

# 不同种类糖皮质激素治疗 儿童原发性肾病综合征的回顾性研究

张欣<sup>1</sup> 赵健琦<sup>1</sup> 李雪<sup>2</sup> 张杰<sup>1</sup>

(1. 吉林大学第一医院药学部 长春 130021; 2. 吉林大学药学院)

**摘要 目的:**了解两种糖皮质激素治疗儿童原发性肾病综合征的疗效及不良反应。**方法:**采用回顾性分析方法,收集吉林大学第一医院 2017 年 1 月~2018 年 1 月收治的原发性肾病综合征患儿病例资料,依据临床治疗方案不同分为泼尼松治疗组(35 例)和甲泼尼龙治疗组(30 例)。比较两组患儿的临床症状、治疗效应及不良反应。**结果:**两组患儿激素反应(敏感、耐药、依赖)差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对于激素敏感和依赖的患儿,甲泼尼龙组尿蛋白转阴时间短于泼尼松组( $P < 0.05$ )。两组患儿的感染症状不良反应差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:**甲泼尼龙对于原发性儿童肾病综合征的诱导缓解优于泼尼松,但在不良反应方面尚需进一步研究。

**关键词** 肾病综合征;甲泼尼龙;泼尼松;儿童

中图分类号:R777.1<sup>+</sup>1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)02-0107-04

## A Retrospective Study of the Glucocorticoids in the Treatment of Primary Nephrotic Syndrome in Children

Zhang Xin<sup>1</sup>, Zhao Jianqi<sup>1</sup>, Li Xue<sup>2</sup>, Zhang Jie<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China;

2. Department of Pharmacy, School of Pharmacy, Jilin University

**ABSTRACT Objective:** To observe the efficacy and adverse reaction of two kinds of glucocorticoids in the therapy of the primary nephritic syndrome in children. **Methods:** Clinical data of children with primary nephritic syndrome who had received treatment in the First Hospital of Jilin University from January 2017 to January 2018 were analyzed retrospectively. They were divided into two groups according to the different clinical treatments, 35 children given the treatment of prednisone were set as the first group, while 30 children with the treatment of methylprednisone were set as the second, group. The clinical improvement of symptoms, effective adverse reaction were compared. **Results:** No statistical significances were found between two groups in response to glucocorticoids, including sensitivity, steroid-dependence and steroid-resistance ( $P > 0.05$ ). For sensitive and dependent children, time for urinary protein negative conversion was shorter in methylprednisone group than that in the prednisone group with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in adverse reactions to infection symptoms between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Methylprednisone superior to prednisone in inducing remission in nephritic syndrome. But there is no certain definition when it comes to the adverse reaction.

**KEY WORDS** Nephritic syndrome; Methylprednisone; Prednisone; Child

肾病综合征由于肾小球滤过膜对血浆蛋白的通透性增高、大量的血浆蛋白从尿中丢失而导致一系列病理及生理改变的临床综合征。临床特点多表现为大量的蛋白尿,低蛋白血症、高脂血症及水肿。在儿科肾脏疾病中肾病综合征占很大的比例,尤以原发性为甚,主要治疗方式为应用糖皮质激素,减少或消除蛋白尿,改善肾功能,预防并发症<sup>[1-3]</sup>。但儿童长期应用糖皮质激素易导致比较严重的不良反应,如胃肠道反应、感染、库欣貌、高血压、骨质疏松等,同时还会延缓其生长发育。儿童长期激素治疗所致不良反应应引起临床重视,选择起效快、毒性小的治

疗药物至关重要。本研究采用回顾性分析方式,比较甲泼尼龙和泼尼松在初治原发性肾病综合征患儿中的疗效和不良反应,为甲泼尼龙和泼尼松临床应用的有效性和安全性评价提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源与分组

收集我院 2017 年 1 月~2018 年 1 月分别应用甲泼尼龙和泼尼松进行初始治疗的原发性肾病综合征患儿的病例资料。依据《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)》<sup>[4]</sup>中原发性肾

病综合征的诊断标准,所有患儿均符合原发性肾病综合征的诊断标准:①大量蛋白尿,1周内连续3次尿蛋白定性>+++ ,尿蛋白定量 $\geq 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ;②低白蛋白血症,血浆白蛋白 $< 30.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ;③高脂血症,血胆固醇 $\geq 5.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,三酰甘油 $> 1.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;④不同程度的水肿。同时排除紫癜性肾炎及其他常见的继发性肾脏疾病。

纳入病例中甲泼尼龙组30例,男16例,女14例;平均年龄 $(4.6 \pm 3.1)$ 岁;单纯型肾病综合征患儿5例,肾炎型肾病综合征患儿25例。泼尼松组35例,男22例,女13例;平均年龄 $(5.9 \pm 3.9)$ 岁;单纯型肾病综合征患儿24例,肾炎型肾病综合征患儿11例。两组患儿的年龄、性别、体重指数、身高、血压等差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 激素治疗方法

两组患儿均采用国内常用的中长程治疗方式,泼尼松 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (最大剂量 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )、甲泼尼龙 $1.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (最大剂量 $48 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )分次给药;尿蛋白转阴后2周改为泼尼松 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、甲泼尼龙 $1.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 隔日早餐后顿服,继续治疗4周,以后每2~4周减量 $2.5 \sim 5 \text{ mg}$ ,直至停药,总疗程9个月。使用药物如表1。两组患儿治疗过程中均同时给予抗凝、改善肾脏循环及补充钙剂等辅助治疗。

表1 两组患儿治疗药物情况

药品名称	剂型	规格	生产批号	生产厂家
醋酸泼尼松片	片剂	5mg	20160802	华中药业股份有限公司
甲泼尼龙片(美卓乐)	片剂	4mg	625AA	Pfizer Italia S. r. l

### 1.3 疗效评价标准

依据《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)》<sup>[4]</sup>激素的治疗反应的分型,对激素治疗4周进行评价,评价标准见表2。

表2 激素疗效的评价标准

治疗反应	评价标准
激素敏感	以泼尼松足量治疗 $\leq 4$ 周尿蛋白转阴者
激素耐药	以泼尼松足量治疗 $> 4$ 周尿蛋白仍阳性者
激素依赖	对激素敏感,但连续两次减量或停药2周内复发者

### 1.4 观察指标

记录两组患儿对激素的反应情况、尿蛋白的转阴时间及药品不良反应发生情况,判断不同种类糖皮质激素对儿童原发性肾病综合征的治疗效应。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,

比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿对激素反应比较

泼尼松组中激素耐药8例,激素依赖5例;甲泼尼龙组中激素耐药4例,激素依赖3例。两组患儿对激素反应无明显差异,激素敏感、依赖、耐药病例分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

泼尼松组8例激素耐药和5例激素依赖的患儿,以及甲泼尼龙组4例激素耐药和3例激素依赖患儿,部分行肾活检,均加用环磷酰胺或他克莫司进行治疗,尿蛋白可转阴。

表3 两组患儿对激素反应比较[n(%)]

组别	激素敏感	激素耐药	激素依赖
甲泼尼龙组(n=30)	26(78.7)	4(12.2)	3(9.1)
泼尼松组(n=35)	27(67.5)	8(20.0)	5(12.5)

注:激素依赖患儿同时也是激素敏感患儿。

### 2.2 两组患儿尿蛋白转阴时间比较

在激素敏感及激素依赖患儿中,甲泼尼龙组患儿尿蛋白转阴时间平均为 $(9.3 \pm 2.8)$ d,泼尼松组患儿尿蛋白转阴时间平均为 $(11.4 \pm 4.3)$ d,两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.3 两组药品不良反应比较

本文着重比较两组患儿高血压、感染、胃肠道、库欣貌和骨质疏松等不良反应的发生情况。数据显示,无患儿发生骨质疏松,两组高血压、库欣貌、恶心、呕吐等不良反应的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。但两组发生感染患儿病例数,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组患儿药品不良反应比较[n(%)]

组别	感染	高血压	胃肠道	库欣貌	骨质疏松
甲泼尼龙组(n=30)	7(23.3) <sup>a</sup>	3(10.0)	2(6.7)	1(3.0)	0(0)
泼尼松组(n=35)	17(48.6)	4(11.4)	1(2.9)	4(10.0)	0(0)

注:与泼尼松组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

原发性肾病综合征是儿科肾脏疾病中常见内科疾病,以大量蛋白尿、低白蛋白血症为主要的发病特征,同时极易引发感染、血栓等并发症。糖皮质激素是治疗肾病综合征诱导缓解的首选药物,通过较长时间的服用,抑制炎症反应和免疫反应,抑制醛固酮和抗利尿激素的分泌,影响肾小球基底膜通透性从

而发挥利尿、消除蛋白尿的作用<sup>[5~7]</sup>。但同时长期的激素治疗所带来的不良反应值得引发关注。糖皮质激素能降低机体免疫力,影响骨骼生成以及蛋白质的代谢,进而影响儿童的生长发育。因此,临床上不仅要观察患儿对激素的治疗反应,还要观察长期使用激素给患儿带来的不良反应<sup>[8]</sup>。

泼尼松和甲泼尼龙是目前临床治疗肾病综合征的常用药物,本研究观察到,应用甲泼尼龙的患儿尿蛋白转阴时间低于泼尼松组,明显缩短激素诱导缓解时间,这与 Zhang 等<sup>[9]</sup>的研究结果一致。甲泼尼龙是与糖皮质激素受体亲和力最强的中效糖皮质激素,无需肝脏代谢可直接发挥作用,可以快速到达作用靶点,与血浆蛋白结合较少,血药浓度高,因此改善临床症状更为迅速。同时,甲泼尼龙脂溶性较强,血浆蛋白结合率和清除率较稳定,临床中比较容易预测药物的浓度及准确的调整药物剂量<sup>[10]</sup>。所以,临床上对肝功能严重损害的原发性肾病综合征的患儿可首选甲泼尼龙进行治疗。

两组患儿在对激素治疗的敏感、耐药以及依赖上的差异无统计学意义,一定程度上提示,甲泼尼龙并不能改变患儿对激素的反应。有文献指出,对于频发和非频发的患儿在年龄、性别、居住地、肾功能方面的差异无统计学意义,但是血尿出现、对治疗的反应时间、所需激素治疗时间,可以预测对激素治疗反应的可能性<sup>[11]</sup>。对于耐药患儿,免疫抑制药联合激素治疗可能会改变机体对激素治疗的抵抗性,维持较长时间的治疗比增加总剂量更重要,更能减少复发的风险<sup>[12]</sup>。

对于甲泼尼龙和泼尼松在原发性肾病综合征患者治疗中的感染发生率目前尚无定论。有研究表明,由于甲泼尼龙的持久免疫抑制作用,导致患者的免疫力低下,较泼尼松更易发生感染<sup>[13]</sup>。成学琴等<sup>[14]</sup>的研究表明,甲泼尼龙虽然抗炎作用和免疫抑制作用比泼尼松强,但并没有增加患儿呼吸道及泌尿道等的感染次数。黄廷读<sup>[15]</sup>采用随机对照研究,比较采用甲泼尼龙冲击和泼尼松口服中程治疗小儿原发性肾病综合征的疗效,结果显示甲泼尼龙组感染的不良反应发生率明显少于泼尼松组。陈求刚等<sup>[16]</sup>的调查显示,原发性肾病综合征患者的感染率为 27.0%,但单独应用激素的患者医院感染率明显低于激素与免疫抑制药联合使用者。本研究中甲泼尼龙组发生感染患儿数量明显少于泼尼松组,这可能与其对肾上腺素轴抑制作用较弱有关。一般认为,糖皮质激素的应用是肾病综合征患儿容易并

发感染的原因之一,因其会降低患儿的机体免疫力,但也有学者认为,是否应用激素与患儿发生医院感染无关联,相反,经过糖皮质激素治疗后,患者肾脏病理损伤有所减轻,血清白蛋白,免疫球蛋白,及 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数等临床指标得到改善,且有可能通过缩短病程从而降低感染发生的概率<sup>[17,18]</sup>,但是上述观点仍缺乏严格的随机对照研究的支持。本研究所有患儿在入院后均补充钙及维生素 D 并且定期检查骨密度,未发生骨质疏松不良反应。

本研究提示,甲泼尼龙在治疗儿童原发性肾病综合征时,有较强的作用,明显缩短激素诱导缓解时间,减少激素治疗疗程。但本文是回顾性研究,入组的患儿分配存在非随机性,可能会对结果存在影响,因此本研究的结果仍需开展大样本随机双盲对照试验以进一步验证。不良反应方面,在后续研究中应增加随访时间,详细记录出现不良反应时间及加大对儿童生长发育、神经系统等方面的关注,为激素的合理应用及减少不良反应的发生提供参考。

#### 参 考 文 献

- 1 王蕴娴,李静. 甲基强的松龙冲击治疗小儿肾病综合征的临床效果观察[J]. 中国临床研究,2016,29(1):106-107
- 2 方一卿,王文荣,王永钧. 不同剂量泼尼松龙和甲泼尼龙的效应机制及其合理应用[J]. 中国临床医学,2007,14(2):218-220
- 3 高永荣. 不同种类糖皮质激素诱导缓解治疗儿童原发性肾病综合征的效果分析[J]. 中国实用医药,2014,9(22):192-193
- 4 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
- 5 Anochie I, Eke F, Okpere A. Childhood nephrotic syndrome: change in pattern and response to steroids[J]. Journal of the National Medical Association,2006, 98(12):1977-1981
- 6 Hattori M. Recent advances in therapy for nephrotic syndrome in children. [J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2007, 49(2):103-107
- 7 Sandys V, Byrne D. Acute Interstitial Nephritis Secondary to Metamizole; The Rise of Drug Tourism[J]. Ir Med,2016,109(7):445-446
- 8 Hodson EM, Knight JF, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children [M]. The Cochrane Library: John Wiley & Sons Ltd, 2015:1240-1296
- 9 Zhang H, Wang Z, Dong LQ, et al. Children with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome: Long-term Outcomes of Sequential Steroid Therapy[J]. Biomed Environ Sci,2016,29(9):650-655

- 10 Mubarak M, Lanewala A, Kazi JI, et al. Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Pakistan[J]. Clinical & Experimental Nephrology, 2009, 13(6):589-593
- 11 Ali SH, Ali AM, Najim AH. The predictive factors for relapses in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2016, 27(1):67-72
- 12 关凤军, 易著文, 党西强, 等. 激素敏感型肾病综合征患儿糖皮质激素治疗 Meta 分析[J]. 中南大学学报医学版, 2007, 32(6):964-972
- 13 李晓勇, 王玉路, 杜娜, 等. 甲泼尼龙和泼尼松在原发性肾病综合征治疗中的感染发生率分析[J]. 河南大学学报(医学版), 2013, 32(4):232-234
- 14 成学琴, 鲍华英, 张爱华, 等. 儿童原发性肾病综合征不同种类糖皮质激素治疗的临床研究[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(2):159-161
- 15 黄廷读. 糖皮质激素治疗小儿原发性肾病综合征临床探析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(53):73
- 16 陈求刚, 钟雪云, 陈运贤. 原发性肾病综合征患者合并医院感染的相关因素分析[J]. 中国热带医学, 2007, 7(8):1488-1489
- 17 李小红, 王函, 李康慧. 影响肾病综合征患儿医院感染的危险因素分析[J]. 中南药学, 2015, 13(6):669-671
- 18 刘妍, 卢肖婉, 贝丽媛, 等. 血清维生素 D 水平与原发性肾病综合征患者并发医院感染的关系[J]. 广西医学, 2017, 39(4):498-500

(2018-08-08 收稿 2019-01-08 修回)