

儿童频复发型系膜增生性肾小球肾炎血脂水平与中医分型相关性分析

张 沛, 彭洪军, 任献国

(南京军区南京总医院, 江苏南京 210003)

摘要: **目的** 探讨频复发型系膜增生性肾小球肾炎血脂水平与中医分型的关系。**方法** 检查确诊为频复发型系膜增生性肾小球肾炎患儿血脂水平及蛋白定量、尿 NAG 酶指标, 并对该组患儿进行中医分型, 分析中医证型与血脂、蛋白定量、尿 NAG 酶水平之间关系。**结果** 脾肾阳虚组和肝肾阴虚组 TC 比肺脾气虚型高 ($P<0.05$); 脾虚湿困型组 TG 比肺脾气虚型高 ($P<0.05$); 脾肾阳虚组和肝肾阴虚组 LDL-C 比肺脾气虚组高 ($P<0.01$); 脾肾阳虚组 apoAI 比肺脾气虚组高 ($P<0.01$); 脾肾阳虚组和脾虚湿困组尿蛋白定量比肺脾气虚组高 ($P<0.01$); 脾肾阳虚组和脾虚湿困组 NAG 酶比肺脾气虚组高 ($P<0.01$)。**结论** 血脂变化与儿童 MsPGN 的复发密切相关, 而根据中医的宏观辨证结合肾穿刺活检术, 分析不同病理变化中医证型与血脂变化的关系, 有利于及时对此类疾病的诊断、治疗进行中医干预。

关键词: MsPGN; 频复发; 血脂; 中医证型; 儿童

中图分类号: R272

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2014)05-0073-04

系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN)是儿童原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)较常见的病理类型之一, 发生率约为 30%^[1]。我们曾对我科 1100 例小儿肾活检资料分析, 得出该病变约占肾小球疾病的 36%^[2]。80%~90%的 PNS 患儿在初始激素治疗后可完全缓解, 但有 76%~93%患儿出现复发, 进而演变成频复发及激素耐药^[3]。而且, 在频复发型肾病综合征(FRNS)中, MsPGN 也是主要病理类型^[4-5]。

近年来研究表明, 血脂代谢紊乱在 MsPGN 患儿病情复发机制和病情发展过程中起着重要作用^[6-7], 而中医干预在临床疾病的诊断及治疗中日益显现出祖国医学的特有优势。本文观察南京军区南京总医院儿科 86 例行肾组织活检的 MsPGN 住院患儿的中医证型与血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、脂蛋白 a(LPa)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 A1(ApoA1)和载脂蛋白 B(ApoB)浓度的相互关系, 现分析如下。

1 对象和方法

1.1 病例选择

我院儿科 2006 年 02 月至 2013 年 6 月经肾穿

刺活检明确肾脏病理为系膜增生性肾小球肾炎的频复发型肾病综合征住院患儿 86 例; 其中男 52 例, 女 34 例, 男女之比约为 1.53:1; 年龄分布在 1.0~16.0 岁, 平均 (6.87 ± 3.65) 岁。

1.2 诊断标准

PNS 诊断标准^[8]: ①大量蛋白尿: 1 周内 3 次尿蛋白+++~++++, 或随机或晨尿尿蛋白/肌酐(mg/mg) ≥ 2.0 ; 24 h 尿蛋白定量 >50 mg/kg; ②低蛋白血症: 血浆白蛋白低于 25 g/L; ③高脂血症: 血浆胆固醇高于 5.7 mmol/L; ④不同程度的水肿。以上 4 项中以①和②为诊断必要条件。

FRNS 诊断标准^[8]: PNS 病程中半年内复发 ≥ 2 次, 或 1 年内复发 ≥ 3 次。复发是指连续 3 d, 晨尿蛋白由阴性转为+++~++++, 或 24 h 尿蛋白定量 ≥ 50 mg/kg 或尿蛋白/肌酐(mg/mg) ≥ 2.0 。

1.3 纳入标准

①符合 FRNS 诊断标准的患儿; ②肾穿刺活检明确肾脏病理为系膜增生性肾小球肾炎的患儿; ③年龄在 2~18 岁的患儿; ④经家长或监护人同意纳入研究并签署知情同意书的患儿。

1.4 排除标准

①年龄在 2 岁以下及 18 岁以上; ②过敏体质者

收稿日期: 2014-04-13

作者简介: 张沛 (1984-), 男, 河南汝州人, 医学硕士, 住院医师, 从事小儿肾脏病临床研究, E-mail: zhangpei.2008@hotmail.com

及对本研究所用药物过敏的患儿;③先天性肾病综合征;④遗传性肾病综合征;⑤继发于系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、乙肝或丙肝等;⑥合并有心血管、肝脏及造血系统等严重原发性疾病和精神病患者;⑦未按规定用药,无法判断疗效,或疗效资料不全等影响疗效判断者。

1.5 中医证型

参照汪受传主编《中医儿科学》^[9],将患儿主证分为以下 5 型:①肺脾气虚型;②脾虚湿困型;③脾肾阳虚型;④肝肾阴虚型;⑤气阴两虚型。在行肾穿刺活检术前 24h 内,由有经验的中医医师进行辨证分型。

1.6 实验室检查

各组患儿均空腹 12 h 以上,清晨采静脉血和收集晨尿,采血前最后一餐忌高脂饮食。检查血清胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、载脂蛋白 A(ApoAI)和载脂蛋白 B(ApoB)、24h 尿蛋白定量、尿 NAG 酶等实验室指标。

1.7 穿刺方法

在 B 超超声探头引导下,使用 18 号薄型 Menghini 穿刺针,采用 1 秒钟单人抽吸法穿刺。对于 5 岁以下不合作的患儿采用氯氨酮麻醉(4~6mg/kg 体重,肌注)。术前常规检查出凝血时间、血小板计数及凝血酶原时间。对于部分伴有高血压的患儿在血压控制后进行肾活检术。穿刺点通常在右肾或左肾下极,术后平卧 24h。

1.8 病理检查

在 B 超超声探头引导下,使用 18 号薄型 Menghini 穿刺针,采用一秒钟抽吸法穿刺。穿刺点通常在右肾或左肾下极,术后平卧 24h。肾活检组织经甲醛固定,切片厚度 2 μ m,分别行 HE、PAS、PASM 和 Masson 三色染色。肾组织病理在南京军区南京总医院解放军肾脏病研究所进行光学显微镜、免疫荧光病理、电子显微镜检查,由同一组病理医师参照 WHO1982 年及改良的 1995 年肾小球疾病组织学分类标准^[10],确定病理类型为 MsPGN。

1.9 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$),组间比较应用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

见表 1~表 5。

表 1 频复发型 MsPGN 血清学指标

例数	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	apoAI/(g/L)	apoB/(g/L)
56	10.67 $\pm$ 4.78	2.36 $\pm$ 2.78	7.46 $\pm$ 3.81	1.94 $\pm$ 0.73	1.96 $\pm$ 0.58	0.82 $\pm$ 0.82

表 2 频复发型 MsPGN 中医证型与血脂实验室指标的关系

中医证型	例数	血脂实验室指标($\bar{x}\pm s$)	
		TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)
肺脾气虚型	17	7.37 $\pm$ 2.02	1.37 $\pm$ 3.49
气阴两虚型	12	9.81 $\pm$ 3.81	3.08 $\pm$ 2.45
脾肾阳虚型	22	11.675 $\pm$ 2.91 ^[1]	2.31 $\pm$ 1.53
脾虚湿困型	15	10.89 $\pm$ 2.24	2.35 $\pm$ 1.26 ^[3]
肝肾阴虚型	20	11.69 $\pm$ 3.22 ^[2]	2.69 $\pm$ 1.91
合计	86	10.67 $\pm$ 4.78	2.36 $\pm$ 2.78

注:[1]脾肾阳虚组 TC 比肺脾气虚型高,差异有统计学意义($T=1.17, P<0.05$);[2]肝肾阴虚组 TC 比肺脾气虚型高,差异有统计学意义($T=1.85, P<0.05$);[3]脾虚湿困型 TG 比肺脾气虚型高,差异有统计学意义($T=1.86, P<0.05$)。

表 3 频复发型 MsPGN 中医证型与血脂实验室指标的关系

中医证型	例数	脂蛋白实验室指标($\bar{x}\pm s$)	
		LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)
肺脾气虚型	17	2.84 $\pm$ 3.05	1.51 $\pm$ 0.52
气阴两虚型	12	2.65 $\pm$ 2.14	1.77 $\pm$ 0.74
脾肾阳虚型	22	9.26 $\pm$ 2.84 ^[4]	1.02 $\pm$ 0.64
脾虚湿困型	15	7.82 $\pm$ 2.11 ^[5]	1.13 $\pm$ 0.66
肝肾阴虚型	20	5.65 $\pm$ 3.78	1.97 $\pm$ 0.63
合计	86	5.56 $\pm$ 3.52	1.94 $\pm$ 0.73

注:[4]脾肾阳虚组 LDL-C 比肺脾气虚组高,差异有统计学意义($T=1.72, P<0.01$);[5]肝肾阴虚组 LDL-C 比肺脾气虚组高,差异有统计学意义($T=2.49, P<0.01$)。

表 4 频复发型 MsPGN 中医证型与血脂实验室指标的关系

中医证型	例数	血清载脂蛋白实验室指标($\bar{x}\pm s$)	
		apoAI/(g/L)	apoB/(g/L)
肺脾气虚型	17	0.86 $\pm$ 0.72	0.77 $\pm$ 0.76
气阴两虚型	12	1.66 $\pm$ 0.43	0.69 $\pm$ 0.93
脾肾阳虚型	22	2.06 $\pm$ 0.52 ^[6]	1.37 $\pm$ 0.79
脾虚湿困型	15	1.78 $\pm$ 0.47	2.05 $\pm$ 0.98
肝肾阴虚型	20	1.89 $\pm$ 0.89	1.44 $\pm$ 0.73
合计	86	1.96 $\pm$ 0.58	0.82 $\pm$ 0.82

注:[6]脾肾阳虚组 apoAI 比肺脾气虚组高,差异有统计学意义($T=2.41, P<0.01$)。

表5 频发型 MsPGN 中医证型与尿液实验室指标的关系

中医证型	例数	尿液实验室指标($\bar{x} \pm s$)		
		尿蛋白定量/24h	尿 RBP	尿 NAG 酶
肺脾气虚型	17	0.87±0.46	0.24±0.15	25.67±17.89
气阴两虚型	12	0.93±0.54	0.32±0.15	44.43±35.98
脾肾阳虚型	22	2.08±0.61 ^[7]	4.59±13.24	55.89±24.28 ^[9]
脾虚湿困型	15	2.13±0.64 ^[8]	4.28±10.69	59.96±30.23 ^[10]
肝肾阴虚型	20	1.71±0.49	2.12±5.09	36.51±32.06
合计	86	1.49±0.68	2.59±8.11	43.331±30.87

注:[7]脾肾阳虚组尿蛋白定量比肺脾气虚组高,差异有统计学意义($T=2.41, P<0.01$);[8]脾虚湿困型尿蛋白定量比肺脾气虚组高,差异有统计学意义($T=2.49, P<0.01$);[9]脾肾阳虚型 NAG 酶比肺脾气虚组高,差异有统计学意义($T=2.52, P<0.01$);[10]脾虚湿困型 NAG 酶比肺脾气虚组高,差异有统计学意义($T=2.41, P<0.01$)。

3 讨论

频发型 NS 患儿脂质表型为 TC、LDL-C、TG、apoA-I 和 apo B 水平升高,而 HDL-C 可增长、降低和正常^[11]。本组患儿 TC、TG、LDL-C、HDL-C、apoAI 和 apoB 水平均高于正常值。肾脏病低蛋白血症所致的胶体渗透压降低(或)尿内丢失一种调节因子而引起肝脏对 TC 合成增加,而高 LDL-C 水平至少由 2 种独立的途径引起,一是因肝内胆固醇蓄积引起 LDL 受体减少,导致 LDL 分解代谢降低;另外,NS 患者高胆固醇酯转运蛋白(CETP)水平介导的 HDL 中 TG 与极低密度脂蛋白(VLDL)和 LDL 中 TG 的交换增加,也加速 LDL 的合成。NS 患者高 TG 水平主要是由于 VLDL 分解代谢减少,而不是因其分泌增加引起。NS 患者 HDL-C 代谢机制尚不清楚,其水平表现为增加、正常或下降均见报道^[11]。目前,有研究认为 apoAI 可能在肾病综合征患者脂质代谢异常过程中发挥了特殊作用^[12],NS 患儿高 apoAI 血症的原因更多是一些分子选择屏障效应的结果^[13],apo AI 可以结合在肾血管内皮细胞上,可促使肾小球系膜增殖,肾小球系膜基质增厚,最终导致肾小球硬化。apo B 研究认为,是由于含 apo B 脂蛋白在肝脏过量合成,apo B 和 VLDL-C 分解延滞,以及 apo B 和 LDL 转运增加所致^[14]。肾脏病变导致脂代谢障碍,而脂代谢异常又加速了患儿原有的肾功能损伤,脂质和脂蛋白的过氧化反应过程中释放大量活性氧,再次损伤上皮细胞结构的完整性和肾小

球的通透性,导致蛋白尿反复出现。

本组资料中医分型以脾肾阳虚、肝肾阴虚、脾虚湿困型组为主,这与小儿体质学说“三有余,四不足”相关。明代万全系统地提出小儿阳常有余,阴常不足;肝常有余,脾常不足;心常有余,肺常不足,肾常虚,即“三有余,四不足”之说。小儿肾病属“阴水”范畴,且小儿禀赋不足,或久病体虚,外邪入里以致肺脾肾三脏亏虚为本病发生的主要病机,其中尤以脾肾亏虚为主。这与“三有余,四不足”的理论相符合。小儿肺脾肾三脏素来亏虚,卫外不固易受外邪,外邪进一步伤及肺脾肾,故而小儿水液代谢障碍加重,使病情加重或反复。水湿是小儿肾病水液代谢紊乱的产物,同时可阻碍气机运行,伤阳化热,促成血瘀形成,而且水湿内停,郁久化热而成湿热。

本组资料中,脾肾阳虚组和肝肾阴虚组 TC 比肺脾气虚型高;脾虚湿困型组 TG 比肺脾气虚型高;脾肾阳虚组和肝肾阴虚组 LDL-C 比肺脾气虚组高;脾肾阳虚组 apoAI 比肺脾气虚组高。究其原因,频发型肾病患者因激素的长期使用助火生热,免疫抑制剂的长期使用降低患儿自身免疫力,肺卫不固,治节失司是小儿肾病复发之外因;脾虚失运,肾阳虚弱是复发之内因。患儿长期服用激素,久治不愈,脾气虚衰或被湿浊所困致脾肾阳虚,阳损及阴,使真阴亏虚,虚热内生,热湿互结,而成湿热;或激素助阳生热,或湿热郁久,热盛伤阴致肝肾阴虚。外邪热毒入侵机体,邪热与水湿互结,酿成湿热,湿热久结,难解难分,势必导致气机壅塞、血行不畅而形成瘀血;邪热伤于络,血溢于络外而成瘀血,邪热煎熬血液,导致血液浓缩,血行迟缓亦可导致瘀血;脏器虚衰,血行失司,运血无力而致瘀血;阴血亏虚,脉中血液不足致血流不畅而成瘀血。实验室检查表现为血脂增高。且在本组资料中脾肾阳虚组和脾虚湿困组尿蛋白定量比肺脾气虚组高;脾肾阳虚组和脾虚湿困组 NAG 酶比肺脾气虚组高,3 组资料相比,蛋白尿增多和肾小管损伤与血脂增高呈正相关,表明 MsPGN 复发与血脂关系密切。

在祖国医学中,瘀血与水关系极为密切,如《金匱要略》提及“血不利则为水”,又如《血证论·阴阳水火气血论》中说:“水火气血,固是对子,然亦互相维系,故水病则累血……瘀血化水,亦为水肿,是血病而兼水也。”皆表明血能病水,水能病血,两者紧密相连。水液的正常代谢需依赖气化的作用,血液

运行也同样需要靠气的推动。然而,瘀血内停可致气化不利,水湿停滞而发为水肿。水病可致血瘀,血瘀亦可致水肿,气水血 3 者相互影响,相互关联。肾脏病中医机制为水液代谢紊乱,瘀血实验室检查表现为血脂增高,而且瘀血不仅是疾病过程中形成的一种病理产物,又是一种导致肾病发病和病情缠绵难愈的重要病理因素。血脂变化可预测小儿 MsPGN 的复发,而根据中医的宏观辨证结合肾穿刺活检术,分析不同病理变化中医证型与血脂变化特异,有利于对此类疾病的诊断、治疗进行指导性的中医干预。

参考文献:

- [1] 许振伟,张道丽,丁武应. 中西医结合治疗系膜增生性肾小球肾炎 34 例临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(13): 125-126.
- [2] 刘光陵,高远赋,夏正坤,等. 1100 例小儿肾活检病理资料分析及临床意义的探讨 [J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(6): 370-371.
- [3] 丁婷. 小儿肾病综合征复发的中医病因病机探讨[J]. 中医儿科杂志. 2010, 6(5): 16-17.
- [4] 干磊,余荣杰,李敏,等. 复发肾病综合征重复活检肾脏组织学改变与糖皮质激素疗效的关系 [J]. 重庆医学, 2008, 37(8): 796-799.
- [5] 廖国华,郑健,王智,等. 儿童复发性肾病中医证型与病理类型[J]. 中医药通报, 2005, 4(6): 29-30.
- [6] 张碧丽,张瑄,王文红,等. 原发性肾病综合征患儿复发的危险因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2011, 8(29): 746-748.
- [7] 梁冰,覃远汉,胡鹏. 原发性肾病综合征患儿血脂代谢紊乱特点及激素治疗前后的血脂变化[J]. 广西医科大学学报, 2009, 26(2): 284-285.
- [8] 中华医学会儿科分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 167-170.
- [9] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 956-958.
- [10] Churg J, Bernstein J, Glascock RJ. World Health Organization (WHO) Monograph. Renal disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease [M]. ed. New York Tokyo: Igaku shoin, 1995: 4-5.
- [11] Delvin EE, Merouani A, Levy E. Dyslipidemia in pediatric nephrotic syndrome: causes revisited [J]. Clin Biochem, 2003, 36(2): 95-101.
- [12] Beeker L, Nesheim ME, Koschinsky ML. Caatlyois of covalent Lp (a) assembly: evidence for an extracellular enzyme activity that enhances disulfide bond formation [J]. Biochemistry, 2006, 45(32): 9919-9928.
- [13] Doucet C, Mooser V, Gonbert S, et al. Plasma lipoprotein (a) in the nephritic of lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) in plasma and urine. JASN, 2010, 11(13): 507-513.
- [14] 张桦, 郭伟明, 唐世聪. 肾病综合征患儿的血清载脂蛋白的变化及意义[J]. 中华儿科杂志, 1996, 34(3): 169.

(编辑:徐建平)

Analysis of the Relationship between Syndrome Pattern of Chinese Medicine and the Levels of Serum Lipoprotein of Frequent Relapse Mesangial Proliferative Glomerulonephritis

ZHANG Pei, PENG Hong-jun, REN Xian-guo

(Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210003, China)

ABSTRACT: **Objective** It is to approach the relationship between syndrome pattern of Chinese medicine and the levels of serum lipoprotein of frequent relapse mesangial proliferative glomerulonephritis. **Methods** Detect the levels of serum lipoprotein, urine protein, urine NAG enzyme of frequent relapse mesangial proliferative glomerulonephritis of child patient, analyse the relationship between the levels of serum lipoprotein, urine protein, urine NAG enzyme and syndrome pattern of Chinese medicine. **Results** The levels of TC of asdthenic splenonephro Yang group and hepatic and renal Yin deficiency group was higher than Gasthenia of pulmonosplenic Qi group ($P < 0.05$); the levels of TG of splenasthenic fluid-retention group was higher than Gasthenia of pulmonosplenic Qi group ($P < 0.05$); the levels of LDL-C of asdthenic splenonephro Yang group and hepatic and renal Yin deficiency group was higher than Gasthenia of pulmonosplenic Qi group ($P < 0.01$); the levels of apoAI of asdthenic splenonephro Yang group and was higher than Gasthenia of pulmonosplenic Qi group ($P < 0.01$); the levels of urine protein of asdthenic splenonephro Yang group and splenasthenic fluid-retention group was higher than Gasthenia of pulmonosplenic Qi group ($P < 0.01$); the levels of urine NAG enzyme of asdthenic splenonephro Yang group and splenasthenic fluid-retention group was higher than Gasthenia of pulmonosplenic Qi group ($P < 0.01$). **Conclusion** There was close relation between the change of serum lipoprotein and recurrence of children with frequent relapse MsPGN, According to the Chinese medicine macro discriminate and renal needle biopsy, to analyzing the relationship between pathological changes of syndrome pattern of Chinese medicine and change of serum lipoprotein, could make for the intervention of traditional Chinese medicine for the diagnosis and treatment of the disease in time.

KEY WORDS: MsPGN; frequent relapse; serum lipoprotein; syndrome pattern of Chinese medicine; children