

# 地尔硫卓联合环孢素治疗肾病综合征伴急性肾损伤的临床观察

李艳娟\*,段小军(海南省中医院肾病风湿科,海口 570203)

中图分类号 R692 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2503-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.16

**摘要** 目的:观察地尔硫卓联合环孢素治疗肾病综合征伴急性肾损伤的疗效和安全性。方法:66例肾病综合征伴急性肾损伤患者随机分为对照组(30例)和观察组(36例)。对照组患者给予常规治疗;观察组患者在对照组治疗的基础上给予盐酸地尔硫卓片15 mg,口服,每日2次,环孢素软胶囊1.5 mg/(kg·d),口服,每日2次。两组疗程均为20 d。观察两组患者的临床疗效,治疗前后血肌酐、肾损伤分子1(KIM-1)、24 h尿蛋白量、24 h尿量、急性肾损伤分级,随访及复发情况,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者缓解率显著高于对照组,复发率显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前,两组患者血肌酐、KIM-1、24 h尿蛋白量、24 h尿量、急性肾损伤分级比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组患者治疗2周、1个月后及对照组治疗1个月后血肌酐、KIM-1、24 h尿蛋白量均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组同期;24 h尿量、急性肾损伤分级Ⅰ级例数均显著多于同组治疗前,且观察组显著高于对照组同期,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者随访率均为100%,不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:在常规治疗的基础上,地尔硫卓联合环孢素治疗肾病综合征伴急性肾损伤的疗效显著,且安全性均较好。

**关键词** 地尔硫卓;环孢素;肾病综合征;急性肾损伤;疗效;安全性

## Clinical Observation of Diltiazem Combined with Cyclosporine in the Treatment of Nephrotic Syndrome Complicated with Acute Renal Injury

LI Yanjuan, DUAN Xiaojun (Dept. of Rheumatism, Hainan Provincial Hospital of TCM, Haikou 570203, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacies and safety of diltiazem combined with ciclosporine in the treatment of nephrotic syndrome complicated with acute renal injury. METHODS: A total of 66 patients with nephrotic syndrome and acute kidney injury were randomly divided into control group (30 cases) and observation group (36 cases). Control group was given routine treatment; observation group was additionally given Diltiazem hydrochloride tablet 5 mg orally, twice a day, and Cyclosporin soft capsules 1.5 mg/(kg·d) orally, twice a day. Treatment course of 2 groups lasted for 20 d. Clinical efficacies of 2 groups were observed. The serum creatinine and kidney injury molecule 1 (KIM-1), 24 h urine volume, 24 h urine protein levels, AKI classification, follow-up and recurrence were observed before and after treatment as well as the occurrence of ADR. RESULTS: The remission rate of observation group was significantly higher than that of control group, and recurrence rate was significantly lower than control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Before treatment, there was no statistical significance in the serum creatinine levels, KIM-1, 24 h urine protein, 24 h urine and AKI classification between 2 groups ( $P>0.05$ ). After 2 weeks and 1 month of treatment of observation groups, and after 1 month of treatment of control group, serum creatinine levels, KIM-1 and 24 h urine protein of observation group were significantly lower than before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group; 24 h urine and the ratio of grade I by AKI classification were significantly more than before treatment, and the observation group was significantly more than the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Follow-up rate in 2 groups were 100%, and there was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Based on routine treatment, diltiazem combined with ciclosporin shows significant therapeutic efficacy in the treatment of nephrotic syndrome and acute renal injury with good safety.

**KEYWORDS** Diltiazem; Cyclosporin; Nephrotic syndrome; Acute renal injury; Therapeutic efficacy; Safety

肾病综合征是临床常见病,可合并急性肾损伤,病情危重,若未及时有效地干预,病情迁延可引发慢性肾功能衰竭等,从而增加治疗难度,严重者甚至可致死亡<sup>[1-2]</sup>。因此,肾病综合征伴急性肾损伤的治疗就显得尤为重要。虽然地尔硫卓联合环孢素治疗肾病综合征伴急性肾损伤属超说明书用药,但有研究发现,地尔硫卓联合环孢素治疗肾病综合征伴急性肾损伤的疗效良

好<sup>[3]</sup>。为此,在本研究中笔者观察了地尔硫卓联合环孢素治疗肾病综合征伴急性肾损伤的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

选择2013年1月—2014年9月我院收治的66例肾病综合征伴急性肾损伤患者,按随机数字表法将所有患者分为观察组(36例)和对照组(30例)。两组患者性别、

\* 主治医师。研究方向:肾病风湿病。E-mail:lijiefebao@163.com

年龄、病程、急性肾损伤分期等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	病程,年	急性肾损伤分期,例
					I/II/III
观察组	36	20/16	36.55±8.52	1.68±0.55	10/15/11
对照组	30	18/12	36.89±8.78	1.65±0.58	8/12/10

## 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)48 h血肌酐升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ;(2)高度浮肿且伴高脂血症;(3)确诊为原发性肾病综合征,且符合急性肾损伤诊断标准<sup>[4]</sup>。排除标准:(1)继发性肾病综合征和急性肾炎者;(2)合并其他严重内科疾病者;(3)妊娠期或哺乳期妇女。

## 1.3 治疗方法

所有患者治疗前均停用相关药物。对照组患者给予注射用甲基强的松龙和注射用尿激酶,存在急诊血透指征者常规行血透等常规治疗。观察组患者在对照组治疗的基础上给予盐酸地尔硫卓片(山东华信制药集团股份有限公司,规格:30 mg/片,批准文号:国药准字H37021494)5 mg,口服,每日2次,环孢素软胶囊(华北制药股份有限公司,规格:25 mg/粒,批准文号:国药准字H10960009)1.5 mg/(kg·d),口服,每日2次。两组疗程均为20 d。

## 1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后血肌酐、肾损伤分子1(KIM-1)、24 h尿蛋白量、24 h尿量、急性肾损伤分级<sup>[5]</sup>,随访及复发情况,并记录不良反应发生情况。急性肾损伤分级——I级:血肌酐升高 $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$ 或增至 $\geq 150\% \sim 200\%$ ,尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h}) \times 6 \text{ h}$ ;II级:血肌酐增至 $> 200\% \sim 300\%$ ,尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h}) \times 12 \text{ h}$ ;III级:血肌酐增至 $> 300\%$ 或 $\geq 4.0 \text{ mg/dL}$ ,尿量 $< 0.3 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h}) \times 24 \text{ h}$ 或无尿12 h。

## 1.5 疗效判定标准

完全缓解:肾功能恢复正常,血肌酐 $\leq 109.6 \mu\text{mol/L}$ ,24 h尿量 $\geq 400 \text{ mL}$ ,且水肿症状消失;部分缓解:血肌酐 $> 109.6 \mu\text{mol/L}$ ,24 h尿量增加但 $< 400 \text{ mL}$ ,且水肿症状有所改善;未缓解:未达上述标准<sup>[6]</sup>。缓解率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

## 1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率或例表示,采用 $\chi^2$ 检验或秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后血肌酐、KIM-1、24 h尿蛋白量、24 h尿量比较

治疗前,两组患者血肌酐、KIM-1、24 h尿蛋白量、24 h尿量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组患者治疗2周、1个月后及对照组治疗1个月后血肌酐、KIM-1、24 h尿蛋白量均显著低于同组治疗前,随时间延长逐渐降低,且观察组显著低于对照组同期;24 h尿量均显著高于同组治疗前,随时间延长逐渐升高,且观察组显著高于对照组同期,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。但对照组治疗前与治疗2周后比较,上述指标差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血肌酐、KIM-1、24 h尿蛋白量、24 h尿量比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of serum creatinine level, KIM-1, 24 h urinary protein level, 24 h urine volume between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间段	血肌酐,mmol/L	KIM-1,ng/mL	24 h尿蛋白量,g/d	24 h尿量,mL
观察组	36	治疗前	432.26±42.62	2.25±1.13	3.55±0.82	285.56±25.46
		治疗2周后	312.25±35.44**	1.25±0.68**	2.65±0.42**	658.87±51.18**
		治疗1个月后	259.85±26.78**	0.39±0.12**	1.26±0.35**	1 182.53±142.55**
对照组	30	治疗前	429.87±45.48	2.23±1.16	3.53±0.85	288.15±25.88
		治疗2周后	422.87±41.52	2.16±1.05	3.46±0.71	295.77±29.44
		治疗1个月后	298.78±33.52*	0.72±0.26*	1.59±0.39*	763.32±87.62*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后急性肾损伤分级比较

治疗前,两组患者急性肾损伤分级比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组患者治疗2周、1个月后及对照组治疗1个月后急性肾损伤分级I级例数均显著多于同组治疗前,随时间延长逐渐增加,且观察组显著多于对照组同期,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但两组II、III级例数治疗前后比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗前后急性肾损伤分级比较(例)

Tab 3 Comparison of AKI classification between 2 groups before and after treatment(case)

组别	n	时间段	急性肾损伤分级		
			I	II	III
观察组	36	治疗前	10	15	11
		治疗2周后	21*	11	4
		治疗1个月后	29*	5	2
对照组	30	治疗前	8	12	10
		治疗2周后	10	6	14
		治疗1个月后	17*	5	8

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.3 两组患者临床疗效比较

观察组患者缓解率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表4。

### 2.4 两组患者随访及复发率比较

随访2年两组无患者失访或死亡,随访率均为100%。观察组有1例患者复发,复发率为2.78%;对照组有7例患者复发,复发率为23.33%;观察组患者复发

率显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	未缓解	缓解率, %
观察组	36	22(61.11)	11(30.56)	3(8.33)	91.67*
对照组	30	11(36.67)	7(23.33)	12(40.00)	60.00

注:与对照组比较, \* $P < 0.05$

Note: vs. control group, \* $P < 0.05$

### 2.5 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表5。

表5 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	消化道反应	头痛、头晕	皮疹	肝功能损伤	总发生率, %
观察组	36	2(5.56)	2(5.56)	2(5.56)	1(2.76)	19.44
对照组	30	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	1(3.33)	16.66

### 3 讨论

近年来,随着生活方式和饮食结构的改变,各类肾脏疾病的发生率呈逐渐上升趋势。肾病综合征患者肾小球基膜通透性改变,可出现大量的蛋白尿、水肿以及低蛋白血症,且伴有感染、血栓、急性肾损伤、蛋白质和脂质代谢紊乱等并发症<sup>[7-9]</sup>。

环孢素可预防抗宿主反应,治疗自身免疫疾病,其用于器官移植、骨髓移植、狼疮性肾炎等方面效果显著,在治疗难治性肾病综合征中也有良好效果<sup>[10-11]</sup>,但因存在治疗费用昂贵,且具有肾脏毒性等缺点,而使其临床应用受到限制<sup>[12-13]</sup>。地尔硫卓为钙离子通道拮抗药,可通过阻断血管平滑肌细胞膜上钙离子通道而抑制钙离子内流,降低细胞钙离子水平,促进血管平滑肌松弛,降低血管阻力,这一作用机制可减轻环孢素的肾脏毒性,而实现与环孢素的长期联用<sup>[14-15]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者治疗2周、1个月后及对照组治疗1个月后,血肌酐、KIM-1、24 h尿蛋白量均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组同期;24 h尿量、急性肾损伤分级I级占比均显著多于同组治疗前,且观察组显著多于对照组同期,差异均有统计学意义。观察组患者缓解率显著高于对照组,复发率显著低于对照组,差异均有统计学意义。两组患者随访率均为100%不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。其机制可能为:在环孢素选择性抑制T细胞介导的免疫反应、减少肾小球通透性及蛋白尿等的基础上<sup>[16]</sup>,地尔硫卓可通过阻滞引发心、脑、肾等血管平滑肌收缩的钙离子进入细胞内,而缓解环孢素引发的肾血管收缩,降低相关肾血流量和肾小球滤过率,促进尿钠排泄,减轻环孢素引发的肾损伤和血压升高<sup>[3]</sup>。

综上所述,在常规治疗的基础上,地尔硫卓联合环孢素治疗肾病综合征伴急性肾损伤的疗效显著,且安全

性均较好。由于本研究纳入的样本量较小,且为超说明书用药,患者对治疗方法接受程度较差,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] Grenda R, Jarmuzek W, Rubik J, et al. Rituximab is not a "magic drug" in post-transplant recurrence of nephrotic syndrome[J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(9): 1133-1137.
- [2] 李喆,左科,涂远茂,等.低分子右旋糖酐导致肾病综合征患者急性肾损伤的临床病理特征及预后[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2015, 24(2): 117-122.
- [3] 李雨,郭慧蕾,张永.肾病综合征伴急性肾损伤患者地尔硫卓合并环孢素的超说明书用药分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(5): 407-409.
- [4] Hashemian SM, Jamaati H, Farzanegan Bidgoli B, et al. Outcome of acute kidney injury in critical care unit, based on AKI network[J]. *Tanaffos*, 2016, 15(2): 89-95.
- [5] 刘茜,郭银燕.尿激酶联合激素治疗肾病综合征合并急性肾损伤21例临床分析[J]. *中国民康医学*, 2011, 23(21): 2649-2650.
- [6] 曹家月.持续护理对于腹膜透析治疗肾病综合征合并急性肾损伤患者的临床观察[J]. *安徽医药*, 2014, 18(7): 1392-1394.
- [7] 杨焕芳,万启军,何永成,等.肾病综合征伴发急性肾损伤的临床及病理分析[J]. *广东医学*, 2016, 37(13): 1991-1995.
- [8] Kodner C. Diagnosis and management of nephrotic syndrome in adults[J]. *Am Fam Physician*, 2016, 93(6): 479-485.
- [9] Iwafuchi Y, Morioka T, Morita T, et al. Nephrotic syndrome without hematuria due to infection-related glomerulonephritis mimicking minimal-change disease in a child[J]. *Case Rep Nephrol Dial*, 2016, 6(1): 14-20.
- [10] 宁文慧,韩子明,韩玫瑰,等.环孢素A联合激素治疗儿童原发性肾病综合征的单中心临床疗效观察[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2016, 10(8): 1087-1091.
- [11] 安金龙,周丽娜,张文军,等.中西医结合治疗难治性肾病综合征28例临床观察[J]. *江苏中医药*, 2015, 47(10): 43-45.
- [12] Shah SR, Altaf A, Arshad MH, et al. Use of cyclosporine therapy in steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS): a review[J]. *Glob J Health Sci*, 2015, 8(4): 136-141.
- [13] Shah SS, Hafeez F. Comparison of efficacy of tacrolimus versus cyclosporine in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2016, 26(7): 589-593.
- [14] Wang YX, Li JL, Wang XD, et al. Diltiazem augments the influence of MDR1 genotype status on cyclosporine concentration in Chinese patients with renal transplantation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(7): 855-862.
- [15] 刘治军,傅得兴,张亚同,等.地尔硫卓和环孢素合用在肾

# 帕瑞昔布钠超前镇痛用于乳腺癌患者根治术的效果观察

吕东海\*,王忠义,张同军,靳红绪,史双友(哈励逊国际和平医院麻醉科,河北衡水 053000)

中图分类号 R711 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2506-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.17

**摘要** 目的:探讨帕瑞昔布钠超前镇痛用于对乳腺癌患者根治术的效果。方法:60例择期于全身麻醉下行乳腺癌根治术的女性患者随机分为观察组(40例)和对照组(20例)。麻醉诱导前15 min,观察组患者静脉注射注射用帕瑞昔布钠40 mg;对照组患者静脉注射0.9%氯化钠注射液5 mL。观察两组患者术后不同时间点的疼痛视觉模拟(VAS)评分、静脉自控镇痛(PCA)按压次数及不良反应发生情况。结果:观察组患者术后2、4、6、8 h的VAS评分均显著低于对照组,术后0~4、4~12、12~24、24~36 h的PCA按压次数均显著少于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:帕瑞昔布钠超前镇痛可有效降低乳腺癌患者根治术后的疼痛程度,减少PCA使用次数,且未增加不良反应的发生。

**关键词** 帕瑞昔布钠;乳腺癌根治术;超前镇痛;静脉自控镇痛;安全性

## Effects Observation of Preemptive Analgesia of Parecoxib-sodium for Radical Mastectomy of Breast Cancer

LYU Donghai, WANG Zhongyi, ZHANG Tongjun, JIN Hongxu, SHI Shuangyou (Dept. of Anesthesiology, Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of preemptive analgesia of parecoxib-sodium for radical mastectomy of breast cancer. METHODS: A total of 60 female patients underwent selective radical mastectomy of breast cancer under general anesthesia were randomly divided into observation group (40 cases) and control group (20 cases). 15 min before anesthesia induction, observation group was given intravenous injection of Parecoxib-sodium for injection 40 mg. Control group was given intravenous injection of 0.9% Sodium chloride injection 5 mL. The pain visual analogue scale (VAS), the frequency of patient controlled intravenous analgesia (PCA) and ADR were observed between 2 groups at different time points after surgery. RESULTS: VAS scores of observation group were significantly lower than those of control group 2, 4, 6, 8 h after operation, and the frequency of PCA 0-4, 4-12, 12-24, 24-36 h after operation was significantly lower than control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: The preemptive analgesia of parecoxib-sodium can effectively reduce pain degree of patients with breast cancer after radical mastectomy, the frequency of PCA, and do not increase the occurrence of ADR.

**KEYWORDS** Parecoxib-sodium; Radical operation of breast cancer; Preemptive analgesia; Patient controlled intravenous analgesia; Safety

目前,乳腺癌根治术已成为乳腺癌的首选治疗方案,但该手术的切除范围较广、创伤面大,术后的剧烈疼痛常严重影响患者的生存质量。非甾体类抗炎镇痛药(NSAIDs)作为缓解术后轻中度急性疼痛的首选药物已在临床广泛应用,但不良反应较为明显,尤其是大剂量非选择性NSAIDs更易导致患者出现胃肠道溃疡和胃出血等严重并发症<sup>[1]</sup>。已有研究证实,帕瑞昔布钠为一种新型的特异性环氧化酶2(COX-2)抑制剂伐地昔布前体的氨基酸化合物,具有超前镇痛和抗阿片类药物耐受

作用<sup>[2]</sup>。在本研究中笔者探讨了帕瑞昔布钠超前镇痛对乳腺癌根治术患者相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2015年3月—2016年6月我院收治的60例择期于全身麻醉下行乳腺癌根治术的女性患者,按随机数字表法将所有患者分为观察组(40例)和对照组(20例)。两组患者年龄、身高、体质量、病程等基本资料比

移植抗排斥中的应用[J].中国全科医学,2006,9(12):998-999.

[16] 周吉,徐进,许静,等.长程环孢素A个体化治疗难治性肾

病综合征的疗效及其影响因素[J].南昌大学学报(医学版),2013,53(9):21-25.

(收稿日期:2016-10-29 修回日期:2017-04-24)

(编辑:陈宏)

\*主治医师,硕士。研究方向:舒适麻醉。电话:0318-2181234。

E-mail:kdadeng@163.com