能以及血清白蛋白水平均出现一定程度的改善,症状体征有所缓解;无效为经过6个月的治疗后,患者的肾功能无改善或发生恶化,症状体征无好转。

总有效率=(治愈+有效)/本组例数

采用Hitachi7600型全自动生化仪经比浊法对血黏稠度和血小板聚集率进行检测。采用美国BDFACSCalibur流式细胞仪检测两组治疗前后的CD4⁺、CD3⁺、CD8⁺以及CD4⁺/CD8⁺等细胞免疫功能指标。分别在治疗前和治疗后,于清晨采集5 mL静脉血,使用ELISA双抗体夹心法测定血清白介素-6、肿瘤坏死因子- α 以及白介素-23水平,试剂盒均购自上海基免科技有限公司。

1.4 统计学分析

采用SPSS15.00软件,计量资料、计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 、%表示,经 t 检验、 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组疗效对比

观察组的有效率72.41%,明显高于对照组43.33%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组疗效对比

Table 1 Comparison on efficacy between two groups					
组别	n/例	治愈/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	30	4	9	17	43.33
观察	29	8	13	8	72.41*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组血液流变学变化对比

治疗前两组的血小板聚集率和血黏稠度无统计学差异;治疗后两组的血小板聚集率和血黏稠度均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意

义($P<0.05$);且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组治疗前后的细胞免疫功能对比

两组治疗前的 $CD4^+$ 、 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 以及 $CD4^+/CD8^+$ 无统计学差异。两组治疗后的 $CD4^+$ 、 $CD3^+$ 以及 $CD4^+/CD8^+$ 均升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组治疗前后血清炎症因子水平比较

两组治疗前的白介素-6、肿瘤坏死因子- α 以及白介素-23水平无统计学差异;两组治疗后的白介素-6、肿瘤坏死因子- α 以及白介素-23水平均降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

3 讨论

原发性肾病综合征是一种临床症状主要表现为低蛋白血症、大量蛋白尿、高胆固醇血症以及浮肿的肾小球疾病。其发病机制可能与代谢紊乱、大

量蛋白尿、免疫紊乱、细胞免疫功能紊乱以及高脂血症等因素紧密相关^[5-8]。因而改善血液高凝状态、保护受损血管内皮和改善免疫功能是保护肾功能、延缓以及逆转原发性肾病综合征发生发展的关键。临床对于原发性肾病综合征主要采取细胞毒药物抑制剂联合糖皮质激素类药物进行治疗,同时辅以降脂及抗凝等对症治疗,但其往往具有治疗效果不佳以及毒副作用大等缺点^[9-11]。祖国传统医学把原发性肾病综合征归属于“消渴症”的范畴,并认为其发病机制主要与瘀血阻滞以及气阴两虚相关,临床治疗应以益气养阴和活血化瘀通络为治疗原则^[12]。

黄芪注射液包含有黄芪多糖、黄芪皂苷、微量元素硒以及氨基酸等多种有效成分,具有益气健脾、补气升阳、利水消肿之功效。黄芪可以通过改善患者的肾小管功能、肾小球滤过屏障异常、肾脏的血流动力学,从而减少蛋白尿,对残余的肾功能进行保护,延缓病情的进一步发展;且黄芪所富含的微量元素硒对肾小球基底膜的机械屏障以及电荷屏障可以发挥保护功能。本研究结果表明,黄芪

表2 两组血液流变学变化对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on hemorheological changes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血小板聚集率/($\times 10^{-2}$)		血黏稠度/(mPa·s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	69.31 $\pm$ 10.24	60.38 $\pm$ 10.21*	5.74 $\pm$ 0.62	4.98 $\pm$ 0.31*
观察	29	68.57 $\pm$ 11.69	51.45 $\pm$ 9.38**	5.67 $\pm$ 0.59	4.02 $\pm$ 0.24**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组治疗前后的细胞免疫功能对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on cellular immune function before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	$CD4^+/\%$		$CD3^+/\%$		$CD8^+/\%$		$CD4^+/CD8^+$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	28.45 $\pm$ 5.13	33.27 $\pm$ 5.42*	29.74 $\pm$ 6.21	36.39 $\pm$ 6.20*	25.24 $\pm$ 4.13	26.44 $\pm$ 4.65	1.11 $\pm$ 1.35	1.25 $\pm$ 1.39*
观察	29	29.38 $\pm$ 5.72	42.33 $\pm$ 6.27**	29.68 $\pm$ 6.47	41.31 $\pm$ 7.89**	25.51 $\pm$ 4.07	24.29 $\pm$ 4.87	1.12 $\pm$ 1.26	1.56 $\pm$ 1.45**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of inflammatory factors before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	白介素-6/(ng·mL ⁻¹)		白介素-23/(pg·mL ⁻¹)		肿瘤坏死因子- α /(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	90.41 $\pm$ 6.28	58.34 $\pm$ 5.65*	130.55 $\pm$ 15.38	76.64 $\pm$ 9.32*	153.47 $\pm$ 17.51	86.39 $\pm$ 8.26*
观察	29	90.73 $\pm$ 7.39	32.42 $\pm$ 4.29**	130.34 $\pm$ 16.27	42.75 $\pm$ 8.43**	153.28 $\pm$ 18.53	48.51 $\pm$ 6.69**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

注射液与他克莫司联合使用具有明显的协同作用,对原发性肾病综合征患者的治疗效果明显优于单独使用他克莫司。治疗后两组的血小板聚集率和血黏稠度均明显降低,且观察组更为明显($P < 0.05$);表明黄芪注射液联合他克莫司联合可以显著降低原发性肾病综合征患者的血液高黏状态。分析其原因为,黄芪可以对血小板磷酸二酯酶的活性进行抑制,使血小板内环磷酸腺苷水平升高;并且对花生四烯酸的代谢进行有效的调节,使红细胞的变形能力显著增强,6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 水平升高,血栓素 B_2 水平降低。

有研究发现,机体免疫功能发生紊乱或出现异常常常是导致肾脏疾病的基础^[13]。细胞免疫作为免疫应激中极具代表性的指标, $CD4^+$ 、 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 以及 $CD4^+/CD8^+$ 是细胞免疫中的重要指标。T淋巴细胞作为参与免疫应答的核心免疫细胞,可反映机体的抗病状态和免疫功能。本研究结果发现,两组治疗后的 $CD4^+$ 、 $CD3^+$ 以及 $CD4^+/CD8^+$ 均明显升高($P < 0.05$),且观察组更为明显($P < 0.05$);表明黄芪注射液联合他克莫司联合可以显著增强原发性肾病综合征患者的免疫功能。分析其原因为,黄芪注射液可以通过增强单核-巨噬细胞吞噬功能,抑制循环免疫复合物于肾小球系膜区发生沉积,从而对原发性肾病综合征患者的机体免疫功能进行调节。有研究发现,原发性肾病综合征的发生与炎症反应紧密相关,其中炎症因子白介素-6、肿瘤坏死因子- α 以及白介素-23与原发性肾病综合征的发生、发展具有直接的联系^[14]。两组治疗后的白介素-6、肿瘤坏死因子- α 以及白介素-23水平均明显降低($P < 0.05$),且观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。表明黄芪注射液与他克莫司联合使用不仅可以使机体免疫功能得到明显的增强,还能有效调控患者机体内促炎反应与抗炎反应之间的平衡,控制炎症反应。

综上所述,黄芪注射液与他克莫司联合使用可以显著提高原发性肾病综合征患者的治疗效果,降低血液高黏状态,控制炎症反应,增强免疫功能,值得应用推广。

参考文献

- [1] Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, et al. Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J - RBR) [J]. Clin Experim Nephrol, 2015, 19(3): 496-505.
- [2] 孙丽霞, 徐国民. 异甘草酸镁治疗难治性肾病综合征患者药物所致肝损伤的临床疗效 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(5): 835-838.
- [3] Wang Y U, Jimei B U, Zhang Q, et al. Expression pattern of aquaporins in patients with primary nephrotic syndrome with edema [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(4): 5625-5632.
- [4] 中华中医药学会肾病分会. 原发性肾病综合征的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(10): 51-52.
- [5] Liang Y, Chen Y, Chen Y, et al. Role of the glucocorticoid receptor in the recurrence of primary nephrotic syndrome [J]. Exp Therap Med, 2015, 10(4): 556.
- [6] 吴晓蓓, 郭嘉隆, 刘波, 等. 60例成人原发性肾病综合征患者血脂异常的对比分析 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(4): 671-672.
- [7] 温文斌, 赵银娥, 马艳梅, 等. 成年原发性肾病综合征特发性膜性肾病患者病理分期及临床相关性 [J]. 中国医师进修杂志, 2015, 38(5): 363-365.
- [8] Zhang R, Wang Y, Chen F, et al. Noninvasive evaluation of renal oxygenation in primary nephrotic syndrome with blood oxygen level dependent magnetic resonance imaging: Initial experience [J]. J Int Med Res, 2015, 43(3): 356-363.
- [9] Prasad R, Hadjidemetriou I, Maharaj A, et al. Sphingosine-1-phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. J Clin Invest, 2017, 127(3): 942.
- [10] 王俊, 邓旭, 徐梅昌. 原发性肾病综合征激素治疗前后证候演变规律的研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(9): 669-676.
- [11] 胡琳弘, 汪成琼, 肖政, 等. 雷公藤多苷联合泼尼松治疗成人原发性肾病综合征的有效性及安全性评价 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(1): 50-53.
- [12] 雷根平. 原发性肾病综合征膜性肾病中医病机及治法探讨 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(5): 443-445.
- [13] 周福德. 原发性肾病综合征的免疫抑制治疗进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(1): 5-8.
- [14] 李宇红, 邵晓珊, 江超, 等. 原发性肾病综合征患儿肾组织中IL-17、IL-6/TGF- β 1表达水平与临床病理分析 [J]. 贵州医药, 2015, 39(1): 65-67.