

综上所述,中药离子导入在治疗风温肺热病(痰热壅肺型)方面具有显著疗效。且中药离子导入是近年产生的新技术,以经皮肤给药为手段,以中医特色理论为指导,具有起效快,作用直接,疗效肯定等优势,并且操作简便,无痛苦,病人依从性高,值得在临床上应用及推广。

参考文献

- [1] 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: 11.
- [2] 薄文, 张锋利, 李平, 等. 中药离子导入的治疗进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(22): 150.
- [3] 李树祝, 李冉, 白岚. 中药离子导入技术应用进展[J]. 中国疗养医学, 2012, 21(11): 996-997.
- [4] 付文生, 耿立梅, 闫红倩, 等. 中药离子导入联合抗生素治疗社区获得性肺炎 54 例临床观察[J]. 河北中医, 2014, 36(9):

1340-1342.

- [5] 王艳波, 边逊. 中药穴位导入治疗小儿支原体肺炎疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014(12): 188-189.
- [6] 刘亚辉, 张凤宇, 李淑芳. 麻杏石甘汤加味辅助治疗难治性肺炎的临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(9): 1726-1727.
- [7] 黄晓洁, 魏刚, 张龙, 等. 麻杏石甘汤的药理作用和临床应用研究进展[J]. 广东药学院学报, 2014, 30(1): 110-114.
- [8] 杨翠荣. 麻杏石甘汤药理作用的分析[J]. 中医临床研究, 2014, 6(20): 19-20.
- [9] 卢芳国. 麻杏石甘汤对 A 型流感病毒感染小鼠肺组织炎症与 TLR7/8 mRNA、蛋白表达水平影响的研究[C]// 中国免疫学会. 第九届全国免疫学学术大会论文集. 济南: 中国免疫学会, 2014: 1.
- [10] 刘洋, 郑彩霞, 师勇, 等. 中药雾化联合离子导入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 35 例临床观察[J]. 中医杂志, 2016, 57(8): 669-672.

(收稿日期: 2017-03-20, 修回日期: 2017-06-07)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.02.038

◇ 药物与临床 ◇

尿激酶联合激素治疗小儿溶血尿毒综合征的疗效观察

杨焕丹¹, 李晓忠², 张锐锋¹, 商巧雨¹, 唐韩云²

作者单位: ¹徐州市儿童医院肾脏风湿免疫科, 江苏 徐州 221000;

²苏州大学附属儿童医院肾脏免疫科, 江苏 苏州 215000

摘要:目的 探讨激素联合尿激酶治疗溶血尿毒综合征(HUS)患儿的机制及疗效。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2016 年 1 月苏州大学附属儿童医院肾脏风湿科收治的 9 例溶血尿毒综合征患儿的临床资料。其中重症 7 例, 轻症 2 例, 患儿入科后在对症支持治疗的基础上给予甲强龙冲击治疗(250~500 mg/d), 3 d 后改泼尼松($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)口服并逐渐减量, 病程中给予尿激酶抗凝治疗($1\,500 \sim 2\,000 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。其中 4 例重症 HUS 患儿因合并大量蛋白尿, 完善肾穿刺检查示中-重度系膜增生, 后续加用环磷酰胺序贯冲击治疗。**结果** 所有患儿在抗凝过程中无明显出血倾向。7 例患儿出院时血红蛋白、血小板恢复正常, 肾功能尿素、肌酐正常, 尿蛋白好转, 血压正常。2 例患儿肾功能及血红蛋白接近正常, 尿蛋白、尿红细胞正常, 血压略高。出院后根据病情门诊规律随诊或定期住院环磷酰胺冲击治疗。所有患儿追踪随访 6~12 个月, 血常规、肾功能均恢复正常, 血尿、蛋白尿转阴、血压降至正常, 无死亡及慢性透析患儿出现。**结论** 激素联合尿激酶治疗可改善 HUS 患儿的预后, 减少后遗症的发生, 是安全有效的。

关键词: 溶血尿毒综合征; 激素; 尿激酶; 治疗

Efficacy of urokinase combined with hormonal therapy for hemolytic uremic syndrome in children

YANG Huandan¹, LI Xiaozhong², ZHANG Ruifeng¹, SHANG Qiaoyu¹, TANG Hanyun²

Author Affiliations: ¹Department of Renal and Rheumatic Immunology, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China; ²Department of Kidney Immunology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China

Abstract: Objective To explore the efficacy of urokinase combined with hormonal therapy on hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. **Methods** Clinical data of 9 cases of hospitalized children with HUS admitted to the Department of Renal and Rheumatic Immunology in Soochow University Affiliated Children's Hospital from January 2010 to January 2016. Seven cases were severe and 2 cases

were mild. All the children received methylprednisolone therapy (250 to 500 mg/d), and a succedent gradually decreased oral intake of prednisone ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) three days later. At the same time, all the children were given urokinase therapy ($1\ 500$ to $2\ 000 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$). Among them, 4 children with severe HUS were complicated with massive proteinuria. Renal puncture examination showed moderate to severe mesangial hyperplasia, and then the children were added with the sequential impact treatment of cyclophosphamide.

Results There was no significant bleeding tendency in all children during anticoagulation. When 7 children were discharged from hospital, their hemoglobin and platelets returned to normal, urea renal function and creatinine were normal, urinary protein was improved and blood pressure was normal. The renal function and hemoglobin level of another 2 children were close to normal, urinary protein and urinary red blood cells were normal, and blood pressure was slightly higher. After discharge, regular follow-up or regular hospitalization with cyclophosphamide impact treatment was carried out according to the patients' condition. All children were followed up for 6 to 12 months, whose blood routine and renal function were restored to normal, hematuria and proteinuria turned negative, blood pressure dropped to normal, and there were no death or chronic dialysis children. **Conclusions** Urokinase combined with hormonal therapy can improve the prognosis of children with HUS and decrease sequelae, which is safe and effective.

Key words: Hemolytic uremic syndrome; Hormone; Urokinase; Treatment

溶血尿毒综合征(HUS)是由多种病因引起,以急性微血管病性溶血性贫血、血小板减少和急性肾功能衰竭三联征为主要临床表现^[1-2]。HUS早期进展快、病情重、病死率高,后期则主要表现为慢性肾脏损害^[3]。目前临床对HUS的治疗虽然方法较多,如对症支持治疗、病因治疗、血浆治疗、血液净化治疗、免疫抑制剂治疗等,但急性期后仍有一部分患儿有不同程度的后遗症^[4]。本研究回顾性分析苏州大学附属儿童医院2010年1月至2016年1月收治的9例HUS患儿的临床特点、治疗方法及预后,探讨激素联合尿激酶治疗HUS的机制及疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集2010年1月至2016年1月苏州大学附属儿童医院肾脏风湿科收治的9例符合HUS诊断标准的患儿^[1,5]。根据病因可分为典型溶血尿毒综合征(D+HUS)和非典型溶血尿毒综合征(D-HUS),根据临床表现及化验室检查,又可进一步分为重症和轻症。重症患儿在符合上述三联征的基础上,同时有血红蛋白(Hb) $< 60 \text{ g/L}$, 尿素氮(BUN) $\geq 17.9 \text{ mmol/L}$, 有少尿、无尿和(或)严重并发症(脑病、肺水肿)等。9例HUS患儿中男5例,女4例,年龄(7.84 ± 1.57)岁。其中重症HUS患儿7例,轻症HUS患儿2例。3例患儿病初有发热病史,1例病初发热同时伴有咳嗽,2例病初有呕吐、腹痛,但无明显腹泻症状,3例起病前无明确诱因。3例由血液科转入肾脏风湿科,2例由儿童重症监护室转入肾脏风湿科。9例患儿首次平均住院时间(34.0 ± 7.9)d,其中4例患儿因大量蛋白尿,完善肾穿刺检查后提示肾脏病理损害重,间断住院行环磷酰胺冲击序贯治疗。本研究经苏州大学附属儿童医院医学伦理委员会批准,病人近亲属均签署知情同意书。

1.2 临床表现 9例患儿病程中均有不同程度的

血尿、面色苍黄;4例患儿全身皮肤散在小的瘀点、瘀斑;4例患儿有少尿表现;5例患儿病程中有不同程度的高血压;3例患儿病程中伴有呕吐;1例患儿病程中出现抽搐。

1.3 实验室检查 对溶血尿毒综合征患儿进行相关指标检查,具体结果见表1。

表1 9例溶血尿毒综合征患儿实验室检查情况

检查项目	异常例数	结果
血常规	9	9例患儿起病时均有血红蛋白、血小板的降低,9例患儿中血红蛋白最低值为 41 g/L ,血小板计数最低值为 $10 \times 10^9/\text{L}$
尿常规	9	9例患儿尿红细胞均有不同程度的升高;尿蛋白 $\geq (+ +)$;7例尿胆红素(+)
尿蛋白全套	9	9例患儿尿 β_2 -MG、尿免疫球蛋白G、尿微量白蛋白均有升高
大便常规	9	3例患儿大便潜血实验阳性,其余6例大便检查结果正常
胆红素	9	9例患儿TBil、IBil均有不同程度的升高;9例患儿LDH均有升高
肾功能	9	9例患儿均有血尿素氮、肌酐的升高
补体C3	9	5例患儿病初血补体C3有不同程度的降低,分别为: 0.45 、 0.60 、 0.69 、 0.67 、 0.67 g/L (补体C3的正常参考值为 $0.79 \sim 1.52 \text{ g/L}$),随访6个月内补体逐渐升至正常,其余4例患儿血补体检查正常
凝血功能	9	2例凝血酶原时间延长,3例纤维蛋白原降低,其余4例凝血功能正常
骨髓穿刺	3	提示增生性贫血
肾脏彩超	9	双肾实质回声增强
肾穿刺病理	5	5例肾穿刺结果显示肾小球系膜区均有不同的增生,其中轻中度系膜增生1例,伴局灶性肾小球毛细血管腔高度充血,透明血栓形成,间质灶性慢性炎症;中重度系膜增生4例,同时伴有肾小球毛细血管内血栓形成,红细胞堆积,部分血管袢变性,血管袢管腔闭塞

注: β_2 -MG: β_2 -微球蛋白;TBil:总胆红素;IBil:间接胆红素;LDH:乳酸脱氢酶

2 治疗过程

2.1 激素治疗 9例患儿入院诊断明确后即给予甲泼尼龙(国药集团荣生制药有限公司,批号18031406)冲击治疗1~2疗程(1个疗程为:250~500 mg/d,给药3 d),之后改泼尼松(辰欣药业股份有限公司,批号180228203)1 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服治疗并根据病情逐渐减量。

2.2 尿激酶抗凝治疗 9例患儿均给予尿激酶(天津生化制药有限公司,批号041806024)静脉滴注至少10~14 d[1 500~2 000 IU·kg⁻¹·d⁻¹]。其中7例患儿入院诊断明确后即给予尿激酶静脉应用,而另外2例患儿是在病程的中期才给予尿激酶静脉治疗。

2.3 其他治疗 9例患儿入院后均给予补液维持水、电解质及酸碱平衡及急性期碱化尿液治疗;5例患儿病程中出现高血压,其中3例出现高血压的患儿是在治疗初期即加用了尿激酶治疗,患儿在高血压出现后口服硝苯地平、贝那普利作降压治疗,血压逐渐降至正常。而另外2例高血压患儿是病程中期加用尿激酶治疗,此2例患儿在病程中出现了顽固的高血压,予硝普钠、硝苯地平、贝那普利联合降压治疗,血压仍控制不理想,并出现抽搐一次,加用尿激酶治疗后,患儿的血压逐渐下降;4例水肿患儿予呋塞米(天津金耀药业,批号41703062)利尿;9例患儿均给予抗感染治疗;9例患儿均给予血浆治疗(包括输注新鲜冰冻血浆和/或血浆置换治疗);7例患儿因严重贫血或血小板减低明显,给予缓慢输注洗涤红细胞和/或血小板;6例患儿行血液透析治疗;4例肾脏损害较重的患儿给予了后续的环境酞胺(Baxter Oncology GmbH公司,批号H20160467)冲击序贯治疗。

3 结果

9例HUS患儿无一例死亡。9例患儿出院时,其中有7例(77.78%)患儿的肾功能、血红蛋白、血小板已达正常,尿红细胞、尿蛋白好转,血压降至正常;2例(22.22%)患儿出院时肾功能及血红蛋白接近正常,尿蛋白、尿红细胞正常,血压略高。随访6~12个月后,无一例慢性透析患儿出现,且患儿尿常规、血常规、血压及肾功能均已正常。

4 讨论

HUS是以急性微血管病性溶血性贫血、血小板减少和急性肾功能衰竭三联征为特征的一种综合征,HUS属于血栓性微血管性疾病,微血栓主要分布于肾

脏^[6-7]。HUS可由多种因素诱发:感染、多种毒素、抗内皮细胞抗体、药物等^[8]。虽然目前针对HUS的治疗方法较多,但HUS早期较高的病死率及后期各种的后遗症仍是该病治疗的难点。据Spinale等^[4]研究显示:典型HUS急性期的病死率达1%~4%,急性期后大约70%的患儿能完全恢复,但仍有30%的患儿会遗留不同的后遗症,如蛋白尿、高血压、慢性肾脏病、周末期肾病等。由此可见积极改善肾功能、减轻肾脏损害是改善HUS患儿预后的关键因素。

目前临床上对于HUS尚无统一、特效的治疗方案,我们研究发现,9例患儿在对症治疗的基础上给予激素冲击联合尿激酶抗凝治疗后,患儿预后良好,高血压逐渐改善,肾功能、血尿、尿蛋白等逐渐恢复正常,无慢性肾脏病患者出现,提示激素联合尿激酶治疗对改善HUS患儿肾脏损害起到了积极的作用,下面就其可能机制进行分析。

HUS的发病机制因致病因素不同而有差异,但毛细血管内皮细胞损伤是HUS发病的关键启动环节^[9]。目前研究表明,典型HUS的发病机制主要包括以下三个方面:(1)主要与大肠埃希菌感染有关,该菌产生的志贺毒素与靶细胞上的Gb3受体结合,导致微血管内皮细胞损伤^[10],受损的内皮细胞使胶原暴露,从而激活血小板的黏附和聚集;(2)受损的血管内皮细胞释放组织因子增多,各种促炎性因子如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-6、IL-8增多,而抑炎性因子如IL-10减少,提示炎症反应可能参与HUS发病^[11];(3)补体系统的异常活化在典型HUS中的作用目前也逐渐被认识^[12-13]。而D-HUS的发病机制则是由补体旁路途径的过度活化引起,导致内皮细胞损伤^[14-16],进一步激活血小板的黏附和聚集。由此可见,补体系统的异常活化、炎症反应等在HUS发病中起到了关键性的作用。对9例HUS患儿的病例特点进行分析发现,有5例患儿入院时存在血清C3水平的下降,支持补体系统参与了疾病的发生、发展过程。

糖皮质激素是肾脏科常用的药物,研究表明糖皮质激素对补体的激活和补体活化扩大环节等均具有抑制作用;此外糖皮质激素还有明显的抗炎作用^[17-18],其可以诱导抗炎因子如IL-10等的生产及抑制炎症因子如IL-1,IL-2,IL-8,TNF等的合成而发挥作用;糖皮质激素在稳定血小板及内皮细胞膜、减轻血管内皮细胞的损伤方面也有一定的作用。基于以上原理,我们对诊断明确的HUS患儿入院后

常规给予甲强龙冲击治疗 1~2 个疗程后,再给予泼尼松维持并逐渐减量,在后期的随访过程中复查补体逐渐升至正常。尽管目前临床上已有重组人抗补体 C5 的单克隆抗体,但因其价格昂贵等原因,目前在国内难以及时应用。因此,激素的作用仍无可替代。但遗憾的是,笔者未对 9 例 HUS 患儿的炎症因子水平进行检测,无法分析其变化。

另外,HUS 患儿血管内皮细胞损伤后,内皮细胞分泌的前列环素(PGI₂)减少,PGI₂与促进血小板凝聚的血栓素花生四烯酸(TXA₂)两者平衡失调,促血小板凝聚,促进凝血^[19]。同时,血浆纤维蛋白原在凝血机制中同样占有主要地位。而肾脏作为机体内血管较丰富的器官之一,在疾病的发生发展过程中有明显的血栓形成。在 9 例 HUS 患儿中,对其中的 5 例患儿进行了肾穿刺活检,其病理结果也提示肾小球毛细血管内血栓形成、血管袢管腔狭窄或闭塞。尿激酶主要是从健康人尿中分离的,或从人肾组织培养中获得的一种酶蛋白,其可以直接作用于内源性纤维蛋白溶解系统,能催化裂解纤溶酶原成纤溶酶,后者不仅能降解纤维蛋白凝块,亦能降解血循环中的纤维蛋白原、凝血因子 V 和凝血因子 VIII 等,从而发挥溶栓作用。同时尿激酶还能提高血管二磷酸腺苷酶活性、抑制血小板聚集、预防血栓形成。目前尿激酶已广泛应用于紫癜性肾炎等血管炎、血小板堵塞及血栓形成等疾病的治疗^[20]。鉴于尿激酶的作用机制,我们对入院后诊断明确的 HUS 患儿给予尿激酶静脉应用,应用期间患儿无明显出血倾向,随访过程中患儿肾功能及尿蛋白均已降至正常,无一例慢性肾透析患儿出现。

综上所述,糖皮质激素及尿激酶联合治疗能改善 HUS 患儿的预后,能减少后遗症的发生,是安全有效的。下一步我们将继续对溶血尿毒综合征患儿的远期预后进行追踪随访,为临床治疗提供帮助。

参考文献

- [1] BANERJEE S. Hemolytic uremic syndrome[J]. Indian Pediatr, 2009, 46(12): 1075-1084.
- [2] TARR PI, GORDON CA, CHANDLER WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome[J]. Lancet, 2005, 365(9464): 1073-1086.
- [3] ROSALES A, HOFER J, ZIMMERHACKL L-B, et al. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae[J]. Clinical Infectious Diseases, 2012(10): 1413-1421.
- [4] SPINALE JM, RUEBNER RL, COPELOVITCH L, et al. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2013, 28(11): 2097-2105.
- [5] 张桂菊, 刘小荣, 孟群等. 非典型溶血尿毒综合征 28 例临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016(17): 1311-1314.
- [6] 刘小荣. 溶血尿毒综合征的诊治进展[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2016, 5(2): 61-64. DOI: 10. 3877 /cma. j. issn. 2095-3216. 2016. 02. 004.
- [7] HOFER J, ROSALES A, FISCHER C, et al. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies[J]. Front Pediatr, 2014, 2: 97.
- [8] NORIS M, CAPRIOLI J, BRESIN E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(10): 1844-1859.
- [9] COPPO P, VEYRADIER A, DUREY MA, et al. Pathophysiology of thrombotic microangiopathies: current understanding[J]. Ann Med Interne (Paris), 2002, 153(3): 153-166.
- [10] FRANK C, WERBER D, CRAMER JP, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany[J]. N Engl J Med, 2011, 365(19): 1771-1780.
- [11] KING AJ. Acute inflammation in the pathogenesis of hemolytic-uremic syndrome[J]. Kidney Int, 2002, 61(4): 1553-1564.
- [12] ORTH D, WÜRZNER R. Complement in typical hemolytic uremic syndrome[J]. Semin Thromb Hemost, 2010, 36(6): 620-624.
- [13] MORIGI M, GALBUSERA M, GASTOLDI S, et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis[J]. J Immunol, 2011, 187(1): 172-180.
- [14] STÅHL AL, VAZIRI-SANI F, HEINEN S, et al. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation[J]. Blood, 2008, 111(11): 5307-5315.
- [15] CONWAY EM. HUS and the case for complement[J]. Blood, 2015, 126(18): 2085-2090.
- [16] LOIRAT C, FAKHOURI F, ARICETA G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children[J]. Pediatric Nephrology, 2016(1): 15-39.
- [17] 舒静. 糖皮质激素的临床合理运用[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(6): 695-696.
- [18] 马占俊. 糖皮质激素的临床应用[J]. 中国当代医药, 2011, 18(14): 18-19.
- [19] 何莉, 胡婉如. 溶血尿毒综合征诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(9): 662-665.
- [20] KAWASAKI Y, SUYAMA K, YUGETA E, et al. The incidence and severity of Henoch-Schönlein purpura nephritis over a 22-year period in Fukushima Prefecture, Japan[J]. Int Urol Nephrol, 2010, 42(4): 1023-1029.

(收稿日期: 2017-03-24, 修回日期: 2017-05-15)