

桂蓉汤联合一体化方案对慢性肾脏病3~4期 临床治疗效果及细胞免疫的影响

赵振霞¹, 赵振敏², 李彤^{1*}

(1. 新乡医学院第一附属医院, 河南卫辉 453100; 2. 新乡市妇幼保健院, 河南新乡 453000)

[摘要] 目的:探讨桂蓉汤联合一体化方案对慢性肾脏病3~4期患者临床效果及对细胞免疫的影响。方法:选取2010年3月至2013年4月在本院中西医结合科进行住院治疗的慢性肾脏病3~4期患者92例,随机分为桂蓉汤组($n=46$)和常规组($n=46$),常规组给予患者慢性肾衰竭一体化治疗方法,桂蓉汤组在常规治疗措施基础上给予桂蓉汤联合一体化方案。分别于治疗前和治疗2个月时,检测血肌酐(SCr)和血尿素氮(BUN),随访后计算出相应的eGFR值,利用流式细胞仪对T细胞亚群 $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ 进行检测,采用放射免疫法对细胞因子白细胞介素-2(IL-2)和IL-6进行检测。结果:桂蓉汤组和常规组分别有39例(84.8%)和41例(89.1%)完成了治疗。桂蓉汤组患者总有效率53.8%,显著高于常规组的17.1%,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗2个月时,桂蓉汤组患者血SCr和BUN分别为(240.5 ± 49.8) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和(9.8 ± 3.9) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,均低于常规组,eGFR为(47.6 ± 10.5) $\text{mL}\cdot(\text{min}\cdot 73\text{ m}^2)^{-1}$,高于常规组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);桂蓉汤组患者 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 分别为(34.2 ± 6.7)%和(1.6 ± 0.2),均高于常规组, $CD8^+$ 为(21.5 ± 4.7)%,低于常规组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),桂蓉汤组患者IL-2浓度为(19.6 ± 6.3) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,高于常规组,IL-6为(115.3 ± 22.4) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,低于常规组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。结论:桂蓉汤联合一体化方案应用于慢性肾脏病3~4期临床效果确切,能够有效改善肾功能,提高患者细胞免疫水平,有助于提高患者生存质量。

[关键词] 慢性肾脏病; 肾衰竭; 桂蓉汤; 细胞免疫

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)21-0189-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015210189

Clinical Effect of Guirong Decoction Combined with Integration Scheme for Treating Stage 3-4 Chronic Kidney Disease and Impact on Cellular Immunity ZHAO Zhen-xia¹, ZHAO Zhen-min², LI Tong^{1*} (1. *The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China*; 2. *Women and Infants Hospital of Xinxiang, Xinxiang 453000, China*)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical effect of Guirong decoction combined with integration scheme for treating stage 3-4 chronic kidney disease and the impact on cellular immunity. **Method:** Ninety-two patients with stage 3-4 chronic kidney disease hospitalized in our hospital from March 2010 to April 2013 were selected. All cases were randomly divided into Guirong decoction group ($n=46$) and conventional group ($n=46$). Patients in conventional group were given chronic renal failure integration treatment. Patients in Guirong decoction group were given Guirong decoction combined with integration scheme on the basis of conventional treatment measures. Respectively before treatment and after two months treatment, serum creatinine (SCr) and blood urea nitrogen (BUN) were tested, and corresponding eGFR values were calculated after follow-up. T cell subsets of $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ were detected by flow cytometry. The cytokines interleukin-2 (IL-2) and IL-6 were detected by radioimmunoassay. **Result:** The 39 cases (84.8%) in Guirong decoction group and 41 (89.1%) cases in conventional group completed this treatment. The total efficiency of Guirong decoction group was 53.8%, significantly higher than 17.1% of the conventional group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After 2 months treatment, the blood concentrations of SCr and BUN of Guirong decoction group were

[收稿日期] 20150409(017)

[第一作者] 赵振霞, 硕士, 主治医师, 从事中西医内科研究, Tel:13949631895, E-mail: zhengxia0529@126.com

[通讯作者] *李彤, 博士, 主任医师, 从事神经内科研究, Tel:13949631895, E-mail: litong0833@163.com

(240.5 ± 49.8) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ and (9.8 ± 3.9) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, lower than those in conventional group, while eGFR was (47.6 ± 10.5) $\text{mL} \cdot (\text{min} \cdot 73 \text{ m}^2)^{-1}$, higher than that in conventional group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). CD4^+ and $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ of Guirong decoction group were (34.2 ± 6.7)% and (1.6 ± 0.2), higher than those in conventional group, while CD8^+ was (21.5 ± 4.7)%, lower than that in the conventional group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The level of IL-2 in Guirong decoction group was (19.6 ± 6.3) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, higher than that in the conventional group, while IL-6 was (115.3 ± 22.4) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, lower than that in conventional group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** The clinical effect of Guirong decoction combined with integration scheme for treating stage 3-4 chronic kidney disease was exact. It could effectively improve renal function and cellular immunity, thus helpful to improve the life quality of patients.

[Key words] chronic kidney disease; renal failure; Guirong decoction; cellular immunity

慢性肾衰竭是由各种慢性肾脏疾病所造成的肾功能慢性减退,预后较差,可归于祖国医学“水肿”、“腰痛”、“虚劳”等范畴。早期患者多表现出气虚、阴虚证,终末期则呈阴阳两虚证,呈一派阳气虚衰之象^[1]。研究表明^[2],慢性肾衰竭患者常伴有不同程度的免疫功能异常,是诱发患者感染的重要因素,而感染是导致患者死亡的重要原因。因此,在对慢性肾衰竭患者采取有效治疗和干预措施延缓病情进展的同时,有效改善患者免疫功能对于提高患者生存质量及延长生存时间具有重要意义。桂蓉汤方剂主要针对慢性肾衰竭中医辨证机制,主攻扶正,兼以祛邪,避免过于泻下通便、攻逐水饮而伤至正气,从而控制病情,改善肾功^[3]。慢性肾脏病 3~4 期辨证属肝肾阴虚证,属于慢性肾衰竭早、中期^[4],慢性肾脏病 3~4 期辨证分型属脾肾气虚兼湿浊瘀血证,中医认为,该疾诊疗宜以扶正祛邪、利水通便、健脾益肾。基于此,本研究将桂蓉汤联合一体化方案应用于慢性肾脏病 3~4 期患者,取得了较好的临床效果,为进一步分析其作用机制,本研究利用流式细胞技术从分子生物学角度研究其作用机制,对患者治疗前后免疫细胞及细胞因子水平进行检测,探讨桂蓉汤联合一体化方案对患者免疫功能的影响,以期为临床实践提供基础资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 3 月至 2013 年 4 月在新乡医学院第一附属医院中西医结合科进行住院治疗的慢性肾脏病 3~4 期患者 92 例,其中,男性 39 例,女性 53 例,平均年龄(48.9 ± 9.6)岁,平均病程(2.8 ± 1.1)年。其中,原发病类型:慢性肾小球肾炎 43 例,糖尿病肾病 27 例,高血压性肾 22 例。所有患者根据入院顺序进行编号,利用随机数字表随机分为桂蓉汤组和常规组,其中,桂蓉汤组 41 例,

男性 20 例,女性 21 例,平均年龄(49.1 ± 9.9)岁,平均病程(3.1 ± 1.3)年;常规组 41 例,男性 19 例,女性 22 例,平均年龄(48.2 ± 9.3)岁,平均病程(2.6 ± 1.0)年,两组患者在性别、年龄、平均病程等一般情况差异无统计学意义,均衡可比。

1.2 纳入标准 参照美国 NKF-K/DOWI 慢性肾脏病临床实践指南的定义和分期定义^[2],符合慢性肾脏病 3~4 期标准,且辨证分型属脾肾气虚兼湿浊瘀血证的患者,肾小球滤过率(GFR)稳定在 $15 \sim 60 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。

1.3 排除标准:排除年龄 < 18 岁或 > 80 岁;因失水、感染等引起急性肾衰竭或慢性病肾病急性加重;同时,排除恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫系统疾病、严重感染者,合并有肝病及严重心脑血管疾病者,孕妇、精神疾患者,以及不能完成规定治疗者。

1.4 方法 常规组给予患者慢性肾衰竭一体化治疗方案,具体包括:低脂、低盐和优质蛋白饮食,控制患者血糖及血压,积极纠正水电解质紊乱、贫血及酸碱平衡等常规治疗措施。桂蓉汤组在常规治疗措施基础上给予桂蓉汤联合一体化方案,药物包括:党参 12 g,桂枝 15 g,黄芪 15 g,丹参 12 g,泽泻 12 g,肉苁蓉 20 g,茯苓 12 g,金樱子 12 g。肾失固涩者,加金锁固精丸、桑螵蛸散;偏肾阳虚者,加肉桂、附子和淫羊藿;偏肾阴虚者,加六味地黄丸;脾气亏虚者,加四君子汤、参苓白术散;头痛、眩晕者,加钩藤、天麻、石决明。随证加减,水煎服,1 日 1 剂,早、晚 2 次分开进行温服。

1.5 实验室检查 分别于患者治疗前和治疗 6 个月后各采集静脉血 5 mL,检查血肌酐(SCr)和血尿素氮(BUN),随访后计算出相应的 eGFR 值;利用流式细胞仪对 T 细胞亚群 CD4^+ , CD8^+ , $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 进行检测,采用放射免疫法对细胞因子白细胞介素-

2(IL-2) 和 IL-6 进行检测。

1.6 评价指标 根据《中药新药临床研究指导原则》(试行)对治疗效果进行评价,①显效:SCr 降低 $\geq 20\%$, 中医临床症状、体重改善明显,症状积分减少 $\geq 75\%$;②有效:SCr 降低 $\geq 10\%$, 中医临床症状、体征好转,临床症状积分减少 $\geq 30\%$;③无效:SCr 降低 $< 10\%$ 或增加,中医临床症状、体重无好转甚至加重,临床症状积分减少 $< 30\%$ 。比较两组患者治疗前后血 SCr 和 BUN 变化情况,以及细胞亚群及细胞因子变化情况。

1.7 统计学处理 利用 SPSS 15.0 统计分析软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,同组患者治疗前后比较采用配对 *t* 检验,计数资料采用率值表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果情况 治疗后,桂蓉汤组 39 例(84.8%)患者完成了治疗,常规组 41 例(89.1%)患者完成了治疗。常规组桂蓉汤组患者显效 8 例,有效 13 例,总有效率 53.8%,显著高于常规组的 17.1%,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血 SCr, BUN 和 eGFR 变化

表 2 两组患者治疗前后血 SCr, BUN 和 eGFR 变化情况($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of Scr, BUN and eGFR in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SCr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	eGFR/ $\text{mL} \cdot (\text{min} \cdot 73 \text{ m}^2)^{-1}$
桂蓉汤	39	治疗前	381.3 \pm 37.1	20.2 \pm 5.2	38.2 \pm 8.3
		治疗 2 个月	240.5 \pm 49.8 ^{1,2)}	9.8 \pm 3.9 ^{1,2)}	47.6 \pm 10.5 ^{1,2)}
常规	41	治疗前	377.6 \pm 34.8	19.7 \pm 5.3	39.4 \pm 7.9
		治疗 2 个月	307.6 \pm 58.5 ¹⁾	15.9 \pm 5.1 ¹⁾	41.8 \pm 9.6 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与常规组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3~4 同)。

表 3 两组患者治疗前后细胞亚群变化情况($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Changes of cell subsets in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
桂蓉汤	39	治疗前	29.5 \pm 7.1	25.3 \pm 5.1	1.2 \pm 0.1
		治疗 2 个月	34.2 \pm 6.7 ^{1,2)}	21.5 \pm 4.7 ^{1,2)}	1.6 \pm 0.2 ^{1,2)}
常规	41	治疗前	30.2 \pm 6.8	24.9 \pm 5.4	1.2 \pm 0.2
		治疗 2 个月	29.8 \pm 6.9 ¹⁾	25.4 \pm 5.2 ¹⁾	1.2 \pm 0.1 ¹⁾

与治疗前相比,治疗 2 个月时,桂蓉汤组患者 IL-2 升高,IL-6 降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),常规组患者 IL-2 降低,IL-6 升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);治疗 2 个月时,桂蓉汤组患者 IL-2 高于常规组,IL-6 低于常规组,差异均具

表 1 两组患者治疗效果情况

例(%)

Table 1 Treatment effects of patients in two groups

cases(%)

组别	显效	有效	无效	总有效
桂蓉汤	8(20.5)	13(33.3)	18(46.2)	21(53.8) ¹⁾
常规	1(2.4)	6(14.6)	34(82.9)	7(17.1)

注:与常规组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

情况 桂蓉汤组和常规组分别有 39 例(84.8%)和患者 41 例(89.1%)完成了治疗。桂蓉汤组患者总有效率 53.8%,显著高于常规组的 17.1%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者血 SCr 和 BUN 浓度治疗 2 个月时均较治疗前降低,eGFR 均较治疗前升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),治疗 2 个月时,桂蓉汤组患者血 SCr 和 BUN 浓度均低于常规组,eGFR 高于常规组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后细胞亚群及细胞因子变化情况 与治疗前相比,桂蓉汤组治疗 2 个月时,CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均升高,CD8⁺ 降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),常规组 CD4⁺, CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 与治疗前相比,差异均无统计学意义;治疗 2 个月时,桂蓉汤组患者 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均高于常规组,CD8⁺ 低于常规组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

慢性肾衰竭是以代谢异常、水电解质紊乱、酸碱平衡失调、肾功能减退为表现的一种综合征^[5],属于中医辨证学中肾风、关格、癃闭及水肿范畴,系脏

表 4 两组患者治疗前后细胞因子变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Changes of cytokines in two groups before and after

treatment ($\bar{x} \pm s$)			mg · L ⁻¹	
组别	例数	时间	IL-2	IL-6
桂蓉汤	39	治疗前	17.1 ± 5.2	124.5 ± 24.9
		治疗 2 个月	19.6 ± 6.3 ^{1,2)}	115.3 ± 22.4 ^{1,2)}
常规	41	治疗前	17.3 ± 4.9	123.6 ± 23.7
		治疗 2 个月	12.9 ± 5.6 ¹⁾	128.2 ± 11.8 ¹⁾

腑功能异常、水液代谢障碍,湿浊瘀毒所致,病位肾、脾、肺,以肾、脾为主,属本虚标实,本虚在于肾脾阴阳,标实在于湿毒、痰浊、血瘀^[6]。

桂蓉汤方剂主要针对慢性肾衰竭中医辨证机制,主攻扶正,兼以祛邪,避免过于泻下通便、攻逐水饮而伤至正气,从而控制病情,改善肾功。党参、黄芪、肉苁蓉具有益气温阳、健脾补肾之功效,丹参、桂枝为臣药,具有活血化瘀、温通经络之功效,泽泻、茯苓为佐药,具有渗湿利水值功效,金樱子为使药,具有固涩收敛之效。本研究显示,桂蓉汤组患者总有效率 53.8%,显著高于常规组的 17.1% ($P < 0.05$),说明桂蓉汤方剂较常规的一体化治疗方案临床效果显著,能够有效控制患者病情,与李珣等^[3]研究结论相同。慢性肾衰竭是各种肾病逐渐进展的最终归宿,体内代谢、内分泌物质出现紊乱引发血流动力学改变,从而推进病情逐渐进展,肉苁蓉能够促进代谢、增强免疫及体力,具有抗压、护肝、促排尿、降低 BUN 的功效^[7];黄芪能够通过增加慢性肾衰竭患者体内降钙素基因相关肽而延缓患者病情进展^[8];丹参则可以调节免疫、抗炎,改善肾微循环,能够保护肾脏,清除体内氧自由基^[9-10]。本研究显示,治疗 2 个月时,桂蓉汤组患者血 SCr 和 BUN 浓度均低于常规组,eGFR 高于常规组,说明桂蓉汤方剂可以有效提高肾小球率过滤,降低血中 SCr 和 BUN 浓度,提示桂蓉汤方剂对改善肾功能有效。有研究指出^[11],慢性肾脏病 3~4 期患者免疫功能出现缺陷,细胞因子异常,IL-2 降低,IL-6 升高。本研究显示,患者 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平降低,CD8⁺ 升高,提示出现了细胞免疫缺陷,免疫功能受到抑制^[12],经过 2 个月治疗后,CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均升高,CD8⁺ 降低,CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均高于常规组,CD8⁺ 低于常规组,患者 IL-2 升高,IL-6 降低,说明桂蓉汤方剂可以有效改善患者细胞免疫功能,通过升高 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 改善机体免疫抑制

状态,从而重塑免疫内稳定状态。

综上所述,桂蓉汤联合一体化方案用于慢性肾脏病 3~4 期患者临床效果确切,能够改善患者肾功能,延缓病程进展,通过提高 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 改善细胞免疫功能,提高患者生存质量。

[参考文献]

[1] 范桂晶. 益肾清浊汤治疗慢性肾衰竭的临床观察及对血清内脏脂肪素(visfatin)的影响[D]. 福州:福建中医药大学,2014.

[2] Betjes M G, Meijers R W, Litjens N H. Loss of renal function causes premature aging of the immune system[J]. Blood Purif, 2013, 36(3/4):173-178.

[3] 李珣,纪利梅. 桂蓉汤治疗慢性肾衰竭氮质血症期 36 例临床观察[J]. 河北中医,2012,34(1):35-36.

[4] 张春华,崔太根,赵素梅,等. 慢性肾脏病 3~4 期患者阿司匹林抵抗的发生率及相关因素[J]. 中华全科医师杂志,2014,13(8):659-663.

[5] Claes J, Ellis J A, Rettie F, et al. Survival in the australian chronic kidney disease population: potential effects of the CHOIR and CREATE studies[J]. Nephrol Nurs J, 2013, 40(4):329-332.

[6] 马鸿杰,李康康. 慢性肾衰竭的中医药研究概况[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2014,15(4):361-363.

[7] 陈飞,陈卓,邢雪飞,等. 肉苁蓉的研究进展[J]. 药物评价研究,2013,36(6):469-475.

[8] 唐今尧,唐光钰. 黄芪杏丁注射液联合温肾活血解毒煎剂对慢性肾衰竭干预作用的观察[J]. 中国中医药科技,2013,20(4):407-408.

[9] 周晓萍,袁红伶. 丹参川芎嗪注射剂对老年慢性肾衰竭患者肾功能和血浆内皮素及 D-二聚体的影响[J]. 中国老年学杂志,2012,32(24):5552-5553.

[10] 陈芬燕,郭韧,张毕奎. 丹参酮 II_A 的心血管药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(9):1649-1653.

[11] Yhee J Y, Yu C H, Kim J H, et al. Effects of T lymphocytes, interleukin-1, and interleukin-6 on renal fibrosis in canine end-stage renal disease[J]. J Vet Diagn Invest, 2008, 20(5):585-592.

[12] Wei F N, Chen Z L, Yang H F, et al. Effect of Sanqi oral liquid on the expressions of CD4⁺, CD8⁺ and CD68⁺ cells in 5/6 nephrectomized rats with chronic renal failure[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(8):589-595.

[责任编辑 邹晓翠]