

小剂量泼尼松联合他克莫司治疗难治性肾病综合征的疗效评价

李 佳, 陈 文*

海南医学院第二附属医院 肾内科, 海南 海口 570311

摘要: **目的** 探讨小剂量泼尼松联合他克莫司治疗难治性肾病综合征的临床疗效。**方法** 选择2016年1月—2018年1月海南医学院第二附属医院收治的难治性肾病综合征患者80例, 采用随机数字表法分为观察组与对照组, 每组各40例。对照组口服他克莫司胶囊, 50 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 2次/d。观察组在对照组的基础上口服醋酸泼尼松片, 0.75 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 治疗8周后每周逐渐减少10%的剂量, 两组均治疗6个月。比较两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后的肾功能指标、炎症因子水平、血小板计数、尿蛋白、抗ds-DNA、补体C3和补体C4水平。**结果** 治疗后, 观察组的治疗有效率95.0%明显高于对照组的85.0%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组24 h尿蛋白定量(24 hUPQ)、血肌酐(Scr)、胱抑素C(CysC)、尿素氮(BUN)水平均显著降低 ($P<0.05$); 观察组治疗后的24 hUPQ、Scr、CysC、BUN水平明显低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8) 水平均显著降低 ($P<0.05$); 观察组治疗后的TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-8水平明显低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者的血小板计数、尿蛋白、抗ds-DNA、补体C3和C4显著优于治疗前 ($P<0.05$); 且治疗后, 观察组患者的血小板计数、补体C3、C4水平显著高于对照组, 尿蛋白、抗ds-DNA水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 小剂量泼尼松联合他克莫司治疗可有效改善难治性肾病综合征患者的肾功能, 抑制炎症反应, 治疗效果良好, 值得推荐。

关键词: 醋酸泼尼松片; 他克莫司胶囊; 难治性肾病综合征; 肾功能指标; 炎症因子; 补体C3; 补体C4

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 02-0283-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.02.020

Efficacy of low dose prednisone combined with tacrolimus in treatment of refractory nephrotic syndrome

LI Jia, CHEN Wen

Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570311, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of low dose prednisone combined with tacrolimus in treatment of refractory nephrotic syndrome. **Methods** A total of 80 patients with refractory nephrotic syndrome admitted to Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College from January 2016 to January 2018 were randomly divided into observation group and control group, each groups had 40 cases. The control group were *po* administered with Tacrolimus Capsules, 50 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, twice daily. And the observation group were *po* administered with Prednisone Acetate Tablets on the basis of control group, 0.75 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, and gradually reduced the dose by 10% per week after 8 weeks of treatment. Both groups were treated for 6 months. The clinical efficacy of the two groups was compared, and the renal function indicators, inflammatory factor levels, platelet count, urine protein, anti ds-DNA, complement C3 and complement C4 levels in two groups before and after treatment were also compared. **Results** After treatment, the effective rate in the observation group was 95.0%, which was significantly higher than 85.0% in the control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, 24 hUPQ, Scr, CysC, and BUN levels in two group were significantly decreased ($P<0.05$). After treatment, 24 hUPQ, Scr, CysC, and BUN levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, TNF- α , IL-2, IL-6 and IL-8 levels in two group were significantly decreased ($P<0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-2, IL-6 and IL-8 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the platelet count, urine protein, anti ds-DNA,

收稿日期: 2019-08-15

基金项目: 海南省自然科学基金资助项目(814342)

第一作者: 李 佳(1978—), 男, 湖南省新化县人, 主治医师, 研究方向为肾脏疾病诊疗, E-mail: peoa112@sohu.com

*通信作者: 陈 文(1960—), 男, 海南省万宁市人, 主任医师, 本科, 研究方向为肾病临床研究、血液净化研究。E-mail: 13907685889@163.com

complement C3 and C4 in two groups were significantly better than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of platelet count, complement C3 and C4 in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the levels of urine protein and anti ds-DNA were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Low dose prednisone combined with tacrolimus can effectively improve the renal function of patients with refractory nephrotic syndrome, inhibit the inflammatory response, the treatment effect is good, it is worth recommending.

Key words: Prednisone Acetate Tablets; Tacrolimus Capsules; refractory nephrotic syndrome; renal function indexes; inflammatory factor; complement C3; complement C4

难治性肾病综合征是经糖皮质激素治疗后出现激素依赖、抵抗、频繁复发的原发性肾病综合征,病情严重,病程漫长,是临床上较为棘手的肾病之一,久病不愈时会诱发严重感染、血栓栓塞综合征及急性肾功能衰竭等致命并发症,危及患者的生命安全^[1]。研究发现免疫抑制剂联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征可取得较好的临床疗效^[2]。醋酸泼尼松治疗较为经典,应用广泛,但其潜在的性腺毒性、骨髓抑制及致癌等不良反应限制了临床应用,他克莫司可通过非免疫机制保护足细胞从而降低蛋白尿,其免疫抑制作用是环孢素A的10~100倍,但肾毒性等不良反应较环孢素A小,对频繁复发、激素依赖及耐药的肾病综合征有较好的疗效。因此,本研究探讨小剂量泼尼松联合他克莫司治疗难治性肾病综合征治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月—2018年1月海南医学院第二附属医院收治的难治性肾病综合征患者80例。纳入标准:(1)符合《内科学》(第8版)中难治性肾病综合征的诊断标准^[3];(2)经实验室指标、病理学检查确诊;(3)年龄20~60岁;(4)病程6个月以上;(5)患者均知情同意。排除标准:(1)先天性或遗传性肾病综合征者;(2)乙肝相关性肾炎、过敏性紫癜肾炎、系统性红斑狼疮等继发因素所导致的难治性肾小球疾病;(3)严重感染者;(4)哺乳期、妊娠期妇女。

采用随机数字表法分为观察组与对照组,每组各40例。观察组男24例,女16例;年龄21~58岁,平均年龄(38.72±4.77)岁;病程0.5~5年,平均病程(2.45±1.30)年。对照组男25例,女15例;年龄23~56岁,平均年龄(39.14±6.59)岁;病程0.5~6年,平均病程(2.52±1.38)年。两组基础资料对比差异无显著性。

1.2 方法

对照组口服他克莫司胶囊(杭州中美华东制药有限公司;国药准字H20094027;规格:0.5 mg,批

号:H20150195),50 μg/(kg·d),2次/d。观察组在对照组的基础上口服醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司;国药准字H33021207;规格:5 mg,批号:018180203),0.75 mg/(kg·d),治疗8周后每周逐渐减少10%的剂量,两组均治疗6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评定标准^[4] 显效:肾功能恢复,临床症状消失,尿量增加至400 mL以上,血肌酐<109.6 μmol/L;有效:肾功能开始恢复,临床症状有所缓解,尿量增加,血肌酐>109.6 μmol/L,但下降值超过了基础值的50%;无效:肾功能障碍无改善,甚至有严重迹象,临床症状表现明显,血肌酐>109.6 μmol/L,尿量<400 mL以上。

治疗有效率=(显效+有效)/病例总数

1.3.2 肾功能指标和炎症因子水平 收集患者24 h尿液,使用全自动尿液分析仪测定24 h尿蛋白定量(24 hUPQ)水平。采集两组患者治疗前后的早晨空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min分离血清,使用全自动生化分析仪测定血肌酐(Scr)、胱抑素C(CysC)、尿素氮(BUN)水平,使用ELISA法测定肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)水平;采用普通光镜直接计数法进行血小板计数,采用全自动尿液分析仪测定患者尿蛋白,采用酶联免疫(ELISA)法定量检测血清抗dsDNA抗体(A-dsDNA)和速率散射比浊法检测患者C3、C4水平。

1.4 统计学分析

应用SPSS 22.0处理数据,计数资料以百分比代表,组间行 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 代表,组间行 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗有效率对比

治疗后,观察组患者的治疗有效率95.0%明显高于对照组的85.0%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组肾功能指标比较

治疗后,两组24 h UPQ、Scr、CysC、BUN水平均显著降低($P < 0.05$);观察组治疗后的24 h UPQ、

Scr、CysC、BUN 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组 TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-8 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 观察组治疗后的 TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-8 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组患者血小板计数、尿蛋白、抗 ds-DNA、C3 和 C4 水平对比

治疗后, 两组患者的血小板计数、尿蛋白、抗 ds-

DNA、C3 和 C4 显著优于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗后, 观察组患者的血小板计数、补体 C3、C4 水平显著高于对照组, 尿蛋白、抗 ds-DNA 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表4。

3 讨论

研究发现, 难治性肾病综合征发生、发展与基因突变、免疫紊乱、炎症介质 (如 TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-8)、激素不规范治疗有关^[5]。此外, C2、C1q、C1r、C1s、C4、C5 和 C8, 以及 BF、抑制因子、肿瘤坏死因

表1 两组患者的治疗有效率对比

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	治疗有效率/%
对照	40	18	16	6	85.0
观察	40	24	14	2	95.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	24 h UPQ/(g·24 h ⁻¹)	Scr/(mol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	CysC/(mg·L ⁻¹)
对照	40	治疗前	3.85±0.52	89.13±8.28	9.12±0.89	1.65±0.29
		治疗后	1.24±0.21*	74.32±5.11*	6.88±0.42*	0.94±0.14*
观察	40	治疗前	3.87±0.44	89.74±7.07	9.07±0.75	1.62±0.25
		治疗后	0.76±0.07**	67.58±4.63**	5.24±0.37**	0.53±0.03**

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3 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the levels of inflammatory cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-2/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-8/(pg·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	197.43±20.40	228.45±17.15	135.68±13.86	118.49±10.27
		治疗后	125.59±11.42*	172.62±9.29*	92.79±9.55*	69.22±5.95*
观察	40	治疗前	194.96±21.37	227.82±15.64	134.49±14.24	117.25±10.86
		治疗后	82.17±9.35**	143.98±7.61**	65.12±7.53**	50.54±5.82**

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 两组患者血小板计数、尿蛋白、抗 ds-DNA、C3 和 C4 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on platelet count, urine protein, anti ds-DNA, C3 and C4 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	血小板计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	尿蛋白/g	抗 ds-DNA/(IU·mL ⁻¹)	C3/(g·L ⁻¹)	C4/(g·L ⁻¹)
对照	40	治疗前	45.79±18.81	2.87±0.64	34.57±13.39	0.34±0.04	0.19±0.02
		治疗后	79.75±14.06*	2.91±0.74*	14.06±4.39*	0.41±0.04*	0.20±0.02*
观察	40	治疗前	45.07±18.53	2.92±0.65	34.64±13.73	0.35±0.03	0.21±0.03
		治疗后	104.48±16.75**	1.49±0.46**	10.79±2.68**	0.61±0.06**	0.34±0.03**

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

子、C1酯酶缺乏,这些补体成分或遗传缺陷会影响到传统的补体激活途径,增加难治性肾病综合征患者体内感染的易感性相关的敏感性^[6]。Ccr能有效反映患者肾功能变化,为发现患者肾功能改变的重要指标,其在反映患者肾脏损害中较为敏感,能早期估计患者损害程度。BUN与Scr指标也能反映患者肾功能改变情况,但是由于患者肾脏具有强大的储备能力,当患者肾小球滤过率降低程度>50%时,患者体内BUN与Scr指标才能轻度上升^[7]。血小板计数在正常血液中有较恒定的数量,肾病综合征患者因激素和利尿剂的使用而导致高凝状态,进而形成血栓,引发血小板计数改变。抗ds-DNA是抗DNA抗体中的一种,其反应位点位于DNA脱氧核糖磷酸骨架上。抗ds-DNA与疾病活动度、特别是与活动性肾炎密切相关,可以用来作为难治性肾病综合征诊疗的观察指标^[8]。

他克莫司是强效免疫抑制剂,在治疗难治性肾病综合征具有良好效果,可有效抑制T淋巴细胞活性,阻断T淋巴细胞的生长、增殖,以减低机体炎症因子水平,减少自身抗体生成,以发挥免疫调节效果^[9-10]。泼尼松是一种糖皮质激素,能够降低毛细血管壁与细胞膜的通透性,阻止结缔组织增生,有效减少机体炎症因子水平,发挥显著抗炎效果^[11]。本研究结果中,观察组治疗后的24 h UPQ、Scr、CysC、BUN水平明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组患者与对照组患者的血小板计数、尿蛋白、抗ds-DNA、C3和C4显著优于治疗前($P<0.05$);且治疗后,观察组患者的血小板计数、C3、C4水平显著高于对照组,尿蛋白、抗ds-DNA水平显著低于对照组($P<0.05$)。结果说明,泼尼松与他克莫司具有协同效应,联合治疗可有效抑制难治性肾病综合征患者的肾纤维化,改善肾功能。本研究中,观察组治疗后的TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-8水平明显低于对照组($P<0.05$)。结果说明,小剂量泼尼松联合他克莫司治疗可有效降低患者机体内的炎症因子水平,抑

制炎症因子介导的炎症反应。

综上所述,小剂量泼尼松联合他克莫司治疗可有效改善难治性肾病综合征患者的肾功能,抑制炎症反应,治疗效果良好,值得推荐。

参考文献

- [1] 叶任高,孙升云.难治性肾病综合征探析[J].新中医,2002,34(6):3-5.
- [2] 王林凤,王勇刚,王晓林,等.他克莫司联合泼尼松治疗肾病综合征患者的疗效及对血脂、炎症因子及肾功能的影响[J].内科,2018,13(2):218-220.
- [3] 葛均波,徐永健.内科学(第8版).[M].北京:人民卫生出版社,2013:477.
- [4] 叶任高,陈裕盛,方敬爱.肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[J].中国中西医结合肾病杂志,2003,4(6):355-357.
- [5] 林静,孙军伟,杜跃亮.他克莫司联合糖皮质激素对肾病综合征患者肾功能及炎症因子水平的影响[J].中国合理用药探索,2019,16(9):96-98.
- [6] 冯莉.肾病综合征患者血清免疫球蛋白及补体检测的意义研究[J].检验医学与临床,2013,10(21):2854-2855.
- [7] 程乐宁.肾病综合征患者血清 β_2 -MG、肾功能指标、凝血功能指标测定及其相关性分析[J/OL].四川解剖学杂志,2019(4):10-11[2020-01-13].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1429.R.20191129.1711.008.html>.
- [8] 李剑民,陈绩才,林秋强,等.抗核抗体和抗双链DNA的检测在肾病综合征病因诊断上的意义[J].现代检验医学杂志,2005,20(3):70-71.
- [9] 高丹,吴歌.他克莫司和来氟米特治疗难治性肾病综合征的疗效比较[J].现代药物与临床,2017,32(4):675-677.
- [10] 文敏,党西强.他克莫司与环孢素A治疗难治性肾病综合征疗效的meta分析[J].临床儿科杂志,2018,36(10):791-795.
- [11] 李平.他克莫司联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征临床效果观察[J].医学理论与实践,2018,31(11):1621-1622.