

复方肾炎片联合环磷酰胺治疗儿童过敏紫癜性肾炎的临床研究

张好华

河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 探讨复方肾炎片联合环磷酰胺治疗儿童过敏紫癜性肾炎的临床疗效。方法 选取 2020 年 2 月—2021 年 2 月河南中医药大学第一附属医院收治的 98 例过敏紫癜性肾炎患儿, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。对照组口服环磷酰胺片, 2~6 mg/kg, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服复方肾炎片, 3 片/次, 3 次/d。两组连续治疗 7 d。观察两组的临床疗效, 比较两组症状缓解时间、肾功能指标和血清因子。结果 治疗后, 治疗组总有效率是 97.96%, 显著高于对照组的 79.59% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组皮肤紫癜、关节疼痛、腹痛、血尿缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组尿红细胞、24 h 尿蛋白定量 (24 h Upro)、尿微量白蛋白 (mALB) 均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组肾功能指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者白细胞介素-4 (IL-4)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清因子水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 复方肾炎片联合环磷酰胺治疗儿童过敏紫癜性肾炎具有较好的临床疗效, 可有效改善患儿症状, 改善炎症反应, 降低蛋白尿与血尿水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方肾炎片; 环磷酰胺片; 儿童过敏紫癜性肾炎; 症状缓解时间; 24 h 尿蛋白定量; 尿微量白蛋白

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2022)02 - 0332 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.02.019

Clinical study of Compound Shenyan Tablets combined with cyclophosphamide in treatment of allergic purpura nephritis in children

ZHANG Hao-hua

The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Compound Shenyan Tablets combined with cyclophosphamide in treatment of allergic purpura nephritis in children. **Methods** A total of 98 children with allergic purpura nephritis admitted to the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine from February 2020 to February 2021 were selected. According to the random number table method, all patients were divided into control group and treatment group, with 49 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Cyclophosphamide Tablets, 2 — 6 mg/kg, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Shenyan Tablets on the basis of the control group, 3 tablet/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and symptom relief time, renal function indexes and serum factors were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 97.96%, significantly higher than 79.59% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the relief time of skin purpura, joint pain, abdominal pain, and hematuria in treatment group was significantly shorter than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, urine erythrocyte, 24 h urine protein quantitation (24 h Upro) and urine microalbumin (mALB) in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$); After treatment, the renal function index of the treatment group improved better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin-4 (IL-4), transforming growth factor - β 1 (TGF- β 1), matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and tumor necrosis factor α (TNF- α) in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum factor in treatment group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Shenyan Tablets combined with cyclophosphamide has good clinical efficacy in treatment of

收稿日期: 2021-09-18

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20200656)

作者简介: 张好华, 研究方向是中药学。E-mail: zhanghaohua1977@sina.com

allergic purpura nephritis in children, and can effectively improve the symptoms of children, improve inflammatory response, reduce proteinuria and hematuria levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Shenyan Tablets; Cyclophosphamide Tablets; allergic purpura nephritis in children; symptom relief time; 24 h Upro; mALB

过敏紫癜性肾炎属于自身免疫性疾病的一种, 该病病因尚未明确, 临床表现以肾功能损害、血尿、蛋白尿等为主^[1]。还有部分患儿因长期肾功能损害, 最终进展为严重的终末期肾病, 给患儿造成不良影响^[2]。西医临床治疗方法主要为积极抗感染、抗过敏、免疫抑制剂等对症支持治疗, 治疗方案缺乏有效的完整方法, 疗效并不满意^[3]。中医学对过敏紫癜性肾炎并无相关病名, 认为其属于“紫癜风”“肾风”范畴, 古书《幼科金针》中表述: “不正之气郁肌肤, 色似葡萄渐渐多。”^[4]其肾脏损害具有过时而发的伏邪致病特点, 正气不足, 邪气入肾络内伏, 肾脏受损, 肾失封藏, 日久耗气伤精, 内外俱虚, 患儿机能稍微发生改变后即可引发该病^[5]。复方肾炎片具有清热解毒、凉血通络, 有效改善皮肤紫癜、关节疼痛等症状^[6]。环磷酰胺是双功能细胞周期非特异性药物, 能够与细胞 DNA 发生交叉联结, 能抑制细胞 DNA 合成, 从而影响 DNA 的结构与功能, 并有效改善患儿症状^[7]。为此, 本研究采用复方肾炎片联合环磷酰胺治疗儿童过敏紫癜性肾炎, 观察其临床效果。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 2 月—2021 年 2 月河南中医药大学第一附属医院收治的 98 例过敏紫癜性肾炎患儿, 其中男 55 例, 女 43 例; 年龄 7~14 岁, 平均年龄 (10.55±1.28) 岁; 病程 11~38 d, 平均 (24.54±1.41) d。

纳入标准: 符合《过敏紫癜性肾炎诊断及治疗规范》^[8]诊断标准; 该病病程在 2 个月以内; 1 周内 3 次尿微量白蛋白高于正常值; 均经过患者本人及家属同意, 并签订知情同意书。

排除标准: 患有先天性心、肝、脾等脏器严重疾病者; 药物过敏史; 非过敏性紫癜所致的肾损害; 患有血液性疾病者; 家属自述患有精神性疾病。

1.2 药物

复方肾炎片由西安恒生堂制药有限公司生产, 规格 0.5 g/片, 产品批号 201910026、202011029; 环磷酰胺片由通化茂祥制药有限公司生产, 规格 50 mg/片, 产品批号 201910025、202011029。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 49 例; 其中对照组男 28 例, 女 21 例; 年龄 7~12 岁, 平均年龄 (9.51±1.41) 岁; 病程 11~35 d, 平均病程为 (23.55±1.36) d。治疗组男 27 例, 女性 22 例; 年龄 8~14 岁, 平均年龄为 (11.06±1.24) 岁; 病程 13~38 d, 平均 (25.51±1.16) d。两组患者性别组成、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服环磷酰胺片, 2~6 mg/kg, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服复方肾炎片, 3 片/次, 3 次/d。两组连续治疗 7 d。

1.4 临床疗效标准^[9]

显效: 治疗后, 患者临床症状、体征均明显改善有好转, 尿常规中红细胞计数减少≥40%; 有效: 治疗后, 患者临床症状、体征有所好转, 尿常规红细胞计数减少<40%; 无效: 治疗后, 患者临床症状、体征无明显改善, 甚或加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状缓解时间 治疗期间, 嘱患儿亲属观察皮肤紫癜、关节疼痛、腹痛、血尿等临床症状缓解情况, 同时记录相应缓解时间, 并告知同一名医师进行分析。

1.5.2 肾功能指标 所有患儿采集晨起尿液, 置入尿杯中待检, 使用全自动尿分析仪测定尿红细胞、24 h 尿蛋白 (24 h Upro)、微量白蛋白 (mALB) 水平, 所有操作均严格按照试剂说明书完成。

1.5.3 血清因子 于治疗前后抽取患儿晨间空腹上肢静脉血 5 mL, 3 000 r/min, 离心 10 min, 分离出上层血清冰箱保存, 采用酶联免疫吸附法测定白细胞介素-4 (IL-4)、转化生长因子-β1 (TGF-β1)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 水平, 严格按照试剂盒操作要求进行。

1.6 药物不良反应观察

治疗过程中, 及时记录发生的恶心、呕吐、食欲减退、尿痛等与药物有关情况, 并分析不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理研究数据, 计数用 χ^2

检验,以百分比表示;计量用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率是 97.96%,显著高于对照组的 79.59% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后,治疗组皮肤紫癜、关节疼痛、腹痛、血尿缓解时间均显著短于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组肾功能指标比较

治疗后,两组尿红细胞、24 h Upro、mALB 均显著降低 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组肾功能指标改善优于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清因子比较

治疗后,两组患者 IL-4、TGF- β 1、MMP-2、TNF- α 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清因子水平显著低于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	27	12	10	79.59
治疗	49	40	8	1	97.96*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom relief time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状缓解时间/d			
		皮肤紫癜	关节疼痛	腹痛	血尿
对照	49	5.21 \pm 0.73	4.41 \pm 0.65	3.34 \pm 0.53	4.69 \pm 0.77
治疗	49	3.47 \pm 0.81*	3.31 \pm 0.46*	2.17 \pm 0.26*	3.22 \pm 0.15*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	尿红细胞/(个 $\cdot\mu\text{L}^{-1}$)		24 h Upro/mg		mALB/(mg $\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	228.54 \pm 18.57	141.25 \pm 16.41*	664.36 \pm 35.22	153.27 \pm 24.77*	147.67 \pm 18.47	88.34 \pm 16.42*
治疗	49	227.66 \pm 18.48	78.64 \pm 10.21* \blacktriangle	663.29 \pm 41.17	60.28 \pm 14.35* \blacktriangle	148.55 \pm 17.58	41.34 \pm 10.96* \blacktriangle

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

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

表 4 两组血清因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-4/(ng $\cdot\text{L}^{-1}$)	TGF- β 1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	MMP-2/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	49	治疗前	110.24 \pm 13.22	278.16 \pm 12.53	91.25 \pm 8.46	188.35 \pm 11.24
		治疗后	79.47 \pm 8.36*	179.41 \pm 9.47*	66.37 \pm 7.28*	122.64 \pm 8.57*
治疗	49	治疗前	109.37 \pm 12.56	277.38 \pm 11.62	90.37 \pm 8.52	187.22 \pm 10.57
		治疗后	49.58 \pm 6.94* \blacktriangle	128.43 \pm 8.58* \blacktriangle	31.26 \pm 5.19* \blacktriangle	93.14 \pm 6.48* \blacktriangle

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

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

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生恶心 2 例, 呕吐 2 例, 食欲减退 4 例, 尿痛 1 例, 不良反应发生率是 16.33%; 治疗组发生恶心 1 例, 呕吐 1 例, 食欲减退 2 例, 不良反应发生率是 8.16%, 治疗组不良反应发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

过敏紫癜性肾炎患儿发病过程中, 全身小血管均有不同程度的损伤, 毛细血管内皮细胞受损^[10]。因血小板聚集, 纤维蛋白原沉积及大量微血栓形成、粘附引起凝血系统紊乱, 导致机体处于高凝状态, 进一步发展严重时, 而引发该病的发生^[11]。风、湿、热邪等实邪与气阴两虚病机的产生关系密切, 且通常不是单一影响, 而是合而致之^[12]。因小儿脏腑娇嫩, 肺脾肾三脏功能还未完全成熟, 容易导致肺、脾、肾三脏亏虚^[13]。加之阴常不足易耗伤阴精, 内外合邪相互影响, 致使血溢脉外, 郁于肌肤发为紫癜^[14]。病久脾肾功能受损, 肾不藏精, 脾不运化, 统摄失权, 精微失固、血不归经, 顺势从下而出则成蛋白尿、血尿, 水液泛滥则发为该病^[15]。复方肾炎片由丹参、黄芪、黄芩、茯苓、牵牛子、车前子、白茅根、芦根、黄精、半枝莲、菟丝子、山楂共 12 味天然中药组成^[16], 诸药合用能温而不燥, 并能补而不滞, 还可以标本兼治, 共奏健脾益气养阴、补肾填精、活血止血的功效^[17]。环磷酰胺属于烷化剂, 对细胞代谢有对抗作用, 抑制炎症细胞分泌, 阻碍免疫性体液, 抑制细胞 DNA 合成, 并增强肾脏功能, 可快速降低尿蛋白水平^[18]。

本研究结果表明, 治疗组皮肤紫癜、关节疼痛、腹痛、血尿缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$), 说明复方肾炎片联合环磷酰胺治疗儿童过敏紫癜性肾炎能有效改善患儿症状, 增快患儿身体机能恢复。本研究表明, 治疗后, 两组尿红细胞、24 h Up_{ro}、mALB 均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组肾功能指标改善优于对照组 ($P < 0.05$), 说明在治疗过敏紫癜性肾炎过程中, 复方肾炎片联合环磷酰胺能有效改善患儿肾功能^[19]。本研究中两组患者 IL-4、TGF- β 1、MMP-2、TNF- α 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清因子水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 说明复方肾炎片联合环磷酰胺治疗儿童过敏紫癜性肾炎, 能有效降低患儿机体炎症反应, 加快病情恢复^[20]。IL-4 是由辅助性 T 细胞中的 TH2 亚群细胞产生的细胞因子, 水平

升高能促进 B 细胞增殖, 导致变态反应性炎症的发生。TGF- β 1 属多向调节的细胞因子, 是促纤维化最重要的因子, 能导致细胞外基质在肾小球的异常沉积, 引起肾小球硬化加重^[21]。MMP-2 可通过蛋白水解酶对细胞外基质进行降解, 对肾小球、肾小管产生损伤作用, 水平升高与肾小球系膜增生程度呈正相关。TNF- α 水平升高在感染及炎症机制中属于首要的介导因子, 能促进各炎症因子增多, 并造成组织损伤^[22]。

综上所述, 复方肾炎片联合环磷酰胺治疗儿童过敏紫癜性肾炎具有较好的临床疗效, 可有效改善患儿症状, 改善炎症反应, 降低蛋白尿与血尿水平, 具有一定的临床推广应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 韩斗星, 傅睿. 儿童过敏性紫癜及过敏紫癜性肾炎发病机制的研究进展 [J]. 实用临床医学, 2008, 22(13): 104-106.
- [2] 张自宜, 彭君娥. 儿童 IgA 肾病与过敏紫癜性肾炎的临床和病理对照研究 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(35): 150-151.
- [3] 李贞琼, 傅玲, 刘建社, 等. 过敏紫癜性肾炎的临床表现与病理改变 [J]. 临床肾脏病杂志, 2008, 8(3): 102-104.
- [4] 陈权, 宋玉华. 从风毒论治小儿过敏紫癜性肾炎 84 例疗效观察 [J]. 四川中医, 2007, 13(10): 84-85.
- [5] 李梅霞, 刘兰芳. 中西医结合治疗过敏紫癜性肾炎 [J]. 中华实用中西医杂志, 2003, 16(3): 397-398.
- [6] 赵波, 唐学兵, 李红云. 复方肾炎片治疗儿童紫癜性肾炎 25 例临床观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(2): 23-24.
- [7] 王墨, 李秋, 王晓刚, 等. 大剂量环磷酰胺冲击治疗儿童严重过敏性紫癜肾炎疗效观察 [J]. 中国药业, 2005, 14(5): 64.
- [8] 谢红浪. 过敏紫癜性肾炎诊断及治疗规范 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2004, 13(11): 115-116.
- [9] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 213-220.
- [10] 曹婷婷, 罗军. 小儿过敏性紫癜性肾炎临床特征及其相关危险因素探究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(18): 51-52.
- [11] 白亚杰, 朱翠敏, 李琛. 小儿过敏性紫癜性肾炎的影响因素分析及激素干预的效果研究 [J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(3): 90-93.

- [12] 许琳洁, 刘文军. 过敏性紫癜性肾炎方药规律及中医证候分析 [J]. 世界中医药, 2020, 15(16): 138-141.
- [13] 夏晓蕾, 苏珊珊, 米杰. 过敏性紫癜性肾炎的中西医诊疗进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(78): 78-79.
- [14] 梁冰红. 中西医结合治疗儿童过敏性紫癜性肾炎临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(8): 50-51.
- [15] 谢俊霞. 过敏性紫癜性肾炎的中医诊疗进展 [J]. 黑龙江中医药, 2018, 47(6): 127-128.
- [16] 任丽君, 李怀平. 复方肾炎片治疗 IgA 肾病的临床观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2007(19): 109-110.
- [17] 同颖娜. 复方肾炎片治疗慢性肾小球肾炎 50 例疗效观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(8): 1031-1032.
- [18] 俞全胜, 朱光华, 何威逊, 等. 霉酚酸酯与环磷酰胺治疗肾病综合征型紫癜性肾炎疗效比较 [J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(4): 271-273.
- [19] 李兰, 应旭旻. 儿童过敏性紫癜肾炎常用药物治疗进展 [J]. 中国乡村医药, 2018, 11(7): 69-70.
- [20] 周鹏, 杨永昌, 吴玉斌. 血清中期因子在儿童过敏性紫癜及紫癜性肾炎的变化及意义 [J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(11): 820-824.
- [21] 梁斐, 丁健, 黎惠章, 等. 儿童紫癜性肾炎相关因素分析 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(23): 64-65.
- [22] 王建军, 史艳平, 黄越, 等. 儿童紫癜性肾炎肿瘤坏死因子 α 基因多态性分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(2): 88-90.

[责任编辑 金玉洁]