

环孢素 A 联合甲泼尼龙与恩替卡韦治疗合并乙型肝炎病毒感染的原发性肾病综合征疗效及安全性*

史雪霞

(青海大学附属医院, 青海 西宁 810001)

摘要:目的 探讨环孢素 A 联合甲泼尼龙与恩替卡韦治疗合并乙型肝炎病毒(HBV)感染的原发性肾病综合征的疗效及安全性。方法 选取医院 2015 年 4 月至 2017 年 7 月收治的原发性肾病综合征合并 HBV 感染患者 42 例,按治疗方式的不同分为治疗组与对照组,各 21 例。两组患者均给予抗凝、控制血压、纠正电解质酸碱平衡、营养支持常规治疗和对症治疗,对照组患者给予恩替卡韦联合甲泼尼龙冲击治疗,治疗组患者在对照组患者基础上加用环孢素 A 治疗。结果 治疗组临床总有效率为 90.48%,明显高于对照组的 71.43% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者的血清肌酐(SCr)、24 h 尿蛋白定量、血尿素氮(BUN)及丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平明显低于治疗前,血浆白蛋白(ALB)水平明显高于治疗前,且治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$);治疗组不良反应发生率为 14.29%,低于对照组的 33.33% ($P < 0.05$)。结论 环孢素 A 联合甲泼尼龙与恩替卡韦治疗原发性肾病综合征合并 HBV 感染疗效理想,可有效降低患者 24 h 尿蛋白定量,改善患者临床症状,同时可有效抑制 HBV-DNA 复制,降低肝功能损伤,且不增加治疗后的不良反应,对改善患者预后和生存质量有积极意义。

关键词:原发性肾病综合征;乙型肝炎病毒感染;环孢素 A;甲泼尼龙;临床疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R692

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)23-0062-04

Clinical Efficacy and Safety of Cyclosporine A Combined with Methylprednisolone and Entecavir in the Treatment of Primary Nephrotic Syndrome Complicated with Hepatitis B Virus Infection

Shi Xuexia

(Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai, China 810001)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of cyclosporine A combined with methylprednisolone and entecavir in the treatment of primary nephrotic syndrome complicated with hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods** Totally 42 patients with primary nephrotic syndrome complicated with HBV infection admitted to our hospital from April 2015 to July 2017 were selected and divided into the treatment group and the control group, 21 cases in each group. The two groups were given anticoagulation, blood pressure control, electrolyte acid-base balance correction, nutritional support routine treatment and symptomatic treatment. The control group was treated with entecavir combined with methylprednisolone, on this basis, the treatment group was treated with cyclosporine A. **Results** The total effective rate of the treatment group was 90.48%, which was significantly higher than 71.43% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum creatinine (SCr), 24 h urine protein quantitation, blood urea nitrogen (BUN), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the two groups were significantly lower than those before treatment, while the levels of plasma albumin (ALB) in the two groups were significantly higher than those before treatment, and those in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the treatment group was 14.29%, which was lower than 33.33% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Cyclosporine A combined with methylprednisolone and entecavir is effective in the treatment of primary nephrotic syndrome complicated with HBV infection, it can effectively reduce 24 h urine protein quantitation, improve the clinical symptoms of patients. At the same time, it can effectively inhibit HBV-DNA replication, reduce liver function damage without increasing the adverse reactions after treatment, which has positive significance for improving prognosis and quality of life of patients.

Key words: primary nephrotic syndrome; hepatitis B infection; cyclosporin A; methylprednisolone; clinical effect; safety

原发性肾病综合征是临床常见的慢性肾脏疾病,其病因、发病机制目前尚未完全明了,大部分研究认为,其作为一种由多种致病因素引起的肾小球基膜通透性增高,导致大量血浆蛋白尿出现的临床综合征,致病因素主要

有免疫、环境、遗传等^[1-2],乙型肝炎病毒(HBV)感染人体后可通过多种机制导致肝外多个脏器损伤,肾脏是常见的靶器官,故在原发性肾病综合征患者中,合并 HBV 感染者占很大比例^[3]。本研究中采用环孢素 A 联合甲泼

*基金项目:2015 年度青海省科技项目[2015-SF-042]。

第一作者:史雪霞,女,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)515798280@qq.com。

尼龙与恩替卡韦治疗原发性肾病综合征合并 HBV 感染,疗效良好。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合 1995 年世界卫生组织(WHO)对原发性肾小球疾病的分类标准^[4],并经肾活组织检查证实;本研究经我院医学伦理委员会审核通过,患者及其家属知情同意,并签署知情同意书;所选患者血清乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)均为(+),乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)定量 $\geq 10^4$ copies/mL;丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸

基转移酶(AST) < 80 U/mL。

排除标准:神志/精神障碍;合并心、肺等器官功能严重异常或造血系统、免疫系统严重疾病;近 6 个月内有使用糖皮质激素及其他免疫抑制剂;过敏性紫癜肾炎、乙肝病毒相关性肾炎、狼疮肾炎等继发性肾病;合并甲型、丙型、丁型肝炎病毒感染;不配合本研究。

病例选择与分组:选取我院 2015 年 4 月至 2017 年 7 月收治的合并 HBV 感染原发性肾病综合征患者 42 例。按治疗方式的不同分为治疗组和对照组,各 21 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n=21$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		病程(个月)		病理类型(例)			
		范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$	微小病变性肾	系膜增生性肾炎	膜性肾病	IgA 肾病
治疗组	13/8	22~67	47.68 $\pm$ 5.48	6.4~31.2	12.1 $\pm$ 1.7	5	6	4	6
对照组	14/7	23~68	46.81 $\pm$ 5.65	6.2~29.6	12.3 $\pm$ 1.5	4	5	5	7
χ^2/t 值	0.236		1.443		1.182			0.043	
P 值	0.850		0.646		0.726			0.943	

1.2 方法

两组患者均给予抗凝、控制血压、纠正电解质酸碱平衡、营养支持常规治疗和对症治疗。对照组患者在此基础上给予甲泼尼龙片(天津天药药业股份有限公司,国药准字 H20020224,规格为每片 4 mg)与恩替卡韦分散片(安徽贝克生物制药有限公司,国药准字 H20140037,规格为每片 0.5 mg)口服治疗。甲泼尼龙片初始剂量为每日 1 mg/kg,顿服,持续治疗 2 个月后逐渐减量,每 4 周减量每日 0.2 mg/kg,当剂量达到 20 mg/d 维持治疗 2 个月,再继续每 4 周减量每日 0.2 mg/kg,当剂量达到 20 mg/d 时,连续服用 4 个月后逐渐停药;恩替卡韦 0.5 mg,口服,每天 1 次,连续服用 2 周。观察组患者在对照组治疗基础上加用环孢素胶囊(山东新时代药业有限公司,国药准字 H20067992,规格为每粒 25 mg),初始剂量为 5 mg/kg,口服,早晚各 1 次,用药期间根据血药浓度调整剂量,将血药浓度谷值维持为 100~200 g/L,至少维持治疗 6 个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:两组患者均于治疗前与治疗 6 个月后再禁食禁饮 12 h 后,于次日凌晨在我院检验科抽取静脉血 5 mL,置抗凝管中,在 4℃ 条件静置 60 min 后,以 3 000 r/min 的速率离心 10 min,取上清液分装于 Eppendorf 管中并标记,置 -80℃ 冰箱冷冻保存,待测。采用 ARCHITECTc-8000 全自动生化分析仪(Abbott 公司)检测两组患者的血清肌酐(SCr)、24 h 尿蛋白定量、血尿素氮(BUN)及 ALT、AST、血浆白蛋白(ALB)水平。

临床疗效^[5]:痊愈为患者临床症状、体征完全改善,24 h 尿蛋白定量 ≤ 200 mg,肝肾功能完全恢复正常;显效为患者临床症状、体征明显改善,24 h 尿蛋白定量减少 50% 以上,SCr 降低至正常或较治疗前降低 20% 以上;有效为患者临床症状、体征有一定改善,24 h 尿蛋白定量减少大于 30%,血清 SCr 不变或较治疗前降低小于 20%;无效为患者临床症状、体征无改善,甚至出现加重情况。以前三者合计为总有效。观察两组患者治疗后不良反应发生情况,并计算发生率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。正态定量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;定性数据以率和构成比(%)等相对数表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。

3 讨论

原发性肾病综合征是泌尿系统常见的具有免疫性病理特点的慢性肾脏疾病,其发生率高,病程进展快,且预后较差,严重威胁患者生命安全^[6]。由于原发性肾病综合征病因不清,病理表现存在多样化和预后的异质性,缺乏统一的治疗标准^[7]。原发性肾病综合征患者蛋白尿的持续存在和加重与肾功能不断受损加重有着密切关系,当 HBV 感染人体后可通过多种机制导致肝外多个脏器损伤,肾脏是其中常见的靶器官,故原发性肾病综合征合并 HBV 感染的临床治疗会更棘手^[8]。随着

表2 两组患者临床观察指标比较($\bar{X} \pm s, n=36$)

组别	时间	SCr($\mu\text{mol/L}$)	24 h 尿蛋白定量(g)	BUN(mmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(U/L)
治疗组	治疗前	95.76 $\pm$ 8.83	4.38 $\pm$ 1.78	7.57 $\pm$ 1.34	73.48 $\pm$ 17.49	62.48 $\pm$ 14.75	26.47 $\pm$ 7.32
	治疗后	77.24 $\pm$ 6.14 [△]	1.41 $\pm$ 1.06 [△]	3.73 $\pm$ 0.88 [△]	33.53 $\pm$ 9.97 [△]	33.07 $\pm$ 10.97 [△]	46.77 $\pm$ 11.28 [△]
对照组	治疗前	95.72 $\pm$ 8.86	4.41 $\pm$ 1.74	7.61 $\pm$ 1.30	73.51 $\pm$ 17.46	62.53 $\pm$ 14.71	26.50 $\pm$ 7.29
	治疗后	86.67 $\pm$ 6.58 [△]	2.83 $\pm$ 1.56 [△]	5.16 $\pm$ 1.07 [△]	54.54 $\pm$ 13.07 [△]	45.18 $\pm$ 12.08 [△]	34.17 $\pm$ 9.88 [△]

注:与本组治疗前相比,[△] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$ 。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=21$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	6(28.57)	8(38.10)	5(23.81)	2(9.52)	19(90.48)*
对照组	2(9.52)	9(42.86)	4(19.05)	6(28.57)	15(71.43)

注:与对照组相比, $\chi^2 = 14.748$, * $P < 0.01$ 。

表4 两组患者不良反应比较[例(%), $n=21$]

组别	肝功能异常	血压升高	胃肠道反应	齿龈增生	合计
治疗组	1(4.76)	1(4.76)	0(0)	1(4.76)	3(14.29)*
对照组	3(14.28)	2(9.52)	2(9.52)	0(0)	7(33.33)

注:与对照组相比, $\chi^2 = 19.416$, * $P < 0.01$ 。

对原发性肾病综合征免疫学发病机制研究的深入,糖皮质激素因其强大的抗炎和免疫抑制作用广泛应用于肾脏学领域^[9]。但当患者合并 HBV 感染后,单一采用糖皮质激素治疗不仅收不到预期疗效,还会增加 HBV-DNA 复制的风险,加重感染程度,导致肝脏损害加重^[10]。

国外多中心前瞻性随机对照研究发现,采用免疫抑制剂联合糖皮质激素及核苷类抗病毒药物治疗原发性肾病综合征合并 HBV 感染患者有显著疗效,且不良反应少^[11]。恩替卡韦是目前较有效的抗乙肝病毒药物,属环戊基鸟嘌呤核苷类,有较低的耐药率,在治疗乙肝病毒感染时,效果较好,可选择性抑制对 HBV-DNA 的复制,疗效优于拉米夫定,HBV-DNA 转阴率优于阿德福韦酯^[12]。但单一使用恩替卡韦治疗原发性肾病综合征合并 HBV 感染时,效果并不理想^[13]。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)有降低尿蛋白的作用,糖皮质激素的疗效也已得到了肯定,但免疫抑制剂的应用在原发性肾病综合征的治疗上尚具争议。环磷酰胺、环孢素 A、硫唑嘌呤、他克莫司、吗替麦考酚酯等均是临床常用的免疫抑制剂,其中他克莫司、吗替麦考酚酯因药物价格昂贵,临床应用严重受限,而环磷酰胺、硫唑嘌呤作为新型的免疫抑制剂,其不良反应发生率高且疗效并不理想^[14]。环孢素 A 是一种从土壤霉菌中分离出来的高选择性免疫抑制剂,其作用机制主要是通过选择辅助性抑制 T 淋巴细胞的增殖,从而抑制淋巴因子白细胞介素 1(IL-1)的形成与排除,同时对白细胞介素 2(IL-2)受体自身的表达进行抑制,进而提升高肾小球基底膜的孔径选择性和电荷选择性,将分流滤过进行减少,促进足突重建,使肾病综合征尿

蛋白的形成得到有效减少^[15]。醋酸泼尼松为中效糖皮质激素类药物,具有抗炎及多环节抑制免疫反应作用^[16]。由本研究结果显示,联合治疗疗效理想,可有效降低患者 24 h 尿蛋白定量,改善临床症状,同时可有效抑制 HBV-DNA 的复制,改善肝功能,对于提高患者预后生存质量有积极意义,且治疗安全性较高。

综上所述,环孢素 A 联合甲泼尼龙与恩替卡韦治疗原发性肾病综合征合并 HBV 感染,疗效较好,安全性较高,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 裴文燕. 甲泼尼龙联合恩替卡韦治疗原发性肾病综合征合并乙型肝炎病毒感染的疗效观察[J]. 中国药房, 2016, 27(6): 768-770.
- [2] 张爱平, 王艳侠, 丁尧海, 等. 粘附分子 P 选择素在肾病综合征患者不同病理类型肾组织中的表达研究[J]. 解放军医学杂志, 2002, 27(4): 369-370.
- [3] 谭尧月, 刘俊, 李泽, 等. 短期应用阿托伐他汀联合依折麦布对原发性肾病综合征合并高脂血症患者降脂疗效及相关指标的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(6): 773-776.
- [4] 张晚艳, 李蕾芳, 张国香, 等. 伏立康唑在原发性肾病综合征患者肺部真菌感染治疗中的应用效果分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(17): 3939-3941.
- [5] 郑志方, 陈国利, 敬小青, 等. 降钙素原、C-反应蛋白和白细胞计数联合检测在儿童原发性肾病综合征合并细菌感染中的分析价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18): 4445-4447.
- [6] Wong RJ, Sharma W, Torres S, et al. Nearly 30% of Adults with Chronic Hepatitis B Virus Infection have Cirrhosis at Initial Presentation: A Community-Based Safety-Net Hospital Experience[J]. Gastroenterology, 2017, 152(5): 162-163.
- [7] 许苑, 刘同换, 何志仁, 等. 原发性肾病综合征合并肺部感染的病原菌分布及中医证候分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(7): 1209-1213.
- [8] 薛伟红, 王友春, 韩宏锋, 等. 乙型肝炎病毒感染与原发性肝癌的关联性危险因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(9): 1489-1493.
- [9] 陈文军, 檀金川, 邢晓静, 等. 乙型肝炎病毒相关性肾炎中医研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(1): 93-94.
- [10] 李鞠, 唐凤英. 原发性肾病综合征患者血清异常代谢通路的代谢组学分析[J]. 山东医药, 2016, 56(30): 1-4.
- [11] 邓时素, 欧三桃. 甲泼尼龙联合他克莫司治疗老年原发性肾病综合征的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(32):

4528 - 4531.

- [12] Lee SB, Kim KM, An J, et al. Clinical characteristics and potential aetiologies of non-B non-C hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus endemic areas[J]. Liver International, 2016, 36(9): 1351 - 1361.
- [13] 刘 栋, 宋宏庆. 血清脂蛋白(a)和超敏C反应蛋白对儿童原发性肾病综合征诊断的意义探讨[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(1): 90 - 91.

- [14] 张福港, 卞书森. 黄芪注射液配合西药治疗原发性肾病综合征临床研究[J]. 陕西中医, 2016, 37(8): 1027 - 1028.
- [15] 胡琳弘, 汪成琼, 肖 政, 等. 雷公藤多苷联合泼尼松治疗成人原发性肾病综合征的有效性及安全性评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(1): 50 - 53.
- [16] 王世伟, 席啸虎, 程景民, 等. 甲泼尼龙临床应用及常见不良反应分析[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(8): 1090 - 1091.

(收稿日期: 2018 - 06 - 02)

· 个案 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.23.021

复方骨肽引起严重不良反应 1 例

陈红燕, 王永才[△], 邱 洪

(中国人民解放军第44医院药剂科, 贵州 贵阳 550009)

中图分类号: R969.3; R982

文献标识码: D

文章编号: 1006-4931(2018)23-0065-01

1 临床资料

患者, 男, 62岁, 因左股骨骨折内固定术后1年余, 于2016年10月13日入院, 既往体健, 无其他基础性疾病, 无药物、食物过敏史。入院体格检查示, 体温 36.6℃, 脉搏 78次/分, 呼吸 20次/分, 血压 130/70 mmHg; 院外X线摄片示, 左股骨内固定术后改变, 股骨中上段内侧见大量骨痂生长, 外侧骨痂生长欠佳, 并见模糊的骨折线。完善各项检查, 排除手术禁忌证, 于10月19日行左股骨内固定取出术, 为促进骨痂和新生血管的形成, 术后当天第一组输液给予注射用复方骨肽(商品名谷正, 南京新百药业有限公司, 国药准字 H20051952, 批号为 151203, 规格为每支 300 g 多肽物质) 120 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 1次/日, 静脉滴注。约 10 min 时患者出现面色苍白、心慌、寒战、胸闷、呼吸急促和四肢冰凉及呕吐, 呕吐为非喷射性呕吐, 呕吐物为胃内容物, 心率 148次/分, 血压 100/80 mmHg, 体温 36.2℃, 呼吸 24次/分, 神志清醒, 双瞳圆形等大, 疑为静脉滴注复方骨肽引起的不良反应。立即停药, 予心电监护、吸氧、监测生命体征, 开双通道, 并予“5% 葡萄糖注射液 20 mL + 地塞米松磷酸钠注射液 5 mg”“盐酸肾上腺素注射液 1 mL”静脉滴注。约 5 min 后患者面色潮红, 寒战缓解, 胸闷和气促明显减轻, 心率 98次/分, 血压 102/66 mmHg, 双侧瞳孔等大, 约 4 mm, 对光反射存在。

2 讨论

复方骨肽为复方制剂, 其组分为健康猪四肢骨与全

蝎经提取制成的复方骨肽溶液加适量赋形剂甘露醇制成的无菌冻干品, 主要成分为有机钙、磷及无机钙、微量元素等, 用于治疗风湿、类风湿关节炎、骨质疏松、颈椎病等疾病的症状改善, 同时用于骨折及骨科手术后骨愈合, 可促进骨愈合和骨新生。该患者在术后当天第一组静脉滴注复方骨肽约 10 min 发生不良反应, 停用该药并进行相应处理后, 症状明显缓解, 很可能为该药品引起的不良反应。复方骨肽药品说明书中记载的不良反应较少, 偶有发热、皮疹, 但未提示其他。国内文献关于复方骨肽发生不良反应的报道也较少^[1-4]。其具体发生机制不详, 可能与复方骨肽的肽类有较强的抗原性相关^[4]。因此, 医护人员应密切观察患者用药过程中的病情变化, 及早发现不良反应, 及时处理。该患者在当天使用复方骨肽约 10 min 发生不良反应, 其抢救过程可为临床救治提供参考, 提醒临床谨慎用药。

参考文献:

- [1] 韦明新. 静滴注射用复方骨肽致过敏性休克 1 例[J]. 当代护士(专科版), 2010, 2(4): 128 - 129.
- [2] 李春梅, 李素梅. 复方骨肽注射液致 2 例严重不良反应分析[J]. 中国社区医师, 2013, 15(4): 302 - 303.
- [3] 邵 欢. 复方骨肽注射液静脉滴注致过敏性休克 1 例[J]. 中国药业, 2014, 23(14): 104 - 105.
- [4] 姜岩岩. 复方骨肽注射液致过敏 1 例[J]. 医学信息, 2010, 9(1): 2433 - 2434.

(收稿日期: 2018 - 05 - 12)

第一作者: 陈红燕, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为临床药学及医院药学, (电子信箱)chywyq715300@126.com。

[△]通信作者: 王永才, 男, 大学本科, 研究方向为临床药学, (电子信箱)643519934@qq.com。