

槐杞黄颗粒辅助治疗儿童肾病综合症的疗效观察

钱古铃, 赵 镭*, 刘爱民

浙江大学医学院附属儿童医院, 浙江 杭州 310003

摘要: **目的** 观察槐杞黄颗粒辅助治疗儿童原发性肾病综合症的疗效。**方法** 选自本院肾内科病房 2009 年 7 月 1 日—2010 年 6 月 30 日收住的病例共 112 例, 其中男 78 例、女 34 例, 发病年龄 1.3~13.5 岁, 初次治疗的患儿且糖皮质激素治疗敏感。随机分为两组, 在基本条件相似的情况下, 对照组 58 例仅予激素治疗, 治疗组 54 例加用槐杞黄颗粒。观察两组患儿蛋白转阴时间, 复发及复发的次数, 以及呼吸道感染的次数。同时在入院时及发病后 6 个月, 分别测定部分患儿血清白细胞介素 (IL)-2、4、6、10 和肿瘤坏死因子 (TNF)、 γ 干扰素 (IFN- γ)。**结果** 尿蛋白转阴治疗组在 5~22 d, 平均 12.6 d; 对照组在 5~24 d, 平均 14.1 d。经 1 年时间的随访, 治疗组复发 9 例, 占 16.67%; 对照组复发 20 例, 占 34.48%, 两组间存在显著性差异 ($P < 0.05$)。治疗组 38 例反复呼吸道感染患儿中, 32 例呼吸道感染明显减少, 减少幅度为 84.21%; 对照组 40 例反复呼吸道感染的患儿中, 减少的有 19 例, 减少幅度为 47.50%, 两组间存在显著性差异 ($P < 0.01$), 复发患儿均与感染相关。血清 IL-2 水平发病时下降, 复查后回升, 治疗组比对照组恢复快, 有显著性差异 ($P < 0.05$)。IFN- γ 发病时升高, 复查时治疗组下降至正常, 对照组降至正常水平以下, 两者亦有显著性差异 ($P < 0.05$)。其他指标 IL-4、TNF 发病时呈正常水平, 复查均下降, 两组间无差异。IL-6、10 由于两组间发病时的水平即呈现差异, 无明显意义。**结论** 槐杞黄颗粒辅助治疗儿童肾病综合症可以减少近期的复发情况; 从临床现象上推测与减少、预防呼吸道感染相关; 槐杞黄颗粒可以影响机体细胞免疫功能。

关键词: 槐杞黄颗粒; 儿童; 肾病综合症; 糖皮质激素; 复发

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)16-2375-03

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.16.018

Observation on efficacy of Huaiqihuang Granule in treatment of nephrotic syndrome in children

QIAN Gu-ling, ZHAO Lei, LIU Ai-min

Affiliated Children's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Huaiqihuang Granule in children with primary nephrotic syndrome. **Methods** There were 112 cases (78 male and 34 female, at the age of 1.3—13.5 years old) in the ward of Renal Department of Internal Medicine in Affiliated Children's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University during July 1st, 2009 to June 30th, 2010, who were initially treated and sensitive to glucocorticoid. They were enrolled in the study randomly and were divided into two groups under the similar condition: group A (54 cases in treatment group with Huaiqihuang Granule) and group B (58 cases in control group with hormone instead of Huaiqihuang Granules). We observed the duration of proteinuria turned into negative, the frequency of recurrence, the frequency of respiratory tract infection, and the changing of cytokines after the treatments. On the admission and six months after the onset of disease, the IL-2, -4, -6, and -10, TNF, and IFN- γ of some patient children were determined. **Results** The duration of proteinuria being negative was 5—22 d (average 12.6 d) in the group A and 5—24 d (average 14.1 d) in the group B. After one year's follow-up, nine cases suffered recurrence in group A (16.67%), while 20 cases in group B (34.48%). There was statistically significant difference with $P < 0.05$. Among 38 cases who were suffered respiratory tract infection frequently in group A, the times of infection were significantly reduced in 32 cases, the reduction rate was 84.21%, while it was 47.50% in group B ($P < 0.01$). All the recurrence patients were associated with infection. The level of IL-2 was low during disease, after recovery, it increased faster in group A than in group B ($P < 0.05$). IFN- γ was elevated at the onset in both groups, after recovery it dropped down to normal in group A, and decreased under the normal level in group B. The TNF, IL-6, and -10 showed no significant deference between the two groups. **Conclusion** Huaiqihuang Granule can reduce the relapse rate of nephrotic syndrome in children according to its influence to cellular immune function.

Key words: Huaiqihuang Granule, children; nephrotic syndrome; glucocorticoid; recurrence

收稿日期: 2014-04-19

基金项目: 浙江省中医药科学研究基金项目 (2014ZA074); 浙江省科技厅公益技术研究社会发展项目 (2012C33048)

*通信作者 赵 镭 E-mail: qooling@126.com

原发性肾病综合征是儿童常见的肾脏疾病之一,其发病与免疫功能紊乱有密切关系。目前主要的治疗药物以糖皮质激素为主,疗效较好但极易复发,长期应用会产生较多的不良反应。笔者采用激素加槐杞黄颗粒治疗单纯型肾病综合征,取得了一定疗效。

1 临床资料

研究对象:2009年7月1日—2010年6月30日收住入院的初次发病且入院前未经激素治疗的单纯型肾病综合征患儿,所有患儿均符合全国儿科肾脏病学组小儿单纯型肾病综合征的诊断标准^[1],对糖皮质激素敏感,获完全缓解的患儿。同时已排除继发性肾病,如紫癜性肾病、狼疮性肾病、乙肝病毒相关肾病等。基本资料包括:性别、年龄、体质量、生化白蛋白指标、血补体C₃、24 h尿蛋白定量等。共112例,男78例,女34例,发病年龄1.3~13.5岁。随机分为两组:治疗组男40例、女14例,对照组男38例、女20例,两组患者年龄、体质量、血清白蛋白、血清补体C₃、24 h尿蛋白定量等指标比较,无统计学意义($P>0.05$)。

2 治疗方法

治疗组54例,予以糖皮质激素加槐杞黄颗粒治疗,对照组58例,仅予以糖皮质激素治疗。激素治疗按中华医学会儿科学分会肾脏病学组推荐的方案实施。两组初始剂量均为泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批号091006)每天2 mg/kg,均按激素中程方案减量治疗,治疗组加用槐杞黄颗粒(启东盖天力药业有限公司),具体用法:患儿<3岁,每日半包,每日1次;患儿≥3岁,每日1包,分1~2次口服;患儿>12岁,每日2包,分2次口服;其他补钙、抗凝、对症处理等治疗两组相同。出院后随访1年。

观察指标:部分病例分别于发病时、治疗前及治疗后6个月检测血清细胞因子白细胞介素(IL)-2、4、6、10,肿瘤坏死因子(TNF)和 γ -干扰素(IFN- γ)水平,同时检测50例健康体检儿童的血清IL-2、4、6、10, TNF和IFN- γ 作为正常对照。观察尿蛋白转阴时间;有无复发,复发的次数,如果在6个月内复发≥2次,1年内复发≥3次称为频繁复发,否则为非频繁复发^[1];呼吸道感染的次数。复发的确定标准^[1]:完全缓解后连续3 d,晨尿蛋白由阴性转为+++或++++,或24 h尿蛋白定量≥50 mg/kg或尿蛋白/肌酐(mg/mg)≥2.0。

统计学方法:应用SPSS 17.0统计软件,用 χ^2 检验或 t 检验进行统计分析。

3 治疗结果

3.1 两组尿蛋白转阴的情况

尿蛋白转阴时间,治疗组在5~22 d,平均12.6 d;对照组5~24 d,平均14.1 d。经统计学处理,两组间无显著差异($P>0.05$)。

3.2 两组复发情况

经1年时间的随访,治疗组病例因为复发而再次入院的有9例,占16.67%,其中呈频繁复发的2例,占3.70%。对照组病例因复发而再次入院的有17例,复发未入院治疗3例,共20例,占34.48%,其中频繁复发5例,占8.62%。两组的复发率经统计学比较,存在显著性差异($P<0.05$);频繁复发率比较差异不显著($P>0.05$)。

3.3 呼吸道感染的次数

随访1年时间,治疗组54例患儿中,38例平时呼吸道感染较多(平均每年超过5~6次),其中有32例呼吸道感染明显减少(减少至3次以下),减少幅度为84.21%。对照组58例患儿中平时呼吸道感染较多的有40例,呼吸道感染减少的有19例,减少幅度为47.50%。两组经 χ^2 检验存在显著性差异($P<0.01$)。而观察两组患儿复发的情况,治疗组复发再次入院的9例患儿中有8例存在呼吸道感染的诱因,对照组20例中,与呼吸道感染相关的有17例。

3.4 血清细胞因子水平比较

两组共61例患儿收集到了治疗前后的检测结果(部分患儿门诊复诊时医生未查此项化验)。检测在治疗前与治疗6个月后患儿血清IL-2、4、6、10, TNF和IFN- γ ,同期检测50例健康儿童的细胞因子作为对照。结果见表1。

4 讨论

肾病综合征的发病机制复杂,目前未完全研究清楚。研究均表明,免疫功能紊乱,特别是T细胞功能紊乱是引起肾病综合征的重要因素之一。国内外所有的诊治指南中,均推荐以肾上腺糖皮质激素为首选的治疗用药。小儿肾病综合征的病理类型90%系微小病变型,其中又有90%以上的病例对激素治疗敏感,取得临床缓解。但存在的最大问题是儿童肾病综合征极易复发,而复发后又会对治疗带来更大的困难^[2]。根据临床经验及国内相关报道,肾病综合征复发的最常见的原因是感染,因感染诱发肾病复发占50%以上,而其中又以呼吸道感染引

表1 治疗6个月前后两组患儿血清细胞因子检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Determination of cytokines in serum of patients between two groups before and after six months treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-2 / (pg·mL ⁻¹)	IL-4 / (pg·mL ⁻¹)	IL-6 / (pg·mL ⁻¹)	IL-10 / (pg·mL ⁻¹)	TNF / (pg·mL ⁻¹)	IFN- γ / (pg·mL ⁻¹)
治疗	治疗前	29	2.32 ± 0.52	2.36 ± 0.48	6.14 ± 1.52	5.12 ± 1.42	2.86 ± 0.57
	治疗后	29	3.30 ± 0.72 ^{△*}	1.47 ± 0.30*	2.59 ± 0.58	4.07 ± 1.12	1.53 ± 0.30*
对照	治疗前	32	2.43 ± 0.55	2.07 ± 0.39	5.43 ± 1.22	5.89 ± 1.53	2.79 ± 0.70
	治疗后	32	2.80 ± 0.59	1.26 ± 0.28*	2.48 ± 0.48	3.18 ± 0.76	1.31 ± 0.28*
正常	50	3.00 ± 0.72	2.01 ± 0.48	5.10 ± 1.63	5.60 ± 1.52	2.11 ± 0.49	2.60 ± 0.66

与对照组比较: [△] $P < 0.05$; 与本组治疗前比较: * $P < 0.05$

[△] $P < 0.05$ vs control group; * $P < 0.05$ vs pretreatment of same group

起复发的最常见。故控制感染是复发患儿需进行的首要治疗措施。有大样本资料的临床观察发现, 儿童肾病复发后, 经过单纯抗感染治疗, 原治疗方案不变的情况下, 能使 16.1% 的病情得到完全缓解。因此, 儿童肾病综合征在长期使用以糖皮质激素为主的免疫抑制剂的诊治过程中, 如何防治感染, 调节免疫功能成为一项很重要的工作。

本研究观察槐杞黄颗粒辅助治疗儿童原发性肾病综合征的作用。槐杞黄颗粒由槐耳菌质、枸杞子、黄精组成, 具益气养阴功效, 适用于儿童体质虚弱。中医临床上益气养阴法多作为免疫调节剂, 用来改善机体免疫力。本观察结果显示激素加槐杞黄颗粒治疗儿童肾病, 与对照组比较, 使容易得呼吸道感染的患儿感染的频率明显减少, 治疗组的患儿近期内的复发有明显改善。而且, 观察到肾病复发的患儿, 绝大多数有呼吸道感染的因素存在, 因此, 槐杞黄颗粒通过减少患儿呼吸道感染以达到减少肾病复发可以认为是其中的机制之一。有报道, 槐杞黄颗粒还有减少儿童肾病蛋白尿, 帮助肾病缓解的作用^[3]。本观察只提示患儿尿蛋白转阴的时间略提前, 但与对照组比较, 没有显著性差异, 可能样本不够大等原因所致, 将进一步研究。

有许多的研究结果表明细胞因子与肾病的发病密切相关^[4-5]。细胞因子是由活化的淋巴细胞、单核巨噬细胞等合成和分泌并具有多种生物学活性的物质。其中 CD4⁺亚群 (Th 细胞) 根据自身所分泌的细胞因子, 分为 Th1 和 Th2 两个亚群。Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 和 TNF 等细胞因子。Th1 细胞主要介导细胞免疫反应, 在诱发器官特异性自身免疫病, 器官移植排斥反应和抗感染免疫中起着重要的免疫调节作用。Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13。Th2 细胞主要调节体液免疫反应, 在诱发过敏反应中起着决定性的作用。而与肾病、肾脏损害有相关意义的细胞因子有 IL-6、TNF、IL-8、

IFN 等。在与肾病相关的诸多研究中, 血清 IL-2、4、6、10、IFN 细胞因子的表达或浓度水平均呈现矛盾的结果^[4-7]。TNF 的浓度一致认为是明显升高的。说明肾病患者细胞免疫功能紊乱的状态非常复杂, 干扰因素很多, 发病机制尚未初步阐明。本研究观察到 IL-2 水平发病时呈下降现象, 复查后回升至正常范围, 治疗组明显比对照组恢复的理想, 有显著性差异。IFN- γ 水平发病时均升高, 复查时治疗组下降至正常范围, 而对照组则下降至正常水平以下, 两者亦有显著性差异。其他指标 IL-4、TNF 发病时呈正常水平, 复查均下降, 两组间无差异。IL-6、10 由于两组间发病时的水平即呈现差异, 故无明显意义。从中可以看出加用槐杞黄颗粒治疗儿童肾病可以引起细胞因子不同的反应, 值得进一步研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 刘爱民. 儿童原发性肾病综合征诊治循证指南 (试行) 解读 [J]. 浙江医学, 2010, 32(8): 1139-1140.
- [3] 冯仕品, 谢敏, 王莉, 等. 槐杞黄颗粒联合糖皮质激素治疗小儿原发性肾病综合征的临床研究 [J]. 四川医学, 2011, 32(12): 1870-1872.
- [4] 葛玲霞, 杨增芳, 毛云英. 肿瘤坏死因子在儿童肾病综合征中的变化 [J]. 实用医技杂志, 2004, 11(10B): 2118-2119.
- [5] 许瑞吉, 王国洪, 张中书, 等. 儿童肾脏病患者血清白介素-2、白介素-6 和胰岛素样生长因子-II 检测及其临床意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2003, 10(4): 213-215.
- [6] 赵成广, 杨永昌, 吴玉斌, 等. 槐杞黄颗粒辅助治疗儿童原发性肾病综合征前后 T 调节细胞及白细胞介素-10 的变化 [J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(11): 859-861.
- [7] 王紫, 陈瑜, 罗军, 等. 槐杞黄干预小鼠 IgA 肾病模型的疗效观察以及机制探讨 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(11): 974-978.