

# 糖皮质激素联合他克莫司对肾病综合征患者肾功能及炎症因子水平的影响

谭军华, 金小掺, 冷雪姣

(丹阳市人民医院肾脏内科, 江苏 丹阳 212300)

**摘要:**目的 观察糖皮质激素联合他克莫司对肾病综合征患者肾功能及炎症因子水平的影响。方法 选取2018年1月-2022年6月我院诊治的62例肾病综合征患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各31例。对照组予以泼尼松治疗,观察组在对照组治疗基础上联合他克莫司治疗,比较两组临床疗效、肾功能指标[24h尿蛋白、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)]、炎症因子水平[白细胞(WBC)、超敏-c反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)]、不良反应发生情况、生活质量水平。结果 观察组总有效率为93.55%,高于对照组的80.65%( $P<0.05$ );两组治疗后24h尿蛋白、BUN、SCr水平低于治疗前,且观察组低于对照组( $P<0.05$ );两组治疗后WBC高于治疗前,hs-CRP、IL-6水平低于治疗前,且观察组WBC高于对照组,hs-CRP、IL-6水平低于对照组( $P<0.05$ );观察组不良反应总发生率与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗后生活质量评分高于治疗前,且观察组高于对照组( $P<0.05$ )。结论 糖皮质激素联合他克莫司治疗肾病综合征的效果确切,可改善肾功能,降低炎症因子水平,提高生活质量,且不增加不良反应发生几率。

**关键词:**糖皮质激素;他克莫司;肾病综合征;肾功能;炎症因子

中图分类号:R692

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.20.025

文章编号:1006-1959(2023)20-0129-04

## Effect of Glucocorticoid Combined with Tacrolimus on Renal Function and Inflammatory Factor Levels in Patients with Nephrotic Syndrome

TAN Jun-hua, JIN Xiao-shan, LENG Xue-jiao

(Department of Nephrology, Danyang People's Hospital, Danyang 212300, Jiangsu, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the effect of glucocorticoid combined with tacrolimus on renal function and inflammatory factors in patients with nephrotic syndrome. **Methods** A total of 62 patients with nephrotic syndrome diagnosed and treated in our hospital from January 2018 to June 2022 were selected as the research objects. They were divided into control group and observation group by random number table method, with 31 patients in each group. The control group was treated with prednisone, and the observation group was treated with tacrolimus on the basis of the control group. The clinical efficacy, renal function indexes [24 h urine protein, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr)], inflammatory factor levels [white blood cell (WBC), hypersensitive-c-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6)], adverse reactions and quality of life were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 93.55%, which was higher than 80.65% of the control group ( $P<0.05$ ). The levels of 24 h urine protein, BUN and SCr in the two groups after treatment were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the WBC of the two groups was higher than that before treatment, the levels of hs-CRP and IL-6 were lower than those before treatment, while the WBC of the observation group was higher than that of the control group, the levels of hs-CRP and IL-6 were lower than those of the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the observation group and the control group ( $P>0.05$ ). The quality of life scores of the two groups after treatment were higher than those before treatment, and the observation group was higher than the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Glucocorticoid combined with tacrolimus is effective in the treatment of nephrotic syndrome, which can improve renal function, reduce the level of inflammatory factors, improve the quality of life, and do not increase the incidence of adverse reactions.

**Key words:** Glucocorticoid; Tacrolimus; Nephrotic syndrome; Renal function; Inflammatory cytokines

肾病综合征(nephrotic syndrome)是一种肾小球功能障碍的临床综合征,患者多伴有蛋白尿、水肿等症状<sup>[1]</sup>。且随着病情的进展会诱发多种并发症,增加

临床治疗难度<sup>[2]</sup>。临床常规糖皮质激素治疗容易产生耐药性,增加并发症发生风险,整体治疗效果不佳<sup>[3]</sup>。随着临床对肾病综合征发病机制的深入了解,发现新型免疫抑制剂具有一定的疗效<sup>[4]</sup>。他克莫司属于第一代新型免疫抑制剂,可以抑制细胞免疫介导,实现一定的生物反馈作用,进而延缓肾小球损害进程<sup>[5,6]</sup>。但关于糖皮质激素联合他克莫司对肾病综

作者简介:谭军华(1976.6-),男,江苏丹阳人,本科,副主任医师,主要从事肾脏病诊治的临床工作

综合征的相关研究结果存在差异,具体的有效性、安全性还需临床进一步探究<sup>[7]</sup>。本研究结合2018年1月–2022年6月我院诊治的62例肾病综合征患者临床资料,观察糖皮质激素联合他克莫司治疗肾病综合征的临床价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月–2022年6月丹阳市人民医院诊治的62例肾病综合征患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各组31例。对照组男19例,女12例;年龄30~77岁,平均年龄(42.19±4.05)岁。观察组男17例,女14例;年龄33~74岁,平均年龄(41.03±3.67)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究中纳入患者均自愿参加该项研究,且签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①均符合肾病综合征临床诊断标准<sup>[8]</sup>;②纳入前3个月均未进行相关治疗。排除标准:①认知、精神异常者;②合并严重脑、心、肝、肾等脏器疾病者;③研究药物过敏史。

## 1.3 方法

1.3.1 对照组 采用泼尼松(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33021207,规格:5 mg/片)治疗,初始剂量为1 mg/(kg·d),治疗1~3个月后,每2周减少5 mg,减至每天20 mg后连续治疗2个月。

1.3.2 观察组 在对照组治疗基础上联合他克莫司胶囊(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20084386,规格:0.5 mg/粒)治疗,每次剂量为0.05 mg/(kg·d),2次/d,连续治疗3个月。

1.4 观察指标 比较两组临床疗效、肾功能指标

[24 h尿蛋白、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)]、炎症因子水平[白细胞(WBC)、超敏-C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)]、不良反应(恶心呕吐、高血压、感染)发生情况、生活质量水平。

1.4.1 临床疗效<sup>[11,12]</sup> 显效:水肿、蛋白尿等临床症状和体征基本消失,24 h尿蛋白定量小于0.3 g,肾功能基本恢复正常;有效:临床症状和体征显著减轻,肾功能改善,24 h尿蛋白定量为0.3~1.0 g;无效:体征和症状基本无改善,24 h尿蛋白定量大于1.0 g,或者有严重趋势。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4.2 生活质量水平<sup>[13]</sup> 采用GQOLI-74综合评定量表评定,包括生活、心理功能、社会功能、躯体功能4个维度,74个条目,总分148分,评分越高表明患者生活质量越高。

1.5 统计学方法 研究数据采用统计软件SPSS 21.0进行处理,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率高于对照组( $P<0.05$ ),见表1。

2.2 两组肾功能指标比较 两组治疗后24 h尿蛋白、BUN、SCr水平低于治疗前,且观察组低于对照组( $P<0.05$ ),见表2。

2.3 两组炎症因子水平比较 两组治疗后WBC高于治疗前、hs-CRP、IL-6水平低于治疗前,且观察组WBC高于对照组,hs-CRP、IL-6水平低于对照组( $P<0.05$ ),见表3。

表1 两组临床治疗疗效比较 $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
观察组	31	16(51.61)	13(41.94)	2(6.45)	29(93.55)*
对照组	31	14(45.16)	11(35.48)	6(19.35)	25(80.65)

注:\*与对照组比较, $\chi^2=3.785$ , $P=0.032$

表2 两组肾功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	24 h尿蛋白(g)		BUN(mmol/L)		SCr( $\mu$ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	31	4.17±0.82	0.92±0.18*	10.05±2.01	6.27±0.58*	114.22±24.19	75.33±22.43*
对照组	31	4.20±0.90	1.51±0.22*	10.11±1.95	7.85±0.60*	114.30±23.88	90.20±21.88*
<i>t</i>		0.694	2.895	0.586	4.013	0.902	9.332
<i>P</i>		0.327	0.045	0.352	0.027	0.454	0.001

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$

表 3 两组炎症因子水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	WBC( $\times 10^9/L$ )		hs-CRP(mg/L)		IL-6(pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	31	6.33 $\pm$ 0.89	13.41 $\pm$ 1.01*	7.67 $\pm$ 1.23	2.18 $\pm$ 0.60*	54.33 $\pm$ 14.12	25.39 $\pm$ 18.22*
对照组	31	6.40 $\pm$ 0.95	11.38 $\pm$ 1.18*	7.72 $\pm$ 1.34	3.40 $\pm$ 1.02*	54.10 $\pm$ 13.89	34.20 $\pm$ 19.02*
t		0.529	3.721	0.811	3.291	0.788	6.404
P		0.315	0.036	0.421	0.040	0.385	0.014

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$

2.4 两组不良反应发生率比较 观察组不良反应总发生率与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

表 4 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	高血压	感染	总发生率
观察组	31	1(3.23)	1(3.23)	1(3.23)	3(9.68)*
对照组	31	1(3.23)	1(3.23)	2(6.45)	4(12.90)

注:\*与对照组比较, $\chi^2=0.742$ , $P=0.361$

2.5 两组生活质量水平比较 两组治疗后生活质量评分高于治疗前,且观察组高于对照组( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 两组生活质量水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	31	85.93 $\pm$ 4.80	123.45 $\pm$ 6.24*
对照组	31	86.04 $\pm$ 5.11	104.95 $\pm$ 5.80*
t		0.795	6.221
P		0.387	0.018

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$

3 讨论

肾病综合征发病机制尚未完全明确,缺乏特效治疗方法<sup>[14]</sup>。寻找可减轻临床症状,降低蛋白尿,提高患者生存质量的治疗方法是目前临床主要的治疗目标<sup>[15]</sup>。泼尼松是临床常用的糖皮质激素,单独治疗肾病综合征可一定程度减轻临床症状,抑制白细胞介素,激活巨噬细胞,增强机体免疫力,但该药物具有一定的依赖性,单独应用存在一定的缺点<sup>[16]</sup>。而随着临床对肾病综合征发病机制的不断深入研究,认为联合应用免疫抑制剂,可增强对 T 细胞活化和增殖的抑制作用,进一步提升临床治疗疗效,同时可减轻泼尼松的副作用<sup>[17,18]</sup>。他克莫司作为免疫抑制治疗主要药物,可阻断 T 淋巴细胞增殖、生长,进而调

节免疫作用<sup>[19]</sup>。从理论方面分析,他克莫司可直接作用于效应细胞,进而更快发挥免疫抑制作用<sup>[20]</sup>。

本研究结果显示,观察组总有效率高于对照组( $P<0.05$ ),提示糖皮质激素联合他克莫司治疗肾病综合征可提高临床疗效,进一步证实他克莫司治疗肾病综合征的有效性、可行性。分析认为,他克莫司治疗可增加内源性细胞受体与他克莫司结合,影响钙离子的传导信号通路,有效发挥免疫抑制作用<sup>[21]</sup>。因此,在糖皮质激素基础上,增加他克莫司治疗,可实现双重机制作用,促进临床疗效的提升。同时研究显示,观察组治疗后 24h 尿蛋白、BUN、SCr 水平均低于对照组( $P<0.05$ ),表明常规糖皮质激素治疗基础上,联合应用他克莫司可有效降低蛋白尿,改善肾功能指标,该结论与徐佶等<sup>[22]</sup>的报道相似。分析认为,联合应用他克莫司可有效抑制 T 细胞因子水平上调,从而下调自身抗体,改善肾细胞通透性和形态,进而实现一定的肾保护作用,更进一步促进肾功能指标的有效改善<sup>[23]</sup>。治疗后,观察组 WBC 高于对照组,hs-CRP、IL-6 均低于对照组( $P<0.05$ ),提示糖皮质激素联合他克莫司的治疗方案可有效下调炎症因子(hs-CRP、IL-6)水平,减少氧化应激损伤,减轻炎症反应,阻滞淋巴细胞聚集,对改善临床症状具有积极的促进作用。而白细胞升高是因为应用糖皮质激素造成骨髓大量释放中性粒细胞的原因,停药后会恢复正常。既往研究表明<sup>[24]</sup>,他克莫司具有多靶点免疫效应,不仅可减少抗体形成,而且可减少自身 B 淋巴细胞增殖,从而减轻肾细胞炎症反应,通过机体免疫介导减少蛋白尿。本研究治疗期间,观察组出现恶心呕吐、高血压、感染各出现 1 例,而对照组感染 2 例,其他与观察组相同,可见两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明以上联合用药方案不良反应少,且停药后均可自行缓解。治疗 3 个月后,观察组生活质量评分高于对照组( $P<$

0.05),可见联合他克莫司治疗肾病综合征可提高患者生存质量,确保良好的治疗耐受性。

综上所述,糖皮质激素联合他克莫司治疗肾病综合征的效果确切,可改善肾功能,降低炎症因子水平,提高生活质量,且无严重不良反应,是一种可行、安全的治疗方案。但不同个体或同个体不同时间对药物的药代动力学和药效学均存在差异,因此他克莫司与糖皮质激素的联合应用量效、成本等情况还需要临床更深入的研究证实。

#### 参考文献:

- [1]刘梦堃,回亚男,刘斌.大黄虫丸联合他克莫司治疗肾病综合征的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(7):1355-1358.
- [2]朱莉,邵维斌,夏春英,等.环磷酰胺联合糖皮质激素对原发性肾病综合征患者肾功能和血脂的影响[J].贵州医科大学学报,2018,43(11):1336-1339.
- [3]Makoto Y,Masahiko A,Takayuki K,et al.Urinary protein and renal prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a multicenter retrospective cohort study in Japan [J].Renal Failure, 2018,40(1):435-441.
- [4]Trauttmann A,Vivarelli M,Samuel S,et al.IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome [J].Pediatr Nephrol,2020,35(8):1529-1561.
- [5]孔令强,李勋,刘梦欣.他克莫司联合醋酸泼尼松治疗原发性肾病综合征的临床疗效及对外周血Th17和血脂水平的影响[J].检验医学与临床,2020,17(17):2547-2549.
- [6]陈国华,陈秋如,曾聪灵,等.他克莫司与环磷酰胺分别联合糖皮质激素治疗儿童难治性肾病综合征效果观察[J].白求恩医学杂志,2019,17(2):120-122.
- [7]Chen X,Wang DD,Xu H,et al.Optimization of initial dosing scheme of tacrolimus in pediatric refractory nephrotic syndrome patients based on CYP3A5 genotype and coadministration with wuzhi-capsule[J].Xenobiotica,2020,50(5):606-613.
- [8]王元真,赵汉儒,林丽娟.黄芪当归合剂联合他克莫司对难治性肾病综合征患者免疫功能及肾功能的影响[J].上海中医药杂志,2019,52(6):58-60,74.
- [9]赵鹤新.益气固肾方联合他克莫司对肾病综合征患者SOCS、免疫球蛋白及补体的影响分析[J].中国地方病防治杂志,2019,34(4):419,421.
- [10]田明,刘翠华,厉洪江,等.他克莫司治疗儿童难治性肾病综合征的疗效观察及对血液生化指标的影响[J].实用医院临床杂志,2018,15(4):86-89.
- [11]孙龙春.他克莫司联合雷公藤多苷对肾病综合征患者NF- $\kappa$ B与炎症细胞因子的影响[J].上海医药,2017,37(19):38-40,50.
- [12]徐晓琴,胡晓娟,周洪,等.雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗PNS患者的疗效[J].中国卫生标准管理,2020,11(4):108-110.
- [13]王丽艳,边俊梅,倪文昌.他克莫司联合小剂量西罗莫司治疗儿童激素耐药型肾病综合征的临床疗效与安全性研究[J].临床肾脏病杂志,2019,19(7):493-497.
- [14]Zou H,Jiang F,Xu G.Effectiveness and safety of cyclophosphamide or tacrolimus therapy for idiopathic membranous nephropathy[J].Ren Fail,2019,41(1):673-681.
- [15]赵丽平,刘连升,胡岗,等.氯沙坦钾片联合环磷酰胺注射剂治疗局灶节段性肾小球硬化症的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(7):630-632.
- [16]张欣,李青梅,马青山,等.他克莫司联合低剂量激素治疗儿童难治性肾病综合征临床疗效(附16例报告)[J].吉林大学学报(医学版),2018,44(5):172-176.
- [17]Linhares ND,Arantes RR,Araujo SA,et al.Nephrotic syndrome and adrenal insufficiency caused by a variant in SGPL1[J].Clin Kidney J,2018,11(4):462-467.
- [18]张新阳.利湿化瘀汤联合氯沙坦钾及雷公藤多苷治疗IgA肾病的临床效果[J].中外医学研究,2019,17(19):34-36.
- [19]Basu B,Sander A,Roy B,et al.Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid dependent nephrotic syndrome a randomized clinical trial [J].JAMA Pediatr,2018,172(8):757-764.
- [20]王元元,何华琼.雷公藤多苷片联合甲泼尼龙脉冲治疗儿童系统性红斑狼疮临床研究[J].湖北医药学院学报,2019,38(3):226-230.
- [21]张永芳,徐江维.大剂量环磷酰胺治疗小儿难治性肾病综合征的临床疗效研究[J].陕西医学杂志,2018,47(1):105-107.
- [22]徐佳,颜思诗,吴广宇,等.他克莫司联合半剂量糖皮质激素治疗表现为肾病综合征的特发性膜性肾病临床疗效与安全性分析[J].中国药物与临床,2019,19(15):2610-2611.
- [23]王莉,全明,黄俊波,等.他克莫司联合糖皮质激素对难治性肾病综合征患者肝肾功能、糖脂代谢及不良反应的影响[J].解放军医药杂志,2019,31(2):90-93.
- [24]陈琪,闵晶晶,戴竹泉,等.他克莫司单药治疗特发性膜性肾病的临床疗效观察[J].广东医学,2019,40(19):2774-2777,2781.

收稿日期:2022-11-15;修回日期:2022-11-29

编辑/杜帆