

# 他克莫司联合肾炎康复片治疗特发性膜性肾病的临床研究

回 妍

(鞍山市中心医院 肾内科, 辽宁 鞍山 114000)

**【摘要】**目的 探讨他克莫司联合肾炎康复片治疗特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)的临床疗效。方法 选择2019年6月至2021年6月我院收治的80例IMN患者作为研究对象,将全部患者按随机数表法分为观察组和对照组,各40例。对照组给予他克莫司治疗,观察组给予他克莫司联合肾炎康复片治疗,两组疗程均为6个月。比较两组的缓解率,经治疗后的血清白蛋白和尿蛋白水平,治疗后炎症因子水平,不良反应发生率。结果 治疗6个月后,观察组的缓解率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗6个月后,观察组的24 h尿蛋白显著低于对照组,观察组的血白蛋白显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗6个月后,观察组的炎症因子水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组的各种不良反应发生率相比差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 他克莫司联合肾炎康复片治疗IMN具有更优的临床疗效,且能降低炎症因子水平。

**【关键词】**他克莫司;肾炎康复片;特发性膜性肾病;炎症因子

中图分类号: R771.3

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)05-0538-03

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是成人肾病综合征的主要病因之一。在IMN患者中,30%~40%在10~15年内发展为终末期肾病<sup>[1]</sup>。研究认为,6个月的疗程以及每月交替使用皮质类固醇和烷化剂(环磷酰胺或苯丁酸氮芥)是有效的治疗方法<sup>[2]</sup>。环磷酰胺和类固醇的治疗方案具有较高的缓解率,能阻止肾功能不全的进展并提高生活质量<sup>[3]</sup>。然而,这种标准疗法具有严重的不良反应,包括感染、骨髓抑制和性腺抑制等,限制了其临床应用<sup>[4]</sup>。他克莫司是一种钙调神经磷酸酶抑制剂,通过抑制钙调神经磷酸酶的蛋白磷酸酶活性,从而抑制各种基因的核转位和抑制T细胞活化,已广泛应用于肾病的治疗<sup>[5]</sup>。肾炎康复片是一种中药的复方制剂。现代药理研究显示,肾炎康复片能降低尿蛋白水平,延缓肾病的进展<sup>[6]</sup>。本研究通过观察他克莫司联合肾炎康复片治疗IMN的临床疗效,评估二者联合治疗IMN的有效性和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2019年6月至2021年6月我院收治的80例IMN患者作为研究对象,其中男性40例、女性40例;年龄46~75岁,平均年龄( $56.2 \pm 7.1$ )岁。

入选标准:经肾活检证实的IMN(I-IV期);大

量蛋白尿(尿蛋白 $> 3.5$  g/d)伴有低蛋白血症(血清白蛋白 $< 30$  g/L);血清肌酐低于 $176 \mu\text{mol/L}$ ;年龄18~75岁。

排除标准:继发性膜性肾病,如系统性红斑狼疮;合并其他严重肾脏疾病;严重感染或心力衰竭等危及生命的并发症;血清HBV或HIV阳性;恶性肿瘤,或其他皮质类固醇和免疫抑制剂的禁忌证;糖尿病;怀孕或哺乳期。将全部患者按随机数表法分为观察组和对照组,各40例。两组的性别、年龄、病程等一般资料差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 处理方法

对照组给予他克莫司治疗,他克莫司起始剂量为 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,分两次服用,间隔12 h,最大剂量不超过 $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。根据血药浓度调整剂量,前6个月的治疗期间他克莫司血药谷浓度目标为4~8 ng/mL,后6个月中,他克莫司的剂量每隔4~8周减少到起始剂量的50%左右。

观察组在对照组基础上联合肾炎康复片(天津同仁堂集团股份有限公司,规格:0.48 g),5片/次,3次/d。

所有患者均接受口服泼尼松治疗,剂量 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (不超过60 mg/d),持续8周,并逐渐减量(每4周减5 mg)直至10 mg/d。整个研究期间目标血压控制在130/80 mmHg。

### 1.3 评价标准

治疗6个月后进行疗效评估:完全缓解(CR)定

收稿日期:2022-06-30;修回日期:2022-12-02

作者简介:回妍(1984-),女,硕士,副主任医师。研究方向:糖尿病肾病及肾病的诊治。E-mail:799825788@qq.com

义为蛋白尿 <0.3 g/d,肌酐水平恢复正常,部分缓解(PR)定义为蛋白尿 0.3~3.5 g/d且比基线蛋白尿低50%,肾功能稳定;不符合上述CR或PR标准的被定义为无效(NR)。其中完全缓解和部分缓解合计为缓解,计算缓解率。

在开始治疗前和治疗6个月后,抽取患者的空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法检测患者血清IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平。记录全血细胞计数、血清肌酐、葡萄糖、转氨酶、总蛋白、白蛋白、24 h尿蛋白以及不良反应。

#### 1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0统计学软件处理数据,全部数据终值以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组计量资料组间差异分析采用t检验;计数资料的比较采用[n(%)]表示,两组计数资料间的比较采用卡方检验。检验水准为 $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效的比较

治疗6个月后,观察组40例患者中有32例(80.0%, 32/40)达到缓解,对照组40例患者中有25例(62.5%, 25/40)达到缓解,观察组的缓解率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表1)。

表1 两组患者临床疗效的比较[n(%)]

组别	CR	PR	NR	缓解率
观察组	17	15	8	80.0 <sup>*</sup>
对照组	14	11	15	62.5

注:与对照组比较,\*表示 $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组白蛋白和尿蛋白的比较

治疗前观察组和对照组的24 h尿蛋白和血白蛋白相比差异无统计学意义,治疗6个月后,观察组和对照组的24 h尿蛋白均显著低于治疗前。组间进行比较,治疗6个月后观察组的24 h尿蛋白显著低于对照组,观察组的血白蛋白显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表2)。

表2 两组白蛋白和尿蛋白的比较( $\bar{x} \pm s$ )

	组别	治疗前	治疗后
24 h尿蛋白 (g/24 h)	观察组	6.6 $\pm$ 1.5	1.7 $\pm$ 0.3 <sup>**</sup>
	对照组	6.8 $\pm$ 1.3	3.5 $\pm$ 0.7 <sup>*</sup>
血白蛋白 (g/L)	观察组	25.6 $\pm$ 5.8	38.6 $\pm$ 7.3 <sup>**</sup>
	对照组	25.1 $\pm$ 5.3	31.2 $\pm$ 7.0 <sup>*</sup>

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

### 2.3 两组炎症因子的比较

两组治疗前的炎症因子相比差异无统计学意

义,治疗后6个月后,两组的炎症因子进行比较,结果显示两组的炎症因子水平均显著下降。组间进行比较,观察组的炎症因子水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表3)。

表3 两组炎症因子的比较( $\bar{x} \pm s$ )

	组别	治疗前	治疗6个月后
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	观察组	127.8 $\pm$ 11.5	93.7 $\pm$ 10.2 <sup>**</sup>
	对照组	122.3 $\pm$ 12.3	103.5 $\pm$ 9.7 <sup>*</sup>
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	观察组	36.8 $\pm$ 6.8	18.3 $\pm$ 3.7 <sup>**</sup>
	对照组	35.2 $\pm$ 6.3	23.2 $\pm$ 5.6 <sup>*</sup>

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

### 2.4 两组不良反应的比较

不良反应如表4所示,治疗期间没有患者死亡或进展为终末期肾病。共有15例患者(观察组7例,对照组8例)出现血糖异常,其中6例在控制饮食和运动后好转。14例患者(观察组6例,对照组8例)出现转氨酶异常,经保肝药治疗后痊愈。16名患者出现恶心、呕吐等胃肠道反应,反应轻微且可耐受。两组的各种不良反应发生率相比差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表4 两组不良反应的比较(n)

	观察组	对照组
胃肠道反应	9	7
感染	5	4
血糖异常	7	8
白细胞减少症	3	5
贫血	4	5
转氨酶异常	6	8

## 3 讨论

IMN是肾病综合征常见的病因之一,其特征是毛细血管壁增厚、细胞结构正常,免疫荧光显示沿毛细血管壁存在IgG和C3,以及电子显微镜下的上皮下沉积物<sup>[7]</sup>。多数IMN患者的肾功能会继续恶化。根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)发布的临床实践指南,推荐将口服和静脉注射皮质类固醇和口服环磷酰胺交替使用作为IMN的初始治疗<sup>[8]</sup>。然而,由于长期使用环磷酰胺会导致许多不良事件,如月经不调、肿瘤风险、性腺和膀胱毒性以及感染<sup>[9]</sup>。因此,仍需要继续探讨更优的方案用于IMN的初始治疗。

钙调神经磷酸酶抑制剂,包括环孢素和他克莫司,被推荐作为IMN初始治疗的替代方案。与环孢素相比,他克莫司表现出更强的免疫抑制作用和更少的不良反应<sup>[9]</sup>。此外,近年来中药在IMN的应用逐渐引起重视<sup>[10]</sup>。

肾炎康复片是由人参、西洋参、丹参等多种中药成分组成的一种复方制剂,具有补肾健脾、益气养阴功效<sup>[11]</sup>,在多种肾脏疾病的治疗中发挥了重要作用。药效学试验证明肾炎康复片有很好地抑制炎症反应和消肿利尿的作用<sup>[12]</sup>。本研究结果显示治疗6个月后,观察组的缓解率显著高于对照组( $P < 0.05$ )。最终在观察终点时观察组有32例(80.0%, 32/40)达到缓解,对照组有25例(62.5%, 25/40)达到缓解。这表明他克莫司联合肾炎康复片能显著改善IMN患者的肾功能,有助于提高对IMN的整体治疗效果。

此外,在治疗6个月后,本研究发现观察组的24 h尿蛋白显著低于对照组,观察组的血白蛋白显著高于对照组。这一现象表明,应用他克莫司联合肾炎康复片的患者其尿蛋白明显降低,血清白蛋白水平迅速升高。我们推测其可能的作用机制在于肾炎康复片能维持过滤屏障,改善层粘连蛋白、纤连蛋白等细胞外基质成分的沉淀,调节免疫功能和肾功能。此外,其还能增加肝白蛋白合成,提高血浆蛋白水平,拮抗糖皮质激素所致的不良反应<sup>[13]</sup>。

IMN患者的肾脏血管壁处于微炎症状态,炎症因子如IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等不断释放,并发生相互作用,促进炎症反应的发生,进一步损伤血管内皮细胞,导致血管壁弹性下降,加剧IMN病情的进展<sup>[14]</sup>,同时IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 作为促炎性细胞因子,能够作为炎症介质参与肾脏疾病免疫炎症损伤过程,直接作用于肾组织细胞,能诱导产生其他炎症介质,从而放大促炎症效应。本研究观察了他克莫司联合肾炎康复片对炎症因子水平的影响,结果显示治疗后6个月,观察组的炎症因子水平显著低于对照组。这提示他克莫司联合肾炎康复片治疗IMN能更显著降低机体的炎症细胞因子的急性反应。

应用他克莫司的另一个主要问题是不良反应的发生。本研究中发生的主要不良反应是胃肠道反应、血糖异常、转氨酶异常等。部分血糖持续偏高的患者,需要通过口服降糖药控制血糖。其他不良反应经对症治疗后均好转,未发现其他严重不良事件。这表明他克莫司联合肾炎康复片是治疗IMN的安全方案。丁卫<sup>[15]</sup>等研究显示他克莫司治疗肾病综合征,观察到的相关不良反应主要有胃肠道反应、感染、高血糖、高血压等,本研究与其研究结果相似。

综上所述,本研究结果显示,他克莫司联合肾炎康复片治疗IMN具有更优的临床疗效,能显著升

高患者血清蛋白,且能降低炎症因子水平。

## 参考文献

- [1] Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 1993, 329(2):85-89
- [2] Eknoyan G. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2(6):143-153
- [3] 牟萍, 廖常彬, 赵婧婷, 等. 注射用环磷酰胺联合甲泼尼龙对狼疮性肾炎肾内B淋巴细胞刺激因子的影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(S1):12-15
- [4] Wu L, Lai J, Ling Y, et al. A review of the current practice of diagnosis and treatment of idiopathic membranous nephropathy in china[J]. Medical Science Monitor, 2021, 27:e930097
- [5] Liang Q, Li H, Xie X, et al. The efficacy and safety of tacrolimus monotherapy in adult-onset nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy[J]. Renal Failure, 2017, 39(1):512-518
- [6] 王晓丽, 薛倍倍, 李春霞, 等. 肾炎康复片治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 世界中医药, 2022, 17(4):6
- [7] Cui H, Chao LI, Hang LI, et al. MO252: Complement 3 deposits on renal tubule and glomeruli in phospholipase A2 receptor - related idiopathic membranous nephropathy[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2022, 37(3):51-55
- [8] Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a kidney disease:improving global outcomes (KDIGO) controversies conference[J]. Kidney Int, 2019, 95(12):268-280
- [9] Zou H, Jiang F, Xu G. Effectiveness and safety of cyclophosphamide or tacrolimus therapy for idiopathic membranous nephropathy[J]. Renal Failure, 2019, 41(1):673-681
- [10] Lu Z, Liu W, Gao H, et al. Traditional chinese medicine as an adjunct therapy in the treatment of idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. PLOS ONE, 2021, 16(5), 1-16
- [11] 洪武汉, 李枝锦, 李娥. 肾炎康复片联合厄贝沙坦治疗老年高血压肾病疗效及对患者肾功能、Cys-C、RBP、NGAL和炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9):2181-2183
- [12] 王涛, 张凡, 何朝霞, 等. 肾炎康复片对早期糖尿病肾病患者的肾功能、炎症因子及血液流变学的影响研究[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(4):381-383+395
- [13] Wang L, Wang YH, Zhang XH, et al. Effectiveness comparisons of traditional Chinese medicine on treating diabetic nephropathy proteinuria: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98:e17495
- [14] 徐丽霞, 常娟, 茅宇峰, 等. Cys C及炎症因子在高血压肾病早期诊断评估中的价值研究[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(8):768-771
- [15] 丁卫. 他克莫司联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的临床疗效及用药不良反应发生率分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(6):178-180