

玉屏风颗粒联合他克莫司治疗儿童原发性肾病综合症的临床研究

朱 磊

宜宾市第二人民医院 肾内科, 四川 宜宾 644000

摘要: **目的** 探讨玉屏风颗粒联合他克莫司胶囊治疗儿童原发性肾病综合症的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2017年1月宜宾市第二人民医院收治的原发性肾病综合征患儿78例为研究对象,所有患儿按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各39例。对照组餐前1~2 h口服他克莫司胶囊,0.10 mg/(kg·d),2次/d,间隔12 h,诱导期为6个月,然后每3个月减量25%。治疗组在对照组基础上口服玉屏风颗粒,5 g/次,3次/d。两组患儿均连续治疗9个月。观察两组的临床疗效,比较两组的血清白蛋白、24 h尿蛋白和免疫指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为74.36%、92.31%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组白蛋白水平明显升高,24 h尿蛋白水平明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、IgG、IgA水平均明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 玉屏风颗粒联合他克莫司胶囊治疗儿童原发性肾病综合征具有较好的临床疗效,能改善患儿免疫功能,调节血清白蛋白和24 h尿蛋白的水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 玉屏风颗粒; 他克莫司胶囊; 儿童原发性肾病综合征; 血清白蛋白; 24 h尿蛋白; 免疫功能

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)02-0382-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.039

Clinical study on Yupingfeng Granules combined with tacrolimus in treatment of primary nephrotic syndrome in children

ZHU Lei

Department of Nephrology, the Second People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Yupingfeng Granules combined with Tacrolimus Capsules in treatment of primary nephrotic syndrome in children. **Methods** Children (78 cases) with primary nephrotic syndrome in the Second People's Hospital of Yibin from January 2016 to January 2017 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 39 cases. Patients in the control group were *po* administered with Tacrolimus Capsules, 0.10 mg/(kg·d), twice daily. The interval was 12 h, the induction period was 6 months, and then every 3 months was reduced by 25%. Patients in the treatment group were *po* administered with Yupingfeng Granules on the basis of the control group, 5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 9 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and serum albumin, 24 h urine protein, and immune indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 74.36% and 92.31%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum albumin in two groups were significantly increased, but the levels of 24 h urine protein in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{4+}/CD^{8+} , IgG, and IgA in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yupingfeng Granules combined with Tacrolimus Capsules has clinical curative effect in treatment of primary nephrotic syndrome in children, can improve the immune function of children, regulate the levels of serum albumin and 24 h urine protein, with good safety, which has a certain

收稿日期: 2017-11-13

作者简介: 朱 磊(1981—),男,本科,四川宜宾人,主治医师,研究方向:肾脏方向疾病的诊疗。Tel: 18780051752 E-mail: 1669270720@qq.com

clinical application value.

Key words: Yupingfeng Granules; Tacrolimus Capsules; primary nephrotic syndrome in children; serum albumin; 24 h urine protein; immune function

肾病综合征是肾小球基膜通透性显著提高引起大量蛋白质从尿液中流出的临床综合征, 主要临床特征为持续性蛋白尿、高脂血症、水肿、低白蛋白血症等, 严重危及患者的身心健康。目前临床上主要采用激素治疗, 但随着用药的延长, 激素的疗效会受到限制, 患者易出现激素依赖和疾病复发^[1]。他克莫司属于大环内脂类抗生素, 具有较强的抗炎作用, 能显著减轻肾脏损伤^[2]。玉屏风颗粒具有扶正固本、益气固表的功效, 能有效改善患者免疫功能^[3]。因此本研究对2016年1月—2017年1月宜宾市第二人民医院收治的原发性肾病综合征患儿采用玉屏风颗粒联合他克莫司胶囊治疗, 取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2017年1月宜宾市第二人民医院收治的原发性肾病综合征患儿78例为研究对象。其中男48例, 女30例, 年龄4~14岁, 病程3~15个月, 激素治疗史8~12周; 病变类型分为单纯性肾病52例, 肾炎性肾病26例; 肾活检分为系膜增生型肾炎35例, 微小病变25例, 局灶节段型肾小球硬化18例。

纳入标准: 符合《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南》中原发性肾病综合征的诊断标准^[4]; 患儿的家属对本研究所有措施知情, 并签订知情同意书。

排除标准: 乙肝、狼疮性肾炎、先天性肾病综合征等病变; 心、肝、肺、造血功能、神经功能等严重病变者; 治疗前有感染症状者; 参加其他相关研究者; 依从性差, 无法配合完成整个疗程者; 对本研究药物过敏者。

1.2 分组和治疗方法

所有患儿按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各39例。对照组男25例, 女14例; 年龄4~14岁, 平均(8.95±1.70)岁; 病程3~15个月, 平均(9.19±2.20)个月; 激素治疗史8~12周, 平均(10.23±0.34)周; 病变类型分为单纯性肾病27例, 肾炎性肾病12例; 肾活检分为系膜增生型肾炎18例, 微小病变12例, 局灶节段型肾小球硬化9例。治疗组男23例, 女16例; 年龄4~14

岁, 平均(9.03±1.62)岁; 病程3~15个月, 平均(9.25±2.16)个月; 激素治疗史8~12周, 平均(10.28±0.31)周; 病变类型分为单纯性肾病25例, 肾炎性肾病14例; 肾活检分为系膜增生型肾炎17例, 微小病变13例, 局灶节段型肾小球硬化9例。两组患儿性别、年龄、病程、激素治疗史、病变类型对比差异无统计学意义, 具有可比性。

全部患儿均给予常规对症治疗, 给予足量的激素治疗。对照组餐前1~2 h口服他克莫司胶囊[安斯泰来制药(中国)有限公司分包装, 规格0.5 mg/粒, 产品批号AS151129], 初始剂量为0.10 mg/(kg·d), 2次/d, 间隔12 h, 诱导期为6个月, 然后每3个月减量25%。治疗组在对照组基础上口服玉屏风颗粒(国药集团广东环球制药有限公司生产, 规格5 g/袋, 产品批号20151106), 5 g/次, 3次/d。两组患儿均连续治疗9个月。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

完全缓解: 患儿肾功能障碍症状缓解, 肾功能指标稳定, 24 h尿蛋白明显降低或完全消失, 24 h尿蛋白<0.4 g, 血清白蛋白>35 g/L; 部分缓解: 患儿肾功能障碍症状好转, 肾功能指标明显改善, 肾水肿基本消失, 24 h尿蛋白为0.4~3.5 g, 血清白蛋白30~35 g/L; 无缓解: 患儿肾功能障碍症状无改善, 24 h尿蛋白>3.5 g, 血清白蛋白>35 g/L。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 免疫指标 使用美国贝克曼 au480型全自动生化分析仪采用免疫比浊法检测血清免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白A(IgA)。使用美国贝克曼BD FACSCalibu流式细胞仪检测血清T淋巴亚群指标CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺水平。

1.4.2 血清白蛋白和24 h尿蛋白 于治疗前后, 采集患者空腹肘静脉血4~7 mL, 检测血清白蛋白、24 h尿蛋白水平变化。

1.5 不良反应观察

观察治疗过程中两组不良反应的发生情况, 包括胃肠道反应、头痛、失眠、继发感染、高血压。

1.6 统计学处理

全部数据录入并采用SPSS 18.0软件处理, 计

数资料采用百分率表示, 组间对比采用 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布的计量资料组间对比采用独立样本 t 检验, 组内对比采用配对 t 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 12 例, 部分缓解 17 例, 总有效率为 74.36%; 治疗组完全缓解 16 例,

部分缓解 20 例, 总有效率为 92.31%, 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 两组免疫指标比较

治疗后, 两组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、IgG、IgA 水平均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

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	部分缓解/例	无缓解/例	总有效率%
对照	39	12	17	10	74.36
治疗	39	16	20	3	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

Table 2 Comparison on immune indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	观察时间	$CD^{3+}/\%$	$CD^{4+}/\%$	CD^{4+}/CD^{8+}	IgG/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)	IgA/(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	56.01 ± 6.09	36.04 ± 3.38	1.16 ± 0.34	4.92 ± 1.30	1.13 ± 0.35	0.78 ± 0.20
	治疗后	62.05 ± 6.58*	40.27 ± 4.06*	1.53 ± 0.40*	7.81 ± 1.75*	1.24 ± 0.36	1.15 ± 0.24*
治疗	治疗前	55.23 ± 6.13	35.98 ± 3.24	1.13 ± 0.32	4.85 ± 1.26	1.17 ± 0.32	0.75 ± 0.19
	治疗后	68.37 ± 7.24*▲	46.09 ± 4.15*▲	1.79 ± 0.41*▲	9.67 ± 2.04*▲	1.19 ± 0.34	1.48 ± 0.20*▲

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

2.3 两组血清白蛋白和 24 h 尿蛋白比较

治疗前, 两组白蛋白、24 h 尿蛋白水平无明显差异。治疗后, 两组白蛋白水平明显升高, 24 h 尿蛋白水平明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 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

在治疗过程中, 治疗组胃肠道反应和继发感染例数明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 两组血清白蛋白和 24 h 尿蛋白比较 ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

Table 3 Comparison on serum albumin and 24 h urine protein between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	观察时间	白蛋白/(g·L ⁻¹)	24 h 尿蛋白/g
对照	治疗前	23.42 ± 5.38	13.27 ± 3.85
	治疗后	40.86 ± 4.75*	1.06 ± 0.23*
治疗	治疗前	23.19 ± 5.26	13.84 ± 3.92
	治疗后	47.03 ± 4.20*▲	0.52 ± 0.14*▲

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 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	头痛/例	失眠/例	继发感染/例	高血压/例
对照	39	15	5	4	13	6
治疗	39	7*	3	2	5*	4

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

肾病综合征患儿本身存在免疫功能紊乱,给予足量的激素可缓解临床症状,但激素撤退或减量后,极易发生感染,通常患儿在感染初期临床表现较为隐匿,常诱发激素耐药或依赖,从而导致肾病综合征反复,难以治愈^[6]。儿童难治肾病综合征是临床儿科治疗的难点,具有缓解率低,复发率高等特点。

他克莫司是强效免疫抑制剂,通过抑制血清白介素-2的释放,防止大量免疫细胞激活,显著减轻机体免疫介导的炎症反应,减轻炎症介质对肾脏尤其是肾小球的损伤,有效改善患者蛋白尿的症状^[7]。他克莫司和激素长期治疗常引起不同程度的不良反应,严重影响患儿身心健康,长期疗效也不尽理想。寻找难治肾病综合征的治疗方案成为广大医师研究的热点。中医认为小儿乃稚阴稚阳之体,机体器官和功能尚未发育完善,抵抗力低下,而激素为纯阳之品,长期持续的激素治疗会损耗患儿正气,易诱发感染^[8]。玉屏风颗粒可调节原发性肾病综合征患儿的免疫状态,对防止原发性肾病综合征复发和治疗困难有着积极作用^[9]。玉屏风颗粒佐治小儿原发性肾病综合征可有效改善体液免疫功能,提高缓解率,减少感染和复发,疗效显著,无不良反应^[10]。

目前肾病综合征的发病机制尚未完全明了,有研究认为其与免疫功能低下相关。机体中的细胞免疫、体液免疫、肾脏局部固有细胞免疫等反应共同作用于肾脏组织,引起肾损伤,肾小球的滤过膜的结构屏障和电荷屏障功能会降低,滤过膜通透性改变,IgG、IgA等小分子蛋白质会通过滤过膜进入尿液排出体外,导致机体大量蛋白质流失^[11]。免疫球蛋白水平与肾病综合征患儿预后具有密切关系^[12]。病理研究表明,肾病综合征患儿血清中IgG、IgA水平显著低于健康儿童。T淋巴细胞是机体细胞免疫主要的组成部分。肾病综合征患儿存在T淋巴细胞亚群比例失调,CD³⁺、CD⁴⁺表达受到抑制,CD⁸⁺表达增强,造成了患儿免疫功能紊乱^[13]。本研究结果显示,治疗后治疗组CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、IgG、IgA的改善程度明显优于对照组,提示玉屏风颗粒能显著改善难治肾病综合征患儿的免疫功能,此可能是治疗组的疗效高于对照组的主要原因之一。研究结果还发现,治疗组胃肠道反应和继发感

染明显低于对照组,结果提示,玉屏风颗粒增强了难治肾病综合征患儿的抵抗力,能显著降低不良反应的发生,有助于保证治疗的顺利进行。

综上所述,玉屏风颗粒联合他克莫司胶囊治疗儿童原发性肾病综合征具有较好的临床疗效,能改善患儿免疫功能,调节血清白蛋白和24h尿蛋白的水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 全国儿童常见肾脏病诊治现状调研工作组. 我国儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊疗现状的多中心研究 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 194-200.
- [2] 陈超阳, 盛晓燕, 周颖, 等. 他克莫司治疗原发性肾病综合征的疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(1): 64-73.
- [3] 白明华, 周妍妍, 张健, 等. 近五年玉屏风颗粒儿科临床应用研究进展 [J]. 环球中医药, 2015, 8(8): 1002-1007.
- [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循证指南(一): 激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行) [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 167-170.
- [5] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗 [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 746-749.
- [6] 杨成, 何其安, 任星峰, 等. 肾病综合征与细胞免疫功能紊乱 [J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(4): 400-402.
- [7] 陈艳霞, 冯益宇, 房向东, 等. 他克莫司与环磷酰胺治疗难治性肾病综合征有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(17): 2008-2010.
- [8] 黄宇新, 赵雄, 胡仕畅, 等. 肾病综合征中西医结合治疗进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(2): 219-221.
- [9] 林娜, 刘运广, 郭瑜修, 等. 玉屏风颗粒对儿童肾病综合征免疫功能影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 2006-2008.
- [10] 韦蓉, 阮毅燕, 邱玉芬, 等. 玉屏风颗粒对原发性肾病综合征儿童体液免疫功能影响的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(11): 1211-1212.
- [11] 王凡. 肾病综合征患者 Ig 及补体变化特点及临床意义 [J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(2): 232-233.
- [12] 张亚莉, 谭峰, 冯学亮. 原发性肾病综合征与免疫球蛋白的关系研究 [J]. 中国综合临床, 2005, 21(5): 416-418.
- [13] 刘艾芹, 于磊, 李晖云, 等. 原发性肾病综合征患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化及临床意义 [J]. 河北医学, 2014, 20(3): 458-460.