

# 糖皮质激素加重对激素不敏感儿童肾病蛋白尿<sup>①</sup>

莫 樱 陈述枚

(中山医科大学附属第一医院儿科; 广州, 510080)

**摘要 目的:**有报道糖皮质激素(GCs)亦可加重肾脏病蛋白尿。本课题旨在探讨 GCs 是否加重激素不敏感肾病综合征(NS)蛋白尿及其机制,以指导临床合理使用 GCs。**方法:**19例对激素不敏感的 NS 患儿予泼尼松每日 1.5~2 mg/kg 隔日早上 08:00 顿服。同时检测激素日和无激素日的尿蛋白及其成分、白蛋白和免疫球蛋白 G 及肌酐的清除率、肾有效血浆流量(ERPF)、尿前列腺素等并进行比较。**结果:**与无激素日比较,激素日尿蛋白明显增加( $2.4 \text{ g} \pm 0.5 \text{ g}$  vs  $1.5 \text{ g} \pm 0.4 \text{ g}/24 \text{ h}$ ,  $P < 0.01$ ),其中以尿白蛋白、IgG 增加为主,尿  $\beta_2$ -微球蛋白无明显变化。激素日的内生肌酐清除率、白蛋白清除率及 IgG 清除率亦明显增高,3例 ERPF 在激素日均高于无激素日,而尿血栓素 B<sub>2</sub> 和 6-酮-前列腺 F<sub>1a</sub>、血清总蛋白、白蛋白和 IgG 均无明显改变。**结论:**GCs 可能通过增加肾小球滤过膜的通透性及改变肾小球血流动力学,而加重激素不敏感的 NS 患儿的蛋白尿;其加重蛋白尿机制并非通过肾前列腺素系统;对 GCs 疗效不可靠的 NS 患者,不宜长期、大剂量使用 GCs。

**关键词** 糖皮质激素类/副作用; 肾变病综合征/药物治疗法; 蛋白尿/药物治疗法; 儿童

**中图分类号** R 73

## Glucocorticoids-Enhanced Proteinuria in Children with GCs Resistant Nephrotic Syndrome

Mo Ying Chen Shumei

(Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

**Abstract Objective:** It has been reported that Glucocorticoids(GCs) can increase urinary protein excretion. The purpose of this subject was to investigate whether GCs rise proteinuria and underlying the mechanism in children with nephrotic syndrome(NS). **Method:** 19 nephrotic children who were resistant to prednisone therapy were treated with alternate-day administration of  $1.5 \sim 2 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}^{-1}$  of prednisone. Urinary protein, endogenous creatinine clearance rate (Ccr), effective renal plasma flow(ERPF), urinary prostaglandins were examined on prednisone day and nonprednisone day. **Results:** The urinary protein excretion on prednisone day was significantly higher than nonprednisone day ( $2.4 \text{ g} \pm 0.5 \text{ g}$  vs  $1.5 \text{ g} \pm 0.4 \text{ g}/24 \text{ h}$ ,  $P < 0.01$ ). Further urinalysis demonstrated the proteinuria mainly contains albumin and IgG, but not  $\beta_2$ -MG. Similarly, clearance rate of cr, albumine and IgG increased remarkably on prednisone day. The data also demonstrated that ERPE was higher on prednisone day with three patients. However, no significant changes in urinary TXB<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1a</sub>, serum total protein, albumin and IgG were found on prednisone day and nonprednisone day. **Conclusions:** Taking together these findings suggested that GCs may enhance proteinuria in patients with GCs-resistant NS by increasing glomerular permeability and changing glomerular hemodynamics which might not contribute to renal prostaglandins system. Long-term with large doses of GCs treatment for the patient who is GCs resistant NS is not recommended.

**Subject headings** glucocorticoids/adverse effects; nephrotic syndrome/drug therapy; proteinuria/drug therapy; children

糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)常规用于肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的治疗。其对诱导原发性NS微小病变型缓解效果较好,能迅速降低或消除尿蛋白。但GCs对其它病理类型NS疗效不满意,甚至有报道有些肾脏病病人在GCs治疗时尿蛋白反而增加<sup>[1]</sup>。国内对此报道极少。本课题旨在探讨GCs是否加重对激素不敏感NS患儿蛋白尿及其机制,以指导临床合理使用GCs。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

病例均经泼尼松 $1.5\sim 2\text{ mg/kg}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗8周,证实为GCs不敏感NS,共19例,其中男13例,女6例,年龄 $2\sim 14$ 岁,平均7.6岁。17例为原发性NS,2例为乙型肝炎病毒相关肾炎。肾组织活检10例,病理结果为系膜增生性肾炎5例,膜增生性肾炎1例,膜性肾病2例,局灶性节段性肾小球硬化1例,微小病变肾病1例。

### 1.2 方法

给患儿予泼尼松每日 $1.5\sim 2\text{ mg/kg}$ 隔日早上08:00时顿服,停用影响肾血流的药物,不用血浆或蛋白制剂,1~2周后开始试验。激素日和无激素日的蛋白质摄入量及临床用药基本相同。患儿上

午08:00服药及留24h尿量,次日上午08:00取血及收集尿液,作为激素日指标。第3日上午08:00取血及收集尿液,作为无激素日标本。分别测定激素日和无激素日的各项指标。24h尿蛋白定量用双缩脲比色法测定,尿白蛋白(A<sub>1b</sub>)和IgG用酶免法测定,尿 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、血栓素B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)和6-酮-前列腺素F<sub>1a</sub>(6-keto-PGF<sub>1a</sub>)用放免法测定,24h尿肌酐、血清总蛋白、白蛋白、IgG、肌酐及电解质用自动分析仪测定。有3例采用<sup>99</sup>锝-双半胱氨酸摄取法测定了有效肾血浆流量(ERPF)。

清除率=某物质每分钟在尿中排除量/某物质血浆中浓度

### 1.3 统计方法

数据以均数±标准误( $\bar{x}\pm s$ )或中位数(范围)表示,采用自身对照 $t$ 检验作统计学分析。以 $P<0.05$ 作为显著性的差别标准。

## 2 结果

基础尿蛋白为 $2.3\text{ g}\pm 0.6\text{ g}/24\text{ h}$ 。无激素日为 $1.5\text{ g}\pm 0.4\text{ g}/24\text{ h}$ ,激素日尿蛋白明显增加,为 $2.4\text{ g}\pm 0.5\text{ g}/24\text{ h}$ ( $t=3.54, P<0.01$ )。分析15例的尿蛋白成分,以尿白蛋白、IgG增加为主,而尿 $\beta_2$ -MG无明显变化,见表1。

表1 激素日与无激素日尿蛋白及其成分比较

Table 1 Urinary protein excretion on prednison day and no prednison day

	N	Alb <sup>1)</sup> (mg/24 h)	IgG <sup>2)</sup> (mg/24 h)	$\beta_2$ -MG <sup>2)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{cr}$ )
No Prednison Day	15	569±149	3.98(0.76~135.30)	297.06(54.00~2500.00)
Prednison Day	15	1253±267	18.16(11.09~201.76)	464.83(69.50~2500.00)
$t$		3.68	4.44	0.72
$P$		<0.01	<0.01	>0.05

1) Mean±SE; 2) Median(range)

连续8d观察3例尿蛋白,表现为48h的波动,见图1。

激素日的Gcr、C<sub>Alb</sub>、C<sub>IgG</sub>均显著高于无激素日,见表2。

3例ERPF在激素日均增高,其平均值在激素日和无激素日分别为 $395.7\text{ mL}/\text{min}$ 和 $324.6\text{ mL}/\text{min}$ 。24h尿TXB<sub>2</sub>和6-keto-PGF<sub>1a</sub>在激素日为 $206.7$

$\text{ng}\pm 40.7\text{ ng}$ 、 $78.3(39.1\sim 1427.1)\text{ ng}$ ,无激素日为 $216.4\text{ ng}\pm 46.8\text{ ng}$ 、 $100.7(64.0\sim 440.7)\text{ ng}$ ,差异无显著意义( $t=0.62, 1.53, P<0.05$ )。血清总蛋白、白蛋白、IgG、平均动脉压、电解质、血糖无明显改变。5例在激素减量后24h尿蛋白由平均 $2.2\text{ g}/24\text{ h}$ 减少至 $1.2\text{ g}/24\text{ h}$ 。

表 2 激素日与无激素日清除率比较

Table 2 Glomerular clearance on prednison day and no prednison day

	Ccr <sup>1)</sup> (mL/min·1.73m <sup>2</sup> )	C <sub>Ab</sub> <sup>2)</sup> (mL/min)×10 <sup>-4</sup>	C <sub>IgG</sub> <sup>2)</sup> (mL/min)×10 <sup>-4</sup>
No Prednison Day	120±10	65.60(8.33~533.74)	8.86(1.76~334.42)
Prednison day	142±15	147.98(18.52~057.91)	49.65(10.46~680.73)
t	2.87	2.93	2.98
P	<0.05	<0.05	<0.05

1) Mean±Se; 2) Median(range)

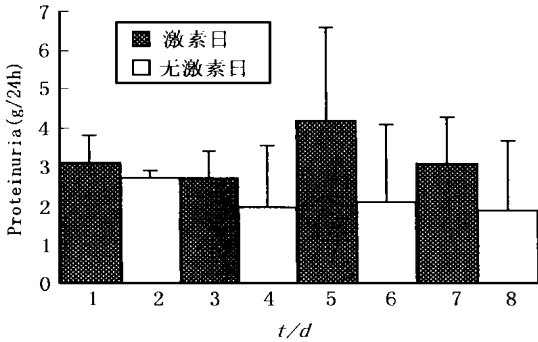


图 1 3例 NS 患者无激素日和激素日尿蛋白变化

Fig.1 The change of urinary protein excretion on prednison day and no prednison day in three NS

### 3 讨论

本研究显示 GCs 不敏感的 NS 患儿隔日服用泼尼松,激素日尿蛋白排泄量明显高于无激素日,激素减量后尿蛋白减少,提示泼尼松可加重某些 NS 蛋白尿。这与目前采用 GCs 治疗肾脏病蛋白尿相矛盾。但是已有文献报道 GCs 可加重肾脏病蛋白尿。Heymann 观察到 21 例慢性肾脏病儿中有 10 例在使用 GCs 时尿蛋白增加 2~10 倍。Chen<sup>[2]</sup> 研究发现大鼠予地塞米松后第 5 天尿蛋白增加 30 倍,第 19 天达 50~60 倍。

尿蛋白量主要由肾小球对血浆蛋白的滤过量和肾小管对滤过蛋白的重吸收量所决定。肾小球滤过膜存在孔径屏障和电荷屏障。IgG 相对分子质量为 150 ku,分子直径为 5.5 nm。IgG 亚类的大多数在人体体液的环境中呈中性或带微弱的电荷(等电点为 6.6~8.0),而且滤出的 IgG 在近端小管重吸收的量极少,在大量蛋白尿时可忽略不计。因此,IgG 可作为判断孔径屏障大小的示踪剂<sup>[3]</sup>。如果肾小球滤过膜电荷的丧失,则可使 Alb 优先丢

失。本研究检测了电荷和分子大小不同的尿 Alb 和 IgG,显示激素日的尿 Alb、IgG 排泄量及 C<sub>Alb</sub>、C<sub>IgG</sub>均较无激素日显著增加,提示 GCs 引起肾小球滤过膜孔径屏障的改变,大孔开放数增加。肾小球负电荷屏障对滤过膜的通透性起重要作用,本文未进行这方面的研究,GCs 加重蛋白尿不能排除这方面的影响。但在大量蛋白尿时,尤其尿 Alb>1 g/24 h 时电荷屏障多丧失殆尽,而不再起屏障作用<sup>[4]</sup>。尿-β<sub>2</sub>-MG 作为肾小管重吸收蛋白的标志,本研究显示激素日尿 β<sub>2</sub>-MG 稍高于无激素日,但无统计学差异,提示 GCs 加重蛋白尿不是由于肾小管对滤过蛋白重吸收的改变而引起。与 Wetzles<sup>[5]</sup> 的研究结果相符。

肾小球血流动力学的改变也影响血浆蛋白的滤出。本研究用 Ccr 来表示肾小球滤过率(GFR),发现激素日的 GFR 显著增加。影响 GFR 的因素有:①肾小球血浆量(Q<sub>A</sub>);②肾小球毛细血管静水压差(ΔP);③肾小球血浆胶体渗透压(Π<sub>A</sub>);④肾小球毛细血管超滤系数(kf)。Garcia 等<sup>[7]</sup>予肾小球进行性损伤的动物模型长期服用 GCs,未发现 GCs 对 kf 有影响。Π<sub>A</sub> 取决于血浆蛋白浓度,主要是白蛋白浓度。本组患儿在激素日和无激素日的血清总蛋白和 Alb 浓度相同,可以认为激素目的 GFR 增加并不是 Π<sub>A</sub> 改变所致。因此,本组患儿激素日的 GFR 显著增高,可能与 GCs 引起 Q<sub>A</sub> 或 ΔP 增加有关。而 Q<sub>A</sub> 或 ΔP 增加的同时可使滤出的蛋白增加<sup>[7]</sup>。崔氏等<sup>[8]</sup>研究发现使用 GCs 后,NS 患者尿蛋白排泄量、ERPF 及 GCr 均显著增加。因此,GCs 加重蛋白尿与肾小球血流动力学改变有关。

综上所述,GCs 加重肾病蛋白尿与肾小球滤过膜的通透性增加和肾小球血流动力学改变有关。然而 GCs 引起这些改变的机制还不清楚。有研究发现人和大鼠使用 GCs 后尿前列腺素排泄显著增

加,而使用前列腺素抑制药如消炎痛,可使肾血流和 GFR 下降及肾小球通透性降低,从而降低尿蛋白。本研究测定了尿 6-keto-PGF<sub>1a</sub> 和 TXB<sub>1</sub>,显示二者在激素日和无激素无明显改变,提示 GCs 加重蛋白尿不是通过肾内前列腺素改变所改。有认为与肾素-血管紧张素系统有关<sup>[9]</sup>。

当然 GCs 加重蛋白尿作用并非体现在各种肾小球疾病。主要见于膜性肾病,局灶性肾小球硬化、膜增生性肾小球肾炎及广泛增生的狼疮性肾炎(WHO)Ⅳ型<sup>[1]</sup>。本文 10 例肾活检,除 1 例为微小病变外,其余 9 例为非微小病变。GCs 治疗肾小球疾病显然主要通过对全身免疫系统的影响。其对单核巨噬细胞及 T 淋巴细胞的抑制效应强于对 B 淋巴细胞的作用。故对主要由 T 细胞功能紊乱所致的微小病变型肾病具有显著的诱导缓解效果,由于尿蛋白迅速转阴,其促进尿蛋白的作用被掩盖。而在一些 GCs 不敏感 NS,尤其是免疫复合物介导的肾小球肾炎,GCs 不能通过对免疫球蛋白作用而减轻肾小球病变,此时 GCs 促进蛋白尿作用就表露无遗。另外,机体受体水平及敏感性和 GCs 药代动力学特性变化也可造成 GCs 治疗差异。

通过对 GCs 不敏感的 NS 患儿研究发现,GCs 不仅使患儿尿蛋白增加,而且还可引起 GFR 和 ERPF 增加,即 GCs 可使 NS 患儿产生肾小球高灌注、高滤过。尿蛋白和肾小球高灌注、高滤过可引起肾小球硬化,Chen 等<sup>[2]</sup>发现大鼠在予大剂量地塞米松 23 d 后肾组织出现系膜区增宽,皮质深部肾小球局灶或球性硬化/玻璃样变、局灶肾小管变性。因此,GCs 在某些情况下可加重肾脏损害,具有潜在肾毒性。对 GCs 疗效不可靠的 NS 不宜长

期、大剂量使用 GCs。

## 参 考 文 献

- 1 Kumagai H, Hishida A, Nagase A, *et al* · Mechanisms of steroid-enhanced proteinuria in nephrotic patients. *Jpn J Nephrol*, 1987,29(3):277
- 2 Ann Chen, Lai-Fa Shen, Yat-Sen Ho, *et al* · Administration of dexamethasone induces proteinuria of glomerular origin in mice. *Am J Kidney Dis*, 1998,31(3):443
- 3 Friedman S, Jones H W, Golbetz H V, *et al* · Mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy II, a study of the size-selective glomerular filtration barrier. *Diabetes*, 1983,32(Suppl 2):40
- 4 Fox J G, Quin J D, Oreilly D S, *et al* · Glomerular charge selectivity in primary glomerulopathies. *Clin Science*, 1994,87(4):421
- 5 Wetzels JFM, Sluiter H E, Hoitsma A J, *et al* · Prednisone can increase glomerular permeability to proteins in nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1988,33(6):1169
- 6 Garia D L, Rennke H G, Brenner B M, *et al* · Chronic glucocorticoids therapy amplifies glomerular injury in rats with renal ablation. *J Clin Invest*, 1987,80(3):867
- 7 Marie F R · Glucocorticoid control of eicosanoid synthesis. *Semin Nephrol*, 1990,10(4):421
- 8 崔世雄,邵亚男,钱桐荪. 激素治疗难治性肾病综合征对蛋白尿及肾脏高灌注状态的加重作用. *天津医药*, 1993,21(11):656
- 9 Bauman J W · Corticoid effects on angiotensin and norepinephrine induced proteinuria in rats. *Am J Physiol*, 1979,237(2):F133

(1998 - 12 - 07 收稿 1999 - 05 - 07 修回)

(上接第 225 页)

- 5 王 实,谭朴泉. 疏甲丙脯酸对慢阻肺继发肺动脉高压的作用. *中华内科杂志*, 1993,32(8):545
- 6 Sfikakis P P, Kyriakidis M K, Vergos C G, *et al* · Cardiopulmonary hemodynamics in systemic sclerosis and responses to nifedipine and captopril. *Am J Med*; 1991,90(5):541
- 7 汤宝鹏,程祖宇,张爱伦,等. 静脉注射卡托普利对先天性心脏病肺动脉高压患者的血液动力学及激素变化的研究. *中国循环杂志*, 1995,10(11):655
- 8 Boucek M M, Chang R, Synhorst D P · Renin-angiotensin II

response to the hemodynamic pathology of ovines with ventricular septal defect. *Circ Res*, 1989,15(3):399

- 9 Sluysmans T, Madeleine S C, Micheline T W, *et al* · Intravenous enalapril and oral enalapril in congestive heart failure secondary to ventricular septal defect in infancy. *Am J Cardiol*, 1992,70(9):959

(1999 - 01 - 08 收稿 1999 - 05 - 13 修回)