

血脂动态变化对环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病效果的影响

赫宁宁¹ 马杰¹ 王宁¹ 匡歆¹

[摘要] 目的:观察血脂动态变化对环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy,IMN)效果的影响。方法:采用前瞻性队列研究,纳入医院 2020 年 1 月—2021 年 9 月收治的 106 例 IMN 患者(最终有 100 例患者纳入研究)。全部患者给予环磷酰胺联合糖皮质激素治疗,于治疗前(T₁)、治疗第 1 个月(T₂)、第 2 个月(T₃)、第 3 个月(T₄)进行血脂检查。评估患者治疗效果,根据治疗效果分为良好组和不良组,比较 2 组各时间点的血脂变化、一般资料及其他实验室指标,分析 IMN 患者的血脂动态变化及其对患者治疗效果的影响。结果:治疗 6 个月,100 例患者中 19 例治疗无效,占 19.00%;不良组患者血清补体 C3、C4 水平高于良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$);组间其他资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);T₂~T₄ 时,2 组患者血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平较 T₁ 逐渐降低,且组间、时点、2 组间指标趋势变化差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组低密度脂蛋白、高密度脂蛋白略有波动,但组间、2 组间指标趋势变化比较差异无统计学意义($P > 0.05$);不良组治疗期间血清 TC、TG 变化水平低于良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$);经点二列相关系数检验,结果显示,IMN 患者治疗效果与 TC、TG 水平变化呈负相关($r < 0, P < 0.05$);经 logistic 回归分析结果显示,治疗期间 TC、TG 水平变化会影响 IMN 患者治疗效果($OR < 1, P < 0.05$)。结论:TC、TG 动态变化会对 IMN 患者环磷酰胺联合糖皮质激素治疗效果产生影响,临床应加强 IMN 患者血脂管理。

[关键词] 特发性膜性肾病;环磷酰胺;糖皮质激素;治疗效果;血脂

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.007

[中图分类号] R692.9 [文献标志码] A

Effect of dynamic changes of blood lipids on treatment of idiopathic membranous nephropathy with cyclophosphamide and glucocorticoid

HE Ningning MA Jie WANG Ning KUANG Xin

(Department of Clinical Laboratory, Qingdao Jiaozhou Central Hospital, Jiaozhou, 266300, China)

Abstract Objective: To observe the effect of dynamic changes of blood lipid on the treatment of idiopathic membranous nephropathy(IMN) with cyclophosphamide and glucocorticoid. **Methods:** A prospective cohort study was used to study the patients with 106 IMN admitted from January 2020 to September 2021(100 patients were finally included in the study). All patients were treated with cyclophosphamide and glucocorticoid, and their blood lipids were examined before treatment(T₁), at the first month(T₂), at the second month(T₃), and at the third month(T₄). The therapeutic effect of the patients was evaluated and divided into good therapeutic effect group and poor therapeutic effect group. The changes of blood lipids, general data and other laboratory indicators were compared between the two groups at each time point, and the dynamic changes of blood lipids in IMN patients and their influence on the therapeutic effect of the patients were analyzed. **Results:** After 6 months of treatment, 19 out of 100 patients were ineffective, accounting for 19.00%. The levels of serum complement C3 and C4 in the patients with poor therapeutic effect were higher than those in the patients with good therapeutic effect, with a statistical significant difference($P < 0.05$). There was no statistical significant difference in other data between groups($P > 0.05$). At T₂-T₄, the levels of serum total cholesterol(TC) and triglyceride(TG) of patients in the two groups decreased gradually compared with those before treatment, and there was a statistical significant difference in the changes of index trends between groups, time points and between the two groups($P < 0.05$). Low density lipoprotein and high density lipoprotein in the two groups fluctuated slightly, but there was no statistical significant difference between the two groups in comparison of index trend changes($P > 0.05$). The change level of serum TC and TG in poor therapeutic effect group was lower than that in good therapeutic effect group

¹青岛市胶州中心医院检验科(山东胶州,266300)

during the treatment period, with a statistical significant difference($P < 0.05$). The point binary correlation coefficient test showed that the therapeutic effect of IMN patients was negatively correlated with the changes of TC and TG levels($r < 0, P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that changes in TC and TG levels during treatment would affect the treatment effect of IMN patients($OR < 1, P < 0.05$). **Conclusion:** The dynamic changes of TC and TG will affect the therapeutic effect of cyclophosphamide combined with glucocorticoid in the patients with IMN, and strengthen the management of blood lipid in the patients with IMN.

Key words idiopathic membranous nephropathy; cyclophosphamide; glucocorticoid; therapeutic effect; blood lipid

糖皮质激素是特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)治疗的首选药物,且多选用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗方案,其中免疫抑制剂治疗 IMN 的首选药物为环磷酰胺^[1-2]。有研究显示,环磷酰胺联合糖皮质激素治疗 IMN 患者的缓解率约为 31.9%,且部分 IMN 患者在完成环磷酰胺治疗后需要等待 12~18 个月才会出现缓解,确认免疫抑制剂治疗有效^[3]。但对于免疫抑制剂治疗无反应的患者,在等待 12~18 个月期间,病情很可能会加重^[4]。因此,如何尽早发现 IMN 患者环磷酰胺联合糖皮质激素治疗无效,精准决策不同个体治疗疗程,是 IMN 患者治疗中的关键问题。血脂是人体基础代谢的必需物质,主要成分是甘油三酯(triglyceride, TG)和胆固醇,在肾脏病进展和免疫功能中发挥重要作用^[5]。已有研究指出,血脂可影响肾脏病患者预后情况^[6]。本研究通过观察 IMN 患者治疗期间血脂变化水平的离散度,评估血脂动态变化情况,进一步观察血脂水平变化对 IMN 患者环磷酰胺联合糖皮质激素治疗效果的影响,分析其在早期监测患者疗效中的作用。

1 资料与方法

1.1 资料

采用前瞻性队列研究,纳入医院 2020 年 1 月—2021 年 9 月收治的 IMN 患者。研究经医院医学伦理委员会批准同意,受试对象及家属对研究内容知情,且自愿签署同意书。

纳入标准:①IMN 符合《临床循证治疗手册·肾脏疾病》中相关诊断标准^[7];②病理分期为 I~II 期;③初次诊治,给予环磷酰胺联合糖皮质激素治疗;④治疗时间 ≥ 3 个月;⑤患者意识清醒,具备一定交流沟通能力,可配合研究。

排除标准:①合并自身免疫性疾病、血液系统疾病;②合并恶性肿瘤;③活动性感染;④继发性膜性肾病;⑤合并遗传性肾病、糖尿病肾病;⑥合并乙型、丙型肝炎病毒感染等引起肾功能损害;⑦近 4 周内服用过肝素、华法林等抗凝药物;⑧伴精神障碍、认知障碍;⑨伴听力、视力等感官障碍。

剔除标准:①拒绝接受试验者;②监测期间病死者;③依从性差,不宜继续受试者;④主动退出试

验者;⑤治疗期间病情加重,更换治疗方案或中途转院。

根据上述标准,共纳入 106 例 IMN 患者,其中男 51 例,女 55 例;年龄 49~65 岁,平均(60.12 \pm 6.81)岁;体重指数 22.21~28.90 kg/m²,平均体重指数(25.37 \pm 2.15) kg/m²;病理分期:I 期 57 例,II 期 49 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 全部患者入院后完善相关检查,关注病情变化。给予环磷酰胺联合糖皮质激素治疗,环磷酰胺 0.50~0.75 g/m² 静脉注射,1 次/月,总剂量为 7.4~11.2 g;若患者治疗期间出现白细胞计数(white blood cell, WBC) $< 3\ 500$ 个/mL、感染等不良反应,则暂停治疗,待不良反应消失,再继续治疗,适当延长治疗时间。泼尼松起始剂量 0.8~1.0 mg/kg/d,口服用药,治疗 2 个月后,每 2 周减量 5 mg,至 30 mg/d,后每 4 周减量 5 mg 至维持剂量。连续治疗 6 个月。

1.2.2 疗效评估 完全缓解:肾功能稳定,尿蛋白量 < 0.3 g/24 h;部分缓解:肾功能稳定,24 h 尿蛋白量较基线值下降 50%以上,且 < 3.5 g/24 h。治疗 6 个月时,符合以上条件的患者视为治疗有效,归为治疗效果良好组。剩余病情未获得明显缓解,且与基线值比较,血红蛋白下降,尿蛋白量增多的患者,视为治疗无效,归为治疗效果不良组。治疗效果不良患者更换方案继续治疗。

1.2.3 基线资料统计 通过医院电子病历管理系统,记录患者的一般资料和常规检测指标结果,包括性别、年龄、体重指数、病理分期、合并基础疾病(高血压、糖尿病)、饮酒史、吸烟史、血常规[血红蛋白(hemoglobin, Hb)、WBC、红细胞计数(red blood cell count, RBC)及血小板(blood platelet, PLT)]、补体 C3 和 C4 水平。

1.2.4 血脂检测方法 全部患者均于治疗前(T₁)、治疗第 1 天(T₂)、第 3 天(T₃)、第 7 天(T₄)采集肘静脉 5 mL 进行血脂检查。血液样本均进行离心处理(离心速度 3 000 r/min,离心 10 min,离心半径 10 cm),离心完毕后分离血清。使用贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司的 AU5821 型全自动生化分析仪测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、低密度脂蛋白(low density lipoprotein,

LDL)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 水平。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据, 用 Shapiro-Wilk 正态分布检验计量资料, 以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 采用 t 检验, 多时点比较采用重复测量; 以例 (%) 表示计数资料, 采用 χ^2 检验; 用点二列相关系数检验相关性, logistic 回归分析检验 IMN 患者治疗期间血脂变化对治疗效果的影响, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

治疗期间 106 例 IMN 患者中 1 例中断试验, 2 例依从性差, 2 例主动退出, 1 例更换治疗方案, 最终 100 例患者纳入研究。截止至治疗 6 个月, 100 例患者中 19 例治疗无效, 占 19.00%。

2.2 患者基线资料

不良组患者血清补体 C3、C4 水平高于良好组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 组间其他资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.3 血脂水平

$T_2 \sim T_4$ 时 2 组患者血清 TC、TG 水平较 T_1 逐渐降低, 且组间、时间点、2 组间指标趋势变化比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组 LDL-C、HDL-C 略有波动, 但组间、2 组间指标趋势变化比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.4 血脂动态变化

不良组治疗期间血清 TC、TG 变化水平低于治疗效果良好组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.5 治疗效果与 TC、TG 水平变化的相关性

经点二列相关系数检验, 结果显示 IMN 患者治疗效果与 TC、TG 水平变化呈负相关 ($r < 0, P < 0.05$), 见表 4。

2.6 血脂变化水平对 IMN 患者治疗效果的影响

将 IMN 患者治疗效果作为因变量 (1 = 不良, 0 = 良好), 将治疗期间 TC、TG 水平变化作为自变量 (均为计量资料), 经 logistic 回归分析结果显示, 治疗期间 TC、TG 水平变化会对 IMN 患者治疗效果产生影响 ($OR < 1, P < 0.05$), 见表 5。

表 1 不同疗效患者基线资料情况比较

项目	不良组 ($n=19$)	良好组 ($n=81$)	χ^2/t	P
性别/例 (%)				
男	10(52.63)	39(48.15)	0.124	0.725
女	9(47.37)	42(51.85)		
年龄/岁	56.21±6.70	56.53±7.28	0.184	0.855
体重指数/(kg/m ²)	25.13±2.07	24.94±2.01	0.369	0.713
病理分期/例 (%)				
I 期	11(57.89)	44(54.32)	0.079	0.778
II 期	8(42.11)	37(45.68)		
饮酒史/例 (%)				
有	5(26.32)	11(13.58)	1.031	0.310
无	14(73.68)	70(86.42)		
吸烟史/例 (%)				
有	3(15.79)	10(12.35)	0.001	0.982
无	16(84.21)	71(87.65)		
高血压史/例 (%)				
有	4(21.05)	10(12.35)	0.381	0.537
无	15(78.95)	71(87.65)		
糖尿病史/例 (%)				
有	1(5.26)	5(6.17)	<0.001	1.000
无	18(94.74)	76(93.83)		
Hb/(g/L)	117.89±10.57	115.43±9.81	0.970	0.335
WBC/($\times 10^9/L$)	6.31±1.42	6.47±1.29	0.477	0.634
RBC/($\times 10^{12}/L$)	4.61±0.52	4.78±0.50	1.324	0.189
PLT/($\times 10^9/L$)	221.08±29.45	225.34±25.69	0.633	0.529
C3/(g/L)	1.23±0.28	1.01±0.22	3.674	<0.001
C4/(g/L)	0.28±0.08	0.21±0.05	5.322	<0.001

表 2 不同治疗效果 IMN 患者血脂水平变化情况

组别	时间点	mmol/L, $\bar{X} \pm S$			
		TC	TG	HDL-C	LDL-C
不良组 (n=19)	T ₁	7.71±1.98	4.28±1.23	1.69±0.52	3.29±1.72
	T ₂	6.59±1.53	3.41±1.15	1.50±0.43	2.91±1.60
	T ₃	5.84±1.25	2.82±0.92	1.72±0.63	2.73±1.41
	T ₄	5.51±1.02	2.01±0.15	1.61±0.49	2.58±1.50
良好组 (n=81)	T ₁	7.65±1.82	4.34±1.31	1.78±0.53	3.18±1.61
	T ₂	5.79±1.41	2.19±1.09	1.62±0.49	2.94±1.42
	T ₃	4.22±1.15	1.55±0.51	1.75±0.61	2.69±1.37
	T ₄	1.69±0.73	0.72±0.20	1.46±0.59	2.41±1.29

表 3 2 组 IMN 治疗期间血脂动态变化 $\bar{X} \pm S$

组别	TC	TG
不良组 (n=19)	2.03±2.25	1.06±0.80
良好组 (n=81)	3.46±2.48	1.77±1.30

表 4 IMN 患者治疗效果与 TC、TG 水平变化的相关性分析

指标	r	P
TC	-0.225	0.024
TG	-0.224	0.025

表 5 治疗期间血脂水平变化对 IMN 患者治疗效果的影响

相关因素	β	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%CI
TC	-0.344	0.159	4.720	0.030	0.709	0.519~0.967
TG	-0.734	0.334	4.824	0.028	0.480	0.249~0.924
常量	5.841	1.289	13.852	<0.001	—	—

3 讨论

IMN 发病原因尚不明,临床多认为是肾小球足细胞中 M 型磷脂酶 A2 受体、中性肽链内切酶等成分与其相应的自身抗体结合后,沉着于上皮细胞下,再激活补体攻击复合物、损伤足细胞及其相关蛋白,最终造成肾损伤^[8]。IMN 治疗用药主要包括免疫抑制剂、糖皮质激素等,根据患者具体情况,制定个体化治疗方案,最大化患者的获益情况,是目前临床面临的难题。糖皮质激素联合环磷酰胺已成为公认治疗 IMN 的有效方案,谢新富等^[9]研究指出,糖皮质激素联合环磷酰胺治疗 IMN 可有效提高蛋白尿缓解率,治疗 6 个月时缓解率约为 89%,且耐受性好,不良反应无明显增加。本研究结果发现,IMN 患者接受糖皮质激素联合环磷酰胺治疗 6 个月时缓解率约为 81%,略低于上述研究结果。说明仍有部分 IMN 患者治疗效果不理想,因此如何精准监测患者治疗效果,对及时变更治疗方案、改善患者预后尤为重要。

补体 C3、C4 是反映机体免疫功能的常用指标,不仅可参与宿主防御系统中,也可参与自身免疫性疾病中,在 IMN 发病、疗效监测等过程中发挥至关重要的作用^[10]。在 2019 年开展的一项回顾性队列研究结果指出,环磷酰胺联合糖皮质激素治疗未得到明显缓解的 IMN 患者补体 C3、C4 水平明显升高,且二者与治疗效果呈正相关,说明治疗未缓解患者机体处于慢性炎症状态,导致患者对该治疗方案不敏感,补体 C3、C4 水平与治疗效

关^[11]。此外,杨妮等^[12]研究也指出,补体 C4 水平与 IMN 患者治疗效果具有相关性,补体 C4 水平是该患者疾病缓解的影响因素,且对 IMN 治疗效果具有预测价值,入院时补体 C4 水平升高的 IMN 患者治疗后疾病缓解率较低。可见,补体 C3、C4 已被证实可影响 IMN 患者治疗效果,这一结论也得到了本研究结果的证实,因此本研究并未对此进行重点分析。

血脂是机体血清 TC、TG 和类脂等统称,血脂紊乱不仅可引发肥胖,促使动脉粥样斑块形成,导致血管腔狭窄、闭塞,增加心脑血管疾病风险,还与免疫反应、炎症反应等关系密切^[13]。相关研究表明,血脂异常可促使肾小球系膜增生、系膜外基质聚集及炎症细胞浸润等,均可导致肾脏的直接损害^[14]。并且,高脂血症可提高血液的黏稠度,促使静脉血栓形成,可促进肾功能损害进展^[15]。本研究发现,治疗效果不佳的 IMN 患者血清 TC、TG 水平存在异常变化,虽随着治疗时间的延长,患者血脂水平得到改善。但治疗效果不佳患者的血脂变化幅度明显较小,经相关性和回归分析结果显示,血清 TC、TG 水平变化与 IMN 患者治疗效果呈负相关,且治疗期间 TC、TG 变化水平会影响 IMN 患者治疗效果。血清 TC、TG 水平较高时,说明患者血脂异常,红细胞膜的胆固醇含量提高,血液流动性减慢,氧气难以在体内正常运输和扩散,导致红细胞负载和释放氧气的的能力下降,促使肾脏吸氧,加重肾功能损伤,从而造成 IMN 患者疗效

差^[16]。此外,血清 TC、TG 水平较高可促使肾动脉中脂质大量沉积,削弱肾动脉输送血流量的能力,加重肾脏负担,提高 IMN 患者治疗无反应风险^[17]。有动物模型实验结果显示,高 TG 血症可促进足细胞 desmin 表达,指出高 TG 血症可促使足细胞受损,加重蛋白尿产生^[18]。这可能也是血脂异常造成 IMN 患者环磷酰胺联合糖皮质激素治疗效果不佳的原因之一。本研究对治疗期间患者血清 TC、TG 水平变化进行分析,反映血清 TC、TG 波动幅度越大,IMN 患者治疗无反应风险越高。

综上所述,IMN 患者治疗期间血清 TC、TG 水平随治疗时间延长逐渐降低,且二者水平变化大对患者治疗效果影响也更大,临床应重视治疗期间 IMN 患者血脂水平变化,加强血脂管理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yan Z, Hu L, Xu G. Immunosuppressive Treatments for Idiopathic Membranous Nephropathy: A Pilot Study According to Histopathological Stages[J]. *Am J Med Sci*, 2022, 363(5):444-451.
- [2] Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4):753-779.
- [3] 高世平,王莉,姚恬. 特发性膜性肾病患者免疫抑制剂治疗效果的影响因素[J]. *海南医学*, 2017, 28(8):1230-1232.
- [4] 孙绍婷,邢广群,栾军军. 特发性膜性肾病治疗反应影响因素分析[J]. *齐鲁医学杂志*, 2017, 32(3):342-344.
- [5] Welty FK. Dietary treatment to lower cholesterol and triglyceride and reduce cardiovascular risk[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2020, 31(4):206-231.
- [6] 张红月,毛婕妤. 代谢综合征和血脂水平对终末期 IgA 肾病患者远期预后的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(7):729-732.
- [7] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:470-477.
- [8] 耿秀蓉,刘真,施春晓,等. 早期特发性膜性肾病患者血清 IL-2, IL-10, TNF- α 和 IFN- γ 水平及临床意义[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(4):244-247.
- [9] 谢新富,谢冰莹,郑全,等. 环磷酰胺静脉冲击联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效及安全性研究[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(12):1173-1178.
- [10] 李贤,覃兰清,李菊英,等. 补体系统在特发性膜性肾病发病中作用机制的研究进展[J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(12):2380-2384.
- [11] 贺红光,黄亿芸,曾春,等. 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病疗效的影响因素分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(1):9-17.
- [12] 杨妮,杨薪博,高欣,等. 补体 C4 水平对特发性膜性肾病治疗效果的影响[J]. *医学临床研究*, 2021, 38(5):717-723.
- [13] Duran EK, Aday AW, Cook NR, et al. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol, Small Dense LDL Cholesterol, and Incident Cardiovascular Disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(17):2122-2135.
- [14] Miao L, Min Y, Qi B, et al. Causal effect between total cholesterol and HDL cholesterol as risk factors for chronic kidney disease: a mendelian randomization study[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1):35.
- [15] Gong L, Wang C, Ning G, et al. High concentrations of triglycerides are associated with diabetic kidney disease in new-onset type 2 diabetes in China: Findings from the China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort(4C) Study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(11):2551-2560.
- [16] Yan P, Xu Y, Miao Y, et al. Association of remnant cholesterol with chronic kidney disease in middle-aged and elderly Chinese: a population-based study[J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(12):1615-1625.
- [17] Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, et al. Greater variability in lipid measurements associated with kidney diseases in patients with type 2 diabetes mellitus in a 10-year diabetes cohort study[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):8047.
- [18] Mei Y, Kuai Y, Hu H, et al. Isosteviol Sodium Attenuates High Fat/High Cholesterol-Induced Kidney Dysfunction by Inhibiting Inflammation, Oxidative Stress and Apoptosis[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(8):1172-1178.

(收稿日期:2022-11-24 修回日期:2023-01-06)

(本文编辑:叶莎)