

血清胆红素水平在激素敏感型原发性肾病综合征患儿中的研究*

龚俊华, 杨志娜, 贲学芳, 宋明辉, 潘 涛 (北京军区北戴河疗养院 281 医院体检中心检验科, 河北秦皇岛 066100)

【摘要】 目的 应用糖皮质激素治疗激素敏感型原发性肾病综合征(SSINS)患儿蛋白尿, 观察胆红素、血脂、尿蛋白水平的变化。**方法** 遴选该院 65 例 SSINS 患儿作为治疗组, 50 例健康儿童作为健康对照组。治疗组采用泼尼松药物治疗, 分别在治疗前, 治疗后第 2 周、第 4 周、第 6 周、第 8 周、第 10 周、第 12 周检测 6 种生化指标: 总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、清蛋白(ALB)以及 24 h 尿蛋白(24 hUpr)。**结果** 治疗前, 胆红素水平较健康对照组偏低, 2 组差异有统计学意义($P < 0.05$), 且经相关性分析, TBIL 与 24 hUpr 水平呈负相关($t = 13.341, r = -0.299$); 治疗后, TC 水平在第 8 周接近正常, ALB 在第 10 周恢复至正常, TG 在第 12 周降至正常, 但 TBIL、DBIL 和 24 hUpr 均在第 2 周恢复至正常水平。治疗前、后比较胆红素水平, 2 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 胆红素在 SSINS 临床早期治疗诊断及疾病预后评价中具有重要临床价值。

【关键词】 原发性肾病综合征; 激素敏感型; 糖皮质激素; 胆红素; 儿童

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.12.008 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)12-1678-03

Practice value of serum bilirubin patients with steroid-sensitive idiopathic primary nephrotic syndrome in children*

GONG Jun-hua, YANG Zhi-na, BEN Xue-fang, SONG Ming-hui, PAN Tao (Department of Laboratory, PLA 281 Hospital of Beijing Military Area, Qinhuangdao, Hebei 066100, China)

【Abstract】 Objective To study the change of total cholesterol, triglyceride, albumin, bilirubin and urine protein in the patients with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. **Methods** 65 patients with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome were chose as a group. A control group comprised 50 health children. After the treatment of prednisone, the levels of total cholesterol, triglyceride, albumin, bilirubin and 24 hour urinary protein were analysed at 2 week, 4 week, 6 week, 8 week, 10 week and 12 week. **Results** Compared with control group, the bilirubin declined in the patients with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. There was significant statistical difference between them ($P < 0.05$). After the treatment of prednisone, the total bilirubin were negatively correlated with 24 hour urinary protein. The total cholesterol, serum albumin and triglyceride decreased the level of the health children at 8 week, 10 week and 12 week, respectively. But total bilirubin and direct bilirubin get recover at 2 week. Pre-and posttreatment the total bilirubin were significant statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The level change of bilirubin can be applied to patients with idiopathic nephrotic syndrome for clinical diagnosis and assessment and the change can be similar to 24 hour urinary protein.

【Key words】 idiopathic nephrotic syndrome; steroid-sensitive; glucocorticoid; bilirubin; children

大量的研究证实胆红素与肾脏疾病的肾损伤程度有关, 与 24 h 尿蛋白(24 hUpr)呈负相关关系^[1-3]。但目前胆红素在肾病综合征患者中的变化研究甚少。有关研究表明蛋白尿是原发性肾病综合征(INS)临床诊断的必备条件, 如果把胆红素作为 INS 诊断的辅助或必需条件, 是否具有临床应用价值。现对胆红素与激素敏感型原发性肾病综合征之间的关系进行研究, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 遴选该院肾病中心 65 例 2012 年 10 月至 2014 年 8 月首诊治疗的激素敏感型原发性肾病综合征(SSINS)儿童, 作为治疗组, 其均符合 2001 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组在珠海制定的小儿肾小球疾病的临床诊断标准^[4]。其中男 36 例, 女 29 例, 年龄 3~12 岁, 平均年龄(7.2±4.5)岁, 同时选取 50 例健康儿童作为健康对照组。

1.2 排除标准 患儿均排除红细胞、血红蛋白、血小板水平均异常, 家族性高胆固醇血症、肝胆疾病、血液疾病、肾功能不全、乙型肝炎、丙型肝炎及严重感染, 以及系统性红斑狼疮, 过敏性紫癜和急、慢性肾炎。

1.3 敏感判断标准^[5] 足量的泼尼松[2 mg/(kg·d)或 60 mg/(m²·d)]治疗小于或等于 4 周的尿蛋白转阴者。

1.4 治疗方法 参照国内中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)治疗方案^[5]: 给予泼尼松 2 mg/(kg·d)(按身高、体质量计算), 最大剂量不超过 80 mg/d, 分次口服, 待尿蛋白转阴后, 晨起 1 次顿服, 口服 6 周, 再隔日晨起 1 次顿服 1.5 mg/kg(最大剂量为 60 mg/d), 共 6 周, 然后逐渐减量。

1.5 标本采集方法 (1)血标本收集方法: 用药治疗前后, 患者全部禁食 12 h 以上, 于次日早晨静脉采取血标本。(2)24 h

* 基金项目: 河北省秦皇岛市科技计划项目(201401A283)。

作者简介: 龚俊华, 男, 硕士, 主管技师, 主要从事生物化学研究。

尿收集方法:收集标本前 1 d 早晨 6:00 以前把尿液排空,以后每次排尿收集至清洁容器,直至次日早晨 6:00 止,记录总尿量,摇匀,5 mL 送检。

1.6 观察指标和方法 观察治疗时间为 12 周,观察指标包括:血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、清蛋白(ALB)、24 hUpr。TC 和 TG 均使用酶联免疫比色法, TBIL 采用氧化法, ALB 应用溴甲酚绿法, 24 hUpr 采用邻苯二酚紫色钼酸盐法。使用全自动奥林巴斯 AU640 生化仪检测,试剂全部由 Randox 公司提供,严格按试剂盒说明书进行操作。

1.7 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,所有资料正态分布,以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两独立样本间的比较采用 *t* 检验或方差分析,治疗前、后比较使用配对 *t* 检

验,相关性分析应用一元线性回归方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组研究对象各指标结果比较 治疗前,比较 2 组研究对象血清 TBIL 和 DBIL 水平,糖皮质激素治疗组较健康对照组偏低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后(第 2 周)血清 TBIL 和 DBIL 水平较治疗前均明显上升,而 24 hUpr 水平较治疗前明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后 12 周血清 TBIL 和 DBIL 水平均在第 2 周恢复正常水平,血、尿蛋白随治疗时间的延长逐渐恢复,其中,24 hUpr 在第 2 周降至正常水平,血清 ALB 在第 10 周恢复至正常水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组研究对象各项检测指标的结果比较($\bar{x} \pm s$)

检测指标	健康对照组 (n=50)	治疗前 (n=65)	治疗后(n=65)						F	P
			2 周	4 周	6 周	8 周	10 周	12 周		
TC	4.95±0.38	10.06±3.79	10.96±4.18	8.61±2.21	6.83±1.96	5.70±1.57	5.33±1.24	5.07±1.08	2.403 ^a	0.129
TG	1.24±0.17	3.96±1.62	3.71±1.04	2.57±0.99	2.12±0.83	1.92±0.75	1.86±0.39	1.42±0.26	4.038 ^b	0.053
TBIL	9.63±5.42	4.73±1.85 [△]	6.98±2.23 [#]	7.21±2.61	7.50±2.72	8.33±2.67	9.20±3.86	9.87±4.04	4.025 ^c	0.052
DBIL	3.11±1.71	1.12±0.83 [△]	2.35±1.13 [#]	2.63±1.55	2.79±1.90	2.88±2.11	2.98±2.64	3.12±2.85	1.881 ^d	0.178
ALB	36.10±3.25	21.16±4.42	23.10±4.87	26.43±3.86	30.10±4.34	33.49±4.17	35.31±3.60	36.10±4.32	1.061 ^e	0.105
24 hUpr	1.07±0.34	6.61±4.42	1.48±0.62 [#]	1.36±0.45	1.34±0.37	1.31±0.41	1.29±0.22	1.15±0.17	3.331 ^f	0.076

注:与健康对照组比较,[△] $P < 0.05$;与治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。TC 治疗后第 8 周与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;TG 治疗 12 周后与健康对照组比较,^b $P < 0.05$;TBIL 治疗 2 周后与健康对照组比较,^c $P < 0.05$;DBIL 治疗 2 周后与健康对照组比较,^d $P < 0.05$;ALB 治疗 10 周后与健康对照组比较,^e $P < 0.05$;24 hUpr 治疗 2 周后与健康对照组比较,^f $P < 0.05$ 。

2.2 24 hUpr 与血清 TBIL 的相关性 24 hUpr 与血清 TBIL 水平经相关性分析,表明两者呈负相关关系($t = 13.341, r = -0.299, P = 0.000$),差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1。

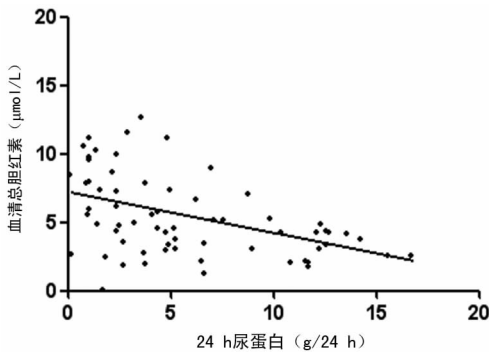


图 1 24 hUpr 与血清 TBIL 水平散点图

3 讨 论

胆红素是一种亚铁血红素的降解终产物,具有保护潜在的内源性抗氧化剂作用^[6]。众多研究已证实胆红素具有保护肾脏的作用,Ryu 等^[7]认为低水平的胆红素可以降低慢性肾病的发病风险;Zelle 等^[8]报道胆红素在糖尿病肾病患者中有保护作用;Boon 等^[9]研究表明轻度升高的胆红素可以减少肾脏和心脑血管疾病的发生率。本研究结果显示,INS 患者胆红素水平较健康对照者偏低,两者差异有统计学意义($P < 0.05$),与胡鹏等^[10]和 Song 等^[11]的研究结果相符。

本组数据表明,经泼尼松治疗 12 周后,治疗组血脂随治疗时间的延长明显下降,其中,TC 在第 8 周接近正常水平, TG

在第 12 周降至正常水平;胆红素随治疗时间的延长明显上升,且 TBIL 和 DBIL 均在第 2 周接近正常水平;血、尿蛋白随治疗时间的延长逐渐恢复,其中 24 hUpr 也在第 2 周降至正常水平,血清 ALB 在第 10 周恢复至正常水平,说明 24 hUpr 与胆红素水平几乎同时下降,药物在改善蛋白尿的同时,胆红素也得到同步改善。治疗后第 2 周血脂、胆红素与血、尿蛋白水平的变化,本组结果显示仅胆红素水平较治疗前明显上升,两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步对胆红素与 24 hUpr 进行相关性分析,表明两者呈负相关关系($r = -0.299, P = 0.000$),差异有统计学意义($P < 0.01$),与 Okada 等^[12]的研究结果基本一致。

分析其他有关影响胆红素的因素,胆红素代谢最常见的正常通道是肠肝循环形成胆素原经肾脏排出,但是否肾病综合征血清 ALB 减少,促使肝脏代偿性合成增加,胆红素代谢加快致其水平降低,尚待论证。胆红素受肾病综合征病理变化的影响也应引起关注,该疾病在发生高脂血症时,低密度脂蛋白(LDL)升高易氧化,沉积于动脉内膜致动脉粥样硬化,但是胆红素可以减少 LDL 形成氧化型 LDL(OX-LDL),增加胆固醇的清除。Kinra 等^[13]报道肾病综合征发生时,产生大量的氧自由基损伤肾小球毛细血管壁,胆红素对抗其氧化损伤;Dogra 等^[14]研究表明肾病综合征抗氧化能力是下降的,都说明了具有抗氧化性物质的胆红素消耗是导致其水平下降。胆红素受脂肪酸水平的影响研究甚少,正常生理情况下,ALB 是与胆红素和脂肪酸结合的,当脂肪酸增高,易竞争胆红素与 ALB 的结合部位,致游离胆红素增加并渗透到各组织细胞中,而肾病综合征 TG 升高,分解代谢产生的脂肪酸增多,可能易发生上述

生理变化,致使胆红素游离于组织细胞而检测水平相对偏低^[15-16]。分析本组尿蛋白对胆红素的影响因素,正常生理条件下,ALB 是胆红素的主要运输载体,在血浆中主要以胆红素-清蛋白复合体形式存在和传递,而肾病综合征蛋白尿主要以 ALB 尿丢失最高^[17]。本组证实这种胆红素与尿蛋白水平的变化关系,所以,若肾病综合征肾小球滤过膜的分子屏障及电荷屏障受损,在肾病综合征患者代谢过程中,胆红素水平会随尿蛋白的丢失而快速下降。

综上所述,虽然影响胆红素的代谢有诸多方面,但是本研究结果表明,胆红素与 24 hUpr 水平呈负相关且两者水平呈同步平行变化关系,所以,胆红素与尿蛋白类似,对肾病综合征临床诊断及预后评价有着重要的临床价值。

参考文献

[1] Tanaka M, Fukui M, Okada H, et al. Low serum bilirubin concentration is a predictor of chronic kidney disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234 (2): 421-425.

[2] Ho JC, Hyun JC, Tae WL, et al. The mildly elevated serum bilirubin level is negatively associated with the incidence of end stage renal disease in patients with IgA nephropathy[J]. *Korean Med Sci*, 2009, 24(1): 22-29.

[3] Ho SS, Yeon SJ, Hark R. Relationship of serum bilirubin concentration to kidney function and 24-hour urine protein in korean adults[J]. *BMC Nephrology*, 2011, 12(29): 1-7.

[4] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断和治疗[J]. *中华儿科杂志*, 2001, 39(12): 746-749.

[5] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一): 激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(3): 167-170.

[6] Stocker R, Glazer AN, Ames BN. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(16): 5918-5922.

[7] Ryu S, Chanq Y, Zhanq Y, et al. Higher serum direct bilirubin levels were associated with a lower risk of incident chronic kidney disease in middle aged korean men[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): 1-8.

[8] Zelle DM, Deetman N, Alkhalaf A, et al. Support for a protective effect of bilirubin on diabetic nephropathy in humans[J]. *Kidney Int*, 2001, 79(6): 686-687.

[9] Boon AC, Bulmer AC, Coombes JS. Circulating bilirubin and defense against kidney disease and cardiovascular mortality: mechanisms contributing to protection in clinical investigations[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307(2): 123-136.

[10] 胡鹏, 覃远汉, 经承学, 等. 原发性肾病综合征患儿血清胆红素、尿酸水平与脂质代谢紊乱的关系[J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(11): 860-867.

[11] Song MH, Gong JH, Li An J, et al. Effects of combined prednisone + fluvastatin on cholesterol and bilirubin in pediatric patients with minimal change nephropathy[J]. *Clinical Therapeutics*, 2013, 35(3): 286-293.

[12] Okada H, Fukui M, Tanaka M, et al. Low serum bilirubin concentration is a noval risk factor the development of albuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. *Metabolism*, 2014, 63(3): 409-414.

[13] Kinra S, Rath B, Kabi BC. Indirect quantification of lipid peroxidation in steroid responsive nephrotic syndrome [J]. *Arch Dis Child*, 2000, 82(1): 76-78.

[14] Dogra G, Ward N, Croft KD, et al. Oxidant stress in nephrotic syndrome: comparison of F(2)-isoprostanes and plasma antioxidant potential [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(8): 1626-1630.

[15] Spear ML, Stahl GE, Paul MH, et al. The effect of 15-hour fat infusions of varying dosage on bilirubin binding to albumin[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1985, 9(2): 144-147.

[16] Amin SB. Effect of free fatty acids on bilirubin in premature infants[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(4): 414-420.

[17] 彭晖, 余学清, 娄探奇, 等. 不同病理类型肾病患者蛋白尿成分与肾脏病理的关系[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(5): 271-274.

(收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-02-18)

(上接第 1677 页)

cancer in a transitional society over 18 years: trends and present status in shanghai, China[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117(2): 409-416.

[7] Wang F, Zheng Z, Guo J, et al. Correlation and quantitation of microRNA aberrant expression in tissues and sera from patients with breast tumor[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(67): 586-593.

[8] 张敬杰, 欧阳涛, 万文徽, 等. 乳腺癌患者外周血浆中游离的肿瘤相关 DNA 检测及其临床意义[J]. *中华肿瘤杂*

志, 2007, 29(8): 609-612.

[9] 叶蓓, 柳光宇, 陆劲松, 等. 常用的乳腺癌血清肿瘤标志物在早期诊断中的应用价值不高[J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19(10): 807-808.

[10] 王晓春, 刘运江, 刘现义, 等. hMAM mRNA 和 CK19 mRNA 联合检测乳腺癌骨髓微转移[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 9(12): 676-679.

(收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-02-15)