

# 自拟中药方治疗小儿紫癜性肾炎的临床疗效 及免疫调节机制相关性研究

张建\*, 杨濛, 翟文生, 张霞

(河南中医学院第一附属医院儿科, 郑州 450000)

**[摘要]** **目的:**观察自拟中药方治疗小儿紫癜性肾炎的临床疗效及与免疫调节机制的相关性。**方法:**将 60 例小儿紫癜性肾炎患者随机分为对照组和治疗组各 30 例。对照组单纯口服雷公藤多甙片治疗, 治疗组在对照组的基础上同时给予自拟中药方配合治疗, 两组疗程均为 3 个月。观察比较两组患儿治疗前、后逆转尿蛋白、逆转尿红细胞、整体疗效以及安全性; 取血检测患儿治疗前、后血清白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、白介素-18(IL-18)和肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )水平的变化。**结果:**自拟中药方治疗小儿紫癜性肾炎 3 个月, 在逆转尿蛋白、逆转尿红细胞、整体疗效、安全性等方面均优于单纯应用雷公藤多甙片, 呈现显著性差异( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 且治疗组治疗后血清 IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  水平下降程度均优于对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 血清 IL-10 水平升高程度优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**自拟中药方治疗小儿紫癜性肾炎临床疗效肯定, 安全无明显毒副作用, 优于单纯雷公藤多甙片治疗, 值得临床推广应用; 其临床疗效与中药调节机体免疫、改善机体内环境密切相关。

**[关键词]** 自拟中药方; 小儿紫癜性肾炎; 临床疗效; 免疫调节机制

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)22-0309-04

**[doi]** 10.11653/syjf2013220309

## Clinical Curative Effect on Henoch-Schonlein Purpura Nephritis (HSPN) of Homemade Prescription and Correlation Research on Immune-regulating Mechanism

ZHANG Jian\*, YANG Meng, ZHAI Wen-sheng, ZHANG Xia

(First Affiliated Hospital of Henan College Traditional Chinese Medicine,  
Department of Pediatrics, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical effect of homemade prescription on henoch-schonlein purpura nephritis (HSPN) and the correlation with immune-regulating mechanism. **Method:** The 60 cases HSPN were randomly grouped to control group and treatment group, each group for 30 cases. The control groups were only used tripterygium wilfordii glycosides tablet, and the treatment groups were cured together with homemade prescription, and the two groups treatment was 3 months. After 3 months treatment continuously, to observe and compare the urinary protein reversed, the urinary red blood cell reversed, the overall clinical effect and safety before and after treatment; and the level of interlenkin-6 (IL-6), IL-10, IL-18 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in serum before and after treatment were detected. **Result:** After 3 months' treatment continuously, the treatment group was better than the control group (only used tripterygium wilfordii glycosides tablet) on the urine protein reversed, the urinary red blood cell reversed, the overall clinical effect, safety, and so on, and there was significant difference ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); and the treatment group was better than the control group on the drop degree of IL-6, IL-18 and TNF- $\alpha$  level in serum, as well as the elevated degree of IL-10 level. **Conclusion:**

**[收稿日期]** 20130401(023)

**[基金项目]** 河南省高层次人才项目(20120412)

**[通讯作者]** \* 张建, 主治医师, 硕士, 从事小儿肾脏病及内分泌专业研究, E-mail: doctorzhangjian@126.com

The clinical effect of homemade prescription on HSPN was positive, and there was no obvious side effects, and it was better than the control group, and it was worthy popularized and applied in pediatric clinic. Its clinical curative effect was closely correlated with the regulating body's immunity and improve body's internal environment.

**[Key words]** homemade prescription; henocho-schonlein purpura nephritis (HSPN); clinical efficacy; immune-regulating mechanism

小儿紫癜性肾炎(henoch-schonlein purpura nephritis, HSPN)是过敏性紫癜所致的肾损害,为儿科最常见的继发性肾小球疾病之一。HSPN按照临床表现可以表现为7种类型<sup>[1]</sup>,临床以伴发血尿和(或)蛋白尿最为多见<sup>[2]</sup>。目前对于HSPN尚没有特效的治疗方法,临床多采用激素及免疫抑制剂治疗,而大量临床研究发现糖皮质激素对缓解胃肠道、关节症状疗效肯定,但对肾脏受累无效;免疫抑制剂虽有一定疗效,但毒副反应大。目前有关HSPN的免疫学发病机制认为,除了免疫异常(细胞免疫),同时还有细胞因子与炎症介质等参与,并在其病理生理和发病机制中起到重要作用,其中目前研究证实细胞因子中最有影响的是白介素6(IL-6)、白介素10(IL-10)、白介素18(IL-18)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )。它们具有高度的生物活性,参与肾小球疾病的不同病理过程,使肾小球病变不断加重,如系膜细胞肥大,增殖及细胞合成代谢加强等。从而造成肾小球的损害,功能性肾单位的减少,最终导致肾小球硬化<sup>[3]</sup>。雷公藤多甙片在临床上治疗效果较好,但因其具有肝脏损害、粒细胞减少、性腺影响等副作用,限制了其临床应用。笔者在多年治疗HSPN的经验基础上,依据中医辨证施治和中药组方配伍规律,采用自拟中药方联合雷公藤多甙片治疗小儿HSPN患者,取得满意疗效,降低了雷公藤多甙片的毒副作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择河南中医学院第一附属医院2005年7月-2008年12月收治的小儿紫癜性肾炎患者60例,所有病例的诊断均符合中华医学会儿科学会肾脏病学组2001年制定的诊断标准<sup>[1]</sup>。随机分为对照组和治疗组,各30例。其中治疗组男15例,女15例;年龄2岁~14岁,平均8.1岁;单纯血尿15例,单纯蛋白尿10例,血尿合并蛋白尿5例;其中15例进行了肾穿刺活检,2例为病理I级,11例为病理II级,2例为病理III级。对照组男16例,女14例;年龄3岁~14岁,平均8.0岁;单纯血尿15例,单纯蛋白尿12例,血尿合并蛋白尿3例;其中14例进行了肾穿刺活检,2例为病理I级,10例为病理II级,2例为病

理III级。两组性别、年龄、临床分型、病理分型资料统计学处理无显著性差异,具有可比性。

**1.2 治疗方法** 对照组给予雷公藤多甙片(江苏泰州美通药业有限公司,批号32021007),每天用量 $1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重,分3次餐后口服,儿童最大剂量不超过 $90\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,治疗1个月后改为 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重,服用2个月,总疗程3个月。如治疗中出现并发症或白细胞下降或肝酶升高,则将雷公藤多甙片减量或暂停,感染控制、白细胞计数、肝酶恢复正常后再继续服用。治疗组在对照组基础上加服自拟中药方进行治疗。中药每日1剂,分2次煎服,连用3个月。自拟中药方组成:生地黄15g,牡丹皮15g,玄参10g,黄芩10g,连翘10g,三七粉3g,当归10g,丹参15g,白花蛇舌草15g,小蓟15g,白茅根15g,茜草15g,积雪草15g,甘草6g。中药每日1剂,分2次煎服,连用3个月。

**1.3 临床疗效判定标准** 临床疗效评价标准参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>及临床经验制定。尿常规检查若出现明显变化应1周内连续检查3次综合分析判断。

**1.3.1 尿蛋白疗效判定标准** 临床控制:尿常规检查蛋白转阴,24h尿蛋白定量正常;显效:尿常规检查蛋白减少2个“+”,或24h尿蛋白定量减少 $>50\%$ ;有效:尿常规检查蛋白减少1个“+”,或24h尿蛋白定量减少 $30\% \sim 50\%$ ;无效:24h尿蛋白定量减少 $<30\%$ 或增加。

**1.3.2 尿红细胞疗效判定标准** 临床控制:尿常规红细胞计数 $\leq 5$ 个/HP;显效:尿常规红细胞计数减少 $>50\%$ ;有效:尿常规红细胞计数减少 $30\% \sim 50\%$ ;无效:尿红细胞计数减少 $<30\%$ 或增多。

**1.3.3 整体疗效判定标准** 临床控制:尿蛋白转阴,24h尿蛋白定量正常,尿红细胞计数 $\leq 5$ 个/HP;显效:尿蛋白转阴,24h尿蛋白定量正常或减少 $>50\%$ ,尿红细胞计数减少 $\geq 50\%$ ;有效:24h尿蛋白定量减少 $30\% \sim 50\%$ ,尿红细胞计数检查减少 $30\% \sim 50\%$ ;无效:临床表现与实验室检查改善均未达到有效标准或加重。

**1.4 观察指标** 分别于治疗前、后取血,检测患者

血清 IL-6, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$  水平(严格按照试剂盒说明书进行操作)。

**1.5 安全性观察** 治疗前后分别测定血常规、肝功能、肾功能、心电图、肝肾 B 超。记录用药依从性及出现的所有不良事件。

**1.6 统计学方法** 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,用  $t$  检验;计数资料组间用  $\chi^2$  检验。采用 SPSS 15.0 统计软件进行数据处理,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床分型和病理分级比较** 资料显示两组在临床分型及病理分级上无显著性差异,见表 1,2。

表 1 两组临床分型 例

组别	例数	单纯血尿型	单纯蛋白尿型	血尿合并蛋白尿型
治疗	30	15	10	5
对照	30	15	12	3

表 2 两组病理分级 例

组别	例数	I	II	III	IV	V	VI
治疗	15	2	11	2	0	0	0
对照	14	2	10	2	0	0	0

**2.2 两组逆转尿蛋白疗效比较** 治疗组治疗 3 个月后尿蛋白疗效优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.3 两组逆转尿红细胞疗效比较** 治疗组治疗 3

表 6 两组患者治疗前后血清 IL-6, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$  水平变化比较( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

ng·L<sup>-1</sup>

组别	时间	IL-6	IL-10	IL-18	TNF- $\alpha$
治疗	治疗前	32.37 $\pm$ 3.78	58.28 $\pm$ 19.32	62.35 $\pm$ 19.79	4.32 $\pm$ 1.38
	治疗后	19.25 $\pm$ 2.71 <sup>2,3)</sup>	76.53 $\pm$ 23.21 <sup>2,3)</sup>	38.78 $\pm$ 7.58 <sup>2,3)</sup>	2.68 $\pm$ 0.87 <sup>2,3)</sup>
对照	治疗前	32.35 $\pm$ 3.75	58.30 $\pm$ 19.37	62.37 $\pm$ 22.18	4.27 $\pm$ 1.25
	治疗后	25.68 $\pm$ 3.12 <sup>1)</sup>	68.23 $\pm$ 18.32 <sup>1)</sup>	47.32 $\pm$ 9.76 <sup>1)</sup>	3.13 $\pm$ 1.02 <sup>1)</sup>

注:两组治疗前后自身比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.6 两组患者血清 IL-18 和 TNF- $\alpha$  水平比较** 两组患者治疗前、后血清 IL-18 和 TNF- $\alpha$  水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 6。

**2.7 安全性考察** 治疗前对照组 30 例白细胞、肝肾功能均正常,治疗后 1 个月出现肝功能异常 3 例,白细胞减少 2 例,予雷公藤多甙减量至 0.5 ~ 0.6 mg·kg<sup>-1</sup>,并加用葡醛内酯保肝、维生素 D6 升白细胞治疗 2 周后,白细胞、肝功能恢复正常,治疗后 2 个月、3 个月均未再发现异常;治疗组全部患儿未见红细胞、血小板、肾功能异常。

个月后逆转尿红细胞疗效优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 两组逆转尿蛋白疗效比较( $n = 30$ )

组别	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
治疗	14	10	6	0	100.0 <sup>1)</sup>
对照	8	12	7	3	90.0

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ (表 4,5 同)。

表 4 两组逆转尿红细胞疗效比较( $n = 30$ )

组别	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
治疗	12	11	7	0	100.0 <sup>1)</sup>
对照	8	12	8	2	93.33

**2.4 两组整体疗效比较** 治疗组治疗 3 个月后整体疗效优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组整体临床疗效比较( $n = 30$ )

组别	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
治疗	13	10	7	0	100.0 <sup>1)</sup>
对照	8	12	7	3	93.33

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.5 两组患者血清 IL-6 和 IL-10 水平比较** 两组患者治疗前、后血清 IL-6 和 IL-10 水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 6。

## 3 讨论

紫癜性肾炎(HSPN)是儿科临床最常见的继发性肾炎之一,是决定过敏性紫癜患儿预后的关键指标之一,如果处理不当,可能发展成为肾衰竭,甚至为终末期肾病,从而影响患儿一生的生活质量。在临床工作中,只要过敏性紫癜患儿出现了水肿、少尿、血尿或高血压等肾炎表现;尿液检查异常(包括血尿、蛋白尿、尿微量蛋白或 B2 微球蛋白升高、Addis 计数异常等),或者有肾脏损害的其他依据(B 超或者 CT 扫描发现肾脏肿大等异常),即可诊断为 HSPN。目前有关 HSPN 的免疫学发病机制认为除

了免疫异常(细胞免疫),同时还有细胞因子与炎症介质等参与。HSPN 的临床表现多种多样,但以单纯血尿最为常见,其次为单纯蛋白尿,以及血尿合并蛋白尿。然而,血尿和蛋白尿的治疗对于儿科临床医生来说,却是非常棘手的问题。虽然国内外报道治疗 HSPN 血尿和蛋白尿的方法多种多样<sup>[5-6]</sup>,但到目前为止,仍然没有特别有效的治疗措施。

笔者既往研究证实,雷公藤多甙片通过对肾小球系膜细胞 IL-6 及内皮素(ET)分泌的影响,从而达到抑制肾小球系膜细胞增殖的作用<sup>[7]</sup>。雷公藤多甙可通过其免疫抑制作用控制肾间质的炎症细胞反应,抑制肾小管的抗原呈递功能,从而抑制肾小管间质纤维化过程。目前,对于临床分型为孤立性血尿或蛋白尿、血尿和蛋白尿、急性肾炎型,病理分型为 I, II, III 级者,临床上普遍采用雷公藤多甙片治疗。雷公藤多甙片虽有一定的疗效,但其具有肝脏损害、粒细胞减少、性腺影响等副作用。

IL-6 和 TNF- $\alpha$  是由激活的单核-巨噬细胞分泌的可以诱导凋亡的炎性细胞因子,同时具有多种生物学效应,是免疫和炎性反应中的关键介质<sup>[8]</sup>。IL-10 是一种主要由 Th2 细胞产生的具有多向性生物活性的强免疫抑制因子,具有很强的抗炎及免疫抑制活性。它与炎症疾病、自身免疫性疾病以及移植等多种疾病密切相关。IL-18 是一种具有多种生物学功能的细胞因子,能促进外周血单个核细胞产生干扰素 C (IFN-C), IL-2、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等细胞因子,增强天然杀伤细胞(NK 细胞)的细胞毒作用。IL-18 在抗感染抗肿瘤等方面有着潜在的应用前景,并与自身免疫性疾病的发病密切相关<sup>[9]</sup>。

本研究自拟中药方中生地黄、玄参清热凉血,养阴生津;小蓟、牡丹皮凉血散瘀止血;当归、茜草、三七粉具有化瘀止血而兼养血,主治吐血、衄血、崩漏下血等;白茅根性寒,凉血止血;丹参活血化瘀;连翘、积雪草清热解毒;白花蛇舌草、黄芩清热祛湿;甘草调和诸药。全方共奏清热凉血、化瘀止血作用。现代药理研究证实,生地黄滋阴补肾调节体液和细胞免疫功能,增加机体抗氧化能力,有利于对细胞结构的恢复,还能明显缩短凝血时间,且有激活纤溶系统作用,既能止血又能抗凝;茜草对凝血 3 个阶段(凝血活酶生成,凝血酶生成,纤维蛋白形成)均有促进作用,而且其凝血作用可能与其抗肝素效能有关;白茅根有促凝血作用和利尿作用;甘草是一味十分理想的免疫抑制剂,有抗变态反应的作用,能够延

长移植组织的存活时间,对体液免疫及细胞免疫均有一定的抑制作用等。连翘、积雪草等清热解毒药有抗菌、抗病毒作用,可通过激发非特异性免疫功能,抑制过度的炎症反应,清除抗原抑制抗体,抑制活性免疫细胞产生及过敏介质的释放等作用<sup>[10]</sup>。研究结果发现,自拟中药方治疗小儿紫癜性肾炎 3 个月,在逆转尿蛋白、逆转尿红细胞、整体疗效、安全性等方面均优于单纯应用雷公藤多甙片,呈现显著性差异( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );且治疗组治疗后血清 IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  水平下降程度均优于对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),血清 IL-10 水平升高程度优于对照组( $P < 0.05$ )。研究结果表明,自拟中药方治疗小儿紫癜性肾炎临床疗效肯定,安全无明显毒副作用,优于单纯雷公藤多甙片治疗;其临床疗效与中药调节机体免疫、改善机体内环境密切相关。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会儿科学会肾脏病学组. 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.
- [2] 刘立纲,周太光,卢昌碧. 小儿紫癜性肾炎 180 例临床分析[J]. 华西医学, 2009, 24(2):351.
- [3] 胡国华,党西强,王井和,等. 肾病合剂配合激素对小儿复发性肾病的临床疗效及血、尿 IL-6 和 TNF-A 影响的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(10):892.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:233.
- [5] 王晋新. 银翘散加减治疗儿童轻型过敏性紫癜性肾炎 39 例疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(5):448.
- [6] 陈春宝,王敏,卢伟. 环磷酰胺冲击联合泼尼松治疗儿童紫癜性肾炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(11):1101.
- [7] 丁樱,张红敏. 雷公藤多甙片对肾小球系膜细胞细胞因子生成的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2002, 18(2):139.
- [8] Mann D L. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failure heart[J]. Heart Fail, 2001, 6:71.
- [9] 金彩云,胡国华,郑碧忠,等. 狼疮性肾炎血清 IL-18 及雷公藤多甙对其影响的研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(9):1075.
- [10] 冠华胜,林建方. 中医免疫学[M]. 武汉:湖北科技出版社, 1990:135.

[责任编辑 邹晓翠]