

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.24.035

百令胶囊联合吗替麦考酚酯对过敏性紫癜性肾炎患儿肾功能、体液免疫功能及血清炎症因子的影响*

刘霞 沈红星 学花 曹静 沈银红 冶雪凤

(青海省妇女儿童医院肾病科 青海 西宁 810000)

摘要 目的:探讨百令胶囊联合吗替麦考酚酯对过敏性紫癜性肾炎(HSPN)患儿肾功能、体液免疫功能及血清炎症因子的影响。方法:选取2014年7月~2020年2月期间我院收治的80例HSPN患儿,按照随机数字表法分为对照组($n=40$,吗替麦考酚酯治疗)和观察组($n=40$,百令胶囊联合吗替麦考酚酯治疗),对比两组疗效、肾功能[24 h尿蛋白定量(24 h Upro)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)]、体液免疫功能[免疫球蛋白(Ig)M、IgA、IgG]及血清炎症因子[γ -干扰素(IFN- γ)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)],记录两组治疗期间不良反应情况。结果:与对照组相比,观察组的总有效率更高($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比未见差异($P>0.05$)。治疗3个月后,两组Scr、24 h Upro、BUN、IgM、IgA、IgG、IFN- γ 、IL-6、TNF- α 均较治疗前下降,且观察组较对照组低($P<0.05$)。结论:百令胶囊联合吗替麦考酚酯治疗HSPN患儿疗效值得肯定,可有效改善患儿肾功能、体液免疫功能,减轻患儿炎症反应,且安全性较好。

关键词: 百令胶囊;吗替麦考酚酯;过敏性紫癜性肾炎;肾功能;体液免疫功能;炎症因子

中图分类号:R692.34 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)24-4756-04

Effect of Bailing Capsule Combined with Mycophenolate Mofetil on Renal Function, Humoral Immune Function and Serum Inflammatory Factors in Children with Henoch Schonlein Purpura Nephritis*

LIU Xia, SHEN Hong, XING Xue-hua, CAO Jing, SHEN Yin-hong, YE Xue-feng

(Department of Nephrology, Qinghai Women's and Children's Hospital, Xining, Qinghai, 810000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of Bailing capsule combined with mycophenolate mofetil on renal function, humoral immune function and serum inflammatory factors in children with Henoch Schonlein purpura nephritis (HSPN). **Methods:** 80 cases of children with HSPN in our hospital from July 2014 to February 2020 were selected, and divided into control group ($n=40$, treated with mycophenolate mofetil) and observation group ($n=40$, treated with Bailing capsule combined with mycophenolate mofetil) according to random number table method. The efficacy, renal function [24 h urinary protein quantification (24 h Upro), blood creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN)], humoral immune function [immunoglobulin (Ig)M, IgA, IgG] and serum inflammatory factors [interferon- γ (IFN- γ), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were compared between the two groups. Adverse reactions during treatment in both groups were recorded. **Results:** Compared with the control group, the total effective rate of the observation group was higher ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). 3 months after treatment, Scr, Upro, BUN, IgM, IgA, IgG, IFN- γ , IL-6, TNF- α in the two groups decreased compared with those before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Bailing capsule combined with mycophenolate mofetil in the treatment of children with HSPN has a positive effect, which can effectively improve the renal function and humoral immune function, reduce the inflammatory reaction of children, and it has a good safety.

Key words: Bailing capsule; Mycophenolate mofetil; Henoch Schonlein purpura nephritis; Renal function; Humoral immune function; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R692.34 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)24-4756-04

前言

过敏性紫癜是一组以变态反应所致的广泛性毛细血管炎为主要病理基础的临床综合征,是儿科常见病与多发病,临床

主要特征为紫癜,并伴有腹痛、关节肿痛等症状^[1-3]。据统计^[4],约三分之一的过敏性紫癜患儿可出现肾损害,造成过敏性紫癜性肾炎(HSPN)。HSPN患儿的预后主要取决于肾脏病变的严重程度,若不及时有效治疗,可发展为迁延性肾病,甚至肾衰

* 基金项目:青海省应用基础研究项目(2015-ZJ-730)

作者简介:刘霞(1979-),女,本科,主治医师,研究方向:小儿肾病,E-mail: lxet66@163.com

(收稿日期:2020-07-07 接受日期:2020-07-30)

竭,威胁患儿性命^[5,6]。因此,临床治疗 HSPN 的主要重点在于减轻肾脏损害、阻止疾病进展^[7]。吗替麦考酚酯治疗 HSPN 的疗效已得到普遍认可,但也有不少临床实践证实吗替麦考酚酯长期治疗后不良反应较大,影响患儿耐受性^[8-10]。百令胶囊是由发酵冬虫夏草菌粉组成的中成药,具有补肺肾、益精气之功效,既往常用于肾脏类疾病的治疗^[11]。本研究采用百令胶囊联合吗替麦考酚酯治疗 HSPN,取得了较好的疗效,整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 7 月~2020 年 2 月期间我院收治的 80 例 HSPN 患儿,纳入标准:(1)HSPN 的诊断标准参考《紫癜性肾炎诊治循证指南》^[12];(2)所有患儿均为初次发病;(3)患儿监护人对本次研究方案知情,且签署了同意书;(4)年龄 4~14 岁。排除标准:(1)合并严重的肝、心、肺功能障碍;(2)合并凝血功能障碍者;(3)合并免疫缺陷者;(4)对本次研究使用药物存在禁忌症者;(5)肾病综合征或达肾病水平,大量蛋白尿者;(6)起病前 4 周内应用过免疫增强剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等免疫调节药物者。按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 40 例,其中对照组男 22 例,女 18 例,年龄 4~14 岁,平均(8.36±1.97)岁;病程 2~9 月,平均(5.41±0.88)月;体质量指数 10~18 kg/m²,平均(14.72±1.25)kg/m²。观察组男 24 例,女 16 例,年龄 5~13 岁,平均(8.09±1.73)岁;病程 2~8 月,平均(5.26±0.74)月;体质量指数 11~17 kg/m²,平均(14.51±1.06)kg/m²。两组一般资料比较无差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

均给予两组患儿抗过敏、营养支持、抗感染等对症治疗。对照组给予吗替麦考酚酯(规格:0.5 g,国药准字 H20031277,上海罗氏制药有限公司)治疗,0.5 g/次,2 次/d。基于对照组,观

察组给予百令胶囊[杭州中美华东制药有限公司,国药准字 Z10910036,规格:(1)每粒装 0.2 g;(2)每粒装 0.5 g]联合吗替麦考酚酯治疗,吗替麦考酚酯治疗方案同对照组,百令胶囊 2 粒/次,3 次/d。两组疗程 3 个月。

1.3 评价指标

(1)参考《肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要》^[13]判定疗效,完全缓解:肾功能正常,多次检测蛋白尿阴性,临床主要症状体征完全消失,24 h 尿蛋白定量(24 h Upro)<0.2g;显著缓解:24 h Upro<1.0g,肾功能基本正常;部分缓解:肾功能改善,24 h Upro<3.0g;无效:肾功能、临床症状、24 h Upro 较治疗前无改善。完全缓解率+显著缓解率+部分缓解率=总有效率。(2)观察两组患儿不良反应,包括恶心呕吐、胃肠道不适、皮疹、水钠潴留。(3)抽取两组治疗前、治疗 3 个月后的静脉血 5 mL,在空腹状态下取血,室温下静置 30 min,经常规离心处理(3100 r/min 离心 16 min,离心半径 12 cm)后保存待测。应用深圳迈瑞公司生产的 MINDRAY BS420 型全自动生化分析仪检测肾功能指标:24 h Upro、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)。采用 ARRAY 360 特定蛋白分析仪检测免疫球蛋白(Ig)M、IgA、IgG。选用购自深圳迈瑞公司的试剂盒,按照说明书步骤,采用酶联免疫吸附试验检测 γ -干扰素(IFN- γ)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。

1.4 统计学分析

统计软件应用 SPSS27.0,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,采用 t 检验。 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 疗效比较

与对照组相比,观察组总有效率更高($P<0.05$),详见表 1。

表 1 两组疗效比较例(%)

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups n(%)

Groups	Complete remission	Significant remission	Partial remission	Invalid	Total effective rate
Control group(n=40)	5(12.50)	14(35.00)	8(20.00)	13(32.50)	27(67.50)
Observation group(n=40)	9(22.50)	18(45.00)	9(22.50)	4(10.00)	36(90.00)
χ^2					6.050
P					0.014

2.2 肾功能指标比较

治疗前,两组 Scr、24 h Upro、BUN 比较无差异($P>0.05$);

两组治疗 3 个月后 Scr、24 h Upro、BUN 均较治疗前下降,观察组较对照组低($P<0.05$),详见表 2。

表 2 两组肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal function indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	24 h Upro(g)	Scr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)
Control group(n=40)	Before treatment	2.23±0.21	135.94±16.37	10.46±2.13
	3 months after treatment	1.59±0.27 ^a	94.28±15.39 ^a	6.89±2.38 ^a
Observation group(n=40)	Before treatment	2.19±0.25	135.56±17.26	10.23±2.25
	3 months after treatment	0.76±0.22 ^{ab}	72.81±13.29 ^{ab}	3.91±1.36 ^{ab}

Note: compared with before treatment, ^a $P<0.05$, compared with control group, ^b $P<0.05$.

2.3 体液免疫功能指标比较 3 个月后 IgM、IgA、IgG 均较治疗前下降, 观察组较对照组低
两组治疗前 IgM、IgA、IgG 比较无差异($P>0.05$); 两组治疗 ($P<0.05$), 详见表 3。

表 3 两组体液免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$, g/L)

Table 3 Comparison of humoral immune function indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$, g/L)

Groups	Time	IgM	IgA	IgG
Control group(n=40)	Before treatment	1.47 $\pm$ 0.36	2.48 $\pm$ 0.57	10.23 $\pm$ 1.17
	3 months after treatment	1.08 $\pm$ 0.29 ^a	1.95 $\pm$ 0.48 ^a	7.27 $\pm$ 1.24 ^a
Observation group (n=40)	Before treatment	1.42 $\pm$ 0.31	2.62 $\pm$ 0.53	10.17 $\pm$ 1.32
	3 months after treatment	0.76 $\pm$ 0.22 ^{ab}	1.46 $\pm$ 0.47 ^{ab}	3.51 $\pm$ 0.98 ^{ab}

Note: compared with before treatment, ^a $P<0.05$, compared with control group, ^b $P<0.05$.

2.4 血清炎症因子比较 组低($P<0.05$), 详见表 4。

两组治疗前血清炎症因子比较无差异($P>0.05$); 两组治疗 2.5 不良反应
3 个月后 IFN- γ 、IL-6、TNF- α 均较治疗前下降, 观察组较对照 不良反应发生率两组对比未见差异($P>0.05$), 详见表 5。

表 4 两组血清炎症因子比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Table 4 Comparison of serum inflammatory factors between the two groups($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Groups	Time	IFN- γ	IL-6	TNF- α
Control group(n=40)	Before treatment	55.32 $\pm$ 6.31	32.66 $\pm$ 2.23	4.28 $\pm$ 0.63
	3 months after treatment	32.14 $\pm$ 4.29 ^a	23.21 $\pm$ 2.57 ^a	3.31 $\pm$ 0.34 ^a
Observation group(n=40)	Before treatment	56.81 $\pm$ 5.14	32.19 $\pm$ 2.45	4.47 $\pm$ 0.73
	3 months after treatment	24.05 $\pm$ 4.16 ^{ab}	14.63 $\pm$ 2.58 ^{ab}	2.29 $\pm$ 0.29 ^{ab}

Note: compared with before treatment, ^a $P<0.05$, compared with control group, ^b $P<0.05$.

表 5 两组不良反应发生率比较 例(%)

Table 5 Comparison of adverse reaction incidence rate between the two groups n(%)

Groups	Nausea and vomiting	Gastrointestinal discomfort	Rash	Water sodium retention	Total incidence rate
Control group(n=40)	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	6(15.00)
Observation group(n=40)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	4(10.00)
χ^2					0.457
P					0.499

3 讨论

HSPN 发病机制复杂, 主要与免疫失调、炎症因子大量分泌及内皮细胞功能异常有关^[4,15]。同时 HSPN 还伴随着 IgA 在肾小球系膜区大量沉积及上皮细胞新月体形成, 刺激肾脏固有细胞, 使其合成及分泌趋化、细胞因子明显增加, 而这些过量的趋化、细胞因子可增强和扩大肾脏的炎症反应, 引发呼吸爆发, 产生大量氧自由基, 使血管内皮出现炎症损伤, 引起肾间质纤维化乃至肾小球硬化^[16-18]。虽 HSPN 患儿大多预后良好, 但迁延不愈, 发展成肾功能不全也较多, 因此早期给予积极有效的治疗可有效改善患儿预后^[19,20]。目前尚无统一治疗方案治疗 HSPN, 西医常采用免疫抑制、抗过敏、抗炎等方法对症处理^[21]。吗替麦考酚酯是免疫抑制剂, 对鸟嘌呤合成具有非竞争性抑制、高选择性, 可阻断 B 淋巴细胞增殖, 减轻内皮细胞、系膜细胞的增殖分化, 抑制细胞表面抗体复合物、黏附因子的形成, 进而使肾组织炎性浸润得以改善, 发挥肾功能保护作用^[22-24]。但吗替麦考酚酯

胶囊可能会导致胃肠道症状、感染风险增加等不良反应, 致使其临床效果受限。

近年来中医药治疗 HSPN 取得了一定的进展^[25]。百令胶囊系冬虫夏草菌丝体干粉制成的中成药, 与天然虫草主要成分一致, 主要包括 D-甘露醇、虫草素、麦角甾醇、腺苷等多种微量元素及维生素, 具有温补肾阳、益肾填精、助养气化的功效^[26]。本研究以吗替麦考酚酯治疗为对照, 观察百令胶囊联合吗替麦考酚酯治疗 HSPN 患儿, 患儿肾功能、免疫功能改善效果更佳, 疗效明显提升。药理研究证实^[27], 百令胶囊对消化、泌尿、呼吸等系统具有免疫调节作用, 能增强吞噬细胞和自然杀伤(NK)细胞的活性, 双向调节体液免疫反应, 增强机体免疫功能。同时百令胶囊可抑制醛糖还原酶, 从而抑制肾小球系膜细胞的增殖及肾小球的代偿性肥大, 抑制肾小球基底膜增厚, 减轻肾小球的损伤, 保护肾功能。既往也有研究显示^[28], 百令胶囊可减轻蛋白尿症状, 利于肾小管细胞增殖和修复, 可能是虫草素发挥降低炎性

反应、抗氧化等作用。当各种过敏原刺激 HSPN 患儿,机体发生变态反应,导致大量炎性因子释放,改变血管通透性,加快 HSPN 的疾病进程^[29]。IFN- γ 主要由活化的 NK 细胞、T 细胞产生,可激活吞噬细胞活性,参与 HSPN 患儿的免疫性肾损伤过程。TNF- α 在感染和炎症反应中起介导作用,TNF- α 与其受体结合后可引起细胞溶解破坏,促使血管内皮细胞凋亡,从而引起肾小球血管壁损伤。IL-6 可促进 B 细胞产生大量的 IgA、IgE,使其沉积于肾小球系膜区引起肾炎。两组 IFN- γ 、IL-6、TNF- α 均较治疗前下降,且观察组低于对照组,可能是因为百令胶囊中有效成分虫草多糖可使局部炎症反应程度降低,抑制肾脏病变,延缓病程进展^[30]。不良反应发生率两组对比未见差异,可见该联合治疗方案安全可靠,不会明显增加不良反应。

综上所述,百令胶囊联合吗替麦考酚酯治疗 HSPN 患儿疗效值得肯定,可有效改善患儿肾功能、体液免疫功能,减轻患儿炎症反应,且安全性较好。

参考文献(References)

- [1] Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, et al. Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review [J]. Acta Derm Venereol, 2017, 97 (10): 1160-1166
- [2] Bai LP, Yu J, Sun YX, et al. Efficacy of montelukast for the treatment of pediatric allergic purpura[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(39): e17239
- [3] Di Pietro GM, Castellazzi ML, Mastrangelo A, et al. Henoch-Schönlein Purpura in children: not only kidney but also lung [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2019, 17(1): 75
- [4] Guliaev SV, Strizhakov LA, Moiseev SV, et al. From Schönlein-Henoch purpura to IgA-vasculitis: pathogenetic aspects of the disease [J]. Ter Arkh, 2018, 90(10): 109-114
- [5] Feng D, Huang WY, Hao S, et al. A single-center analysis of Henoch-Schönlein purpura nephritis with nephrotic proteinuria in children[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2017, 15(1): 15
- [6] Jelusic M, Sestan M, Cimaz R, et al. Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: which one should be used?[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2019, 17(1): 10
- [7] Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(12): 1246-1253
- [8] Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(9): 708-719
- [9] Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, et al. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13(3): 406-413
- [10] Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, et al. Effect of Corticosteroid-Sparing Treatment With Mycophenolate Mofetil vs Methotrexate on Inflammation in Patients With Uveitis: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2019, 322(10): 936-945
- [11] 任振军, 华玮, 居培红, 等. 百令胶囊对 COPD 患者 T 淋巴细胞亚群及炎症因子的影响[J]. 海南医学, 2020, 31(7): 832-834
- [12] 朱春华, 黄松明. 紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)解读[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 654-657
- [13] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 355-357
- [14] Crayne CB, Elovely E, Mannion ML, et al. Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schönlein purpura: 8 cases and a review of the literature [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2018, 16(1): 71
- [15] 杨新风, 王会荣, 田浩, 等. 过敏性紫癜患儿血清 IL-21, TNF- β 1, TNF- α 及 IgA1 水平与紫癜性肾炎发生的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(22): 4295-4298
- [16] Buscatti IM, Casella BB, Aikawa NE, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis: initial risk factors and outcomes in a Latin American tertiary center[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(5): 1319-1324
- [17] Shi D, Chan H, Yang X, et al. Risk factors associated with IgA vasculitis with nephritis (Henoch-Schönlein purpura nephritis) progressing to unfavorable outcomes: A meta-analysis[J]. PLoS One, 2019, 14 (10): e0223218
- [18] Li X, Tang M, Yao X, et al. A clinicopathological comparison between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: use of the Oxford classification[J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(12): 1382-1390
- [19] Wang J, Ying Q, Zhong S, et al. Elevated urinary monocyte chemoattractant protein-1 levels in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Pediatr Neonatol, 2018, 59(3): 238-243
- [20] Abdwani R, Abdalla E, El-Naggari M, et al. Henoch-Schönlein purpura with lupus-like nephritis: an uncommon occurrence [J]. Int J Rheum Dis, 2017, 20(11): 1853-1855
- [21] Zhao H, Huang WH, Huang JY, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis associated with monoclonal gammopathy of renal significance: a case report[J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(7): e8222
- [22] Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology [J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(3): 167-178
- [23] Ueda T, Sakagami T, Kikuchi T, et al. Mycophenolate mofetil as a therapeutic agent for interstitial lung diseases in systemic sclerosis[J]. Respir Investig, 2018, 56(1): 14-20
- [24] Deng J, Xie H, Zhu L, et al. Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis[J]. Clin Nephrol, 2019, 91(3): 172-179
- [25] 翟晶, 杨丽萌. 补肾活血益气法治疗儿童过敏性紫癜性肾炎气阴两虚证 48 例[J]. 环球中医药, 2020, 13(5): 922-925
- [26] 任彦芳, 扈瑞春. 百令胶囊联合辛伐他汀治疗糖尿病肾病临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(19): 2102-2105
- [27] 苗荟, 赵启文. 左氧氟沙星联合百令胶囊对慢性肾衰竭血液透析患者下呼吸道感染的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(7): 31-33
- [28] 郭亚平, 郭补林, 赵亚峰, 等. 自拟中药汤剂联合百令胶囊对慢性肾脏病大鼠肾脏炎症及 p38 MAPK 信号通路的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(4): 444-450
- [29] Huang X, Ma L, Ren P, et al. Updated Oxford classification and the international study of kidney disease in children classification: application in predicting outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. Diagn Pathol, 2019, 14(1): 40
- [30] 杨亚娜, 刘勇, 袁琳越. 百令胶囊治疗早期糖尿病肾病的疗效及对血管内皮功能和微炎症状态的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(7): 737-740