

小剂量环孢素 A 联合小剂量激素治疗原发性肾病综合征疗效观察

李忠心 陈向东 李新

【摘要】 目的 观察小剂量环孢素 A (CsA) 联合小剂量强的松在原发性肾病综合征治疗中的疗效、不良反应及其与足量强的松的比较。**方法** 67 例原发性肾病综合征均经肾活检病理检查证实, 前瞻性非随机观察 18 个月以上。治疗组 ($n = 41$): 小剂量 CsA 联合小剂量强的松, 其中难治性肾病综合征 8 例, 强的松 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ + CsA $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 强的松最大剂量 30 mg/d , 连服 2~3 个月后每隔 2~4 周强的松、CsA 在原剂量基础上交替递减 10% 或持续应用原剂量。对照组 ($n = 26$): 足量强的松组, 强的松 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 强的松最大剂量 60 mg/d , 连服 2~3 个月后每隔 2~4 周在原剂量基础上递减 10%。其中 10 例联合环磷酰胺 (CTX) 治疗, CTX $0.8 \text{ g} \cdot \text{次}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$, 加入生理盐水 500 ml 静脉滴注, 或口服 0.1 g/d , CTX 总量 $6.0 \sim 8.0 \text{ g}$ 。观察两组治疗前、治疗 3、6、9、12、18 个月 24 h 尿蛋白定量 (MTP)、肝功能 (TP、ALB、ALT)、肾功能 (Cr、UA)、血糖、血脂 (TC、LDL) 及不良反应。**结果** 两组患者治疗后 MTP 及 ALB 水平较治疗前均明显好转 ($P < 0.01$), 治疗 18 个月后治疗组和对照组总有效率 (显效 + 有效) 分别为 80.5% 和 84.6%, 两组间无统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗组 12 个月时完全缓解率有升高趋势 ($P < 0.01$), 但 18 个月后又降至正常, 28 例显效患者 18 个月后停 CsA 随访 3 年中有 5 例 (17.9%) 复发, 复发后再次治疗仍然有效。治疗组不良反应: 牙龈增生 1 例, 血压升高 4 例, 血尿酸升高 6 例, 停药后或用药均可控制。**结论** 与足量强的松治疗原发性肾病综合征比较, 小剂量 CsA 联合小剂量强的松具有等同疗效, 又可减少 CsA 及激素毒副作用, 为治疗原发性肾病综合征提供了一个比较经济有效安全的方法。

【关键词】 肾病综合征; 环孢菌素; 泼尼松; 治疗结果

Preliminary observation of low-dose cyclosporine A combined with low-dose prednisone in treatment of patients with primary nephrotic syndrome Li Zhong-xin, CHEN Xiang-dong, LI Xin. Department of Nephrology, Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: CHEN Xiang-dong, Email: cyyycxd@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of combining low-dose cyclosporine A (CsA) and prednisone in induction therapy for patients with primary nephrotic syndrome (PNS), and their comparison with full amount of prednisone. **Methods** 67 cases of PNS were confirmed by renal biopsy examination and prospective non-randomized analyzed for more than 18 months. Treatment group: low-dose CsA combined low-dose prednisone, 41 cases, including 8 cases of refractory nephrotic syndrome. Patients were treated with CsA $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ combined with prednisone $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (maximum dose of prednisone 30 mg/d). After 2 to 3 months, dose of prednisone and CsA turn down 10% every 2 to 4 weeks or continuous application of the original dose. Control group: enough prednisone, 26 patients, patients were treated with prednisone $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (maximum dose of prednisone 60 mg/d). After 2 to 3 months, dose of prednisone turn down 10% every 2 to 4 weeks. 10 cases combined with cyclophosphamide (CTX) treatment (CTX 0.8 g/month in 500 ml normal saline intravenous or oral 0.1 g/d , CTX total $6.0 \sim 8.0 \text{ g}$). Clinical parameters (MTP, ALB, ALT, CR, UA, GLU, TC and LDL) and adverse effects were estimated before and after therapy. **Results** MTP and ALB levels were significantly improved in both groups ($P < 0.01$) after treatment. The total effective rates were 80.5% and 84.6% after 18 months ($P > 0.05$). The creatinine in treatment group tended to increase after 12 months of treatment ($P < 0.01$), but returned to normal after 18 months. 5 cases (17.9%) recurred in 28 cured cases after stopping CsA up for 3 years. Some adverse effects (gingival hyperplasia, hypertension, increase of serum uric acid increased) occurred during CsA therapy, but could be

easily controlled. **Conclusions** Low-dose CsA combined low-dose prednisone is adequate efficient for treatment of primary nephrotic syndrome compared to that with the enough prednisone. At the same time reducing the side effects of CsA and corticosteroids which provides a more safe and cost-effective way for the treatment of primary nephrotic syndrome.

【Key words】 Nephrotic syndrome; Cyclosporine; Prednisone; Treatment outcome

肾病综合征的治疗目前国内多以肾上腺皮质激素作为首选,但有不少患者无效或易复发,长期服用激素以及滥用药物可能会继发感染、股骨头无菌性坏死等并发症,导致患者生活质量下降、病死率增加,且部分患者常因毒性大、不能耐受而不愿接受大剂量激素治疗。环孢素 A (CsA) 是治疗肾病综合征的二线药物,主要用于难治性肾病综合征或对肾上腺皮质激素有效而不良反应较大者,对使用肾上腺皮质激素有顾虑者也可作为一线药物^[1]。但常规剂量 CsA 也可引起肝肾不良反应、高尿酸血症及痛风、血糖升高、多毛、齿龈增生等。本文通过小剂量 CsA (新赛斯平,中美华东制药有限公司生产) 联合小剂量激素治疗原发性肾病综合征,观察其疗效及不良反应,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:选取北京朝阳医院肾内科 2006 年 3 月至 2011 年 10 月门诊长期随诊的 67 例原发性肾病综合征患者,其中男 33 例,女 34 例,平均年龄(44.72 ± 14.22)(18 ~ 76)岁,疗程及随访时间 18 个月至 5 年[(27.49 ± 11.18)个月],所有入选患者均行肾脏病理穿刺检查,肾功能正常或血肌酐轻度升高(<177 μmol/L)。

2. 分组及治疗方法:将入选患者分为治疗组和对照组,两组一般治疗相同,包括控制感染、卧床休息、饮食治疗、降血脂等,有明显水肿者可加用利尿剂,高血压者加用降压药物(一般以钙通道阻滞剂为主)。治疗组(41例):其中难治性肾病综合征^[1] 8 例。治疗方法:强的松 0.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ + CsA 2.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。强的松最大剂量 30 mg/d, CsA 每日分 2 次服用,连服 2 ~ 3 个月后每隔 2 ~ 4 周强的松、CsA 在原剂量基础上交替递减 10% 或持续应用原剂量,维持用药 1 年以上。对照组(26 例):强的松 1.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,强的松最大剂量 60 mg/d,连服 2 ~ 3 个月后每隔 2 ~ 4 周在原剂量基础上递减 10%,维持用药 1 年以上。其中 10 例联合环磷酰胺(CTX)治疗,CTX 0.8 g · 次⁻¹ · 月⁻¹,加入生理盐水 500 ml 静脉滴注,或口服 0.1 g/d,CTX 总量 6.0 ~ 8.0 g。

3. 研究方法:(1)入选患者一般资料:包括年龄、性别。(2)在治疗前、治疗 3、6、9、12、18 个月分别记录患

者 24 h 尿蛋白定量(MTP)、肝功能[总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、谷丙转氨酶(ALT)]、肾功能[肌酐(Cr)、尿酸(UA)]、血糖(GLU)、血脂[总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)]及 CsA 血药浓度等生化指标的变化情况。(3)记录所有患者用药过程中的不良反应。

4. 疗效判断:(1)显效:24 h 尿 MTP 降至 0.15 g 以下或较治疗前下降 ≥ 75%。(2)有效:MTP 较治疗前下降 ≥ 50%。(3)好转:MTP 较治疗前下降 ≥ 25%。(4)无效:MTP 较治疗前下降 < 25% 或增加。

5. 统计学分析:采用 SPSS 11.5 统计软件包进行统计学处理。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后数据比较采用配对 *t* 检验,多组间资料的比较采用完全随机设计资料的方差分析,治疗效果观察采用卡方检验,相关性分析采用线性回归, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

结果

1. 两组患者治疗前的一般情况:肾脏病理穿刺检查结果见表 1,其中膜性肾病(MN)20 例、膜增殖性肾小球肾炎(MPGN)3 例、微小病变型肾病(MCD)3 例、局灶节段性肾小球硬化症(FSGS)9 例,系膜增生性肾小球肾炎(MsPGN)11 例,IgA 肾病(IgAN, Lee 氏分级 II 级 12 例, III 级 9 例)21 例。治疗前两组患者间一般情况及各项生化指标无统计学差异($P > 0.05$),见表 2。

2. 治疗前后患者相关检查指标的变化情况:两组患者治疗后 MTP 水平较治疗前均明显好转($P < 0.05$)。治疗组:治疗后 6、9 个月 ALB 比治疗前升高($P < 0.05$)。治疗后 6、12 个月 TC 较治疗前明显下降($P < 0.01$ 、 $P < 0.05$),12 个月时 Cr 有升高趋势($P < 0.01$),但 18 个月后又降至正常,18 个月时 UA 有升高趋势($P < 0.01$)。对照组:治疗后 6、9、12、18 个月 TP 比治疗前升高($P < 0.01$ 、 $P < 0.05$)。治疗后 12、18 个月,ALB 较治疗前明显升高($P < 0.01$),TC、LDL 较治疗前明显下降($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$)。两组治疗前后 ALT、GLU 未见明显变化。见表 2。

3. 两组患者疗效比较:治疗 3、6、9、12、18 个月时,两组患者的治疗效果差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。治疗组 28 例显效患者 18 个月后停药随访 3 年中有 5 例(17.9%)复发,复发后再次治疗仍然有效。

表1 两组患者肾脏病理穿刺检查结果

组别	男/女(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	MN(例)	MPGN(例)	MCD(例)	IgAN(例)	MsPGN(例)	FSGS(例)
治疗组	20/21	47.20 ± 14.30	13	1	2	12	7	6
对照组	13/13	40.42 ± 13.27	7	2	1	9	4	3

注:MN为膜性肾病,MPGN为膜增殖性肾小球肾炎,MCD为微小病变型肾病,IgAN为IgA肾病,MsPGN为系膜增生性肾小球肾炎,FSGS为局灶节段性肾小球硬化症

表2 两组患者治疗前后各项指标的变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MTP(g/d)	TP(g/d)	ALB(g/d)	TC(mmol/L)	LDL(mmol/L)	ALT(U/L)	Cr(μ mol/L)	UA(μ mol/L)	GLU(mmol/L)
对照组	26									
治疗前		3.15 ± 1.67	57.98 ± 9.03	29.00 ± 8.94	6.75 ± 2.42	4.04 ± 1.62	20.80 ± 6.31	70.06 ± 16.59	375.13 ± 138.26	4.93 ± 0.77
治疗后										
3个月		1.65 ± 1.80 ^b	61.61 ± 6.90	32.95 ± 6.95	7.00 ± 1.25	3.74 ± 0.99	29.25 ± 12.67	68.45 ± 12.14	353.91 ± 98.38	4.64 ± 0.43
6个月		0.94 ± 1.31 ^b	64.29 ± 4.00 ^a	33.20 ± 12.29	6.55 ± 1.05	3.54 ± 0.76	27.70 ± 8.96	67.54 ± 11.33	364.90 ± 140.10	4.71 ± 0.61
9个月		0.99 ± 1.62 ^b	64.60 ± 10.59 ^a	35.98 ± 7.87	6.14 ± 1.39	3.52 ± 1.10	25.37 ± 9.33	72.50 ± 8.62	440.75 ± 87.24	4.62 ± 0.73
12个月		0.65 ± 1.90 ^b	68.32 ± 6.23 ^b	39.34 ± 4.72 ^b	5.29 ± 1.45 ^a	3.09 ± 0.89 ^a	25.70 ± 7.94	66.61 ± 14.33	390.90 ± 140.33	4.94 ± 1.03
18个月		0.62 ± 0.82 ^b	73.22 ± 4.99 ^b	41.76 ± 1.55 ^b	4.30 ± 1.16 ^b	2.39 ± 0.71 ^b	30.80 ± 25.74	62.09 ± 16.58	360.80 ± 189.37	5.30 ± 1.16
治疗组	41									
治疗前		3.87 ± 3.52	55.75 ± 11.96	26.60 ± 10.28	7.72 ± 2.18	4.32 ± 2.18	24.82 ± 9.45	73.91 ± 12.77	315.55 ± 62.15	5.57 ± 2.56
治疗后										
3个月		1.56 ± 1.45 ^b	61.13 ± 8.47	32.55 ± 6.15	7.14 ± 1.49	3.67 ± 1.22	23.88 ± 6.19	76.41 ± 14.54	364.13 ± 57.92	5.42 ± 1.47
6个月		1.02 ± 1.10 ^b	63.80 ± 7.13	34.66 ± 4.93 ^a	5.81 ± 1.25 ^b	3.32 ± 0.85	21.82 ± 9.11	76.88 ± 17.39	341.82 ± 72.95	4.71 ± 0.50
9个月		1.00 ± 1.19 ^b	64.95 ± 6.41	35.50 ± 5.92 ^a	6.56 ± 1.30	3.42 ± 0.72	23.57 ± 7.76	79.32 ± 16.24	328.71 ± 72.43	4.89 ± 0.92
12个月		1.11 ± 1.81 ^b	61.23 ± 11.18	32.33 ± 8.23	5.92 ± 0.83 ^a	3.22 ± 0.78	19.67 ± 6.50	91.58 ± 20.85 ^a	352.50 ± 32.66	5.47 ± 1.13
18个月		0.83 ± 0.94 ^b	62.48 ± 10.93	32.40 ± 7.70	7.45 ± 2.02	4.23 ± 0.91	19.33 ± 2.65	86.43 ± 14.67	388.67 ± 68.93 ^a	6.28 ± 1.96

注:MTP为24h尿蛋白定量,TP为总蛋白,ALB为白蛋白,TC为总胆固醇,LDL为低密度脂蛋白,ALT为谷丙转氨酶,Cr为肌酐,UA为尿酸,GLU为血糖。与各组治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

表3 两组患者疗效比较(例)

组别	例数	疗程	显效	有效	好转	无效
对照组	26	3个月	9	9	3	5
		6个月	18	4	2	2
		9个月	14	6	3	3
		12个月	17	5	2	2
		18个月	16	6	1	3
治疗组	41	3个月	15	12	10	4
		6个月	24	7	5	5
		9个月	26	6	4	5
		12个月	27	7	1	6
		18个月	28	5	4	4

4. 治疗总有效率:治疗组和对照组18个月后总有效率(显效率+有效率)分别为80.5%和84.6%,两组间无统计学差异($P > 0.05$)。

5. 治疗组患者CsA血药浓度:监测患者CsA血药浓度在40~150 μ g/L,CsA血药浓度与蛋白尿疗效无相关性($P > 0.05$)。

6. 不良反应:齿龈增生1例,血压升高4例,血尿酸升高6例,1例治疗无效患者(IgA肾病Lee氏分级Ⅲ级)随访2年发现血肌酐升高(83~145 μ mol/L)。

讨论

肾病综合征是最常见的泌尿系统疾病之一,其首选的治疗药物是肾上腺糖皮质激素,但有相当一部分患者对糖皮质激素产生依赖、抵抗,甚至出现严重的不良反应,而大量的白蛋白丢失所造成的水肿、低蛋白血症以及进行性的肾功能损害使我们逐渐认识到激素联合免疫抑制剂治疗的重要性^[2]。

CsA为11个氨基酸组成的环形多肽,是从土壤霉菌中分离出来的一种强效、选择性高的免疫抑制剂。CsA是一种新型特异的T细胞功能调节剂,其免疫抑制作用是可逆性的。目前认为CsA主要通过选择性抑

制辅助性 T 淋巴细胞增殖,抑制淋巴因子 IL-1 的产生和排出,抑制 IL-2 受体表达等作用来提高肾小球基底膜 (GBM) 的孔径选择性和电荷选择性,降低分流滤过,促进足突重建^[3] 及抑制肾小球系膜细胞 (HMC) 的增殖^[4],以减少肾病综合征大量蛋白尿的产生。

CsA 曾被广泛用于器官移植及免疫性疾病的治疗,近年来已被广泛用于治疗难治性肾病综合征和其他肾脏疾病。与其他免疫抑制剂相比,CsA 的突出优点在于选择性地作用于 T 淋巴细胞,并不影响骨髓中的粒系和红系细胞。CsA 是治疗肾病综合征的二线药物,对儿童肾病综合征或对使用肾上腺皮质激素有顾虑者也可作为一线药物,并且对部分传统免疫抑制治疗抵抗、依赖、甚至无效的肾病综合征患者,CsA 仍然有效^[1]。

目前国际专家组仍推荐 CsA 起始剂量为 $3 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[5],国内也通常采用这一推荐剂量,其显效率 93.5%^[6],然而,鉴于 CsA 的多种不良反应,特别是部分患者的肾毒性发生率很高^[7],有学者认为长期治疗导致肾损伤不可避免^[8],因此,到底其剂量降到多低还能取得缓解 MN 肾病综合征的作用,是一个非常值得探索的问题。

Ghiggeri 等^[9] 的开放性非随机回顾性研究对应用小剂量 CsA 治疗 > 2 年的激素耐药型肾病综合征 (SRNS) 患儿重复肾活检未发现肾纤维化和药物毒性的改变。曹琦等^[10] 研究显示长疗程 CsA 治疗 SRNS 有一定疗效,能减少蛋白尿,可能减少复发并改善预后,小剂量 2 年的 CsA 治疗未发现药物相关的肾间质纤维化和显著的肾功能损伤。马熠熠等^[11] 也报道了 10 例难治性肾病综合征,且肾功能均超过正常参考值范围 [$(39.0 \pm 6.2) \text{ ml/min}$] 的患者,CsA 联合小剂量激素等治疗 6 个月后血肌酐均降至正常范围内,完全缓解达到 60%,其他学者也有类似报道^[12]。对于 CsA 单独应用还是与类固醇激素联合应用问题,各家看法不一^[13-14]。有学者认为类固醇治疗无效的病例可以单独应用,有的则认为需要合用小剂量类固醇维持治疗。

我们选用 CsA $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,此剂量较国内外多数报道为低,并且采取联合小剂量强的松 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 长期治疗,其有效率达 80.5%,与对照组的常规激素治疗无统计学差异,且 CsA 血药浓度与疗效无相关性。不良反应方面除 1 例长期维持治疗发现血肌酐升高外,尚无肝毒性发生,而血压和尿酸的升高均可用药物控制。我们观察治疗组 28 例显效患者 18 个月后停药随访 3 年中有 5 例 (17.9%) 复

发,复发后再次治疗仍然有效,与夏正坤等^[15] 报道相同。因此我们认为,类固醇的免疫抑制作用具有多效性,既有针对巨噬细胞和 T 细胞的特异性作用,又有广泛的非特异性免疫抑制作用和抗炎作用,因而联合应用有其一定的优越性。

综上所述,我们认为长期小剂量 CsA 联合小剂量强的松治疗,既可取得显著疗效,又可减少 CsA 毒副作用,同时降低医疗费用,且不用监测血药浓度,便于基层医院推广应用。再则因同时减少了激素用量则其不良反应亦相应减少,实为治疗原发性肾病综合征的一个比较经济有效安全的好方法。

参 考 文 献

- [1] 《环孢素 A 在肾内科的应用》专家协作组. 环孢素 A 治疗肾小球疾病的应用共识. 中华肾脏病杂志, 2005, 21: 556-557.
- [2] Hahashy D, Hodsden EM, Craig JC. Interventions for steroid-resistant nephritic syndrome: a systematic review. *Pediatr Nephrol*, 2003, 18: 906-912.
- [3] Ho S, Clipstone N, Timmermann L. The mechanism of action of cyclosporin A and FK 506. *Clin Immunopathol*, 1996, 80: 40-45.
- [4] 沈芳芳, 李荣山, 王利华, 等. 环孢素对体外培养人系膜细胞增殖、凋亡及细胞周期影响的研究. *山西医科大学学报*, 2010, 41: 303-307.
- [5] Cattran DC, Atexopoulos E, Hecring P, et al. Cyclosporin in idiopathic domerolar disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int*, 2007, 72: 1429-1447.
- [6] 娄探奇, 尹培达. 环孢霉素 A 治疗难治性原发性肾病综合征. *中华肾脏病杂志*, 1991, 7: 169.
- [7] 徐健, 许乃贵. 环孢素和其他药物的相互影响. *中华肾脏病杂志*, 1996, 12: 180.
- [8] Meyriel A, Noel LH, Auriche P, et al. Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1994, 45: 1446-1456.
- [9] Ghiggeri GM, Catarsi P, Scolari F, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephritic syndrome: an open-label, nonrandomized, retrospective study. *Clin Ther*, 2004, 26: 1411-1418.
- [10] 曹琦, 黄文彦, 徐虹, 等. 长疗程环孢素 A 治疗儿童激素耐药型肾病综合征的疗效和预后. *中华儿科杂志*, 2008, 46: 698-701.
- [11] 马熠熠, 孙丽君, 徐成钢, 等. 环孢素 A 治疗肾功能异常的难治性肾病综合征 10 例分析. *中西医结合杂志*, 2009, 10: 714-715.
- [12] Husseini A, Bnsuony F, Mahmoud I, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephritic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20: 2433-2438.
- [13] Hayashi T, Saito N, Shoji T, et al. Cyclosporin amono-therapy in nephritic syndrome with conra-indication of steroid therapy. *Intern Med*, 1999, 38: 272-275.
- [14] Kemper MJ, Amon O, Timmermann K, et al. The treatment with levamisole of frequently recurring steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. *Dtsch Med Wochenschr*, 1998, 123: 239-243.
- [15] 夏正坤, 刘光陵, 高远赋, 等. 环孢素 A 治疗儿童不同病理类型肾病综合征 83 例的疗效观察. *中华儿科杂志*, 2003, 41: 813-816.

(收稿日期: 2012-12-11)

(本文编辑: 张志巍)