

养阴清瘀法治疗儿童过敏性紫癜性肾炎的临床观察

郝静 闫慧敏

【摘要】 目的 应用中药养阴清瘀法治疗小儿过敏性紫癜性肾炎,进行临床观察并初步探讨其作用机制。**方法** 选择 66 例气阴两虚型过敏性紫癜性肾炎患儿,随机分为养阴清瘀法中药治疗组和西药治疗(福辛普利和双嘧达莫)组,对照观察两组治疗前及治疗后 4 周、8 周中医证候、临床疗效和凝血、免疫等理化指标的改变情况。**结果** 较之西药对照组,中药治疗可以更有效改善中医证候,减轻血尿,降低 IgA,提高 CD4⁺水平,升高补体 C3,降低 D-二聚体值;而对于轻度蛋白尿的治疗,两组疗效差别不大。**结论** 养阴清瘀法治疗小儿气阴两虚型过敏性紫癜性肾炎,可以有效缓解中医证候,降低血尿、蛋白尿,调节免疫,改善凝血机制。

【关键词】 过敏性紫癜性肾炎; 养阴清瘀; 气阴两虚; 儿童

【中图分类号】 R242 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.05.006

Clinical observation on the therapy of nourishing yin and blood stasis in treatment of Henoch Schonlein purpura nephritis in children HAO Jing, YAN Hui-min. Department of Traditional Chinese

Medicine, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: YAN Hui-min, E-mail: huiminyan@sina.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of treating children's Henoch Schonlein purpura nephritis (HSPN) with the method of nourishing yin and blood stasis, and preliminary discuss the treating mechanism. **Methods** 66 cases of HSPN children with the type of deficiency of both qi and Yin, were randomly assigned for nourishing yin and clearing stasis method of Chinese medicine treatment group and western medicine treatment (fosinopril and dipyridamole) group. Before, after 4 weeks and 8 weeks of treatment, traditional Chinese medicine syndromes, clinical efficacy and blood coagulation, immune and other physical and chemical indicators were observed in both groups. **Results** Compared with the western medicine, traditional Chinese medicine treatment could lead to more effectively improvement in TCM syndrome, reduce the hematuria, reduce levels of IgA, improve the level of CD4⁺ and increase C3, reduce the D-dimer values. For the treatment of mild proteinuria, there was no significant difference in the efficacy between the two groups. **Conclusions** Nourishing yin and clearing blood stasis can effectively alleviate the TCM syndrome, reduce hematuria and proteinuria, regulate immune function, improve the coagulation mechanism in treatment of HSPN children with deficiency of both qi and yin.

【Key words】 Henoch Schonlein purpura nephritis; Therapy of nourishing yin and blood stasis; Deficiency of both qi and yin; Children

过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura, HSP)是

常见的毛细血管变态反应性疾病,是由多种因素引起的、由免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 介导的、系统性的微小血管炎^[1]。过敏性紫癜性肾炎(Henoch-Schonlein purpura nephritis, HSPN)发生率为 40% ~ 50%^[2],是儿科最为常见的继发性肾小球疾病之一。临床上以血尿和(或)蛋白尿为主要表现,部分病人呈急进性肾炎或迁延为慢性肾炎,预

作者单位: 100045 首都医科大学附属北京儿童医院中医科

作者简介: 郝静(1972-),女,硕士,副主任医师。研究方向: 小儿常见病的中西医结合诊疗。E-mail: haojing115@sina.com

通讯作者: 闫慧敏(1954-),女,本科,主任医师,教授,博士生导师。研究方向: 小儿常见病的中西医结合诊疗。E-mail: huiminyan@sina.com

后不佳,甚至发展为终末期肾病。

中医学中 HSP 和 HSPN 属于“紫斑”“葡萄疫”“肌衄”“尿血”“尿浊”等范畴。本研究应用养阴清瘀法治疗病程迁延、气阴两虚型 HSPN 患儿,观察其中医证候的改善情况,并初步探讨对于免疫功能、凝血功能影响的机制。

1 对象与方法

1.1 对象

选择于 2012 年 9 月~2014 年 12 月在本院住院及门诊治疗的 HSPN(血尿蛋白尿型)患儿 66 例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照诸福棠《实用儿科学》^[1](第 8 版)和中华医学会儿科学分会肾脏病学组 2009 年儿童常见肾脏疾病诊治循证指南^[2],诊断为 HSPN 血尿和蛋白尿型的患儿^[3]。

1.2.2 中医气阴两虚型辨证分型标准 主证:下肢皮肤紫癜,色泽暗淡,时隐时现,活动后明显。面色无华,少气乏力,手足心热,腰膝酸软。次证:咽干口渴,自汗盗汗,易感冒,食少腹胀,大便不畅。舌脉:舌质红嫩,苔薄白或苔少,脉细或弱。符合主证三项,或具有两项主证+两项次证者,即可诊为气阴两虚型(舌象必备)^[4]。

1.3 纳入标准

符合西医 HSPN 诊断标准^[1-2];年龄 ≥ 6 岁,且 ≤ 16 岁;病程 ≥ 1 月,且 ≤ 6 月;临床分型为血尿和蛋白尿型;镜下血尿,尿常规离心尿镜检红细胞计数 <20 个/高倍视野;轻度蛋白尿,24 小时尿蛋白定量 <25 mg/(kg·d);不伴有腹痛、吐泻等消化系统受累症状;未曾应用糖皮质激素、雷公藤多苷片和其他免疫抑制剂治疗;肝肾功能正常;尿钙正常;排除泌尿系超声等检查肾动脉狭窄以及先天肾脏畸形;排除乙型、丙型肝炎病毒感染;自身抗体检测均为阴性;符合中医气阴两虚型证候诊断标准。

1.4 治疗方案

1.4.1 按照随机原则分为治疗组和对照组 治疗组 34 例,男 18 例,女 16 例,平均年龄 (9.2 ± 1.7) 岁,平均病程 (2.48 ± 0.54) 月;对照组 32 例,男 19 例,女 13 例,平均年龄 (9.7 ± 2.1) 岁,平均病程 (2.64 ± 0.7) 月。两组年龄比较,经过 t 检验, $t = 1.108$, $P = 0.272$;病程比较, $t = 1.102$, $P = 0.315$,差异均无统计学意义,故两组数据具有可比性。

1.4.2 治疗组 予中药养阴清瘀法治疗,主要药物

组成:生地黄 10 g、黄精 10 g、墨旱莲 10 g、仙鹤草 10 g、凤尾草 15 g、倒扣草 30 g、丹参 10 g、白花蛇舌草 10 g、黄柏 10 g、山药 15 g、芡实 10 g、小蓟 15 g,随症加减化裁。

1.4.3 对照组 予双嘧达莫 3~5 mg/(kg·d)口服,每天 3 次;福辛普利钠 0.3 mg/(kg·d)(≤ 10 mg/d),每晚顿服^[4-6]。

1.4.4 疗程 每疗程 4 周,连续观察 2 个疗程,共 8 周。

1.5 观察指标

治疗前及治疗后 4 周、8 周检测肝肾功能以及心电图,24 小时尿蛋白定量,凝血五项,补体 C3、C4,免疫球蛋白 Ig 系列,T 细胞亚类,并记录中医证候表现及半定量积分。

中医证候疗效评定标准(根据 1994 年国家中医药管理局发布的《中医病证诊断疗效标准》)^[5]分为:痊愈:中医症状体征全部消失,证候累计分值下降 $\geq 95\%$;显效:证候累计分值下降 $\geq 70\%$,且 $<95\%$;有效:证候累计分值下降 $\geq 30\%$,且 $<70\%$;无效:证候累计分值下降 $<30\%$ 。中医证候积分采用半定量积分算法,每项主证记 3 分,每项次证记 1 分,每种症状按轻-重程度 0-3 倍乘以症状评分,各项相加为整体积分。计算公式(尼莫地平法)疗效指数 $=[(治疗前积分-治疗后积分) \div 治疗前积分] \times 100\%$ 。

1.6 统计学处理

应用 IBM SPSS STATISTICS 21 软件进行数据统计分析,根据数据情况,两组数据基线情况比较采用 t 检验,治疗后两组中医证候疗效比较采用卡方检验,两组治疗前后指标测定值组内及组间比较采用重复测量方差分析等统计方法。

2 结果

2.1 两组 HSPN 患儿疗效评价指标比较

治疗 4 周后,两组治疗有效率组间比较,经连续校正卡方检验, $t = 4.1284$, $P = 0.0422$,差异有统计学意义。治疗 8 周后比较, $t = 1.0026$, $P = 0.3167$,差异无统计学意义。提示在治疗 4 周时,治疗组的中医证候缓解率明显优于对照组,见表 1。

2.2 两组 HSPN 患儿治疗前后 24 小时尿蛋白定量比较

组内比较采用重复测量方差分析法进行统计,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示两组治疗后尿

表 1 治疗后两组 HSPN 患儿中医证候疗效比较

组别	例数	时间	痊愈	显效	好转	无效	愈显率(%)	总有效率(%)
治疗组	34	治疗 4 周	4	17	10	3	61.76	91.18
		治疗 8 周	6	18	9	1	70.59	97.06
对照组	32	治疗 4 周	1	7	15	9	37.5	71.880
		治疗 8 周	3	13	12	4	50.00	87.50

蛋白均较前下降明显。组间比较,治疗 4 周后, $t=1.145, P=0.257$;治疗 8 周后, $t=0.789, P=0.433$,差异无统计学意义,提示两组在治疗前后尿蛋白下降程度无显著差异,对蛋白尿的疗效差异不大,见表 2。

表 2 两组 HSPN 患儿治疗前后 24 小时尿蛋白定量比较

分组	例数	24 小时尿蛋白定量 (mg/kg·d)		
		0 周	4 周	8 周
治疗组	34	9.14±2.11	5.15±1.51	3.32±1.20
对照组	32	9.86±3.05	5.69±2.21	3.54±1.05

2.3 两组 HSPN 患儿治疗前后离心尿镜检红细胞计数比较

组内比较, P 均 <0.05 ,差异有统计学意义,提示两组经治疗后红细胞测定值均较前下降明显。组间比较,治疗 4 周后, $t=3.575, P=0.01$,差异有统计学意义;治疗 8 周后, $t=2.789, P=0.007$,差异有显著统计学意义,说明两组在治疗前后血尿的减少程度有显著差异,治疗组治疗血尿的疗效优于对照组,见表 3。

表 3 两组 HSPN 患儿治疗前后离心尿镜检红细胞计数比较

分组	例数	离心尿镜检红细胞计数 (高倍视野)		
		0 周	4 周	8 周
治疗组	34	10.29±4.56	4.76±1.92	2.61±1.18
对照组	32	11.98±3.34	6.6±2.29	3.60±1.54

2.4 两组 HSPN 患儿治疗前后 IgA 值比较

治疗前进行免疫球蛋白 Ig 系列检测,两组患儿均以 IgA 升高为主,而 IgG、IgM 和 IgE 的测定值基本在正常范围,故进一步将两组治疗前后的 IgA 值进行对比。组内比较,两组治疗后 IgA 值均较前下降显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。组间比较,治疗 4 周后, $t=2.545, P=0.013$;治疗 8 周后, $t=2.617, P=0.011$,差异均有统计学意义。提示在降低血液中 IgA、改善免疫紊乱状态方面,治疗组优于对照组,见表 4。

表 4 两组 HSPN 患儿治疗前后 IgA 值比较

分组	例数	IgA (g/L)		
		0 周	4 周	8 周
治疗组	34	2.69±0.52	1.84±0.41	1.63±0.29
对照组	32	2.61±0.53	2.13±0.49	1.84±0.33

注:正常值:0.7~2.3 g/L。

2.5 两组 HSPN 患儿治疗前后 CD4⁺百分比对照比较

治疗前两组患儿的 T 辅助细胞 CD4⁺百分比均值低于正常范围。组内比较,治疗后均较治疗前上升至正常范围。组间比较,治疗 4 周后, $t=4.616, P<0.0001$;治疗 8 周后, $t=3.933, P<0.0001$,差异均有统计学意义,说明治疗组在提高 CD4⁺值、改善细胞免疫作用方面优于对照组,见表 5。

表 5 两组 HSPN 患儿治疗前后 CD4⁺百分比对照比较

分组	例数	CD4 ⁺ (%)		
		0 周	4 周	8 周
治疗组	34	24.68±4.57	39.38±6.60	40.94±8.70
对照组	32	24.22±3.05	33.03±4.25	34.19±4.44

注:正常值:25%~57%。

2.6 两组 HSPN 患儿治疗前后 CD8⁺百分比对照比较

组内比较,治疗前两组的 T 抑制细胞 CD8⁺百分比均值高于正常范围,两组 CD8⁺百分比值治疗后均较治疗前下降至正常范围。组间比较,治疗 4 周后, $t=0.748, P=0.457$;治疗 8 周后, $t=0.403, P=0.689$,差异均无统计学意义,说明两组降低 CD8⁺百分比的作用差异不大,见表 6。

表 6 两组 HSPN 患儿治疗前后 CD8⁺百分比对照比较

分组	例数	CD8 ⁺ (%)		
		0 周	4 周	8 周
治疗组	34	38.12±6.30	24.50±3.85	23.79±3.62
对照组	32	36.50±5.84	23.75±4.30	24.22±4.88

注:正常值:19%~34%。

2.7 两组 HSPN 患儿治疗前后 CD4⁺/CD8⁺比值比较

治疗前两组患儿 CD4⁺/CD8⁺比值均低于正常

比值范围。组内比较,两组治疗后均较前升高,且基本升至正常范围。组间比较,治疗 4 周后, $t=2.508, P=0.015$; 治疗 8 周后, $t=3.143, P=0.003$, 差异均有统计学意义,提示治疗组较之对照组,可以更好地调节细胞免疫功能,见表 7。

表 7 两组 HSPN 患儿治疗前后 CD4⁺ / CD8⁺ 比值比较

分组	例数	CD4 ⁺ / CD8 ⁺		
		0 周	4 周	8 周
治疗组	34	0.66±0.16	1.65±0.40	1.75±0.46
对照组	32	0.68±0.14	1.43±0.30	1.45±0.28

注:正常值:1.1~2。

2.8 两组 HSPN 患儿治疗前后 D-二聚体测定值变化

治疗前两组患儿血液中的 D-二聚体 (D-Dimer, D-D) 值均较正常值显著增高,提示患儿血液存在高凝状态。组内比较,两组患儿经治疗后血液中 D-D 水平均较前有明显下降。组间比较,治疗 4 周后, $t=2.834, P=0.007$, 差异有统计学意义; 治疗 8 周后, $t=1.510, P=0.136$, 差异无统计学意义,说明较之对照组,治疗组对于纤溶系统的调节所需时间更短,更为有效,见表 8。

表 8 两组 HSPN 患儿治疗前后 D-二聚体测定值变化

分组	例数	D-D (mg/L)		
		0 周	4 周	8 周
治疗组	34	1.52±0.66	0.30±0.14	0.17±0.64
对照组	32	1.26±0.60	0.46±0.29	0.20±0.83

注:正常值:0~0.243 mg/L。

2.9 两组 HSPN 患儿治疗前后补体 C3 变化

两组在治疗前的血液中补体 C3 测定值均明显降低。组内比较,治疗后补体 C3 均较前升高。组间比较,治疗 4 周后, $t=3.302, P=0.002$; 治疗 8 周后, $t=3.861, P=0.0001$; 差异有统计学意义,提示在改善补体功能紊乱方面,治疗组优于对照组,见表 9。

表 9 两组 HSPN 患儿治疗前后补体 C3 变化

分组	例数	补体 C3 (g/L)		
		0 周	4 周	8 周
治疗组	34	0.75±0.09	1.22±0.16	1.29±0.14
对照组	32	0.75±0.09	1.03±0.29	1.08±0.27

注:正常值:0.85~1.93 g/L。

3 讨论

HSPN 多发生在 HSP 发病的 6 个月之内^[1],是

以 IgA 和补体成分为主的免疫复合物沉积为病理基础的系膜增生性肾小球肾炎,存在体液免疫和细胞免疫功能紊乱、高凝状态和纤溶亢进^[7-10],病程较长,易迁延。小儿素体脾常不足,肾常虚,阴常不足, HSPN 初期以血热湿毒邪实为主,病程迁延日久湿热滞留,或因过用苦寒清热凉血之剂,耗伤气血,累及脾肾,伤及气阴,正虚渐著,故随着病程的延长,多有气阴两虚之候。气虚则血失所帅,阴虚则血热妄行,外溢皮肤,故反复皮肤紫癜,时隐时现。虚火灼伤络脉则见血尿;脾之运化水湿无力,肾气封藏无权,精微外泄,则见蛋白尿。故 HSPN 后期多虚实互见,本虚标实,本虚多为气虚、阴虚,标实为瘀毒湿热互结贯穿病程始终,夹湿夹瘀。本研究应用养阴清瘀法即针对病程迁延、气阴两虚型的 HSPN 患儿,以生地黄、黄精、生山药、芡实、仙鹤草等养阴益气之品和凤尾草、倒扣草、丹参、小蓟、白花蛇舌草、墨旱莲、黄柏等活血化瘀、清热利湿凉血之药共用,育阴益气、健脾护肾,兼以清热凉血、利湿化瘀,以使扶正不助邪、邪去正而安,祛毒不伤正、活血而不伤血,标本同治、虚实兼顾,促进患儿康复。如皮疹反复,可酌加土茯苓、地肤子、白鲜皮等;血尿重则加白茅根、藕节炭、侧柏炭、茜草炭等;蛋白尿重,酌加金樱子等;气虚明显,加太子参,或将黄精改为黄芪;阴虚著,加麦冬、煅牡蛎等滋阴之品。

西医对于 HSPN 的治疗多采用分级治疗,对于轻症病例,首选血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 和 (或) 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor antagonist, ARB) 类药物口服,而不使用免疫抑制剂^[3,11]。福辛普利是新一代 ACEI,可扩张肾小球动脉,抑制系膜基质增殖,且具有肝脏和肾脏双通道消除的优点,是治疗儿童 HSPN 的一线药物^[4,6];双嘧达莫可抑制血小板聚集,改善高凝状态,故选择这两种西药进行对照。经过治疗前后对照,两组均可有效减轻患儿的血尿、蛋白尿,改善患儿的免疫状态。而予中药养阴清瘀法治疗在改善患儿中医证候和减轻血尿、改善凝血和纤溶系统功能,调节免疫方面,较单纯西药治疗有一定的优势。

综上,运用中药养阴清瘀法治疗气阴两虚型 HSPN 可以有效缓解患儿的症状,降低血尿,改善纤溶系统紊乱,调节免疫,中药对治疗紫癜性肾炎有一定优势,但因时间有限,本文临床研究部分纳入

病例数偏少,且没有进行肾脏病理学检查,期待将来有更多大样本、多中心的临床研究,以进一步研究中药对于紫癜性肾炎的治疗机制。

参 考 文 献

- [1] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2015:773-775.
- [2] 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(二):紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志,2009,47(12):911-913.
- [3] 党西强,易著文,黄丹琳,等. 儿童紫癜性肾炎的治疗证据[J]. 中国中西医结合儿科学,2010,2(4):294-299.
- [4] 廖摇,欣摇,高摇,等. 福辛普利治疗慢性肾脏病患者安全性的对照试验[J]. 中国循证儿科杂志,2011,2(6):110-114.
- [5] 国家中医药管理局. ZY/T001. 1-94. 中华人民共和国中医药行业标准——中医病证诊断疗效标准[S]. 北京:国家中医药管理局,1994-10-11.
- [6] 徐坚,丛辉,盛俞. 福辛普利治疗小儿紫癜性肾炎尿蛋白的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志,2009,11(3):229-230.
- [7] 陈琨,杨琨. Th22 细胞新型 T 细胞亚群研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2010,24(8):835-837.
- [8] 李文斌,陈凤琴,刘泽英,等. 过敏性紫癜患儿 Th 细胞亚群及免疫球蛋白状态的研究[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2006,11(1):19-22.
- [9] 付红敏,倪俊学,李平,等. 过敏性紫癜患儿凝血状态的变化[J]. 实用儿科临床杂志,2004,19(1):47-48.
- [10] 王兆建. FIB、FDP、D-D 在早期判定患儿过敏性紫癜性肾损害中的价值[J]. 青海医学院学报,2012,33(2):121-123.
- [11] 丁小炼,刘莲叶. ACEI 与 ARB 的肾脏保护及临床应用[J]. 陕西医学杂志,2010,39(7):883-886.

(收稿日期:2015-11-20)

(本文编辑:董历华)