

环磷酰胺联合糖皮质激素治疗乙型肝炎病毒相关性肾病的临床研究

常淑平, 王世东, 程金生

冀中能源峰峰集团总医院, 河北 邯郸 056201

摘要: **目的** 探讨环磷酰胺联合糖皮质激素治疗乙型肝炎病毒相关性肾病的临床疗效。**方法** 选取2013年3月—2013年10月冀中能源峰峰集团总医院收治的乙肝病毒相关性肾病86例, 随机分为对照组和治疗组, 每组43例。对照组患者口服甲泼尼龙片, 3片/次, 2次/d; 1周后换用醋酸泼尼松片, 2片/次, 3次/d, 继续维持治疗6周后缓慢减少药量, 以保证疗效的同时减少患者对糖皮质激素的依赖性。治疗组口服环磷酰胺片, 1片/次, 2次/d, 糖皮质激素的用法用量同对照组。两组患者均连续治疗6个月。比较两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前, 治疗3、6个月两组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TB)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(GFR)、尿总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)的变化。**结果** 对照组和治疗组总有效率分别为58.14%、76.74%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组ALT、AST、TB、BUN、TP均较治疗前显著下降, GFR、ALB较治疗前显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标较对照组同期改善更加明显, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗乙肝病毒相关性肾病具有较好的临床疗效, 可改善患者肝肾功能相关指标, 值得临床推广应用。

关键词: 环磷酰胺片; 甲泼尼龙片; 醋酸泼尼松片; 乙型肝炎病毒相关性肾病

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)03-0309-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.03.018

Clinical study of cyclophosphamide combined with glucocorticoid in treatment of hepatitis B virus associated nephropathy

CHANG Shu-ping, WANG Shi-dong, CHENG Jin-sheng

General Hospital of Hebei Central Energy Fengfeng Group Co., Ltd., Handan 056201, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of cyclophosphamide combined with glucocorticoid in treatment of hepatitis B virus associated nephropathy. **Methods** The patients with hepatitis B virus associated nephropathy (86 cases) of the General Hospital of Hebei Central Energy Fengfeng Group Co., Ltd. from March 2013 to October 2013 were randomly divided into control ($n = 43$) and treatment ($n = 43$) groups. The patients in the control group were *po* administered with Methylprednisolone Tablets, 3 tablets/time, twice daily. After 1 week they were *po* administered with Prednisone Acetate Tablets, 2 tablets/time, three times daily. The patients in the control group maintained the treatment for 6 weeks, and then reduced the dosage slowly to ensure the curative effect and reduced the dependence of glucocorticoid. The patients in treatment group were *po* administered with Cyclophosphamide Tablets, 1 tablet/time, twice daily, and the usage and dosage of glucocorticoid were the same as the control group. The patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of ALT, AST, TB, BUN, GFR, TP and ALB were compared. **Results** The efficacies in the control and treatment groups were 58.14% and 76.74%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ALT, AST, TB, BUN, and TP in two groups were significantly reduced, while GFR and ALB were significantly higher, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Cyclophosphamide combined with glucocorticoid has the good clinical effect in treatment of hepatitis B virus associated nephropathy, and can improve indicators related with kidney function, which is worth clinical promotion.

Key words: Cyclophosphamide Tablets; Methylprednisolone Tablets; Prednisone Acetate Tablets; hepatitis B virus associated nephropathy

收稿日期: 2014-11-04

作者简介: 常淑平工作于冀中能源峰峰集团总医院。

慢性肾脏疾病是威胁现代人尤其是中老年人健康的一种常见泌尿系统病症,其病理改变是各种诱发因子引起肾实质细胞损害,最终导致排尿功能障碍。经统计,乙型肝炎病毒相关性肾病的发病率逐渐增加,成为诱发慢性肾病的重要因素,常常造成患者肝、肾功能损伤,尿路感染等,严重者可引起死亡。

临床治疗此病常规采用细胞毒性药物进行治疗,但不良反应为抑制患者机体免疫系统的敏感性,使正常机体产生的乙肝病毒清除相关抗体分泌减少,使患者肝细胞内乙肝病毒水平升高,产生肝脏损伤表现。而近年来临床提倡使用糖皮质激素治疗方案,可通过抑制乙肝病毒从而达到减少乙肝病毒相关性肾病的发生。冀中能源峰峰集团总医院采用环磷酰胺联合糖皮质激素治疗乙肝病毒相关性肾病取得了较好的临床疗效。

1 一般资料

1.1 临床资料

选取 2013 年 3 月—2013 年 10 月冀中能源峰峰集团总医院收治的乙肝病毒相关性肾病患者 86 例,其中男 46 例,女 40 例;年龄为 24~59 岁,平均年龄为 (36.8 ± 3.2) 岁,病程为 4~38 d,平均病程为 (15.2 ± 4.3) d。乙肝病毒阳性者 66 例,阴性者 20 例。所有患者均签署知情同意书。

患者的临床症状和辅助检查均符合乙肝及乙肝病毒相关性肾病的诊断标准^[1]。排除存在其他原因引起的泌尿系统疾病;存在心、肺等严重器官功能衰竭症状的患者;排除 1 个月内服用过其他可能与本次研究所用药物疗效相似或冲突药物的患者。

1.2 药物

甲泼尼龙片由天津天药药业股份有限公司生产,规格 4 mg/片,产品批号 MB0568;醋酸泼尼松片由广东华南药业集团有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 121103;环磷酰胺片由通化茂祥制药有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 101205。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按照随机分组的方法随机分为对照组和治疗组,每组 43 例。其中对照组男 22 例,女 21 例;年龄 25~56 岁,平均年龄 (37.1 ± 2.9) 岁,病程 5~37 d,平均病程 (14.8 ± 3.9) d;乙肝病毒阳性者 34 例,阴性者 9 例。治疗组男 24 例,女 19 例;年龄 24~59 岁,平均年龄 (36.5 ± 3.3) 岁,病程 4~38 d,平均病程 (15.3 ± 4.5) d,乙肝病毒阳性者 32 例,阴性者 11 例。两组患者的年龄、性别

组成、病程病情等一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

患者入院后首先给予常规治疗以维持正常生命体征。对照组患者口服甲泼尼龙片,3 片/次,2 次/d;1 周后换用醋酸泼尼松片,2 片/次,3 次/d,继续维持治疗 6 周后缓慢减少药量,以保证疗效的同时减少患者对糖皮质激素的依赖性。治疗组口服环磷酰胺片,1 片/次,2 次/d,其他治疗同对照组。两组患者均连续治疗 6 个月

1.4 临床疗效评价标准^[2]

评价用药后临床疗效的观察指标包括治疗前,治疗 3、6 个月晨起未进食抽血检验患者肝功能及肾病指标,包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TB)、尿素氮 (BUN)、肾小球滤过率 (GFR)、尿总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)。

显效:患者症状和体征基本消失,24 h TP < 350 mg, ALB 正常;有效:患者症状和体征部分消失,24 h TP 下降 100 mg 以上,ALB 升高值在 20 g/L 以下;无效:患者症状和体征无改善,其相关检验指标改善较小。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头晕目眩、呼吸急促、消化不良等不良反应发生。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 13.2 软件进行统计学分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验,选用配对 t 检验进行治疗前后计量资料的比较,选用独立 t 检验进行不同组间计量资料的比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 13 例,有效 12 例,总有效率为 58.14%;治疗组显效 20 例,有效 13 例,总有效率为 76.74%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后,两组患者肝、肾功能均得到较好改善,ALT、AST、TB、BUN、TP 均较治疗前显著下降,GFR、ALB 较治疗前显著升高,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标较对照组同期改善更加明显,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2、3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	13	12	18	58.14
治疗	43	20	13	10	76.74*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表2 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=43$)

Table 2 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	ALT/(U·L ⁻¹)			AST/(U·L ⁻¹)		
	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗前	治疗3个月	治疗6个月
对照	248.26±25.48	162.89±21.81*	113.61±12.16*	225.61±2.51	175.82±27.41*	114.72±25.65*
治疗	247.38±31.16	131.23±22.62* [▲]	63.18±11.85* [▲]	236.87±2.33	126.43±31.51* [▲]	64.42±14.18* [▲]

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗同期比较: [▲]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; [▲]P<0.05 vs control group in the same time of treatment

表3 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=43$)

Table 3 Comparison on renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	观察时间	TB/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	GFR/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	TP/($\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)	ALB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	33.03±6.19	35.58±7.64	58.49±9.27	0.59±0.20	22.58±6.64
	治疗3个月	29.26±8.39*	24.66±4.96*	62.14±9.63*	0.38±0.20*	24.84±3.23*
	治疗6个月	25.24±9.25*	18.45±3.92*	79.47±11.53*	0.21±0.08*	29.56±7.63*
治疗	治疗前	35.14±7.27	32.45±6.02	57.24±7.38	0.58±0.19	22.19±6.02
	治疗3个月	23.12±7.11* [▲]	16.42±3.63* [▲]	73.14±9.21* [▲]	0.22±0.16* [▲]	29.66±4.63* [▲]
	治疗6个月	16.17±7.39* [▲]	11.27±2.14* [▲]	90.13±15.68* [▲]	0.09±0.02* [▲]	38.41±3.36* [▲]

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗同期比较: [▲]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; [▲]P<0.05 vs control group in the same time of treatment

2.3 不良反应

治疗过程中, 对照组发生头晕目眩1例、呼吸急促3例、消化不良2例; 治疗组发生头晕目眩2例、呼吸急促2例、消化不良1例。

3 讨论

乙肝病毒相关性肾病是机体免疫功能缺失引发肝炎病毒灭活障碍最终导致泌尿系统受损产生的病变, 常并发免疫系统的炎症反应造成重症肝炎、肝硬化, 最终进展为肝功能衰竭或引发肾功能损伤, 危害极大。近年来乙肝病毒相关性肾病发病率日益增加, 其病程进展及治疗措施已逐渐引起临床医师的重视。近年主流治疗方案为糖皮质激素治疗, 糖皮质激素可减少渗出、细胞增生和浸润, 改善肾小球基底膜的通透性, 抑制醛固酮和抗利尿激素的分泌, 减轻肾脏负担, 进而治疗疾病^[3]; 还可通过抑制乙肝病毒而减少乙肝病毒相关性肾病的发生, 但

其临床疗效并不明显, 同时激素可减少肝脏代谢的敏感性, 使肝脏正常清除乙肝病毒的能力下降, 乙肝病毒增殖增多, 易引发患者肝损伤^[4]。环磷酰胺是一种新型抗肿瘤药物, 可通过干扰肿瘤DNA、RNA从而发挥抑制肿瘤细胞复制的作用, 其中对DNA的作用为主要机制, 主要作用于复制期(S期), 通过交叉联结的方式进行复制抑制^[5]。环磷酰胺体内代谢产物可通过竞争性抑制机制干扰乙肝病毒DNA聚合酶的活性, 阻止其正常复制, 进而干扰转录及翻译过程的原料产生, 最终可控制疾病的进展, 防止肝肾功能进一步损伤^[6]。

本次研究中, 在治疗前, 治疗后3、6个月对两组患者肝、肾功能指标进行检测, 发现治疗前后两组患者肝、肾功能改善明显, 差异具有统计学意义; 而治疗组各时间段肝、肾功能指标改善较对照组更为明显, 差异具有统计学意义(P<0.05); 对两组

进行综合疗效的分级评价, 治疗组总有效率为 76.74%, 对照组为 58.14%, 两组患者综合疗效差异具有统计学意义, 提示环磷酰胺联合糖皮质激素治疗乙肝病毒相关性肾病具有较好的临床疗效。

综上所述, 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗乙肝病毒相关性肾病具有较好的临床疗效, 可改善患者肝肾功能相关指标, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1077-1083.
- [2] 王晓亚, 冯 村. 乙肝病毒相关性肾病的诊断与治疗

[J]. 求医问药, 2013, 11(3): 8-10.

- [3] 邱 波, 梁卫东, 张士奇, 等. 醋酸泼尼松联合恩替卡韦治疗乙肝病毒相关性肾炎的疗效观察 [J]. 实用药物与临床, 2013(9): 57-59.
- [4] 王站旗. 黄葵胶囊联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征效果观察 [J]. 中国伤残医学, 2013, 29(11): 255-256.
- [5] 陈静静. 糖皮质激素联合环孢素 A 治疗儿童紫癜性肾炎的临床分析 [J]. 河南医学研究, 2013(3): 91-92.
- [6] 杨 军, 刘 云, 张 燕. 霉酚酸酯和环磷酰胺治疗表现为肾病综合征的紫癜性肾炎的疗效比较 [J]. 现代生物医学进展, 2013(6): 152-155.