

· 临床研究 ·

长春新碱对激素依赖型肾病综合征的治疗

殷蕾¹, Harley Robert POWELL², 周伟¹

(1. 上海第二医科大学附属新华医院上海儿童医学中心儿内科, 上海 200127; 2. 澳大利亚墨尔本皇家儿童医院肾脏科)

【摘要】目的 目前对于激素依赖型肾病综合征的治疗仍较困难,我们回顾性地评价了长春新碱对用过环磷酰胺治疗后而仍有复发的激素依赖型肾病综合征患儿的治疗效果。**方法** 14例口服过一个疗程以上环磷酰胺而仍有复发的激素依赖型肾病综合征患儿接受了长春新碱治疗。长春新碱的用法为每周静脉注射1次,连用4周,然后每月1次,连用4月,每次剂量为 $1 \sim 1.5 \text{ mg/m}^2$ 。**结果** 13例完成了长春新碱的整个疗程。正处于肾病复发期的8例患儿,6例(75%)完全缓解,蛋白尿在用长春新碱治疗2~3剂后消失。在疗程结束后对处于肾病缓解状态的12例患儿随访,发现4例(33.3%)未再复发,持续保持缓解9~40月(中位数为13.5月);半年内的肾病复发次数由治疗前的1.67次降至0.67次($P < 0.05$);8例再复发者,7例再次注射长春新碱(1 mg/m^2)1~2剂后蛋白尿均消失。除用 1.5 mg/m^2 剂量时腹痛较显著外患儿未出现其他明显副作用。**结论** 长春新碱能诱导激素依赖型肾病综合征复发患儿的完全缓解,还有可能降低复发频率。对于再复发患儿,少数几次长春新碱的使用可能优于口服一个疗程的泼尼松龙或环孢素。

[中国当代儿科杂志, 2005, 7(6):495-498]

【关键词】 长春新碱;激素依赖型;肾病综合征;治疗;儿童

【中图分类号】 R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2005)06-0495-04

Therapeutic effect of vincristine on steroid-dependent nephrotic syndrome

Lei YIN, Harley Robert POWELL, Wei ZHOU. Department of Pediatrics, Shanghai Children's Medical Center, Xinhua Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200127, China (Email: yinleik@online.sh.cn)

Abstract: Objective The treatment of steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) remains a challenge. This study evaluated the efficacy of vincristine (VCR) in children with SDNS who had relapses after cyclophosphamide treatment. **Methods** The clinical data of 14 children with SDNS between June 2000 and March 2003 were studied retrospectively. They had relapses after more than one course of cyclophosphamide treatment before VCR treatment. VCR was administered by intravenous boluses in a dose of $1.0 \sim 1.5 \text{ mg/m}^2$ once weekly for 4 weeks then once monthly for 4 months. **Results** Thirteen patients completed the full course of VCR treatment and one patient discontinued after 6 times of VCR injection because of frequent relapses during the VCR treatment. Six of the 8 patients in relapse achieved complete remission after 2-3 times of VCR injection. After completing the full course of VCR treatment, 12 patients achieved remission. Four remained in remission for the median time of 13.5 months (range 9-40 months). Seven of the 8 patients who continued to relapse received another VCR treatment (1 mg/m^2). After 1 or 2 infusions of VCR their proteinuria disappeared. Compared with before VCR treatment, the relapse frequency in half a year post-VCR treatment was decreased from 1.67 to 0.67 time ($P < 0.05$). Side effects related to VCR treatment were uncommon. Only 3 patients presented with abdominal pain, but the symptom was alleviated after the dosage was reduced from 1.5 mg/m^2 to 1.0 mg/m^2 . **Conclusions** VCR treatment can induce complete remission of relapse and decrease the relapse frequency in children with SDNS. A few additional doses of VCR infusions may be effective in patients after a full course of VCR treatment but continue to relapse later.

[Chin J Contemp Pediatr, 2005, 7(6):495-498]

Key words: Vincristine; Steroid-dependent; Nephrotic syndrome; Treatment; Child

目前,对于激素依赖型肾病综合征患儿的治疗仍较困难,尤其是对那些已用过环磷酰胺后仍有复发的肾病患儿,治疗更是棘手^[1]。他们往往因使用了大剂量的泼尼松龙、环磷酰胺、环孢素而发生较常见的轻重不等的毒副作用。虽然已有一些研究报道

霉酸酚酯、左旋咪唑、pefloxacin 和 mizoribine(咪唑立宾)可能对这些患儿有效,但尚无定论^[2~6]。因此对那些激素依赖且用过环磷酰胺和/或环孢素后仍有复发的肾病综合征患儿需要其它的替代治疗以避免发生药物的严重毒副作用。为此,我们作了一个回

[收稿日期]2005-05-30;[修回日期]2005-07-20

[作者简介]殷蕾(1972-),女,硕士,主治医师。主攻方向:儿科肾脏疾病。

顾性的研究来评价长春新碱对激素依赖且用过环磷酰胺后仍有复发的肾病综合征患儿的治疗效应。

1 对象与方法

1.1 对象

在2000年6月至2003年3月,在墨尔本皇家儿童医院和 Monash 医学中心,共有14名患儿接受了长春新碱治疗。男孩9例,女孩5例。其肾病初发年龄为1.8~12.3岁(中位数为3.4岁),接受长春新碱治疗时的年龄为4.4~16岁(中位数为8.1岁)。

所有病例均为激素依赖型肾病综合征患儿,因长期使用大剂量激素而出现了较严重的毒副作用,包括生长迟缓、骨质疏松、肥胖、糖尿、白内障或行为问题等。其中8例正处于大量蛋白尿的肾病复发期,6例虽处于肾病缓解期,但因为激素依赖或环孢素依赖而出现较严重的副作用或服药依从性差而接受长春新碱治疗。激素依赖型肾病综合征的定义是:对激素敏感,但减量或停药1个月内复发,重复2次以上。

所有患儿在用长春新碱治疗前均已口服过环磷酰胺至少一个疗程(每周3 mg/kg,共8周),但仍有复发;其中11例用过环孢素治疗,但仍有复发或因环孢素依赖而出现药物的副作用或服药依从性差,3例因经济原因或服药依从性差而未用过环孢素治疗;4例还用左旋咪唑治疗。7例在接受长春新碱治疗前做过肾穿刺病理检查,其中6例为微小病变,1例为局灶性肾小球硬化。

1.2 方法

长春新碱的用法为每周静脉注射1次,连用4

周,然后每月1次,连用4月,每次剂量为1~1.5 mg/m²。完成一个疗程(8剂)长春新碱治疗后的随访时间为8~40个月(中位数为15个月)。

1.3 统计学处理

用配对样本的 *t* 检验比较用长春新碱治疗前后半年的肾病复发次数,用两样本均数差别的 *t* 检验比较有无复发组的长春新碱剂量。

2 结果

2.1 治疗效果

14例激素依赖型肾病综合征患儿接受了长春新碱治疗,1例因使用了6剂长春新碱后仍有频繁复发而停用,13例完成了长春新碱的整个疗程,见表1。8例处于复发期的患儿,6例(75%,其中2例因经济原因或服药依从性差未用过环孢素)在用长春新碱治疗8周内取得完全缓解,蛋白尿在用长春新碱治疗2~3剂后消失;1例肾病未缓解;1例未完成治疗。疗程结束后,共有12例患儿处于肾病缓解状态,随访发现4例(33.3%)未再复发,持续保持缓解9~40月(中位数为13.5月),长春新碱的平均剂量为每次1.13 mg/m²;另外8例再复发者,长春新碱的平均剂量为每次1.07 mg/m²,与前4例比较药物剂量上差异无显著性($t=0.82, P>0.05$);在用长春新碱治疗后,6个月内肾病复发次数由1.67降至0.67($t=4.08, P<0.05$);并且缓解期延长(见图1)。8例完成1个疗程长春新碱治疗后仍有复发的患儿,7例(88%)再次静注长春新碱(1 mg/m²) 1~2剂后蛋白尿均消失。

表1 长春新碱对激素依赖型肾病综合征的治疗效果及随访复发情况

编号	性别	发病年龄(岁)	VCR 治疗年龄(岁)	病理类型	治疗前状态	治疗后结果	治疗后保持缓解时间(月)	治疗后随访时间(月)	治疗前半年复发次数	治疗后半年复发次数
1	男	2.1	13.7	-	复发期	缓解	16	16	2	0
2	男	6.7	9.0	-	复发期	缓解	3	20	2	1
3	男	5.2	10.6	-	复发期	缓解	2	19	1	1
4	女	2.0	14.5	-	复发期	缓解	4	14	1	1
5	女	12.3	16.0	-	复发期	缓解	2	12	1	1
6	男	3.2	14.3	-	复发期	缓解	2.5	8	3	1
7	女	1.8	7.8	-	缓解期	缓解	40	40	2	0
8	女	2.3	14.1	FGS	缓解期	缓解	21.5	25	1	0
9	男	3.9	14.4	MCD	缓解期	缓解	11	11	1	0
10	男	8.1	12.4	MCD	缓解期	缓解	9	9	2	0
11	男	2.8	11.1	MCD	缓解期	缓解	4	16	2	2
12	男	2.1	6.0	MCD	缓解期	缓解	2	8	2	1
13	女	2.5	4.4	MCD	复发期	未缓解				
14	男	4.3	15.7	MCD	复发期	未完成治疗				

VCR:长春新碱;FGS:局灶性肾小球硬化;MCD:微小病变。

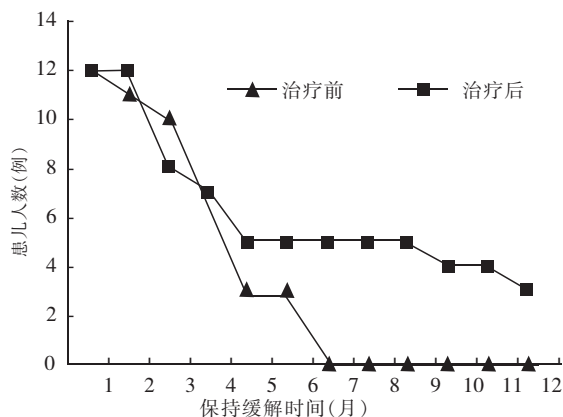


图1 长春新碱治疗前后肾病保持缓解时间

2.2 药物的副作用

用长春新碱治疗后无患儿出现血红蛋白、白细胞、中性粒细胞或血小板的下降。所有患儿的肾功能保持正常。有3例出现较严重的腹痛,其中2例的长春新碱周剂量较大,为每周 1.5 mg/m^2 ,当减至每周 1 mg/m^2 后腹痛缓解。而3例先用较低的周剂量(1 mg/m^2),然后再用较高月剂量(1.5 mg/m^2)者,仅在治疗后24 h内出现轻微恶心,而无其他副作用出现。另外,1例静脉注射时因药物渗漏而引起皮肤Ⅱ度化学灼伤,4周后皮肤损伤恢复,未有明显疤痕形成。

3 讨论

长春新碱是从长春花中提取的一种抗癌生物碱,它的细胞毒作用与抑制微管蛋白相关,而微管蛋白是细胞骨架的重要组成部分,在有丝分裂纺锤体的形成中起着关键性作用^[7]。动物研究已显示^[8],由于形成足细胞足突的细胞骨架的四个亚单位蛋白(微管蛋白、肌动蛋白、肌浆球蛋白和波形蛋白)收缩和在结构上的重新分布会引起足突消失,从而引起蛋白尿的产生。足细胞肌动蛋白微丝及其调节蛋白对维持足突的形态、裂孔隔膜、肾小球的滤过起着非常重要的作用^[9]。因此,外国有学者推测长春新碱可能是通过修复丧失了足细胞足突的细胞骨架而起到治疗蛋白尿的作用^[10]。长春新碱通过抑制细胞有丝分裂,抑制纺锤体形成,而强烈抑制细胞和体液免疫;它还能抑制血小板抗体的产生,干扰血小板的聚集和粘附,增加血小板的形成和从贮存池释放,延长血小板的寿命,从而改善肾病综合征的高凝状态,发挥环磷酰胺不能奏效的作用^[11,12]。

早在1983年,国外就有报道提到联合应用泼尼松、环磷酰胺和长春新碱治疗局灶节段性肾小球硬

化性肾病综合征有效。而后又有研究将长春新碱用于激素耐药型肾病综合征的治疗^[10,13]。虽然这些研究的病例数较少且总的结果并不非常理想而使长春新碱在肾病综合征的疗效并未明确,但少数病人的治疗获得成功提示了长春新碱选择性应用于肾病综合征治疗的潜在可能性。在2001年和2002年,我国就有两个研究报道了长春新碱治疗小儿难治性肾病综合征获得了较好的疗效,总有效率分别高达96%和91.7%^[11,12]。

本组病例均为激素依赖型肾病综合征患儿,且均已口服过环磷酰胺至少1个疗程,结果显示,75%(6/8)的患儿在用长春新碱治疗2~3剂后肾病得到缓解,88%(7/8)在完成1个疗程长春新碱治疗而仍有复发的患儿,再次静注长春新碱1~2剂后病情仍可得到缓解。并且患儿在用长春新碱治疗后半年的肾病复发次数由1.67降至0.67($P < 0.05$),保持缓解的时间延长。这些结果提示长春新碱不仅可以象泼尼松龙和环孢素一样诱导肾病的缓解,而且还可以象环磷酰胺一样预防病情的复发。鉴于本组病例在接受长春新碱治疗前均已用过一个以上疗程的环磷酰胺治疗,2例未用过环孢素治疗而肾病处于复发期的患儿病情均获缓解,因此建议对那些已用过环磷酰胺和/或环孢素治疗后仍有复发的激素依赖型肾病综合征患儿,可选用长春新碱。而对于用长春新碱治疗后仍有复发的患儿,少数几次长春新碱的静脉注射可能优于口服1个疗程的泼尼松龙或环孢素。

另外,对患儿的临床研究结果还显示,发生药物的副作用可能与长春新碱的剂量有关。3例出现严重腹痛的患儿,有2例用了较高的周剂量 1.5 mg/m^2 ,而当周剂量减至 1 mg/m^2 时,腹痛缓解。而用较低周剂量(1 mg/m^2)后再用较高月剂量(1.5 mg/m^2)者,未出现严重副作用。因此我们的临床体会是较低剂量(1 mg/m^2)在每周使用时易被患儿耐受,而较高剂量(1.5 mg/m^2)在每月使用时易被耐受。虽然本组病例的结果并未显示长春新碱的疗效与其剂量之间存在显著相关性($P > 0.05$),但用长春新碱治疗后肾病无复发组的平均药物剂量仍略高于复发组。因此,应用长春新碱治疗激素依赖型肾病综合征的一个比较理想的推荐方案是,每周静脉注射 1 mg/m^2 1次,连用4周,然后每月 1.5 mg/m^2 1次,连用4月。

当然,需要特别指出的是,本研究的结论有相当的局限性。由于病例数较少,部分病例在接受长春新碱治疗前已处于肾病缓解期,只是因为激素依赖

或环孢素依赖而出现较严重的副作用或服药依从性差而接受治疗,因此不能排除患儿病情自然缓解的可能性。并且,因为这些病人的治疗较困难而未设立对照组,且部分病例随访时间不够长,因此该研究仍在进行当中,以便继续探索长春新碱用于治疗原发性激素依赖型肾病综合征的最佳剂量和疗程。

[参 考 文 献]

- [1] 易著文. 儿童肾病综合征临床研究的展望[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(2): 129-131.
- [2] Chandra M, Susin M, Abitbol C. Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetile[J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14(3): 224-226.
- [3] Alsaran K, Grisaru S, Stephens D, Arbus G. Levamisole vs. cyclophosphamide for frequently-relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. *Clin Nephrol*, 2001, 56(4): 289-294.
- [4] Donia AF, Amer GM, Ahmed HA, Gazareen SH, Moustafa FE, Shoeib AA, et al. Levamisole; adjunctive therapy in steroid dependent minimal change nephrotic children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2002, 17(5): 355-358.
- [5] Sharma RK, Sahu KM, Gulati S, Gupta A. Pefloxacin in steroid

- dependent and resistant idiopathic nephrotic syndrome[J]. *J Nephrol*, 2000, 13(4): 271-274.
- [6] Honda M. Nephrotic syndrome and mizoribine in children[J]. *Pediatr Int*, 2002, 44(2): 210-216.
 - [7] Vilpo JA, Koski T, Vilpo LM. Selective toxicity of vincristine against chronic lymphocytic leukemia cell in vitro [J]. *Eur J Haematol*, 2000, 65(6): 370-378.
 - [8] Kubosawa H, Kondo Y. Modulation of cytoskeletal organization of podocytes during the course of aminonucleoside nephrosis in rats [J]. *Pathology International*, 1994, 44(8): 578-586.
 - [9] 张敬京, 杨霁云. 足细胞与蛋白尿[J]. 中华儿科杂志, 2004, 10(42): 753-755.
 - [10] Goonsekera CD, Koziell AB, Hulton SA, Dillon MJ. Vincristine and focal segmental sclerosis; do we need a multicentre trial? [J] *Pediatr Nephrol*, 1998, 12(4): 284-289.
 - [11] 涂为, 李波, 赵相发. 长春新碱治疗小儿难治性肾病综合征 25 例[J]. 四川医学, 2001, 22(1): 63.
 - [12] 韦俊, 黄燕萍, 王春婉, 闫晓彩, 韦星. 长春新碱治疗小儿难治性肾病综合征 60 例临床观察[J]. 陕西医学杂志, 2002, 31(3): 207-208.
 - [13] Almeida MP, Almeida HA, Rosa FC. Vincristine in steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 1994, 8(1): 79-80.

(本文编辑: 吉耕中)

(上接第 494 页)

激素耐药组患儿足量激素治疗 8 周后, 血、尿 IL-6 水平无明显下降, 提示该组患儿病变仍处于活动期, 激素治疗效果欠佳, 病理类型可能为非微小病变型, 预后较差。本研究结果显示, 血、尿 IL-6 可作为原发性肾病综合征激素敏感性和预后估计的一项参考指标。

[参 考 文 献]

- [1] 易著文. 儿童肾病综合征临床研究的展望[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(2): 129-131.
- [2] 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、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 746-749.
- [3] Abboud HE. Growth factors in glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 1993, 43(1): 252-267.
 - [4] 范兴忠, 张伟卓. IL-6 在肾脏病中的研究进展[J]. 国外医学泌尿系统分册, 1998, 18(1): 24-26.
 - [5] Ruef C, Budde K, Lay J, Northemann W, Baumann M, Sterzel RB, et al. Interleukin 6 is an autocrine growth factor for mesangial cells[J]. *Kidney Int*, 1990, 38(2): 249-257.
 - [6] 于力, 卓美瑛, 杨小苏, 翁志媛, 张又祥, 钟志敏. 肾病综合征患儿细胞免疫和细胞因子的变化及其意义[J]. 中国实用儿科杂志, 2001, 16(8): 483-485.
 - [7] 易著文, 孙林. 人胎肾小球系膜细胞产生与表达白介素-6[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1994, 3(5): 359-361.

(本文编辑: 吉耕中)