

中医复方对狼疮性肾炎患者 HMGB1、IL-10 和 TGF- β_1 改变作用研究

李元宁¹, 王怡²

1. 青海红十字医院肾病内科, 青海 西宁 810000

2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肾内科, 上海 200437

[摘要] 目的: 观察中医复方对狼疮性肾炎患者高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)、白细胞介素 - 10 (IL-10) 和转化细胞生长因子 - β_1 (TGF- β_1) 的改变作用。方法: 选取本院自 2011 年 4 月~2013 年 4 月间收治的狼疮性肾炎患者 124 例, 分为观察组 (60 例) 和对照组 (64 例); 观察组给予中医复方治疗, 对照组给予激素治疗。比较 2 组患者临床疗效和 HMGB1、IL-10 和 TGF- β_1 检测指标的改变情况。结果: 观察组总有效率为 91.7%, 对照组为 81.3%, 2 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组 HMGB1、IL-10、TGF- β_1 治疗前后组内比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗后 HMGB1、TGF- β_1 比较, 差异也有显著性意义 ($P < 0.05$)。结论: 中医复方治疗狼疮性肾炎患者有较好的临床疗效, 且能改善患者血清 HMGB1、IL-10 和 TGF- β_1 水平, 对病变的肾脏组织有着很好地修复作用。

[关键词] 狼疮性肾炎; 中医疗法; 高迁移率族蛋白 1 (HMGB1); 白细胞介素 - 10 (IL-10); 转化细胞生长因子 - β_1 (TGF- β_1)

[中图分类号] R593.24⁺2

[文献标识码] A

[文章编号] 0256-7415 (2014) 01-0072-03

Effect of Chinese Medicine Compound on HMGB1, IL-10 and TGF- β_1 in Lupus Nephritis Patients

LI Yuanning, WANG Yi

Abstract: Objective: To observe the clinical efficacy of Chinese medicine compound on high mobility group protein B1 (HMGB1), interleukin-10 (IL-10) and transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) in lupus nephritis patients. Methods: In our hospital from April of 2011 to April of 2013, 124 patients with lupus nephritis were divided into observation group (60 cases) and control group (64 cases). The observation group was treated with traditional Chinese medicine compound orally, and the control group was given hormone orally. The clinical efficacy was compared in the two groups, and the changes of HMGB1, IL-10 and TGF- β_1 were observed. Results: The total effective rate was 91.7% in the observation group and was 81.3% in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum indicators HMGB1, IL-10 and TGF- β_1 were improved in the two groups after treatment ($P < 0.05$ compared with those before treatment), and the improvement in the observation group was superior to that in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Chinese medicine compound is effective for the treatment of lupus nephritis patients through improving serum HMGB1, IL-10 and TGF- β_1 levels and promoting the repair of kidney tissue lesions.

Keywords: Lupus nephritis; Traditional Chinese medicine therapy; High mobility group protein B1 (HMGB1); Interleukin-10 (IL-10); Transforming growth factor β_1 (TGF- β_1)

[收稿日期] 2013-06-15

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (编号: 81102571)

[作者简介] 李元宁 (1976-), 男, 主治医师, 研究方向: 慢性肾小球疾病的诊治。

狼疮性肾炎(LN)是由系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)累及肾脏所引发的综合性肾炎,是红斑狼疮患者主要的并发症和死亡原因。LN是我国最常见的继发性肾炎^[1]。LN患者经过5~20年缓慢进展至肾功能不全,在我国约占终末期肾病的1%~3%。目前,临床上诊断本病的金标准是肾脏活检。但肾脏活检对患者的伤害十分严重,且不能重复进行。治疗本病的方法较为单一,主要以诱导缓解和维持治疗为主。且临床疗效并不确切^[2]。本研究针对本病给予中医复方治疗,观察高迁移率族蛋白1(HMGB1)、白细胞介素-10(IL-10)和转化细胞生长因子- β_1 (TGF- β_1)改变,取得了较好的临床疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究入选患者选自青海红十字医院肾病内科2011年4月~2013年4月收治的LN患者,共124例,依据治疗方法分为观察组60例和对照组64例。观察组男7例,女53例;年龄27~38岁,平均(32.1±7.2)岁;病程1~13年,平均(8.4±7.9)年。对照组男6例,女58例;年龄25~40岁,平均(31.3±7.5)岁;病程1~14年,平均(8.2±6.8)年。2组一般资料比较,差异无显著性意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参考文献^[3]对本研究患者进行诊断:①确诊为SLE患者;②经过肾脏穿刺确诊为LN。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;研究期间能够严格按照要求方法治疗者;患者知情同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 不满足上述纳入标准者;患者研究期间参与其它研究者;孕产期女性;患者兼有其它疾病,必须服用其他药物而影响本研究者。

2 治疗方法

2.1 观察组 给予中医复方治疗,处方:黄芪、党参、当归、生地黄、何首乌各15g,川芎9g,丹参、益母草各30g。患者兼有热毒炽热型加水牛角、牡丹皮、紫草等;气阴两虚者加麦冬、黄精、女贞子等;阴虚火旺者加龙骨、牡蛎、黄柏、玄参等。上述药物用2500mL水,煎至250~300mL,早晚分2次温服下。7天为1疗程,4疗程后对患者进行评价。

2.2 对照组 给予激素类药物^[4~5]治疗,选用泼尼松

每天40~60mg治疗,缓解后逐渐减量。以最低有效量维持,甚至停药。重症LN患者,可采用冲击疗法,甲泼尼龙每天1g,每月连用3天;也可采用小剂量冲击疗法,即甲泼尼龙每天0.5g,每月连用3天。非冲击泼尼松每天剂量为30~40mg,治疗6~12月,泼尼松逐渐减量,最后以5~10mg每天或隔天维持治疗。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 用药后4周,对患者进行临床疗效的评价,并观察HMGB1、IL-10和TGF- β_1 ^[6]。应用Western方法检测血清HMGB1蛋白的表达:对患者血清中HMGB1蛋白含量以分光密度值(OD)对其进行表示。ELISA方法检测血清中细胞因子IL-10和TGF- β_1 。

3.2 统计学方法 采用SPSS19.0软件进行相关数据统计分析,数据以($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料用单因素方差分析,数值变量采用成组设计两样本比较的 t 检验,分类变量采用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 疗效评价参照文献^[5]:显效:患者症状和体征消失,血尿、尿蛋白、血清蛋白等指标基本正常或降低到指定范围内。有效:患者症状和体征有所改善,血尿、尿蛋白、血清蛋白等指标降低,但达不到指定范围。无效:临床症状和体征无明显好转,指标无下降或者升高。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。总有效率观察组为91.7%,对照组为81.3%,2组比较,差异有显著性意义($P<0.05$)。

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	60	15	40	5	91.7 ^①
对照组	64	12	40	12	81.3

与对照组比较,① $P<0.05$

4.3 2组相关检测指标比较 见表2。2组HMGB1、IL-10、TGF- β_1 治疗前后组内比较,差异均有显著性意义($P<0.05$)。2组治疗后HMGB1、TGF- β_1 比较,差异也有显著性意义($P<0.05$)。

5 讨论

LN临床表现不一,肾组织病理改变多样,对治疗的反应和预后相差悬殊。因此,很多学者认为LN是一组综合征^[7]。目前,世界公认肾脏组织病理学检

表 2 2 组相关检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HMGB1 (IDO值)		IL-10(pg/mL)		TGF- β_1 (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	77 420 \pm 17 465	20 749 \pm 10 863 ^{①②}	8.7 \pm 2.3	11.9 \pm 0.4 ^①	3 964.2 \pm 999.1	4 695.9 \pm 545.1 ^{①②}
对照组	64	75 468 \pm 16 987	26 875 \pm 11 248 ^①	8.9 \pm 2.2	10.1 \pm 0.5 ^①	3 895.7 \pm 984.4	4 288.5 \pm 594.7 ^①

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

查在 LN 的治疗中具有重要的指导意义。应根据肾活检病理类型, 结合肾外 SLE 受累脏器及其病变活动程度选择不同的治疗方法。在调整治疗方案方面重复肾活检还可以帮助判断一些临床表现为持续性蛋白尿和肾功能减退的患者其肾脏病变是以活动性病变为主, 还是以慢性、硬化性病变为主, 很显然, 后者再应用强化免疫抑制剂治疗是不明智的。在这种情况下, 一味加用免疫抑制剂只能使其副作用增加。HMGB1 是非组蛋白染色体结合蛋白, 主要存在于细胞核。当外界有适当的信号刺激细胞时, HMGB1 赖氨酸残基被乙酰化, 然后释放到细胞外。IL-10 和 TGF- β_1 是人体内免疫抑制剂, 抑制 T、B 细胞增殖, 减少主要组织相容性复合体(MHC) 类抗原表达, 减轻局部炎症反应, TGF- β_1 对紫外线所致的人工皮肤光损伤的炎症因子 IL-10、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF- α)产生有一定抑制作用, 即对光损伤模型有保护作用^[8]。

目前, 临床上治疗本病主要目的是及时缓解危及生命的并发症, 保护受损的脏器功能, 防止复发和不良转归。目前治疗本病的主要方法为短期内用有效的免疫抑制剂或其他药物控制疾病进展, 再用最小药物剂量维持疾病状态。临床一般采取保护肾功能和延缓肾脏病变慢性化的治疗措施^[9]。本研究针对疾病的特点, 给予中医复方辨证治疗, 药物主要为: 黄芪、党参、当归、川芎、丹参、益母草、生地黄和何首乌等。其中主要以补益人体正气和滋养肾脏为主, 并依据患者临床表现给予辨证加减, 对症治疗。本研究临床总有效率为 91.7%, 与相关研究结果较为一致。患者血清指标 HMGB1、IL-10 和 TGF- β_1 检测, 治疗后有很好的改善。与激素类药物治疗后比较, HMGB1 和 TGF- β_1 有很好改善($P < 0.05$)。因此, 中

医复方治疗 LN 患者有较好的临床疗效, 且能改善患者血清 HMGB1、IL-10 和 TGF- β_1 检测值, 对病变的肾脏组织有着很好地修复作用。

[参考文献]

- [1] 李桂英, 刘淑霞, 路新卿, 等. 狼疮平颗粒对BXSB狼疮性肾炎小鼠 B 淋巴细胞活化因子表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(3): 367-370.
- [2] 刘淑霞, 郝军, 郭惠芳, 等. HMGB1/TLR/NF- κ B 在狼疮性肾炎小鼠肾组织中的表达及意义[J]. 中国免疫学杂志, 2009, 25(5): 450-453.
- [3] 许正锦, 郭宇英, 陈进春, 等. 加味黄芪桂枝五物汤在狼疮性肾炎激素撤减期的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(3): 234-236.
- [4] 吴国庆, 皮持衡. 白龙方加减治疗狼疮性肾炎 30 例[C]. // 首届江西省科协学术年会——江西省中医药学术发展论坛论文集, 2010: 192-194.
- [5] 夏宇欧. 来氟米特联合泼尼松治疗狼疮性肾炎的临床疗效研究[J]. 医学综述, 2012, 18(3): 465-467.
- [6] Xiang Zhao, Juha Kuja-Panula, Ari Rouhiainen, et al. High Mobility Group Box-1 (HMGB1; Amphoterin) Is Required for Zebrafish Brain Development[J]. J Biol Chem, 2011, 286(26): 23200-23213.
- [7] M-L Gougeon, M-T Melki, H Saïdi, et al. HMGB1, an alarmin promoting HIV dissemination and latency in dendritic cells [J]. Cell Death Differ, 2012, 19(1): 96-106.
- [8] 席作明, 孙涛. 狼疮性肾炎患者 Th1/Th2 细胞因子的研究[J]. 医学检验与临床, 2011, 22(4): 6-8.
- [9] 张玉军, 刘淑霞, 杨敏, 等. 狼疮性肾炎小鼠肾组织中 HMGB1、TLR4、STAT3、PCNA 的表达及意义[J]. 山东医药, 2013, 53(8): 26-29, 后插 1.

(责任编辑: 骆欢欢)