

槐杞黄颗粒联合糖皮质激素治疗儿童原发性 IgA 肾病的临床观察

杜悦 胡子静 侯玲 王秀丽 吴玉斌

(中国医科大学附属盛京医院小儿肾脏风湿科 辽宁 沈阳 110004)

摘要:目的:观察槐杞黄颗粒联合糖皮质激素治疗儿童 IgA 肾病非肾病范围内蛋白尿患儿的临床疗效以及对患儿细胞免疫和体液免疫的调节作用,并观察槐杞黄颗粒的不良反应。方法:2006 年 1 月—2015 年 12 月本院儿肾科收治 IgA 肾病患儿 105 例,单纯血尿型患儿 25 例,其中 10 例给予临床观察;15 例患儿口服槐杞黄连续 3 个月。IgA 肾病非肾病范围内蛋白尿患儿 80 例,其中 15 例单独给予开博通连续口服 6 个月;18 例患儿同时口服开博通 6 个月和槐杞黄颗粒 3 个月;15 例患儿口服开博通和强的松;32 例患儿口服开博通、强的松和槐杞黄。所有患儿监测血常规、肝肾功能、尿蛋白定量,记录观察期内感染例数。单纯血尿治疗组治疗后 3 个月检测体液免疫和细胞免疫的变化。记录槐杞黄不良反应。结果:槐杞黄组患儿镜下血尿在 6 个月和 12 个月后改善明显好于无特殊治疗组,槐杞黄组感染例数明显少于无特殊治疗组($P < 0.05$)。IgA 肾病非肾病范围内蛋白尿患儿加用激素治疗的患儿尿蛋白下降明显好于没有应用激素的患儿,加用槐杞黄治疗的患儿尿蛋白下降的趋势没有应用激素的患儿显著。应用槐杞黄患儿感染率明显下降($P < 0.05$)。槐杞黄治疗后 IgG 明显高于治疗前;CD3、CD4、CD4/CD8 较治疗前明显升高,差异显著($P < 0.05$)。结论:槐杞黄辅助治疗 IgA 肾病患儿,可以减轻镜下血尿,增强患儿的免疫调节功能,减少感染发生,无明显的不良反应。

关键词:儿童;IgA 肾病;治疗;槐杞黄颗粒

中图分类号:R692 文献标志码:A 文章编号:1000-4719(2018)02-0328-04

Retrospective Clinical Analysis of Treatment with *Huaiqihuang* Granules and Glucocorticocoid in 105 Children with Primary IgA Nephropathy

DU Yue ,HU Zijing ,HOU Ling ,WANG Xiuli ,WU Yubin

(Pediatric Nephrology ,Shengjing Hospital of China Medical University ,Shenyang 110004 ,Liaoning ,China)

Abstract: *Objective:* To explore the clinical effect of *Huaiqihuang* Granules and glucocorticocoid in pediatric IgA nephropathy with non-nephrotic range proteinuria and examine the regulating effects on the T and B lymphocyte and the side effects of *Huaiqihuang* Granules. *Methods:* We conducted a single-centre retrospective observational study of 105 children with biopsy-proven IgA nephropathy from 2006 to 2015 in Pediatric Nephrology of Shengjing Hospital of China Medical University. Twenty-five patients with hematuria, in which 10 patients had no medication and 15 patients with the treatment of *Huaiqihuang* Granules. Eighty patients with non-nephrotic proteinuria and hematuria, in which 15 patients were treated with captopril, 18 patients with captopril and *Huaiqihuang* Granules, 15 patients with captopril and prednisone, 32 patients with captopril and prednisone and *Huaiqihuang* Granules. All patients were followed up and we monitored liver and kidney function and proteinuria and hematuria. Patients with hematuria were detected IgG, IgA, IgM and T-lymphocyte subgroup before and after medication. *Results:* Hematuria was decreased significantly in *Huaiqihuang* Granules group than that without medication group ($P < 0.05$). Proteinuria was decreased significantly in prednisone group ($P < 0.05$) but not significantly in *Huaiqihuang* Granules group. In all children, the infection rate was significantly decreased in *Huaiqihuang* Granules group than that without *Huaiqihuang* Granules ($P < 0.05$). IgG, CD3, CD4 and CD4/CD8 were significantly increased in *Huaiqihuang* Granules group than that without medication group ($P < 0.05$). *Conclusion:* *Huaiqihuang* Granules were suggested to decrease hematuria and regulate T and B lymphocyte and decrease the infection rate in IgA nephropathy children without severe side effects.

Keywords: children; IgA nephropathy; treatment; *Huaiqihuang* Granules

IgA 肾病是临床常见的原发性肾脏疾病,国内成人原发性 IgA 肾病占有所有肾脏病比例的 40% ~ 50%^[1-2]。研究认为 15% ~ 40% 的 IgA 肾病患者 20 年后可能发展为终末肾^[3-4]。蛋白尿是决定成人 IgA

肾病进展的独立危险因素^[5]。但是,关于影响儿童 IgA 肾病预后的相关因素研究不多。关于 IgA 肾病的 治疗方面,成人 IgA 肾病在尿蛋白定量超过每天 1g 时 加用糖皮质激素,激素治疗无效时,推荐使用吗替麦考 酚酯(MMF)或环磷酰胺(CTX)^[6,7]。但是,儿童 IgA 肾病患儿不同程度蛋白尿的治疗尚没有统一的标准^[8-10]。IgA 肾病的发病机制尚不明确,但主要与免

作者简介:杜悦(1971-),女,辽宁锦州人,教授、主任医师,博士,研究方向:儿童肾脏风湿疾病。

疫功能紊乱和反复感染相关。槐杞黄颗粒具有免疫调节作用^[11]，本文旨在观察槐杞黄颗粒联合糖皮质激素治疗儿童 IgA 肾病非肾病范围内蛋白尿患儿的临床疗效以及对患儿细胞免疫和体液免疫的调节作用，并观察槐杞黄颗粒的不良反响。

表 1 IgA 肾病患儿一般资料

项目	单纯血尿 (n=25)	非肾病范围内的 蛋白尿(n=80)	P 值
年龄(岁)	8.5±3.5	9.4±5.5	0.13
男[例(%)]	14(56)	52(65)	0.76
收缩压(mmHg)	85.5±14.2	103.7±21.3	0.03
舒张压(mmHg)	64.5±6.9	74.4±8.7	0.05
24h 尿蛋白(g/d)	0.11(0.0-0.14)	0.6(0.3-1.4)	<0.001
SCr(μmol/L)	52.1±11.2	66.5±11.6	0.85
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	113.2±45.6	93.5±44.6	0.09
血白蛋白(g/L)	40±4.4	39±5.1	0.18
随访时间(Mo)	32.2(5.0-96.8)	35.1(5.0-123.8)	0.16
病理 Haas 分型			
II	19	42	0.07
III	6	38	

1 资料与方法

1.1 一般资料

2006 年 1 月—2015 年 12 月本院儿肾科收治 IgA 肾病患儿 105 例，所有患儿均以病理诊断为标准，病理分型采用 Haas 标准。所有患儿诊断时均没有高血压和肾功能不全，治疗后的失访病例没有纳入本研究。收集整理所有 IgA 肾病患儿年龄、性别、血压、血白蛋白、血肌酐(SCr)，见表 1。根据 Schwartz 公式计算内生肌酐清除率以评估肾小球滤过率(eGFR)。

表 2 槐杞黄治疗 IgA 肾病单纯血尿患儿的疗效比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	治疗前红 细胞(/HP)	3 个月后红 细胞(/HP)	6 个月后红 细胞(/HP)	12 个月后红 细胞(/HP)	感染例数
无特殊治疗	10	9.3±2.9	56.2±7.83	50.3±5.49	48.2±6.71	40.6±7.55	6
槐杞黄	15	8.9±3.6	60.5±9.67	45.2±6.77	33.5±7.89	30.5±6.82	3
P 值		0.48	0.81	0.54	<0.01	<0.01	0.02

表 3 不同方案治疗非肾病范围内蛋白尿 IgA 肾病患儿的疗效比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	治疗前尿蛋白 (g/d)	3 个月后尿蛋白 (g/d)	6 个月后尿蛋白 (g/d)	9 个月后尿蛋白 (g/d)	12 个月后尿蛋白 (g/d)	感染 例数
开博通	15	9.2±3.1	0.61±0.16	0.42±0.11	0.27±0.09	0.23±0.08	0.17±0.07	7
开博通+槐杞黄	18	9.1±3.6	0.60±0.15	0.38±0.14	0.25±0.08	0.21±0.06	0.15±0.07	5
开博通+强的松	15	8.8±2.9	0.54±0.13	0.34±0.09	0.23±0.05	0.14±0.05	0.11±0.04	10
开博通+强的松 +槐杞黄	32	8.9±4.1	0.65±0.17	0.21±0.06	0.15±0.04	0.13±0.05	0.09±0.03	9
P 值		0.53	0.29	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01

1.2 治疗方法

IgA 肾病单纯血尿型患儿 25 例，其中 10 例给予临床观察，没有特殊治疗；15 例患儿口服槐杞黄连续 3 个月，槐杞黄颗粒(江苏启东盖天力药业公司生产，规格 10 g/6 包 1 盒)用法：10 g/次 2 次/d。

IgA 肾病非肾病范围内蛋白尿患儿 80 例，其中 15 例单独给予开博通 [0.5 mg/(kg·d)] 连续口服 6 个月；18 例患儿同时口服开博通 6 个月和槐杞黄颗粒 3 个月，用法同上；15 例患儿口服开博通同时，家属签字同意后加用强的松 [1 mg/(kg·d)] 1 个月，之后逐渐减量，每 2 周减量 5 mg，直至停药；32 例患儿口服开博通，强的松和槐杞黄，药物用法和用量，疗程同上。

1.3 监测指标

治疗过程中，所有患儿监测血常规，肝功，肾功，尿蛋白定量，蛋白尿转阴时间，记录观察期内感染例数。单纯血尿治疗组治疗后 3 个月检测体液免疫：IgG、IgA、IgM；细胞免疫：CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 变化。记录槐杞黄不良反响。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 15.0 软件进行分析。正态分布数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，各组间计数资料比较采用 χ^2 检验，计量资料比较采用 *t* 检验，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

所有入院 105 例患儿的临床指标见表 1。各组间年龄性别比例无明显差异。各组间 SCr 无明显差异；随访时间无明显差异，最长随访 10 年。随着尿蛋白的增加，eGFR 似乎有下降的趋势，病理分型有加重的趋势。但是，没有明显的统计学意义。

2.2 单纯血尿和非肾病范围内蛋白尿 IgA 肾病患儿治疗的比较

2.2.1 IgA 肾病单纯血尿患儿的治疗比较 见表 2。

表 4 IgA 肾病单纯血尿患儿组治疗前后体液免疫和细胞免疫的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
无特殊治疗	10	治疗前	1.46 ± 0.22	4.81 ± 0.54	1.33 ± 0.57	43.4 ± 1.98	26.8 ± 1.47	23.5 ± 1.49	1.31 ± 0.21
		治疗后	1.35 ± 0.33	5.62 ± 0.95	1.41 ± 0.38	51.5 ± 1.74	28.4 ± 1.08	26.2 ± 0.87	1.16 ± 0.09
		P 值	1.45	2.13	3.12	1.58	2.47	2.58	1.39
枸杞黄	15	治疗前	1.38 ± 0.64	4.39 ± 0.51	1.65 ± 0.48	41.5 ± 2.58	25.8 ± 1.36	25.3 ± 1.58	1.25 ± 0.14
		治疗后	1.56 ± 0.87	7.95 ± 0.48	1.62 ± 0.33	59.8 ± 1.69	34.6 ± 1.17	26.4 ± 1.26	1.98 ± 0.69
		P 值	2.59	<0.01	3.57	<0.01	<0.01	3.48	<0.01

结果显示 枸杞黄组患儿镜下血尿在 6 个月和 12 个月后改善明显好于无特殊治疗组 枸杞黄组感染例数明显少于无特殊治疗组,说明枸杞黄在一定程度上可以改善 IgA 肾病患儿的镜下血尿。

2.2.2 非肾病范围内蛋白尿 IgA 肾病患儿的治疗比较 见表 3。结果显示,加用激素治疗的患儿尿蛋白下降明显好于没有应用激素的患儿,加用枸杞黄治疗的患儿尿蛋白下降的趋势没有应用激素的患儿显著。但是,应用枸杞黄的患儿感染几率明显下降。说明枸杞黄可以改善 IgA 肾病患儿的免疫状态,减少感染,有助于 IgA 肾病患儿改善蛋白尿。

2.3 治疗后 3 个月单纯血尿患儿组检测血液免疫和细胞免疫的比较

见表 4。结果显示,枸杞黄治疗后 IgG 明显高于治疗前;CD3,CD4,CD4/CD8 较治疗前明显升高,差异显著。说明枸杞黄可以调节 IgA 肾病患儿的免疫功能,减少感染。

2.4 枸杞黄的不良反应监测

枸杞黄组患儿中未见严重的不良反应,仅 3 例患儿口服枸杞黄时曾经出现一过性腹泻,5~7 d 后自行好转;未见肝功异常的不良反应。

2.5 长期随访结果

所有 105 例 IgA 肾病患儿,平均随访时间为 35.2 月,最长随访时间为 124.6 个月,没有患儿进展到终末期肾病。

3 讨论

关于成人 IgA 肾病治疗的大规模前瞻性临床研究不多,关于儿童 IgA 肾病的前瞻性研究更少。成人尚有 KDIGO 推荐的治疗规范,关于儿童 IgA 肾病的治疗,尚没有统一的规范。枸杞黄颗粒是由槐耳菌丝体发酵物的提取物,配伍重要枸杞子,黄精而制成的颗粒冲剂,其主要成分槐耳富含槐耳菌质多糖,为活性很高的生物反应调节剂,能继发机体免疫系统中诸多环节,从而提高机体的免疫力^[12]。本文回顾性分析了枸杞黄联合开博通以及激素治疗 105 例 IgA 肾病患儿的临床过程,包括单纯血尿型和血尿蛋白尿型,并进行了疗效分析,总结枸杞黄治疗儿童 IgA 肾病的临床经验和疗效。本文参与的病例均为长期随访的病例,失访病例没有记载。

所有 105 例 IgA 肾病患儿中,80 例患儿表现为非肾病范围内的蛋白尿[尿蛋白定量 < 50 mg/(kg·d)];25 例患儿表现为单纯血尿。儿童单纯血尿患儿大部分动态监测尿常规和肾功能,极少数患儿在监测过程中出现尿蛋白阳性或肾功能异常才做肾脏病理检

查。由于单纯血尿做肾活检的患儿在本科较少,故单纯血尿患儿在此项 IgA 肾病中研究中所占比例较少。本组病例在 IgA 肾病诊断时没有出现高血压和肾功能不全,此项与成人 IgA 肾病不同,原因考虑儿童 IgA 肾病病变严重程度可能较成人轻。

治疗方面,单纯血尿患儿 10 例没有特殊药物治疗,15 例单纯口服枸杞黄连续 3 个月,枸杞黄组患儿镜下血尿在 6 个月和 12 个月后改善明显好于无特殊治疗组,枸杞黄组感染例数明显少于无特殊治疗组,说明枸杞黄在一定程度上可以改善 IgA 肾病患儿的镜下血尿,与既往成人研究一致^[13]。最长随访时间为 96.8 个月,尿常规均未见蛋白出现,肾功未见血肌酐的改变。此 25 例单纯血尿 IgA 肾病患儿,近 7~8 年内尿常规未见蛋白,血肌酐未见明显升高。说明儿童 IgA 肾病单纯血尿型患儿可能进展缓慢,但仍需要长期随访。

蛋白尿是 IgA 肾病的独立危险因素之一,IgA 肾病非肾病范围内蛋白尿患儿 80 例,其中 15 例单独给予开博通连续口服 6 个月;18 例患儿同时口服开博通 6 个月和枸杞黄颗粒 3 个月;15 例患儿口服开博通同时,家属签字同意后加用强的松 1 个月,之后逐渐减量直至停药;32 例患儿口服开博通,强的松和枸杞黄。结果显示,加用激素治疗的患儿尿蛋白下降明显好于没有应用激素的患儿,加用枸杞黄治疗的患儿尿蛋白下降的趋势没有应用激素的患儿显著。但是,应用枸杞黄的患儿感染几率明显下降。说明枸杞黄可以改善 IgA 肾病患儿的免疫状态,减少感染几率,有助于 IgA 肾病患儿改善蛋白尿,与既往儿童相关研究结果相似^[14]。此组患儿尿蛋白下降至正常停药之后,最长随访将近 10 年,监测尿常规和肾功未见尿蛋白的复现和血肌酐的升高,说明儿童 IgA 肾病尿蛋白降至正常后可能进展缓慢,需要更长期的随访观察。

枸杞黄在免疫调节方面,我们给治疗前后单纯血尿患儿组检测了体液免疫和细胞免疫的相关指标。结果显示,枸杞黄治疗后 IgG 明显高于治疗前;CD3,CD4,CD4/CD8 较治疗前明显升高。说明枸杞黄可以调节 IgA 肾病患儿的免疫功能,减少感染。与既往枸杞黄治疗儿童肾病综合征的研究结果一致^[15]。关于枸杞黄治疗过程中不良反应的监测,枸杞黄组患儿中未见严重的不良反应,仅 3 例患儿口服枸杞黄时曾经出现一过性腹泻,5~7 d 后自行好转;未见肝功异常的不良反应。说明枸杞黄颗粒治疗 IgA 肾病患儿是安全的,无严重不良反应。

本研究有一些不足,第一,重症患儿少,我们的研

消导调经汤联合克罗米芬治疗肾虚痰湿血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症以及对患者对卵巢体积的影响

孟丹

(沈阳市维康医院 辽宁 沈阳 110021)

摘要:目的:研究并探讨消导调经汤联合克罗米芬治疗肾虚痰湿血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症的临床效果及其对卵巢体积的影响。方法:选取 2013 年 1 月—2016 年 6 月期间共 100 例本院收治的肾虚痰湿血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症患者作为研究对象,采取计算机单盲随机分组方法随机分为两组,对照组采取克罗米芬治疗,观察组采取克罗米芬与消导调经汤联合治疗,比较两组患者的临床疗效、性激素指标、卵巢 B 超检查结果。结果:①观察组的总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。②相比于治疗前,两组患者治疗后的性激素指标均明显改善 ($P < 0.05$),且治疗后两组之间比较有统计学差异 ($P < 0.05$)。③治疗后,两组患者的卵巢体积、卵泡数目均明显改善 ($P < 0.05$),且治疗后两组比较,其卵巢体积、卵泡数目方面,观察组小于对照组 ($P < 0.05$)。结论:采用克罗米芬与消导调经汤联合治疗肾虚痰湿血瘀型多囊卵巢综合征性不孕的临床效果显著,可有效调节其性激素水平,促使卵巢体积缩小、卵泡数目减少。

关键词:多囊卵巢综合征;不孕症;肾虚痰湿血瘀型;克罗米芬;消导调经汤

中图分类号:R271.14 文献标志码:B 文章编号:1000-4719(2018)02-0331-03

Treatment of Infertility Caused by Polycystic Ovary Syndrome with Kidney Deficiency and Phlegm and Blood Stasis Syndrome and Its Effect on Ovarian Volume

MENG Dan

(Shenyang Weikang Hospital Shenyang 110021, Liaoning, China)

Abstract: Objective: To study and explore the clinical effect of Xiaoyao Tiaojing Decoction combined with clomiphene citrate in the treatment of infertility caused by polycystic ovary syndrome of kidney deficiency and phlegm and blood stasis syndrome and its effect on ovarian volume. Methods: A total of 100 patients with infertility caused by polycystic ovary syndrome were admitted to our hospital from January 2013 to June 2016. The patients were single-blind randomized into two groups: the control group was

究中,没有 IgA 肾病综合征和并发肾功能不全的患儿,对治疗结果有一定影响;第二,本研究为单中心回顾性研究,病例数量较少,还需要多中心更大样本的前瞻性临床研究。

参考文献

[1] Zhou FD, Zhao MH, Zou WZ, et al. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: A survey of 3331 patients in a single Chinese centre [J]. Nephrol Dial Transplant 2009, 24(3): 870-876.

[2] Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies [J]. Kidney Int, 2004, 66(3): 920-923.

[3] Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy [J]. J Am Soc Nephro 2005, 16(7): 2088-2097.

[4] D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome [J]. Semin Nephrol 2004, 24(3): 179-196.

[5] Floege J, Eitner F. Current therapy for IgA nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol 2011, 22(10): 1785-1794.

[6] 卢晓梅, 李开龙. IgA 肾病治疗现状 [J]. 中国中西医结合肾病杂志 2015, 16(8): 747-749.

[7] 陈乃泽, 罗月中. IgA 肾病的中西医治疗新进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志 2013, 14(4): 357-359.

[8] Inoue CN, Matsutani S, Ishido Y, et al. Impact of periodontal treatment in combination with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy and angiotensin blockade for pediatric IgA nephropathy [J]. Clin Nephrol 2012, 77(2): 137-145.

[9] Kamei K, Nakanishi K, Ito S, et al. Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy [J]. Clin J Am Soc Nephrol 2011, 6(6): 1301-1307.

[10] Jiang XY, Mo Y, Sun LZ, et al. Efficacy of methylprednisolone cyclophosphamide in pediatric IgA nephropathy assessed by renal biopsy [J]. Clin Nephrol 2009, 71(6): 625-631.

[11] 王紫, 陈瑜, 罗军, 等. 槐杞黄干预小鼠 IgA 肾病模型的疗效观察以及机制探讨 [J]. 中国中西医结合肾病杂志 2011, 12(11): 974-978.

[12] 宋敏. 槐杞黄颗粒治疗小儿反复呼吸道感染恢复期疗效观察 [J]. 吉林中医药 2010, 30(8): 690-691.

[13] 从玉玺, 滕艳, 刘瑀晗, 等. 槐杞黄颗粒对成人原发性 IgA 肾病的临床疗效观察 [J]. 中国实用医药 2015, 10(27): 160-161.

[14] 周春, 李铭芳, 董远汉, 等. 槐杞黄颗粒辅助治疗儿童 IgA 肾病 20 例的近期临床分析 [J]. 医学信息 2013, 26(1): 114-115.

[15] 赵波, 唐学兵, 李红云, 等. 槐杞黄颗粒联合强的松治疗儿童原发性肾病综合征 21 例疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志 2009, 30(11): 40.

作者简介:孟丹(1983-),女,辽宁抚顺人,主治医师,学士,研究方向:妇产科。