

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.03.008

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221128.1733.018.html>(2022-11-28)

原发性肾病综合征患儿出现糖皮质激素性 白内障的临床特点研究*

张楠¹,姜乐²,孟艳¹,赵宜乐^{1△}(1. 河北医科大学附属河北省儿童医院药学部,石家庄 050031;2. 河北医科大学
第二医院科研处,石家庄 050004)

[摘要] **目的** 研究原发性肾病综合征患儿出现糖皮质激素性白内障的临床特点。**方法** 选取 2013 年 9 月至 2020 年 6 月河北医科大学附属河北省儿童医院收治的 38 例原发性肾病综合征患儿作为研究对象,所有患儿均出现糖皮质激素性白内障,回顾性分析其临床资料。**结果** 38 例患儿中,男 28 例,女 10 例,发病年龄为 8 (6,9) 岁。仅出现糖皮质激素性白内障者 27 例,合并糖皮质激素性高血压者 8 例,合并糖皮质激素性青光眼者 1 例,同时合并糖皮质激素性高血压和糖皮质激素性青光眼者 2 例。糖皮质激素累积剂量为 20 019.5 (11 999.0,24 206.0) mg/m²,累积中位给药时间为 1 085 (550,1 651) d,日中位剂量为 18.5 (14.0,24.0) mg/m²。**结论** 有必要对原发性肾病综合征患儿进行眼科评估。

[关键词] 原发性肾病综合征;糖皮质激素性白内障;儿童;累积剂量;累积时间**[中图分类号]** R726.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)03-0357-03

Study on the clinical characteristics of glucocorticoid-induced cataract in children with primary nephrotic syndrome*

ZHANG Nan¹,JIANG Le²,MENG Yan¹,ZHAO Yile^{1△}(1. Department of Pharmacy, Hebei Children's Hospital Affiliated to Hebei Medical
University, Shijiazhuang, Hebei 050031, China; 2. Research Office, The Second
Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050004, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical characteristics of glucocorticoid-induced cataract in children with primary nephrotic syndrome. **Methods** A total of 38 children with primary nephrotic syndrome admitted to Hebei Children's Hospital Affiliated to Hebei Medical University from September 2013 to June 2020 were selected as the research subjects. All children developed glucocorticoid cataract, and their clinical data were analyzed retrospectively. **Results** Among the 38 children, there were 28 boys and 10 girls, and the age of onset was 8 (6,9) years old. There were 27 cases with only glucocorticoid-induced cataract, 8 cases with glucocorticoid-induced ocular hypertension, 1 case with glucocorticoid-induced glaucoma, and 2 cases with both glucocorticoid-induced ocular hypertension and glucocorticoid-induced glaucoma. The cumulative dose of glucocorticoids was 20 019.5 (11 999.0,24 206.0) mg/m², the cumulative middle administration time was 1 085 (550,1 651) d, and the middle daily dose was 18.5 (14.0,24.0) mg/m². **Conclusion** Ophthalmic evaluation of children with primary nephrotic syndrome is necessary

[Key words] primary nephrotic syndrome; glucocorticoid cataract; children; cumulative dose; cumulative time

原发性肾病综合征约占小儿时期肾病综合征总数的 90%,是儿童常见的泌尿系统疾病。糖皮质激素是原发性肾病综合征的一线治疗方案^[1],而糖皮质激素的治疗用量常超过生理量,在让患儿疾病获得缓解的同时也会给其带来较多不良反应,因此,治疗过程

中加强对患儿不良反应的监测尤为重要。本研究对河北省儿童医院收治的 38 例原发性肾病综合征患儿出现糖皮质激素性白内障的临床特点进行回顾性分析,旨在为临床规范合理地应用糖皮质激素提供参考。

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20220773)。 作者简介:张楠(1989—),主管药师,硕士,主要从事儿科临床药学研究。 △ 通信作者,E-mail:yile_zhao@yeah.net。

1 资料与方法

1.1 一般资料

河北省儿童医院 2013 年 9 月至 2020 年 6 月共收治 1 233 例原发性肾病综合征患儿,其中 38 例患儿出现糖皮质激素性白内障,发生率为 3.1%。纳入本研究的 38 例患儿均符合原发性肾病综合征和糖皮质激素性白内障的诊断标准,且在应用糖皮质激素治疗前无白内障、高眼压和青光眼。原发性肾病综合征诊断标准^[1]:(1)大量蛋白尿。24 h 尿蛋白定量 ≥ 50 mg/kg 或晨尿蛋白/肌酐(mg/mg) ≥ 2.0 ,1 周内 3 次晨尿蛋白定性(++++)~(+++++).(2)低蛋白血症:血清清蛋白低于 25 g/L。(3)高脂血症:血清胆固醇高于 5.7 mmol/L。(4)不同程度的水肿。以上 4 项中以(1)和(2)为诊断的必要条件。糖皮质激素性白内障诊断标准^[2]:(1)有全身或局部应用糖皮质激素的药物史。(2)常规散瞳裂隙灯显微镜检查,晶状体后极部后囊下呈灰白色颗粒状或纤丝状结构并聚集成密集体(斑),通常边界清楚,偶尔周围呈浅色晕轮或线样斑纹,可见点彩结晶。(3)常规散瞳行三面镜检查,排除可能导致后囊下混浊的内眼疾病,如葡萄膜炎、巩膜炎、眼外伤等。(4)无糖尿病、低钙抽搐及长期接触放射线等病史。

1.2 方法

采用回顾性分析方法,记录患儿的性别、肾病综合征类型、病理类型、是否合用免疫抑制剂、糖皮质激素给药方案(包括品种、给药时间和给药剂量)、糖皮质激素性白内障的发病年龄、是否合并高眼压或青光眼。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。计数资料以频数或百分比表示。

2 结果

2.1 一般情况

38 例糖皮质激素性白内障患儿全部表现为晶状体后囊下混浊,其中男 28 例,女 10 例,发病年龄为 3~16 岁,中位年龄 8(6,9)岁。其中,仅出现糖皮质激素性白内障者 27 例,合并糖皮质激素性高眼压者 8 例,合并糖皮质激素性青光眼者 1 例,同时合并糖皮质激素性高眼压和糖皮质激素性青光眼者 2 例。

2.2 临床及病理类型

38 例原发性肾病综合征患儿依据临床表现分型,37 例为单纯型,1 例为肾炎型;依据治疗效果判断,频发复发 23 例,激素依赖 8 例,即难治性肾病综合征 31 例;12 例患儿行肾穿刺活检术明确病理类型,其中微小病变 8 例,局灶节段性肾小球硬化 4 例。

2.3 免疫抑制剂应用情况

38 例患儿中 21 例在出现糖皮质激素性白内障之前已合用免疫抑制剂,只应用 1 种免疫抑制剂者 7 例,先后应用 2 种免疫抑制剂者 9 例,先后应用 3 种免疫抑制剂者 4 例,先后应用 4 种免疫抑制剂者 1 例。其中,咪唑立宾 5 例,吗替麦考酚酯 6 例,环孢素 6 例,环磷酰胺 9 例,他克莫司 15 例。

2.4 糖皮质激素应用情况

纳入本研究的 38 例糖皮质激素性白内障患儿中,糖皮质激素累积给药时间为 264~2 931 d,中位时间为 1 085(550,1 651)d;糖皮质激素累积剂量(以泼尼松计算)为 6 677~32 241 mg/m²,累积中位剂量 20 019.5(11 999.0,24 206.0)mg/m²;每日剂量(以泼尼松计算)10~49 mg/m²,日中位剂量为 18.5(14,24)mg/m²。

3 讨论

儿童原发性肾病综合征是一组由多种原因引起的肾小球基底膜通透性增加,导致血浆内大量蛋白质从尿中丢失的临床综合征,其以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和水肿为主要临床特点。糖皮质激素不仅是肾病综合征抗炎和免疫抑制治疗的首选药物,也是诱导尿蛋白消失的最有效药物,糖皮质激素可通过抑制炎症反应、免疫反应、醛固酮和抗利尿激素分泌,影响肾小球基底膜通透性,发挥降低尿蛋白的作用。77.6%~91.0%的儿童原发性肾病综合征对糖皮质激素治疗敏感,但 80%~90%的患儿复发,其中 25%~43%为频发复发或激素依赖^[1,3],因而在肾病综合征中合理、规范地使用糖皮质激素非常有必要。

原发性肾病综合征在临床上易缓解、难治愈,且容易复发。患儿长期应用糖皮质激素治疗时,库欣综合征、眼科疾病、骨密度降低、生长受限等药物不良反应发生率高^[4]。更有患儿家长对于糖皮质激素治疗重要性的认识程度不足,过分夸大药物不良反应而自行停药或减量过快,导致病情迁延不愈或复发,不仅使肾病综合征患儿的治疗效果达不到预期目标,反而延长了糖皮质激素的给药时间,进一步增加了不良反应发生的风险。对于频繁复发或激素依赖的患儿,推荐应用免疫抑制剂来维持缓解,以减少糖皮质激素的剂量和不良反应^[5]。纳入本研究的 38 例患儿中,17 例在出现糖皮质激素性白内障之前未合用免疫抑制剂,临床应权衡不良反应,优化治疗方案,在遵循循证医学规范化治疗的前提下开展个体化用药,尽可能在消除尿蛋白和降低药物不良反应之间寻求平衡,从而使临床获益最大化的同时风险最小化。

糖皮质激素通过影响细胞黏附分子和调控因子的表达^[6],阻碍晶状体上皮细胞的正常分化,大量分

化异常的细胞迁移至后囊膜,进而出现晶状体混浊。有研究表明,波形蛋白大量存在于晶状体细胞中,糖皮质激素受体介导波形蛋白的表达变化,直接影响晶状体上皮细胞的形态和功能,进一步改变晶状体透明度^[7]。此外,糖皮质激素还能够抑制钠钾泵功能、改变晶状体蛋白结构,从而促进糖皮质激素性白内障的形成。然而,糖皮质激素性白内障的发病机制至今并不明确,还有待更深入的研究去阐明。

长期应用糖皮质激素治疗的原发性肾病综合征患儿发生糖皮质激素性白内障、糖皮质激素性高血压和糖皮质激素性青光眼的风险增加^[8-9]。与成人比较,儿童更易出现糖皮质激素性白内障^[10],对于发生糖皮质激素性白内障的风险而言,可能无最小安全剂量,但风险具有剂量和时间依赖性^[11-12]。糖皮质激素性白内障的发病机制复杂,发生白内障所需要的时间取决于治疗剂量和持续时间,且因人而异。糖皮质激素的作用由生物利用度、磷酸化作用激活受体、激素受体转移进入细胞核及基因表达的抑制/激活等方面的差异所介导^[13-14],涉及基因组和非基因组机制,糖皮质激素受体和糖皮质激素代谢的基因多态性可能是其不良反应在不同个体间存在差异的原因^[15]。

原发性肾病综合征患儿应使用达到治疗目标所需的最小剂量且最短持续时间的糖皮质激素^[16],病情缓解后及时减量、停用,长期应用全身性糖皮质激素的患儿应定期进行眼科评估^[17]。糖皮质激素性白内障是儿童中常见、通常可治愈的致盲病因,早期发现并及时干预对获得良好的视力结局至关重要。除了将糖皮质激素的暴露量降至最低外,密切监测在临床治疗过程中是必不可少的。加强对患儿家长进行药物不良反应的防治教育,包括糖皮质激素的常见不良反应及应对措施、自我监护的指标、疾病规范治疗的意义及不按医嘱服药的后果等,使患儿家长对疾病和治疗方案有初步的认识,更积极主动地配合临床治疗,提高患儿的用药依从性。

综上所述,原发性肾病综合征患儿长期应用糖皮质激素,发生糖皮质激素性白内障的风险增加,临床应警惕眼部并发症的出现,选择有循证医学证据的最佳用药方案,定期进行眼科评估,加强不良反应防治教育,提高用药依从性,在保证临床疗效的同时尽可能将不良反应降至最低,从而进一步促进临床合理用药。

参考文献

[1] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 729-734.

[2] WANG X Q, DUAN Z X, HE X G, et al. Clinical relevance of the glucocorticoid receptor gene polymorphisms in glucocorticoid-induced ocular hypertension and primary open angle glaucoma [J]. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8(1): 169-173.

[3] SATO M, ISHIKURA K, ANDO T, et al. Prognosis and acute complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study)[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(3): 475-481.

[4] LEE J M, KRONBICHLER A, SHIN J I, et al. Review on long-term non-renal complications of childhood nephrotic syndrome[J]. *Acta Paediatr*, 2020, 109(3): 460-470.

[5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S): S1-276.

[6] ZHANG W, ZHANG Y, KANG L, et al. Retinal and choroidal thickness in paediatric patients with hypoalbuminaemia caused by nephrotic syndrome[J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1): 44.

[7] DING M H, GUO D D, WU J F, et al. Effects of glucocorticoid on the eye development in guinea pigs[J]. *Steroids*, 2018, 139: 1-9.

[8] HARIHARAN R, KRISHNAMURTHY S, KALIAPERUMAL S, et al. Incidence and predictive risk factors for ophthalmological complications in children with nephrotic syndrome receiving long-term oral corticosteroids: a cohort study[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2021, 41(3): 199-205.

[9] 李菁. 原发性肾病综合征患儿全身应用糖皮质激素致高血压及其对眼部发育的影响[D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.

[10] NAKUBULWA F, LUSOBYA R C, BATTE A, et al. Prevalence and predictors of ocular complications among children undergoing nephrotic syndrome treatment in a resource-limited setting[J]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1): 55.

[11] NOETZLIN S, BREVILLE G, SEEBACH J D, et al. Short-term glucocorticoid-related side effects and adverse reactions: a narrative review and practical approach[J]. *Swiss Med Wkly*, 2022, 152: w30088. (下转第 363 页)

有气道阻力增加,呼吸肌群负荷加重,导致患者呼吸肌出现疲劳和肌力下降情况^[9]。而呼吸康复训练可以有效锻炼患者呼吸肌肌力,在患者心肺康复治疗中具有重要作用。本研究结果显示,研究组心力衰竭治疗效果及 FVC、FEV₁、PEF 肺功能指标均明显优于对照组($P < 0.05$)。这是因为膈式呼吸训练可以提高膈肌移动度,促进患者呼吸方式的改善;缩唇呼吸训练可以延缓患者呼气流速,从而促进肺泡内气体的排空,对于提高呼吸道内压、预防外周小气道过早闭陷具有积极意义;控制性慢性呼吸训练可以减慢呼吸频率,促进吸入的气体分布更加均匀,从而改善患者的低氧血症和高碳酸血症,上述呼吸训练方式都能够改善肺泡的通气量和潮气量,有利于患者气体交换功能和呼吸肌疲劳的改善^[10]。本研究中,研究组治疗后咳嗽咳痰、气喘气促及胸闷心悸临床症状积分均明显低于对照组($P < 0.05$),说明在常规治疗的基础上给予患者呼吸康复训练,可以更加快速有效地改善慢性肺源性心脏病合并心力衰竭患者的临床症状,从而促进患者远期生活质量的改善。

综上所述,给予慢性肺源性心脏病合并心力衰竭患者呼吸康复运动治疗可以有效减轻患者的临床症状,增加患者 6 min 步行距离,对于改善患者心功能、肺功能具有重要意义。

参考文献

- [1] 郑燕,刘桂玲,常莉. 综合护理干预对慢性肺源性心脏病合并心力衰竭护理效果的影响[J]. 山西医药杂志,2021,50(2):323-325.
- [2] 张磊,李媛媛. 康复运动联合芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(8):1267-1269.
- [3] 张振英,孙兴国,席家宁,等. 门诊和住院运动锻炼为核心的整体管理对慢性心力衰竭患者心脏康复治疗效果影响的临床研究[J]. 中国应用生理学杂志,2021,37(1):89-95.
- [4] 臧冬梅,吴旻. 益气泻肺利水法联合心脏康复运动疗法对冠心病心力衰竭患者心功能影响的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志,2021,16(10):1896-1899.
- [5] LAHHAM A, MCDONALD C F, MOORE R, et al. The impact of home-based pulmonary rehabilitation on people with mild chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial[J]. Clin Respir J, 2020, 14(4): 536-542.
- [6] 王运,赵冲,翟展艺,等. 肺康复疗法改善慢性阻塞性肺疾病运动和呼吸功能的临床研究[J]. 中华物理医学与康复杂志,2021,43(2):139-143.
- [7] 李刘英,朱凤亚,曹文斋,等. 中西医结合治疗及康复管理模式对慢性心力衰竭临床疗效的观察[J]. 实用医院临床杂志,2021,18(5):47-50.
- [8] 包陈雅,姚丹华,陈国威,等. 心肺运动试验动态指导下的家庭运动康复对心力衰竭患者的疗效观察[J]. 心脑血管病防治,2020,20(3):302-304.
- [9] MICHELE V, MARA P, ELISABETTA Z, et al. High-flow oxygen therapy during exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypoxemia: a multicenter randomized controlled trial [J]. Phys Ther, 2020, 23(16): 1384-1390.
- [10] 曾佳,熊小利,杨秦燕. 负荷深呼吸训练联合有氧运动治疗老年慢性阻塞性肺疾病患者的临床分析[J]. 老年医学与保健,2021,27(4):797-800.

(收稿日期:2022-04-09 修回日期:2022-10-18)

(上接第 359 页)

- [12] AGRAWAL V, DEVPURA K, MISHRA L, et al. Study on steroid induced ocular findings in children with nephrotic syndrome[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): SC05-06.
- [13] MA L, TAN X, LI J, et al. A novel glucocorticoid receptor mutation in primary generalized glucocorticoid resistance disease [J]. Endocr Pract, 2020, 26(6): 651-659.
- [14] FRANK F, ORTLUND E A, LIU X. Structural insights into glucocorticoid receptor function [J]. Biochem Soc Trans, 2021, 49(5): 2333-2343.
- [15] 王钰,田占庄. 糖皮质激素受体及其调节药物在应激中的作用及机制[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(4): 241-246.
- [16] AYDIN M, FRANKE I, KURYLOWICZ L, et al. The long-term outcome of childhood nephrotic syndrome in Germany: a cross-sectional study[J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(5): 676-688.
- [17] 张建江,谈文秀. 原发性肾病综合征患儿应用糖皮质激素致眼部不良反应的防治[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(5):333-337.

(收稿日期:2022-04-12 修回日期:2022-11-07)