

- [12] 邱干,葛明建,文毅,等.胸腔镜肺段和肺叶切除术治疗早期非小细胞肺癌的临床对比研究[J].医学综述,2019,25(4):819-823.
- [13] WANG L Y, CUI J J, GUO A X, et al. Clinical efficacy and safety of afatinib in the treatment of non-small-cell lung cancer in Chinese patients[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 529-538.
- [14] 疏楠,汪洋,方原.早期老年非小细胞肺癌患者全胸腔镜
- 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.026

肺叶肺段切除术治疗的疗效[J].中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(7): 818-820.

- [15] 潘雪峰,王金栋.单孔胸腔镜肺叶切除术治疗肺癌近期疗效的病例对照研究[J].中国胸心血管外科临床杂志, 2018, 25(12): 1068-1072.

(收稿日期:2021-12-03 修回日期:2022-07-21)

氯沙坦钾联合淡渗利湿法对湿热型慢性肾炎患者血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 的影响*

邱波,刘善军[△],袁良东,李洋,张士奇,梁卫东
济宁医学院附属医院肾内科,山东济宁 272000

摘要:目的 探讨淡渗利湿法联合西药治疗湿热型慢性肾炎对患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-17(IL-17)的影响。方法 收集 2018 年 1 月至 2020 年 1 月诊断为湿热型慢性肾炎的患者 60 例,按随机数字表法分为西医组和中医组,每组 30 例;西医组采用氯沙坦钾治疗,中医组在西医组治疗的基础上联合淡渗利湿中药方治疗,每组治疗 6 个月。采用酶联免疫吸附试验测定患者血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 水平,采用全自动生化分析仪测定 24 h 尿蛋白定量、血肌酐,采用 CKD-EPI 公式计算肾小球滤过率(eGFR)。分析两组治疗前后血清 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平以及 24 h 尿蛋白定量、血肌酐、eGFR 的变化。结果 治疗后,两组 24 h 尿蛋白定量均较治疗前明显减少($P < 0.05$),西医组血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 水平与治疗前相比差异均无统计学意义($P > 0.05$),中医组血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$)。结论 淡渗利湿法联合西药治疗临床湿热型慢性肾炎合并蛋白尿患者,可以明显减少蛋白尿,降低血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 水平,对预防肾纤维化具有一定的临床意义。

关键词:淡渗利湿; 慢性肾炎; 肾纤维化; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素

中图法分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)18-2553-03

慢性肾炎属于祖国医学“水肿”“虚劳”及“腰痛”范畴,历代医家认为,本病发病多为本虚标实。《医方考》中论述:“下焦之病,责于湿热”,薛生白论述“太阴内伤,湿饮停聚,客邪再至,内外相引,故病湿热”,说明在慢性肾炎发病过程中,或因虚致实,或因实致虚,本证与标证之间常常相互促进,从而造成病理上的恶性循环,因而本病的基本病机是湿热内蕴^[1]。

笔者前期研究采用淡渗利湿法(药物由杏仁、豆蔻仁、薏苡仁、萆薢、泽兰、益母草、芡实、滑石、茯苓等)治疗湿热型慢性肾炎患者,发现此法能够降低患者的尿蛋白量,改善患者的临床症状积分,从而在有效率和临床缓解率方面具有明显的优势^[2-3]。然而对于其机制尚不清晰。

基于以上研究基础,本研究拟通过临床试验,观察淡渗利湿法治疗湿热型慢性肾炎前后患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和白细

胞介素-17(IL-17)的变化,探讨淡渗利湿法对湿热型慢性肾炎的治疗机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在本院门诊及住院治疗的湿热型慢性肾小球肾炎患者 60 例。诊断标准:(1)西医诊断标准参考《实用内科学》(第 15 版)中的慢性肾炎的诊断标准,结合患者症状、体征、病史及相关实验室检查分析诊断;(2)中医诊断标准参考《中医病证诊断疗效标准》及《中医内科学》中相关的中医慢性肾炎(湿热证)诊断标准。纳入标准:24 h 尿蛋白定量在 0.5~3.0 g、肾小球滤过率(eGFR) > 90 mL/min、临床属于慢性肾脏病 1 期(CKD1 期)的患者,且符合中医关于湿热型慢性肾炎的诊断标准。排除标准:(1)临床表现为肾病综合征;(2)入组治疗前已使用雷公藤多苷治疗或者已经使用了糖皮质激素以及免疫抑制剂治疗;(3)合并严重心

* 基金项目:山东省中医药科技发展计划项目(2017-275)。

[△] 通信作者, E-mail:lsjsdjn@126.com。

脑血管疾病;(4)合并细菌感染或者结核、乙型肝炎、丙型肝炎等传染性疾病;(5)属于继发性肾小球肾炎,如糖尿病肾病、过敏性紫癜肾炎、狼疮性肾炎、系统性小血管炎等;(6)恶性肿瘤。60 例患者按随机数字表

法分为西医组和中医组,每组 30 例。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较($\bar{x}\pm s$ 或 n/n)

组别	<i>n</i>	平均年龄 (岁)	男/女	体质量指数 (kg/m ²)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	胆固醇 (mmol/L)	血红蛋白 (g/L)	清蛋白 (g/L)	病程 (月)
西医组	30	34.5±9.7	18/12	19.2±2.3	138±9	81±6	3.7±0.3	123.0±7.8	42.5±3.8	12.5±1.2
中医组	30	35.2±9.5	18/12	19.7±3.1	139±10	83±6	3.7±0.3	121.0±7.1	43.2±4.1	11.8±1.5
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 西医组口服氯沙坦钾(杭州默沙东制药有限公司生产,规格:50 mg×7 片,批号:2011101620A),每次 50 mg,每日 1 次,疗程 6 个月。中医组在常规西医治疗的基础上,配合淡渗利湿法(方)进行治疗。淡渗利湿方药物组成:杏仁、白薏仁各 10 g,薏苡仁、萆薢各 30 g,泽兰 12 g,益母草 15 g,芡实、滑石、茯苓各 20 g;由济宁医学院附属医院中药房提供,常规方法煎煮后服用,水煎服,每日 1 剂,分 2 次饭后 20 min 服用,疗程 6 个月。

1.2.2 检测方法与观察指标 所有患者分别于治疗前后禁食 12 h 后于次日清晨抽取肘静脉血 20 mL,采用日立 7600-120 自动生化分析仪监测血清肌酐、24 h 尿蛋白量;采用酶联免疫吸附试验检测血清 TNF-α、IL-6 和 IL-17 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 24 h 尿蛋白定量及血清 TNF-α、IL-6、IL-17 水平比较 中医组治疗后的 24 h 尿蛋白定量及血清 TNF-α、IL-6、IL-17 水平均较治疗前明显下降($P<0.05$)。西医组治疗后的 24 h 尿蛋白定量较治疗前减少($P<0.05$),血清 TNF-α、IL-6 和 IL-17 水平亦较治疗前下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。中医组与西医组治疗前 24 h 尿蛋白定量及血清 TNF-α、IL-6、IL-17 水平差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗 6 个月后中医组的 24 h 尿蛋白定量及血清 TNF-α、IL-6、IL-17 水平均低于西医组($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组治疗前后血清肌酐及 eGFR 比较 治疗前,两组肌酐及 eGFR 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,组内比较,两组治疗后肌酐水平较治疗前下降,eGFR 均较治疗前上升,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,与西医组相比,中医组肌酐下降,eGFR 升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量、TNF-α、IL-6、IL-17、肌酐、eGFR 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	24 h 尿蛋白定量 (g/24 h)	TNF-α (mg/L)	IL-6 (pg/mL)	IL-17 (pg/mL)	肌酐 (μmol/L)	eGFR (mL/min)
西医组	30	治疗前	1.81±0.52	2.13±0.26	172.9±19.5	24.8±3.2	87.1±9.9	99.6±11.3
		治疗后	1.25±0.23 [*]	2.01±0.21	156.2±20.4	18.7±0.2	82.3±7.5	101.2±9.3
中医组	30	治疗前	1.70±0.44	2.10±0.25	186.6±21.3	25.6±2.5	88.3±10.8	97.6±10.2
		治疗后	0.90±0.33 ^{*#}	1.03±0.13 ^{*#}	78.2±9.3 ^{*#}	14.1±0.3 ^{*#}	68.2±8.2 [#]	113.2±13.7 [#]

注:与组内治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与西医组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 不良反应 在治疗期间,两组患者均未发生肝功

能损害,中医组有 1 例发生恶心,未特殊处理,自行缓解。

3 讨论

慢性肾炎起病隐匿,病程迁延,临床表现为蛋白

尿、血尿和进行性肾功能减退。该病患病率高,易导致肾功能恶化,最终导致终末期肾病(RSRD)。目前普遍认为蛋白尿是肾纤维化和肾功能下降的独立危险因素之一。免疫炎症介导的肾损害在慢性肾炎的进展中起重要作用。慢性肾炎的发病机制涉及多种

炎症细胞因子和炎症介质,具有多种作用,并可相互影响^[4]。促炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 是其中起重要作用的炎症细胞因子,三者既是免疫调节因子,又是重要的炎症介质。TNF- α 不仅可由巨噬细胞产生,亦能由肾小球系膜细胞(MC)自分泌,并且促进 MC 分泌 IL-6。而 MC 大量分泌的 IL-6 又反作用于 MC,刺激其增殖、分化,二者互为因果,形成一种恶性循环^[5]。本研究发现中医组治疗 6 个月后患者的 24 h 尿蛋白定量及血清 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平均较治疗前明显下降($P<0.05$)。西医组治疗后的 24 h 尿蛋白定量较治疗前明显减少($P<0.05$),血清 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平较治疗前下降不明显,差异无统计学意义($P>0.05$)。中医组与西医组治疗前 24 h 尿蛋白定量及血清 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗 6 个月后中医组的 24 h 尿蛋白定量及血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 水平均较西医组明显下降($P<0.05$)。以上结果证实,对于湿热型慢性肾炎进行淡渗利湿法,能显著减少 24 h 尿蛋白定量,降低血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 水平,从而从机制上延缓肾脏纤维化的速度^[6-7]。同时,本研究也发现与西医组治疗相比,淡渗利湿法联合西药治疗可以显著改善肾功能,与降低血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 水平有关。

蛋白尿是慢性肾炎发生、发展的重要因素。蛋白尿的减少有助于延缓慢性肾炎的发展,减缓慢性肾衰竭的进展。中医认为脾主运化,肾主藏精,故蛋白尿的形成与脾肾亏虚密切相关。当脾气虚弱或脾受湿困时,小肠不能分精泌浊,致使脾的运化作用降低,加之肾气不固,精微外泄而最终形成蛋白尿^[8]。对于蛋白尿的形成,多数医家认为湿热是形成蛋白尿的主要原因,蛋白尿的形成多以邪实为主,而邪实中以湿热最为多见,因此在临床上从湿热论治肾炎蛋白尿疗效显著^[9]。单独或联合应用中药治疗慢性肾炎有一定优势,但多中心、随机、对照、大样本量临床研究报道较少。湿热证是慢性肾炎的主要表现,清热祛湿是治疗慢性肾炎的主要方法之一。

本研究的中药成分中,杏仁含有苦杏仁苷,并且含有多种必需氨基酸和不饱和脂肪酸,可以降低胆固醇水平,可显著降低氧化应激对肾小管的损害,阻止肾间质纤维化的发生。萆薢有补脾肾、通利小便、分清别浊之功效,可用于治疗肾阳不足、下焦湿热之小便白浊,可以用于慢性肾炎蛋白尿的治疗。泽兰可以和血舒脾、入脾行水,能明显改善慢性肾衰竭所致的水肿,同时研究也发现泽兰可以减轻 TNF- α 对肾脏

的纤维化损害,保护肾功能^[10]。益母草可通行瘀血,消水行血,降低血液黏度以及减轻慢性肾炎水肿的症状,改善肾小球微循环,从而起到活血化瘀的功效^[11]。茯苓性味甘、淡,归脾肾经,含有茯苓多糖,有明显的利水渗湿功效。有研究表明茯苓对免疫应答有明显的抑制作用,这也可能通过抑制肾小球内免疫炎症反应,从而降低了血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 水平^[12]。

综上所述,淡渗利湿中药方联合氯沙坦钾治疗湿热型慢性肾炎,能有效降低患者尿蛋白量和血清 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平,由此推测淡渗利湿法可以减轻湿热型慢性肾炎患者的炎症反应,从而延缓肾脏纤维化的速度。但本研究由于样本量小,随访时间短,对远期肾功能的影响及抑制肾间质纤维化的分子生物学机制尚不明确,还需进一步深入研究。

参考文献

- [1] 叶可平,谭晓宁,于大君.从湿热论治慢性肾炎蛋白尿体会[J].江苏中医药,2020,52(8):44-46.
- [2] 刘善军,邱波,刘志华.淡渗利湿法联合氯沙坦钾治疗慢性肾炎的疗效观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2016,17(1):45-46.
- [3] 邱波,刘善军,刘志华.淡渗利湿法对慢性肾炎血清肾脏纤维化指标的影响[J].世界中医药,2016,11(11):2314-2316.
- [4] SUN C, SHEN L, SHA W, et al. IL-1 β increases urinary corin in patients with primary proteinuric kidney diseases and in 293 cells[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1):487-493.
- [5] 吴金珠. TNF- α 在慢性肾小球肾炎中的作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(12):144-145.
- [6] 陈建祥,徐宏,张敏.肾炎四味片对慢性肾小球肾炎血清 IL-2、IL-6 和 T 淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(1):129-131.
- [7] 王媛媛,郭林,常卫华.肾炎温阳胶囊联合来氟米特治疗慢性肾小球肾炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(7):1426-1429.
- [8] 盛梅笑,张丽丽.益肾清利法治疗慢性肾炎蛋白尿的临床应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(7):775-778.
- [9] 邹玺.肾炎湿热证研究进展[J]. 甘肃中医, 2003, 16(3):6-7.
- [10] 邵蒙苏,邸莎,毕超然,等.泽兰的临床应用及其用量[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(1):26-28.
- [11] 罗愬婧,武曦蔼,李平.益母草在肾脏病中的应用及相关不良反应[J/CD]. 中华肾病研究电子杂志, 2020, 9(4):166-169.
- [12] 王明.茯苓皮抗肾纤维化物质基础及其作用机制研究[J]. 西安:西北大学, 2020.