

- [5] 童艳飞,张佩兰.NIHSS评分 ≥ 15 分且发病时间 ≤ 4.5 h的重型脑梗死患者静脉溶栓的疗效观察[J].实用医学杂志,2016,32(5):812-815.
- [6] 罗小春,龚文健,李敏辉.不同时间窗重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床分析[J].中华全科医学,2016,14(5):763-765.
- [7] 张颖.急性脑梗死患者急性期血清OPN、氧化应激水平的变化及其与神经损伤和预后的关系[J].广东医学,2017,38(9):1386-1389.
- [8] 樊宇,李月春,王宝军,等.毛细血管指数评分预测急性前循环缺血性卒中血管内治疗预后的价值[J].中国脑血管病杂志,2017,14(2):77-81.
- [9] 刘静,吴雅坤.急性脑梗死rt-PA溶栓治疗进展[J].河北医科大学学报,2016,37(3):355-357.
- [10] 高培龙,孙世中,孙洪涛,等.静脉溶栓桥接血管介入治疗急性颅内大动脉闭塞的临床疗效观察:附7例报告[J].中国中西医结合急救杂志,2017,24(2):151-154.
- [11] 王朝斌,侯立刚.动脉溶栓与静脉溶栓对急性期缺血性脑卒中病人血管再通率、症状性脑出血发生率及病死率的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(19):2480-2482.
- [12] 杨杰,付锋,吴顶峰.急性脑梗死30例介入动脉溶栓治疗效果及预后分析[J].西北国防医学杂志,2016,37(11):754-756.
- [13] 李朱勤,朱晔宁,王达,等.血管内介入联合rt-PA静脉溶栓及尤瑞克林治疗超急性期前循环脑梗死的研究[J].医学临床研究,2017,34(5):995-997.
- [14] 何建军,沈建,余晓春,等.rTPA静脉溶栓联合动脉溶栓或支架取栓治疗急性缺血性脑卒中[J].江苏医药,2017,43(2):146-147.
- [15] 王英,于群涛,郑娟,等.动静脉溶栓联合血管内支架成形术治疗后循环脑梗死3例[J].山东医药,2016,56(1):109-109.

(收稿日期:2019-01-08,修回日期:2019-03-23)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.05.042

◇ 药物与临床 ◇

他克莫司与环磷酰胺治疗特发性膜性肾病的疗效比较

孙娴静¹,汪丽丽¹,曹娟²作者单位:¹东南大学附属中大医院江北院区肾内科,江苏 南京 210009;²泰兴市人民医院肾内科,江苏 泰兴 225400

基金项目:江苏省卫生计生委医学科研课题(Z201525)

摘要:目的 比较他克莫司与环磷酰胺治疗特发性膜性肾病的效果。方法 选取2017年4月至2018年4月东南大学附属中大医院江北院区收治的特发性膜性肾病患者112例,按随机数字表法分为两组,各56例。对照组采用环磷酰胺治疗,观察组采用他克莫司治疗。对比两组治疗前后血清白蛋白、24 h尿蛋白、血清性激素水平变化及不良反应发生率。结果 观察组治疗3个月后血清白蛋白水平(36.58 \pm 1.18)g/L高于对照组(31.37 \pm 1.25)g/L,24 h尿蛋白水平(1.74 \pm 0.51)g低于对照组(2.96 \pm 0.63)g,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗3个月后卵泡生成激素(FSH)(6.16 \pm 0.84) mIU/mL、雌二醇(E2)(40.05 \pm 2.74)pg/mL、水平均高于对照组[(5.21 \pm 0.92)mIU/mL、(33.94 \pm 2.51)pg/mL]($P < 0.05$),孕酮(P)(0.83 \pm 0.09)ng/mL、睾酮(T)(436.73 \pm 16.68)ng/dL水平均低于对照组(1.17 \pm 0.11)ng/mL、(458.53 \pm 17.83)ng/dL($P < 0.05$)。黄体生成激素(LH)(5.21 \pm 0.88)mIU/mL、催乳激素(PRL)(7.38 \pm 1.17)ng/mL与对照组(5.19 \pm 0.95)mIU/mL、(7.49 \pm 1.13)ng/mL相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗期间转氨酶异常增高、胃肠道反应及骨髓抑制发生率均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 他克莫司较环磷酰胺治疗特发性膜性肾病临床疗效更好,且病人不良反应少,值得临床推广。

关键词:肾小球肾炎,膜性; 他克莫司; 环磷酰胺; 卵泡刺激素; 雌二醇; 血清白蛋白; 白蛋白尿

Comparison of clinical efficacy between tacrolimus and cyclophosphamide in patients with idiopathic membranous nephropathy

SUN Xianjing¹, WANG Lili¹, CAO Juan²

Author Affiliations:¹Department of Renal Medicine, Jiangbei Hospital of Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China;²Department of Renal Medicine, Taixing People's Hospital, Taixing, Jiangsu 225400, China

Abstract: Objective To investigate the effect of tacrolimus and cyclophosphamide in the treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. **Methods** A total of 112 patients with idiopathic membranous nephropathy admitted to Jiangbei Hospital

of Southeast University from April 2017 to April 2018 were enrolled. The patients were divided into two groups according to the random number table, 56 cases each. The control group was treated with cyclophosphamide, and the observation group was treated with tacrolimus. The changes of serum albumin, 24h urine protein, serum sex hormone levels and adverse reactions were compared before and after treatment. **Results** The serum albumin level of the observation group was higher than that of the control group [(36.58±1.18) vs. (31.37±1.25) g/L] after 3 months of treatment. The 24 h urine protein level was lower than that of the control group [(1.74±0.51) vs. (2.96±0.63) g] ($P < 0.05$). The FSH [(6.16±0.84) vs. (5.21±0.92) mIU/mL] and E2 [(40.05±2.74) vs. (33.94±2.51) pg/mL] levels were high after 3 months of treatment in the observation group. In the control group ($P < 0.05$), the P [(0.83±0.09) vs. (1.17±0.11) ng/mL] and T [(436.73±16.68) vs. (458.53±17.83) ng/dL] levels were lower than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between LH [(5.21±0.88) vs. (5.19±0.95) mIU/mL] and PRL [(7.38±1.17) vs. (7.49±1.13) ng/mL] compared with the control group ($P > 0.05$). The abnormal increase of transaminase, gastrointestinal reaction and myelosuppression rate in the observation group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Tamoximus is more effective than cyclophosphamide in the treatment of idiopathic membranous nephropathy, with few adverse reactions and worthy of clinical promotion.

Key words: Glomerulonephritis, membranous; Tacrolimus; Cyclophosphamide; Follicle stimulating hormone; Estradiol; Serum albumin; Albuminuria

膜性肾病(MN)是引起肾病综合征的常见病类型,依据病因可分为特发性膜性肾病(IMN)和继发性膜性肾病(SMN),其中特发性占到了70%以上^[1]。IMN大多与抗磷脂酶A2受体抗体相关,当受体抗体与足细胞上的相应抗原结合,形成原位免疫复合物,继而通过旁路途径激活补体,形成C5b-9膜攻击复合物,损伤足细胞,破坏肾小球滤过屏障,便产生了蛋白尿^[2]。KDIGO指南建议^[3],治疗IMN不宜单独使用激素,需结合免疫抑制剂。以往临床上是以激素联合环磷酰胺治疗为主,但事实表明,这种治疗方式安全性较差,病人不良反应明显,且对性腺损伤较大,因此许多具有生育要求的病人便不宜采用这种治疗方式^[4]。但是,即便病人没有生育要求,性腺损害也势必对其性功能、骨代谢等造成一定负面影响。近年来,他克莫司在肾科治疗领域中获得了相当的认可,作为新一代的钙调神经磷酸酶抑制剂,其对微小病变肾病、膜性肾病等均具有较好的治疗效果,且在这种治疗方案中糖皮质激素应用剂量低,不良反应小,因此成为目前治疗膜性肾病的首选方案^[5]。但检索发现,国内关于这种治疗方案在性激素中的影响报道较少,为进一步探究他克莫司与环磷酰胺治疗IMN的效果,本研究选取此类病人112例分别

进行干预,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年4月至2018年4月东南大学附属中大医院江北院区收治的IMN病人112例,按随机数字表法分为两组,各56例。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

1.2 入选标准 经检查确诊为IMN(光镜检查显示肾小球毛细血管袢基底膜病变、肾活检提示IgG呈颗粒状沿肾小球毛细血管袢分布、电镜检查显示肾小球毛细血管袢基底膜上皮侧见电子致密物沉积);初治者24h尿蛋白 ≥ 4 g;血肌酐 $< 133 \mu\text{mol/L}$;肾活检爱显示肾病分期 $\leq \text{II}$ 期;近期未使用其他激素、免疫抑制剂,且未注射血浆、白蛋白;病人及其近亲属签署知情同意书。

1.3 排除标准 由乙肝、肿瘤或药物等其他原因引起的IMN;合并糖尿病、严重感染、恶性肿瘤;肝功能异常;血白细胞计数 $< 3.0 \times 10^9/\text{L}$;对研究用药物过敏或有其他不耐受反应。

1.4 方法 两组均进行利尿消肿、降压、抗凝等常规治疗。(1)低蛋白低盐饮食,蛋白质摄入量 $0.8 \sim 1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,以减轻尿蛋白对肾脏的损伤,另外多食

表1 特发性膜性肾病两组一般资料比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	24h尿蛋白 水平/(g, $\bar{x} \pm s$)	血清白蛋白水平/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	疾病分期/例	
						I期	II期
对照组	56	36.86±8.79	17.46±6.84	7.51±2.06	24.86±2.16	24	32
观察组	56	37.27±8.86	17.86±6.52	7.54±2.17	24.94±2.23	25	31
$t(\chi^2)$ 值		0.246	0.317	0.075	0.193	(0.036)	
P 值		0.806	0.752	0.940	0.847	0.085	

多聚不饱和脂肪酸丰富的食物,水肿者低盐饮食。(2)若病人三酰甘油升高明显,则使用纤维酸类药物(非诺贝特等)进行降脂;若胆固醇升高明显则采用3-羟基-甲基戊二酰单酰辅酶A还原酶抑制剂(辛伐他汀等)进行降脂。(3)使用血管紧张素转换酶抑制剂降低血压及蛋白尿,血压控制在125/75 mmHg为宜。(4)根据病人情况选取适宜的利尿剂进行消肿,如采用噻嗪类利尿剂、潴钾利尿剂、袢利尿剂或渗透性利尿剂。激素选用醋酸泼尼松片,具体遵医嘱。

1.4.1 对照组 免疫抑制剂选用环磷酰胺(Baxter Oncology GmbH,生产批号8G252C)。取0.8 g环磷酰胺加250 mL生理盐水静脉滴注,2周/次。同时给予醋酸泼尼松(浙江仙琚制药股份有限公司,生产批号191101)口服,1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每天1次,8周后减少用量,每2周减10%,直至15 mg/d维持治疗。治疗时间为3个月。

1.4.2 观察组 免疫抑制剂选用他克莫司[阿斯泰来制药(中国)有限公司,生产批号0E2167A]。空腹口服他克莫司胶囊,起始剂量0.05~1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每天2次,1周后监测血药浓度,4~8 ng/L为正常。同时给予醋酸泼尼松口服,起始剂量0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每天1次,8周后减少用量,每2周减10%,直至15 mg/d维持治疗。治疗时间为3个月。

1.5 观察指标

1.5.1 血清白蛋白、24 h尿蛋白 检测两组治疗前、治疗3个月后血清白蛋白、24 h尿蛋白水平,计算均值,进行比较分析。

1.5.2 血清性激素水平 于两组治疗前、治疗3个月后空腹抽取静脉血检测血清性激素,即卵泡生成激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、雌二醇(E2)、孕酮(P)、睾酮(T)、催乳激素(PRL)6项。计算每组各项均值,进行比较分析。

1.5.3 不良反应 观察并统计两组治疗期间出现转氨酶异常增高、胃肠道反应、骨髓抑制病人例数,

计算发生率,进行比较分析。

1.6 统计学方法 采用SPSS 21.0进行统计分析,两组治疗前后血清白蛋白、24 h尿蛋白、血清性激素水平均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行t检验,两组不良反应发生率用例(%)表示,行 χ^2 或连续校正 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血清白蛋白、24 h尿蛋白水平比较 观察组治疗3个月后血清白蛋白水平高于对照组,24 h尿蛋白水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 特发性膜性肾病两组治疗前后血清白蛋白、24 h尿蛋白水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前		治疗3个月后	
		血清白蛋白/(g/L)	24 h尿蛋白/g	血清白蛋白/(g/L)	24 h尿蛋白/g
对照组	56	24.86±2.16	7.51±2.06	31.37±1.25	2.96±0.63
观察组	56	24.94±2.23	7.54±2.17	36.58±1.18	1.74±0.51
t值		0.193	0.075	22.681	11.263
P值		0.847	0.940	0.000	0.000

2.2 两组治疗前后血清性激素水平比较 观察组治疗3个月后FSH、E2水平均高于对照组($P < 0.05$),P、T水平均低于对照组($P < 0.05$),LH、PRL与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.3 两组不良反应发生率比较 观察组治疗期间转氨酶异常增高、胃肠道反应及骨髓抑制发生率均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 特发性膜性肾病两组不良反应发生率比较/例(%)

组别	例数	转氨酶异常增高	胃肠道反应	骨髓抑制
对照组	56	8(14.29)	11(19.64)	6(10.71)
观察组	56	1(1.79)	3(5.36)	0(0.00)
χ^2 值		4.350	5.224	4.403
P值		0.037	0.022	0.036

表3 特发性膜性肾病两组治疗前与治疗3个月后血清性激素水平比较 $\bar{x} \pm s$

时间	组别	例数	FSH/(mIU/mL)	LH/(mIU/mL)	E2/(pg/mL)	P/(ng/mL)	T/(ng/dL)	PRL/(ng/mL)
治疗前	对照组	56	4.42±1.58	4.96±1.37	49.64±3.62	1.44±0.24	475.72±26.52	7.73±2.38
	观察组	56	4.49±1.63	4.95±1.43	48.95±3.58	1.45±0.26	471.58±29.82	7.70±2.31
	t值		0.231	0.038	1.014	0.211	0.776	0.068
	P值		0.818	0.970	0.313	0.833	0.439	0.946
治疗3个月后	对照组	56	5.21±0.92	5.19±0.95	33.94±2.51	1.17±0.11	458.53±17.83	7.49±1.13
	观察组	56	6.16±0.84	5.21±0.88	40.05±2.74	0.83±0.09	436.73±16.68	7.38±1.17
	t值		5.707	0.116	12.305	17.902	6.682	0.506
	P值		0.000	0.908	0.000	0.000	0.000	0.614

注:FSH为卵泡生成激素,LH为黄体生成激素,E2为雌二醇,P为孕酮,T为睾酮,PRL为催乳激素

3 讨论

IMN 占到了肾病综合征的 80% 以上,可发生于各年龄段,30~50 岁是发病高峰期^[6]。病人多表现为大量蛋白尿、血栓形成等,其中,约有 30% 的病人可自行缓解,另一部分蛋白尿持续但肾功能稳定,但是,近半数的病人病情发展迅速,10 年内可发展至终末期肾病,尤其是肾病综合征者,肾衰竭的可能性已超过了 50%^[7]。据资料显示^[8],男性 IMN 病人相对于女性病人更易出现肾损伤,需采用糖皮质激素及免疫抑制剂联合治疗。

环磷酰胺是一种强效的免疫抑制剂,可阻碍 DNA 合成,对各期细胞均具有较强的杀伤作用^[9]。研究表明^[10],环磷酰胺的作用机制与抑制 B 细胞分泌抗体密切相关,且同时可扰乱 T 细胞免疫及一些非特异性免疫,减少相关复合物堆积,从而阻碍细胞因子释放,发挥抗炎作用。环磷酰胺与醋酸泼尼松联合使用对治疗 IMN 具有显著效果,即便病人已产生一定耐药性,但这种治疗方案却可提高机体对糖皮质激素的敏感度,从而延缓耐受时间,延长免疫抑制时间,充分发挥疗效^[11-12]。在本次研究中,观察组治疗 3 个月后血清白蛋白水平高于对照组 ($P < 0.05$),24 h 尿蛋白水平低于对照组 ($P < 0.05$)。说明他克莫司较环磷酰胺治疗 IMN 控制尿蛋白、改善血清白蛋白水平的效果更好。他克莫司是从链霉菌属中分离出的发酵物,化学结构属 23 元大环内酯类抗生素,是一种强力的新型免疫抑制剂,其通过与细胞性蛋白质(FKBP12)相结合,在细胞内蓄积产生效用^[13-14]。而 FKBP12-他克莫司复合物会专一性地结合以及抑制 calcinurin,阻碍 T 细胞所产生的钙离子依赖型讯息传导路径,防止不连续性淋巴因子基因转录,以达到免疫抑制作用,而由于其在 TRPC6-CaN-NFAT 的两个位点均能起到良好作用,因此对降低尿蛋白极具效果^[15]。

在本次研究中,观察组治疗 3 个月后 FSH、E2 水平平均高于对照组 ($P < 0.05$),P、T 水平平均低于对照组 ($P < 0.05$)。TH、PRL 与对照组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但总体来讲,两组 P、T 均下降,FSH、E2 均上升,说明他克莫司与环磷酰胺对性激素均有一定抑制作用^[16]。研究同时发现,观察组治疗期间转氨酶异常增高、胃肠道反应及骨髓抑制发生率均低于对照组 ($P < 0.05$)。进一步说明他克莫司较环磷酰胺治疗 IMN 病人不良反应少,安全性较高,更值得推广使用。

综上所述,他克莫司较环磷酰胺治疗特发性膜性肾病临床疗效更好,且病人不良反应少,值得临床推广。

参考文献

- [1] 王旭童,刘东伟,刘风勋,等.特发性膜性肾病患者的临床病理特点及预后分析[J].中国实用医刊,2018,45(4):85-89.
- [2] 郝振叶,崔静,郭莹莹,等.RS3PE综合征发病前特发性膜性肾病1例[J].中国现代医生,2018,56(3):135-136,139.
- [3] WANI IH, UL GN, YASEEN M, et al. Operative management of distal tibial extra-articular fractures - intramedullary nail versus minimally invasive percutaneous plate osteosynthesis [J]. Ortop Traumatol Rehabil, 2017, 19(6):537-541.
- [4] 徐平,何雨荻,于泽铭,等.环孢素A和他克莫司治疗特发性膜性肾病的有效性及其安全性比较:网状Meta分析[J].中国医学科学院学报,2018,40(1):41-51.
- [5] 郝剑,于为民,李慧.特发性膜性肾病补体及补体攻膜复合物 C5b-9 的关联性分析[J].中国药物与临床,2018,18(4):639-640.
- [6] BUTT FF, HUSSAIN AS, KHAN AM, et al. Implants for extracapsular neck of femur fracture dynamic hip screw versus intramedullary nailing [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2017, 29(4):697-701.
- [7] 袁良东,张士奇,焦占峰.特发性膜性肾病肾组织磷脂酶A2受体的检测及其临床意义[J].中国现代药物应用,2018,12(6):56-57.
- [8] 范卉,于晶,张芝平,等.Fcγ受体与特发性膜性肾病相关性研究进展[J].中国实验诊断学,2018,22(3):546-548.
- [9] WANG WX, HU CY. Value of immunofluorescence-mediated detection of Ig, C1q, C3, and FRA for the identification and diagnosis of atypical membranous nephropathy [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(23):5415-5419.
- [10] 刘云.环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床效果观察[J].中国继续医学教育,2018,10(11):123-125.
- [11] 余登,张尚瑜,邓秀清.他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床疗效观察[J].实用医院临床杂志,2018,15(2):41-43.
- [12] 秦美君,李虎才,王立新.特发性膜性肾病肾小管间质损伤与临床病理相关性研究[J].医学研究杂志,2018,47(6):63-68.
- [13] 刘玲玲,徐维玮.环磷酰胺治疗特发性膜性肾病的疗效[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2018,27(2):182-186,140.
- [14] BRINZER T, GARRETT-ROE S. Temperature and chain length dependence of ultrafast vibrational dynamics of thiocyanate in alkylimidazolium ionic liquids: A random walk on a rugged energy landscape [J]. J Chem Phys, 2017, 147(19):194501.
- [15] 魏萍,王艳侠,尹娣,等.血清抗磷脂酶A2受体抗体水平对特发性膜性肾病诊断和病情评估的临床价值[J].实用医药杂志,2018,35(1):4-6.
- [16] 鲜丽,李贵森,汪伟.M型磷脂酶A2受体和I型血小板反应蛋白7A域在特发性膜性肾病中表达研究[J].实用医院临床杂志,2018,15(3):101-103.

(收稿日期:2019-01-19,修回日期:2019-03-25)