

温肾汤联合他克莫司对肾病综合征患者 T 淋巴细胞亚群及血清细胞因子水平的影响*

马秀琴, 王纪兰, 任静静, 刘家昌

(山东省日照市中医医院风湿肾内科, 山东 日照 276800)

摘要: **目的** 观察温肾汤联合他克莫司对肾病综合征患者 T 淋巴细胞亚群及血清细胞因子水平的影响。**方法** 选择脾肾阳虚型肾病综合征患者 82 例, 随机分为观察组 42 例、对照组 40 例, 在常规治疗基础上对照组给予他克莫司治疗, 观察组在对照组基础上联合使用温肾汤治疗。比较 2 组肾功能、T 淋巴细胞亚群、血清细胞因子变化以及治疗后复发情况。**结果** 2 组患者治疗后血肌酐、尿素氮、血清 IL-4、TNF- α 水平均降低 ($P < 0.05$), CD4⁺以及 CD4⁺/CD8⁺水平明显升高 ($P < 0.05$); 治疗后观察组患者各指标变化更为明显 ($P < 0.05$)。治疗后观察组复发率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 温肾汤联合他克莫司能有效改善肾病综合征患者肾功能和免疫功能, 并降低血清细胞炎性因子水平, 降低患者治疗后复发率。

关键词: 温肾汤; 他克莫司; 肾病综合征; T 淋巴细胞亚群; 血清细胞因子

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)04-0063-03

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.04.015

肾病综合征是临床常见疾病之一, 是多种疾病多引起的肾小球损伤的一系列临床症候群, 主要临床表现包括大量蛋白尿、低蛋白症、高脂血症以及水肿, 临床治疗较为棘手, 治疗后复发率较高^[1-2]。西医主要采取糖皮质激素以及细胞毒性类药物治疗, 临床疗效不理想且不良反应大^[3-4]。中医学在肾病综合征临床治疗方面具有较好的临床效果^[5]。笔者应用温肾汤联合他克莫司治疗肾病综合征患者, 疗效肯定, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2016 年 5 月-2017 年 9 月我院收治的肾病综合征患者 82 例, 入组患者均符合肾小球疾病临床分型意见 (中华医学会肾脏病学学术委员会) 相关诊断标准^[6], 且中医证型属于脾肾阳虚型, 证见: 畏寒肢冷, 面浮肢肿, 腰酸膝软, 脘闷纳呆, 神疲乏力, 小便清长, 大便秘结, 苔腻或有齿痕, 舌淡或胖, 脉细弱或细滑。按照随机数字表法将患者随机分为观察组和对照组。其中, 观察组 42 例, 男 25 例, 女 17 例; 年龄 21~68 岁, 平均年龄 (42.18 ± 8.26) 岁; 病程 0.5~

6 年, 平均病程 (3.26 ± 0.84) 年。对照组 40 例, 男 27 例, 女 13 例; 年龄 20~69 岁, 平均年龄 (41.95 ± 7.52) 岁; 病程 0.5~7 年, 平均病程 (3.10 ± 0.79) 年。2 组临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 **纳入标准:** ①为原发性肾病综合征; ②符合中医脾肾阳虚型诊断标准; ③年龄 ≥ 18 岁; ④患者自愿签署知情同意书。**排除标准:** ①合并精神疾病、过敏体质、心肝肾等严重脏器功能异常患者; ②妊娠期及哺乳期妇女。

1.3 治疗方法 2 组患者均给予常规对症治疗, 未使用激素及其他免疫抑制剂治疗, 对照组在此基础上给予他克莫司缓释胶囊 (安斯泰来制药 (中国) 有限公司, J20110002, 规格: 5 mg), 0.5 mg/(kg·d), 每日分 2 次服用, 治疗 8 周为 1 个疗程, 完成 1 个疗程的治疗。观察组在对照组基础上给予我院自拟温肾汤治疗, 组方: 黄芪 30 g, 牛膝 30 g, 淫羊藿 30 g, 薏苡仁 30 g, 山萸肉 20 g, 山药 20 g, 茯苓 15 g, 白术 15 g, 泽泻 15 g, 制附子 9 g, 干姜 9 g, 地龙 9 g, 炙甘草 6 g。水煎服, 每日 1 剂, 治疗 2 周为 1 个疗程, 完成 4 个疗程的治疗。

收稿日期: 2018-07-03

* 基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目 (2017-440)

第一作者简介: 马秀琴 (1971-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 肾病、风湿病的中医药治疗。

1.4 观察指标 ①抽取 2 组患者清晨空腹静脉血 6mL,离心后分离血清,置于-80℃冰箱内保存待测。比较 2 组患者肾功能指标(血尿素氮、血肌酐)变化情况,血尿素氮检测使用尿素酶速率法,血肌酐检测采用酶动力学测定。②分别于治疗前后采用流式细胞技术检测两组患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化情况,包括 CD4⁺、CD8⁺细胞水平,并计算 CD4⁺/CD8⁺值。③分别于治疗前后检测 2 组患者血清白介素-4(IL-4)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平变化,IL-4 及 TNF- α 检测采用酶联免疫吸附法(ELISA),操作严格按照试剂盒使用说明书进行。④治疗完成后 2 组患者随访 6 个月,比较 2 组治疗后复发情况。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能指标变化 治疗后 2 组患者肾功能指标明显改善($P<0.05$),且观察组患者改善情况更为明显($P<0.05$),见表 1。

2.2 T 淋巴细胞亚群变化 治疗后 2 组患者 CD4⁺以及 CD4⁺/CD8⁺水平较治疗前显著升高($P<0.05$),且观察组改善情况更明显($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清细胞因子变化 2 组患者治疗后血清 IL-4、TNF- α 水平较治疗前明显降低($P<0.05$),且治疗后观察组血清细胞因子水平降低更为明显($P<0.05$),见表 3。

2.4 复发情况 2 组治疗完成后随访 6 个月,观察组患者治疗后复发 4 例,治疗后复发率为 9.52%,对照组患者治疗后复发 11 例,治疗后复发率为 27.50%,观察组治疗后复发率低于对照组($P<0.05$)。

表 1 2 组治疗前后肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	血肌酐/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		尿素氮/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	92.73 $\pm$ 8.41	70.31 $\pm$ 5.48 ^{*#}	8.36 $\pm$ 1.74	6.17 $\pm$ 1.25 ^{*#}
对照组	40	93.16 $\pm$ 7.95	85.63 $\pm$ 6.93 [*]	8.41 $\pm$ 1.88	7.36 $\pm$ 1.34 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与治疗后对照组比较,[#] $P<0.05$

表 2 2 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	24.75 $\pm$ 3.48	34.28 $\pm$ 4.27 ^{*#}	31.74 $\pm$ 5.20	30.95 $\pm$ 5.48	0.81 $\pm$ 0.15	1.07 $\pm$ 0.18 ^{*#}
对照组	40	25.10 $\pm$ 3.54	30.17 $\pm$ 3.98 [*]	32.07 $\pm$ 5.01	31.21 $\pm$ 6.03	0.79 $\pm$ 0.17	0.98 $\pm$ 0.13 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与治疗后对照组比较,[#] $P<0.05$

表 3 2 组治疗前后血清细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-4/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)		TNF- α /($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	138.75 $\pm$ 11.94	84.75 $\pm$ 9.84 ^{*#}	196.73 $\pm$ 25.49	89.63 $\pm$ 13.41 ^{*#}
对照组	40	141.64 $\pm$ 12.05	108.46 $\pm$ 11.45 [*]	193.40 $\pm$ 22.64	110.95 $\pm$ 16.58 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与治疗后对照组比较,[#] $P<0.05$

3 讨论

肾病综合征是肾内科常见病,具体发病机制尚未完全阐明,可能与机体过敏反应、呼吸道感染所导致的机体免疫功能紊乱等因素有关^[7]。肾病综合征常用治疗药物包括甲泼尼龙、泼尼松龙等激素药物,此类药物可有效调节机体免疫状态,阻止白细胞趋化以及降低单核巨噬细胞的活性,从而改善机体内 T 淋巴细

胞亚群,但部分患者存在激素抵抗或激素依赖现象,影响临床治疗效果,且患者停药后容易出现症状反跳,复发率较高^[8-9]。他克莫司作为一种新型、强效免疫抑制剂,可与细胞中的他克莫司结合蛋白相结合,从而降低肽基脯氨酰顺反异构酶活性度,促使钙离子发生内流而提高细胞中钙离子水平,从而阻断 T 细胞因子的活化增殖^[10-11]。目前研究显示,他克莫司

对肾病综合征短期疗效较好,但随着时间的延长他克莫司药物疗效明显降低,且治疗后仍具有着较高的复发率^[12-13]。

笔者运用自拟温肾汤联合他克莫司治疗肾病综合征患者,观察对T淋巴细胞亚群和血清细胞因子水平的影响。肾病综合征属于中医“水肿”“腰痛”以及“尿浊”等范畴,其中水肿较为多见。水肿型肾病综合征患者,中医辨证主要以脾肾阳虚型为主,其病机主要为脾肾阳虚,水液停聚,运化失职^[14-15]。温肾汤方中黄芪益气健脾、利水消肿,白术健脾益气、燥湿利水,二药配伍可健脾益气,又可利水消肿;附子回阳救逆、温阳通脉,干姜温中降逆,温肾助阳;山萸肉、山药益气健脾、收敛正气;泽泻、茯苓、薏苡仁健脾宁心、利水渗湿;淫羊藿补肾壮阳,地龙活血化瘀,牛膝引药下行、利尿通淋;甘草调和诸药^[16-17]。诸药合用,共奏温肾阳、益气健脾、利水消肿之功效。

观察结果显示,治疗后观察组患者肾功能指标改善情况明显高于对照组,提示中西医结合治疗可提高肾病综合征患者临床疗效,与相关报道结果相似^[18]。患者治疗后CD4⁺以及CD4⁺/CD8⁺水平明显升高,且观察组患者指标变化更为显著,提示温肾汤联合治疗可改善患者免疫功能。肾病综合征与机体炎症反应有着密切联系,多种炎性因子(如IL-4、TNF- α 等)可直接或间接导致肾病综合征免疫损伤^[19-20]。经温肾汤联合治疗后显示,观察组患者细胞炎症因子水平IL-4、TNF- α 降低程度更为明显,观察组治疗后复发率明显低于对照组,提示温肾汤可明显降低血清细胞因子水平,同时可有效降低患者治疗后复发率。

综上所述,温肾汤联合他克莫司可有效改善肾病综合征患者肾功能、免疫功能,并降低血清细胞炎症因子水平,降低患者治疗后复发率,值得临床推广。

参考文献:

- [1] VAZIRI N D. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences [J]. *Kidney International*, 2016, 90(1): 41-52.
- [2] 季平. 中西医结合治疗激素依赖型肾病综合征的疗效观察[J]. *中国中医药科技*, 2014, 21(4): 418.
- [3] 唐珑, 赵文景, 张胜容, 等. 激素依赖型肾病综合征的中医药治疗思路[J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(11): 101-104.
- [4] 佐楠, 冯江敏, 王力宁. 老年肾病综合征的临床表现与病理特点[J]. *中国医科大学学报*, 2014, 43(2): 178-180.
- [5] 郑晓珂, 于洋, 周静, 等. 白术各化学拆分组分及其配伍对大鼠肾病综合征的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(4): 467-474.
- [6] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(6): 467-474.
- [7] 丁秀. 六味地黄丸加味防治肾病综合征足量激素治疗后副作用的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
- [8] MCCAFFREY J, LENNON R, WEBB N J A. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome [J]. *Pediatric Nephrology*, 2016, 31 (9): 1383-1402.
- [9] 孙响波, 于妮娜. 基于微炎症状态探讨小儿原发性肾病综合征中医辨证 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(9): 158-160.
- [10] 王小军, 车树强. 补肾活血方联合西药治疗难治性肾病综合征随机平行对照研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2015 (4): 106-107.
- [11] 刘建琼, 朱小利, 原爱红, 等. 来氟米特治疗顽固性局灶节段性肾小球硬化肾病综合征患者的研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(3): 310-313.
- [12] 周冬枝, 侯蕊娟, 袁慧, 等. 清益化瘀方治疗难治性肾病综合征临床观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15 (12): 1095-1097.
- [13] 彭家清, 张克凯, 徐立, 等. 中西医结合治疗原发性肾病综合征的疗效观察[J]. *中国药师*, 2008, 11(1): 35-37.
- [14] 辛丽娜, 张莉丽. 雷公藤多甙联合小剂量糖皮质激素治疗 IgA 肾病的临床对照分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(21): 103-104.
- [15] 雷震云, 扈维勇. 黄芪注射液治疗原发性肾病综合征疗效分析[J]. *中医临床研究*, 2012, 4(6): 22-23.
- [16] 周盛杰, 王海涛. 小柴胡汤加减联合小剂量激素治疗难治性肾病综合征近期疗效及生化指标分析[J]. *检验医学与临床*, 2014(1): 18-20.
- [17] 王丽雅. 来氟米特联合糖皮质激素治疗原发性难治性肾病综合征患者的临床效果及对炎性细胞因子水平的影响[J]. *中国医药科学*, 2014(11): 77-79.
- [18] 庄克生, 李连朝, 李英琛, 等. 培元灸法辅助治疗肾病综合征型紫癜性肾炎近期疗效观察 [J]. *中国中医急症*, 2015, 24(10): 1803-1805.
- [19] 陈艳霞, 冯益宇, 房向东, 等. 他克莫司与环磷酰胺治疗难治性肾病综合征有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(17): 2008-2010.
- [20] 林恒钊. 黄芪注射液治疗原发性肾病综合征 47 例临床分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2011, 32(7): 1073-1074.