

- Biochem Biophys Res Commun, 1997, 239(1):279-283.
- [7] Kamouchi M, Philipp S, Flocknerzi V, et al. Properties of heterologously expressed hTRP3 channels in bovine pulmonary artery endothelial cells[J]. J Physiol, 1999, 518 (Pt 2):345-358.
- [8] Dietrich A, Kalwa H, Rost BR, et al. The diacylglycerol-sensitive TRPC3/6/7 subfamily of cation channels: functional characterization and physiological relevance [J]. Pflügers Archiv - Eur J Physiol, 2005, 451(1):72-80.
- [9] Selvaraj D, Sun Y, Singh BB. TRPC channels and their implications for neurological diseases[J]. Drug Targets, 2010(9):94-104.
- [10] 顾明,李芳萍,张雪梅. 规范瞬时受体电位离子通道对血管重构的作用机制及研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2009, 36(2):243-247.
- [11] Dietrich A, Chubonov V, Kalwa H, et al. Cation channels of the transient receptor potential superfamily: their role in physiological and pathophysiological processes of smooth muscle cells[J]. Pharmacol Ther, 2006, 112(3):744-760.
- [12] 刘秀华,田牛. 血管生成机制的研究进展[J]. 中华创伤杂志, 2002, 18(1):56-58.
- [13] Sellke FW, Simons M. Angiogenesis in cardiovascular disease: current status and therapeutic potential[J]. Drugs, 1999, 58(3):391-396.
- [14] 于蓬春,杜久林. 活体研究血管的生长以及 TRPC 通道的
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.17.042
- 作用[J]. 基础医学与临床, 2007, 27(增刊):73-74.
- [15] 彭妙茹,刘筱蔼,李建华. 经典瞬时受体电位通道与细胞增殖[J]. 生理科学进展, 2011, 42(4):299-302.
- [16] 游云,杨洪军. 血管内皮细胞瞬时感受器电位阳离子通道研究进展[J]. 中国药物与临床, 2008, 8(10):760-763.
- [17] Arnaoutova I, George J, Kleinman HK, et al. The endothelial cell tube formation assay on basement membrane turns 20 state of the science and the art[J]. Angiogenesis, 2009, 12(3):267-274.
- [18] Arnaoutova I, Kleinman HK. In vitro angiogenesis: endothelial cell tube formation on gelled basement membrane extract[J]. Nat Protoc, 2010, 5(4):628-635.
- [19] Antigny F, Girardin N, Frieden M. Transient receptor potential canonical channels are required for in vitro endothelial tube formation [J]. J Biol Chem, 2012, 287(8):5917-5927.
- [20] Yu PC, Gu SY, Bu JW, et al. TRPC1 is essential for in vivo angiogenesis in zebrafish[J]. Circ Res, 2010, 106(7):1221-1232.
- [21] Song HB, Jun HO, Kim JH, et al. Suppression of transient receptor potential canonical Channel 4 inhibits vascular endothelial growth factor-induced retinal neovascularization[J]. Cell Calcium, 2015, 57(2):101-108.

(收稿日期:2015-12-12 修回日期:2016-02-06)

多发性骨髓瘤患者肾功能不全治疗进展

曾治民¹综述,何燕青^{2△},钟琼¹审校

(1. 江西省赣州市人民医院肿瘤科 341000; 2. 赣南医学院第一附属医院肾内科, 江西赣州 341000)

【关键词】 多发性骨髓瘤; 肾功能不全; 治疗

【中图分类号】 R733.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2016)17-2148-04

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性肿瘤,骨髓中浆细胞克隆性增殖并积聚,分泌单克隆免疫球蛋白或免疫轻链(M蛋白),以广泛溶骨病变、贫血、感染、肾功能损害等为特征^[1]。肾功能不全是MM常见的一种并发症,在初治MM患者中20%~40%表现中重度肾功能不全,10%的患者依赖透析,肾损害中位恢复期与中位生存期分别为4.0个月与43.0个月,而肾功能无法逆转的患者生存期只有3.8个月左右^[1]。因而及时有效的治疗使肾功能得到改善显得非常重要。MM患者常因肾功能不全就诊,并且许多患者因急性肾功能不全住院。本文对肾功能不全治疗的最新研究,一些新药如硼替佐米、免疫抑制药物、常规化疗、大剂量化疗联合自体干细胞移植的使用,及血浆置换、高截流量血液透析(high cut-off hemodialysis, HCO)、肾移植的临床价值进行综述。

1 MM 肾功能不全发病机制与病理

MM患者肾功能不全的发病机制理论上可分为由单克隆免疫球蛋白(Ig)引起和其他因素引起的肾损害,但在一些特殊的患者中多个致病因素可同时存在。与单克隆Ig相关肾病最

常见以下3种:管型肾病约占33%、单克隆免疫球蛋白沉积病(MIDD)约占22%,轻链淀粉样变性约占21%^[2]。其他较常见还包括轻链沉积病(LCDD)与获得性成人范可尼综合征。基于以上3种主要形式,有活性尿沉淀的肾小球肾炎可引起膜性增生,弥漫增生,系膜血管性增生与新月体形成^[3]。微小病变或膜性肾病也可见于肾炎患者。

循环中的轻链通过肾小球滤过,到达近端小管最终经溶酶体分解。MM患者体内存在大量血清游离轻链(FLC),当轻链的产生超过小管细胞对其的吞噬与分解时就会在远端肾小管形成堆积,并与Tamm-Horsfall蛋白结合形成肾小管结晶,最终导致肾小管阻塞,引起肾小管间质炎^[4-5]。轻链对肾脏的损害还有直接毒性作用,轻链蛋白聚集在肾小管上皮细胞内,抑制小管细胞的代谢过程,影响正常离子、氨基酸、磷酸盐等转运。轻链也分泌炎症细胞因子,如白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1),这些因子通过炎症细胞和纤维症加速渗入来调整肾脏自我修复能力。

以各种形式滤过的单克隆 Ig(如完整或蛋白碎片、轻链或重链、或二者均存在)经肾小球滤过,沉积在肾小球与肾小管基底膜^[6],最终导致 MIDD。MIDD 光镜下可见肾小球与肾小管基底膜增厚,最终临床表现出大量蛋白尿。在轻链淀粉样变性中,单克隆轻链与其他蛋白相互作用在肾小球与肾小管形成 β 折叠,虽然基底膜厚度正常,但刚果染色呈阳性。同时在电镜下可见无分支的 7~10 nm 淀粉样原纤维。

以上所提及每一种情况,单克隆 Ig 的重吸收与相互作用,均可引起肾小管沉积与激活纤维化导致肾小管间质损害与肾功能不全。最近一项对 190 例 MM 患者病理活检显示,73% 存在单克隆 Ig 沉积,25% 与单克隆 Ig 无关^[6]。其他单克隆 Ig 引起的肾损害包括高钙血症,脱水,酸中毒,感染,肾毒性药物(如抗生素),这些因素可增加轻链的毒性作用而加重肾损伤。

2 MM 患者肾功能不全治疗

MM 患者分泌过多的单克隆免疫球蛋白轻链,伴有肾损害的 MM 患者免疫球蛋白轻链对 MM 患者肾脏的病变起着重要作用,依据 MM 患者肾功能不全发病原理与病理,及时有效的清除单克隆 Ig 对肾功能的恢复起关键作用。因此,针对原发病 MM 的治疗为主要治疗,其中包括硼替佐米、免疫抑制药物、常规化疗、大剂量化疗联合自体干细胞移植。抗感染,水化,碱化,降钙等支持治疗。此外,血浆置换、高截流量血液透析可一定程度清除单克隆 Ig,肾移植可考虑用于终末期肾衰竭患者。

2.1 对症支持治疗 水化是支持治疗的关键。虽然有报道 MM 患者的肾功能可通过大量输液得到缓解,可单纯水化充其量能稍微减少病理轻链的量,因而水化应联合抗骨髓瘤治疗。其他的支持治疗包括尿液碱化,虽然无有力证据显示其作用。高钙血症的处理与肾功能恢复相关。双磷酸盐对骨髓瘤引起的高钙血症有效,然而对于急性肾衰竭的患者双磷酸盐可增加肾毒性和并发高钙血症。唑来膦酸可用于内生肌酐清除率(CrCl) <30 mL/min 患者,当血肌酐大于 0.030 g/L 时,可用帕玛二磷酸,当肾功能逐渐恢复,推荐使用双磷酸盐降钙^[7]。降钙素的降钙效应比较温和并且无肾毒性。袢利尿剂如呋塞米可引起肾小管结晶,在充分水化的同时应调整用量。其他的支持治疗包括抗感染,避免使用肾毒性药物,如非甾体类抗炎药(NSAID)类、氨基糖苷抗生素和造影剂。

2.2 针对 MM 治疗 对于肾功能不全患者,对原发病 MM 的治疗是主要治疗手段。及时抗 MM 治疗以减少毒性轻链对肾脏的负担使肾功能得到及时恢复显得尤其重要。

2.2.1 硼替佐米 硼替佐米作为蛋白酶抑制剂是治疗 MM 的首选。该药有显著抗 MM 效应,尤其可用于合并肾功能不全的患者。硼替佐米的半衰期受肾清除率的影响,并且在透析的 MM 患者 II 及 III 期临床实验中提示该药对于肾衰竭甚至透析的患者是安全的,无需调整用量。此外,有数据显示,硼替佐米在肾脏微环境中,对肾脏细胞有保护作用并抑制炎症和纤维变性^[8]。更重要的是,硼替佐米最重要的优点是其显著而快速的抗肿瘤效应,并且其不通过肾脏代谢。

使用硼替佐米治疗后 MM 肾功能得到逆转或改善的情况有许多报道,甚至有些患者脱离了透析治疗^[9-11]。硼替佐米与其他药物联合,如多柔比星,环磷酰胺或沙利度胺,可使 20%~30% 透析患者最终脱离透析。一项比较硼替佐米与硼替佐米联合脂质体多柔比星用于复发或难治性 MM 患者的分析显示^[9],193 例 CrCl 在 30~60 mL/min 患者治疗后 CrCl 稳定上升,而其他指标如疾病进展中位时间(TTP)与无进展生存期(PFS)在伴肾功能不全与无肾功能不全患者中无显著差异。

VISTA III 期临床试验中^[10],无条件行骨髓移植患者比较 VMP(硼替佐米、马法兰、波尼松)方案与 MP(马法兰、波尼松)方案,发现 VMP 组较 MP 组肾功能不全逆转率高,分别为 44% 与 34%。类似的差异在更严重的肾损害患者间更为显著。肾功能逆转的时间 VMP 组较 MP 组短,分别为 2.1 个月与 2.4 个月。一项前瞻性 II 期临床试验中^[12],68 例初治与复治 MM 患者接受硼替佐米联合多柔比星与地塞米松治疗,84% 患者肿瘤有应答,平均肾小球滤过率(GFR)从 20 mL/min 提高至 48.8 mL/min,36% GFR 达 60 mL/min 以上,除此以外,9 例透析患者中 3 例脱离透析。总的来说,应用硼替佐米为基础的化疗让 77%~82% 患者肾功能得到显著改善。

2.2.2 沙利度胺 沙利度胺作为一种免疫抑制药物已应用多年。此药因其不经肾脏排泄而可用于透析患者并且不需要调整剂量。报道的毒副作用有不明原因高钾血症,这在透析与使用氨基糖苷类药物的患者应特别注意。沙利度胺联合大剂量地塞米松可使很大比例 MM 肾功能不全患者的肾脏功能得到改善^[13]。总的来说,55%~77% 合并肾功能不全的初治 MM 患者应用沙利度胺联合糖皮质激素治疗可使肾功能得到显著改善,大约 60% 患者在疾病后期肾功能有很大改善。

2.2.3 来那度胺 来那度胺是一种结构与沙利度胺相似,但药物代谢动力学与毒理学很大不同的二代免疫抑制药,因此该药应根据肾功能不全的程度来调整用量。在比较来那度胺与安慰剂用于复发与难治的 MM 合并肾功能不全 III 期临床试验中,血肌酐大于 0.025 g/L 患者被剔除。然而,MM-009 和 MM-010 研究中,接受来那度胺/地塞米松治疗的 353 例患者中,一些患者出现中度($\text{CrCl}<60$ mL/min, 82 例)或重度肾衰竭($\text{CrCl}<30$ mL/min, 16 例)。Dimopoulos 等^[14]分析了其预后,发现不同肾功能损害患者的反应率并无显著差异,TTP 及 PFS 亦无区别,虽然有能改善中度及重度肾功能损害者的短期生存的趋势。更重要的是,在来那度胺/地塞米松组 72% 有中度-重度肾功能损害患者的肾功能得到改善。但是,中重度肾功能损害患者出现了一些常见不良反应,如血小板减少并导致药物减量。同样的,复发或难治性 MM 患者应用来那度胺也易出现血小板减少等血液学毒性,中度肾功能损害患者药物减量。多个回顾性研究发现,伴肾功能损害患者运用来那度胺方案治疗,根据 CrCl 调整用量,其毒副作用是可控的^[15-16]。此外,调整剂量的来那度胺用于 15 例透析患者,只有 1 例患者未脱离透析。综上所述,来那度胺为主的化疗可用于中重度肾损害的 MM 患者,但应进行剂量调整。然而,来那度胺并不建议作为中重度肾损害患者的初始治疗。

2.2.4 常规化疗 常规剂量的马法兰联合常规剂量糖皮质激素治疗 MM 已数年,对于合并肾损害患者推荐调整马法兰剂量。一项 90 年代针对骨髓瘤患者的回顾性研究中^[17],29% 患者合并肾损害(肌酐大于 0.015 g/L),应用常规化疗其中 58% 患者肌酐控制在 0.015 g/L 以内,并且其中 40% 肌酐大于 0.042 g/L 患者肾功能得到显著改善。MP 这样的方案因其不推荐用于有条件行自体骨髓移植的患者,如今已很少用。

2.2.5 大剂量化疗联合自体骨髓移植 大剂量化疗联合自体骨髓移植可作为年龄小于 65 岁患者的选择,近年也逐渐用于 65 岁甚至 75 岁以上的患者。该治疗方案一般不作为初治患者的首选,当疾病发展到终末期时才考虑,而终末期患者目前主要以新药治疗。大部分患者在移植后肾功能得到显著改善,甚至当肾损害持续存在时,大剂量化疗联合自体干细胞移植仍可作为选择,并无其他限制条件。

尽管大多数随机对照研究均排除合并肾损害 MM 患者,

但大剂量化疗联合骨髓移植对肾功能不全甚至透析患者仍然适用。现有的证据提示肾损害并不影响干细胞的采集与植入。小剂量马法兰(140 mg/m²)用于严重肾损害甚至透析患者发现,其效应与标准剂量 200 mg/m² 无明显差异,但缺乏随机试验证实^[18]。此外,马法兰的不良反应与无肾损害患者一样难以评估,肾损害越严重,风险越大。有报道肾损害患者移植相关病死率为 4%~29%,肾功能正常者小于 1%。透析患者大剂量化疗后的 5 年无病生存与总生存率分别为 24%与 36%,而 El Fakih 等^[19] 回顾性分析了 24 例维持性透析过程中行自体骨髓移植 MM 患者,最终只有 3 例患者脱离透析。

2.3 肾脏替代治疗 尽管经过多年的努力,依赖透析 MM 患者在诊断的 2 个月内的病死率仍有 30%。透析患者对化疗的反应率为 40%~60%,肾衰竭是一个使患者对化疗不敏感的不良因素。另一方面,假如把 2 个月内死亡的患者剔除,MM 合并终末期肾损害患者的中位生存期为 2 年,其中 30% 生存期超过 3 年。这说明需长期透析的 MM 患者也可有比较长的生存期。长期透析治疗对于终末期肾功能不全的 MM 患者是有益的^[20]。

血浆置换从理论上可以清除游离轻链,联合抗骨髓瘤治疗可以延缓肾损害进展,改善肾功能。美国一项最新只有少量病例的研究中显示,血浆置换联合硼替佐米可明显提高肾功能恢复率^[21]。我国学者也有行双滤过血浆置换个案报道,1 例 55 岁女性 MM 患者行化疗过程中出现急性肾功能不全,经血浆置换后血 IgG、κ 链水平明显下降,血肌酐水平明显下降^[22]。Yu 等^[22] 通过 Meta 分析来自 3 个大样本随机对照试验发现,与单用化疗比较,化疗联合血浆置换可降低肾功能不全 MM 患者 6 个月透析率,但却不能降低患者 6 个月总生存率。因此,血浆置换的可行性还需要进行更多临床试验研究。

HCO 为一种新的治疗肾损害的方法。该方法可清除相对分子质量高达 (60~65) × 10³ 的物质,包括不同类型的 FLC。一项小样本研究发现 HCO 可很大程度减少血清 FLC 量,并且与系统治疗相结合发现,18 例患者中的 13 例脱离透析治疗^[23]。

2.4 肾移植 有些患者当骨髓瘤稳定之后肾衰竭持续存在无法改善,对于这部分患者可考虑肾移植。肾移植相关风险包括骨髓瘤复发,单克隆 Ig 引起的器官功能障碍和感染。移植早期严重的自体器官功能障碍可引发坏死性肾小球肾炎,并且 MIDD 患者常常并发亚急性器官衰竭。肾小管管型表现的患者在骨髓瘤稳定期间器官功能障碍发生率较低。Naina 等^[24] 研究肾移植与意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)的转归,23 例 MGUS 患者中,其中 2 例骨髓瘤复发,2 例在随访 8.5 年后出现移植后淋巴组织增生。大多数研究中心建议 MM 患者在骨髓瘤治疗稳定 3~5 年后考虑肾移植。有时,合并 MIDD 或淀粉样变性患者不管是否行干细胞移植,均可在血液学达缓解后行肾移植。如肾损害不是由 MGUS 引起或单克隆 Ig 量较少,大部分 MGUS 患者可行肾移植。

3 小 结

目前,对于初治 MM 合并肾功能不全患者,首选以硼替佐米为主的化疗。免疫抑制药物为主的化疗可作为无条件使用硼替佐米的患者。大剂量糖皮质激素可用于急性骨髓瘤性肾功能不全患者的初期治疗。对于有条件行自体骨髓移植者,建议减少马法兰的剂量。肾脏替代治疗如血浆置换或高截留量血液透析可作为辅助治疗方法帮助患者度过肾衰竭期。肾功能不全并不是肾移植的禁忌,对于有条件移植患者,即使透析患者也可考虑,对终末期肾病患者可根据自身条件考虑肾移

植。而复发与难治患者可考虑进入一些新药的临床药物试验。

参考文献

- [1] Gonsalves WI, Leung N, Rajkumar SV, et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5(3): e296.
- [2] Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, et al. Kidney disease and multiple myeloma[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(11): 2007-2017.
- [3] Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(9): 2055-2064.
- [4] Findlay M, Isles C. *Clinical companion in nephrology* [M]. Switzerland: Springer, 2015: 71-75.
- [5] Findlay M, Isles C. *Overview of chronic kidney disease* [M]. Switzerland: Springer, 2015: 101-106.
- [6] Nasr, SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(2): 231-239.
- [7] Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma; a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(33): 4976-4984.
- [8] Sarkozi R, Perco P, Hochegger K, et al. Bortezomib-induced survival signals and genes in human proximal tubular cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327(3): 645-656.
- [9] Roussou M, Kastiris E, Migkou M, et al. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens [J]. *Leukemia Lymphoma*, 2008, 49(5): 890-895.
- [10] Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, et al. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment; cohort analysis of the phase III VISTA study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36): 6086-6093.
- [11] 闫岩, 侯健, 傅卫军, 等. 92 例多发性骨髓瘤合并肾功能不全患者的临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(9): 629-631.
- [12] Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma; results of a phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30): 4635-4641.
- [13] Tosi P, Zamagni E, Tacchetti P, et al. Thalidomide-dexamethasone as induction therapy before autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma and renal insufficiency [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(8): 1115-1121.
- [14] Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, et al. The effi-

cacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function[J]. *Cancer*, 2010, 116(16):3807-3814.

- [15] Klein U, Neben K, Hielscher T, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone: effective regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma complicated by renal impairment[J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(4):429-439.
- [16] De La Rubia J, Roig M, Ibáñez Á, et al. Activity and safety of lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma requiring dialysis: a Spanish multicenter retrospective study[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85(4):363-365.
- [17] Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group[J]. *Eur J Haematol*, 2000, 65(3):175-181.
- [18] Girnius SK, Lee S, Kambhampati S, et al. A Phase II trial of weekly bortezomib and dexamethasone in veterans with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for or who deferred autologous stem cell transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(1):36-43.
- [19] El Fakih R, Fox P, Popat U, et al. Autologous hematopoi-

etic stem cell transplantation in dialysis-dependent myeloma patients[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(8):272-476.

- [20] Murphy PT, Baldeo C, O'Kelly P, et al. Dialysis-dependent renal failure at diagnosis continues to be associated with very poor outcome in multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(6):890-891.
- [21] Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(24):2365-2366.
- [22] Yu X, Gan L, Wang Z, et al. Chemotherapy with or without plasmapheresis in acute renal failure due to multiple myeloma: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(5):391-397.
- [23] Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(4):745-754.
- [24] Naina HV, Harris S, Dispenzieri A, et al. Long-term follow-up of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance after kidney transplantation[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 35(4):365-371.

(收稿日期:2015-12-05 修回日期:2016-03-11)

(上接第 2410 页)

需成分,在蛋白质合成、维持体液渗透压和酸碱平衡及维持免疫系统和神经系统功能的完整性等方面具有重要作用。厌食症患儿常表现为体内微量元素缺乏,影响正常的生长发育^[13]。缺锌可导致代谢功能紊乱和免疫力低下,表现为食欲不振,生长发育缓慢;缺钙会引起儿童长骨干骺端和骨组织钙化不全,骨骼发育畸形,同时缺钙还会诱发哮喘、荨麻疹等过敏性疾病^[14]。笔者对两组患儿入组 2 个月后血微量元素对比发现,治疗组治疗后血 Zn^{2+} 、血 Ca^{2+} 水平均明显高于对照组,可以推断治疗组患儿食欲改善、适量增加后,体内微量元素缺乏现象得以较快纠正,且效果要优于对照组。

综上所述,笔者认为中药健脾和胃汤具备补气健脾、消食开胃之功效,用于治疗小儿脾胃虚弱性厌食症能够明显改善患儿症状、体征,进而改善患儿体内微量元素水平。考虑到本研究样本量较小,随访时间较短,至于远期是否出现病情反复,仍有待进一步观察探讨。

参考文献

- [1] 丁国栋,孙远岭. 中医药治疗儿童厌食症及作用机制的研究进展[J]. *中国中医药科技*, 2006, 13(4):280-282.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准(2012 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012:185-186.
- [3] 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, 2002:349-354.
- [4] 周黎黎. 加味益胃汤治疗脾胃阴虚型小儿厌食症[J]. *中医儿科杂志*, 2012, 8(1):20-22.

- [5] 刘中国,闫欣,马宏,等. 参苓白术颗粒治疗脾胃虚弱证的疗效与安全性多中心对照研究[J]. *中国药物与临床*, 2007, 7(2):126-129.
- [6] 吴晓慧. 捏脊疗法治疗小儿厌食(脾胃气虚型)疗效观察[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2006, 4(4):38-39.
- [7] 杨昆,黎欣. 中西医结合治疗脾胃湿热型小儿厌食症 50 例[J]. *内蒙古中医药*, 2010, 29(15):68-69.
- [8] 林德湘,刘艳华,石海香,等. 醒脾健胃合剂治疗小儿厌食症临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2008, 35(4):553-554.
- [9] 姚虹,张邓莉,李辉. 养胃健脾汤合刺四缝疗法治疗脾胃虚弱型小儿厌食症的临床观察[J]. *中国中医药咨询*, 2011, 3(5):60-61.
- [10] 葛小平,陈华,盛丽先. 厌食症患儿胃肠激素及胃电图变化的临床意义[J]. *中医杂志*, 2001, 42(1):40-41.
- [11] 王林. 中药经皮给药治疗小儿厌食 83 例疗效观察[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2011, 3(3):197-198.
- [12] 曾凌云. 肥儿合剂治疗脾胃不和型小儿厌食症的临床研究[J]. *中医临床研究*, 2011, 3(22):49-50.
- [13] 胡小英,骆玲,许双虹. 生物共振疗法治疗小儿厌食症的临床研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2011, 27(3):382-383.
- [14] 郭清荣,闫丽镜. 小儿血液微量元素 978 例临床分析[J]. *包头医学*, 2013, 37(1):13-14.

(收稿日期:2015-11-18 修回日期:2016-01-06)