

· 论 著 ·

槐杞黄颗粒治疗过敏性紫癜性肾炎的效果及其对血清中细胞因子的影响

彭艳辉¹ 邓莉莉²

1. 南华大学附属第一医院儿科, 湖南 衡阳 421001; 2. 郴州市第一人民医院

摘要: 目的 探讨槐杞黄颗粒治疗过敏性紫癜性肾炎(henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN)的疗效及对血清中细胞因子的影响。方法 将2008年11月—2013年1月收治的54例HSPN患者随机分为A组28例和B组26例,同期选取健康体检儿童50名作为C组,A、B组均按照常规治疗,泼尼松片1~2 mg/(kg·d),晨顿服或分次口服,先服用4周,后根据尿常规变化渐减量,总疗程12周停药;在此基础上,B组加用槐杞黄颗粒,3岁者以下者5 g/次;超过3岁者,10 g/次;均每日2次口服,疗程2~3个月。对比A、B两组疗效,并采用酶联免疫吸附法测定各组血清中细胞因子水平(IFN- γ , IL-21, IL-4, IL-10, TNF- α)。计量资料采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果 B组治愈22例,缓解5例,无效1例,总有效率96.4%;A组分别为16、4、6例,总有效率76.9%。两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。B组糖皮质激素疗程2~4周,A组4周,B组较A组明显缩短($P < 0.05$)。治疗2个月后B组IL-21, IL-4, TNF- α 显著降低,并低于A组($P < 0.05$)。A、B组IFN- γ 均低于C组($P < 0.05$),治疗2个月后B组显著升高,并高于A组($P < 0.05$),且接近C组水平。结论 HSPN患儿治疗前IL-21, IL-4, IL-10, TNF- α 的升高和IFN- γ 的降低可能参与HSPN的发病,槐杞黄辅助治疗可以下调HSPN患儿IL-21, IL-4, TNF- α 的表达,上调IFN- γ 的表达,纠正Th1/Th2失衡,从而发挥免疫调节作用。

关键词: 槐杞黄颗粒; 过敏性紫癜; 紫癜性肾炎; 细胞因子

中图分类号: R593

文献标志码: A

文章编号: 1672-4208(2014)20-0010-03

Clinical efficacy Huaiqihuang granules for purpura nephritis and its influence on the level of serum cytokine

PENG Yan-hui*, DENG Li-li

* Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of NanHua University, Hengyang Hunan 421001, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy Huaiqihuang granules for purpura nephritis and its influence on the level of serum cytokine. **Methods** Fifty-four treated children with purpura nephritis were randomly divided into group A ($n=28$) and group B ($n=26$) from Nov. 2008 to Jan. 2013. Fifty healthy children were selected as the healthy controls (group C). Both group A and B received conventional treatment, in which prednisone tablets were given, 1-2 mg/(kg·d), in one or divided doses for 4 weeks, and then decreased based on the results of urinalysis and then abandoned after a total of a 12-week treatment. Group B received oral Huaiqihuang granules in addition, 5g for children under the age of 3, 10g for children over the age of 3, twice a day, for 2-3 months. Clinical efficacy was compared in both group A and B. ELISA was used to measure the serum levels of cytokines (IFN- γ , IL-21, IL-4, IL-10, TNF- α). Measurement data were processed by t test, and count data by χ^2 test, the result of $P < 0.05$ was considered statistically significant. **Results** Group B: 22 cases were cured, 5 cases improved, 1 case showed no response, the total effective rate was 96.4%. Group A: 16 cases were cured, 4 cases improved, 6 cases showed no response, the total effective rate was 76.9%. There was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Group B received glucocorticoids for 2-4 weeks, while group A for 4 weeks, the treatment course of glucocorticoids was significantly shorter in group B than in group A ($P < 0.05$). After 2-month treatment, the serum levels of IL-21, IL-4 and TNF- α decreased significantly in group B, which were lower than those in group A ($P < 0.05$); the serum levels of IFN- γ in both group A and B were lower than those in group C ($P < 0.05$); the serum level of IFN- γ in group B increased obviously and was higher than that of group A ($P < 0.05$), close to that of group C. **Conclusions** The increased level of IL-21, IL-4, IL-10, TNF- α and the decreased level of IFN- γ before treatment may play an important role in the pathogenesis of purpura nephritis. The adjuvant therapy of Huaiqihuang granules can down-regulate the expression of IL-21, IL-4, IL-10, TNF- α and up-regulate the expression of IFN- γ , regulate Th1/Th2 balance, playing an important role in immune regulation.

Key words: Huaiqihuang granules; Allergic purpura; Purpura nephritis; cytokine

过敏性紫癜是引起小血管炎症为主要病变的系统性血管炎,当累及肾脏时,称之为 HSPN。相关研究报道,将近 30%~90% 的过敏性紫癜患者有肾脏受累,且肾脏的受累程度与患者的临床症状和预后相关性^[1-4]。研究表明,Th 细胞亚群在 HSPN 患者体内也发生明显变化。HSPN 急性期,Th1/Th2 失衡,表现为 Th2 相对优势,细胞因子网络也发生改变,导致全身和肾脏局部免疫紊乱,从而导致疾病的发生进展^[5]。相关文献报道,槐杞黄颗粒有抗炎、抗过敏、增强免疫力的功效,亦有抗肿瘤及对肾病综合征免疫调节治疗起到良好的效果^[6-8]。本研究采用槐杞黄颗粒治疗 HSPN 患者 54 例,效果满意,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 11 月—2013 年 1 月我院收治的 HSPN 患者 54 例为研究对象,随机分为 A 组 28 例,男 16 例,女 12 例;年龄(7.15±4.79)岁;病程(9.82±4.13) d;单纯性血尿和(或)蛋白尿表现 22 例,急性肾炎综合征表现 5 例,肾病综合征 1 例。B 组 26 例,男 15 例,女 11 例;年龄(7.10±5.12)岁;病程(10.12±3.89) d;单纯性血尿和(或)蛋白尿表现 20 例,急性肾炎综合征表现 5 例,肾病综合征 1 例。选择同期门诊健康体检儿童 50 名为 C 组,男 30 例,女 20 例;年龄 3~12 岁,平均 4.9 岁。三组一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 1 A、B 组治疗前后及 C 组血清细胞因子变化情况($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

| 组别 | n | IFN- γ | IL-21 | IL-4 | IL-10 | TNF- α |
|---------|----|---------------|---------------|------------|------------|---------------|
| A 组 | | | | | | |
| 治疗前 | 28 | 13.71±5.62 | 852.33±101.55 | 37.52±6.09 | 31.56±7.20 | 78.76±5.62 |
| 治疗 1 个月 | 28 | 15.63±4.54 | 620.51±106.85 | 27.66±4.85 | 24.14±6.35 | 55.26±2.69 |
| 治疗 2 个月 | 28 | 18.04±4.86 | 507.28±62.35 | 18.15±3.62 | 16.20±5.21 | 45.21±6.50 |
| B 组 | | | | | | |
| 治疗前 | 26 | 14.31±5.06 | 820.25±90.33 | 38.95±4.03 | 32.11±6.98 | 80.25±6.35 |
| 治疗 1 个月 | 26 | 16.58±5.61 | 570.67±85.23 | 28.58±5.25 | 23.12±5.62 | 60.20±6.89 |
| 治疗 2 个月 | 26 | 20.82±6.25 | 460.25±78.56 | 15.05±7.21 | 16.20±6.11 | 32.75±6.23 |
| C 组 | 50 | 20.62±5.34 | 405.85±67.26 | 14.35±6.20 | 15.82±4.37 | 31.02±5.45 |

3 讨论

研究表明,HSPN 患儿机体发生免疫反应,激活内外源性凝血系统,从而引发凝血反应,导致肾小球局部纤维蛋白原沉着。在急性广泛坏死性小血管炎时,纤维蛋白原反应性增高出现纤维蛋白渗出、微血栓形成^[9]。因此,可以理解为过敏性紫癜为免疫复合物性系统性小血管炎,与自身免疫紊乱有关。正常生理状态下,如要维持机体正常的免疫功能,人体内辅助性 T 细胞亚群 Th1/Th2 在数量上和功能上必定处于平衡状态,当 Th 细胞稳态破坏后,向 Th1 或者 Th2 方向转变,即发生 Th 细胞迁移,机体的免疫状态失衡,将导致疾病的发生^[10]。但近年来的研究显示过敏性紫癜自身免疫功能紊乱多表现为

1.2 方法 两组均按照常规治疗(包括泼尼松、钙剂、维生素 C、双嘧达莫等),其中泼尼松片 1~2 mg/(kg·d),晨顿服或分次口服,先服用 4 周,后根据尿常规变化渐减量,总疗程 12 周停药;在此基础上,B 组加用槐杞黄颗粒,3 岁者以下者 5 g/次;超过 3 岁者 10 g/次;均每日 2 次口服,疗程 2~3 个月。对比 A、B 两组疗效,并采用酶联免疫吸附法测定各组血清中细胞因子水平(IFN- γ , IL-21, IL-4, IL-10, TNF- α)。

1.3 疗效评定标准^[4] 治愈:临床症状(皮肤、紫癜、血尿、水肿、高血压等)消失,血尿、蛋白尿转阴,生化指标恢复正常并稳定至少 12 周;缓解:临床症状及肉眼血尿消失,镜检好转,尿蛋白减少至(+)或微量,生化指标恢复正常并稳定至少 12 周;无效:以上指标无改善或加重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 B 组治愈 22 例,缓解 5 例,无效 1 例,总有效率 96.4%;A 组分别为 16、4、6 例,总有效率 76.9%。两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组糖皮质激素疗程 2~4 周,A 组 4 周,B 组较 A 组明显缩短($P<0.05$)。

2.2 A、B 组治疗前后及 C 组血清细胞因子变化情况 见表 1。

多克隆 B 细胞异常活化,T 细胞亚群紊乱,其中就有 Th1 和 Th2 类免疫细胞的失调。在过敏性紫癜急性期,Th1/Th2 失衡,呈现 Th2 相对优势,患儿体液免疫应答为主导地位,Th1/Th2 失衡,细胞因子网络发生改变,引起全身和肾脏局部免疫紊乱,从而促进了 HSPN 的发生进展。而有相关文献报道白介素 4, IL-10, TNF- α 在过敏性紫癜/HSPN 发病机制中起重要作用^[11],阐述了 IL-10 水平与 IgA 呈正相关,IL-4 水平与 IgE 呈正相关。IL-4 和 IL-10 主要由 Th2 细胞产生,IL-4 能促进免疫球蛋白向 IgE 转化,同时促进嗜酸性粒细胞、肥大细胞等的发育和诱导 B 细胞活化,因此 IL-4 是变态反应性疾病的元凶之一。TNF- α 主要由单核-巨噬细胞产生,具

有双重生生物学作用,适量的 TNF- α 参与机体的正常免疫调节,是机体免疫防护的重要介质,分泌过多则参与机体的免疫病理损伤,导致某些疾病。在感染或变态反应发生的情况下,过量的 TNF- α 与脂多糖协同作用于血小板活化因子,引起微血管损伤,同时免疫复合物沉积于血管壁,进一步损伤血管内皮细胞,此可能为过敏性紫癜病理损伤的原因之一。活化的 CD4⁺T 细胞合成和分泌 IL-21,且 IL-21 与 IL-2, IL-15 同为细胞因子受体 γ^c 家族的单链蛋白质^[12]。IL-21 具有调节 Th1/Th2 细胞平衡作用,主要机制是通过 JAK-STAT 途径传递信号诱导 Th1 向 Th2 应答分化,抑制 Th1 应答^[13]。IFN- γ 是活化的 Th 细胞和 NK 细胞产生的一种淋巴因子,主要通过参与 Th 向 Th1 分化和能增强多种细胞表面分子的表达从而发挥重要的免疫调节作用。最近有国外学者发现,IgA 肾病患者外周血清 IFN- γ 水平降低,提示 IgA 肾病的发生与 T 辅助细胞亚群失衡有密切相关^[14]。

枸杞黄颗粒的主要成分含槐耳菌质(6 个单糖结合 18 种氨基酸组成的结合蛋白),可激活巨噬细胞、中性粒细胞、NK 细胞,并促进 T 细胞分裂、增殖、成熟、分化,从而调整 Th/Ts 比例,增强体液免疫,诱生细胞因子,进一步激活相关免疫细胞。已有报道表明枸杞黄颗粒用于呼吸道感染的防治上,其具有抗炎、抗过敏、改善微循环、增强免疫力、促进组织修复的功效,亦有报道枸杞黄颗粒能辅助治疗肾病综合征,可能与枸杞黄调节了 Th1、Th2 细胞功能,使肾病综合征原来紊乱的 Th1/Th2 失衡状态得于恢复^[15-16]。

本实验研究表明,B(枸杞黄颗粒联合常规治疗)组过敏性紫癜患者症状、尿潜血、尿蛋白定性改善优于 A(常规治疗)组,且枸杞黄颗粒联用糖皮质激素,能缩短糖皮质激素疗程,减轻激素不良反应。A、B 组较 C 组血清中 IFN- γ 明显降低,而 IL-21, IL-4, IL-10, TNF- α 浓度较 C 组明显升高,表明了 HSP 急性期, Th1/Th2 出现失衡, Th2 相对优势,患儿体液免疫应答为主导地位,细胞因子网络也发生改变,引起全身和肾脏局部免疫紊乱。而治疗组中 A、B 组两组经过 1 个月治疗后, A、B 组 IL-21, IL-4, IL-10, TNF- α 均显著下降,组间差异无统计学意义,至 2 个月后 B 组 IL-21, IL-4, TNF- α 显著降低,并低于 A 组。A、B 组 IFN- γ 均低于 C 组,治疗 1 个月后两组 IFN- γ 显著升高,至 2 个月后 B 组显著升高,并高于 A 组。可以印证枸杞黄调节了 Th1、Th2 细胞功能,使 HSPN 原来紊乱的 Th1/Th2 失衡状态得于恢复,这对 HSPN 缓解具有重要作用。但枸杞黄颗粒作用细胞因子网络的具体的分子机制有待进一步研究。我们可推测枸杞黄颗粒可能通过条件 Th 细胞相关转录因子的表达,影响 Th 细胞分

化过程中的某个环节或几个环节,阻断 Th 细胞的活化,达到调节免疫的作用。并且枸杞黄颗粒治疗组在治疗后 2 个月时血清细胞因子水平较同期常规治疗组前变化明显,提示枸杞黄颗粒可协同常规治疗在一定程度上减轻免疫因子和炎症因子对肾脏组织的损伤,但起效慢,疗程长。

参考文献

- [1] Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. *Kidney Int* 2001, 59(3): 823-834.
- [2] Zhou J, Huang A, Liu T, et al. Childhood Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: one disease entity? A clinicopathologically comparative study [J]. *Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2005, 25(5): 538-542; 2005, 25(5): 551.
- [3] Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors [J]. *Kidney Int*, 1998, 53(6): 1755-1759.
- [4] Szello CC, Choi PC, To KF, et al. Grading of acute and chronic renal lesions in Henoch-Schönlein purpura [J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(7): 635-640.
- [5] 董胜英, 陈彤, 张秋业, 等. 过敏性紫癜病儿急性期外周血辅助性 T 淋巴细胞亚群功能的变化 [J]. *齐鲁医学杂志*, 2004, 19(2): 134-136.
- [6] 张晓珍, 尚云晓. 枸杞黄对哮喘大鼠 BALF 中 IL-5 及 IFN- γ 的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2011, 14(1): 4-6.
- [7] 王晓伟, 杨丽君, 邱法波, 等. 槐耳颗粒对原发性肝癌术后 Th1/Th2 漂移的影响 [J]. *中国现代药物应用*, 2008, 2(9): 7-9.
- [8] 欧阳雁红, 李宝山, 袁素琴, 等. 槐耳颗粒治疗消化系统恶性肿瘤 102 例临床疗效观察 [J]. *现代医药卫生*, 2011, 27(6): 814-881.
- [9] Tahan F, Dursun I, Poyrazoglu H, et al. The role of chemokines in Henoch-Schönlein Purpura [J]. *Rheumatology Int*, 2007, 27(10): 955-960.
- [10] 许自川, 曾雪琪, 党西强, 等. Th1/Th2 迁移与紫癜性肾炎的研究进展 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2007, 27(1): 64-67.
- [11] 丁艳, 尹薇, 何学莲, 等. 儿童过敏性紫癜急性期免疫功能探讨 [J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(5): 518-521.
- [12] Parrish-Novak J, Dillon SR, Nelson A, et al. Interleukin-21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function [J]. *Nature*, 2000, 408(6808): 57-66.
- [13] Lamprecht B, Kreher S, Anagnostopoulos I, et al. Aberrant expression of the Th2 cytokine IL-21 in Hodgkin lymphoma cells regulates STAT3 signaling and attracts Treg cells via regulation of MIP-3 α [J]. *Blood*, 2008, 112(8): 3339-3347.
- [14] Chintalacheruvu SR, Yamashita M, Bagheri N, et al. T cell cytokine polarity as a determinant of immunoglobulin A (IgA) glycosylation and the severity of experimental IgA nephropathy [J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 153(3): 456-462.
- [15] 赵晶莹, 赵成广, 吴玉斌. 枸杞黄颗粒辅助治疗 PNS 患儿血清 IL-21 及 IFN- γ 的变化 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14(7): 593-595.
- [16] 张波, 倪宁, 吴玉斌. 原发性肾病综合征患儿枸杞黄颗粒治疗前后血清细胞因子变化的研究 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(1): 33-35.

收稿日期: 2014-06-20