

枸杞黄颗粒联合醋酸泼尼松治疗儿童原发性肾病综合征的效果及对凝血功能、免疫功能的影响

吴培,陈竹,李灵芝,肖尧尧

(电子科技大学医学院附属绵阳医院/绵阳市中心医院儿科,四川 绵阳 621000)

摘要:目的 探究枸杞黄颗粒联合醋酸泼尼松治疗原发性肾病综合征(PNS)的效果及对凝血功能、免疫功能的影响。方法 将我院2020年4月-2022年4月收治的47例住院期间确诊为PNS患儿随机分为观察组($n=24$)和对照组($n=23$)。对照组仅予以醋酸泼尼松治疗,观察组予以醋酸泼尼松联合枸杞黄颗粒治疗,比较两组治疗4周后尿蛋白/尿肌酐比值、血小板、血总胆固醇、白蛋白、凝血功能(纤维蛋白原、D-二聚体、抗凝血酶Ⅲ)、免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG)、淋巴细胞亚群计数指标($CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)及不良反应发生情况。结果 两组治疗后白蛋白、IgG高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$);两组治疗后血小板、尿蛋白/尿肌酐比值、纤维蛋白原低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组治疗后总胆固醇、D-二聚体、抗凝血酶原Ⅲ、IgA、IgM、 $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 枸杞黄颗粒联合醋酸泼尼松治疗能够在较短时间内降低PNS患儿尿蛋白水平,提升白蛋白,维持免疫球蛋白IgG正常水平,改善血小板和纤维蛋白原,从而改善患儿高凝状态,且安全性较高。

关键词:肾病综合征;枸杞黄颗粒;凝血功能;免疫功能

中图分类号:R752.51

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.01.027

文章编号:1006-1959(2024)01-0154-04

Effect of Huaiqihuang Granules Combined with Prednisone Acetate in the Treatment of Children with Primary Nephrotic Syndrome and its Influence on Coagulation Function and Immune Function

WU Pei, CHEN Zhu, LI Ling-zhi, XIAO Yao-yao

(Department of Pediatrics, Mianyang Hospital Affiliated to School of Medicine University of Electronic Science and Technology of China/Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China)

Abstract: Objective To explore the effect of Huaiqihuang granules combined with prednisone acetate in the treatment of primary nephrotic syndrome (PNS) and its influence on coagulation function and immune function. **Methods** From April 2020 to April 2022, 47 children diagnosed with PNS during hospitalization in our hospital were randomly divided into observation group ($n=24$) and control group ($n=23$). The control group was treated with prednisone acetate alone, The observation group was treated with prednisone acetate combined with Huaiqihuang granules. The urinary protein/urinary creatinine ratio, platelet, total cholesterol, albumin, coagulation function (fibrinogen, D-dimer, antithrombin Ⅲ), immunoglobulin (IgA, IgM, IgG), lymphocyte subsets count index ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$) and adverse reactions were compared between the two groups after 4 weeks of treatment. **Results** After treatment, serum albumin and IgG in the two groups were higher than those before treatment, and those in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the platelet, urine protein/urine creatinine ratio and fibrinogen in the two groups were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the levels of total cholesterol, D-dimer, antithrombin Ⅲ, IgA, IgM, $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ between the two groups after treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Huaiqihuang granules combined with prednisone acetate can reduce the level of urinary protein in children with PNS in a short time, increase the level of albumin, maintain the normal level of immunoglobulin IgG, improve platelets and fibrinogen, so as to improve the hypercoagulable state of children, with higher safety.

Key words: Primary nephrotic syndrome; Huaiqihuang granules; Coagulation function; Immune function

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是儿童常见的肾小球疾病之一,其发病

机制尚未完全明确,既往研究认为^[1],其与细胞免疫及体液免疫紊乱有关。PNS患儿除典型临床症状外,常合并感染、高凝状态及血栓形成等严重并发症,影响患儿的治疗效果,导致不良预后^[2-3]。目前已有研究表明^[4,5],枸杞黄颗粒可减少尿蛋白排出,改善机体免疫功能及肾功能,但关于其是否能够改善PNS患儿高凝状态报道较少。基于此,本研究探讨枸杞黄颗粒联合醋酸泼尼松治疗PNS的疗效及其对凝血

基金项目:湖北陈孝平科技发展基金会2020年度免疫性疾病研究枸杞黄专项基金(编号:CXPJH12000003-202022)

作者简介:吴培(1986.4-),女,四川绵阳人,本科,主治医师,主要从事儿科肾脏免疫研究

功能、免疫功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 4 月-2022 年 4 月电子科技大学医学院附属绵阳医院/绵阳市中心医院儿科收治住院的 47 例 PNS 患儿作为研究对象。纳入标准:①PNS 诊断标准依据 2016 年中华医学会儿科分会肾脏学组制定的《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)》^[6];②病情处于初发阶段,未使用糖皮质激素治疗;③患儿肝肾功能正常;④起病年龄 1~14 岁。排除标准:①3 个月内选择免疫抑制剂及免疫调节剂治疗的 PNS 患儿;②激素耐药者;③肾病综合征复发者;④继发性肾病综合征患者。根据随机数字表法将患儿分为对照组($n=23$)和观察组($n=24$)。对照组女 14 例,男 9 例;年龄 1 岁 9 个月~13 岁,平均年龄(6.17 ± 3.13)岁。观察组女 13 例,男 11 例;年龄 1 岁 2 个月~13 岁 7 个月,平均年龄(6.08 ± 3.11)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过,患儿家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 对照组 予以醋酸泼尼松龙片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H33021207,规格:5 mg \times 100片)治疗。参考患儿身高的标准体重来计算糖皮质激素的剂量,初始醋酸泼尼松的剂量为 2.0 mg/(kg \cdot d),最大剂量用至 60 mg/d,先分 2~3 次口服,当尿蛋白转阴后,再改为每日晨起顿服,足量 4 周后糖皮质激素减量为隔日晨起顿服,维持 4 周后逐渐减量,具体

药物剂量及疗程根据患儿病情酌情调整。

1.2.2 观察组 给予糖皮质激素联合槐杞黄颗粒(启东盖天力药业有限公司,国药准字 B20020074,规格:10 g \times 24 袋)进行治疗,其中醋酸泼尼松用法、用量与对照组相同;槐杞黄颗粒使用剂量:1~3 岁为 5 g/次,2 次/d 口服;4~14 岁剂量为 10 g/次,2 次/d 口服。

1.3 观察指标 于治疗 4 周后,比较两组尿蛋白/尿肌酐比值、血小板、总胆固醇、白蛋白、凝血功能(纤维蛋白原、D-二聚体、抗凝血酶 III)、免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG)、淋巴细胞亚群计数指标(CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)及不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 27.0 统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血小板、白蛋白、尿蛋白/尿肌酐比值、总胆固醇水平比较 两组治疗后白蛋白高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$);两组治疗后血小板、尿蛋白/尿肌酐比值低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组治疗后总胆固醇低于治疗前($P<0.05$),但组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前后凝血功能指标比较 两组治疗后纤维蛋白原水平低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$);而两组治疗后 D-二聚体、抗凝血酶原 III 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 两组治疗前后血小板、白蛋白、尿蛋白/尿肌酐比值、总胆固醇水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	血小板($\times 10^9/L$)		白蛋白(g/L)		尿蛋白/尿肌酐比值(mg/g)		总胆固醇(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23	496.30 \pm 90.87	358.35 \pm 63.03	18.19 \pm 3.58	30.89 \pm 2.76	5640.43 \pm 1688.85	89.95 \pm 23.45	10.05 \pm 2.01	6.27 \pm 1.27
观察组	24	519.92 \pm 92.24	291.00 \pm 74.45	16.37 \pm 3.59	41.14 \pm 3.75	6392.03 \pm 1993.86	15.70 \pm 4.20	8.94 \pm 2.40	6.14 \pm 1.36
t		-0.884	3.340	1.734	-10.615	-1.392	14.957	1.711	0.325
P		0.382	0.002	0.090	0.000	0.171	0.000	0.094	0.747

表 2 两组凝血功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	纤维蛋白原(mg/dl)		D-二聚体(mmol/L)		抗凝血酶 III(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23	5.36 \pm 1.00	3.88 \pm 0.57	0.99 \pm 0.32	0.25 \pm 0.07	74.59 \pm 13.25	103.17 \pm 5.99
观察组	24	5.73 \pm 1.22	2.60 \pm 0.48	1.02 \pm 0.32	0.25 \pm 0.08	67.20 \pm 16.76	103.60 \pm 19.02
t		-1.108	8.363	0.259	-0.061	1.673	-0.107
P		0.274	0.000	0.797	0.951	0.101	0.915

2.3 两组治疗前后免疫球蛋白指标比较 两组治疗后 IgG 高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$);而两组 IgA、IgM 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 两组治疗前后淋巴细胞亚群比较 两组治疗前

后 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.5 两组不良反应发生情况比较 两组患儿均未发生过敏、肝肾功能损害、呕吐、腹痛等不良反应。

表 3 两组免疫球蛋白指标比较($\bar{x}\pm s, g/L$)

组别	n	IgG		IgA		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23	3.28±0.64	6.32±0.45	1.46±0.44	2.02±0.50	0.84±0.24	1.38±0.34
观察组	24	3.67±0.87	6.69±0.46	1.56±0.43	2.13±0.47	0.87±0.26	1.43±0.40
t		-1.740	-2.803	-0.790	-0.791	-0.456	-0.442
P		0.089	0.007	0.433	0.433	0.651	0.660

表 4 两组淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ (个/ μ l)		CD3 ⁺ CD4 ⁺ (个/ μ l)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23	1414.61±115.21	1922.39±120.21	800.61±33.96	1054.83±76.33	1.03±0.16	1.29±0.16
观察组	24	1418.21±116.11	1922.54±149.55	791.00±41.38	1040.79±73.80	1.02±0.15	1.31±0.18
t		-0.107	-0.004	0.868	0.641	0.166	-0.268
P		0.916	0.997	0.390	0.525	0.869	0.790

3 讨论

PNS 约占小儿时期肾病综合征总数的 90%,是儿童常见的肾小球疾病之一^[1],典型临床症状为水肿、大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症,严重威胁患者生命安全^[7,8]。疾病状态下,PNS 患者体内纤维蛋白原增高,血浆中 V、VⅢ凝血因子增加,抗凝血酶Ⅲ下降,血浆纤溶酶原的活性下降,血小板数量增加,其黏附性及聚集力增高,进而导致高凝状态^[9,10]。而血液高凝状态导致血栓栓塞,多为静脉血栓,如脑静脉、肢体深静脉及肾静脉血栓^[11,12]。目前口服糖皮质激素是 PNS 的一线治疗方案,其对大多数患者治疗效果良好,但仍有部分患者治疗效果不佳,转为难治性肾病综合征,且长期口服糖皮质激素会引发不同程度的不良反应,如加重高凝状态、感染、生长发育迟缓、骨质疏松等^[13]。临床推荐在使用激素治疗儿童 PNS 时可联合免疫调节剂,以促进患儿机体免疫力的提高和预后的改善。

本研究结果显示,两组治疗后白蛋白高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$);两组治疗后血小板、尿蛋白/尿肌酐比值、纤维蛋白原低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组治疗后总胆固醇、

D-二聚体、抗凝血酶原Ⅲ水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与既往研究结果相一致^[14,15],提示槐杞黄颗粒辅助治疗能改善 PNS 患儿高凝状态,分析原因可能与槐杞黄颗粒辅助治疗 PNS 能显著降低尿蛋白,相对提高白蛋白水平,减少纤维蛋白原生成,从而维持凝血功能趋于正常水平有关。此外,槐杞黄颗粒是槐耳菌丝体发酵的提取物,配伍中药枸杞子、黄精而制成的颗粒剂,槐杞黄的主要有效成分槐耳富含槐耳菌质多糖(PS.T),是由 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,从而调节免疫细胞的平衡失调^[16]。研究显示^[17,18],槐杞黄颗粒包含多种微量元素和生物活性化合物,可以抑制相关酶和信号传导途径,还可抑制炎症因子的表达,阻止氧化反应的传播,进而改善患者血小板水平。本研究中两组治疗后 IgG 高于治疗前,且观察组高于对照组($P<0.05$);而两组 IgA、IgM 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗前后 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿均未发生过敏、肝肾功能损害、呕吐、腹痛等不良反应。分析原因系槐杞黄颗粒辅助

治疗后,患儿免疫球蛋白 IgG 从尿液中排出也减少,血 IgG 水平能够有效提升,患儿体液免疫功能改善^[19]。但因本次研究观察时间仅 4 周,在 PNS 患儿中,首次治疗在 4 周内使用足量的糖皮质激素,该药物能抑制自身免疫系统,干扰淋巴细胞的分裂与增殖,使得联合槐杞黄颗粒在 PNS 患儿治疗 4 周内上述指标改善不明显。有研究表明^[20-22],槐杞黄颗粒治疗 3 个月以上,对于调节细胞免疫有明显的疗效,故可继续使用 12 周以上从而获取较好的细胞免疫调节效果。槐杞黄颗粒中黄精多糖成分已被证明有降脂作用^[23],但本研究观察 4 周槐杞黄颗粒对总胆固醇的降低作用尚未显现,考虑与病程 4 周内使用足量糖皮质激素导致脂代谢紊乱有关,脂肪动员增加、利用减少,总胆固醇增高,药物因素也导致高脂血症持续存在,待尿蛋白转阴,激素逐渐减量可减少药物对脂代谢的影响,可延长槐杞黄使用时间,扩大样本量进一步研究。

综上所述,槐杞黄颗粒联合醋酸泼尼松治疗能够在较短时间内降低 PNS 患儿尿蛋白水平,提升血白蛋白,维持免疫球蛋白 IgG 正常水平,改善血小板和纤维蛋白原,从而改善患儿高凝状态,且安全性较高。

参考文献:

[1]李秋,李永柏,杨锡强,等.儿童原发性肾病综合征免疫发病机理研究[J].重庆医学,2002,31(2):102-103

[2]Bobrova LA,Kozlovskaya NL.Thromboembolic complications in nephrotic syndrome[J].Ter Arkh,2020,92(6):105-116.

[3]Kalra S,Daryani H,Saxena A,et al.Infectious complications in children with nephrotic syndrome: Can they be prevented? [J]. Med J Armed Forces India,2022,78(2):170-174.

[4]钟超,彭娟,石宇媚,等.槐杞黄颗粒治疗儿童原发性肾病综合征的效果分析[J].深圳中西医结合杂志,2021,31(12):44-45.

[5]伊力江·吐洪江,孙亮,白玲.槐杞黄颗粒联合他克莫司治疗儿童激素耐药型肾病综合征疗效及对肾损伤的保护作用[J].中国中西医结合肾病杂志,2022,23(9):802-804.

[6]中华医学会儿科学分会肾脏学组.儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J].中华儿科杂志,2017,55(10):729-734.

[7]Noone DG,Iijima K,Parekh R.Idiopathic nephrotic syndrome in children[J].Lancet,2018,392(10141):61-74.

[8]Jaber BA,Azat NFA,Al -Daffaie AA.Complications of nephrotic syndrome in children [J].Wiad Lek,2022,75 (9 pt 2): 2226-2232.

[9]Keldal S,Nykjaer KM,Gregersen JW,et al.Prophylactic anti-

coagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications[J].BMC Nephrology,2019,20(1):139.

[10]郝雅静,陈小龙,蔡怀卿,等.原发性肾病综合征胸腔镜肺叶切除术多发血栓形成 1 例报告及文献复习[J].临床小儿外科杂志,2022,21(1):93-96.

[11]马颀姣,高晓洁,贾实磊,等.儿童原发性肾病综合征并发颅内静脉血栓的临床特点及预后[J].中国小儿急救医学,2019,26(4):301-304.

[12]Wireko F,Nanduri S,Lyonga Ngonge A,et al.A Case of a Thrombotic Storm (Arterial and Venous) in Nephrotic Syndrome[J].Cureus,2022,14(7):e27505.

[13]Oray M,Abu SK,Ebrahimiadib N,et al.Longterm side effects of glucocorticoids[J].Expert Opin Drug Saf,2016,15(4):457-465

[14]郑志方,刘利蕊,王文涛,等.阿奇霉素联合槐杞黄颗粒对儿童原发性肾病综合征合并支原体感染的临床疗效及肾功能的影响[J].河北医学,2022,28(7):1205-1209.

[15]叶婷婷,金莎,杨瑶,等.槐杞黄颗粒对糖尿病肾病的疗效及其机制研究[J].临床内科杂志,2020,37(2):98-101.

[16]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.

[17]Zhang Y,Chang J,Gao H,et al.Huaiqihuang (HQH) granule alleviates cyclophosphamide -induced nephrotoxicity via suppressing the MAPK/NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome activation [J].Pharm Biol,2021,59(1):1425-1431.

[18]Chen W,Kan H,Qin M,et al.Investigation of the Active Compounds and Important Pathways of Huaiqihuang Granule for the Treatment of Immune Thrombocytopenia Using Network Pharmacology and Molecular Docking[J].Biomed Res Int, 2023,2023:5984361.

[19]Yang G,Yang H,Cui S,et al.Effect of Huaiqihuang Granules Combined with Comprehensive Nursing on Children with Primary Nephrotic Syndrome [J].J Healthc Eng,2022,2022: 3279503.

[20]杨丽潇.ACTH 和槐杞黄颗粒对肾上腺皮质的影响[D].天津:天津医科大学,2017.

[21]陆玮,王丽娜,郝志宏,等.槐杞黄颗粒辅助治疗儿童原发性激素敏感型肾病综合征的疗效[J].国际医药卫生导报,2021,27(16):2509-2514.

[22]李智超,郭夏,王石,等.槐杞黄颗粒辅助治疗系统性红斑狼疮复发患儿疗效及对免疫功能的影响 [J]. 实用医学杂志, 2021,37(4):525-529.

[23]包智影,张智,杜亚飞,等.微生物法提取黄精多糖及体外降脂功能评价[J].中南林业科技大学学报,2021,41(5):142-151.

收稿日期:2023-06-20;修回日期:2023-08-03

编辑/杜帆