

# 百令胶囊对糖尿病肾病腹膜透析患者 VEGF 活性、炎症因子的影响

田晓<sup>1</sup>, 魏建芬<sup>1\*</sup>, 刘晓慧<sup>2</sup>, 冯晓明<sup>1</sup>(1.河北联合大学附属医院, 唐山 063000; 2.河北省正定县人民医院, 河北 正定 050800)

**摘要:** 目的 通过临床随机对照试验探讨腹膜透析患者应用百令胶囊后对血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、炎症因子活性的影响。方法 行持续不卧床腹膜透析一个月以上的糖尿病肾病患者 52 例, 按随机表法分成百令组和对照组, 采用 ELASE 法分别测试用药前及用药 1 个月后患者血清及透出液 VEGF 活性、血清炎症因子的变化。结果 百令组用药后血清及透出液 VEGF 活性均较用药前降低, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ); 百令组用药后炎症因子较用药前降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 百令组用药后血清及透出液 VEGF 活性较对照组降低, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。结论 百令胶囊能降低腹膜透析患者血清及透出液中 VEGF 活性及炎症因子浓度, 并可改善微炎症状态。

**关键词:** 百令胶囊; 腹膜透析; 细胞内皮生长因子; 炎症因子

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)07-0891-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.07.032

## Influence of Bailing Capsule on the Activity of VEGF and Inflammatory Factor of the Diabetic Nephropathy Patients with Peritoneal Dialysis

TIAN Xiao<sup>1</sup>, WEI Jianfen<sup>1\*</sup>, LIU Xiaohui<sup>2</sup>, FENG Xiaoming<sup>1</sup>(1.Hebei Union University Affiliated Hospital, Tangshan 063000, China; 2.People's Hospital of Zhengding Country, Zhengding 050800, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the influence of the activity of vascular endothelial cell growth factor(VEGF), and the activity of inflammatory factor through clinical randomized controlled trials on patients with peritoneal dialysis by administration of Bailing capsule. **METHODS** According to randomized table, 52 diabetic nephrology patients who accept continuous ambulatory peritoneal dialysis for one month or more in our hospital were divided into Bailing capsule group and control group. The variation of the activity of the VEGF, inflammatory factor in serum and in dialysate was tested by ELISA before and after administration of the drug for one month. **RESULTS** In Bailing capsule group, the activity of the VEGF in serum and in dialysate after administration of the drug was significantly decreased compared with that before administration( $P<0.01$ ). In Bailing capsule group, the inflammatory factor was significantly decreased( $P<0.05$ ). The activity of VEGF in serum and in dialysate of Bailing capsule group significantly decreased compared with that in the control group( $P<0.01$ ). **CONCLUSION** Bailing capsule can reduce VEGF activity and inflammatory factors content in serum and in dialysate of peritoneal dialysis patients, and can improve slightly inflammatory state.

**KEY WORDS:** Bailing capsule; peritoneal dialysis; vascular endothelial growth factor; inflammatory factors

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一个高度特异的血管内皮促分裂因子和作用较强的血管生成因子, 又称为血管通透性因子(vascular permeability factor, VPF)。VEGF 具有特异地作用于血管内皮细胞, 促其增殖、迁移, 诱导新血管形成, 同时可增加血管通透性, 促进内皮细胞增殖和血管生成修复的作用<sup>[1]</sup>。它的这些生物学作用与长期腹膜透析腹膜结构和功能的改变正相吻合, 且在有新血管形成的情况下, 其表达水平是上调的, 于是引起了腹膜透析研究者的广泛关注<sup>[2]</sup>。长期腹膜透析即使不发生感染性腹膜炎, 也可出现血管增生、血管

基底膜增厚和间质纤维化, 导致腹膜有效表面积增大、血管通透性增高; 溶质转运增加、超滤能力下降, 最终腹膜功能丧失。这已成为影响腹膜透析长期维持最关键因素之一<sup>[3]</sup>。随着腹膜透析的广泛开展, 腹膜透析失超滤成为患者退出治疗的主要原因之一。长期腹膜透析会导致腹腔的慢性炎症状态, 腹腔内的炎症因子也可经由 VEGF 导致腹膜损害; VEGF 在腹膜血管增生以及腹膜硬化的发生发展中起到重要作用。百令胶囊应用于临床治疗慢性肾脏病近二十年, 其对早中期慢性肾衰竭(CRF)有较好的疗效, 有关百令胶囊对腹膜透析患者血清及透出液 VEGF 浓度、炎症因子的

**作者简介:** 田晓, 女, 硕士, 主治医师 Tel: (0315)3725896  
主任药师 Tel: (0315)3727896 E-mail: myweijianfen@sina.com

E-mail: xiaoxiao960327@163.com \*通信作者: 魏建芬, 女, 硕士, 副

影响的研究,目前国内相关报道不多,我们对使用百令胶囊治疗糖尿病肾病患者进行研究发现其有降低改善微炎症状态,可提高患者生存质量的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取在河北联合大学附属医院肾内科确诊糖尿病肾病肾功能衰竭并且已行持续性不卧床腹膜透析治疗1个月以上的患者58例,其中男30例,女28例,平均年龄(54.43±11.7)岁,年龄最低20岁,最高71岁。按随机数字表分成2个组:百令组30例、对照组28例。2组患者在性别、年龄和病程方面无显著性差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

糖尿病肾病诊断符合1999年WHO制定的糖尿病诊断标准<sup>[4]</sup>;肾功能衰竭符合《慢性肾脏病及透析的临床指南》中的诊断标准<sup>[5]</sup>。

入选条件:①糖尿病肾病导致的已行维持性不卧床腹膜透析1个月以上的慢性肾衰竭患者;②无1个月内有腹腔感染,腹腔用药患者;③无肿瘤等所致腹膜广泛粘连或纤维化患者;④无腹壁广泛感染或皮肤病患者;⑤无腹腔内血管病变患者;⑥无严重肺功能不全患者。

剔除标准:①实验中研究者或受试者违反研究方案有关规定的病例;②各项症状指标或实验室检查等严重缺项的病例;③受试者中途失访,且无法追踪的病例;④试验期间因任何原因中止操作的病例;⑤因不良反应退出者;⑥心衰及1个月内使用免疫抑制剂、他汀类降脂药、维生素C、维生素E、静脉活性药物者。

以上患者予以优质蛋白( $0.8\sim 1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ),每天动物蛋白约50g,高热量、适量维生素饮食,维持水电解质、酸碱平衡,贫血患者予叶酸片、维生素B<sub>12</sub>片或促红细胞生成素皮下注射处理。合并高血压的患者予以降压治疗,予适当剂量胰岛素控制血糖。试验过程中患者均可耐受药物,无不良反应,无中途失访及退出事件。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料的收集** 在试验开始前做好患者细致的解释工作,签知情同意书。试验开始均详细记录患者临床资料(包括身高,体质量,年龄,性别等),并详细填写随访登记表(家庭住址及联系

电话等),以便日后随访检测。

**1.2.2 治疗方法** 2组患者均采用常规1.5%腹膜液腹膜透析,4次·d<sup>-1</sup>,每日超滤量为700~900mL,注意饮食调护,予以优质蛋白饮食,蛋白摄入量为 $0.8\sim 1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,避免使用影响肾功能及有肾毒性的药物。百令组在常规治疗的基础上,加用百令胶囊(中美华东制药有限公司,批号:130619,规格:0.5g·粒<sup>-1</sup>)1.0g(2粒)3次·d<sup>-1</sup>,口服,连续30d为1个疗程。对照组常规治疗。

**1.2.3 指标检测方法** 所有患者用药前留取血清标本及透出液标本,用药结束后留取血清标本及透出液标本;IL-6、IL-8、WBC、Hb、Bun、Cr、ALB水平检测应用放射免疫分析法,试剂盒由美国DSL公司提供(批号:20130305)。ELASA法检测血清及腹透液VEGF的水平。

### 1.3 统计学分析方法

IL-6和IL-8、VEGF测得数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用SPSS 13.0统计软件进行统计学分析,每组患者前后对比采用配对 $t$ 检验,组间治疗后差异比较采用 $t$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

百令组、对照组用药后WBC、Hb、BUN、Cr、ALB较用药前对比差异均无统计学意义。2组治疗前IL-6和IL-8比较差异无显著性;使用百令胶囊口服30d后血清百令组IL-6、IL-8浓度明显的降低( $P<0.05$ ),2组间治疗后比较差异有显著性( $P<0.01$ )。与对照组比较,百令胶囊能降低腹膜透析患者血清及透出液中VEGF活性,2组间比较差异有显著性( $P<0.01$ )。结果见表1。

## 3 讨论

百令胶囊主要成分为蛋白质、氨基酸、甾醇、D-甘露醇、生物碱、多糖及钾、钙、镍、铜、锌等人体必需微量元素。百令胶囊主要生物活性成分含有腺苷,具有扩张血管、降低血压、抑制血小板聚集、抑制系膜细胞的增生,稳定肾小管溶酶体膜,延缓溶酶体破裂,保护肾小管,减少细胞脂质过氧化损害等疗效<sup>[6-7]</sup>。本研究百令组用药一个月后WBC、Hb、BUN、Cr、Alb各指标与用药前对比差异均无统计学意义,而前所述的国内对这个药物的研究显示,由于用药的时间长短以及针对的人群不同,得出百令胶囊对血清尿素氮、

表 1 临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 1 Comparison of clinical data( $\bar{x} \pm s$ )

组别	百令组(n=30)		对照组(n=28)	
	用药前	用药后	用药前	用药后
WBC/ $10^9 \cdot L^{-1}$	7.14 $\pm$ 1.34	7.19 $\pm$ 1.15	7.26 $\pm$ 1.08	7.31 $\pm$ 1.13
Hb/ $g \cdot L^{-1}$	81.52 $\pm$ 12.96	89.40 $\pm$ 11.61	81.06 $\pm$ 10.58	88.16 $\pm$ 12.64
Cr/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	991.02 $\pm$ 284.25	945.76 $\pm$ 311.54	1 013.18 $\pm$ 312.10	988.94 $\pm$ 321.58
BUN/ $mmol \cdot L^{-1}$	16.14 $\pm$ 7.02	18.21 $\pm$ 7.82	16.78 $\pm$ 7.89	17.13 $\pm$ 6.43
ALB/ $g \cdot L^{-1}$	28.23 $\pm$ 5.54	29.51 $\pm$ 4.97	29.87 $\pm$ 6.23	30.16 $\pm$ 5.81
IL-6/ $ng \cdot L^{-1}$	58.24 $\pm$ 12.08	49.12 $\pm$ 10.31 <sup>1)3)</sup>	60.56 $\pm$ 11.76	58.51 $\pm$ 12.54
IL-8/ $ng \cdot L^{-1}$	128.56 $\pm$ 34.18	112.21 $\pm$ 33.45 <sup>1)3)</sup>	130.34 $\pm$ 35.12	132.62 $\pm$ 33.03
VEGF(血清)/ $pg \cdot mL^{-1}$	279.41 $\pm$ 87.34	220.24 $\pm$ 131.36 <sup>2)3)</sup>	271.76 $\pm$ 82.33	326.25 $\pm$ 114.79
VEGF(透析液)/ $pg \cdot mL^{-1}$	126.45 $\pm$ 72.42	61.56 $\pm$ 77.84 <sup>2)3)</sup>	124.26 $\pm$ 48.17	108.35 $\pm$ 52.71

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> $P < 0.01$ ; 与对照组比较, <sup>3)</sup> $P < 0.01$

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup> $P < 0.05$ , <sup>2)</sup> $P < 0.01$ ; compared with control group, <sup>3)</sup> $P < 0.01$

肌酐、血浆白蛋白、血红蛋白等临床指标的影响结果也不尽相同,产生此差异的原因考虑可能本研究的用药时间较短,且病例数少,由于个体差异,可能患者对药物的敏感性和耐受性不同等多种因素影响。

微炎症状态最先由 Schoming 等<sup>[8]</sup>提出,是指机体在内毒素、各种化学物质、补体、免疫复合物等的刺激下,以单核-巨噬细胞系统激活。如 IL-1、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )等为主的促炎症细胞因子释放为中心的缓慢发生和持续存在的轻微炎症反应<sup>[9]</sup>腹膜透析患者中,糖尿病肾病患者比非糖尿病肾病患者微炎症更明显,微炎症反应状态在慢性肾衰竭进展恶化中起着重要作用,其实质是免疫性炎症<sup>[10]</sup>。本研究显示,糖尿病肾病患者 2 组治疗前 IL-6 和 IL-8 水平升高,2 组比较差异无显著性;使用百令胶囊 30 d 后血清 IL-6、IL-8 浓度明显的降低( $P < 0.05$ ),2 组间比较差异有显著性( $P < 0.01$ )。提示糖尿病肾病患者更容易处于炎症状态这可能与糖尿病肾病患者活动较少、免疫功能低下、低蛋白血症、长期卧床、神经病变、排尿困难需导尿等有关。近来一些研究证实,糖尿病其实就是一种微炎症疾病<sup>[11]</sup>。

VEGF 被认为具有促进血管内皮细胞增生和血管渗透的作用,是血管形成的中心调节者。慢性肾功能衰竭患者血中 VEGF 升高可能与肾小球毛细血管损伤的修复增强、保护和维持肾功能有关,肾功能损害越重,血中 VEGF 表达越多。王峰等<sup>[12]</sup>研究表明,VEGF 大量表达于各种炎症细胞的胞浆内,且与炎症反应密切相关。

本研究结果显示,百令组用药后血清及透出液中 VEGF 的浓度较前降低,差异显著( $P < 0.01$ ),有统计学意义。因此,笔者认为百令胶囊可降低腹膜透析患者 VEGF 的活性。同时,通过组间比较还发现,用药前百令组与对照组患者血清及透出液 VEGF 活性均无差异,而用药后百令组血清及透出液 VEGF 活性均较对照组降低,进一步说明用药后血清及透出液 VEGF 活性的改变为药物所致。因此,推测百令胶囊可能抑制了腹膜透析患者腹腔内血管的生成,从而使透析液中 VEGF 的浓度降低。另一方面,由于 CRF 患者存在全身性的慢性炎症状态,且长期腹膜透析也会导致腹腔的慢性炎症状态,所以推测,可能因百令胶囊的抗炎及免疫调节作用抑制了患者的慢性炎症状态,从而影响 VEGF 的表达。百令胶囊可使维持性不卧床腹膜透析患者血清和透出液中 VEGF 的表达减少,提示这种药物可下调 VEGF 的表达<sup>[13-14]</sup>。因此,推测百令胶囊的抗炎、抗氧化作用抑制了尿毒症患者的氧化应激和微炎症反应状态,消除糖尿病腹膜透析患者的微炎症状态、提高透析的充分性和改善腹膜透析患者的营养状态<sup>[15]</sup>,可能会提高患者的生活质量和临床预后。

## REFERENCES

- [1] KATHEINE R T. Linking metabolism and immunology: diabetic nephropathy is an inflammatory disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(6): 1537-1538.
- [2] COMBET S, MIYATA T, MOULIN P, et al. Vascular proliferation and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase in human peritoneum exposed to long-term peritoneal dialysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(4): 717-728.

- [3] ZHANG A H, LIU W H. Effects of VEGF on peritoneal injury [J]. Chin J Blood Purif(中国血液净化), 2006, 5(7): 379-381.
- [4] Writing Group of Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Diabetes Mellitus. Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Diabetes Mellitus(中国糖尿病防治指南) [M]. Beijing: Peking University Press, 2004: 26-32.
- [5] SHI J, CHEN B P, LÜ M. Clinical observation of Niaoduqing Keli treating chronic renal failure [J]. China Pract Med(中国实用医药), 2007, 2(18): 88-89 .
- [6] ZHANG L J, MA S Y, YUAN B R. The pharmacological action and clinical application of Bailing capsule [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2004, 26(6): 493-495.
- [7] XU H J, LI S Y. Pharmacological action and the research progress in lung diseases of Bailing capsule [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2010, 32(20): 2777-2780.
- [8] SCHOMING M, EISENHANDT A, RIT E. The micro inflammatory state of uremia [J]. Blood Purif, 2000, 18(4): 327-332.
- [9] CHEN X Y, LIU B C, YI L F, et al. Micro-inflammation status and end-stage renal diseases [J]. Clin Focus(临床荟萃), 2005, 20(12): 712-715.
- [10] CARAVACA F, MARTIN M V, BARROSO S, et al. Do inflammatory markers add predictive information of death beyond that provided by age and comorbidity in chronic renal failure patients? [J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(6): 1575-1581.
- [11] CHENG L T, GAO Y L, QIN C, et al. Volume overhydration is related to endothelial dysfunction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients [J]. Perit Dial Int, 2008, 28(4): 397-402.
- [12] WANG F, SHI R, ZHAO L. TGF- $\beta$ 1, VEGF expression and significance of the rabbit corneal neovascularization after the suture [J]. Rec Adv Ophthalmol(眼科新进展), 2008, 28(2): 96-99.
- [13] ZHAO J W, CHEN L H, JI X J, et al. Clinical study of hemodialysis and peritoneal dialysis in treatment of diabetic nephropathy in end-stage [J]. Chin J Misdiagn(中国误诊学杂志), 2007, 7(29): 6974-6976.
- [14] ZHAO X Z, LI L S. Experimental study of the protective effect of caterpillar fungus on ciclosporin A acute kidney toxicant [J]. Chin J Nephrol(中华肾脏病杂志), 1995, 11(1): 23-25.
- [15] LEVEY A S, ATKINS R, CORESH J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives-a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes [J]. Kidney Int, 2007, 72(3): 247-259.

收稿日期: 2013-05-16