

肾康灵对儿童频复发性肾病患者 血浆神经肽 Y 的影响

郑 健* 陈乃清 艾 斯

福建中医药大学附属人民医院,福建省福州市 817 中路 602 号,350004

* 通讯作者:zhengjian7816@126.com, (0591)83947298

[摘要] 目的 观察中药肾康灵对小儿频复发性肾病(FRNS)患儿的治疗作用及机制。方法 将 FRNS 患儿 60 例随机分为中药肾康灵+西药治疗组(中西药组)30 例、西药对照组(西药组)30 例,并选取 30 例健康体检儿童为健康对照组,两组患儿均口服泼尼松 1.5~2.0mg/(kg·d),分 3 次口服,用至 4~8 周或尿蛋白转阴后 2 周,改为隔日顿服;继用 4 周后逐渐减量,每 2~4 周减 2.5~5.0mg,减量至能维持缓解的最小有效剂量,隔日口服,总疗程约 12~18 个月。泼尼松部分效应或无效应的患儿,均加服免疫抑制剂如环孢素 A 或霉酚酸酯,疗程共约 6 个月;中西药组在开始治疗时加用中药肾康灵煎剂,水煎服,每日 1 剂,泼尼松停药后继续服用 2 个月。检测两组患儿治疗前和治疗 3 个月后及健康对照组外周血浆神经肽 Y(NPY),同时观察两组患儿治疗前和治疗 3 个月后 24h 尿蛋白定量、血浆白蛋白(Alb)、胆固醇(CH)、甘油三酯(TG)等指标。结果 两组患儿治疗前 NPY 含量明显高于健康对照组($P<0.01$)。治疗后与治疗前比较,两组患儿血 NPY 均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗后中西药组 NPY 降低更为明显($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组患儿血 CH、TG 和 24h 尿蛋白水平均显著降低($P<0.01$),血浆 Alb 水平显著升高($P<0.01$);治疗后中西药组血 CH、TG 和 24h 尿蛋白均较西药明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),血 Alb 升高($P<0.05$)。结论 FRNS 患儿表现为 NPY 显著升高,中药肾康灵治疗 FRNS 能显著降低患儿的 NPY,其作用机制可能通过调节 FRNS 患儿 NEI 网络功能而发挥整体调节作用。

[关键词] 儿童频复发性肾病;中西医结合疗法;血浆神经肽;肾康灵

Effect of Shenkangling Decoction on Neuropeptide Y in Frequent Relapse Nephritic Syndrome in Children

ZHENG Jian, CHEN Naiqing, AI Si

(The People's Hospital Affiliated to Fujian University of Chinese Medicine, Fujian Province 350004)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect and mechanism of Shenkangling Decoction (decoction for nephrosis) on frequent relapse nephritic syndrome (FRNS). **Methods** Sixty children suffered from FRNS were randomized into two groups, western medication combined with Chinese medication group and only western medication group, with 30 in each. Thirty healthy children were adopted as healthy control group. Both groups of patients were taken prednisone orally for 12 to 18 months. Other immunosuppressant was given to the ineffective cases after using prednisone. The treatment course lasted for 6 months. Shenkangling Decoction was added in the combined treatment group. Neuropeptide (NPY), 24-hour urinary protein (24h-UP), Albumin (Alb), cholesterol (CH) and triglyceride (TG) were observed before the treatment and after 3 months of treatment. **Results** Comparing with the healthy control group C, NPY were significantly increased in FRNS children ($P<0.01$). After treatment, NPY were significantly decreased in both groups ($P<0.05$ or $P<0.01$), especially in combined treatment group ($P<0.05$). The levels of cholesterol, TG and 24h-UP decreased while the level of Alb increased significantly in both treated groups after treatment ($P<0.01$), especially in the combined treatment group ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** NPY is significantly increased in FRNS children. Shenkangling Decoction could significantly reduce the level of NPY in FRNS children, which maybe relevant to regulating the homeostasis.

Keywords children frequent relapse nephrotic syndrome; combi-therapy of Chinese medicine and western medicine; neuropeptide Y (NPY); Shenkangling Decoction (decoction for nephrosis)

小儿原发性肾病综合征(PNS)的频繁复发是构成临床难治的主要因素,我们应用益肾活血中药肾康灵治疗小儿频复发性肾病(FRNS)患儿,观察治疗前后血浆神经肽 Y(NPY)的变化,试从 NPY 角度阐释小儿 FRNS 的发病机制及肾康灵冲剂干预治疗的作用机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照 2009 年制定的《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南》^[1],FRNS 是指既往已诊断为 PNS,且符合以下条件:①经糖皮质激素标准疗程治疗后能缓解,但 1 年内复发 ≥ 3 次或半年内复发(反复) ≥ 2 次。

②复发(包括反复)是指尿蛋白由阴转阳 ≥ 2 周。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合 FRNS 诊断标准^[1]。②年龄 2~18 岁。③经家长或监护人同意并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①先天性肾病综合征或遗传性肾病综合征患儿。②合并有心血管、肝脏及造血系统等严重原发性疾病、精神病患者。

1.3 一般资料

选择 2008 年 11 月至 2011 年 6 月福建中医药大学附属人民医院门诊和住院的 FRNS 患儿 60 例,采用随机数字表法分为中药肾康灵+西药治疗组(中西药组)30 例(其中 1 例因未能坚持服用中药而脱落)和西药对照组(西药组)30 例,中西药组中男 18 例,女 11 例;年龄分布:2~6 岁 3 例,7~14 岁 21 例,15~18 岁 5 例,平均年龄(7.21 $\pm$ 3.75)岁;患儿 1 年内复发次数 2~7 次,平均(3.86 $\pm$ 1.32)次;病程 7 个月~3 年 6 个月,平均(1.43 $\pm$ 0.67)年。西药组中男 21 例,女 9 例,年龄分布:2~6 岁 5 例,7~14 岁 19 例,15~18 岁 6 例,平均年龄(7.22 $\pm$ 5.73)岁;患儿 1 年内复发次数 2~6 次,平均(3.11 $\pm$ 1.34)次;病程 6 个月~3 年 4 个月,平均(1.38 $\pm$ 0.77)年。选择同期福建中医药大学附属人民医院体检中心 30 例健康体检儿童为健康对照组,其中男 15 例,女 15 例,年龄 2~14 岁,平均(7.82 $\pm$ 2.36)岁。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),各组受试者性别分布、年龄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

两给药组激素治疗方案为:泼尼松(浙江仙居制药股份有限公司生产,批号:090483)1.5~2.0mg/(kg $\cdot$ d),分 3 次口服,用至 4~8 周或尿蛋白转阴后 2 周,改为隔日晨起顿服(2mg/kg);继用 4 周后逐渐减量,每 2~4 周减 2.5~5.0mg,减量至能维持缓解的最小有效激素量(0.75~0.5mg/kg),隔日晨起顿服,总疗程约 12~18 个月。泼尼松部分效应或无效效应的患儿,均加用免疫抑制剂治疗:加环孢素 A(德国诺华制药生产,批号:H20090531)5mg/(kg $\cdot$ d),分 2 或 3 次口服,疗程为 3~6 个月。或加霉酚酸酯(瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏制药有限公司制造,批号:B2009)20~40mg/(kg $\cdot$ d),分 2 或 3 次口服 1~3 个月,之后改为 10~20mg/(kg $\cdot$ d),疗程共约

6 个月。

中西药组在上述治疗方案基础上,加用中药肾康灵煎剂(组成:生地黄 15g,炙黄芪 20g,山茱萸 10g,山药 10g,茯苓 10g,牡丹皮 12g,三七 5g 等),水煎服,每日 1 剂,泼尼松停药后继续服用 2 个月。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 血 NPY 的测定 受试者于清晨取空腹肘静脉血 2ml,注入含 7.5%EDTA 二钠 30 μ l 和抑肽酶 40 μ l 的试管中,混匀,4 $^{\circ}$ C 3000r/min 离心 10min,分离血浆,-80 $^{\circ}$ C 下保存。测定前使样本置于室温或冷水中复融,再次 4 $^{\circ}$ C 3000r/min 离心 5min,取上清液测定。采用放射免疫法测定,按说明书操作。碘^[125]I]NPY 放射免疫分析药盒由北京普尔伟业生物科技有限公司提供。

2.2.2 其他指标的测定 血胆固醇(CH)、甘油三酯(TG)、血浆白蛋白(Alb):用全自动生化仪(BH13MD1600)常规法测定;24h 尿蛋白定量:用磺柳酸法^[2]测定。

2.2.3 观察内容 观察两个给药组治疗前和治疗 3 个月后血 NPY 及血浆 Alb、CH、TG、24h 尿蛋白定量的变化情况。健康对照组血 NPY 按同样方法检测 1 次。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件统计分析,用 Explore 和 Independent-Sample T Test 及 One-Way ANOVA 过程操作。结果均用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。

3 结果

表 1 示,两组患儿治疗前 NPY 含量明显高于健康对照组($P<0.01$),两组患儿比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后与治疗前比较,两组患儿血 NPY 均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗后中西药组与西药组比较,NPY 降低更为明显($P<0.05$)。治疗前两组患儿的 CH、TG、Alb 和 24h 尿蛋白比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后与治疗前比较两组患儿血 CH、TG 和 24h 尿蛋白水平均显著降低($P<0.01$),血浆 Alb 水平显著升高($P<0.01$);治疗后中西药组血 CH、TG 和 24h 尿蛋白均较西药组明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),血 Alb 升高($P<0.05$)。

4 讨论

NPY 是一种在肾血管和肾小管周围分布较多的神经肽,可直接收缩血管,也可间接发挥收缩作用,能影响肾小球疾病的发生和发展,其主要作用:

表 1 两组患儿治疗前后外周血 NPY、CH、TG、Alb 和 24h 尿蛋白比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	NPY(pg/ml)	CH(mmol/L)	TG(mmol/L)	Alb(g/L)	24h 尿蛋白(g)
中西药组	治疗前	29	176.11±21.46 ^{##}	7.72±3.51	2.58±1.24	28.53±10.53	1.63±1.03
	治疗 3 个月后	29	133.95±15.24 ^{**△}	3.81±0.96 ^{**△△}	1.20±0.98 ^{**△}	39.96±7.03 ^{**△}	0.16±0.12 ^{**△}
西药组	治疗前	30	172.90±23.57 ^{##}	7.46±3.46	2.61±1.53	28.11±8.86	1.31±1.05
	治疗 3 个月后	30	153.75±19.43 ^{##}	5.12±1.58 ^{**}	1.90±1.05 ^{**}	34.41±9.14 ^{**}	0.48±0.36 ^{**}
健康对照组	体检时	30	133.10±12.24	—	—	—	—

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与西药组治疗 3 个月后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与健康对照组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$

一是 NPY 具有多种受体,在肾脏方面主要表达的有 Y1、Y2 和 Y5 受体,其中 Y1 受体主要能减少肾血流量,Y2 受体主要能减弱肾血管收缩和抑制交感神经递质释放,而 Y5 受体主要在利尿、利钠方面起作用^[3]。二是 NPY 具有很强的收缩血管作用,主要通过增强血管的交感神经递质或抑制平滑肌细胞上电压型 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵引起细胞去极化来实现,可作用于肾脏叶间动脉和弓状动脉等中小血管,其收缩血管作用对出球小动脉比对入球动脉更强,故可引起肾小球内高压,长期作用则会加速肾小球硬化,导致肾功能恶化^[4]。三是参与血小板的凝血机制,引起高凝状态,可通过影响 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性来调节肾小管上皮细胞对钠的重吸收,影响水、电解质的排泄^[5]。

我们认为,肾虚血瘀^[6]是导致 FRNS 发生与发展的重要病理因素和基本发病机制,肾虚为本,血瘀是标,两者相互影响,互为因果,贯穿 PNS 发生发展的全过程。临床表现为肾失封藏,大量精微物质外泄,如大量蛋白尿、低蛋白血症等;水无所主,不循常道,如高度浮肿;还可表现为血液凝滞、血行缓慢或血溢于脉外,如高脂血症、血液黏度增高等血流动力学改变,这些因素均刺激交感神经兴奋,而肾交感神经纤维兴奋可引起大量 NPY 由垂体后叶释放入血,导致 FRNS 患儿血浆 NPY 显著增高,升高的 NPY 可参与血小板的凝血机制,还可直接和间接收缩血管、减少肾血流量,导致血液黏稠、血流滞缓、血流受阻,加重上述肾虚血瘀症状,故 FRNS 患儿 NPY 水平升高与中医肾虚血瘀证密切相关,且互为因果,“肾虚血瘀状态”可促进肾神经交感纤维兴奋激发 NPY 的释放,而 NPY 亦可通过分布于肾血管的交感神经纤维末梢发挥其较强的收缩血管作用而加重“肾虚血瘀状态”,二者相互作用,相互影响。因此 NPY 可作为小儿 FRNS 肾虚血瘀证诊断与益肾活血法应用的客观指标,还可作为监测患儿高凝状

态的客观依据^[7-8]。

因此,我们提出益肾活血的治疗大法,并认为益肾需活血,活血宜益肾,血活肾易复,肾复血自活,益肾法与活血法二者有机结合、相互协同,方能达到较好的临床疗效。益肾活血中药肾康灵具有补肾气、滋肾阴、固肾精、利其水、活其血、化其瘀之功效。治疗结果表明,中药肾康灵主要通过调节 NEI 网络功能改善 FRNS 患儿病情,显著降低异常升高的血 NPY 和血 CH、TG 水平及尿蛋白水平,升高血 Alb 水平,改善高凝状态,纠正 NEI 网络功能紊乱,抑制已兴奋的肾交感神经纤维,减少 NPY 的释放,从而提高临床缓解率、降低复发率、减轻副作用。

参考文献

[1]中华医学会儿科分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 167—170.
[2]倪蓝, 卢银红. 磺柳酸法、尿液干化学分析法与双缩脲比色法检测尿蛋白定量的对比分析[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(1): 40—41.
[3]Mahns DA, Kelly C, McCloskey DI, et al. NPY Y2 receptor agonist, N-acetyl [Leu28, Leu31] NPY24-36, reduces renal vasoconstrictor activity in anaesthetised dogs[J]. J Auton Nerv Syst, 1999, 78(1): 10—17.
[4]Danger JM. The neuroendocrine function of neuropeptide Y and neurotensin[J]. Fundam Clin Pharmacol, 1996, 10(4): 208—209.
[5]罗南萍, 杨道理. 血小板提取液 NPY 与 NT 在血液透析中的表达及意义[J]. 中国免疫学杂志, 1999, 15(6): 283—286.
[6]张敏英. 肾虚血瘀的流行病学调查[J]. 职业与健康, 2002, 18(8): 160—163.
[7]郑健. 小儿原发性肾病综合征中医辨证施治的临床思维[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(4): 225—227.
[8]郑健, 魏金华, 林青. 益肾活血法对频发发性肾病患者血皮质醇、TXB2 和 6-keto-PGF1 α 的影响[J]. 中医杂志, 2007, 48(10): 895—897.

(收稿日期: 2011—07—12; 修回日期: 2011—09—19)