

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.01.007

论著·临床研究

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

耿海云¹ 曹力¹ 王薇² 陈大坤¹ 陈朝英¹ 初梅¹
季丽娜¹ 王京晶¹ 涂娟¹ 李建国¹ 李华荣¹ 杜培玮¹

(1. 首都儿科研究所附属儿童医院肾脏内科, 北京 100020; 2. 北京协和医院儿科, 北京 100730)

[摘要] **目的** 观察槐杞黄颗粒对儿童原发性肾病综合征的治疗作用。**方法** 采用前瞻性研究法, 2009年7月至2011年12月住院并初诊为原发性肾病综合征的患儿随机分为糖皮质激素联用槐杞黄颗粒治疗组(观察组, $n=23$)和单用糖皮质激素治疗组(对照组, $n=19$), 比较两组患儿浮肿消退时间、尿蛋白阴转时间、感染发生率、复发率、糖皮质激素用量及细胞、体液免疫功能。**结果** 观察组与对照组浮肿消退时间、尿蛋白阴转时间、复发率差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组感染发生率低于对照组($P<0.05$), 6个月时每日糖皮质激素用量小于对照组($P<0.05$)。两组体液、细胞免疫学指标检测差异无统计学意义($P>0.05$)。未观察到槐杞黄相关不良反应的发生。**结论** 槐杞黄可减少肾病综合征患儿糖皮质激素用量及感染合并症的发生, 且显示了其治疗的安全性。
[中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 31-34]

[关键词] 槐杞黄; 肾病综合征; 感染; 免疫; 儿童

A prospective, randomized, controlled clinical study of Huai Qi Huang granules in treatment of childhood primary nephrotic syndrome

GENG Hai-Yun, CAO Li, WANG Wei, CHEN Da-Kun, CHEN Chao-Ying, CHU Mei, JI Li-Na, WANG Jing-Jing, TU Juan, LI Jian-Guo, LI Hua-Rong, DU Pei-Wei. Department of Nephrology, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China (Cao L, Email: caoli9114@sina.com)

Abstract: Objective To study the efficacy of Huai Qi Huang granules in the treatment of childhood primary nephrotic syndrome. **Methods** Between July 2009 and December 2011, patients who were admitted and diagnosed for the first time as childhood primary nephrotic syndrome were randomized into a treatment group (Huai Qi Huang granules plus glucocorticoid; $n=23$) and a control group (glucocorticoid alone; $n=19$) for a prospective study. The two groups were compared for regression time of edema, time to urinary protein clearance, relapse rate, incidence of infection, dosage of glucocorticoid, and humoral and cellular immunological indicators. **Results** There were no significant differences in regression time of edema, time to urinary protein clearance, and relapse rate between the treatment and control groups ($P>0.05$). The treatment group had significantly lower incidence of infection and daily dose of glucocorticoid (at month 6) than the control group ($P<0.05$). Humoral and cellular immunological indicators showed no significant differences between the two groups ($P>0.05$). No Huai Qi Huang-related adverse events were observed in this study. **Conclusions** Huai Qi Huang granules treatment can reduce the dose of glucocorticoid and the incidence of infection in children with primary nephrotic syndrome and has a favourable safety. **[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(1): 31-34]**

Key words: Huai Qi Huang; Nephrotic syndrome; Infection; Immunity; Child

原发性肾病综合征是儿童时期泌尿系统的常见疾病, 其发病机制尚未完全明确, 既往研究认为与细胞免疫及体液免疫紊乱有关^[1]。槐杞黄颗粒

具有免疫调节作用, 已有报道槐杞黄颗粒可减少肾病综合征患者感染的发生及疾病的复发^[2]。另有报道槐杞黄颗粒可减少尿蛋白的排出^[3-4]。本研究

[收稿日期] 2014-05-26; **[接受日期]** 2014-08-01

[作者简介] 耿海云, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 曹力, 女, 主任医师。

通过前瞻、随机、对照研究探讨槐杞黄颗粒对儿童原发性肾病综合征的治疗作用及其安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2009年7月至2011年12月间于首都儿科研究所附属儿童医院住院并初诊为原发性肾病综合征的患儿。入组标准：(1)原发性肾病综合征其诊断标准依据2001年中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗^[5]；(2)初发活动期，未经糖皮质激素治疗；(3)起病年龄1~14岁；(4)肝肾功能正常。

排除标准：(1)狼疮性肾炎、乙肝相关性肾炎、紫癜性肾炎以及EB病毒、巨细胞病毒(CMV)等感染所致各种继发性肾病综合征等；(2)3个月内应用了免疫抑制剂及免疫调节剂治疗的原发性肾病综合征者；(3)肾病综合征复发者；(4)激素耐药者；(5)用药前1周内有感染者。

1.2 分组

符合纳入条件者共59例。采用随机分组方法，由北京协和医院专人管理，计算机随机编号，统一排序。对于符合本研究入选标准者，在患儿家属签署知情同意后，纳入研究序列。之后，由专人电话联系北京协和医院负责人获取纳入的序号及组别信息。观察组联合应用糖皮质激素及槐杞黄颗粒，对照组仅应用糖皮质激素治疗。观察组入组30例，其中2例中途自动退出，4例失访，1例激素耐药剔除。对照组入组29例，1例自动中途退出，6例失访，3例激素耐药剔除。共完成研究42例，其中观察组23例，对照组19例，包

括男31例，女11例，起病年龄 5 ± 4 岁。42例患儿中，单纯型肾病综合征39例，肾炎型肾病综合征3例。观察组与对照组起病年龄、性别、临床分型、尿蛋白定量、血白蛋白、胆固醇差异均无统计学意义($P>0.05$)，见表1。

1.3 治疗方法

(1)糖皮质激素治疗：依据中华儿科学组2000年珠海会议方案^[5]，泼尼松每日2 mg/kg，最多60 mg/d；足量阶段 ≥ 4 周，最长8周；此后改为2日量的2/3量，隔日晨起顿服，每月减2.5~5 mg，总疗程9~12个月。激素敏感的定义：泼尼松足量治疗 ≤ 8 周尿蛋白阴转者。

(2)槐杞黄颗粒治疗：槐杞黄颗粒为启东盖天力药业有限公司生产，国药准字B20020074。服用方法：1~3岁者每次5 g，口服，bid；3~12岁者每次10 g，口服，bid，疗程3个月。

1.4 观察指标及时间

自用药起观察6个月。(1)临床指标：浮肿消退时间，尿蛋白阴转时间，维持缓解时间，复发次数；期间感染情况：发生时间、次数、部位；药物不良反应。(2)实验室指标：用药后每日监测尿蛋白(尿常规或简易试纸法)至尿蛋白阴转，此后每月复查尿常规；用药后1周、1个月、6个月时监测血白蛋白、胆固醇；用药前及用药后6个月(自服药算起)采血查免疫球蛋白及T和B淋巴细胞亚群。

1.5 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件包进行统计学处理，计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用Pearson χ^2 检验。 $P<0.05$ 示差异有统计学意义。

表1 观察组与对照组临床资料比较

组别	例数	起病年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别(例)		分型(例)		尿蛋白定量 ($\bar{x} \pm s$, mg/kg)	血白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	血胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
			男	女	单纯型	肾炎型			
对照组	19	5 ± 3	13	6	17	2	140 ± 77	15.8 ± 4.1	11.0 ± 1.8
观察组	23	5 ± 4	18	5	22	1	121 ± 64	14.9 ± 3.4	11.1 ± 2.0
$t(\chi^2)$ 值		0.756	(0.136)		(0.030)		0.832	1.363	0.334
P 值		0.454	0.712		0.863		0.411	0.181	0.740

2 结果

2.1 随访 1 个月时两组疗效比较

随访 1 个月发现, 观察组浮肿消退时间及尿蛋白阴转时间均短于对照组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组血白蛋白及胆固醇水平差异亦无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.2 随访 6 个月时两组疗效的比较

随访 6 个月内观察组 17 例无复发, 余 6 例共复发 6 次; 对照组 10 例无复发, 余 9 例共复发 12 例次。观察组维持缓解者所占比例为 74%, 对照组维持缓解者所占比例为 53%, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。至随访终点, 即观察 6 个月时, 两组均无停用糖皮质激素者, 观察组每日

糖皮质激素用量小于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。观察组与对照组血白蛋白水平及血胆固醇水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

2.3 两组感染发生情况的比较

观察组 23 例患儿中, 12 例无明确感染, 余 11 例共发生上呼吸道感染 11 例次; 对照组 19 例中 2 例无明确感染, 余 17 例共发生感染 27 例次(上呼吸道感染 25 例次, 下呼吸道感染 2 例次), 两组患儿感染发生率差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.4 两组免疫指标检测的比较

观察组与对照组分别各有 17 例、16 例完成了细胞、体液免疫的检测, 用药前后观察组与对照组细胞、体液免疫各项指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

表 2 两组随访 1 个月时临床指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	浮肿消退时间 (d)	尿蛋白阴转时间 (d)	血白蛋白 (g/L)		血胆固醇 (mmol/L)	
				1 周	1 月	1 周	1 月
对照组	19	4.9 ± 2.0	9 ± 3	21.6 ± 6.3	43.2 ± 2.6	10.5 ± 2.3	4.5 ± 0.9
观察组	23	3.8 ± 2.7	8 ± 4	22.2 ± 6.5	43.4 ± 2.2	10.9 ± 3.2	4.7 ± 1.3
<i>t</i> 值		1.523	-0.483	0.317	0.179	0.488	0.182
<i>P</i> 值		0.136	0.632	0.753	0.861	0.629	0.859

表 3 两组随访 6 个月时临床指标的比较

组别	例数	维持缓解 [<i>n</i> (%)]	血白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	血胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	糖皮质激素用量 ($\bar{x} \pm s$, mg/qod)
对照组	19	10(53)	40.2 ± 5.5	4.7 ± 1.5	36 ± 19
观察组	23	17(74)	41.0 ± 10.0	3.9 ± 0.7	24 ± 15
<i>t</i> (χ^2) 值		(2.052)	0.357	0.437	-2.175
<i>P</i> 值		0.152	0.724	0.071	0.036

表 4 观察组与对照组细胞免疫指标检测结果的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 (%)	CD19 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	CD4/CD8	NK (%)	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)
对照组										
用药前	16	69 ± 9	18 ± 6	37 ± 9	26 ± 6	1.5 ± 0.5	12 ± 6	1.2 ± 0.5	2.8 ± 1.1	2.2 ± 0.7
用药后	16	69 ± 6	17 ± 7	35 ± 8	31 ± 4	1.2 ± 0.4	12 ± 7	0.9 ± 0.4	4.7 ± 2.0	1.6 ± 0.7
观察组										
用药前	17	70 ± 9	16 ± 4	36 ± 7	28 ± 5	1.3 ± 0.4	12 ± 7	1.7 ± 1.7	3.5 ± 2.3	2.1 ± 0.8
用药后	17	71 ± 7	15 ± 5	34 ± 6	32 ± 6	1.1 ± 0.3	14 ± 8	0.8 ± 0.4	6.3 ± 3.7	1.6 ± 0.5

2.5 药物不良反应

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。

槐杞黄颗粒最初用于反复呼吸道感染及支气管哮喘^[6-7],后来,人们也逐渐发现槐杞黄颗粒对同样存在免疫异常的肾脏疾病如原发性肾病综合征^[2,8-9]、IgA肾病^[3,10]、紫癜性肾炎^[11]等也显示出程度不等的效应。以上研究认为槐杞黄除了通过减少感染而减少肾脏原发疾病的复发或加重外,针对原发疾病也具有免疫调节或其他直接作用。

本研究显示,观察组感染发生率低于对照组,从而减少肾病综合征常见合并症感染的发生;而感染为诱发肾病综合征复发的重要原因之一,从统计数据可以看出观察组复发频率低于对照组,但差异无统计学意义,可能与样本量较少有关。

有研究发现槐杞黄颗粒有直接减少尿蛋白的作用,如动物实验结果显示其可减少阿霉素肾病模型的蛋白尿水平^[4]。而一项临床前瞻随机对照研究则显示槐杞黄颗粒可减少IgA肾病蛋白和血尿水平^[3]。本研究以浮肿消退时间及尿蛋白阴转时间为指标进行比较,显示随访1个月时观察组均值较治疗组均有缩短,虽然差异无统计学意义,但随访至6个月时槐杞黄组糖皮质激素每日用量较对照组减少,也可能表明槐杞黄有直接减少尿蛋白的作用。另外,观察组较小的糖皮质激素用量可能与较少的感染几率有关。

关于槐杞黄颗粒的具体免疫调节机制尚未完全明确,本研究进行了用药前后细胞、体液免疫指标的对比,各项免疫指标比较并未显示显著性差异,分析可能原因:(1)样本量小;(2)用药时间短,有研究认为疗程延长至6个月可能会增强疗效^[12];(3)可能通过调节某些细胞因子如IL-10、IL-18^[2,9]发挥作用。

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,未发现过敏、肝肾功能损害、骨髓抑制等不良反应。

总之,本项前瞻性随机对照临床研究显示槐杞黄颗粒联合糖皮质激素治疗激素敏感型肾病综合征,可减少维持期的糖皮质激素用量及感染的发生,但未发现细胞、体液免疫指标的变化,其对免疫机制的影响环节及减少尿蛋白作用有待进一步探讨。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] 戴路露, 吴玉斌, 吴惠颖. 槐杞黄颗粒对原发性肾病综合征患儿免疫状态调节作用研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(6): 446-448.
- [3] 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]. Formos Med Assoc, 2013, 112(12): 766-772.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗 [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 746-749.
- [6] 冯益真, 李颖, 潘恒明, 等. 还尔金防治支气管哮喘患儿反复呼吸道感染的临床研究 [J/OL]. 中华哮喘杂志(电子版), 2009, 3(2): 126-128.
- [7] 李红梅, 何庆男, 李晓燕, 等. 槐杞黄对哮喘大鼠 Th1/Th2/Th17 细胞因子及肺泡巨噬细胞吞噬功能的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(9): 747-750.
- [8] 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因子变化的研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(1): 33-36.
- [9] 赵成广, 杨永昌, 吴玉斌, 等. 槐杞黄颗粒辅助治疗儿童原发性肾病综合征前后 T 调节细胞及白细胞介素-10 的变化 [J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(11): 859-863.
- [10] 陆慧瑜, 张巧玲, 蒋小云, 等. 槐杞黄对 IgA 肾病大鼠蛋白尿及肾组织 nephrin 及 podocin 的影响 [J/OL]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2009, 5(5): 458-465.
- [11] 周杜鹃, 吴小川, 王复娟, 等. 槐杞黄对紫癜性肾炎患儿 Th17/Treg 细胞免疫失衡的调节作用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 18(5): 352-356.
- [12] 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.

(本文编辑: 邓芳明)