

· 临床论著 ·

# 小柴胡汤改善慢性肾小球肾炎患者炎症及减轻蛋白尿的作用研究

丁世永<sup>1</sup> 郑平东<sup>1</sup> 何立群<sup>1-6</sup> 侯卫国<sup>1</sup> 邹 赞<sup>1</sup> 高建东<sup>1-5</sup>

**摘要** **目的** 观察慢性肾小球肾炎少阳病患者辅助性 T 细胞的 1 型/2 型(T help cell 1/2, Th1/Th2)平衡及相关前炎症细胞因子(IFN- $\gamma$ , IL-4)、调节活化正常 T 细胞表达和分泌的细胞因子(regulated on activation normal T cell expressed and secreted, RANTES)变化和辅助性 T 细胞 17 型(T help cell 17, Th17)的效应因子 IL-17 的异常变化,揭示小柴胡汤和解少阳法治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿的机理。**方法** 70 例慢性肾小球肾炎少阳病患者随机分为小柴胡汤治疗组(治疗组)和肾炎康复片治疗的对照组(对照组),每组 35 例。并选择 20 名健康体检者作为健康对照组。治疗组与对照组均在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)常规治疗基础上,分别给予小柴胡汤与肾炎康复片治疗,疗程 4 周,比较各组中医证候、疾病疗效、24 h 尿蛋白定量、肾功能、外周血 IFN- $\gamma$ 、IL-4、Th1/Th2、IL-17 和 RANTES 的变化。**结果** 治疗前,两组 Th1/Th2、IL-17 和 RANTES 均高于健康对照组( $P < 0.05$ ),IL-4 均低于健康对照组( $P < 0.05$ )。治疗后治疗组中医证候、主要症状和疾病疗效的改善程度明显优于对照组( $P < 0.05, P < 0.01$ );治疗组 24 h 尿蛋白定量明显减少,疗效优于对照组( $P < 0.05$ );治疗组 Th1/Th2、IL-17 和 RANTES 较对照组均有不同程度降低( $P < 0.05, P < 0.01$ ),治疗组 IL-4 较对照组明显升高( $P < 0.05$ ),两组肾功能改善比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 慢性肾小球肾炎少阳病患者免疫紊乱与 Th1/Th2 细胞平衡失调、Th17 细胞功能和 RANTES 的异常变化有关。小柴胡汤可以通过调节慢性肾小球肾炎少阳病患者机体免疫紊乱而改善炎症,证明和解少阳理论可以用于治疗慢性肾小球肾炎炎症,起到减轻蛋白尿的作用。

**关键词** 慢性肾小球肾炎;小柴胡汤;炎症;蛋白尿;少阳病

The Research on Xiaochaihu Decoction Improving the Inflammation of Chronic Glomerulonephritis Patients and Relieving the Proteinuria DING Shi-yong<sup>1</sup>, ZHENG Ping-dong<sup>1</sup>, HE Li-qun<sup>1-6</sup>, HOU Wei-guo<sup>1</sup>, ZOU Yun<sup>1</sup>, and GAO Jian-dong<sup>1-5</sup> 1 Department of Nephrology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (201203), China; 2 TCM Institute of Kidney Disease, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (201203), China; 3 Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai (201203), China; 4 Innovation Team of College, Shanghai Municipal Education Commission, Shanghai (201203), China; 5 Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Shanghai (201203), China; 6 E-institute of Traditional Chinese Internal Medicine, Shanghai Municipal Education Commission, Shanghai (201203), China

**ABSTRACT** **Objective** To observe the balance of T help cell1/2 (Th1/Th2), the changes of correlated proinflammatory cytokines (IFN- $\gamma$  and IL-4), and regulated on activation normal T cell expressed and secreted (RANTES), and the abnormal expression of IL-17, the effector of T help cell17 (Th17) in chronic glomerulonephritis (CGN) patients with Shaoyang disease, thus revealing the mechanisms of Xiaochaihu Decoction (XD) for treating proteinuria of CGN patients according to the theory of mediating

基金项目:上海市教育委员会科研项目(No. 04CB07)

作者单位:1.上海中医药大学附属曙光医院肾病科(上海 201203);2.上海中医药大学中医肾病研究所(上海 201203);3.上海中医药大学肝病疾病证教育部重点实验室(上海 201203);4.上海高校创新团队(上海 201203);5.上海市中医临床重点实验室(上海 201203);6.上海市高校中医内科 E-研究院(上海 201203)

通讯作者:高建东, Tel: 13482287551, E-mail: gaojiandong@hotmail.com

**Shaoyang meridian. Methods** Totally 70 CGN patients with Shaoyang disease were randomly assigned to two groups, the treatment group (treated by XD) and the control group [treated by Shenyan Kangfu Tablet (SKT)], 35 in each group. Besides, 20 healthy volunteers were recruited as the healthy control group. Besides, routine therapy of chronic kidney disease (CKD), patients in the treatment group and the control group were treated with XD and SKT respectively for 4 weeks. The changes of Chinese medical syndrome, the effectiveness, 24-h urinary protein, renal functions, the peripheral blood IFN- $\gamma$ , IL-4, Th1/Th2, IL-17, and RANTES were compared. **Results** Before treatment the Th1/Th2, IL-17, and RANTES of the two treated groups were higher, and the IL-4 level was lower than those of the healthy control group ( $P < 0.05$ ). After treatment the improvement of Chinese medical syndrome, main symptoms, the effectiveness was better in the XD group than in the SKT group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The proteinuria obviously decreased in the treatment group, with the efficacy superior to the SKT group ( $P < 0.05$ ). The Th1/Th2, IL-17, and RANTES decreased to various degrees when compared with the SKT group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The IL-4 level increased more obviously in the treatment group than in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no statistical difference in the improvement of the renal function ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The immune disorder of the CGN patients with Shaoyang disease was correlated with Th1/Th2 imbalance, and abnormal changes of Th17 cell functions and RANTES. XD could improve the inflammation by regulating the immune disorder of CGN patients with Shaoyang disease, which proved that the theory of mediating Shaoyang meridian could be used to improve the inflammation of CGN patients, thus relieving the proteinuria.

**KEYWORDS** chronic glomerulonephritis; Xiaochaihu Decoction; inflammation; proteinuria; Shaoyang disease

慢性肾小球肾炎是一种自身免疫性疾病,临床主要表现为蛋白尿、血尿、高血压、水肿。大量蛋白尿是加速肾功能恶化的重要因素之一。目前认为属 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 辅助性 T 细胞 (CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T) 的 1 型/2 型 (T help cell 1/2, Th1/Th2) 细胞平衡紊乱、17 型 (T help cell 17, Th17) 细胞功能改变及调节活化正常 T 细胞表达和分泌的细胞因子 (regulated on activation normal T cell expressed and secreted, RANTES) 的异常变化可以导致机体内环境稳定的破坏,加重蛋白尿,促进慢性肾小球肾炎的病情进展。目前控制慢性肾小球肾炎炎症的西药并不多,且又因其费用昂贵、副反应较大使其应用受到限制。笔者在临床中观察到慢性肾小球肾炎患者因正虚易感外邪而使蛋白尿加重,经解表中药配合西医抗感染治疗后表证虽除,但蛋白尿不易减轻。患者常有咽部干燥、疼痛,扁桃体红肿疼痛,咳嗽,纳差,腹胀等症状,这些症状均提示炎症的存在,且与少阳病的症状相吻合。笔者曾对 500 例慢性肾小球肾炎患者进行了流行病学调查,发现少阳病的患病率为 19.8%<sup>[1]</sup>。基于中医和解少阳理论及慢性肾小球肾炎炎症的分子机制,笔者采用小柴胡汤治疗,选择 Th1 的代表性细胞因子 IFN- $\gamma$ 、Th2 的代表性细胞因子 IL-4、Th1/Th2 (IFN- $\gamma$ /IL-4) 的比例、Th17 细胞的效应因子白细胞介素 - 17 (interleukin-17, IL-17) 和 RANTES 作为观察指标,探讨小柴胡汤对慢性肾小球肾炎少阳病患

者免疫炎症的影响和减轻蛋白尿的作用。

## 资料与方法

### 1 诊断标准

**1.1 慢性肾小球肾炎诊断** 参照王海燕主编《肾脏病学》<sup>[2]</sup>。(1)起病缓慢,临床表现可轻可重,或时轻时重,病情迁延,病程 > 3 个月。大多数慢性肾小球疾病呈隐匿起病的特点,很长的一段病程可能被忽略,随着病情发展,可有肾功能逐渐减退,贫血、电解质、矿物质代谢紊乱等情况出现。(2)可有水肿、高血压、蛋白尿、血尿及管型尿等表现中的 1 项(如血尿或蛋白尿)或数项。临床表现多种多样,有时可伴有肾病综合征或重度高血压。(3)病程中可有肾炎急性发作,常因感染(如呼吸道感染)诱发,发作时有时类似急性肾炎之表现,有些病例可自动缓解,有些病例出现病情加重。

**1.2 少阳病诊断** 参照《伤寒论·少阳病篇》拟定。(1)凡证见口苦、咽干、目眩者,诊断为少阳病;(2)近 2 个月内有外感病史,有“往来寒热,胸胁苦满,嘿嘿不欲饮食,心烦喜呕”4 证中至少 1 证,且舌、脉象支持诊断者,可诊为柴胡证。可兼见“心中烦而不呕,或渴,或腹中痛,或肋下痞硬,或心下悸、小便不利,或不渴、身有微热,或咳”等症状。符合其中 1 项者,即可诊断为少阳病。

**2 纳入及排除标准** 纳入标准:(1)符合诊断标准

者;(2)2 个月内因上呼吸道感染后蛋白尿加重,24 h 尿蛋白定量增加 $\geq 25\%$ ,经中医解表、西医抗感染治疗后表证已除但蛋白尿不缓解者;(3)年龄 15~75 岁;(4)肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)合并有心血管、肝和造血系统等严重原发性疾病;(3)精神病患者;(4)继发性慢性肾小球疾病;(5)同时参加其他临床药物试验者;(6)已知对该类药物过敏者或小柴胡汤禁忌者;(7)基础治疗控制血压使用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARB)类药物者。

3 一般资料 70 例患者均为 2009 年 3 月—2011 年 4 月上海中医药大学附属曙光医院门诊及住院患者,采用随机数字表法将其分为小柴胡汤组(治疗组)35 例,肾炎康复片组(对照组)35 例。另外收集 20 名 2009 年 3—6 月上海中医药大学附属曙光医院体检中心健康体检者作为健康对照组。治疗组男 13 例,女 22 例,年龄 15~74 岁,平均(56.09 $\pm$ 16.67)岁,病程最短 5 个月,最长 22 年,平均病程(5.11 $\pm$ 4.59)年,治疗前血清肌酐(serum creatinine, SCr)40~275  $\mu$ mol/L,平均(108.54 $\pm$ 55.35)  $\mu$ mol/L,治疗前 24 h 尿蛋白定量 0.43~3.44 g,平均(1.90 $\pm$ 1.04)g,肾活检患者 10 例,其中 IgA 肾病 3 例,微小病变 1 例,系膜增生性肾炎 3 例,局灶节段肾小球硬化 2 例,膜性肾病 1 例。对照组男 17 例,女 18 例,年龄 16~73 岁,平均(53.49 $\pm$ 12.33)岁,病程最短 6 个月,最长 20 年,平均病程(5.02 $\pm$ 4.14)年,治疗前 SCr 37~266  $\mu$ mol/L,平均(111.56 $\pm$ 59.85)  $\mu$ mol/L,治疗前 24 h 尿蛋白定量 0.45~3.20 g,平均(1.93 $\pm$ 1.04)g,肾活检患者 7 例,其中 IgA 肾病 2 例,膜增生性肾炎 1 例,局灶节段肾小球硬化 2 例,膜性肾病 2 例。两组患者年龄、性别、病程及病情分布比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

4 治疗方法 所有患者均进行慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的常规治疗:(1)饮食方面:CKD 1、2 期轻型患者,不必严格限制膳食;CKD 3 期患者,应低盐优质低蛋白饮食,适量的糖类、脂肪,以保证足够的热量,一般成人每日 125.52~146.44 kJ/kg(30~35 kcal/kg);(2)钠盐的摄入应根据病情与血钠而定。有高血压、肺水肿、心力衰竭、全身浮肿时,钠盐量应限制在每日 3 g 左右。水分应根据尿量而定;(3)积极控制血压,用药以钙通道受体阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)类降压药

为主,禁用 ACEI 及 ARB 类药物,尿蛋白 $\geq 1$  g/24 h 时,平均动脉压应控制在 125/75 mm Hg 以下;尿蛋白 $<1$  g/24 h 时,平均动脉压应控制在 130/80 mm Hg 以下;(4)控制慢性肾小球肾炎可逆的加剧因素。在此基础上,治疗组加服小柴胡汤水煎剂(柴胡 15 g 黄芩 10 g 党参 15 g 制半夏 10 g 生姜 3 片 大枣 4 枚 炙甘草 6 g,每日 1 剂煎 300 mL,分 2 次口服,每次 150 mL)。加减:兼有水湿者,加薏苡仁根 30 g 车前子 30 g 泽兰 15 g 玉米须 15 g;兼有湿热者,加石韦 15 g 薏苡仁根 30 g 白花蛇舌草 30 g 碧玉散 15 g(包煎);兼有血瘀者:加桃仁 10 g 红花 5 g 虎杖 15 g 积雪草 30 g 丹参 15 g;兼有表证者:加荆芥炭 10 g 防风 5 g 鸡苏散 15 g(包煎);对照组加服肾炎康复片[由西洋参、山药、丹参、白花蛇舌草、生地黄、土茯苓、杜仲(炒)、益母草、白茅根、黑豆、桔梗、人参、泽泻组成。天津同仁堂集团股份有限公司生产,批号:891200(2009 年 3 月),981004(2009 年 6 月),990103(2010 年 3 月),081012(2010 年 7 月),A91124(2011 年 3 月),规格:0.48 g/片],每次 5 片,每日 3 次。两组均以 4 周为临床观察期限。

## 5 观察指标及检测方法

5.1 中医证候 建立临床观察表,进行症状积分比较。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[3]</sup>制定症状积分评定标准。主症:口苦、咽干、头目眩晕、往来寒热、胸胁苦满、食少纳呆、心烦、恶心呕吐、腰酸、腰痛、浮肿、疲倦乏力、精神萎靡。次症:口渴、咽喉肿痛、腹痛、心悸、小便不利、身有微热、咳嗽。其中主症正常 0 分,轻度 2 分,中度 4 分,重度 6 分;次症正常 0 分,轻度 1 分,中度 2 分,重度 3 分。舌苔脉象另行记录,不参与积分比较。

5.2 实验室指标 治疗前后收集患者 24 h 尿行 24 h 尿蛋白定量检测。所有观察对象均采空腹静脉血 4 mL 后立即分离血清,检测肾功能:主要包括血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、SCr、GFR,采用简化的 MDRD 公式计算 GFR(mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)=186 $\times$ (SCr)<sup>-1.154</sup> $\times$ (Age)<sup>-0.203</sup> $\times$ 0.742(如是女性)。分装血清 -70℃ 保存待测 IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-17、RANTES, ELISA 测定法,试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供(R&D 公司,美国),操作按说明书。

6 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[3]</sup>疗效评定标准。

6.1 证候疗效评定 临床痊愈:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ ;显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 70%~94%;有效:

临床症状、体征均有好转,证候积分减少 30%~69%;无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少 <30%。

**6.2 疾病疗效判定** 临床控制:尿常规检查蛋白转阴性,或 24 h 尿蛋白定量正常;尿常规检查尿红细胞数正常,或尿沉渣红细胞计数正常;肾功能(包括 BUN、SCr、GFR)正常。显效:尿常规检查蛋白减少 2 个“+”,或 24 h 尿蛋白定量减少  $\geq 40\%$ ;尿红细胞减少  $\geq 3$  个/HP 或 2 个“+”,或尿沉渣红细胞计数检查减少  $\geq 40\%$ ;肾功能正常或基本正常(与正常值相差不超过 15%)。有效:尿常规检查蛋白减少 1 个“+”,或 24 h 尿蛋白定量减少 <40%;尿红细胞减少 <3 个/HP 或 1 个“+”,或尿沉渣红细胞计数检查减少 <40%;肾功能正常或有改善。无效:临床表现与上述实验室检查均无改善或加重者。

**7 统计学方法** 所得资料运用 SPSS 17.0 统计软件进行处理。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较用  $t$  检验和单因素方差分析方法;计数资料用  $\chi^2$  检验、Ridit 分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**1 两组患者中医证候疗效比较(表 1、2)** 治疗后治疗组与对照组中医证候总有效率分别为 91.5%、65.7%,治疗组明显优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗组主要中医症状口苦、咽干、头晕目眩、往来寒热、胸胁苦满、精神萎靡、食少纳呆、恶心呕吐、浮肿明显改善,与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );两组心烦、腰酸、腰痛、疲倦乏力症状的改善程度比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 2 两组患者治疗前后主要症状改善情况比较 (例)

症状	治疗组						对照组					
	例数	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)	例数	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
口苦	32	17	3	10	2	93.8**	31	6	6	8	11	64.5
咽干	34	18	7	5	4	88.2**	34	6	5	12	11	67.6
头晕目眩	33	18	4	5	6	81.8**	33	7	4	9	13	60.6
往来寒热	17	15	0	0	2	88.2**	19	10	0	0	9	52.6
胸胁苦满	32	13	5	11	3	90.6*	34	5	8	11	10	70.6
精神萎靡	34	18	4	10	2	94.1**	34	8	9	5	12	64.7
食少纳呆	32	22	5	2	3	90.6**	28	4	7	7	10	64.3
心烦	33	17	1	10	5	84.8	34	11	3	13	7	79.4
恶心呕吐	32	17	2	12	1	96.8**	33	8	3	14	8	75.8
腰酸	35	3	0	22	10	71.4	34	5	7	14	8	76.5
腰痛	34	8	0	16	10	70.6	31	11	0	8	12	61.2
疲倦乏力	33	3	1	15	14	57.6	35	4	4	18	9	74.3
浮肿	33	23	2	7	1	97.0**	32	7	4	16	5	84.4

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

表 1 两组患者中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗	35	2(5.7)	15(42.9)	15(42.9)	3(8.5)	32(91.5)*
对照	35	1(2.9)	9(25.7)	13(37.1)	12(34.3)	23(65.7)

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

**2 两组患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量比较(表 3)** 治疗前两组 24 h 尿蛋白定量比较,差异无统计学意义。治疗后治疗组 24 h 尿蛋白定量明显下降,与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表 3 两组患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗	35	1.90 $\pm$ 1.04	1.34 $\pm$ 0.93*
对照	35	1.93 $\pm$ 1.04	1.78 $\pm$ 1.14

注:与对照组同期比较,\* $P < 0.01$

**3 两组患者治疗前后肾功能改善情况比较(表 4)** 治疗前两组 BUN、SCr、GFR 比较,差异无统计学意义。治疗后治疗组与对照组比较,BUN、SCr、GFR 差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 4 两组患者治疗前后肾功能改善情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	BUN (mmol/L)	SCr ( $\mu$ mol/L)	GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
治疗	35	治疗前	7.13 $\pm$ 2.98	108.54 $\pm$ 55.35	68.29 $\pm$ 37.38
		治疗后	7.54 $\pm$ 3.77	108.33 $\pm$ 60.16	70.45 $\pm$ 38.98
对照	35	治疗前	7.23 $\pm$ 3.47	111.56 $\pm$ 59.85	69.01 $\pm$ 31.65
		治疗后	8.49 $\pm$ 4.52	119.00 $\pm$ 73.03	66.57 $\pm$ 34.32

**4 两组患者疾病疗效比较(表 5)** 治疗后治疗组与对照组疾病疗效总有效率分别为 68.6%、42.9%,治疗组明显优于对照组( $P < 0.05$ )。

表 5 两组患者疾病疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
治疗	35	1(2.9)	9(25.7)	14(40.0)	11(31.4)	24(68.6)*
对照	35	0(0)	5(14.3)	10(28.6)	20(57.1)	15(42.9)

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

5 两组患者治疗前后免疫指标改善情况比较

5.1 两组患者治疗前后 IFN- $\gamma$ 、IL-4、Th1/Th2 (IFN- $\gamma$ /IL-4)改善情况比较(表 6) 与健康对照组比较,治疗组和对对照组治疗前血清 IFN- $\gamma$  均有不同程度上升,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组血清 IL-4 及 Th1/Th2 均有不同程度下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗前治疗组与对照组 IFN- $\gamma$ 、IL-4 及 Th1/Th2 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后两组 IFN- $\gamma$  有所下降,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗组治疗后 IL-4 显著升高,Th1/Th2 显著下降,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),对照组 Th1/Th2 有所下降,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组同期比较,治疗组治疗后 IL-4 较对照组升高更显著( $P < 0.05$ ),Th1/Th2 较对照组下降更为显著( $P < 0.01$ )。

表 6 两组治疗前后 IFN- $\gamma$ 、IL-4、Th1/Th2 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	IFN- $\gamma$	IL-4	Th1/Th2
			(pg/mL)		(IFN- $\gamma$ /IL-4)
健康对照	20	—	21.33 $\pm$ 11.24	53.11 $\pm$ 38.95	0.64 $\pm$ 0.46
治疗	35	治疗前	39.24 $\pm$ 54.79	23.78 $\pm$ 33.02*	2.82 $\pm$ 2.64*
		治疗后	20.27 $\pm$ 15.88	40.69 $\pm$ 31.07 $\Delta\Delta$	0.76 $\pm$ 0.52 $\Delta\Delta\Delta\Delta$
对照	35	治疗前	34.46 $\pm$ 32.02	24.23 $\pm$ 24.66*	2.65 $\pm$ 2.84*
		治疗后	26.44 $\pm$ 46.20	26.68 $\pm$ 42.43	1.75 $\pm$ 2.14 $\Delta$

注:与健康对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$ , $\Delta\Delta P < 0.01$ ;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$ , $\Delta\Delta P < 0.01$ ;下表同

5.2 两组患者治疗前后 IL-17 及 RANTES 比较(表 7) 与健康对照组比较,治疗前治疗组与对照组血清 IL-17、RANTES 均有不同程度升高( $P < 0.05$ ),而两组组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组 IL-17、RANTE 均明显下降( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ ),且治疗组下降幅度明显大于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ )。

表 7 两组患者治疗前后 IL-17 及 RANTES 比较 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	IL-17	RANTES
健康	20	—	34.93 $\pm$ 29.25	1 176.37 $\pm$ 193.50
治疗	35	治疗前	111.10 $\pm$ 213.64*	2 408.43 $\pm$ 644.68*
		治疗后	29.45 $\pm$ 36.28 $\Delta\Delta\Delta$	1 296.50 $\pm$ 319.86 $\Delta\Delta\Delta\Delta$
对照	35	治疗前	101.15 $\pm$ 195.86*	2 482.83 $\pm$ 722.07*
		治疗后	75.25 $\pm$ 143.30 $\Delta$	1 887.03 $\pm$ 940.71 $\Delta$

讨 论

临床及实验研究证实,肾小球疾病的主要发病机制是免疫性炎症介导的病理损伤,包括全身性自身免疫性疾病所致的肾脏病变和肾脏本身特异性免疫损伤。而免疫介导的肾小球疾病与 T 淋巴细胞功能紊乱密切相关。其中属 CD $_4^+$ T 细胞 Th1/Th2 细胞平衡紊乱、Th17 细胞功能改变与慢性肾小球肾炎发生有密切关系<sup>[4-9]</sup>。提示 T 细胞功能紊乱可能是原发性肾小球病的发病机制之一。

正常情况下,机体内的 Th1/Th2 保持相对平衡状态。在不同抗原影响下,Th1/Th2 某一亚群功能增强,另一亚群功能减弱,称为免疫偏移。多数情况下这种偏移有利于机体清除抗原,但如果偏移方向错误或持续时间过长则可导致 Th1/Th2 失衡,引起多种免疫性疾病。Th1 和 Th2 亚型细胞<sup>[10]</sup>效应及其平衡失调在原发性肾小球病的免疫发生机制中也起重要作用。Th1/Th2 细胞因子、攻击因子与防御因子的平衡改变,导致内环境稳定的破坏,决定了肾脏疾病的转归。实验表明,Th1 型免疫应答介导肾小球细胞增殖、细胞浸润和新月体形成,导致肾小球增殖性病变;而 Th2 型免疫应答则介导肾小球膜性病变,同时可减轻肾小球细胞增殖、细胞浸润和新月体形成<sup>[11]</sup>。本研究证实,慢性肾小球肾炎少阳病患者存在 Th2 型细胞功能的降低,但尚不能证明慢性肾小球肾炎少阳病患者存在 Th1 型细胞功能的亢进;同时根据各组治疗前 Th1/Th2,可以证明慢性肾小球肾炎少阳病患者存在 Th1/Th2 的失衡。

Th17 是近年来新发现的一种不同于 Th1 或 Th2 的 CD $_4^+$ T 细胞亚群,Th17 细胞介导炎性反应(防御胞外病原菌的感染)、自身免疫性疾病等的发生和发展。其分泌产生几种致炎细胞因子,最重要的效应因子是 IL-17。IL-17 是 T 细胞诱导的炎症反应的早期启动因子,可以通过促进释放前炎性细胞因子来放大炎症反应。它与许多炎症反应和自身免疫性疾病的发生和发展有关<sup>[12]</sup>。本研究通过观察 IL-17 的变化证实,慢性肾小球肾炎少阳病患者 IL-17 明显高于健康对照组,说明慢性肾小球肾炎少阳病存在 Th17 型细胞功能的紊乱。

RANTES 是  $\beta$  趋化因子中的一员,主要由活化的 T 细胞产生,主要作用是对单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞和嗜酸性粒细胞产生趋化作用,能诱导多种炎症因子的大量表达,从而参与炎症过程。研究发现肾脏固有细胞能分泌 RANTES,趋化炎症细胞浸润到局部,加剧炎症反应,在多种肾脏疾病的发生、发展和转归中起着重要作用<sup>[10,13]</sup>。本研究发现,慢性肾小球肾炎少阳

病患者 RANTES 明显高于健康对照组,说明慢性肾小球肾炎少阳病与 RANTES 的异常升高有关。

小柴胡汤源出于张仲景《伤寒论》,为治疗少阳病的代表方剂,近年发现,小柴胡汤具有免疫调节作用,被认为是一种生物反应调节剂,小柴胡汤通过激活巨噬细胞的功能,增强机体非特异性和特异性免疫反应<sup>[14]</sup>。现代药理证实:柴胡抗炎的主要有效成分为柴胡皂甙,它既能显著抑制炎症,还能显著抑制晚期炎症组织增生,对于多种变态反应性炎症有显著抑制效果,并可抑制炎症介质的释放,抗炎作用的机理是直接刺激肾上腺皮质,使糖皮质激素分泌增加;黄芩抗炎成分为黄芩苷及黄芩素,可通过抑制淋巴细胞的功能和炎症介质的产生发挥抗炎作用;半夏生物碱类成分是其抗炎作用的主要成分,有糖皮质激素样作用;生姜挥发油具有明显的抗炎、镇痛、抗过敏、调节中枢、调节免疫和抗氧化等作用;人参的抗炎作用是其增强机体非特异性抵抗力的效果;大枣具有抗炎及调节免疫的功能可能与其对活性氧的清除有关,还具有利尿、消肿止血的功能;甘草之抗炎成分为甘草甜素和甘草次酸,其作用类似氢化可的松,但较之弱<sup>[15]</sup>。

本研究表明小柴胡汤可以明显改善慢性肾小球肾炎少阳病的临床症状,小柴胡汤治疗组中医证候的总有效率为 91.4%,肾炎康复片组的总有效率为 65.7%,治疗组疗效明显优于对照组,尤其在改善口苦、咽干、头晕目眩、往来寒热、胸胁苦满、精神萎靡、食少纳呆等少阳病的主要症状方面疗效显著;治疗组的蛋白尿较治疗前明显减少,与对照组比较差异有统计学意义。此研究不但验证了慢性肾小球肾炎少阳病的存在,而且也证实蛋白尿的加重与慢性肾小球肾炎少阳病密切相关。同时,小柴胡汤可以明显改善 Th1/Th2 细胞失衡、改善 Th17 细胞的功能、纠正 RANTES 的异常升高。

综上所述,我们认为小柴胡汤治疗慢性肾小球肾炎少阳病、减少蛋白尿的作用途径与调节机体 Th1/Th2 细胞平衡紊乱、改善 Th17 细胞功能、纠正 RANTES 的异常升高,从而减轻炎症有关。但目前对于小柴胡汤在肾脏病领域应用的研究尚需大量的工作。我们相信,小柴胡汤在临床中的广泛应用将会给肾病患者带来治疗益处。

#### 参 考 文 献

- [1] 孙成力,王怡,高建东. 500 例慢性肾小球肾炎患者少阳病流行病学调查[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(9): 21-24.
- [2] 王海燕. 肾脏病学[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:937.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:156-162.
- [4] Phoon RK, Kitching AR, Odobasic D, et al. T-bet deficiency attenuates renal injury in experimental crescentic glomerulonephritis [J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(3): 477-485.
- [5] Hakamada-Taguchi R, Uehara Y, Kuribayashi K, et al. Inhibition of hydroxymethylglutaryl coenzyme, a reductase reduces Th1 development and promotes Th2 development [J]. Circ Res, 2003, 93(10): 948-956.
- [6] Timoshanko JR, Sedgwick JD, Holdsworth SR, et al. Intrinsic renal cells are the major source of tumor necrosis factor contributing to renal injury in murine crescentic glomerulonephritis [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(7): 1785-1793.
- [7] 程悦,张静波,李芙蓉,等. 系膜增生性肾小球肾炎患者血清 Th1/Th2 细胞因子表达的变化[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(9): 860-862.
- [8] Summers SA, Steinmetz OM, Li M, et al. Th1 and Th17 cells induce proliferative glomerulonephritis [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(12): 2518-2524.
- [9] Paust HJ, Turner JE, Steinmetz OM, et al. The IL-23/Th17 axis contributes to renal injury in experimental glomerulonephritis [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(5): 969-979.
- [10] Anders HJ, Frink M, Linde Y, et al. CC chemokine ligand 5/RANTES chemokine antagonists aggravate glomerulonephritis despite reduction of glomerular leukocyte infiltration [J]. J Immunol, 2003, 170(11): 5658-5666.
- [11] Phoon RK, Kitching AR, Odobasic D, et al. T-bet deficiency attenuates renal injury in experimental crescentic glomerulonephritis [J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(3): 477-485.
- [12] Chen Z, Laurence A, Kanno Y, et al. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17 secreting T cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(21): 8137-8142.
- [13] Schadde E, Kretzler M, Banas B, et al. Expression of chemokines and their receptors in nephrotoxic serum nephritis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15(7): 1046-1053.
- [14] 郭聂涛,杨进. 中医药对慢性肾炎免疫指标影响的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(10): 1820-1821.
- [15] 杨媛. 小柴胡汤的现代药理研究进展 [J]. 成都医药, 2002, 28(6): 373-375.