

复方甘草酸苷注射液联合他克莫司治疗过敏性紫癜肾炎的临床研究

王恒东, 顾教伟, 王 勇, 张锐波

十堰市太和医院 儿科, 湖北 十堰 442000

摘要:目的 探讨复方甘草酸苷注射液联合他克莫司胶囊治疗过敏性紫癜肾炎的临床疗效。方法 选取2016年5月—2017年5月在十堰市太和医院确诊并接受治疗的过敏性紫癜肾炎患儿104例作为研究对象, 将所有患者随机分为对照组(53例)和治疗组(51例)。对照组患儿进食前1 h或进食后2 h口服他克莫司胶囊, 0.05 mg/(kg·d), 早晚各1次; 治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注复方甘草酸苷注射液, 年龄≤3岁时含量控制为10 mL/d, 年龄>3岁时为20 mL/d, 1次/d。所有患者均连续治疗1个月。观察两组患者的临床疗效, 同时比较治疗前后两组的肾功能指标和免疫功能指标。结果 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为71.7%、84.3%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者24 h尿蛋白、血清肌酐、尿素氮均显著降低, 血清白蛋白显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组肾功能指标显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者白细胞介素-16(IL-16)、白细胞介素-18(IL-18)水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组免疫功能指标水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 复方甘草酸苷注射液联合他克莫司胶囊治疗过敏性紫癜肾炎具有较好的临床疗效, 可显著改善患者的肾功能和免疫功能, 减轻患儿痛苦, 无明显不良反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方甘草酸苷注射液; 他克莫司胶囊; 过敏性紫癜肾炎; 肾功能; 24 h尿蛋白; 免疫功能; 白细胞介素-16; 白细胞介素-18

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)11-3021-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.057

Clinical study on Compound Glycyrrhizin Injection combined with tacrolimus in treatment of henoch-schonlein purpura nephritis

WANG Heng-dong, GU Jiao-wei, WANG Yong, ZHANG Rui-bo

Department of Pediatrics, Taihe Hospital of Shiyan City, Shiyan 442000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Compound Glycyrrhizin Injection combined with Tacrolimus Capsules in treatment of henoch-schonlein purpura nephritis. **Methods** Children (104 cases) with henoch-schonlein purpura nephritis in Taihe Hospital of Shiyan City from May 2016 to May 2017 were randomly divided into control (53 cases) and treatment (51 cases) groups. Children in the control group were *po* administered with Tacrolimus Capsules 1 h before eating or 2 h after eating, 0.05 mg/(kg·d), once in the morning and once in the evening. Children in the control group were *iv* administered with Compound Glycyrrhizin Injection, and the content was controlled to 10 mL/d at the age of no more than 3 years, 20 mL/d at the age of older than 3, once daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the renal function indexes and the immune function indicators in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 71.7% and 84.3%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, 24 h urinary protein, serum creatinine, and urea nitrogen were significantly decreased, but serum albumin was significantly increased, and there were differences in the same group ($P<0.05$). After treatment, the renal function indexes were better than those in the control group, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, IL-16 and IL-18 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). After treatment, the immune function indicators levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Compound Glycyrrhizin Injection combined with Tacrolimus Capsules has

收稿日期: 2018-10-09

作者简介: 王恒东(1981—), 男, 湖北十堰人, 住院医师, 本科, 主要研究方向为小儿神经及康复。E-mail: wanghengdong187@qq.com

clinical curative effect in treatment of henoch-schonlein purpura nephritis, can significantly improve the renal function and immune function of the patients, and alleviate the pain of the children without obvious adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Glycyrrhizin Injection; Tacrolimus Capsules; henoch-schonlein purpura nephritis; renal function; 24 h urinary protein; immune function; IL-16; IL-18

过敏性紫癜主要是由于某些药物作用、过敏和病原体感染等原因导致 IgG 或 IgA 类循环免疫复合物在体内生成,从而使毛细血管和皮肤或其他器官细小动脉受到侵犯而形成的一种过敏性血管炎,而过敏性紫癜肾炎则是其众多并发症中的最严重的一种,且对过敏性紫癜预后有着重要的影响。过敏性紫癜肾炎主要发生于过敏性紫癜出现后的数日至数周,主要表现为蛋白尿和血尿,严重者可导致肾功能受损^[1]。他克莫司是从链霉菌属中发酵提取的一种大环内酯类抗生素,其主要通过抑制 IL-2 的释放进而抑制 T 淋巴细胞活化增生,同时显著抑制 IL-10 的产生,减少自身抗体的产生,抑制体液免疫,是一种新型免疫抑制剂^[2]。复方甘草酸苷注射液对过敏性紫癜具有显著的治疗作用^[3]。本研究选取十堰市太和医院治疗的过敏性紫癜肾炎患儿 104 例作为研究对象,采取复方甘草酸苷注射液联合他克莫司胶囊进行治疗,以期获得较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月—2017 年 5 月在十堰市太和医院治疗的过敏性紫癜肾炎患儿 104 例为研究对象,其中男 61 例,女 43 例;年龄 5.5~13 岁,平均 (8.45 ± 1.27) 岁;病程 7~85 d,平均 (21.25 ± 14.37) d;过敏性紫癜肾炎 II b 型 6 例,IIIa 型 65 例,IIIb 型 23 例,IV 型 10 例。

纳入标准:(1)符合中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的紫癜性肾炎诊断标准^[4];(2)进行肾脏活检穿刺术,肾脏病理分级为 II b 以上;(3)患儿和家属对本研究知情同意并签订知情同意书。

排除标准:(1)由于其他原因导致的肾炎,如原发性肾病综合征、原发性 IgA 肾病、链球菌感染后肾小球肾炎、乙型肝炎病毒相关性肾炎、狼疮性肾炎等;(2)对本研究使用的药物过敏。

1.2 药物

他克莫司胶囊由杭州中美华东制药有限公司生产,规格 0.5 mg/粒,产品批号 20160309;复方甘草酸苷注射液由北京凯因科技股份有限公司生产,

规格 20 mL/支,产品批号 20160426。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组(53 例)和治疗组(51 例),其中对照组男 31 例,女 22 例;年龄 5.5~12.5 岁,平均 (8.12 ± 1.41) 岁;病程 7~73 d,平均 (19.41 ± 9.51) d;过敏性紫癜肾炎 II b 型 4 例,IIIa 型 33 例,IIIb 型 10 例,IV 型 6 例。治疗组男 30 例,女 21 例;年龄 6~13 岁,平均 (8.26 ± 1.34) 岁;病程 10~85 d,平均 (20.57 ± 10.29) d;过敏性紫癜肾炎 II b 型 2 例,IIIa 型 32 例,IIIb 型 13 例,IV 型 4 例。两组患者的一般资料比较差异不具有统计学意义,具有临床可比性。

对照组患儿在进食前 1 h 或进食后 2 h 口服他克莫司胶囊,0.05 mg/(kg·d),早晚各 1 次,用药后每周检测药物谷浓度,根据患者病情和血药浓度调整药物剂量使浓度控制在 4~8 ng/mL。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注复方甘草酸苷注射液,年龄 ≤ 3 岁时用量控制为 10 mL/d,年龄 > 3 岁时为 20 mL/d,1 次/d。同时所有患儿给予维生素 AD 和口服钙剂,密切检测患儿的血清蛋白、肝肾功能等,必要时给予营养心肌、保肝药物,每周根据病情调整临床剂量。所有患者均连续治疗 1 个月。

1.4 临床疗效标准^[5]

完全缓解:临床症状体征完全消失,24 h 尿蛋白定量 < 0.2 g,尿蛋白转阴,高倍镜下尿红细胞消失,肾功能正常;基本缓解:临床症状体征消失,24 h 尿蛋白定量 < 1 g,高倍镜下尿红细胞 < 3 个,肾功能基本正常;有效:临床症状体征好转,尿蛋白检查减少 1 个“+”,24 h 尿蛋白定量 < 2 g,高倍镜下尿红细胞 < 5 个,肾功能有所改善;无效:临床症状体征无明显好转甚至加重。

总有效率 = (完全缓解 + 基本缓解 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肾功能指标 两组患者在治疗前后空腹抽取肘中静脉血,进行 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、血清肌酐、尿素氮等指标的检测。

1.5.2 免疫功能 取血清,采用酶联免疫吸附测定

试剂盒对患者血清中的白细胞介素-16 (IL-16)、白细胞介素-18 (IL-18) 水平进行检测, 试剂盒均购自艾博抗(上海)贸易有限公司。

1.6 不良反应观察

记录治疗期间出现的脱发、头疼、震颤和高血糖等不良反应并进行比较。

1.7 统计学分析

全部数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理与分析, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布者采用非参数检验, 符合正态分布者采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组完全缓解 13 例, 基本缓解 19 例, 有效 6 例, 无效 15 例, 总有效率为 71.7%; 治疗组完全缓解 15 例, 基本缓解 18 例, 有效 10 例, 无效 8 例, 总有效率为 84.3%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肾功能指标比较

治疗后, 两组患者 24 h 尿蛋白、血清肌酐、尿素氮均显著降低, 血清白蛋白显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组肾功能指标显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组免疫功能指标比较

治疗后, 两组患者 IL-16、IL-18 均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者免疫功能指标水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组患者发生脱发 2 例, 头疼 1 例, 震颤 3 例, 高血糖 2 例, 不良反应率为 15.09%; 治疗组发生头疼 1 例, 震颤 2 例, 高血糖 3 例, 不良反应率为 11.76%, 两组患者不良反应率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	基本缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	53	13	19	6	15	71.7
治疗	51	15	18	10	8	84.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	24 h 尿蛋白/g	血清白蛋白/(g·L ⁻¹)	血清肌酐/(μmol·L ⁻¹)	尿素氮/(mmol·L ⁻¹)
对照	53	治疗前	2.54 ± 1.23	33.08 ± 4.13	112.45 ± 20.13	11.14 ± 1.57
		治疗后	1.03 ± 0.67*	38.64 ± 3.73*	95.26 ± 17.28*	6.15 ± 0.73*
治疗	51	治疗前	2.69 ± 1.14	32.76 ± 3.76	109.74 ± 16.49	10.34 ± 0.76
		治疗后	0.69 ± 0.94*▲	43.25 ± 3.51*▲	88.45 ± 18.56*▲	4.14 ± 0.68*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on immune function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-16/(ng·L ⁻¹)		IL-18/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	140.34 ± 23.64	88.24 ± 13.65*	274.68 ± 34.28	172.54 ± 23.35*
治疗	51	146.43 ± 18.97	74.27 ± 20.41*▲	274.23 ± 30.15	143.14 ± 27.65*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

过敏性紫癜肾炎是一种过敏性紫癜导致的继发性肾脏疾病,主要高发于5~10岁,肾脏损伤多在过敏性紫癜起病后28 d内发生,且临床表现越反复,肾脏越容易受累,受累程度越严重。蛋白尿是肾脏损害的标志之一,由于蛋白尿会导致肾小管间质纤维化和退行性病变,严重影响肾脏病变程度,因此持续性蛋白尿常作为过敏性紫癜肾炎预后不良的独立危险因素,及早进行控制有助于预防肾脏病理进展以及肾衰竭^[6]。由于过敏性紫癜肾炎和IgA肾病(IgAN)的肾小球系膜区沉积的IgA1均为糖基化异常的IgA1,故其肾脏病理表现基本相同,均与IgA相关性血管炎^[7]。

他克莫司是一种钙调神经磷酸酶抑制剂,其机制主要是通过和细胞性蛋白质(FKBP12)相结合形成他克莫司-FKBP12复合物累积在细胞间,抑制钙调神经磷酸酶,进而抑制T细胞中所产生钙离子依赖型信息传导路径作用,主要是抑制T辅助细胞依赖型B细胞的增生作用和早期淋巴细胞的聚集,同时抑制IL-2、IL-3和TNF- γ 等细胞因子的生成,因此其主要用于心、肝、肾和骨髓移植患者对传统免疫抑制方案产生耐药性的患者^[8],但有研究表明他克莫司在治疗狼疮性肾炎、肾病综合征和IgA肾病等疾病具有显著性效果^[9]。Kazyra等^[10]报道,口服200 mg/d环孢素A的紫癜性肾炎患者8个月后蛋白尿减少,但半年后复发,而同期使用2 mg/d他克莫司患者,5个月已全部康复,随访9个月未见复发。但有研究表明,他克莫司可能损伤了近端小管内皮细胞的线粒体,故其肾毒性较大,在使用期间应密切注意患者的血药浓度,及时调整剂量^[11]。

复方甘草酸苷注射液主要是由甘氨酸、甘草酸苷、盐酸半胱氨酸组成的复方制剂,其主要成分甘草酸苷可以与细胞膜脂质双分子层直接结合,抑制11- β 羟甾醇氢化酶,进而导致泼尼松龙和氢化可的松的蓄积,从而发挥抗炎的作用,同时可以平衡Th1/Th2,抑制抗原细胞对T细胞的过度激活、花生四烯酸的游离以及肥大细胞的释放来发挥抗过敏作用。体外实验表明,甘草酸苷可以调节T细胞和NK细胞活化,诱导TNF- γ 产生,促进胸腺外T淋巴细胞分化,抑制病毒增殖并灭活病毒等发挥免疫调节作用^[12]。

本研究结果表明,对照组的总有效率仅为

71.7%,而治疗组则高达84.3%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者24 h尿蛋白、血清肌酐、尿素氮均显著降低,血清白蛋白显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组肾功能指标水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。不良反应结果表明,对照组不良反应率为15.09%,而治疗组则为11.76%,两组比较差异无统计学意义,这就表明头疼、震颤和高血糖等不良反应仍需注意,在治疗期间一定要密切关注患者的血药浓度。

由于IL-16作为前炎症细胞因子可以增加IL-10、IL-6和TNF- γ 等细胞因子的表达,同时可以刺激B细胞产生IgA等免疫球蛋白沉积于肾小球系膜区,之后与抗原结合形成循环免疫复合物沉积于血管壁,激活补体导致肾脏的损伤;而IL-18是多功能促炎因子,能敏感地反映机体的炎症状态,激活机体的巨噬细胞和T细胞,强效诱导TNF- γ 、TNF- α 、Fas配体和细胞集落刺激因子等一系列因子产生,是免疫应答的重要调节因子^[13]。治疗后,两组患者的IL-16、IL-18水平均明显下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组IL-16、IL-18水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。在本研究中两个因子水平均显著下降,推测这两种细胞因子可能参与紫癜性肾炎的发展,并通过因子水平发挥治疗作用。

综上所述,复方甘草酸苷注射液联合他克莫司胶囊治疗过敏性紫癜肾炎具有较好的临床疗效,可显著改善患者的肾功能和免疫功能,减轻患儿痛苦,无明显不良反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 易著文. 儿童紫癜性肾炎诊治循证指南的解读 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2010, 2(4): 289-291.
- [2] Xiong F, Dong P, Liu M, *et al.* Tomato FK506 Binding Protein 12KD (FKBP12) Mediates the Interaction between Rapamycin and Target of Rapamycin (TOR) [J]. *Front Plant Sci*, 2016(7): 1746-1746.
- [3] 谢本树. 复方甘草酸苷注射液的药理及临床应用 [J]. 中国医疗前沿, 2007, 2(18): 119-120.
- [4] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治询证指南(二): 紫癜性肾炎的诊治询证指南(试行) [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(12): 911-913.
- [5] 徐锡兰. 慢性肾炎与紫癜性肾炎的辨证分型与疗效对比 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2010, 2(4): 289-291.

- 定标准 [C]. 中医药学术发展大会论文集. 杭州: 中华中医药学会, 2005: 284-285.
- [6] 王今朝, 石 年, 毛 辉. 过敏性紫癜的治疗进展 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2018, 34(1): 53-56.
- [7] 庄捷秋, 陈晓英, 杨 青, 等. 儿童 IgA 肾病与过敏性紫癜肾炎临床病理及转归比较分析 [C]. “中华医学会肾脏病学分会 2004 年年会”暨“全国中青年肾脏病学术会议”论文汇编. 杭州: 中华医学会, 2004.
- [8] 张咏赞, 张翠欣. 他克莫司药理作用及临床疗效的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(3): 241-244.
- [9] 朱 磊. 玉屏风颗粒联合他克莫司治疗儿童原发性肾病综合征的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 382-385
- [10] Kazyra I, Sukalo A, Tur N, *et al.* Tacrolimus as a steroid sparing agent for treatment of severe Henoch-Schonlein purpura (HSP) nephritis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(8): 1425-1426.
- [11] Mok C C, Ying K Y, Yim C W, *et al.* Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(1): 30-36.
- [12] 吴晓萍. 复方甘草酸苷(美能)注射液治疗过敏性紫癜的临床疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2006, 21(23): 3338-3339.
- [13] 何 盾, 吴芳兰, 陈立华, 等. 激素联合免疫抑制剂对紫癜性肾炎患儿血清白介素 16 和 18 水平的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(8): 47-50.