

知柏地黄丸合五苓散加减辅助治疗儿童难治性肾病综合征的临床疗效

黄佳, 王峥*

(四川大学华西第二医院 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

[摘要] 目的:探讨知柏地黄丸合五苓散加减辅助治疗难治性肾病综合征(RNS)患儿肝肾阴虚证的临床疗效及对免疫炎症反应的调节作用。方法:将108例RNS患儿按照随机数字表法分为观察组和对照组各54例。两组均给予醋酸泼尼松片联合他克莫司胶囊的基础治疗。对照组口服六味地黄口服液,5~10 mL/次,2次/d;观察组内服知柏地黄丸合五苓散加减,1剂/d。两组患儿均连续治疗6个月。比较治疗前后24 h尿蛋白定量(24 h-UTP),血清白蛋白(ALB),血肌酐(Scr),尿素氮(BUN),总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白(LDL),高密度脂蛋白(HDL),肝肾阴虚证评分、纤维蛋白原(FIB),D-二聚体(D-D),凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT);检测治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-6, IL-10和IL-17,CD4⁺和CD8⁺,辅助性T细胞17(Th17),调节性T细胞(Treg),并计算CD4⁺/CD8⁺和Th17/Treg。结果:观察组患儿24 h-UTP水低于对照组,ALB水平高于对照组($P<0.01$);观察组患儿TC, TG, LDL均低于对照组($P<0.01$),HDL高于对照组($P<0.01$);观察组患儿FIB和D-D均低于对照组($P<0.01$),观察组患儿TNF- α , IL-10, IL-6和IL-17均低于对照组($P<0.01$);观察组患儿CD4⁺, Treg和CD4⁺/CD8⁺均高于对照组($P<0.05$),CD8⁺, Th17和Th17/Treg均低于对照组($P<0.05$);观察组综合疗效高于对照组($Z=2.02, P<0.05$),观察组中医证候疗效高于对照组($Z=2.10, P<0.05$)。结论:在激素联合他克莫司治疗的基础上,知柏地黄丸合五苓散加减辅助治疗RNS肝肾阴虚证患儿可减轻尿蛋白,改善脂代谢紊乱和高凝状态,并能调节免疫炎症反应,综合疗效和中医证候疗效。

[关键词] 难治性肾病综合征; 儿童; 肝肾阴虚证; 知柏地黄丸; 五苓散; 免疫功能; 炎症因子

[中图分类号] R289;R256;R256.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)10-0070-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210134

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201104.1719.003.html>

[网络出版日期] 2020-11-5 16:39

Clinical Efficacy on Addition and Subtraction Therapy of Zhibai Dihuangwan Combined with Wulingsan on Children with Refractory Nephrotic Syndrome

HUANG Jia, WANG Zheng*

(West China Second Hospital, Sichuan University,

Key Laboratory of Maternal and Child Related Diseases and Birth Defects, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the clinical effect of addition and subtraction therapy of Zhibai Dihuangwan combined with Wulingsan in the treatment of refractory nephrotic syndrome (RNS) with Yin deficiency of liver and kidney and its regulatory effect on immune inflammatory response. **Method:** In this study, 108 children were randomly divided into observation group (54 cases) and control group (54 cases). Patients in two groups were treated with prednisone acetate tablets combined with tacrolimus capsules. Patients in control group took Liuwei Dihuang oral liquid, 5-10 mL/time, twice a day. Patients in control group were prescribed the addition and subtraction therapy of Zhibai Dihuangwan combined with

[收稿日期] 20201009(015)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81370807)

[第一作者] 黄佳, 硕士, 医师, 从事儿童肾病的临床诊疗工作, E-mail: 13281105689@163.com

[通信作者] *王峥, 博士, 主任医师, 从事儿童肾病的临床诊疗工作, E-mail: wangzhenghuaxifuer@163.com

Wulingsan, 1 dose/day. The course of treatment for both groups was 6 months. The 24 h urine total protein (24 h-UTP), serum albumin (ALB), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), liver and kidney Yin deficiency syndrome score, fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) were compared before and after treatment. Also, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6(IL-6), IL-10, IL-17, CD4⁺ and CD8⁺, helper T lymphocytes17 (Th17), regulatory T cell (Treg) were detected before and after treatment, and CD4⁺/CD8⁺ and Th17/Treg were also calculated. **Result:** The levels of 24 h-UTP, TC, TG, LDL, FIB, D-D, TNF- α , IL-10, IL-6 and IL-17 in observation group were all lower than those in control group ($P<0.01$), and the levels of CD8⁺, Th17 and Th17/Treg were also lower than those in control group ($P<0.05$). While the levels of HDL, ALB, CD4⁺, Treg and CD4⁺/CD8⁺ in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$). The comprehensive efficacy in observation group was better than that in control group ($Z=2.02$, $P<0.05$), and the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome efficacy of observation group was better than that of control group ($Z=2.10$, $P<0.05$). **Conclusion:** Based on the treatment of hormone combined with Tacrolimus, Zhibai Dihuangwan combined with Wulingsan can reduce urinary protein, improve lipid metabolism disorder and hypercoagulability, and regulate immune inflammatory reaction in patients with RNS and Yin deficiency of liver and kidney, with remarkable comprehensive effect and TCM syndrome effect.

[Key words] refractory nephrotic syndrome; children; Yin deficiency of liver and kidney; Zhibai Dihuangwan; Wulingsan; immune function; inflammatory factors

肾病综合征(NS)是儿童常见的肾小球疾病,也是临床常见的慢性肾脏病(CKD),占CKD比例的16.4%~70.0%,激素是最主要治疗措施,70%~90%的患儿对激素初治敏感,但约50%会出现激素抵抗(SRNS),激素依赖(SDNS)和频繁复发(FRNS),成为难治性肾病综合征(RNS),部分患儿最终进展至终末期肾病,严重影响生命健康、生活质量,造成家庭和社会巨大的经济负担^[1-2]。现代医学通常加用免疫抑制剂治疗RNS,但需要充分结合患儿的临床症状、并发症、肾脏病理改变、药物治疗不良反应、药物毒副作用、患儿个体差异及经济境况,临床治疗颇为棘手^[3]。

中医将本病归为水肿、尿浊等范畴,国医大师郑新总结RNS病机特点为本虚标实,虚在于肺肾两虚、阴阳失和,实以湿浊、风湿、肺热、瘀血多见^[4]。中医学者认为激素属“纯阳”之品,能助阳壮火,但会耗伤阴液,出现肝肾阴虚、阴虚火旺之证,日久耗气伤阴,形成气阴两虚之证,并认为激素、免疫抑制剂使肾上腺皮质功能异常致脏腑损伤、阴阳失和,寒热虚实不循常道、变化多端,导致正虚难复、邪实难却,因而变得难治^[4-5]。中医辅助治疗能减轻蛋白尿、保护肾功能,与激素及免疫抑制起协同效应^[6]。知柏地黄丸载于张景岳《景岳全书》,是滋阴降火的经方,实验研究显示本方用于大剂量激素治疗的模

型大鼠,具有缓解蛋白尿、调节血脂代谢、改善肾脏病理改变,并可减轻激素性骨损伤,起到增效减毒作用^[7]。临床观察显示知柏地黄丸联合泼尼松能有效提高肝肾阴虚型NS患儿临床疗效、改善肾功能及降低炎症反应^[8]。五苓散载于张仲景《伤寒杂病论》,能利水祛湿、温阳化气,对水液代谢有双相调节作用,可改善肾小球滤过屏障,具有利尿、降压、调节脂代谢等作用,用于NS能减轻蛋白尿、血尿和水肿^[9]。本研究笔者观察了知柏地黄丸合五苓散加减治疗RNS肝肾阴虚证的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共纳入2017年6月至2019年10月四川大学华西第二医院儿科住院部的108例RNS患儿作为研究对象。根据随机按数字表法分为对照组和观察组。对照组54例患儿中男/女(36/18);年龄最小5岁,最大17岁,平均(12.05±1.47)岁;病程最短3个月,最长18个月,平均(10.43±1.24)个月;原发病因为原发性肾小球疾病31例,免疫球蛋白A(IgA)肾病15例,其他8例;病理类型有微小病变36例,膜性肾病8例,局灶节段肾小球硬化10例;临床类型分为FRNS 28例,SRNS 15例,SDNS 11例。观察组54例患儿中男/女(34/20);年龄最小6岁,最大18岁,平均(12.46±1.39)岁;病程最短3个月,最长18个月;平均(10.21±1.36)个月;原发病因为原发性

肾小球疾病29例, IgA 肾病16例, 其他9例; 病理类型有微小病变35例, 膜性肾病10例, 局灶节段肾小球硬化9例; 临床类型分别FRNS 29例, SRNS 16例, SDNS 9例。两组患儿一般资料比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性。研究经医院医学伦理委员会审查批准(批号20170311-03)。

1.2 诊断标准 ①RNS诊断标准, 参照《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一): 激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)》^[10]制定。根据24 h尿蛋白定量(24 h-UTP) $\geq 3.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血浆白蛋白 $< 30 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 高脂血症和水肿可诊断为NS。FRNS, 以足量泼尼松治疗 ≤ 4 周尿蛋白转阴, 病程中6个月内复发 ≥ 2 次或1年内复发 ≥ 3 次; SRNS, 以足量泼尼松治疗 > 4 周尿蛋白仍阳性者; SDNS, 对激素治疗敏感, 但连续2次激素减量或停药2周内复发者。②肝肾阴虚证诊断标准, 参照《中医儿科常见病诊疗指南》^[11]标准。浮肿, 头痛, 头晕, 耳鸣, 面色潮红, 五心烦热, 盗汗, 失眠多梦, 口干咽燥, 咽部暗红, 腰酸膝软, 面部痤疮; 舌质红, 少苔, 脉细或弱。

1.3 纳入标准 ①符合NS诊断标准, 且满足FRNS, SRNS或SDNS等RNS临床类型诊断; ②符合肝肾阴虚证辨证标准; ③年龄5~18岁, 性别不限; ④病程3~18个月; ⑤受试者监护人同意本方案治疗, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①各种继发性或遗传性NS; ②泌尿生殖系统畸形者; ③合并传染性疾病、恶性肿瘤、精神病患者; ④合并心功能不全、凝血机制障碍、肝功能不全者; ⑤因病情需要进行肾替代治疗的患者; ⑥正在参加其他临床试验者; ⑦对本研究已知药物过敏或有禁忌者。

1.5 治疗方法 两组患儿均给予卧床休息, 低脂低盐饮食, 优质蛋白饮食, 控制高血压、调节脂代谢、抗凝、利尿、抗感染等综合措施。醋酸泼尼松片(规格2 mg, 哈药集团制药总厂, 国药准字H23022389), $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 最大剂量不超过 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 分次口服, 病情稳定后, 每2~4周减5~10 mg, 再以一个较小剂量长期隔日顿服维持。他克莫司胶囊(规格0.5 mg, 杭州中美华东制药有限公司, 国药准字H20094027), 初始剂量 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分次口服, 并根据血药浓度调节剂量。对照组口服六味地黄口服液(规格10 mL, 北京长城制药有限公司, 国药准字Z10910019), 5~10 mL/次, 2次/d。观察组内服知柏地黄丸合五苓散加减, 基本药物组成, 熟地黄、太子参各10~20 g, 茯苓10~15 g, 山茱萸、黄精、知

母、黄柏、山药、牡丹皮、泽泻、丹参、麸炒白术、猪苓各5~10 g, 桂枝3~5 g, 随证加减, 面色潮红, 五心烦热等阴虚火旺加女贞子、地骨皮各5~10 g; 浮肿明显加大腹皮、粉防己、益母草各5~10 g; 久病瘀血阻络加川芎3~5 g, 红花1~2 g, 1剂/d, 饮片由医院中药房提供, 并经副主任药师陈力鉴定为合格。采用煎药机常规煎煮2次, 分早中晚3次温服。两组疗程均为6个月。

1.6 观察指标 ①理化指标, 监测24 h-UTP, 血清白蛋白(ALB), 血肌酐(Scr), 尿素氮(BUN), 总胆固醇(TC), 甘油三酯(TG), 低密度脂蛋白(LDL), 高密度脂蛋白(HDL)水平。②肝肾阴虚证评分, 各症状按正常(0分), 轻度(1分), 中度(2分)及重度(4分)进行记分, 治疗前、治疗后3个月和6个月各评价1次。③尿蛋白检测, 每2周检测1次尿常规, 记录尿蛋白转阴情况。④凝血指标检测, 纤维蛋白原(FIB), D-二聚体(D-D), 凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT), 采用全自动凝血分析仪检测, 配套试剂盒, 批号分别为2018041B, 2019107A, 治疗前后各评价1次。⑤炎症因子, 采用酶联免疫法检测治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素(IL)-6, IL-10和IL-17水平, 试剂盒(上海钰博生物科技有限公司, 批号分别为19B0723, 19A7501, 19B0362, 19A0715)。⑥免疫功能采用流式细胞仪检测外周血CD4⁺, CD8⁺, 辅助性T淋巴细胞17(Th17)和调节性T细胞(Treg), 试剂盒(Sigma公司配套, 批号分别为CN09217, CN17516), 并计算CD4⁺/CD8⁺和Th17/Treg。

1.7 疗效标准 ①综合疗效标准参照文献^[12]制定。完全缓解为至少3次检测蛋白尿阴性, 24 h-UTP $\leq 0.2 \text{ g}$, ALB $\geq 35 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 肾功能正常, 临床症状、体征完全消失。显著缓解为24 h-UTP $\leq 1.0 \text{ g}$, ALB升高, 肾功能正常或基本接近正常, 临床症状、体征显著减轻。部分缓解为多次检测尿蛋白有所减轻, 24 h-UTP $\leq 3.0 \text{ g}$, ALB有所升高, 肾功能好转, 临床症状、体征缓解。无效为尿蛋白及ALB与治疗前比较无大改变, 肾病综合征临床表现未消除, 肾功能无好转。②中医证候疗效评定标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[13]制定。临床痊愈为肝肾阴虚证积分指数 $\geq 95\%$, 显效为 $70\% \leq$ 肝肾阴虚证积分指数 $< 95\%$, 有效为 $30\% \leq$ 肝肾阴虚证积分指数 $< 70\%$, 无效为肝肾阴虚证积分指数 $< 30\%$ 。

1.8 统计学处理 数据采用SPSS 21.0软件进行统计分析, 计数资料以例(%)表示, 基数采用 χ^2 检验,

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 进行描述,组间采用 t 检验,等级资料采用秩和检验,均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后 24 h-UTP, ALB, Scr 和 BUN 水平变化比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患儿 24 h-UTP, Scr 和 BUN 水平均有显著下降($P<0.01$), ALB 水平均有显著升高($P<0.01$);与治疗后对照组比较,观察组 24 h-UTP 显著下降($P<0.01$), ALB 显著升高($P<0.01$),两组间 Scr 和 BUN 比较差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组患儿治疗前后 24 h-UTP, ALB, Scr 和 BUN 水平变化比较($\bar{x}\pm s, n=54$)

Table 1 Comparison of levels of 24 h-UTP, ALB, Scr and BUN in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=54$)

组别	时间	24 h-UTP /g·L ⁻¹	ALB /g·L ⁻¹	Scr /μmol·L ⁻¹	BUN /mmol·L ⁻¹
对照	治疗前	6.29±0.81	24.81±2.67	103.16±11.95	8.65±0.93
	治疗后	0.87±0.15 ¹⁾	30.63±3.39 ¹⁾	76.45±8.87 ¹⁾	7.04±0.72 ¹⁾
观察	治疗前	6.25±0.78	24.62±2.59	105.27±12.46	8.72±0.96
	治疗后	0.54±0.09 ^{1,2)}	33.37±3.65 ^{1,2)}	77.51±9.24 ¹⁾	6.95±0.75 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与治疗后对照组比较²⁾ $P<0.01$ (表 2~4 同)。

2.2 两组患儿治疗前后血脂变化比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患儿 TC, TG, LDL 均显著下降($P<0.01$), HDL 均显著升高($P<0.01$);治疗后与对照组比较,观察组 TC, TG 和 LDL 显著下降($P<0.01$), HDL 显著升高($P<0.01$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后血脂变化比较($\bar{x}\pm s, n=54$)

Table 2 Comparison of changes of blood fat in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=54$)

组别	时间	TC	TG	HDL	LDL
对照	治疗前	7.17±0.83	2.07±0.19	0.91±0.10	4.53±0.52
	治疗后	4.53±0.47 ¹⁾	1.61±0.17 ¹⁾	1.15±0.14 ¹⁾	3.19±0.37 ¹⁾
观察	治疗前	7.19±0.82	2.02±0.21	0.90±0.09	4.50±0.51
	治疗后	4.04±0.43 ^{1,2)}	1.37±0.15 ^{1,2)}	1.35±0.17 ^{1,2)}	2.46±0.28 ^{1,2)}

2.3 两组患儿治疗前后 FIB, D-D, PT 和 APTT 变化比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患儿 FIB 和 D-D 均显著下降($P<0.01$), PT 和 APTT 均显著升高($P<0.01$);治疗后与对照组比较,观察组 FIB 和 D-D 显著下降($P<0.01$),两组间 PT 和 APTT 比较差异无统计学意义。见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后 FIB, D-D, PT 和 APTT 变化比较($\bar{x}\pm s, n=54$)

Table 3 Comparison of changes of FIB, D-D, PT and APTT in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=54$)

组别	时间	FIB/g·L ⁻¹	D-D/mg·L ⁻¹	PT/s	APTT/s
对照	治疗前	6.24±0.76	1.21±0.15	11.26±1.31	28.78±2.16
	治疗后	4.32±0.45 ¹⁾	0.60±0.08 ¹⁾	13.05±1.52 ¹⁾	33.01±3.14 ¹⁾
观察	治疗前	5.23±0.50	1.80±0.19	11.17±1.25	28.82±2.07
	治疗后	3.64±0.41 ^{1,2)}	0.43±0.06 ^{1,2)}	13.48±1.54 ¹⁾	33.59±3.25 ¹⁾

2.4 两组患儿治疗前后 TNF-α, IL-10, IL-6 和 IL-17 变化比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患儿 TNF-α, IL-10, IL-6 和 IL-17 均显著下降($P<0.01$);观察组治疗后比对照组显著下降,比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后 TNF-α, IL-10, IL-6 和 IL-17 变化比较($\bar{x}\pm s, n=54$)

Table 4 Comparison of changes of TNF-α, IL-10, IL-6 and IL-17 in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=54$)

组别	时间	IL-10	IL-6	IL-17	TNF-α
对照	治疗前	24.43±2.85	29.14±3.26	44.18±5.53	33.49±4.57
	治疗后	18.87±2.19 ¹⁾	22.49±2.82 ¹⁾	38.76±4.85 ¹⁾	24.07±2.89 ¹⁾
观察	治疗前	24.39±2.76	30.09±3.37	43.79±5.27	33.28±4.41
	治疗后	15.30±2.02 ^{1,2)}	18.85±2.49 ^{1,2)}	32.95±4.07 ^{1,2)}	21.24±2.55 ^{1,2)}

2.5 两组患儿治疗前后免疫功能变化比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患儿 CD4⁺, Treg 和 CD4⁺/CD8⁺均有明显升高($P<0.05$),观察组 CD4⁺, Treg 和 CD4⁺/CD8⁺较对照组明显升高($P<0.05$);治疗后两组患儿 CD8⁺, Th17 和 Th17/Treg 均有明显下降($P<0.05$),观察组 CD8⁺, Th17 和 Th17/Treg 较对照组明显降低($P<0.05$)。见表 5。

2.6 两组患儿综合疗效比较 对照组完全缓解 22 例,显著缓解 20 例,部分缓解 8 例,无效 4 例;观察组分别为 32 例,14 例,7 例和 1 例,经等级资料的秩和检验,观察组综合疗效明显高于对照组($Z=2.02, P<0.05$)。

2.7 两组患儿中医证候疗效比较 对照组临床痊愈 19 例,显效 23 例,有效 7 例,无效 5 例;观察组分别为 33 例,12 例,8 例和 1 例,经等级资料的秩和检验,观察组中医证候疗效明显于对照组($Z=2.10, P<0.05$)。

3 讨论

NS 并不是独立的肾脏疾病,是因多种病理因素使肾小球基底膜通透性增加,同时伴有肾小球滤过

表5 两组患儿治疗前后免疫功能变化比较($\bar{x}\pm s, n=54$)

Table 5 Comparison of changes of immunity in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=54$)

组别	时间	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
对照	治疗前	29.69±3.17	34.75±2.87	0.94±0.11	3.47±0.38	2.66±0.29	1.46±0.15
	治疗后	33.43±3.76 ¹⁾	31.26±2.74 ¹⁾	1.12±0.13 ¹⁾	2.46±0.27 ¹⁾	3.95±0.47 ¹⁾	0.67±0.08 ¹⁾
观察	治疗前	29.51±3.14	34.89±2.93	0.92±0.12	3.43±0.36	2.64±0.27	1.44±0.16
	治疗后	37.82±3.94 ^{1,2)}	27.36±2.67 ^{1,2)}	1.31±0.14 ^{1,2)}	2.08±0.21 ^{1,2)}	4.66±0.52 ^{1,2)}	0.43±0.07 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾P<0.05;与治疗前对照组比较²⁾P<0.05。

率下降,大量蛋白尿特征的一组临床症候群^[14]。激素作为NS治疗的首选措施,可起到抗炎和免疫调节作用,改善肾小球基底膜通透性,发挥利尿和减少尿蛋白效应,但因疗程较长,长期使用激素的不良反应多,并且存在SRNS,SDNS,FRNS等现象,使RNS发生达50%,治疗颇为棘手^[2-3,14]。RNS发生与进展可能与遗传因素、激素不规范使用、免疫紊乱、炎症介质等有关,现代医学主张采用小剂量激素+免疫抑制剂,他克莫司具有较好的安全性,可适用于儿童患者,其总体缓解率可达77%,仍有肾毒性的不良反应,因此需要严格监测血药浓度,因此选择起效快、毒性小的治疗措施成为临床急需^[3,13]。

中医认为NS病机其本在肾,其制在脾,其标在肺,肺脾肾三脏失调,水精布散异常是儿童NS病机核心,儿童RNS病机主要为虚实夹杂,虚主要责之于肾,激素及免疫抑制剂的使用导致肾气阴亏虚,肾气亏虚则关门不利,水液聚而成水肿,肾气失于封藏则蛋白等精微物质外泄;实在于水液气血运化失常产生湿、瘀、热、毒等病理因素,加重肺脾肾虚损,使得正虚难复、邪实难却,病机更为复杂^[4-6,14]。中医认为糖皮质激素为“壮火”,儿童具有“稚阴稚阳”“纯阳”之体等生理病理特点,壮火食气,久服或多服容易耗伤人体正气,使脏腑功能损伤,气血阴阳失和是该病难治的重要因素,长期临床观察发现在儿童RNS病情发展中,早期大量激素冲击可致火壮气衰,中期小量激素维持可致火旺阴伤,后期激素减停可致肾阳亏虚,病情容易复发,激素使患儿寒热虚实不循常道、变化多端^[4-5,15]。因此,在RNS诊治过程要注重激素等药物使用及NS病机特点,辨清虚实,扶正祛邪,调和阴阳,方能痊愈。

知柏地黄丸合五苓散以熟地黄滋阴补血、益精填髓,山茱萸补肝益肾、涩精固脱,黄精补气养阴、健脾、润肺、益肾,太子参益气健脾、生津润肺,山药益气养阴、健脾固精,茯苓、麸炒白术、泽泻、猪苓化湿利水降浊,桂枝化气利水,知母、黄柏、牡丹皮滋

肾阴、清虚火,丹参化瘀通络。全方共奏滋补肾阴,健脾益气,利水化浊,清热泻火之功,正投RNS肝肾阴虚、湿浊内蕴的病机特点。

本组结果显示,治疗后观察组患儿24 h-UTP, TC, TG 和 LDL 均低于对照组, ALB 和 HDL 均高于对照组,观察组的综合疗效、中医证候疗效均优于对照组,结果提示了知柏地黄丸合五苓散加减内服辅助治疗RNS患儿可显著减轻尿蛋白,调节血脂代谢,改善临床症状,有着较好的综合疗效和中医证候疗效。

RNS患儿因尿蛋白大量丢失,有效血容量的减少及高脂血症等使血液黏稠度增加,导致高凝状态,出现凝血机制异常,凝血、抗凝及纤溶系统的失衡,血栓风险增加,血液高凝状态而加重肾功能的损害^[16]。FIB和D-D是反映高凝状态、纤溶功能的指标,本组资料显示治疗后观察组患儿FIB和D-D均低于对照组,两组PT和APTT水平比较差异无统计学意义,结果提示了知柏地黄丸合五苓散加减改善RNS患儿的高凝状态,从而可减少血栓发生风险。

免疫功能紊乱及相关炎症因子介导的炎性损伤在RNS发生、发展中起着重要作用,免疫细胞及相关的免疫反应、炎症反应可破坏肾小球屏障,损害肾小球,血细胞、蛋白质滤过基底膜而丢失,从而出现蛋白尿、低蛋白血症、水肿等系列症状^[17-18]。调查显示FRNS患儿存在T细胞亚群紊乱(CD4⁺水平下降,CD8⁺水平升高,CD4⁺/CD8⁺降低)和炎症因子失衡,IL-10浓度升高患儿更易出现蛋白尿持续/反复,在SRNS和FRNS患儿中显著升高,SRNS患儿IL-6水平也明显升高^[18]。Th17为促炎症细胞,可分泌TNF- α , IL-17等效应因子,导致NS患儿免疫损伤,而Treg为免疫抑制细胞,能抑制自身反应性T细胞的活化,调节免疫反应,维持体内稳定的免疫状况^[19]。本组资料显示治疗后观察组患儿CD8⁺, Th17和Th17/Treg, TNF- α , IL-10, IL-6和IL-17均低

于对照组, CD4⁺, Treg 和 CD4⁺/CD8⁺均高于对照组。以上结果提示了知柏地黄丸合五苓散加减可调节RNS患儿的免疫紊乱, 促进免疫细胞及炎症介质的平衡, 起到保护肾脏的功能。

综上所述, 在激素联合他克莫司治疗的基础上, 知柏地黄丸合五苓散加减辅助治疗RNS肝肾阴虚证患儿可减轻尿蛋白, 改善脂代谢紊乱和高凝状态, 并能调节免疫炎症反应, 综合疗效和中医证候疗效。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] IJIMA K, SAKO M, NOZU K. Rituximab for nephrotic syndrome in children [J]. Clin Exp Nephrol, 2017, 21(2):193-202.
- [2] 凌晨, 刘小荣. 儿童特发性肾病综合征: B细胞紊乱导致的疾病? [J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(8): 648-651.
- [3] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 激素耐药型肾病综合征诊治循证指南(2016) [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(11):805-809.
- [4] 汪之玉, 唐璟, 熊维建. 国医大师郑新治疗儿童难治性肾病综合征经验 [J]. 河南中医, 2020, 40(1): 60-64.
- [5] 陈乃清, 彭贝如. 儿童肾病综合征中医病因病机探讨 [J]. 新中医, 2019, 51(12):320-322.
- [6] 金善善, 许文成, 王小琴. 难治性肾病综合征的中医治疗策略 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(12):1111-1112.
- [7] 李佑生, 廖水玉, 李董平, 等. 知柏地黄汤对大鼠膜性肾病大剂量激素治疗中的增效减毒作用 [J]. 华东理工大学学报: 自然科学版, 2016, 42(2):187-193.
- [8] 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.
- [9] 栾佳, 吕静, 刘森. 五苓散治疗IgA肾病理论探讨

[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(3):120-122.

- [10] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一): 激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行) [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3):167-170.
- [11] 中华中医学会儿科学分会. 中医儿科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012:91-97.
- [12] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6):355-357.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:388-389.
- [14] 郑志方, 陈国利, 孙鹏, 等. 百令胶囊联合他克莫司治疗儿童原发性肾病综合征的疗效及安全性评价 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5):203-206.
- [15] 雷蕾, 熊维建, 杨敬, 等. 国医大师郑新“肾病三因论”治疗肾病综合征浅析 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2):709-710.
- [16] 刘海波, 卢佩, 李春梦, 等. 肾病综合征患儿凝血指标检测价值分析 [J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(4): 506-509.
- [17] SINHA A, PURASWANI M, KALAIVANI M, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial [J]. Kidney Int, 2019, 95(1):210-218.
- [18] 童科珍, 毛建华, 傅海东, 等. 肾病综合征患儿血清细胞因子水平及T细胞亚群变化的临床意义 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2016, 10(4):351-356.
- [19] BHATIA D, SINHA A, HARI P, et al. Rituximab modulates T- and B-lymphocyte subsets and urinary CD80 excretion in patients with steroid-dependent nephrotic syndrome [J]. Pediatr Res, 2018, 84(4): 520-526.

[责任编辑 何希荣]