

# 护肾康复汤辅助激素治疗小儿复发性肾病综合征 48 例

黄可丹

(河南省中医院, 郑州 450002)

**[摘要]** **目的:**探讨护肾康复汤辅助激素治疗脾虚湿困型小儿复发性肾病综合征(PNS)的临床疗效及对血清炎症因子和血液高凝状态的影响。**方法:**将96例患儿随机按住院前后顺序分为观察组和对照组各48例。对照组采用激素治疗,观察组加用护肾康复汤辨证治疗。两组疗程均为4个月。检测24h尿蛋白定量、血浆总蛋白(TP),白蛋白(ALB),总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)水平;检测纤维蛋白原(FIB),D-二聚体(D-D),血小板聚集率(MPAR),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),超敏C-反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素-6(IL-6)水平,治疗前后各评价1次;并监测心、肝、肾等安全性指标。**结果:**经Ridit分析,治疗后观察组临床疗效优于对照组( $P < 0.05$ );治疗后观察组24h尿蛋白定量,TC和TG低于对照组( $P < 0.01$ ),TP和ALB水平均高于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组FIB,D-D和MPAR水平均低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组TNF- $\alpha$ ,hs-CRP,IL-6水平均低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**护肾康复汤辅助激素治疗儿童复发性PNS(脾虚湿困型)临床疗效优于单纯西医治疗,其作用机制可能与减轻炎症反应,调节脂代谢,改善血液高凝状态有关。

**[关键词]** 肾病综合征;脾虚湿困型;护肾康复汤;炎症因子;高凝状态

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)12-0170-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2015120170

**Clinical Observation of Hushen Kangfu Decoction for Assistance of Hormone in Treating 48 Children with Recurrent Pediatric Nephrotic Syndrome** HUANG Ke-dan (Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the adjuvant effect of Hushen Kangfu decoction for assistance of hormone in treating recurrent pediatric nephrotic syndrome (PNS) disease of splenasthenic hygrois type, and to investigate its influence on serum inflammatory factors and high blood coagulation state. **Method:** Ninety-six patients were randomly divided into the observation group (48 cases) and the control group (48 cases) via a digital method. Patients in the control group received hormone therapy, and patients in the observation group added Hushen Kangfu decoction. All patients in both two groups received 4 months of treatment. Levels of 24 h urine protein, total protein (TP), albumin (ALB), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), platelet aggregation rate (MPAR), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin 6 (IL-6) were detected before and after therapy. Besides, safety indicators of heart, liver and kidney were monitored. **Result:** The clinical curative effect in the observation group was superior to that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, levels of 24 h urine protein, TG and TC in the observation group were lower ( $P < 0.01$ ), while standards of TP and ALB were higher ( $P < 0.01$ ) than those in the control group. Standard of FIB, D-D and MPAR in the observation group were inferior to those in the control group after therapy ( $P < 0.01$ ). Besides, levels of TNF- $\alpha$ , hs-CRP and IL-6 in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The clinical curative effect of hormone assisted with Hushen Kangfu decoction was superior to using Western therapy alone in treating recurrent PNS children. Its mechanism may be related to reducing inflammation, regulating lipid metabolism, enhancing blood high condensation state.

**[Key words]** nephrotic syndrome; splenasthenic hygrois type; Hushen Kangfu decoction; inflammatory factor; hypercoagulative state

**[收稿日期]** 20150105(101)

**[第一作者]** 黄可丹, 硕士, 主治医师, 从事中医药治疗肾脏疾病研究, Tel:13503718325, E-mail:13503718325@126.com

原发性肾病综合征(primary nephritic syndrome, PNS)是一组常见的免疫介导性疾病,包括大量蛋白尿、低(白)蛋白血症、高脂血症及不同程度的水肿为特征的一组临床综合征。PNS是小儿常见的肾脏疾病之一,因本病住院的人数有逐年增加的趋势。肾上腺糖皮质激素(简称激素)是治疗PNS首选药物,新发现患者经激素治疗后90%的患者病情得以缓解,但超过80%患者复发,儿童较成人更易出现复发,且约有60%患者经常复发或激素依赖或激素抵抗,给治疗带来巨大的困境;同时长期反复大量使用激素,带来一系列的糖皮质激素副作用也困扰着临床<sup>[1-2]</sup>。若应用(或加用)免疫抑制剂带来相应的毒副作用,更不利于处于生长发育期的儿童。

中医药在治疗PNS方面的研究做了诸多实验和临床研究,取得了一定成效,中西医结合治疗PNS,无论是针对单纯型还是肾炎型,无论是激素敏感还是难治性肾病,无论是非频发还是频发者,均有显著疗效,特别是避免或减轻激素的不良反应、保护肾上腺皮质功能、延长缓解期、减少或避免复发的优势是其他疗法不可取代的<sup>[3-4]</sup>。护肾康复汤是我科治疗儿童PNS的经验方,本研究观察了护肾康复汤辅助激素对复发性PNS的疗效及作用机制。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 共选择2012年6月—2014年1月在河南省中医院儿科住院患儿96例作为观察对象,随机按住院前后顺序分为对照组和观察组各48例。对照组中男27例,女21例,年龄5~15岁,平均(10.1±4.2)岁;单纯型肾病26例,肾炎型肾病22例;病程6个月~3.5年,平均(1.2±1.3)年;观察组中男25例,女23例,年龄4.5~16岁,平均(9.6±4.7)岁;单纯型肾病28例,肾炎型肾病20例;病程6个月~4.2年,平均(1.4±1.5)年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参照中华医学会儿科分会肾脏病学组2001年PNS诊断标准<sup>[5]</sup>,①大量蛋白尿;②低蛋白血症;③高脂血症;④不同程度的水肿。其中以①和②为主。

**1.2.2 中医诊断标准** 脾虚湿困型诊断标准参照《中医儿科学》<sup>[6]</sup>。

**1.3 纳入标准** ①符合PNS西医诊断标准者;②脾虚湿困型辨证者;③年龄4~16岁;④有PNS史并经激素或其他药物治疗,病情缓解者,本次复发;⑤取得患儿及家长知情同意。

**1.4 排除标准** ①各种原因引起的继发性肾病综合征;②遗传性肾病综合征患儿;③过敏体质者及对本研究所用药物过敏的患儿;④合并有心、脑、消化、肝及造血系统等严重原发性疾病和精神病患儿。

**1.5 治疗方法** 一般处理措施,水肿或高血压的患儿短期低盐饮食,给予优质蛋白饮食,1.5~2.0 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>及必要的对症支持处理。

对照组服用醋酸泼尼松片(北京紫竹药业有限公司,国药准字H11020374),1.5~2.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,最大剂量不超过60 mg·d<sup>-1</sup>,分2~3次口服。4周内尿蛋白转阴,则自转阴后至少巩固2周后开始减量;每2~4周减少醋酸尼松片2.5~5.0 mg,直到停药。若治疗8周无效或部分效应者可考虑加用免疫抑制剂。观察组在对照组治疗的基础上加用护肾康复汤,药物组成:太子参10~20 g,黄芪10~20 g,白术5~10 g,泽泻5~10 g,猪苓5~10 g,车前草5~10 g,茵陈5~10 g,金樱子5~10 g,芡实5~10 g,益母草5~10 g,地龙5~10 g,赤小豆5~10 g,肉桂1~3 g。湿浊化热者去肉桂加知母、黄柏、川牛膝各5~10 g;脾肾阳虚者加补骨脂5~10 g,砂仁3 g<sup>(后下)</sup>;阴虚火旺者加女贞子、旱莲草各5~10 g。1剂/d,常规水煎煮,分早晚2次,取药液200 mL,分2~3次口服。两组疗程均为4个月。

**1.6 观察指标** ①24 h尿蛋白定量血清总蛋白(TP),白蛋白(ALB),总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)水平进行治疗前后各评价1次。②血凝指标包括血纤维蛋白原(FIB),D-二聚体(D-D)和血小板聚集率(MPAR),治疗前后各评价1次。③促炎症因子、肿瘤坏死因子-α(TNF-α),超敏C-反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素-6(IL-6),采用酶联免疫吸附实验法检测,试剂盒由深圳晶美生物科技公司提供。治疗前后各评价1次。④监测心、肝、肾等安全性指标情况。

**1.7 疗效判断标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。完全缓解:多次测定蛋白尿阴性,尿蛋白定量≤0.2 g/24 h,ALB正常或接近正常(血清白蛋白≥35 g·L<sup>-1</sup>),肾功能正常、肾病综合征表现完全消除。显著缓解:多次测定尿蛋白定量<1 g/24 h,ALB显著改善,肾功能正常或接近正常。部分缓解:多次测定尿蛋白有所减轻,尿蛋白定量<3 g/24 h,ALB有改善,肾功能好转。无效:尿蛋白及ALB与治疗比较无大改变,肾病综合征临床表现未消除,肾功能无好转。

**1.8 统计学处理** 采用SPSS 17.0统计分析软件,

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 经 Ridit 分析,观察组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量,TP,ALB,TC 和 TG 变化情况比较** 与治疗前比较,治疗后两组 24 h 尿蛋白定量,TC 和 TG 均比治疗前降低,与对照组比较,观察组下降更为显著 ( $P < 0.01$ );治疗后

表 2 两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量,TP,ALB,TC 和 TG 变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

Table 2 Comparison of 24 h urine protein, TP, ALB, TC and TG changes in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	时间	24 h 尿蛋白定量/g	TP/g·L <sup>-1</sup>	ALB/g·L <sup>-1</sup>	TC/mmol·L <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	6.72 ± 1.83	45.8 ± 5.9	26.1 ± 4.7	6.05 ± 0.75	2.81 ± 0.53
	治疗后	2.64 ± 0.67 <sup>1)</sup>	61.5 ± 7.5 <sup>1)</sup>	38.5 ± 5.8 <sup>1)</sup>	5.26 ± 0.62 <sup>1)</sup>	2.14 ± 0.46 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	6.63 ± 1.79	44.7 ± 6.1	27.3 ± 5.2	6.10 ± 0.71	2.91 ± 0.50
	治疗后	1.45 ± 0.61 <sup>1,2)</sup>	67.4 ± 7.7 <sup>1,2)</sup>	44.2 ± 7.2 <sup>1,2)</sup>	4.67 ± 0.58 <sup>1,2)</sup>	1.65 ± 0.44 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 3~4 同)。

**2.3 两组治疗前后 FIB,D-D 和 MPAR 变化情况比较** 与治疗前比较,治疗后两组 FIB,D-D 和 MPAR 水平均比治疗前下降 ( $P < 0.01$ ),治疗后观察组 FIB,D-D 和 MPAR 水平均低于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 两组治疗前后 FIB,D-D 和 MPAR 变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

Table 3 Comparison of FIB, D-D and MPAR changes in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	时间	D-D/mg·L <sup>-1</sup>	FIB/g·L <sup>-1</sup>	MPAR/%
对照	治疗前	0.91 ± 0.28	3.75 ± 0.83	76.41 ± 8.25
	治疗后	0.67 ± 0.20 <sup>1)</sup>	2.96 ± 0.73 <sup>1)</sup>	66.34 ± 7.83 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	0.88 ± 0.26	3.96 ± 0.97	75.29 ± 9.16
	治疗后	0.41 ± 0.13 <sup>1,2)</sup>	2.14 ± 0.68 <sup>1,2)</sup>	55.82 ± 8.07 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组治疗前后血清 TNF- $\alpha$ , hs-CRP, IL-6 水平比较** 治疗后两组 TNF- $\alpha$ , hs-CRP, IL-6 水平均较治疗前下降,治疗后观察组 TNF- $\alpha$ , hs-CRP, IL-6 水平均低于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 4。

## 3 讨论

PNS 的病因目前尚不清楚,可能与遗传、过敏性体质、感染、药物、系统性疾病和代谢性疾病等有关,其发病机制尚未完全明了,免疫功能紊乱有可能占主导地位,还与基因突变与蛋白变异、表达异常、基因多态性、炎症介质等密切相关。细胞因子诱导、促

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical curative effects in two groups cases

组别	完全缓解	显著缓解	部分缓解	无效
对照	21	15	7	5
观察	29	14	5	0

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

两组 TP 和 ALB 水平均比治疗前升高,治疗后观察组 TP 和 ALB 水平均高于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 4 两组治疗前后血清 TNF- $\alpha$ , hs-CRP, IL-6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

Table 4 Comparison of serum TNF- $\alpha$ , hs-CRP, IL-6 levels in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	时间	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	hs-CRP/mg·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	271.3 ± 38.1	7.2 ± 2.1	45.7 ± 8.2
	治疗后	106.7 ± 24.5 <sup>1)</sup>	5.6 ± 1.9 <sup>1)</sup>	26.2 ± 6.5 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	286.2 ± 41.4	7.8 ± 2.3	44.6 ± 8.4
	治疗后	70.9 ± 21.5 <sup>1,2)</sup>	3.6 ± 1.6 <sup>1,2)</sup>	20.3 ± 5.5 <sup>1,2)</sup>

进肾小球系膜细胞(MCs)增殖,细胞外基质(ECM)沉积,肾小球硬化。不同程度 MCs 增殖是小儿 PNS 各种病理类型的典型表现,其异常增殖可导致肾小球滤过率下降,引起或加重肾小球损伤,促使肾小球纤维化,系膜基质聚集等,成为肾小球硬化机制的关键<sup>[7-8]</sup>。MCs 病变使肾小球基底膜通透性发生改变,使得肾小球滤过膜对血浆白蛋白通透性增加,对大分子量蛋白选择性滤过屏障作用下降,因此临床出现蛋白尿,低蛋白血症,水肿等表现。

PNS 属于中医“水肿”、“尿浊”等病证范畴。乃因小儿体质稚阴稚阳,肺脾常不足,肺失宣肃,脾失健运,则水湿内停所致,日久则气机受阻,血瘀于内,经络淤阻,湿瘀胶着,则缠绵难愈<sup>[9]</sup>。儿童 PNS 的肾脏病理改变为微小病变型,虽然对激素敏感,但容易复发。感染、激素治疗不规范、持续的高凝状态、

特异性体质及精神饮食等因素均是导致复发的原因<sup>[4]</sup>。中医认为肺卫不固、治节失司是复发之外因,脾虚失运、湿浊中阻是复发之内因,阳气亏损、肾失封藏是复发之根本,本虚标实,病情缠绵难愈导致复发,治疗上宜标本兼施<sup>[10]</sup>。

护肾康复汤中以太子参、黄芪大补肺脾之气,以健脾益肺固其表,白术健脾益气、燥湿利水,泽泻、猪苓利水渗湿,茵陈、车前草清除湿热,赤小豆利水消肿、解毒,金樱子、芡实固肾涩精,益母草、地龙化瘀通络、利水消肿,肉桂补火助阳以化湿浊。全方标本兼顾,共奏健脾益气,化湿利水,解毒通络之功。本研究结果显示护肾康复汤能降低(脾虚湿困型)儿童PNS患者尿蛋白,升高总蛋白和白蛋白,临床疗效优于单纯西医治疗。

细胞免疫、炎症介质在PNS发病机制中起重要作用,诸多的促炎症因子除直接作用于靶细胞外,也可诱发其他炎症介质而加重肾脏损害<sup>[11]</sup>。TNF- $\alpha$ 可诱导肾小球细胞、中性粒细胞和巨噬细胞释放白细胞介素、前列腺素及白细胞黏附分子等,促进白细胞和单核细胞对肾小球血管内皮细胞和肾小球基底膜上皮细胞的黏附,释放毒性产物,促进凝血,诱导肾小球损伤<sup>[12]</sup>。研究显示其他如hs-CRP, NF- $\kappa$ B, IL-6, 尿单核细胞趋化蛋白-1等炎症细胞因子在PNS患者明显升高<sup>[11]</sup>。本研究显示护肾康复汤能降低儿童PNS患者TNF- $\alpha$ , hs-CRP, IL-6水平,减轻炎症因子对肾的损伤,从而对肾功能有一定的保护作用。

近年来PNS患者的高凝状态也受到重视,患者血容量减少,血液浓缩,血液黏稠度高,利尿剂应用可加重血液浓缩;肾小球免疫损伤可增加凝血活性;激素的应用加强血液高凝,等等。高凝状态导致血栓形成的倾向性增大,肾内有广泛的纤维蛋白沉着和微循环内凝血,微血栓形成,使原有的肾脏病变加重和发展<sup>[13]</sup>。本组资料显示护肾康复汤能调节患者脂代谢、改善血液高凝状态,从而有利于肾功能的改善。

综上,护肾康复汤辅助激素治疗脾虚湿困证儿

童复发性PNS临床疗效优于单纯西医治疗,其作用机制可能与减轻炎症反应,调节脂代谢,改善血液高凝状态有关。

#### [参考文献]

- [1] 易著文. 实用小儿肾脏病手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:326-327.
- [2] 王玲,洪红,林华,等. 近十年中西医结合治疗小儿肾病综合征的理论及实践研究概况[J]. 赣南医学院学报,2013,33(6):965-968.
- [3] 徐艳秋,李玉波,包志魁,等. 中医药在原发性肾病综合征激素治疗中的地位和作用[J]. 中医药学报,2007,35(3):24-25.
- [4] 龚丽佳,郑健. 小儿原发性肾病综合征的中医药研治进展[J]. 中医儿科杂志,2011,7(3):56-58.
- [5] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志,2001,39(12):746-749.
- [6] 汪受传. 中医儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:956-958.
- [7] Andrea Cove-Smith Bruce M. Hendry. The regulation of Mesangial Cell Proliferation[J]. Nephron Exp Nephrol, 2008,108(4):74-79.
- [8] 钟丹,毛炜,杨霓芝,等. 中药复方通脉口服液对IL-1 $\beta$ 诱导肾小球系膜细胞ERK通路活化的影响[J]. 辽宁中医杂志,2007,34(8):1053-1056.
- [9] 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.
- [10] 丁婷. 小儿肾病综合征复发的中医病因病机探讨[J]. 中医儿科杂志,2010,6(5):16-17.
- [11] 李小会,谢桂权. 原发性肾病综合征湿热证与促炎症因子的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(6):1096-1098.
- [12] 韩丹,姜红. 肾病综合征大鼠肾组织中肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的变化及霉酚酸酯对其影响[J]. 中国医科大学学报,2010,39(10):841-844.
- [13] 胡石炜. 肾病综合征凝血机制研究近况[J]. 重庆医学,2012,41(20):2102-2104.

[责任编辑 何希荣]