环孢素 A 联合低剂量强的松治疗难治性肾病综合征

陈荣全,朱蕴秋
(无锡市第二人民医院 肾内科, 江苏 无锡 214001)

[摘 要] **目的:** 研究环孢素 A(Cyclosporin A, CsA)联合低剂量强的松治疗难治性肾病综合征的疗效及安全性。**方法:** 难治性肾病综合征的患者 25 例,在口服强的松 0.5 mg/(kg·d)基础上加用 CsA 3 mg/(kg·d), 疗程 12~24 个月,每月监测血 CsA 浓度(峰浓度),并根据病情及 CsA 浓度调整 CsA 的剂量维持在 150~200 μg/L,病情缓解后减量(每月减少 1 mg/kg),以最小有效剂量维持治疗 1 年以上,监测患者尿常规、24 h 尿蛋白定量、血常规、肝功能、肾功能、血尿酸、血脂及血糖等指标。**结果:** CsA 联合低剂量强的松治疗后 24 个月患者 24 h 尿蛋白显著减少,血浆白蛋白明显升高,治疗总有效率 84%。**结论:** CsA 联合低剂量强的松可有效治疗难治性肾病综合征,具有较好的治疗安全性。

[关键词] 环孢素 A; 难治性肾病综合征; 强的松
[中图分类号] R692.9 [文献标识码] B [文章编号] 1000-2707(2012)06-0682-02

难治性肾病综合征是指对肾上腺糖皮质激素抵抗、依赖或频繁复发(半年内发作 2 次及 2 次以上)的肾病综合征,对此类疾病,大剂量、长疗程使用糖皮质激素的副作用不容忽视,细胞毒类药物同样难以避免副反应的发生,而嘌呤抑制剂起效缓慢[1-2]。环孢素 A(CsA)为钙调神经磷酸酶抑制剂,具有良好的免疫抑制效应及较低的副反应发生率,已越来越广泛地用于治疗肾脏疾病。2006-2009 年用环孢素 A(CsA)联合低剂量强的松治疗难治性肾病综合征患者 25 例,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 25 例均为肾内科 2006 年 7 月~2009 年 3 月确诊为原发性肾病综合征的患者,男 14 例,女 11 例, 年龄 16~71 岁,平均 38.6 岁,病程 6~38 个月,均符合难治性肾病综合征的诊断标准[1]。25 例患者中,8 例患者肾功能异常。18 例行肾活检病理检查:微小病变型(MCD)3 例,局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)7 例,膜性肾病(MN)4 例,中、重度系膜增生性肾小球肾炎(包括 IgA 肾病)3 例,膜增生性肾小球肾炎(MPGN)1 例;7 例患者拒绝或其他原因而未行肾活检检查。4 例接受过标准的糖皮质激素(强的松 1 mg/kg/d)治疗,能完全缓解, 但在无感染及劳累等诱因下强的松减量至 0.5 mg/(kg·d)时病情复发;14 例经标准的糖皮质激素(强的松1 mg/kg/d)治疗 3 个月以上,病情无缓解;7 例患者经强的松治疗后效果较好,但停药后反复发作。

1.2 治疗方法 所有病人在口服强的松 0.5 mg/(kg·d)基础上加用环孢素 A(浙江瑞邦药业有限公司)剂量 3 mg/(kg·d)、分两次服用, 疗程 12~24 个月, 定期监测血 CsA 浓度维持在 150~200 μg/L,并根据病情及 CsA 浓度调整剂量,病情缓解后减量(每月减少 1 mg/kg),以最小有效剂量维持治疗。强的松的使用按糖皮质激素的使用标准减量并维持。

1.3 观察指标 监测患者体重及水肿增减、尿常规、24 h 尿蛋白定量、血常规、肝功能、肾功能、血尿酸、血脂及血糖等指标,停药后至少随诊观察血常规、肾功能、甘油三酯、血糖等指标 1 年。

1.4 疗效判断 完全缓解:尿蛋白 <0.5 g/24 h,水肿消退,血浆白蛋白正常;部分缓解:24 h 尿蛋白减少 50% 以上,水肿明显减轻,血浆白蛋白较治疗前显著上升;无效:24 h 尿蛋白减少 <50%,水肿减轻不明显,血浆白蛋白较治疗前上升不明显,或上述指标无改善。完全缓解及部分缓解视为有效。

2 结果

25 例患者中,除 1 例(4%)患者因服药后出现肾功能显著异常而停药外,其余患者顺利完成治疗。完全缓解 13 例(52%),部分缓解 8 例(32%),未缓解 3 例(12%),总有效率 84%。3 例

出现肾功能异常,其中 1 例因肾功能损害明显而停药,其余 2 例减少 CsA 用量及相关处理后肾功能恢复;2 例出现恶心、呕吐等不适,肝功能无异常,予相关治疗后症状好转;1 例并发胆石症,但无腹痛等异常,未予特殊处理;1 例并发高尿酸血症,予饮食控制及药物干预后好转;8 例治疗前肾功能异常患者经治疗后肾功能恢复正常。所有患者均未出现白细胞减少、高血脂及血糖升高。见表 1。

表 1　治疗前后各观察指标的变化

Tab. 1　The changes of each observation parameters before and after therapy

观察指标	CsA 治疗时间			
	治疗前	治疗后 1 月	治疗后 3 月	治疗后 12 月
血浆白蛋白(g/L)	22.32 ± 2.16	23.19 ± 3.01(1)	28.27 ± 2.64(2)	37.54 ± 3.80(2)
尿蛋白(g/24 h)	5.10 ± 2.93	2.74 ± 1.35(1)	1.53 ± 0.71(1)	0.87 ± 0.33(2)
血肌酐(μmol/L)	103.5 ± 23.0	95.1 ± 19.8(1)	82.9 ± 28.7(1)	77.8 ± 21.5(1)
白细胞($\times 10^9$/L)	6.7 ± 1.2	6.0 ± 1.8	5.8 ± 1.5	5.5 ± 1.6
甘油三酯(mmol/L)	1.32 ± 0.42	1.25 ± 0.50	1.38 ± 0.46	1.44 ± 0.35
空腹血糖(mmol/L)	4.50 ± 1.52	4.28 ± 1.87	4.73 ± 1.44	4.95 ± 1.58

注:(1) 与治疗前相比,$P < 0.05$;(2) 与治疗前相比,$P < 0.01$。

3　讨论

环孢素 A 为钙调神经磷酸酶抑制剂,是一种强效、高选择性的免疫抑制剂,是实体器官移植时应用最多的重要免疫抑制剂,目前在肾脏疾病中被广泛应用[3]。与其它免疫抑制剂相比, CsA 的突出优点在于能选择性地作用于 T 淋巴细胞, 而不影响骨髓中的粒系和红系细胞,对部分糖皮质激素抵抗、依赖、甚至无效及传统免疫抑制剂治疗无效的肾病综合征患者,CsA 仍有效[4]。

本组 25 例难治性肾病综合征患者经常规应用糖皮质激素治疗后,部分患者出现激素依赖,另外一些患者则对激素治疗无反应,对此类患者加用 CsA 治疗后,相当部分患者的水肿、蛋白尿得到了缓解,表明 CsA 治疗难治性肾病综合征效果确切,可作为治疗肾病综合征的二线药物。

本研究发现,接受联合治疗的患者除尿蛋白量得到显著控制外,部分合并肾功能不全患者肾功能亦有不同程度的改善,表明 CsA 对大量蛋白尿患者的肾功能的改善有积极的影响,究其原因,可能是蛋白尿改善后,减少了大量蛋白尿对肾小球的损伤。同时本研究还发现,CsA 对患者的外周血白细胞、血脂及血糖等的影响轻微,具有较好的安全性。

CsA 通过免疫抑制效应,并直接收缩肾小球入球小动脉、减少肾血流,从而减少尿蛋白,因而部分患者会出现肾功能的异常[5-6]。环孢素的副作用表现为肝功能损害、胃肠道反应、糖耐量异常、高脂血症、高尿酸血症等。本研究中,部分患者出现了短暂的肾功能异常、高尿酸血症、胆石症等并发症,但经过及时的处理后症状消失。研究表明,CsA 联合低剂量的强的松可有效治疗难治性肾病综合征,具有较好的治疗安全性,但用药期间要追踪监测防治其副反应的发生。

4　参考文献

[1] SS Park, WH Hahn, SD Kim, BS Cho. Remission of refractory minimal change nephrotic syndrome after basiliximab therapy[J]. Pediatric Nephrology, 2009(11):216 - 218.

[2] 章旭,曹娟,李海涛,等. 江苏泰州地区 334 例经皮肾穿刺活检临床病理分析[J]. 实用临床医药杂志,2011(17):33 - 36.

[3] TN Meyer, F Thaiss, RAK Stahl . Immunoadsorbtion and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis[J]. Transplant International, 2007(6):175.

[4] M Naito, T Takei, A Eguchi, et al. Monitoring of blood cyclosporine concentration in steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Internal Medicine, 2008(3):331 - 334.

[5] Pollio GT, Roncarati R, Seredenina T, et al. A reporter assay for target validation in primary cultures[J]. J Neurosci Meth, 2008(172):34.

[6] Bolognesi NL, Cavalli A, Melchiorre C. Memoquin: a multi-target-directed ligand as an innovative therapeutic opportunity for Alzheimer, s disease[J]. Neurotherapeutics, 2009(6):152.

(2012-08-27 收稿,2012-10-30 修回)

编辑:文箐颖