益气养阴方对儿童原发性肾病综合征免疫功能的影响*

魏磊，刘翠华，曹广海，刘玉洁，李玉柳，李纪同

郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院，河南 郑州 450018

摘要：目的：观察益气养阴方对儿童原发性肾病综合征（primary nephrotic syndrome，PNS）调节性 T 细胞和免疫球蛋白水平的影响。方法：59 例 PNS 患儿按照就诊顺序分为研究组（$n=31$）和对照组（$n=28$）。对照组给予醋酸泼尼松片，研究组在对照组治疗基础上给予益气养阴方，两组均连续治疗 6 个月。比较两组患儿治疗前、治疗 3 个月和治疗 6 个月的 24 小时尿蛋白定量（24 - hour urinary protein quantity，24hUTP）、血清白蛋白（albumin，ALB）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、尿素氮（urea nitrogen，BUN）、血清肌酐（serum creatinine，SCr）、淋巴细胞、NK 细胞、调节性 T 细胞（$CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$Treg）以及免疫球蛋白水平，并比较两组患儿尿蛋白转阴时间，感染次数及复发情况。结果：研究组有效率为 96.77%，高于对照组的 78.57%（$P<0.05$）。两组治疗 3 个月和治疗 6 个月时患儿 24hUTP、BUN、SCr 和 TC 水平均明显低于治疗前，ALB 明显高于治疗前（$P<0.05$）；研究组治疗 3 个月时患儿 24hUTP、BUN、SCr 和 TC 水平低于同期对照组，ALB 高于同期对照组（$P<0.05$）。研究组治疗 3 个月和治疗 6 个月时患儿 T 淋巴细胞亚群（$CD3^+$、$CD4^+$）、B 淋巴细胞（$CD3^-CD19^+$）、NK 细胞（$CD3^-CD16^+CD56^+$）、调节性 T 细胞（$CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$Treg）和血清 IgG、IgA 水平均高于治疗前，B 淋巴细胞（$CD3^-CD19^+$）和血清 IgE 水平低于治疗前（$P<0.05$）；与治疗前比较，对照组治疗 3 个月时，上述各项指标均明显改善，但治疗 6 个月时，T 淋巴细胞亚群、调节性 T 细胞、血清 IgA、IgG 水平出现下降，B 淋巴细胞和 IgE 水平高于治疗 3 个月时水平。研究组治疗 3 个月和治疗 6 个月 T 淋巴细胞亚群、B 淋巴细胞、NK 细胞、调节性 T 细胞和血清 IgG、IgA、IgE 指标的改善程度均优于对照组（$P<0.05$）。研究组患儿尿蛋白阴转时间、感染次数、复发率明显低于对照组（$P<0.05$）。结论：益气养阴方治疗 PNS 疗效确切，可缩短尿蛋白转阴时间，调节细胞免疫和体液免疫，改善机体免疫失衡状态，增强抗感染能力，降低复发率。

关键词：儿童原发性肾病综合征；益气养阴方；免疫功能；糖皮质激素；调节性 T 细胞；免疫球蛋白
DOI：10.16368/j.issn.1674 - 8999.2025.01.005
中图分类号：R277.592　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 - 8999(2025)01 - 0027 - 06

Effects of Yiqi Yangyin Formula on Immune Function of Children with Primary Nephrotic Syndrome

WEI Lei，LIU Cuihua，CAO Guanghai，LIU Yujie，LI Yuliu，LI Jitong

Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/ Children's Hospital of Henan Province/ Children's Hospital of Zhengzhou，Zhengzhou Henan China 450018

Abstract：Objective：To observe the effects of Yiqi Yangyin Formula on regulatory T cells and immunoglobulin levels in children with primary nephrotic syndrome（PNS）. Methods：Fifty - nine children with PNS were divided into a study group（$n=31$）and a control group（$n=28$）according to the order of consultation. The control group was given prednisone acetate tablets，and the study group was given Yiqi Yangyin Formula based on the treatment of the control group. Both groups were treated continuously for 6 months. The 24 - hour urinary protein quantity（24hUTP），serum albumin（ALB），total cholesterol（TC），urea - nitrogen（BUN），serum albumin（ALB），total cholesterol（TC），urea - nitrogen（BUN），and urea - nitrogen（BUN）were compared between the two groups before the treatment，at the end of the 3 - month period，and at the end of the 6 - month period. nitrogen（BUN），serum creatinine（SCr），lympho-

* **基金项目**：河南省科技发展计划项目（212102310441）；河南省医学科技攻关计划省部共建项目（SBGJ202002124）；湖北陈孝平科技发展基金会 2020 年度专项基金项目（CXPJJH12000003 - 202038）

cytes, NK cells, regulatory T cells ($CD4^+CD25^+CD127^-$/lowTreg), and immunoglobulin levels, and to compare the time of urinary protein conversion, the number of infections, and recurrence in the two groups. Results: The effective rate of the study group was 96.77%, which was higher than that of the control group (78.57%) ($P<0.05$). The 24 h Pro, BUN, SCr and TC levels of the children in both groups at 3 months and 6 months of treatment were significantly lower than those before treatment, and ALB was significantly higher than that before treatment ($P<0.05$); the 24 h Pro, BUN, SCr and TC levels of the children in the study group at 3 months of treatment were lower than those of the control group at the same time, and ALB was higher than that of the control group at the same time ($P<0.05$). Children's T lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$), B lymphocytes ($CD3^-CD19^+$), NK cells ($CD3^-CD16^+CD56^+$), regulatory T cells ($CD4^+CD25^+CD127^-$/lowTreg), and serum IgG and IgA levels were higher than those before the treatment in the study group at 3 months and 6 months of treatment, and the levels of B lymphocytes ($CD3^-CD19^+$) and serum IgE levels were lower than before treatment ($P<0.05$); compared with before treatment, all of the above indexes were significantly improved in the control group at 3 months of treatment, but a decrease in T lymphocyte subpopulations, regulatory T cells, serum IgA and IgG levels, and an increase in the levels of B lymphocytes and IgE compared with those at 3 months of treatment were observed at 6 months of treatment. The degree of improvement in T lymphocyte subsets, B lymphocytes, NK cells, regulatory T cells and serum IgG, IgA and IgE indexes in the study group was better than that in the control group at 3 months and 6 months of treatment ($P<0.05$). The time to negative urine protein, the number of infections and the recurrence rate of children in the study group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). Conclusion: The efficacy of Yiqi Yangyin Formula in treating PNS is precise, which can shorten the time of urine protein negative conversion, regulate cellular immunity and humoral immunity, improve the state of immune imbalance of the body, enhance the ability of anti-infection and reduce the recurrence rate.

Key words: primary nephrotic syndrome in children; Yiqi Yangyin Formula; immune function; glucocorticoid; regulatory T cells; immunoglobulin

儿童原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是一组由多种原因引起的肾小球基底膜通透性增高,导致大量血浆白蛋白自尿中丢失,从而引起病理生理改变的临床综合征。该病以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和明显水肿为主要临床特征[1]。目前,激素仍是治疗 PNS 的重要方式,但长期应用糖皮质治疗后存在激素依赖及耐药现象,也会导致本已紊乱的免疫功能更加失衡,使患儿免疫功能下降。免疫功能的改变直接影响患儿的抗感染能力,而感染既是 PNS 的最常见并发症,也是 PNS 复发的主要因素[2]。因此,调节免疫系统功能、减少感染及复发是治疗 PNS 的重要环节。近年来,中医药治疗 PNS 的优势得到了广泛认可。既往临床研究证实,以益气养阴法组成的方药可通过提高 T 细胞数量和体液免疫,进而改善机体免疫功能,减少尿蛋白排出,降低复发率及感染发生率[3]。调节性 T 细胞(Treg)是近年来新发现的一类新型免疫调节细胞,$CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$Treg 细胞是一类专职的抑制性细胞,在机体免疫应答稳态调节和免疫耐受维持中发挥着重要作用。研究表明,$CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$Treg 细胞的数量及功能异常与多种自身免疫病、过敏性疾病密切相关[4],但目前此类细胞在 PNS 中研究较少。IgE 水平能反映 T 淋巴细胞免疫功能,目前已有大量文献提示血清 IgE 水平升高与 PNS 复发和过敏体质密切相关,但是否可通过降低 IgE 水平以减少 PNS 感染和复发的报道甚少[5]。因此,本研究拟通过对 PNS 外周血 $CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$Treg 表达、淋巴细胞各亚群数量及免疫球蛋白水平、感染情况和疾病复发等方面的分析,探讨益气养阴方在 PNS 的综合作用,为 PNS 患儿的临床治疗提供依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2020 年 6 月至 2022 年 5 月在郑州大学附属儿童医院就诊的 59 例 PNS 患儿作为观察对象,依就诊顺序随机分为研究组($n=31$)和对照组($n=28$)。对照组男 18 例,女 10 例;年龄 2~13(6.79±2.04)岁,病程 4~26(11.29±4.90)个月;体质量 13~45(26.04±6.82) kg。研究组男 17 例,女 14 例;年龄 2~13(6.77±2.09)岁;病程 5~25(11.39±4.05)个月;体质量 12~46(26.07±6.91) kg。两组患儿基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经郑州大学附属儿童医院医学伦理委员会审核批准(2020-H-H01),所有患儿监护人签署知情同意书。

1.2　诊断标准

1.2.1　西医诊断标准　参照《激素敏感,复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)》[6]和《儿科学》[7]中 PNS 的诊断标准,并结合实际临床制定如下诊断标准:(1)大量蛋白尿:24 小时尿蛋白定量(24-hour urinary protein quantity, 24hUTP)≥50 mg·kg^{-1},或晨尿或随机尿蛋白/肌酐(mg/mg)≥

2.0，一周内 3 次晨尿蛋白定性≥ + + +；(2) 血清白蛋白(albumin，ALB)≤25 g·L^{-1}；(3) 总胆固醇(total cholesterol，TC)＞5.72 μmol·L^{-1}；(4) 眼睑、颜面及四肢不同程度的水肿。以上(1)(2)两项为诊断的必备条件。

1.2.2　中医辨证诊断标准　参照《原发性肾病综合征的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》[8]之气阴两虚证标准：全身浮肿、神疲乏力、咽燥口干、面色苍白、少气懒言、腰膝酸软、自汗出、易感冒、纳呆、舌质淡胖、脉细弱。

1.3　病例纳入标准　(1) 符合诊断标准；(2) 年龄不超过 14 周岁；(3) 初发活动期，且未使用过糖皮质类激素；(4) 患儿监护人知悉治疗方案，并签署知情同意书。

1.4　病例排除标准　(1) 持续高血压或伴肾小球性血尿者；(2) 先天性肾病综合征、乙肝病毒性肾炎、紫癜性肾炎、狼疮性肾炎等继发性肾脏病；(3) 有糖尿病史或造血系统疾病；(4) 合并严重心、肝、肾功能异常、恶性肿瘤；(5) 有激素禁忌证者；(6) 入组前存在严重感染性疾病。

1.5　治疗方法　对照组给予醋酸泼尼松片 2 mg·kg^{-1}·d^{-1}，每日最大量 60 mg，先分次口服，尿蛋白转阴后改为晨顿服，共 4～6 周。6 周后改为隔日 2 mg·kg^{-1}早餐后顿服，继续用 4 周，然后逐渐减量，以后每 2～4 周减总量 2.5～5.0 mg，直至停药，疗程 6 个月。

研究组在对照组治疗基础上给予益气养阴方，方药组成：黄芪 10 g，太子参 10 g，槐耳菌质 20 g，枸杞子 15 g，黄精 10 g，生山药 10 g，茯苓 10 g。随证加减：脾虚重者加党参 10 g，黄芪增至 15 g；阴虚甚者加女贞子、麦冬各 10 g；湿热甚者加车前草 10 g，竹叶 15 g；蛋白尿高者加金樱子 10 g，徐长卿 12 g。以上药物由本院药房制成膏滋，小于 3 周岁者，每次 5 g；大于 3 周岁者，每次 10 g，每日 2 次，疗程 6 个月。

1.6　观察指标

1.6.1　实验室检查　分别于治疗前和治疗 3 个月、6 个月时采用尿蛋白检测试剂盒测定 24hUTP、ALB、TC、尿素氮(urea nitrogen，BUN) 和血清肌酐(serum creatinine，SCr) 水平。

1.6.2　血清免疫球蛋白　分别于治疗前和治疗 3 个月、6 个月时检测血清 IgA、IgG、IgE 水平。

1.6.3　淋巴细胞测定　分别于治疗前和治疗 3 个月、6 个月时采用流式细胞术检测血 T 淋巴细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$)、B 淋巴细胞($CD3^-$ $CD19^+$) 和 NK 细胞($CD3^-CD16^+CD56^+$) 水平。

1.6.4　$CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$ Treg 测定[9]　分别于治疗前和治疗 3 个月、6 个月时应用 BD FACSanto 型流式细胞分析仪进行检测，采用 Diva 软件结果分析，以 $CD4^+$ 细胞前向角和侧向散射设门，分析 $CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$Treg 细胞所占的百分比。

1.6.5　复发情况　在治疗结束后第 6 个月，对两组患儿进行随访，统计复发情况。

1.7　临床疗效判定标准　参照《肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要》[10]制定疗效标准：完全缓解：临床症状体征完全消失，各项生化指标正常，蛋白尿多次测定呈阴性，ALB≥35 g·L^{-1}；显著缓解：症状体征基本消失，各项生化指标趋于正常或接近正常，24hUTP 下降率＞50%；部分缓解：临床表现有所好转，各项生化指标稍有改善，蛋白尿多次检查有所减轻，24hUTP 下降率 25% ～50%；无效：未达到上述标准或加重。对所有患儿在治疗后进行 6 个月随访，统计复发情况。

有效率 =(完全缓解 + 显著缓解 + 部分缓解)/n×100%

1.8　统计学方法　采用 SPSS 26.0 统计学软件进行处理，计量资料若呈正态分布，数据采用以均数±标准差($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用 t 检验，重复测量资料采用重复测量方差分析；若为非正态分布，则采用中位数、四分位数[$M(Q_{25}, Q_{75})$] 表示，组间比较采用非参数检验；计数资料采用率表示，组间比较采用 χ^2 检验。P＜0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患儿临床疗效比较　对照组有效率为 78.57%，研究组有效率为 96.77%，两组有效率比较，差异有统计学意义(P＜0.05)，见表 1。

表 1　两组患儿临床疗效比较　例(%)

组别	n	完全缓解	显著缓解	部分缓解	无效	有效率
对照组	28	12(42.86)	6(21.43)	4(14.28)	6(21.43)	(78.57)
研究组	31	18(58.06)	7(22.58)	5(16.13)	1(3.23)	(96.77)△

注：与对照组比较，△χ^2 = 4.662，P = 0.031。

2.2　两组患儿不同时间生化指标水平比较　两组患儿治疗 3 个月和治疗 6 个月时 24hUTP、BUN、SCr 和 TC 水平均明显低于治疗前，ALB 明显高于治疗前(P＜0.05)；研究组患儿治疗 3 个月时 24hUTP、

BUN、SCr 和 TC 水平低于同期对照组，ALB 高于同期对照组（$P<0.05$），见表 2。

表 2　两组患儿不同时间生化指标水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	时间	24hUTP（m/g）	ALB（ρ/g·L^{-1}）	BUN（c/mmol·L^{-1}）	SCr（c/μmol·L^{-1}）	TC（c/mmol·L^{-1}）
对照组	28	治疗前	2.22±0.65	17.85±4.53	7.87±1.22	32.16±2.32	8.86±1.33
	28	治疗 3 个月	0.13±0.05	38.35±3.96	4.72±1.28	30.24±2.86	4.81±1.06*
	28	治疗 6 个月	0.07±0.05	43.37±5.89	3.42±0.98	24.37±2.06	4.01±0.71
研究组	31	治疗前	2.24±0.73	17.79±4.53	7.86±1.34	32.22±2.49	8.85±1.25
	31	治疗 3 个月	0.12±0.05	42.26±5.78	4.06±0.78	25.43±2.05	4.26±0.76
	31	治疗 6 个月	0.06±0.04	44.12±5.97	3.36±0.61	24.13±1.92	3.93±0.68
T 组间/P 组间			0.002/0.965	1.438/0.235	0.861/0.357	1.327/0.227	0.904/0.346
T 时间/P 时间			609.696/<0.001	403.928/<0.001	571.360/<0.001	536.652/<0.001	157.847/<0.001
T 交互/P 交互			0.070/0.793	22.662/<0.001	10.352/<0.001	2.241/0.187	3.351/0.058

2.3　两组患儿不同时间 T 淋巴细胞亚群、B 淋巴细胞、NK 细胞和调节性 T 细胞比较　研究组治疗 3 个月和治疗 6 个月时患儿 T 淋巴细胞亚群（$CD3^+$、$CD4^+$）、NK 细胞（$CD3^-CD16^+CD56^+$）和调节性 T 细胞（$CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$Treg）高于治疗前，B 淋巴细胞（$CD3^-CD19^+$）低于治疗前（$P<0.05$）；与治疗前比较，对照组治疗 3 个月时，上述各项指标均明显改善，但治疗 6 个月时，T 淋巴细胞亚群、调节性 T 细胞水平较治疗 3 个月时出现下降，B 淋巴细胞出现上升。研究组治疗 3 个月和治疗 6 个月 T 淋巴细胞亚群、B 淋巴细胞、NK 细胞、调节性 T 细胞的改善程度均优于对照组（$P<0.05$），见表 3。

表 3　两组患儿不同时间 T 淋巴细胞亚群、B 淋巴细胞、NK 细胞和调节性 T 细胞比较　（$\bar{x}\pm s$，%）

组别	n	时间	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD3^-CD19^+$	$CD3^-CD16^+CD56^+$	$CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$Treg
对照组	28	治疗前	60.89±4.96	26.33±2.41	32.37±2.33	4.77±1.60	3.95±1.04
	28	治疗 3 个月	67.12±5.82	30.26±2.72	24.52±3.12	7.51±1.22	5.25±0.77
	28	治疗 6 个月	64.04±5.73	27.21±2.21	25.63±2.49	7.55±0.82	4.07±0.93
研究组	31	治疗前	60.77±6.23	26.37±2.62	32.46±2.55	4.71±1.55	3.91±1.07
	31	治疗 3 个月	73.16±5.63	35.11±2.35	22.11±2.97	10.40±2.08	7.61±1.67
	31	治疗 6 个月	80.37±5.68	40.36±2.18	19.13±2.56	14.85±2.50	8.38±1.63
T 组间/P 组间			26.252/<0.001	92.822/<0.001	19.721/<0.001	66.373/<0.001	51.262/<0.001
T 时间/P 时间			874.356/<0.001	891.009/<0.001	1565.058/<0.001	856.367/<0.001	471.927/<0.001
T 交互/P 交互			101.917/<0.001	139.878/<0.001	140.659/<0.001	273.204/<0.001	289.639/<0.001

2.4　两组患儿不同时间血清免疫球蛋白水平比较　研究组治疗 3 个月和治疗 6 个月时血清 IgG、IgA 水平均高于治疗前，血清 IgE 水平低于治疗前（$P<0.05$）；与治疗前比较，对照组治疗 3 个月时，上述各项指标均明显改善，但治疗 6 个月时，血清 IgA、IgG 水平出现下降，IgE 水平较治疗 3 个月时出现上升。研究组治疗 3 个月和治疗 6 个月血清 IgG、IgA、IgE 的改善程度均优于对照组（$P<0.05$），见表 4。

表 4　两组患儿不同时间血清免疫球蛋白水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	时间	IgG（ρ/g·L^{-1}）	IgA（ρ/g·L^{-1}）	IgE（ρ/μg·L^{-1}）
对照组	28	治疗前	1.81±0.48	1.40±0.16	2 335.18±344.91
	28	治疗 3 个月	3.42±0.75	1.51±0.28	1 731.50±526.74
	28	治疗 6 个月	3.28±0.52	1.46±0.25	1 905.92±455.95
研究组	31	治疗前	1.83±0.44	1.42±0.36	2 345.70±405.34
	31	治疗 3 个月	4.54±0.84	1.63±0.39	1 471.66±276.00
	31	治疗 6 个月	6.23±0.93	1.81±0.34	1 145.29±234.54
T 组间/P 组间			97.775/<0.001	4.109/0.047	12.146/0.001
T 时间/P 时间			452.243/<0.001	88.823/<0.001	796.526<0.001
T 交互/P 交互			107.369/<0.001	51.321/<0.001	150.470/<0.001

2.5　两组患儿尿蛋白转阴时间及感染情况比较　研究组患儿治疗后尿蛋白阴转时间明显短于对照组，感染次数少于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 5。

2.6　两组患儿复发情况比较　两组患儿均随访 6 个月，研究组维持缓解 27 例，复发 4 例，复发率为 12.90%。对照组维持缓解 13 例，复发 15 例，复发率为 53.57%，研究组复发率显著低于对照组（$\chi^2=11.145$，$P=0.001$）。

表 5　两组患儿尿蛋白阴转时间及感染情况比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	尿蛋白阴转时间（t/d）	感染次数/次
对照组	28	16.07±3.35	6.11±1.85
研究组	31	12.42±2.96	1.03±0.91
t 值		4.440	<0.001
P 值		13.549	<0.001

3　讨论

PNS 是儿童期泌尿系的常见病，约占儿童肾病综合征的 90%，且大多数患儿反复发作，病程长久难愈，严重影响其生长发育和身心健康[11]。目前，激素仍是治疗该疾病的首选方案，尽管大多数患儿对激素治疗较为敏感，但是再次发病的概率较高，而且有较大的不良反应，因此，单独使用激素已无法满足临床实际需要[12]。近年来，随着现代医学对 PNS 的研究深入，中医药以其独特的优势在治疗 PNS 方面获得医患青睐。既往临床研究证实，运用中药可改善 PNS 患儿临床症状，提高机体免疫力[13]。

中医将 PNS 归为“尿浊”“水肿”范畴。小儿脏腑娇嫩，生理功能尚未健全，易受诸多因素影响而致肾气亏虚、脾肺气虚。肾藏精、主水纳气，脾主运化，为气机升降之枢纽，人体二便之正常排泄，有赖于脾肺之气的转输。若脾气虚弱，则不能生化水谷精微，肾气无以涵养，不能升清致谷气下流，肾封藏失责，精微下泄，蛋白质等机体精微物质则随尿液排出体外产生蛋白尿[14]。益气养阴方中黄芪可益气固表、补中益气；太子参又名孩儿参，药性温和，和黄芪配伍增强补中益气、健脾生津之功；槐耳菌质、枸杞子和黄精发挥补气养阴、滋养肝肾、生津止渴，增强机体免疫功能的作用；生山药配伍茯苓补脾养胃、生津益肺，全方共奏益气养阴、健脾补肾、扶助正气之功[15]。研究指出，由槐耳菌质、枸杞子和黄精组成中成药可调节 PNS 患儿的 T 淋巴细胞和 NK 细胞活性，升高 IgG 和 IgA 水平，改善机体免疫失衡状态，进而提高机体抗御外邪的能力[16]。本研究结果显示，研究组的有效率明显高于对照组。两组在治疗 3 个月和治疗 6 个月时患儿 24hUTP、BUN、SCr 和 TC 水平均明显低于治疗前，ALB 明显高于治疗前。研究组治疗 3 个月时患儿的各项指标改善水平均优于对照组，在治疗 6 个月时两组各项指标未见明显差异；进一步研究发现，研究组患儿尿蛋白阴转时间明显短于对照组。提示两组治疗方案对 PNS 患儿常用临床监测指标均有较好的改善作用，但研究组加用益气养阴方可缩短患儿尿蛋白阴转时间，随着治疗周期的延长，两组尿蛋白呈阴性状态，各项肾功能指标已趋于正常水平，因此，组间各指标疗效差异不显著。

研究认为，PNS 发生可能与一种由循环因子介导的 T 细胞免疫功能紊乱、B 淋巴细胞功能紊乱、淋巴细胞亚群比例失衡以及细胞因子密切相关[17]。调节性 T 细胞（Treg）是一群具有免疫调节功能的细胞。Karakhanova 等[18]发现，Treg 的转录因子 Foxp3 是最具特异性标记物，被公认为 $CD4^+CD25^+$ Treg 的特异性标志，但由于 Foxp3 为一种细胞内蛋白，检测操作比较复杂，因而限制临床和科研推广应用。Peters 等[19]研究发现，Treg 表面 $CD127^{-/low}$ 与 Foxp3 的表达明显呈负相关，认为 $CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$ 是 Tregs 细胞的特异性表型，可取代 Foxp3 作为阳性标志物纯化 Tregs，避免破膜后影响细胞活力。因此，在 $CD4^+CD25^+$ 基础上联合 CD127 抗原可更特异地识别人的 Treg 细胞，是更有价值的特异性检测 Treg 的分子表面标记。连广琬等[20]研究报道，$CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$Treg 细胞数目减少导致功能失调，从而使机体免疫抑制功能受损。PNS 患儿 $CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$Treg 表达下降，其分泌的细胞因子也会明显减少，使机体对效应 T 细胞的抑制功能受损，进而不能有效防御自身免疫反应的发生，导致自身免疫损伤，提示其参与了 PNS 的发病过程，细胞免疫功能紊乱是 PNS 发病的重要机制[21]。本研究结果显示，研究组在治疗 3 个月和治疗 6 个月时患儿 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞和 $CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$Treg 均明显升高，B 淋巴细胞明显下降，且治疗 6 个月时各指改善水平明显优于治疗 3 个月；对照组治疗 3 个月时，各项指标明显改善，但在治疗 6 个月时 T 淋巴细胞亚群和 $CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$Treg 显著低于治疗 3 个月时，B 淋巴细胞出现回升，研究组各指标改善程度均优于对照组，提示益气养阴方可通过提高 T 细胞和 NK 细胞数量，降低 B 淋巴细胞和 $CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$Treg 水平而发挥免疫调节作用。可能因为益气养阴方中的槐耳多糖可激活 NK 细胞活性，增强巨噬细胞吞噬功能，促进 T 淋巴细胞分裂、增殖及分化，从而提高免疫功能。枸杞多糖可通过诱导 T 细胞增殖，调节 T 淋巴细胞亚群平衡，增强 NK 细胞杀伤活性，进而发挥增强免疫力的作用[22]。

体液免疫中的重要组成部分为血清免疫球蛋白。目前，PNS 患儿血清免疫球蛋白异常变化的确切机制尚未明确。研究认为，PNS 患儿 Treg 细胞功能失调，可分泌大量病理性细胞因子，进而提升 T 细胞活动度，使 B 细胞活化、分泌和增殖能力降低，阻止了血清 IgM→IgG、血清 IgE→IgG 转化过程，进而出现血清 IgG、IgA 水平下降，血清 IgE 大幅度增高，蛋白尿明显增多[23]。相关研究认为，患儿尿蛋白含量越高，血清 IgG 水平就越低，患儿并发感染危险的概率随之增加，IgG 水平降低是 PNS 感染的重要因素[24]。凌晨等[25]研究认为，血清 IgG 联合 IgE 可作为评估 PNS 病情状况及预测疾病转归的临床指标。本研究结果显示，研究组在治疗 3 个月和治

疗 6 个月时患儿血清 IgG、IgA 水平明显升高，血清 IgE 水平明显降低，治疗 6 个月时各指标改善水平明显优于治疗 3 个月，且研究组各免疫球蛋白水平改善程度均优于对照组。本研究还发现，研究组患儿感染次数少于对照组，患儿复发率明显低于对照组，提示益气养阴方重点在于改善患儿机体免疫功能，降低复发，对预后有优化作用。

综上所述，益气养阴方治疗 PNS 疗效确切，可缩短尿蛋白阴转时间，调节细胞免疫和体液免疫，改善机体免疫失衡状态，增强抗感染能力，降低复发率。

参考文献：

[1]曹广海，刘翠华，田明，等. 玉屏风颗粒联合西药治疗儿童原发性肾病综合征 40 例[J]. 中医研究，2019，32(10)：13－16.
[2]肖景霞，李广，翟文生. 益气固肾活血汤序贯辨证治疗儿童难治性肾病综合征[J]. 中医学报，2022，37(8)：1786－1791.
[3]夏科君，张琦，孙建新，等. 槐杞黄颗粒对儿童肾病综合征免疫功能的影响[J]. 现代实用医学，2015，27(7)：855－857.
[4]赵成广，杨永昌，吴玉斌，等. 槐杞黄颗粒辅助治疗儿童原发性肾病综合征前后 T 调节细胞及白细胞介素－10 的变化[J]. 实用儿科临床杂志，2011，26(11)：859－861，867.
[5]尹悦，李莉. IgE 与自身免疫性疾病关系的研究进展[J]. 中华检验医学杂志，2018，41(3)：242－245.
[6]中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志，2017，55(10)：729－734.
[7]王卫平，孙锟，常立文. 儿科学[M]. 9 版. 北京：人民卫生出版社，2018：140－141，296－304.
[8]王永钧，鲁盈. 原发性肾病综合征的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志，2006，40(10)：51－52.
[9]赵丽君，田勇丽，吴淑芬，等. $CD4^+CD25^+CD127^-$ 调节性 T 细胞及白细胞介素－10 在儿童紫癜性肾炎发病机制中的作用[J]. 中国药物与临床，2016，16(4)：494－496.
[10]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(5)：249－251.
[11]魏乐. 金匮肾气丸联合槐杞黄颗粒治疗原发性肾病综合征疗效观察[J]. 实用中医药杂志，2017，33(5)：494.
[12]曹广海，魏磊，刘玉洁，等. 补肾活血汤辅助泼尼松对原发性肾病综合征儿童眼部不良反应、视盘结构参数、复发的影响[J]. 中华中医药学刊，2023，41(9)：140－143.
[13]杨跃红，吴芳. 槐杞黄颗粒联合糖皮质激素对原发性肾病综合征患儿免疫功能的影响[J]. 中国民间疗法，2019，27(6)：61－62.
[14]曹广海，刘翠华，张小方. 防己黄芪汤加减治疗小儿肾病综合征临床研究[J]. 中医学报，2017，32(10)：2009－2012.
[15]刘钧菲，刘翠华，厉洪江，等. 槐杞黄颗粒辅助波尼松治疗 PNS 患儿效果及对免疫功能、外周血 NGAL、KIM－1、L－FABP 水平的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2020，21(10)：862－865.
[16]李冰，杨濛，翟文生. 槐杞黄颗粒联合糖皮质激素治疗儿童原发性肾病综合征 Meta 分析[J]. 中国中西医结合杂志，2019，39(2)：169－177.
[17]IWABUCHI Y，MIYABE Y，MAKABE S，et al. Comparison of the response of frequently relapsing steroid－dependent minimal change nephrotic syndrome to rituximab therapy between childhood－onset and adult－onset disease[J]. Medicine，2018，97(42)：e12704.
[18]徐瑞，张晓，刘文霞. 黄芪颗粒联合微 RNA－30a 对肾病综合征小鼠肾组织中内质网应激相关蛋白、有丝分裂原活化蛋白激酶蛋白和血清炎症因子水平的影响[J]. 新乡医学院学报，2023，40(11)：1008－1015.
[19]PETERS J H，HILBRANDS L B，KOENEN H J，et al. Ex vivo generation of human alloantigen－specific regulatory T cells from CD4(pos)CD25(high) T cells for immunotherapy[J]. PLoS One，2008，3(5)：e2233.
[20]连广琬，赵明奇，郭敏，等. 25 例肾病综合征患儿调节性 T 细胞水平变化及意义[J]. 国际检验医学杂志，2014，35(7)：843－845.
[21]任朝臣，杨垒. $CD4^+CD25^+$ FoxP3 调节性 T 细胞在肾病综合征中扮演的角色[J]. 重庆医学，2017，46(1)：123－125.
[22]孟姣，吕振宇，孙传鑫，等. 枸杞多糖药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药，2018，29(10)：2489－2493.
[23]LING C，WANG X L，CHEN Z，et al. Altered B－lymphocyte homeostasis in idiopathic nephrotic syndrome[J]. Front Pediatr，2019，7：377.
[24]田明，刘翠华，厉洪江. 益气养阴方联合肾上腺皮质激素对肾病综合征患儿体液免疫功能的影响[J]. 中医学报，2018，33(8)：1580－1584.
[25]凌晨，陈植，樊剑锋，等. 血清 IgG 联合 IgE 预测儿童原发性肾病综合征激素治疗反应的价值[J]. 中华肾脏病杂志，2019，35(11)：835－840.

收稿日期：2024－08－20
作者简介：魏磊(1981－)，女，河南郑州人，医学硕士，副主任医师，研究方向：小儿肾脏风湿疾病的诊治。
通信作者：刘翠华，主任医师，研究方向：小儿肾脏风湿疾病的诊治。E－mail：56889204@qq.com

编辑：秦小川