

舒芬太尼在腹部手术与非体外循环冠状动脉搭桥术患者的药动学

徐凯智¹, 岳静玲², 李宇虹¹, 杨莉¹, 靳彦涛¹ (1. 河北医科大学唐山工人医院麻醉科, 河北 唐山 063000; 2. 华北煤炭医学院, 河北 唐山 063000)

[摘要] 目的: 比较舒芬太尼在腹部手术(AS)与非体外循环冠状动脉搭桥术(OPCAB)患者的药动学特征。方法: 随机选择 ASA II~III 级的 AS 患者 8 例和 OPCAB 患者 8 例, 按手术类型分为 AS 组和 OPCAB 组。全身麻醉后前臂静脉分别注射舒芬太尼 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 并在静脉注射后 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 240, 360 min 采肝素抗凝血浆 1 mL 置入密封真空试管中, -40°C 低温保存待测。用液相色谱-质谱联用法测定血浆舒芬太尼浓度, 3P97 药理学程序计算药动学参数。结果: 舒芬太尼在 AS 和 OPCAB 患者的药动学均可用三室模型完整描述, 其三指数函数方程: AS 组为 $C_p(t) = 2.86e^{-0.8241t} + 0.75e^{-0.0604t} + 0.14e^{-0.0050t}$, OPCAB 组为 $C_p(t) = 11.69e^{-0.4727t} + 1.93e^{-0.0433t} + 0.27e^{-0.0032t}$; OPCAB 组的 P、A 和 B 分别是 AS 组的 4 倍、2.6 倍和 1.9 倍。两组 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、 $t_{1/2\gamma}$ 、 k_{12} 、 k_{31} 、 k_{10} 、 V_c 、 CL 和 AUC 两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 舒芬太尼在 AS 患者和 OPCAB 患者的药动学均可用三室开放模型描述, 不同手术及用药模式均可影响其药动学特征。

[关键词] 舒芬太尼; 腹部手术; 非体外循环冠状动脉搭桥术; 药动学; 麻醉

[中图分类号] R614; R971.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2011)09-0756-04

Comparison of pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing abdominal surgery and off-pump coronary artery bypass grafting

XU Kaizhi¹, YUE Jing-ling², LI Yurong¹, YANG Li¹, JIN Yantao¹ (1. Dept. of Anesthesiology, Tangshan Gongren Hospital, Hebei Medical University, Hebei Tangshan 063000, China; North China Coal Medical College, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the pharmacokinetics of domestic sufentanil in patients undergoing abdominal surgery (AS) and off pump coronary artery bypass grafting (OPCAB). **METHODS** Sixteen ASA grade II or III patients undergoing abdominal surgery and open heart surgery were divided into AS and OPCAB group, 8 cases in each group. Intravenous and intra-arterial cannulae were placed. According to the type of surgery, after general anesthesia sufentanil $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ or $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ was administered as a rapid bolus intravenously, respectively. Blood samples were obtained at 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 240 min and 360 min after sufentanil injection. 1 mL plasma was immediately separated from blood samples and stored at -40°C until analyzed. Plasma sufentanil concentration were determined by liquid chromatography mass spectrometry, pharmacokinetic parameters were calculated by 3P97 pharmacological program. **RESULTS** Pharmacokinetics of sufentanil fitted to three compartment open model in patients undergoing AS and OPCAB, the three exponential equation in AS and OPCAB group were $C_p(t) = 2.86e^{-0.8241t} + 0.75e^{-0.0604t} + 0.14e^{-0.0050t}$ and $C_p(t) = 11.69e^{-0.4727t} + 1.93e^{-0.0433t} + 0.27e^{-0.0032t}$, respectively. As compared with AS, P, A and B in OPCAB group are 4, 2.6 and 1.9 times in AS group ($P < 0.05$), there were significant differences in $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, $t_{1/2\gamma}$, k_{12} , k_{31} , k_{10} , V_c , CL and AUC between two groups ($P < 0.05$). **CONCLUSION** The kinetics of domestic sufentanil could be described by open three compartment model in patients undergoing AS and OPCAB, and different operation and drug mode could affect its pharmacokinetic characteristics.

KEY WORDS: sufentanil; abdominal surgery; off pump coronary artery bypass grafting; pharmacokinetics; anesthesia

舒芬太尼是一种新型的阿片类药物, 其化学和药理作用于 1976 年首次报道^[1]。20 世纪 80 年代初在欧美开始了对舒芬太尼麻醉的临床研究^[2], 2003 年引进我国并在临床应用^[3]。舒芬太尼具有起效迅速、镇痛作用强、心血管系统功能稳定和心肌保护作用等特点被广泛应用于临床麻醉与手术后疼痛的治疗^[4-6]。迄今为止, 我国尚缺少中国人舒芬太

尼药动学的的数据供参考, 在临床麻醉中仍用国外的数据来指导中国人用药^[7-8]。本实验旨在探讨腹部手术和脱泵冠状动脉搭桥手术患者应用国产舒芬太尼的药动学规律以指导临床用药。

1 材料

液相色谱质谱仪为 Agilent API 3000 串联质谱系统, 液相为 Agilent 1100, 含二元泵和自动进样

[基金项目] 唐山市科技局指令性项目(编号: 07130206A-47) **[作者简介]** 徐凯智, 男, 硕士, 教授, 主任医师, 电话: 0315 3722406, E-mail: xurkaizhi819@sina.com

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

器, 工作站为 A nalyst 1. 4 (美国应用生物系统公司); 微量加样器(芬兰生化试剂仪器有限公司)。

枸橼酸舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司, 规格 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 批号 081114); 舒芬太尼对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 060739, 规格 250 $\mu\text{g}/5\text{ mL}$); 芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司, 规格 0. 1 $\text{mg}/2\text{ mL}$, 批号 060614); 醋酸铵和乙腈为 HPLC 级(Fisher); 水为注射用水。

2 方法

2. 1 一般情况与分组 经唐山市工人医院伦理委员会批准, 受试患者均签署知情同意书。随机选择美国麻醉医师协会(ASA) II~ III 级的腹部手术(AS) 患者 8 例和非体外循环冠状动脉搭桥术(OPCAB) 患者 8 例。年龄 47~ 75 岁, 体质量 52~ 76 kg 。按手术类型分为 AS 组和 OPCAB 组两组。见表 1 两组患者一般情况表($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Patient's general situation in AS and OPCAB ($\bar{x}\pm s$)

组别	性别(男/女)	年龄/岁	体质量/kg	术前白蛋白浓度/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	术后白蛋白浓度/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	手术时间/min
AS 组	6/2	53. 6 $\pm$ 11. 6	72. 3 $\pm$ 10. 9	44. 2 $\pm$ 5. 3	43. 8 $\pm$ 5. 3	229. 6 $\pm$ 18. 6
OPCAB 组	5/3	63. 3 $\pm$ 10. 3	76. 0 $\pm$ 11. 5	43. 5 $\pm$ 5. 6	41. 6 $\pm$ 5. 8	241. 5 $\pm$ 21. 6

2. 3 舒芬太尼测定方法 舒芬太尼血药浓度测定采用液相色谱-质谱联用法^[9]。将 1 mL 标本血浆溶化后取血浆 200 μL , 置入离心管中加入内标 10 μL , 混匀后, 再加入乙腈 400 μL , 混合物被旋涡混合 1 min , 放置 5 min , 离心 10 min , 取上清液 200 μL 置于样品瓶进样量 50 μL 。方法回收率为(101. 60 $\pm$ 2. 20)%, 日间与日内精密度分别为 2. 17% 和 2. 05%。室温稳定性及冻融稳定性良好。舒芬太尼检测下限为 0. 1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。血浆舒芬太尼的色谱图见图 1。根据回归方程计算待测血样中的舒芬太尼浓度, 并根据实测白蛋白浓度对舒芬太尼血药浓度进行校正。

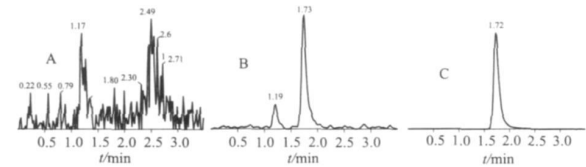


图 1 血浆舒芬太尼的色谱图
A. 双空白色谱图; B. 低浓度色谱图; C. 血浆标本色谱图
Fig 1 Chromatograms of sufentanil in human plasma
A. pairs of blank sample chromatogram; B. low concentration sample chromatogram; C. sample chromatogram

2. 4 血浆舒芬太尼测定

2. 4. 1 给药方法 全身麻醉后, 在 AS 组和 OPCAB 组将舒芬太尼 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 用 0. 9% 氯化钠注射液稀释至 10 mL , 在 5 s 内从上臂静脉注射, 秒表计时。

2. 4. 2 血标本采集与贮存方法 在静脉注射舒芬

有患者术前均未长期服用阿片或安定类药物, 肝、肾和肺功能均在正常范围, 术后治疗应用抗生素相同。患者的一般情况见表 1。

2. 2 麻醉与监测方法 患者术前 30 min 肌注吗啡 0. 15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和东莨菪碱 $6\times 10^{-3}\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。建立前臂静脉通路, 乳酸林格液 10 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 左桡动脉置管监测动脉压。麻醉诱导时静脉注射咪达唑仑 0. 06~ 0. 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 依托咪酯 0. 2~ 0. 3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 维库溴铵 0. 15~ 0. 2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。气管内插管后机械通气, 维持 PaCO_2 为 35~ 40 mmHg (4. 6~ 5. 3 kPa)。麻醉维持用丙泊酚 50~ 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 微量泵持续输注, 间断吸入异氟烷和注射维库溴铵维持麻醉平稳。麻醉手术期间监测 IBP、CVP、HR、ECG、 SpO_2 、 PET CO_2 、Bis、血气和电解质等。

太尼后 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 240, 360 min , 从桡动脉采血 3 mL 置于真空肝素化试管中, 离心 10 min 后精密吸取血浆 1 mL 置入真空密封试管中, - 40 $^{\circ}\text{C}$ 低温保存直至分析。

2. 5 药动学参数及统计学分析

2. 5. 1 药动学参数 根据不同时点的血浆舒芬太尼浓度, 用 3P97 药理学程序计算药动学参数。计算出快速分布半衰期($t_{1/2\alpha}$)、缓慢分布半衰期($t_{1/2\beta}$)、排除半衰期($t_{1/2\beta}$)、常数(P 、 A 、 B 、 π 、 α 、 β) 和速率常数(k_{12} 、 k_{21} 、 k_{13} 、 k_{31} 、 k_{10})、中心分布容积(V_c)、表观分布容积(V_d)、清除率(CL) 和药物浓度- 时间曲线下面积(AUC) 等。

2. 5. 2 统计学分析 所有资料均用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用组间 t 检验, 房室模型判别采用 F 检验。

3 结果

3. 1 两组患者的一般情况 见表 1, 所有患者麻醉手术期间血流动力学稳定($P> 0. 05$)。

3. 2 血药浓度 注射舒芬太尼后血浆舒芬太尼浓度即刻达峰值, AS 组血药浓度在 1. 91~ 2. 35 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 平均(2. 12 $\pm$ 0. 08) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; OPCAB 组血药浓度在 7. 62~ 13. 5 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 平均(10. 41 $\pm$ 2. 88) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 两组间差异有显著性($P< 0. 01$)。用药后 60 min AS 组血药浓度下降至 0. 13 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 约有 94. 0% 的舒芬太尼从血浆中被清除, 而 OPCAB 血药浓度下降至 0. 36 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 约有 96. 5% 的舒芬太尼从血浆被清除。AS 患者各时间点的舒芬太尼浓度

均低于 OPCAB 组 ($P < 0.05$)。血药浓度-时间曲线见图 2。

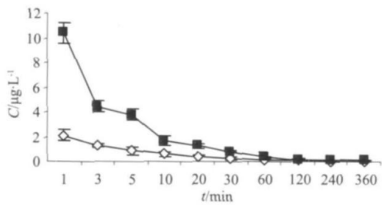


图 2 舒芬太尼的血药浓度-时间曲线
—◇—腹部手术; —■—冠脉搭桥手术

Fig 2 Mean plasma concentration-time curves after injection sufentanil

—◇—AS; —■—OPCAB

3.3 药动学方程 舒芬太尼在两组手术患者的药动学均可用三指数函数方程表示: AS 组为: $C_p(t) = 2.86e^{-0.8241t} + 0.75e^{-0.0604t} + 0.14e^{-0.0050t}$, OPCAB 组为 $C_p(t) = 11.69e^{-0.4727t} + 1.93e^{-0.0433t} + 0.27e^{-0.0032t}$ 。OPCAB 组的 P、A 和 B 分别是 AS 组的 4 倍、2.6 倍和 1.9 倍。两组 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、 k_{12} 、 k_{31} 、 k_{10} 、 V_c 、 CL 和 AUC 两组间差异有显著性 ($P < 0.05$)。两组患者的药动学参数见表 2。

表 2 腹部手术组与 OPCAB 组药动学参数 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The pharmacokinetic parameters of sufentanil in AS and OPCAB ($\bar{x} \pm s$)

参数(单位)	AS 组	OPCAB 组
P/ $\mu g \cdot L^{-1}$	2.86 ± 0.53	11.69 ± 2.19^b
A/ $\mu g \cdot L^{-1}$	0.75 ± 0.18	1.93 ± 0.34^b
B/ $\mu g \cdot L^{-1}$	0.14 ± 0.01	0.27 ± 0.06^b
$\alpha/\min^{-1}$	0.82 ± 0.52	0.47 ± 0.12
$\beta/\min^{-1}$	0.060 ± 0.013	0.043 ± 0.003^b
$\gamma/\min^{-1}$	0.005 ± 0.0017	0.0032 ± 0.0005^b
$t_{1/2\alpha}/\min$	1.29 ± 0.81	1.6 ± 0.4^a
$t_{1/2\beta}/\min$	12.2 ± 2.8	16.1 ± 1.2^b
$t_{1/2\gamma}/\min$	150.5 ± 48.7	223.0 ± 41.3^b
$k_{10}/\min^{-1}$	0.0797 ± 0.0051	0.092 ± 0.009^b
$k_{12}/\min^{-1}$	0.47 ± 0.40	0.23 ± 0.09
$k_{21}/\min^{-1}$	0.24 ± 0.12	0.11 ± 0.03^b
$k_{13}/\min^{-1}$	0.0882 ± 0.0027	0.085 ± 0.013
$k_{31}/\min^{-1}$	0.0116 ± 0.0034	0.0230 ± 0.0010^b
$V_c/L \cdot kg^{-1}$	0.55 ± 0.10	0.37 ± 0.06^b
$V_d/L \cdot kg^{-1}$	9.01 ± 0.75	10.6 ± 2.7
$CL/L \cdot kg^{-1} \cdot \min^{-1}$	0.044 ± 0.011	0.033 ± 0.003^a
AUC/ $ng \cdot mL^{-1} \cdot \min^{-1}$	47.6 ± 11.9	154.2 ± 14.6^b

注:与 AS 组比较, $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$

4 讨论

舒芬太尼不论在 AS 患者还是在 OPCAB 手术患者的药动学均可用三室模型完整描述,但 OPCAB 患者各时点的血药浓度均高于 AS 患者 ($P < 0.05$)。分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 及排除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 两组间均有显著性差别 ($P < 0.05$),尤其是 AS 患者 V_c 的增大, CL 的加快, $t_{1/2\beta}$ 的缩短,充分说明手术类型和用药模式的不同均可影响患者舒芬太尼药动学特征。

胞膜和血脑屏障对中枢神经产生作用^[10]。AS 患者的 $t_{1/2}$ 为 151 min,与 Bovill 等^[11] 研究一致,但仅为 OPCAB 患者的 2/3。舒芬太尼是一脂溶性高,组织吸收广泛的药物,在减缓药物代谢排除方面起了重要作用。在腹部手术患者的速率常数 k_{10}/k_{31} 和 k_{13}/k_{31} 分别是 OPCAB 的 1.7 倍和 2 倍; V_d 和 CL 分别是 OPCAB 患者的 1.5 倍和 1.3 倍 ($P < 0.05$),说明 OPCAB 患者周边室储存的药物量比腹部手术患者多,从而起到药物储存库的作用,延长了药物返回中央室进行代谢时间,也延长了药物的作用时间。

舒芬太尼的剂量或药物浓度与复合其他镇静类药物对呼吸功能影响的发生率或与呼吸抑制程度密切相关。舒芬太尼联合异丙酚使用抑制自主呼吸的舒芬太尼效应室浓度为 $(0.23 \pm 0.06) \mu g \cdot L^{-1}$ ^[12]。腹部手术患者给药 30 min 和 OPCAB 患者 60 min 以后,逐渐达到此浓度,此剂量应用在短小手术应格外注意。在单独使用舒芬太尼时,抑制自主呼吸的舒芬太尼效应室浓度为 $(0.46 \pm 0.14) \mu g \cdot L^{-1}$,而血浆浓度达 $0.21 \mu g \cdot L^{-1}$ 时有轻度镇静作用^[11],患者感到非常舒服。在老年人靶控输注舒芬太尼引起呼吸抑制的 EC_{50} 为 $0.20 \mu g \cdot L^{-1}$ ^[13-14]。本实验表明,一次性静注 2~5 $\mu g \cdot kg^{-1}$ 舒芬太尼 60 min 后对患者的呼吸不会构成威胁。在临床麻醉时也发现,不论采用一次性静脉注射还是静脉持续滴注,在无拮抗药物又不能监测血药浓度的情况下可导致苏醒延迟或恢复迟缓^[15],所以用药时要注意个体化差别,根据患者的反应及时进行剂量的调整。所以,手术后监测舒芬太尼血药浓度对呼吸恢复和管理有重要的临床意义。

综上所述,舒芬太尼在 AS 和 OPCAB 患者的药动学均可用三室开放模型描述,不同手术及用药模式均可影响其药动学特征。

参考文献:

[1] Niemegeers CJ, Schellekens KH, van Bever WF, et al. Sufentanil, a very potent and extremely safe intravenous morphine like compound in mice, rats and dogs[J]. Arzneimittelforschung, 1976, 26: 1551-1556.

[2] 裴皓, 罗爱林. 舒芬太尼药理作用应用于临床应用[J]. 医药导报, 2009, 28(11): 1482-1485.

[3] 林鹰. 麻醉性镇痛药与现代临床麻醉[J]. 中国处方药, 2005, 40: 14-16.

[4] Ahonen J, Olkkola KT, Hynynen M, et al. Comparison of alfentanil, fentanyl and sufentanil for total intravenous anaesthesia with propofol in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. Br J Anaesth, 2000, 85: 533-540.

[5] Thomson IR, Harding G, Hudson RJ. A comparison of fentanyl and sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2000, 14: 652-656.

[6] 刘鲲鹏, 孙海涛, 薛富善. 不同剂量舒芬太尼预处理对大鼠的延

迟性心肌保护作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2009, 29: 405-408.

[7] 徐凯智, 杨莉, 李宇虹, 等. 舒芬太尼在心脏瓣膜置换术患者的药动学[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26: 761-763.

[8] 徐凯智, 靳彦涛, 李宇虹, 等. 国产舒芬太尼在心内直视手术患者的药动学研究[J]. 中国循环杂志, 2010, 25: 375-378.

[9] 刘维, 段茉莉, 张现化, 等. 液相色谱-质谱联用测定全身麻醉患者血浆中舒芬太尼浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 24: 245-248.

[10] Smith NT, Dee Silver H, Harrison WK, *et al.* A comparison among morphine, fentanyl and sufentanil anesthesia for open heart surgery: Induction, emergence and extubation[J]. Anesthesiology, 1982, 57: A291.

[11] Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, *et al.* The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients[J]. Anesthesiology, 1984, 61: 502-506.

[12] 李淑琴, 董佳. 舒芬太尼对清醒或异丙酚镇静患者自主呼吸的抑制作用[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 8: 25-27.

[13] 叶飞, 余守章. 舒芬太尼自控-靶控镇痛对腰麻患者呼吸功能和镇静程度的影响[J]. 中华生物医学工程杂志, 2008, 14: 114-118.

[14] 邱建新, 董叶平. 老年臂丛神经阻滞患者舒芬太尼引起呼吸抑制的半数血浆靶浓度[J]. 医药导报, 2008, 27: 1057-1058.

[15] 刘鲲鹏, 廖旭, 薛富善. 舒芬太尼的药理学和临床应用[J]. 中国医药导刊, 2005, 7: 454-457.

[收稿日期] 2010-09-07

来氟米特联合中小剂量糖皮质激素治疗原发性难治性肾病综合征

黄颜颜, 陆清竹, 唐智 (遵义医学院附属医院肾病风湿科, 贵州 遵义 563003)

[摘要] 目的: 观察来氟米特联合中小剂量糖皮质激素治疗原发性难治性肾病综合征患者的临床效果及其对白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平的影响。方法: 选取 43 例原发性难治性肾病综合征患者, 予以口服来氟米特加小剂量的糖皮质激素, 来氟米特起始剂量为 $50\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 顿服, 服用 3 d 后减量至 $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 顿服, 至少服药 6 个月; 泼尼松的起始剂量为 $0.8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (最大剂量 $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) 顿服, 4~6 周后逐步减量, 总疗程为 1 年。20 例健康成人作为正常对照组。观察治疗前后 24 h 尿蛋白定量、血胆固醇、血肌酐、血清白蛋白水平; 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测治疗前和治疗 6 个月时 IL-8、TNF- α 、VEGF 水平。结果: 治疗 6 个月时 24 h 尿蛋白定量、血胆固醇较治疗前显著下降 ($P < 0.01$); 血清白蛋白水平较治疗前显著升高 ($P < 0.01$); 血肌酐水平治疗前后无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 6 个月时 IL-8、TNF- α 、VEGF 指标较治疗前显著降低 ($P < 0.01$); 较正常对照组无显著差异 ($P > 0.05$)。Spearman 相关分析显示, 血 VEGF 水平与 24 h 尿蛋白定量呈正相关 ($r = 0.726, P = 0.025$)。结论: 来氟米特联合中小剂量糖皮质激素能显著降低难治性肾病综合征患者的尿蛋白, 升高血清白蛋白水平, 并持续稳定肾功能; 其机制可能是通过抑制炎症介质的释放下调 VEGF 水平, 改善肾病中炎症和内皮细胞功能紊乱, 阻止系膜病变继续进展。

[关键词] 原发性难治性肾病综合征; 白细胞介素-8; 肿瘤坏死因子- α ; 血管内皮生长因子; 来氟米特

[中图分类号] R954 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2011)09-0759-03

Leflunomide in combination with medium/ low dose of prednisone in treatment of intractable primary nephrotic syndrome

HUANG Yan-yan, LU Qing-zhu, TANG Zhi (Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effect of leflunomide (LEF) in combination with medium/ low dose prednisone in the treatment of primary refractory nephrotic syndrome and its influence on the level of interleukin 8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and vascular endothelial growth factor (VEGF). **METHODS** 43 patients with intractable primary nephrotic syndrome patients were selected and treated with leflunomide (LEF) in combination with medium/ low dose prednisone, leflunomide starting dose of $50\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ given at meal for three days, later reduced to $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ given at meal for 6 months; prednisone starting dose of $0.8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (maximum dosage $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) given at meal; 4-6 weeks after treatment the dosages gradually reduced. The total course of treatment lasted for one year. 20 cases of healthy adults were enrolled as normal controls. 24 hour urine protein, blood cholesterol, blood serum creatinine and serum albumin were observed before and after treatment. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the IL-8, TNF- α , VEGF level before and 6 months after treatment. meal, taking three days later Reduced to $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ meal served in June. Prednisone starting dose of $0.8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (maximum dosage $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) meal, 4-6 weeks after treatment, the total gradually reduced to 1 year. 20 cases of healthy adults as normal controls. Observed 24 hour urine protein, blood cholesterol, blood serum creatinine, serum albumin before and after treatment. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the IL-8, TNF- α , VEGF level before