

· 临床 ·

益气化痰清热方序贯辨证治疗儿童难治性肾病综合征 临床疗效观察

倪锦玉¹, 翟文生^{2*}, 李乐², 杨濛², 张秋月²

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046;

2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450099)

[摘要] **目的:**评价益气化痰清热方序贯辨证治疗儿童难治性肾病综合征的临床疗效。**方法:**将112例难治性肾病综合征患儿随机分为观察组和对照组,观察组57例,对照组55例。对照组给予泼尼松片联合他克莫司治疗,观察组在对照组基础上加用益气化痰清热方序贯辨证治疗。观察两组治疗后的总有效率;观察两组患儿在治疗前、治疗4,8,16,24,32,40,52周后24小时尿蛋白定量(24 h UTP),血浆白蛋白(ALB),胆固醇(CHO),甘油三酯(TG)及小儿难治性肾病中医生生存质量量表积分的变化;观察在治疗期间激素减停并持续到52周的患儿,比较其激素总疗程及总累积量。**结果:**观察组治疗后总有效率更高($Z=-2.052, P<0.05$);与对照组比较,观察组在每个随访时间节点上24 h UTP均较低,ALB均较高($P<0.05, P<0.01$);在治疗4,8,16周时CHO水平与对照组差异无统计学意义,在其余时间节点较对照组低($P<0.05, P<0.01$);治疗4,8,16,40周时TG水平与对照组差异无统计学意义,在24,32,52周时较对照组低($P<0.05, P<0.01$);观察组的激素总疗程更短($P<0.01$),总累积量更少($P<0.01$);随着随访时间节点的变化,观察组的中医生生存质量量表总分均优于对照组($P<0.05, P<0.01$),且治疗后观察组在四个维度(生理功能、独立性因素、社会因素、心理因素)的积分均较对照组高($P<0.05, P<0.01$)。**结论:**益气化痰清热方序贯辨证治疗儿童难治性肾病综合征临床疗效确切,在缩短激素总疗程、降低激素总累积量方面更有优势,能更好的提高患儿的生存质量。

[关键词] 难治性肾病; 中医生生存质量量表; 益气化痰清热方; 儿童; 序贯辨证

[中图分类号] R242; R285.5; R2-031; R259; R256.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)04-0116-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220494

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211222.0935.002.html>

[网络出版日期] 2021-12-22 17:41

Sequential Treatment with Syndrome Differentiation on Children's Refractory Nephrotic Syndrome with Yiqi Huayu Qingre Prescription

NI Jin-yu¹, ZHAI Wen-sheng^{2*}, LI Le², YANG Meng², ZHANG Qiu-yue²

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of sequential syndrome differentiation of Yiqi Huayu Qingre prescription (YHQ) in the treatment of refractory nephrotic syndrome in children. **Method:** A total of 112 children with refractory nephrotic syndrome were randomly divided into an observation group

[收稿日期] 20210605(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273803,81873339);河南省中医药科学研究专项(2017ZY1011);河南省特色学科中医学学科建设项目(STS-ZYX-2017007)

[第一作者] 倪锦玉,在读博士,从事中医药防治儿童肾脏疾病的研究,E-mail:njy04032340@sina.com

[通信作者] * 翟文生,博士,主任医师,从事中医药防治儿童肾脏疾病的研究,Tel:0371-66264877,E-mail:zhws65415@sina.com

(57 cases) and a control group(55 cases). The children in the control group were treated with prednisone tablets combined with tacrolimus, and those in the observation group were treated with YHQ by sequential syndrome differentiation on the basis of the control group. The total effective rates of the two groups after treatment were observed. The 24-hour urinary total protein(24 h UTP), plasma albumin(ALB), cholesterol(CHO), triglycerides(TG), and traditional Chinese medicine quality of life scale scores before treatment and after four weeks, eight weeks, 16 weeks, 24 weeks, 32 weeks, 40 weeks, and 52 weeks in the two groups were recorded. The total course of treatment and the total accumulation of hormones were compared among the children with reduced or no hormone treatment till 52 weeks during treatment. **Result:** The total effective rate in the observation group was higher ($Z=-2.052, P<0.05$). The observation group had lower 24 h UTP and higher ALB at each follow-up time point than the control group($P<0.05, P<0.01$). At four weeks, eight weeks, and 16 weeks of treatment, there was no statistically significant difference in CHO between the observation group and the control group, and the observation group was lower than the control group in CHO at the rest of the time points ($P<0.05, P<0.01$). For TG, the observation group was not significantly different from the control group at four weeks, eight weeks, 16 weeks, and 40 weeks of treatment, but lower at 24, 32, and 52 weeks ($P<0.05, P<0.01$). The total treatment course of hormones in the observation group was shorter($P<0.01$), with less total accumulation($P<0.01$). At different follow-up time points, the total score of traditional Chinese medicine quality of life scale in the observation group was superior to that in the control group($P<0.05, P<0.01$), and the scores of the observation group in the four dimensions (physiological function, independent factor, social factor, and psychological factor) after treatment were higher than those in the control group ($P<0.05, P<0.01$). **Conclusion:** YHQ under sequential syndrome differentiation has a definite clinical effect in treating children with refractory nephrotic syndrome. It has advantages in shortening the total course of hormone treatment and reducing the total accumulation of hormones, and can improve the quality of life of children with refractory nephrotic syndrome.

[Keywords] refractory nephrotic syndrome; traditional Chinese medicine quality of life scale; Yiqi Huayu Qingre prescription; children; sequential syndrome differentiation

肾病综合征(NS)是指由不同类型肾脏病理损害引起的,以大量蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症和不同程度水肿为主要临床表现的一组症候群,是儿童时期常见的慢性、进展性肾小球疾病之一。难治性肾病综合征(RNS)是指在NS中属于激素依赖型NS(SDNS),激素耐药型NS(SRNS)或频发复发型NS(FRNS)的临床综合征^[1]。中国的一个多中心调查研究显示,有77.6%~91%的原发性NS患儿对激素初始治疗表现出了敏感性,但其中复发患儿占80%~90%,在其中又有25%~43%会进展为SDNS或FRNS^[2]。国外有研究表明,儿童RNS的发病率约占原发性NS的25%~40%^[3]。RNS患儿成年后发展为终末期肾病需进行肾脏替代治疗的风险较大^[4]。

中医对于儿童RNS的病因病机有深入的研究,古代医家认为RNS多与肺脾肾虚、外感风邪、水湿内蕴相关,现代医家在以往经验的基础上,又提出了肾络癥瘕理论、药毒理论等^[5]。课题组在长期的临床实践中发现,“虚”“热”“瘀”在儿童RNS的发生

发展过程中居重要地位,其中虚是根本病因,热是其诱发及加重因素,瘀贯穿于本病始终^[6]。在此理论上,课题组应用益气化痰清热方(由黄芪、党参、丹参、水蛭、黄芩、蒲公英组成)治疗儿童RNS取得了理想疗效。前期临床研究显示益气化痰清热方治疗儿童RNS,可增加临床疗效,改善高凝状态,减少复发率^[7]。实验研究发现,益气化痰清热方有抗炎、抗增殖等作用,可以减轻足细胞的损伤,抑制肾脏系膜细胞增生、纤维化,延缓肾小球硬化,减轻肾脏疾病的发生发展^[8-17]。益气化痰清热方已获批河南中医药大学第一附属医院院内制剂审批(批准文号:豫药制备字Z20210122000)。课题组前期参照国内外制订生存质量量表的步骤和原则,结合儿童RNS的临床特点,研究制订出了具有中医特色的“小儿RNS中医生存质量量表”^[18]。此量表从生理功能、心理因素、独立性因素、社会因素四个维度评价临床治疗效果,突出了中医药治疗儿童RNS的特色和优势。本研究评价益气化痰清热方序贯辨证治疗儿童RNS的疗效,并首次将中医生存质量量表

应用到儿童RNS的疗效评价中。

1 资料与方法

1.1 一般资料 基于既往相关研究及文献报道^[19-20], 西医治疗复发率为76~93%, 中西医结合治疗可以降低复发率20~25%。本研究取西医治疗复发率的中间值80%, 中西医结合治疗降低复发率的最低限, 拟取20%, 至60%, 代入以下公式计算可以得出 $n=108$ 。预计失访率在20%以内, 增加22例, 共计130例。

$$n = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_0Q_0 + P_1Q_1})^2}{(P_1 - P_0)^2}$$

本研究经河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审批, 批号2017HL-090, 并签署知情同意书。纳入在2018年5月至2019年1月符合纳排标准的130例RNS患儿, 两组各65例。研究过程中观察组脱落8例, 完成57例; 对照组脱落10例, 完成55例。随访时间52周, 于2020年1月随访结束。观察组57例患儿中男/女(47/10), 平均5.0(4.0, 8.0)岁, 病程平均11.0(4.5, 16.0)月, 临床类型有SRNS 14例, SDNS 7例, FRNS 36例。对照组55例患儿中男/女(41/14), 平均5.0(4.0, 8.0)岁, 病程平均8.0(4.0, 14.0)月, 临床类型有SRNS 17例, SDNS 4例, FRNS 34例。将两组患儿在治疗前的一般资料进行比较, 差异无统计学意义。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[1] ①大量蛋白尿为24 h蛋白尿定量 $\geq 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或晨尿蛋白/肌酐($\text{mg} \cdot \text{mg}^{-1}$) ≥ 2.0 , 1周内3次晨尿蛋白定性 $\text{+++} \sim \text{++++}$; 低蛋白血症为血清白蛋白低于 $25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$; 高脂血症为血清胆固醇(CHO)高 $> 5.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 不同程度的水肿。②FRNS为以泼尼松足量 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗 ≤ 4 周尿蛋白转阴, 病程中半年内复发 ≥ 2 次, 或1年内复发 ≥ 4 次者。③SRNS为予足量激素治疗 > 4 周尿蛋白仍未转阴者。④SDNS为对激素敏感, 但连续2次减量或停药2周内复发者。以上4项中满足①项并符合②, ③, ④3项之一者可诊断为RNS。

1.2.2 中医辨证标准^[21] 中医辨证分型标准如下, 气阴两虚证: 主证为①水肿时有反复或易感冒; ②气短懒言、体倦乏力; ③自汗盗汗; ④头晕耳鸣。次证为①面色无华; ②口干咽燥; ③咽部暗红; ④手足心热; ⑤舌质稍红, 舌苔少, 脉细弱。脾肾阳虚证: 主证为①水肿; ②便溏; ③纳差; ④形寒肢冷。次证为①神疲倦卧; ②面白无华; ③腹胀满; ④舌质淡胖或有齿印, 苔白滑, 脉沉细无力。以上两项符

合3项主证, 2项次证者。气阴两虚兼虚热证: 气阴两虚表现加上五心烦热、面色潮红、痤疮、头晕头痛等症状中2个即可辨证。

1.3 纳入标准 ①符合RNS西医诊断标准及中医辨证标准; ②排除由继发性疾病引起的NS; ③排除先天性因素引起的NS; ④未应用其他免疫抑制剂者; ⑤2岁 \leq 年龄 ≤ 18 岁; ⑥入组患儿和(或)监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并有其他类型的肾脏疾病; ②合并有严重的原发性疾病或精神疾病; ③入组前已经发生肾功能异常者。

1.5 脱落、剔除标准 ①研究过程中出现了严重的不良事件; ②观察指标不全, 影响最终疗效分析者; ③观察对象自愿退出或失访者; ④观察对象用药依从性差, 或自行更换(违背)治疗方案者。

1.6 治疗 两组患儿均给予优质蛋白、低盐低脂饮食, 伴高度水肿或严重感染者卧床休息。若有高凝或血栓形成、电解质紊乱、感染等给予对症处理。两组患儿均给予醋酸泼尼松片(华中药业股份有限公司, 国药准字H42021526, 规格5 mg/片)联合他克莫司(FK506)胶囊(杭州中美华东制药有限公司, 国药准字H20094027, 规格0.5 mg/片)治疗^[1]。泼尼松治疗分以下3个阶段, ①诱导缓解阶段, 口服足量泼尼松 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗, 最大剂量 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 先分次, 待尿蛋白转阴之后改为每日晨起顿服, 总疗程4周; ②巩固维持阶段, 泼尼松片逐渐减量, 每2周减2.5或5 mg; ③维持治疗阶段, 泼尼松片减至隔日晨起顿服 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 之后继续逐渐减量。3个阶段总疗程7~12个月。FK506的使用剂量为 $0.05 \sim 0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 8周后减量0.125 mg, 维持谷质量浓度 $5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 疗程12~24个月。

观察组在对照组基础上加用益气化痰清热方[黄芪30 g(批号1208133), 党参15 g(批号1209109), 丹参20 g(批号1208033), 水蛭3 g(批号1208125), 黄芩10 g(批号1208153), 蒲公英15 g(批号1208110)]序贯辨证治疗。①气阴两虚兼虚热证(诱导缓解阶段), 基础方加知母10 g(批号19102311), 夏枯草10 g(批号1506065), 黄柏10 g(批号1401016)。②气阴两虚证(巩固维持阶段), 基础方加麦冬15 g(批号1411036), 当归10 g(批号1507166), 云苓15 g(批号1508048)。③脾肾阳虚证(维持治疗阶段), 基础方加菟丝子10 g(批号1502667), 桑寄生20 g(批号1410302), 淫羊藿15 g(批号18112331)。以上中药颗粒由河南中医药大

学第一附属医院中药房提供,生产厂家为江阴天江药业有限公司。根据患儿的证型变化调整治疗方药,其中7岁以上患儿按照上述剂量服用,3~7岁患儿按上述剂量的2/3服用,2~3岁患儿按上述剂量的1/3服用。

1.7 疗效标准 总有效率评价^[1],完全缓解为血生化及尿检查完全正常;部分缓解为晨尿蛋白阳性(≤II)和(或)水肿消失,血浆白蛋白(ALB)>25 g·L⁻¹;未缓解为晨尿蛋白≥III。总有效率=(完全缓解病例数+部分缓解病例数)/该组接受治疗的人数×100%。

1.8 观察指标 ①观察治疗前和治疗4,8,16,24,32,40,52周后的24 h尿蛋白定量(24 h UTP),ALB,CHO和甘油三酯(TG);②观察在治疗期间激素减停并持续到随访终点的患儿,观察其激素总疗程及总累积量;③记录不良反应。

1.9 中医生存质量量表评价标准 观察治疗前和治疗4,8,16,24,32,40,52周后的小儿RNS中医生存质量量表积分的变化。量表条目答案采用Likert scale五分等级积分法来表达^[22],将各个条目的答

案均划分为5个等级,设置正向计分条目(分值为1,2,3,4,5分)和反向计分条目(分值为5,4,3,2,1分)以减少应答模式的差异,最终总积分分值越大,则生存质量越高。

1.10 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行统计分析。计量资料数据服从正态分布者用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;数据不服从正态分布者采用中位数和四分位数间距 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用符号秩检验,等级资料采用秩和检验。两组在不同随访时间节点上中医生存质量量表总分的对比采用重复测量资料方差分析。计数资料数据用频数表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿总有效率比较 研究结果显示,两组患者治疗52周后,观察组的总有效率为93.00%(53/57),明显高于对照组的76.40%(42/55),两组患者总有效率比较差异具有统计学意义($Z=-2.052, P<0.05$)。见表1。

表1 两组患儿总有效率比较

Table 1 Comparison of total effective rate between two groups of children

组别	例数	完全缓解/例	部分缓解/例	未缓解/例	总有效/例(%)
观察	57	47	6	4	53(93.00) ¹⁾
对照	55	37	5	13	42(76.40)

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

2.2 两组患儿24 h UTP水平比较 治疗前两组患儿24 h UTP水平差异无统计学意义,资料具有可比性。治疗后,与对照组相同时间点比较,观察组患

儿在治疗4,8,16,24,32,40,52周时24 h UTP水平均明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。见表2。

表2 两组患儿24 h UTP水平比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

Table 2 Comparison of 24 h UTP between two groups of children [M(P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	治疗前	4周	8周	16周	24周	32周	40周	52周
观察	57	2.20(1.32,3.51)	0.08(0.05,0.13) ¹⁾	0.07(0.04,0.12) ²⁾	0.07(0.06,0.12) ¹⁾	0.09(0.05,0.18) ²⁾	0.08(0.05,0.13) ¹⁾	0.07(0.03,0.13) ²⁾	0.08(0.04,0.11) ²⁾
对照	55	1.75(1.14,3.47)	0.12(0.06,0.95)	0.15(0.06,1.21)	0.12(0.07,1.23)	0.27(0.07,1.55)	0.14(0.08,0.98)	0.13(0.06,1.69)	0.17(0.08,1.18)

注:与对照组相同时间点比较¹⁾ $P<0.05, ^2)$ $P<0.01$ (表3~5同)。

2.3 两组患儿ALB比较 研究结果显示,治疗前,两组患儿ALB水平差异无统计学意义,资料具有可比性。治疗后,与对照组相同时间点比较,观察组患儿在治疗4,8,16,24,32,40,52周时时ALB水平均明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。见表3。

2.4 两组患儿血脂比较

2.4.1 两组患儿CHO比较 治疗前,两组患儿CHO差异无统计学意义。治疗后,与对照组相同

时间点比较,观察组在治疗4,8,16周时CHO水平与对照组的差异无统计学意义;在24,32,40,52周时CHO水平明显降低($P<0.05, P<0.01$)。见表4。

2.4.2 两组患儿TG比较 治疗前,两组患儿TG差异无统计学意义,资料具有可比性。治疗后,与对照组相同时间点比较,观察组在治疗4,8,16,40周时TG水平与对照组的差异无统计学意义;在24,32,52周时TG水平明显降低($P<0.05, P<0.01$)。见表5。

表3 两组患儿ALB水平比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	治疗前	4周	8周	16周
观察	57	26.00(20.10, 30.45)	39.70(34.75, 43.50) ¹⁾	43.20(40.60, 45.30) ²⁾	43.50(39.80, 46.80) ¹⁾
对照	55	28.60(22.10, 33.80)	35.10(31.40, 42.35)	40.45(33.58, 43.93)	40.25(34.83, 45.20)
组别	例数	24周	32周	40周	52周
观察	57	43.50(39.30, 47.40) ¹⁾	43.50(40.50, 46.45) ²⁾	44.90(42.15, 47.55) ²⁾	46.00(43.30, 48.85) ²⁾
对照	55	40.05(31.05, 46.00)	40.70(33.70, 45.30)	40.85(35.45, 46.05)	40.50(36.20, 44.93)

表4 两组患儿CHO水平比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	治疗前	4周	8周	16周	24周	32周	40周	52周
观察	57	7.13(5.86, 9.74)	6.18(5.33, 8.95)	5.12(4.31, 7.38)	5.13(3.99, 7.44)	4.57(4.06, 6.56) ¹⁾	4.32(3.80, 6.14) ²⁾	4.35(3.82, 5.88) ²⁾	4.23(3.57, 5.70) ²⁾
对照	55	6.71(5.01, 8.87)	5.73(4.90, 8.70)	5.70(4.40, 8.24)	5.36(4.58, 6.69)	5.38(4.61, 6.64)	5.05(4.50, 6.30)	5.22(4.62, 6.30)	5.44(4.69, 6.50)

表5 两组患儿TG水平比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	治疗前	4周	8周	16周	24周	32周	40周	52周
观察	57	3.13(1.86, 5.12)	2.16(1.53, 4.65)	1.79(1.23, 4.43)	1.56(1.10, 3.25)	1.30(0.83, 2.14)	1.16(0.81, 1.48) ¹⁾	0.95(0.68, 1.29) ¹⁾	0.60(0.15, 0.97) ²⁾
对照	55	3.13(1.93, 5.56)	3.20(1.61, 5.60)	1.97(0.92, 6.40)	2.19(1.20, 4.60)	1.68(1.09, 4.60)	1.70(0.84, 3.29)	1.17(0.62, 2.59)	1.07(0.67, 1.65)

2.5 激素总疗程及其总累积量比较 观察在治疗期间激素减停并持续到随访终点的患儿,观察激素总疗程及其总累积量。与对照组比较,观察组的激素总疗程缩短,总累积量减少($P<0.01$)。见表6。

2.6 两组患儿小儿RNS中医生存质量量表比较

2.6.1 总积分比较 采用重复测量方差分析,观察组在不同时间节点上量表总分均较对照组高(时间效应 $F=310.775, P<0.01$; 时间-组别效应 $F=25.844,$

表6 激素总疗程及其累积量比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	激素总疗程/周	激素总累积量/mg·kg ⁻¹
观察	21	34.00(28.00, 35.00) ¹⁾	184.34±5.60 ¹⁾
对照	7	41.00(39.00, 42.00)	216.29±10.42

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.01$ (表7同)。

$P<0.01$; 组间效应 $F=166.061, P<0.01$)。见表7。

表7 两组患儿小儿RNS中医生存质量量表总分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	4周	8周	16周	24周	32周	40周	52周
观察	57	139.23±10.38	150.11±10.62 ¹⁾	157.30±12.43 ¹⁾	163.26±10.62 ¹⁾	172.70±10.50 ¹⁾	178.40±11.83 ¹⁾	185.84±8.17 ¹⁾	191.68±9.39 ¹⁾
对照	55	137.93±9.84	140.51±9.69	144.45±8.89	149.36±9.38	153.58±11.15	157.27±11.03	162.62±8.74	165.56±10.38

2.6.2 两组患儿各项积分比较 治疗前两组患儿四个维度(生理功能、独立性因素、心理因素、社会因素)及总分差异无统计学意义,资料具有可比性。治疗52周后,与本组治疗前比较,两组患儿四个维度及总分均明显升高($P<0.05, P<0.01$)。与对照组治疗后比较,观察组患儿4个维度及总分均明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。见表8。

2.7 安全性分析 安全性分析结果显示,观察组和对照组分别有5, 11例患儿出现了轻度消化道症状

(恶心、呕吐、纳差等),对症处理后症状消失;观察组有2例,对照组有7例出现了一过性头痛、头晕等症,考虑与口服他克莫司胶囊有关;两组患儿均未出现严重不良反应。

3 讨论

RNS的发生、发展多与遗传、病理类型、并发症(感染、高凝状态、脂质代谢紊乱、甲状腺功能减退等)及激素用药不规范等相关。目前临床治疗RNS多采用激素联合免疫抑制剂治疗。FK506能抑制T细胞活性及T辅助细胞依赖B细胞的增殖,具有

表8 两组患儿小儿RNS中医生存质量量表各项积分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 8 Comparison of scores of two groups of children in TCM storage quality scale for children with refractory nephrotic syndrome ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	生理功能	心理因素	独立性因素	社会因素	总分
观察	57	治疗前	85.54±8.86	15.07±2.89	18.49±2.76	20.12±2.63	139.23±10.38
		治疗后	119.93±8.44 ^{2,4)}	15.58±2.53 ^{1,3)}	28.07±0.70 ^{2,4)}	28.11±1.65 ^{2,4)}	191.68±9.39 ^{2,4)}
对照	55	治疗前	85.33±8.17	14.25±2.43	18.16±2.36	20.18±2.58	137.93±9.84
		治疗后	105.20±8.68 ²⁾	14.80±2.66 ¹⁾	22.00±2.43 ²⁾	23.56±3.49 ²⁾	165.56±10.38 ²⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ 。

高效的免疫抑制作用^[23]。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南中推荐用FK506治疗儿童NS^[24]。但FK506治疗窗较窄(治疗RNS时血药浓度应维持在5~10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$),且个体生物利用度差异性极大,影响因素多,需要定期监测血药浓度来确保用药疗效及安全^[25]。糖皮质激素是治疗RNS的一线用药,其用量随着患儿的病情进展而变化。中医角度看,激素属“热”,属“阳”,性向上、向外,归经于肾,具有“少火”作用、“壮火”副作用,然小儿生为“纯阳”,长期和大量服用激素易耗气伤阴,助火生热,致阴虚阳亢;激素撤减至减停的过程中,在阴虚的基础上又逐渐出现阳虚的表现^[26]。基于此,翟教授提出以益气化瘀清热方为基础方,联合序贯辨证治疗。

益气化瘀清热方以黄芪、党参为君,黄芪为“治内伤气虚之圣药”,益气健脾,利尿消肿;党参益气生津,助黄芪固护正气。以蒲公英、黄芩为臣药,清热、泻火、解毒、燥湿。针对贯穿疾病始终的血瘀,佐以丹参凉血活血,行血祛瘀;水蛭破血通经,逐瘀消癥,与丹参共奏活血化瘀之功。诸药相伍,益气为主,化瘀与清热并用,扶正与祛邪兼顾,使正复邪去,诸症自除。在足量激素诱导缓解阶段,激素大量使用耗气伤阴、阴虚火旺,中医辨证属于气阴两虚兼虚热,以益气化瘀清热方加知母、夏枯草、黄柏治疗。知母滋肾阴、清虚热,夏枯草清散郁热,黄柏清相火、退骨蒸,三药联合益气化瘀清热方以益气养阴、清热化瘀。激素逐渐减量巩固维持阶段,长期反复激素继续耗气伤阴,以益气化瘀清热方加麦冬、茯苓、当归治疗。麦冬养阴生津,茯苓益气健脾、当归补血益津,三药联合益气化瘀清热方以益气养阴,活血化瘀。小剂量激素维持治疗阶段,可能出现蛋白尿持续不消,水肿反复发作,按之深陷难起,病情加剧,严重者可伴有胸水、腹水等。这是患儿由阴虚转向了阳虚,辨证属脾肾阳虚,以益气化瘀清热方加桑寄生、菟丝子、淫羊藿治疗。桑寄生温肾祛湿、菟丝子平补阴阳、淫羊藿温补肝肾,三

药联合益气化瘀清热方以温补脾肾,活血化瘀。

中医药治疗RNS的临床研究,疗效评价多采用实验室指标结合证候积分量表。但RNS证候不止一个,在实际评价治疗效果时,会有数个中医证候积分量表,且专业度较强。中医以整体观念和辨证论治为基本理论体系,这种评价方法未体现出中医药治疗RNS的特色和优势,不利于临床推广应用。WHO在2000年提出在传统医药的疗效评价体系中纳入生存质量的研究,国际生活质量研究学会(ISOQOL)在2012年建议把Patient Reported Outcome(PRO)作为评价临床疗效的主要指标^[27]。人们逐渐意识到疾病对于患者心理感受、社会、独立性、主观判断等方面的影响与身体的痛苦感同等重要,应该纳入到疗效评价体系中,这是现代医学模式向生物-心理-社会模式的转变,而这与中医药的理论体系不谋而合。中医生存质量量表更加注重患者的自身感受^[28],疗效评价更全面,更准确,在临床中应用越来越广泛。如杨兆硕等^[29]研制出了复发性口腔溃疡中医报告结局(PRO)量表。

本次研究使用的“小儿RNS中医生存质量量表”^[18]是在中医理论的指导下,参照国内外制订生存质量量表的步骤和原则(健康相关的生存质量量表Short Form36和儿童普适性量表《儿少主观生活质量问卷》),结合小儿RNS的患病特点,通过三轮专家问卷制订出的具有中医特色的生存质量量表。量表分为生理功能、心理因素、独立性因素、社会因素四个维度。该量表不仅可以评价中医药治疗RNS患儿的临床疗效,还可以评价生活质量,判断预后,突出了中医药治疗儿童RNS的远期疗效和“因人制宜”“形神一体观”“七情相关”“人与自然环境相统一”“人与社会环境相统一”等中医理论。本组研究的量表结果提示,治疗52周后,两组患儿在生理、心理、社会、独立性四个维度的积分比治疗前均有增加,且观察组比对照组增加更明显,说明观察组能更好的改善患儿的生理功能,如水肿、感冒、

自汗、盗汗、肥胖、纳差等症状;提高患儿的心理健康度,如担心疾病复发、因疾病反复情绪差、易发脾气等;提高患儿及其父母的社会融入度,如患儿不因疾病影响其交友、课外活动等,家长对于本病的治疗更有信心,精神负担下降、家庭关系好转等;提高患儿独立性,如患儿不易因饮食、劳累、情绪波动等影响病情,不因为疾病影响学习情况等。

治疗52周后,两组患儿的24 h UTP, ALB, CHO, TG均有改善,且观察组较对照组改善更明显,随着随访时间的延长,这种优势更加明显,这说明在益气化痰清热方序贯辨证治疗儿童RNS的过程中,更注重调理人体阴阳平衡,固护脾胃,温补肾气,提高了患儿的抵抗力,远期疗效更佳。研究结果显示,观察组与对照组相比,能缩短激素治疗的疗程,减少激素总累积量,这能极大的提高患儿及家长治疗本病的信心,减少服药的痛苦,缩短疾病的进程,减少激素治疗带来的副作用,如影响生长发育、肥胖、痤疮、代谢紊乱、股骨头坏死等。

综上,益气化痰清热方序贯辨证治疗儿童RNS临床疗效确切,在降低尿蛋白、升高血浆白蛋白、降低血脂方面更有优势,能缩短激素治疗的总疗程、降低激素总累积量,更好的提高患儿的生存质量。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 729-734.

[2] 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.

[3] GIBSON K L, HANSRIVIJIT P, FERRIS M E. Emerging agents for the management of nephrotic syndrome: progress to date[J]. Paediatr Drugs, 2016, 18(1): 25-29.

[4] KALLEN R. History of childhood kidney disease and risk of adult end-stage renal disease[J]. N Engl J Med, 2018, 378(18): 1750.

[5] 倪锦玉, 张寒放, 杨濛, 等. 儿童难治性肾病综合征的中医药治疗研究现状[J]. 吉林中医药, 2021, 41(2): 275-277.

[6] 刘华, 翟文生. 翟文生教授治疗小儿难治性肾病经验介绍[J]. 新中医, 2010, 42(4): 97-98.

[7] 张秋月, 翟文生, 刘翠华, 等. 益气化痰清热方治疗小儿难治性肾病临床观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2019, 11(3): 206-209.

[8] 翟文生, 李前前, 张建, 等. 益气化痰清热方及拆方对脂多糖诱导的大鼠系膜细胞凋亡及其调控基因 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 580-582.

[9] 翟文生, 杨濛, 张建, 等. 益气化痰清热方及其拆方对大鼠肾系膜细胞表达 NF- κ B p65 mRNA 及其蛋白的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1287-1290.

[10] 翟文生, 杨濛, 张建, 等. 益气化痰清热方及其拆方对嘌呤霉素氨基核苷损伤小鼠足细胞表达 TRPC6 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 14-18.

[11] 翟文生, 梁丽, 张霞, 等. 益气化痰清热方及其拆方对大鼠肾系膜细胞 I κ B- α mRNA 及蛋白信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3742-3744.

[12] 翟文生, 杨濛, 李前前, 等. 益气化痰清热方及其拆方对大鼠肾小球系膜细胞 TGF- β R I mRNA 及其蛋白的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(9): 2215-2218.

[13] 翟文生, 杨濛, 张霞, 等. 益气化痰清热方及其拆方对大鼠肾系膜细胞表达 Smad2 及泛素 mRNA 的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1047-1049.

[14] 翟文生, 张冰洁, 张霞, 等. 益气化痰清热方及其拆方对大鼠肾小球系膜细胞表达 p38 MAPK mRNA 及其蛋白的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(6): 1318-1320.

[15] 翟文生, 袁泉, 李广. 益气化痰清热方及其拆方对体外培养大鼠肾小球系膜细胞产生 III 型胶原蛋白的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3378-3380.

[16] 翟文生, 杨濛, 李广, 等. 益气化痰清热方及其拆方影响体外培养大鼠 MsC 增殖、产生 Col- I 的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 499-500.

[17] 翟文生, 杨濛, 张建, 等. 益气化痰清热方及其拆方对大鼠肾小球系膜细胞 TGF- β ₁/Smad3 信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(4): 846-848.

[18] 李乐. 基于生存量表和中医证候的小儿难治性肾病临床疗效评价方法研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.

[19] 李建平, 蒋文明, 韩彬. 肾特灵组方配合西药治疗原发性肾病综合征 48 例临床观察[J]. 湖南中医药导报, 2004, 10(5): 20-21.

[20] 孟昱林, 王新伟, 夏滨祥. 健脾活血利水法治疗小儿原发性肾病综合征 45 例临床观察[J]. 新中医, 2010, 42(4): 29-30.

[21] 马融. 中医儿科学[M]. 10 版. 北京: 中国中医药出版社, 2018.

[22] 戴霞, 王成岗, 韩晓春, 等. 中医证候量表条目筛选的方法学探讨[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8): 1168-1171.

[23] SHAH S S, HAFEEZ F. Comparison of efficacy of

- tacrolimus versus cyclosporine in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2016, 26(7): 589-593.
- [24] GUO H L, XU J, SUN J Y, et al. Tacrolimus treatment in childhood refractory nephrotic syndrome: a retrospective study on efficacy, therapeutic drug monitoring, and contributing factors to variable blood tacrolimus levels [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106290.
- [25] 王映俊, 许静, 景霞, 等. 难治性肾病综合征患儿他克莫司血药浓度监测回顾性分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(6): 612-615.
- [26] 刘晓丽, 何学红. 中药在激素治疗肾病综合征过程中的临床应用 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2008, 10(12): 52.
- [27] AHMED S, BERZON R A, REVICKI D A, et al. The use of patient-reported outcomes (PRO) within comparative effectiveness research: implications for clinical practice and health care policy [J]. *Med Care*, 2012, 50(12): 1060-1070.
- [28] 梁茂新, 王雪峰. 中医疗效评价指标和方法研究需要解决的认识问题 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2006, 8(1): 31-35.
- [29] 杨兆硕, 季伟苹, 陈沛沛, 等. 中医复发性口腔溃疡患者报告结局量表的研制及条目筛选 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(8): 648-652.

[责任编辑 王鑫]

· 书讯 ·

阿立哌唑联合富马酸喹硫平治疗老年精神分裂症患者的临床分析 ——评《精神分裂症》

老年精神分裂症又称晚发性妄想痴呆,临床上把55~74岁的患者归为相对年轻的老年精神分裂症,75岁及以上的患者归为高龄老年精神分裂症。老年精神分裂症患者主要包括两类,一类年轻时就患病,经历了青年期和中年期,最后带入到老年期;二类老年期晚发精神分裂症患者。老年精神分裂症病程较长,治疗上则会选用较为安全的药物,阿立哌唑联合富马酸喹硫平治疗精神分裂症可方便患者长时间服用,临床安全疗效。

《精神分裂症》何俊,李洪,贺敬义主编,南海出版公司2007年5月出版。全书分为上篇和下篇,共二十一章。介绍了精神分裂症的理论基础、临床表现、通行的诊断标准等。上篇主要是关于精神分裂症的基本介绍,下篇主要是关于精神分裂症的临床实践。该书涉及的内容有精神分裂症的研究进展史、遗传流行病学研究、精神分裂症的临床评定、精神分裂症的药物治疗等。第一章内容为疾病的基础知识,围绕疾病的命名由来、改名纷争、研究进展史而展开描述,读者在阅读时可对精神分裂症有更深了解。第二章为精神分裂症的流行病学,包括发病率研究、患病率研究、危险因素研究等方面,对该疾病的流行病学进行系统化的分析。第三章至第九章的内容从不同学科角度介绍了精神分裂症,主要有免疫学、神经生化学、遗传学、神经心理学、神经影像学等,多角度多学科综合探讨了精神分裂症。第十章内容为精神分裂症的临床表现,从患者精神症状情况、躯体和神经系统变化、早期症状等细致化的描写了该疾病的临床特征。第十一章内容为临床评定及常用工具,介绍了该疾病常用的临床评定工具及心理评估措施。第十二章的内容为该疾病的临床诊断问题,该章节涉及了病史采集与临床检查、多轴诊断、分型和诊断标准等问题。第十三章至第十五章的内容为精神分裂症的治疗方式,包括药物治疗、心理治疗、物理治疗3种。第十六章内容为精神分裂症的护理,针对精神分裂症的基本护理、抗精神病药物的不良反应的护理、安全护理及心理护理等皆有详细的描写,便于精神科护士阅读学习后应用于临床实践中。第十七章为该疾病的社区康复预防及康复预防护理的重要性。第十八章为精神分裂症的病程和预后效果,介绍了对疾病预后和早期发现的作用。第十九章为精神分裂症的特殊问题,例如老年精神分裂症、精神分裂症伴发抑郁,该章节不仅对特殊问题作了介绍,还对抗精神病药的临床疗效进行了评价分析。第二十章为分裂型谱系障碍,为读者科普了不同的类型病症。第二十一章为精神分裂症的社会问题,该章节讲解到精神分裂症会产生疾病负担,还会随时发生危险行为或暴力,因此精神分裂症患者在出入院时必须遵循相关程序。

阿立哌唑联合富马酸喹硫平治疗老年精神分裂症患者的临床疗效及其安全性,有利于提高临床用药的指导工作。随着老龄化进程日益严峻,老年精神分裂症的患病率也显著提高,已经影响到老年人的日常生活。老年精神分裂症在临床上仍以药物治疗为主要办法。阿立哌唑属于一种较为常见的喹啉衍生物,在治疗精神分裂症时,他能下调亢进的DA活性,缓解阳性症状。富马酸喹硫平属于非典型抗精神病药,能够通过阻断受体的方式有效缓解老年精神分裂症患者的异常症状,改善患者生活质量。二者作为新型非典型性的抗精神病药物,需探讨对比临床疗效与安全性,为治疗老年精神分裂症的药物选择提供更准确性的依据。从书中阐述的药物评价,及掌握精神分裂症及老年精神分裂症的医学知识。服用阿立哌唑与服用富马酸喹硫平的患者间比较,临床疗效相当。服用阿立哌唑的患者不良反应较轻,如头痛、恶心、嗜睡等;服用富马酸喹硫平的患者不良反应较为严重,如头晕、血糖升高、体重增加等,结果阿立哌唑适合老年精神分裂症患者首选用药。

《精神分裂症》一书对精神分裂症相关基本概念的同时,还展示了精神分裂症神经生物学领域研究的新知识、新成果和新进展,并且在病因和病理机制的描述方面也一并呈现。对精神科医师的临床工作有很强的指导作用,也可供其他相关专业医师和研究人员参考阅读。

(作者姜秋波,王志敏,徐伟平,烟台市莱州荣军医院,山东烟台261400)