

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.13.037

肾康注射液联合贝那普利对慢性肾小球肾炎患者外周血 IFN- γ , IL-4 及 IL-17 水平的影响 *

杨 涛¹ 张 韬² 陈华茜¹ 张 任¹ 赵 黎¹ 李正东¹

(1 湖北医药学院附属东风医院 肾内科 湖北 十堰 442000; 2 湖北医药学院附属东风医院 中医内科 湖北 十堰 442000)

摘要 目的:探讨肾康注射液联合贝那普利治疗慢性肾小球肾炎的临床效果及对患者外周血干扰素- γ (INF- γ)、白介素-4(IL-4)、白介素-17(IL-17)水平的影响。**方法:**选择2013年5月至2016年5月我院接诊的96例慢性肾小球肾炎患者,随机法分为观察组(n=48)和对照组(n=48)。对照组患者采用贝那普利治疗,观察组患者在对照组基础上采用肾康注射液治疗。观察并比较两组患者治疗前后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、尿素氮(BUN)、尿肌酐(UCr)、血肌酐(SCr)、24 h 尿蛋白定量及血清 INF- γ , IL-17 和 IL-4 水平,以及临床疗效。**结果:**治疗后,观察组患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP)低于对照组(P<0.05);观察组患者尿素氮(BUN)、尿肌酐(UCr)、血肌酐(SCr)、24 h 尿蛋白定量低于对照组(P<0.05);观察组患者血清 INF- γ 及 IL-17 水平低于对照组,而 IL-4 水平高于对照组(P<0.05);观察组临床总有效率高于对照组(P<0.05);两组患者不良反应总发生率无显著差异(P>0.05)。**结论:**在慢性肾小球肾炎使用肾康注射液联合贝那普利效果显著,值得应用推广。

关键词:慢性肾小球肾炎;肾康注射液;贝那普利;肾功能

中图分类号:R692.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)13-2542-04

Effects of Shenkang Injection and Benazepril on Peripheral Blood Levels of IFN- γ , IL-4 and IL-17 in Patients with Chronic Glomerulonephritis*

YANG Tao¹, ZHANG Tao², CHEN Hua-qian¹, ZHANG Ren¹, ZHAO Li¹, LI Dong-zheng¹

(1 Department of Nephrology, Dongfeng hospital, Hubei Medical College, Shiyan, Hubei, 442000, China;

2 Department of Traditional Chinese Medicine, Dongfeng hospital, Hubei Medical College, Shiyan, Hubei, 442000, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of Shenkang injection and benazepril on the serum levels of IFN- γ , IL-4 and IL-17 in patients with chronic glomerulonephritis and its clinical efficacy. **Methods:** 96 patients with chronic glomerulonephritis who were treated in our hospital from May 2013 to May 2016 were selected and randomly divided into the observation group (n=48) and the control group (n=48). The patients in the control group were treated with benazepril, while the patients in the observation group were treated with Shenkang injection on the basis of the control group. Then the changes of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), serum levels of urea nitrogen (BUN), urinary creatinine (UCr), serum creatinine (SCr), 24 h urinary protein, IFN- γ , IL-4 and IL-17, and the clinical efficacy between the two groups were observed and compared before and after the treatment. **Results:** After treatment, the systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in the observation group were lower than those of the control group (P<0.05); After treatment, the levels of urea nitrogen (BUN), urinary creatinine (UCr), serum creatinine (SCr) and 24 h urinary protein in the observation group were lower than those of the control group (P<0.05); After treatment, the levels of IFN- γ and IL-17 in the observation group were lower than those of the control group, while the IL-4 was higher (P<0.05); The total effective rate in the observation group was higher than that of the control group (P<0.05); There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (P>0.05). **Conclusions:** Shenkang injection combined with benazepril has obvious curative effects on the treatment of chronic glomerulonephritis, which is worthy of clinical application.

Key words: Chronic glomerulonephritis; Shenkang injection; Benazepril; Renal function

Chinese Library Classification(CLC): R692.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)13-2542-04

前言

慢性肾小球肾炎的临床症状主要表现为以水肿、血尿、蛋白尿、高血压等的肾小球疾病,被简称作慢性肾炎^[1]。该病起病隐袭,病程长,患者通常伴随无症状尿异常,之后呈缓慢的进行

性发展,可对患者造成不同程度的肾功能损伤,最终引发肾功能衰竭,对患者生命安全造成严重威胁^[2,3]。在目前临床上对该病主要采取药物治疗措施,贝那普利具有降低慢性肾小球肾炎患者的肾小球内压,减少尿蛋白,并对滤过膜的通透性进行改善的作用,在一定程度上保护肾脏,但单独用药难以得到令人

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(99142)

作者简介:杨涛(1978-),男,硕士,主治医师,研究方向:肾小球疾病、慢性肾衰竭等,电话:13235667881

(收稿日期:2016-12-08 接受日期:2016-12-25)

满意的效果^[4]。肾康注射液具有提高机体免疫力的作用,可使肾小球硬化状态得到抑制,改善临床症状^[5]。本研究对慢性肾小球肾炎患者给予肾康注射液联合贝那普利的治疗,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 5 月至 2016 年 5 月我院接诊的 96 例慢性肾小球肾炎患者。纳入标准:①符合慢性肾小球肾炎诊断标准^[6],并通过生化、免疫学、病理检查得以确诊;②近 2 个月内由于呼吸道感染后致使蛋白尿加重,24 小时尿蛋白定量出现 $\geq 25\%$ 的增加,经过常规抗感染治疗后未得到缓解;③同意参与此次研究。排除标准:①伴有局部或全身感染;②肝功能严重损伤;③对研究所使用药物过敏;④由于糖尿病、系统性红斑狼疮、过敏性紫癜等疾病所引发的继发性肾损伤;⑤妊娠期、哺乳期。通过随机数表法分为观察组和对照组,各 48 例。观察组男 27 例,女 21 例,年龄 25~67 岁,平均 (43.58 ± 2.17) 岁,病程 2~16 年,平均 (8.45 ± 1.14) 年;对照组男 25 例,女 23 例,年龄 24~69 岁,平均 (44.12 ± 2.04) 岁,病程 1~17 年,平均 (8.52 ± 1.08) 年,本次研究已在我院伦理委员会批准下实施,两组患者在性别、年龄、病程无显著差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组患者均给予常规低盐、低脂治疗。给予对照组贝那普利(规格 10 mg/片,批号 130403,厂家:北京诺华制药有限公司)治疗,10 mg/次,1 次/d。观察组在对照组基础上,联合肾康注射液(规格 20 mL/支,批号 130117,厂家:西安世纪盛康药业有限公司),使用 50 mL 加入 250 mL 生理盐水,以静脉滴注方

式,1 次/d。两组患者连续治疗 4 个月。

1.3 观察指标

测量患者治疗前后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)变化,并收集 24 h 尿进行 24 h 尿蛋白定量检测;治疗前后收集患者 4 mL 空腹静脉血,即刻分离血清,检测肾功能指标,包括尿素氮(BUN)、尿肌酐(UCr)、血肌酐(SCr);分装血清置于冷冻室储存,使用 ELISA 法检测干扰素(INF)- γ 、白介素(IL)-4、IL-7,使用由上海西唐生物科技供体所生产的试剂盒,仪器使用日本日立公司生产的 HITACH7600 全自动生化仪。

1.4 疗效评定标准

根据《中药新药治疗慢性肾炎的临床指导原则》^[7],完全缓解:临床症状、体征恢复正常,肾功能指标正常,24 小时尿蛋白定量 <0.2 g;部分缓解:临床症状、体征部分好转,肾功能指标基本正常,24 小时尿蛋白定量得到 50%以上的减少;好转:肾功能指标有所恢复,24 小时尿蛋白定量得到 25%~50%的减少;无效:临床症状、体征、肾功能均未发生明显改善甚至加重。同时记录两组患者的不良反应。

1.5 统计学分析

数据用 SPSS18.0 软件包处理,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血压比较

治疗前,两组患者血压水平无显著差异($P>0.05$);治疗后,两组患者 SBP 及 DBP 均降低($P<0.05$),观察组患者 SBP 及 DBP 低于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后血压比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Table 1 Comparison of blood pressure between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Groups		SBP	DBP
Observation group (n=48)	Before treatment	139.23 $\pm$ 12.01	87.52 $\pm$ 8.41
	After treatment	114.81 $\pm$ 9.76 [#]	71.12 $\pm$ 6.58 [#]
Observation group (n=48)	Before treatment	138.79 $\pm$ 12.58	87.70 $\pm$ 8.12
	After treatment	125.62 $\pm$ 10.48 [*]	78.48 $\pm$ 7.45 [*]

Note: compared with before treatment, ^{*} $P<0.05$; compared with control group after treatment, [#] $P<0.05$.

2.2 两组患者治疗前后肾功能比较

治疗前,两组换肾功能指标无显著差异($P>0.05$);治疗后,两组患者 BUN、UCr、SCr、24 小时尿蛋白定量均降低($P<$

0.05), 观察组患者 BUN、UCr、SCr、24 小时尿蛋白定量水平均低于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal functions between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups		BUN(mmol/L)	UCr(μ mol/L)	SCr(μ mol/L)	24 hour urinary protein (g/24 h)
Observation group (n=48)	Before treatment	30.14 $\pm$ 3.49	538.22 $\pm$ 38.51	433.91 $\pm$ 23.84	1.67 $\pm$ 0.49
	After treatment	14.87 $\pm$ 2.31 [#]	410.28 $\pm$ 28.75 [#]	240.83 $\pm$ 15.84 [#]	0.61 $\pm$ 0.13 [#]
Observation group (n=48)	Before treatment	29.78 $\pm$ 3.64	541.09 $\pm$ 37.34	429.84 $\pm$ 24.38	1.70 $\pm$ 0.45
	After treatment	18.93 $\pm$ 2.78 [*]	458.94 $\pm$ 31.03 [*]	287.94 $\pm$ 18.36 [*]	0.89 $\pm$ 0.21 [*]

Note: compared with before treatment, ^{*} $P<0.05$; compared with control group after treatment, [#] $P<0.05$.

2.3 两组患者治疗前后外周血 INF- γ 、IL-4、IL-17 比较

两组患者治疗前外周血 INF- γ 、IL-4、IL-17 水平无显著差异 ($P>0.05$); 两组患者治疗后 INF- γ 及 IL-17 水平降低, 而

IL-4 水平升高 ($P<0.05$); 观察组患者治疗后血清 INF- γ 及 IL-17 水平低于对照组, 而 IL-4 水平高于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后外周血 INF- γ 、IL-4 及 IL-17 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Table 3 Comparison of peripheral blood levels of INF- γ , IL-4 and IL-17 between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Groups		INF- γ	IL-4	IL-17
Observation group (n=48)	Before treatment	38.74 $\pm$ 4.02	23.41 $\pm$ 2.83	104.31 $\pm$ 16.74
	After treatment	20.32 $\pm$ 2.84 [#]	38.79 $\pm$ 3.25 ^{**}	28.94 $\pm$ 2.83 ^{**}
Observation group (n=48)	Before treatment	37.94 $\pm$ 4.38	23.48 $\pm$ 2.79	105.04 $\pm$ 16.21
	After treatment	27.98 $\pm$ 3.12 [*]	28.93 $\pm$ 3.01 [*]	74.31 $\pm$ 8.42 [*]

Note: compared with before treatment, ^{*} $P<0.05$; compared with control group after treatment, [#] $P<0.05$.

2.4 两组患者的临床疗效比较

治疗后, 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$), 见表 4。观察组出现 2 例皮疹, 1 例瘙痒, 对照组出现 4 例皮疹, 1 例瘙痒,

无需特殊处理均自行缓解, 两组患者不良反应总发生率无显著差异 [6.25% (3/48) vs 10.42% (5/48)] ($\chi^2=0.545$, $P=0.460$)。

表 4 两组患者临床疗效比较(例, %)

Table 4 Comparison of curative effect between two groups(n, %)

Groups	Complete relief	Partial relief	Improved	Invalid	Efficient rate
Observation group (n=48)	17(35.42)	16(33.33)	7(14.58)	4(8.33)	44(91.67) [*]
Control group (n=48)	10(20.83)	15(31.25)	8(16.67)	15(31.25)	33(68.75)

Note: compared with control group, ^{*} $P<0.05$.

3 讨论

在慢性肾小球肾炎患者中, 高血压是导致肾功能衰弱的重要因素, 有效改善患者血压, 在缓解疾病进展中具有积极意义^[8,9]。目前对该病的治疗目的主要采取延缓肾功能衰竭, 改善或缓解临床症状、预防严重并发症等措施, 通常给予低盐、低脂、低优质蛋白饮食、抗凝、降低肾小球内压等治疗方案^[10]。

贝那普利作为血管紧张素转化酶抑制剂, 可通过改善慢性肾小球肾炎患者高滤过、高灌注、高肾小球内压等表现, 并改善滤过膜通透性, 对细胞外基质和系膜细胞增生产生抑制作用, 从而降低尿蛋白^[11]。肾康注射液的主要成分包括人参、西洋参、单参、杜仲、山药、黄芪、白花蛇舌草等中药, 可达到补肾健脾、活血化瘀、益气养阴的效果, 在现代药理学中认为, 其可使毛细血管通透性降低, 改善微循环, 可消肿抗炎、利尿, 还可完整修复肾小球足细胞, 调节机体免疫功能, 在改善肾功能上效果优异^[12]。有研究提出, 其可减轻糖皮质激素的副作用, 增加肝脏合成白蛋白, 改善血浆白蛋白水平, 从而降低血尿、尿蛋白的表达^[13]。本次研究结果显示, 联合用药的患者在血压、肾功能、24 小时尿蛋白定量的改善程度上均优于单独用药的患者, 且联合用药的患者临床疗效总有效率达 91.67%, 单独用药的患者仅有 68.75%, 主要机制可能与联合用药可进一步改善患者肾微循环有关。且所有患者未有严重不良反应发生, 提示药物均具有安全性。Feng Z 等^[14]学者在特发性膜性肾病患者中应用肾康注射液联合贝那普利治疗后, 患者 24 小时尿蛋白定量、肾功能得到明显改善。Ma LQ 等^[15]学者在糖尿病肾病患者中应用该方式后也得出相似结果。

在慢性肾小球肾炎的发病过程中, 存在着不同效应的细胞因子平衡紊乱, 尤其是在 CD4⁺T 辅助细胞亚群的免疫偏移, 致

使其所分泌的具有调节作用的细胞因子失去平衡, 从而引发一系列异常免疫效应和病理损伤^[16]。而在细胞因子的重要来源中, T 辅助细胞存在着十分重要的作用, 在临床上根据 CD4⁺T 细胞的分化、功能以及所分泌的细胞因子不同, 可将其分为 Th1、Th2 以及 Th17 细胞^[17]。Th1 型细胞主要通过分泌 INF- γ 等细胞因子介导免疫, 而 Th2 型分泌的细胞因子主要包含 IL-4 等, 对 B 细胞产生激活效应并产生免疫球蛋白等抗体, 从而介导体液免疫^[18]。在正常情况下, Th1/Th2 处于相对平衡的状态, 然而在遭受不同抗原的影响过程中, Th1/Th2 某一亚群功能增加, 另一亚群功能衰退, 这种状态被称作免疫偏移, Th1/Th2 的失衡, 会引发多种免疫性疾病的产生^[19]。Th17 型细胞主要通过分泌 IL-17 等细胞因子, 其可通过对前炎性细胞因子产生促进作用, 令其释放, 从而放大炎症反应, 该指标在许多自身免疫性疾病、炎症反应疾病中均有所参与^[20]。本研究中, 联合用药治疗后, 患者 IL-4 水平较高, IL-17 水平较低, IL-17 的水平明显降低, 和单独用药的患者比较具有明显优势, 分析原因是由于肾康注射液所产生的调节机体免疫力的作用, 改善慢性肾小球肾炎患者 Th1/Th2 细胞失衡的状态, 降低炎症反应, 减轻 IL-17 的表达。

综上所述, 在慢性肾小球肾炎使用肾康注射液联合贝那普利效果显著, 可有效保护患者肾功能, 改善 Th1/Th2 细胞平衡紊乱, 降低 IL-17 水平, 安全性高, 值得应用推广。

参考文献 (References)

- [1] Sehgal T, Jain N, Prakash G, et al. Membranoproliferative Glomerulonephritis Secondary to a Low-Grade Lymphoproliferative Disorder: A Rare Cause of Renal Dysfunction [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2016, 32(4): 494-496
- [2] Kara E, Sakaci T, Ahbap E, et al. Posttransplant Urinary Tract Infection

- Rates and Graft Outcome in Kidney Transplantation for End-Stage Renal Disease Due to Reflux Nephropathy Versus Chronic Glomerulonephritis[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(6): 2065-2071
- [3] Ding SY, Zheng PD, He LQ, et al. The Research on Xiaochaihu Decoction Improving the Inflammation of Chronic Glomerulonephritis Patients and Relieving the Proteinuria[J]. *Chinese Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine*, 2013, 33(01): 21-26
- [4] Zatelli A, Roura X, D'Ippolito P, et al. The effect of renal diet in association with enalapril or benazepril on proteinuria in dogs with proteinuric chronic kidney disease[J]. *Open Vet J*, 2016, 6(2): 121-127
- [5] Nie WQ, Yu XQ, Wang LM, et al. Study on the treatment of acute kidney injury in elderly patients with renal Kang Injection[J]. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2014, 30(01): 136-139
- [6] Wang HY. *Nephrology* [M]. Third Edition. Beijing, People's Medical Publishing House, 2008: 937
- [7] Zhen XY. *Clinical guiding principle of traditional Chinese medicine in the treatment of chronic nephritis* (Trial)[S]. Beijing: The Medicine Science and Technology Press of China, 2010: 29
- [8] Tashiro M, Sasatomi Y, Watanabe R, et al. IL-1 β promotes tubulointerstitial injury in MPO-ANCA-associated glomerulonephritis[J]. *Clin Nephrol*, 2016, 86(10): 190-199
- [9] Sahutoglu T, Atay K, Caliskan Y, et al. Comparative Analysis of Outcomes of Kidney Transplantation in Patients With AA Amyloidosis and Chronic Glomerulonephritis [J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(6): 2011-2016
- [10] Shen P, Yang X, He L. Effect of Astragali and Angelica particle on proteinuria in Chinese patients with primary glomerulonephritis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(3): 299-306
- [11] Generali JA, Cada DJ. Benazepril: Nephropathy (Non-diabetic)[J]. *Hosp Pharm*, 2016, 51(4): 293-295
- [12] Chu JY. Review on the pharmacology and clinical research progress of Shen Kang Injection [J]. *Research and Practice of Chinese Medicines*, 2014, 28(02): 76-78
- [13] Deng JH, Zhang FL, Wang DY, et al. Meta analysis on Shengkang Injection in treatment of chronic renal failure [J]. *Modern drugs and clinical*, 2015, 30(05): 595-599
- [14] Feng Z, Niu K, Liu B, et al. Effect of Shen Kang Injection Combined with benazepril on proteinuria in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Hebei Medical Journal*, 2013, 35(04): 547-548
- [15] Ma LQ, Wang L, Fu RG, et al. Clinical control study on the treatment of diabetic nephropathy with renal Kang Injection Combined with Benner Pury [J]. *Laboratory medicine and clinical*, 2013, 10(23): 3162-3163
- [16] Stangou M, Bantis C, Skoularopoulou M, et al. Th1, Th2 and Treg/T17 cytokines in two types of proliferative glomerulonephritis [J]. *Indian J Nephrol*, 2016, 26(3): 159-166
- [17] Zhou YJ, Li P, Zhang LJ, et al. The variation and its clinical significance of Th1/Th2 and CD28+cells from peripheral blood in patients with chronic glomerulonephritis [J]. *Laboratory Medicine*, 2015, 30(02): 141-144
- [18] 刘奇, 许焱, 王兆星, 等. 肾炎康复片对慢性肾小球肾炎患者血清 FN、IL-2 及胱抑素 C 水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(10): 1915-1918
- Liu Qi, Xu Yan, Wang Zhao-xing, et al. Effect of Nephritis Rehabilitation Tablets on the Serum FN, IL-2 and Cystatin C Level in Patients with Chronic Glomerulonephritis [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(10): 1915-1918
- [19] He L, Peng Y, Liu H, et al. Th1/Th2 polarization in tonsillar lymphocyte form patients with IgA nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2014, 36(3): 407-412
- [20] Krebs CF, Turner JE, Paust HJ, et al. Plasticity of Th17 Cells in Autoimmune Kidney Diseases[J]. *J Immunol*, 2016, 197(2): 449-457
- (上接第 2476 页)
- [14] Moscarini M, Milazzo G N, Assorgi C, et al. Ovarian stripping versus cystectomy: recurrence of endometriosis and pregnancy rate [J]. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2014, 290(1): 163-167
- [15] Nahum G G, Kaunitz A M, Rosen K, et al. Ovarian cysts: presence and persistence with use of a 13.5 mg levonorgestrel-releasing intrauterine system[J]. *Contraception*, 2015, 91(5): 412-417
- [16] Pilny A. Ovarian cystic disease in guinea pigs [J]. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 2014, 17(1): 69-75
- [17] Schreiber L, Raanan C, Amsterdam A. CD24 and Nanog identify stem cells signature of ovarian epithelium and cysts that may develop to ovarian cancer[J]. *Acta histochemica*, 2014, 116(2): 399-406
- [18] Madeddu C, Gramignano G, Kotsonis P, et al. Ovarian hyperstimulation in premenopausal women during adjuvant tamoxifen treatment for endocrine dependent breast cancer: A report of two cases [J]. *Oncology letters*, 2014, 8(3): 1279-1282
- [19] Alborzi S, Keramati P, Younesi M, et al. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas[J]. *Fertility and sterility*, 2014, 101(2): 427-434
- [20] Cattaneo L, Signorini M L, Bertoli J, et al. Epidemiological description of cystic ovarian disease in Argentine dairy herds: risk factors and effects on the reproductive performance of lactating cows[J]. *Reproduction in Domestic Animals*, 2014, 49(6): 1028-1033