

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 16. 026

微小病变型肾病综合征患儿胆红素与尿蛋白水平的关系

杨志娜, 田卫东, 贺东洋, 龚俊华, 梁忠泉[△]

(北京军区北戴河疗养院/中国人民解放军第二八一医院, 河北秦皇岛 066100)

摘要:目的 探讨微小病变型肾病综合征(MCNS)患儿应用糖皮质激素治疗后其胆红素与尿蛋白水平的关系。方法 选取 2012 年 2 月至 2014 年 2 月该院 MCNS 患儿作为研究对象。单纯应用泼尼松药物短期治疗 14 d, 再经 24 h 尿蛋白(24 hUpr)定量和晨尿蛋白定性试验, 选取 65 例尿蛋白完全缓解患儿, 观察治疗前、治疗 7 d、治疗 14 d 的血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、清蛋白(ALB)和 24 hUpr 指标水平变化, 比较其差异并对患儿胆红素与尿蛋白水平进行相关性分析。结果 65 例患儿 TC、TG 和 ALB 水平在治疗 7 d 和 14 d 后与治疗前比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 而 24 hUpr、TBIL 和 DBIL 水平在治疗 7 d 和 14 d 后与治疗前比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析显示, 治疗前 24 hUpr 与 TBIL、DBIL 呈负相关($r=-0.413, P=0.001; r=-0.293, P=0.023$); 治疗后 14 d 的 24 hUpr 与 TBIL、DBIL 呈负相关($r=-0.301, P=0.018; r=-0.285, P=0.029$)。结论 糖皮质激素治疗对 MCNS 患儿尿蛋白和血清胆红素影响较大, 且 24 hUpr 与胆红素水平呈负相关, 提示 MCNS 患儿尿蛋白丢失可能是导致机体血清胆红素水平降低的主要原因之一。

关键词:微小病变型肾病综合征; 胆红素; 尿蛋白; 糖皮质激素

中图法分类号: R589

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)16-2448-03

Relationship between bilirubin and urine protein in pediatric patients with minimal change nephrotic syndrome

YANG Zhina, TIAN Weidong, HE Dongyang, GONG Junhua, LIANG Zhongquan[△]

(The 281th Hospital of PLA/Sanatorium of Beijing Military Regim,

Qinhuangdao, Hebei 066100, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between bilirubin and urine protein(Upr) in pediatric patients with minimal changed nephrotic syndrome (MCNS) treated by glucocorticoids. **Methods** The pediatric patients with MCNS in the hospital from February 2012 to February 2014 were selected as subjects. Short-term treatment with prednisone for 14 days. Subsequently, 24-hour urine protein (24 hUpr) quantification and morning urine protein qualitative were tested. Totally 65 patients with complete relief of Upr were selected. The changes of serum levels of serum total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), albumin (ALB) and 24 hUpr were observed. The levels of them were compared before treatment, 7 days of treatment, and 14 days of treatment and the differences between bilirubin and Upr was compared and the correlation was analyzed. **Results** The levels of TC, TG and ALB didn't changed obviously, compared with those before treatment after 7 and 14 days of treatment. There was no statistical significance ($P>0.05$). While the 24 hUpr, TBIL and DBIL levels after treatment were statistically different than before ($P<0.05$). Correlation analysis showed there was a negative correlation between 24 hUpr and TBIL and DBIL 24 h before treatment ($r=-0.413, P=0.001; r=-0.293, P=0.023$). 24 hUpr was negatively correlated with TBIL and DBIL at 14 days after treatment ($r=-0.301, P=0.018; r=-0.285, P=0.029$). **Conclusion** Glucocorticoid therapy has a greater effect on urinary protein and serum bilirubin in pediatric patients with MCNS. 24 hUpr negatively correlated with bilirubin levels, suggesting that urinary protein loss in pediatric patients with MCNS may be one of the main causes of decreased serum bilirubin levels.

Key words: minimal changed nephrotic syndrome; bilirubin; urine protein; glucocorticoids

胆红素与各类疾病的发生密切相关, 众多研究已经从不同角度证实了其在许多慢性疾病影响中的重要性^[1-3]。有研究者提出肾病综合征患者血清胆红素降低, 胆红素随尿蛋白丢失可能是其主要原因之一,

并从小儿微小病变型肾病综合征(MCNS)病例治疗过程中研究发现, 该疾病患儿应用激素治疗缓解后, 血脂和血、尿蛋白恢复至正常水平, 同时胆红素也达到了正常小儿水平, 并发现血脂和血、尿蛋白与胆红

素存在相关性^[4-5]。但是,在 MCNS 患者机体代谢过程中,影响胆红素水平最为重要的因素尚待进一步论证。

大多数 MCNS 患儿对激素治疗敏感,且治疗效果显著,且该疾病蛋白尿病理类型以清蛋白尿为主。因此,本文通过短期用药干预该疾病尿蛋白的变化,旨在探讨 MCNS 患儿胆红素与蛋白水平的关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 2 月至 2014 年 2 月本院 MCNS 患儿作为研究对象。患儿符合下列纳入标准:年龄 6~12 岁;常规生化检测丙氨酸氨基转移酶、谷氨酰转氨酶、肌酸激酶、肌酐、尿素氮、红细胞、血红蛋白、血小板水平均在参考范围内,且肾穿刺活检及实验室诊断标准符合 MCNS 诊断标准:光镜下肾小球形态正常,见肾小管上皮细胞肿胀,内有脂质沉积,电镜下上皮细胞肿胀,其足突广泛融合变平,基底膜正常;免疫学检测无阳性发现;临床上常表现为典型的肾病综合征,尿蛋白水平大于 3.5 g/24 h;血清蛋白(ALB)水平小于 30 g/L,轻度水肿,高脂血症。排除标准: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。符合上述标准患者,单纯应用泼尼松药物短期治疗 14 d 后,再选取尿蛋白快速完全缓解患者 65 例,其中男 36 例、女 29 例,平均年龄(7.2±0.5)岁。尿蛋白完全缓解标准:24 h 尿蛋白(24 hUpr)小于 1.5 g/24 h,尿蛋白定性试验阴性。

本研究在本院伦理委员会指导下进行,并且患儿及其家长均签署知情同意书。

1.2 方法 常规单纯使用泼尼松 1 mg/(kg·d)(最大量不超过每人 60 mg)。早晨起床后服用 2/3,下午服用 1/3。治疗 2 个疗程,共计 14 d。泼尼松为浙江仙琚制药股份有限公司生产。用药治疗前、中、后,以及检测前患者全部禁食 12 h 以上,于次日清晨静脉采取血标本,分别检测其总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、ALB 和 24 h Upr 指标水平;患者采血同时留取晨尿标本,进行尿蛋白干化学检测和尿蛋白定量检测。

1.3 仪器与试剂 采用全自动生化仪检测生化指标,仪器为奥林帕斯 AU640 型,试剂为 Randox 公司产品;尿蛋白干化学检测采用全自动尿液分析仪,仪器为迪瑞 H-800 型,试剂为长春迪瑞公司产品。方法操作严格按试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。治疗前、后比较采用配对 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 线性相关。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前、中、后血脂、胆红素与尿蛋白水平比较 经 14 d 激素治疗后,患儿 TC、TG 和 ALB 水平与治疗前比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);而患儿 24 hUpr、TBIL 和 DBIL 水平与治疗前比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 患儿治疗前后血脂、胆红素与血、尿蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

观察时间	<i>n</i>	TC	TG	ALB	TBIL	DBIL	24 hUpr
		(mmol/L)	(mmol/L)	(g/L)	(μmol/L)	(μmol/L)	(g/24 h)
治疗前	65	12.06±3.79	3.49±1.62	17.16±4.42	4.73±1.85	1.12±0.83	6.61±4.12
7 d 后	65	11.96±3.58	3.31±1.34	17.86±4.47	5.68±2.23*	1.85±1.13*	3.83±3.22*
14 d 后	65	11.81±3.60	3.20±1.19	18.03±4.14	7.41±2.61*	2.13±1.55*	1.14±0.95*

注:与治疗前比较,**P*<0.05

2.2 治疗前后 24 hUpr 与 TBIL、DBIL 的相关性 治疗前、后 24 hUpr 水平与 TBIL、DBIL 水平呈负相关,见表 2。

表 2 患儿治疗前后 24 hUpr 与 TBIL、DBIL 相关性

统计量	治疗前		治疗 14 d 后	
	TBIL	DBIL	TBIL	DBIL
<i>r</i>	-0.413	-0.293	-0.301	-0.285
<i>P</i>	0.001	0.023	0.018	0.029

3 讨 论

胆红素是一种铁卟啉化合物,既有毒性又有强的抗氧化作用,健康者胆红素是经衰老的红细胞转变而

来,最初合成的胆红素与 ALB 结合是非特异性、非共价可逆的,其二者间结合率大于 99%,且由于肾病综合征肾小球滤过膜表面的分子屏障或电荷屏障受损,胆红素更多地以胆红素-ALB 复合体形式通过肾小球滤过膜随尿蛋白从尿中排出,所以胆红素正常生理代谢过程也受到一定程度的影响^[6]。

大量蛋白尿、低蛋白血症为肾病综合征的特异性临床表现。鉴于大多数小儿 MCNS 患者对糖皮质激素治疗敏感率高,尿蛋白成分分析 ALB 最多,所以,本文选取 MCNS 患儿,单纯采用泼尼松治疗干预其蛋白尿,研究胆红素与蛋白尿水平间的关系^[7]。

德国小儿肾脏病研究组织采用泼尼松治疗小儿 MCNS,进行 3 种疗程的实验治疗方案比较,结果短期治疗(14±6)d 尿蛋白缓解^[8]。参照该文献试验结

果,为减少观察结果对试验的影响,选择最适观察时间,本文选用药治疗 7 d 和 14 d 后分别进行观察,结果显示,患者 TC、TG 和 ALB 水平在治疗 7 d 后与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而患者 24 hUpr 水平在 7 d 后与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明泼尼松短期内干预 MCNS 患儿尿蛋白减少明显;经尿蛋白定量和定性检测,结果显示,患儿血清 TBIL、DBIL 在短期治疗 7 d 后呈上升趋势,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且 ALB 是胆红素的主要运输载体,二者有密切的生理关系。因此,在激素治疗早期,虽然机体胆红素水平得到提升,尿蛋白得到恢复,但肾病综合征脂代谢紊乱仍未得到改善;同时,正常情况下,肾病综合征脂代谢紊乱, TG 升高,代谢易产生大量的脂肪酸竞争结合 ALB,导致胆红素游离渗透到细胞内,胆红素水平本应该下降,但是,本文研究显示相反的结果。综合两种结果分析,本研究认为,脂代谢对胆红素代谢影响较弱,并且血清胆红素与尿蛋白丢失可能存在一定的负相关,这与 SHIN 等^[9]研究结果基本一致。

综上所述,应用激素治疗干预 MCNS 患儿时,在血脂和血清 ALB 水平尚未发生明显变化的早期,尿蛋白和血清胆红素水平已经发生明显变化,且二者间水平呈负相关,基于胆红素与 ALB 的关系,提示肾病综合征患者尿蛋白丢失可能是导致机体血清胆红素水平降低的主要因素之一。

参考文献

[1] RYU S, CHANG Y, ZHANG 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):e75178.

- [2] KAWAMOTO R, NINOMIYA D, HASEGAWA Y, et al. Mildly elevated serum total bilirubin levels are negatively associated with carotid atherosclerosis among elderly persons with type 2 diabetes[J]. Clin Exp Hypertens, 2016, 38(1):107-112.
- [3] PARK S, KIM D H, JIN H H, et al. Elevated bilirubin levels are associated with a better renal prognosis and ameliorate kidney fibrosis[J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0172434.
- [4] 宋明辉, 崔征, 周新民, 等. 肾病综合征患者血清胆红素水平降低的临床初步探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(8):705-706.
- [5] SONG M, LI A, GONG J, et al. Effects of combined prednisone plus fluvastatin on cholesterol and bilirubin in pediatric patients with minimal change nephropathy[J]. Clin Ther, 2013, 35(3):286-293.
- [6] OSTROW J D, PASCOLO L, SHAPIRO S M, et al. New concepts in bilirubin encephalopathy[J]. Eur J Clin Invest, 2003, 33(11):988-997.
- [7] 刘素雯, 孙书珍, 李倩, 等. 儿童肾脏疾病临床与病理 753 例分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(7):526-530.
- [8] ABDEL-HAFEZ M A, ABOU-EL-HANA N M, ERFAN A A, et al. Predictive risk factors of steroid dependent nephrotic syndrome in children[J]. J Nephropathol, 2017, 6(3):180-186.
- [9] SHIN H S, JUNG Y S, RIM H. Relationship of serum bilirubin concentration to kidney function and 24-hour urine protein in Korean adults[J]. BMC Nephrology, 2011, 28(12):29.

(收稿日期:2017-12-10 修回日期:2018-02-04)

(上接第 2447 页)

- [5] XU L, YU S, ZHUANG L, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(21):34954-34960.
- [6] 王心悦, 李凯. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值预测术后复发非小细胞肺癌患者的生存情况[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(4):298-302.
- [7] 陈冲, 葛鹏, 白银鹏, 等. CRP/Alb 比值对肺癌患者预后的临床价值[J]. 检验医学, 2017, 32(3):173-177.
- [8] BRAMBILLA E, TRAVIS W D, COLBY T V, et al. The lymphocyte to monocyte ratio in peripheral blood represents a novel prognostic marker in patients with pancreatic cancer[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(3):499-506.
- [9] 陈万青, 郑荣寿, 张思维. 中国恶性肿瘤的动态变化[J]. 科技导报, 2014, 35(26):65-71.
- [10] 刘韞宁, 齐金蕾, 刘江美, 等. 1990 年与 2013 年中国人群

肺癌疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(6):752-757.

- [11] IBUKI Y, HAMAI Y, HIHARA J, et al. Role of postoperative C-Reactive protein levels in predicting prognosis after surgical treatment of esophageal cancer[J]. World J Surg, 2017, 41(6):1558-1565.
- [12] 朱颖杰, 赵玮, 夏奕, 等. 血清白蛋白在经典霍奇金淋巴瘤的临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(18):1095-1098.
- [13] LAN H, ZHOU L, CHI D, et al. Preoperative platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios are Independent prognostic factors for patients undergoing lung cancer radical surgery: a single institutional cohort study [J]. Oncotarget, 2017, 8(21):35301-35310.

(收稿日期:2017-12-06 修回日期:2018-02-22)