

· 临床论著 ·

中西医结合治疗儿童狼疮肾炎非随机对照研究

甄小芳¹ 胡 艳¹ 陈 黎¹ 曹童童¹ 赵高洁²

摘要 **目的** 评价中西医结合分期治疗儿童系统性红斑狼疮肾炎的临床疗效。**方法** 2018 年 1 月—2020 年 1 月收治的系统性红斑狼疮肾炎患儿 87 例, 根据治疗方法分成中西医结合组 (45 例) 和西药组 (42 例), 对照组采用激素加环磷酰胺冲剂等西医常规治疗, 观察组在西医常规治疗基础上加用中药分期治疗, 治疗 24 周。观察 2 组治疗前后中医症候, 尿检恢复及系统性红斑狼疮活动指数 (SLEDAI)、补体、血沉、肝、肾功能等指标改善情况。**结果** 共完成观察 84 例, 脱落 3 例, 观察组 1 例, 对照组 2 例。治疗 24 周观察组总有效率 97.7% (43/44), 对照组 92.5% (37/40), 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗 4、12、24 周后尿红细胞计数、蛋白尿定量、血沉及 SLEDAI 降低, 血清白蛋白、补体升高 ($P<0.05$, $P<0.01$); 与对照组比较, 治疗 4 周观察组中医症候积分、尿红细胞计数、蛋白尿定量、血沉降低及血红蛋白升高 ($P<0.05$); 治疗 24 周中医症候积分下降、尿红细胞计数减少、蛋白尿定量及补体 C4 水平下降 ($P<0.05$)。**结论** 在西药治疗基础上加用中药分期论治儿童狼疮肾炎, 有利于疾病的缓解。

关键词 儿童狼疮肾炎; 中医西医结合; 分期论治; 非随机对照研究

Non-randomized Controlled Study on the Treatment of Children Lupus Nephritis by Stages with Chinese Medicine ZHEN Xiao-fang¹, HU Yan¹, CHEN Li¹, CAO Tong-tong¹, and ZHAO Gao-jie² 1 *Traditional Chinese Medicine Department, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, National Center for Medical Children, Beijing (100045)*; 2 *Department of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing (100069)*

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical efficacy of integrated Chinese and Western medicine in children with systemic lupus erythematosus nephritis by stages. **Methods** Total 87 children with systemic lupus erythematosus nephritis from January 2018 to January 2020 were assigned into observation group (45 cases) and control group (42 cases). The control group was treated with hormone and cyclophosphamide granules as the conventional Western medicine treatment, and the observation group was treated with Chinese medicine (CM) on the basis of conventional Western medicine treatment. The treatment lasted for 24 weeks. The CM symptoms, urine test recovery, systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), complement and erythrocyte sedimentation rate (ESR), liver and renal function of the two groups before and after treatment were observed. **Results** Eighty-four patients completed the test, and 3 cases fell off, 1 case in observation group, 2 cases in control group. After 24 weeks of treatment, the total effective rate of the observation group was 97.7% (43/44), and that of the control group was 92.5% (37/40). There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). Compared with before treatment, urine red blood cell count, proteinuria, ESR and SLEDAI decreased after 4, 12 and 24 weeks of treatment, while serum albumin and complement increased ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with the control group, the CM syndrome score, urinary red blood cell count, proteinuria, ESR decreased and hemoglobin increased in the observation group after 4 weeks of treatment ($P<0.05$). After 24 weeks of treatment, the scores of CM symptoms, urinary red blood cell count, proteinuria and complement

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (No.2018-2-2092)

作者单位: 1 国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院中医科 (北京 100045); 2 首都医科大学儿科系 (北京 100069)

通讯作者: 胡 艳, Tel: 010-59616885, E-mail: huyan1302@sina.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20210818.241

C4 levels decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment of children with systemic lupus erythematosus nephritis by stages on the basis of Western medicine treatment is conducive to the remission of the disease.

KEYWORDS children with systemic lupus erythematosus nephritis; integrated Chinese and Western medicine; stage treatment; non-randomized controlled trial

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种累及多系统多器官的自身免疫性疾病, 肾脏是其主要受累器官之一。狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 作为 SLE 常见且严重的并发症, 是预后不良的主要原因, 也是 SLE 患者死亡的主要原因之一^[1]。LN 患儿有 10%~30% 的患者在 10 年内进展到终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 极大影响了预后, 西医采用激素、免疫抑制剂及生物制剂的治疗, 使 LN 的缓解率有了极大地提高^[2,3], 但仍然面临疗效与风险并存、经济费用高、复发率高等诸多问题。有回顾性研究显示中西医结合治疗儿童 LN 可以提高临床疗效^[4,5], 本研究对中西医结合分期治疗儿童 LN 进行前瞻性对照观察, 以期客观的评价中医药对儿童 LN 干预的作用及安全性。

资料与方法

1 诊断标准 SLE 符合美国风湿病协会 1997 年 SLE 诊断分类标准^[6], LN 符合中华医学会儿科分会肾脏病血液组 2010 年制定的《狼疮性肾炎诊断治疗指南》中诊断标准^[7], 患儿有下列任何一项肾受累表现即可诊断为 LN, (1) 蛋白尿满足一下任何一项者: 1 周内 3 次尿蛋白性质阳性; 或 24 h 尿蛋白定量 > 150 mg; 或尿蛋白 / 尿肌酐 > 0.2 mg/mg, 或 1 周内 3 次尿微量白蛋白高于正常值; (2) 离心尿每高倍镜视野红细胞 > 5 个; (3) 肾小球和 (或) 肾小管功能异常; (4) 肾穿刺组织病理活检异常, 符合 LN 病理改变。

2 中医辨证分型标准 参考中华中医药学会肾病分会 LN 的诊断、辨证分型及疗效评定标准^[8]。

3 纳入标准 年龄 1~18 岁, 诊断符合 SLE 诊断标准, 且在确诊为 SLE 的基础上符合 LN 诊断。8 岁以下由患儿家属签署知情同意书, 8 岁以上患儿及家属签署知情同意书。

4 排除标准 有结核等特殊感染, 合并严重心、脑、肺部疾病, 肿瘤或其他自身免疫性疾病, 肾功能严重受损需要血液透析者。

5 脱落标准 所有填写知情同意书并筛选合格进入受试者, 无论何时因退出, 未完成方案所研究观察周期的受试者均为脱落病例。

6 一般资料 选择国家儿童医学中心 (北京) 首都医科大学附属北京儿童医院 2018 年 1 月—2020 年 1 月收治并经临床确诊系 LN 患儿 87 例, 男性患儿 26 例, 女性患儿 61 例; 年龄 4.5~16.5 岁, 平均 (11.23 ± 2.56) 岁。依据患儿家长意愿进行治疗分组, 其中中西医结合组 45 例, 西药组 42 例, 87 例患儿中 11 例进行了肾活检, 其中 4 例 IV -G (A/C) 型; 2 例 IV -S (A/C) 型; 2 例 III - (A) + V 型; 2 例 III (A/C) + V 型; 1 例 II + V 型; 在治疗前两组性别, 年龄, 病程等一般资料基线比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究通过首都医科大学附属北京儿童医院医学伦理委员会临床科研项目伦理审批 (No. 2017-K-47)。

表 1 两组一般资料比较

项目	中西医结合组 (45 例)	西药组 (42 例)	P
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	11.48 ± 2.77	10.95 ± 2.32	0.34
女性比例 [% (例)]	72 (32/13)	65 (27/15)	0.44
病程 (天, $\bar{x} \pm s$)	336.97 ± 513.55	228.9 ± 496.63	0.33
血清白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	31.27 ± 6.59	29.45 ± 6.88	0.21
ds-DNA 阳性比例 [% (例)]	31 (68.89)	28 (66.67)	0.813
尿蛋白定量 (mg/24h, $\bar{x} \pm s$)	1914.02 ± 1706.48	2047.3 ± 2366.62	0.766
尿红细胞数 (个/HP, $\bar{x} \pm s$)	37.79 ± 30.69	31.15 ± 45.90	0.434
SLEDAI 评分 (岁, $\bar{x} \pm s$)	13.46 ± 4.20	14.62 ± 6.09	0.305

注: ds-DNA: 双链脱氧核糖核酸; SLEDAI 为系统性红斑狼疮活动指数 (systemic lupus erythematosus disease activity index)

7 治疗方法

7.1 西医治疗组 给予泼尼松 (5 mg/片, 上海上药信宜, 生产批号: 1909005, 2019022701) 口服, $1.5 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 最大量不超过 60 mg/天, 4~6 周后逐步减量, 每 2 周减少初始剂量的 10%, 当到达 $0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 时, 将两天的药量隔日晨起顿服。当药量达到隔日 0.4 mg ($\text{kg} \cdot \text{d}$) 时维持。同时采用注射用环磷酰胺 (0.2 g/支, Baxter Oncology GmbH, 生产批号: 2018031301, 2019012101) 冲击疗法: 每次 $0.5 \sim 1 \text{ g}/\text{m}^2$, 每月 1 次静脉滴注, 病情平稳后每 3 个月 1 次。处于疾病活动期给予甲基强的松龙 (40 mg/支, Pfizer Manufacturing Belgium

NV, 生产批号: T97848, W7818) 冲击治疗每月 1~2 个疗程, 剂量每天 20~30 mg/kg, 最大量不超过 1 g/天, 每个疗程为 3 天。共治疗观察 24 周。

7.2 中西医结合组 在上述治疗基础上辅以自拟中药方剂分期治疗: 由北京儿童医院药剂科提供, 每日 1 剂, 分 2 次饭后 1~2 h 温服。疗程为 24 周。水肿期: 临床表现周身高度浮肿、面色㿔白、纳呆神倦、尿少便溏、舌质胖大、苔白厚, 脉沉缓。证属肺失宣化、脾失健运、水湿泛滥。治以宣肺健脾利水。方药: 生麻黄 1~3 g 连翘 9 g 赤小豆 30 g 姜皮 9 g 茯苓皮 9 g 大腹皮 6~9 g 五加皮 9 g 桑白皮 10 g 车前子 15 g 神曲 9 g 草豆蔻 4 g 砂仁 4 g 肉桂 4 g。蛋白尿期: 临床表现身热汗出、能食溲黄, 舌质红、苔厚, 脉滑数。证属脾肾两亏, 下焦湿热。治以健脾补肾, 清利下焦湿热。方药: 石韦 30 g 苦参 9 g 凤尾草 9 g 倒扣草 30 g 生山药 30 g 芡实 9 g 茯苓皮 9 g 神曲 9 g 山茱萸 9 g 生地黄 9 g 熟地黄 9 g 草豆蔻 4 g 砂仁 4 g 谷稻芽 9 g 肉桂 4 g。血尿明显的加鲜茅根 30 g、小蓟 9 g、莲须 9 g、豆豉 12 g、三七粉 3 g, 血尿日久, 舌质偏淡的加血余炭 9 g、蒲黄炭 9 g。恢复期: 临床表现精神、食欲趋于正常, 舌质偏红、苔薄白, 脉细数。证属肾阴亏虚, 下焦余热尚存。治以滋养肾阴兼清下焦余热。处方药: 枸杞子 9 g 金樱子 9 g 菟丝子 9 g 覆盆子 9 g 五味子 9 g 生地黄 9 g 熟地黄 9 g 生海蛤 30 g 山萸肉 9 g 生牡蛎 30 g 生知母 6~9 g 生黄柏 6~9 g。

8 观察指标

8.1 中医症状积分 参考《狼疮肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定》标准^[7], 将疲倦乏力, 浮肿, 食少纳呆, 呕吐, 畏寒肢冷, 腰痛, 耳鸣, 小溲黄赤, 夜尿多, 尿频, 泄泻等中医症状根据无、轻、中、重四级, 按照 0~3 分进行记录, 在治疗前及治疗后 4、12、24 周检查并计算中医症候总积分。

8.2 疗效观察指标 尿常规 (观察前及治疗后每 4、12、24 周留晨尿检查, 采用尿干化学试纸条法), 24 h 尿蛋白定量 (观察前及治疗后每 4、12、24 周留 24 h 尿检查, 采用邻苯三酚红比色法)。

8.3 疾病活动指标 治疗前及治疗后每 4、12、24 周取血检查及观察记录患者血沉、补体 C3、补体 C4、ds-DNA 及 SLEDAI 积分^[9]; 补体采用速率比浊法, 血沉采用魏氏法, ds-DNA 采用免疫荧光法。

8.4 安全性指标 观察患者血常规, 肝功能, 肾功能, 部分病例进行肾活检。

9 临床疗效判定 疗效判定参考《中药新药临床研究指导原则》^[10] 慢性肾炎的疗效判定拟定疾病疗效判定标准: 临床控制: 尿常规检查蛋白转阴性, 或 24 h 尿蛋白定量正常; 尿常规检查红细胞数正常, 或尿沉渣红细胞计数正常; 肾功能正常。显效: 尿常规检查蛋白减少 2 个 “+”, 或 24 h 尿蛋白定量减少 $\geq 40\%$; RBC 减少 ≥ 3 个 /HP 或 2 个 “+”, 或尿沉渣 RBC 计数检查减少 $\geq 40\%$; 肾功能正常或基本正常 (与正常值相差不超过 15%)。有效: 尿常规检查蛋白减少 1 个 “+”, 或 24 h 尿蛋白定量减少 $<40\%$; RBC 减少 <3 个 /HP 或 1 个 “+”, 或尿沉渣 RBC 计数检查减少 $<40\%$; 肾功能正常或有改善。无效: 临床表现与上述实验室检查均无改善或加重者。

10 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学处理, 计数资料以例数和百分比表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析、 t 检验或秩和检验, 组内治疗前后比较采用配对 t 检验或配对秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例流程 (图 1) 两组共 87 例患儿接受 24 周治疗观察, 其中中西医结合组 45 例, 脱落 1 例, 完成观察 44 例。西药组 42 例, 脱落 2 例, 完成观察 40 例, 共完成观察 84 例。

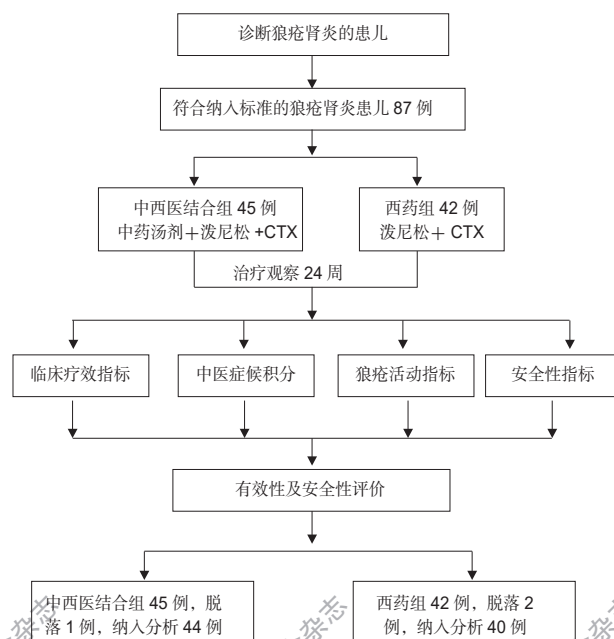


图 1 病例流程图

2 两组中医症状积分结果比较 (表 2) 与本组治疗前比较, 中西医结合组治疗后 4、12、24 周及

西药组治疗后 12、24 周中医症状积分降低, 同时治疗后 12、24 周中西医结合组中医症状积分低于西药组 ($P<0.01$)。

表 2 两组中医症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	4 周	12 周	24 周
中西医结合	44	6.08 ± 2.94	1.88 ± 1.79 ^{*△}	0.97 ± 1.12 ^{*△}	0.42 ± 0.66 ^{*△}
西药	40	6.1 ± 3.54	4.8 ± 3.82	3.12 ± 2.88 [*]	1.92 ± 1.85 [*]

注: 与本组治疗前比较, $^*P<0.01$; 与西药组同期比较, $^{\Delta}P<0.01$

3 两组尿红细胞计数、尿蛋白定量结果比较 (表 3) 与本组治疗前比较, 两组治疗后 4、12、24 周尿红细胞计数降低, 中西医结合组治疗后 4、12、24 周及西药组 12、24 周尿蛋白定量水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。与西药组比较, 中西医结合组治疗 4、12、24 周尿红细胞计数及尿蛋白定量水平降低更明显 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 3 两组尿红细胞计数、尿蛋白定量结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	尿红细胞计数 (个/HP)	尿蛋白定量 (mg/24h)
中西医结合	44 例	治疗前	37.79 ± 30.69	1 914.02 ± 1706.48
		4 周	6.20 ± 7.81 ^{**△}	1 089.31 ± 1588.53 ^{*△}
		12 周	6.34 ± 5.34 ^{**△}	480.48 ± 999.27 ^{**△}
		24 周	3.95 ± 10.82 ^{**△}	149.81 ± 105.99 ^{**△}
西药	40 例	治疗前	31.15 ± 45.90	2 047.3 ± 2366.62
		4 周	13.75 ± 18.95 [*]	2 220.21 ± 3113.65
		12 周	12.30 ± 18.11 [*]	1 078.12 ± 1109.40 ^{**}
		24 周	10.67 ± 17.04 ^{**}	332.47 ± 319.50 ^{**}

注: 与本组治疗前比较, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$; 与西药组同期比较, $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$

4 两组 ds-DNA 阳性率、补体 C3、C4、血沉及 SLEDAI 评分结果比较 (表 4, 5) ds-DNA 在治疗前、治疗后 4、12、24 周中西医结合组阳性率分别为 30/44 (68.18%), 18/44 (40.90%), 11/44 (25.00%), 8/44 (18.18%); 西药组阳性率为 27/40 (67.50%), 15/40 (37.50%), 14/40 (35.00%), 10/40 (25.00%); 2 组治疗后 ds-DNA 阳性率较治疗前均明显下降 ($P<0.01$); 中西医结合组在治疗 12 周,

24 周 ds-DNA 阳性率明显低于西药组, 但组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后 4、12、24 周两组补体 C3、C4 水平升高, 血沉、SLEDAI 评分降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。与西药组比较, 治疗后 4、12、24 周中西医结合组补体 C4 水平偏低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 4、12 周中西医结合组血沉水平降低 ($P<0.05$)。

5 两组血清白蛋白、肌酐、ALT、血白细胞计数、血小板水平比较 (表 5) 与本组治疗前比较, 两组治疗 4、12、24 周血清白蛋白水平升高, 治疗 4 周中西医结合组肌酐水平降低, 治疗 12 周中西医结合组及治疗 12、24 周两组 ALT 水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。与西药组比较, 中西医结合组治疗 12 周血白细胞计数及治疗 4 周血红蛋白水平更高, 治疗 24 周血小板水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

6 临床疗效结果比较 (表 6) 完成观察 85 例患儿均有蛋白尿, 包括中西医结合组 44 例, 西药组 40 例, 78 例有血尿, 其中西医医结合组 40 例, 西药组 38 例, 结果显示 24 周中西医结合组在血尿, 蛋白尿及尿检恢复的总有效率方面中西医结合组优于西药组, 但两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.487$, 0.744, 0.516, $P>0.05$)。

讨 论

儿童 SLE 具有起病急, 病情重, 多系统多脏器受累率高, 受累脏器衰竭快的特点, 肾脏受累发生率占 30%~70%^[11], LN 所致终末肾是导致狼疮死亡的主要原因之一。目前西医应用激素、免疫抑制药及生物制剂的应用已将狼疮肾 10 年存活率从 77% 提高到 93%^[12]。但与成人早期起病患者相比, 同龄阶段儿童的狼疮肾仍有较高的病死率。故单纯西药治疗还存在较大的局限性, 提高本病疗效, 减少不良事件的发生, 促进更快, 更平稳的缓解, 是仍然面临的巨大挑战^[13]。既往研究显示中医药可以促进 LN 尿检的恢复, 提高

表 4 两组治疗前后补体、血沉及 SLEDAI 评分结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	补体 C3 (g/L)	补体 C4 (g/L)	血沉 (mm/h)	SLEDAI 评分 (分)
中西医结合	44 例	治疗前	0.30 ± 0.28	0.06 ± 0.05	27.00 ± 23.44	13.46 ± 4.20
		4 周	0.53 ± 0.24 ^{**}	0.08 ± 0.05 [△]	13.06 ± 12.84 ^{*△}	9.11 ± 4.25 ^{**}
		12 周	0.74 ± 0.22 ^{**}	0.10 ± 0.05 ^{**△△}	10.32 ± 9.95 ^{**△}	6.34 ± 4.92 ^{**}
		24 周	0.80 ± 0.26 ^{**}	0.11 ± 0.03 ^{**△△}	16.73 ± 14.95 [*]	5.39 ± 3.52 ^{**}
西药	40 例	治疗前	0.30 ± 0.20	0.05 ± 0.05	26.32 ± 23.98	14.62 ± 6.09
		4 周	0.61 ± 0.16 ^{**}	0.11 ± 0.05 ^{**}	18.84 ± 10.08 ^{**}	10.32 ± 4.53 ^{**}
		12 周	0.81 ± 0.19 ^{**}	0.15 ± 0.07 ^{**}	16.10 ± 13.64 [*]	7.61 ± 4.10 ^{**}
		24 周	1.25 ± 1.63 ^{**}	0.19 ± 0.07 ^{**}	11.52 ± 8.65 ^{**}	5.82 ± 4.26 ^{**}

注: 与本组治疗前比较, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$; 与西药组同期比较, $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$

表 5 两组血清白蛋白、肌酐、ALT、血白细胞计数、血小板水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	血清白蛋白 (g/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)	白细胞计数 ($\times 10^9$)	血红蛋白 (g/L)	血小板 ($\times 10^9$)
中西医结合	44 例	治疗前	30.92 $\pm$ 6.60	51.39 $\pm$ 22.27	43.02 $\pm$ 37.11	6.02 $\pm$ 3.38	108.37 $\pm$ 23.10	222.83 $\pm$ 74.65
		4 周	36.09 $\pm$ 5.12**	42.47 $\pm$ 12.76*	37.65 $\pm$ 40.32	11.06 $\pm$ 5.10	125.37 $\pm$ 18.51 [△]	274.30 $\pm$ 83.92
		12 周	41.375 $\pm$ 7.92**	45.17 $\pm$ 14.69	24.19 $\pm$ 26.67**	10.23 $\pm$ 3.50 [△]	136.78 $\pm$ 11.36	281.28 $\pm$ 82.71
		24 周	39.24 $\pm$ 8.278**	45.64 $\pm$ 12.99	30.57 $\pm$ 37.39*	7.56 $\pm$ 2.87	135.40 $\pm$ 15.97	259.53 $\pm$ 85.94 ^{△△}
西药	40 例	治疗前	29.15 $\pm$ 6.98	55.04 $\pm$ 48.40	45.72 $\pm$ 44.39	5.10 $\pm$ 3.26	109.12 $\pm$ 16.97	197.32 $\pm$ 82.09
		4 周	33.94 $\pm$ 7.13**	45.09 $\pm$ 18.92	33.41 $\pm$ 26.65*	10.36 $\pm$ 4.02	116.6 $\pm$ 21.49	284.3 $\pm$ 102.02
		12 周	38.89 $\pm$ 7.44**	70.93 $\pm$ 110.25	23.20 $\pm$ 10.27*	8.54 $\pm$ 2.59	131.45 $\pm$ 18.23	298.7 $\pm$ 87.46
		24 周	39.87 $\pm$ 6.30**	50.16 $\pm$ 10.82	26.22 $\pm$ 20.35*	6.91 $\pm$ 1.96	134.54 $\pm$ 12.46	305.4 $\pm$ 59.08

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与西药组同期比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

表 6 两组临床疗效比较

组别	项目	例数	痊愈 [例 (%)]	显效 [例 (%)]	有效 [例 (%)]	无效 [例 (%)]	总有效 (%)
中西医结合	蛋白尿	44	27 (61.36)	10 (22.73)	6 (13.64)	1 (2.27)	97.70
	血尿	40	16 (38.09)	9 (21.43)	13 (30.95)	4 (9.52)	90.40
	总尿检	44	16 (36.36)	17 (38.64)	10 (22.72)	1 (2.27)	97.70
西药	蛋白尿	40	22 (55.00)	12 (30.00)	4 (10.00)	2 (5.00)	95.00
	血尿	38	10 (26.31)	6 (15.79)	17 (44.74)	5 (13.16)	86.84
	总尿检	40	10 (25.00)	18 (45.00)	9 (22.50)	3 (7.50)	92.50

临床疗效,减少激素及免疫抑制剂的毒副作用,对本病的长期缓解具有积极意义^[14,15]。继承名老中医经验,探讨中西医结合对儿童狼疮肾炎的疗效,改善本病预后,十分必要。

本研究采用在西医常规治疗的基础上,加用中药治疗 24 周,结果显示中西医结合组具有改善症状,促进尿检恢复,纠正低蛋白血症及贫血,改善肝肾功能,降低狼疮疾病活动性等作用;尤其是在改善患儿中医症候,减少血尿,蛋白尿,改善贫血等方面均优于单纯西药组,具有积极的作用,提示采用中西医结合分期治疗狼疮肾炎具有良好的疗效。

LN 属于中医学“水肿”“虚劳”“肿胀”等范畴,多数医家认为本病为本虚标实、虚实错杂之证,其本于先天禀赋不足,肾精亏虚,阴阳失调,卫外不固,感受湿热毒邪,或饮食不节,湿热内生,蕴积成毒,阻滞经络血脉,邪毒久稽,灼伤阴血,浸淫脏腑,阴损及阳,脾肾阳虚,开阖不利,水液内停则为水肿,湿毒下注,阻滞肾络,肾不藏精,则见蛋白尿,乙癸同源,日久肾病及肝,肝肾阴虚,阴阳俱损,故病情缠绵,反复发作^[16]。故本病以先天肾精不足,阴虚火旺,脾肾阳虚为本,以阳热,火毒之邪的侵袭,气血运行不畅,瘀凝脉络,毒瘀互结为标。治疗时常需扶正与驱邪兼顾。有研究认为儿童 LN 标热明显,这与小儿纯阳之体,虚火上炎,激素作用等因素相关,而小儿“脾胃薄弱、肾气未充、腠理疏松、神气怯弱、筋骨未坚”,各系统和器官的形态发育及生理功能均

处在不断成熟和完善的过程,因此治疗用药需结合小儿生理、病理特点。治疗以健脾补肾、益气养阴为法,同时兼以清热祛湿、活血化瘀,中药使用统计显示前 25 味主要以补虚药、清热药为主。根据本病特点,结合裴学义教授治疗肾脏病的经验,采用分期治疗,亦取得了较好的疗效。

裴学义教授是全国名老中医,尤善治疗小儿肾病,在肾病治疗中常以水肿期、蛋白尿期和缓解期进行分期论治。其认为水肿期首责上中二焦,肺脾二脏,以宣肺健脾利水为主。蛋白尿期用药偏于中下二焦,脾肾二脏。此期处于正虚邪实之时,虚为脾肾亏虚,实为下焦湿热。故以清热祛湿补肾为主,用药虚实兼顾,扶正与祛邪并道而行。恢复期以下焦肾脏为主,此期多病程较长,虽邪气减退,但精微物质也被耗伤。故治疗以滋阴培补下焦为主。LN 病程缠绵,在加用激素和免疫抑制剂之后,湿邪留恋,阴虚火旺之象常加剧或缠绵不去,故在分期治疗同时强调健脾化湿,滋阴益肾须贯穿治疗肾脏疾病的始终。

本研究采用裴老组方用药经验^[17-19],在水肿期用麻黄宣肺解表利水以“开鬼门,洁净府”,用五皮饮以达健脾行水,以皮行皮,消除水饮的作用。裴老认为蛋白尿期以小儿下焦湿热为主要特点,而激素为阳燥之品,加之患儿服用激素后多饮多食,常致湿热留恋,气血壅滞加剧,故治疗中健脾益肾同时,需强化清利湿热,调畅气血之功。方中石苇配苦参,苦参燥尤烈,直入肾经,除其湿热;而石苇入肺与膀胱经,

二者相配即可缓苦参之寒燥,又能脏腑上下相交、表里相合,水精上濡肺气下化,小便通利、湿热消除。凤尾草配倒扣草均为苦寒之药,凤尾草入肾可清热利湿,凉血止血,倒扣草走表可解表利水活血,二者同用表里相助,通里达外,血行不妄,血止不凝,气血畅达,下窍通利。生山药配芡实同入脾肾经,功为健脾固肾。芡实可补中祛湿与山药相配,即可防其滋腻助湿,又能助其健脾涩精补肾,二者相辅相成。肉桂入脾肾经可补元阳温脾胃,加少量肉桂来宣通血脉,导引阳气,调和荣卫,使气血通行,阳长阴消。此药体气轻扬,即能峻补命门,复能窜上达下,以通营卫,又可兼入后天脾胃之用。诸药合用共达温肾健脾,清热利湿,活血行水之效。缓解期患儿病邪消退,但小儿阴常不足,加之疾病日久,及免疫抑制剂长期应用,以致其肾水真阴耗损亏虚,故治疗以扶正为主,缓消余邪。选方以五子衍宗加生熟地、山萸肉等滋补肾阴。此时既要顾及阴液,又需继清余热。小儿用药稍呆即滞,稍重则伤,不可峻补与妄攻,故选牡蛎、海蛤等生用,既可滋下焦之阴又能清热,一物而多用,补消兼施,共达补虚不留邪,祛邪不伤正的目的。

作为自身免疫性疾病, SLE 的预后与疾病活动度密切相关,血沉, SLEDAI 评分是评价疾病活动的重要指标^[20],中西医结合治疗对这两者的改善均优于单纯西药组,提示中药在减轻免疫炎症方面亦有一定作用。但对补体的恢复,尤其是 C4 恢复中西医结合组不及西药组,考虑与中西医结合组激素冲击次数少,减量偏快相关,亦提示本组中药对狼疮肾炎尿检的改善不是通过干预补体途径获得的。总之,采用中药分期中西医结合治疗狼疮肾炎对提高疗效,改善症状,促进疾病恢复具有积极作用,但因病例数少,观察时间短,还需要扩大样本,延长观察时间,以进一步明确疗效。

利益冲突: 本研究不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 江载芳, 申昆玲, 沈颖主编. 诸福棠实用儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 751-752.
- [2] 邢鹏, 刘思梦, 李晓. 生物制剂在狼疮肾炎治疗中的应用进展 [J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22 (1): 51-53.
- [3] 王笑秋, 殷蕾, 茅幼英, 等. 多靶点治疗儿童狼疮肾炎的疗效观察 [J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18 (9): 607-611.
- [4] 董光福, 叶仁高, 张晓, 等. 不同免疫抑制方案对狼疮肾炎患者预后的影响 [J]. 中华风湿病杂志, 2004, 8 (10): 604-607.
- [5] 马东峰, 李玲, 刘建. 中西医结合治疗狼疮肾炎的 Meta 分析 [J]. 中国中西医结合肾脏杂志, 2008, 9 (4): 355-356.
- [6] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40 (9): 1725.
- [7] 中华医学会儿科分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南 (试行) (六): 狼疮性肾炎诊断治疗指南 [J]. 中华儿科杂志, 2010, 48 (9): 687-660.
- [8] 中华中医药学会肾病分会. 狼疮肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定 [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42 (2): 9-10.
- [9] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The committee on prognosis studies in SLE [J]. Arthritis Rheum, 1992, 35 (6): 630-640.
- [10] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则·慢性肾炎 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 153-157.
- [11] Davidson A. What is damaging the kidney in lupus nephritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 12 (3): 143-153.
- [12] 李学义. 儿童系统性红斑狼疮的诊治进展 [J]. 皮肤科学通报, 2018, 35 (3): 335-340.
- [13] 周燕青, 郭茹茹, 曹兰芳. 儿童系统性红斑狼疮预后的影响因素研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43 (10): 743-747.
- [14] 张兴坤. 狼疮性肾炎的中医药治疗概况 [J]. 湖南中医杂志, 2015, 31 (6): 181-188.
- [15] 莫张英, 邹梦英, 吴元胜, 等. 系统性红斑狼疮住院患儿中西医结合治疗特点分析 [J]. 西部中医药, 2019, 32 (11): 101-104.
- [16] 米佳蕾, 何东初, 丁晓娟, 等. 狼疮性肾炎中医论治研究进展 [J]. 湖北中医杂志, 2015, 37 (1): 75-77.
- [17] 胡艳, 么远, 柳静, 等. 裴学义治疗小儿肾病经验撷萃 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24 (9): 1169-1171.
- [18] 胡艳, 柳静, 裴学义. 小儿难治性肾病 12 例辨证论治疗效分析 [J]. 中医杂志, 1999, 40 (4): 229-230.
- [19] 胡艳. 麻黄连翘赤小豆汤合五皮饮治疗小儿肾病水肿 30 例 [J]. 北京中医, 2003, 22 (5): 17-18.
- [20] 邓江红, 李彩凤. 儿童系统性红斑狼疮治疗进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 31 (1): 67-71.

(收稿: 2020-09-17 在线: 2021-10-27)

责任编辑: 汤 静