

知柏地黄丸加减治疗小儿紫癜性肾炎肝肾阴虚证的疗效观察

朱小石, 张渝, 邓俊超, 李运璧*, 李建超

(四川省医学科学院, 四川省人民医院, 成都 610072)

[摘要] 目的:观察知柏地黄丸加减治疗小儿紫癜性肾炎(HSPN)肝肾阴虚证的疗效及对免疫炎症反应和高凝状态的影响。方法:将120例符合要求的患儿按随机数字表法分为观察组和对照组各60例。对照组采用醋酸泼尼松龙片,1.5~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分2次口服,4周后逐渐减量,改为隔日口服;注射用环磷酰胺,8~12 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续2 d静脉滴注,停2周,再行下1个疗程,共6个月。对照组口服大补阴丸,3 g/次,3次/d;观察组采用知柏地黄丸加减内服,1剂/d。连续治疗6个月。每月检测1次尿常规,记录血尿和蛋白尿消失时间和消失率,评价治疗前后24 h尿蛋白定量、尿微量白蛋白(mAlb)和尿β₂微球蛋白(β₂-MG)水平。进行治疗前后肝肾阴虚证评分;检测治疗前后T淋巴细胞亚群(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺),纤维蛋白原(FIB),D-二聚体(D-D),纤维蛋白降解产物(FDP),白细胞介素-2(IL-2),IL-4,IL-10和干扰素-γ(IFN-γ)水平。结果:观察组患儿临床疗效优于对照组(Z=2.078,P<0.05);观察组患儿血尿消失时间和蛋白尿消失时间均短于对照组(P<0.01);观察组蛋白尿消失率为90.48%(38/42),高于对照组的69.77%(30/43)(χ²=5.694,P<0.05);观察组患儿24 h尿蛋白定量,mAlb和β₂-MG均低于对照组(P<0.01);观察组患儿CD3⁺,CD4⁺水平和CD4⁺/CD8⁺均高于对照组(P<0.05),CD8⁺低于对照组(P<0.05);观察组患儿治疗后FIB,D-D和FDP均低于对照组(P<0.01);观察组患儿IL-2,IFN-γ水平均高于对照组(P<0.05),IL-4,IL-10水平均低于对照组(P<0.05);观察组患儿中医证候疗效好于对照组(Z=2.106,P<0.05)。结论:在西医常规治疗的基础上,采用知柏地黄丸加减内服治疗HSPN肝肾阴虚证患儿,可促进蛋白尿和血尿的消失,缩短了病程,并可改善T淋巴细胞亚群,减轻炎症反应,纠正血液高凝状态,很好地提高临床疗效和中医证候疗效。

[关键词] 紫癜性肾炎; 肝肾阴虚证; 知柏地黄丸; T淋巴细胞亚群; 炎症因子; 凝血功能

[中图分类号] R289;R272;R692;R692.3+4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)17-0089-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200332

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191206.1633.009.html>

[网络出版日期] 2019-12-7 08:23

Clinical Efficacy of Modified Zhibo Dihuangwan in Treatment of Purpura Nephritis with Deficiency of Liver and Kidney Yin in Children

ZHU Xiao-shi, ZHANG Yu, DENG Jun-chao, LI Yun-bi*, LI Jian-chao

(Sichuan Provincial People's Hospital Under Sichuan Academy of Medical Sciences, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of modified Zhibo Dihuangwan on henoch-schonlein purpura nephritis with deficiency of liver and kidney yin in children (HSPN) and its effect on immune inflammatory response and hypercoagulable state. **Method:** Totally 120 patients were randomly divided into observation group (60 cases) and control group (60 cases) by random number table. Patients in two group was orally given prednisolone acetate tablets, 1.5-2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 2 times. Four weeks later, the drug was taken orally every other day, and the dosage decreased gradually after 4 weeks. Besides, patients in control group was intravenously dripped with cyclophosphamide, 8-12 mg·kg⁻¹·d⁻¹, for 2 days, and stopped for 2 weeks before another treatment course. The treatment lasted for 6 months. In the control group, Dabuyin Wan was taken orally,

[收稿日期] 20191111(003)

[基金项目] 2017年四川省卫生厅科研课题项目(130173)

[第一作者] 朱小石, 硕士, 副主任医师, 从事中医结合儿科疾病的临床工作, E-mail: zhu8031@126.com

[通信作者] *李运璧, 主任医师, 从事中儿科疾病的临床工作, E-mail: liybi318@126.com

3 g/time, 3 times/d. Patients in observation group was also added with modified Zhibo Dihuang Wan, 1 doe/day. The treatment lasted for 6 months. Urine routine was tested once a month, and disappearance time and rate of hematuria and albuminuria were recorded. The 24 h urine protein quantification, levels of microalbuminuria (mAlb) and urinary β_2 -microglobulin (β_2 -MG) were assessed before and after treatment. Furthermore, deficiency of liver and kidney Yin was scored, and levels of T lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), fibrin degradation products (FDP), interleukin-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) were detected. **Result:** The clinical efficacy in observation group was superior to that in control group ($Z=2.078, P<0.05$). Disappearance times of hematuria and albuminuria of children in observation group were shorter than those in control group ($P<0.01$). The disappearance rate of proteinuria in observation group was 90.48% (38/42), which was higher than 69.77% (30/43) in control group ($\chi^2=5.694, P<0.05$). The 24 h urinary protein quantity, mAlb and levels of β_2 -MG, FIB, D-D and FDP in observation group were lower than those in control group ($P<0.01$). The levels of $CD3^+$, $CD4^+$, IL-2 and IFN- γ and the ratio of $CD4^+/CD8^+$ in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$), while the $CD8^+$, IL-4 and IL-10 were lower than those in control group ($P<0.05$). The efficacy in observation group was better than that in control group ($Z=2.106, P<0.05$). **Conclusion:** In addition to conventional western medicine therapy, modified Zhibo Dihuang Wan have an effect on HSPN with deficiency of liver and kidney Yin in children by promoting the disappearance of albuminuria and hematuria, shortening the course of disease, improving T lymphocyte subpopulation, reducing inflammatory reaction and correcting hypercoagulable state of blood, with better clinical efficacy and syndrome effect of traditional Chinese medicine.

[Key words] henoch-schonlein purpura nephritis; deficiency of liver and kidney Yin; Zhibo Dihuangwan; T lymphocyte subsets; inflammatory factors; coagulation function

过敏性紫癜(HSP)的最严重类型是紫癜性肾炎(HSPN),HSP中肾损害的发病率为10%~100%不等,HSPN是临床儿童常见肾小球疾病^[1],目前认为HSPN发病机制主要为体液、细胞免疫,细胞因子和炎性递质,凝血机制等,以免疫因子介导为主,IgA1免疫复合物的沉积于肾小球系膜区所引起^[2]。HSPN临床和病理表现多样,治疗方案也多样化,糖皮质激素(GC)为基础药物,免疫抑制剂为重症患者提供了更多的选择,以抑制病情的进展,容易复发,且对儿童毒副作用多,HSPN防治是临床棘手问题^[3]。

根据临床表现中医学者将HSPN归为“血证”“紫癜风”“水肿”等病证范畴,多因外感时邪风热邪毒,与血分伏热相合,灼伤脉络,迫血妄行,瘀热互结,外溢肌肤、内迫肠胃,流注关节,损伤肾络而致,日久气阴损伤,肺脾肾虚损,出现水肿症状,反复发作、迁延难愈^[4]。国医大师邹燕勤教授总结HSPN的病机认为以肾虚为本,风、湿、热、瘀为标,治疗上培本固元,治风、治血、治湿入手,清热之法贯穿其中,以泄其标实^[5]。知柏地黄丸最早载于《景岳全书》,是滋阴降火的代表方。药理研究显示具有调节免疫、抗氧化、抗疲劳、降血糖等作用,有学者观

察到知柏地黄丸能调节HSP免疫球蛋白水平,抑制抗原抗体反应^[6]。屠晶晶等^[7]观察显示知柏地黄丸联合GC可减轻肾病综合征的蛋白尿,改善肾功能及降低炎症反应。《中医内科常见病诊疗指南(西医疾病部分)》^[8]中推荐知柏地黄丸加减用于HSPN肝肾阴虚证患者的治疗,但临床未见知柏地黄丸用于HSPN的报道。笔者在临床中观察到HSPN中后期以肝肾不足为本,以湿、热、瘀为标,这与邹燕勤教授认识^[5]颇为一致。因此,在临证中以知柏地黄丸化裁治疗HSPN,收到了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共纳入120例HSPN患儿作为观察对象,均来源于2017年2月至2019年2月四川省人民医院儿科。根据就诊先后顺序,按随机数字表法分为观察组和对照组各60例。对照组中男性33例,女性27例,年龄4~16岁,平均(8.78±0.94)岁;病程7~24周,平均(13.75±2.47)周;临床表现以血尿为主者14例,蛋白尿为主者26例,两者兼有20例;研究期间,脱落、失访问2例,剔除3例,完成55例。观察组中男性30例,女性30例,年龄3.5~16岁,平均(8.91±0.88)岁;病程8~28周,平均(14.16±2.39)周;临床表现以血尿为主者15例,蛋白尿为主

者23例,两者兼有22例;研究期间,脱落、失访4例,剔除1例,完成55例。两组患儿以上基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性,本研究获得医院医学伦理委员会审查批准(批号2017XCSY01015-03)。

1.2 诊断标准 ①HSPN西医诊断标准,参照《紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)》^[1]制定。以HSP病程6个月内出现血尿和(或)蛋白尿。血尿在肉眼血尿或1周内3次镜下血尿红细胞(RBC)≥3个/高倍视野(HP);蛋白尿在1周内3次尿常规定性显示尿蛋白阳性;或24h尿蛋白定量>150mg或尿蛋白/肌酐(mg/mg)>0.2;1周内3次尿微量白蛋白高于正常值。在HSP病程6个月,再次出现紫癜复发,若肾脏病理检查为IgA系膜区沉积为主的系膜增生性肾小球肾炎,仍可诊断为HSPN。②肝肾阴虚证诊断标准,参照《中医内科常见病诊疗指南(西医疾病部分)》^[8]制定。腰膝酸软,咽干口渴,手足心热,头晕耳鸣,气短懒言,神疲乏力;舌暗红淡而少津,或舌质紫暗、有瘀斑,脉细沉涩。

1.3 纳入标准 ①符合HSPN西医诊断标准,临床分型为孤立性血尿型或孤立性蛋白尿型或血尿和蛋白尿型;②年龄3~16岁,性别不限;③符合肝肾阴虚证诊断标准;④2个月内未使用过免疫抑制剂治疗者;⑤取得患儿监护人签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①急性肾炎型、肾病综合征型、急进性肾炎型或慢性肾炎型患儿;②薄基底膜肾病、急性肾小球肾炎,IgA肾病、肾病综合征等其它继发性肾损害;③3个月使用过可导致肾损害的药物者;④合并心、肝、肾功能严重不全者,合并出血性疾病者,合并消化系统严重疾病者;⑤对本研究已知药物成分过敏或有使用禁忌者。

1.5 治疗方法 两组参照文献^[1]进行治疗,醋酸泼尼松龙片(哈药集团制药四厂,国药准字H23020185),1.5~2mg·kg⁻¹·d⁻¹,分2次口服,4周后逐渐减量改为隔日口服;注射用环磷酰胺(CTX,江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32020856),8~12mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续2d静脉滴注,停2周,再行下1个疗程,共治疗6个月。对照组口服大补阴丸(杭州胡庆余堂药业有限公司,国药准字Z20030122),1丸/次,2次/d。观察组采用知柏地黄丸加减内服,药物组成有生地黄10~15g,熟地黄10~15g,知母5~10g,黄柏3~5g,山茱萸5~10g,山药10~15g,牡丹皮5~10g,太子参15~30g,黄芪10~20g,茯苓5~10g,三七粉1~3g^(冲服)。随证

加减,尿血者加茅根炭10~20g,小蓟炭5~10g,茜草炭5~10g;蛋白尿者加金樱子、僵蚕、蝉蜕各5~10g;阴虚热重者加地骨皮、女贞子、旱莲草各5~10g;兼湿浊内阻者加陈皮5~10g,薏苡仁10~20g,车前草5~10g。1剂/d,饮片由医院中药房提供,采用煎药机煎煮2次,混合药液至100~200mL,分早晚2次温服。共治疗6个月。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①血尿转归情况,每月检测1次尿常规,记录血尿消失时间和消失率。②蛋白尿转归情况,每月检测1次尿常规,记录血尿消失时间和消失率;24h尿蛋白定量、尿微量白蛋白(mAlb)和尿β₂微球蛋白(β₂-MG),分别于治疗前后各评价1次。

1.6.2 次要疗效指标 ①肝肾阴虚证评分,对腰膝酸软,咽干口渴,手足心热,头晕耳鸣,气短懒言,神疲乏力,小便检查有血尿和(或)蛋白尿等,按无、轻、中、重依次记0,1,2,3分;于治疗前后各评价1次。②对机体免疫功能影响,T淋巴细胞亚群(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺),T淋巴细胞亚群采用流式细胞仪检测;于治疗前后各评价1次。③对血液高凝状态的影响,检测治疗前后血浆纤维蛋白原(FIB),D-二聚体(D-D),纤维蛋白降解产物(FDP),采用免疫透射比浊法检测,试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为20180341,20180627,201812064)。④对免疫炎症因子的影响,检测治疗前后白细胞介素-2(IL-2),IL-4,IL-10和干扰素-γ(IFN-γ)水平,采用酶联免疫吸附法进行测定,试剂盒(深圳晶美生物工程有限公司,批号分别为20181104,201810235,201809462,201812315)。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。①疾病疗效标准,临床控制为临床症状消失,尿沉渣RCB正常,尿蛋白定性(-),24h尿蛋白定量正常。显效为临床症状基本消失,尿常规蛋白及潜血减少2⁺或24h尿蛋白定量及尿沉渣红细胞数较治疗前减少50%以上;有效为临床症状改善,尿常规蛋白及潜血减少1⁺或24h尿蛋白定量及尿沉渣红细胞数较治疗前减少30%以上;无效为临床症状、体征及实验室指标无明显改善甚至加重。②中医证候疗效标准,临床痊愈为主要症状、体征消失,疗效指数≥90%;显效为主要症状、体征明显改善,70%≤疗效指数≤89%;有效为主要症状、体征减轻,30%≤疗效指数≤69%;无效为临床症状、体征无明显

改善,甚或加重,疗效指数<30%。

1.8 统计学分析 数据采用SPSS 20.0进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较 经秩和检验分析两组患儿临床疗效,观察组优于对照组,比较差异有统计学意义($Z=2.078, P<0.05$)。见表1。

表1 两组患儿临床疗效比较

组别	临床控制	显效	有效	无效
对照	30	20	4	1
观察	41	12	2	0

2.2 两组患儿血尿消失时间和蛋白尿消失时间比较 治疗后,观察组患儿血尿消失时间和蛋白尿消失时间均短于对照组($P<0.01$)。见表2。

表2 两组患儿血尿消失时间和蛋白尿消失时间比较($\bar{x} \pm s, n=55$)

组别	血尿消失	蛋白尿消失
对照	3.91±0.32	4.91±0.43
观察	3.54±0.28 ¹⁾	4.15±0.39 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.01$ 。

2.3 两组患儿治疗后3,6个月血尿和蛋白尿消失情况比较 治疗后3个月,观察组患儿血尿消失率和蛋白尿消失率均高于对照组,但组间比较差异无统计学意义;治疗后6个月,观察组患儿血尿消失率高于对照组,比较差异无统计学意义,观察组蛋白尿消失率为90.48%(38/42),对照组为69.77%(30/43),观察组高于对照组,比较差异有统计学意义($\chi^2=5.694, P<0.05$)。见表3。

表3 两组患儿治疗后3,6个月血尿和蛋白尿消失情况比较

组别	治疗后3个月		治疗后6个月	
	血尿消失	蛋白尿消失	血尿消失	蛋白尿消失
对照	12/33*(36.36)	15/43(34.88)	26/33(78.79)	30/43(69.77)
观察	17/36(47.22)	20/42(47.62)	34/36(94.44)	38/42(90.48) ¹⁾

注:*表示观察时点血尿/蛋白尿消失患者与治疗前有血尿/蛋白尿患者;与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

2.4 两组治疗后患儿24 h尿蛋白定量, mAlb和 β_2 -MG水平变化比较 治疗后两组患儿24 h尿蛋白定量, mAlb和 β_2 -MG水平均明显下降($P<0.01$);治疗后观察组患儿24 h尿蛋白定量, mAlb和 β_2 -MG均低于对照组($P<0.01$)。见表4。

表4 两组治疗后患儿24 h尿蛋白定量, mAlb和 β_2 -MG水平变化情况比较($\bar{x} \pm s, n=55$)

Table 4 Comparison of 24 h urinary protein quantity, mAlb and β_2 -MG between two groups after treatment($\bar{x} \pm s, n=55$)

组别	时间	24 h尿蛋白定量/g	mAlb/mg·L ⁻¹	β_2 -MG/mg·L ⁻¹
对照	治疗前	2.08±0.27	86.82±14.13	3.29±0.44
	治疗后	0.92±0.14 ¹⁾	22.36±3.69 ¹⁾	1.72±0.21 ¹⁾
观察	治疗前	2.11±0.25	87.38±12.54	3.25±0.40
	治疗后	0.52±0.10 ^{1,2)}	12.16±2.31 ^{1,2)}	0.69±0.13 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.01$ (表6~7同)。

2.5 两组患儿治疗前后T淋巴细胞亚群变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患儿CD3⁺, CD4⁺水平和CD4⁺/CD8⁺均有升高, CD8⁺降低($P<0.05$);治疗后,观察组患儿CD3⁺, CD4⁺水平和CD4⁺/CD8⁺均高于对照组($P<0.05$), CD8⁺低于对照组($P<0.05$)。见表5。

表5 两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群变化情况比较($\bar{x} \pm s, n=55$)

Table 5 Comparison of T lymphocyte subsets between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=55$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	治疗前	52.33±4.76	36.44±3.86	40.89±4.29	0.93±0.12
	治疗后	56.29±5.82 ¹⁾	39.26±4.07 ¹⁾	34.15±3.77 ¹⁾	1.08±0.16 ¹⁾
观察	治疗前	52.15±4.84	36.35±3.73	41.03±4.16	0.92±0.11
	治疗后	60.79±6.27 ^{1,2)}	42.68±4.22 ^{1,2)}	30.65±3.82 ^{1,2)}	1.36±0.20 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ 。

2.6 两组患儿治疗前后FIB, D-D和FDP水平变化比较 与治疗前相比较,治疗后两组患儿FIB, D-D和FDP水平均有降低($P<0.01$);治疗后,观察组患儿后FIB, D-D和FDP均低于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表6。

2.7 两组患儿治疗前后IL-2, IFN- γ , IL-4和IL-10水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患儿IL-2, IFN- γ 水平均有升高, IL-4, IL-10水平均有降低($P<0.05$);治疗后观察组患儿IL-2, IFN- γ 水平均高于对照组($P<0.05$), IL-4, IL-10水平均低于对照组($P<0.05$), 见表7。

2.8 两组患儿中医证候疗效比较 经秩和检验分

表6 两组患儿治疗前后FIB、D-D和FDP水平变化比较($\bar{x}\pm s$, $n=55$)

Table 6 Comparison of FIB, D-D and FDP changes between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, $n=55$)

组别	时间	FIB/g·L ⁻¹	D-D/mg·L ⁻¹	FDP/mg·L ⁻¹
对照	治疗前	3.07±0.28	1.24±0.16	1.82±0.19
	治疗后	2.29±0.19 ¹⁾	0.81±0.13 ¹⁾	1.19±0.13 ¹⁾
观察	治疗前	3.05±0.27	1.27±0.17	1.84±0.20
	治疗后	1.84±0.16 ^{1,2)}	0.58±0.12 ^{1,2)}	0.79±0.14 ^{1,2)}

表7 两组患儿治疗前后IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-10水平变化情况比较($\bar{x}\pm s$, $n=55$)

Table 7 Comparison of changes of IL-2, IFN- γ , IL-4 and IL-10 between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, $n=55$) ng·L⁻¹

组别	时间	IL-2	IFN- γ	IL-4	IL-10
对照	治疗前	7.86±1.44	4.97±0.96	8.52±0.94	19.36±2.49
	治疗后	11.71±2.02 ¹⁾	6.22±1.47 ¹⁾	7.01±0.68 ¹⁾	13.48±1.77 ¹⁾
观察	治疗前	8.01±1.60	4.82±0.79	8.60±0.91	20.62±2.55
	治疗后	14.16±2.93 ^{1,2)}	8.13±1.93 ^{1,2)}	5.37±0.48 ^{1,2)}	10.37±1.24 ^{1,2)}

析中医证候疗效,观察组优于对照组,比较差异有统计学意义($Z=2.106, P<0.05$)。见表8。

表8 两组患儿中医证候疗效比较

Table 8 Comparison of curative effect of traditional Chinese medicine syndromes between two groups 例

组别	临床痊愈	显效	有效	无效
对照	31	17	6	1
观察	42	9	4	0

3 讨论

GC是治疗儿童HSPN的基础用治疗药物,但大规模、多中心的临床试验提示GC并不能有效预防HSPN的发生,此外,对抗凝剂和抗血小板聚集药物对HSPN的预防效果也存在较大的争议^[1]。GC联合CTX的冲击治疗是指南推荐用于HSPN治疗一线方案^[1],可迅速抑制炎症细胞因子活性及炎症介质释放,达到控制炎症反应,减少免疫复合物生成,减轻肾脏的负荷,但长期冲击治疗效果欠佳,且GC和CTX还具有严重的毒副作用,不利儿童的生长发育^[9]。

邹燕勤教授指出HSPN的病位在肾,无论外感、还是内伤虚损,总由先天肾精亏虚所致,肾虚乃病之根本,病初乃邪热迫血妄行,损及肾络则见蛋白尿、血尿,中后期为热盛伤气阴,气虚摄血无力,肾虚藏精失职均可见蛋白尿、血尿^[5]。国医大师郑新教授也认为HSPN为本虚标实之证,乃风湿热毒虚

致瘀,困遏三焦,使肺脾肾亏虚所致,并指出患者蛋白尿、血尿甚至肾功异常“其根在肾”^[10]。王文静等^[11]对HSPN证候要素的调查显示HSPN主要病位在肾,肝脾的关系密切,病机主要为患者素体本虚,加之热瘀等外邪导致血不循经而溢于脉外。中医认为GC属温阳药物,长期应用从根本上耗损人体肾精,并使痰湿瘀热胶结,水火失调,而HSPN患儿的具有阴常不足、肾常虚的生理特点,HSPN使用激素达半年以上,甚至更年,容易出现肝肾阴虚证^[12]。可见中后期HSPN患者以肝肾不足为本,以湿、热、瘀为标,因此临床治以滋补肝肾之法,兼以化湿散瘀。

知柏地黄丸加减中生地黄清热凉血、生津养阴,熟地黄补血滋阴、益精填髓,山茱萸补肝益肾、收涩固精,山药补脾养胃、生津益肺、补肾涩精,太子参益气、健脾、生津,知母清热泻火、滋阴润燥,牡丹皮清热凉血、活血散瘀,茯苓健脾化湿泻浊,黄柏清热燥湿、泻火解毒,三七粉散瘀通络,黄芪补气升阳、生津养血、行滞消肿。全方标本兼顾,共奏益肾固本,滋阴降火,散瘀通络,清热泄浊之功。

本组资料显示治疗后观察组患儿临床疗效和中医证候疗效优于对照组,患儿血尿消失时间和蛋白尿消失时间均短于对照组,患儿24h尿蛋白定量,mAlb和 β_2 -MG均低于对照组;治疗后6个月,观察组蛋白尿消失率高于对照组,治疗后3个月观察组患儿血尿消失率和蛋白尿消失率均高于对照组,但无统计学差异,这可能是因素样本量小所致,以上结果表明,在GC联合CTX治疗的基础上,给予知柏地黄丸加减内服治疗HSPN肝肾阴虚证患儿可促进蛋白尿和血尿的消失,缩短了病程,临床疗效和中医证候疗效均优于单纯的西医治疗。

HSPN的发病机制与外周血T淋巴细胞亚群失衡密切相关,CD4⁺为辅助性T细胞(Th),CD8⁺为细胞毒性T细胞,二者的T淋巴细胞免疫功能的平衡状态^[2],HSPN患儿外周血CD8⁺明显升高,CD4⁺水平下降,导致了CD4⁺/CD8⁺失衡,使患儿细胞免疫降低,是疾病发生、进展和复发的重要因素^[13]。Th可调节细胞免疫和体液免疫,主要包括Th1和Th2二个亚型,HSPN患者存在Th1/Th2失衡现象,Th1向Th2漂移,出现Th2极化现象,且病理越重,Th2的优势越明显,在HSPN患者肾组织Th1主要介质IFN- γ 表达降低,而Th1主要介质IL-4显著升高,Th1/Th2随着HSPN病理损伤的加重而减小,Th1/Th2与微血管密度变化呈负相关,Th1/Th2失衡参与了HSPN肾

脏微血管损伤^[14-15]。本组资料显示治疗后观察组CD3⁺, CD4⁺水平和CD4⁺/CD8⁺均高于对照组, CD8⁺低于对照组, 观察组Th1细胞因子(IL-2, IFN- γ)水平高于对照组, Th2细胞因子(IL-4, IL-10)水平低于对照组, 提示了知柏地黄丸加减内服可调节HSPN患儿T淋巴细胞亚群的失衡状况, 促进了Th1/Th2平衡, 减轻了炎症反应, 有助于肾损害的恢复。

凝血和纤溶系统也参与了HSPN的发病机制, 小血管炎症, 血管细胞内皮损伤是HSP病理表现之一, 血管内皮损伤使凝血-纤溶系统失衡, 造成高凝状态及纤溶亢进, 又可加重炎症细胞的肾内浸润、增加肾小球毛细血管通透性, 降低肾小球滤过率, 参与了HSPN进展^[2]。FIB有强大诱导红细胞聚集功能, 能促进微血栓形成, 是重要的凝血物质, 导致了局部的微循环障碍; D-D是高凝状态和纤溶亢进的标志物; FDP是纤溶酶降解纤维蛋白和(或)纤维蛋白原的产物, 反映了纤维蛋白的溶解功能^[2, 16]。本组资料显示治疗后观察组患儿后FIB, D-D和FDP均低于对照组, 提示了知柏地黄丸加减内服可调节HSPN患儿的凝血功能, 纠正了高凝状态, 从而有利于肾损害的改善。

综上, 采用知柏地黄丸加减内服治疗HSPN肝肾阴虚证患儿可促进蛋白尿和血尿的消失, 缩短了病程, 并可改善T淋巴细胞亚群, 减轻炎症反应, 纠正高凝状态, 提高了临床疗效。

[参考文献]

[1] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 647-651.

[2] 张腾飞, 邵晓珊. 儿童紫癜性肾炎病因及免疫机制研究进展[J]. 贵州医药, 2019, 43(2): 206-210.

[3] 张爱华, 朱春华. 儿童紫癜性肾炎诊治进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(5): 324-327.

[4] 施蕾, 庞礴, 许琳洁, 等. 中医药治疗儿童过敏性紫癜性肾炎的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34

(2): 708-710.

[5] 张文曦, 邹燕勤. 论过敏性紫癜性肾炎经验[J]. 中医杂志, 2018, 59(18): 1546-1549.

[6] 于秀娟. 知柏地黄丸药理作用与儿童过敏性紫癜治疗中的临床应用[J]. 中国实用医药, 2015, 10(25): 153-154.

[7] 屠晶晶, 郭旭, 王帅, 等. 泼尼松联合知柏地黄丸治疗对肾病综合征肾功能及炎症因子水平的影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(3): 355-357.

[8] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南(西医疾病部分)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 187-189.

[9] 阿迪力江·喀日, 扎依旦·艾力, 罗燕飞, 等. 环磷酰胺联合强的松治疗儿童肾病综合征型紫癜性肾炎的疗效观察[J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(11): 1416-1419, 1423.

[10] 刘洪, 杨敬, 黎颖, 等. 紫癜性肾炎的病因病机及治法探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(11): 1566-1568.

[11] 王文静, 李海洋, 余江维, 等. 紫癜性肾炎证素组合规律文献研究[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(10): 102-104.

[12] 曾思敏, 梁琪, 韦静, 等. 黄贵华从中医学角度论治糖皮质激素不良反应[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(7): 18-20.

[13] LI Y H, SUI, X L, ZHU H, et al. Histopathological and immunological changes during the acute and recovery phase in Henoch - Schönlein purpura rabbit model [J]. Arch Dermatol Res, 2017, 309(1): 21-30.

[14] 黄丹琳, 许自川, 党西强, 等. 儿童紫癜性肾炎肾组织Th1/Th2比值与肾脏微血管损伤的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(4): 273-277.

[15] 张春戩, 常艳宾, 李娜, 等. 养阴止血方对过敏性紫癜性肾炎患者血清Th1/Th2失衡的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 578-579.

[16] 张颖辉, 孙小莉, 冯国仙, 等. 分析肾损伤指标与纤溶指标在儿童过敏性紫癜继发肾损伤中的表达[J]. 哈尔滨医药, 2018, 38(4): 336-337.

[责任编辑 何希荣]