

肾脏病临床研究

肾病综合征患者细胞免疫和细胞因子的变化及其意义

赵学兰*, 张琳琳, 李凯, 王金玲, 刘晓霞, 肖青

(潍坊医学院附属医院肾内科, 山东 潍坊 261031)

[摘要] 目的 探讨肾病综合征(NS)患者 T细胞免疫功能和 TNF- 与 NS发病机制的关系。方法 应用流式细胞术和酶联免疫吸附(ELISA)方法,对 32例 NS患者在活动期和 20例缓解期以及 18例正常人外周血 T细胞亚群以及血清 TNF- 水平进行测定。结果 血清 TNF- 水平在活动期明显高于缓解期和对照组,缓解期高于对照组。NS活动期外周血总 CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺细胞比值较缓解期和对照组显著降低,CD₈⁺细胞增高。NS活动期 TNF- 与 CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺呈负相关,与 CD₈⁺细胞呈正相关。**结论** NS患者在活动期存在细胞因子失调, T细胞亚群的比例结构发生变化,细胞免疫功能异常及细胞因子网络失调在 NS发病中起一定作用。

[关键词] 肾病综合征; T细胞亚群; 肿瘤坏死因子

[中图分类号] R 692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-3101(2008)01-0011-03

Changes of Cell-mediated Immunity and Cytokines with Nephrotic Syndrome

ZHAO Xue-lan, ZHANG Lin-lin, LI Kai, WANG Jin-ling, LIU Xiao-xia, XIAO Qing

(Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang 261031, China)

[ABSTRACT] Objective To evaluate the relationship among cell-mediated immunological function and pathogenesis of nephrotic syndrome(NS). Methods Peripheral T cell subset was assayed in 32 active phase NS, 20 remission phase and 18 control group by flow cytometry and their TNF- levels in serum were detected by ELISA. Results TNF- level in active phase NS were significantly higher than those in remission phase and control group, in remission phase higher than in control group. The total CD₃⁺, CD₄⁺ and the ratio of CD₄⁺/CD₈⁺ in peripheral blood decreased, while CD₈⁺ increased. In active phase NS, TNF- correlated negatively with CD₃⁺, CD₄⁺ and CD₄⁺/CD₈⁺, while positively with CD₈⁺. Conclusion Imbalance of TNF- and change of proportion of T cell subset could be detected in patients with active phase NS. It was the disturbance of cell-mediated immunological function and imbalance of cytokines network that play a role in the pathogenesis of NS.

[KEY WORDS] Nephrotic syndrome; T cell subset; Tumor necrosis factor

原发性肾病综合征(NS)的发病机制,现认为与 T淋巴细胞功能紊乱有关。炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF-)在 NS的发生、发展中起重要作用。因此,我们对不同病期的 32例 NS患者的血清 TNF- 水平及 T细胞亚群进行了动态观察,旨在探讨 NS患者细胞免疫和细胞因子参与发病的作用及临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2004年 6月~2005年 12月在我院

诊断为 NS并住院患者 32例,全部符合 NS诊断标准^[1]。男 18例,女 14例,年龄 15~63岁。在 NS活动期的 32例中,经治疗临床症状消失,各项检验指标正常,经口服泼尼松或配合应用免疫抑制剂治疗后尿蛋白转阴持续 4周以上 20例。对照组:选择 18例健康人,来自本院健康查体人员,其中男 10例,女 8例。年龄 25~54岁,平均 36岁。

1.2 方法

1.2.1 标本收集和检测 活动期患者均于入院次日

* [作者简介] 赵学兰(1963年 4月~),女(汉族),山东省高密市人,副主任医师,学士学位。主要研究方向:肾病的诊断与治疗学。

采集清晨空腹静脉血 4~6ml,用乙二胺四乙酸二钾抗凝;缓解期患者来自上述活动期患者,再重复抽血 4~6ml进行检测。

1.2.2 T细胞亚群的检测 测 T细胞亚群的样本在 8h内染色后用流式细胞仪检测。

1.2.3 TNF- 检测 血清 TNF- 采用酶联免疫吸附双抗夹心法(ELISA)法检测。TNF- ELISA 试剂盒购

于军事医学科学院。

1.2.4 统计学处理 检验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间采用方差分析和两两比较 q 检验(Newman-Keuls 检验)或配对 t 检验,相关性分析采用直线相关分析。

2 结果

2.1 T细胞亚群和血清 TNF- 水平变化 见表 1。

表 1 NS患者与对照组 T细胞亚群和血清 TNF- 检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	T细胞亚群				TNF- ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
		CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
活动期	32	40.12 ± 8.19	20.13 ± 4.87	30.54 ± 3.54	0.79	284 ± 67
缓解期	20	72.94 ± 4.86	32.91 ± 7.86	26.14 ± 7.43	1.18	162 ± 79
对照组	18	61.97 ± 3.98	42.93 ± 3.45	25.67 ± 3.89	1.42	141 ± 12
F值	-	77.45	27.54	8.14	6.18	25.79
P值	-	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

NS患者活动期 CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值较缓解期和对照组明显降低,差异有显著性。CD₈⁺ 细胞百分率较缓解期和对照组明显升高,差异有显著性。NS缓解期除 CD₄⁺ 外,其余与对照组比较,差异均无显著性。NS活动期血清 TNF- 水平明显高于缓解期和对照组,缓解期血清 TNF- 仍高于对照组。

2.2 血清 T细胞亚群和 TNF- 相关性 NS患者活动期血清 T细胞亚群(CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺)与 TNF- 的相关系数(r)分别为 -0.80, -0.77, +0.73。

3 讨论

肾病综合征的发病及病情的进展与细胞免疫功能紊乱和细胞因子的异常密切相关。既往国内学者研究资料表明,儿童 NS活动期 CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值明显降低, CD₈⁺ 细胞明显升高^[2,3]。但国外学者资料表明,儿童 NS活动期 CD₃⁺ 细胞无变化, CD₄⁺ 细胞降低, CD₈⁺ 细胞升高, CD₄⁺/CD₈⁺ 比值降低^[4]。目前,国内外对成人 NS患者 T细胞亚群研究尚少。我们的资料表明,成人 NS活动期 CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺ 细胞比值明显降低, CD₈⁺ 细胞明显升高,说明成人 NS活动期仍然存在细胞间相互作用调节紊乱,使细胞免疫功能减低,尽管成人 NS与儿童 NS病理类型不尽相同,但细胞免疫功能均减低是一致的。

TNF由巨噬细胞和单核细胞所分泌^[5],具有介导肿瘤及调节机体免疫功能以及参与炎症病变的发展过程与多种生物学效应。目前,在基础医学研究和临床多种疾病的诊疗中起着十分重要的作用。Bustos等^[6]

发现,活动期 NS患者与缓解期患者及对照组相比,其血清 TNF- 水平明显升高,同时外周血单核细胞合成 TNF- 增加, TNF- mRNA 表达增强,表明 TNF- 在 NS蛋白尿机制中发挥作用。在实验性肾病模型中,肾小球合成 TNF- 的高峰与大量蛋白尿的发生相一致, TNF- 对肾小球上皮细胞有毒性作用,抗 TNF抗体能减轻或消除 TNF的毒性效应及蛋白尿。葛玲霞等^[7] 研究证明儿童 NS活动期 TNF- 明显升高,我们的资料表明成人 NS活动期 TNF- 亦明显升高,与儿童 NS一致。TNF- 是肾小球疾病的重要炎症介质,它可诱导血管内皮细胞表达细胞间黏附分子,从而提供中性粒细胞与淋巴细胞的黏附位点,还可协助炎症细胞穿透血管,活化中性粒细胞与血管内皮细胞壁,导致机体强烈的炎症反应,释放炎症介质,引起以免疫应答为主的病理过程。

本文结果还显示,NS活动期血清 TNF- 与 CD₃⁺, CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺ 比值呈负相关,与 CD₈⁺ 细胞呈正相关。国外研究结果表明,在治疗前检测细胞因子来推测 T细胞亚群的分布,可预测是否对激素治疗敏感^[8],为这类疾病的免疫防治开拓新途径。细胞免疫功能紊乱与细胞因子存在一定的相关性,其影响途径有待进一步研究^[9],这对寻找细胞因子的拮抗剂有重要意义。

[参考文献]

- [1] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 第 2 版, 北京: 人民卫生出版社, 1996: 956
- [2] 翁志媛, 钟志敏. 儿童肾病综合征 T细胞亚群检测的临床意义

[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(3): 148~149.
 [3] 张薇. 婴幼儿肾病综合征病理分型、免疫功能与激素效应的关系[J]. 实用儿科临床杂志, 2002, 17(1): 32~33.
 [4] Lana G, Luongo I, Tirino G, et al T-lymphocyte populations and cytokines in children nephrotic syndrome[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 5: 958~965.
 [5] Teppo AM, Maury CPJ. Radioimmunoassay of tumor necrosis factor in serum[J]. *Chan*, 1987, 33: 2 024.
 [6] Bustos C, Gonzalez E, Muley R, et al Increase of tumor necrosis factor alpha synthesis and gene expression in peripheral blood mononuclear cells of children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Eur J Clin Invest*, 1994, 24(12): 799~805.

[7] 葛玲霞, 杨增芳, 毛云英. 肿瘤坏死因子在儿童肾病综合征中的变化[J]. 实用医技杂志, 2004, 11(10): 2118~2119.
 [8] Stachowski J, Barth C, Michalkiewicz J, et al Th1/Th2 balance and CD45-positive T cells subsets in primary nephritic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14(8-9): 779.
 [9] Konig B, Steinbach F, Janocha B, et al The differential expression of proinflammatory cytokines L-6, L-8 and TNF- in renal cell carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(20): 1519~1524.

[收稿日期] 2007-08-15

乳头溢血的临床诊断与中医药治疗

丁万起*

(潍坊市妇幼保健院, 潍坊 261011)

[关键词] 乳头溢血; 中医药治疗

[中图分类号] R 655.8

[文献标识码] B

[文章编号] 1004-3101(2008)01-0013-01

乳头溢血, 临床多见, 是许多病人就诊的主要原因。多见于乳管内乳头状瘤、乳腺小叶增生、乳腺肿瘤等。目前, 西医多采用止血药及抗生素进行保守治疗, 亦可采取手术治疗, 切除病变导管及周围的乳腺组织。在近几年的临床工作中, 我们采用自拟中药汤剂“止衄汤”对乳头溢血进行治疗, 取得良好效果, 现报告如下。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料 乳头溢血患者 10例, 年龄 35~45岁, 乳头溢血 2月~1年不等。其中 4例病人经维生素与抗生素治疗。10例病人均经红外线扫描及乳腺导管造影确诊非肿瘤性溢血。每次治疗时, 都做乳头溢液涂片化验检查。

1.2 治疗方法 自拟中药止衄汤加减治疗乳头溢血。麦芽 30g(生熟各半), 蒲黄 10g, 赤芍 15g, 胆草 6g, 泽兰 10g, 丹皮 10g, 白茅根 30g, 天虫 10g, 防风 6g, 花粉 12g, 皂刺 10g, 陈皮 10g, 忍冬藤 20g。用药加减: 肝气不舒较重者加用香附、枳壳。出血量较多者加三七、丹参、茜草。脾虚明显者加苍术、白术、党参。

1.3 结果 本组 10例病人, 从口服中药起至乳头溢血止, 实验室检查结果基本都经历一个: 红细胞满视

野 红细胞少许 无红细胞, 只有少许上皮细胞 溢血止的转变过程。口服中药 15~30剂, 以挤压乳晕乳头无溢血为临床治愈标准。治疗后 8例病人无溢血溢液, 2例病人挤压乳晕及乳头后有少量清色液。

2 讨论

乳头溢血, 祖国医学称之为乳衄。多由忧思过度, 肝脾受伤, 血失统藏所致。治宜平肝扶脾, 养血止血。根据上述治则, 自拟中药止衄汤用于临床, 取得满意效果。乳头溢血多见于乳腺导管内乳头状瘤病, 常发于 35~45岁的经产妇, 亦见于乳腺增生及乳癌患者。主要症状是乳头溢出血性液体而无疼痛感。75%病变位于乳晕下的输乳管内。轻压乳晕区或挤压乳头时有血性排液。临床采用西医诊断, 中医药治疗乳头溢血病的方法, 自拟中药止衄汤方中麦芽蒲黄为主药, 麦芽既有疏肝健脾之作用又有回乳之功。蒲黄收涩止血行血祛瘀, 长于涩敛, 止血作用佳, 用于乳头溢血尤为合拍。治疗的优点在于: 对病变的定位、定性准确, 有客观准确的直观指标, 便于掌握疾病的变化过程, 病人易于接受, 无痛苦, 经济方便, 疗效确切。

[收稿日期] 2007-08-15

* [作者简介] 丁万起 (1952年 11月 ~), 男 (汉族), 山东省潍坊市人, 主治医师。主要研究方向: 临床普通外科学。