

环磷酰胺联合卡托普利和甲泼尼龙治疗紫癜性肾炎的临床研究

王 菁¹, 李 莉^{2*}

1. 屯昌县人民医院, 海南 屯昌 571600

2. 海南医学院第一附属医院, 海南 海口 570100

摘要: **目的** 探讨环磷酰胺联合卡托普利、甲泼尼龙在小儿Ⅲ~Ⅳ级紫癜性肾炎中的应用价值。**方法** 选取2019年1月—2020年1月屯昌县人民医院治疗的紫癜性肾炎患儿94例作为研究对象, 依据治疗方法将患者分为对照组与观察组, 每组各47例。对照组口服卡托普利片, 0.5 mg/kg, 3次/d; 同时注射用甲泼尼龙琥珀酸钠, 10~20 mg/kg加入5%葡萄糖溶液100~200 mL, 隔天冲击1次, 3次为1个疗程。观察组在对照组治疗的基础上给予注射用异环磷酰胺, 10 mg/kg加入0.9%氯化钠溶液250 mL, 于2 h内静脉泵注, 1次/d, 连用2 d为1个疗程, 每隔3周重复1次, 共冲击治疗6个疗程。两组均持续治疗6个月。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组临床症状缓解时间、肾功能指标、肾小管间质病理分级情况及血清白细胞介素-8 (IL-8) 和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和观察组的总有效率分别为76.60%、91.49%, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 观察组关节痛、腹痛、便血或黑便及紫癜消失时间显著短于对照组 ($P<0.05$)。治疗3、6个月后, 两组血清血肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、尿微量蛋白 (mAlb)、24 h尿蛋白定量较治疗前显著降低, 且观察组显著低于对照组同期 ($P<0.05$)。治疗后, 观察组肾小管间质病理分级优于对照组 ($P<0.05$)。治疗3、6个月后, 两组血清IL-8、VCAM-1水平较治疗前降低 ($P<0.05$), 且观察组显著低于同期对照组 ($P<0.05$)。**结论** 环磷酰胺联合卡托普利、甲泼尼龙治疗小儿Ⅲ~Ⅳ级难治性紫癜性肾炎可下调IL-8、VCAM-1水平, 改善肾小管间质病理分级, 在合理用药基础上不良反应少, 治疗效果显著。

关键词: 环磷酰胺; 卡托普利; 甲泼尼龙; 紫癜性肾炎; 肾小管间质病理分级; 血管细胞黏附分子-1; 白细胞介素-8

中图分类号: R977.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2021) 07-1458-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.014

Clinical study of cyclophosphamide combined with captopril and methylprednisolone in treatment of purpura nephritis

WANG Jing¹, LI Li²

1. People's Hospital of Tunchang County, Tunchang 571600, China

2. the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, China

Abstract: Objective To explore the application value of cyclophosphamide combined with captopril and methylprednisolone in children with grade III — IV purpura nephritis. **Methods** A total of 94 children with purpura nephritis treated in People's Hospital of Tunchang County from January 2019 to January 2020 were selected as the research subjects. According to the treatment methods, the patients were divided into control group and observation group, with 47 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Captopril Tablets, 0.5 mg/kg, three times daily. And injected with Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection, 10 — 20 mg/kg was added with 5% glucose solution 100 — 200 mL, and the solution was injected once every other day, three times as a course of treatment. Patients in the observation group were given Ifosfamide for Injection on the basis of control group, 10 mg/kg added with 250 mL 0.9% sodium chloride solution, intravenously pumped within 2 h, once a day, for 2 days as a course of treatment, repeated every 3 weeks, for a total of 6 courses of shock therapy. Both groups were treated continuously for 6 months. The clinical efficacy of two groups was observed, and the duration of clinical symptom remission, renal function indexes, renal tubulointerstitial pathological grading, and serum levels of IL-8 and VCAM-1 were compared between two groups. **Results**

收稿日期: 2020-11-11

基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目(18A200051)

第一作者: 王 菁(1982—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为儿科。E-mail: w123654wang@sina.com

*通信作者: 李 莉(1984—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为肾病。

After treatment, the total effective rate of the control group and the observation group was 76.60% and 91.49%, respectively, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of arthralgia, abdominal pain, hemochezia or melena and purpura in the observation group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After 3 months and 6 months of treatment, the levels of serum SCR, BUN, mALB, and 24 h urinary protein in two groups were significantly decreased compared with before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, the pathological grading of renal tubulointerstitial in the observation group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After 3 and 6 months of treatment, the levels of serum IL-8 and VACM-1 in two groups were lower than before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Cyclophosphamide combined with captopril and methylprednylone in treatment of children with III — IV grade purpura nephritis can downregulate the levels of IL-8 and VCAM-1, and improve the pathological grade of renal tubulointerstitial. On the basis of rational drug use, there are fewer adverse reactions, and the therapeutic effect is significant.

Key words: cyclophosphamide; captopril; methylprednylone; purpura nephritis; pathological grading of renal tubulointerstitium; VCAM-1; IL-8

紫癜性肾炎好发于儿童及青少年,部分患儿预后不良,数年后可进展至终末期肾病^[1-2]。目前国内常用于治疗小儿紫癜性肾炎药物包括卡托普利、甲泼尼龙等,经循证医学证实糖皮质激素可有效减少紫癜性肾炎患儿蛋白尿,延缓疾病进展,但难治性紫癜性肾炎存在激素耐药、激素依赖及频繁复发等问题,治疗效果难以达到预期目标^[3]。依照儿童紫癜性肾炎诊治循证指南^[4],可在激素治疗基础上联合环磷酰胺治疗。国外已有研究证实环磷酰胺治疗肾病的可靠疗效,但尚未见对其肾小管间质病理改变相关研究^[5]。本研究探讨环磷酰胺联合卡托普利、甲泼尼龙治疗小儿紫癜性肾炎的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月—2020年1月屯昌县人民医院治疗的紫癜性肾炎患儿94例作为研究对象,其中男44例,女50例;年龄3~12岁,平均 (7.36 ± 1.77) 岁;病程5~18个月,平均 (11.31 ± 2.02) 个月。

1.2 选取标准

纳入标准:符合《紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)》诊断相关标准^[6];经肾活检证实为紫癜性肾炎;年龄3~12岁;家属知情本研究并签订知情同意书。

排除标准:一过性、生理性蛋白尿;过敏性紫癜继发肠穿孔、肠套叠者;系统性红斑狼疮;血小板减少性紫癜;乙肝相关性肾病;对本研究所用药物过敏。

1.3 方法

对照组口服卡托普利片(唐山集川药业利康制药有限公司,国药准字:H13022158,规格:25 mg/片,170602、181103)0.5 mg/kg,3次/d。同时注射用

甲泼尼龙琥珀酸钠[福安药业集团湖北人民制药有限公司,国药准字H20183039,规格:500 mg,批号JP1711108A、JP190706A],10~20 mg/kg加入5%葡萄糖溶液100~200 mL,隔天冲击1次,3次为1个疗程。观察组在对照组治疗的基础上给予注射用环磷酰胺(Baxter Oncology GmbH,批准文号H20160468,批号7F167A、8J266D),10 mg/kg加入0.9%氯化钠溶液250 mL,于2 h内静脉泵注,1次/d,连用2 d为1疗程,每隔3周重复1次,共冲击治疗6个疗程。累计环磷酰胺冲击量 < 150 mg/kg,环磷酰胺治疗当天经静脉给予碱化及水化疗法,期间鼓励患儿多饮水。两组均持续治疗6个月。

1.4 疗效评估标准^[7]

完全缓解:紫癜消失,24 h尿蛋白定量 < 300 mg,尿沉渣镜检红细胞持续少于3个/HP;显著缓解:紫癜基本消失,24 h尿蛋白定量、红细胞计数下降 $> 50\%$;部分缓解:紫癜有所好转,24 h尿蛋白定量、红细胞计数下降25%~49%;无效:未达上述标准。

总有效率=(完全缓解+显著缓解+部分缓解)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状 观察两组患者包括关节痛、腹痛、便血或黑便、紫癜等临床症状的缓解时间。

1.5.2 肾小管间质病理分级 依照国际肾脏病研究组协会(ISKDC)分类标准进行病理分级,并参照Bohle等方法对肾小管间质病理分级,“-”代表间质基本正常,“+”代表轻度小管变性扩张,“++”代表小管萎缩 $< 20\%$ 、间质纤维化、散在炎性细胞浸润,“+++”代表小管萎缩占20%~50%、间质纤维化、散在或(和)弥漫性炎性细胞浸润,“++++”代表小管萎缩 $> 50\%$ 、间质纤维化、散在或(和)弥漫性炎性细胞浸润^[8]。

1.5.3 肾功能指标及血清白细胞介素-8(IL-8)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)水平 采集患者治疗前后静脉血3 mL,离心取上层血清,同时采集中段晨尿及24 h尿标本,以酶联免疫吸附法测定血清IL-8、VCAM-1、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)水平。采用磺基水杨酸-硫酸钠比浊法通过贝克曼库尔特LX20全自动生化仪检测24 h尿蛋白定量,采用放射免疫分析法检查尿微量蛋白(mAlb)水平。

1.5.4 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.6 统计学分析

采用SPSS 22.0对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验,计数资料以百分比表示, χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

依据治疗方法将患者分为对照组与观察组,每组各47例。对照组男21例,女26例;年龄3~11岁,平均(7.30±1.79)岁;病程6~18个月,平

均(11.59±1.98)个月。观察组男23例,女24例;年龄3~12岁,平均(7.41±1.75)岁;病程5~17个月,平均(11.02±2.06)个月。两组基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全缓解13例,显著缓解8例,部分缓解15例,无效11例,总有效率76.60%,观察组完全缓解22例,显著缓解9例,部分缓解12例,无效4例,总有效率为91.49%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.3 两组临床症状缓解时间比较

治疗后,观察组关节痛、腹痛、便血或黑便及紫癜消失时间显著短于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.4 两组肾功能指标比较

治疗3、6个月后,两组患者血清SCr、BUN、mAlb水平、24 h尿蛋白定量较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于同期对照组($P < 0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	显著缓解/例	部分缓解/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	13	8	15	11	76.60
观察	47	22	9	12	4	91.49*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组临床症状缓解时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical symptom remission time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	关节痛消失时间/d	腹痛消失时间/d	便血或黑便消失时间/d	紫癜消失时间/d
对照	47	5.63±1.15	4.89±1.11	8.39±2.51	12.50±4.37
观察	47	3.41±0.98*	2.94±1.05*	5.11±2.36*	8.01±3.63*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SCr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	mAlb/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	24 h尿蛋白定量/($\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)
对照	47	治疗前	69.64±9.71	8.04±1.23	522.31±71.19	3.82±0.59
		治疗3个月后	58.61±8.35*	5.69±1.04*	135.91±14.41*	1.97±0.50*
		治疗6个月后	48.34±9.51*	5.83±0.90*	81.29±20.13*	1.09±0.56*
观察	47	治疗前	68.91±10.22	7.97±1.19	519.22±69.80	3.78±0.61
		治疗3个月后	49.69±7.98**	4.45±1.10**	113.98±16.38**	1.23±0.54**
		治疗6个月后	39.14±8.01**	3.95±0.82**	64.10±15.59**	0.81±0.41**

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 at the same period treatment

2.5 两组肾小管间质病理分级比较

治疗后,观察组肾小管间质病理分级优于对照组($P<0.05$),见表4。

2.6 两组血清IL-8、VACM-1水平比较

治疗3、6个月后,两组血清IL-8、VACM-1水平

较治疗前降低($P<0.05$),且观察组显著低于同期对照组($P<0.05$),见表5。

2.7 不良反应

治疗期间,观察组不良反应发生率14.89%,与对照组12.77%间无显著差异,见表6。

表4 两组肾小管间质病理分级比较

Table 4 Comparison of renal tubulointerstitial pathological grading between two groups

组别	n/例	观察时间	肾小管间质病理分级									
			—		+		++		+++		++++	
			n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	47	治疗前	3	6.38	12	25.53	19	40.43	11	23.40	2	4.26
		治疗后	20	42.55	11	23.40	13	27.66	3	6.38	0	0.00
观察	47	治疗前	5	10.64	14	29.79	17	36.17	8	17.02	3	6.38
		治疗后	29	61.70*	15	31.91*	3	6.38*	0	0.00*	0	0.00

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表5 两组血清IL-8、VACM-1水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 5 Comparison of serum IL-8 and VACM-1 levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	IL-8/(ng·L ⁻¹)			VACM-1/(μg·L ⁻¹)		
		治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后
对照	47	162.53±35.01	93.64±12.12*	74.51±10.39*	1 862.37±71.41	1 405.41±50.11*	1 107.59±35.15*
观察	47	159.64±33.81	81.70±10.85*	63.60±9.96*	1 859.21±69.53	1 162.07±46.30*	901.62±38.23*

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 at the same period treatment

表6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	白细胞计数减少/例	丙氨酸氨基转移酶增高/例	胃肠道不适/例	过敏/例	总发生率/%
对照	47	3	1	2	0	12.77
观察	47	2	3	1	1	14.89

3 讨论

临床有学者提出^[9],应将免疫抑制剂与糖皮质激素联合应用,以发挥药物之间协同作用。本研究结果显示,大剂量环磷酰胺联合卡托普利、甲泼尼龙在提高小儿III~IV级难治性紫癜性肾炎临床疗效,改善其临床症状方面具有良好作用。究其原因,在应用卡托普利、甲泼尼龙干扰难治性紫癜性肾炎患儿体内淋巴细胞增殖分裂基础上,加用环磷酰胺可干扰DNA生物合成,杀伤增殖周期内各期细胞,有效减少抗体分泌,抑制非特异性炎症损伤,减少或终止免疫复合物沉积在肾小球,进而缓解临床症状,提高疾病治疗效果。近年来,有研究发现,各种肾脏疾病发展及预后除同肾小球损害相关外,还同肾小管间质损伤直接相关^[10]。基于此,本研究从

肾小管间质病理方面入手,直观评估肾组织损害改善程度,经研究发现,治疗6个月后,观察组肾小管间质病理分级优于对照组($P<0.05$),进一步直观证实了上述治疗方案临床疗效。研究发现,紫癜性肾炎伴有VCAM-1表达增强,其体内炎症细胞浸润程度亦随之增加,IL-8为作用较强的促炎症细胞因子,可加重免疫性血管炎,增强肾小球基底膜通透性,参与大量蛋白尿形成^[11-12]。本研究结果显示,治疗3、6个月后两组血清IL-8、VACM-1水平较治疗前降低,且观察组显著低于对照组,分析其原因可能为,卡托普利、甲泼尼龙可降低淋巴细胞黏附分子表达,环磷酰胺可调控免疫系统,抑制T细胞增生及抗体形成,三者联合分别作用于免疫细胞发育不同阶段,具有一定协同增效效果,可有效抑制毒性细胞

增殖,减少肾小管内皮损伤,最终发挥保护肾脏作用,但具体作用机制仍需进一步深入探究。此外,两组不良反应发生率比较无统计学意义。

综上所述,环磷酰胺联合卡托普利、甲泼尼龙治疗小儿III~IV级难治性紫癜性肾炎可下调IL-8、VCAM-1水平,改善肾小管间质病理分级,在合理用药基础上不良反应少,治疗效果显著。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨玲云,赵丽萍,吴晴,等. 95例儿童紫癜性肾炎的临床、病理和治疗体会[J]. 医学综述, 2018, 24(8): 1648-1651, 1656.
Yang L Y, Zhao L P, Wu Q, et al. Clinical, pathological and therapeutic experience in the treatment of 95 cases of henoch-schonlein purpura nephritis [J]. Med Recapit, 2018, 24(8): 1648-1651, 1656.
- [2] 李新叶,代艳,陆元奉,等. 儿童紫癜性肾炎的危险因素研究[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(6): 630-633.
Li X Y, Dai Y, Lu Y F, et al. Study on risk factors of Henoch-Sch(o)nlein purpura nephritis in children [J]. Chin J New Clin Med, 2019, 12(6): 630-633.
- [3] 林倩. 儿童重症紫癜性肾炎的治疗及预后[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(1): 10-13.
Lin Q. Therapy strategy and prognosis in pediatric patients with severe Henoch-Sch(o)nlein purpura nephritis [J]. Int J Pediatr, 2019, 46(1): 10-13.
- [4] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(二): 紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(12): 911-913.
GroupNephrology, Pediatrics Society, Chinese Medical Association. Evidence-based guidelines on diagnosis and treatment of childhood common renal diseases(II): evidence-based guideline on diagnosis and treatment of Henoch-Schonlein purpura nephritis [J]. Chin J Pediatr, 2009, 47(12): 911-913.
- [5] Gadakchi L, Hajjalilo M, Nakhjavani M R, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus intravenous pulse cyclophosphamide as induction therapy in proliferative lupus nephritis [J]. Iran J Kidney Dis, 2018, 12(5): 288-292.
- [6] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 647-651.
Nephrology Group, Pediatrics Branch, Chinese Medical Association. Evidence based guidelines for the diagnosis and treatment of henoch schonlein purpura nephritis (2016) [J]. Chin J Pediatr, 2017, 55(9): 647-651.
- [7] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 紫癜性肾炎的诊断与治疗(草案)[J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(3): 189.
GroupNephrology, Pediatrics Society, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment of purpura nephritis (draft) [J]. Chin J Pract Pediatr, 2003, 18(3): 189.
- [8] 李雪倩,刘小荣,姚兴凤,等. 牛津分类与国际小儿肾脏病研究组分级在评价儿童紫癜性肾炎预后中的应用[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(1): 26-33.
Li X, Liu X R, Yao X F, et al. Value of Oxford classification and ISKDC classification in the prognosis of children with Henoch-Sch(o)nlein purpura nephritis [J]. Chin J Kidney Dis, 2020, 36(1): 26-33.
- [9] 谢红浪. 过敏紫癜性肾炎诊断及治疗规范[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2004(4): 358-359.
Xie H L. Specification for diagnosis and treatment of allergic purpura nephritis [J]. Chin J Nephrol Dialysis Transplant, 2004(4): 358-359.
- [10] 秦美君,李虎才,王立新. 特发性膜性肾病肾小管间质损伤与临床病理相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(6): 63-68.
Qin M J, Li H C, Wang L X. Clinical and pathology features of idiopathic membranous nephropathy with tubulo-interstitial damage [J]. J Med Res, 2018, 47(6): 63-68.
- [11] 卢立肖,陈晓英,林瑞霞,等. 儿童紫癜性肾炎肾组织VCAM-1的表达及其意义[J]. 温州医学院学报, 2009, 39(5): 471-473.
Lu L X, Chen X Y, Lin R X, et al. Expression and significance of VCAM-1 in renal tissue of children with purpura nephritis [J]. J Wenzhou Med Coll, 2009, 39(5): 471-473.
- [12] 蔡晋,徐美玉,赵建美,等. 尿MCP-1,血浆IL-8在紫癜性肾炎诊断中的价值[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2012, 32(9): 1272-1276.
Cai J, Xu M Y, Zhao J M, et al. The diagnose value of urinary MCP-1 and plasma interleukin-8 in purpura nephritis [J]. Acta Univ Med Nanjing: Nat Sci, 2012, 32(9): 1272-1276.

[责任编辑 高源]