

童的平均水平。四分位间距为 1.79 ~ 7.54, 表明在此范围内的儿童, 用药时可参考正常用药剂量, 不必进行剂量调整。而 < 1.79 的儿童可考虑适当减少剂量, 防止药物积蓄; 相反, 酶活性 > 7.54 的儿童用药时可相应提高剂量, 避免达不到有效血药浓度。文献[5]报道, 19 ~ 27 岁中国人 CA 为 (5.30 ± 4.60) ($n = 82$), 与本实验中测定的 6 ~ 12 岁儿童 [均值为 (3.75 ± 2.82)] 进行比较, 经 t 检验, $P < 0.01$, 成人明显较高。儿童使用药物时应注意调整剂量。

笔者在本实验中通过对 450 例 6 ~ 12 岁儿童 CYP3A 酶活性的测定, 推断出该年龄儿童 CA 正常值范围, 为进一步研究药物代谢与 CA 的相关性, 确定个体化给药方案打下基础。

[参考文献]

[1] Westlind A, Malmebo S, Johansson I, *et al.* Cloning and tissue distribution of a novel human cytochrome P₄₅₀ of the CYP3A subfamily, CYP3A43[J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2001,

281(5):1349 - 1355.

[2] Roby C A, Anderson G D, Kantor E, *et al.* St John's wort: effect on CYP3A4 activity[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 67(5):451 - 457.

[3] Bauer S, Stormer E, Kerb R, *et al.* Differential effects of Saint John's wort (*Hypericum perforatum*) on the urinary excretion of D-glucaric acid and 6 β -hydroxycortisol in healthy volunteers[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 58(9):581 - 585.

[4] Boulton D W, Arnaud P, DeVane C L. A single dose of methadone inhibits cytochrome P₄₅₀ 3A activity in healthy volunteers as assessed by the urinary cortisol ratio[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 51(4):350 - 354.

[5] Yin O Q, Shi X J, Tomlinson B, *et al.* Interindividual and intraindividual variability of the urinary 6 β -Hydroxycortisol/Cortisol ratio in Chinese subjects; Implications of its use for evaluating CYP3A activity[J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(12):1412 - 1417.

黄芪注射液对特发性肾病综合征患儿血清 IL-10 的影响

林飞进¹, 高岩², 陈述枚³, 赵继宗⁴, 黄金城¹, 崔敏娴¹

(1. 浙江中医学院附属第二医院儿科, 杭州 310007; 2. 广州市儿童医院肾内科, 510120; 3. 中山大学附属第一医院儿科, 广州 510080; 4. 中山大学附属第一医院外科实验室, 广州 510080)

[摘要] 目的 观察黄芪注射液对特发性肾病综合征(INS)患儿血清白细胞介素 10(IL-10)水平的影响。方法 63 例未用过糖皮质激素治疗或诊断为 INS, 但使用糖皮质激素治疗已完全缓解并停用激素 > 3 个月又复发的 INS 患儿, 随机分为治疗组 A33 例和治疗组 B30 例。治疗组 A 给予泼尼松口服治疗, $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, qd; 另加用黄芪注射液 $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 同时给予利尿、抗感染等对症处理; 治疗组 B 除不给予黄芪注射液外, 其他治疗同治疗组 A。两组均在 INS 初发期和治疗 1 个月后采用双抗体夹心 ELISA 方法检测血清 IL-10 水平。另设 25 例正常儿童为对照组。结果 发病初期, 治疗组 A 和治疗组 B 血清 IL-10 水平均较正常对照组高(均 $P < 0.01$)。治疗组 B 经泼尼松治疗后血清 IL-10 水平 [$9.36 \pm 3.43 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$] 较治疗前明显降低($P < 0.01$), 且与正常对照组比较, 差异无显著性($P > 0.05$); 治疗组 A 治疗后血清 IL-10 水平 [$12.10 \pm 4.14 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$] 与本组治疗前比较, 差异无显著性; 仍较正常对照组和治疗组 B 治疗后高, 且均差异有显著性(均 $P < 0.05$)。结论 黄芪注射液能防止 INS 患儿血清 IL-10 水平降低, 能对抗激素对 IL-10 产生的抑制作用, 这可能是黄芪注射液降低 INS 患儿尿蛋白含量的作用机制之一。

[关键词] 黄芪注射液; 肾病综合征, 特发性; 白细胞介素 10(IL-10)

[中图分类号] R286; R725

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2006)05-0415-03

Effect of Astragalus for Injection on Serum Level of Interleukin-10 in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome

LIN Fei-jin¹, GAO Yan², CHEN Shu-mei³, ZHAO Ji-zong⁴, HUANG Jin-cheng¹, CUI Min-xian¹ (1. Department of Pediatrics, the Second Hospital Affiliated with the Zhejiang College of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China; 2. Department of Nephrology, Guangzhou Children's Hospital, Guangzhou 510120, China; 3. Department of Pediatrics, the First Hospital Affiliated with the Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 4. Laboratory of Surgery, the First Hospital Affiliated with the Yat-sen University, Guangzhou 510080 China)

ABSTRACT Objective To detect the effect of astragalus for injection together with glucocorticoid on serum levels of IL-

10 in children with idiopathic nephrotic syndrome (INS), to analyse their role in INS and the mechanism of astragalus treatment for INS. **Methods** Sixty-three children with idiopathic nephrotic syndrome were divided into astragalus group including thirty-three cases and non-astragalus group including thirty cases. In astragalus group, patients were given prednisone $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, P. O., qd, astragalus for injection $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, and other symptomatic treatments. In non-astragalus group except astragalus for injection, other treatments were the same as the first group. The serum IL-10 levels in all patients between initial stage and one month after therapy were detected. Other 25 healthy children were collected in control group. Serum IL-10 levels were detected by a double antibody "sandwich" ELISA. **Results** In initial stage, there was no significant difference in serum IL-10 level between non-astragalus group and astragalus group ($14.05 \pm 5.57 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs $13.39 \pm 6.14 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($t = 0.61, P > 0.05$), and both were higher than control group [$(14.05 \pm 5.57) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs $(9.48 \pm 4.01) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 3.36, P < 0.01$, and $(13.39 \pm 6.14) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs $(9.48 \pm 4.01) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 2.77, P < 0.01$]. Serum IL-10 levels in non-astragalus group after prednisone therapy were significantly lower than those before prednisone therapy ($9.36 \pm 3.43 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs $14.05 \pm 5.57 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 3.55, P < 0.01$, and no significant difference was observed as compared with control group. Compared with those before treatment, Serum IL-10 levels in astragalus group were not significant different in initial stage and one month after prednisone together with astragalus therapy ($t = 0.95, P > 0.05$). Serum IL-10 levels of astragalus group in one month after prednisone together with astragalus therapy were still significantly higher than those in control group ($12.10 \pm 4.14 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs $(9.48 \pm 4.01) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 2.25, P < 0.05$ and non-astragalus group in one month after prednisone therapy ($12.10 \pm 4.14 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs $(9.36 \pm 3.43) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 2.40, P < 0.05$). **Conclusion** Astragalus for injection can prevent the lowering of serum IL-10 levels in children with idiopathic nephrotic syndrome and counteract the inhibitory effect of hormone on the production of IL-10. This may be one of the mechanism of astragalus for injection to lower the urine protein content in children with INS.

KEY WORDS Astragalus for injection; Nephrotic syndrome, idiopathic; Interleukin-10

白细胞介素 10 (IL-10) 作为人体内重要的抗炎细胞因子,在特发性肾病综合征 (INS) 患儿体内的变化和作用至今尚未明确^[1-3]。黄芪注射液能降低肾病综合征患儿的尿蛋白含量,有利于 INS 的缓解,但其作用机制仍未明确。笔者在本实验中通过观察 INS 患儿初发、经黄芪注射液和糖皮质激素治疗病情缓解后血清 IL-10 水平的变化,探讨了 IL-10 在 INS 中的作用,以及黄芪注射液和糖皮质激素治疗 INS 的作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料 63 例确诊为 INS 的患儿,诊断均符合原发性肾病综合征的诊断标准,所有病例均为初次诊断为 INS 的病例(患儿未使用过糖皮质激素,或诊断为 INS,且使用糖皮质激素治疗后病情已得到缓解,停用糖皮质激素 > 3 个月又复发的病例)。63 例 INS 患儿随机分为黄芪注射液 + 糖皮质激素治疗组(治疗组 A) 33 例和糖皮质激素治疗组(治疗组 B) 30 例。另设一对照组,均为门诊体检正常儿童,经询问病史和体检均无异常,共 25 例,其中男 18 例,女 7 例,年龄 1 ~ 11.75 岁,平均 3.75 岁。

1.2 实验方法

1.2.1 给药与标本采集方法 所有儿童均于早晨空腹留取不抗凝外周静脉血 3 mL,待血液凝固后以 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度离心 10 min,取血清置于 <

-70°C 的冰箱保存待测。血清标本避免反复冻融。两治疗组在确诊为 INS 并按上法留取标本后,治疗组 A 给予泼尼松(浙江仙琚制药厂生产)口服治疗, $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, qid; 另加用黄芪注射液(成都地奥九泓制药厂生产), $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (即相当于每日每千克体重给予 1 g 黄芪生药),将黄芪注射液加入 10% 葡萄糖注射液 100 ~ 250 mL 中静脉滴注;同时给予利尿、抗感染等对症处理;治疗组 B 给予泼尼松口服, $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, qd, 同时给予利尿、抗感染等对症处理。两组均治疗 1 个月后再按上法留取标本。结果治疗组 A 治疗 1 个月后有 9 例失访,剩余 24 例中激素敏感型 22 例,非激素敏感型 2 例,男 18 例,女 6 例,年龄 1.5 岁 ~ 12.0 岁,平均年龄 3.5 岁。治疗组 B 治疗 1 个月后有 7 例失访,剩余 23 例中激素敏感型 20 例,非激素敏感型 3 例,男 20 例,女 3 例,年龄 1.25 岁 ~ 11.00 岁,平均年龄 3 岁 11 个月。所有激素敏感型 INS 患儿,在口服泼尼松治疗 1 个月后尿蛋白已转阴或为 \pm 。

1.2.2 标本检测方法 采用双抗体夹心 ELISA 法检测血清 IL-10 水平。ELISA 检测试剂盒由法国 DIAC-LONE 公司原装进口。IL-10 最小检测限 $3 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。严格按产品说明书进行操作。所得结果以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。

1.3 统计学方法 统计学分析采用 SPSS 10.0 统计软件包进行处理,观察项目以数据库的形式输入 SPSS 10.0 软件包。采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有显著性, $P < 0.01$ 表示差异有极显著性。

[收稿日期] 2005-06-02 [修回日期] 2005-07-19

[作者简介] 林飞进(1968 -),男,浙江东阳人,副主任医师,硕士,主要从事小儿肾脏疾病的研究。电话:0571 - 87598511,85827603,85827604。E-mail:lindyzh@sohu.com。

2 结果

在 INS 初发期, 治疗组 A 和治疗组 B 的血清 IL-10 水平 [分别为 (13.39 ± 6.14) 和 (14.05 ± 5.57) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$] 差异无显著性, 但均比对照组 [(9.48 ± 4.01) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$] 高 (均 $P < 0.01$); 治疗组 B 经泼尼松治疗后血清 IL-10 水平 [(9.36 ± 3.43) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$] 较治疗前明显降低 ($P < 0.01$), 且与正常对照组比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$); 治疗组 A 经黄芪注射液加泼尼松治疗后血清 IL-10 水平 [(12.10 ± 4.14) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$] 与本组治疗前比较, 差异无显著性; 仍较正常对照组高, 且差异有显著性 ($P < 0.05$), 也较治疗组 B 经泼尼松治疗后高 ($P < 0.05$)。提示黄芪注射液能防止 INS 患儿血清 IL-10 水平降低, 能对抗激素对 IL-10 产生的抑制作用。提示黄芪注射液降低肾病综合征患儿蛋白尿的作用机制不同于糖皮质激素。

3 讨论

IL-10 是一种细胞因子合成抑制因子, 具有很强的抗炎作用, 国外 II 期临床研究已显示, IL-10 可能是继糖皮质激素之后的另一种重要的抗炎药物^[1]。Matsumoto 等^[2]发现脂性肾病 (lipoid nephrosis, LN) 患者外周血单核细胞 (peripheral blood monocytes, PBM) 释放的 IL-10 浓度与 VPF 的释放呈负相关, IL-10 能显著抑制 LN 患者 PBMC 释放 VPF, 而 VPF 是引起肾病蛋白尿的主要原因。李成荣等^[3]发现激素敏感型肾病综合征 (steroid-sensitive nephrotic syndrome, SSNS) 患者 PBMC 培养上清液中 IL-10 明显增高, 可能是某些 Th 细胞克隆活化异常所致。吴元俊等^[4]认为 INS 患儿急性期 IL-10 mRNA 与蛋白水平较正常对照组显著升高, IL-10 在 INS 发病中可能具有一定的抗炎作用。笔者在本实验中发现, INS 发病初期的患儿血清 IL-10 水平明显高于正常组, 患儿经黄芪注射液和泼尼松治疗后平均血清 IL-10 水平仍高于正常对照组, 提示 INS 患儿的血清 IL-10 水平较正常情况下高, 可能是机体的一种保护机制, 而 IL-10 并不参与 INS 的发病。

黄芪注射液是黄芪经提取后所得的灭菌水溶液, 含黄芪多糖、黄芪皂苷等成分。现代药理研究发现, 黄芪对机体的多个系统有广泛的影响, 能同时调节体液免疫和细胞免疫。在治疗肾脏疾病方面也有较广泛的应用, 该药能明显改善难治性肾病综合征的高凝状态、降低肾脏病患者尿蛋白含量、改善 INS 患者的低清蛋

白血症、延缓慢性进展性肾衰竭、降低 INS 患儿血清 IL-8 的水平等^[5]。本实验中, 治疗组 B 经激素治疗后血清 IL-10 水平较治疗前明显降低, 且与正常对照组无明显差异, 可能是疾病状态得到改善、大剂量激素治疗引起免疫抑制的结果。治疗组 A 治疗结束时血清 IL-10 水平仍高于正常对照组, 提示黄芪能防止 INS 患儿血清 IL-10 水平降低、能对抗激素对 IL-10 产生的抑制作用。其机制可能是黄芪注射液的有效成分调节了 Th₁ 及 Th₂ 细胞的部分功能, 这种作用机制尚需进一步研究。黄芪注射液一方面能够抑制血管通透性物质的产生并减少该类物质对肾小球基底膜的损伤, 从而降低 INS 患儿尿蛋白水平, 有利于改善疾病状态、缓解病情; 另一方面, 由于血清 IL-10 含量较高, 发挥了抗炎作用, 是否会因此而抑制机体的炎症反应, 进而导致感染, 尚需进一步研究。近年来有研究发现, 黄芪能诱导干扰素的产生, 具有抗病毒作用, 但由于 INS 病情复杂、患者免疫功能紊乱、抵抗力低下, 治疗期间仍需注意有无感染发生, 如有感染应及时给予抗感染治疗。

本实验结果表明, 黄芪注射液能使 INS 患儿血清 IL-10 处于高水平, 这可能是其降低 INS 患儿尿蛋白含量的作用机制之一; 黄芪对机体内源性 IL-10 的这种作用是否能通过增加黄芪的使用剂量进一步升高血清 IL-10 水平, 起到外源性 IL-10 的作用, 需要更深入的探讨。

[参考文献]

- [1] 魏红山, 李定国, 陆汉明. 白细胞介素 10 的生物学作用及临床应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20(1): 70 - 72.
- [2] Matsumoto K. Interleukin 10 inhibits vascular permeability factor release by peripheral blood mononuclear cells in patients with lipoid nephrosis[J]. *Nephron*, 1997, 75(2): 154 - 159.
- [3] 李成荣, 杨锡强, 王莉佳, 等. 小儿激素敏感性肾病综合征辅助性 T 细胞亚群研究[J]. 中华肾脏病杂志, 1998, 14(4): 237 - 239.
- [4] 吴元俊, 陈荣华, 陈吉庆, 等. 肾病综合征患儿 PBMC IL-10 表达的研究[J]. 上海免疫学杂志, 2001, 21(5): 311 - 312.
- [5] 高岩, 林飞进, 钟桴, 等. 肾病综合征患儿血清 IL-8 的变化及黄芪和激素对其影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(5): 281.