

# 六味地黄丸对儿童原发性肾病综合征外周血清 IgE 和 CD23 的影响及其疗效观察\*

朱妍妍<sup>1</sup>, 林琳<sup>2</sup>, 邱兆丹<sup>3</sup>, 姜红<sup>1△</sup> (1. 中国医科大学附属第一医院儿科, 沈阳 110001; 2. 武警辽宁省总队医院妇产科, 沈阳 110034; 3. 辽宁中医药大学附属第二医院儿科, 沈阳 110034)

**【摘要】目的** 观察经六味地黄丸治疗后的儿童肾病综合征患者外周血清 IgE 和 CD23 的浓度变化及其近期临床疗效。**方法** 选取儿童肾病综合征患者 60 例, 分为对照组和观察组, 每组 30 例, 对照组给予常规治疗, 观察组在常规治疗的基础上给予六味地黄丸, 连续治疗 6 周, 观察两组的近期临床疗效及患者外周血清中 IgE 和 CD23 的浓度变化。**结果** 治疗后观察组近期临床疗效均优于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后两组患者外周血清中总胆固醇 (TC)、总三酰甘油 (TG)、血清肌酐 (SCr)、血清尿素氮 (BUN) 及其 IgE、CD23 的浓度均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组患者外周血清中 TC、TG、SCr、BUN 及其 IgE、CD23 的浓度均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 在常规治疗的基础上给予六味地黄丸能很好地改善小儿肾病综合征患者的近期临床疗效。在治疗过程中全面、细致、规范化的护理是治疗成功的基础。

**【关键词】** 六味地黄丸; 原发性肾病综合征; 儿童; IgE; CD23

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.22.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)22-3304-03

**Effect of Liuwei Dihuang Pills on peripheral blood IgE and CD23 in children with primary nephrotic syndrome and efficacy observation\*** ZHU Yan-yan<sup>1</sup>, LIN Lin<sup>2</sup>, QIU Zao-dan<sup>3</sup>, JIANG Hong<sup>1△</sup> (1. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Liaoning Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Shenyang, Liaoning 110034, China; 3. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital to Liaoning University of Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110034, China)

**【Abstract】Objective** To observe the changes of peripheral serum IgE and CD23 levels and short clinical efficacy after the treatment of Liuwei Dihuang Pills in children patients with primary nephrotic syndrome. **Methods** 60 children patients with primary nephrotic syndrome were selected and randomly divided into the control group and the observation group, 30 cases in each group. The control group was given the conventional treatment, while on this basis the observation group was given Liuwei Dihuang Pills. The treatment lasted for 6 weeks. The short term clinical efficacy and the changes of peripheral serum IgE and CD23 levels were observed. **Results** The short term clinical efficacy after treatment in the observation group was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ); the levels of peripheral serum TC, TG, SCr, BUN and IgE, CD23 after treatment in the two groups were decreased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ); the levels of peripheral serum TC, TG, SCr, BUN and IgE, CD23 after treatment in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Giving Liuwei Dihuang Pills on the basis of basic treatment can better improve the short term clinical effect. The comprehensive, careful and normative nursing care during the treatment process is the foundation of the treatment success.

**【Key words】** Liuwei Dihuang Pills; primary nephrotic syndrome; children; IgE; CD23

原发性肾病综合征是儿童肾病中最常见的一种, 主要是因肾小球毛细血管壁滤过膜对血浆蛋白的通透性增高, 而导致大量蛋白通过肾小球进入尿液中, 并因此而产生一系列的病理生理改变的一组临床综合征<sup>[1]</sup>。儿童肾病综合征的临床症状反复、多变, 对儿童健康危害极大, 但对其发病机制仍不清楚, 治疗起来非常困难, 近年来关于其发病机制的研究主要集中在免疫功能紊乱方面<sup>[2]</sup>, 研究表明 IgE 与 CD23 在血清中的表达在小儿肾病综合征的诊断与预后判定中起着重要的意义<sup>[3]</sup>。六味地黄丸是中医药经典良方, 近年来对其临床应用还是基础

研究都有较广泛和深入的进展, 对肾病综合征的治疗也取得了较好的临床疗效<sup>[4]</sup>, 但是关于六味地黄丸对小儿肾病综合征患者外周血清 IgE 与 CD23 浓度的影响鲜见报道。本研究将对其进行深入探讨, 进一步了解六味地黄丸的治疗机制, 为今后的临床治疗提供一定的理论基础。

## 1 资料与方法

**1.1 一般材料** 收集辽宁中医药大学附属第二医院医院儿科 2011 年 2 月至 2014 年 2 月 (随访时间为半年) 住院治疗的初发型原发性肾病综合征患儿 60 例, 采取随机数字表法分为对照

\* 基金项目: 辽宁省自然科学基金项目 (2009225010-20); 高等院校博士学科点专项科研基金项目 (20122104110001)。

作者简介: 朱妍妍, 女, 护师, 本科, 主要从事小儿肾病护理干预方面的研究。△ 通讯作者, E-mail: 1378436553@qq.com。

组和观察组, 每组均为 30 例, 两组患儿的年龄为 6 个月至 13 岁。两组患者的性别、年龄、激素敏感型与激素耐药型比率差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。病例入选标准: (1) 患儿符合 2000 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组珠海会议制定的诊断标准 (24 h 尿蛋白超过 50 mg/kg, 血浆清蛋白小于 30 g/L, 血浆胆固醇超过 5.7  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>[5]</sup>; (2) 患者家属同意且签署知情同意后参与且经过医院医学伦理委员会批准。病例排除标准: (1) 发生急性肾衰竭、严重感染的患儿, 或者存在糖皮质激素治疗禁忌证的患儿; (2) 发生复发的肾病综合征患儿。根据其对于糖皮质激素的敏感性分为激素敏感型和激素耐药型, 激素敏感型为强的松足量治疗 4 周后尿蛋白仍为阳性者<sup>[1]</sup>。

表 1 两组患儿治疗前临床资料比较 [ $n(\%)$  或  $\bar{x} \pm s, n=30$ ]

分组	性别		年龄 (岁)	激素敏感性	
	男	女		敏感型	耐药型
对照组	20(66.67)	10(33.33)	6.43 $\pm$ 0.78	17(56.67)	13(43.33)
观察组	21(70.00)	9(30.00)	6.76 $\pm$ 0.63	16(53.33)	14(46.67)

**1.2 仪器与试剂** 淋巴细胞分离液为天津 TBD 生物技术公司产品; CD3、CD4、CD8 细胞检测为 IgGrl-FITC/IgGr2a-PE、CD3-FITC/CD4-PE、CD3-FITC/CD8-PE、FACA Lysing Solution 溶血素为美国 BD 公司产品、IgG、IgM、IgA 体液免疫指标检测采用美国 BD 公司提供的 TriTEST CD3PE/CD4 双色荧光试剂盒。美国雅培公司 AxSYM 型全自动免疫发光分析仪; 美国 BD 公司 (FCM) Calibur 型流式细胞仪; AWED-432A 型超低温冰箱日本三洋公司提供。六味地黄丸为北京同仁堂药业公司产品, 每丸 4.5 g, 批号 B20125639。强的松为唐山红星药业公司产品, 每片 2.5 mg, 批号 H20132341。

**1.3 方法**

**1.3.1 试验人群的处理** 两组患儿入院后第 1 天治疗前开始抽血, 并测定外周血的总胆固醇 (TC)、总三酰甘油 (TG)、血清肌酐 (SCr)、血清尿素氮 (BUN) 及其 IgE、CD23 的浓度, 记录结果, 结果用  $\bar{x} \pm s$  表示。入院抽血后立即开始药物治疗, 两组患者均采取常规治疗方案, 观察组在常规治疗的基础上给予六味地黄丸 (9 g/d, 分两次口服), 常规治疗方案为每日给予口服强的松 (1.5~5 mg 顿服) 并加强对症支持, 必要时给予一定的利尿剂。连续治疗 6 周。治疗过程中加强护理工作。

**1.3.2 护理方案** (1) 对家庭成员进行健康教育, 告知其肾病综合征的发病机制、易感因素、治疗措施及其预后等, 增加其治疗疾病的信心, 并告知患儿家属每天记录尿量、尿色、血压及其患儿的情绪变化; (2) 指导家庭建立患儿适宜的生活方式, 安排好患儿的营养膳食; (3) 加强治疗过程中的无菌原则, 避免感染, 注意饮食、口腔的卫生; (4) 加强心理疏导, 让患儿正确面对疾病, 纠正不良生活习惯。

**1.3.3 临床疗效判定标准**<sup>[6]</sup> 完全缓解: 尿蛋白转阴, 24 h 尿蛋白小于 150 mg, 血清清蛋白大于 30 g/L, 血液生化指标逐

渐恢复正常, 水肿消失; 部分缓解: 尿蛋白减少至十~十+或减少超过 50%, 血液生化接近正常; 未缓解: 尿蛋白、血液生化指标及临床均未缓解。完全缓解+部分缓解=总缓解。

**1.3.4 外周血 IgE、CD23 检测** 清晨抽取空腹血, 血清 IgE 采用放射免疫法, 抽取静脉血 5 mL, 注入玻璃试管中, 静置 10 min, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清在 -70  $^{\circ}\text{C}$  超低温冰箱内保存待测, 用免疫散射比浊法检测免疫球蛋白 IgE, 操作过程严格按照试剂盒说明进行, 所取标本均在 1 周内测定, 结果用  $\bar{x} \pm s$  表示; CD23 采用淋巴细胞分离液密度梯度离心法分离外周血中有核细胞, 外周血中有核细胞染色标记 30 min, 溶血 10 min, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 弃去上清液, PBS 液冲洗 2 次, 随后上机检测, 并采用 Cellquest 软件进行标本检测, 所取标本均在 1 周内测定, 结果用  $\bar{x} \pm s$  表示。

**1.3.5 TC、TG、SCr、BUN 检测** 清晨抽取空腹血, 抽取的静脉血保存于 10 mL 的玻璃试管内, 放于高速离心机 (3 000 r/min) 离心 5 min 后, 用微量移液器抽取上层血清 1 mL, 随后将血清放入容积为 1.5 mL 的离心管中, 将离心管立即放于 -30  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中冷冻保存, 检测时按试剂盒说明分别检测血清 TC、TG、SCr、BUN 浓度, 检测结果用  $\bar{x} \pm s$  表示, 所取标本均在 1 周内测定。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 不同组间比较采用独立样本  $t$  检验, 计量资料组内治疗前后比较采用配对样本  $t$  检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

治疗后观察组近期临床疗效均优于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后两组外周血清中 TC、TG、SCr、BUN 及其 IgE、CD23 的浓度均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组外周血清中 TC、TG、SCr、BUN 及其 IgE、CD23 的浓度均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。结果见表 2~4。

表 2 两组患儿近期临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

分组	$n$	有效	显效	无效	总有效率
对照组	30	15(50.00)	10(33.33)	5(16.67)	25(83.33)
观察组	30	16(53.33)	12(40.00)	2(6.67)	28(93.33)
$P$		0.023	0.010	0.004	0.011

表 3 两组患儿治疗前后血清 IgE、CD23 浓度的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	$n$	时间	IgE ( $\mu\text{g/L}$ )	CD23 (%)
对照组	30	治疗前	456.23 $\pm$ 78.32	17.20 $\pm$ 2.11
		治疗后	267.43 $\pm$ 32.43 <sup>#</sup>	8.32 $\pm$ 1.32 <sup>#</sup>
观察组	30	治疗前	462.41 $\pm$ 62.43	17.60 $\pm$ 1.87
		治疗后	223.54 $\pm$ 38.32 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	6.43 $\pm$ 0.72 <sup>#<math>\Delta</math></sup>

注: 与同组内治疗前比较, <sup>#</sup>  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较,  <sup>$\Delta$</sup>   $P < 0.05$ 。

表 4 两组患儿治疗前后外周血清 TC、TG、SCr、BUN 浓度的比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )

分组	$n$	时间	TC	TG	SCr	BUN
对照组	30	治疗前	8.43 $\pm$ 1.11	2.38 $\pm$ 0.32	158.45 $\pm$ 18.43	7.21 $\pm$ 0.65
		治疗后	6.65 $\pm$ 1.12 <sup>#</sup>	1.88 $\pm$ 0.17 <sup>#</sup>	122.54 $\pm$ 15.43 <sup>#</sup>	6.54 $\pm$ 0.74 <sup>#</sup>

续表 4 两组患儿治疗前后外周血清 TC、TG、SCr、BUN 浓度的比较( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

分组	n	时间	TC	TG	SCr	BUN
观察组	30	治疗前	8.37±0.76	2.21±0.22	151.43±16.65	7.43±0.87
		治疗后	5.54±0.66 <sup>#△</sup>	1.32±0.33 <sup>#△</sup>	108.43±9.43 <sup>#△</sup>	5.32±0.65 <sup>#△</sup>

注:与同组内治疗前比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

肾病综合征患儿尿中出现大量的蛋白,其发生机制主要与炎症反应及免疫应答有关,肾病综合征的发生与机体的体液与细胞免疫的紊乱密切相关<sup>[7]</sup>。由于 T、B 淋巴细胞及其各种细胞因子的功能发生紊乱,增加了原发性肾病综合征患儿的肾小球滤过率,产生了大量蛋白尿,大量蛋白尿又加重了肾小球损伤,进一步增加蛋白尿,而导致一恶性循环,其预后的好坏主要取决于对糖皮质激素的敏感程度<sup>[8]</sup>。糖皮质激素耐受型的患儿往往会导致终末期肾病的发生。

IgE 是由 T、B 淋巴细胞及多种细胞因子共同作用下合成的,主要包括 IL-4 和干扰素,前者诱导 IgE 合成,后者抑制合成<sup>[9]</sup>,此外 T 辅助细胞 Th1/Th2 的平衡失调时 Th2 细胞过度活化也导致 IgE 合成增加<sup>[10]</sup>,且林荣华等<sup>[3]</sup>证实 IgE 在小儿肾病综合征诊断中具有一定的意义。跨膜糖蛋白 CD23 是一种低亲和力的 IgFc 受体,能促进 IgE 的合成与分泌、介导细胞与细胞间的黏附、促进嗜碱性粒细胞释放组氨,人体内的 CD23 可以双向调节 IgE 的表达,IgE 浓度低时,CD23 促进其合成,浓度高时抑制其合成,在 B 细胞表面表达,作为 B 细胞的活化标志<sup>[11]</sup>。肾病综合征患儿体内 T 细胞增多的同时伴有 B 细胞的增多,因此伴有 CD23 的增多<sup>[11]</sup>。本试验结果显示治疗后两组患儿 CD23 与 IgE 浓度均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),而治疗前均高于正常值,与以往试验结果相同<sup>[3,11]</sup>;而治疗后观察组浓度值高于对照组( $P < 0.05$ ),证实在基础糖皮质激素治疗的基础上加上六味地黄丸能进一步降低血清中 CD23 与 IgE 浓度,说明其有很强的免疫调节功能。六味地黄丸中的有效成分主要是熟地、山药、山茱萸、泽泻、牡丹皮、茯苓,其中熟地黄为君药,这些中药成分均有调节机体免疫力的功能,临床用于治疗免疫系统失调性疾病<sup>[12]</sup>。六味地黄丸联合黄芪注射液能很好地提高肾病综合征患者的临床疗效,降低生化指标<sup>[4]</sup>。治疗后观察组近期临床疗效均优于对照组( $P < 0.05$ );治疗后两组外周血清中 TC、TG、SCr、BUN 浓度均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),治疗后观察组外周血清中 TC、TG、SCr、BUN 的浓度均低于对照组( $P < 0.05$ ),进一步证实了六味地黄丸治疗小儿肾病综合征的价值。

临床中使用六味地黄丸联合传统糖皮质激素治疗小儿肾病综合征能很好地提高临床疗效,但其是否能减少糖皮质激素的使用量还需今后进一步证实。此外在联合治疗过程中,耐心的宣教、精心而全面的护理、规范化熟练操作对保证疗效,对提高临床疗效至关重要,能很好地改善患儿的生活质量。

### 参考文献

[1] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病

诊治循证指南(一):激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志,2009,47(2):167-169.

[2] Souto MF, Teixeira AL, Russo RC, et al. Immune mediators in idiopathic nephrotic syndrome: evidence for a relation between interleukin 8 and proteinuria [J]. *Pediatr Res*, 2008, 64(6): 637-642.

[3] 林荣华, 龚晓雯, 林明祥, 等. IgE 和 CD23 表达水平与儿童原发性肾病综合征相关性的研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2014, 20(10): 1378-1381.

[4] 陈国涛. 六味地黄丸联合黄芪注射液治疗肾病综合征的近期疗效观察[J]. *求医问药*, 2010, 10(10): 78-79.

[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] 赵凤华, 谢坚. 黄芪联合低分子肝素治疗小儿原发性肾病综合征疗效观察[J]. *健康必读*, 2013, 12(11): 29.

[7] Cheng W, Wei CL, Seah CC, et al. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(6): 627-632.

[8] 姜红堃, 罗刚, 姜红. 白细胞介素 18 在激素耐药型肾病综合征外周血单个核细胞中的表达及意义[J]. *中国当代儿科学杂志*, 2009, 11(5): 337-340.

[9] Pate MB, Smith JK, Chi DS, et al. Regulation and dysregulation of immunoglobulin E: a molecular and clinical perspective[J]. *Clin Mol Allergy*, 2010, 569(8): 337-340.

[10] Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, et al. Total IgE at 6 months predicts remittance or persistence of atopic dermatitis at 14 months[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2013, 34(4): 362-369.

[11] Yildiz B, Cetin N, Kural N, et al. CD19<sup>+</sup> CD23<sup>+</sup> B cells, CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cell, E-selectin and interleukin-12 levels in children with steroid sensitive nephrotic syndrome[J]. *Ital J Pediatr*, 2013, 39(4): 43-47.

[12] 吴梅艳, 李平. 六味地黄丸的药理作用及临床运用综述[J]. *世界中西医结合杂志*, 2014, 9(9): 1023-1025.

(收稿日期:2015-04-12 修回日期:2015-09-09)