

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.09.014

白芍总苷胶囊对慢性肾脏病患者 IL-6、TGF- β 1 的影响

陶志虎¹, 曹秋彩², 谢永祥¹, 吕冬宁^{*}

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西壮族自治区南宁市东葛路 89-9 号, 530023; 2. 河南省郑州市第九人民医院)
基金项目: 广西壮族自治区教育厅科研资助项目 (200810LX056); 广西科学基金资助项目 (桂科自 0542102)

摘要 目的 探讨白芍总苷胶囊对慢性肾脏病 (CKD) 患者肾脏保护的可能作用机制。方法 将 56 例 CKD 2~3 期患者随机分对照组和治疗组各 28 例。两组患者均给予西医基础治疗, 对照组在基础治疗同时口服潘生丁片, 每次 50 mg, 每日 3 次; 治疗组在基础治疗同时口服白芍总苷胶囊, 每次 0.6 g, 每日 3 次, 两组疗程均为 8 周。于治疗前后观察两组患者 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、血肌酐、肌酐清除率及白细胞介素-6 (IL-6)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 的变化。结果 与治疗前比较, 对照组 IL-6 显著下降 ($P < 0.05$), 治疗组血肌酐、肌酐清除率、IL-6、TGF- β 1 均显著改善 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后较对照组血肌酐、肌酐清除率、IL-6、TGF- β 1 均显著改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。经 Spearman 相关分析, TGF- β 1 下降与 IL-6 呈正相关, 相关系数 $r = 0.858$ ($P < 0.01$)。结论 白芍总苷可下调 CKD 患者 IL-6 水平及抑制 TGF- β 1 表达, 可能是延缓 CKD 进程的机制之一。

关键词 慢性肾脏病; 白芍总苷; 白细胞介素-6; 转化生长因子- β 1

肾纤维化是所有慢性肾脏病 (CKD) 进行性发展的共同通路, 是导致慢性肾功能衰竭 (CRF) 的病理形态学基础。转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 是目前已知作用最强的致肾纤维化的细胞因子之一, TGF- β 1 过度表达是导致系膜区基质沉积和肾小球进行性硬化的重要原因之一^[1-2]。白细胞介素-6 (IL-6) 可直接参与肾小球炎症, 是导致肾小球系膜细胞增殖、硬化及肾脏疾病恶化的重要因素之一^[3]。我们观察了白芍总苷胶囊对 CKD 患者外周血中 IL-6、TGF- β 1 表达的影响并探讨其相关机制, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照《慢性肾脏病及透析的实践指南》^[4]及《肾脏病学》^[5]制定。

1.2 纳入标准

满足上述诊断标准; 肾功能在 CKD 2~3 期, 即肾小球滤过率 (GFR) 30~89 ml/min; 病程 ≥ 3 个月。

1.3 排除标准

继发性肾小球疾病; 合并心、肝、肺重要脏器

疾病患者; 伴有消化道溃疡及出血者; 对白芍及其提取物过敏者。

1.4 一般资料

收集 2012 年 2 月至 2013 年 4 月广西中医药大学第一附属医院肾病科 CKD 患者 56 例, 采用随机数字表法分为治疗组与对照组。治疗组 28 例, 其中男 16 例, 女 12 例, 平均年龄 (33.2 ± 8.5) 岁, 平均病程 (1.8 ± 0.9) 年; 对照组 28 例, 其中男 15 例, 女 13 例, 平均年龄 (32.0 ± 8.8) 岁, 平均病程 (1.7 ± 1.1) 年。两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。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者均给予基础治疗: 伴有高血压者予以血管紧张素转换酶抑制剂降压, 将血压控制在 130/80 mmHg; 水肿明显者给予利尿剂适量利尿。

治疗组在基础治疗同时给予白芍总苷胶囊 (宁波立华制药有限公司, 国药准字: H20055058) 口服, 每次 0.6 g, 每日 3 次。对照组在基础治疗同时予潘生丁片 (上海信谊九福药业有限公司, 国药准字: H31021011) 口服, 每次 50 mg, 每日 3 次。2 组疗程均为 8 周。

* 通讯作者: lv.luckyeveryday@163.com

2.2 观察指标与方法

治疗前后检测两组患者 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、血肌酐、肌酐清除率、IL-6、TGF- β 1。TGF- β 1 检测采用 ELISA 试剂盒 (批号 22311106), 按说明书操作。IL-6 采用流式细胞仪检测 (美国 BD 公司, 型号: FACSCanto), 按说明书操作。采用双缩脲法检测 24 h 尿蛋白定量; 全自动生化分析仪 (日本东芝, 型号 TBA-420FR) 检测血清白蛋白、血肌酐。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 进行数据处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 方差齐性用 t 检验, 方差不齐用 t' 检验, 变量间相关分析采用 Spearman 等级相关分析。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 IL-6、TGF- β 1 水平比较

表 1 示, 对照组治疗后 IL-6 较治疗前显著下降 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后 IL-6、TGF- β 1 较治疗前均显著下降 ($P < 0.01$); 治疗后治疗组较对照组 IL-6、TGF- β 1 较治疗前均显著下降 ($P < 0.01$)。经 Spearman 相关分析, TGF- β 1 下降与 IL-6 呈正相关, 相关系数 $r = 0.858$ ($P < 0.01$)。

表 1 两组 CKD 患者治疗前后 IL-6、TGF- β 1 水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-6	TGF- β 1
对照组	治疗前	28	116.40 $\pm$ 54.15	1142.31 $\pm$ 81.69
	治疗后	28	98.79 $\pm$ 36.33 $^{\Delta}$	1107.85 $\pm$ 45.61
治疗组	治疗前	28	118.24 $\pm$ 52.46	1150.22 $\pm$ 83.75
	治疗后	28	69.77 $\pm$ 9.53 $^{\Delta\Delta*}$	889.30 $\pm$ 64.35 $^{\Delta\Delta*}$

注: 与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $* P < 0.01$

3.2 两组患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、血肌酐、肌酐清除率比较

表 2 示, 对照组治疗前后各指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组治疗后较治疗前血肌

酐显著下降, 肌酐清除率显著上升 ($P < 0.01$)。治疗组治疗后较对照组血肌酐显著下降, 肌酐清除率显著上升 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

4 讨论

CKD 的进展目前认为与免疫介导的炎症反应有关^[6-7], 多种细胞因子参与, 其中 IL-6、TGF- β 1 在 CKD 进程中的作用受到广泛关注^[8]。IL-6 既可作为各种肾脏病急性期反应的调节因子, 又可通过自分泌或旁分泌方式与多种细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、TGF- β 1、结缔组织生长因子 (CTGF) 等相互作用, 共同参与肾纤维化进程。目前认为 IL-6 是导致肾小球系膜细胞增殖、硬化及肾脏疾病恶化的重要因素之一; IL-6 还可促进内皮细胞和巨噬细胞的促凝血活性、增加系膜细胞蛋白激酶的活性, 加重肾脏损害^[9]。因此, 对疾病状态下 IL-6 的有效调控有利于控制 CKD 的发展, 延缓肾功能恶化。

单味中药提取物对 CKD 细胞因子 IL-6 及 TGF- β 1 的调节作用在临床及动物实验研究方面得到证实。董吉祥等^[9]研究发现雷公藤多苷降低慢性肾炎患者外周血 IL-6 水平; 陈志强等^[10]认为其抑制肾小球 ECM 集聚作用与抑制 TGF- β 1 表达相关。与复方中药制剂相比, 单味中药提取物成分相对稳定, 药物剂量容易控制, 研究结果受非实验因素影响较小。《药性论》谓白芍“强五脏, 补肾气”; 《名医别录》谓其“通顺血脉, 去水气, 利膀胱”。白芍总苷为白芍提取物, 现代药理研究认为其具有抗炎及免疫调节作用^[11]。本研究发现, 白芍总苷胶囊可以抑制 IL-6 分泌, 减少 TGF- β 1 高表达, 降低 CKD 患者血肌酐水平, 延缓肾功能下降。白芍总苷胶囊对 CKD 患者肾脏的保护机制可能来自于其对炎症及炎症因子的调节, 但 CKD 进展除受细胞介导的炎症及炎症介质影响外, 还存在多种影响因素, 有待进一步研究。

表 2 两组 CKD 患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、血肌酐、肌酐清除率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	24 h 尿蛋白定量 (g/L)	血清白蛋白 (g/L)	血肌酐 (μ mol/L)	肌酐清除率 (ml/min)
对照组	治疗前	28	1.11 $\pm$ 0.36	32.15 $\pm$ 2.08	110.07 $\pm$ 7.22	63.24 $\pm$ 7.83
	治疗后	28	0.92 $\pm$ 0.18	30.81 $\pm$ 4.17	106.86 $\pm$ 4.45	62.58 $\pm$ 6.57
治疗组	治疗前	28	1.15 $\pm$ 0.47	31.59 $\pm$ 2.58	109.28 $\pm$ 8.84	61.10 $\pm$ 7.42
	治疗后	28	0.76 $\pm$ 0.51	32.78 $\pm$ 3.37	97.85 $\pm$ 5.66 $^{\Delta*}$	70.54 $\pm$ 4.52 $^{\Delta**}$

注: 与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $* P < 0.05$, $** P < 0.01$

参考文献

- [1] 吴燕, 杨俊伟. 慢性肾脏病进展中小管间质纤维化的发生机理及治疗原则 [J]. 肾脏病与移植学, 1995, 4(4): 337-343.
- [2] Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics [J]. Kidney Int, 2006, 69(2): 213-217.
- [3] Ruef C, Budde K, Lacy J, et al. Interleukin-6 is an autocrine growth factor for mesangial cells [J]. Kidney Int, 1990, 38(2): 249-257.
- [4] National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Valuation, classification and stratification Kidney Disease Outcome Quality Initiative [J]. AM J Kidney Dis, 2002, 39(Suppl2): S1-S246.
- [5] 王海燕, 刘平, 张鸣和, 等. 肾脏病学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 697-699.
- [6] Wilson HM, Walbaum D, Reese AJ. Macrophages and the kidney [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2004, 13(3): 285-290.
- [7] Harada K, Akai Y, Kurumatani N, et al. Prognostic value of urinary interleukin-6 in patients with IgA nephropathy: an 8-year follow-up study [J]. Nephron, 2002, 92(4): 824-826.
- [8] 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, 17(6): 273-276.
- [9] 董吉祥, 刘志达, 韩惠琴, 等. 雷公藤多苷对慢性肾炎患者外周血 IL-6、TNF 水平影响的研究 [J]. 苏州医学杂志, 1997, 20(2): 24-25.
- [10] 陈志强, 曹枫, 黄怀鹏, 等. 雷公藤多苷对肾小球细胞外基质以及 TGF- β 1 的影响 [J]. 中草药, 2003, 34(6): 548-549.
- [11] 邓兆智, 钟秋生, 吴月芹, 等. 白芍总苷、甲氨喋呤和柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的疗效与安全性研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2005, 19(4): 328-329.

Effects of Paeony Total Glucosides Capsules on Interleukin-6 and Transforming Growth Factor- β 1 in Patients With Chronic Kidney Disease

TAO Zhihu¹, CAO Qiucan², XIE Yongxiang¹, LÜ Dongning¹

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Zhuang Autonomous Region 530023; 2. The Ninth People's Hospital of Zhengzhou City, Henan Province)

ABSTRACT **ABSTRACT Objective** To research the possible protection mechanism of total glucosides of paeony (TGP) in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** Totally 56 patients with stage II to III CKD were randomized into the treatment group and control group, with 28 in each. Both groups were given basic treatment. The control group was added with 50mg dipyrindamole tablets three times daily, while the treatment group was added with 0.6g TGP capsules three times daily. The treatment lasted for 8 weeks. The changes of 24 h urine total protein (24 h-UTP), serum albumin (Alb), serum creatinine (Scr), creatinine clearance (Ccr), interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) were observed before and after treatment. **Results** The level of IL-6 was significantly decreased in the control group after treatment ($P < 0.05$). The Scr, Ccr, IL-6 and TGF- β 1 were significantly improved in the treatment group after treatment ($P < 0.01$). Comparing with the control group, Scr, Ccr, IL-6 and TGF- β 1 were significantly improved in the treatment group after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The Spearman correlation analysis showed that TGF- β 1 was positively correlated with IL-6 ($r = 0.858$, $P < 0.01$). **Conclusion** TGP can delay the process of CKD possibly by down-regulating the level of IL-6 and inhibiting the expression of TGF- β 1.

Keywords chronic kidney disease; total glucosides of paeony; interleukin-6; transforming growth factor- β 1

(收稿日期: 2013-06-24; 修回日期: 2013-12-10)

编辑: 洪 涛