

环孢素联合泼尼松治疗儿童肾病综合征的临床研究

郭 杰¹, 刘 敏^{2*}, 杨琼琼³

1. 喀什地区第一人民医院 肾病内科, 新疆 喀什 844000

2. 喀什地区第一人民医院 血液透析科, 新疆 喀什 844000

3. 中山大学附属孙逸仙医院 肾脏科, 广东 广州 510120

摘要: **目的** 探讨环孢素联合泼尼松治疗肾病综合征患儿的临床疗效。**方法** 选择新疆喀什地区第一人民医院2016年1月—2018年12月收治的原发性肾病综合征患儿96例作为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 每组各48例。两组患儿给予醋酸泼尼松片进行治疗, 0.5 mg/(kg·d), 最大剂量不超过60 mg/d, 最长使用8周后逐渐减少使用剂量, 减至起始剂量的2/3, 隔日晨顿服。对照组患儿静脉滴注注射用环磷酰胺, 使用剂量为8~12 mg/(kg·d), 1次/月。观察组患者分次口服环孢素软胶囊, 使用剂量3~5 mg/(kg·d), 开始用药后7~10 d根据患者血药浓度调整剂量, 诱导缓解期血药浓度为72 μg/L, 尿蛋白转阴后可减少使用剂量, 维持缓解期的血药浓度为40 μg/L。两组均治疗3个月。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患儿治疗前后的免疫功能相关指标和肾功能指标水平。**结果** 治疗后, 观察组总缓解率为91.67%, 明显高于对照组的72.92% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组CD4⁺水平明显升高, CD8⁺、干扰素(INF-γ)、白细胞介素(IL)-4、IL-6水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组的免疫指标改善程度更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平均降低, 肌酐清除率(Ccr)水平明显升高 ($P < 0.05$), 且观察组肾功能指标改善程度更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 环孢素联合泼尼松治疗肾病综合征的疗效优于环磷酰胺联合泼尼松, 可改善患者免疫功能和肾功能, 安全性好, 可在临床范围内推广使用。

关键词: 环孢素; 环磷酰胺; 泼尼松; 肾病综合征; 免疫功能; 肾功能

中图分类号: R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 10-2081-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.029

Clinical study of ciclosporin combined with prednisone in treatment of nephrotic syndrome in children

GUO Jie¹, LIU Min², YANG Qionqiong³

1. Department of Nephrology, First People's Hospital of Kashgar Area, Kashgar 844000, China

2. Department of Hemodialysis, First People's Hospital of Kashgar Area, Kashgar 844000, China

3. Department of Nephrology, Sun Yat-sen Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of ciclosporin combined with prednisone. **Methods** A total of 96 children with primary nephrotic syndrome admitted to First People's Hospital of Kashgar Area from January 2016 to December 2018 were selected as study subjects, and randomly divided into a control group and an observation group, with 48 patients in each group. Children in two groups were treated with Prednisone Acetate Tablets, 0.5 mg/(kg·d), the maximum dose not exceeding 60 mg/d. The maximum dose was reduced gradually after 8 weeks of use, and was reduced to 2/3 of the initial dose. Children in two groups were given Prednisone Acetate Tablets every other day in the morning. Children in the control group were iv administered with Cyclophosphamide for Injection at the dosage of 8 — 12 mg/(kg·d), once per month. Children in the observation group were po administered with Ciclosporin Soft Capsules for 3 — 5 mg/(kg·d), and the dose was adjusted according to the patient's blood concentration for 7 to 10 days after the treatment. The blood concentration in the induced remission period was 72 μg/L, and the dose could be reduced after the urine protein turned negative, and the blood concentration in the maintenance remission period was 40 μg/L. Both groups were treated for 3 months. The clinical efficacy of the two groups of patients was observed, and the immune function related indexes and renal function indexes of two groups were compared before and after treatment. **Results** After

收稿日期: 2020-01-15

第一作者: 郭 杰(1980—),男,四川省宜宾人,本科,副主任医师,研究方向为慢性肾脏病和血液净化。E-mail:xjksgj_1980@163.com

*通信作者: 刘 敏(1980—),女,四川德阳人,本科,副主任医师,研究方向为慢性肾脏病和血液净化。E-mail:Liumin315@qq.com

treatment, the total remission rate in the observation group was 91.67%, which was significantly higher than 72.92% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, $CD4^+$ level was significantly increased in two groups, but $CD8^+$, $INF-\gamma$, $IL-4$, and $IL-6$ levels were all decreased ($P < 0.05$), and the improvement of immune indexes in the observation group was more significant ($P < 0.05$). After treatment, Scr and BUN levels in two groups were decreased, Ccr level was significantly increased ($P < 0.05$), and the improvement degree of renal function index in the observation group was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Ciclosporin combined with prednisone is more effective than cyclophosphamide combined with prednisone in treatment of nephrotic syndrome. It can improve the immune function and renal function of patients, and it is safe and can be widely used in the clinical scope.

Key words: ciclosporin; cyclophosphamide; prednisone; nephrotic syndrome; immune function; renal function

肾病综合征是由多种病因引起的肾小球基膜通透性增加,临床表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、高度水肿和高血脂,其中原发性肾病综合征是儿童时期泌尿系统常见的疾病,发病机制尚未研究明确^[1]。在临床长期治疗的过程中发现,部分患者存在激素耐药,需要使用免疫抑制剂进行治疗。2012年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)提出神经钙调蛋白抑制剂类药物可作为治疗激素耐药型原发性肾病综合征的一线用药^[2]。环孢素A(CsA)、环磷酰胺(CTX)、他克莫司(FK506)等药物均为目前临床常用的免疫抑制剂^[3]。本研究探究环孢素软胶囊联合泼尼松治疗肾病综合征患者的临床效果以及对其免疫系统产生的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择新疆喀什地区第一人民医院2016年1月—2018年12月收治的原发性肾病综合征患儿96例作为研究对象。其中男性55例,女性41例;年龄1~13岁,平均年龄 (6.49 ± 2.53) 岁;病程6个月~7年,平均病程 (4.27 ± 1.23) 年;患病类型:肾炎性40例,单纯性56例;发病情况:初发者61例,继发耐药者35例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:所有患儿临床诊断符合2000年中华医学会儿科学会肾脏病学组制定的《小儿肾小球疾病的临床分类、诊断和治疗》中制定的相关标准^[4]。

排除标准:合并有心脑血管疾病,先天性肝、肾功能不全,自身免疫缺陷疾病的患儿。

1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和观察组,每组各48例。对照组男性28例,女性20例;年龄1~12岁,平均年龄 (6.21 ± 3.98) 岁;病程8个月~7年,平均病程 (4.48 ± 1.33) 年;患病类型:肾炎性19例,单纯性29例;发病情况:初发者31例,继发耐药者17例。观察组男性27例,女性21例;年龄1~13岁,平均年龄 (6.62 ± 4.19) 岁;病程6个月~5年,平均病

程 (4.14 ± 1.31) 年;患病类型:肾炎性21例,单纯性27例;发病情况:初发者30例,继发耐药者18例。两组一般资料无统计学意义,具有可比性。

两组患儿给予糖皮质激素醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33021207,规格5 mg/片,生产批号20151126、20160317、20170214、20180925)进行治疗,0.5 mg/(kg·d),最大剂量不超过60 mg/d,最长使用8周后逐渐减少使用剂量,减至起始剂量的2/3,隔日晨顿服。

对照组患儿静脉滴注注射用环磷酰胺(江苏盛迪医药有限公司,国药准字H32020857,规格0.2 g/支,生产批号15102725、20160801、20170801、20180302),使用剂量为8~12 mg/(kg·d),1次/月。观察组患者分次口服环孢素软胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字H10960122,规格:25 mg/粒,生产批号20150630、20160702、20170522、20180323),使用剂量3~5 mg/(kg·d),开始用药后7~10 d根据患者血药浓度调整剂量,诱导缓解期血药浓度为72 μ g/L,尿蛋白转阴后可减少使用剂量,维持缓解期的血药浓度为40 μ g/L。两组均治疗3个月,无病例脱落现象。

1.4 观察指标

1.4.1 临床效果^[5] 完全缓解:治疗后,尿蛋白检查呈阴性,24 h尿蛋白水平 < 200 mg,血常规和生化检查各项指标基本恢复正常;部分缓解:治疗后,24 h尿蛋白减少至(+)~(++),血常规和生化指标检查结果基本趋于正常;未缓解:治疗后,各项指标均无改善,甚至加重者。

总缓解率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

1.4.2 免疫系统指标 抽取两组患儿治疗前后清晨空腹外周静脉血2 mL,经过刺激细胞-标记管-固定/破膜及细胞打孔-胞膜内免疫荧光标记,采用美国贝克曼库尔特公司生产的EPICS-XL型流式细胞仪检测治疗前后T淋巴细胞亚群 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 水平;另采集两组治疗前后清晨空腹外周静脉血1 mL,室温放置1 h,2 000 r/min的速率离心10 min后取上层

上清,采用酶联免疫吸附法检测两组治疗前后干扰素(INF- γ)、白细胞介素(IL)-4和IL-4水平,试剂盒购自上海彩佑实业有限公司,操作方法按试剂盒说明书进行。

1.4.3 肾功能指标 采集两组患儿治疗前后清晨空腹外周静脉血1 mL,室温放置1 h,2 000 r/min的速率离心10 min后取上层上清,采用酶联免疫吸附法检测两组治疗前后血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、肌酐清除率(Ccr)水平。

1.4.4 不良反应发生情况 对比两组患儿治疗期间的血压升高、一过性血清肌酐升高、高尿酸血症等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

使用SPSS 19.0软件,计数资料和计量资料分别以百分比和 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 χ^2 或 t 检验。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

治疗后,观察组总缓解率为91.67%,明显高于对照组的72.92%($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组免疫系统指标比较

治疗后,两组CD4⁺水平明显升高,CD8⁺、INF- γ 、IL-4、IL-6水平均降低($P < 0.05$),且观察组的免疫指标改善程度更显著($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组肾功能指标比较

治疗后,两组Scr、BUN水平均降低,Ccr水平明显升高($P < 0.05$),且观察组肾功能指标改善程度更显著($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应发生情况比较

治疗期间,两组不良反应发生率无显著差异,见表4。

表1 两组治疗临床效果比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	未缓解/例	总缓解率/%
对照	48	19	16	13	72.92
观察	48	26	18	4	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组免疫系统指标比较($\bar{x} \pm s, n=48$)

Table 2 Comparison of immune system indicators between two groups ($\bar{x} \pm s, n=48$)

组别	观察时间	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	INF- γ /(pg·mL ⁻¹)	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	32.19 $\pm$ 5.19	30.67 $\pm$ 4.81	63.91 $\pm$ 6.32	37.11 $\pm$ 4.53	100.35 $\pm$ 16.11
	治疗后	35.91 $\pm$ 3.27*	28.23 $\pm$ 5.09*	54.02 $\pm$ 5.71*	29.17 $\pm$ 5.09*	85.49 $\pm$ 12.39*
观察	治疗前	32.38 $\pm$ 5.15	30.51 $\pm$ 4.79	64.11 $\pm$ 6.28	38.41 $\pm$ 5.17	98.03 $\pm$ 15.39
	治疗后	38.18 $\pm$ 3.29**	25.19 $\pm$ 5.12**	43.61 $\pm$ 5.65**	21.09 $\pm$ 5.20**	62.11 $\pm$ 10.48**

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 两组肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Scr/(μ mol·L ⁻¹)	BUN/(μ mol·L ⁻¹)	Ccr/(mL·min ⁻¹)
对照	48	治疗前	91.36 $\pm$ 12.15	8.75 $\pm$ 1.42	51.58 $\pm$ 5.25
		治疗后	86.42 $\pm$ 7.16*	8.25 $\pm$ 1.44*	58.73 $\pm$ 5.27*
观察	48	治疗前	91.52 $\pm$ 12.13	8.73 $\pm$ 1.41	51.51 $\pm$ 5.28
		治疗后	75.79 $\pm$ 7.23**	7.11 $\pm$ 1.43**	64.73 $\pm$ 5.26**

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 两组不良反应发生情况比较

Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	血压升高/例	一过性血清肌酐升高/例	高尿酸血症/例	肝功能异常/例	肺部感染/例	白细胞降低/例	血尿/例	发生率/%
对照	48	1	2	2	2	1	2	2	25.00
观察	48	3	2	1	3	1	0	0	20.83

3 讨论

临床上治疗肾病综合征多采用强的龙、泼尼松等常规激素药物,但是大量临床经验证实,治疗中患者会出现多种不良发应,并且反复发作;同时患者对药物的依赖作用也增加,因此治疗效果不显著,无法满足患者的需求^[6]。在肾病综合征治疗中使用免疫抑制剂联合糖皮质激素的用药价值已经得到了认可,而哪种免疫抑制剂可获得更好的疗效需要进一步深入研究^[7-8]。

环磷酰胺属于细胞周期非特异性药物,具有一定的免疫抑制效果,药物进入机体后药效发挥缓慢而持久,能够起到抑制细胞增殖的作用,从而对抗原敏感性小淋巴细胞造成非特异性杀伤,限制其转换为免疫母细胞^[9]。药物进入机体后,体内的磷酰胺酶快速分解,拮抗核酸合成,同时也能使糖皮质激素升高,具有较好的临床使用价值^[10]。

人的细胞免疫功能主要由T细胞介导,根据表面的CD分子分为CD4⁺和CD8⁺T细胞两大亚群,相互作用和制约,维持机体的免疫平衡,儿童肾病综合征活动期CD3⁺、CD4⁺下降,CD8⁺升高,提示患儿肾病综合征活动期存在以T细胞亚群分布异常为主的免疫功能紊乱^[11]。CD4⁺T细胞亚群中的辅助性T淋巴细胞(Th),能够准确地反映T淋巴细胞的功能,其中Th1分泌INF- γ 、IL-2等细胞因子,参与细胞介导的免疫应答;Th1主要分泌IL-4、IL-6,增强B细胞介导的体液免疫应答,在肾病综合征患儿体内,INF- γ 、IL-4、IL-6均存在紊乱^[12]。本研究,观察组在常规使用泼尼松治疗的基础上联合使用环孢素进行治疗,结果显示,其患者临床缓解率明显优于对照组,淋巴细胞和免疫因子指标改善情况也优于对照组,说明环孢素联合激素治疗肾病综合征患者具有较好的效果。

目前临床上多以Scr、BUN、Ccr等指标来估量肾小球滤过率,已有大量文献报道了肾病综合征患儿体内Scr、BUN过度增高,Ccr异常降低,肾功能严重受损^[13]。本研究结果显示,两组患儿经治疗后Scr、BUN明显降低,Ccr明显升高,同时观察组改善效果明显优于对照组,提示了环孢素联合泼尼松可

以明显改善肾病综合征患儿的肾功能,延缓肾小球硬化的进展。

综上所述,环孢素联合泼尼松治疗肾病综合征的疗效优于环磷酰胺联合泼尼松,可改善患者免疫功能和肾功能,安全性好,可在临床范围内推广使用。

参考文献

- [1] 管娜. 儿童原发性肾病综合征治疗进展[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 638-640.
- [2] 毛建华, 王文静. 2012年KDIGO儿童激素耐药型肾病综合征的诊断与治疗指南与2008年国内西安指南比较[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(17): 1284-1286.
- [3] Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D, et al. Efficacy and safety of cyclosporine versus tacrolimus in steroid and cyclophosphamide resistant nephrotic syndrome: a prospective study[J]. Indian J Nephrol, 2018, 28(1): 46-52.
- [4] 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.
- [5] 刘爱民. 儿童原发性肾病综合征诊治循证指南(试行)解读[J]. 浙江医学, 2010, 32(8): 1139-1140, 1176.
- [6] 盛芳芸. 肾病综合征的激素治疗[J]. 实用儿科杂志, 1990(1): 3-4.
- [7] Jiang X X, Shen W, Xu X J, et al. Immunosuppressive therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled studies[J]. Clin Exp Nephrol, 2018, 22(3): 562-569.
- [8] 张丹. 环磷酰胺与环孢菌素A治疗膜性肾病的临床疗效研究[J]. 保健医学研究与实践, 2016, 13(4): 50-51.
- [9] 李冀. 神经钙调蛋白抑制剂、环磷酰胺治疗儿童激素耐药型肾病综合征疗效差异的系统评价[J]. 山东医药, 2017, 57(20): 46-48.
- [10] Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D, et al. Efficacy and safety of cyclosporine versus tacrolimus in steroid and cyclophosphamide resistant nephrotic syndrome: a prospective study[J]. Indian J Nephrol, 2018, 28(1): 46-52.
- [11] 刘林娜, 陈荣发, 陈慧, 等. 淋巴细胞亚群检测在儿童肾病综合征患者中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(18): 2245-2247.
- [12] 王平忠, 李宜川, 陈延平, 等. 肾综合征出血热患者TNF- α IL-6 IL-4 IFN- γ 水平变化及意义[J]. 西南国防医药, 2007, 17(4): 396-398.
- [13] 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]. 四川解剖学杂志, 2019, 27(4): 10-11.