

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.07.016

吗替麦考酚酯联合他克莫司治疗难治性肾病综合征临床研究*

谢冰¹, 孙会静², 熊礼佳²

(1. 广西壮族自治区妇幼保健院, 广西 南宁 530003; 2. 广西壮族自治区人民医院, 广西 南宁 530021)

摘要:目的 探讨吗替麦考酚酯联合他克莫司治疗难治性肾病综合征(RNS)的疗效及安全性。方法 选择医院2015年5月至2017年5月收治的RNS患者95例,随机分为对照组(47例)和治疗组(48例)。两组患者均给予他克莫司治疗,治疗组患者联合吗替麦考酚酯治疗,两组均连续治疗6个月。结果 治疗后,两组患者的血清蛋白(ALB)水平均明显高于治疗前,24 h尿蛋白定量、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、白细胞介素2(IL-2)及白细胞介素8(IL-8)水平均明显低于治疗前,且治疗组患者上述指标改善幅度均明显大于对照组($P < 0.05$);治疗组总有效率为95.83%,显著高于对照组的74.47%($\chi^2 = 8.627, P = 0.003$);治疗组不良反应发生率为8.33%,与对照组的14.89%相当($\chi^2 = 0.998, P = 0.318$);随访1年,两组复发率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.095, P = 0.043 < 0.05$)。结论 吗替麦考酚酯联合他克莫司治疗RNS的临床疗效显著,能明显改善肾功能,抑制肾纤维化和炎症反应,安全性较好,且复发率低,值得临床推广。

关键词:难治性肾病综合征;吗替麦考酚酯;他克莫司;疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R979.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)07-0050-04

Clinical Study on Mycophenolate Mofetil Combined with Tacrolimus in the Treatment of Refractory Nephrotic Syndrome

XIE Bing¹, SUN Huijing², XIONG Lijia²

(1. The Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi, China 530003; 2. The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi, China 530021)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of mycophenolate mofetil combined with tacrolimus in the treatment of refractory nephrotic syndrome(RNS). **Methods** Totally 95 patients with RNS admitted to our hospital from May 2015 to May 2017 were selected and randomly divided into the control group(47 cases) and the treatment group(48 cases). The patients in the two groups were treated with tacrolimus, on this basis, the patients in the treatment group were given mycophenolate mofetil. The two groups were treated continuously for 6 months. **Results** After treatment, the levels of serum albumin(ALB) in the two groups were significantly higher than those before treatment, while the levels of 24 h urinary protein quantification, urea nitrogen(BUN), serum creatinine(SCr), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), interleukin-2(IL-2) and interleukin-8(IL-8) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the improvement of the above indexes in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the treatment group was 95.83%, which was significantly higher than 74.47% of the control group($\chi^2 = 8.627, P = 0.003$). The incidence rate of adverse reactions in the treatment group was 8.33%, which was similar to 14.89% in the control group($\chi^2 = 0.998, P = 0.318$). The two groups were followed up for one year, and the recurrence rate of the two groups was significantly different($\chi^2 = 4.095, P = 0.043 < 0.05$). **Conclusion** Mycophenolate mofetil combined with tacrolimus in the treatment of RNS has significant clinical effect, it can significantly improve the renal function of patients, inhibit renal fibrosis and inflammatory reaction. It has good safety and low recurrence rate, which is worthy of clinical promotion.

Key words: refractory nephrotic syndrome; mycophenolate mofetil; tacrolimus; curative effect; safety

难治性肾病综合征(RNS)是指应用激素治疗8周后病情仍未得到缓解的肾病综合征,临床主要表现为严重水肿、高脂血症、低蛋白血症、大量蛋白尿等,严重影响患者的肾脏功能^[1]。目前,临床治疗RNS主要应用糖皮质激素联合环磷酰胺、环孢素、来氟米特、他克莫司等免疫抑制剂,治疗效果并不理想,且不良反应较多^[2]。近年来,多靶点免疫抑制措施在原发性肾小球疾病、狼疮性肾炎等肾脏疾病的治疗中疗效较好^[3]。他克莫司是临

床常用磷酸酶抑制剂,通过抑制钙调素来抑制T淋巴细胞的活性,发挥免疫抑制作用^[4]。吗替麦考酚酯是一种新型免疫抑制剂,免疫抑制作用较强,且不良反应比传统的免疫抑制剂少^[5]。本研究中探讨了吗替麦考酚酯联合他克莫司治疗RNS的疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《肾脏病的诊断与治疗及疗效标准

*基金项目:2016年度广西医药卫生自筹经费科研课题[2016GXNSFAA118283]。

第一作者:谢冰,女,主管药师,研究方向为药剂学,(电子信箱)heb1976812@163.com。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 个月)	病变类型(例)				
				轻微 病变	系膜增生性 肾小球肾炎	膜增生性肾 小球肾炎	局灶节段硬化 性肾小球肾炎	膜性 肾病
对照组($n=47$)	20/27	35.18 $\pm$ 6.37	9.45 $\pm$ 4.51	13	10	11	7	6
治疗组($n=48$)	22/26	36.02 $\pm$ 7.14	9.27 $\pm$ 5.03	14	9	12	8	5
χ^2/t 值	0.104	0.605	0.184			0.300		
P 值	0.748	0.273	0.427			0.990		

专题讨论纪要》相关诊断标准^[6];经肾穿刺活检确诊为RNS;年龄大于18岁;患者签署知情同意书。

排除标准:过敏性紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮肾炎、糖尿病肾病等继发性肾病综合征;伴有急慢性感染、肿瘤;伴有严重心、肝、肾等疾病;肾衰竭;近半年内应用过免疫抑制剂治疗;妊娠期或哺乳期;精神障碍。

病例选择与分组:选取广西壮族自治区妇幼保健院和广西壮族自治区人民医院2015年5月至2017年5月收治的RNS患者95例,按随机数字表法分为对照组(47例)和治疗组(48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治疗,包括抗感染、纠正水电解质紊乱、抗凝、补充维生素D等。对照组患者给予他克莫司胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字H20084514,规格为每粒1mg)50 μ g/(kg·d),每日2次,服药1周后维持血药浓度为5~10 ng/mL。治疗组患者在对照组治疗基础上联合注射用吗替麦考酚酯(宜昌长江药业有限公司,国药准字H20083548,规格为每支0.5g)25 mg/(kg·d),1d内分早晚2次服用,隔天服用1次。两组均连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:于治疗前后采集患者空腹静脉血5 mL,以2000 r/min的转速,13.5 cm的离心半径,离心15 min分离血清,保存于2~8℃冰箱中备用。检测白蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、白细胞介素2(IL-2)及白细胞介素8(IL-8)。ALB, BUN, SCr检测采用日本Olympus AU640型全自动生化分析仪,试剂盒购自上海纪宁实业有限公司;TGF- β_1 , IL-2, IL-8检测采用双抗夹心酶联免疫吸附法,试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司;操作步骤严格按试剂盒说明书进行。于治疗前后留取患者24 h尿液,添加3~5 mL防腐剂,检测24 h尿蛋白定量,采用DCA2000型分析仪(美国Bayer公司),试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司,操作步骤严格按试剂盒说明书进行。统计并比较两组治疗过程中呕吐、腹泻、白细

胞减少、感染、肝功能异常等不良反应的发生情况。治疗结束后随访1年,比较两组的复发情况。

临床疗效:完全缓解,水肿、高脂血症、低蛋白血症等临床症状完全消失,ALB>35 g/L,24 h尿蛋白定量<0.3 g,肾功能完全正常;部分缓解,水肿、高脂血症、低蛋白血症等临床症状消失,24 h尿蛋白定量0.3~2.0 g或下降50%以上,肾功能恢复正常;无效,水肿、高脂血症、低蛋白血症等临床症状尚未消失,24 h尿蛋白定量>2.0 g,肾功能恢复正常;恶化,SCr升高50%以上,肾功能损伤更严重。总有效为前两者之和^[7]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件处理。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 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。随访1年,对照组35例缓解患者中有3例复发,复发率为8.57%;治疗组46例缓解患者中未见复发,复发率为0。两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.095$, $P=0.043<0.05$)。

3 讨论

RNS是肾病综合征的一种特殊类型,临床症状更严重,且患者有激素抵抗,治疗难度较大,预后较差^[8]。有研究认为,RNS的发病与免疫紊乱、炎性介质、感染、重度浮肿、高凝状态、激素治疗不规范、肾脏病理性改变等多种因素有关,临床治疗棘手,尚无公认有效的治疗措施^[9]。其治疗目的主要在于抑制机体免疫功能及其介导的炎性反应,临床多采用激素联合免疫抑制剂的措施,有一定疗效,但多伴有不良反应发生^[10]。多靶点免疫疗法是治疗肾脏疾病的新思路,既能有效发挥免疫抑制剂的作用,保证疗效,还能降低毒性,安全可靠^[11]。吗替麦考酚酯一方面能选择性抑制B淋巴细胞和T淋巴细胞的增生,抑制自身抗体产生,从而发挥免疫抑制作用,还能减少免疫复合物的产生和沉积;另一方面能抑制成纤维细胞、系膜细胞、内皮细胞等多种细胞的增殖,抑制肾间质纤维化,还能降低黏附因子活性,减少炎性因子浸润,发挥抑制炎性反应的作用^[12-13]。他克莫司是一种从

表2 两组患者肾功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	ALB(g/L)		24 h 尿蛋白定量(g)		BUN(mmol/L)		SCr(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=47$)	21.56 $\pm$ 3.81	27.37 $\pm$ 4.15*	3.82 $\pm$ 1.65	1.53 $\pm$ 1.02*	8.77 $\pm$ 0.95	7.23 $\pm$ 0.68*	90.83 $\pm$ 11.24	84.16 $\pm$ 8.79*
治疗组($n=48$)	22.04 $\pm$ 4.05	34.39 $\pm$ 4.89*	3.76 $\pm$ 1.73	0.89 $\pm$ 0.64*	8.72 $\pm$ 0.88	6.60 $\pm$ 0.51*	90.25 $\pm$ 10.08	77.50 $\pm$ 8.42*
t 值	0.595	7.537	0.173	3.671	0.266	5.116	0.265	3.772
P 值	0.277	0.000	0.432	0.000	0.395	0.000	0.396	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。下表同。

表4 两组患者血清 TGF- β_1 , IL-2, IL-8 水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	TGF- β_1 (μ g/L)		IL-2(pg/mL)		IL-8(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=47$)	56.18 $\pm$ 6.02	40.25 $\pm$ 4.84*	223.74 $\pm$ 25.38	180.51 $\pm$ 20.68*	114.86 $\pm$ 12.51	70.75 $\pm$ 9.25*
治疗组($n=48$)	56.03 $\pm$ 6.45	33.06 $\pm$ 3.13*	223.36 $\pm$ 21.17	151.41 $\pm$ 18.40*	113.17 $\pm$ 13.84	51.17 $\pm$ 7.06*
t 值	0.117	8.616	0.079	7.250	0.624	11.613
P 值	0.454	0.000	0.468	0.000	0.267	0.000

表3 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	无效	恶化	总有效
对照组($n=47$)	21(44.68)	14(29.79)	11(23.40)	1(2.13)	35(74.47)
治疗组($n=48$)	28(58.33)	18(37.50)	2(4.17)	0(0)	46(95.83)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 8.627$, * $P = 0.003 < 0.05$ 。

表5 两组患者不良反应发生情况比较

组别	呕吐 (例)	腹泻 (例)	白细胞减少 (例)	感染 (例)	肝功能异常 (例)	合计 [例(%)]
对照组($n=47$)	2	1	1	2	1	7(14.89)
治疗组($n=48$)	1	1	1	1	0	4(8.33)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.998$, * $P = 0.318$ 。

链霉菌属中分离得到的新型强效免疫抑制剂,起初被用于气管抑制的抗排斥反应,后来逐渐用于多种免疫相关性疾病的治疗,通过阻断 Calcineurin 的磷酸化作用来阻止胞浆中活化 T 细胞核因子产生核内易位反应,抑制 T 细胞的活性,提高 B 细胞自身的抗体,发挥疗效^[14-15]。

本研究结果显示,治疗组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),提示吗替麦考酚酯联合他克莫司治疗 RNS 的临床疗效显著。两者联用具有协同增效的作用,从不同靶点发挥作用,疗效较好^[16]。治疗后,两组患者的 ALB 水平明显大于治疗前,24 h 尿蛋白定量、BUN 及 SCr 水平明显小于治疗前,且治疗组改善幅度均明显大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示联合治疗能明显提高肾功能。有研究表明,在免疫紊乱时,淋巴细胞会对肾脏造成严重损伤^[17]。吗替麦考酚酯能抑制 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的增殖,减轻免疫紊乱对肾脏的损伤^[18]。他克莫司具有较强的免疫抑制作用,肾毒性较轻,有助于肾功能的恢复^[19]。因此,两者联用有助于 RNS 患者肾脏功能的恢复。

本研究结果显示,治疗后,治疗组患者的 TGF- β_1 , IL-2, IL-8 水平均明显小于对照组,提示联合治疗能抑制 RNS 患者肾纤维化和炎症反应。TGF- β_1 是一种常见多肽类生长因子,能促进肾纤维化,在肾病综合征的发生、发展中有重要作用^[20]。IL-2 和 IL-8 是常见炎症因子,其血清水平与肾小球系膜细胞增殖和肾损伤程度呈正相关^[21]。吗替麦考酚酯具有抑制肾纤维化和炎症反应的作用,能降低血清 TGF- β_1 , IL-2, IL-8 水平^[13]。

两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。随访 1 年,两组复发率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示联合治疗的不良反应较少,复发率较低,安全性较好。吗替麦考酚酯只通过阻断鸟嘌呤核苷酸的合成途径来发挥作用,对其他合成途径没有影响,因此不会对骨髓和肝脏造成损伤,可避免常见免疫抑制剂的细胞毒性;他克莫司有较强免疫抑制作用,低剂量不良反应轻。两者联用的安全性较好。

综上所述,吗替麦考酚酯联合他克莫司治疗 RNS 的临床疗效显著,能明显提高肾功能,抑制肾纤维化和炎症反应,安全性较好,且复发率低,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 李炳德, 张乐文. 难治性肾病综合征的研究现状与进展[J]. 中国医学工程, 2016, 24(1): 19-21.
- [2] 韦 喆. 难治性原发性肾病综合征的治疗现状[J]. 内科, 2012, 7(5): 543-545.
- [3] 刘伦志. 多靶点免疫抑制治疗儿童难治性肾病综合征的疗效及安全性[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(4): 325-328.
- [4] 陈 波, 邱 敏, 荣冬靖. 他克莫司联合糖皮质激素治疗成人难治性肾病综合征的临床效果评估[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2016, 8(11): 68-71.