

- PLoS One, 2014, 9(4): e94120.
- [11] 张景秀, 张立明. 他克莫司联合糖皮质激素治疗儿童难治性肾病综合征[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(10): 16-19.
- [12] YUAN H, LIU N, SUN G D, et al. Effect of prolonged tacrolimus treatment in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome [J]. Pharmacology, 2013, 91(6): 259-66.
- [13] XU J, ZHANG W, XU Y, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in idiopathic membranous nephropathy: a randomized, prospective, controlled trial [J]. Contrib Nephrol, 2013, 181(2): 152-162.
- [14] 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.
- [15] PENNINGA L, MØLLER C H, GUSTAFSSON F, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2010, 66(12): 1177-1187.
- (编辑:杨丹)
(收稿日期:2017-08-23 修回日期:2017-11-29)

doi:10.13407/j.cnki.jpj.1672-108X.2018.11.006

• 论 著 •

他克莫司与大剂量甲泼尼龙冲击治疗婴幼儿激素耐药型肾病综合征的疗效及安全性

张余转, 游海星, 郑雪莹 (海南省海口市第三人民医院, 海南海口 571100)

[摘要] 目的:比较他克莫司与大剂量甲泼尼龙冲击治疗婴幼儿激素耐药型肾病综合征的疗效及安全性,为临床治疗提供参考。方法:选择 2014 年 1 月至 2017 年 4 月在海口市第三人民医院肾内科接受治疗的 50 例激素耐药型肾病综合征患儿作为研究对象,随机分为对照组和观察组各 25 例。对照组患儿采用甲泼尼龙冲击治疗,观察组患儿采用他克莫司口服治疗,比较两组患儿的疗效、不良反应及复发情况等。结果:观察组患儿总缓解率、完全缓解率均高于对照组(χ^2 分别为 6.522、10.659, $P < 0.05$)。随访 6 个月,两组患儿尿蛋白定量均减少,且治疗 1、3、6 个月观察组患儿尿蛋白定量均少于对照组($P < 0.05$)。治疗 12 个月后观察组患儿 T 淋巴细胞计数均下降($P < 0.05$),而 12 个月与 6 个月比较 T 淋巴细胞计数差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患儿的感染率及复发率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:他克莫司治疗婴幼儿激素耐药型肾病综合征具有良好的临床疗效,且复发情况少、药物安全性高,值得临床推广应用。

[关键词] 他克莫司;甲泼尼龙;婴幼儿;激素耐药型肾病综合征

[中图分类号] R726.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0017-03

Tacrolimus and High-Dose Methylprednisolone in the Treatment of Infantile Hormone-Resistant Nephrotic Syndrome

Zhang Yuzhuan, You Haixing, Zheng Xueying (*The Third People's Hospital of Haikou, Hainan Haikou 571100, China*)

[Abstract] Objective: To compare the efficacy and safety of tacrolimus and high-dose methylprednisolone in the treatment of infantile hormone-resistant nephrotic syndrome, so as to provide reference for the clinical treatment. **Methods:** Totally 50 cases with infantile hormone-resistant nephrotic syndrome admitted into the Third People's Hospital of Haikou from Jan. 2014 to Apr. 2017 were selected to be randomly divided into control group and observation group, with 25 cases in each group. The control group received methylprednisolone pulse therapy, while the observation group was given orally tacrolimus. The efficacy, adverse drug reactions and recurrence of two groups were compared. **Results:** The total remission rate and complete remission rate of observation group were significantly higher than those of control group (χ^2 were respectively 6.522 and 10.659, $P < 0.05$). After 6 months of follow-up, the urinary protein in two groups decreased significantly, and the urine protein in observation group was significantly less than that in control group at 1, 3 and 6 months, respectively ($P < 0.05$). After 12 months of treatment, the T lymphocyte counts of observation group decreased significantly ($P < 0.05$), yet there was no significant change in T lymphocyte counts between 12 months and 6 months ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in the infection rate and recurrence rate between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Tacrolimus has good clinical efficacy in the treatment of infantile hormone-resistant nephrotic syndrome with lower recurrence rate and higher safety of medication, it is worth further popularizing in clinical treatment.

[Keywords] tacrolimus; methylprednisolone; infant; hormone-resistant nephrotic syndrome

肾病综合征是一种儿童常见肾小球疾病,对患儿健康造成严重不良影响^[1,2]。近年来,婴幼儿肾病综合征发病率呈逐年上升趋势,而且婴幼儿与年长儿童的患病特征有显著差别^[3,4]。婴幼儿中难治性肾病综合征发病率较高,其中原发性及继发性激素耐药型肾病综合征患儿发病率也较高^[5]。10%~20%的肾病综合征患儿对激素耐药,其临床治疗难度大,30%~40%的患儿在10年内发展为终末期肾病^[6]。研究表明,激素耐药型肾病综合征的发病涉及免疫相关因素,因而寻求新型且高效安全的免疫抑制剂显得尤为重要^[7]。他克莫司(tacrolimus)是一种新型免疫抑制剂,能够通过抑制钙调素、T细胞活化、T辅助细胞依赖型B细胞的增殖、淋巴因子及受体的表达来实现免疫抑制作用^[8]。本研究选取2014年1月至2017年4月在我院接受他克莫司治疗的激素耐药型肾病综合征患儿作为研究对象,分析他克莫司的有效性及其安全性,为临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2014年1月至2017年4月在我院肾内科接受治疗的50例激素耐药型肾病综合征患儿为研究对象,随机将患儿分为对照组和观察组各25例。纳入标准:确诊为激素耐药型肾病综合征;年龄≤2岁;泼尼松足量治疗4周后尿蛋白仍为阳性,初始治疗的激素耐药型以及复发后再次足量激素治疗的耐药型。排除标准:先天性肾病综合征患儿或遗传因素导致的肾病综合征患儿;合并感染的肾病综合征患儿;存在其他继发性肾小球疾病的患儿如狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、乙肝相关性肾炎、药源性肾炎、IgA肾病以及非典型链球菌感染后肾炎等;近1个月内使用过免疫抑制剂;肾小球滤过率<60 mL/(min·1.73 m²);资料不完整者。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	年龄/月	性别		24 h 尿蛋白定量/ [g/(kg·d)]	病理类型/例			
			男	女		MCD	MsPGN	FSGS	IgM
对照组	25	13.87±5.25	14	11	0.693±0.275	11	10	3	1
观察组	25	13.64±5.31	13	12	0.704±0.283	10	9	4	2

MCD:微小病变;MsPGN:系膜增生性肾小球肾炎;FSGS:局灶节段性肾小球硬化;IgM:IgM型肾病

1.2 方法

对照组患儿采取甲泼尼龙冲击治疗,剂量为20~40 mg/(kg·d),3 d为1个疗程,治疗用药不超过3个疗程;口服泼尼松继续维持2 mg/(kg·d)直至尿蛋白转阴2周后减量,每2周减少原剂量的10%,直至维持小剂量0.2~0.3 mg/(kg·d)治疗。观察组患儿单用他克莫司[普乐可复,阿斯泰来制药(中国)有限公司,国药准字J20090142]口服治疗,初始剂量为0.1 mg/(kg·d),分2次用药,每月监测血药谷浓度,根据血药浓度调整剂量,使谷浓度维持在6~10 ng/mL。

两组患儿均进行随访1年,每月记录他克莫司药物谷浓度、24 h尿蛋白定量、血糖、感染例次以及不良反应发生情况等,每3个月监测校正肌酐清除率(CCr),每6个月监测淋巴细胞计数,比较两组患儿各项指标的变化情况。

病情缓解程度:完全缓解——随机尿蛋白<0.3 g/L或24 h尿蛋白定量<5 mg/(kg·d);部分缓解——24 h尿蛋白定量减少≥50%或血清白蛋白>35 g/L^[9]。

1.3 统计学方法

应用SPSS 18.0软件,计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,三组间比较采用方差分析,两两比较采用t检验,计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿尿蛋白缓解情况比较

观察组患儿的总缓解率、完全缓解率均高于对照组

(χ^2 分别为6.522、10.659, $P<0.05$),观察组患儿平均缓解时间短于对照组($t=7.22, P<0.05$),见表2。随访6个月,两组患儿的尿蛋白定量均减少,且治疗1个月、3个月及6个月观察组尿蛋白定量均少于对照组(P 均<0.05),见表3。

表2 两组患儿尿蛋白缓解情况比较 例(%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	未缓解	总缓解率/%	缓解时间/月
观察组	25	16(64.0)	8(32.0)	1(4.0)	96.0	2.78±0.55
对照组	25	7(28.0)	9(36.0)	9(36.0)	64.0	4.17±0.79

表3 两组患儿尿蛋白定量变化情况比较 mg/(kg·d)

组别	例数	0个月	1个月	3个月	6个月
观察组	25	687.55±128.43	326.09±78.20	112.38±20.54	67.29±12.30
对照组	25	702.27±143.51	668.31±139.01	472.59±89.42	298.17±59.16
t		12.99	8.46	7.38	3.54
P		0.08	0.01	0.01	0.01

2.2 观察组患儿淋巴细胞计数情况分析

随访12个月,6个月后观察组患儿CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺等T淋巴细胞计数均下降($P<0.05$),而12个月与6个月CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺等T淋巴细胞计数比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 观察组患儿T淋巴细胞计数

T淋巴细胞	例数	0个月	6个月	12个月	F	P
CD4 ⁺	25	1683.25±326.40	842.97±175.83	838.55±169.22	6.785	<0.05
CD8 ⁺	25	1231.54±263.29	530.74±124.59	510.40±119.25	7.224	<0.05
CD19 ⁺	25	716.32±159.38	370.46±80.53	355.38±76.22	7.019	<0.05

2.3 两组患儿感染及病情复发情况比较

观察组患儿的感染率为 76.0%，对照组为 84.0%，两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.500, P>0.05$)，但对对照组感染次数在 3 次及以上的患儿多于观察组($\chi^2=10.965, P<0.05$)。观察组患儿的复发率为 76.0%，对照组为 72.0%，两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.104, P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组患儿感染情况和复发情况比较

组别	感染例数					复发例数		
	0 次	1 次	2 次	3 次	4 次	0 次	1 次	2 次
观察组	6	13	5	1	0	6	11	8
对照组	4	3	7	9	2	7	10	8

3 讨论

激素耐药型肾病综合征患儿对激素治疗不敏感，是患儿发展至终末期肾病的主要原因，临床治疗非常棘手，目前临床上多采用免疫抑制剂进行治疗^[10-11]。常用的免疫抑制剂主要包括他克莫司、环孢素以及环磷酰胺等^[12-13]。而近年来的研究结果指出，他克莫司在治疗激素耐药型肾病综合征患儿的疗效显著优于环孢素以及环磷酰胺，因而逐渐发展为临床治疗的首选免疫抑制剂^[14-15]。他克莫司属于 23 元大环内酯类抗生素，从链霉菌属类的发酵物中提取，能够特异性地抑制 T 辅助细胞、T 辅助细胞依赖的 B 细胞增殖并抑制白细胞介素 2 介导的 T 淋巴细胞增殖^[16]。

本研究选取 2014 年 1 月至 2017 年 4 月在我院肾内科接受治疗的 50 例激素耐药型肾病综合征患儿作为研究对象，分析他克莫司的疗效及安全性。结果表明，他克莫司治疗组患儿的总缓解率、完全缓解率均显著高于甲泼尼龙治疗组。随访 6 个月两组患儿的尿蛋白定量均显著减少，且治疗 1 个月、3 个月及 6 个月他克莫司治疗组患儿尿蛋白定量均显著少于甲泼尼龙治疗组。说明他克莫司治疗激素耐药型肾病综合征患儿能够更有效地降低患儿的尿蛋白。同时，随访 6 个月、12 个月后观察组患儿 CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺等 T 淋巴细胞计数均显著下降，表明他克莫司治疗后可显著降低 T 淋巴细胞的水平，其药物作用机制也正是通过抑制多种 T 淋巴细胞的水平来实现的。而随访 12 个月与 6 个月 CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺等 T 淋巴细胞计数比较差异均无显著变化，说明药物作用在治疗 6 个月后已经取得了很好的疗效。两组患儿的病情复发率及感染率比较差异无统计学意义，但他克莫司治疗组其感染次数在 3 次及以上的患儿显著少于甲泼尼龙治疗组，说明他克莫司治疗后患儿出现反复感染的概率更小，药物安全性相对更高。他克莫司的具体作用机制尚不清楚，其主要机制是发挥强大的免疫抑制功能从而降低患者体内的炎症反应强度。此外，有研究指出，长期使用他克莫司治疗会造成患者血糖升高及肾功能下降，因而使用受到一定限制，但临床研究表明该风险在婴幼儿的治疗中表现并

不显著。

综上所述，他克莫司治疗婴幼儿激素耐药型肾病综合征具有良好的临床疗效，且复发情况较少、药物安全性较高，值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 张良, 李志辉, 段翠蓉, 等. 原发性肾病综合征患儿 B 细胞活化因子的表达及意义[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(7): 1-3.
- [2] 高嘉妍, 张勉之. 补肾活血法组方联合西药治疗肾病综合征 60 例疗效观察[J]. 中医杂志, 2015, 56(6): 500-502.
- [3] 廖欣, 高岩, 杨华彬, 等. 他克莫司在婴幼儿激素耐药型肾病综合征的临床应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(2): 124-129.
- [4] 周优丽, 沈增晖, 姚云, 等. 他克莫司联合激素对儿童激素耐药难治性肾病综合征的疗效研究[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(3): 21-23.
- [5] STRAATMANN C, AYOUB R, GBADEGESIN R, et al. Treatment outcome of late steroid-resistant nephrotic syndrome: a study by the Midwest Pediatric Nephrology Consortium [J]. Pediatric nephrology, 2013, 28(8): 1235-1241.
- [6] LOMBEL R M, HODSON E M, GIPSON D S. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO [J]. Pediatric nephrology, 2013, 28(3): 409-414.
- [7] 李志辉, 林芝, 段翠蓉, 等. 泼尼松联合霉酚酸酯与环孢霉素 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.
- [8] 刘颖, 李德天, 刘大军, 等. 氨氯地平对合并高血压肾病综合征患者他克莫司血药浓度的影响[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(6): 728-731.
- [9] 廖欣, 高岩, 李颖杰, 等. 他克莫司治疗婴幼儿激素耐药型肾病综合征的临床分析[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(20): 3435-3439.
- [10] KAMEI K, OKADA M, SATO M, et al. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. Pediatric nephrology, 2014, 29(7): 1181-1187.
- [11] ZIVICNJAK M, FRANKE D, ZENKER M, et al. SMARCAL1 mutations: a cause of prepubertal idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. Pediatric Research, 2009, 65(5): 564-568.
- [12] 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.
- [13] 周春, 庞玉生, 李铭芳, 等. 他克莫司治疗儿童难治性肾病 12 例临床研究[J]. 儿科药理学杂志, 2013, 19(5): 3-5.
- [14] 周福德. 原发性肾病综合征的免疫抑制治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(1): 5-8.
- [15] TANAKA H, WAGA S, TATEYAMA T, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome at 4 months: no complications over 10 years [J]. Pediatric nephrology, 2000, 14(6): 527.
- [16] 邓时素, 欧三桃. 甲泼尼龙联合他克莫司治疗老年原发性肾病综合征的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(32): 4528-4531.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-07-22 修回日期:2018-01-29)