



## 贝前列素钠联合环磷酰胺治疗肾病综合征病人的短、中期随访研究

马丹, 高振宇

引用本文:

马丹, 高振宇. 贝前列素钠联合环磷酰胺治疗肾病综合征病人的短、中期随访研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(3): 355-359,362.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.03.019>

### 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

#### 黄芪地黄汤联合环磷酰胺治疗难治性肾病综合征的疗效及安全性评价

The evaluation of clinical efficacy and safety of Huangqi Dihuang decoction combined with cyclophosphamide in the treatment of refractory nephrotic syndrome

蚌埠医学院学报. 2017, 42(10): 1365-1367 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.10.022>

#### ACEI联合AT1受体阻断剂双重阻断RAS系统治疗老年糖尿病肾病疗效分析

Effect of dual blocked RAS system with ACEI combined with ARB in the treatment of elderly diabetic nephropathy

蚌埠医学院学报. 2020, 45(1): 74-77 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.01.019>

#### 吗替麦考酚酯联合银杏达莫注射液治疗难治性肾病综合征疗效观察

Effect of mycophenolate mofetil combined with Ginkgo dipyrindolum injection in the treatment of refractory nephropathy syndrome

蚌埠医学院学报. 2017, 42(12): 1601-1603 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.12.009>

#### 前列地尔对肝肾综合征病人肾功能和炎症因子的影响

Effect of alprostadil on the renal function and inflammatory factors in patients with hepatorenal syndrome

蚌埠医学院学报. 2018, 43(8): 1019-1021 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.08.012>

#### 根管注入米诺环素联合现代根管治疗术对牙周牙髓综合征的疗效观察

Effect of minocycline injection via the root canal combined with modern root canal therapy on pulp-periodontal syndrome

蚌埠医学院学报. 2017, 42(8): 1032-1035 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.08.006>

# 贝前列素钠联合环磷酰胺治疗肾病综合征病人的短、中期随访研究

马 丹,高振宇

**[摘要]** **目的:**分析贝前列素钠与环磷酰胺联合治疗肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)病人的短、中期效果。**方法:**选取 2015 年 1 月至 2017 年 5 月 96 例 NS 病人,随机分组进行对照研究,对照组( $n=48$ )予以常规综合治疗,观察组( $n=48$ )在此基础上予以贝前列素钠与环磷酰胺联合治疗,比较 2 组疾病控制率、复发率、肾功能指标[肌酐清除率(CCR)、白蛋白(ALB)、肌酐(Scr)、24 h 尿蛋白排泄率(UAER)、尿素氮(BUN)]、血脂指标[三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)]、凝血指标[D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)]、P-糖蛋白 170(P-gp170)水平及不良反应发生率。**结果:**观察组疾病控制率优于对照组( $P<0.01$ ),治疗后 6 个月、1 年复发率(2.08%、4.17%)低于对照组(16.67%、18.75%)( $P<0.05$ );2 组治疗后 CCR、ALB 均明显高于治疗前( $P<0.01$ ),Scr、UAER、BUN 均明显低于治疗前( $P<0.01$ );观察组治疗后 CCR、ALB 明显高于对照组( $P<0.01$ ),Scr、UAER、BUN 明显低于对照组( $P<0.01$ );治疗后观察组 TG、TC 均低于明显对照组( $P<0.01$ )。2 组治疗后 TG、TC 均明显低于治疗前( $P<0.01$ );2 组治疗后 P-gp170 水平均较治疗前升高,但观察组升高幅度小于对照组( $P<0.01$ )。观察组不良反应发生率 4.17% 与对照组 8.33% 相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**贝前列素钠与环磷酰胺联合治疗 NS,能改善病人机体多药耐药现象,优化血脂代谢,改善肾功能与凝血功能,提高疾病控制率,减少疾病的复发,安全可靠。

**[关键词]** 肾病综合征;贝前列素钠;环磷酰胺;肾功能;中期随访

[中图分类号] R 692 [文献标志码] A DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.03.019

## Study on short and mid-term effects of bereprost sodium combined with cyclophosphamide in the treatment of nephrotic syndrome

MA Dan, GAO Zhen-yu

(Department of Nephrology, Panjin Central Hospital, Panjin Liaoning 124000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the short and mid-term effects of beraprost sodium combined with cyclophosphamide in the treatment of nephrotic syndrome(NS). **Methods:** Ninety-six patients with NS from January 2015 to May 2017 were randomly divided into the control group and observation group(48 cases in each group). The control group was treated with the routine comprehensive method, and the observation group was additionally treated with beraprostis sodium combined with cyclophosphamide based on control group. The disease control rate, recurrence rate, renal function index[creatinine clearance(CCR), albumin(ALB), creatinine(Scr), 24 h urinary protein excretion rate(UAER) and urea nitrogen(BUN)], blood lipid indicators[triglyceride(TG) and total cholesterol(TC)], coagulation parameters[D-dimer(D-D) and fibrinogen(FIB)], P-glycoprotein 170(P-gp170) and incidence rate of adverse reactions were compared between two groups. **Results:** The disease control rate(93.75%) in observation group was better than that in control group(68.75%)( $P<0.01$ ). After 6 months and 1 year of treatment, the recurrence rates in observation group(2.08% and 4.17%) were lower than those in control group(16.67% and 18.75%), respectively( $P<0.05$ ). After treatment, the CCR and ALB levels in observation group were significantly higher than those in control group, while the levels of Scr, UAER and BUN in observation group were significantly lower than those in control group( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of TG and TC in observation group were significantly lower than those in control group( $P<0.05$ ), and the levels of TG and TC in two groups were significantly lower than those before treatment( $P<0.05$ ). After treatment, the P-gp170 levels in two groups increased compared with before treatment, but the increasing degree of which in observation group was smaller than that in control group( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence rate of adverse reactions between the observation group(4.17%) and control group(8.33%)( $P>0.05$ ).

**Conclusions:** The beraprost sodium combined with cyclophosphamide in the treatment of NS can improve the multidrug resistance, optimize blood lipid metabolism, improve renal function and coagulation function, increase disease control rate, reduce the recurrence of the disease, and is safe and reliable.

**[Key words]** nephrotic syndrome; beraprost sodium; cyclophosphamide; renal function; mid-term follow-up

[收稿日期] 2018-11-01 [修回日期] 2019-05-30

[作者单位] 辽宁省盘锦市中心医院 肾内科, 124000

[作者简介] 马 丹(1979-),女,副主任医师。

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是临床常

见的一种肾小球功能障碍类疾病,以肾小球基底膜通透性增加为主要病理表现,可伴有血脂代谢异常、大量尿蛋白、水肿、低蛋白血症、高凝等临床症群,若未得到治疗或迁延不愈,可诱发严重并发症,如重度感染、急慢性肾衰竭、栓塞等,极大危害病人生命健康<sup>[1-3]</sup>。糖皮质激素一直被公认为是治疗 NS 基础药物,可减轻炎症反应,减少尿蛋白漏出,保护肾功能,但存在 10% ~ 20% 病人对激素不敏感或抵抗,且部分病人具有激素依赖性,减药或停药后易复发,常需联合其他药物进行治疗<sup>[4-5]</sup>。贝前列素钠是前列环素类似物,具有扩张血管、抑制血小板聚集等作用,近年来被广泛用于肾损伤、肾衰竭等疾病治疗<sup>[6]</sup>;环磷酰胺是一种免疫抑制剂,具有细胞毒性作用,可抑制淋巴细胞转化为免疫母细胞,减轻免疫损伤<sup>[7]</sup>。本研究选取 96 例 NS 病人,分析贝前列素钠与环磷酰胺联合应用的价值。现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 5 月我院收治的 96 例 NS 病人,随机分组进行对照研究,2 组年龄、病程、体质量、性别、糖皮质激素应用史、饮酒史、吸烟史、美国肾脏病基金会 K/DOQI 专家组 CKD 分期、疾病类型、合并疾病等资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性(见表 1)。本研究经我院伦理委员会审核通过,符合《世界医学学会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 纳入标准及排除标准 (1) 纳入标准:符合 NS 诊断标准<sup>[8]</sup>:①血清白蛋白  $< 30$  g/L;②24 h 尿蛋白定量  $\geq 3.5$  g;③可伴水肿、三酰甘油(TG)升高、胆固醇升高等;对本研究知情,自愿签署同意书;美国肾脏病基金会 K/DOQI 专家组 CKD 分期  $< IV$  期。(2) 排除标准:入组前合并系统性红斑狼疮者;合并先天性肾病者;伴有过敏性紫癜者;存在相关药物过敏史者;合并乙肝病毒感染;依从性较差者;顽固性高血压者;严重肝功能异常者;伴有恶性肿瘤者;妊娠期病人;药物所致继发性 NS;哺乳期病人。

1.3 方法 2 组均予以健康宣传教育,控制饮食、卧床休息、低盐饮食。

1.3.1 对照组 予以常规综合治疗,如厄贝沙坦[威特(湖南)药业有限公司,国药准字 H20173036] 150 mg/d 降压,低分子肝素钠(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字 H20060190) 0.2 毫升/次、2 次/天、皮下注射抗凝,阿托伐他汀(天方药业有限公司,国药准字 H20070054) 10 mg/d 口服降脂,醋

酸泼尼松片(成都第一制药有限公司,国药准字 H51023502) 0.5 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 口服等。

表 1 临床资料比较[n;百分率(%)]

资料	对照组 (n=48)	观察组 (n=48)	$\chi^2$	P
年龄/岁	44.71 ± 10.11	47.02 ± 8.79	1.19*	>0.05
病程/月	21.09 ± 4.32	20.86 ± 4.46	0.26*	>0.05
体质量/kg	69.33 ± 8.02	67.98 ± 8.76	0.79*	>0.05
男/女	28/20	30/18	0.17	>0.05
糖皮质激素应用史	29(60.42)	27(56.25)	0.17	>0.05
饮酒史	20(41.67)	22(45.83)	0.17	>0.05
吸烟史	18(37.50)	21(43.75)	0.39	>0.05
CKD 分期				
I 期	5(10.42)	8(16.67)		
II 期	27(56.25)	26(54.17)	0.84	>0.05
III 期	16(33.33)	14(29.17)		
疾病类型				
局灶性节段肾小球硬化	13(27.08)	10(20.83)	0.51	>0.05
微小病变肾病	16(33.33)	14(29.17)	0.19	>0.05
膜性肾病	10(20.83)	13(27.08)	0.51	>0.05
膜增殖性肾小球肾炎	9(18.75)	11(22.92)	0.25	>0.05
合并疾病				
高血压	7(14.58)	5(10.42)	0.38	>0.05
糖尿病	4(8.33)	6(12.50)	0.45	>0.05
冠心病	2(4.17)	3(6.25)	0.00	>0.05

\* 示 t 值

1.3.2 观察组 在常规综合治疗基础上予以贝前列素钠(北京泰德制药股份有限公司,国药准字 H20083588)与环磷酰胺(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20084627)联合治疗,贝前列素钠 3 次/天,40 微克/次,口服,环磷酰胺 8 ~ 12 mg/kg,与 100 mL 注射用 0.9% 氯化钠溶液混合后静脉滴注,1 次/月,总剂量  $\leq 0.8$  g。2 组均治疗 3 个月。

1.3.3 标本采集与检测方法 治疗前后分别采集 3 mL 空腹静脉血,部分肝素抗凝,部分行离心处理,以苦味酸法测定计算血清肌酐(Scr)与肌酐清除率(CCR)水平,以溴甲酚紫法测定血清白蛋白(ALB)水平,以尿素酶-谷氨酸脱氢酶法测定血清尿素氮(BUN)水平,以酶法测定血清 TG、总胆固醇(TC)水平,以凝固酶法测定血清纤维蛋白原(FIB)水平,以免疫比浊法测定血清 D-二聚体(D-D)水平,以免疫荧光染色法与流式细胞仪检测抗凝全血 P-糖蛋白 170(P-gp170)水平,并收集 24 h 尿液,以考马斯亮蓝法测定计算 24 h 尿蛋白排泄率(UAER),对应试剂盒均购于英国 abcam 公司。

1.4 疗效评定 完全缓解:临床症状基本消失,

ALB $\geq$ 35 g/L, 24 h 尿蛋白  $<$ 0.3 g; 部分缓解: 临床症状改善, 24 h 尿蛋白降低  $>$ 50%, ALB 升高  $>$ 40%; 稳定: 临床症状有所缓解, 24 h 尿蛋白降低 30% ~ 50%; ALB 升高 20% ~ 40%; 未缓解: 临床症状无好转, 24 h 尿蛋白降低  $<$ 30%, ALB 升高  $<$ 20%; 复发: 已获得完全缓解或部分缓解病人, 24 h 尿蛋白再次  $\geq$ 3.5 g, 且持续时间  $\geq$ 7 d。疾病控制率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数 + 稳定例数) / 总例数  $\times$  100%。复发率 = 复发例数 / 总例数  $\times$  100%。

1.5 观察指标 (1) 疾病控制率、治疗后 3 个月、6

个月、1 年复发率。(2) 肾功能指标: CCR、ALB、Scr、UAER、BUN。(3) 血脂指标: TG、TC。(4) 凝血指标: D-D、FIB。(5) P-gp170。(6) 不良反应。

1.6 统计学方法 采用  $t$  检验、 $\chi^2$  检验、秩和检验和确切概率法。

## 2 结果

2.1 2 组疗效、复发率比较 观察组疾病控制率优于对照组 ( $P < 0.01$ ), 治疗后 6 个月、1 年复发率低于对照组 ( $P < 0.05$ ) (见表 2)。

表 2 2 组疗效、复发率比较 [ $n$ ; 百分率 (%) ]

分组	$n$	疗效				疾病控制率	复发率		
		完全缓解	部分缓解	稳定	未缓解		治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 1 年
观察组	48	19(39.58)	23(47.92)	3(6.25)	3(6.25)	45(93.75)	0(0)	1(2.08)	2(4.17)
对照组	48	11(22.92)	10(20.83)	12(25.00)	15(31.25)	33(68.75)	1(2.08)	8(16.67)	9(18.75)
$\chi^2$	—	3.65				—	—	4.41	5.03
$P$	—	$<0.01$				—	1.000*	$<0.05$	$<0.05$

\* 示确切概率法

2.2 2 组肾功能指标比较 治疗前, 2 组肾功能各指标, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 2 组治疗后 CCR、ALB 均明显高于治疗前 ( $P < 0.01$ ), Scr、

UAER、BUN 均明显低于治疗前 ( $P < 0.01$ ); 观察组治疗后 CCR、ALB 明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), Scr、UAER、BUN 明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ) (见表 3)。

表 3 2 组肾功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	分组	$n$	CCR/(mL/min)	ALB/(g/L)	Scr/( $\mu$ mol/L)	UAER/(g/24 h)	BUN/(mmol/L)
治疗前	观察组	48	78.37 $\pm$ 11.81	20.33 $\pm$ 5.61	109.16 $\pm$ 41.02	5.64 $\pm$ 1.46	6.98 $\pm$ 3.02
	对照组	48	79.02 $\pm$ 9.79	21.80 $\pm$ 4.29	107.78 $\pm$ 52.33	5.81 $\pm$ 1.52	6.21 $\pm$ 2.97
	$t$	—	0.29	1.44	0.14	0.56	1.26
	$P$	—	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$
治疗后	观察组	48	108.54 $\pm$ 6.43**	36.19 $\pm$ 6.82**	76.30 $\pm$ 15.47**	2.02 $\pm$ 0.23**	3.65 $\pm$ 0.76
	对照组	48	91.65 $\pm$ 5.55**	30.02 $\pm$ 3.61**	89.17 $\pm$ 18.52**	3.91 $\pm$ 0.16**	4.99 $\pm$ 0.62
	$t$	—	13.78	5.54*	3.695	46.736	9.47
	$P$	—	$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$

组内配对  $t$  检验: \*\*  $P < 0.01$

2.3 2 组血脂指标比较 2 组治疗前 TG、TC 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后观察组 TG、TC 均

明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )。2 组治疗后 TG、TC 均明显低于治疗前 ( $P < 0.01$ ) (见表 4)。

表 4 2 组血脂指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ; mmol/L)

分组	$n$	TG		$t$	$P$	TC		$t$	$P$
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	48	3.06 $\pm$ 0.30	1.42 $\pm$ 0.41	22.37	$<0.01$	10.05 $\pm$ 0.68	5.03 $\pm$ 0.37	44.93	$<0.01$
对照组	48	3.11 $\pm$ 0.28	1.96 $\pm$ 0.37	17.17	$<0.01$	9.92 $\pm$ 0.59	6.89 $\pm$ 0.46	28.06	$<0.01$
$t$	—	0.84	6.77	—	—	1.00	21.83	—	—
$P$	—	$>0.05$	$<0.01$	—	—	$>0.05$	$<0.01$	—	—

2.4 2 组凝血指标比较 2 组治疗前 D-D、FIB 比

较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后观察组

TG、TC 均明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )。2 组治疗后

TG、TC 均明显低于治疗前 ( $P < 0.01$ ) (见表 5)。

表 5 2 组凝血指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	D-D/( $\mu\text{g/mL}$ )		t	P	FIB/( $\text{g/L}$ )		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	48	2.61 $\pm$ 0.13	1.06 $\pm$ 0.15	54.10	<0.01	4.02 $\pm$ 0.16	1.93 $\pm$ 0.11	74.58	<0.01
对照组	48	2.56 $\pm$ 0.21	2.17 $\pm$ 0.09	11.83 *	<0.01	3.97 $\pm$ 0.14	2.59 $\pm$ 0.12	51.85	<0.01
t	—	1.40	43.96	—	—	1.63	28.09	—	—
P	—	>0.05	<0.01	—	—	>0.05	<0.01	—	—

2.5 2 组 P-gp170 水平比较 2 组治疗前 P-gp170 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 2 组治疗后 P-gp170 水平均较治疗前明显升高 ( $P < 0.01$ ), 但观察组升高幅度明显小于对照组 ( $P < 0.01$ ) (见表 6)。

表 6 2 组 P-gp170 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ; %)

分组	n	治疗前	治疗后	t	P
观察组	48	12.16 $\pm$ 6.33	17.91 $\pm$ 7.22	4.15	<0.01
对照组	48	12.40 $\pm$ 5.81	26.15 $\pm$ 4.76	12.68	<0.01
t	—	0.19	6.60	—	—
P	—	>0.05	<0.01	—	—

2.6 不良反应 观察组不良反应发生率 4.17%, 与对照组 8.33% 相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 7)。

表 7 2 组不良反应发生情况比较 [n; 百分率 (%) ]

分组	n	脱发	胃肠道症状	白细胞减少	肝功能异常	不良反应发生率	$\chi^2$	P
观察组	48	0(0.00)	1(2.08)	0(0.00)	1(2.08)	2(4.17)		
对照组	48	1(2.08)	2(4.17)	1(2.08)	0(0.00)	4(8.33)	0.18	>0.05
合计	96	1(2.08)	3(6.25)	1(2.08)	1(2.08)	6(12.50)		

### 3 讨论

NS 尚缺乏特效治疗手段, 目前多采用对症治疗。常规综合治疗如降压、抗凝、降脂、糖皮质激素抗炎等, 可在一定程度上缓解病人临床症状, 延缓疾病进展, 但存在部分病人疗效欠佳, 预后较差, 成为临床治疗难点与研究热点。贝前列素钠是一种稳定性较高新型抗血小板药物, 与传统阿司匹林等抗凝药物相比, 其安全性得到提高, 且是首个可口服前列环素衍生物制剂, 能与细胞膜表面相应受体结合, 激活腺苷酸环化酶, 提高依赖性蛋白激酶环磷酸腺苷表达量, 激活 cAMP/PKA 信号传导途径, 减少钙离子内流, 抑制血栓素 A2 形成, 发挥扩张血管、抗

血小板聚集作用, 且其能通过调节血管活性因子, 修复受损血管内皮细胞<sup>[9-10]</sup>。同时贝前列素钠为非肾脏清除药物, 方便用于肾功能不全病人<sup>[11]</sup>。国外学者 TAKENAKA 等<sup>[12]</sup>对 74 只自然发生慢性肾脏病的猫科动物应用贝前列素钠, 发现 Scr 水平得到改善。SATO 等<sup>[13]</sup>通过建立动物模型发现, 贝前列素钠可降低 TG、TC 水平, 保护肾功能。国内相关动物学研究<sup>[14]</sup>表明, 贝前列素钠可抑制炎症细胞因子表达, 减轻过度炎症反应对组织细胞造成损伤。王旭翔等<sup>[15-16]</sup>报道显示, 贝前列素钠能降低老年肾功能不全病人 BUN, 改善肾小球滤过率, 降低 TG、TC 水平。但贝前列素钠半衰期为 35 min 左右, 口服后血浆中药物浓度达峰时间较短, 单一用药时常需多次给药, 易诱发血药浓度大幅波动, 常需联合其他相关药物应用<sup>[17-18]</sup>。

环磷酰胺是免疫抑制剂首选药物, 具有细胞周期非特异性抑制作用, 可通过抑制细胞增殖, 阻断机体过度免疫过程, 抑制免疫特异性炎症损伤<sup>[19-20]</sup>。钟广芝等<sup>[21]</sup>研究指出, 环磷酰胺可改善 NS 病人肾功能。阿迪力江·喀日等<sup>[22-23]</sup>研究发现, 环磷酰胺可提高 NS 患儿 ALB 水平, 强化糖皮质激素效果。本研究结果显示, 观察组疾病控制率、治疗后 CCR、ALB 高于对照组, 治疗后 6 个月、1 年复发率、Scr、UAER、BUN、TG、TC、D-D、FIB 低于对照组, 提示贝前列素钠与环磷酰胺联合治疗 NS, 能改善病人肾功能与凝血功能, 优化血脂代谢, 提高疾病控制率, 减少疾病的复发。贝前列素钠半衰期较短特点决定了其起效较快, 与常规综合方案及环磷酰胺联合, 能弥补起效较慢不足, 且具有协同作用, 能有效减轻肾脏免疫炎症损伤, 阻止病情进展, 改善病人预后。

既往研究<sup>[24-25]</sup>证实, NS 糖皮质激素治疗疗效欠佳原因与多药耐药基因 1 (MDR1) 息息相关, 这种耐药性变化亦可导致病人对免疫抑制剂敏感性降低。P-gp170 是 MDR1 代谢产物, 可通过转运相关物质至细胞外保护细胞免受外来物质损伤。研

究<sup>[26-27]</sup>指出,机体正常组织中广泛存在 P-gp170,并参与药物吸收、转运等代谢过程。当 P-gp170 水平过高时,能以结合与耗能方式泵出药物至细胞外,降低细胞内药物浓度,从而发生耐药现象。本研究结果显示,2 组治疗后 P-gp170 水平均较治疗前升高,这与长期应用药物机体产生生理性反应有关,但观察组升高幅度明显小于对照组,提示贝前列素钠与环磷酰胺联合治疗 NS,可改善机体多药耐药现象。以往资料对前列素钠、环磷酰胺应用效果进行了大量研究,本研究在此基础上对其部分作用机制进行探析,发现延缓 P-gp170 水平升高可能是两者合用疗效较佳原因之一。

此外,药物安全性是影响其推广应用重要指标。环磷酰胺作为一种细胞毒性药物,存在发生严重不良反应的风险。一项 Meta 分析显示,环磷酰胺可诱发脱发、肺部感染、出血性膀胱炎等不良反应<sup>[28]</sup>。而 STRODA 等<sup>[29]</sup>通过口服、静脉注射方式给予 6 只健康成年猫等量环磷酰胺,发现耐受度均良好。张颖<sup>[30]</sup>报道显示,环磷酰胺应用于难治性 NS 治疗中,不良反应发生率较低,病人可耐受。既往学者为减少不良反应的发生,对环磷酰胺应用剂量及给药方法进行大量尝试,如袁锦等<sup>[31]</sup>采用 50 毫克/次、2 次/天口服给药,林丽娟等<sup>[32]</sup>采用 0.5 ~ 1.0 g/m<sup>2</sup> 静脉滴注给药,3 个月/次等,但均为达预期效果,不良反应发生率可达 26.7%。本研究中环磷酰胺 8 ~ 12 mg/kg,1 次/月,静滴给药,结果显示观察组不良反应发生率 4.17% 与对照组 8.33% 相比,无明显差异,提示该给药方法可减少不良反应,安全可靠,这可能与间歇给药作用于免疫细胞不同发育阶段有关,但详细作用机制及其是否为最大程度减少不良反应的方法有待扩大样本量深入探析。

综上所述,贝前列素钠与环磷酰胺联合治疗 NS,能改善病人机体多药耐药现象,优化血脂代谢,改善肾功能与凝血功能,提高疾病控制率,减少疾病的复发,安全可靠。

#### [ 参 考 文 献 ]

[1] PASINI A, BENETTI E, CONTI G, *et al.* The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I -Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse[J]. *Ital J Pediatr*, 2017, 43(1):41.

[2] 李永珍,何庆南.原发性肾病综合征免疫发病机制研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2016, 43(1):51.

[3] 周福德.原发性肾病综合征的免疫抑制治疗进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13(1):5.

[4] RAY EC, RONDON-BERRIOS H, BOYD CR, *et al.* Sodium retention and volume expansion in nephrotic syndrome;

implications for hypertension [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2015, 22(3):179.

[5] MOUSTAFA BH, TOLBA OA. Immunosuppressive therapy in children with steroid-resistant, frequently-relapsing, and steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a single center experience[J]. *Electron Physician*, 2016, 8(2):2039.

[6] 张海龙.氯沙坦钾联合贝前列素钠对老年早期糖尿病肾病病人肾功能、尿微量蛋白及血糖的影响[J]. *实用老年医学*, 2018, 32(6):548.

[7] WALSH M, FAURSCHOU M, BERDEN A, *et al.* Long-term follow-up of cyclophosphamide compared with azathioprine for initial maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(9):1571.

[8] 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.

[9] 孙燕,高妍婷,王晓明.环磷酰胺口服及冲击治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J]. *临床肾脏病杂志*, 2015, 15(10):626.

[10] 鱼建平.缬沙坦联合贝前列素钠对高血压合并早期肾损伤病人肾功能、凝血功能以及内皮损伤的影响[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(24):2989.

[11] 陈岚,杨婉花.螺内酯与贝前列素钠联合治疗糖尿病肾病的疗效分析[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(19):2824.

[12] TAKENAKA M, IIO A, SATO R, *et al.* A double-blind, placebo-controlled, multicenter, prospective, randomized study of beraprost sodium treatment for cats with chronic kidney disease[J]. *J Vet Intern Med*, 2017, 32(1):236.

[13] SATO N, KANEKO M, TAMURA M, *et al.* The prostacyclin analog beraprost sodium ameliorates characteristics of metabolic syndrome in obese Zucker (fatty) rats[J]. *Diabetes*, 2010, 59(4):1092.

[14] 贾栋.贝前列素钠对脑缺血再灌注损伤大鼠血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平及 MPO 活性影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(20):1874.

[15] 王旭翔.贝前列素钠改善老年性肾功能不全 17 例[J]. *中日友好医院学报*, 2015, 29(3):180.

[16] 张泽宇,张磊,李可爽.贝前列素钠联合前列地尔治疗老年慢性肾衰竭的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(7):1324.

[17] XIE G, XU J, YE C, *et al.* Immunosuppressive treatment for nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis based on Chinese adults[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e44330.

[18] 谭振骥,邹建华,韩锦祎,等.贝前列素钠联合缬沙坦治疗高血压早期肾损伤病人疗效及其对肾功能、凝血功能的影响[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(5):472.

[19] FILA M, BRIDEAU G, MORLA L, *et al.* Inhibition of K<sup>+</sup> secretion in the distal nephron in nephrotic syndrome: possible role of albuminuria[J]. *J Physiol*, 2011, 589(Pt 14):3611.

[20] 杨小兰,蔡新明,邓兆燕,等.多靶点治疗难治性成人肾病综合征疗效观察[J]. *海南医学*, 2016, 27(6):909.

[21] 钟广芝,胡鹏飞.百令胶囊联合环磷酰胺和醋酸泼尼松治疗肾病综合征的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(7):1028.

波,于筛查过程中对受试者不产生损伤,且此类方法具操作简便和结果可靠等优势,病人通过率较高<sup>[14-15]</sup>。TEOAE为耳蜗受外界短暂性脉冲声的刺激之后,通过潜伏期于外耳道对声频能量进行释放的一种听力检查方式,其具操作简便、耗时少和检出概率较高等特点,但由于高危病人受多种因素影响,使耳膜毛细胞较易受损,发生听觉中枢与听神经蜗后病变,需联合AABR,以发挥各自协同作用<sup>[16-18]</sup>。本研究因受时间、样本量等因素制约,未对新生儿其他指标加以分析,待临床进一步地补充、验证。

综上,对于高危新生儿的听力筛查中应用TEOAE和AABR联合的价值较高,能够使漏诊率与假阳性率降低,为尽早发现和及时治疗提供重要依据,从而保障新生儿听力健康,值得临床推广应用。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 肖志勇,陈文倩,苏雅妃,等. 3592例新生儿听力筛查回顾性分析[J]. 中华耳科学杂志,2018,16(2):253.
- [2] 刘畅,张彦,杨杰,等. 新生儿听力筛查联合聋病易感基因检测的临床应用价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(9):884.
- [3] LILJAS AEM, CARVALHO LA, PAPACHRISTOU E, et al. Self-reported hearing impairment and incident frailty in English community-dwelling older adults: A 4-year follow-up study[J]. J Am Geriatr Soc, 2016, 65(5):958.
- [4] 杨新芳,靳胜燕,邹萍,等. 听力损害新生儿巨细胞感染的调查[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(13):3104.
- [5] 巫静帆,李小霞,谭淑娟,等. 东莞户籍33810例新生儿听力筛查联合耳聋基因检测与分析[J]. 中华耳科学杂志,2018,16(2):176.
- [6] 贾峰峰,唐艳隆,余咏梅,等. 老年单纯性耳聋患者听力损害影响因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(10):

1023.

- [7] 彭韬,高水超,周媛,等. 骨髓间充质干细胞治疗感音神经性耳聋相关实验技术体系建设概要[J]. 中华耳科学杂志,2017,15(3):350.
- [8] 原峰,张华,梁巍,等. 听障婴幼儿听觉干预后短期听觉语言能力评估[J]. 中华耳科学杂志,2015,13(4):598.
- [9] 宋昱,柯嘉,张绍兴,等. 儿童听力障碍的干预2015年第三季度学术会议纪要[J]. 中华耳科学杂志,2015,13(3):560.
- [10] KAWASHIRO N, TSUCHIHASHI N, KOGA K, et al. MHIRON, TSUCHIHASHI N, KOGA K. Idiopathic deafness or hearing loss of unknown etiology following discharge from the NICU[J]. Acta Oto-Laryngol, 1994, 114(Suppl 514):81.
- [11] 商莹莹,刁文雯,倪道凤,等. 新生儿监护病房儿童听力筛查及诊断结果分析[J]. 中华耳科学杂志,2012,12(2):149.
- [12] 黎青莲,蒙翠原,许海强. 自动听性脑干反应在新生儿听力筛查中的应用[J]. 实用医学杂志,2007,23(17):2730.
- [13] 史冬梅,益欢欢,史霞,等. 自动听性脑干反应及耳声发射联合使用在新生儿听力筛查中临床意义[J]. 中华耳科学杂志,2018,16(2):199.
- [14] 王晓丽,吴丹,李丹慧,等. 3371例重症监护病房新生儿听力筛查结果分析[J]. 中华耳科学杂志,2017,15(6):692.
- [15] 王靖明,李洁,陈丕亮,等. 高危新生儿瞬态诱发耳声发射联合自动听性脑干听力筛查分析[J]. 西北国防医学杂志,2018,39(1):43.
- [16] 范雪霞. TEOAE和DPOAE在正常分娩新生儿中的听力初筛结果对比分析[J]. 中国现代药物应用,2018,12(7):21.
- [17] 刘欣,韩睿,叶红. 儿童听力筛查的质量与控制:北京市儿童听力诊断中心2016年度第二季度学术研讨会纪要[J]. 中华耳科学杂志,2016,14(4):558.
- [18] 郝文洋,商莹莹,倪道凤,等. 正常出生新生儿瞬态诱发耳声发射与畸变产物耳声发射听力筛查结果比较[J]. 听力学及言语疾病杂志,2017,25(3):234.

( 本文编辑 赵素容)

#### ( 上接第359页)

- [22] 阿迪力江·喀日,扎依旦·艾力,沙坎·阿克纳依,等. 环磷酸酰胺联合强的松治疗儿童肾病综合征型紫癜性肾炎的疗效观察[J]. 新疆医科大学学报,2016,39(11):1416.
- [23] 李冀. 神经钙调蛋白抑制剂、环磷酸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.
- [24] REN S, WANG Y, XIAN L, et al. Comparative effectiveness and tolerance of immunosuppressive treatments for idiopathic membranous nephropathy: A network meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(9):e0184398.
- [25] 于庆飞,武爽,陈兵,等. 血清补体C1q在成人肾病综合征中的表达及意义[J]. 药物生物技术,2015,22(6):496.
- [26] 施林燕,封其华. 激素耐药型肾病综合征患儿加用环磷酸酰胺治疗后P-糖蛋白170的变化及其临床意义[J]. 国际儿科学杂志,2016,43(11):893.
- [27] MCKEAN JS, MURRAY F, GIBSON G, et al. The cAMP-producing agonist beraprost inhibits human vascular smooth

muscle cell migration via exchange protein directly activated by cAMP[J]. Cardiovasc Res, 2015, 107(4):546.

- [28] 冯炜,唐榕蔚,廖蕴华. 激素联合吗替麦考酚酯与环磷酸酰胺对成人难治性肾病综合征疗效的Meta分析[J]. 天津医药, 2015, 43(5):559.
- [29] STRODA KA, MURPHY JD, HANSEN RJ, et al. Pharmacokinetics of cyclophosphamide and 4-hydroxycyclophosphamide in cats after oral, intravenous, and intraperitoneal administration of cyclophosphamide[J]. Am J Vet Res, 2017, 78(7):862.
- [30] 张颖. 吗替麦考酚酯与环磷酸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.
- [31] 袁锦,朱再志,许志忠,等. 环磷酸酰胺联合激素治疗成人复发性微小病变肾病综合征疗效观察[J]. 四川医学, 2015, 36(8):1138.
- [32] 林丽娟,陈兴强,吴琳虹,等. 环孢素A与环磷酸酰胺联合激素治疗难治性肾病综合征的疗效比较[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(3):320.

( 本文编辑 刘畅)