

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.01.024

来氟米特联合他克莫司治疗青少年肾病综合征合并急性肾损伤临床评价*

龚明兴¹, 覃学², 王咸安¹

(1. 海南省屯昌县人民医院血透室, 海南 屯昌 571600; 2. 海南医学院第二附属医院肾内科, 海南 海口 570100)

摘要:目的 探讨来氟米特联合他克莫司治疗青少年肾病综合征合并急性肾损伤的临床疗效,以及对中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤因子-1(KIM-1)水平的影响。方法 选取海南省屯昌县人民医院及海南医学院第二附属医院2017年3月至2019年9月收治的青少年肾病综合征合并急性肾损伤患者80例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各40例。对照组患者给予来氟米特治疗,观察组患者加用他克莫司治疗。结果 观察组总有效率为92.50%,高于对照组的75.00%($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的24h尿蛋白定量(24h pro)、血清尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)水平均低于对照组($P < 0.05$);观察组患者的NGAL和KIM-1水平均低于对照组($P < 0.05$);观察组患者的T淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 细胞阳性率, CD_4^+/CD_8^+ 比值均高于对照组, CD_8^+ 细胞阳性率低于对照组($P < 0.05$);观察组和对照组不良反应发生率相当(15.00%比10.00%, $P > 0.05$)。结论 来氟米特联合他克莫司治疗青少年肾病综合征合并急性肾损伤的临床疗效良好,能改善肾功能指标,降低NGAL及KIM-1急性肾损伤早期标志物水平,提升免疫功能水平,且治疗安全性良好,值得临床推广。

关键词: 肾病综合征;急性肾损伤;青少年;来氟米特;他克莫司;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;肾损伤因子-1

中图分类号:R969.4;R979.5 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2021)01-0089-04

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[18A200052]。

第一作者:龚明兴,男,大学本科,主治医师,研究方向为肾脏内科学,(电子信箱)gongmx0898@163.com。

托咪定可显著减少炎性因子的释放,减轻炎症反应^[16-17]。与对照组比较,观察组患者的膀胱刺激征程度明显降低,Neut%和hs-CRP降低,表明右美托咪定能有效抑制全身麻醉下男性患者行尿道手术炎性反应的发生。其作用机制可能是,右美托咪定减少了炎症反应及作用于神经元突触后膜的 α_2 受体,抑制了疼痛信号的传导。

综上所述,右美托咪定可有效抑制全身麻醉下男性患者行尿道手术中阴茎勃起及炎症反应的发生。

参考文献

[1] 李元,魏新川. 麻醉对泌尿外科术中阴茎勃起的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2013,34(4):339-342.
[2] 茅原中,花豹,潘惟昕,等. 阴茎白膜破裂修补术切口选择的探讨[J]. 中华男科学杂志,2018,24(4):331-334.
[3] TOKLU S, IYILIKCI L, GONEN C, et al. Comparison of etomidate-remifentanyl and propofol-remifentanyl sedation in patients scheduled for colonoscopy[J]. European Journal of Anaesthesiology, 2009,26(5):370-376.
[4] 孙成成,楼群兵,李军. 右美托咪定预防全身麻醉后导尿患者阴茎勃起和苏醒期膀胱刺激征[J]. 医学研究杂志,2017,46(8):157-159.
[5] 赵荔枝,王茜,雷宇,等. 纳布啡对结直肠癌根治术后麻醉恢复期的镇痛效果和导尿管相关膀胱刺激征的影响[J]. 四川医学,2019,40(3):213-217.
[6] YANG ZY, YI B. Patient experience of sexual hallucinations after propofol-induced painless abortion may lead to violence against medical personnel[J]. J Anesth, 2016,30(3):486-488.
[7] 杨燕,余奇劲,杨云朝,等. 门诊应用丙泊酚致性幻觉原因

与应对[J]. 医药导报,2014,33(6):814-816.

[8] MARCHAISSEAU V, MOLIA A, HERLEM E, et al. Propofol-induced hallucinations and dreams[J]. Therapie, 2008, 63(2): 141-144.
[9] 杨园园. 神经性勃起功能障碍的病因学分析及研究现状[J]. 国际泌尿系统杂志,2019,39(4):766-768.
[10] 白文俊,胡海兵. 有关阴茎异常勃起的思考[J]. 中华男科学杂志,2018,24(8):675-680.
[11] 李娜,陈小健,李桂阁,等. 右美托咪定对慢性阻塞性肺疾病大鼠机械通气时肺脏氧化应激反应和炎症因子的影响[J]. 中国药业,2019,28(17):19-21.
[12] BELL MT, PUSKAS F, BENNETT DT, et al. Dexmedetomidine, an α_2 adrenergic agonist, promotes ischemic tolerance in a murine model of spinal cord ischemia-reperfusion[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014,147(1):500-507.
[13] NGUYEN V, TIEMANN D, PARK E, et al. Alpha-2 Agonists[J]. Anesthesiol Clin, 2017,35(2):233-245.
[14] 谷伟军,窦京涛. 性腺疾病与糖尿病[J]. 中华糖尿病杂志, 2018,10(10):633-636.
[15] 钱琦,王飞. 男性2型糖尿病患者性激素水平变化及其相关因素探讨[J]. 中国性科学,2016,25(1):15-18.
[16] 杨慧,侯琪,刘德杰. 右美托咪定复合丙泊酚对急诊脑外伤手术麻醉患者炎症反应及血流动力学的影响[J]. 中国药业,2018,27(21):43-45.
[17] FREEMAN KA, FULLERTON DA, FOLEY LS, et al. Spinal cord protection via alpha-2 agonist-mediated increase in glial-cell line derived neurotrophic factor[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015,149(2):578-586.

(收稿日期:2020-07-17)

Clinical Evaluation of Leflunomide Combined with Tacrolimus in the Treatment of Adolescent Patients with Nephrotic Syndrome Complicated with Acute Kidney Injury

GONG Mingxing¹, QIN Xue², WANG Xian'an¹

(1. Hemodialysis Room, Tunchang People's Hospital, Tunchang, Hainan, China 571600; 2. Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China 570100)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of leflunomide combined with tacrolimus in the treatment of adolescent patients with nephrotic syndrome complicated with acute kidney injury and its effect on the levels of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and renal injury factor - 1 (KIM - 1). **Methods** Totally 80 adolescent patients with nephrotic syndrome complicated with acute kidney injury admitted to Tunchang People's Hospital and The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College from March 2017 to September 2019 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, 40 cases in each group. The patients in the control group were treated with leflunomide, on this basis, the patients in the observation group were treated with tacrolimus. **Results** The total effective rate of the observation group was 92.50%, which was higher than 75.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of 24 h urine protein quantification (24 h pro), blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of NGAL and KIM - 1 in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The positive rate of T lymphocyte subsets CD_3^+ , CD_4^+ cells and CD_4^+/CD_8^+ ratio in the observation group were higher than those in the control group, while the positive rate of CD_8^+ cells in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (15.00% vs. 10.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Leflunomide combined with tacrolimus is effective and safe in the treatment of adolescent patients with nephrotic syndrome complicated with acute kidney injury, it can improve the renal function indexes, reduce the levels of NGAL, KIM - 1 and other early markers of acute kidney injury, improve the immune function, which is worthy of clinical promotion.

Key words: nephrotic syndrome; acute kidney injury; adolescent; leflunomide; tacrolimus; neutrophil gelatinase - associated lipocalin; renal injury factor - 1

肾病综合征是由于多种原因引起的以肾小球、肾小管损伤为主的肾脏实质性病变的一类临床综合征, 临床表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、高度水肿、高脂血症等^[1]。其起病方式各有不同, 病情迁延, 病变缓慢进展, 可有不同程度的肾功能减退, 易出现急性肾损伤, 有肾功能恶化倾向, 最终发展为慢性肾衰竭^[2-3]。相关流行病学调查结果显示, 肾病综合征的发病年龄有年轻化趋势, 青少年人群已成为高发人群, 多表现为病程长、易迁延、难治愈, 并伴有急性肾损伤, 进一步延长病期, 增加治疗难度^[4]。因此, 青少年肾病综合征伴急性肾损伤患者一经确诊应开展早期治疗, 通过各种干预手段逆转肾脏损伤, 缓解病情, 避免急性肾损伤向慢性肾衰竭转移。目前, 对于肾病综合征的治疗尚无特效药物, 通常给予利尿、降压、抗凝、调节水电解质平衡等对症治疗, 并加用糖皮质激素进行治疗^[5]。来氟米特为常用免疫抑制剂, 配合糖皮质激素治疗肾病综合征有一定临床疗效^[6]。他克莫司为新型强效免疫抑制剂, 曾用于治疗移植排斥反应, 目前也用于治疗肾病综合征, 对常规免疫抑制剂耐受患者临床疗效良好^[7]。本研究中探讨了他克莫司联合来氟米特治疗青少年肾病综合征伴急性肾损伤的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 确诊为原发性肾病综合征, 符合《肾内科

学(第2版)》中肾病综合征诊断标准^[8]; 伴急性肾损伤; 年龄 12 ~ 18 岁; 对本研究治疗药物无过敏反应和禁忌证。本研究方案取得患者监护人的同意并签署知情同意书。

排除标准: 并发其他肾脏系统、泌尿系统疾病; 其他原因导致急性肾损伤; 并发尿路感染; 已接受其他治疗药物干预; 伴严重肝功能损伤; 基础资料、临床资料缺失。

病例选择与分组: 选取海南省屯昌县人民医院及海南医学院第二附属医院 2017 年 3 月至 2019 年 9 月收治的青少年肾病综合征合并急性肾损伤患者 80 例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各 40 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。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 40$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 40$)

组别	性别 (男/女, 例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{X} \pm s$, kg)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 月)
观察组	27/13	15.65 ± 2.89	57.19 ± 6.98	3.12 ± 0.79
对照组	22/18	15.03 ± 2.91	56.02 ± 6.87	2.88 ± 0.73
t/χ^2 值	1.317	0.956	0.756	1.411
P 值	0.251	0.342	0.452	0.162

1.2 方法

对照组患者给予小剂量糖皮质激素治疗, 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,规格为每片5 mg),初始剂量为每日60 mg,1~2周后病情稳定时给予维持剂量每日20 mg,病情缓解后开始减量,每1周减量5 mg,直至停药;同时,口服来氟米特片(福建汇天生物药业有限公司,国药准字H20050175,规格为每片10 mg),起始剂量为每次50 mg,每日1次,连续服用5 d,减量至维持剂量每次20 mg,每日1次。观察组患者加服他克莫司胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字H20094027,规格为每粒0.5 mg),每日0.05 mg/kg,早晚服用。两组患者均连续治疗3个月。观察组患者在治疗期间严密监测他克莫司药物浓度,以保证其达到安全、有效的治疗浓度。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:于治疗开始前1 d、治疗完成后1 d采集患者空腹静脉血3 mL,加入含有肝素的抗凝管中,采用GT-10B型台式多功能离心机(德国艾本德公司)离心(转速5 000 r/min)5 min,分离得血清样本;采用AU5800型全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测患者的血清肌酐(SCr)、血清尿素氮(BUN)水平,采用酶联免疫吸附试验法检测急性肾损伤标志物水平[包括中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤因子-1(KIM-1)],检测仪器为MK-2型多功能酶标仪(芬兰雷勃公司);采用Quanta SC型流式细胞仪(美国贝克曼公司)检测患者的T淋巴细胞亚群(包括CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺细胞阳性率,并计算CD₄⁺/CD₈⁺比值)。收集患者治疗前后24 h的尿液,采用双缩脲法检测患者24 h尿蛋白量(24 h pro)。

安全性:统计患者治疗期间不良反应发生情况。

疗效判定标准^[9]:显效,各项症状减退至消失,肾功能指标显著改善至正常范围,24 h pro水平下降幅度超过50%;有效,各项表观症状明显改善,肾功能指标显著改善,24 h pro水平下降幅度20%~50%;无效,患者各项症状、肾功能指标均无改善。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用Statistics 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行t检验;计数资料以率(%)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6。

3 讨论

目前尚不明确肾病综合征的发病机制,可能是由急性肾炎发展所致,是一种免疫介导的炎性反应。疾病进展过程中,部分患者出现急性肾损伤,造成不同程度的肾功能损害,蛋白尿增多,加剧对肾小球滤过膜的冲击与损伤^[10]。因此,肾病综合征在常规治疗基础上,增加相应治疗药物以改善患者肾功能具有重要意义。糖皮质激素联合免疫抑制剂的治疗方法是目前认可的方案。来氟米特是既往临床常用免疫抑制剂,具抗增殖活性作

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), n=40]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), n=40]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	21(52.50)	16(40.00)	3(7.50)	37(92.50)
对照组	17(42.50)	13(32.50)	10(25.00)	30(75.00)
χ^2 值				4.501
P值				0.034

表3 两组患者肾功能指标比较($\bar{X} \pm s$, n=40)

Tab. 3 Comparison of renal function indexes between the two groups($\bar{X} \pm s$, n=40)

组别	24 h pro(mg/24 h)		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
观察组	985.19 ± 167.68	207.12 ± 31.09*	15.28 ± 3.72	7.65 ± 1.97*	178.22 ± 19.76	132.09 ± 12.80*
对照组	997.65 ± 165.43	251.87 ± 42.38*	15.79 ± 3.86	8.87 ± 2.03*	180.35 ± 20.61	143.11 ± 13.45*
t值	0.335	5.381	0.602	2.728	0.472	3.754
P值	0.739	0.000	0.549	0.008	0.638	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表4 两组患者急性肾损伤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, n=40)

Tab. 4 Comparison of acute kidney injury markers between the two groups($\bar{X} \pm s$, n=40)

组别	NGAL(ng/L)		KIM-1(pg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1 287.87 ± 201.24	398.26 ± 54.83*	359.22 ± 41.71	127.62 ± 15.92*
对照组	1 298.82 ± 205.34	485.10 ± 59.10*	351.72 ± 43.82	142.82 ± 17.64*
t值	0.241	6.813	0.784	4.046
P值	0.810	0.000	0.435	0.000

表5 两组患者免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s$, n=40)

Tab. 5 Comparison of immune function indexes between the two groups($\bar{X} \pm s$, n=40)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43.22 ± 5.87	60.82 ± 6.72*	41.83 ± 4.76	54.10 ± 5.81*	30.57 ± 4.21	27.51 ± 3.62*	1.37 ± 0.20	1.96 ± 0.28*
对照组	44.60 ± 5.96	55.73 ± 6.51*	42.78 ± 4.87	50.17 ± 5.48*	30.91 ± 4.10	29.69 ± 3.97*	1.39 ± 0.21	1.78 ± 0.29*
t值	1.043	3.441	0.966	3.112	0.366	2.566	0.436	2.824
P值	0.380	0.001	0.337	0.003	0.715	0.012	0.664	0.006

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=40]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), n=40]

组别	恶心呕吐	腹泻瘙痒	血压升高	肝功能受损	免疫抑制	合计
观察组	2(5.00)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	6(15.00)
对照组	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	0(0)	4(10.00)
χ^2 值						0.457
P值						0.499

用,通过抑制患者的二氢乳酸脱氢酶活性,影响机体活化淋巴细胞嘧啶的合成,抑制机体酪氨酸激酶活性、脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)的合成,减轻机体炎症反应^[11-12]。其主要作用于机体的肝肾组织,可减少淋巴细胞增殖,并能有效抑制纤维细胞活性成分的表达,减少免疫蛋白的沉淀,改善患者的尿蛋白症状,但疗效仍有提高空间。

本研究中,与对照组比较,观察组患者在来氟米特治疗基础上加用他克莫司,临床疗效升高,肾功能指标水平均显著改善,表明他克莫司联合来氟米特治疗肾病综合征合并急性肾损伤的疗效良好。他克莫司为新型强效免疫抑制剂,为钙调神经磷酸酶抑制剂,通过抑制机体钙调磷酸酶活性,与胞浆结合蛋白组成复合体,抑制T细胞活化因子,影响树突细胞的抗原传递功能,发挥强效免疫抑制作用^[13-14]。相较于传统的免疫抑制剂,其对机体免疫功能的调节作用更强,故联合用药后能进一步提高治疗效果,患者的各项肾功能指标也随之改善。

NGAL和KIM-1均为急性肾损伤的早期标志物^[15]。NGAL最初是在激活中性粒细胞中被发现的一种小分子量分泌性蛋白,是诊断急性肾损伤的最有效生物学标志物。KIM-1是肾脏近曲小管上皮细胞的一种跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白基因超家族,是反映机体肾功能变化的重要细胞因子。本研究中,观察组患者治疗后的急性肾损伤标志物NGAL和KIM-1水平均显著低于对照组,表明他克莫司的联用能进一步改善肾功能,逆转急性肾损伤状态。观察组患者增加他克莫司治疗,T淋巴细胞亚群水平均显著改善并优于对照组。他克莫司为强效免疫抑制调节剂,可直接作用于T细胞,抑制转录因子去磷酸化,间接调控T细胞使之诱导无效,促进CD调节性T细胞的表达^[16]。观察组患者不良反应发生率未显著增加,表明该联合治疗方案安全性良好。

综上所述,来氟米特联合他克莫司治疗青少年肾病综合征合并急性肾损伤的临床疗效显著,能改善肾功能指标,降低NGAL及KIM-1等急性肾损伤早期标志物水平,改善T淋巴细胞亚群水平,提升免疫功能水平,且

安全性良好,可为青少年肾病综合征合并急性肾损伤的治疗提供新思路。

参考文献

- [1] LOVRIC S. Seltene nephrotische Syndrome; Rare nephrotic Syndromes[J]. Der Nephrologe, 2019, 38(12): 823-826.
- [2] WEYER K, ANDERSEN PK, SCHMIDT K, et al. Abolishment of proximal tubule albumin endocytosis does not affect plasma albumin during nephrotic syndrome in mice[J]. Kidney International, 2018, 93(2): 335-342.
- [3] 闻心雨, 崔诗淇. 青少年特发性膜性肾病的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(4): 281-284.
- [4] 何娅妮, 张炜炜. 肾病综合征的流行病学现状[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2017, 6(4): 149-153.
- [5] ZHAO JH, LIU ZH. Treatment of nephrotic syndrome: going beyond immunosuppressive therapy[J]. Pediatric Nephrology, 2020, 35(4): 569-579.
- [6] 汪飞, 胡顺金, 王红宇, 等. 来氟米特和环磷酰胺治疗难治性肾病综合征临床对照研究的Meta分析[J]. 安徽医药, 2018, 22(6): 1182-1186.
- [7] 王君敬, 张鑫, 李秋梅, 等. 他克莫司软膏联合凉血石膏汤治疗面部激素依赖性皮炎50例疗效观察[J]. 中国药业, 2018, 27(7): 53-55.
- [8] 谌贻璞. 肾内科学(第2版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 218-219.
- [9] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(6): 467-474.
- [10] SHIMIZU C, FUJITA T, FUKE Y, et al. Effects of cyclosporine on bone mineral density in patients with glucocorticoid-dependent nephrotic syndrome in remission[J]. International Urology & Nephrology, 2013, 45(3): 803-808.
- [11] 涂远茂, 张丽华, 王霞, 等. 来氟米特治疗成人激素依赖肾病综合征71例疗效分析[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(3): 67-72.
- [12] 尚瑜, 王兵. 银杏达莫联合来氟米特对肾病综合征患者高凝状态的影响及临床效果[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(14): 1171-1175.
- [13] 朱旭, 路童, 鹿露, 等. 某院他克莫司治疗肾病综合征的用药效果评价[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(22): 2348-2351.
- [14] 张晓丹, 解染, 崔一民. 肾病综合征患者个体化应用他克莫司的病例分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(19): 2345-2347.
- [15] 郑悦, 郭金杰, 黄晓金, 等. KIM-1和NGAL对儿童紫癜性肾炎后急性肾损伤的诊断价值[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(2): 156-160.
- [16] 叶峥嵘, 吴琳, 王娟. 他克莫司缓释剂对肾病综合征患者肾功能和免疫功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 31(22): 2801-2803.

(收稿日期: 2020-07-07)