

## 多靶点治疗难治性成人肾病综合征疗效观察

杨小兰, 蔡新明, 邓兆燕

(玉林市第一人民医院肾内科, 广西 玉林 537000)

**【摘要】** 目的 探讨多靶点治疗对难治性成人肾病综合征(RNS)患者肾功能的影响。方法 选取 2012 年 5 月至 2014 年 5 月我院肾内科收治的 78 例 RNS 患者作为研究对象, 采用数字随机表法分为对照组和观察组各 39 例, 均给予常规治疗, 观察组给予泼尼松+霉酚酸酯+他克莫司治疗, 对照组给予泼尼松+环磷酰胺, 治疗前后检测两组患者 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白(ALB)、血肌酐(Scr)水平, 以及白细胞介素-8(IL-8)、尿白细胞介素-6(IL-6)及 T 淋巴细胞水平。评估两组患者的疗效及用药安全性。**结果** 观察组患者治疗有效率为 71.79% (28/39), 明显高于对照组的 41.03% (16/39), 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 观察组患者治疗后 24 h 尿蛋白定量、Scr 水平明显低于对照组 [(0.71±0.82) g/24 h vs (1.30±1.06) g/24 h, (70.26±9.66) μmol/L vs (76.27±10.28) μmol/L], ALB 明显高于对照组 [(36.87±6.29) g/L vs (32.04±5.28) g/L], 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ); 观察组患者治疗后的 IL-6、IL-8 水平均明显下降, 且低于对照组 [(42.34±9.37) pg/ml vs (63.68±8.23) pg/ml, (59.86±9.85) pg/ml vs (81.06±5.29) pg/ml], 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ); 观察组患者治疗后的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均明显高于对照组 [(63.39±5.29)% vs (58.67±6.07)%、(36.11±5.16)% vs (31.05±5.97)%、(1.53±0.71)% vs (1.27±0.86)%], 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组和对照组的不良用药反应率分别为 25.64% (10/39) 和 30.77% (12/39), 差异无统计学意义( $\chi^2=0.25, P>0.05$ )。**结论** 泼尼松+霉酚酸酯+他克莫司多靶点治疗 RNS 能够改善肾功能, 维持机体免疫功能, 提高临床疗效。

**【关键词】** 肾病综合征; 难治性; 霉酚酸酯; 他克莫司; 肾功能; 免疫功能

**【中图分类号】** R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2016)06-0909-03

**Curative effect of multi-target therapy in adult patients with refractory nephrotic syndrome.** YANG Xiao-lan, CAI Xin-ming, DENG Zhao-yan. Department of Urology, the First People's Hospital of Yulin City, Yulin 537000, Guangxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of multi-target therapy on renal function of patients with refractory nephrotic syndrome (RNS). **Methods** Seventy-eight patients with RNS who were admitted into our hospital between May 2012 and May 2015 were selected as the study subjects, which were randomly divided into the control group and the observation group by a random number table, with 39 patients in each group. All the patients were given routine therapy. The observation group was treated with prednisone combined with mycophenolate mofetil and tacrolimus, while the control group was treated with prednisone and cyclophosphamide. The levels of 24 h urinary protein quantification, serum albumin (ALB), serum creatinine (Scr), interleukin-8 (IL-8), urine interleukin-6 (IL-6) and T lymphocytes in the two groups of patients were detected before and after treatment. The curative effects and safety of medication in the two groups were evaluated. **Results** The effective rate in the observation group (71.79%, 28/39) was significantly higher than that in the control group (41.03%, 16/39),  $P<0.05$ . The levels of 24 h urine protein quantification and Scr in the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group [(0.71±0.82) g/24 h vs (1.30±1.06) g/24 h, (70.26±9.66) μmol/L vs (76.27±10.28) μmol/L], while ALB was significantly higher than that in the control group [(36.87±6.29) g/L vs (32.04±5.28) g/L],  $P<0.05$ . After treatment, levels of IL-6 and IL-8 in the observation group decreased significantly and were lower than those in the control group [(42.34±9.37) pg/ml vs (63.68±8.23) pg/ml, (59.86±9.85) pg/ml vs (81.06±5.29) pg/ml],  $P<0.05$ . CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in the observation group after treatment were significantly higher than those in the control group [(63.39±5.29)% vs (58.67±6.07)%、(36.11±5.16)% vs (31.05±5.97)%、(1.53±0.71)% vs (1.27±0.86)%],  $P<0.05$ . **Conclusion** Multi-target therapy with prednisone, mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of RNS can improve the renal function, maintain body's immune function and improve the clinical efficacy.

**【Key words】** Nephrotic syndrome; Refractory; Mycophenolate mofetil; Tacrolimus; Renal function; Immune function

肾病综合征是由多种肾脏病理性损伤导致严重尿蛋白及其引起的一组临床表现, 包括原发性和继发性两种。难治性肾病综合征(Refractory nephrotic syndrome, RNS)指原发性肾病综合征患者足量激素治疗 8

周无效或复发、激素依赖, 占原发性肾病综合征的 30%~50%<sup>[1]</sup>。环磷酰胺是临床治疗 RNS 较为常见药物, 但单独用药效果不理想。近年来, 有学者采用不同作用机制的免疫抑制药物结合治疗 RNS, 取得显著

成效<sup>[2]</sup>。本研究分析了泼尼松+霉酚酸酯+他克莫司多靶点治疗RNS的效果、安全性及对患者肾功能、免疫功能的影响,为临床治疗RNS提供资料,现报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准 纳入标准:①符合《肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要》<sup>[3]</sup>中拟定的原发性肾病综合征相关诊断标准,且经肾穿刺活检证实;②足量激素治疗8周无效或反复发作、激素依赖;③自愿签署知情同意书。排除标准:①严重心肺功能障碍;②过敏体质;③肾衰竭;④急性或慢性感染;⑤治疗依从性差;⑥入组前6个月内接受免疫治疗;⑦妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 临床资料 将2012年5月至2014年5月我院肾内科收治且符合以上标准的78例RNS患者作为研究对象,采用数字随机表法分为观察组和对照组各39例。观察组中男性22例,女性17例;年龄20~58岁,平均(35.26±6.38)岁;病程6~38个月,平均(13.28±3.14)个月。病理类型:15例系膜增生性肾炎,9例系膜毛细血管性肾病,8例膜性肾病,4例微小病变型肾病,3例局灶性节段性肾炎。对照组中男性24例,女性15例;年龄22~60岁,平均(36.97±7.12)岁;病程8~39个月,平均(14.28±3.58)个月。病理类型:16例系膜增生性肾炎,10例系膜毛细血管性肾病,6例膜性肾病,5例微小病变型肾病,2例局灶性节段性肾炎。两组患者的性别、年龄、病程、病理类型比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.3 治疗方法 观察组给予泼尼松+霉酚酸酯+他克莫司多靶点治疗。根据患者体质量给药:<50 kg给予霉酚酸酯0.75 g/d,他克莫司3 mg/d;≥50 kg给予霉酚酸酯1 g/d,他克莫司3 mg/d,均分2次空腹服用,间隔12 h,持续用药6个月;第7个月,用药剂量调整为霉酚酸酯0.5 g/d,他克莫司2 mg/d,分2次服用,持续用药6个月。给予泼尼松治疗,起始剂量为60 mg/d,清晨顿服,持续用药4周后,每2周剂量递减5 mg/d,剂量减至20 mg/d后,每2周递减2.5 mg,直至停药。对照组给予泼尼松+环磷酰胺治疗。泼尼松治疗的起始剂量为60 mg/d,清晨顿服,持续用药8周后,每周剂量递减5 mg/d,剂量减至20 mg/d后,每周递减5 mg,直至停药。给予12 mg/kg环磷酰胺静注,总量不超过150 mg/kg,间隔1 d用药1次,持续用药12个月。

1.4 观察指标与检验方法 留取24 h尿液,采用DCA2000分析仪检测24 h尿蛋白定量;行空腹静脉采血,采用全自动生化分析仪检测血清白蛋白(ALB)、血肌酐(Scr),采用双抗体夹心法ELISA检测白细胞介素-8(IL-8)、尿白介素-6(IL-6)水平,采用直接荧光染色法检测CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平。

1.5 疗效评价标准 完全缓解:尿蛋白≤3.0 g/24 h,其余指标恢复正常;部分缓解:24 h尿蛋白定量下降≥50%,ALB≥3.0 g,肾功能恢复正常;无效:24 h尿蛋白定量下降<50%或肾功能恶化;总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总人数×100%。

1.6 统计学方法 应用SPSS19.0统计学软件进行数据分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 观察组患者的治疗有效率为71.79% (28/39),明显高于对照组的41.03% (16/39),差异具有统计学意义( $\chi^2=7.51, P<0.05$ ),见表1。

表1 两组患者的临床疗效比较[例]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率(%)
观察组	39	12	16	11	71.79
对照组	39	7	9	23	41.03

2.2 两组患者治疗前后肾功能比较 治疗前两组患者的24 h尿蛋白定量、ALB、Scr比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组患者的24 h尿蛋白定量、Scr明显低于对照组,ALB明显高于对照组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表2 两组患者治疗前后的肾功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	观察时间	24 h尿蛋白	ALB	Scr
		定量(g/24 h)	(g/L)	( $\mu\text{mol/L}$ )
观察组( $n=39$ )	治疗前	3.64±2.03	23.69±5.64	89.68±11.63
	治疗后	0.71±0.82 <sup>a</sup>	36.87±6.29 <sup>a</sup>	70.26±9.66 <sup>a</sup>
$t$ 值		8.35	9.74	8.02
$P$ 值		<0.05	<0.05	<0.05
对照组( $n=39$ )	治疗前	3.59±2.11	24.11±6.28	87.54±12.36
	治疗后	1.30±1.06	32.04±5.28	76.27±10.28
$t$ 值		6.06	6.04	4.39
$P$ 值		<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组治疗后比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后的尿IL-6、IL-8比较 治疗前两组患者的尿IL-6、IL-8比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组IL-6、IL-8均明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表3 两组患者治疗前后的尿IL-6、IL-8比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	观察时间	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)
观察组( $n=39$ )	治疗前	98.64±15.64	125.97±12.17
	治疗后	42.34±9.37 <sup>a</sup>	59.86±9.85 <sup>a</sup>
$t$ 值		19.28	26.37
$P$ 值		<0.05	<0.05
对照组( $n=39$ )	治疗前	93.05±17.82	127.63±14.16
	治疗后	63.68±8.23	81.06±5.29
$t$ 值		9.34	19.24
$P$ 值		<0.05	<0.05

注:与对照组治疗后比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后的 T 淋巴细胞比较 治疗前,两组患者的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后,观察组患者的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均明显高于对照组,差异均具有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后的 T 淋巴细胞比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	观察时间	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> (%)
观察组(n=39)	治疗前	52.68±6.71	25.64±4.26	0.95±0.63
	治疗后	63.39±5.29 <sup>a</sup>	36.11±5.16 <sup>a</sup>	1.53±0.71 <sup>a</sup>
	<i>t</i> 值	7.83	9.77	3.82
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	
对照组(n=39)	治疗前	53.06±7.26	26.34±5.38	0.94±0.43
	治疗后	58.67±6.07	31.05±5.97	1.27±0.86
	<i>t</i> 值	3.70	3.66	2.14
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	

注:与对照组治疗后比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

2.5 两组患者的不良用药反应比较 观察组患者中 10 例出现不良反应,占 25.64%,5 例恶心、呕吐,1 例肺部感染,2 例血糖升高,2 例白细胞减少;对照组患者中 12 例出现不良反应,占 30.77%,其中 4 例恶心、呕吐,2 例肺部感染,1 例上呼吸道感染,3 例血糖升高,1 例白细胞减少;两组患者的不良用药反应率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.25, P>0.05$ )。

### 3 讨论

RNS 指原发性肾病综合征患者经足量激素治疗无效、激素依赖等,临床尚无治疗 RNS 的有效疗法。环磷酰胺属于烷化剂,进入人体后能迅速转化为活性代谢产物磷酸酰胺氮芥,与 DNA 交联而破坏细胞的转录过程,可减少 T 细胞和 B 细胞,抑制细胞免疫和体液免疫。目前,激素联合环磷酰胺治疗 RNS 的经典用药方案,但临床疗效并不理想,且毒副作用较多<sup>[4]</sup>。

多靶点免疫治疗属于新型免疫抑制疗法,广泛应用于治疗器官移植抗排斥、狼疮性肾炎。我院采用泼尼松+霉酚酸酯+他克莫司行多靶点治疗,其中泼尼松是临床常用激素药物。霉酚酸酯为抗代谢免疫抑制剂,能选择性作用于 T 淋巴细胞增殖,维持机体免疫功能。他克莫司为新型免疫抑制剂,对 T 淋巴细胞的抑制作用高于环孢素 100 倍以上,常用于治疗器官移植后抗排斥反应、自身免疫疾病中。不同于单一抑制剂治疗,多靶点疗法可充分发挥药物间协同作用,起到增效的作用;可减少单种免疫抑制剂用药剂量,降低不良用药反应发生率。本组研究中,观察组临床疗效明显高于对照组,肾功能改善情况明显优于对照组,差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。冯炜等<sup>[5]</sup>研究指出,激

素联合吗替麦考酚酯的缓解率显著高于环磷酰胺治疗,本研究结果与其一致。谢志娟等<sup>[6]</sup>研究激素+霉酚酸酯+他克莫司治疗狼疮性肾炎的效果,发现联合用药效果明显优于环磷酰胺单独用药,且用药安全性较高。常娥娟等<sup>[7]</sup>指出,多靶点治疗狼疮性肾炎 12 个月后,白蛋白、24 h 脑蛋白定量显著高于治疗前,疾病缓解为 90%。

有研究认为,RNS 与蛋白尿、免疫抑制、炎性介质等显著相关<sup>[8]</sup>。炎性因子会刺激细胞释放大量的炎性介质,造成免疫功能失调,加重 RNS 病情。IL-6、IL-8 是重要的细胞因子,持续升高会刺激肾小球系膜细胞增殖,加重肾脏损伤程度。刘艾芹等<sup>[9]</sup>指出,免疫功能紊乱可能参与成人肾病综合征发生、发展中。郑丽萍等<sup>[10]</sup>研究表明,RNS 患者 T 淋巴细胞亚群异常和 IL-6、IL-8 因子可产生交联作用,间接参与免疫功能紊乱中,造成机体免疫失衡,导致蛋白尿反复出现。本组研究中,观察组治疗后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均明显高于对照组,IL-6、IL-8 明显低于对照组,差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。由结果可看出,多靶点治疗能够更好地维持机体免疫功能。

综上所述,泼尼松+霉酚酸酯+他克莫司多靶点治疗 RNS,能降低机体炎性水平,调节免疫功能紊乱,控制病情发展,改善肾功能,提高疾病缓解率。

### 参考文献

- [1] 田敏,林仙,吴海丽,等. 青少年肾病综合征患者易复发的原因分析[J]. 海南医学, 2013, 24(14): 2149-2151.
- [2] 李冠斌. 肾病综合征 20 例诊治分析[J]. 海南医学, 2011, 22(1): 44-45.
- [3] 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.
- [4] 马玉华,夏志银. 单次小剂量间断环磷酰胺冲击治疗难治性肾病综合征的临床观察[J]. 四川医学, 2014, 35(4): 442-443.
- [5] 冯炜,唐榕蔚,廖蕴华,等. 激素联合吗替麦考酚酯与环磷酰胺对成人难治性肾病综合征疗效的 Meta 分析[J]. 天津医药, 2015, 43(5): 559-565.
- [6] 谢志娟,邓进. 多靶点与静脉环磷酰胺冲击诱导治疗狼疮性肾炎的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2013, 12(31): 3750-3753, 3756.
- [7] 肖嫦娟,饶慧,徐湘玉,等. 多靶点治疗 V+IV 型狼疮性肾炎 23 例临床分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(14): 6733-6734.
- [8] 连广琬,赵明奇,郭敏,等. 25 例肾病综合征患儿调节性 T 细胞水平变化及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(7): 843-845.
- [9] 刘艾芹,于磊,李晖云,等. 原发性肾病综合征患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化及临床意义[J]. 河北医学, 2014, 29(3): 458-446.
- [10] 郑丽萍,蔡仲仁,蔡丽琴,等. 原发性肾病综合征患儿尿白细胞介素-8 的检测及其临床意义[J]. 海南医学, 2014, 25(9): 1315-1317.

(收稿日期:2015-10-21)