

加味防己黄芪汤联合激素治疗对小儿原发性肾病综合征肾功能、血脂及血凝状态的影响

刘天媚 陈元史 邓行行
(海南省琼海市中医院, 琼海, 571400)

摘要 目的:探讨加味防己黄芪汤联合激素治疗对小儿原发性肾病综合征(PNS)肾功能、血脂及血凝状态的影响。方法:选取2017年2月至2018年3月琼海市中医院收治的小儿PNS患者共106例作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组53例。对照组在常规治疗的基础上给予泼尼松治疗;观察组在对照组的基础上给予加味防己黄芪汤治疗,比较2组患者治疗前后血凝状态和血小板聚集率、血脂、肾功能以及临床疗效方面的差别。结果:观察组总有效率为92.45%,对照组的总有效率为81.13%,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,2组患者的血胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、尿素氮(BUN)、24尿蛋白定量(24 hUPr)、血肌酐(SCr)、血浆黏度(PV)、血尿酸(NA)和血小板聚集率水平均降低($P < 0.05$),且观察组比对照组降低更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,2组患者的凝血酶原时间(PT)和血清白蛋白(ALB)均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:针对PNS患儿应用加味防己黄芪汤联合激素治疗,能降糖降脂,改变血液高凝状态,改善肾脏生理功能,对小儿PNS疗效显著,值得临床应用。

关键词 原发性肾病综合征;防己黄芪汤;泼尼松;血脂;凝血功能;肾功能

Effects of Jiawei Fangji Huangqi Decoction Combined with Hormonotherapy on Renal Function, Blood Lipid and Blood Coagulation Status in Child Patients with Primary Nephrotic Syndrome

Liu Tianmei, Chen Yuanshi, Deng Xingxing

(Qionghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qionghai 571400, China)

Abstract Objective: To evaluate the effects on blood lipid, renal function and blood coagulation status in child patients with primary nephrotic syndrome (PNS) using Jiawei Fangji Huangqi Decoction combined with hormonotherapy. **Methods:** A total of 106 child patients with PNS in Qionghai Hospital of Traditional Chinese Medicine from February 2017 to March 2018 were randomly divided into the observation group and the control group. On the basis of conventional therapy, 53 patients in the control group were treated with prednisone only, and 53 patients in the observation group were treated with Jiawei Fangji Huangqi Decoction on the basis of the control group. The levels of blood lipids (TG and TC), blood coagulation status (PV, PT, ALB and platelet aggregation rate), renal function (24UPr, BUN, SCr and NA) and total effective rate were compared between the 2 groups. **Results:** The total effective rate was 92.45% in the observation group, which was higher than 81.13% in the control group, with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TG, TC, 24UPr, BUN, SCr, NA, PV and platelet aggregation rate in both groups were decreased ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group, with significant difference ($P < 0.05$). The levels of PT and ALB of the 2 groups was increased after treatment, and the increase was more significant in the control group than in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The Jiawei Fangji Huangqi Decoction combined with hormonotherapy in the treatment of child patients with PNS can reduce the blood lipid, improve blood hypercoagulability and improve renal physiological function. It has a very significant clinical effect in child patients with PNS and can be widely used and applied.

Key Words Primary nephrotic syndrome; Jiawei Fangji Huangqi Decoction; Prednisone; Blood lipid; Coagulation function; Renal function

中图分类号: R272.6 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.04.034

肾病综合征(Nephrotic Syndrome, NS)是以水肿、低蛋白血症、高蛋白尿和高脂血症为主要特征的

临床综合征,其病因机制复杂,难以明确,可分为原发性和继发性,且血脂升高和凝血功能变化所导致

的高凝状态以及肾功能异常是其主要病理表现^[1]。原发性肾病综合征 (Primary Nephrotic Syndrome, PNS) 多见于儿童患者, 病理表现以微小病变型为主, 病情迁延难愈, 常反复发作^[2]。目前针对 PNS 的西医疗法为抗凝、降脂和激素治疗等, 疗效尚可, 但小儿患者应用后并发症多, 且疾病复发率高^[3], 故探寻适用于小儿 PNS 的有效治疗方法十分重要。中药药性温和, 针对 PNS 进行治疗, 能减少复发, 改善并发症, 能减少痛苦, 患儿治疗依从性较高^[4]。小儿 PNS 在中医中属风水相搏之症, 据《金匱要略》中所载:“风湿, 脉浮身重…防己黄芪汤主之”, 可知防己黄芪汤可治身重肿胀, 小便不利等表虚不固之风水证, 是防风除湿, 健脾利水之良方, 因此本研究以血脂、血凝状态和肾功能为关注重点, 根据我们经验与患儿具体症状对防己黄芪汤随症加药, 并联合激素对小儿 PNS 进行治疗, 效果较好, 现整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 2 月至 2018 年 3 月琼海市中医院收治的小儿 PNS 患者共 106 例作为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 每组 53 例。观察组中男 31 例, 女 22 例; 年龄 4~11 岁, 平均年龄 (7.31 ± 1.35) 岁; 病程 3~15 d, 平均病程 (9.31 ± 2.84) d; 轻度水肿者 16 例, 中度水肿者 23 例, 重度水肿者 14 例。对照组中男 30 例, 女 23 例; 年龄 3~10 岁, 平均年龄 (7.18 ± 1.32) 岁; 病程 3~16 d, 平均病程 (9.86 ± 2.65) d; 轻度水肿者 15 例, 中度水肿者 20 例, 重度水肿者 18 例。2 组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。经我院医学伦理委员会批准 (伦理审批号: K201914)。

1.2 纳入标准 1) 均符合 PNS 的西医诊断标准^[5]; 2) 符合中医学中小儿水肿症风水相搏型诊断标准^[6]; 3) 年龄在 12 岁以下; 4) 首次发病; 5) 患儿监护人对本研究知情并同意。

1.3 排除标准 1) 由其他疾病导致的继发性 NS, 如糖尿病肾病等; 2) 合并严重感染者; 3) 合并呼吸、循环、内分泌等系统严重疾病者; 4) 对本研究中所用中、西药物不能耐受者; 5) 2 周内参加过其他临床试验者。

1.4 治疗方法 2 组患儿入院后均给予降脂、抗凝、降压等常规内科治疗。对照组在此基础上给予泼尼松 (浙江仙琚制药公司, 国药准字 H33021207) 1.5~2.0 mg/(kg·d), 每天最大剂量为 60 mg, 分 3 次口服^[7], 足量治疗 1 个月后, 观察患儿生理指

标变化。观察组在对照组的基础上给予加味防己黄芪汤, 药物组成主要为黄芪 15 g、粉防己 10 g、枸杞子 9 g、白术 9 g、干姜 6 g、甘草 6 g、大枣 1 枚, 根据患儿症状加味, 喘息不平加麻黄 6 g, 腰膝肿胀加泽泻 9 g, 腹痛加白芍 6 g。水煎, 早晚各服用 100 mL, 200 mL/d, 治疗 1 个月后观察患儿生理指标变化。

1.5 观察指标

1.5.1 肾功能 分别于治疗前后抽取患儿空腹静脉血液 4 mL, 采用全自动生化分析仪检测尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr) 和血尿酸 (NA), 采集患者治疗前后 24 h 尿液, 检测 24 h 尿蛋白定量 (24 hUpr)。仪器由贝克曼库尔特公司提供。

1.5.2 血脂水平 分别于治疗前后抽取患儿空腹静脉血液 4 mL, 采用全自动生化分析仪检测血胆固醇 (TC) 和三酰甘油 (TG)。仪器由贝克曼库尔特公司提供。

1.5.3 血凝状态及血清白蛋白 分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血 5 mL, 采用全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间 (PT), 采用光学比浊法检测血小板聚集率, 采用全自动血流变分析仪检测血浆黏度 (PV), 采用溴甲酚绿法检测血清白蛋白 (ALB)。

1.6 疗效判定标准 根据患儿临床症状和实验室指标的变化, 将疗效分为显效 (实验室指标处于正常范围内, 蛋白尿转阴, 临床症状完全消失)、有效 (仅血浆白蛋白上升但不超过 30 g/L, 临床症状好转) 和无效 (症状、体征和实验室指标无明显变化)^[8]。总有效率 = (显效 + 有效) 例数 / 总例数 × 100%。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。疗效为等级计数资料, 采用秩和检验进行分析, 计量资料, 组内比较使用配对 t 检验, 组间比较使用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者疗效比较 观察组总有效率为 92.45%, 对照组总有效率为 81.13%。观察组疗效优于对照组 ($Z = -2.70, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 2 组患者疗效比较 [例 (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组 ($n=53$)	29 (54.72)	20 (37.74)	4 (7.55)	49 (92.45)
对照组 ($n=53$)	16 (30.19)	27 (50.94)	10 (18.87)	43 (81.13)

2.2 2 组患者肾功能比较 治疗后, 2 组患者的 SCr、NA、BUN、24 hUpr 均降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 2 组患者肾功比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SCr($\mu\text{mol/L}$)	UA($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	24 hUpr(g/d)
观察组($n=53$)				
治疗前	120.28 $\pm$ 21.71	358.05 $\pm$ 43.29	9.96 $\pm$ 3.11	6.81 $\pm$ 1.29
治疗后	104.91 $\pm$ 11.82 ^{*Δ}	331.25 $\pm$ 30.29 ^{*Δ}	7.36 $\pm$ 1.93 ^{*Δ}	2.11 $\pm$ 0.52 ^{*Δ}
对照组($n=53$)				
治疗前	121.41 $\pm$ 22.04	361.72 $\pm$ 44.81	10.14 $\pm$ 2.97	6.78 $\pm$ 1.24
治疗后	116.22 $\pm$ 13.07 [*]	352.17 $\pm$ 35.81 [*]	9.65 $\pm$ 2.10 [*]	3.04 $\pm$ 0.69 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;治疗后与对照组比较, ^{Δ} $P<0.05$

治疗前,2 组患者的 SCr、NA、BUN、24 hUpr 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的 SCr、NA、BUN、24 hUpr 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者血脂水平比较 治疗后,2 组患者的 TC、TG 均降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,2 组患者的 TC、TG 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的 TC、TG 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者血脂水平比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	TG	TC
观察组($n=53$)		
治疗前	6.43 $\pm$ 1.87	11.01 $\pm$ 3.13
治疗后	1.13 $\pm$ 0.72 ^{*Δ}	8.47 $\pm$ 2.41 ^{*Δ}
对照组($n=53$)		
治疗前	6.51 $\pm$ 1.88	10.97 $\pm$ 3.04
治疗后	1.49 $\pm$ 0.93 [*]	9.68 $\pm$ 2.72 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;治疗后与对照组比较, ^{Δ} $P<0.05$

2.4 2 组患者血凝状态及血清白蛋白比较 治疗后,2 组患者的血小板聚集率、血浆黏度均降低,凝血酶原时间、血清白蛋白均增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,2 组患者的血小板聚集率、血浆黏度、血清白蛋白、凝血酶原时间差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的血小板聚集率、血浆黏度均降低低于对照组,凝血酶原时间、血清白蛋白均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

根据临床症状和体征,现代中医学将小儿 PNS

归纳于“水肿”范畴,同时结合肾脏病理改变和泡沫尿等症状,认为小儿 PNS 病位在肾,病因为脾肾双虚^[9],其病理在于小儿气血不充,脏腑虚弱,免疫力差,外邪入侵后,脾之运化、输津步液失司,使脾虚不能化气利水,则肾失其温煦之能,津液停滞,发为水肿之症,且《素问》中曾记载:“治之以兰,除尘气”,故其治疗应采取温养肾气、健脾消肿、除风祛湿的原则^[10]。《金匱要略》中的防己黄芪汤是益气除湿的有效方剂,本研究中我们采取加味防己黄芪汤联合泼尼松进行治疗后,观察组总有效率为 92.45%,显著高于对照组总有效率 81.13% ($P<0.05$)。这表明,我们所用加味防己黄芪汤联合激素治疗能在针对症状进行治疗的同时益气养阴,健脾利肾,活血化瘀,除湿消肿,对小儿 PNS 的治疗作用十分显著。

小儿 PNS 的存在是由于多种原因导致的机体免疫异常,致使肾小球基底膜和电荷屏障降低,蛋白质大量漏出,形成蛋白尿,ALB 含量降低,但由于高脂血症的存在,血液黏稠性较高,处于高凝状态,加重了对肾脏的损害^[11]。故本实验开始治疗前测得患儿的 TC、TG、血小板聚集率和 PV 均较高,PT 和 ALB 较低。然而经治疗后 2 组患者的 TC、TG、血小板聚集率和 PV 均降低,PT 和 ALB 均升高,提示常规治疗中的降脂抗凝治疗对患者血脂和高凝状态有明显改善,泼尼松通过抑制患者醛固酮以及抗利尿素分泌,可控制 PNS 的病变反应,从而改善肾小球基底膜通透性,降低 ALB 滤过率^[12]。而经治疗后,观察组患者的 TC、TG、血小板聚集率和 PV 低于对照组,PT 和 ALB 高于对照组。本研究中我们所使

表 4 2 组患者血凝状态及血清白蛋白比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血小板聚集率(%)	血浆黏度(mPa/s)	凝血酶原时间(s)	血清白蛋白(g/L)
观察组($n=53$)				
治疗前	71.25 $\pm$ 25.27	1.85 $\pm$ 0.69	10.68 $\pm$ 2.17	19.04 $\pm$ 3.23
治疗后	42.38 $\pm$ 13.91 ^{*Δ}	0.43 $\pm$ 0.35 ^{*Δ}	15.47 $\pm$ 2.53 ^{*Δ}	29.95 $\pm$ 4.37 ^{*Δ}
对照组($n=53$)				
治疗前	72.38 $\pm$ 25.39	1.83 $\pm$ 0.71	10.72 $\pm$ 2.23	18.98 $\pm$ 3.19
治疗后	57.69 $\pm$ 16.94 [*]	0.61 $\pm$ 0.24 [*]	12.05 $\pm$ 2.31 [*]	24.11 $\pm$ 3.81 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;治疗后与对照组比较, ^{Δ} $P<0.05$

用的加味黄芪汤中主要一味药物黄芪,性温和,能够改善体液免疫情况,增强患者的免疫功能,减少肾小球基底膜增殖,改善患者的基底膜功能,从而改善糖脂代谢,延缓肾硬化^[13];另一位主药防己,能够稳定谷胱甘肽的水平,保护肾脏生理功能,降糖降脂,延缓肾病综合征的继续发展^[14]。中西医药物联合作用,达到有效改善血脂和血凝状态水平的作用。

张瑾等^[15]对 127 例 NS 患者进行观察,发现此类患者以肾功能指标的变化为其典型表现,故可以此来评价药物治疗对 NS 患者肾脏生理功能。而本研究中所关注的 2 组患者的 SCr、NA、BUN 和 24 hUpr 经试验后均降低,提示 2 组患儿所采用的常规治疗和泼尼松激素治疗能对 PNS 患儿起到改善其肾脏功能的作用^[16]。本实验观察组所用加味防己黄芪汤方中含有 7 味中药,并根据患者临床症状进行调整。其中黄芪和防己一补一消,黄芪升阳补中,健脾利尿以及防己祛风除湿,消肿利水,两药合用可扶正祛邪^[17];同时茯苓和白术一渗一燥,茯苓健脾渗湿,白术利水燥湿,两药合用以补黄芪和防己利水消肿之功;大枣、枸杞子益脾补胃,干姜行水消肿,甘草平和药性,此诸药合用,可达运化津气,除风祛湿,健脾益气之效。故经治疗,观察组患者的 SCr、NA、BUN、24 hUpr 均低于对照组($P < 0.05$)。其中药现代药理学研究表明除前述药理外,此方中白术可通过抑制肾小管重吸收,增加钠排泄,发挥明显且持久的利尿作用^[18],茯苓、枸杞子、干姜等药物有效成分能抑制尿蛋白滤过,增强肌酐清除率,调节免疫,防止肾硬化^[19],药物相互作用,证实了加味防己黄芪汤联合泼尼松治疗对 PNS 患儿肾功能的有效改善作用。

综上所述,针对 PNS 患儿应用加味防己黄芪汤联合激素治疗,能降糖降脂,改变血液高凝状态,改善肾脏生理功能,对小儿 PNS 有显著临床疗效,值得临床推广应用。

参考文献

[1] Teng J, Sun F, Yu PF, et al. Differential microRNA expression in the serum of patients with nephrotic syndrome and clinical correlation analysis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(6): 7282-7286.

[2] Fujimoto K, Imura J, Atsumi H, et al. Clinical significance of serum and urinary soluble urokinase receptor (suPAR) in primary nephrotic syndrome and MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in Japanese [J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(5): 804-814.

[3] Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, et al. AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(12): 2110-2118.

[4] 刘建民, 薛闪, 张灵芝, 等. 滋阴益气中药减少儿童肾病综合征复发疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(8): 630-633.

[5] 张良, 李志辉, 银燕, 等. 儿童初发 IgA 肾病肾病综合征型的临床特点[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 786-791.

[6] 黄宇新, 赵雄, 胡仕畅, 等. 肾病综合征中西医结合治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(2): 219-221.

[7] 陈英, 高彪, 丁瑛, 等. 低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的疗效观察[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(1): 61-63.

[8] 周平, 谭忠友, 秦弦. 小儿肾病综合征应用低分子肝素联合泼尼松治疗的临床效果[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(19): 2810-2812.

[9] 王玲, 洪虹, 钟江, 等. 中成药辨证序贯联合激素治疗小儿肾病综合征[J]. 广东医学, 2015, 36(11): 1761-1763.

[10] 张俊玲, 谢基灵, 丁敏才, 等. 小儿肾病综合征的中医治疗研究进展[J]. 中医儿科杂志, 2018, 14(4): 65-68.

[11] 仇晓燕, 李靖. 中西医结合治疗小儿原发性肾病综合征的系统评价与 Meta 分析[J]. 世界中医药, 2017, 12(6): 1451-1459.

[12] Kang Z, Li Z, Duan C, et al. Mycophenolate mofetil therapy for steroid-resistant IgA nephropathy with the nephrotic syndrome in children[J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(7): 1121-1129.

[13] 丁利利, 刁娟娟. 浅析黄芪治疗小儿肾病综合征的研究进展[J]. 中国中西医结合儿科学, 2018, 10(1): 29-31.

[14] 曹广海, 刘翠华, 张小方. 防己黄芪汤加减治疗小儿肾病综合征临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(10): 2009-2012.

[15] 张瑾, 张燕, 杨宏. 他克莫司对肾病综合征患者肾功能、血脂、细胞因子水平及外周血 HMGB-1 和 NF- κ B 的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, (3): 115-118.

[16] Liu Y, Qu X, Chen W, et al. Efficacy of leflunomide combined with prednisone in the treatment of refractory nephrotic syndrome[J]. Ren Fail, 2016, 38(10): 1616-1621.

[17] 张敏, 岳宜寰. 防己黄芪汤联合泼尼松治疗 68 例小儿原发性肾病综合征的临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2015, 38(24): 3369-3371.

[18] 郑晓珂, 于洋, 周静, 等. 白术各化学拆分组分及其配伍对大鼠肾病综合征的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(4): 467-474.

(2018-12-21 收稿 责任编辑: 张雄杰)