

环磷酰胺联合糖皮质激素对原发性肾病综合征患者 肾功能和血脂的影响*

朱 莉, 邵维斌, 夏春英, 丁 浩**

(江苏大学附属人民医院 肾内科, 江苏 镇江 212000)

[摘 要] **目的:** 探讨环磷酰胺联合糖皮质激素对原发性肾病综合征(PNS)患者肾功能和血脂的影响。**方法:** 112 例 PNS 患者, 随机均分为实验组和对照组, 对照组给予糖皮质激素治疗, 实验组在对照组治疗的基础上加用环磷酰胺治疗; 比较治疗前及治疗 12 月时 2 组患者血清尿素氮(BUN)、白蛋白(Alb)、血肌酐(Scr)、24 h 尿蛋白定量(24Upro)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、脂蛋白 a(LPa)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)水平及尿量, 记录治疗期间 2 组患者的不良反应。**结果:** 治疗前, 2 组患者肾功能及血脂代谢指标比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗 12 月时 2 组患者血清 BUN、24Upro、TC、TG、LDL、LPa、ApoB 水平均较治疗前显著降低, Alb、Scr 水平、尿量较治疗前显著升高, 实验组变化更明显($P<0.05$, 或 $P<0.01$); 2 组患者 HDL、ApoA1 水平较治疗前无明显变化($P>0.05$); 2 组患者总不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=2.842, P=0.092$)。**结论:** 糖皮质激素联合环磷酰胺可明显改善 PNS 患者肾功能及血脂代谢紊乱状态, 效果优于单独糖皮质激素治疗。

[关键词] 环磷酰胺; 糖皮质激素; 原发性肾病综合征; 肾功能; 血脂

[中图分类号] R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)11-1336-04

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.11.020

Influence of Cyclophosphamide Combined with Glucocorticoid on Renal Function and Blood lipids in Treatment of Primary Nephrotic Syndrome

ZHU Li, SHAO Weibin, XIA Chunying, DING Hao

(Department of Nephrology, the Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of cyclophosphamide combined with glucocorticoid on renal functions and blood lipids in patients with primary nephrotic syndrome (PNS). **Methods:** 112 patients with PNS in our hospital from April 2015 to January 2018 were selected and randomly divided into the experiment group and the control group, with 56 cases in each group. The control group was given glucocorticoid treatment, and the experiment group was added with cyclophosphamide on the basis of the treatment for the control group. Both groups were treated for 12 months. The changes of renal function and blood lipid metabolism indexes before and after treatment were compared between the 2 groups, and their incidence of adverse reactions was calculated. **Results:** Compared with before treatment, the levels of serum BUN and 24Upro of both groups after treatment decreased significantly, and the experiment group's level was significantly lower than the control group's ($P<0.01$); their levels of Alb, Scr and urine volume increased significantly, and the experiment group's change was more obvious ($P<0.05$ or $P<0.01$). The levels of TC, TG, LDL, LPa and ApoB of the 2 groups in peripheral blood after treatment decreased significantly, and the experiment group's levels were significantly

*[基金项目] 镇江市社会发展项目 SH2013045

** 通信作者 E-mail: 18052885715@189.cn

网络出版时间: 2018-11-15 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20181115.2126.013.html>

lower than the controls' ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no significant change in the levels of HDL and ApoA1 in the 2 groups ($P > 0.05$). The incidence of total adverse reactions in the experiment group had no significant increase compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Glucocorticoid combined with cyclophosphamide can significantly improve renal functions and lipid metabolism disorder in patients with PNS. Its efficacy is better than glucocorticoid treatment alone, and it does not increase the incidence of adverse reactions.

[**Key words**] cyclophosphamide; glucocorticoid; primary nephrotic syndrome; renal function; blood lipids

原发性肾病综合征 (primary nephrotic syndrome, PNS) 是指由原发性肾小球疾病引起的肾小球滤过率降低、通透性增加、大量蛋白质从尿中流失的一组综合征, 低蛋白血症、大量蛋白尿、血脂代谢紊乱及水肿等是 PNS 的主要症状体征, 其中血脂代谢紊乱是 PNS 进展的重要促进因素^[1-3]。目前临床尚无治疗 PNS 的标准方案, 多采用激素疗法, 糖皮质激素为首选药物, 但长期应用糖皮质激素的副作用明显^[3]。环磷酰胺是一种细胞毒类药物, 可抑制免疫细胞增殖, 减少 DNA 合成, 抑制机体免疫反应; 有研究报道联合环磷酰胺治疗 PNS 可减少糖皮质激素的用量, 且环磷酰胺致白细胞减少的副作用可抵抗糖皮质激素白细胞增多的副作用, 两种药物联合应用有明显的增效减毒作用^[4-6]。目前关于环磷酰胺联合糖皮质激素对 PNS 患者肾功能及血脂影响的研究未见报道, 本研究采用环磷酰胺联合糖皮质激素对 PNS 患者进行治疗, 观察治疗后 PNS 患者肾功能及血脂变化, 探讨环磷酰胺联合糖皮质激素对 PNS 患者肾功能及血脂的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 4 月 ~ 2017 年 1 月接受治疗的 PNS 患者 112 例, 均符合《实用内科学》中 PNS 相关诊断标准^[7], 经肾脏组织病理活检确诊。纳入标准: 白蛋白 (albumin, Alb) ≤ 30 g/L, 24 h 尿蛋白定量 (24Upro) ≥ 3.5 g/L, 血肌酐 (serum creatinine, Scr) < 200 $\mu\text{mol/L}$, 且血脂水平呈现不同程度升高、或伴有明显水肿者。排除合并糖尿病肾病、继发性肾病综合征、严重感染不能控制及恶性肿瘤患者, 排除入组前 1 个月接受过环磷酰胺或糖皮质激素治疗者, 排除肝功能严重异常及治疗依从性差者。将 112 例患者随机分为实验组和对照组, 每组

56 例; 实验组患者男 31 例、女 25 例, 23 ~ 69 岁、平均 (46.6 \pm 4.6) 岁, 病程 1 ~ 8 年、平均 (3.4 \pm 1.5) 年, 原发疾病为单纯性肾病 19 例、膜性肾病 12 例、肾炎性肾病 10 例、系膜增生性肾小球肾炎 9 例及其他 6 例。对照组患者男 28 例、女 28 例, 21 ~ 70 岁、平均 (47.3 \pm 4.9) 岁, 病程 1 ~ 10 年、平均 (3.6 \pm 1.8) 年, 原发疾病为单纯性肾病 15 例、膜性肾病 14 例、肾炎性肾病 12 例、系膜增生性肾小球肾炎 6 例及其他 9 例。2 组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准, 病人或家属知情同意参加本研究。

1.2 方法

对照组患者给予糖皮质激素治疗, 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 (比利时, Pfizer Manufacturing Belgium NV) 按 0.8 mg/(kg · d) 剂量溶于 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 中, 连续静脉滴注 5 d, 5 d 后改为口服强的松 1.0 mg/(kg · d), 最大剂量不超过 60 mg/d, 连续服用 2 ~ 3 个月后逐渐递减药量; 实验组患者在对照组治疗的基础上加用环磷酰胺治疗, 注射用环磷酰胺 (江苏恒瑞医药公司) 溶于 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中, 静脉滴注, 0.6 ~ 0.8 g/(m² · 月), 1 次/月, 6 个月后根据患者病情降低治疗频率为每 3 个月静脉滴注 1 次; 2 组患者均连续治疗 12 个月。

1.3 观察指标

比较治疗前及治疗 12 月时 2 组患者血清尿素氮 (serum urea nitrogen, BUN)、Alb、Scr、24Upro、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (trilaurate glycerin, TG)、高密度脂蛋白 (High density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、脂蛋白 a (lipoprotein a, Lp(a))、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 水平及尿量。记录治疗期间 2 组患者的不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 对数据进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用 t 检验;计量资料用百分比(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能指标

治疗前,2 组患者肾功能指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗 12 月

时,2 组患者血清 BUN、24Upro 水平显著降低,Alb、Scr 水平显著升高、尿量显著增加,实验组变化大于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1。

2.2 血脂指标

治疗前,2 组患者血脂代谢指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗 12 个月时,2 组患者外周血 TC、TG、LDL、LPa 及 ApoB 水平均显著降低,实验组降低更明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗 12 个月时,2 组患者 HDL、ApoA1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 治疗前及治疗 12 月时 2 组患者肾功能指标比较($n = 56, \bar{x} \pm s$)
Tab.1 Changes of renal function indexes before and after treatment in two groups

肾功能指标	对照组		实验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BUN(mmol/L)	7.75 ± 1.83	7.23 ± 0.40 ⁽¹⁾	7.67 ± 1.54	7.02 ± 0.66 ⁽²⁾⁽³⁾
Alb(g/L)	23.01 ± 4.75	24.85 ± 3.06 ⁽¹⁾	22.66 ± 4.23	26.27 ± 3.38 ⁽²⁾⁽³⁾
Scr(mmol/L)	85.14 ± 7.95	88.75 ± 7.56 ⁽¹⁾	83.28 ± 7.47	97.67 ± 8.11 ⁽²⁾⁽⁴⁾
24Upro(g/L)	7.11 ± 1.64	6.38 ± 1.31 ⁽¹⁾	6.98 ± 1.33	5.76 ± 1.27 ⁽²⁾⁽³⁾
尿量(mL/24 h)	713.38 ± 84.55	1 434.49 ± 94.63 ⁽²⁾	702.39 ± 89.44	1 898.46 ± 126.46 ⁽¹⁾⁽⁴⁾

与同组治疗前比较, ⁽¹⁾ $P < 0.05$, ⁽²⁾ $P < 0.01$;与同时点对照组比较, ⁽³⁾ $P < 0.05$, ⁽⁴⁾ $P < 0.01$

表 2 治疗前、治疗 12 个月时 2 组患者血脂代谢指标比较($n = 56, \bar{x} \pm s$)
Tab.2 Changes of blood lipid metabolism index before and after treatment in two groups

肾功能指标	对照组		实验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC(mmol/L)	9.88 ± 1.74	9.15 ± 1.09 ⁽¹⁾	9.76 ± 1.98	8.71 ± 1.04 ⁽²⁾⁽³⁾
TG(mmol/L)	2.89 ± 1.55	1.40 ± 0.84 ⁽²⁾	2.94 ± 1.36	1.06 ± 0.53 ⁽²⁾⁽³⁾
HDL(mmol/L)	1.21 ± 0.49	1.41 ± 0.58	1.18 ± 0.43	1.30 ± 0.41
LDL(mmol/L)	7.31 ± 1.75	6.75 ± 1.07 ⁽¹⁾	7.15 ± 1.54	6.35 ± 1.06 ⁽²⁾⁽³⁾
LPa(mg/L)	808.47 ± 26.53	799.35 ± 20.46 ⁽¹⁾	804.58 ± 22.31	790.58 ± 18.94 ⁽¹⁾⁽³⁾
ApoA1(g/L)	1.31 ± 0.29	1.34 ± 0.38	1.25 ± 0.24	1.22 ± 0.35
ApoB(g/L)	1.51 ± 0.45	0.98 ± 0.31 ⁽²⁾	1.57 ± 0.47	0.75 ± 0.22 ⁽²⁾⁽⁴⁾

与同组治疗前比较, ⁽¹⁾ $P < 0.05$, ⁽²⁾ $P < 0.01$;与对照组比较, ⁽³⁾ $P < 0.05$, ⁽⁴⁾ $P < 0.01$

2.3 不良反应

治疗期间,对照组出现恶心呕吐 6 例,肝功能异常 5 例,带状疱疹 3 例,脱发 4 例,肺部感染 2 例,皮肤角质层变薄 2 例,总不良反应发生率为 39.29%;实验组出现恶心呕吐 4 例,肝功能异常 3 例,骨髓抑制 4 例,化学性膀胱炎 3 例,脱发 3 例,总不良反应发生率为 21.43%;2 组患者总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.842, P = 0.092$)。

3 讨论

PNS 患者体内 T 淋巴细胞亚群比例及功能均

明显异常,且伴有明显的炎症反应^[8]。糖皮质激素可影响免疫应答因子及炎性因子如白细胞介素类及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等基因转录,缓解机体炎症状态^[9],成为临床治疗 PNS 的常用药物,但由于其有水钠潴留及药源性感染危险,限制了其临床应用。他克莫司、环孢素等免疫抑制剂因价格昂贵及副作用明显,在 PNS 的治疗中也有一定限制。环磷酰胺是细胞毒类药物,可抑制免疫细胞增殖,减少 DNA 合成,抑制机体免疫反应。对于激素不敏感型、激素依赖型或经常复发的 PNS 患者,需要长期大量应用糖皮质激素,副作用明显,患者不易耐受,联合环磷酰胺可减少糖皮质激素的用量;但

环磷酰胺需经肝药酶转化为 4-羟基环磷酰胺,进一步转化为磷酰胺氮芥和丙烯醛发挥作用,起效较慢;糖皮质激素可诱导肝药酶活性,使环磷酰胺的细胞毒代谢产物增加,进而增强其烷基化作用,提高临床效果;此外,环磷酰胺致白细胞减少的副作用可抵抗糖皮质激素白细胞增多的副作用,2 者联合有明显的增效减毒作用^[5-6]。耿海云等^[10]指出,糖皮质激素联合环磷酰胺可显著改善对激素疗效不理想 PNS 患儿临床症状,改善肾功能,起到较好的临床治疗效果。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后 2 组患者血清 BUN、24Upro 水平均明显降低,且实验组均明显低于对照组;2 组 Alb、Scr 水平均明显升高,尿量明显增加,且实验组均明显高于对照组,且 2 组总不良反应发生率无明显统计学差异。提示 PNS 患者经糖皮质激素联合环磷酰胺治疗后,肾功能明显好转,其对肾功能的改善作用优于单独糖皮质激素治疗。免疫功能紊乱及其介导的炎症反应是 PNS 主要发病机制,低蛋白血症是其临床表现之一,而低蛋白血症又可进一步刺激肝脏代偿性合成脂肪,导致机体脂代谢异常,主要表现为外周血 TC、TG 等水平增加^[11-12]。研究指出,糖皮质激素联合环磷酰胺有降低 TC 水平的作用^[13-14]。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后 2 组患者外周血 TC、TG、LDL、LPa、ApoB 水平均明显降低,且实验组均明显低于对照组。提示糖皮质激素联合环磷酰胺对 PNS 患者血脂代谢紊乱有明显的缓解作用,效果优于单独糖皮质激素治疗,与李冀^[15]报道结果一致。

综上,糖皮质激素联合环磷酰胺可明显改善 PNS 患者肾功能及血脂代谢紊乱状态,临床上一般用于“激素依赖型”或“激素抵抗型”或激素有反指征的 PNS,病理类型为中度以上系膜增生性肾小球肾炎、膜增生肾小球肾炎、膜性肾病、局灶性节段性肾小球硬化,效果优于单独糖皮质激素治疗,同时并未增加不良反应的发生,对于有适应症的患者值得临床进一步推广使用。

4 参考文献

[1] 陈晓萌, 苏建荣. 原发性肾病综合征患者血脂代谢及免疫调节的临床研究[J]. 国际检验医学杂志, 2014,

35(9): 1124-1125.

- [2] 仇晓燕, 李靖. 中西医结合治疗小儿原发性肾病综合征的系统评价与 Meta 分析[J]. 世界中医药, 2017, 12(6): 1451-1459.
- [3] LIANG Y, CHEN Y, CHEN Y, et al. Role of the glucocorticoid receptor in the recurrence of primary nephrotic syndrome[J]. Exp Therap Med, 2015, 10(4): 1556-1562.
- [4] 马曦立. 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗肾病综合征的临床疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(14): 147-148.
- [5] 向林. 中药对原发性肾病综合征糖皮质激素治疗的增效减毒作用[J]. 医学临床研究, 2017, 34(7): 1952-1955.
- [6] 常淑平, 王勇, 王韞芳. 糖皮质激素联合环磷酰胺治疗肾病综合征 49 例[J]. 中国药业, 2014, 23(1): 73-74.
- [7] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [8] 黄苗, 王世东, 肖永华, 等. 国医名师吕仁和应用中医药联合激素治疗原发性肾病综合征经验初探[J]. 环球中医药, 2016, 9(10): 1265-1267.
- [9] 刘力. 儿童狼疮性肾炎治疗中环磷酰胺药物代谢的临床研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [10] 耿海云, 曹力, 陈朝英, 等. 环磷酰胺与环孢素 A 治疗儿童激素耐药肾病综合征疗效比较[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(4): 295-297.
- [11] 赵雅堃, 武红利, 李雅钗, 等. 妊娠期肾病综合征患者脂代谢特点及对母婴结局的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(1): 101-104.
- [12] VAZIRI N D. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences[J]. Kidney International, 2016, 90(1): 41-52.
- [13] 张颖. 吗替麦考酚酯与环磷酰胺联合激素治疗成人难治性肾病综合征的疗效和安全性比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(6): 596-598.
- [14] 孙雪峰, 陈美香. 他克莫司在原发性肾病综合征治疗中的应用[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 28(5): 9-11.
- [15] 李冀. 神经钙调蛋白抑制剂、环磷酰胺治疗儿童激素耐药型肾病综合征疗效差异的系统评价[J]. 山东医药, 2017, 57(20): 46-48.

(2018-08-27 收稿, 2018-10-31 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 丁廷森