

百令胶囊对 2 型糖尿病肾病患者细胞免疫功能的影响

王 青

(贵阳市第一人民医院内分泌科, 贵州省贵阳市 550003)

[关键词] 百令胶囊; 糖尿病肾病; 细胞免疫功能

[摘要] **目的** 探讨百令胶囊对 2 型糖尿病肾病患者外周血淋巴细胞亚群分布的影响。**方法** 108 例患者随机分为治疗组和对照组, 每组 54 例, 另选择 40 例健康体检者作为健康组。对照组予常规治疗, 治疗组加服百令胶囊, 12 周为一疗程。测定主要生物化学指标, 流式细胞术检测患者 T 细胞(CD3 +、CD3 + CD4 +、CD3 + CD8 +)、B 细胞(CD3 - CD19 +)、NK 细胞(CD3 - CD16 + CD56 +)、NKT 细胞(CD3 + CD16 + CD56 +)分布水平, 并与健康组比较。**结果** 两组治疗后血清胱抑素 C(CysC)、24 h 尿蛋白定量显著降低($P < 0.05$), 且治疗组降低更为明显($P < 0.05$)。治疗前两组患者淋巴细胞亚群分布与健康组相比均有显著性差异($P < 0.05$), 即存在细胞免疫功能紊乱; 治疗后, 对照组淋巴细胞亚群分布无明显改变, 治疗组 CD3 + T 细胞亚群、CD3 + CD4 + T 细胞亚群和 CD3 + CD8 + T 细胞亚群、CD3 - CD16 + CD56 + NK 细胞亚群及 CD3 + CD16 + CD56 + NKT 细胞亚群比例上升, CD3 - CD19 + B 细胞亚群比例下降, CD4 + /CD8 + 比值明显降低($P < 0.05$), 且与对照组相比均有显著性差异($P < 0.05$)。**结论** 百令胶囊可明显改善 2 型糖尿病肾病患者细胞免疫功能紊乱。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Bailing Capsule on the Cellular Immune Function of Type 2 Diabetic Nephropathy Patients

WANG Qing

(Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Guiyang City, Guiyang, Guizhou 550003, China)

[KEY WORDS] Bailing Capsule; Diabetic Nephropathy; Cellular Immune Function

[ABSTRACT] **Aim** To explore the impact of Bailing capsule on the cellular immune function of type 2 diabetic nephropathy patients. **Methods** 108 patients with type 2 diabetic nephropathy were randomly divided into treatment group and control group, and 40 cases of healthy person were classified as healthy group. Patients in the control group were treated with conventional therapy, and patients in the treatment group received Bailing capsule additionally. All of them were treated for 12 weeks. The main biochemical indicators were detected. The levels of T cells (CD3 +, CD3 + CD4 +, CD3 + CD8 +), B cells (CD3 - CD19 +), NK cells (CD3 - CD16 + CD56 +), and NKT cells (CD3 + CD16 + CD56 +) were detected by flow cytometry. **Results** After treatment, serum CysC and 24 h urinary protein decreased greatly ($P < 0.05$), and those of the treatment group decreased more obviously ($P < 0.05$). As far as the peripheral blood lymphocyte subsets distribution was concerned, there were obvious differences between healthy group and type 2 diabetic nephropathy patients. After treatment, the lymphocyte subsets distribution in control group did not change obviously; in the treatment group, CD3 +, CD3 + CD4 +, CD3 + CD8 +, CD3 - CD16 + CD56 +, CD3 + CD16 + CD56 + cell percentage increased, CD3 - CD19 + cell percentage and the ratio of CD4 + /CD8 + decreased ($P < 0.05$), and there were significant differences between the treatment group and the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bailing capsule can regulate the cellular immune dysfunction of type 2 diabetic nephropathy.

糖尿病肾病为糖尿病常见的远期并发症之一, 对肾脏损伤较大, 且发生率随着糖尿病病程的延长而显著增高^[1-3]。其发病机制包括血糖和血脂代谢紊乱、血液动力学异常、炎症、免疫功能紊乱等^[46]。

百令胶囊为人工虫草制剂, 主要成分为虫草素、虫草酸、超氧化物歧化酶、腺苷、多种氨基酸等, 具有减少尿蛋白的排泄、抗氧化、免疫调节等多种作用, 已广泛用于糖尿病肾病的辅助治疗^[7]。本研究

[收稿日期] 2013-07-25

[作者简介] 王青, 硕士, 副主任医师, 研究方向为内分泌及代谢性疾病, E-mail 为 wangqing00010@163.com。

旨在观察百令胶囊对糖尿病肾病患者外周血淋巴细胞亚群(T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞)的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

所选 108 例患者均系 2010 年 6 月至 2012 年 8 月间我科收治的 2 型糖尿病肾病早期患者,即糖尿病第 3 期患者,24 h 尿蛋白定量 30~300 mg^[8]。其中男 55 例,女 53 例,年龄 39~72 岁,平均 47.2±7.3 岁。患者均知情同意,按随机数字表法随机分为对照组和治疗组各 54 例。两组患者基本临床资料经统计学处理差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。同时选择来我院体检的 40 例健康者列为健康组。

1.2 治疗方法

两组患者均接受饮食控制(低盐、低糖、优质蛋白等)、口服降糖药物、胰岛素治疗、适当运动等常规治疗。控制空腹血糖<7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖<10.0 mmol/L;治疗组在此基础上服用百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司,每粒含冬虫夏草 0.2 g),每次 5 粒,每日 3 次。12 周为一疗程。

1.3 观察指标

生物化学指标测定包括空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin,HbA1c)、尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、血清肌酐(serum creatinine,Scr)、血清胱抑素 C(cystatin C,CysC)、24 h 尿蛋白定量。治疗前后进行 T 细胞、B 细胞

及 NK 细胞亚群检测;抽取静脉血 3 mL,免疫荧光标记进行抗体标记实验,2 h 内用流式细胞仪检测(FACS Calibur,美国 BD 公司),采用 SS/FS 作图,分析 CD3、CD4、CD8、CD16、CD19、CD56 的荧光强度,记录其表达百分率(试剂盒购自美国 Immunotech 公司)。

1.4 统计学方法

定性资料用 χ^2 检验,定量指标组间比较采用 F 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后主要生物化学指标比较

治疗过程中无患者脱落。治疗前两组患者各主要生物化学指标间均无显著性差异。治疗后,两组 CysC、24 h 尿蛋白定量显著降低($P<0.05$),且治疗组降低更为明显($P<0.05$;表 1)。

2.2 治疗前后外周血淋巴细胞亚群比较

两组患者治疗前淋巴细胞亚群组间无显著性差异,但与健康组相比均有显著性差异($P<0.05$)。治疗后,对照组淋巴细胞亚群无明显变化,治疗组 CD3+T 细胞亚群、CD3+CD4+T 细胞亚群和 CD3+CD8+T 细胞亚群、CD3-CD16+CD56+NK 细胞亚群及 CD3+CD16+CD56+NKT 细胞亚群比例上升,CD3-CD19+B 细胞亚群比例下降,CD4+/CD8+比值明显降低($P<0.05$),且与对照组相比均有显著性差异($P<0.05$;表 2)。

表 1. 两组主要生物化学指标比较($\bar{x}\pm s$, $n=54$)

Table 1. Comparison of main biochemical indicators in the two groups

项 目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FBG (mmol/L)	5.52±1.03	5.17±0.83	5.77±1.44	5.32±1.28
HbA1c	7.33%±1.65%	7.01%±1.29%	7.26%±1.90%	7.11%±1.54%
BUN (mmol/L)	6.87±1.44	6.60±1.26	6.96±1.76	6.80±0.85
Scr (μmol/L)	134.22±35.20	131.82±28.86	128.30±26.50	126.22±30.12
CysC (mg/L)	1.72±0.29	1.23±0.26 ^{ab}	1.66±0.32	1.47±0.22 ^a
24 h 尿蛋白 (mg)	217.8±30.5	148.6±34.3 ^{ab}	209.5±42.1	177.4±27.4 ^a

a 为 $P<0.05$,与治疗前比较;b 为 $P<0.05$,与对照组比较。

表 2. 两组外周血淋巴细胞亚群百分比比较($\bar{x}\pm s$,%)

Table 2. Comparison of peripheral blood lymphocyte subsets distribution between groups ($\bar{x}\pm s$, %)

项 目	治疗组 ($n=54$)		对照组 ($n=54$)		健康组 ($n=40$)
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
CD3+T 细胞	58.63±5.21	67.44±6.22 ^{ab}	59.62±4.14	61.48±5.34	70.51±5.19
CD3+CD4+T 细胞	27.30±3.18	30.30±3.21 ^{ab}	27.43±4.85	28.30±5.95	33.23±4.17
CD3+CD8+T 细胞	22.51±2.92	25.41±3.35 ^{ab}	21.74±3.32	22.28±4.64	27.41±2.13
CD4+/CD8+	2.11±0.23	1.77±0.16 ^{ab}	2.16±0.17	1.92±0.15	1.52±0.36
CD3-CD19+B 细胞	14.28±1.75	11.59±2.08 ^{ab}	13.28±2.14	13.20±2.01	9.22±1.10
CD3-CD16+CD56+NK 细胞	15.25±1.17	18.04±2.11 ^{ab}	15.06±2.21	15.36±1.92	19.46±3.26
CD3+CD16+CD56+NKT 细胞	1.79±0.20	1.98±0.24 ^{ab}	1.81±0.22	1.83±0.18	2.17±0.33

a 为 $P<0.05$,与治疗前比较;b 为 $P<0.05$,与对照组比较。

3 讨 论

T 淋巴细胞为异质性群体,其介导的细胞免疫是机体重要的免疫机制,其中,CD3 分子构成 TCR/CD3 复合体,为 T 细胞的特异性表面分子;根据 T 细胞表面表达 CD4 或 CD8 分子,又分为 T 辅助/诱导细胞亚群(CD3 + CD4 +)和 T 抑制/细胞毒亚群(CD3 + CD8 +),CD4 +/CD8 + 比值是反映机体细胞免疫状态的重要指标。B 细胞在受到抗原刺激时进入激活状态,产生各种抗体参与体液免疫应答。NK 细胞具有细胞毒效应,可自发杀伤靶细胞,NKT 细胞为自然杀伤 T 细胞,激活后通过分泌大量细胞因子和趋化因子起免疫调节和细胞毒作用。

报道认为 2 型糖尿病肾病患者机体存在免疫功能紊乱。Xiao 等^[9]测得非肥胖的糖尿病肾病大鼠肾小球等部位的 CD4 +、CD8 + 淋巴细胞亚群分布过多;解晓琴等^[10]发现,2 型糖尿病肾病患者细胞免疫参数 CD3、CD4、CD4/CD8、B 细胞、NK 细胞显著减低,体液免疫参数 IgA、IgM、C3、C4 显著升高;Moon 等^[11]以 STZ 注射制造 2 型糖尿病肾病大鼠模型,CD4 +、CD8 + 在糖尿病肾中分布显著增多,肾中 IFN- γ 及 TNF- α mRNA 表达明显增多,肾间质中 CD4 +、CD8 + 及 CD20 + 分布明显增多,并推测蛋白尿的发生与 2 型糖尿病肾病的免疫紊乱有关。

作为临床常用的糖尿病肾病辅助治疗药物,对百令胶囊作用机制的研究不多。杨磊等^[12]发现 2 型糖尿病肾病患者使用百令胶囊治疗 3 月后,可明显降低患者体内丙二醛及血清晚期蛋白氧化产物水平,升高超氧化物歧化酶活性。但关于百令胶囊对患者细胞免疫功能的调节,仅有少量报道。关欣等^[13]报道百令胶囊联合福辛普利可明显提高早期 2 型糖尿病肾病组患者血清白细胞介素 2 水平及 CD4 + 细胞百分率;李舒敏等^[14]发现经百令胶囊治疗的早期 2 型糖尿病肾病患者的 CD4 +、CD4 +/CD8 + 显著下降,CD8 + 及 CD3 + 细胞亚群数显著升高。而百令胶囊对 2 型糖尿病肾病患者 B 细胞、NK 细胞及 NKT 细胞的影响未见报道。

本研究中,2 型糖尿病肾病患者各淋巴细胞亚群分布与健康组间相比均有显著性差异,即存在细胞免疫功能紊乱;与对照组相比,治疗组患者细胞免疫功能指标 CD3 + T 细胞亚群、CD3 + CD4 + T 细胞亚群和 CD3 + CD8 + T 细胞亚群、CD3 - CD16 + CD56 + NK 细胞亚群及 CD3 + CD16 + CD56 + NKT

细胞亚群比例上升,CD3 - CD19 + B 细胞亚群比例下降,CD4 +/CD8 + 比值明显降低;且治疗组 CysC、24 h 尿蛋白定量降低明显更低,而 BUN、Scr 并无明显改变,可能与早期 2 型糖尿病肾病患者 BUN、Scr 水平改变并不明显有关。推测百令胶囊通过调节机体细胞免疫功能,减轻肾损伤,减少尿蛋白的排出。

综上所述,在常规的基础上加用百令胶囊可明显提高 2 型糖尿病肾病患者的细胞免疫功能,减轻肾损伤,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of diabetic nephropathy[J]. Contrib Nephrol, 2011, 170: 1-7.
- [2] 杨彬,柯丽,王惠玲,等.厄贝沙坦对早期肾功能损害老年患者肾脏的保护作用[J].中国动脉硬化杂志,2011,19(11): 944-946.
- [3] 熊晓清,冉建民,刘薇,等.2 型糖尿病合并糖尿病肾病脂联素水平变化及与血管内皮功能的关系[J].中国动脉硬化杂志,2012,20(3): 247-251.
- [4] 鲍溪荷.炎症与糖尿病肾病[J].国际病理科学与临床杂志,2012,32(4): 325-329.
- [5] 张苏皖.糖尿病肾病与线粒体氧化应激[J].国际病理科学与临床杂志,2011,31(6): 535-538.
- [6] 谷宝华. C-反应蛋白水平与老年糖尿病肾病的相关性及雷公藤多苷的治疗效果分析[J].中国现代医学杂志,2012,22(24): 64-67.
- [7] 贺小华,葛振远.百令胶囊防治糖尿病肾病疗效观察的 Meta 分析[J].临床荟萃,2012,27(13): 1 164-166.
- [8] 廖二元,超楚生.内分泌学[M].北京:人民卫生出版社,2001: 1544.
- [9] Xiao X, Ma B, Dong B, et al. Cellular and humoral immune responses in the early stages of diabetic nephropathy in NOD mice[J]. J Autoimmun, 2009, 32(2): 85-93.
- [10] 解晓琴,毛达勇,孙竞,等.2 型糖尿病肾病患者免疫相关因素分析[J].邵阳医学院学报,2010,29(1): 48-49.
- [11] Moon JY, Jeong KH, Lee TW, et al. Aberrant recruitment and activation of T cells in diabetic nephropathy[J]. Am J Nephrol, 2012, 35(2): 164-174.
- [12] 杨磊,郭娟.百令胶囊对早期糖尿病肾病氧化应激的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(16): 3 518-519.
- [13] 关欣,车兆畅,杜欣.百令胶囊对早期糖尿病肾病患者细胞免疫功能的影响[J].安徽中医学院学报,2009,28(6): 16-18.
- [14] 李舒敏,杨丕坚,吕以培,等.百令胶囊对早期糖尿病肾病患者的血管内皮功能及 T 淋巴细胞亚群的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,48(36): 163-164.

(此文编辑 文玉珊)