

槐杞黄颗粒联合泼尼松治疗儿童原发性肾病综合征 疗效及对免疫功能影响的前瞻性随机对照研究^①

刘运广¹, 曹珊¹, 林娜^{1②}, 郭瑜修^{1,2}, 黄月艳¹, 冯尚克², 梁勇华¹, 黄肯¹, 钟军³

(1. 右江民族医学院附属医院儿科, 广西 百色 533000

E-mail: lyg9226@163.com;

2. 右江民族医学院附属西南医院儿科, 广西 百色 533000;

3. 右江民族医学院附属医院信息中心, 广西 百色 533000)

摘要: 目的 探讨槐杞黄颗粒对儿童原发性肾病综合征(PNS)的治疗作用及对细胞、体液免疫的影响。方法 采用前瞻性研究方法将 68 例住院并初诊为 PNS 的患儿随机分为泼尼松联合槐杞黄颗粒治疗组(观察组, 33 例)和单用泼尼松治疗组(对照组, 35 例)。比较两组患儿随访至 9 个月时 PNS 复发率、维持缓解率、感染发生率, 6 个月时隔日泼尼松用量及 3、6、9 个月时血清白蛋白、胆固醇水平及细胞、体液免疫功能。结果 观察组的感染发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 无复发维持缓解率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 6 个月时隔日泼尼松用量小于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 随访至 3、6 个月时, 两组血清白蛋白、胆固醇水平及细胞、体液免疫学指标检测差异均无统计学意义($P > 0.05$), 至 9 个月时观察组血清白蛋白明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 胆固醇两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 观察组 CD3、CD4、CD19、NK 百分比和血清 IgA、IgG、IgM 水平明显提高, CD8 百分比明显降低, CD4/CD8 比率明显增高, 与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$); 未发现槐杞黄相关的不良反应。结论 槐杞黄可减少 PNS 患儿复发率、维持较长时间的缓解, 减少感染发生率及泼尼松用量, 长期应用可提高 PNS 患儿的细胞和体液免疫功能, 且显示了其治疗的安全性, 对血浆胆固醇水平无影响。

关键词: 儿童; 原发性肾病综合征; 槐杞黄颗粒; 泼尼松; 免疫

中图分类号: R692 文献标识码: A 文章编号: 1001-5817(2017)03-0163-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.03.001

A prospective randomized controlled trial of the effects of Huaiqihuang particles combined with glucocorticoid on child primary nephrotic syndrome and immune function

Liu Yunguang¹, Cao Shan¹, Lin Na¹, Guo Yuxiu^{1,2}, Huang Yueyan¹,
Feng Shangke², Liang Yonghua¹, Huang Ken¹, Zhong Jun³

(1. Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China E-mail: lyg9226@163.com; 2. Department of Pediatrics, Southwest Hospital Affiliated to Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China; 3. The Information Center, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To discuss the effects of Huaiqihuang particles on child primary nephrotic syndrome (PNS) and its effects on cellular and humoral immune function. **Methods** A randomly prospective study was used to divide 68 children with PNS into an observation group and a control group. In the observation group, 33 children were treated with Huaiqihuang particles combined with glucocorticoid. Thirty-five children in the control group were treated with glucocorticoid alone. A series of indicators were observed and compared, including the rates of PNS infection, recurrence and remission in the 9-month follow-up, the dosage of qod glucocorticoid in the 6-month follow-up, and the levels of serum albumin and cholesterol, as well as the immune function of

① 基金项目: 国家自然科学基金(30460137, 81460143); 广西教育厅科研基金重点资助项目(ZD2014102)

② 通信作者, E-mail: linna7766328@163.com

cells and humors in the third, the sixth and the ninth months. **Results** Compared with the control group, the infection rate of the observation group was lower, there was statistical difference ($P < 0.05$), the nonrecurrence remission rate was higher, there was statistical difference ($P < 0.05$) and the dosage of qod glucocorticoid in the sixth month was less than the control group, there was statistical difference ($P < 0.05$). In the 3- and 6-month follow-up, comparison of the levels of serum albumin and cholesterol and the immunological indexes of cells and humors yielded no statistical differences between the two groups (all $P > 0.05$). In the ninth month, the level of serum albumin in the observation group was significantly higher than that in the control group, there was statistically significant difference ($P < 0.001$), while comparing the level of cholesterol showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Compared with the control group, the observation group had higher percents of CD3, CD4, CD19, NK, and higher ratio of CD4 to CD8, and higher levels of IgA, IgG, IgM, and lower percent of CD8, there were all statistical differences between the two groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$ or $P < 0.001$). There were no adverse effects related to Huaiqihuang particles.

Conclusion Huaiqihuang particles are effective in treating children with PNS by reducing the rates of infection and recurrence and the dosage of glucocorticoid, and maintaining a longer remission as well. Besides, a long-term medication of Huaiqihuang particles can improve the immune function of cells and humors in children with PNS, which shows that treatment with Huaiqihuang particle is safe, with no influence on the level of plasma cholesterol.

Key words: child; primary nephrotic syndrome; Huaiqihuang particles; immunity

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是儿科常见病,其病因和发病机制极其复杂,尚未完全阐明,既往众多的研究认为与细胞免疫及体液免疫紊乱有关,尤其是 Th1/Th2 及细胞因子网络的紊乱^[1-3]。最近有研究认为枸杞黄颗粒对 PNS 具有免疫调节作用,一方面可降低尿蛋白的排出,另一方面可降低 PNS 感染的发生及复发等^[4-9]。本研究通过前瞻、随机、对照的研究,旨在进一步探讨枸杞黄颗粒对儿童 PNS 的治疗作用及其免疫功能的影响,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 研究对象 研究对象为 2012 年 1 月—2015 年 12 月间于右江民族医学院附属医院儿科、右江民族医学院附属西南医院儿科住院并初诊为 PNS 的患儿。PNS 诊断按中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的标准进行^[10],并为初发、未经糖皮质激素治疗、肝肾功能正常、起病年龄 1~9 岁的患儿;同时已排除继发性肾病,如狼疮性肾病、紫癜性肾病、乙肝病毒相关肾病等。

1.2 分组及治疗方法 符合本研究入选标准者共 68 例,在患儿家属签署知情同意后,纳入研究序列。右江民族医学院附属医院信息中心专人管理,采用随机分组的方法,计算机随机编号,统一排序,由病房医生专人电话联系信息中心获取纳入的顺序号及组别信息。观察组入组 33 例,对照组入组 35 例,观察组与对照组治疗前起病年龄、性别、尿蛋白定量、血白蛋白、胆固醇、免疫指标检测的比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1、表 2。所有入选 PNS 患儿均按中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的《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)方案》进行治疗^[10],总疗程 6~9 个月,观察组在泼尼松治疗的基础上加用枸杞黄颗粒口服(启东盖天力药业有限公司生产,国药准字 B20020074,规格:10 g/包,6 包/盒),方法:1~3 岁患儿每日 2 次,每次 5 g,4~9 岁患儿每日 2 次,每次 10 g,疗程 6 个月。对照组仅使用泼尼松治疗。所有患儿均完成治疗、观察、随访。

表 1 观察组与对照组治疗前临床资料比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别		尿蛋白定量 [$\bar{x} \pm s$, mg/(kg·24h)]	血清白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	血清胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
			男	女			
观察组	33	5±4	22	11	135±68	20.8±5.2	9.80±1.6
对照组	35	5±3	20	15	131±55	18.8±4.6	10.2±1.7
t/χ ²		0.000	0.652		0.267	1.682	0.998
P		1.000	0.419		0.790	0.097	0.322

表2 观察组与对照组治疗前免疫指标检测的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	CD19(%)	NK(%)	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
观察组	33	65±6	36±7	26±9	1.4±0.6	17±5	12±5	1.2±0.6	2.8±1.1	2.2±0.7
对照组	35	64±3	37±5	25±7	1.5±0.5	16±7	11±6	1.3±0.8	2.9±1.2	2.1±0.6
t		0.748	0.681	0.513	0.748	0.674	0.744	0.580	0.358	0.634
P		0.457	0.498	0.610	0.457	0.503	0.459	0.564	0.722	0.529

1.3 观察指标及时间 住院期间每3日检测尿蛋白(尿液自动分析仪)至尿蛋白阴转,此后每周复查尿常规,出院后每月随访1~2次,每月检测(日立全自动生化分析仪)血清白蛋白、胆固醇等,用药前及用药后3个月、6个月、9个月检测血清免疫球蛋白(日立全自动生化分析仪)和血T、B淋巴细胞亚群(美国全自动流式细胞仪, BD FACSC anto™-II型)。临床上观察感染情况、药物不良反应、维持缓解时间、复发情况及次数。用药后连续随访观察9个月。

1.4 统计学方法 采用SPSS 15.0统计软件进行统计学处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访3个月、6个月、9个月时两组血清白蛋白、胆固醇、隔日泼尼松用量的比较 随访3个月、6个月

时血清白蛋白、胆固醇两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),至随访观察6个月时,两组均无停用泼尼松者,观察组隔日泼尼松用量明显小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);随访9个月时观察组血清白蛋白明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$),胆固醇两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.2 随访3个月、6个月、9个月时两组免疫指标检测的比较 随访3个月、6个月时观察组与对照组CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、CD19、NK、IgA、IgG、IgM比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),随访9个月时观察组CD3、CD4、CD19、NK百分比和血清IgA、IgG、IgM水平明显提高,CD8百分比明显降低,CD4/CD8比率明显增高,与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。见表4~表6。

表3 治疗后不同时段两组血清白蛋白、胆固醇、隔日泼尼松用量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	3个月		6个月			9个月	
		血清白蛋白(g/L)	血清胆固醇(mmol/L)	血清白蛋白(g/L)	血清胆固醇(mmol/L)	隔日泼尼松(mg/qod)	血清白蛋白(g/L)	血清胆固醇(mmol/L)
观察组	33	32.4±5.6	5.2±2.5	35.3±4.1	4.5±2.2	39±21	43.3±4.1	4.5±2.1
对照组	35	32.2±5.9	5.0±3.5	35.6±3.4	4.6±2.5	48±15	36.3±4.0	4.6±2.2
t		0.143	0.270	0.329	0.175	2.043	7.125	0.192
P		0.887	0.788	0.743	0.862	0.045	<0.001	0.849

表4 随访3个月时两组免疫指标检测的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	CD19(%)	NK(%)	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
观察组	33	66±8	38±5	25±6	1.3±0.5	18±5	13±6	1.5±0.5	2.8±1.3	2.5±0.8
对照组	35	65±7	37±6	26±5	1.3±0.7	17±7	13±5	1.4±0.4	2.8±1.1	2.4±0.6
t		0.549	0.744	0.748	0.000	0.674	0.000	0.913	0.000	0.585
P		0.585	0.459	0.457	1.000	0.503	1.000	0.364	1.000	0.560

表5 随访6个月时两组免疫指标检测的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	CD19(%)	NK(%)	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
观察组	33	68±7	38±7	23±7	1.7±0.5	19±6	17±8	1.6±0.6	3.5±1.5	3.2±0.7
对照组	35	67±6	37±9	25±5	1.5±0.6	18±7	15±7	1.5±0.5	2.9±1.6	2.9±0.8
t		0.634	0.509	1.362	1.488	0.631	1.099	0.748	1.593	1.642
P		0.529	0.612	0.178	0.141	0.530	0.276	0.457	0.116	0.105

表6 随访9个月时两组免疫指标检测的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	CD19(%)	NK(%)	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
观察组	33	73±7	43±6	20±5	1.9±0.8	25±8	24±9	1.9±0.4	4.7±1.1	3.6±0.9
对照组	35	68±5	37±8	25±7	1.5±0.8	19±5	15±8	1.5±0.6	3.5±1.4	2.9±0.7
t		3.405	3.482	3.371	2.061	3.683	4.364	3.252	3.914	3.592
P		0.001	0.001	0.001	0.043	<0.05	<0.001	<0.05	<0.001	<0.001

2.3 随访9个月时两组感染发生情况 随访至9个月时,观察组33例无明确感染25例(75.76%),有明确上呼吸道感染8例(24.24%),共感染12例次;对照组35例无明确感染18例(51.43%),有明确上呼吸道感染17例(48.57%),共感染17例次,其中上呼吸道感染12例次,下呼吸道感染5例次,两组感染率比较差异有统计学意义($\chi^2=4.324, P=0.038$)。

2.4 随访9个月时两组疗效比较 随访至9个月时,观察组33例无复发维持缓解25例(75.76%),复发8例(24.24%),共复发12例次;对照组35例无复发维持缓解18例(51.43%),复发17例(48.57%),共复发23例次,两组无复发维持缓解率比较($\chi^2=4.324, P=0.038$),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 药物不良反应 至随访9个月时两组均未发现过敏、肝肾功能损害、骨髓抑制等不良反应。

3 讨论

槐杞黄颗粒是由槐耳菌质、枸杞子、黄精三味药组成。槐耳是一种真菌,其主要生长在槐树、洋槐树及青檀等树干上,其主要化学成分为槐耳多糖蛋白,由6种单糖组成的杂多糖结合18种氨基酸构成的蛋白质,是活性很强的生物反应调节剂,能激发机体免疫系统中诸多环节,增加T细胞的增殖,增强巨噬细胞吞噬功能,诱导 α 、 γ -INF的产生、协同NK细胞的作用,直接抑制肿瘤的生长,加快肿瘤细胞的凋亡和坏死,提高细胞免疫及体液免疫功能,从而调节免疫细胞的平衡失调^[11]。枸杞子的有效成分为枸杞多糖,其现代药理作用是清除多余的自由基来延迟衰老,保护胰岛细胞功能降低血糖,促进免疫细胞活性,增强吞噬细胞及补体活性来提高免疫力等^[12]。黄精主要的药理作用为调节免疫力、改善记忆力、抗癌、抗衰老、降低血糖、抗炎症、防治感染等^[4-9]。本研究结果发现,随访3个月、6个月、9个月时胆固醇两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),提示槐杞黄颗粒对PNS患儿血浆胆固醇水平无影响。随访9个月时观察组血清白蛋白明显高于对照组($P<0.001$),表明槐杞黄颗粒有降低PNS患儿尿蛋白、提高血清白蛋白作用。其作用机制尚未清楚,复旦大学儿科医院孙雯等的研究认为槐杞黄颗粒可通过上调裂孔隔膜上的nephrin及podocin的表达维持足细胞裂孔隔膜的完整性,减轻肾小球滤过屏障的损伤,以此降低尿蛋白漏出,从而提高血清白蛋白^[13]。至

随访观察6个月时,两组均无停用泼尼松者,观察组隔日泼尼松用量明显小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),亦表明槐杞黄有直接减少尿蛋白的作用,可减少维持期的泼尼松用量。随访3个月、6个月时观察组与对照组CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、CD19、NK、IgA、IgG、IgM比较差异均无统计学意义($P>0.05$),与首都儿科研究所附属儿童医院耿海云等研究结果相似^[14],但随着随访时间的延长,至9个月时观察组CD3、CD4、CD19、NK百分比和血清IgA、IgG、IgM水平明显提高,CD8百分比明显降低,CD4/CD8比率明显增高,与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 、 $P<0.01$ 或 $P<0.001$)。可能与本组研究使用槐杞黄颗粒时间较长(6个月)、观察时间较长有关。

PNS患儿极易罹患各种感染,即使感染不严重,也常诱使PNS复发或影响其疗效。本研究另一结果显示,随访至9个月时,观察组PNS复发率和感染发生率均较对照组低,维持缓解率较对照组高,差异均有统计学意义,与文献报道一致^[14-15]。表明槐杞黄颗粒通过调节PNS患儿免疫系统中诸多环节,提高PNS细胞免疫及体液免疫功能,从而减少PNS常见合并症感染的发生,获得较长期的维持缓解。

本组资料显示槐杞黄颗粒对肾病综合征的辅助治疗是安全的,未出现过敏、肝肾功能损害、骨髓抑制等不良反应,与其他文献报道一致^[4-9,13-15]。

总之,本项前瞻性随机对照临床研究表明,长期(6个月)槐杞黄颗粒联合泼尼松治疗PNS,不仅能提高PNS患儿细胞免疫和体液免疫功能,而且可减少维持期泼尼松的用量及感染的发生,使PNS达到较长的维持缓解,且显示了其治疗的安全性,无明显的不良反应,作为PNS的辅助用药值得推荐。

参考文献:

- [1] 林娜,刘运广,郭瑜修,等.玉屏风颗粒对儿童肾病综合征免疫功能影响的研究[J].时珍国医国药,2010,21(8):2006-2008.
- [2] Van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome[J]. Clin Sci(Lond), 2004, 107(2): 125-136.
- [3] 林娜,刘运广,覃远汉.小儿原发性肾病综合征病理与临

- 床分析[J]. 右江民族医学院学报, 2010, 32(4): 471-474.
- [4] 夏科君, 张琦, 孙建新, 等. 槐杞黄颗粒对儿童肾病综合征免疫功能的影响[J]. 现代实用医学, 2015, 27(7): 855-857.
- [5] 吴丽娟, 刘翠华, 曹广海. 槐杞黄颗粒对肾病综合征患儿血清白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 变化的影响[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(4): 294-296.
- [6] 郑铠军. 槐杞黄颗粒对原发性肾病综合征患儿免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合儿科学, 2015, 7(5): 435-437.
- [7] 钱古铃, 赵 镭, 刘爱民. 槐杞黄颗粒辅助治疗儿童肾病综合征的疗效观察[J]. 中草药, 2014, 45(16): 2375-2377.
- [8] Li LT, Shi MY, Wei SY, et al. Huai Qi Huang ameliorates proteinuria and hematuria in mild IgA nephropathy patients; a prospective randomized controlled study[J]. J Formos Med Assoc, 2013, 112(12): 766-772.
- [9] Zhu C, Huang S, Ding G, et al. Protective effects of Huang Qi Huai granules on adriamycin nephrosis in rats [J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(6): 905-913.
- [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] 曹广海, 刘翠华, 云鹰. 槐杞黄颗粒对肾病综合征患儿体液免疫及细胞免疫的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(6): 585-587.
- [12] 张芳, 郭盛, 钱大玮, 等. 枸杞子中多类型小分子化学物质研究开发现状及前景分析[J]. 中药材, 2016, 39(12): 2922-2927.
- [13] 孙雯, 朱智, 俞建, 等. 槐杞黄颗粒对阿霉素肾病大鼠肾组织 nephrin 和 podocin 表达的影响[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(5): 546-552.
- [14] 耿海云, 曹力, 王薇, 等. 槐杞黄颗粒治疗儿童原发性肾病综合征的前瞻性随机对照临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 31-34.
- [15] 张波, 倪宁, 吴玉斌. 原发性肾病综合征患儿槐杞黄颗粒治疗前后血清细胞因子变化的研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(1): 33-36.

收稿日期: 2017-05-03; 修回日期: 2017-06-01

《右江民族医学院学报》采编系统启用通告

为适应信息化时代期刊发展的需要, 缩短审稿流程, 加快稿件处理速度, 方便作者投稿和专家审稿, 本刊自 2015 年 10 月 1 日起至 2015 年 10 月 31 日期间试运行期刊采编系统, 2015 年 11 月 1 日起正式投入使用。

登录本刊网站 <http://yjmyxy.cnjournals.com/> 即可进入采编系统平台进行投稿或审稿。该采编系统平台由作者在线投稿、专家在线审稿、主编在线办公和编辑在线办公四部分组成。作者进行在线投稿并可查询稿件的处理进度, 审稿专家从专家登录口进入审稿中心可进行稿件审阅。试运行期间作者可使用原学报投稿邮箱 yyxb1979@126.com, 自 2015 年 11 月 1 日起正式启用期刊采编系统后, 学报投稿邮箱停止使用投稿功能。敬请广大读者、投稿作者、审稿专家使用本系统, 并向编辑部反馈意见, 以不断对系统进行改进。如您在操作上遇到任何问题, 请与编辑部联系: 0776-2843414。感谢您对本刊的关注与支持! 欢迎踊跃投稿!



扫一扫

《右江民族医学院学报》编辑部