

参芪扶正注射液对原发性肾病综合征 肾小管的保护作用

黄颜颜 刘 永 刘春梅

摘要 目的 探讨参芪扶正注射液对原发性肾病综合征(PNS)患者肾小管的作用及其机制。**方法** 80 例 PNS 患者随机分成两组。对照组 40 例,采用常规治疗方法,以糖皮质激素为主,参芪组 40 例,在常规治疗方法的基础上加用参芪扶正注射液 250ml 静脉滴注,每日 1 次,1 个月为 1 个疗程,观察两组治疗前后血浆白蛋白(sALB)、24h 尿蛋白定量、尿视黄醇结合蛋白(RBP)、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)浓度的变化及血脂水平。**结果** 参芪组治疗后 sALB 上升,尿 RBP、 β_2 -MG、NAG、24h 尿蛋白定量下降,与对照组比较差异均有显著性($P < 0.01$, $P < 0.05$);两组治疗后血脂水平均比治疗前显著降低($P < 0.01$),两组治疗后比较,参芪组 TC 及 LDL-C 显著低于对照组($P < 0.01$)。**结论** 参芪扶正注射液对 PNS 患者的肾小管具有保护作用,并有降脂作用。

关键词 参芪扶正注射液;肾病综合征;肾小管

Renal Tubular Protection of Shenqi Fuzheng Injection in Treating Primary Nephrotic Syndrome HUANG Yan-yan, LIU Yong, LIU Chun-mei *Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou (563000)*

Objective To explore the effect and mechanism of Shenqi Fuzheng injection (SFI) on renal tubule in treating patients with primary nephrotic syndrome (PNS). **Methods** Eighty patients with PNS were randomly divided into two groups, 40 patients in the control group were treated by conventional therapy mainly with glucocorticoids; 40 patients in the treated group treated by conventional therapy plus intravenous injection of SFI additionally. The changes of serum albumin (sALB), urinary protein in 24 hrs (UP/24h), urinary levels of retinal binding protein (RBP), β_2 microglobulin (β_2 -MG) and N-acetyl-D-glucosaminidase (NAG) as well as blood lipids before and after treatment were observed. **Results** After treatment, level of sALB increased and urinary levels of RBP, β_2 -MG, NAG, UP/24h decreased in the treated group, as compared with those in the control group, showing significant difference ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Blood lipids level abated significantly after treatment in both groups ($P < 0.01$), comparison between them, levels of TC and LDL-C in the treated group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** SFI has protective effect on renal tubule in patients with PNS, also has effect on lowering blood lipids.

Key words Shenqi Fuzheng injection; nephrotic syndrome; renal tubule

原发性肾病综合征(primary nephritic syndrome, PNS)多伴有不同程度的肾小管间质损害,而且其损害的严重程度直接与病变的发展速度和预后密切相关,甚至超出了肾小球病变本身。黄芪用于治疗肾脏疾病已在长期的临床实践中得到证实。本研究就参芪扶正注射液对 PNS 患者肾小管的影响进行了研究,并探讨其可能的作用机制。

资料与方法

1 一般资料 80 例 PNS 患者,均符合 1992 年“全国原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要”中对 PNS 的诊断标准^[1]:大量蛋白尿(24h 尿蛋白 $> 3.5\text{g/L}$),低蛋白血症(血浆白蛋白 $< 3.0\text{g/L}$),均合并有高脂血症及不同程度浮肿,排除了继发性肾病综合征。全部病例均为首次发病。80 例患者均在本院住院治疗,按随机数字表法将患者随机分成两组。参芪扶正注射液治疗组(简称参芪组)40 例,男 27 例,女 13 例;年龄 18~52 岁,平均 (36.38 ± 5.36) 岁;病程 1~18 个月,平均 (4.35 ± 2.25) 个月;伴

作者单位:遵义医学院附属医院肾内科(贵州遵义 563000)

通讯作者:黄颜颜, E-mail: huangyanan0097@163.com

血尿 15 例,高血压 8 例,胸腹水 37 例,肾功能不全 11 例。对照组 40 例,男 25 例,女 15 例;年龄 19~49 岁,平均(35.33±4.69)岁;病程 2~20 个月,平均(4.60±2.02)个月;伴血尿 12 例,高血压 10 例,胸腹水 33 例,肾功能不全 7 例。两组一般资料比较,差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法 两组均用泼尼松 1mg/(kg·d),晨一次顿服,8 周后每周减 5mg,至 20mg/d 时,维持 2 个月,以后每 10 天减 5mg,直至停药;低分子肝素钙 5 000 U 静脉滴注,每日 1 次;潘生丁每次 75mg,每日 3 次口服。参芪组另加用参芪扶正注射液(由黄芪、党参组成,每瓶 250ml,广东利民制药厂生产)250ml,静脉滴注,每日 1 次,共 1 个月。两组患者若水肿则加用速尿,高血压服降压药,继发感染用抗生素等。

3 观察指标 用药前及用药 1 个月后分别检测尿常规,24h 尿蛋白定量,血浆白蛋白(ALB),尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG),尿乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG),尿视黄醇结合蛋白(RBP);血脂检查:甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。其中 β_2 -MG 由我院同位素科测定;RBP 采用 ELISA 法测定(上海德波生物有限公司试剂盒);其余项目由我院检验科测定,使用 Hitachi7170A 型全自动生化分析仪。

4 统计学方法 数据分析用 SPSS 统计软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 疗效判定标准 参照文献^[2]制定。完全缓解:临床症状消失,尿蛋白<0.3g/24h,连续 3 日,血浆白蛋白>35g/L,肾功能正常;部分缓解:尿蛋白 0.31~2.0g/24h,连续 3 日,肾病综合征表现完全消除,肾功能好转;无效:尿蛋白>2.0g/24h,肾病综合征表现未消除,肾功能无好转;恶化:病情加重。

2 治疗结果 参芪组完全缓解 25 例,部分缓解 9 例,无效 6 例;对照组完全缓解 17 例,部分缓解 9 例,无效 14 例。参芪组疗效显著高于对照组($\chi^2 = 4.27, P<0.05$)。

表 1 两组治疗前后血浆 ALB,尿 β_2 -MG、NAG、RBP 及 24h 尿蛋白定量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ALB(g/L)	β_2 -MG(mg/L)	NAG(U/L)	RBP(mg/L)	24h 尿蛋白定量(g/L)
参芪	40	治疗前	20.38±4.90	0.68±0.41	42.22±12.23	1.33±0.26	5.89±2.67
		治疗后	32.08±8.16** [△]	0.11±0.69** [△]	25.96±10.49** [△]	0.72±0.03** [△]	3.19±1.14** [△]
对照	40	治疗前	21.69±6.55	0.73±0.33	43.83±12.93	1.31±0.33	6.11±2.39
		治疗后	26.31±1.76*	0.53±0.22*	38.79±12.23*	1.20±0.13*	3.45±1.28**

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

3 两组治疗前后血浆 ALB,尿 β_2 -MG、NAG、RBP 及 24h 尿蛋白定量比较 见表 1。与治疗前比较,两组治疗后血浆 ALB 上升,24h 尿蛋白定量、尿 β_2 -MG、NAG、RBP 下降,差异均有显著性($P<0.05, P<0.01$)。与对照组比较,参芪组血浆 ALB 上升较明显,24h 尿蛋白定量、尿 β_2 -MG、NAG、RBP 下降也较为明显,差异有显著性($P<0.01$)。

4 两组治疗前后血脂测定结果比较 见表 2。两组治疗后血脂水平平均比治疗前显著降低($P<0.01$),两组治疗后比较,参芪组 TC 及 LDL-C 显著低于对照组($P<0.01$)。

表 2 两组治疗前后血脂测定结果比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TG	TC	LDL-C	HDL-C
参芪	40	治疗前	3.05±1.75	9.60±3.48	7.44±3.23	1.46±0.61
		治疗后	2.45±1.32*	6.89±2.85* [△]	3.78±2.22* [△]	1.92±0.70*
对照	40	治疗前	3.02±1.72	10.65±4.58	7.48±4.43	1.42±0.56
		治疗后	2.55±1.56*	8.22±2.98*	5.65±2.76*	1.81±0.66*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.01$

5 继发感染情况 疗程中对照组有上呼吸道感染 9 例次,肺部感染 3 例次,肠道感染 2 例次。参芪组上呼吸道感染 4 例次,肺部感染及肠道感染各 1 例次。参芪组继发感染发生率及严重度均低于对照组,差异有显著性($\chi^2 = 11.18, P<0.01$)。

讨 论

现代药理学研究显示,黄芪具有补益脾肾,益气升阳,行气利水等功效,它不但能调整免疫功能,提高血浆蛋白,调节脂质代谢,促进水钠排泄,改善高凝状态,还有类似血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的作用,可能有独特的肾脏保护作用。参芪扶正注射液是由黄芪和党参组成而研制的纯中药注射液,具有滋阴补肾、活血化痰的作用。PNS 除原有基础病(如局灶、节段肾小球硬化)引起肾小管间质损害外,还由于长期重吸收大量尿蛋白引起肾小管特别是近端肾小管损伤^[2];其损伤机制为:(1)尿蛋白对肾小管上皮细胞的直接损害;(2)尿蛋白本身或其通过诱导巨噬细胞及肾小管上皮细胞所产生的趋化物质使炎症细胞在间质浸润,造成进一步损伤;(3)尿蛋白刺激所产生的多种生长因子

促使肾小管上皮细胞合成和分泌细胞外基质蛋白 (ECMP), 导致基质蛋白的大量沉积和肾间质的纤维化; (4) 尿蛋白本身亦能刺激肾小管细胞释放 ET-1 等血管活性物质, 造成局部的血流动力学发生改变, 使已处于高度耗氧状态的肾小管细胞更加缺氧。此外, 脂代谢紊乱也是损害肾小管的原因之一, 两组患者治疗后 TG、TC 及 LDL-C 均比治疗前显著降低 ($P < 0.01$), HDL-C 均比治疗前增高 ($P < 0.01$), 说明随着病情的好转, 高脂血症亦得到改善; 两组治疗后比较, 参芪组 TC、LDL-C 显著低于对照组 ($P < 0.01$), 提示参芪扶正注射液具有独立的降脂作用, 其降脂效果与目前广泛应用的他汀类降脂药相似, 而且更持久。认为黄芪可能主要通过加强含载脂蛋白 B 脂蛋白的降解和清除, 包括肝脏胆固醇清除途径, 低密度脂蛋白受体上调和增加脂蛋白脂酶及卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性起有效降脂作用, 这可将防止脂质本身造成肾损伤^[3,4], 延缓慢性肾病的进展^[5]。体内 RBP 主要视黄醇从肝细胞转运至上皮细胞后, 游离到血浆的 RBP 自由通过肾小球滤过膜, 其中绝大部分被近端小管重吸收; β_2 -MG 容易通过肾小球滤过, 但 99.9% 由近端小管重吸收; 当近端小管受损时因重吸收功能下降, 尿 RBP、 β_2 -MG 可明显升高。NAG 是一种大分子蛋白, 不能自由从肾小球滤过, 主要存在于近端小管上皮细胞内, 当近端小管受损时, NAG 释出, 尿 NAG 升高。本研究 80 例患者尿 NAG、 β_2 -MG 及 RBP 升高, 说明 PNS 患者存在不同程度的肾小管损害; 经过治疗后, 24h 尿蛋白排出减少、血清白蛋白浓度上升, 尿 RBP、 β_2 -MG、NAG 均下降, 特别是参芪组下降更明显, 提示参芪扶正注射液可更有效改善损伤的肾小管功能。其可能是: (1) 减少尿蛋白排出, 黄芪增强 C₃b 受体表达, 使其携带循环免疫复合物能力提高, 加强免疫复合物的清除, 从而减轻肾小球基底膜的炎症反应, 减少尿蛋白的漏出; 尿蛋白排泄减少, 则大量尿蛋白对肾小管上皮细胞的一系列损害减弱。 (2) 增加血清白蛋白的合成, 资料表明黄芪通过上调肝脏白蛋白 mRNA 转录而

提高血清白蛋白水平^[6], sALB 水平升高, 血浆胶体渗透压升高, 有效肾血流量增多, 加之尿蛋白减少后局部紊乱的血流动力学得到纠正, 则间质水肿、肾缺血缺氧改善, 肾小管功能得到恢复。 (3) 抗氧自由基和抗脂质过氧化作用, 通过本研究可以显示, 参芪扶正注射液对于原发性肾病综合征的治疗具有重要作用, 对患者肾小管具有很好的保护作用。

参 考 文 献

- 1 史跃先, 张训. 蛋白尿在慢性肾脏病中的作用. 中华肾脏病杂志 1997;13(5):318—319.
Shi YX, Zhang X. The effects of proteinuria on chronic kidney disease. Chin J Nephrol 1997;13(5):318—319.
- 2 王海燕, 郑法雷, 刘春玉, 等. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要. 中华内科杂志 1993;32(2):131—134.
Wang HY, Zheng FL, Liu CY, et al. Symposium summary of category, treatment diagnostic criteria of primary glomerular diseases. Chin J Intern Med 1993;32(2):131—134.
- 3 Hirano T, Ebara T, Furekawa S, et al. Mechanism of hypertriglyceridemia in Dahl salt-sensitive rats, an animal model of spontaneous nephrotic syndrome. Metabolism 1994;43(2):248—256.
- 4 俞雷, 李惊子, 洪健美, 等. 黄芪当归合剂降低肾病综合征大鼠血脂机制的探讨. 中华肾脏病杂志 1999;15(6):337.
Yu L, Li JZ, Hong JM, et al. The mechanical exploration of Astragalus and Angelica in decreasing serum lipid of rats with nephrotic syndrome. Chin J Nephrol 1999;15(6):337.
- 5 李惊子. 高胆固醇饮食致肾小球损伤及防治的实验研究. 中华肾脏病杂志 1993;9(4):223.
Li JZ. An experimental study on treatment and protection for glomerular injury caused by high cholesterol take. Chin J Nephrol 1993;9(4):223.
- 6 Li LY, Chen MH, Tan JT, et al. The molecular basis of Chinese herbs (Astragali and Angelica) on increasing serum albumin synthesis in nephrotic rats. Nephrology 1998;4:1—6.

(收稿:2004-07-28 修回:2004-09-07)

欢迎投稿

欢迎订阅