



• 药物与临床 •

他克莫司联合糖皮质激素在治疗难治性肾病综合征的临床观察研究

陆小军 黄群星 肖彬彬 范兰兰 刘 斌 (怀化市第二人民医院 湖南怀化 418000)

摘要: 目的 本文通过临床观察对比研究他克莫司联合糖皮质激素与环磷酰胺联合糖皮质激素治疗在治疗难治性肾病综合征的临床疗效。方法 选取我院在 2015 年 1 月—2018 年 2 月期间收治的 100 例难治性肾病综合征患者,按照数字序列法分为实验组与参照组,各 50 例。对实验组患者采用他克莫司联合糖皮质激素治疗,对参照组患者采用环磷酰胺联合糖皮质激素治疗,对比不同疗法下两组患者的治疗总有效率、尿素氮、肌酐、24h 蛋白尿以及甘油三酯、血清白蛋白以及不良反应。**结果** 实验组患者的治疗总有效率高参照组,实验组尿素氮、肌酐、24h 蛋白尿以及甘油三酯、血清白蛋白等血生化指标的改善程度对比参照组更加显著,不良反应发生率对比参照组也更低, $P < 0.05$ 。**结论** 应用他克莫司联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征,可有效改善患者的各项指标,且不良反应少、安全性高,值得在临床中广泛推广。

关键词: 他克莫司 糖皮质激素 难治性肾病综合征**中图分类号:** R692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 05-124-02

肾病综合征是以肾小球基膜受损通透性增加、大量血浆蛋白流失为主要特征表现的疾病。难治性肾病综合征通常是指经足量激素规律治疗 8-12 周后,病情仍未好转的患者,分为频繁复发型、激素抵抗型以及激素依赖型;该类患者在原发性肾病综合征中具有较高的占比,并具有病程长、治疗难度大、预后差等特点^[1]。对于此类患者,临床上一般采用大量激素加免疫抑制剂进行治疗,但由于常规免疫抑制剂普遍存在较大的副作用,会导致患者出现肝损伤、骨髓抑制、性腺抑制、急性肾功能衰竭、严重感染、血栓、胃肠道反应等并发症,对患者的生存质量和生命造成威胁。为探寻更为理想的治疗效果、治疗方案,我院对近 3 年多收治住院的难治性肾病综合征患者采用他克莫司联合糖皮质激素治疗;观察疗效明显高于环磷酰胺联合糖皮质激素治疗;现将观察研究成果及数据汇总如下:

1 资料及方法**1.1 资料数据**

此次研究是选取我院在 2015 年 1 月—2018 年 2 月期间收治住院的难治性肾病综合征患者作为研究对象,所有入选患者治疗前均已行肾穿刺活检术,病例总数为 100 例。所有患者均符合难治性肾病综合征诊断标准,包括以下三型:(1)激素依赖型:对激素敏感,但减量或停药 1 个月内复发,重复 2 次以上。(2)激素抵抗型:使用泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 治疗 8 周后尿蛋白仍 $\geq (+)$ 。(3)频繁复发型:6 个月内复发 ≥ 2 次,或 1 年内复发 ≥ 3 次。按照数字序列法分为实验组与参照组,各 50 例。实验组中男女患者分别为 28 例、22 例;年龄分布在 14-68 岁之间,中位年龄为 (39 ± 5.5) 岁;病程为 6 个月-8.5 年,平均 5 年。参照组中男女患者分别为 24 例、26 例;年龄分布在 16-65 岁之间,中位年龄为 (41 ± 3.2) 岁;病程为 6 个月-10 年,平均 4.5 年。对比两组患者的资料数据, $P > 0.05$ 无统计学意义,可进行对比。

排除标准: 将药物禁忌症者、妊娠或哺乳期女性患者、精神疾病者、药物或酒精依赖者、同时患有恶性肿瘤患者予以排除。所有患者及其家属对于此次研究均有知情,自愿配合临床观察研究。

1.2 方法

实验组予以他克莫司联合糖皮质激素治疗,他克莫司胶囊(杭州中美华东制药生产,批号:20121025),口服用药,初始剂量为 $0.05-0.10\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分 2 次空腹服用;连续用药 2 周后对患者的血药浓度进行监测,调整用药剂量,将血药浓度维持在 $5-10\text{ng/ml}$

范围内。同时口服醋酸泼尼松片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31020771),初始剂量为 $0.5-1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分 2 次服用,可依据患者的实际病情调整两种用药的剂量。

参照组患者予以环磷酰胺联合糖皮质激素治疗,环磷酰胺(天津金世制药有限公司,国药准字 H12021006)按 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积静脉注射,每月 1 次,连续 6 个月,累计剂量达到 $6-8\text{g}$ 。同时口服醋酸泼尼松片,剂量与实验组相同。环磷酰胺与醋酸泼尼松片的剂量均患者的病情调整用药剂量。

两组患者治疗后每月复查尿素氮、肌酐、24h 蛋白尿以及甘油三酯、血清白蛋白等指标,连续治疗 6 个月后比较疗效。

1.3 疗效评定标准

统计对比两组患者的治疗效果:治愈:患者治疗后临床症状消失,血清白蛋白 $> 35\text{g/L}$,蛋白尿 $\leq 0.2\text{g/d}$,肾功能恢复正常;显效:患者治疗后临床症状明显改善,血清白蛋白 $> 30\text{g/L}$,蛋白尿 $< 1.5\text{g/d}$,肾功能基本恢复正常;有效:患者治疗后临床症状有所减轻,血清白蛋白有所升高,但水平 $< 30\text{g/L}$,蛋白尿明显较少,但水平 $> 1.5\text{g/d}$,肾功能无明显改善;无效:未达上述标准。治疗总有效率 = 治愈率 + 显效率 + 有效率。②统计对比两组患者不良反应发生状况。

1.4 数据整理

采用统计学软件 SPSS20.0 对研究数据进行分析检验,其中计量资料 ($\bar{x} \pm s$) 的比较结果予以 t 检验;计数资料 (n, %) 的比较结果予以 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为组间比较差异显著的检验水准。

2 研究结果**2.1 两组患者的治疗总有效率对比**

经不同药物治疗后,实验组与参照组患者的治疗总有效率分别为 92% 和 78%,统计学检验结果为 $P < 0.05$;详见表 1。

表 1: 两组患者的治疗总有效率对比 (n, %)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率
实验组	50	28	11	6	5	92% (46/50)
参照组	50	21	10	8	11	78% (39/50)

2.2 两组患者的肾功能指标对比

治疗前,两组患者的尿素氮、肌酐、24h 蛋白尿以及甘油三酯、血清白蛋白比较无差异, $P > 0.05$;治疗后,两组患者的肾功能指标均有所改善,但实验组的改善程度优于参照组,统计学检验结果为 $P < 0.05$;详见表 2。

表 2: 两组患者的肾功能指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		尿素氮 (mmol/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	24h 蛋白尿 (g)	甘油三酯 (mmol/L)	血清白蛋白 (g/L)
实验组	50	治疗前	7.93 ± 2.56	89.99 ± 24.90	5.53 ± 0.79	3.92 ± 1.63	23.86 ± 6.20
		治疗后	$5.18 \pm 1.14^{\text{ab}}$	$70.22 \pm 14.10^{\text{ab}}$	$1.16 \pm 0.33^{\text{ab}}$	$1.62 \pm 0.68^{\text{ab}}$	$36.98 \pm 6.83^{\text{ab}}$
参照组	50	治疗前	7.79 ± 2.68	91.28 ± 24.59	5.48 ± 0.87	3.86 ± 1.74	23.75 ± 6.26
		治疗后	$5.76 \pm 1.97^{\text{a}}$	$84.35 \pm 18.29^{\text{a}}$	$1.95 \pm 0.38^{\text{a}}$	$2.08 \pm 1.15^{\text{a}}$	$31.85 \pm 3.94^{\text{a}}$

注: a 表示与治疗前比较 $P < 0.05$, b 表示与参照组比较 $P < 0.05$ 。**2.3 两组患者的不良反应对比**

不良反应包括肝损伤、骨髓抑制、性腺抑制、出血性膀胱炎、严重胃肠道反应以及感染等。实验组患者的不良反应发生 4 例,发生率



为8%(4/50),对比参照组的不良反应发生12例、发生率24%(12/50)更低,组间比较差异显著, $P<0.05$ 。

3 讨论

难治性肾病综合征会表现出高度水肿、高脂血症、低蛋白血症等,对患者的身体健康具有极大的危害性^[4]。目前,临床中对于该类患者的治疗尚无快速、特效的治疗药物,常采取免疫抑制剂、糖皮质激素进行治疗,我院通过近3年来临床观察对比认为:他克莫司联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征疗效优于环磷酰胺联合糖皮质激素。他克莫司属于新型免疫抑制剂,是从链霉菌中分离出的发酵产物,其免疫抑制效果可达其他免疫抑制剂的10—100倍^[5]。该药物为新一代钙调神经磷酸酶抑制剂,可有效抑制钙离子外流,进而降低T细胞活性,阻止白介素-2被释放,并减少B细胞产生自身抗体,从而发挥免疫抑制效果。且用药时,不会为患者带来骨髓抑制等不良反应,具有相对较高的安全性。泼尼松是常用的糖皮质激素,对自身免疫疾病、过敏性疾病等具有显著疗效。他克莫司联合泼尼松治疗难治性肾病综合征,可发挥各自优势,提高疾病疗效。此次研究中,对实验组患者实施他克莫司联合糖皮质激素治疗,对参照组患者采用环磷酰胺联合糖皮质激素治疗,结果显示:实验组患者的治疗总有效率、肾功能、尿

蛋白等生化指标的改善程度、不良反应发生率对比参照组均有显著性差异, $P<0.05$;这一结果足以体现他克莫司联合糖皮质激素在难治性肾病综合征治疗中的应用价值。

综上所述,应用他克莫司联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征,既安全又有效,可将其作为优于环磷酰胺联合糖皮质激素治疗该类患者首选治疗方案,临床上值得广泛推广。

参考文献

- [1] 陈玉.他克莫司治疗难治性肾病综合征的效果及与糖皮质激素治疗效果的对照研究[J].中国医药指南,2015(15):133-134.
- [2] 汤娜.难治性肾病综合征临床治疗分析[J].中国处方药,2017,15(3):106-107.
- [3] 于大川.他克莫司联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征患者的疗效观察和安全性分析[J].中国民康医学,2016,28(12):32-33.
- [4] 郭媛丽.强的松联合他克莫司治疗难治性肾病综合征的研究[J].中国处方药,2015(3):68-69.
- [5] 陈波,邱敏,荣冬靖等.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.

(上接第121页)

综上所述,临床结合CVVH患者的疾病特点,在实施CVVH过程中运用枸橼酸钠溶液抗凝法的抗凝效果显著,可以有效提高超滤量,延长治疗周期,且动静脉壶血凝块发生率、出血发生率及透析器凝血发生率更低,安全性高。

参考文献

- [1] 黄伟坚,刘焕皓,喻小清等.2.5%枸橼酸钠溶液在血液透析临时留置导管封管中的应用[J].中西医结合护理(中英文),2016,2(8):11-12.

(上接第122页)

阿司匹林及低分子肝素基础上联合应用氯吡格雷,可进一步抑制血小板的活化功能,更加有效的控制心绞痛,增加临床疗效,减少不良事件的发生,在本资料的研究中可以看出,治疗后3天与治疗前比较,观察组、对照组血小板活化指标CD63、CD62P、TSD均有所下降,但无统计学意义($P>0.05$)。治疗后7天观察组与治疗前3天及对照组比较,CD62P和TSP均显著下降($P<0.01$)。这一结果提示,在拜阿司匹林与低分子肝素基础上加用氯吡格雷可能会进一步抑制血小板活化功能,有可能改善冠心病患者预后^[3]。两组临床疗效差异均有统计学意义($P<0.05$),心电图疗效显著有下降趋势。后期随访结果主要不良心脏事件发生率对照组发生3例,而观察组无1例发生。

- [2] 丁利.尿毒症并发出血患者应用枸橼酸抗凝的护理体会[J].世界临床医学,2016,10(18):182.

- [3] 黄凯鹏,高翔,刘淑珍等.口服抗凝药物在血液透析并发房颤患者治疗中的应用进展[J].中国药房,2016,27(17):2443-2445,2446.
- [4] Parienti, J.-J., Derycke, S., Mégarbane, B. et al. Quasi-experimental study of sodium citrate locks and the risk of acute hemodialysis catheter infection among critically ill patients[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014, 58(10):5666-5672.

另外研究观察本资料中观察组用药期间也未见不良反应及对肝、肾功能的损伤,且住院期间未见出血和主要不良心脏事件增加,因此我们认为在应用拜阿司匹林与低分子肝素基础上加用氯吡格雷是安全、有效的,可以在临床上借鉴使用。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(第一辑)[S].1993:41-44.
- [2] 《内科学》第8版,主编,葛均波,人民卫生出版社,2015.11
- [3] 《药物临床信息参考》张象磷主编.2008.3,国家食品药品监督管理局药品审评中心,重庆出版社。

(上接第123页)

脊柱后方结构的破坏,可以更好的保留棘突等结构,降低手术后腰背疼痛发生的概率,维持脊椎稳定性^[5]。②手术对侧位置采用减压以及扩张椎管的方式,可以对神经根进行松解,降低肌肉在剥离过程中的损伤,尽量保持腰椎神经后支的神经组织,减少肌肉位置瘢痕的出现,促进患者康复。但是该手术在进行中对于严重对侧椎间孔狭窄患者来讲,不适合从单侧入路进行手术,需要对病情进行全面深入的分析,进而确定手术方案。

综上所述,腰椎管狭窄症采用经椎间孔单侧入路双侧减压融合内固定术治疗,手术创伤小,降低手术风险,缩短住院时间,可在临床范围内推广使用。

参考文献

- [1] 赵一民,汤玮,王振东,胡彦彬,赵强,丁晓琳.经皮椎间

- 孔镜技术治疗腰椎管狭窄症的早期临床疗效分析[J].中国矫形外科杂志,2016,24(19):1745-1748.

- [2] 宋娟,吴毅文.腰椎管狭窄症的非手术治疗——89例临床疗效观察[J].颈腰痛杂志,2015,36(01):39-42.

- [3] 朱迪,李危石,陈仲强,齐强,郭昭庆,曾岩,孙垂国.腰椎管狭窄症减压固定融合术后远期疗效及其影响因素分析[J].中国脊柱脊髓杂志,2013,23(10):865-871.

- [4] 许勇,陈仙,李利平,邵泽豹,周荣华,陈绍站,邓乐章.经皮椎间孔镜治疗腰椎管狭窄症的体会[J].中国骨与关节损伤杂志,2013,28(07):651-652.

- [5] 韦以宗,王秀光,潘东华,张盛强,林廷章,陈东军,戴国文,吴宁,谭树生.调曲整脊法治疗腰椎管狭窄症90例疗效报告[J].中华中医药杂志,2012,27(02):498-503.