

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.11.017

多靶点治疗对难治性肾病综合征患者肾功能及免疫功能的影响

张瑜琪

(湖北省孝感市中心医院肾内科, 湖北 孝感 432000)

摘要:目的 探讨多靶点治疗难治性肾病综合征(RNS)的疗效及对患者肾功能、T淋巴细胞水平的影响。方法 选择医院2014年1月至2016年7月收治的RNS患者92例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各46例。两组患者均进行常规治疗,在此基础上,对照组患者给予泼尼松与环磷酰胺治疗,观察组患者给予泼尼松、吗替麦考酚酯胶囊和他克莫司联合治疗。结果 观察组临床总有效率为86.96%,显著高于对照组的69.57% ($P < 0.05$);观察组患者治疗后血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)及24 h尿蛋白水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 水平显著高于对照组, CD_8^+ 水平显著低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);观察组患者治疗后血白细胞介素(IL)10和尿IL-6水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组不良反应发生率为34.78%,与对照组的41.30%相比,无显著差异 ($P > 0.05$)。结论 多靶点治疗RNS效果较好,能有效改善患者的肾功能和T淋巴细胞水平。

关键词: 难治性肾病综合征;多靶点;肾功能;T淋巴细胞;泼尼松;吗替麦考酚酯;他克莫司

中图分类号:R969.4;R983

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)11-0052-03

Effect of Multi-Target Therapy on Renal Function and Immunologic Function in Patients with Refractory Nephrotic Syndrome

Zhang Yuqi

(Department of Nephrology, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan, Hubei, China 432000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of multi-target therapy for treating refractory nephrotic syndrome(RNS) and its effect on renal function and T lymphocyte level. **Methods** Totally 92 patients with RNS admitted to our hospital from January 2014 to July 2016 were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, 46 cases in each group. The two groups were given conventional treatment, on the basis, the control group was treated with prednisone and cyclophosphamide, while the observation group was treated with prednisone, mycophenolate mofetil and tacrolimus. **Results** The total effective rate of the observation group was 86.96%, which was significantly higher than 69.57% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Scr, BUN, 24 h urine protein in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), the levels of CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the level of CD_8^+ in the observation group was significantly lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-10 and IL-6 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rates of adverse reactions between the two groups (34.78% vs. 41.30%, $P > 0.05$). **Conclusion** Multi-target treatment is effective for treating RNS, it can effectively improve the renal function and T lymphocyte level.

Key words: refractory nephrotic syndrome; multi-target; renal function; T lymphocytes; prednisone; mycophenolate mofetil; tacrolimus

难治性肾病综合征(RNS)是指对激素治疗无效或对激素产生依赖,疾病反复发作的特殊原发性肾病综合征(NS),占NS的30%~50%^[1]。该病易引起肾小球硬化或肾间质纤维化,进而引起慢性肾衰竭,严重损害肾功能,对患者生命安全造成重大威胁^[2]。RNS治疗困难,目前并无特殊有效方法,临床常用药物为环磷酰胺,但效果一般。患者T淋巴细胞转化紊乱与RNS发生、发展密切相关,是导致RNS难以治愈的重要原因^[3]。本研究采用泼尼松、吗替麦考酚酯胶囊和他克莫司联合治疗RNS,观察了临床疗效及对患者肾功能、T淋巴细胞水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合原发性NS诊断标准^[4];年龄20~75岁;原发性NS病程超过半年;泼尼松正规治疗8周

无疗效或疗效甚微;疾病反复发作,短疗程者半年内复发2次或1年内复发3次;对激素产生依赖,用药减量或停止后4周内复发,恢复用量或再次用药后有治疗效果,并重复3次及以上;本研究经我院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:由全身性疾病引起的继发性肾病;严重心、肺、肝功能不全;过敏体质;妊娠及哺乳期;合并恶性肿瘤;合并血液系统疾病;不宜接受激素治疗。

病例选择与分组:选择我院2014年1月至2016年7月收治的RNS患者92例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各46例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均给予常规对症治疗,包括抗凝、补钙等。对照组患者给予醋酸泼尼松片(宜昌人福药业有限责任

表1 两组患者一般资料比较($n=46$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	病理类型(例)				
				系膜增生性肾炎	系膜毛细血管性肾病	膜性肾病	微小病变型肾病	局灶性节段肾炎
观察组	27/19	48.92 ± 8.51	2.57 ± 1.46	17	10	9	5	5
对照组	28/18	49.25 ± 8.34	2.85 ± 1.61	19	11	7	6	3
χ^2/t 值	0.045	0.188	0.874			1.000		
P	>0.05	>0.05	>0.05			>0.05		

公司,国药准字 H42022111,规格为每片 5 mg),起始剂量 60 mg/d,晨服,每日 1 次,连续用药 8 周后减少剂量,每周递减 5 mg/d,减至 20 mg/d 后,每周递减 5 mg,直至停药;注射用环磷酰胺(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20093393,规格为每支 0.5 g)12 mg/kg,静脉滴注,每次用药间隔 1 d,连续用药 12 个月。观察组患者给予醋酸泼尼松片,起始剂量为 60 mg/d,晨服,每日 1 次,连续用药 4 周后将剂量减少,每 2 周递减 5 mg/d,减至 20 mg/d 后,每 2 周递减 2.5 mg,直至停药;吗替麦考酚酯胶囊(上海罗氏制药有限公司,国药准字 H20031240,规格为每粒 0.25 g)和他克莫司胶囊(Astellas Pharma Co. Limited,进口药品注册证号 H20090694,规格为每粒 1 mg)联合治疗。体质量 50 kg 以下,吗替麦考酚酯 0.75 g/d,他克莫司 3 mg/d;体质量 50 kg 及以上,吗替麦考酚酯 1.0 g/d,他克莫司 3 mg/d,分早、晚 2 次空腹口服,服用时间间隔 12 h,连续用药 6 个月,之后将剂量调整为吗替麦考酚酯 0.5 g/d,他克莫司 2 mg/d,分早、晚 2 次空腹口服,服用时间间隔 12 h,连续用药 6 个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准^[5]

检测患者治疗前后血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)水平,并收集尿液,检测 24 h 尿蛋白定量。采用 BD FACSCount™ 型 T 淋巴细胞计数仪检测患者治疗前后血清 CD₄⁺,CD₈⁺,CD₄⁺/CD₈⁺水平。采用酶联免疫吸

附法(ELISA)检测患者治疗前后炎症因子血白细胞介素(IL)10 和尿 IL-6 水平。记录患者不良反应发生情况。

完全缓解:原发性 NS 临床症状消失,连续 3 次 24 h 尿蛋白 < 0.3 g,血清白蛋白 > 35 g/L;显著缓解:原发性 NS 临床症状明显缓解,连续 3 次 24 h 尿蛋白 < 1.0 g,血清白蛋白 > 35 g/L;部分缓解:原发性 NS 临床症状部分缓解,24 h 尿蛋白定量降低至基础水平 50% 以下,且 < 3.0 g,血清白蛋白 < 35 g/L;无效:未达到以上要求。以前三者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。观察组患者发生恶心、呕吐 9 例,血糖升高 4 例,白细胞减少 3 例,不良反应发生率为 34.78%;对照组患者发生恶心呕吐 11 例,血糖升高 3 例,白细胞减少 5 例,不良反应发生率为 41.30%。两组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.415$, $P > 0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=46$]

组别	完全缓解	显著缓解	部分缓解	无效	总有效
观察组	12(26.09)	18(39.13)	10(21.74)	6(13.04)	40(86.96)*
对照组	7(15.22)	14(30.43)	11(23.91)	14(30.43)	32(69.57)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.089$,* $P < 0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后肾功能比较($\bar{X} \pm s$, $n=46$)

组别	SCr($\mu\text{mol/L}$)				BUN($\mu\text{mol/L}$)				24 h 尿蛋白(g)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	528.71 ± 127.45	325.14 ± 78.26	9.232	0.000	16.54 ± 3.59	11.37 ± 2.74	7.764	0.000	0.28 ± 0.09	0.15 ± 0.05	8.564	0.000
对照组	543.42 ± 136.97	389.54 ± 84.38	6.487	0.000	16.89 ± 4.03	13.65 ± 3.39	4.173	0.000	0.30 ± 0.10	0.23 ± 0.07	3.889	0.000
t 值		3.795				3.548				6.307		
P 值		0.000				0.001				0.000		

表4 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞水平比较($\bar{X} \pm s$, %, $n=46$)

组别	CD ₄ ⁺				CD ₈ ⁺				CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	40.67 ± 4.16	54.57 ± 5.22	14.124	0.000	49.14 ± 3.08	33.27 ± 2.94	25.279	0.000	1.23 ± 0.32	1.86 ± 0.46	7.625	0.000
对照组	40.93 ± 3.89	50.99 ± 5.05	10.704	0.000	51.01 ± 3.27	39.55 ± 3.01	17.488	0.000	1.24 ± 0.31	1.61 ± 0.47	4.457	0.000
t 值		3.343				10.123				2.578		
P 值		0.001				0.000				0.012		

表5 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL, $n = 46$)

组别	血 IL-10				尿 IL-6			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	90.53 ± 18.44	44.19 ± 10.86	14.686	0.000	96.36 ± 20.72	39.84 ± 8.63	17.079	0.000
对照组	93.26 ± 20.75	58.94 ± 14.03	9.293	0.000	98.19 ± 19.04	57.11 ± 11.82	12.432	0.000
<i>t</i> 值		5.639				8.003		
<i>P</i> 值		0.000				0.000		

3 讨论

RNS 是临床较常见的慢性肾脏疾病,糖皮质激素联合环磷酰胺是其首选治疗方案,但不良反应多,且预后较差,疗效并不理想^[6]。多靶点治疗是近年来新提出的一种治疗思路,是将不同作用机制的药物作用于疾病不同位点,对多处靶点进行对应治疗,对比常规剂量治疗,其所用药物剂量明显减少,能有效减轻不良反应,且疗效明显提升^[7-8]。

本研究结果显示,观察组治疗有效率显著高于对照组,且治疗后 SCr, BUN 及 24 h 尿蛋白水平均显著低于对照组,表明三者联用治疗总有效优于单一抑制剂治疗,能明显提高疗效,显著改善患者肾功能。泼尼松为常用激素类药物,具有抗炎作用,能降低毛细血管壁和细胞膜通透性,减少炎性渗出,还可抑制组胺和其他毒性物质释放,不良反应小;吗替麦考酚酯为霉酚酸的酯类衍生物,是抗代谢免疫抑制剂,对 T 淋巴细胞增殖具有调节作用,可提高机体免疫能力;他克莫司为新型免疫抑制剂,是器官移植和自身免疫疾病治疗常用药物^[9-11]。观察组患者治疗后的 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 水平显著高于对照组患者,CD8⁺ 水平显著低于对照组患者,表明多靶点治疗可有效改善患者免疫功能,提高机体抵抗力。RNS 不仅与免疫抑制相关,还与炎症反应有关,炎症因子会刺激细胞释放大量炎性介质,使肾小球系膜细胞增殖,加重病情^[12]。IL-10 和 IL-6 均为重要炎症指标,会使免疫功能紊乱,影响免疫平衡^[13-14]。观察组患者治疗后的血 IL-10 和尿 IL-6 水平均显著低于对照组,提示多靶点治疗能减轻炎症反应,促进机体免疫调节。两组患者不良反应无显著差异,表示多靶点治疗并不会增加不良反应,安全性较高。

综上所述,多靶点治疗 RNS 效果较好,可显著改善患者肾功能和 T 淋巴细胞水平,调节免疫功能,降低机体炎症反应,且不良反应少,值得临床推广。

参考文献:

[1] 白丽春,覃远汉. 免疫抑制剂在儿童难治性肾病综合征中的应用新进展[J]. 重庆医学,2015,44(19): 2681-2684.

[2] 张春花,王 明,耿振波,等. 难治性肾病综合征患者尿 miRNA-192、miRNA-29c 表达及意义[J]. 山东医药,2014,54(22): 38-39.

[3] 杨敬伟. 益气温阳补肾汤治疗难治性肾病综合征疗效及对 T 淋巴细胞亚群、细胞因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(4): 382-383.

[4] 耿海云,曹 力,王 薇,等. 槐杞黄颗粒治疗儿童原发性肾病综合征的前瞻性随机对照临床研究[J]. 中国当代儿科杂志,2015,17(1): 31-34.

[5] 史添立,罗 贞,焦 石. 强化免疫抑制方案治疗难治性肾病综合征的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(23): 3237-3240.

[6] 乔海燕. 环磷酰胺与吗替麦考酚酯联合激素治疗成人难治性肾病综合征的临床对比研究[J]. 中国药物与临床,2015,15(11): 1614-1616.

[7] 梁 冰,张靖华,王长安,等. 传统治疗与多靶点治疗难治性狼疮性肾炎的疗效比较[J]. 中国地方病防治杂志,2014,29(S2): 34-35.

[8] 徐达良,付明丽,董 扬,等. 多靶点免疫抑制剂治疗儿童激素耐药型肾病综合征前瞻性研究[J]. 中国实用儿科杂志,2017,32(5): 361-365.

[9] 李志辉,林 芝,段翠蓉,等. 泼尼松联合吗替麦考酚酯胶囊与环孢霉素 A 治疗儿童激素耐药型肾病综合征的疗效比较[J]. 中国当代儿科杂志,2016,18(2): 130-135.

[10] 张佳仪,魏素玲,芮淑敏,等. 他克莫司治疗儿童激素抵抗型肾病综合征研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(5): 392-395.

[11] 陈亮亮,乐璟云,钟佩君,等. 吗替麦考酚酯胶囊联合糖皮质激素与环磷酰胺联合糖皮质激素治疗急性进展性肾炎疗效对比分析[J]. 中国实用内科杂志,2016,36(6): 465-468.

[12] 吴晓明,何 威,高远赋,等. 他克莫司治疗儿童难治性肾病综合征 191 例[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(5): 342-345.

[13] 赵雪峰,魏秀华. 脓毒血症患者血清 IL-6 以及 IL-10 的表达及对免疫功能的影响[J]. 中国实验诊断学,2017,21(2): 279-281.

[14] 邓海鸥,林 凯,黎映兰,等. 黄芪多糖对老年早期糖尿病肾病者 TNF- α 、IL-6 和免疫功能的影响[J]. 中药材,2014,37(4): 713-716.

(收稿日期:2017-12-09;修回日期:2018-01-08)