

· 老年人心肾疾病专栏 ·

免疫抑制剂治疗原发性肾病综合征伴慢性肾功能不全的疗效观察

杨正国*, 徐磊, 郑金亮, 王霜, 杨波

(解放军第148医院肾病内分泌科, 淄博 255300)

【摘要】目的 探讨原发性肾病综合征(PNS)合并慢性肾功能不全患者应用糖皮质激素联合免疫抑制剂等药物的疗效及副作用,以期临床上治疗此类疾病提供安全、有效的治疗方法。**方法** 对2007年12月至2012年6月在解放军第148医院肾内科住院、诊断明确、临床资料完整、入院前未经系统、正规治疗的PNS伴肾功能不全患者50例进行回顾性分析。将患者分为免疫抑制治疗组及常规对症治疗组,观察两组治疗前及治疗后1, 3, 6, 12个月时24h尿蛋白定量、血清白蛋白和血清肌酐等指标变化,并进行对比分析。**结果** 免疫抑制治疗组的24h尿蛋白定量在治疗1, 3, 6及12个月时均显著减少;估算肾小球滤过率(eGFR)在治疗后3, 6, 12个月时均显著升高;而常规对症治疗组的上述两项指标在治疗12个月时变化仍不明显。免疫抑制治疗组与常规对症治疗组在药物副作用的观察方面有差异,但无统计学意义。**结论** 对伴有一定程度慢性肾功能不全PNS患者,糖皮质激素和免疫抑制剂治疗可明显减少尿蛋白,改善eGFR,延缓肾功能恶化。

【关键词】 肾病综合征;糖皮质激素类;免疫抑制剂;肾功能不全,慢性

【中图分类号】 R692; R979.5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00028

Therapeutic efficiency of immunosuppressants for primary nephrotic syndrome with chronic renal failure

YANG Zheng-Guo*, XU Lei, ZHENG Jin-Liang, WANG Shuang, YANG Bo

(Department of Nephrology and Endocrinology, No.148 Hospital of Chinese PLA, Zibo 255300, China)

【Abstract】Objective To investigate the therapeutic efficiency and side effects of glucocorticoids combined with immunosuppressants for the cases of primary nephrotic syndrome with chronic renal failure in order to provide safe and efficient treatment in clinical practice. **Methods** A total of 50 patients with identified primary nephrotic syndrome with chronic renal failure in No.148 Hospital of Chinese PLA from December 2007 to June 2012 were enrolled in this retrospective study. All the patients were divided into 2 groups: the immunosuppressive treatment group and the conventional treatment group. The serum levels of albumin and creatinine, the 24-hour urine protein and the side effects were analyzed before and in 1, 3, 6, and 12 months after treatment respectively. **Results** In the patients of immunosuppressive treatment group, the level of 24-hour urine protein was significantly reduced in 1, 3, 6 and 12 months after the treatment. Meanwhile, the level of estimated glomerular filtration rate (eGFR) was increased significantly in 3, 6 and 12 months after the treatment. However, the level of 24-hour urine protein and the eGFR had no significant change in the conventional treatment group after 12 months treatment. There were differences in the side effects between the 2 groups, but without significant difference. **Conclusion** The combined treatment with glucocorticoids and immunosuppressants obviously reduces urinary protein, improves renal function, and delays the development of renal failure in PNS patients with chronic renal failure.

【Key words】 nephrotic syndrome; glucocorticoids; immunosuppressive agents; renal insufficiency, chronic

Corresponding author: YANG Zheng-Guo, E-mail: doctor_xl@163.com

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)的经典治疗方法已经得到认可并在临床广泛应用,但是在诊疗过程中,特别是农村地区,经常遇到未正规、系统治疗的患者,入院时即已进入慢性肾功能不全阶段,如何处理这部分患

者尚无临床实践指南指导。本文回顾性地分析了解放军第148医院2007年12月至2012年6月期间伴有慢性肾功能不全的PNS患者的治疗方案和治疗效果,以期为此类患者治疗提供一定的经验,探讨最佳的用药方案。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2007年12月1日至2012年6月1日在解放军第148中心医院肾内科住院、诊断明确、临床资料完整,入院前未经系统、正规治疗的PNS伴肾功能不全患者为观察对象。纳入标准:(1)临床诊断PNS^[1],病程>3个月;(2)已行肾穿刺活检,有明确的病理学检查结果;(3)血肌酐(serum creatinine, SCr)133~442μmol/L(15~50mg/L)。排除标准:(1)SCr≥442μmol/L;(2)伴发急性肾损伤者;(3)诊断为狼疮性肾炎、紫癜性肾炎等继发性肾病患者;(4)经过激素和免疫抑制剂系统、正规应用>3个月无效者;(5)顽固性高血压或血糖显著异常;(6)有应用糖皮质激素或免疫抑制药物禁忌证;(7)患肝病、严重感染、存在消化道活动性溃疡、精神病史及恶性肿瘤。

1.2 检测方法与检测指标

血清样品的采集:所有患者禁食>8h,空腹抽取静脉血,分离血清,2h内完成检测。24h尿蛋白定量采集方式:准确计量尿液体积,采用放射免疫法检测尿蛋白浓度,24h尿蛋白定量(g)=24h尿液总量(ml)×尿蛋白浓度(g/ml);SCr、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清白蛋白(serum albumin)浓度采用奥林巴斯AU5400全自动生化分析仪检测。

1.3 分组与治疗

1.3.1 分组 (1)免疫抑制治疗组:患者或者家属知情同意并签字后入组,共30例,男18例,女12例;(2)常规对症治疗组:病情初期患者拒绝应用免疫抑制剂或者病情加重后仍不同意采用免疫抑制剂,共20例,男13例,女7例。

1.3.2 治疗方法 免疫抑制治疗组的治疗方案:(1)按照1mg/(kg·d)顿服醋酸泼尼松片(天津力生制药股份有限公司,国药准字H12020123)8周,8周后按每3周减量5mg/d逐渐减少用量,醋酸泼尼松片减量到30mg/d后按每6周减少5mg/d减量,减量到10mg/d时维持2年;(2)采用环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX,南京制药厂,国药准字H20066726)0.2g静推,每3d 1次,治疗1个月后,每月按0.6g CTX静滴1次,CTX使用总剂量达8.0g后改为吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)胶囊(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20031240)0.5g 2次/d维持。

两组均采用传统对症治疗:低盐、低脂优质蛋白饮食、给予血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(根据SCr及血钾水平选用)、降压、抗凝、

中成药尿毒清颗粒等治疗。为预防糖皮质激素及免疫抑制剂的相关副作用,免疫抑制治疗组使用兰索拉唑(lansoprazole)片、阿法骨化醇(alfacalcidol)软胶囊、葡萄糖酸钙片等西药,并应用生地、川芎、黄柏等中药汤剂口服,1付/d。

1.3.3 疗效评价 根据王海燕等^[2]提出的标准,稍作修改制定如下标准。(1)完全缓解:临床症状消失,尿蛋白定量<0.3g/24h,血浆白蛋白≥35g/L,SCr≤130μmol/L,BUN≤7.5mmol/L及估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)≥90ml/min。(2)部分缓解:临床症状消失,尿蛋白定量0.3~2.0g/24h,或较治疗前下降≥50%,血浆白蛋白≥30g/L,SCr较治疗前下降但>130μmol/L,eGFR较治疗前升高,但<90ml/min;(3)无变化:临床症状消失,尿蛋白定量0.3~2.0g/24h,或较治疗前下降≥50%,血浆白蛋白≥30g/L,SCr,BUN和eGFR维持原有水平不变;(4)恶化:临床症状无改善,24h尿蛋白定量下降<50%,血浆白蛋白<30g/L,SCr和BUN较治疗前升高,eGFR进一步降低。

1.3.4 观察指标与计算公式 分别比较免疫抑制治疗组和常规对症治疗组治疗前及治疗后1,3,6,12个月的24h尿蛋白定量、血浆白蛋白水平、SCr及eGFR。 $eGFR[ml/(min \cdot 1.73m^2)] = 175 \times SCr(mg/dl)^{-1.234} \times 年龄(岁)^{-0.179} \times (女性 \times 0.79)^{[3]}$ 。在本研究中,SCr结果以μmol/L为单位,对应的单位换算公式为1mg/dl=88.4μmol/L。

1.4 统计学处理

所有数据录入计算机,用SPSS17.0统计软件处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用t检验;计数资料的比较采用Fisher确切概率检验,两组间率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线参数比较

两组在年龄、性别、病程等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

2.2 两组肾脏病理分型与疗效

两组肾脏病理分型的结果显示,免疫抑制剂组病理类型较重($P < 0.05$;表2)。

2.3 两组临床疗效的比较

将免疫抑制治疗组及常规对症治疗组12个月后治疗效果进行比较,发现两组疗效差异具有统计学意义($P < 0.01$;表3)。

表1 两组研究对象的主要临床参数
Table 1 Main clinical parameters in two groups [n(%)]

Parameter	Immunosuppressive treatment group(n = 30)	Conventional treatment group(n = 20)
Age(years)		
< 35	8 (26.7)	5 (25.0)
35-60	19 (63.3)	12 (60.0)
> 60	3 (10.0)	3 (15.0)
Gender		
Male	18 (60.0)	13 (65.0)
Female	12 (40.0)	7 (35.0)
Course of disease(years)		
< 0.5	9 (30.0)	6 (30.0)
0.5-2.0	7 (23.3)	5 (25.0)
> 2.0	14 (46.7)	9 (45.0)

表2 两组肾脏病理分型检查结果
Table 2 Renal pathological changes in two groups [n(%)]

Pathological change	Immunosuppressive treatment group (n = 30)	Conventional treatment group (n = 20)
Mesangial proliferative glomerulonephritis	18 (60.0)	10 (50.0)
Minimal change nephropathy	1 (3.3)	2 (10.0)
Focal segmental glomerulosclerosis	8 (26.7)	3 (15.0)
Membrane proliferative glomerulonephritis	2 (6.7)	2 (10.0)
Membranous nephropathy	1 (3.3)	3 (15.0)

Compared between the 2 groups, $\chi^2 = 12.39$, $P < 0.05$

表3 两组治疗12个月疗效比较
Table 3 Comparison of therapeutic effects between two groups after 12 months (n)

Group	CR	PR	Unchanged	Deterioration	Total
Immunosuppressive treatment	5	10	10	5	30
Conventional treatment	0	2	5	13	20

CR: complete remission; PR: partial remission. Compared between the 2 groups, Fisher's exact test, $P = 0.003$

2.4 两组治疗前后主要实验室检查结果比较

免疫抑制治疗组的24h尿蛋白定量和血浆白蛋白水平在治疗后1个月时即有显著变化,而常规对症治疗组到治疗后12个月时仍无显著变化。免疫抑制治疗组的SCr在治疗后3个月时有变化,而常规对症治疗组到治疗后12个月仍无显著变化(表4)。

2.5 副作用评估

常规对症治疗组因未应用免疫抑制剂,其出现肝功异常、感染等情况较少;免疫抑制治疗组因应用了相应的干预措施,药物副作用不多见($P < 0.05$;表5)。

3 讨论

3.1 免疫抑制治疗后疗效显著

临床诊疗过程中,经常遇到未系统、正规治疗

表4 两组治疗前后实验室检查结果比较

Table 4 Comparison of laboratory results between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Item	Immunosuppressive treatment group (n = 30)	Conventional treatment group (n = 20)
24h urine protein(g)		
Before treatment	7.03 $\pm$ 1.63	6.18 $\pm$ 2.95
1 month	4.10 $\pm$ 2.54 ^{***}	6.21 $\pm$ 2.14
3 months	4.32 $\pm$ 2.40 ^{***}	6.36 $\pm$ 2.59
6 months	2.81 $\pm$ 1.57 ^{***}	6.42 $\pm$ 2.77
12 months	1.64 $\pm$ 0.85 ^{***}	6.49 $\pm$ 3.02
Plasma albumin(g/L)		
Before treatment	21.43 $\pm$ 5.06	24.54 $\pm$ 7.29
1 month	29.17 $\pm$ 3.61 ^{**}	25.37 $\pm$ 8.41
3 months	30.03 $\pm$ 4.28 ^{**}	24.96 $\pm$ 8.32
6 months	35.12 $\pm$ 3.01 ^{***}	23.33 $\pm$ 10.56
12 months	36.22 $\pm$ 1.42 ^{***}	22.19 $\pm$ 10.92
SCr(μ mol/L)		
Before treatment	173.8 $\pm$ 53.8	174.1 $\pm$ 42.5
1 month	165.2 $\pm$ 77.0	168.8 $\pm$ 44.2
3 months	142.4 $\pm$ 69.5 [#]	193.5 $\pm$ 67.3
6 months	137.5 $\pm$ 73.3 ^{***}	204.4 $\pm$ 70.1
12 months	133.5 $\pm$ 92.3 [#]	195.1 $\pm$ 74.8
eGFR(ml/min)		
Before treatment	46.7 $\pm$ 12.3	49.3 $\pm$ 24.7
1 month	48.4 $\pm$ 18.1	50.3 $\pm$ 24.9
3 months	59.0 $\pm$ 28.4 [*]	51.5 $\pm$ 23.8
6 months	77.8 $\pm$ 27.2 ^{***}	49.3 $\pm$ 22.6
12 months	82.5 $\pm$ 32.4 ^{***}	41.2 $\pm$ 29.4

Compared with before treatment, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; compared with conventional treatment group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

表5 两组治疗后药物副作用的观察
Table 5 Post-treatment side effects in two groups [n(%)]

Side effect	Immunosuppressive treatment group	Conventional treatment group
Hepatic dysfunction	2 (6.7)	1 (5.0)
Infection	4 (13.3)	3 (15.0)
Alopecia	1 (3.3)	0 (0.0)
Leukopenia	1 (3.3)	1 (5.0)
Hyperglycemia	7 (23.3)	2 (10.0)
Electrolyte imbalance	1 (3.3)	2 (10.0)
Osteoporosis	7 (23.3)	2 (10.0)
Gastrointestinal reactions	3 (10.0)	1 (5.0)
Mental excitation	4 (13.3)	0 (0.0)
Acne	5 (16.7)	0 (0.0)
Moon face, buffalo hump	5 (16.7)	0 (0.0)

Compared between the 2 groups, $\chi^2 = 10.26$, $P < 0.05$

的PNS患者入院时已进入慢性肾功能不全阶段,继而逐步恶化至终末期肾病,给患者造成严重的身心损害和经济负担。Pozzi等^[4,5]报道使用糖皮质激素及硫唑嘌呤(azathioprine)治疗慢性肾功能不全的IgA肾病患者能有效地延缓终末期肾病的进程,随访10年显示肾功能相对稳定。Laskari等^[6]报道吗替麦考

酚酯治疗慢性肾功能不全的狼疮肾炎患者能一定程度上改善肾功能。但是未见其他类似报道。国内有应用CTX治疗急性肾功能不全PNS的报道^[7,8],但是未见有治疗慢性肾功能不全PNS的报道。笔者自2007年开始,在严密观察病情及防护副作用的情况下,谨慎地采用了糖皮质激素联合CTX等措施来治疗各种病理类型的PNS合并轻中度肾功能不全的患者,结果显示,免疫抑制治疗组有16.7% (5/30)完全缓解,33.3% (10/30)部分缓解,较常规对症治疗组有非常显著的差异。分析有效的原因如下:(1)肾小球硬化病理上有可逆转的基础和足够绝对数;(2)未系统、正规治疗且病理类型相对可逆,对免疫抑制剂等药物有反应;(3)SCr水平相对较低。

3.2 预防免疫抑制剂副作用的方法

糖皮质激素联合CTX治疗令人担忧的是该疗法的药物副作用。笔者在临床工作中,对这类患者全面细致地应用了相关防护措施,包括:(1)骨质疏松的预防:用药之前行骨密度检查,用药过程中常规应用骨化醇、钙剂等药物;(2)消化道刺激的预防:应用质子泵抑制剂或者H₂受体阻滞剂等胃肠道保护剂;(3)感染的预防:治疗过程中病房常规消毒,减少家属探视及陪护;(4)糖代谢异常的预防:糖耐量检测或者胰岛β细胞功能测定,定期测定患者血糖水平,科学饮食,必要时应用胰岛素降糖治疗;(5)白细胞减少的预防:适时应用升高白细胞药物;(6)肝功能异常的防护:定期复查肝功能,适时应用保肝药物;(7)精神兴奋的处置:选择糖皮质激素的服药时间,引导患者情绪的调整,必要时应用镇静药物;(8)应用生地、川芎、黄柏等中药汤剂每日1付口服,综合预防糖皮质激素及CTX副作用。本研究中,副作用出现较多的是血糖异常及骨质疏松,但是未出现较重的骨折。

综上所述,对于肾功能不全的PNS患者,在有效预防药物副作用的同时,应用糖皮质激素联合CTX治疗具有一定的效果。笔者的体会是肾功能不全的PNS患者在以下情况应积极尝试免疫抑制治疗:(1)未系统、正规治疗且病程相对较短;(2)以蛋白尿为主要表现,不合并高血压、明显肉眼血尿者;(3)SCr < 442 μmol/L;(4)病理检查肾小

球硬化数目比例低。值得重视的是患者的全身状态及对药物的反应,副作用防控是治疗过程中的关键,究竟如何分类选择治疗方案,取得满意的治疗效果,有待进一步探讨。

【参考文献】

- [1] Lu ZY, Zhong NS. Internal Medicine[M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 513. [陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 513.]
- [2] Wang HY, Zheng FL, Liu YC, *et al.* Summary of Symposium on Typing, Diagnosis and Treatment Criteria for Primary Glomerular Disease[J]. Chin J Intern Med, 1993, 32(2): 131-134. [王海燕, 郑法雷, 刘玉春, 等. 原发性肾小球疾病分型与诊断及治疗标准专题座谈会纪要[J]. 中华内科杂志, 1993, 32(2): 131-134.]
- [3] Wang HY. Nephrology[M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 446. [王海燕. 肾脏病学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 446.]
- [4] Pozzi C. Treatment of IgA nephropathy with chronic renal failure[J]. G Ital Nefrol, 2008, 25(Suppl 44): 83-87.
- [5] Pozzi C, Andrulli S, Pani A, *et al.* IgA nephropathy with severe chronic renal failure: a randomized controlled trial of corticosteroids and azathioprine[J]. J Nephrol, 2013, 26(1): 86-93.
- [6] Laskari K, Mavragani CP, Tzioufas AG, *et al.* Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for proliferative lupus nephritis: a long-term observational prospective study[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(6): R208.
- [7] He XM. Clinical analysis of primary nephritic syndrome complicated with acute kidney failure[J]. Chin Foreign Med Res, 2012, 10(16): 20-21. [和雪梅. 原发性肾病综合征合并急性肾功能衰竭的临床分析[J]. 中外医学研究, 2012, 10(16): 20-21.]
- [8] Han L. Clinical analysis of primary nephritic syndrome complicated with acute kidney failure[J]. Chin Pract Med, 2011, 6(30): 104-105. [韩亮. 原发性肾病综合征并急性肾功能衰竭临床分析[J]. 中国实用医药, 2011, 6(30): 104-105.]

(编辑: 王雪萍)