

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.02.023

缬沙坦胶囊联合醋酸泼尼松片治疗原发性肾病综合征患儿的疗效及对肾功能及炎症因子的影响*

董君宇 王 勃 贾玉涛 张雪玲 姜志红[△]

(河南科技大学第一附属医院 / 河南科技大学临床医学院儿科 河南 洛阳 471003)

摘要 目的:探讨原发性肾病综合征(NS)患儿在醋酸泼尼松片治疗的基础上联合缬沙坦胶囊治疗的临床疗效及对肾功能和炎症因子的影响。**方法:**选取 2017 年 2 月~2019 年 4 月期间我院收治的 NS 患儿 107 例,根据随机数字表法分为对照组(n=53,醋酸泼尼松片治疗)和研究组(n=54,对照组的基础上联合缬沙坦胶囊治疗),比较两组患儿的临床疗效、肾功能指标及炎症因子指标变化情况,记录两组治疗期间不良反应情况。**结果:**研究组治疗 12 周后的临床总有效率为 90.74%(49/54),高于对照组的 69.81%(37/53)($P<0.05$)。两组患儿治疗 12 周后白蛋白(Alb)较治疗前升高,24 h 尿蛋白定量、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-8(IL-8)均较治疗前降低($P<0.05$);研究组治疗 12 周后 Alb 高于对照组,24 h 尿蛋白定量、Cr、BUN、IL-6、IL-8、TNF- α 则低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较无差异($P>0.05$)。**结论:**缬沙坦胶囊联合醋酸泼尼松片治疗在提高 NS 患儿疗效的同时还可有效改善患儿肾功能及炎症因子水平,用药安全性较好。

关键词:缬沙坦胶囊;醋酸泼尼松片;原发性肾病综合征;疗效;肾功能;炎症因子

中图分类号:R692 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)02-307-04

The Effect of Valsartan Capsule Combined with Prednisone Acetate on Children with Primary Nephrotic Syndrome and Its Influence on Renal Function and Inflammatory Factors*

DONG Jun-yu, WANG Bo, JIA Yu-tao, ZHANG Xue-ling, JIANG Zhi-hong[△]

(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology/School of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan, 471003, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effect and its influence on renal function and inflammatory factors of combination of valsartan capsule and prednisone acetate on children with primary nephrotic syndrome (NS). **Methods:** 107 children with NS who were admitted to our hospital from February 2017 to April 2019 were selected, they were randomly divided into control group (n=53, treatment of prednisone acetate tablets) and study group (n=54, combination of valsartan capsule and control group) according to the random number table. The therapeutic effect, renal function index and inflammatory factor index of the two groups were compared. The adverse reactions of the two groups were recorded. **Results:** The total effective rate of the study group at 12 weeks after treatment was 90.74% (49/54), which was higher than 69.81% (37/53) of the control group ($P<0.05$). 12 weeks after treatment, albumin (Alb) of the two groups were higher than that before treatment, while 24-hour urine protein, Creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-8 (IL-8) were lower than those before treatment ($P<0.05$). Alb of the study group at 12 weeks after treatment was higher than that of the control group, the 24 h urine protein quantification, Cr, BUN, IL-6, IL-8, TNF- α were lower than those of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Valsartan capsule combined with prednisone acetate tablets is effective in the treatment of children with NS, but also it can effectively improve the renal function and the level of inflammatory factors, and the drug safety is safety.

Keywords: Valsartan capsule; Prednisone Acetate Tablets; Primary nephrotic syndrome; Efficacy; Renal function; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)02-307-04

前言

儿童原发性肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS)是一组由于各种原因引起的大量蛋白从尿中丢失,肾小球基膜通透性

* 基金项目:河南省科技攻关项目(62300410675)

作者简介:董君宇(1992-),女,硕士,主治医师,研究方向:小儿肾脏病学, E-mail: dongjunyu19926@163.com

[△] 通讯作者:姜志红(1969-),女,硕士,主任医师,研究方向:小儿肾脏病学, E-mail: 3105515100@qq.com

(收稿日期:2020-03-30 接受日期:2020-04-24)

增高的临床综合征,属于儿科常见的一种肾小球肾脏疾病^[1-3]。该病临床主要表现为低蛋白血症、高蛋白尿及血脂升高等,病情严重者可出现急性肾衰竭、肾上腺危象等并发症^[4,5]。目前临床主要予以糖皮质激素如醋酸泼尼松片治疗,可在一定程度上缓解患儿临床症状^[6,7],但长期的临床实践发现,糖皮质激素长期使用易产生依赖性,造成治疗效果减弱或反复发作,尚需优化治疗^[8,9]。近年来,有不少研究报道,血管紧张素可以减少 NS 患者蛋白尿,有效保护肾功能^[10,11]。缬沙坦胶囊属于血管紧张素受体拮抗剂一类,其联合醋酸泼尼松片治疗 NS 患儿可能取得更好的治疗效果。鉴于此,本研究通过探讨缬沙坦胶囊联合醋酸泼尼松片治疗 NS 患儿的疗效,以期为临床 NS 患儿的治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院于 2017 年 2 月~2019 年 4 月间收治的 107 例 NS 患儿,本次研究已通过我院伦理学委员会批准进行。纳入标准:(1)参照《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)》的判定标准^[12];(2)根据糖皮质激素反应对其进行诊断,患儿出现高脂血症及水肿症状,大量蛋白尿超过 3.5 g/d,白蛋白(Albumin, Alb)低于 30 g/L,且持续 2 周以上;(3)年龄 5~15 岁;(4)患儿家属知情本研究且签署同意书。排除标准:(1)入组前接受过其他治疗的患儿;(2)伴有精神疾患,不能配合治疗的患儿;(3)合并心肝肺等重要脏器功能不全的患儿;(4)对本次研究用药过敏患儿;(5)凝血功能存在一定障碍的患儿。根据随机数字表法分为研究组(n=54)、对照组(n=53),其中对照组女 20 例,男 33 例,年龄 5~13 岁,平均(9.16±0.95)岁;病程 5~19 个月,平均(13.54±1.96)个月;微小病变型肾病 39 例,系膜增生性肾小球肾炎 6 例,膜性肾病 5 例,局灶性节段性肾小球硬化 3 例。研究组男 33 例,女 21 例,年龄 7~15 岁,平均(9.35±0.87)岁;病程 4~17 个月,平均(12.96±1.75)个月;膜性肾病 4 例,微小病变型肾病 40 例,局灶性节段性肾小球硬化 5 例,系膜增生性肾小球肾炎 5 例。两组一般资料对比无差异($P>0.05$)。

1.2 方法

所有患儿入院后行相关检查,并给予降低血压、平衡电解

质、抗感染、利尿等基础治疗,随后对照组给予醋酸泼尼松片(山西汾河制药有限公司,规格:5 mg,国药准字 H14021844)治疗,3 片/次,3 次/d,4 周后,检查确认患儿的蛋白质转阴后,则更改为 2 片/次,隔天一次。对照组整个治疗周期为 12 周。在此基础上,研究组给予缬沙坦胶囊(常州四药制药有限公司,规格:80 mg,国药准字 H20010824)治疗,7 岁以下,40 mg/d,7 岁以上,80 mg/d,均 1 次/d。研究组整个治疗周期为 12 周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 记录两组临床疗效。疗效判定^[13]:治愈:肾功能恢复正常,完全消失,多次测定蛋白尿呈阴性,Alb>35 g/L,24 h 尿蛋白定量<0.2 g;显效:肾功能接近正常,肾病综合征症状基本消失,多次检测 Alb 改善明显,24 h 尿蛋白定量<1 g;有效:肾功能有所好转,多次检测 Alb 有所缓解,24 h 尿蛋白定量<3 g;无效:肾功能未见变化,肾病综合征症状依然存在,Alb、尿蛋白与治疗前相比,变化不大。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.3.2 肾功能及炎症因子指标 抽取患儿清晨空腹静脉血 4 mL,抽血时间:治疗前、治疗 12 周后。经离心半径 18 cm,4500 r/min 离心 14 min,分离上清液,置于冰箱(-20℃)中待测。参考试剂盒说明书(广州万孚公司),采用邻苯三酚红比色法测定 24 h 尿蛋白定量采用溴甲酚绿法测定 Alb,,采用双缩脲法测定肌酐(Creatinine,Cr),采用尿素酶法测定尿素氮(Urea nitrogen, BUN),采用酶联免疫吸附试验检测白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-8(Interleukin-8, IL-8)水平。

1.3.3 安全性评价 记录不良反应状况。

1.4 统计学方法

应用 SPSS27.0 软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组采用 t 检验。计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

研究组治疗 12 周后的临床总有效率为 90.74%(49/54),高于对照组的 69.81%(37/53)($P<0.05$);详见表 1。

表 1 临床疗效比较 [例(%)]

Table 1 Comparison of clinical effects [n(%)]

Groups	Cure	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=53)	9(16.98)	17(32.08)	11(20.75)	16(30.19)	37(69.81)
Study group(n=54)	15(27.78)	22(40.74)	12(22.22)	5(9.26)	49(90.74)
χ^2					7.428
P					0.006

2.2 肾功能指标比较

两组治疗前 Alb、24 h 尿蛋白定量、Cr、BUN 比较无差异($P>0.05$);两组治疗 12 周后 Alb 较治疗前升高,24 h 尿蛋白定量、Cr、BUN 均较治疗前降低($P<0.05$);研究组治疗 12 周后 Alb 高于对照组,24 h 尿蛋白定量、Cr、BUN 则低于对照组

($P<0.05$);详见表 2。

2.3 炎症因子指标比较

两组治疗前血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较无差异($P>0.05$);两组治疗 12 周后血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平均较治疗前下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表 3。

表 2 肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of renal function indexes($\bar{x} \pm s$)

Groups	Alb (g/L)		24 h urine protein quantification(g/24h)		Cr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)	
	Before	12 weeks after	Before	12 weeks after	Before	12 weeks after	Before	12 weeks after
	treatment	treatment	treatment	treatment	treatment	treatment	treatment	treatment
Control group (n=53)	22.29 $\pm$ 2.32	27.22 $\pm$ 2.27*	3.59 $\pm$ 0.56	1.58 $\pm$ 0.39*	122.16 $\pm$ 17.29	82.09 $\pm$ 11.27*	8.20 $\pm$ 0.95	6.73 $\pm$ 0.71*
Study group (n=54)	23.15 $\pm$ 2.21	33.12 $\pm$ 3.25*	3.64 $\pm$ 0.47	0.82 $\pm$ 0.21*	120.97 $\pm$ 15.21	54.02 $\pm$ 9.24*	8.28 $\pm$ 0.88	5.35 $\pm$ 0.64*
t	1.964	10.868	0.501	12.582	0.378	14.101	0.452	10.565
P	0.052	0.000	0.618	0.000	0.706	0.000	0.652	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

表 3 炎症因子指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of inflammatory factors ($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-6 (ng/L)		IL-8 (ng/L)		TNF- α (ng/L)	
	Before treatment	12 weeks after treatment	Before treatment	12 weeks after treatment	Before treatment	12 weeks after treatment
Control group (n=53)	52.20 $\pm$ 6.35	31.33 $\pm$ 4.27*	92.31 $\pm$ 7.28	64.19 $\pm$ 7.36*	192.41 $\pm$ 17.49	141.79 $\pm$ 18.32*
Study group (n=54)	51.68 $\pm$ 5.29	19.75 $\pm$ 3.34*	91.84 $\pm$ 6.22	40.59 $\pm$ 6.25*	191.96 $\pm$ 20.55	95.07 $\pm$ 16.25*
t	0.461	15.641	0.359	17.891	0.122	13.962
P	0.646	0.000	0.720	0.000	0.903	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.4 不良反应发生率比较

治疗期间,对照组发生 1 例感染、2 例恶心呕吐、2 例消化道出血、2 例水钠潴留,不良反应发生率为 13.21%(7/53);研究组发生 1 例感染、2 例水钠潴留、1 例恶心呕吐、1 例消化道出血,不良反应发生率为 9.26%(5/54);两组不良反应发生率比较无差异($\chi^2=0.419, P=0.518$)。

3 讨论

肾病综合征可分为原发性、先天性及继发性,其中 NS 约占其中的 90%以上^[14,15]。当患儿患有 NS 时,大量的 Alb 堆积在肾小球系膜区,Alb 对肾小球系膜区有较强的毒性作用,可造成患者系膜细胞损伤、增殖等,进而引起肾小球硬化,与此同时,NS 患儿体内会丢失大量蛋白,致使其免疫力下降,增加感染等并发症的发生风险,导致 NS 成为治疗难度极大的肾脏类疾病^[16-18]。目前临床针对 NS 患儿的治疗,除了降压、抗感染等相关基础治疗外,还注重减少蛋白尿方向的治疗^[19]。糖皮质激素治疗被广泛应用于 NS 的治疗中,但近年来有关糖皮质激素的耐药抵抗、长期使用不良反应大等报道屡见不鲜,疗效欠理想^[20]。缬沙坦具有特异性拮抗其受体的功能,可通过拮抗血管紧张素 II 发挥改善脏器重塑及降压等效果^[21]。

本次研究结果中研究组治疗后的疗效优于对照组,表明 NS 患儿在醋酸泼尼松片治疗的基础上联合缬沙坦胶囊治疗,可进一步提高治疗效果。分析其原因,醋酸泼尼松片具有较强的抗炎、抗过敏效果,可抑制机体毒性物质的形成、释放,同时

还可减少毛细血管壁、细胞膜的通透性,继而改善患儿病情^[22-24]。缬沙坦胶囊发挥降蛋白尿、延缓 NS 疾病进一步恶化的主要原因可能在于缬沙坦胶囊可通过降低机体血压,减轻因血压过高所致的肾脏损害,进而缓解蛋白尿发生情况,优化治疗效果^[25,26]。进一步比较两组患儿肾功能相关指标发现,两组患儿肾功能指标治疗后均有所改善,且联合治疗者改善效果更佳,这可能是因为缬沙坦胶囊可特异性阻断血管紧张素 I、II 受体的结合,选择性地扩张肾小球出球动脉,降低肾小球毛细血管内压力,并降低肾小球血管内阻力,减少蛋白尿的排泄,增加肾脏血流量,改善肾脏循环,延缓甚至中止肾间质、肾小球纤维化,发挥较好的肾脏保护作用^[27,28]。既往研究结果显示^[29],NS 是一种系统性免疫抑制紊乱性疾病,即蛋白尿-细胞因子-细胞损伤这一系列网络调节紊乱,致使炎症因子爆发,逃逸体循环,加重肾脏损伤。本研究中,两组患儿炎症因子水平得到有效控制,且缬沙坦胶囊联合醋酸泼尼松片治疗患儿控制效果更佳,这是因为患儿机体存在一定的肾组织损伤,导致体内分泌大量炎症因子,经过治疗后肾损伤得以缓解,因而炎症因子水平降低,既往研究证实沙坦类药物可通过抑制机体受损组织 IL-6 的分泌,抑制中性粒细胞的集聚和巨噬细胞的渗出,从而发挥具有抗氧化应激、抗炎的作用^[30],因而采用联合治疗的患儿炎症因子水平得到较好改善。此外,两组不良反应发生率对比未见差异,可见联合治疗用药安全性较好。本次研究受样本量及研究时间所限,未能观察患儿远期预后,后续将就此进行进一步的深入报道。此外,值得注意的是,由于缬沙坦主要以原型从胆汁排出体

外,因此胆道梗阻患儿应慎用。

综上所述,缬沙坦胶囊联合醋酸泼尼松片治疗 NS 患儿,提高临床疗效的同时还可有效改善患儿肾功能及炎症因子水平,用药安全性较好。

参考文献(References)

- [1] Kang Y, Feng D, Law HK, et al. Compositional alterations of gut microbiota in children with primary nephrotic syndrome after initial therapy[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 434
- [2] Wu X, Wang W, Liu Y, et al. A steroid-resistant nephrotic syndrome in an infant resulting from a consanguineous marriage with COQ2 and ARSB gene mutations: a case report [J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 165
- [3] 李星慧, 赵婧, 唐菁华, 等. 原发性肾病综合征小儿发生院内感染的危险因素分析及护理研究 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(9): 1698-1700
- [4] Huang L, Wang J, Yang J, et al. Impact of CYP3A4/5 and ABCB1 polymorphisms on tacrolimus exposure and response in pediatric primary nephrotic syndrome [J]. Pharmacogenomics, 2019, 20 (15): 1071-1083
- [5] Costello J. Immunization Recommendations for Pediatric Patients with Chronic Kidney Disease, Nephrotic Syndrome, and Renal Transplants: A Literature Review and Quality Improvement Project [J]. Nephrol Nurs J, 2019, 46(4): 413-445
- [6] Goules A, Geetha D, Arend LJ, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: natural history and treatment outcome [J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 118(3): 123-132
- [7] Ahmed HM, Morgan DS, Doudar NA, et al. High Serum Endothelin-1 Level is Associated with Poor Response to Steroid Therapy in Childhood-Onset Nephrotic Syndrome [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2019, 30(4): 769-774
- [8] Fujinaga S, Hirano D, Nishino T, et al. Long-term outcome of Japanese children with complicated minimal change nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil after cyclosporine[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(11): 2417-2421
- [9] Bakhriansyah M, Souverein PC, van den Hoogen MWF, et al. Risk of Nephrotic Syndrome for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Users[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019, 14(9): 1355-1362
- [10] Zhao K, Yuan Y, Wang H, et al. Preparation and evaluation of valsartan by a novel semi-solid self-microemulsifying delivery system using Gelucire 44/14[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2016, 42(10): 1545-1552
- [11] Li Z, Zhang W, Gao Y, et al. Development of self-nanoemulsifying drug delivery system for oral bioavailability enhancement of valsartan in beagle dogs[J]. Drug Deliv Transl Res, 2017, 7(1): 100-110
- [12] 蒋小云, 高岩, 林瑜. 激素敏感、复发/依赖肾病综合征:《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)》解读(一)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 171-172
- [13] 中华中医药学会肾病分会. 原发性肾病综合征的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(10): 51-52
- [14] Larionov A, Dahlke E, Kunke M, et al. Cathepsin B increases ENaC activity leading to hypertension early in nephrotic syndrome[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(10): 6543-6553
- [15] Glutsch V, Grän F, Weber J, et al. Response to combined ipilimumab and nivolumab after development of a nephrotic syndrome related to PD-1 monotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 181
- [16] Moorani KN, Hotchandani HM, Zubair AM, et al. Immunosuppressive therapy in children with primary nephrotic syndrome: single center experience, Karachi, Pakistan[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 239
- [17] Chen JL, Wang L, Yao XM, et al. Association of Urinary Plasminogen-Plasmin with Edema and Epithelial Sodium Channel Activation in Patients with Nephrotic Syndrome[J]. Am J Nephrol, 2019, 50(2): 92-104
- [18] Hollis A, Dart A, Morgan C, et al. Delays in diagnosis of nephrotic syndrome in children: A survey study[J]. Paediatr Child Health, 2019, 24(4): 258-262
- [19] Malaker R, Saha S, Hanif M, et al. Invasive Pneumococcal Infections in Children with Nephrotic Syndrome in Bangladesh[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(8): 798-803
- [20] 李玉柳, 刘翠华, 张书锋, 等. 原发性肾病综合征患儿应用糖皮质激素治疗所致眼损害的临床特点 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(12): 938-941
- [21] Amin MM, El Gazayerly ON, Abd El-Gawad NA, et al. Effect of formulation variables on design, in vitro evaluation of valsartan SNEDDS and estimation of its antioxidant effect in adrenaline-induced acute myocardial infarction in rats [J]. Pharm Dev Technol, 2016, 21 (8): 909-920
- [22] Musko M, Sznitowska M. Use of compounded dispersing media for extemporaneous pediatric syrups with candesartan cilexetil and valsartan[J]. Acta Pharm, 2014, 64(4): 463-474
- [23] Li Z, Chen F, Wang X, et al. Ionic liquids dispersive liquid-liquid microextraction and high-performance liquid chromatographic determination of irbesartan and valsartan in human urine [J]. Biomed Chromatogr, 2013, 27(2): 254-258
- [24] 李磊, 朱崇峰, 马振林. 缬沙坦联合泼尼松治疗儿童原发性肾病综合征的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1126-1129
- [25] Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease[J]. Circulation, 2018, 138(15): 1505-1514
- [26] 刘强, 王立忠. 布美他尼片联合缬沙坦胶囊治疗慢性肾小球肾炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(15): 1559-1561
- [27] Currie G, Bethel MA, Holzhauer B, et al. Effect of valsartan on kidney outcomes in people with impaired glucose tolerance [J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(6): 791-799
- [28] 蔡金平, 陈清华, 林明利, 等. 缬沙坦胶囊联合盐酸胺碘酮治疗扩张型心脏病伴室性心律失常的效果 [J]. 中国医药导报, 2019, 16 (25): 149-152
- [29] Asinobi AO, Ademola AD, Ogunkunle OO. Steroid response in primary childhood nephrotic syndrome in a tropical african environment [J]. Niger J Clin Pract, 2019, 22(6): 790-795
- [30] 陈娟, 孙荣嵘, 庄乙君. 缬沙坦胶囊联合前列地尔注射剂和羟苯磺酸钙片治疗慢性肾衰竭的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(11): 1109-1112