

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.15.017

槐杞黄颗粒联合环孢素 A 治疗儿童原发性肾病综合征临床研究*

李艳莉, 李月萍, 王敏捷

(赤峰学院附属医院儿科, 内蒙古 赤峰 024000)

摘要:目的 探讨槐杞黄颗粒联合环孢素 A(CsA)治疗儿童原发性肾病综合征(PNS)的临床疗效。方法 选取医院 2017 年 1 月至 2018 年 2 月收治的 PNS 患儿 85 例,按随机数字表法分为观察组(43 例)与对照组(42 例)。两组均给予醋酸泼尼松片治疗,治疗 4 周后对照组加用 CsA 治疗,观察组在对照组基础上加用槐杞黄颗粒治疗,均治疗 3 个月。结果 观察组总有效率为 93.02%,明显高于对照组的 76.19% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者的 24 h 尿蛋白定量(24 hUP)、血肌酐(SCr)及尿素氮(BUN)水平均明显低于治疗前,血清白蛋白(ALB)水平明显高于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较无差异($P > 0.05$);观察组患者的免疫球蛋白 G(IgG)、CD₃⁺、CD₄⁺水平及 CD₄⁺/CD₈⁺均明显高于对照组($P < 0.05$);观察组不良反应发生率与对照组相当(30.23%比 19.05%, $P > 0.05$)。结论 槐杞黄颗粒联合 CsA 治疗 PNS 疗效较好,安全性较高,还可明显改善患儿的免疫功能。

关键词:槐杞黄颗粒;环孢素 A;儿童;原发性肾病综合征;疗效;免疫功能

中图分类号:R932;R2-031;R979.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)15-0050-03

Clinical Study on Huaiqihuang Granules Combined with Cyclosporine A in the Treatment of Primary Nephrotic Syndrome in Children

LI Yanli, LI Yueping, WANG Minjie

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng, Inner Mongolia, China 024000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Huaiqihuang Granules combined with cyclosporine A(CsA) in the treatment of primary nephrotic syndrome(PNS) in children. **Methods** Totally 85 children patients with PNS admitted to our hospital from January 2017 to February 2018 were selected and divided into the observation group(43 cases) and the control group(42 cases) according to the random number table method. The patients in the two groups were treated with Prednisone Acetate Tablets. After 4 weeks of treatment, the patients in the control group were treated with CSA, while the patients in the observation group were treated with Huaiqihuang Granules on the basis of the control group. Both groups were treated for three months. **Results** The total effective rate of the observation group was 93.02%, which was significantly higher than 76.19% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of 24 h urinary protein(24 hUP), serum creatinine(SCr) and blood urea nitrogen(BUN) in the two groups were significantly lower than those before treatment, while the level of serum albumin(ALB) in the two groups was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), but there was no difference between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of immunoglobulin G(IgG), CD₃⁺, CD₄⁺, and CD₄⁺ / CD₈⁺ in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group(30.23% vs. 19.05%, $P > 0.05$). **Conclusion** Huaiqihuang Granules combined with CsA are effective and safe in the treatment of PNS, and can significantly improve the immune function of children patients with PNS.

Key words: Huaiqihuang Granules; cyclosporine A; children; primary nephrotic syndrome; efficacy; immune function

原发性肾病综合征(PNS)在儿童时期发病率较高,病因及发病机制较复杂,至今仍未完全阐明,复发率较高,单用激素治疗已无法满足临床需要^[1]。环孢素 A(CsA)是目前较多地与激素联用于治疗 PNS 的药物,能抑制机体 T 淋巴细胞,使其减少释放出具有致病能力的淋巴因子,最终改善 PNS 患儿机体的免疫紊乱状态^[2]。槐杞黄颗粒是通过槐耳菌丝体发酵后提取的物质,与中药材枸杞子及黄精等共同制成的颗粒剂,方中槐耳含有丰富的菌质多糖,是以 6 种单糖形成的杂合糖再结合 18 种氨基酸后形成的蛋白质,有较强的免疫调节作用,能有

效改善机体免疫失衡^[3]。本研究中采用槐杞黄颗粒联合 CsA 治疗 PNS,疗效良好。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《儿童原发性肾病综合征诊治循证指南》^[4]中 PNS 的诊断标准;年龄不超过 14 岁;初发活动期,且未应用糖皮质激素治疗;本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患儿家长签署知情同意书。

排除标准:其他肾脏疾病;心、肝、肺等重要脏器功能不全;感染性疾病或血液疾病;恶性肿瘤。

*基金项目:内蒙古自治区卫生和计划生育委员会 2016 年医疗卫生科研计划项目[201602145]。

第一作者:李艳莉,女,满族,大学本科,副主任医师,研究方向为小儿内科疾病,(电子信箱)hebeichangzhou515@163.com。

病例选择与分组:选取我院 2017 年 1 月至 2018 年 2 月收治的 PNS 患儿 85 例,按随机数字表法分为观察组(43 例)和对照组(42 例)。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,d)	疾病类型(例)	
				单纯型	肾炎型
观察组($n=43$)	25/18	5.64 ± 0.25	11.68 ± 1.34	40	3
对照组($n=42$)	24/18	5.67 ± 0.22	11.70 ± 1.29	38	4
χ^2 值	0.009	0.587	0.070	0.182	
P 值	0.926	0.559	0.944	0.669	

1.2 方法

两组均给予醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H33021207,规格为每片 5 mg)治疗,剂量 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,最多 $60 \text{ mg}/\text{d}$,达足量阶段时间为 4~8 周,而后视患儿实际情况调整剂量,最终减至 $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 的隔日顿服维持治疗。对照组治疗 4 周后加用环孢素胶囊(杭州中美华东制药公司,国药准字 H10960122,规格为每粒 25 mg),初始剂量 $3 \sim 5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分 2 次服用,治疗 7 d 后检测血药浓度,最大剂量应不超过 $6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,使血药浓度为 $100 \sim 200 \mu\text{g}/\text{L}$,而后视患儿实际情况调整剂量,最终减至血药浓度为 $40 \sim 70 \mu\text{g}/\text{L}$ 。观察组在对照组治疗基础上加用口服槐杞黄颗粒(启东盖天力药业有限公司,国药准字 B20020074,规格为每袋 10 g),1~3 岁患儿剂量为每次 5 g,4~12 岁患儿每次 10 g,均每日 2 次。两组均以 3 个月为 1 个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

分别于治疗前及治疗 3 个月后抽取患儿晨间空腹静脉血各 6 mL,分成 2 份,其中 1 份 $3000 \text{ r}/\text{min}$ 常规离心(离心半径为 15 cm)10 min 后提取血清,采用 7180 型全自动生化反应分析仪(日本日立公司)测定血清白蛋白(ALB)、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、免疫球蛋白 A(IgA)、IgG、IgM 水平;另 1 份采用 Biosciences AccuriC6 型流式细胞仪(美国 BD 公司)及仪器自配试剂盒测定 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 水平,并计算 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 。分别于治疗

前及治疗后 3 个月收集患儿 24 h 尿液, $3000 \text{ r}/\text{min}$ 离心处理 15 min(离心半径 13 cm),提取上清液,储存于 1.5 mL 的 EP 管内,采用尿蛋白检测试剂盒(Rnadox 公司)测定 24 h 尿蛋白定量(24 hUP)。

显效:患儿肾功能基本恢复,且尿蛋白转阴,临床症状已完全消失,且尿量正常;有效:患儿肾功能有所恢复,且临床症状基本消失;无效:患儿临床症状未改善,且 24 h-UP 下降值超过治疗前的 1/2,肾功能也未好转,甚至恶化。以前两者合计为总有效^[5]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=43$)	21(48.84)	19(44.19)	3(6.98)	40(93.02)*
对照组($n=42$)	17(40.48)	15(35.71)	10(23.81)	32(76.19)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.647$, $*P=0.031 < 0.05$ 。

表 3 两组患儿不良反应比较[例(%)]

组别	毛发增多	胃肠道反应	皮疹	口干	合计
观察组($n=43$)	3(6.98)	6(13.95)	3(6.98)	1(2.33)	13(30.23)*
对照组($n=42$)	2(4.76)	4(9.52)	2(4.76)	0(0)	8(19.05)

注:与对照组比较, $\chi^2=1.429$, $*P=0.232 > 0.05$ 。

3 讨论

目前有研究认为,PNS 的发病可能与机体的免疫功能紊乱等因素有关,导致病情迁延难愈^[6-7]。以往临床治疗主要通过激素冲击疗法,虽有一定效果,但对于激素治疗是否敏感往往还存在个体差异,若无法及时控制症状,如蛋白尿长期无法缓解,且肾小球的滤过率较高,严重时可能会进展成慢性肾功能衰竭等,从而影响预后。CsA 联用激素治疗 PNS,疗效通常更好,但仍存在提升空间。近年来,槐杞黄颗粒具有的调节机体免疫功能的作用逐渐受到临床重视^[8]。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组

表 4 两组患儿临床指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	24 hUP(mg/kg)		ALB(g/L)		SCr($\mu\text{mol}/\text{L}$)		BUN(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=43$)	3.24 ± 0.21	$0.56 \pm 0.04^*$	17.79 ± 5.08	$34.27 \pm 7.84^*$	46.83 ± 11.16	$24.48 \pm 9.21^*$	6.87 ± 2.43	$6.54 \pm 2.12^*$
对照组($n=42$)	3.22 ± 0.19	$0.54 \pm 0.08^*$	18.11 ± 5.13	$33.96 \pm 6.52^*$	46.84 ± 10.98	$24.45 \pm 8.26^*$	6.91 ± 2.55	$6.49 \pm 2.09^*$
t 值	0.460	1.463	0.289	0.198	0.004	0.016	0.074	0.109
P 值	0.647	0.147	0.773	0.844	0.997	0.987	0.941	0.913

注:与本组治疗前相比, $*P < 0.05$ 。表 5 同。

表5 两组患儿免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	IgG(g/L)		IgA(g/L)		IgM(g/L)		CD3 ⁺ (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=43)	4.59 ± 0.47	7.48 ± 0.42*	1.29 ± 0.54	1.59 ± 0.33*	1.48 ± 0.62	1.67 ± 0.34	42.79 ± 2.64	59.34 ± 1.82*
对照组(n=42)	4.61 ± 0.53	5.66 ± 1.03*	1.32 ± 0.47	1.55 ± 0.26*	1.49 ± 0.57	1.63 ± 0.48	43.03 ± 3.17	53.22 ± 2.05*
t 值	0.184	10.712	0.273	0.620	0.077	0.444	0.380	14.563
P 值	0.854	0.000	0.786	0.537	0.939	0.658	0.705	0.000

组别	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=43)	26.73 ± 2.52	33.12 ± 2.08*	31.27 ± 3.45	24.28 ± 1.94*	1.19 ± 0.23	1.67 ± 0.65*
对照组(n=42)	26.70 ± 2.84	28.26 ± 3.11*	31.33 ± 3.68	24.26 ± 2.02*	1.21 ± 0.30	1.32 ± 0.84
t 值	0.052	8.487	0.078	0.047	0.345	2.151
P 值	0.959	0.000	0.938	0.963	0.731	0.034

($P < 0.05$),提示联用治疗疗效更佳,可能与2种药物联用后的协同增效有关。CsA为免疫抑制剂,PNS患儿机体的T淋巴细胞膜表层存在与CsA亲和力较高的受体蛋白,且二者在互相结合后可较好地缓解肾内炎症。同时,CsA还能以非免疫介导的方式降低患儿的肾血流量,使肾小球的滤过压下降,加速足突重建,减少大量蛋白尿,并可较大程度地抑制患儿肾小球系膜细胞的不断增殖,最终发挥较好的治疗作用。槐杞黄颗粒主要由槐耳、枸杞子、黄精等组方,槐耳可补益肾气,枸杞子滋补肝肾和养阴补血,黄精健脾益肾和补气养阴,诸药联用,共奏补肾益气之功效^[9]。

24 hUP,SCr,BUN,ALB是反映机体肾功能情况的常用临床监测指标。本研究结果显示,两组治疗后的24 hUP,SCr,BUN水平均明显低于治疗前,ALB明显高于治疗前($P < 0.05$);组间比较,治疗后两组各指标水平差异均不显著($P > 0.05$)。提示两组用药方案均可对PNS患儿的临床指标具有较好的改善作用,槐杞黄颗粒的应用则重点用于改善患儿机体相对较弱的免疫功能,对预后优化作用,能使PNS的复发率及感染率下降,可改善免疫功能^[10]。

CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺是反映机体细胞免疫功能的指标,IgG是反映体液免疫的重要指标。本研究发现,治疗后观察组的IgG,CD3⁺,CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺水平均明显高于对照组($P < 0.05$),提示联合治疗能更好地改善PNS患儿机体的免疫功能^[11]。槐杞黄颗粒中的槐耳含有菌质多糖,是活性较好的一种生物反应性调节剂,可激发PNS患儿免疫系统的各个环节,帮助提升自然杀伤细胞和T细胞的活性,并可降低B细胞活性,槐杞黄颗粒可下调患儿血清中白细胞介素8等物质的致炎作用,同时还能上调白细胞介素10的抗炎作用,从而调节Th1/Th2的平衡,最终改善患儿的免疫功能^[12]。两组不良反应总发生率相当($P > 0.05$),提示联合用药安全性较高。

综上所述,槐杞黄颗粒联合CsA治疗PNS患儿,临床

疗效较好,且安全性较高,可明显改善患儿的免疫功能。

参考文献:

- [1] 朱伟雪,于力,郝志宏,等.免疫抑制剂治疗肾病综合征儿童并发可逆性后部脑病综合征的临床分析[J].中华肾脏病杂志,2017,33(11):825-830.
- [2] WANG XB,DAI EL,XUE GZ,et al. A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis on the efficacy between different regimens based on *Tripterygium wilfordii* Hook F in patients with primary nephrotic syndrome[J]. Medicine (Baltimore),2018,97(27):11282-11283.
- [3] 夏科君,张琦,孙建新,等.槐杞黄颗粒对儿童肾病综合征免疫功能的影响[J].现代实用医学,2015,27(7):855-857.
- [4] 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.
- [5] 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/依赖肾病综合征诊治现状的多中心研究[J].中华儿科杂志,2014,52(3):194-200.
- [6] IJIMA K,SAKO M,OBA MS,et al. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a multicenter randomized phase II trial[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2014,9(2):271-278.
- [7] 宁文慧,韩子明,韩玫瑰,等.环孢素A联合激素治疗儿童原发性肾病综合征的单中心临床疗效观察[J].中华临床医师杂志:电子版,2016,10(8):1087-1091.
- [8] 芦伟.槐杞黄颗粒对过敏性紫癜性肾炎患儿血清细胞因子的影响[J].中国药业,2015,24(18):47-49.
- [9] 张云,黄云芳,甘文渊,等.槐杞黄颗粒联合西医常规疗法治疗儿童原发性肾病综合征的疗效Meta分析[J].临床肾脏病杂志,2017,17(9):543-548.
- [10] 郑锐军.槐杞黄颗粒对原发性肾病综合征患儿免疫功能的影响[J].中国中西医结合儿科学,2015,7(5):435-437.
- [11] 董娇.环孢素A联合激素冲击治疗原发性肾病综合征的临床疗效评价[J].中国现代药物应用,2018,12(7):133-134.
- [12] 耿海云,曹力,王薇,等.槐杞黄颗粒治疗儿童原发性肾病综合征的前瞻性随机对照临床研究[J].中国当代儿科杂志,2015,17(1):31-34.

(收稿日期:2018-12-18)