

百令胶囊在肾移植术后应用的临床研究

孙 明 杨宇如 卢一平 高 锐 王 莉 王 佳 唐科仕

摘要 目的 观察和总结肾移植术后应用百令胶囊(冬虫夏草菌丝体干粉制剂)的免疫抑制效果,对机体其他系统的影响,并探讨其可能的作用机理。方法 同种异体肾移植术后受者 121 例,随机分为两组,A 组 64 例使用环孢素 A 加泼尼松加硫唑嘌呤,B 组 57 例使用环孢素 A 加泼尼松加百令胶囊为免疫抑制方案,随访 1~2 年,术后 1 个月内每周检测血常规、尿常规、肝肾功能、血电解质、血糖、血脂及尿酸等 2 次,以后根据情况适当检测和复查。结果 肾存活率及排斥反应发生率、肾功恢复状况、血电解质和血糖水平值两组比较差异无显著性。B 组尿红、白细胞数量、血谷草转氨酶和谷丙转氨酶、血总胆固醇、血清尿酸、感染发生率显著少于 A 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。B 组血高密度脂蛋白胆固醇和血清总蛋白、血清白蛋白、红细胞、白细胞数量显著高于 A 组($P < 0.05$)。结论 百令胶囊可以有效预防肾移植术后排斥反应、保护肝肾功能、刺激造血、改善低蛋白血症和高脂血症、减少感染等,是一种较理想的器官移植免疫抑制剂。

关键词 百令胶囊;冬虫夏草;肾移植;免疫抑制剂

Clinical Study on Application of Bailing Capsule after Renal Transplantation SUN Ming, YANG Yu-ru, LU Yi-ping, et al *Department of Urology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu (610041)*

Objective To observe and assess the immunosuppressive effect of applying Bailing capsule (BLC, a dry powder preparation of *Cordyceps sinensis* mycelia), after renal transplantation, its influence on other systems of organism, and to explore the possible therapeutic mechanism. **Methods** One hundred and twenty-one recipients of renal homo-allograft were randomly divided into two groups. The 64 cases in Group A was treated with cyclosporin A (Cs A) + prednisone (pred) + azathioprine (Aza), the 57 in Group B treated with Cs A + pred + BLC. They were followed-up for 1-2 year by checking up blood routine, urine routine, liver and renal function, blood electrolytes, glucose and lipids, and uric acid for 2 times every week in the first month after transplantation, followed by proper re-examination of these items according to various condition. **Results** There was no significant difference between the two groups in aspects of graft survival rate, occurrence of reject reaction, renal function recovery, blood electrolytes and blood glucose levels. However, as compared with Group A, in Group B, levels of urinary erythrocytes and leucocytes, blood alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total cholesterol, uric acid as well as the incidence of infection were significantly lower, and blood high density lipoprotein, serum total protein, albumin, RBC and WBC count were significantly higher. **Conclusion** BLC could effectively prevent the reject response after renal transplantation, protect renal and liver function, stimulate hemopoietic function, improve hypoproteinemia and hyperlipidemia, reduce the infection, etc., therefore, it is an ideal immunosuppressor after organ transplantation.

Key words Bailing capsule; *Cordyceps sinensis*; renal transplantation; immune inhibitor

冬虫夏草(*Cordyceps sinensis*)作为一种补肝养肾、益气生精、滋补强身的中药,具有增强机体抵抗力、调节人体免疫功能的效果。近年来在器官移植术后作为免疫抑制剂被广泛应用。我们研究分析了我科应用 100% 发酵冬虫夏草菌丝体干粉制剂百令胶囊在肾移植术后预防排斥反应,促进肾功能恢复,保护肝功能等

方面的资料,现将结果报告如下。

资料与方法

1 一般资料 选择 1999—2001 年在我科行同种异体肾移植的 121 例患者,按随机数字表法分为两组,A 组 64 例,男 42 例,女 22 例;平均年龄 40.5 岁;61 例为首次移植,3 例为再次肾移植;原发疾病为慢性肾小球肾炎 60 例,糖尿病肾病 2 例,多囊肾 1 例,高血压肾病 1 例。B 组 57 例,男 39 例,女 18 例;平均 42.9 岁;55 例

作者单位 四川大学华西医院泌尿外科(成都 610041)

通讯作者:孙明 Tel: 028-85422451 E-mail: sunming2003@163.com

万方数据

为首次移植 2 例为再次肾移植,原发疾病为慢性肾小球肾炎 54 例,糖尿病肾病 1 例,多囊肾 2 例。肾移植术前所有患者均为终末期肾病尿毒症期,术前均接受血液透析治疗 0.3~2 年。供肾热缺血时间平均 9.6min,冷缺血时间平均 10.6h。所有供受者 ABO 血型均相符,HLA 配型有 1~3 个位点相符。所有受者群体反应性抗原(PRA)均小于 10%,淋巴细胞毒试验在 10% 以下。

2 免疫抑制剂使用方案 环孢素 A 为瑞士诺华制药公司生产的新山地明,硫唑嘌呤(Aza)为葛兰素史克中国有限公司产品,泼尼松主要为四川美大康药业集团产品,百令胶囊为杭州华东医药公司生产,其成分为 100% 发酵冬虫夏草菌丝体干粉。所有患者术前均每天口服环孢素 4mg/kg,术中及术后第 2 天静脉滴注甲基泼尼松龙 0.5g/d。术后第 3 天起口服环孢素 A 150mg/d,泼尼松自 80mg/d 开始,每天递减 10mg,至 20mg/d 维持,1 年后减为 10mg/d 维持。根据血肌酐水平和血药浓度调整环孢素 A 用药剂量。在以上两免疫抑制剂联合使用的基础上,再分别联合使用硫唑嘌呤或百令胶囊。A 组以环孢素 A 加泼尼松加硫唑嘌呤为免疫抑制治疗方案,其中术后第 3 天起加用硫唑嘌呤,剂量为 50mg/d。B 组以环孢素 A 加泼尼松加百令胶囊为免疫抑制治疗方案,其中术后第 3 天加用百令胶囊,剂量为 3.0g/d。

3 检测项目 所有患者肾移植术后 1 个月内,每周常规空腹检测 2 次血常规、尿常规、肝、肾功能、血电解质、血糖、血脂、血清蛋白、血清尿酸等,术后 1 个月后至 0.5 年期间每周常规空腹检测以上指标至少 1 次,0.5 年后根据情况适当检测和复查。

4 统计学方法 所有数据以均数±标准差表示($\bar{x} \pm s$)结果行两组间对应指标的 *t* 检验。

结 果

1 两组肾存活率及排斥反应比较 术后 1 年时,

表 3 两组肝功能、血脂、血清蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$)

·组别	例数	AST	ALT	总胆固醇	HDL-C	总蛋白	白蛋白
		(U/L)		(mmol/L)		(g/L)	
A	64	52.3±18.5	46.8±17.5	6.4±1.0	1.1±0.2	59.2±17.3	38.1±14.2
B	57	34.7±12.1*	31.5±11.4*	4.7±0.8*	1.5±0.3*	78.6±18.9*	49.7±15.2*

注:与 A 组比较,**P*<0.05

表 4 两组血糖、尿酸及血电解质比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	空腹血糖 (mmol/L)	血清 UA (μmol/L)	血 Na ⁺	血 K ⁺	血 Cl ⁻
				(mmol/L)		
A	64	4.8±0.7	476.5±126.2	144.2±15.8	4.9±0.6	107.2±11.3
B	57	4.1±0.4	221.5±89.4*	141.5±14.3	4.6±0.5	108.7±12.9

注:与 A 组比较,**P*<0.01

A 组肾存活率为 92.2%(59/64 例),其中急性排斥 6.3%(4/64 例),慢性排斥反应切除肾脏 1.6%(1/64 例);B 组肾存活率 93.0%(53/57 例),急性排斥反应 5.3%(3/57 例),慢性排斥反应切除肾脏 1.8%(1/57 例),两组肾存活率比较差异无显著性(*P*>0.05),急、慢性排斥反应的发生率比较差异无显著性(*P*>0.05)。

2 两组肾功能和尿常规比较 见表 1。两组比较血肌酐和尿素氮(BUN)值差异无显著性(*P*>0.05);尿 RBC 数量在 B 组显著少于 A 组(*P*<0.05);尿 WBC 数量在 B 组显著少于 A 组(*P*<0.01)。

表 1 两组肾功能和尿常规比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别例数	血 SCr (μmol/L)	血 BUN (mmol/L)	尿 RBC (个/Hp)	尿 WBC (个/Hp)
A 64	112.8±37.6	8.6±2.1	45.4±24.1	25.8±13.0
B 57	97.8±31.1	6.8±1.9	28.6±16.8*	16.4±11.5**

注:与 A 组比较,**P*<0.05,***P*<0.01

3 两组血常规和感染发生率比较 见表 2。两组血常规比较,B 组 RBC 和 WBC 数量显著高于 A 组(*P*<0.05),PLT 数量两组比较差异无显著性(*P*>0.05)。B 组的感染发生率显著少于 A 组(*P*<0.05)。

表 2 两组血常规和感染发生率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别例数	RBC (×10 ¹² /L)	WBC (×10 ⁹ /L)	PLT (×10 ⁹ /L)	感染发生率 (%)
A 64	3.6±0.6	3.9±1.1	147.6±49.1	42.2(27/64)
B 57	4.6±0.8*	6.4±1.5*	161.6±52.3	33.3(19/57)*

注:与 A 组比较,**P*<0.05

4 两组肝功能、血糖、血脂、血清总蛋白、尿酸及血电解质比较 见表 3、4。两组比较 B 组血谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)显著低于 A 组(*P*<0.05),说明肝功能状况 B 组优于 A 组;空腹血糖及血 Na⁺、K⁺、Cl⁻ 浓度两组间比较差异均无显著性(*P*>0.05);B 组总胆固醇低于 A 组,血高密度脂蛋白(HDL-C)和血清总蛋白、血清白蛋白值显著高于 A 组(*P*<0.05);B 组血清尿酸(UA)值显著低于 A 组(*P*<0.01)。

讨 论

本研究表明,采用 100% 发酵冬虫夏草菌丝体干粉制剂百令胶囊后,移植肾存活率、术后血肌酐和尿素氮数值和急慢性排斥反应发生率与使用硫唑嘌呤组比较差异无显著性,说明应用冬虫夏草制剂同样能保持移植肾功能的稳定,在临床可以应用冬虫夏草制剂来进行肾移植术后的免疫抑制。本研究显示使用百令胶囊后患者尿中红细胞和白细胞数量显著减少,血清总蛋白值显著增加,说明其具有保护肾脏,改善肾炎症状的作用,并有抑制蛋白尿和改善低蛋白血症的效果。应用冬虫夏草制剂对肾小球系膜细胞的增殖有抑制作用,可抑制肾小球的代偿性肥大,并可稳定肾小管细胞溶酶体膜,延缓或减少溶酶体破裂,从而保护肾小管,防止肾组织钙含量升高,减轻细胞脂质过氧化损伤,还可促进肾小管细胞增殖和修复^[1]。研究也表明冬虫夏草对单纯性血尿的转阴治疗有显著效果,可能与冬虫夏草促进蛋白质合成,纠正血浆氨基酸紊乱,和对巨噬细胞和淋巴细胞转化、混合淋巴细胞培养及白细胞介素-1 生成的免疫抑制作用相关^[2,3]。

本研究显示对于有肝功能损害者,使用百令胶囊可使肝功能有显著改善,说明冬虫夏草制剂对肝细胞具有保护作用,肾移植患者使用百令胶囊后可以减轻其他免疫抑制药物的肝毒性,加快有害物质的清除,减轻肝细胞损伤,并促进受损肝细胞的恢复。研究表明冬虫夏草制剂治疗后肝脏炎性细胞浸润、肝细胞坏死均较模型组为轻,枯否细胞功能明显增强,免疫复合物在肝内沉积也显著减少^[4]。本研究显示使用百令胶囊后不影响机体血糖及水电解质,说明了其用药的稳定性和安全性。同时冬虫夏草制剂可使患者血脂和尿酸值显著下降,表明其显著的降血脂和清除尿酸的药理特点,应用于器官移植术后预防和减少痛风的发生,降低患者血脂,减少心脑血管事件的发生率,是一种较理想的器官移植免疫抑制剂。

本研究显示使用百令胶囊后肾移植患者血红细胞和白细胞值显著增加,说明其可以促进造血功能,改善肾移植患者的贫血和低白细胞状况。因为冬虫夏草制剂含有虫草多糖、麦角甾醇、多种氨基酸、多种维生素及微量元素等,这些成分是核酸、蛋白质合成的前体成分,其可明显提高骨髓造血干细胞的产生,可使骨髓造血干细胞增殖周期缩短,刺激其生长增殖,有利于骨髓造血功能的恢复,具有显著的促生血作用^[5]。本研究显示使用冬虫夏草制剂后患者感染发生率下降,说明

万方数据

其免疫抑制为免疫调节,具有局部选择性,而并不削弱全身免疫力。冬虫夏草制剂对机体免疫系统有双向调节作用,对网状内皮系统及实质器官以外的巨噬细胞和淋巴细胞有明显的激活作用,在对实质器官进行选择免疫抑制的同时,不降低机体的系统免疫防御作用,对体液免疫亦有调节作用,可使血清 IgG 升高,降低感染的发生率,同时还可以改善患者乏力、腰酸痛、浮肿等临床症状^[6]。总之,100% 发酵冬虫夏草菌丝体干粉制剂百令胶囊作为一种新型免疫抑制剂,具有许多独特的药理优势,在器官移植免疫抑制中应注意选择使用。

参 考 文 献

- 1 卢 岚. 冬虫夏草和青蒿素抑制狼疮性肾炎复发的研究. 中国中西医结合杂志 2002 ;24(3):169—171.
Lu L. Study on effect of cordyceps sinensis and artemisinin in preventing recurrence of lupus nephritis. Chin J Integr Tradit West Med 2002 ;24(3):169—171.
- 2 Shahed AR, Kim SI, Shoskes DA. Down-regulation of apoptotic and inflammatory genes by Cordyceps sinensis extract in rat kidney following ischemia/reperfusion. Transplant Proc 2001 ;33(6):2986—2987.
- 3 尹继明,方建新,许杰洲,等. 冬虫夏草治疗单纯性血尿的疗效观察. 中国中西医结合肾病杂志 2001 ;2(5):267—269.
Yin JM, Fang JX, Xu JZ, et al. Follow-up two-year observation of Chinese herb Cordyceps in treating simple hematuria. Chin J Integr Tradit West Med Nephrol 2001 ;2(5):267—269.
- 4 曾宪可,唐 玉,袁盛榕. 冬虫夏草和中国拟青霉对小鼠免疫性肝损伤的保护作用. 中国药理学杂志 2001 ;36(3):161—164.
Zeng XK, Tang Y, Yuan SR. The protective effects of CS and CM0-2 against the immunological liver injury in mice. Chin Pharm J 2001 ;36(3):161—164.
- 5 邓跃毅,陈以平,贺学林,等. 冬虫夏草制剂延缓慢性肾衰竭的机理研究. 中国中西医结合肾病杂志 2001 ;2(7):381—383.
Deng YY, Chen YP, He XL, et al. Study of Cordyceps on mechanism in delaying chronic renal failure. Chin J Integr Tradit West Med Nephrol 2001 ;2(7):381—383.
- 6 Kahan BD, Karlix JL, Ferguson RM, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of multiple doses of FTY720 in stable renal transplant patients: a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase I study. Transplantation 2003 ;76(7):1079—1084.

(收稿 2004-02-21 修回 2004-06-28)