

滋阴凉血化瘀止血方辨证加味治疗 小儿过敏性紫癜性肾炎 37 例

吴永,曾春野,赵明雷

(淮北市人民医院儿科,安徽 淮北 235000)

[摘要]目的 观察滋阴凉血化瘀止血基本方辨证加味治疗小儿过敏性紫癜性肾炎(Henoch Schönlein purpura nephritis, HSPN)的临床疗效及其对患者凝血功能的影响。方法 将67例小儿HSPN患者随机分为中药组($n=37$)和西药组($n=30$),中药组患者口服滋阴凉血化瘀止血基本方的辨证加味方,西药组患者接受常规西药治疗。连续治疗30d后,观察两组临床疗效及凝血功能的变化。结果 中药组临床疗效显著优于西药组($P<0.05$);中药组不同证型的疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组血小板(platelet, PLT)计数、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)均显著降低($P<0.05$),凝血时间(clotting time, CT)、血浆前凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)均显著升高($P<0.05$)。治疗组CT变化率大于对照组($P<0.05$),PT变化率小于对照组($P<0.05$),两组PLT、APTT、Fib变化率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 在滋阴凉血化瘀止血基础上辨证治疗小儿HSPN,其临床疗效优于西医常规疗法,两者对凝血功能的改善作用相当。

[关键词]小儿过敏性紫癜性肾炎;滋阴凉血化瘀止血法;辨证论治;抗凝;泼尼松

[中图分类号]R692.3⁺4 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2015.04.013

过敏性紫癜性肾炎(Henoch Schönlein purpura nephritis, HSPN)是临床儿科常见疾病之一, HSPN是由过敏性紫癜引发的肾小球疾病,其治疗预后与肾脏损害的严重程度密切相关^[1]。近年来,随着人们生活方式的改变和生活环境的恶化,该疾病的发病率逐年升高,已成为危害小儿健康的常见疾病。虽然多数小儿HSPN患者经过及时有效的治疗后均可痊愈,但仍有部分患儿可反复发作作为迁延性肾病或者造成肾衰竭^[2]。HSPN患儿多以蛋白尿和血

尿为临床常见症状^[3],对于该疾病的治疗,目前临床尚无统一的治疗方案,多采用皮质激素联合细胞毒药物治疗,长期使用后常造成较为严重的不良反应。因此,寻找一种安全有效的治疗措施对HSPN有着十分重要的意义。本研究比较中医辨证治疗与常规西药治疗对小儿HSPN的临床疗效。

1 临床资料

1.1 诊断标准 中医不同证候的诊断标准依据《中医儿科学》^[4]制定。西医诊断标准参照2000年11月中华医学会儿科分会珠海会议制定的HSPN的诊断与治疗草案^[5]拟定;过敏性紫癜疾病过程中或

作者简介:吴永(1975-),男,主治医师

received Sangeng Jiangqi Decoction, while the control group received omeprazole combined with mosapride. The course of treatment was 12 weeks for both groups. The treatment outcomes of the two groups were evaluated; before and after treatment, the scores of single symptoms were determined, and the 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) and Quality of Life Questionnaire for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD-QOL) were used to evaluate the patients' quality of life. **Results** In the treatment group, 4 cases were lost, and 1 case quit; in the control group, 5 cases were lost, and 2 cases quit. There was no significant difference in treatment outcome between the two groups ($P>0.05$). The treatment group had significantly more improvements in fatigue/weakness and gastric distension ($P<0.05$). In addition, the treatment group had significantly more improvements in the scores of social function, vitality, mental health in SF-36 and the total score and mental health score of GERD-QOL than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** For gastroesophageal reflux patients with spleen deficiency and reversed flow of qi, Sangeng Jiangqi Decoction can effectively relieve clinical symptoms and improve their quality of life.

[Key words] gastroesophageal reflux; Sangeng Jiangqi Decoction; quality of life

紫癜消退后6个月内出现血尿和(或)蛋白尿,排除其他肾脏损害性疾病即可诊断HSPN。

1.2 纳入标准 ①符合该疾病的西医诊断标准,属于血尿和蛋白尿型,24 h尿蛋白定量在400 mg及以上,或者25 mg/kg及以上。②年龄2~16岁。③中医辨证分型为血热夹瘀证、风热夹瘀证、气阴两虚夹瘀证、阴虚夹瘀证。④尿常规检查前15 d内未服用激素、环磷酰胺等免疫抑制药物治疗。⑤患者本人或父母已签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①不符合诊断标准或不愿意参与

者。②对本研究药物过敏者。③HSPN复发为血尿和蛋白尿型者。④持续性肾功能不全者。⑤其他疾病引起的血尿等。

1.4 一般资料 研究对象为2011年2月至2014年7月期间,淮北市人民医院儿科收治的过敏性紫癜肾炎患儿,共67例,按照就诊先后顺序将前30例患者纳入西药组,后37例患者纳入中药组。两组一般资料(见表1)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),表明组间具有可比性。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 性别/例 | | 年龄/岁 | 病程/周 | 尿蛋白定性 | | 24 h尿蛋白定量/mg | 尿红细胞计数/ μL |
|----|------|----|---------|---------|-------|----|--------------|-----------------------|
| | 男 | 女 | | | + | ++ | | |
| 西药 | 18 | 12 | 9.3±4.9 | 4.3±1.9 | 14 | 16 | 935.8±271.4 | 305.2±192.4 |
| 中药 | 20 | 17 | 9.5±5.2 | 4.2±2.1 | 18 | 19 | 950.2±263.1 | 320.5±181.4 |

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 西药组 肝素钠注射液静脉滴注,每日100 U/kg;泼尼松片(江苏省常州生化千红制药有限公司,每片5 mg,国药准字H32021207),每日1 mg/kg,每日1次,口服;潘生丁片每日3 mg/kg,每日3次,口服。连续治疗30 d。

2.1.2 中药组 滋阴凉血化瘀止血基本方:牡丹皮、赤芍、小蓟、生地黄、墨旱莲、丹参各3 g,三七0.75 g。根据患者不同证型进行加味:气阴两虚夹瘀型加用黄芪、黄精、女贞子各3 g、太子参6 g;风热夹瘀者加用银翘散(连翘、金银花各3 g,桔梗、薄荷、竹叶、生甘草、荆芥穗、淡豆豉、牛蒡子各1 g),白花蛇舌草、紫草各3 g;阴虚夹瘀型加用黄柏1.5 g、知母3 g、黄精4.5 g。加水400 mL,煎取100 mL,分2次温服。连续治疗30 d。服药期间饮食宜清淡而富含营养,且易消化吸收,忌肥腻、辛辣刺激食物,忌过饱,忌粗食及含粗纤维多的食物。

2.2 观察指标 ①晨尿常规和24 h尿蛋白定量。②凝血功能测定:比较患者治疗前后凝血时间(clotting time,CT)、血小板(platelet,PLT)计数、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、血浆前凝血酶原时间(prothrombin time,PT)和血浆纤维蛋白原(fibrinogen,Fib)的变化。

2.3 疗效判定 参照《中药新药治疗慢性肾炎的临床研究指导原则》(见2002年《中药新药临床研究指导原则》)^[6]及临床经验制定。临床控制:尿蛋白(-)或24 h尿蛋白定量正常,尿常规红细胞计数 $<25/\mu\text{L}$;显效:尿蛋白(-)或24 h尿蛋白定量正常;或

24 h尿蛋白定量减少率 $>50\%$,红细胞计数减少率 $>50\%$;有效:24 h尿蛋白定量减少率 $>30\%$,且 $\leq 50\%$;红细胞计数减少率 $\geq 30\%$,且 $<50\%$;无效:24 h尿蛋白定量减少率 $<30\%$,或红细胞计数减少率 $<30\%$ 。

2.4 安全性评价 治疗期间观察患者腹痛、腹泻、心悸、恶心等不良反应的发生情况。

2.5 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件对数据进行统计学分析。连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x}\pm s$)”进行统计学描述。探索性分析发现,很多单元的数据呈偏态分布。当数据呈正态分布时,同组治疗前后均数比较,采用配对 t 检验,两组均数比较采用两个独立样本 t 检验;当数据呈偏态分布时,同组治疗前后中位数比较,采用Wilcoxon符号秩和检验,两组数据分布比较,采用Mann-Whitney U 检验;两组临床疗效比较,采用Mann-Whitney U 检验;不同证型的疗效比较,采用Kruskal-Wallis H 检验;名义分类无序变量采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组临床疗效比较 两组临床疗效比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),中药组平均秩次小于西药组,提示中药组疗效优于西药组。见表2。

表2 两组临床疗效比较

| 组别 | n | 临床控制/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 平均秩次 | Z值 | P值 |
|----|-----|--------|------|------|------|-------|--------|-------|
| 西药 | 30 | 8 | 5 | 8 | 9 | 40.57 | -2.585 | 0.010 |
| 中药 | 37 | 15 | 13 | 8 | 1 | 28.68 | | |

3.2 中药组不同证型的临床疗效比较 中药组不同证型的临床疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 中药组不同证型的疗效比较

| 证型 | n | 临床控制/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | χ^2 值 | P值 |
|--------|----|--------|------|------|------|------------|-------|
| 风热夹瘀 | 10 | 6 | 0 | 4 | 0 | 6.57 | 0.087 |
| 血热夹瘀 | 8 | 3 | 0 | 5 | 0 | | |
| 阴虚夹瘀 | 9 | 5 | 4 | 0 | 0 | | |
| 气阴两虚夹瘀 | 10 | 2 | 3 | 1 | 4 | | |

3.3 两组患者 PLT 计数和凝血功能比较 两组治疗前 PLT、CT、PT、APTT、Fib 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性;治疗后两

表4 两组 PLT 计数和凝血功能比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 差异来源 | PLT/($10^9/L$) | CT/min | PT/s | APTT/s | Fib/(mg/L) |
|--------------|------|------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|
| 西药 (n=30) | 疗前 | 282.83±55.43 | 14.82±1.64 | 10.50±1.08 | 24.74±3.78 | 2963.67±617.19 |
| | 疗后 | 236.53±49.71* | 15.14±1.51* | 11.43±1.02* | 25.70±4.45* | 2508.33±365.81* |
| 中药 (n=37) | 疗前 | 265.84±28.48 | 14.58±1.15 | 10.74±1.37 | 24.90±4.55 | 3252.43±472.38 |
| | 疗后 | 230.43±25.67* | 15.20±1.69* | 11.32±1.07* | 25.74±4.02* | 2899.92±375.02* |

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表5 两组凝血功能相关指标变化率比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | PLT 变化率/% | CT 变化率/% | PT 变化率/% | APTT 变化率/% | Fib 变化率/% |
|----|----|-------------|------------|------------|------------|-------------|
| 西药 | 30 | 15.36±15.12 | 2.30±2.86 | 9.08±5.94 | 3.64±3.26 | 13.54±12.25 |
| 中药 | 37 | 12.56±11.64 | 4.10±5.45# | 6.06±7.26# | 4.49±11.99 | 10.23±8.76 |

注:变化率=治疗前后水平的差值/治疗前水平 $\times 100\%$;与西药组比较,# $P<0.05$ 。

3.4 安全性指标 两组患者治疗期间未见腹痛、腹泻、心悸及恶心等不良反应的发生。

4 讨论

HSPN 作为过敏性紫癜引起的严重并发症,可引起以坏死性小血管炎为主的肾脏损害,也是小儿较为常见的肾小球后天性损害^[7]。HSPN 除了可见皮肤紫癜、腹部疼痛及关节肿胀疼痛等过敏性紫癜症状外,还有血尿和蛋白尿等肾脏损害的表现。HSPN 的确切发病机制尚不清楚,现代医学认为,过敏性紫癜主要是 IgA 循环免疫复合物在血管壁聚集引起的一系列代谢反应,多可导致血管壁通透性增加,血液中炎性因子、蛋白及细胞因子等成分渗出增多,表现为皮肤、黏膜和内脏器官等多部位的病变^[8-12]。

中医学认为,HSPN 主要由内外因合而为病,内因为素体有热,或先天不足,体质较弱,或疾病长时间侵袭造成体内正气逐渐减弱,五脏六腑受损。外因多由于患儿感受六淫或饮食内伤,损伤人体的经络气血,而致血液妄行等。《诸病源候论·小儿杂病诸侯·患斑毒病候》指出:“斑毒之病,是热气入胃。”《证治准绳·卷之五·疡医》亦有言:“夫紫癜风者,由皮肤生紫癜,搔之皮起……,此皆风湿邪气客于腠理,与气血相搏,致荣卫否涩,风冷在肌肉之间,故令色紫也。”可见,HSPN 最常见的发病原因为受

组 PLT、Fib 均显著降低($P<0.05$),CT、PT 和 APTT 均显著升高($P<0.05$)。见表 4。治疗组 CT 变化率大于对照组($P<0.05$),PT 变化率小于对照组($P<0.05$),两组 PLT、APTT、Fib 变化率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。结果提示,两种疗法均能明显改善患儿的凝血功能,尚不能认为中药组凝血功能的改善程度优于对照组。

到四时邪气损害,尤其是风热毒邪,而脾胃湿热也是 HSPN 发病的一个重要因素。小儿脾胃功能相对较弱,过食肥甘或辛热的食物、鱼虾等,会造成体内湿热壅盛,损害血络,以致血溢脉外而发病。

滋阴凉血化瘀止血基本方中,生地黄清热凉血、滋阴生津,赤芍清热凉血,牡丹皮清热化瘀,小蓟清热凉血,墨旱莲滋阴止血,三七化瘀止血,丹参养血活血。诸药共奏滋阴凉血化瘀止血之功。血热患者加用凉血、清热解毒药物,气阴两虚患者加用滋阴补气、通经络、化瘀血药物,阴虚患者加用滋阴降火、活血化瘀药物,风热者以银翘散清热解毒。采用滋阴凉血化瘀止血基本方辨证加减,更能契合病机,使理法方药相一致,故中药组不同证型的疗效无明显差异。本研究发现,中药组临床疗效明显优于西药组($P<0.05$),在改善 PLT 计数和凝血功能方面,尚不能认为中药组优于西药组。综上所述,在滋阴凉血化瘀止血基础上辨证论治对小儿 HSPN 具有较好的疗效和较高的安全性。今后应扩大样本量,进一步观察其远期疗效。

参考文献:

- [1] 姚翠婵,曾华松,王蓓,等.链球菌感染与儿童过敏性紫癜肾损害的关系[J].广东医学,2008,29(11):1831-1832.
- [2] 韩斗星,傅睿.儿童过敏性紫癜及过敏紫癜性肾炎发病机

- 制的研究进展[J]. 实用临床医学, 2008, 9(8): 129-132.
- [3] 唐宽裕, 于俊生. 从伏毒论治过敏性紫癜性肾炎初探[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1779-1781.
- [4] 马融, 韩新民. 中医儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 278-232.
- [5] 中华医学会儿科分会肾脏病学组. 紫癜性肾炎的诊断与治疗: 草案[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 748.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156-162.
- [7] 王俊宏, 丁樱, 任献青, 等. 雷公藤多苷加辨证中药对小儿过敏性紫癜性肾炎凝血机制的影响[J]. 中医杂志, 2012, 53(3): 212-214.
- [8] 刘玉清, 丁樱. 丁樱治疗过敏性紫癜性肾炎经验[J]. 中医杂志, 2012, 53(2): 103-104.
- [9] Amoli MM, Calviño MC, Garcia-Porrua C, et al. Interleukin 1 beta gene polymorphism association with severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura[J]. J Rheumatol, 2004, 31(2): 295-298.
- [10] Eisenstein EM, Choi M. Analysis of a uteroglobin gene polymorphism in childhood Henoch-Schönlein purpura[J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(6): 782-784.
- [11] Rueda B, Perez Armengol C, Lopez-Lopez S, et al. Association between functional haplotypes of vascular endothelial growth factor and renal complications in Henoch-Schönlein purpura[J]. J Rheumatol, 2006, 33(1): 69-73.
- [12] Stefansson Thors V, Kolka R, Sigurdardottir SL, et al. Increased frequency of C4B*Q0 alleles in patients with Henoch-Schönlein purpura[J]. Scand J Immunol, 2005, 61(3): 274-278.

(收稿日期: 2015-04-13; 编辑: 曹健)

Clinical Efficacy of Modified Yin-nourishing, Blood-cooling, Stasis-resolving, and Hemostasis Prescription in Syndrome Differentiation-based Treatment of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis in Children: A Report of 37 Cases

WU Yong, ZENG Chun-ye, ZHAO Ming-lei

(Department of Pediatrics, Huaibei People's Hospital, Anhui Huaibei 235000, China)

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of modified yin-nourishing, blood-cooling, stasis-resolving, and hemostasis prescription (YBSHP) in the syndrome differentiation-based treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN) in children and its effect on the coagulation function of patients.

Methods Sixty-seven children with HSPN were randomly divided into traditional Chinese medicine (TCM) group ($n=37$) and Western medicine (WM) group ($n=30$). The TCM group was orally given modified YBSHP, while the WM group received conventional WM treatment. The course of treatment was 30 d for both groups. The treatment outcome and coagulation function were compared between the two groups.

Results The TCM group had a significantly better treatment outcome than the WM group ($P<0.05$); there were no significant differences in treatment outcome between the patients in TCM group with different syndromes ($P>0.05$). After treatment, both groups showed significant decreases in platelet count (PLT) and plasma fibrinogen (Fib) ($P<0.05$) but significant increases in clotting time (CT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) ($P<0.05$); compared with the control group, the treatment group had a significantly higher increase in CT ($P<0.05$) but a significantly lower increase in PT ($P<0.05$); there were no significant differences in the changes in PLT, APTT, and Fib between the two groups ($P>0.05$).

Conclusion For children with HSPN, modified YBSHP for syndrome differentiation-based treatment has better clinical efficacy than conventional WM treatment, and the two therapies are comparable in improving coagulation function.

[Key words] Henoch-Schönlein purpura nephritis in children; Yin-nourishing, blood-cooling, stasis-resolving, and hemostasis prescription; syndrome differentiation-based treatment; anticoagulation; prednisone