

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

王俊宏¹ 丁 樱^{2*} 任献青² 翟文生² 甄晓芳³ 杨 燕³ 任献国⁴ 史 睿⁵

1. 北京中医药大学东直门医院儿科,北京市东城区海运仓 5 号,100700; 2. 河南中医学院第一附属医院;
3. 首都医科大学附属北京儿童医院; 4. 中国人民解放军南京军区总医院; 5. 北京市平谷区中医院)

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划资助项目(2006BAI04A16)

* 通讯作者:dingying3236@sina.com,13503840642

[摘要] 目的 探讨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。方法 纳入过敏性紫癜性肾炎患儿 62 例,分为中成药雷公藤多苷+辨证中药+香丹注射液组(中药组,32 例)和肾上腺皮质激素+肝素+潘生丁组(西药组,30 例),治疗 12 周,观察两组治疗前后 D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、血小板(PLT)水平的变化。结果 中药组治疗后 12 周 PLT、D-D、FIB 水平低于治疗前($P<0.05$),治疗 12 周后 PT、D-D、治疗 4 周后 FIB 水平的下降幅度高于西药组($P<0.05$)。结论 雷公藤多苷加辨证中药可影响小儿过敏性紫癜性肾炎凝血机制,其改善 D-D、PT、FIB 水平优于肾上腺皮质激素+肝素+潘生丁。

[关键词] 雷公藤多苷;中医药疗法;过敏性紫癜性肾炎;凝血机制

Effect of Tripterygium Glycosides and Administration of Chinese Medicine based on Differentiation on the Coagulation Mechanism of Henoch-Schonlein Purpura Nephritis in Children

WANG Junhong¹, DING Ying², REN Xianqing², ZHAI Wensheng², ZHEN Xiaofang³, YANG Yan³, REN Xianguo⁴, SHI Rui⁵
(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine; 3. Beijing Children Hospital Affiliated to Capital Medical University; 4. The General Hospital of Chinese People's Liberation Army of Nanjing Military Region; 5. Beijing Pinggu TCM Hospital)

ABSTRACT Objective To explore the effect of tripterygium glycosides and administration of Chinese medicine based on differentiation on the coagulation mechanism of Henoch-Schonlein purpura nephritis (HSPN) in children. **Methods** Sixty-two children cases of HSPN were randomized into two groups, Chinese medicine group of 32 cases was treated with tripterygium glycosides plus Chinese medicine based on differentiation and Xiangdan Injection, and western medicine group of 30 cases was treated with adrenocortical hormone plus heparin and persantine. The treatment was given 12 weeks of 30 cases. The level of D-dimer (D-D), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), and the level of blood platelet (PLT) before and after treatment of both groups were observed. **Results** After treatment, the levels of PLT, D-D, PT, and FIB of the Chinese medicine group were lower than those of before treatment ($P<0.05$). The decrease of PT and D-D after 12 weeks of treatment, and the decrease of FIB after treatment for 4 weeks of the Chinese medicine group were more significant than those of the western medicine group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Tripterygium glycosides and administration of Chinese medicine based on differentiation have influence on the coagulation mechanism of HSPN in children, the improvement of D-D, PT, and FIB is superior to that of the adrenocortical hormone plus heparin and persantine group.

Keywords tripterygium glycosides; therapy of Chinese medicine; Henoch-Schonlein purpura nephritis; coagulation mechanism

过敏性紫癜是以广泛小血管炎为基础的系统性血管炎性病变,累及肾脏则成为过敏性紫癜性肾炎(HSPN),多发于学龄儿童,是儿童慢性肾功能不全的主要病因之一。HSPN 的病因尚未明了,目前认为可能的机制是尚未明确的感染源或过敏原,作用于有遗传背景的个体,引起机体异常免疫应答,激发 B 细胞克隆增殖,导致 IgA 介导的系统性免疫性血管炎^[1]。本研究从患儿血凝和纤溶指标入手,观察雷公

藤多苷加辨证中药对小儿 HSPN 凝血机制的影响。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照 2000 年 11 月中华医学会儿科学分会珠海会议制定的 HSPN 的诊断与治疗草案^[2];中医证候诊断标准依据《中医儿科学》制定^[3]。

1.2 纳入标准

①符合以上标准,分型属血尿伴蛋白尿型者,

24h尿蛋白定量 $\geq 500\text{mg}$ 但 $<3.5\text{g}$,或 $\geq 25\text{mg/kg}$ 但 $<50\text{mg/kg}$ 。②年龄2~18岁。③肾脏病理检查病理分级为I~Ⅲ级,新月体比例 $\leq 25\%$ 者。④本人或法定监护人同意并签署知情同意书。⑤尿检异常超过1周(尿常规检查2次以上)。⑥针对尿检异常近10天未使用过激素、环磷酰胺、雷公藤多苷片、霉酚酸酯等免疫抑制剂。⑦病程 <2 个月。

1.3 排除标准

①对本试验药物过敏者。②系统性红斑狼疮、血管炎、病毒性肝炎、高尿酸血症等所致的肾损害及高尿钙、左肾静脉压迫综合征、肾病综合征、IgA肾病等引起的血尿。③持续高血压或肾功能不全(持续氮质血症)者。④凝血五项中纤维蛋白原(FIB)或D-二聚体(D-D)小于正常值者。

1.4 一般资料

2008年3月至2009年10月共纳入患儿62例,分别来源于北京儿童医院(14例)、中国人民解放军南京军区总医院(21例)、河南中医学院第一附属医院(27例),其中男36例,女26例,年龄2~18岁。按随机数字表法分为两组,中药组32例,其中男17例,女15例;3~6岁10例,7~12岁16例,12岁以上6例。西药组30例,其中男19例,女11例;3~6岁3例,7~12岁22例,12岁以上5例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 中药组治疗方案

①雷公藤多苷片:江苏美通药业生产,国药准字Z33020422,每片10mg,每日1.5mg/kg(最大量不超过90mg/d),分2或3次口服,4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。②香丹注射液:神威药业有限公司,每支10ml,国药准字Z13020792。每日0.5ml/kg,加入5%葡萄糖注射液100~250ml中静脉滴注,共治疗2周。③中药辨证治疗:基础方进行辨证加减,药物采用江阴天江药业有限公司中药配方颗粒剂。基础方:生地黄6~10g、牡丹皮6~10g、赤芍6~10g、墨旱莲10~15g、三七(粉)1.5~3g、小蓟10~15g、茜草10~15g、丹参10~15g。加减:血热夹瘀型加水牛角15~20g、紫草10g;阴虚夹瘀型加知母10g、黄柏10g、黄精10g;气阴两虚夹瘀型加黄芪15~30g、太子参10~15g、女贞子10g、墨旱莲10g、黄精10g;皮肤紫癜反复出现加徐长卿6~10g、地肤子6~10g、水牛角15~20g;伴外感风寒者加荆防败毒散,伴外感风热者加银翘散。

2.2 西药组治疗方案^[1]

①肾上腺皮质激素:强的松片,浙江仙琚制药有限公司,每片5mg,国药准字H33021207。前4周内每日1mg/kg,最大量不超过30mg,4~8周内,将初始剂量按隔日5mg的速度渐减至隔日顿服,8~12周按照每周5~10mg速度逐渐减量停药。共治疗12周。②肝素钠注射液:常州生化千红制药有限公司,每支12500U,国药准字H32022088。每日100U/kg,静脉滴注,共治疗2周。③潘生丁片:山西临汾奇林药业有限公司生产,每片25mg,国药准字H14020538。每日3mg/kg,分3次口服,4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。

2.3 观察指标

检测两组患儿治疗前及治疗4周、12周后FIB、D-D、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血小板(PLT)的变化。

2.4 统计学方法

采用SPSS 13.0软件进行统计学处理,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,符合正态分布的采用 t 检验;非正态分布的采用非参数检验。

3 结果

3.1 两组患儿治疗前后D-D水平比较

表1示,中药组D-D水平在治疗4周、12周与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿D-D水平在治疗4周、12周比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 两组患儿治疗前后PT水平比较

表1示,中药组PT水平在治疗4周、12周与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组PT水平治疗4周比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组患儿治疗12周比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.3 两组患儿治疗前后APTT水平比较

表1示,中药组APTT水平在治疗后4周、12周与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组APTT水平治疗4周、12周差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.4 两组患儿治疗前后FIB水平比较

表1示,中药组FIB水平在治疗4周、12周与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组FIB水平治疗4周比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗12周FIB水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.5 两组患儿治疗前后PLT水平比较

表1示,中药组PLT水平在治疗4周、12周与

表 1 两组患儿治疗前后血凝相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	D-D(mg/L)	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
中药组	治疗前	32	0.42 $\pm$ 0.25	11.82 $\pm$ 1.39	30.56 $\pm$ 8.22	3.41 $\pm$ 0.95	290.81 $\pm$ 83.72
	治疗 4 周	32	0.27 $\pm$ 0.20 Δ	12.36 $\pm$ 0.82	30.10 $\pm$ 7.84	2.76 $\pm$ 0.11 Δ	259.69 $\pm$ 70.16
	治疗 12 周	32	0.17 $\pm$ 0.18 Δ	12.68 $\pm$ 1.19 Δ	30.96 $\pm$ 7.74	2.86 $\pm$ 0.79*	248.41 $\pm$ 43.29*
西药组	治疗前	30	0.32 $\pm$ 0.44	12.31 $\pm$ 1.50	32.46 $\pm$ 8.29	2.83 $\pm$ 0.82	280.93 $\pm$ 91.71
	治疗 4 周	30	0.25 $\pm$ 0.21	12.01 $\pm$ 1.43	32.29 $\pm$ 7.86	2.82 $\pm$ 0.11	252.07 $\pm$ 88.99
	治疗 12 周	30	0.22 $\pm$ 0.12	12.19 $\pm$ 1.17	35.45 $\pm$ 13.02	2.76 $\pm$ 0.55	252.33 $\pm$ 17.02

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与西药组同时时间点比较, $\Delta P<0.05$

治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 PLT 水平治疗 4 周、12 周比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

HSPN 是以 IgA 水平升高为主的免疫相关的全身性小血管炎,IgA 可与食物或感染性抗原形成免疫复合物然后沉积于全身小血管壁,激活补体引起一系列炎症反应造成血管壁损伤。当免疫复合物沉积于肾小球毛细血管丛和基底膜而引起内皮细胞损伤,激活血小板和凝血系统,受损的内皮可释放Ⅷ因子相关抗原(Ⅷ R-Ag)促进血小板粘附于血管内膜,导致肾小球微循环内凝血,使肾小球内纤维蛋白沉积,甚至微血栓形成,肾血流减少,加重肾损害。血小板通过自身脱颗粒及诱导中性粒细胞等方式,释放多种活性物质,导致肾小球滤过率降低、通透性增高,促进免疫复合物沉积,加剧肾脏免疫损伤^[4-7]。上述病理损害为 HSPN 的抗凝治疗提供了理论依据。

D-D 血浆中水平升高表明体内有凝血酶生成及继发性纤溶,是反映体内存在高凝状态及继发性纤溶亢进的分子标志物之一。本研究表明,中药组 D-D 水平下降的程度高于西药组($P<0.05$)。说明中药组在抗凝血方面的作用优于西药组。PT 测定主要是检测外源性凝血系统有无障碍,当外源性凝血系统的因子 V、Ⅶ、Ⅱ、X 和 FIB 减低或缺乏,或血液循环中抗凝物质增多时,患者就会出现不同程度的止血功能障碍,此时,PT 会明显延长。本研究结果显示,两组在治疗 4 周,PT 水平无明显变化;治疗 12 周后西药组 PT 高于中药组($P<0.05$)。说明经中药活血化瘀治疗、西药抗凝治疗后,机体的抗凝物质增多,PT 水平有上升趋势;治疗 4 周时,两组对 PT 的影响无统计学意义,说明中药的活血化瘀作用与西药的抗凝作用相当。在治疗 12 周时,西药组对 PT 的影响优于中药组,有待进一步研究。

APTT 是检查二期止血的内源性凝血系统功能的

一项可靠的筛选试验,本研究结果显示,APTT 水平在两组治疗 4 周、12 周差异无统计学意义。说明两组对于内源性凝血系统的影响不大。FIB 即凝血因子 I,其升高可导致血液黏度明显升高,与 D-D 同步升高是反映血液高凝状态和血栓性疾病有价值的指标。本研究结果显示,FIB 水平中药组治疗 4 周、12 周有下降趋势($P<0.05$),说明中药有缓解高凝状态的作用。两组在治疗 4 周后 FIB 水平有明显变化,中药组下降程度大于西药组($P<0.05$),说明中药活血化瘀的作用优于西药抗凝作用;两组治疗 12 周后 FIB 水平无差异,说明在治疗 12 周时中药活血化瘀与西药抗凝作用相当,均可缓解 HSPN 的高凝状态。

综上所述,中药组的活血化瘀作用在 HSPN 凝血机制方面充分发挥了作用,其改善 D-D、PT、FIB 水平分别在用药 4 周或 12 周优于西药组,肯定了雷公藤多苷和辨证中药的活血通络作用。

参考文献

- [1]薛辛东. 儿科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2010:190.
- [2]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.
- [3]汪受传. 中医儿科学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社, 2007:238-239.
- [4]刘伟. 血液高凝状态的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(4):103-106.
- [5]吴玉斌,韩梅. 肾病综合征高凝状态的诊治进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(6):408-410.
- [6]裴群,胡波. 儿童肾病综合征纤维蛋白原含量、血小板参数、免疫球蛋白变化分析[J]. 安徽医药, 2009, 13(12): 1509-1510.
- [7]张敏,蔡洁,胡波. 儿童过敏性紫癜血小板参数及纤维蛋白原含量变化[J]. 安徽医科大学学报, 2008, 43(5):563-565.

(收稿日期:2011-05-06;修回日期:2011-10-24)