

频发复发肾病综合征复发因素探析

边莉 指导:郑健

(福建中医学院第二临床医学院 福州 350004)

关键词: 频繁复发; 肾病综合征; 复发因素; 儿童

中图分类号: R 725.9

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2006)01-0044-02

儿童频发复发肾病综合征(简称 FRNS, 包括频反复)指原发性肾病综合征经糖皮质激素标准疗程后能缓解, 但半年内复发(反复) ≥ 2 次, 1 年内复发 ≥ 3 次。小儿肾病综合征(NS) 复发率相当高, 据统计 25%~43% 呈频发复发^[1]。经多次复发后, 部分患儿对激素敏感性逐渐下降, 最终可能导致慢性肾功能不全。因此应积极寻找 FRNS 复发因素, 采取相应对策控制和减少复发, 改善患儿预后。复发主要因素有:

1 基因表达

基因多态性被认为是基因表达的重要决定因素。apoE 的 3 种主要异构体 E₂、E₃、E₄ 分别由位于一个基因位点的 3 个等位基因 ϵ 2、 ϵ 3、 ϵ 4 编码。Kimsd^[2] 对 190 例 NS 患儿进行研究发现: 频发复发者等位基因 ϵ 4 高频率出现, 为正常对照组的 3.4 倍, 不常复发组的 2.5 倍。因此 apoE 基因 ϵ 4 可能参与 FRNS 的复发。

2 病理类型

FRNS 的病理类型为多样性, MCD、MsPGN 对激素敏感但较易反复, FSGS、MPGN、MN(膜性肾病) 则对激素不敏感, 不易缓解或缓解后易复发^[3]。FSGS 常伴有组织形态类型的转化, MCD 可向 MsPGN、FSGS、MN、IgM 转化^[4], 病理为前二者复发频率高。有学者^[5] 报告 FRNS 病理形态为 IgAN 与 MCD 重叠, 或 MCD 演变为 MN, 转型因素为持续大量蛋白尿、摄入大量蛋白质和高血压, 可致肾小球硬化。还有学者^[6] 报告近年小儿肾病 MCD 的比例有所下降, 而由 FSGS 取代。组织形态类型的多样性, 向人们提示了任何组织病变不是静止的, 而是相互演变, 相互联系, 相互重叠的。故对早期 FSGS 宜早肾穿刺, 以便明确预后和诊断。

3 免疫功能低下与感染

FRNS 患儿存在细胞免疫功能严重紊乱, 外周血 T 淋巴细胞亚群严重失调, Th1/Th2 数量和功能失衡, 特别是 Th1 细胞产生的促炎因子 IL-1、TNF- α 、IFN- γ 等可促进某些肾实质的损伤^[7]。NS 发作期, T 细胞亚群 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺ 及 CD₄⁺/CD₈⁺ 均明显降低, 刺激 B 细胞活跃分泌, 产生 IgG 形成 CIC, 进而激活补体诱发 CIC 的黏附和沉积, 使肾脏受损。患者可有 IgG 严重降低, 而 IgG 降低是 FRNS 易感染的主要危险因素之一^[8]; 而且 CD₄/CD₈ 比值越低, 其复发的可能性越大, 这可能与辅助性 T 淋巴细胞的减少, 导致免疫功能低下泻、猪苓渗湿健脾利水; 楮实子、葶苈子利水消肿; 赤芍、鳖甲、地鳖虫活血化瘀通络; 配以肉桂温阳、甘遂逐水、冰片走窜开窍外敷。通过中药口服及外敷结合西药治疗, 笔者体会到西药利尿一般腹水消退快, 但不持久易反复, 长期应用疗效渐差, 且易引起电解质紊乱及肝肾综合征, 诱发肝昏迷, 成

有关; 抑制性 T 淋巴细胞数增多和功能增强所产生的一些对肾小球基底膜有毒性的淋巴因子, 可使肾小球多聚阴离子减少而发病^[9]。另一方面 B 淋巴细胞分化成熟障碍致抗体不足, 也易使患儿感染而复发^[9]。患儿感染多见于呼吸系统, 其次为皮肤、胃肠道、口腔、尿道感染等, 个别并发水痘、中耳炎、腹膜炎^[10]。闵仲华^[11] 研究示: 24 例频发复发病儿的 99 例次复发中, 因感染复发者 73 例次(占 74%), 无明显诱因者 26 例次(占 26%)。

4 低蛋白血症

低蛋白血症代偿性加速肝细胞蛋白质合成, 使血中胆固醇和甘油三酯升高, 加重肾脏损害。严重的低蛋白血症可引起组织水肿及低血容量, 导致局部循环不良, 脾灌注不足及脾功能受损, 使患儿易感染而复发。此外, 低蛋白血症可导致 B 因子合成不足而不能杀死荚膜细菌, 使患者免疫功能受损引起感染而复发^[11]。且大量激素应用促进蛋白分解等原因也促使其血浆蛋白低下, 使药物与白蛋白结合量减少, 而影响药物的疗效甚至引起复发。

5 反复输注白蛋白

输注的白蛋白一般于 48h 从尿中排泄殆尽, 无治疗低蛋白血症的作用, 反而可使尿蛋白排泄增加, 加重肾小球上皮细胞损伤, 并使肾小球高灌注、高滤过, 最终导致肾小球硬化, 是 FRNS 频复发的关键所在^[3]。还可干扰强的松的药代动力学、延续对类固醇治疗的反应^[12], 导致 MCD 型肾病复发率增加。反复输注白蛋白还能明显延长消肿和肾病缓解时间, 同时肾小球将滤过的蛋白质、补体、脂肪及铁重吸收入肾间质, 导致间质炎症及纤维化, 最终发展为肾衰, 所以极不可取。

6 脂质代谢紊乱

肾病高脂血症主要是由于 FRNS 患儿血白蛋白降低, 刺激肝细胞合成脂蛋白增加, 及脂蛋白酯酶活力下降等所致。Moorhead 提出了“脂质肾毒性”假说, 脂质代谢紊乱可促进肾小球系膜细胞(MC) 损伤、基质积聚和单核/巨噬细胞浸润, 浸润的巨噬细胞产生和释放多种细胞因子、炎症介质、血管活性物质、蛋白酶、促凝物质和活性氧, 启动炎症过程造成肾损伤。低密度脂蛋白(LDL) 通过 MC 表面的 LDL 受体引起系膜增生, 系膜基质增加, 促进肾小球进行性硬化, 氧化 LDL 为难治性腹水, 大剂量应用白蛋白又受经济条件所限制。而中药能起到扶正、改善蛋白代谢、降低门静脉压力、提高免疫功能、促进利尿等作用。中西医结合治疗肝硬化腹水能起到标本兼治的作用, 可提高疗效, 使腹水消退较快且疗效稳定。

(收稿日期: 2005-05-27)

介导的氧化损伤可造成不可逆的肾小球损害。血高胆固醇可阻止膜表面黏附分子、受体或配体的表达,影响 T、B 淋巴细胞的活化、增殖和分化,LDL 中的 apoE 能抑制细胞免疫功能,减弱对 B 细胞的辅助作用,使机体易于感染而复发。高脂血症还可使血液黏度增高,导致血栓,促进肾小球 MC 增生及肾小球硬化,导致激素治疗效果差或无效而复发^[3]。

7 高凝

形成高凝状态的原因有:(1)大量蛋白尿使肝脏代偿性合成增强,凝血因子 V、VII、VIII、X 及纤维蛋白原增加,且 IX 和 XI 因子下降。而抗凝血酶 III(AT-III)从尿中丢失增多而致血液高凝。(2)脂蛋白 α [Lp(α)]升高不仅能与纤溶酶原竞争血管上的结合位点,而且能抑制 t-Pa 介导的纤溶酶原激活和聚集,使纤溶酶原和纤维蛋白结合减少,加之纤溶酶原从尿中排泄,使纤溶活性降低,导致血液中纤维蛋白原浓度显著增加。(3)低蛋白血症有助于血小板利用花生四烯酸合成促血小板凝集的血栓素 A_2 。(4)血小板升高、功能亢进,增强血小板凝集。(5)高脂血症引起血黏度升高,不适当利尿使血液浓缩和血黏度进一步升高。(6)血清蛋白电泳中 α_2 巨球蛋白和 β 球蛋白增高,此蛋白有抗凝血酶、抗纤溶酶活性。(7)长期大量糖皮质激素的应用。(8)CIC 激活后,补体激活引起内源性凝血。当血管内皮受损或血流郁积时患者极易产生自发性血栓,使肾小球微循环障碍,血流缓慢,进而加重蛋白尿、脂质紊乱,并引发肾静脉或下腔静脉血栓,严重者造成肺、脑、心栓塞。因此,大量蛋白尿和高凝、血栓、栓塞互为因果,造成恶性循环,也是 FRNS 反复不愈的因素之一。

8 激素和细胞毒药物等免疫抑制剂的长期应用

8.1 随着激素的应用,受体下调,使药物敏感性下降甚至抵抗而复发。另外激素受体的结构异常也可影响激素的疗效而使 FRNS 复发^[13]。

8.2 没有按激素标准疗法用药,如首剂剂量不足、疗程持续不够、撤减药物过早过快、难以忍受激素的副作用而停药或服药方法不当等,长期反复不科学、不规则使用激素,可抑制下丘脑-垂体-肾上腺皮质激素系统,引起垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素减少,使肾上腺随之受抑制而发生萎缩,分泌功能减退,一旦减量,体内激素分泌不足,可引起撤药反跳,致 FRNS 复发。而且,激素及细胞毒药物的长期应用可致机体抵抗力低下,易因感染而复发^[14]。

8.3 伴随用药可影响激素药代动力学,巴比妥类药物、苯妥英钠及利福平等药中含强力肝药酶诱导剂,可降低激素类药物半衰期,增加其清除率,使激素治疗量相对不足而复发^[15]。

9 特发性反应

伴有特发性反应的病例是肾病综合征(MCD)的一个常

见临床亚型,此型患儿具有较高的复发率。特异性体质和过敏原侵入是导致 FRNS 的重要因素之一。Cameron 等报告部分 MCD 的复发与季节性过敏症或特异性疾病有关。Mendeson 等在部分复发微小病变病例中,测得血清 IgE 水平明显增高。这些均提示一部分微小病变型肾病综合征与 I 型变态反应有关,某些过敏原则可能是其潜在病因^[16]。周海霞等^[17]对 45 例伴有 Atopy 的 MCNS 患儿研究示:该组患儿 6 个月时复发率为 57.8%,但 90%以上病例的远期预后良好。

有鉴于此,治疗的重点应当着眼于控制低蛋白血症、脂质代谢紊乱、免疫功能低下与感染等并发症,规范应用免疫抑制剂;对有肾穿刺指征者应尽早进行肾穿;对伴有特异性反应的病例应提高警惕,及时控制其复发因素。从多方面控制和预防 FRNS 的复发。

参考文献

- [1] 闵仲华. 24 例复发肾病综合征复发原因的分析[J]. 中华医学丛刊, 2004, 4(5): 45-46
- [2] Kim SD, Kim IS, Lee BC, et al. Apolipoprotein E polymorphism and clinical course in childhood nephritic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2003, 18(3): 230-233
- [3] 董飞侠. 儿童复发性肾病复发因素探析[J]. *中医药学刊*, 2003, 21(5): 773-776
- [4] 牛余宗, 王吉安. 复发性肾病综合征的研究现状[J]. *实用儿科临床杂志*, 1989, 4(2): 122-125
- [5] 何康铭, 李儒煊. 小儿难治性肾病难治原因分析[J]. *中华实用中西医杂志*, 2004, 4(17): 2 621-2 622
- [6] 吴群励. 补肾活血法治疗小儿频繁复发性肾病概述[J]. *福建中医学院学报*, 2002, 12(2): 64-65
- [7] Holdsworth SR, Kitching AR, Tipping PG [J]. *Kidney Int*, 1999, 55(4): 1 198-1 216
- [8] 郑健, 曾章超, 翁端怡, 等. 中药治疗小儿复发性肾病探析[J]. *辽宁中医杂志*, 2001, 28(8): 479-480
- [9] 李新民, 马融, 李少川, 等. 中药肾病合剂减少儿童单纯型肾病综合征复发的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(9): 650-653
- [10] 张薇, 罗运九, 何威逊, 等. 婴幼儿肾病综合征病理分型、免疫功能与激素效应的关系[J]. *实用儿科杂志*, 2002, 17(1): 32-33
- [11] 阮毅燕. 小儿原发性肾病综合征医院感染原因分析[J]. *广西医学*, 2004, 26(1): 54-55
- [12] 冯慧云. 116 例小儿肾病综合征复发相关因素分析[J]. *浙江预防医学*, 2000, 12(3): 34-35
- [13] 魏瑰娜. 难治性肾病综合征的发病机制新进展[J]. *国外医学·泌尿系统分册*, 2004, 24(1): 98-102
- [14] 刘秀云. 小儿原发性肾病综合征复发的病因及治疗探讨[J]. *牡丹江医学院学报*, 2001, 22(4): 7-9
- [15] 何威逊. 有关难治性肾病诊断和治疗中的几个问题[J]. *中华儿科杂志*, 2000, 38(5): 326-328
- [16] 王哲雄. 小儿肾病综合征复发病例的特异性现象[J]. *温州医学院学报*, 1994, 24(3): 149-150
- [17] 周海霞, 杨青, 杨宇真, 等. 伴有特异性素质的微小病变肾病的预后分析[J]. *温州医学院学报*, 2000, 30(3): 221-222

(收稿日期: 2005-07-04)

(上接第 30 页) 通过舒张血管平滑肌发挥血管扩张作用,对血管平滑肌的钙离子拮抗作用强于对心肌的作用。尼卡地平起效较快,并由于全身外周血管阻力下降而使血压降低,反射性的引起心率增加^[1]。

如本次观察结果所示,艾司洛尔可以消除尼卡地平引起的心率增快,而尼卡地平可使降压效果更明显。因此,两者伍用于气管插管期,对防治插管应激反应是有效而可靠的,尤

其适用于伴有高血压、心脏病及脑血管病变的患者。

参考文献

- [1] 刘俊杰, 赵俊. 现代麻醉学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 371, 554
- [2] 赵雾红, 卢振和, 何荣芝, 等. 艾司洛尔预防气管插管血流动力学的改变[J]. *中华麻醉学杂志*, 1998, 18(6): 363-364

(收稿日期: 2005-07-11)