

[15] KIM J Y, KIM H J. A case of Kawasaki disease with coronary aneurysm responding to the 4th IVIG treatment [J]. Case Rep Cardiol, 2014, 20(14): 821812. myocardial fibrosis by cardiac integrated backscatter analysis in Kawasaki disease [J]. Cardiovasc ultrasound, 2016, 14(1): 1-7. (编辑:王乐乐)

[16] XIE L, WANG R, HUANG M, et al. Quantitative evaluation of (收稿日期:2017-09-06 修回日期:2018-01-05)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.005

• 论著 •

他克莫司联合激素治疗儿童激素抵抗性肾病综合征临床研究

周俊,汪珍珍,吴丽敏,张海燕 (湖北省孝感市中心医院,湖北孝感 432000)

[摘要] 目的:研究他克莫司联合激素治疗儿童激素抵抗性肾病综合征的临床效果。方法:选取在我院治疗的 30 例激素抵抗性肾病综合征患儿随机分为试验组和对照组各 15 例,试验组采用他克莫司加激素治疗,对照组采用环磷酰胺加激素治疗,观察两组患儿治疗 3 个月及 6 个月后 24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白水平、临床疗效以及不良反应发生情况。结果:与对照组比较,试验组患儿治疗 6 个月后 24 h 尿蛋白定量水平降低,血浆白蛋白水平升高(P 均 <0.05);试验组患儿临床症状缓解有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组患儿消化道症状、肝毒性、高血压等不良反应发生率为 20.0%,低于对照组的 66.7%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:他克莫司联合激素治疗儿童激素抵抗性肾病综合征较环磷酰胺联合激素治疗的临床疗效好且不良反应更少,值得临床推广应用。

[关键词] 他克莫司;激素;儿童;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)11-0014-04

Tacrolimus Combined with Hormone Therapy in the Treatment of Children with Hormone-Resistant Nephrotic Syndrome

Zhou Jun, Wang Zhenzhen, Wu Limin, Zhang Haiyan (Xiaogan Central Hospital of Hubei, Hubei Xiaogan 432000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical treatment of tacrolimus combined with hormone therapy in the treatment of children with hormone-resistant nephrotic syndrome. **Methods:** Totally 30 children with hormone-resistant nephrotic syndrome admitted into our hospital were extracted to be randomly divided into treatment group and control group, with 15 cases in each group. The treatment group received tacrolimus combined with hormone, while the control group was given cyclophosphamide combined with hormone. 24 h urinary protein quantification, plasma albumin level, clinical efficacy and adverse drug reactions of two groups were observed at 3 and 6 months after treatment. **Results:** Compared with the control group, the level of 24 h urinary protein quantification of treatment group decreased significantly, while plasma albumin level increased significantly ($P<0.05$). The response rate of clinical symptoms was significantly higher in the treatment group than in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions including gastrointestinal symptoms, hepatotoxicity and hypertension in the treatment group was 20.0%, lower than 66.7% of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Tacrolimus combined with hormone therapy in the treatment of children with hormone-resistant nephrotic syndrome has better clinical efficacy and less adverse drug reactions than cyclophosphamide, and it is worthy of clinical application.

[Keywords] tacrolimus; hormone; children; nephritic syndrome

肾病综合征(nephrotic syndrome)是儿科泌尿系统的常见疾病之一。激素抵抗型肾病综合征(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)作为难治性肾病综合征的常见类型,主要是指患儿对于激素治疗不敏感,经足量足疗程治疗后,无明显好转的一类难治性肾病综合征^[1]。SRNS 是目前临床中一个比较棘手的问题,目前主要的治疗方法是采用环磷酰胺加激素治疗。有研究认为环磷酰胺可以有效治疗包括 SRNS 在内的所有难治性肾

病综合征,但是环磷酰胺的副作用较大,对患儿影响程度比较重^[2],因此需要一种在安全性上优于环磷酰胺且效果良好的药物来缓解患儿的病情。他克莫司是一种新型的免疫抑制剂,已有研究显示他克莫司免疫抑制作用较强,且不良反应较少,正广泛应用于临床^[3]。本研究比较他克莫司联合激素与环磷酰胺联合激素治疗儿童 SRNS 的临床效果以及安全性,旨在研究他克莫司与环磷酰胺的临床疗效差异,从而为治疗 SRNS 找到更加有

作者简介:周俊(1979.03-),男,硕士,主治医师,主要从事小儿内科临床工作,E-mail: zfl526069@126.com。

通讯作者:张海燕(1973.01-),女,硕士,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病及神经心理学研究,E-mail: 547491423@qq.com。

效和安全的药物。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2012-2015 年在我院治疗的 30 例 SRNS 患儿,均在开始治疗前行肾脏病理活检,其中微小病变(MCD) 21 例,系膜增生性肾小球肾炎(MsPGN) 5 例,局灶节段性肾小球硬化(FSGS) 4 例。30 例患儿随机分为试验组和对照组各 15 例。试验组男 8 例,女 7 例;年龄(5.2±2.3)岁;病程(8.3±0.9)周;MCD 10 例,MsPGN 3 例,FSGS 2 例。对照组男 9 例,女 6 例;年龄(4.8±1.4)岁;病程(8.5±1.1)周;MCD 11 例,MsPGN 2 例,FSGS 2 例。纳入标准:符合原发性肾病综合征和激素抵抗性肾病综合征标准^[4-5]。(1)24 h 尿蛋白定量>50 mg/kg,血浆白蛋白水平<25 g/L,存在水肿及高脂血症,符合肾病综合征诊断标准;(2)泼尼松足量 2 mg/(kg·d)(最大值 60 mg)治疗 4 周后,尿蛋白仍为阳性。排除标准:(1)起病前 6 个月内接受过环磷酰胺等细胞毒药物或者环孢素等治疗;(2)伴有感染、心肺功能异常等症状;(3)肝功能或者糖代谢异常等情况。所有患儿家属同意接受他克莫司或环磷酰胺治疗,并签署知情同意书。两组患儿性别、年龄、病程、病理类型等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患儿均使用激素治疗,试验组患儿同时接受他克莫司治疗,对照组患儿接受环磷酰胺治疗。

糖皮质激素:前期泼尼松片起始剂量为 1 mg/(kg·d),服用 8 周之后尿蛋白仍为阳性者,每隔 2~3 周减原用量的 10%,减至半量激素即 0.5 mg/(kg·d)后维持并加用免疫抑制剂他克莫司或环磷酰胺治疗。

他克莫司:泼尼松片减至半量后加用他克莫司胶囊,起始口服剂量 0.1 mg/(kg·d),每天分 2 次于餐前 1 h 或者餐后 2 h 服用,连续服用 1 年。他克莫司开始治疗 1 周后查血药浓度,以后每月复查一次。血药浓度维持在 5~10 μg/L,并根据每月检测的血药浓度调整他克莫司的用量,服用最大剂量不超过 0.15 mg/(kg·d)。

环磷酰胺冲击治疗:泼尼松片减至半量后加用环磷酰胺静脉滴注,环磷酰胺起始剂量 8~12 mg/(kg·d),连续冲击 2 d 为 1 个疗程,每隔 4 周冲击一次,最大累积量 120 mg/kg,冲击当日及次日给予水化治疗。

1.3 观察指标

两组患儿在治疗前、治疗后 3 个月以及 6 个月时观察 24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白水平及不良反应发生情况如肝肾功能损害、胃肠道不适等,比较两组患儿临床疗效。

疗效判断标准^[6]:(1)完全缓解——症状及体征完全消失,24 h 尿蛋白定量<0.1 g 或连续 3 次尿蛋白检查阴性,血浆白蛋白水平恢复正常,其余实验室检查也均

完全恢复正常。(2)部分缓解——症状以及体征大部分好转,24 h 尿蛋白定量>0.1 g 但<50 mg/kg,血浆白蛋白水平明显改善。(3)无效——症状及体征、24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白水平均无改善或加重。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两两比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析,计数资料采用 Fisher 确切概率法检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿 24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白水平比较

治疗前两组患儿 24 h 尿蛋白定量及血浆白蛋白水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6 个月后,与对照组比较,试验组患儿 24 h 尿蛋白定量及血浆白蛋白水平均改善明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步分时段比较,治疗 3 个月后,两组患儿 24 h 尿蛋白定量有所下降,但差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿血浆白蛋白水平有所上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 6 个月后,试验组患儿 24 h 尿蛋白定量改善明显,血浆白蛋白水平进一步升高,差异均有统计学意义(F 分别为 21.92、17.62, P 均<0.01)。见表 1。

表 1 两组患儿 24 h 尿蛋白水平、血浆白蛋白水平比较

组别	例数	24 h 尿蛋白水平/(g/d)			血浆白蛋白水平/(g/L)		
		治疗前	3 个月	6 个月	治疗前	3 个月	6 个月
对照组	15	3.94±0.96	3.44±0.89	3.14±0.93	20.75±2.76	30.28±4.76	33.61±5.28
试验组	15	3.32±0.89	2.84±0.90	0.73±0.40	20.15±1.92	38.75±3.92	43.26±2.73
t		1.85	1.83	8.63	0.69	5.32	6.29
P		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01	<0.01

2.2 两组患儿临床疗效比较

治疗 6 个月后,试验组总有效率(93.3%)明显高于对照组总有效率(53.3%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患儿临床疗效比较

组别	例数	完全缓解/例	部分缓解/例	无效/例	总有效率/%
对照组	15	6	2	7	53.3
试验组	15	9	5	1	93.3

2.3 两组患儿不良反应发生情况比较

治疗 6 个月后,两组患儿均存在不同程度的不良反应,但是试验组不良反应发生率(20.0%)明显低于对照组(66.7%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患儿不良反应发生情况比较

组别	例数	消化道症状/例	肝毒性/例	高血压/例	发生率/%
对照组	15	5	4	2	66.7
试验组	15	1	1	1	20.0

注:对照组中有 1 例同时存在消化道症状及肝毒性,计算发生率时不重复计数,故发生率为 66.7%

3 讨论

儿童 SRNS 的发病原因及相关机制目前尚不清楚。患儿体内糖皮质激素受体在单个核细胞上表达减少,可能是 SRNS 的病理生理机制^[7],因此在 SRNS 治疗过程中,单用激素效果往往不是很理想,常需要联合免疫抑制剂来治疗。

环磷酰胺作为一种烷化剂,可以抑制 DNA 的合成,干扰细胞增殖并抑制 B 细胞的免疫功能,从而抑制抗体的合成,同时可以抑制 T 细胞介导的非特异性免疫反应,从而起到免疫抑制作用^[8]。他克莫司是一种新型的免疫调节剂,已有研究发现其主要是通过与内源性细胞内受体结合形成复合物,抑制胞浆内磷酸酶神经钙蛋白的活性,从而抑制 T 细胞的活性来发挥强大的免疫抑制作用^[9],从而减轻肾小球的免疫损伤,进而减少蛋白尿及延缓慢性肾病的进展。

大量的蛋白尿不仅会引起水肿、感染等一系列后果,而且会加重肾小球的损伤,而肾小球的机械与电荷损伤又会引起大量的蛋白尿,加速肾功能的恶化,形成恶性循环^[10]。因此,减轻蛋白尿有助于减缓慢性肾病的进展。本研究中,我们检测了使用环磷酰胺和他克莫司联合激素治疗后 24 h 尿蛋白定量和血浆白蛋白水平,结果显示,治疗 3 个月后两组患儿 24 h 尿蛋白定量已出现降低的趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 6 个月后,使用他克莫司治疗组的患儿 24 h 尿蛋白定量明显降低,与环磷酰胺治疗组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明他克莫司治疗足疗程,降低尿蛋白作用才更明显;血浆白蛋白的水平变化趋势与 24 h 尿蛋白相反,使用他克莫司治疗 3 个月后,患儿血浆白蛋白水平已经明显升高,与环磷酰胺治疗组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),与文献^[11]报道一致。说明使用他克莫司治疗相对于环磷酰胺来说,在降低患儿 24 h 尿蛋白定量的同时能更早地提高血浆白蛋白水平,从而可以减轻水肿、感染等一系列不良事件的发生,进而更好地起到肾脏保护作用。多项临床研究也证实,他克莫司联合激素治疗可有效控制特发性膜性肾病,降低 24 h 尿蛋白定量水平,从而减少尿蛋白对肾小球的损伤^[12-13]。

本研究还比较了分别使用环磷酰胺和他克莫司治疗 6 个月后的临床疗效,结果显示:使用环磷酰胺治疗的 15 例患儿中,6 例完全缓解(水肿等症状体征完全消失,实验室检查各项指标均恢复正常),2 例部分缓解(24 h 尿蛋白定量明显减少,血浆白蛋白水平明显升高,但其余症状及体征未完全消失),7 例无效,总有效率为 53.3%;使用他克莫司治疗的患儿,9 例完全缓解,5 例部分缓解,1 例无效,总有效率为 93.3% ($P<0.05$)。说明使用他克莫司治疗,临床效果更令人满意,与之前的研究报道也相一致^[14]。

环磷酰胺不良反应率较高,主要包括骨髓抑制、感染、胃肠道反应、肝肾功能损害、生育影响等,特别是对

于儿童来说更为突出^[2]。在治疗过程中需要定期检测血常规、肝肾功能等指标。他克莫司主要不良反应包括胃肠道反应、免疫抑制、肝肾毒性、血压升高等,但相较于环磷酰胺等免疫抑制剂,不良反应发生率低,目前已广泛应用于心、肝、肾移植等领域^[15]。本研究比较了两组患儿经他克莫司或环磷酰胺治疗后不良反应发生情况,环磷酰胺治疗的 15 例患儿中,4 例出现恶心、呕吐等消化道症状,4 例出现 ALT、AST 升高肝毒性的表现,其中 1 人同时具有这两种不良反应,2 例出现血压升高,不良反应发生率为 66.7%;使用他克莫司治疗的 15 例患儿中,1 例出现消化道反应,1 例出现肝毒性表现,1 例出现血压升高,不良反应发生率为 20.0% ($P<0.05$)。出现不良反应后给予相应对症处理,未影响治疗及后续随访。说明他克莫司相对于环磷酰胺来说,不良反应的发生率更低,在药物的安全性方面具有明显的优势。

综上所述,在儿童 SRNS 的治疗中,相较于环磷酰胺,他克莫司治疗后的临床有效率更高,不良反应发生率更低。此外,使用他克莫司可以更快提高血浆白蛋白水平,值得临床上推广应用。

参考文献:

- [1] WANG F, ZHANG Y, MAO J, et al. Spectrum of mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome in Chinese children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(7): 1181-1192.
- [2] CAMMAS B, HARAMBAT J, BERTHOLET-THOMAS A, et al. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(1): 178-184.
- [3] ZHU L B, LIU L L, YAO L, et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus Versus Cyclophosphamide for Primary Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis [J]. *Drugs*, 2017, 77(2): 1-13.
- [4] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(10): 729-734.
- [5] LOMBEL R M, GIPSON D S, HODSON E M. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO [J]. *Pediatric nephrology*, 2013, 28(3): 409-414.
- [6] 李冀. 神经钙调蛋白抑制剂、环磷酰胺治疗儿童激素耐药型肾病综合征疗效差异的系统评价 [J]. *山东医药*, 2017, 57(20): 46-48.
- [7] HAMMAD A, YAHIA S, GOUIDA M S, et al. Low expression of glucocorticoid receptors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Pediatric nephrology*, 2013, 28(5): 759-763.
- [8] OTUKESH H, OTUKESH S, MOJTAHEDZADEH M, et al. Management and outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children [J]. *Iranian journal of kidney diseases*, 2009, 3(4): 210-217.
- [9] ZHANG Q, SHI S F, ZHU L, et al. Tacrolimus improves the proteinuria remission in patients with refractory IgA nephropathy [J]. *Am J Nephrol*, 2012, 35(4): 312-320.
- [10] OH S W, KIM S, NA K Y, et al. Glomerular filtration rate and proteinuria: association with mortality and renal progression in a prospective cohort of a community-based elderly population [J].

- 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