

# 他克莫司与环磷酰胺治疗儿童激素耐药型肾病综合征的临床疗效比较

黄小红, 刘嘉舜, 张煜华

作者单位: 514031 广东, 梅州市人民医院儿内二科

作者简介: 黄小红(1984-), 女, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 儿科疾病的临床治疗和研究。E-mail: 378518185@163.com

**[摘要]** **目的** 比较他克莫司(TAC)与环磷酰胺(CTX)治疗儿童激素耐药型肾病综合征的临床疗效。

**方法** 选择2012-01~2018-01梅州市人民医院收治的40例激素耐药型肾病综合征为研究对象,按药物使用的不同分为治疗组和对照组各20例,治疗组使用糖皮质激素+TAC治疗,对照组使用糖皮质激素+CTX治疗。比较两组患者尿蛋白、下肢水肿、血白蛋白、胆固醇及药物不良反应(肾毒性、骨髓抑制及胃肠道紊乱等)。

**结果** 治疗6个月时,治疗组患者尿蛋白、血白蛋白及下肢水肿指标优于对照组患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组胆固醇水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗组治疗6个月时的临床疗效优于对照组,总药物不良反应发生率低于对照组( $P < 0.05$ );治疗组与对照组治疗12个月时各观察指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** TAC治疗儿童激素耐药型肾病综合征近期临床疗效略优于CTX,药物不良反应相对较小。

**[关键词]** 他克莫司; 环磷酰胺; 肾病综合征

**[中图分类号]** R 725.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)11-1230-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.11.21

**Comparison of the clinical effects of tacrolimus and cyclophosphamide on treatment of children with steroid-resistant nephrotic syndrome** HUANG Xiao-hong, LIU Jia-lin, ZHANG Yu-hua. The Second Department of Pediatric Internal Medicine, the People's Hospital of Meizhou City, Guangdong 514031, China

**[Abstract]** **Objective** To compare the clinical effects of tacrolimus(TAC) and cyclophosphamide(CTX) on treatment of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. **Methods** Forty children with steroid-resistant nephrotic syndrome were enrolled in the People's Hospital of Meizhou City between January 2012 and January 2018 and were divided into treatment group( $n = 20$ ) and control group( $n = 20$ ) according to different medications. The treatment group received glucocorticoid plus TAC, while the control group was treated with glucocorticoid plus CTX. The levels of urinary protein, albumin and cholesterol, edema of lower extremity and the adverse drug reactions including renal toxicity, bone marrow suppression and gastrointestinal disorders were compared between the two groups. **Results** There was significant difference in urinary protein, albumin and edema of lower extremity between the treatment group and in the control group after six months treatment( $P < 0.05$ ), however, there was no significant difference in the cholesterol between the two groups( $P > 0.05$ ). The therapeutic effects in the treatment group was better than that in the control group and the incidence of adverse drug reactions in the treatment group was significantly lower than that in the control group 6 months after treatment( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the observation indexes between the two groups 12 months after treatment( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The short-term clinical effects of TAC are slightly better than those of CTX on treatment of children with steroid-resistant nephrotic syndrome and TAC has less adverse drug reactions.

**[Key words]** Tacrolimus; Cyclophosphamide; Nephrotic syndrome

儿童激素耐药型肾病综合征(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)是指使用糖皮质激素足量治疗>4周尿蛋白仍呈阳性,排除其他疾病因素

所致<sup>[1]</sup>,或缓解后易复发,最终可发展至终末期肾病,是威胁儿童生命健康的重要疾病之一。有文献<sup>[2]</sup>报道SRNS在儿童肾病综合征中发生率为10.0%~

20.0%，目前治疗方法主要是糖皮质激素联合免疫抑制剂<sup>[3]</sup>，常用他克莫司(TAC)和环磷酰胺(CTX)。本研究对比两种药物的临床近期、远期疗效及药物不良反应。报道如下。

### 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析 2012-01 ~ 2018-01 本院收治的 40 例诊断激素耐药型肾病综合征患儿(其中 25 例行肾穿刺活检术,结果见表 1)。纳入标准:(1)年龄在 1 ~ 14 岁之间,性别不限;(2)近 2 个月内未使用过任何免疫抑制剂,肾功能正常;(3)因反复发作多次住院,部分患儿为迟发耐药,激素治疗 1 次或多次缓解后,再次足量激素治疗 > 4 周尿蛋白仍阳性者;(4)首次发病治疗即表现激素抵抗。排除标准:(1)合并糖尿病和其他严重肾脏疾病;(2)有其他自身免疫疾病者;(3)合并危及生命的并发症,如严重感染等。按使用药物不同分为治疗组和对照组各 20 例,治疗组使用糖皮质激素 + TAC,对照组使用糖皮质激素 + CTX。治疗组中男 17 例,女 3 例,年龄 2 ~ 13(9.54 ± 1.13)岁。对照组中男 16 例,女 4 例,年龄 3 ~ 14(8.89 ± 1.21)岁。两组患儿性别、年龄及病情严重程度等基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 肾穿刺活检病理结果(n)

组别	局灶节段性肾小球硬化(FSGS)	系膜增生性肾小球肾炎(MsPGN)	膜增生性肾小球肾炎(MPGN)	膜性肾病(MN)	微小病变(MC)
治疗组	1	1	3	1	6
对照组	2	2	2	0	7

**1.2 给药方法** 两组糖皮质激素均使用泼尼松,加用免疫抑制剂前均足量使用 2 mg/(kg · d),无缓解即改 0.5 mg/(kg · d)口服并联合 TAC 或者 CTX,治疗中每周复查尿常规,每满 1 个月复查血细胞分析、肝功能、血脂、肾功能、电解质,取治疗 6 个月时指标及治疗 12 个月时指标为主要观察指标。治疗组 TAC 剂量 0.1 ~ 0.15 mg/(kg · d),1 次/12 h,于服药后 1 周空腹查 TAC 血药浓度,维持谷浓度在 5 ~ 10 μg/L,诱导期 6 个月。CTX 剂量 8 ~ 12 mg/(kg · d),置于生理盐水 100 ml 静脉滴注,维持 1 ~ 2 h,同时水化,连用 2 d,每 2 周重复 1 次,总剂量 ≤ 168 mg/kg<sup>[4]</sup>。

**1.3 观察指标** (1)治疗效果指标:治疗 6 个月和 12 个月时的尿蛋白、下肢水肿、血白蛋白及血胆固醇等情况。(2)疗效评价<sup>[5]</sup>:完全缓解指的是临床症状消失,连续 3 次尿蛋白测定阴性或者 24 h 尿蛋白低于 0.1 g;部分缓解是指临床症状改善,尿蛋白(±)

或者 24 h 尿蛋白高于 0.1 g 并低于 0.5 g;无缓解指临床症状无改善,尿蛋白治疗后无明显变化。(3)药物不良反应发生率:肾毒性、骨髓抑制及胃肠道紊乱等发生率。

**1.4 药物及检测仪器** TAC 胶囊(1 mg/片,21801311,浙江海正药业股份有限公司),CTX(0.2 g/瓶,H20160467 Baxter Oncology GmbH)。监测血常规(电阻抗法)、尿常规(干化学法)、肝肾功能及胆固醇(终点法)、TAC 药物浓度(化学发光法)。仪器分别是希森美康 1000、希森美康 1000i、奥林巴斯 AU5400 和雅培 i2000-1。

**1.5 统计学方法** 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组比较采用  $t$  检验,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 Fisher 确切概率法和  $\chi^2$  检验,等级资料组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组治疗 6 个月时各观察指标比较** 治疗 6 个月时,治疗组尿蛋白阳性例数[包括尿蛋白(+ ~ ++++)]、下肢水肿例数均少于对照组,血白蛋白水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组胆固醇水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗 6 个月时各观察指标比较[n(%),( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	例数	尿蛋白(阳性)	血白蛋白(g/L)	下肢水肿	胆固醇(mmol/L)
治疗组	20	3(15.0)	40.32 ± 1.42	0(0.0)	3.23 ± 0.46
对照组	20	9(45.0)	34.56 ± 1.31	6(30.0)	3.38 ± 0.53
$t/\chi^2$	-	4.286	13.333	-	0.956
$P$	-	0.038	0.000	0.027	0.345

**2.2 两组治疗 6 个月时临床疗效比较** 治疗组复发 2 例,对照组复发 1 例。治疗组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组治疗 6 个月时临床疗效比较(n)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	无缓解
治疗组	20	17	1	2
对照组	20	11	4	5

注: $Z = -1.963, P = 0.049$

**2.3 两组不良反应发生率比较** 两组患者少部分出现肾毒性即肾功能损害,肾功能肌酐上升,但无尿少表现,随后复查监测肾功能逐渐恢复正常,表现为一过性肾功能损害。治疗组总不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表4 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	例数	肾毒性	骨髓抑制	胃肠道紊乱	总不良反应
治疗组	20	1(5.0)	2(10.0)	2(10.0)	5(25.0)
对照组	20	2(10.0)	5(25.0)	5(25.0)	12(60.0)
$\chi^2$	-	-	1.558	1.558	5.013
<i>P</i>	-	0.999	0.212	0.212	0.025

**2.4 两组治疗12个月时各观察指标比较** 两组尿蛋白、血白蛋白、下肢水肿及胆固醇差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表5。

表5 两组治疗12个月时各观察指标比较[n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	例数	尿蛋白(阳性)	血白蛋白(g/L)	下肢水肿	胆固醇(mmol/L)
治疗组	20	6(30.0)	34.60 ± 1.24	2(10.0)	3.78 ± 0.76
对照组	20	10(50.0)	33.93 ± 1.98	7(35.0)	3.98 ± 0.83
$t/\chi^2$	-	2.667	1.283	-	0.795
<i>P</i>	-	0.103	0.207	0.064	0.432

### 3 讨论

**3.1 肾病综合征是儿童常见的泌尿系疾病**,常因肾小球滤过膜屏障受损,通透性增高所致,临床上以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症及水肿为特点<sup>[6]</sup>。本病发病机制目前仍不清楚,目前所知SRNS患儿使用激素、免疫抑制剂等治疗后病情可明显好转,说明SRNS发病与机体免疫有密切关系<sup>[7,8]</sup>。SRNS最常见病理类型:微小病变、局灶节段性肾小球硬化、系膜增生性肾小球肾炎、膜增生性肾小球肾炎、膜性肾病。仅使用糖皮质激素治疗效果常常较差,甚至无效,需联合免疫抑制剂治疗,常用药物为TAC或CTX。TAC主要通过结合细胞中的神经钙调蛋白抑制CD4<sup>+</sup>T细胞,使IL-2、IL-3分泌减少,从而抑制CD4<sup>+</sup>T细胞及B淋巴细胞活化起到免疫抑制作用<sup>[9]</sup>;同时它能降低肾小球基底膜通透性,从而降低尿蛋白量<sup>[5]</sup>。这是本研究TAC治疗SRNS早期疗效优于CTX的可能原因之一。CTX是通过肝微粒体酶催化分解释放出烷化作用很强的氯乙基磷酸酰胺,抑制细胞周期进展,继而抑制细胞增殖<sup>[10]</sup>,其细胞毒作用较强,而免疫抑制较TAC弱,此可能造成TAC治疗SRNS早期临床疗效优于CTX。

**3.2 目前评价SRNS的临床疗效**,临床上主要通过监测尿蛋白和血白蛋白。本研究中通过监测上述指标发现,治疗组20例患儿中17例完全缓解,1例部分缓解,2例无缓解;对照组20例患儿中11例完全缓解,4例部分缓解,5例无缓解,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗组疗效优于对照组。治疗组总药物不

良反应发生率为25.0%,对照组为60.0%,TAC药物不良反应发生率明显低于CTX( $P < 0.05$ )。两组治疗6个月时,观察结果表明TAC近期临床疗效优于CTX,能获得更高的缓解率,药物不良反应相对较小。临床有时可见SRNS不仅对激素治疗无效,并对一些免疫抑制剂,如常用的CTX、环孢素等也无效,有研究表明此时应用TAC治疗可使部分患儿完全缓解<sup>[11,12]</sup>。因此TAC已作为SRNS治疗的一线药物,其以更优的缓解率和更少的不良反应成为首选。TAC使用过程需监测血药谷浓度(C0),因其在有效剂量下生物利用度、敏感度及耐受性的个体差异大,给予同样剂量的TAC会出现不同的血药浓度,从而导致肾功能损害、骨髓抑制、恶心及呕吐等不良反应<sup>[13]</sup>。本研究中TAC可根据血药浓度调整药物剂量,进行个体化治疗,减少药物不良反应的发生,而CTX血药浓度目前临床上无可行的检测方法,这可能是造成CTX药物不良反应发生率相对较高的原因。

**3.3 反复多次复发肾病综合征可增加激素耐药的可能**,有研究<sup>[14]</sup>显示病程初发病年龄、家属依从性是患儿复发的影响因素,重视患儿家长的健康教育,早期干预能减少儿童肾病综合征的复发,进而可能减少SRNS的发生。本研究继续治疗6个月后治疗组出现2例复发,尿蛋白为(+ ~ ++++),并伴有下肢轻度水肿;对照组1例复发,比较继续治疗12个月后观察指标[尿蛋白(阳性)、血白蛋白、下肢水肿、胆固醇]差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明两组治疗SRNS远期疗效无明显差异。有研究<sup>[15]</sup>表明长期小剂量TAC联合激素治疗可能使患儿获得更好的疗效。本研究治疗组出现2例复发,分析其原因,首先考虑疗程是否不足,其次药物用量尚无统一标准。本研究采用美国推荐用量0.1 ~ 0.15 mg/(kg · d),调整剂量范围或有不同结果,仍需大样本继续探讨。

综上所述,TAC治疗SRNS近期临床疗效略优于CTX,药物不良反应相对较少。

### 参考文献

- 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 激素耐药型肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(11): 805 - 809.
- 夏正坤, 金玉, 鹿玲. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)解读(三): 激素耐药型肾病综合征诊治[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(1): 76 - 78.
- 李少军, 李秋, 阳海平, 等. 环磷酰胺冲击治疗儿童激素耐药型肾病综合征的疗效[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(17): 1358 - 1360.

4 蒙海强,王 玲. 新型免疫抑制剂治疗小儿肾病综合征的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2009,2(5):488-491.

5 李 冀. 神经钙调蛋白抑制剂、环磷酰胺治疗儿童激素耐药型肾病综合征疗效差异的系统评价[J]. 山东医药,2017,57(20):46-48.

6 张宏文,肖慧捷,姚 勇. 他克莫司治疗小儿肾病综合征致急性肾衰竭3例报告[J]. 临床儿科杂志,2017,35(6):409-411.

7 李永珍,何庆南. 原发性肾病综合征免疫发病机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2016,43(1):51-55.

8 叶 琨,王浩宇,龚智峰,等. 激素抵抗型肾病综合征患者T淋巴细胞亚群及调节性T细胞的变化及意义[J]. 中国临床新医学, 2014,7(2):99-103.

9 周优丽,沈增晖,姚 云,等. 他克莫司联合激素对儿童激素耐药难治性肾病综合征的疗效研究[J]. 儿科药学杂志, 2016,22(3):21-23.

10 罗 丹,姜 红. 儿童激素耐药型肾病综合征的治疗进展[J]. 实用药物与临床, 2013,16(8):731-733.

11 Bock ME, Cohn RA, Ali FN. Treatment of childhood nephrotic syndrome with long-term, low-dose tacrolimus [J]. Clin Nephrol, 2013, 79(6):432-438.

12 Supavekin S, Surapaitoolkorn W, Kurupong T, et al. Tacrolimus in steroid resistant and steroid dependent childhood nephrotic syndrome [J]. J Med Assoc Thai, 2013, 96(1):33.

13 于生友,于 力,郝志宏,等. 他克莫司治疗儿童激素依赖型与耐药型肾病综合征疗效评价[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(5):366-369.

14 刘翠华,田 明,李玉柳,等. 激素敏感型肾病综合征患儿复发的预测因素[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, (22):1744-1746.

15 张佳仪,魏素玲,芮淑敏,等. 他克莫司治疗儿童激素抵抗型肾病综合征研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017,32(5):392-395.

[收稿日期 2018-07-01][本文编辑 韦所芬 刘京虹]

临床论著

# 经尿道前列腺等离子剝除术与切除术治疗前列腺增生的效果比较

李万全

作者单位: 473400 河南,唐河县人民医院泌尿外科

作者简介: 李万全(1978-),男,大学本科,医学学士,主治医师,研究方向:泌尿外科疾病诊治。E-mail:liwanquan2000@163.com

**[摘要]** **目的** 比较经尿道前列腺等离子剝除术(PKEP)与经尿道前列腺等离子切除术(PKRP)治疗良性前列腺增生症(BPH)的临床效果。**方法** 选取2013-04~2016-04该院收治的170例BPH患者,根据手术方式不同分为观察组( $n=85$ )和对照组( $n=85$ ),对照组患者行PKRP治疗,观察组患者行PKEP治疗,观察两组围术期各项指标情况、术后并发症情况以及远期疗效。**结果** 观察组膀胱冲洗时间、手术时间、导尿管留置时间、术中出血量及术后住院时间均少于对照组,腺体切除量大于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组并发症发生率为11.8%,对照组并发症发生率为7.1%,差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后90d,两组最大尿流率( $Q_{max}$ )、残余尿量(RUV)、前列腺症状评分(IPSS)和生活质量指数(QOL)比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 对BPH的治疗,PKEP比PKRP具有手术时间短、术中出血量少及腺体切除更彻底等优势,且并发症并未显著增加,值得推广应用。

**[关键词]** 经尿道前列腺等离子剝除术; 经尿道前列腺等离子切除术; 良性前列腺增生; 治疗效果

**[中图分类号]** R 697.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)11-1233-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.11.22

**Comparison of the effects on treatment of benign prostatic hyperplasia between plasmakinetic enucleation of prostate and plasmakinetic resection of prostate** LI Wan-quan. Department of Urinary Surgery, the People's Hospital of Tanghe County, Henan 473400, China

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical effects of plasmakinetic enucleation of prostate (PKEP) and plasmakinetic resection of prostate (PKRP) on benign prostatic hyperplasia (BPH). **Methods** One hundred and seventy cases of BPH in the People's Hospital of Tanghe County from April 2013 to April 2016 were divided into observa-