

# 强化免疫抑制方案治疗难治性肾病综合征的临床观察

史添立<sup>1\*</sup>, 罗贞<sup>1</sup>, 焦石<sup>2</sup>(1.海口市人民医院肾病风湿科, 海口 570208; 2.中山市博爱医院肾病风湿科, 广东中山 528400)

中图分类号 R459.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3237-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.19

**摘要** 目的:观察强化免疫抑制方案治疗难治性肾病综合征(RNS)的临床效果及安全性。方法:选取笔者所在2家医院2012年1月—2015年3月收治的RNS患者76例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各38例。两组患者均给予醋酸泼尼松片50 mg, qd;待尿蛋白恢复至正常后减量至15 mg, qd维持。在此基础上,对照组患者给予来氟米特片50 mg, qd;3 d后减量至20 mg, qd维持。观察组患者在对照组基础上加用吗替麦考酚酯分散片750 mg, bid;3个月后减量至500 mg, qd维持。两组患者均治疗6个月。比较两组患者的临床疗效、随访复发率、治疗前后的肾功能指标和炎症细胞因子指标,以及不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率(92.11%)显著高于对照组(73.68%),随访复发率(5.26%)显著低于对照组(23.68%),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前,两组患者的肾功能指标和炎症细胞因子指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者的24 h尿蛋白定量、尿白介素6(IL-6)和IL-8水平均较治疗前显著降低,血清白蛋白含量较治疗前显著升高,且观察组指标水平显著优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者治疗前后血肌酐含量比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。对照组和观察组患者的不良反应发生率分别为34.21%和44.74%,组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:强化免疫抑制方案治疗RNS可有效改善患者肾功能,降低炎症反应水平和远期复发风险,临床疗效较好且安全性较高。

**关键词** 强化免疫抑制方案;免疫抑制剂;难治性肾病综合征;糖皮质激素;来氟米特;吗替麦考酚酯;肾功能;复发风险;药品不良反应

## Clinical Observation of Enhanced Immunosuppressive Therapy in the Treatment of Refractory Nephrotic Syndrome

SHI Tianli<sup>1</sup>, LUO Zhen<sup>1</sup>, JIAO Shi<sup>2</sup>(1. Dept. of Rheumatism of Renal Disease, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, China; 2. Dept. of Rheumatism of Renal Disease, Zhongshan Bo'ai Hospital, Guangdong Zhongshan 528400, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the clinical efficacy and safety of enhanced immunosuppressive therapy in the treatment of refractory nephrotic syndrome (RNS). **METHODS:** Totally 76 RNS patients were selected from 2 hospitals during Jan. 2012-Mar. 2015, and then divided into control group and observation group according to random number table, with 38 cases in each group. Two groups were given Prednisone acetate tablet 50 mg, qd; decreasing to 15 mg, qd, after urine protein returned to normal. Based on it, control group was given Leflunomide tablets 50 mg, qd; decreasing to 20 mg, qd, 3 days later. Based on control group, observation group was additionally given Mycophenolate mofetil dispersible tablet 750 mg, bid; decreasing to 500 mg, qd, 3 months later. Both groups were treated for 6 months. Clinical efficacies, follow-up recurrence rate as well as renal function indexes and inflammatory cell factors before and after treatment, and the occurrence of ADR were compared between 2 groups. **RESULTS:** The total response rate of observation group (92.11%) was significantly higher than control group (73.68%), and follow-up recurrence rate (5.26%) was significantly lower than control group (23.68%), with statistical significance ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no statistical significance in renal function indexes or inflammatory cell factors between 2 groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, 24 h urinary protein quantification, urinary IL-6 and IL-8 levels of 2 groups decreased significantly, while the content of serum protein increased significantly; the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the content of serum creatinine between 2 groups before and after treatment ( $P > 0.05$ ). The incidence of ADR in the control group and the observation group was 34.21% and 44.74% respectively, without statistical significance between 2 groups ( $P > 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Enhanced immunosuppressive therapy in the treatment of RNS can improve renal function, reduce inflammatory reaction and long-term recurrence risk, and have good therapeutic efficacy and safety.

**KEYWORDS** Enhanced immunosuppressive therapy; Immunosuppressive agent; Refractory nephrotic syndrome; Glucocorticoids; Leflunomide; Mycophenolate mofetil; Renal function; Recurrence risk; ADR

肾病综合征是临床常见的慢性肾病之一,主要临床

\* 主治医师。研究方向:肾病。电话:0898-66151171。E-mail: 8363568@qq.com

表现为水肿、大量蛋白尿及低蛋白血症。通常采用糖皮质激素治疗该病,但约10%~25%的患者对糖皮质激素治疗反应较差或存在激素依赖而形成难治性肾病综合

征(Refractory nephrotic syndrome, RNS)<sup>[1]</sup>。反复采用激素治疗RNS会导致病程迁延、疗效不理想,甚至导致感染、股骨头无菌性坏死等<sup>[2]</sup>。近年来,新型免疫抑制剂开始逐渐应用于RNS的临床治疗,但单一药物应用的总体疗效欠佳,无法满足临床需求<sup>[3]</sup>。已有学者报道,联合应用不同作用靶点的免疫抑制剂治疗狼疮性肾炎可获得良好的疗效<sup>[4]</sup>,但在RNS治疗方面尚需更多随机对照研究证实。本研究以76例RNS患者作为研究对象,分别在糖皮质激素应用基础上给予来氟米特单用和来氟米特+吗替麦考酚酯联用治疗,探讨强化免疫抑制方案对RNS患者肾功能、复发风险及不良反应的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①符合肾病综合征的诊断标准<sup>[5]</sup>;②行糖皮质激素规范治疗8周以上,病情无明显缓解或减量过程中复发;③年龄18~60岁;④患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准:①继发性肾病综合征患者;②泌尿系统感染者;③对本研究药物过敏者;④精神系统疾病患者;⑤凝血功能障碍者;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦重要脏器功能不全者。

### 1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,选取笔者所在2家医院2012年1月—2015年3月收治的RNS患者76例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各38例。两组患者的性别、年龄、病程和病理类型等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别,例		年龄( $\bar{x}\pm s$ ),岁	病程( $\bar{x}\pm s$ ),年	病理类型,例			
		男	女			微小病变性肾病	系膜增生性肾小球肾炎	局灶节段性肾小球硬化症	膜性肾病
对照组	38	23	15	40.29±5.72	2.49±0.76	12	13	8	5
观察组	38	25	13	40.52±5.79	2.54±0.79	15	12	7	4

### 1.3 治疗方法

两组患者均给予醋酸泼尼松片(沈阳明华制药有限公司,批准文号:国药准字H21023544,规格:5 mg)50 mg, qd;待尿蛋白恢复至正常后减量至15 mg, qd维持。在此基础上,对照组患者给予来氟米特片(苏州长征-欣凯制药有限公司,批准文号:国药准字H20000550,规格:10 mg)50 mg, qd;3 d后减量至20 mg, qd维持。观察组患者在对照组基础上加用吗替麦考酚酯分散片(华北制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20080380,规格:500 mg)750 mg, bid;3个月后减量至500 mg, qd维持。两组患者均治疗6个月。

### 1.4 观察指标

①观察两组患者的临床疗效。疗效判定标准<sup>[6]</sup>——完全缓解:临床症状基本消失,24 h尿蛋白定量 $<0.3$  g,血清白蛋白含量 $>35$  g/L;显著缓解:临床症状明显缓解,24 h尿蛋白定量 $<1.0$  g,血清白蛋白含量 $>35$  g/L;部分缓解:临床症状部分缓解,24 h尿蛋白定量下降至基础水平50%以下且低于3.0 g,血清白蛋白含量 $<35$  g/L;无效:未达上述标准。总有效率=(完全缓解例数+显著缓解例数+部分缓解例数)/患者总例数 $\times 100\%$ 。②随访12个月,记录两组患者的复发例数,计算复发率。③采用AU5800型全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测两组患者的肾功能指标(包括24 h尿蛋白定量、血清白蛋白含量和血肌酐浓度)和炎症细胞因子指标[包括尿白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)和IL-8]。④记录两组患者治疗期间不良反应发生情况,计算发生率。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料和等级资料均以例数和率表示,前者采用 $\chi^2$ 检验,后者采用秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率(92.11%)显著高于对照组(73.68%),差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	n	完全缓解,例	显著缓解,例	部分缓解,例	无效,例	总有效率,%
对照组	38	8	12	8	10	73.68
观察组	38	15	11	9	3	92.11*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.2 两组患者随访复发率比较

观察组患者的随访复发率(5.26%)显著低于对照组(23.68%),差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者随访复发率比较

Tab 3 Comparison of follow-up recurrence rates between 2 groups

组别	n	随访复发例数	随访复发率,%
对照组	38	9	23.68
观察组	38	2	5.26*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后肾功能指标比较

治疗前,两组患者各项肾功能指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者的24 h尿蛋白定量较治疗前显著降低,血清白蛋白含量较治疗前显著升高,且观察组这2项指标均显著优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者治疗前后血肌酐含量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表4。

表4 两组患者治疗前后肾功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Comparison of renal function indexes between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	24 h 蛋白尿定量, g		血清白蛋白, g/L		肌酐, $\mu\text{mol/L}$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	5.02 ± 1.47	2.32 ± 0.42*	25.32 ± 3.18	30.58 ± 5.46*	86.31 ± 14.77	85.61 ± 14.62
观察组	38	4.96 ± 1.45	0.97 ± 0.14**	25.17 ± 3.14	36.63 ± 7.18**	86.18 ± 14.74	85.87 ± 14.70

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. control group, \*\* $P < 0.05$

#### 2.4 两组患者治疗前后炎症细胞因子指标比较

治疗前,两组患者炎症细胞因子指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者的尿IL-6和IL-8水平均较治疗前显著降低,且观察组指标水平显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表5。

表5 两组患者治疗前后炎症细胞因子指标比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

Tab 5 Comparison of inflammatory factor indexes between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	n	IL-6		IL-8	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	96.05 ± 13.49	60.54 ± 8.37*	128.97 ± 15.48	84.73 ± 11.35*
观察组	38	95.68 ± 13.41	43.10 ± 6.29**	126.44 ± 15.26	57.58 ± 8.30**

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. control group, \*\* $P < 0.05$

#### 2.5 两组患者不良反应发生情况比较

对照组和观察组患者的不良反应发生率分别为34.21%和44.74%,组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表6。

表6 两组患者不良反应发生情况比较

Tab 6 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups

组别	n	肝功能损伤, 例	血糖升高, 例	白细胞减少, 例	皮疹, 例	消化道反应, 例	肺部感染, 例	不良反应发生率, %
对照组	38	4	2	1	2	2	2	34.21
观察组	38	6	2	2	2	1	4	44.74

### 3 讨论

RNS的主要病理类型包括微小病变性肾病、系膜增生性肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化症和膜性肾病等。糖皮质激素主要通过抑制核转录因子 $\kappa\text{B}$ (Nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa\text{B}$ )激活,与细胞激素受体结合而发挥高效免疫抑制作用,从而被广泛用于治疗RNS。但已有研究证实,RNS仅采用糖皮质激素治疗的疗程较长,且易导致明显不良反应发生<sup>[7]</sup>。在此基础上,糖皮质激素与免疫抑制剂联合应用逐渐成为临床治疗RNS的一线方案。来氟米特是临床常用免疫抑制剂之一,可从多个环节影响体液和细胞免疫功能,包括:(1)抑制炎症细胞因子和自身抗体合成;(2)抑制嘧啶核苷酸从头合成,干扰激活状态下淋巴细胞增殖;(3)抑制酪氨酸激酶的活性,阻断细胞内相关信号传导和淋巴细胞活化;(4)抑制B淋巴细胞增殖,降低抗体分泌水平<sup>[8]</sup>。吗替麦考酚

酯是一种新型免疫抑制剂,口服后可转化为活性成分霉酚酸,通过抑制鸟嘌呤核苷酸经典合成途径而发挥免疫抑制效应,同时对其他合成途径无明显影响,故基本无肝、肾及骨髓毒性,尤其适用于肾功能不全者<sup>[9]</sup>;此外,还具有抑制内皮和系膜细胞增殖、抑制自身抗体产生及减少免疫复合物沉积等作用<sup>[10]</sup>。但是,近年来大量报道证实,采用激素+单一免疫抑制剂治疗RNS尽管可在一定程度上控制病情进展,但总体缓解率仍不足70%<sup>[11]</sup>。

国内外研究证实,RNS的发病机制涉及多个环节,单纯对一个靶点进行抑制难以获得满意疗效<sup>[12]</sup>,故多靶点干预理念逐渐被医学界认可并获得实施。相较于单一免疫抑制剂,多靶点强化免疫方案可促进药物协同起效,减少不同免疫抑制剂的用量,在保证疗效的同时减少不良反应的发生风险。本研究结果显示,观察组患者的总有效率显著高于对照组,随访复发率显著低于对照组,24 h蛋白尿定量和血清白蛋白含量均显著优于对照组及治疗前,提示强化免疫抑制方案治疗RNS在促进肾功能恢复、纠正低蛋白血症和降低随访复发风险方面优势明显。已有研究显示,异常炎症反应状态在RNS发展过程中起着关键作用<sup>[13]</sup>,炎症细胞因子水平上升可进一步刺激相关细胞释放过量炎性介质,诱发机体免疫功能紊乱,加重RNS病情。而IL-6和IL-8是机体主要炎症细胞因子,其水平与肾小球系膜细胞增殖及肾损伤程度均呈正相关<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,观察组患者的尿IL-6和IL-8水平均显著低于对照组及治疗前,提示强化免疫抑制方案治疗RNS有助于降低机体炎症反应水平,这可能是该方案的作用机制之一。此外,两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示强化免疫抑制方案治疗RNS并未增加发生不良反应的风险,安全性较高。

综上所述,强化免疫抑制方案治疗RNS可有效改善患者肾功能,降低炎症反应水平和远期复发风险,临床疗效较好且安全性较高。但受入选样本量少、随访时间短及单一中心等因素制约,所得结论还有待更大规模随机对照研究证实。

#### 参考文献

[1] Teng J, Sun F. Differential micro RNA expression in the serum of patients with nephrotic syndrome and clinical correlation analysis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 7282-7286.

[2] Megrogan A, Franssen CF, De Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(2): 414-430.

[3] Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(2): 38-76.

# 雷洛昔芬与氯米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕症的临床效果比较

李茂容\*, 龚 莲, 任海霞(宜宾市第一人民医院产科, 四川 宜宾 644000)

中图分类号 R711.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3240-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.20

**摘要** 目的:比较雷洛昔芬与氯米芬治疗多囊卵巢综合征(PCOS)合并不孕症的临床效果。方法:采用回顾性研究法,选择2012年6月—2015年2月在我院治疗的137例PCOS合并不孕症患者的临床资料,按照治疗方案不同分为雷洛昔芬组(70例)和氯米芬组(67例)。雷洛昔芬组患者于月经周期第5天口服盐酸雷洛昔芬片120 mg, qd, 连服5 d;氯米芬组患者于月经周期第5天口服枸橼酸氯米芬胶囊100 mg, qd, 连服5 d。两组患者均于月经周期第12天行B超检测卵泡直径及子宫内膜发育情况,当子宫内膜厚度 $\geq 7$  mm、不少于1个卵泡直径 $\geq 18$  mm时,于腹部皮下注射醋酸曲普瑞林注射液0.1 mg 诱发排卵,48 h后B超确认排卵;黄体功能不足者酌情口服地屈孕酮10 mg, q12 h,服用至排卵后15 d。比较两组患者醋酸曲普瑞林注射当日的子宫内膜厚度、直径 $\geq 18$  mm的卵泡数、卵泡成熟时间,治疗前与醋酸曲普瑞林注射当日的血清性激素水平,排卵情况,随访期间的结局指标,以及不良反应发生情况。结果:雷洛昔芬组患者的子宫内膜厚度明显大于氯米芬组,直径 $\geq 18$  mm的卵泡数明显多于氯米芬组,卵泡成熟时间明显短于氯米芬组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前,两组患者血清孕激素(P)、雌二醇( $E_2$ )、卵泡雌激素(FSH)和黄体生存素(LH)水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );醋酸曲普瑞林注射当日,两组患者血清P、 $E_2$ 、FSH与治疗前比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),但血清LH水平均明显降低,且雷洛昔芬组的LH水平明显低于氯米芬组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。雷洛昔芬组患者的排卵率明显高于氯米芬组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者的妊娠率、流产率、继续妊娠率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者总不良反应发生率比较(5.71% vs. 8.96%),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:雷洛昔芬较氯米芬有更好的促排卵效应,可有效改善PCOS合并不孕症患者的性激素水平,不良反应较少,且与氯米芬的远期临床效应类似。

**关键词** 雷洛昔芬;氯米芬;多囊卵巢综合征;不孕症;排卵;妊娠

## Comparison of Raloxifene and Clomiphene in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome Complicated with Infertility

LI Maorong, GONG Lian, REN Haixia (Dept. of Obstetrics, Yibin First People's Hospital, Sichuan Yibin 644000, China)

- [4] Beck L, Bomback AS, Choi MJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(3): 403-441.
- [5] 梅长林. 肾病综合征[M]. 北京:科学出版社,2012:51-53.
- [6] 叶任高,陈裕盛,方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2008,4(6):355-357.
- [7] Prasad N, Jaiswal AK. Differential alteration in peripheral T-regulatory and T-effector cells with change in P-glycoprotein expression in childhood nephrotic syndrome: a longitudinal study[J]. *Cytokine*, 2015, 72(2):190-196.
- [8] Ribeiro D, Zawadzski S. Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(7):911-917.
- [9] 赵德安,毕凌云,杨达胜,等. 吗替麦考酚酯治疗以蛋白尿为主的儿童紫癜性肾炎疗效观察[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(4):328-330.
- [10] 吴采忠,虞美珍. 吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗老年难治性肾病综合征的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(11):2677-2679.
- [11] Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, et al. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab[J]. *Eur J Pediatrics*, 2013, 172(4):513-514.
- [12] 郭敏,杜跃亮,张翠翠. 吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗老年难治性肾病综合征观察[J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(4):205-207.
- [13] Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(2): 190-192.
- [14] 陈立中,刘志红,石炳毅,等. 肾移植后不同时期转换为吗替麦考酚酯长期治疗的疗效观察[J]. 中华器官移植杂志, 2012, 33(12):716-720.

\* 副主任医师。研究方向:妇科肿瘤。E-mail:2748182229@qq.com

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-03-09)  
(编辑:胡晓霖)