

吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗儿童肾病综合征的效果分析

张 俊

常州市儿童医院 儿内科, 江苏 常州 213003

摘要: **目的** 探究吗替麦考酚酯分散片联合醋酸泼尼松片治疗儿童肾病综合征的效果。**方法** 选择2016年1月—2018年1月于常州市儿童医院接受治疗的50例肾病综合征患儿作为研究对象,采用奇偶数法将患儿均分为两组,每组各25例。对照组接受环孢素软胶囊联合醋酸泼尼松片治疗,实验组接受替麦考酚酯分散片联合醋酸泼尼松片治疗,两组均持续治疗6个月。对比两组临床治疗总有效率、治疗中不良反应发生率及治疗前后IgA、IgG、IgM、蛋白排泄率(UAER)、血浆白蛋白(Alb)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)等指标变化。**结果** 治疗后,实验组治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组IgA、IgG、IgM水平均高于治疗前,且实验组高于对照组($P < 0.05$),但对照组治疗后IgM水平与治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组UAER、BUN及Scr水平均显著降低,而Alb显著升高,且实验组改善更显著($P < 0.05$)。两组治疗期间药物不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。**结论** 吗替麦考酚酯分散片联合醋酸泼尼松片治疗儿童肾病综合征的效果良好,能够显著改善患儿免疫功能和肾功能,提高临床疗效,且治疗安全性较高。

关键词: 吗替麦考酚酯分散片; 醋酸泼尼松片; 环孢素软胶囊; 肾病综合征; 儿童; 疗效

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)12-2418-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.025

Effect of mycophenolate mofetil combined with prednisone in treatment of children with nephrotic syndrome

ZHANG Jun

Department of Pediatrics, Changzhou Children's Hospital, Changzhou 213003, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Mycophenolate Mofetil Tablets combined with Prednisone Acetate Tablets in treatment of children with nephrotic syndrome. **Methods** Children (50 cases) with nephrotic syndrome in Changzhou Children's Hospital from January 2016 to January 2018 were divided into two groups according to odd and even number method, and each group had 25 cases. The control group were treated for Cyclosporin Soft Capsules combined with Prednisone Acetate Tablets. The experimental group were treated for Mycophenolate Mofetil Tablets combined with Prednisone Acetate Tablets. The two groups continued treatment for 6 months. Comparing the total effective rate of clinical treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment, and IgA, IgG, IgM, UAER, Alb, BUN, Scr levels in two groups before and after treatment. **Results** The total effective rate of the experimental group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IgA, IgG and IgM in two groups were higher than those before treatment, and the experimental group was higher than the control group ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the level of IgM between two groups after treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of UAER, BUN and Scr were significantly decreased in two groups, while the levels of Alb were significantly increased, and the improvement in the experimental group was more significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Mycophenolate Mofetil Tablets combined with Prednisone Acetate Tablets is effective in treatment of children with nephrotic syndrome, which can significantly improve the immune function and renal function of children, improve the clinical efficacy, and has higher treatment safety.

Key words: Mycophenolate Mofetil Tablets; Prednisone Acetate Tablets; Cyclosporin Soft Capsules; nephrotic syndrome; children; efficacy

收稿日期: 2019-06-17

基金项目: 江苏省科技专项项目(BL2014037)

第一作者: 张俊(1977—),女,江苏常州人,本科,副主任医师,研究方向为儿童风湿免疫、肾脏。Tel: 13912311194 E-mail: jszj1009@

163.com

肾病综合征是儿童常见疾病,在多种病因的诱导下,患儿肾小球基膜通透性增加导致血浆中大量蛋白从尿中流失,患儿出现蛋白尿、低蛋白血症等。该病好发于3~5岁学龄前儿童,且男生多于女生。随着近些年儿童饮食结构的改变及二胎政策的开放,发病率也逐年递增^[1-2]。现阶段,该病具体病因尚不明确,但有调研指出,皮肤感染、上呼吸道感染、家族遗传等因素会增加儿童的发病率^[3]。目前对该病主要采用激素治疗,但临床实践发现,长期大剂量激素的应用不仅对儿童的成长不利,同时还可能诱发感染事件的出现,增加治疗难度,且部分患儿存在激素抵抗,因而现阶段临床上多建议加用免疫抑制剂来实施联合治疗^[4-5]。环孢素A是临床上常用的免疫抑制剂,在预防同种异体器官或组织移植所产生的排斥反应中效果较好。吗替麦考酚酯分散片(MMF)临床上常与肾上腺皮质激素合用,主要适用于难治性排斥反应^[6-7],但在儿童肾病综合征中应用很少。本文探究了吗替麦考酚酯分散片联合激素泼尼松治疗儿童肾病综合征的疗效,以供临床治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月—2018年1月于常州市儿童医院接受治疗的50例肾病综合征患儿作为研究对象。纳入标准:(1)符合儿童肾病综合征诊断标准^[8];(2)年龄2~16岁;(3)病历资料齐全;(4)患儿家属对本次调研过程、方法均知情同意,并签署同意书。排除标准:(1)认知功能障碍无法配合治疗;(2)合并其他器质性障碍如先天性心脏病;(3)对本研究的药物过敏;(4)无法坚持治疗6个月者。按照患儿入院顺序编号,采用奇偶数法将患儿均分为两组,每组各25例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性,见表1。本研究已获得医院伦理委员会批准。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	性别/例		年龄/岁	平均年龄/岁	病程/d	平均病程/d
	男	女				
对照	14	11	3~16	8.35±1.56	2~29	16.32±1.51
实验	13	12	2~15	8.06±1.61	1~27	15.96±1.61

1.2 治疗方法

实验组:口服醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33021207,生产批号:

20140708、20160442,规格:5 mg/片),5 mg/d,早餐后顿服;服用8周后,可根据患儿病情逐渐减量到停药。同时给予吗替麦考酚酯分散片(杭州中美华东制药有限公司,国药准字H20052083,生产批号:20150722、20160603,规格:0.25 g/片),1 g/d,顿服;3个月后逐渐递减至0.25~0.5 mg/(kg·d),此剂量维持3个月。

对照组:泼尼松用法与实验组相同,同时给予环孢素软胶囊(华北制药股份有限公司,国药准字H10960009,生产批号:060502、100501,规格:25 mg/粒),初始剂量按照体重为4 mg/(kg·d),分2次口服;服药1周后检测血药浓度,注意维持最低血药浓度在100~200 μg/L,维持治疗3个月。而后以每2周降低初始剂量25%的原则,将药量降至1 mg/(kg·d),而后维持此剂量3个月。

两组均持续治疗6个月。注意患儿在治疗期间做好抗感染、抗凝、保护胃粘膜等措施。治疗期间无病例脱落。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效评价标准 显效:临床症状完全消失,尿蛋白呈阴性,监测24 h尿蛋白<0.2 g,肾功能恢复正常;有效:临床症状改善,24 h尿蛋白<50 mg/kg,肾功能好转;无效:临床症状加重,24 h尿蛋白>50 mg/kg,肾功能无变化、甚至出现恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.3.2 免疫功能 在治疗前后,抽取患儿空腹静脉血5 mL,离心取血清,使用贝克曼AU5800型全自动生化分析仪检测IgA、IgG、IgM水平,分别检测3次,取平均值。

1.3.3 血尿生化指标 在治疗前后,留取患儿空腹静脉血及尿液样本,采用放射免疫法测定24 h尿微量蛋白排泄率(UAER);采用拜耳公司的全自动生化分析仪,测定血浆白蛋白(Alb)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)含量,分别检测3次,取平均值。严格按照仪器的说明书操作。

1.3.4 不良反应 统计治疗中出现的皮疹、肝功能损伤、多毛、牙龈增生等药物不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

使用SPSS 22.0软件,计数资料用率或百分比表示,行卡方检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行t检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后,实验组的治疗总有效率为96.00%,显著高于对照组的76.00%,两组比较差异具有统计学

意义($P < 0.05$),见表2。

2.2 两组免疫功能对比

治疗后,两组IgA、IgG水平均高于治疗前,且实验组高于对照组($P < 0.05$);实验组治疗后IgM水平显著高于治疗前,且实验组高于对照组($P < 0.05$),但对照组治疗后IgM水平与治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.3 两组血尿生化对比

治疗后,两组UAER、BUN及Scr水平均显著降低,而Alb含量显著升高($P < 0.05$),且实验组血尿生化指标显著优于对照组($P < 0.05$),见表4。

2.4 两组不良反应对比

两组治疗期间药物不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$),见表5。

表2 两组临床疗效对比

Table 2 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	25	17	2	6	76.00
实验	25	20	4	1	96.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组免疫功能指标对比($\bar{x} \pm s, n=25$)

Table 3 Comparison on immune function indexes between two groups($\bar{x} \pm s, n = 25$)

组别	IgA/(g·L ⁻¹)		IgG/(g·L ⁻¹)		IgM/(g·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	0.77±0.13	0.98±0.14*	3.82±1.11	6.65±1.21*	1.17±0.15	1.21±0.14
实验	0.76±0.12	1.38±0.14**	3.86±1.01	9.65±1.65**	1.16±0.16	1.41±0.21**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血尿生化指标对比($\bar{x} \pm s, n=25$)

Table 4 Comparison on biochemical indexes of blood and urine between two groups($\bar{x} \pm s, n = 25$)

组别	UAER/(g·24 h ⁻¹)		Alb/(g·L ⁻¹)		BUN/(mmol·L ⁻¹)		Scr/(mmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	4.19±0.41	0.69±0.07*	18.92±1.69	31.62±1.65*	16.98±1.35	7.19±0.21*	155.96±11.69	98.26±8.15*
实验	4.23±0.32	0.41±0.09**	19.61±2.61	45.16±1.11**	17.12±1.11	5.32±0.15**	154.26±12.13	80.16±6.32**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组不良反应对比

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	皮疹/例	肝功能损伤/例	多毛/例	牙龈增生/例	发生率/%
对照	25	2	1	1	1	20.00
实验	25	1	1	1	1	16.00

3 讨论

儿童肾病综合征已经成为儿童泌尿系统最常见的原发性肾小球疾病,该病的典型症状包括大量蛋白尿、低蛋白血症、高胆固醇血症等。据调查,约有60%以上的肾病综合征患儿会出现反复,严重影响生长发育,同时给家庭带来沉重的负担^[9-10]。有研究表明,感染是儿童肾病综合征的主要病因,其约

占儿童肾病综合征反复发作病因的76.2%~81%^[11]。环孢素A是临床上常用的免疫抑制剂,对儿童肾病综合征有较好的治疗效果^[12-13],MMF可用于治疗患者因长期应用激素所引起的严重感染^[14],但MMF在儿童肾病综合征的治疗中研究较少,因此本文分析了MMF联合泼尼松对儿童肾病综合征的治疗效果。

本文结果显示,治疗后,两组 IgA、IgG、IgM 水平平均高于治疗前,且实验组高于对照组,表明加用 MMF 后,可更显著改善患儿的免疫功能,可能是由于 MMF 可抑制患者的 T、B 淋巴细胞,从而提高改善患儿的免疫功能^[15]。本研究结果显示,实验组治疗总有效率高于对照组,表明加用 MMF 可提高儿童肾病综合征的治疗效果,可能是由于 MMF 可改善患儿的肾功能及免疫功能,从而提高了治疗效果。

本研究中,两组治疗后 UAER、BUN 及 Scr 含量均显著降低,且实验组更低,而 Alb 含量显著升高,且实验组更高,说明联合用药后能够显著改善患者的肾功能,可能是由于 MMF 可抑制肾系膜细胞和血管平滑肌细胞增殖,减少 UAER、BUN 及 Scr 含量,从而减少尿蛋白及蛋白尿对肾间质的损伤,改善患儿的肾功能。两组出治疗期间现皮疹、肝功能损伤、多毛、牙龈增生等不良反应发生率均无显著差异,说明加用 MMF 不增加用药中的不良反应,可能是由于 MMF 可迅速在肝脏内吸收、代谢,形成失活的霉酚酸葡萄糖苷酸,与 Alb 结合通过尿液和排除体外,对肝脏无明显影响,使得其应用较为安全性。

总之,吗替麦考酚酯分散片联合醋酸泼尼松片治疗儿童肾病综合征的效果良好,能够显著改善患儿免疫功能和肾功能,提高临床疗效,且治疗安全性较高。

参考文献

- [1] Zhang J J, Zeng H Q, Fu S Q, et al. Changes in the Dickkopf-1 and tartrate-resistant acid phosphatase 5b serum levels in preschool children with nephrotic syndrome [J]. Biomed Rep, 2016, 4(5): 605-608.
- [2] 沈颖. 血液净化在儿童肾病综合征水肿治疗中的合理应用 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(7): 500-502.
- [3] Teeninga N, Guan Z, Stevens J, et al. Population pharmacokinetics of prednisolone in relation to clinical outcome in children with nephrotic syndrome [J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(4): 534-545.
- [4] 钱古杲, 赵镭, 刘爱民. 槐杞黄颗粒辅助治疗儿童肾病综合征的疗效观察 [J]. 中草药, 2014, 45(16): 2375-2377.
- [5] 李岗. 甲泼尼龙冲击疗法治疗儿童肾病综合征的疗效 [J]. 中国实用医刊, 2014, 41(2): 97-98.
- [6] 王梦豪, 王志刚, 丰贵文. 不同剂型吗替麦考酚酯应用于肾移植术后早期受者的效果比较 [J]. 河南医学研究, 2018, 27(8): 1357-1359.
- [7] 傅彦妍, 丁伶清, 宋洪涛. 麦考酚酸制剂体内药理学参数、临床疗效及不良反应影响因素的研究进展 [J]. 中国药房, 2017, 28(14): 2012-2016.
- [8] 黄清明. 儿童肾病综合征 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [9] Hao G X, Huang X, Zhang D F, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in children with nephrotic syndrome [J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(8): 1748-1756.
- [10] Olczak-Kowalczyk D, Roszkowska-Blaim M, Dąbkowska M, et al. Enzymatic activity of *Candida* spp. from oral cavity and urine in children with nephrotic syndrome [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1022: 63-70.
- [11] Guan F J, Peng Q Q, Wang L L, et al. Histone deacetylase-2 expression and activity in children with nephrotic syndrome with different glucocorticoid response [J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(2): 269-276.
- [12] 宁文慧. 环孢素 A 联合激素治疗儿童原发性肾病综合征的单中心临床疗效观察 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2016.
- [13] 耿海云, 季丽娜, 陈朝英, 等. 霉酚酸酯和环孢素 A 治疗儿童原发性难治性肾病综合征的临床疗效观察 [J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(9): 651-656.
- [14] 彭君, 彭家清. 原发性肾病综合征合并新型隐球菌性脑膜炎 1 例 [J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(4): 256.
- [15] 吕志芬, 庄宇, 陈宇航, 等. 赛可平联合来氟米特多靶点诱导治疗狼疮肾炎临床疗效观察 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2014, 20(6): 460-464.