

肾康灵治疗小儿频复发性肾病与神经内分泌免疫网络关系的临床研究

郑健 艾斯林 青褚克丹 魏金花

(福建中医学院第一临床医学院儿科,福建省福州市817中路602号,350004)

[摘要] **目的** 观察益肾活血中药肾康灵治疗小儿频复发性肾病(FRNS)血核因子- κ B(NF- κ B)、血和尿血栓素 B_2 (TXB $_2$)、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 及6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 的变化,阐明FRNS患儿的发病机理及肾康灵干预治疗的可能机制。**方法** 收集FRNS患儿60例,采用简单随机法分成治疗组30例、对照组30例。观察FRNS患儿治疗前后血NF- κ B、血和尿TXB $_2$ 、6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 、皮质醇、24h尿蛋白、血总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)等变化。**结果** 治疗组在降低血NF- κ B、血和尿TXB $_2$ 、血6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 、血和尿TXB $_2$ /6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 比值和提高血浆皮质醇方面明显优于对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。**结论** 肾康灵治疗FRNS患儿的作用机制可能与调节NEI网络功能,改善血液高凝状态有关。

[关键词] 小儿频复发性肾病;神经内分泌免疫网络系统;肾康灵;核因子- κ B;血栓素 B_2 ;6-酮-前列腺素

Clinical Research on the Effect of Shenkangling Decoction on Frequently Relapsed Nephrotic Syndrome of Children

ZHENG Jian, AI Si, LIN Qing, et al.

(The First Clinical Medical College of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004)

ABSTRACT **Objective** To observe the changes of nuclear factor- κ B (NF- κ B) of plasma, thromboxane B_2 (TXB $_2$), and 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ of plasma and urine in children with frequently relapsed nephrotic syndrome (FRNS) treated by Shenkangling Decoction (Herbal medicines for kidney diseases) which functions to reinforce kidney and activate blood to study the pathogenesis of FRNS and the functional mechanism of Shenkangling. **Methods** The 60 children cases with FRNS were randomly divided into treatment group and control group, 30 in each. The changes of plasma NF- κ B, blood and urine TXB $_2$, 6-keto-PGF $_{1\alpha}$, hydrocortisone, urine protein of 24 hours, serum total protein (TP), albumin (ALB), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) before and after treatment were observed. **Results** In decreasing NF- κ B, blood and urine TXB $_2$, 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ and TXB $_2$ /6-keto-PGF $_{1\alpha}$ and increasing plasma hydrocortisone, the effect of treatment group was significantly better than that of control group ($P<0.01$ or $P<0.05$). **Conclusion** The mechanism of Shenkangling in treatment of FRNS is possibly related to regulation of NEI and the improvement of hypercoagulative state of blood.

Key Words Frequent relapse nephropathy of children; Neuro-endocrin-immunological regulation network; Shenkangling Decoction; NF- κ B; Thromboxane B_2 ; 6 ketone prostaglandin $F_{1\alpha}$

小儿频复发性肾病(Frequent relapse nephropathy of children, FRNS)是小儿难治性肾病之一,临床治疗颇为棘手。我们采用中药肾康灵干预治疗,选用参与神经内分泌免疫网络系统(Neuro-endocrine-immune Network, NEI)作用的血核因子- κ B(NF- κ B)、血栓素 B_2 (TXB $_2$)、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 及6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 、皮质醇等重要指标为主要观察内容,探讨FRNS的发病机制及中药肾康灵干预治疗的作用机理。

1 临床资料

1.1 诊断及纳入标准

所有病例均符合2001年中华医学会儿科分会肾脏病学组制定的FRNS诊断标准^[1]。纳入标准:①符合FRNS诊断标准。②年龄2~18岁(包括18岁)。③经

家长或监护人同意纳入研究并签署知情同意书。

1.2 排除标准

①过敏体质和所用药物过敏的患儿。②继发于系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、乙型肝炎等病的继发性肾病综合征。③先天性和遗传性肾病综合征患儿。④合并有心血管、肝脏及造血系统等严重原发性疾病、精神病患儿。⑤未按规定用药而无法判断疗效,或资料不全等影响疗效安全性判断者。

1.3 一般资料

收集2004年1月~2007年6月在福建中医学院第一临床医学院儿科门诊及病房FRNS患儿60例,采用简单随机法分为治疗组和对照组各30例。治疗组男21例,女9例,平均年龄(6.80 $\pm$ 2.52)岁,其中2~3岁4例,3~7岁12例,7~18岁14例;病程6个月~6年,平均(2.15 $\pm$ 1.87)年;复发次数3~8次,平均(4.4 $\pm$

1.64) 次。对照组男 19 例,女 11 例,平均年龄(6.90±2.21) 岁,其中 2~3 岁 3 例,3+~7 岁 14 例,7+~18 岁 13 例;病程 5 个月~5 年,平均(1.82±1.78) 年;复发次数 3~7 次,平均(4.2±1.39) 次。同时在体检中心选取健康体检儿童为健康对照组(正常组),其中男 15 例,女 15 例,年龄(6.63±2.12) 岁;年龄:2~3 岁 3 例,3+~7 岁 14 例,7+~18 岁 13 例;3 组在性别、年龄分布上差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组及治疗组均用强的松(浙江仙琚制药有限公司,批号 040189) 每次 1.5~2.0mg·kg⁻¹·d⁻¹,用至尿蛋白转阴后 2 周改为隔日顿服,即强的松 2.0mg/kg,继用 4 周后开始逐渐减量,每 2~4 周减 2.5~5.0mg,疗程达 1 年以上。强的松无效应或部分效应者,加环磷酰胺冲击疗法。治疗组加用中药肾康灵煎剂(组成:黄芪 20g,太子参 15g,生地黄 10g,山茱萸 10g,丹参 10g,白花蛇舌草 15g 等),水煎服,每日 1 剂,用至强的松停药后 2 个月为止。

2.2 检测指标及方法

2.2.1 血 NF- κ B 检测 清晨 8 时取空腹静脉血 6ml 用肝素抗凝,用密度梯度离心法和淋巴细胞分离液进行外周血单个核细胞分离,用缓冲液洗涤已分离的单个核细胞 2 次,使重悬后的细胞数达到 8.8×10⁶ 个/L,用核蛋白提取试剂在冰浴的条件下提取细胞核内蛋白;将已提取的核蛋白进行蛋白定量,调整标本蛋白量使之达 20 μ g/20 μ l,应用基于 ELISA 基础上的 TransAMTM-P65 试剂进行 NF- κ B 活性的测定。TransAMTM-P65 试剂盒由美国 Active motif 公司提供。

2.2.2 血、尿 TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1 α} 检测 清晨 8 时取空腹静脉血 3ml 用消炎痛-EDTA·Na₂ 0.2ml 抗凝,4℃ 离心 3500r/min,共 15min,分离血浆,放-20℃ 保存。在抽取静脉血后排尿弃去,向容器内加甲苯 4ml 防腐,至次日早 7 时收集 24h 尿,留 5ml 放-20℃ 保存,测定前调至 pH 在 6~8 之间。血、尿标本采用放射免疫法

测定,TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 试剂盒由中国人民解放军总医院科技开发中心放免所提供。

2.2.3 血浆皮质醇检测 清晨 8 时采血 2ml 用肝素抗凝,分离血浆置-20℃ 保存,用放射免疫法测定,皮质醇试剂盒由北京原子能研究所提供。

2.2.4 其他项目检测 血总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)用贝克曼全自动生化仪常规测定。24h 尿蛋白定量用磺柳酸法测定。并计算复发率。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 12.0 统计软件处理,计量数据以平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用 t 检验和方差分析。

3 结果

3.1 各组患儿治疗前后血 NF- κ B、皮质醇、TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 变化比较

表 1 示,与正常组比较,治疗组和对照组血 NF- κ B 和 TXB₂ 水平均显著升高,皮质醇降低($P<0.01$),血 6-keto-PGF_{1 α} 无显著变化($P>0.05$);治疗后与治疗前比较,治疗组、对照组血 NF- κ B 和 TXB₂ 均显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$),治疗组的皮质醇和血 6-keto-PGF_{1 α} 均显著升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$),对照组的皮质醇显著升高($P<0.05$);治疗后治疗组与对照组比较,血 NF- κ B 和 TXB₂ 显著降低,6-keto-PGF_{1 α} 明显升高($P<0.05$)。

3.2 各组患儿治疗前后尿 TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 及血和尿 TXB₂/6-keto-PGF_{1 α} 比值变化比较

表 2 示,治疗前与正常组比较,治疗组和对照组尿 TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 及血和尿 TXB₂/6-keto-PGF_{1 α} 比值均显著升高(P 均 <0.01);治疗后与治疗前比较,治疗组和对照组尿 TXB₂、血和尿 TXB₂/6-keto-PGF_{1 α} 比值均显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$),治疗组的尿 6-keto-PGF_{1 α} 明显升高($P<0.05$);治疗后治疗组与对照组比较,血和尿 TXB₂/6-keto-PGF_{1 α} 比值显著降低($P<0.05$)。

表 1 各组患儿治疗前后血 NF- κ B、皮质醇、TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	NF- κ B (ng/l)	皮质醇 (ng/ml)	TXB ₂ (pg/ml)	6-keto-PGF _{1α} (pg/ml)
治疗组	治疗前	30	15.41±2.93▲▲	57.73±35.18▲▲	618.01±303.62▲▲	165.33±53.23
	治疗后	30	4.01±1.97**△	113.89±36.55***▲▲	216.23±90.29**△	227.22±53.52**△
对照组	治疗前	30	15.84±2.73▲▲	65.71±47.66▲▲	622.67±402.32▲▲	195.56±73.15
	治疗后	30	6.77±3.53**	98.36±60.53***▲▲	389.13±168.67***▲▲	176.63±50.13
正常组		30	3.20±1.67	193.16±52.82	199.24±53.28	179.15±35.76

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$;与正常组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$

表2 各组患儿治疗前后尿TXB₂、尿6-keto-PGF_{1α}及血和尿TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比值变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	尿TXB ₂ (pg/ml)	尿6-keto-PGF _{1α} (pg/ml)	尿TXB ₂ /6-keto-PGF _{1α}	血TXB ₂ /6-keto-PGF _{1α}
治疗组	治疗前	30	188.56±72.23▲▲	143.36±71.33▲▲	1.34±0.15▲▲	4.32±2.12▲▲
	治疗后	30	102.68±61.53**▲	239.56±61.28*▲▲	0.63±0.61**△	1.03±0.52**△
对照组	治疗前	30	159.13±62.23▲▲	156.32±55.23▲▲	1.29±0.51▲▲	3.97±2.17▲▲
	治疗后	30	115.67±51.67*▲	181.35±56.32▲▲	0.89±0.25*	2.32±1.06*▲
正常组		30	68.65±11.26	79.36±13.57	0.67±1.32	1.12±1.67

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$;与正常组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$

表3 各组患儿治疗前后24h尿蛋白定量、血TP、ALB、TC、TG变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	24h尿蛋白(g/24h)	ALB(g/L)	TP(g/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
治疗组	治疗前	30	2.29±1.42▲▲	27.40±8.78▲▲	53.53±8.86▲	8.30±3.59▲▲	2.45±1.27▲▲
	治疗后	30	0.20±0.18**	41.87±3.20**△	66.80±6.19*△	3.45±1.24**△	1.11±0.43**△
对照组	治疗前	30	2.17±1.66▲▲	28.29±9.22▲▲	55.34±9.49▲	8.14±4.59▲▲	2.39±1.60▲▲
	治疗后	30	0.24±0.18**	38.31±4.76*	61.42±5.68*	4.74±1.42**	1.19±0.54**
正常组		30	0	36.25±3.62	60.13±5.35	3.26±1.33	0.95±0.21

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$;与正常组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$

3.3 各组患儿治疗前后 24h 尿蛋白定量、血 TP、ALB、TC、TG 变化比较

表 3 示,治疗前与正常组比较,治疗组和对照组 24h 尿蛋白、TC、TG 均显著增高($P<0.01$),TP、ALB 显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗后与治疗前比较,治疗组和对照组 24h 尿蛋白、TC、TG 均显著降低($P<0.01$),TP、ALB 显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗后治疗组与对照组比较,TP、ALB 增高,TC 和 TG 降低($P<0.05$)。提示治疗组在提高血浆白蛋白、降低血脂疗效优于对照组。

3.4 治疗组和对照组复发率比较

治疗组在治疗后 0.5 年、1 年、2 年的复发次数和复发率明显低于对照组,两组的复发率比较,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

4 讨论

早在 1977 年,Besedovsky 等根据大量实验首先提出 NEI 网络学说,认为机体的稳态是靠 NEI 系统的正常相互作用所维持的,三者不是互为独立的机构和内环境调节系统,而是互为关联、互相牵制、彼此调节的^[2]。中医学的肾虚血瘀证与现代医学的 NEI 功能紊乱具有相似病理生理学基础,细胞免疫功能低下是肾虚的共性,肾阳虚的主要矛盾是辅助性 T 淋巴细胞减少,而肾阴虚的突出表现为抑制性 T 淋巴细胞功能低下^[3];NEI 网络的平衡失调又与血瘀形成密切相关,肾脏自身分泌的肾素、血管紧张素,对肾小球入球及出球小动脉具有收缩作用,使肾血浆流量及肾小球滤过率下降,血管紧张素还有使系膜细胞收缩、肾小球通透性增加、小球细胞外基质增生(硬化)等作用;肾脏分泌前列腺素(PG)具有调节神经内分泌及心、肾、血液等系统等多种生理功能。一旦发生疾病,则易造成内分泌功

能紊乱,出现血流阻力增大,血流速度减慢,血液黏度增高,这些病变与中医“血瘀”实质极为相似。可见肾虚与血瘀证存在着免疫功能、内分泌功能紊乱,血液动力学障碍,血液流变学、微循环改变等。

我们认为,FRNS 患儿多以阳虚、气虚为主,由于病久不愈或反复发作或长期使用激素,可由阳(气)虚转化为阴虚、气阴两虚或阴阳两虚,但其本在肾;水湿、湿热和瘀血三种病理产物为患发病,最终而成瘀血之标。因此,我们根据上述小儿 FRNS 的病因病机、发病特点和病程转归,结合在临床与实验中总结的经验,认为肾虚血瘀是导致 FRNS 发生与发展的重要病理因素和基本发病机制。因此,临床上我们采用益肾活血中药肾康灵治疗小儿 FRNS,通过益肾可促进活血,应用活血可加强益肾,两者相互协同,改善肾虚血瘀的病理变化,全方共奏补肾气、滋肾阴、固肾精、清湿热、利水、化瘀之功。从而减轻免疫/炎症硬化介质对机体和肾脏的损害,具有调理机体 NEI 网络功能稳态的作用。本研究表明,FRNS 患儿存在着 NF- κ B 活性明显升高、血浆皮质醇水平低下、TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比例失衡的高凝状态。肾康灵能显著降低异常升高的 NF- κ B 活性,明显降低异常升高的血 TXB₂,提高血浆皮质醇水平和 6-keto-PGF_{1α}调整 TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1α}平衡,改善 FRNS 患儿高凝状态,其复发次数、复发率明显优于西药对照组。既往研究亦证实^[4]:中药肾康灵加强的松治疗阿霉素肾病大鼠能显著降低异常升高的 NF- κ B 活性,抑制免疫炎症/硬化介质环节,纠正失衡的 TXA₂/PGI₂,改善鼠血液高凝状态,减轻肾脏局部的病理损害,改善毛细血管充血状态,促使管腔通畅,血栓消除,足突修复,抑制系膜和基质增生,具有保护

(下转第 316 页)

无统计学意义($P>0.05$)。治疗组治疗前后比较,抑郁和焦虑因子均分差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),说明治疗组对癔球症患者抑郁、焦虑心理的治疗优于对照组。

表3 两组患者治疗前后抑郁和焦虑SCL-90 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	抑郁	焦虑	总均分
治疗组	治疗前	32	1.66±0.60	1.82±0.48	1.69±0.26
	治疗后	32	1.33±0.36*	1.30±0.32**	1.69±0.35
对照组	治疗前	33	1.69±0.60	1.75±0.30	1.69±0.61
	治疗后	33	1.57±0.56	1.62±0.44	1.69±0.51

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.05$

4 讨论

癔球症是一种特殊的躯体形式转换障碍^[5],既往报道其发病与全身多种疾患有关^[6],其中与消化道疾患关系尤为密切。其病因复杂,病程缠绵,复发率高,给患者造成了极大的痛苦。目前,大多将其视为心身病或精神躯体病^[7],本病属于中医学“梅核气”范畴,《金匱要略》描述为“咽中如有炙脔”,此病病机为忧愁思虑,情志不畅,气机郁结,痰涎凝聚,相搏于咽喉而觉咽中如有物阻。半夏厚朴汤乃张仲景用以治疗梅核气之验方。临床报道,半夏厚朴汤对咽异感症具有良好的治疗作用。另有文献报道^[8],癔球症患者具有明显的内向性、焦虑性、情绪低落、过分关注躯体症状等表现,从本组 95 例患者的发病因素来看,精神因素占 50%,与文献报道吻合。

SCL-90 量表是国际常用的精神量表,能全面反映患者的整个心理状态,可信度很高。研究结果显示,癔球症患者焦虑、抑郁因子均分及总均分分值均明显高于正常组,表明癔球症患者存在明显焦虑、抑郁情绪且患者整个心理状态不佳。通过半夏厚朴汤加味方治疗,癔球症患者抑郁、焦虑心理较对照组有明显改善。说明半夏厚朴汤加味方整体调节人体的功效,不仅能有效作用于咽喉局部,对改善焦虑、抑郁等心理状态也

有效。

目前癔球症的中医、中西医结合疗效标准常用的是以主要症状的改善来评定。一般分为三类:即治愈、好转、无效。现有的疗效标准存在一定的不足之处:①仅限于咽喉部临床症状,研究表明:癔球症患者较多存在对躯体功能的过份关注,对躯体发生的细小变化可能出现过度的反应,主诉的躯体不适较为笼统和模糊,因此在疗效评价标准中应加入对患者心理因素的考虑,强调生活质量对反应本病治疗效果的特殊作用;②癔球症患者的病情容易出现反复,亦可自愈,疗效标准中对停止治疗后观察多久才能真正反应出治疗的效果尚无定论。本组资料表明,随访复发时间建议定为 12 个月,至于如何结合心理状态的精神量表,尚在进一步研究中。

参考文献

[1] Drossman DA. Irritable bowel syndrome [J]. Am Fam Physician, 1989, 39(6) :159-164.

[2] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 第 2 辑. 1995:114-117.

[3] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:101-106.

[4] 王慧,刘志宏. 医学心理学[M]. 上海:第二军医大学出版社,2001:227-230.

[5] Finkelnbine R, Miele VJ. Globus hystericus: a brief review [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2004, 26(1) :78-82.

[6] 况光仪,易慧明,吴克利,等. 咽异感症临床分型及治疗的初步探讨[J]. 中华耳鼻喉头颈外科杂志,2006,41(5) :355-358.

[7] 郭志祥,郭睿. 重视咽异感症的诊治[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(5) :6382-6401.

[8] Deary IJ, Wilson JA, Harris MB, et al. Globus pharyngis: development of a symptom assessment scale [J]. J Psychosom Res, 1995, 39(2) :203-213.

(收稿日期:2008-09-12;修回日期:2009-02-01)

[编辑:邓媛]

(上接第 313 页)

肾小管-间质功能。中药肾康灵可提高升FRNS 患儿的CD4/CD8 比值,调整细胞免疫功能紊乱,拮抗外源性皮质激素对HPA 轴的反馈抑制,提高血浆皮质醇水平,保护肾上腺皮质功能;减少炎症介质释放,控制感染^[5]。综上所述,肾康灵具有调理机体NEI 网络功能稳态的作用。

参考文献 (C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[1] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志,2001,39(12) :746-749.

[2] 钟历勇. 神经内分泌免疫网络及中医药对其的介入[J]. 铁道医学,1999,27(3) :143-145.

[3] 李明. 慢性肾炎辨证分型客观化研究的进展[J]. 陕西中医,1996,17(4) :188-190.

[4] 郑健,吴群励,林青,等. 肾康灵干预阿霉素肾病大鼠NF- κ B 的实验研究[J]. 福建中医学院学报,2005,15(2) :20-23.

[5] 郑健,曾章超,翁端怡,等. 小儿频复性肾病中药抗复发治疗与T 淋巴细胞皮质醇的关系[J]. 福建中医药,2001,32(4) :163-165.

(收稿日期:2008-08-14;修回日期:2008-10-25)

[编辑:叶晨]