

- 应爱芳, 应君芳, 朱蔚玲. 苯酚中毒 22 例的护理 [J]. 中国乡村医药, 2011, 22(8): 78-79.
- 刘振坤, 纪志伟, 张玉波, 等. 血液透析联合血液灌流和甲泼尼龙冲击治疗百草枯中毒观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(6): 502-504.
- Pradeep NV, Anupama S, Navya K, et al. Biological removal of phenol from wastewaters: a mini review [J]. Appl Water Sci, 2015, 5(2): 105-112.

(收稿日期: 2016-08-05)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.24.012

文章编号: 1671-4695(2016)24-2420-03

小剂量激素联合他克莫司胶囊治疗局灶节段性肾小球硬化并发早期肾衰竭对血压、血糖和血钾的影响

董冲霄 刘盼 张璐 王春寒 贺艳光 谢津育 (石家庄肾病医院国际部 河北 石家庄 050061)

【摘要】 目的 观察小剂量激素联合他克莫司胶囊对局灶节段性肾小球硬化并发早期肾衰竭患者血压(BP)、血糖(FGB)、血钾(K^+)的影响。方法 将100例给予已经足量醋酸泼尼松治疗4个月而判断为激素抵抗的局灶节段性肾小球硬化并发早期肾衰竭患者,激素减量至15~20 mg/d的患者纳入研究,依据纳入顺序单双号随机分为他克莫司组和环孢素组各50例。他克莫司组在小剂量激素维持治疗的情况下给予他克莫司胶囊,环孢素组小剂量激素维持治疗的情况下给予环孢素。均连续治疗12月。观察治疗第2、4、8、12、24、48周时BP、FGB、血 K^+ 水平,并统计分析各时段两组各指标水平差异。结果 治疗开始后,两组血压均稳中有降,但收缩压各时段比较均差异无统计学意义(P 均 >0.05),他克莫司组舒张压下降较快,从第4~48周两组舒张压水平比较均差异有统计学意义(P 均 <0.05);治疗开始后他克莫司组血 K^+ 下降速度大于环孢素组,从第2周至第48周两组 K^+ 水平比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05);治疗开始后两组FGB均稳中有降,但各时段两组FGB水平比较差异均无统计学意义(P 均 <0.05)。结论 小剂量激素联合他克莫司胶囊能有效减慢局灶节段性肾小球硬化并发早期肾衰竭时肾功能损害的进展,克服了正常剂量下升高血压、血糖、血钾的不良反应,值得临床扩大应用。

【关键词】 局灶节段性肾小球硬化 早期肾衰竭 他克莫司 环孢素 血压 血钾 血糖

Effect of low dose hormone combined with Tacrolimus Capsules on blood pressure, blood glucose, serum potassium of patients with focal segmental glomerular sclerosis complicated with early renal failure. DONG Chong-xiao, LIU Pan, ZHANG Lu, et al. Department of International, Shijiazhuang Kidney Disease Hospital, Shijiazhuang Hebei 050061, China.

【Abstract】 Objective To observe the effect of low dose hormone combined with Tacrolimus Capsules on blood pressure (BP), blood glucose (FGB), serum potassium (K^+) of patients with focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) complicated with early renal failure. **Methods** 100 of patients who were given 4 months of prednisone treatment and been judged as the hormone resistance, and the hormone reduction to 15~20 mg/d were enrolled into the study, according to the inclusion order of single and double they were randomly divided into tacrolimus and cyclosporine group with 50 cases in each group. Tacrolimus group was given Tacrolimus Capsules on basis of small dose of hormone therapy, cyclosporine group received cyclosporine on basis of low dose hormone for treatment. After 12 months of continuous treatment. To observe BP, FGB, serum potassium K^+ level at 2, 4, 8, 12, 24, 48 weeks of treatment, and to statistical analyze the difference of index level at each time between the two groups. **Results** After the start of treatment, the blood pressure of the two groups were flat to down, but the systolic blood pressure had no significant difference ($P > 0.05$) at each period of time, the diastolic pressure of tacrolimus group decreased rapidly, from the 4 to 48 weeks, the diastolic blood pressure levels of the two groups were significantly different ($P < 0.05$). After the start of treatment, the K^+ of tacrolimus group decreased faster than CSA group, from second to forty-eighth weeks, K^+ level of the two groups was significantly different ($P < 0.05$). FGB of the two groups after the start of treatment were flat to down, but there was no significant difference ($P < 0.05$) at each time on the level of FGB of the two groups. **Conclusion** Small dose of hormone combined with Tacrolimus Capsules can effectively slow down the advances of renal impairment of focal segmental glomerular sclerosis complicated with early renal failure, eliminate the side effects of increasing blood pressure level, blood glucose level, and potassium level at normal dose.

【Key words】 Focal segmental glomerular sclerosis; Early renal failure; Tacrolimus; Cyclosporine; Blood pressure; Blood potassium; Blood sugar

原发性局灶节段性肾小球硬化(FSGS)是肾内科较为常见的疾病,5~10年内即可进入终末期肾衰竭^[1],进展迅速。在该病的治疗中,很多患者存在激素抵抗,且大剂量激素治疗易引起各种不良反应,这些不良反应不仅有碍病情的控制,而且对人体的危害极大。小剂量

激素的应用可将以上不良反应发生的几率大大降低,但在免疫抑制剂的配伍上又遇到了新的问题。他克莫司和环孢素是临床常用的治疗FSGS的药物,临床显示此类药物存在使血压升高、血糖升高、血钾升高的不良反应,这对FSGS的控制十分不利。其中,高血压控制不佳会持续损伤肾功能;血糖异常会加重肾脏微小血管病

变,促使肾功能持续恶化;严重的高钾血症可导致心脏骤停,导致患者死亡^[4]。可见在 FSGS 并发早期肾衰竭期控制血压、血糖以及高钾血症十分重要^[5]。以上不良反应多在临床应用他克莫司和环孢素剂量较大时出现,而小剂量时是否存在类似的情况尚无定论。本研究尝试通过研究小剂量激素联合他克莫司治疗局灶节段性肾小球硬化并发早期肾衰竭的患者,观察该疗法是否对血压、血糖、血钾水平存在不利影响,以期临床救治提供参考。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全部研究病例来源于 2012 年 1 月至 2015 年 1 月我院肾内科收治的首诊为局灶节段性肾小球硬化(FSGS)并发早期肾衰竭(血肌酐 133~200 $\mu\text{mol/L}$)的患者,均经肾穿刺活检确诊为 FSGS,均符合 FSGS 及早期肾衰竭的诊断标准^[6]。选取经足量醋酸泼尼松 1 mg/(kg·d)及盐酸贝那普利治疗 4 个月而判断为激素抵抗的患者纳入研究,之后将醋酸泼尼松片逐渐减量至 15~20 mg/d。排除及脱落标准:①年龄未满 18 周岁的未成年人;②合并严重脑、心、肝及血液系统、内分泌系统严重疾病者,以及妊娠/哺乳期妇女,存在认知障碍、智力障碍、肿瘤患者;③有乙型肝炎、糖尿病等导致的继发性肾损害者;④近 1 月内使用免疫抑制治疗者;⑤未按医嘱用药,中途转院或临床资料不全者;⑥未签署知情同意书者。共 100 例纳入研究,依据纳入顺序单双号随机分为两组,即他克莫司组和环孢素组,均为 50 例。他克莫司组:男性 22 例,女性 28 例;年龄 27~75(45.8 $\pm$ 8.4)岁。环孢素组:男性 20 例,女性 20 例;年龄 29~78(46.3 $\pm$ 9.7)岁。两组患者性别构成比、年龄、高血压患病率比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。

1.2 方法 两组纳入后继续给予常规西医治疗,必要

者继续给予血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、抗凝和(或)抗血小板黏附剂治疗等,并继续给予低盐、低优蛋白饮食干预。待醋酸泼尼松片逐渐减量至 15~20 mg/d 后维持该剂量,之后开始他克莫司组和环孢素给予不同治疗方案治疗。

他克莫司组:在原治疗方案治疗的同时给予他克莫司胶囊[阿斯泰来制药(中国)有限公司],用法为:0.05~0.1 mg/(kg·d),分 2 次口服。1 周后检测他克莫司血药浓度,应维持在 3~5 $\mu\text{g/L}$ 。连续使用 24 周后减量继续使用,疗程总共 12 月。

环孢素组:继续原治疗方案治疗的同时给予环孢素(丽珠集团丽珠制药厂),用法为:2.5 mg/(kg·d),12 h 后检测环孢素血药浓度,应维持在 100~200 $\mu\text{g/L}$ 。连续使用 24 周后每月减量 0.5 mg/kg,至最小有效维持剂量后维持治疗,疗程总共 12 个月。

治疗过程中,高血压者给予必要的降压治疗,如使用钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂等。

1.3 观察指标 血压(收缩压、舒张压)、空腹血糖(FBG)、血钾(K^+)。清晨空腹留取静脉血,血钾、血糖检测采用奥林巴斯 AU5400 全自动生化分析仪测定。血压检测为安静状态下,一天内不同时间段测量的平均值。

1.4 统计学处理 全部数据采用 SPSS 13.0 进行数据处理。计量资料用 t 检验,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血压变化比较 治疗前,两组收缩压、舒张压水平比较无显著性差异($P>0.05$);治疗后,两组收缩压均稳中有降,但各时段比较均无统计学意义(P 均 >0.05),两组舒张压水平也逐渐降低,但他克莫司组降速大于环孢素组,从第 4~48 周两组舒张压水平比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 1。

表 1 两组治疗前后血压变化比较 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)

组别	例数	治疗前	第 2 周	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 24 周	第 48 周
他克莫司组	50	收缩压	142.23 $\pm$ 11.36	137.43 $\pm$ 9.43	133.63 $\pm$ 11.21	130.46 $\pm$ 10.46	129.63 $\pm$ 9.65	127.46 $\pm$ 12.45
		舒张压	106.34 $\pm$ 8.34	102.13 $\pm$ 9.38	97.24 $\pm$ 8.15	91.24 $\pm$ 11.22	87.43 $\pm$ 9.35	85.56 $\pm$ 13.01
环孢素组	50	收缩压	142.53 $\pm$ 12.35	140.47 $\pm$ 11.46	139.25 $\pm$ 12.47	137.57 $\pm$ 9.39	136.35 $\pm$ 10.47	135.68 $\pm$ 10.42
		舒张压	104.14 $\pm$ 9.26	103.37 $\pm$ 12.57	100.56 $\pm$ 13.00	96.36 $\pm$ 9.75	95.75 $\pm$ 10.46	93.35 $\pm$ 13.29
t 值*		0.1034、0.0962	0.1309、0.2327	0.2127、3.244	0.2445、5.2274	0.2935、6.4832	0.3317、6.9833	0.3746、7.2445
P 值*		0.9453、0.9557	0.9356、0.9013	0.9042、0.0134	0.9521、0.0084	0.8642、0.0012	0.9348、0.0000	0.9023、0.000

注: * 为两组收缩压、舒张压比较结果。

2.2 两组治疗前后 FGB 变化比较 治疗前,两组 FGB 水平稳中有降,但治疗后各时段 FGB 比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 FGB 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 FGB 变化比较 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	例数	治疗前	第 2 周	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 24 周	第 48 周
他克莫司组	50	6.23 $\pm$ 0.34	6.11 $\pm$ 0.41	6.02 $\pm$ 0.28	5.86 $\pm$ 0.27	5.84 $\pm$ 0.43	5.81 $\pm$ 0.34	5.83 $\pm$ 0.45
环孢素组	50	6.25 $\pm$ 0.42	6.12 $\pm$ 0.37	6.01 $\pm$ 0.35	6.02 $\pm$ 0.38	5.90 $\pm$ 0.32	5.86 $\pm$ 0.42	5.86 $\pm$ 0.48
t 值		0.1563	0.8836	0.0394	0.8186	0.8462	3.3563	0.9546
P 值		0.9125	0.8345	0.9805	0.3035	0.8256	0.9356	0.5446

2.3 两组治疗前后 K^+ 变化比较 治疗前, 两组 K^+ 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗开始后, 两组 K^+ 水平均开始下降, 但他克莫司组下降速度大于环

孢素组, 从第 2 周开始至第 48 周两组 K^+ 水平比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 K^+ 变化比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	治疗前	第 2 周	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 24 周	第 48 周
他克莫司组	50	5.21 $\pm$ 0.36	4.97 $\pm$ 0.26	4.67 $\pm$ 0.39	4.42 $\pm$ 0.31	4.36 $\pm$ 0.47	4.22 $\pm$ 0.33	4.13 $\pm$ 0.32
环孢素组	50	5.24 $\pm$ 0.42	5.14 $\pm$ 0.37	5.03 $\pm$ 0.45	4.76 $\pm$ 0.50	4.58 $\pm$ 0.44	4.47 $\pm$ 0.40	4.45 $\pm$ 0.37
t 值		0.1346	3.1565	6.3452	5.754	3.4535	4.1334	5.3563
P 值		0.9345	0.0365	0.0013	0.0074	0.0141	0.0114	0.0115

3 讨论

局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) 近年来患病率呈增高趋势, 该病进展迅速, 一部分患者可很快进入肾衰竭期, 严重危害患者健康^[1]。在 FSGS 的治疗中, 激素的应用是重要的内容, 但随着激素抵抗的出现, 临床缓解变的十分困难, 对该类患者需要新的有效的治疗方案。近年来免疫抑制剂在该领域应用日多, 有证据^[2]显示小剂量激素联合免疫抑制剂治疗 FSGS 可行。本研究观察小剂量激素联合他克莫司胶囊治疗 FSGS 并发早期肾衰竭, 观察该方案对血压、血糖、血钾的影响, 以证明该方案的有效性和安全性。

在 FSGS 及肾衰竭的病理状态下, 存在多种炎症反应, 可刺激肾小球血管收缩, 血流阻力增加, 引起肾素-血管紧张素系统过分活跃, 使血压升高, 此时以舒张压的异常升高为主, 进一步损伤肾脏, 可见抑制炎症反应有助于控制肾性高血压^[7,8]。本研究使用的他克莫司免疫抑制作用强大, 比环孢素强 10 ~ 100 倍^[9], 可通过减少肾脏基底膜电荷使炎症介质吸附减少而减小炎症反应^[10], 且存在干扰生长因子 β 的作用, 使纤维蛋白和平滑肌细胞的增生减少, 阻止肾组织的纤维化的进展。而本研究中他克莫司组血压控制较好, 一方面与该组免疫抑制状态较环孢素组更好, 使肾脏组织的炎症因子对肾素-血管紧张素的刺激减少有关, 另一方面与他克莫司升高血压的不良反应较环孢素小有关。

高钾血症是慢性肾衰竭的并发症之一, 与肾功能减退后排泄钾离子的功能减退有关, 治疗过程中一方面应最大可能地保护肾功能, 维持血钾稳定。另一方面, 应恰当选择免疫抑制剂, 尽可能避免药物引起的高钾血症。本研究中他克莫司组血钾恢复较快提示该组肾功能保护较好, 不良反应小。FSGS 发病后长期大量使用激素治疗可诱发糖代谢紊乱, 异常的血糖损伤肾脏微小血管, 也会使 FSGS 病情复杂^[11]。小剂量激素的应用对糖代谢的影响减少, 加用他克莫司和环孢素后, 血糖稳中有降, 不但使肾功能得到有效保护, 且避免了对血糖的影响。本研究中, 他克莫司组血压、血钾、血糖控制较好提示该药物对肾组织免疫炎症反应抑制明显、肾功能保护更好, 不良反应小, 显示了小剂量激素联合他克

莫司治疗 FSGS 并发早期肾衰竭的优势。

4 结论

总之, 小剂量激素联合他克莫司胶囊能有效减慢局灶节段性肾小球硬化并发早期肾衰竭时肾功能损害的进展, 克服了正常剂量下升高血压、血糖、血钾的不良反应, 值得临床扩大应用。

参考文献

- [1] D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis [J]. N Engl J Med, 2011, 365(25): 2398-2411.
- [2] Caridi G, Lugani F, Dagnino M, et al. Novel INF2 mutations in an Italian cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis, renal failure and Charcot-Marie-Tooth neuropathy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(suppl 4): iv80-iv86.
- [3] Garimella PS, Rennke HG, Strom JA. Alendronate associated focal segmental glomerulosclerosis: a case report and review of the literature [J]. CEN Case Rep, 2015, 4(1): 20-23.
- [4] 夏正坤, 何旭, 刘光陵, 等. 原发性局灶节段性肾小球硬化的诊断与治疗策略 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(5): 382-384.
- [5] Gebeshuber CA, Kornauth C, Dong L, et al. Focal segmental glomerulosclerosis is induced by microRNA-193a and its downregulation of WT1 [J]. Nat Med, 2013, 19(4): 481-487.
- [6] Mele C, Iatropoulos P, Donadelli R, et al. MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis [J]. N Engl J Med, 2011, 365(4): 295-306.
- [7] Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis [J]. Nature medicine, 2011, 17(8): 952-960.
- [8] Gallon L, Leventhal J, Skaro A, et al. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation [J]. N Engl J Med, 2012, 366(17): 1648-1649.
- [9] Huang J, Liu G, Zhang YM, et al. Plasma soluble urokinase receptor levels are increased but do not distinguish primary from secondary focal segmental glomerulosclerosis [J]. Kidney Int, 2013, 84(2): 366-372.
- [10] Marks SD, McGraw M. Does rituximab treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-renal transplantation [J]? Pediatr Nephrol, 2007, 22(1): 158-160.
- [11] Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(11): 2129-2137.

(收稿日期: 2016-07-26)