

加味犀角地黄汤辨治儿童紫癜性肾炎血热夹瘀证的临床观察

覃玉芳, 李贵平*

(西南医科大学附属中医院, 四川 泸州 646000)

[摘要] **目的:**观察加味犀角地黄汤辨治儿童紫癜性肾炎血热夹瘀证的临床疗效及对炎症因子和凝血功能的影响。**方法:**将122例患者采用随机数字表法分为对照组60例和观察组62例。对照组口服醋酸泼尼松龙片, 1.5~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 4周后改为隔日口服, 经4周后再逐渐减量;口服双嘧达莫片, 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹;口服复方芦丁片, 1片/次, 3次/d。观察组在对照组治疗的基础上采用加味犀角地黄汤辨证内服, 1剂/d。两组均连续治疗12周。进行治疗前后血热夹瘀证评分;检测治疗前后尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG), 24 h尿蛋白定量(24 h UmAlb), 尿微量蛋白(mAlb), 胱抑素C(CysC), 血小板计数(PLT), 血浆凝血酶原时间(PT), 活化部分凝血酶原时间(APTT), 白细胞介素-2(IL-2), IL-4, IL-10, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 血管性假性血友病因子(vWF), 血小板活化因子(PAF), 血栓调节蛋白(TM), 血浆纤维蛋白原(FIB), 尿红细胞(RBC)和尿蛋白(PRO)情况。**结果:**观察组临床疗效总有效率为95.16%, 高于对照组的81.54% ($\chi^2 = 5.466, P < 0.05$);观察组中医证候总有效率为96.77%, 高于对照组的75% ($\chi^2 = 12.052, P < 0.01$);治疗后观察组患儿 β_2 -MG, 24 h UmAlb, mAlb, CysC水平均明显低于对照组($P < 0.01$);治疗后两组患者PT均较治疗前延长($P < 0.05$), 观察组延长更为显著($P < 0.05$);治疗后观察组FIB水平低于对照组($P < 0.05$);观察组患儿血清IL-4, IL-10和TNF- α 水平均低于对照组, IL-2水平高于对照组($P < 0.01$);观察组患儿vWF, PAF和TM水平均低于对照组($P < 0.01$)。 **结论:**在常规激素治疗的基础上, 服用加味犀角地黄汤辨治HSPN血热夹瘀证患儿, 可起到护肾功能, 减轻蛋白尿、血尿, 有明显的临床疗效, 并具有抗炎、改善凝血功能的作用。

[关键词] 紫癜性肾炎; 血热夹瘀证; 犀角地黄汤; 抗炎; 凝血功能; 肾功能

[中图分类号] R289;R24;R272;R69;R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)02-0144-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190231

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181031.0726.008.html>

[网络出版时间] 2018-11-02 11:18

Clinical Effect of Jiawei Xijiao Dihuang Tang on Henoch-Schonlein Purpura Nephritis of Children with Blood Heat and Stasis Syndrome

QIN Yu-fang, LI Gui-ping*

(Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of Jiawei Xijiao Dihuang Tang on Henoch-schonlein purpura nephritis of children with blood heat and stasis syndrome and the inflammatory factors and coagulation function. **Method:** One hundred and twenty-two patients were divided into control group (60 cases) and observation group (62 cases) by random number table. Patients in control group got prednisolone acetate tablets every day, 1.5-2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, after 4 weeks, of the treatment, and the 4 weeks dosage decreased progressively. Patients in control group also got dipyridamole tablets, 3-5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, and compound rutin tablets, 1 tablet/day, 3 times/days. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were also given Jiawei Xijiao Dihuang Tang, 1 dose/day. And one course of treatment was 12 weeks. Before and after treatment, blood heat and stasis syndrome were graded. And levels of urinary β_2 microglobulin (β_2 -MG), 24-hour urine protein

[收稿日期] 20180619(124)

[基金项目] 四川省教育厅面上项目(16ZZ149)

[第一作者] 覃玉芳, 副主任中医师, 从事中西医结合儿科临床工作, E-mail:103525099@qq.com

[通信作者] *李贵平, 主任医师, 从事中西医结合儿科临床工作, E-mail:15328343317@163.com

quantitative (24 h UmAlb), microalbuminuria (mAlb), cystatin C (CysC), platelet count (PLT), plasma prothrombin time (PLT), plasma prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), interleukins-2 (IL-2), IL-4, IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α), von willebrand factor (vWF), platelet activating factor (PAF), thrombomodulin (TM), plasma fibrinogen (FIB), urine RBC and urine protein (PRO) were detected. **Result:** The total clinical effect in observation group was 95.16%, which was higher than 81.54% in control group ($\chi^2 = 5.466, P < 0.05$). And the total symptoms of traditional Chinese medicine (TCM) was 96.77%, which was higher than 75% in control groups ($\chi^2 = 12.052, P < 0.01$). After treatment, levels of β_2 -MG, 24 h UmAlb, mAlb and CysC were higher than those in control groups ($P < 0.01$). And PT in both groups prolonged, particularly in observation group ($P < 0.05$). Level of FIB in observation group was lower than that in control groups ($P < 0.05$). And levels of IL-4, IL-10, TNF- α and vWF, PAF and TM were lower than those in control groups, but level of IL-2 was higher than that in control groups ($P < 0.01$). **Conclusion:** In addition to the hormone therapy, Jiawei Xijiao Dihuang Tang can protect renal function, relieve symptoms of proteinuria and hematuria, with the effects of resisting inflammation and alleviating coagulation function.

[**Key words**] hench-schonlein purpura nephritis; blood heat and stasis syndrome; Xijiao Dihuang Tang; anti-inflammation; coagulation function; renal function

紫癜性肾炎 (henoch-schonlein purpura nephritis, HSPN) 是儿科常见的继发性肾小球疾病之一, 过敏性紫癜 (HSP) 病程 6 个月内, 出现血尿和 (或) 蛋白尿, 主要是因免疫球蛋白 (Ig) A 免疫复合物沉积在肾脏组织而导致的肾脏损害^[1-2]。HSPN 发病率呈逐年上升趋势, 虽然是一种自限性疾病, 但病情常迁延不愈, 部分患者随着病情进展, 出现肾功能减退或终末期肾病^[3]。HSPN 包括免疫反应、炎症机制、凝血系统和基因易感性等多个方面, 现代医学主要采取糖皮质激素和免疫抑制剂治疗^[1-2], 临床有一定疗效, 但副作用大, 对患儿造成严重的不良影响。HSP 的长期预后取决于肾损害的严重程度, 因此采取积极、副作用少的措施减轻肾损害是临床治疗 HSPN 的重点。

中医学者根据 HSPN 表现将其归为“斑疹”“肌衄”“尿血”“葡萄疫”等范畴进行研究, 多认为小儿素体禀赋不足, 邪毒内伏血分, 风、湿、热、瘀等毒邪伤及肾络。“瘀”是固有病机, 贯穿本病的整个过程, 使本病缠绵难愈。病久不愈, 耗伤气血, 形成本虚标实之证^[4]。犀角地黄汤源于《备急千金要方》, 具有清热解毒、凉血开窍之功。用于热入血分、热伤血络所致的斑色紫黑、吐血、衄血、便血、尿血、舌红绛、脉数等症。现代研究具有解热、抗炎、抗过敏及抗变态反应、改善微循环及增强免疫、抗血管内皮细胞黏附分子表达等多种作用, 临床用于 HSP, HSPN 等治疗, 有较好效果^[5]。近来的研究显示 HSPN 患者存在一系列炎症因子的异常表达, 与疾病的发生、发展密切相关, 其水平的变化可在一定程度上反映

疾病的严重程度^[6]。HSPN 患者因免疫复合物沉积使肾小球内皮细胞受损, 引起多种炎症因子刺激导致多种血小板膜糖蛋白、血管性假血友病因子释放增加, 使血小板的聚集功能增强, 使其血液呈高凝状态甚至形成微血栓, 降低了肾小球滤过率^[2]。可见炎症、凝血系统的异常是 HSPN 发生、发展的重要原因。本研究笔者以加味犀角地黄汤进行辨治 HSPN 血热夹瘀证患儿, 并从抗炎和改善凝血功能方面探究其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 2 月至 2018 年 2 月西南医科大学附属中医院儿科 134 例, 符合要求的 HSPN 患儿作为观察对象。采用随机数字表法分为对照组 68 例, 男 38 例, 女 30 例; 年龄 4 ~ 15 岁, 平均 (8.73 ± 5.64) 岁; 病程 1 ~ 12 周, 平均 (6.25 ± 3.78) 周; 临床分型^[1] 孤立性血尿型 17 例, 孤立性蛋白尿 14 例, 血尿和蛋白尿 13 例, 肾病综合征型 10 例, 急性肾炎型 7 例, 急进性肾炎型和慢性肾炎型 7 例。观察组 66 例, 男 37 例, 女 29 例; 年龄 3 ~ 16 岁, 平均 (8.49 ± 5.78) 岁, 病程 1 ~ 12 周, 平均 (6.76 ± 4.05) 周。临床分型孤立性血尿型 15 例, 孤立性蛋白尿 16 例, 血尿和蛋白尿 15 例, 肾病综合征型 8 例, 急性肾炎型 7 例, 急进性肾炎型和慢性肾炎型 5 例。两组患儿年龄, 性别, 病程和临床分型等资料比较无显著性差异, 具有可比性。对照组脱落、失访 6 例、因误纳剔除 2 例, 完成 60 例; 观察组脱落、失访 2 例、因误纳剔除 2 例, 完成 62 例。

1.2 诊断标准 ① HSPN 诊断标准参照《紫癜性肾

炎诊治循证指南(2016)》^[1]制定。有 HSP 病史,且病程 6 个月内出现血尿或(和)蛋白尿;血尿肉眼血尿或 1 周内 3 次镜下血尿,红细胞 > 3 个/高倍视野(HP);蛋白尿 1 周内 3 次尿常规定性检查示尿蛋白阳性或 24 h 尿蛋白定量 > 150 mg 或尿蛋白/肌酐($\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$) > 0.2; 1 周内 3 次尿微量白蛋白高于正常值。②血热夹瘀证参照《中医儿科常见病诊疗指南》^[7]制定。发病急骤,皮肤瘀点瘀斑密布,此起彼伏,色深紫红,甚则融合成片;可伴有心烦、口干欲饮、鼻衄、齿衄、便血、便秘、小便短赤;舌红绛或有芒刺,舌下脉络迂曲,苔薄黄或黄厚,脉数有力。

1.3 纳入标准 ①符合 HSPN 诊断且符合血热夹瘀证;②年龄 3 ~ 16 岁,男女不限;③HSPN 病程 ≤ 12 周;④患儿其代理人同意本方案治疗,并取得代理人签署的知情同意书

1.4 排除标准 ①特发性血小板减少性紫癜,单纯皮肤型紫癜,遗传性出血性毛细血管扩张症者。②其他原因导致肾损害者,如急性肾炎, IgA 肾病、系统性红斑狼疮、肾病综合征等。③有心、肝、肾功能异常或患有血液系统疾病者。④对本研究已知所用药物过敏者。⑤合并呼吸系统疾病、循环系统疾病、神经系统疾病严重疾病者。⑥同期采用其他疗法,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组口服醋酸泼尼松龙片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字 H31020771) 1.5 ~ 2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 4 周后改为隔日口服,经 4 周后再逐渐减量;口服双嘧达莫片(成都第一制药有限公司,国药准字 H51021630), 3 ~ 5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;口服复方芦丁片(北京益民药业有限公司,国药准字 H11020845), 1 片/次, 3 次/d。观察组西药治疗同对照组,并服用加味犀角地黄汤,药物组成水牛角 20 ~ 30 g, 生地黄 15 ~ 20 g, 赤芍 5 ~ 10 g, 牡丹皮 5 ~ 10 g, 丹参 5 ~ 10 g, 炒栀子 5 ~ 10 g, 紫草 5 ~ 10 g, 白茅根 10 ~ 15 g, 侧柏炭 5 ~ 10 g。随证加减,血热伤阴者见舌红少津、紫癜暗红、低热、手中心热等证,去水牛角,加旱莲草、女贞子、玄参各 5 ~ 10 g;若进一步出现少气懒言,神疲乏力,则再加入西洋参 5 ~ 10 g, 太子参 10 ~ 15 g;若有风热表证者,见发热、咳嗽、咽痛等症加金银花、连翘各 10 g;蛋白尿者加芡实、玉米须各 5 ~ 10 g;血尿者加茜草炭 5 ~ 10 g, 大蓟、小蓟炭各 5 ~ 10 g。中药处方均由本文的 2 名研究者完成。1 剂/d, 由医院统一煎煮成 300 mL 药液,真空包装,分早晚 2 次温服。两组疗程均为连续治疗 12 周。

1.6 观察指标 ①血热夹瘀证参照《中药新药临床研究指导原则》制定,按程度分为轻、中、重度,分别记 1, 2, 3 分,无记 0 分;治疗前各评价 1 次。②肾功能指标检测,尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG), 24 h 尿蛋白定量(24 h UmAlb), 尿常规检查尿 RBC 和尿蛋白(PRO), 尿微量蛋白(mAlb), 胱抑素 C(CysC), 采用全自动生化分析仪检测;治疗前后各评价 1 次。③凝血功能检查,血小板计数(PLT), 血浆凝血酶原时间(PT), 活化部分凝血酶原时间(APTT)和血浆纤维蛋白原(FIB), 采用全自动生化分析仪检测;治疗前后各评价 1 次。④炎症指标检测,包括白细胞介素-2(IL-2), IL-4, IL-10 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α);晨起空腹采集肘静脉血 4 mL, 置于 EDTANA2 抗凝试管,以 3 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 后,分离血清,以 -80 °C 冰箱保存,待测,均采用酶联免疫附法(ELISA)检测,试剂盒(南京建成生物科技公司,批号分别为 20171208, 20171243, 20180206, 20171125);治疗前后各检测 1 次。⑤血管性假性血友病因子(vWF), 血小板活化因子(PAF)和血栓调节蛋白(TM)检测,标本采集与处理同④,采用 ELISA 双抗体夹心法检测,试剂盒(上海源叶生物科技公司,批号分别为 20171105A, 20171071, 20180142);治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》标准制定。①治疗后疾病疗效为临床治愈,临床症状消失,尿沉渣 RBC 数正常;尿蛋白定性(-)或 24 h UmAlb 正常;显效为临床症状基本消失;尿沉渣 RBC 减少 ≥ 3 个/HP 或 2 个“+”,尿蛋白定性减少 2 个“+”或 24 h UmAlb 减少 $\geq 40\%$;有效为症状明显改善,尿蛋白定性减少 1 个“+”,或 24 h UmAlb 减少 < 40%;尿沉渣 RBC 计数减少 < 3 个/HP 或 1 个“+”,或尿沉渣 RBC 计数检查减少 < 40%;无效为临床表现与实验室检查改善均未达到有效标准或加重者。②中医证候疗效为治疗后临床症状消失或基本消失,证候积分降低 $\geq 95\%$;显效为临床症状明显改善,证候积分降低 $\geq 70\%$;有效为临床症状均有好转,证候积分降低 $\geq 30\%$;无效为临床症状均无明显好转,甚或加重,证候积分降低 < 30%。

1.8 统计学处理 数据资料采用 SPSS 21.0 统计软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布采用 *t* 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效总有效率为 95.16%, 高于对照组总有效率的 81.54% ($\chi^2 = 5.466, P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effect in two groups

组别	例数	临床治愈 /例(%)	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效 率/%
对照	60	19(31.67)	18(30.00)	12(20.00)	11(18.33)	81.67
观察	62	25(40.32)	27(43.55)	7(11.29)	3(4.84)	95.16 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者中医证候疗效比较 观察组中医证候总有效率为 96.77%, 高于对照组总有效率 75%, 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.052,$

$P < 0.01$), 见表 2。

表 2 两组患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of effect on symptoms of traditional Chinese medicine

组别	例数	临床控制 /例(%)	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效 率/%
对照	60	16(26.67)	19(31.67)	10(16.67)	15(25.00)	75.00
观察	62	24(38.71)	26(41.94)	10(16.13)	2(3.23)	96.77 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后 β_2 -MG, 24 h UmAlb, mAlb 和 CysC 变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 β_2 -MG, 24 h UmAlb, mAlb 和 CysC 水平均明显下降 ($P < 0.01$); 治疗后观察组 β_2 -MG, 24 h UmAlb, mAlb 和 CysC 水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 β_2 -MG, 24 h UmAlb, mAlb 和 CysC 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of changes of levels of β_2 -MG, 24 h UmAlb, mAlb and CysC in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	β_2 -MG / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	24 h UmAlb / $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	mAlb / $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	CysC / $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	60	治疗前	132.17 \pm 36.48	3.28 \pm 0.74	85.73 \pm 19.57	1.12 \pm 0.31
		治疗后	85.75 \pm 25.27 ¹⁾	0.89 \pm 0.33 ¹⁾	29.22 \pm 8.14 ¹⁾	0.45 \pm 0.15 ¹⁾
观察	62	治疗前	129.46 \pm 41.35	3.19 \pm 0.83	26.31 \pm 4.83	1.16 \pm 0.28
		治疗后	63.27 \pm 18.72 ^{1,2)}	0.58 \pm 0.18 ^{1,2)}	15.19 \pm 5.27 ^{1,2)}	0.27 \pm 0.11 ^{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 5, 6 同)。

2.4 两组患者治疗前后 PLT, PT, APTT 和 FIB 变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 PLT 均有下降 ($P < 0.05$), 治疗后组间比较差异无统计学意义; 两组患者治疗前后 APTT 变化无统计学差

异; 治疗后两组 PT 均较治疗前延长 ($P < 0.05$), 观察组延长更为显著 ($P < 0.05$); 治疗后两组患者 FIB 水平均有下降 ($P < 0.05$), 治疗后观察组 FIB 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 PLT, PT, APTT 和 FIB 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of changes of levels of PLT, PT, APTT and FIB in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PLT/ $\times 10^9$ 个/ L^{-1}	PT/s	APTT/s	FIB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	60	治疗前	303.57 \pm 76.24	11.68 \pm 1.24	31.18 \pm 7.36	3.81 \pm 0.74
		治疗后	235.26 \pm 68.41 ¹⁾	12.12 \pm 1.13 ¹⁾	32.42 \pm 8.05	2.63 \pm 0.59 ¹⁾
观察	62	治疗前	296.18 \pm 81.06	11.53 \pm 1.27	30.49 \pm 7.85	3.76 \pm 0.69
		治疗后	227.63 \pm 66.14 ¹⁾	12.81 \pm 1.06 ^{1,2)}	33.54 \pm 8.42	2.25 \pm 0.41 ^{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⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者治疗前后血清 IL-2, IL-4, IL-10 和 TNF- α 变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后, 两组患者血清 IL-4, IL-10 和 TNF- α 水平均有下降, IL-2 水平升高 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组血清 IL-4, IL-10 和 TNF- α 水平均明显低于对照组, IL-2 水平高于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P <$

0.01), 见表 5。

2.6 两组患者治疗前后 vWF, PAF 和 TM 变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 vWF, PAF 和 TM 水平均明显下降 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者 vWF, PAF 和 TM 水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 6。

表 5 两组患者治疗前后血清 IL-2, IL-4, IL-10 和 TNF- α 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-2	IL-4	IL-10	TNF- α
对照	60	治疗前	15.27 \pm 3.81	31.53 \pm 6.48	29.46 \pm 5.17	34.71 \pm 5.64
		治疗后	20.45 \pm 4.19 ¹⁾	23.85 \pm 4.69 ¹⁾	24.02 \pm 4.39 ¹⁾	21.66 \pm 3.29 ¹⁾
观察	62	治疗前	15.38 \pm 4.13	32.27 \pm 6.08	28.74 \pm 4.93	35.38 \pm 5.79
		治疗后	24.76 \pm 5.38 ^{1,2)}	18.47 \pm 4.25 ^{1,2)}	17.14 \pm 4.18 ^{1,2)}	18.05 \pm 3.11 ^{1,2)}

表 6 两组患者治疗前后 vWF, PAF 和 TM 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	vWF/%	PAF/ng·L ⁻¹	TM/ μ g·L ⁻¹
对照	60	治疗前	145.61 \pm 28.91	266.73 \pm 34.82	20.16 \pm 4.65
		治疗后	104.74 \pm 21.46 ¹⁾	237.25 \pm 27.17 ¹⁾	11.32 \pm 2.54 ¹⁾
观察	62	治疗前	147.02 \pm 30.73	272.49 \pm 36.67	19.84 \pm 4.50
		治疗后	86.96 \pm 15.54 ^{1,2)}	198.38 \pm 24.91 ^{1,2)}	8.74 \pm 1.83 ^{1,2)}

3 讨论

约 90% 的 HSP 发生于 10 岁以下儿童, 30% ~ 50% 患儿可能累及肾脏变成 HSPN, 后者主要表现为血尿、蛋白尿, 有的出现高血压, 肾小球滤过率下降, 且病情容易反复^[8]。目前临床仍无针对 HSPN 统一治疗方案, 循证指南推荐激素 + 免疫抑制剂。激素在 HSPN 占有重要地位, 是最基本治疗措施, 但长期使用激素可导致肾上腺皮质萎缩, 破坏机体免疫功能, 存在诸多副反应; 近 5 年的 Meta 分析和大规模多中心随机对照研究均提示激素不能有效预防过敏性紫癜肾损害的发生^[1]; 加用环磷酰胺等免疫抑制剂, 在控制蛋白尿、肾病综合征等方面较单独使用激素更具显著性, 但用药过程中可能出现脱发、骨髓和性腺抑制等不良反应, 要严格控制其剂量^[9]。雷公藤多苷同时具有免疫抑制和抗炎作用, 能减少蛋白尿和降低激素用量, 联合激素治疗 HSPN 也降尿蛋白、降低复发率和升高血清蛋白方面优于单用激素治疗^[10], 但雷公藤多苷具有血液、肝肾及生殖系统等不良反应, 在儿童中的应用应格外谨慎^[9]。其他辅助治疗措施如抗凝剂和 (或) 抗血小板聚集药在 HSPN 使用获益仍然争议^[11]。

研究显示中医整体调理, 内外施治, 采用临床分期、辨证分型、经方加减治疗 HSPN 具有痊愈率较高, 经济安全的优势, 在一定程度上避免单一使用免疫抑制剂和激素等副作用, 可弥补西医治疗本病的不足, 远期疗效更佳^[4]。中医认为激素相当于助阳药物, 其使用的不同剂量、不同阶段出现阴虚阳亢、气阴两虚、阴阳两虚等, 采用中药配合激素, 针对 HSPN 不同阶段的病机特点, 辨病与辨证结合, 可起到减少激素副作用, 提高临床治愈, 改善预后的作用^[11]。

国医大师郑新教授认为 HSPN 病机基本特征为本虚标实, 肺脾肾亏虚为本, 风、湿、热、毒、虚致瘀为标^[12]。国医大师周仲瑛教授认为 HSPN 发病之初标实为主, 外感六淫化火, 或邪毒内侵, 波及营血, 灼营耗液, 血稠不畅或热伤血络, 血溢脉外, 留滞成瘀, 两因相加, 终致血热与瘀血相搏结, 形成瘀热。瘀热相搏, 胶结为患, 致使病情复杂多变。因此治以凉血化瘀, 并推荐犀角地黄汤作为凉血散血代表方^[13]。郑新教授认为以瘀血为变, 瘀伤肾络, 邪热循经下注膀胱, 导致血尿; 瘀阻肾络, 肾之气化、封藏失司、精微外泄则见蛋白尿; “血不利则为水”, 瘀血阻于肾, 肾失主水之职, 浊阴不能正常外泄蓄于体内导致水肿^[12]。调查显示 HSPN 病初病机以“火盛”为要, 以实证为主, 或风热伤络, 或血热妄行; 病变中后期病情迁延, 耗气伤阴, 以肾脏损伤为突出, 出现阴虚火旺或气阴两虚之症^[14]。

加味犀角地黄汤中水牛角清热凉血、解毒, 生地、黄芩清热凉血、养阴生津, 白茅根凉血止血、清热利尿, 丹参、赤芍、牡丹皮凉血活血散瘀, 炒栀子清热利湿、凉血止血, 侧柏炭凉血止血, 紫草清热凉血, 活血解毒, 透疹消斑。全方共奏凉血止血, 活血散瘀, 清热养阴之功。HSPN 疗程长, 病机也处理动态变化之中, 血热伤阴入早莲草、女贞子清热养阴, 玄参清热凉血, 滋阴降火; 出现耗气表现入西洋参补气养阴、清热生津, 太子参补气生津; 兼风热表证入金银花、连翘宣散风热、解毒; 蛋白尿入芡实补脾益肾固精, 玉米须泄热通淋; 血尿加茜草炭、大蓟炭、小蓟炭凉血止血、破血行瘀。

mAlb 主要反映肾小球功能, 肾小球滤过屏障受损时, mAlb 的重吸收减少, mAlb 就会升高。 β_2 -MG

反映肾小管受损情况,近端肾小管上皮细胞受损时尿中 β_2 -MG 升高。mAlb 和 β_2 -MG 可用来判断儿童早期肾损害^[15]。CysC 能反映肾小球滤过率的早期变化,反映肾小球滤过能力,肾小球滤过率轻微降低时,其水平即升高。CysC 和 24 h UmAlb 与 HSPN 患儿肾脏损伤严重程度密切相关可作为肾脏损伤程度的判断指标^[16]。本研究显示治疗后观察组疾病疗效和中医证候疗效均好于对照组,观察组 β_2 -MG, 24 h UmAlb, mAlb 和 CysC 水平均明显低于对照组,提示了在激素常规治疗的基础上,给予 HSPN 患儿加味犀角地黄汤可进一步的保护肾功能,减轻蛋白尿、血尿和中医临床证候。

如前所述炎症因子与 HSPN 病情密切相关,研究显示 HSPN 患儿血清 IL-4, IL-10 和 TNF- α 水平均高于对照组, IL-2 水平低于对照组, IL-10 为免疫抑制因子与 IgA 呈正相关; IL-4 是重要致炎因子,与 IgE 呈正相关,是 HSPN 的发病和加重的关键因子;促炎因子 TNF- α 水平与尿红细胞计数呈正相关^[17]。本研究显示治疗后观察组 β_2 -MG, 24 h UmAlb, mAlb, CysC 水平均明显低于对照组,提示了加味犀角地黄汤调节炎症因子异常表达,减轻炎症因子导致的肾损伤,有利于 HSPN 患儿疾病的康复。

TM 是一种跨膜糖蛋白,血管内皮细胞受损后引起 TM 的异常表达并释放入血。因此 TM 被认为是内皮细胞损伤的一种标志物^[18]。vWF 也是血管内皮细胞受损的标志物,二者在 HSPN 患儿表达均明显升高^[19]。PAF 是最有效的血小板激活剂,促使血小板活化,导致血液凝集;还能促进免疫复合物在肾内沉积、诱导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 的发病过程^[20]。本研究显示观察组 FIB, vWF, PAF 和 TM 水平均低于对照组, PT 较对照组延长,提示了加味犀角地黄汤改善患儿的凝血情况、降低机体高凝状态,从而有利于疾病的康复。

综上,在常规激素治疗的基础上,采用加味犀角地黄汤进行辨治 HSPN 血热夹瘀证患儿,可起到保护肾功能,减轻蛋白尿、血尿,临床疗效显著,并具有抗炎、改善凝血功能的作用。

[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): 647-653.
[2] 吴秀丽, 彭英, 岳新爱, 等. 过敏性紫癜性肾炎发病机制的研究进展[J]. 华西医学, 2014, 29(6):

1167-1170.

[3] 王新良, 戎赞华. 紫癜性肾炎的诊断与治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2011, 26(17):1381-1384.
[4] 秦艳巧, 袁斌. 儿童过敏性紫癜性肾炎中医药治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016(5):139-142.
[5] 张保国, 程铁峰, 刘庆芳. 犀角地黄汤药效研究及临床新用[J]. 中成药, 2009, 31(12):1919-1921.
[6] 闫红娟, 路欣. 儿童紫癜性肾炎外周血炎症因子水平与病情严重程度相关性的临床研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(4):1038-1039.
[7] 中华中医药学会发布. 中医儿科常见病诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:175-178.
[8] 翁维维, 赵颖玲, 翁志媛, 等. 吗替麦考酚酯联合激素治疗重症紫癜性肾炎的效果[J]. 广东医学, 2018, 39(8):1232-1235.
[9] 孙智才, 杨华彬. 免疫抑制剂治疗儿童紫癜性肾炎的进展[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(3): 350-353.
[10] 周添标, 覃远汉, 苏丽娜, 等. 雷公藤总苷和糖皮质激素治疗紫癜性肾炎的 Meta 分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2010, 25(17):1308-1312.
[11] 刘春莹. 紫癜性肾炎中西医结合临证体会[J]. 陕西中医药大学学报, 2017, 40(5):26-27.
[12] 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.
[13] 季建敏, 史锁芳, 董筠. 周仲瑛"瘀热血溢学说"论治过敏性紫癜[J]. 中国中医急症, 2009, 18(9): 1463-1464.
[14] 李辉, 袁斌, 夏正坤, 等. 儿童紫癜性肾炎 196 例中医证候分型与肾脏病理分级相关性研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2011, 3(5):463-464.
[15] 朱丽丹, 钱茜茜, 温怀凯. 尿系列微量蛋白测定在儿童肾脏损伤中的意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(5):1233-1234.
[16] 李锦芬, 李晓忠. 血清胱抑素 C 纤维蛋白原及 24 h 尿蛋白定量对紫癜性肾炎儿童肾损伤程度的评估效果[J]. 安徽医学, 2018, 39(2):186-189.
[17] 丁艳, 刘玲, 董宗祈. 过敏性紫癜肾炎患儿血清细胞因子水平变化及意义[J]. 临床儿科杂志, 2005, 23(9):643-645.
[18] 李宸宇, 孙晓红, 王丽, 等. 血栓调节蛋白的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(4): 445-449.
[19] 蔡晋, 徐美玉. 紫癜性肾炎患者血浆 TM, vWF 和 IL-8 水平的变化[J]. 江苏医药, 2012, 38(14): 1646-1648.
[20] 刘静, 鲁阳, 陆彪. 血小板活化因子及其乙酰水解酶与儿童紫癜性肾炎的关系[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(6):714-717.

[责任编辑 何希荣]