

# 小剂量他克莫司联合雷公藤多苷治疗激素抵抗性肾病综合征随机对照研究

任红旗<sup>1\*</sup>, 钟逸斐<sup>2</sup>, 李艳<sup>1</sup>, 蔡青<sup>1</sup>, 韩淑静<sup>1</sup>, 郝小可<sup>1</sup>, 王瑞<sup>1</sup>, 李玲<sup>1</sup>

1. 解放军97医院, 徐州医学院附属淮海医院肾内科, 徐州 221004

2. 上海中医药大学附属龙华医院肾内科, 上海 200032

**[摘要]** **目的** 观察小剂量他克莫司(TAC)联合雷公藤多苷(TW)治疗激素抵抗性肾病综合征(SRNS)的临床疗效和安全性。**方法** 经肾活检并结合临床诊断为系膜增生性肾炎(MesPGN)和局灶节段性肾小球硬化(FSGS)、经泼尼松[1 mg/(kg·d),最大60 mg/d]治疗3个月无效的患者,随机分为2组。小剂量TAC+TW组:TAC首次使用0.05 mg/(kg·d),分2次、间隔12 h于餐后2 h服用,服药3 d后检测TAC浓度,维持血药浓度1.5~4 ng/ml;同时加用TW治疗剂量60 mg/d,分3次餐前口服。TW组:单用TW,治疗剂量60 mg/d,分3次餐前口服。观察各组的疗效、不良反应以及TAC的浓度变化。**结果** (1)符合入组条件的SRNS患者共20例,小剂量TAC+TW组11例,TW组9例。入组基线年龄、性别分布、发病时间、血压、24 h尿蛋白定量、血清白蛋白、肌酐、胆固醇、三酰甘油、空腹血糖、肾脏病理类型及服用泼尼松时间等无明显统计学差异。(2)小剂量TAC+TW组治疗1个月后尿蛋白开始下降,随访至12个月时有8例完全缓解(72.7%),2例部分缓解(18.2%),1例无效(9.1%),总有效率(90.9%)。而TW组同样治疗1个月后尿蛋白开始减少,但随访至12个月时仅有2例完全缓解(22.2%),部分缓解4例(44.5%),无效3例(33.3%),总有效率(66.7%)。随访至终点小剂量TAC+TW组完全缓解率高于TW组。(3)小剂量TAC+TW组治疗后患者血浆蛋白明显升高,治疗至6个月时血浆蛋白基本恢复至正常水平;而TW组血浆蛋白升高却不明显。两组患者血肌酐水平治疗前后无明显改变。(4)不良反应的发生率两组之间无明显差异。**结论** 小剂量TAC+TW能有效减少SRNS患者蛋白尿,临床缓解率较高;并且患者耐受性好,是治疗SRNS的有效方法。

**[关键词]** 激素抵抗性肾病综合征; 他克莫司; 雷公藤多苷; 治疗结果

**[中图分类号]** R 692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)12-1340-06

## Low-dose tacrolimus combined with tripterygium in treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective randomized controlled trial

REN Hong-qi<sup>1\*</sup>, ZHONG Yi-fei<sup>2</sup>, LI Yan<sup>1</sup>, CAI Qing<sup>1</sup>, HAN Shu-ying<sup>1</sup>, HAO Xiao-ke<sup>1</sup>, WANG Rui<sup>1</sup>, LI Ling<sup>1</sup>

1. Department of Nephrology, No. 97 Hospital of PLA, Huaihai Hospital, Xuzhou Medical School, Xuzhou 221004, Jiangsu, China

2. Department of Nephrology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of low-dose tacrolimus (TAC) combined with tripterygium(TW) in treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). **Methods** The patients, who were diagnosed with mesangial proliferative glomerulonephritis (MesPGN) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) by biopsy and failed to respond to a 3 month treatment with prednisone (1 mg/[kg·d], maximum 60 mg/d, were randomly divided into 2 groups (TAC+TW group and TW group). Initially TAC+TW group took TAC 0.05 mg/(kg·d) 2 h after meal at a 12 h interval; the plasma TAC level was examined after 3 days and was kept at 1.5-4 ng/ml; meanwhile, TW was given at 60 mg/d before meal. TW group only took TW(60 mg/d before meal). The efficacy, adverse reactions and plasma TAC levels were observed in each group. **Results** (1) Totally 20 patients met the recruitment criteria, including 11 in the TAC+TW group and 9 in the TW group. The age, sex, time of onset, blood pressure, 24 h urine protein, serum albumin, creatinine, cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose, renal pathology types and period of prednisone use were similar between the two groups. (2) In TAC+TW group the urine protein began to decrease one month later; 12 months later, 8 cases had complete remission (72.7%), 2 had

**[收稿日期]** 2011-11-01

**[接受日期]** 2011-11-29

**[基金项目]** 南京军区医学创新课题(09MA038)。Supported by Medical Innovation Subject of Nanjing Military Area Command (09MA038)。

**[作者简介]** 任红旗, 硕士, 副主任医师, 硕士生导师。

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0516-83349798, E-mail: sznk2005@yahoo.com.cn

partial remission (18.2%), and 1 was ineffective (9.1%), with a total effective rate of 90.9%. In TW group the urine protein also began to decrease one month later; 12 months later only 2 cases had complete remission (22.2%), 4 had partial remission (44.5%), and 3 were ineffective (33.3%), with a total effective rate of 66.7%. (3) In TAC + TW group the plasma protein was significantly higher than that before treatment; the plasma protein recovered to normal level after 6 month treatment. However, there was no significant increase in TW group. The pre- and post-treatment serum creatinine levels were similar between the two groups. (4) The incidence rates of adverse reactions were not significantly different between the two groups.

**Conclusion** Low dose TAC combined with TW can effectively decrease proteinuria in patients with SRNS, generating a higher rate of clinical remission; meanwhile, the patients have a good tolerance and less adverse reactions.

[Key words] steroid-resistant nephrotic syndrome; tacrolimus; tripterygium; treatment outcome

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(12): 1340-1345]

原发性肾病综合征作为一种免疫性疾病,临床上常采用肾上腺皮质激素和细胞毒性药物进行治疗。部分患者采用标准剂量激素[1 mg/(kg·d)]治疗至少 3 个月后,临床症状未能完全缓解或部分缓解,称之为激素抵抗性肾病综合征(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)<sup>[1]</sup>。SRNS 在病理上以微小病变(MCD)、系膜增生性肾小球肾炎(MesPGN)及局灶节段性肾小球硬化(FSGS)较为常见,治疗棘手,临床常需使用免疫抑制剂如环磷酰胺、环孢素 A 等治疗<sup>[2-3]</sup>。

他克莫司(TAC)通过抑制钙调素,抑制 T 细胞的活化以及 T 辅助细胞依赖型 B 细胞的增生,抑制淋巴因子及受体的表达,从而达到免疫抑制作用<sup>[1-2,4]</sup>。1990 年 McCauley 等<sup>[5]</sup>最早报道了 TAC 治疗儿童 FSGS 引起的 SRNS 病例。迄今为止, TAC 治疗原发性肾病综合征的论文仍然大部分为病例报道,仅有几篇为回顾性研究和前瞻性研究,治疗的对象为激素抵抗和(或)依赖的肾病综合征,病因大多数为 FSGS、MCD<sup>[6-7]</sup>。上个世纪 80 年代我国黎磊石教授首先将中药雷公藤用于肾小球疾病的治疗,以后在临床应用中发现雷公藤多苷(TW)在多种肾小球疾病如微小病变、IgM 肾病、IgA 肾病的治疗中显示了它独特的疗效。近年研究证实了雷公藤具有独特的保护足细胞作用<sup>[8]</sup>,可以有效地降低肾小球肾炎患者尿蛋白量<sup>[9]</sup>。

目前临床上使用足量长疗程 TAC 及双倍剂量 TW 治疗 SRNS 均取得了一定的疗效,但由于 TAC 费用昂贵及有一定的不良反应,因而很难在临床上推广;而双倍剂量 TW 由于长期使用不良反应较大,尤其是引起肝功能异常及女性月经紊乱,且减至单倍剂量后易复发<sup>[9]</sup>,因而亦难以在临床上长期使用。本研究在以往研究的基础上,前瞻性观察小剂量 TAC 联合单倍剂量 TW 治疗 SRNS 的有效性及安全性,旨在探寻一种治疗 SRNS 经济有效的治疗

方法。

## 1 对象和方法

1.1 病例选择 选择 2007 年 1 月至 2010 年 9 月于我院住院的患者 20 例,均符合以下条件:(1)年龄 18~65 岁,性别不限;(2)肾活检病理确诊为肾小球系膜增生样病变及肾小球 FSGS 样病变;(3)临床表现:24 h 尿蛋白定量 > 3.5 g,血清白蛋白 < 30 g/L,血清肌酐(SCr) < 132.6 μmol/L;(4)入组前所有患者口服泼尼松[1 mg/(kg·d),最大 60 mg/d] 3 个月以上治疗无效。如伴有以下情况则排除在外:(1)系统性红斑狼疮,乙肝、丙肝病毒感染,甲状腺及其他部位肿瘤,有机溶剂、重金属中毒者等明确继发性原因;(2)有严重并发症,如感染、心功能不全、肝功能异常及糖代谢异常者;(3)近 3 个月曾接受环磷酰胺(CTX)、环孢素 A(CsA)、来氟米特及吗替麦考酚酸酯治疗者。本研究经我院伦理委员会批准,所有患者在入组前均签署知情同意书。

1.2 分组方法 两组患者入组前泼尼松迅速减量(每周减 5~10 mg)至 30 mg/d。采用随机数字表法将入组患者随机分为两个治疗组。小剂量 TAC+TW 组和单用 TW 组。其中,小剂量 TAC+TW 组入选 11 例;TW 组入选 9 例。随访观察时间为 12 个月。

### 1.3 治疗方案

1.3.1 TAC 和 TW 给药方案 (1)小剂量 TAC+TW 组:TAC 采用安斯泰来中国制药公司产品(0.5 mg/片,1 mg/片),首次使用 0.05 mg/(kg·d),分 2 次、间隔 12 h 于餐后 2 h 服用。服药 3 d 后检测全血药物谷浓度(ELISA 法, DiaSorin 公司的 PRO-Trac II 试剂盒),其后每月检测 TAC 浓度,维持血药浓度 1.5~4 ng/ml;TW 采用泰州制药厂产品(10 mg/片,100 片/瓶),治疗剂量 60 mg/d,分 3 次餐前口服。(2)TW 组:TW 治疗剂量 60 mg/d,分 3 次餐前口服,达到完全或部分缓解者继续用至 12 个

月。

1.3.2 泼尼松减量方案 小剂量 TAC+TW 组:泼尼松每周减 5 mg,减至 20 mg/d 时改为每周隔日减量 5 mg,减至 20 mg/隔日时,改为每 2 周减 2.5 mg,并逐渐减量至停药。TW 组:泼尼松每 2 周减 5 mg,减至 20 mg/d 时改为每 2 周隔日减量 5 mg,减至 20 mg/隔日时,改为每 2 周减 2.5 mg,并逐渐减量至停药。

1.3.3 停药和退出方案 服药后如出现肝功能异常(丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶超过正常值上限 2 倍者)或外周血白细胞降低  $<3 \times 10^9/L$ , TAC 暂时停药, TW 原剂量继续服用 1 周,如能恢复正常,可继续服用治疗剂量 TAC 和 TW。并发严重感染者,暂时停药,待感染控制 2 周后再继续使用,重新评估基线指标。治疗过程中因各种因素停药超过 2 周者,退出观察。

1.3.4 其他治疗 所有患者均采用低盐饮食( $<3$  g/d 钠盐摄入)。如有高血压,首选钙离子拮抗剂控制血压至 120/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);如治疗前已采用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)者可继续使用;水肿明显患者可用利尿剂;高脂血症严重者可加用他汀类降脂药物。

1.4 随访及观测指标 治疗开始后 2 周及 1、3、6、12 个月必须随访,观察病情变化、记录不良反应,并进行实验室检查。基线及每个随访点均连续测定 2 次 24 h 尿蛋白定量,取其平均值,在留取 24 h 尿前

3 d 内正常饮食,禁用利尿剂及输注白蛋白。记录基线和各随访点尿蛋白定量、血浆蛋白、肝功能、肌酐、血糖、血脂水平。详细记录治疗过程中的各种不良反应,如过敏反应、感染、胃肠道反应、肾功能损害、肝功能损害、血液系统损害及女性月经情况等,丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶超过正常值上限 2 倍者定义为转氨酶升高。

1.5 疗效评价<sup>[9-10]</sup> 完全缓解(CR):尿蛋白定量  $<0.4$  g/24 h,血清白蛋白  $>35$  g/L,肾功能稳定。部分缓解(PR):24 h 尿蛋白定量下降超过基础值 50%,且  $\leq 3.5$  g,肾功能稳定。无效(NR):尿蛋白下降小于基础值 50%定量,或 24 h 定量  $>3.5$  g,或肌酐上升超过 50%。有效率=完全缓解率+部分缓解率。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据。定量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 一般情况 符合入组条件的 SRNS 患者共 20 例,小剂量 TAC+TW 组 11 例, TW 组 9 例。所有患者均到达随访终点,列入疗效分析。入组基线年龄、性别分布、发病时间、血压、24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、肌酐、胆固醇、三酰甘油、空腹血糖、肾脏病理类型及服用泼尼松时间等差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者入组时(基线)临床特征比较

Tab 1 Comparison of clinical characteristics (baseline) between two groups when entering the groups

Index	TW group	TAC+TW group	P
N	9	11	
Age (year)	40.7±11.9	42.8±13.5	0.36
Gender(male/female)	6/3	7/4	0.90
Duration since onset of the disease t/month	5.2±2.9	4.0±2.2	0.11
Blood pressure p/mmHg	126.0±15.3	125.3±15.7	0.46
Diastolic pressure p/mmHg	75.1±11.8	77.7±9.7	0.29
Urine protein (g·24 h <sup>-1</sup> )	5.6±1.9	6.0±1.4	0.28
Creatinine c <sub>B</sub> /(μmol·L <sup>-1</sup> )	87.8±9.9	89.1±9.6	0.39
Albumin p <sub>B</sub> /(g·L <sup>-1</sup> )	24.3±2.6	23.0±3.3	0.18
Cholesterol c <sub>B</sub> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	8.9±1.4	8.4±1.6	0.23
Triglyceride c <sub>B</sub> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.4±0.9	3.0±0.6	0.18
Histology n			0.88
Mesangial proliferative glomerulonephritis	3	4	
Focal segmental glomerulosclerosis	6	7	
Duration of 1 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> prednisone t/week	8.3±0.8	9.2±2.0	0.11

TW: Tripterygium; TAC: Tacrolimus. 1 mmHg=0.133 kPa

2.2 临床疗效 小剂量 TAC+TW 组治疗至 1 个月后尿蛋白开始下降, 完全缓解 0 例, 部分缓解 3 例 (27.3%), 总有效率为 27.3%; 治疗 3 个月后完全缓解 2 例 (18.2%), 部分缓解 7 例 (63.6%), 无效 2 例 (18.2%), 总有效率为 81.8%; 治疗 6 个月完全缓解 3 例 (27.3%), 部分缓解 7 例 (63.5%), 无效 1 例 (9.1%), 总有效率为 90.9%; 随访至 12 个月时完全缓解 8 例 (72.7%), 部分缓解 2 例 (18.2%), 无效 1 例 (9.1%), 总有效率为 90.9%。TW 组同样治疗 1 个月后尿蛋白开始减少, 但无一例完全缓解, 有 2 例部分缓解; 治疗 3 个月后完全缓解 0 例, 部分缓解 5 例 (55.6%), 无效 4 例 (44.4%), 总有效率为 55.6%; 治疗 6 个月完全缓解 1 例 (11.1%), 部分缓解 5 例 (55.6%), 无效 3 例 (33.3%), 总有效率为 66.7%; 随访至 12 个月时完全缓解 2 例 (22.2%), 部分缓解 4 例 (44.5%), 无效 3 例 (33.3%), 总有效率为 66.7%。统计学分析表明, 随访至终点时 TAC+TW 组完全缓解率高于 TW 组 ( $P<0.05$ )。

2.3 尿蛋白及血液生化指标的变化 由图 1A 可见, 小剂量 TAC+TW 组尿蛋白较基线相比明显下降, 随访 1、3、6 及 12 个月时尿蛋白下降百分率分别为 28.3%、69.5%、82.3% 及 86.2%; TW 组随访过程中尿蛋白较治疗前有所减少, 随访 1、3、6 及 12 个月尿蛋白下降百分率分别为 20.6%、44.7%、52.4% 及 59.2%。小剂量 TAC+TW 组尿蛋白下降幅度明显高于 TW 组 ( $P<0.05$ )。

小剂量 TAC+TW 治疗后血浆蛋白明显升高, 治疗至 6 个月时血浆蛋白基本恢复至正常水平; TW 组血浆白蛋白虽然也有升高, 但升高的幅度明显低于 TAC+TW 组 ( $P<0.05$ , 图 1B)。两组患者血肌酐水平治疗前后无明显改变 (图 1C)。两组患者治疗后胆固醇及三酰甘油水平均较治疗前明显下降, 且下降的幅度基本相似, 差异无统计学意义 (图 1D、1E)。两组患者治疗前后空腹血糖水平无明显改变 (图 1F)。

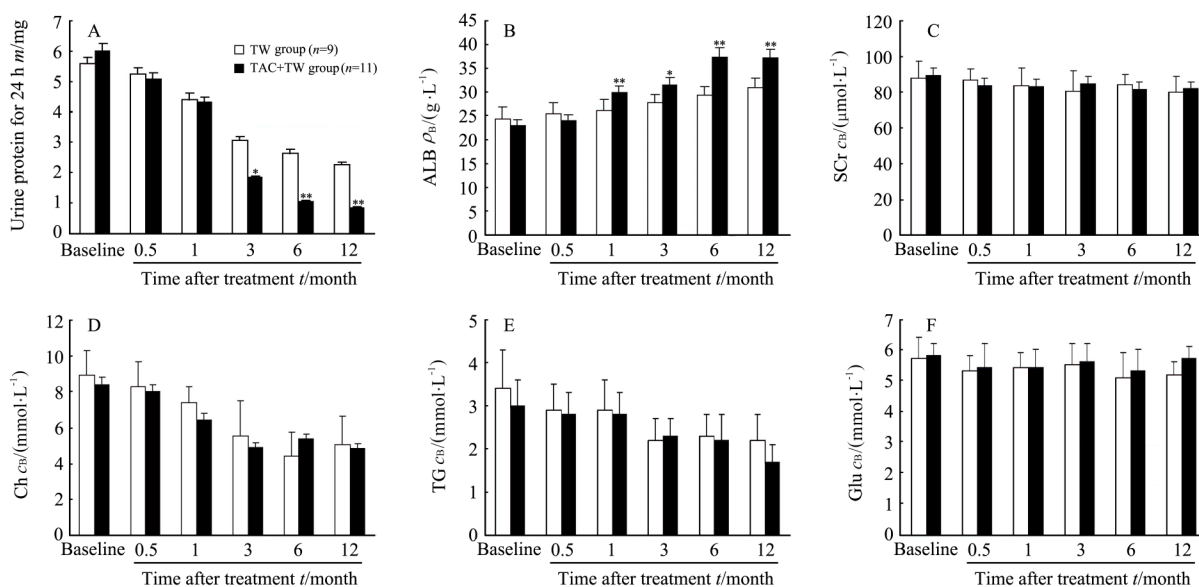


图 1 两组治疗前后尿蛋白及血液生化指标改变

Fig 1 Changes of urine protein and biochemical indicators of two groups before and after treatment

A: Urine protein; B: Albumin (ALB); C: Serum creatinine (SCr); D: Cholesterol (Ch); E: Triglyceride (TG); F: Blood glucose (Glu). TW: Tripterygium; TAC: Tacrolimus. \*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$  vs TW group.  $\bar{x}\pm s$

2.4 TAC 的浓度变化 TAC+TW 组 TAC 血药浓度保持在 1.5~3 ng/ml, 治疗期间平均血药浓度较平稳, 但治疗至 6 个月时完全缓解的患者 TAC 减量至 0.5 mg, 2 次/d 维持 (图 2)。

2.5 不良反应 治疗期间两组不良反应均较轻, 持续时间较短。TAC+TW 组出现恶心 2 例, 带状

疱疹 1 例, 治疗 1 个月后丙氨酸转氨酶轻度升高 3 例, 4 例女性患者 2 例出现月经紊乱; 未发现血肌酐升高超过基线值 50% 以上者, 空腹血糖亦无明显升高。TW 组出现恶心 1 例, 轻度腹泻 1 例, 治疗 1 个月后丙氨酸转氨酶轻度升高 2 例, 3 例女性患者中 1 例出现月经紊乱。两组患者出现转氨酶升高者

给予联苯双酯对症治疗后好转,所有患者均未停药,未影响治疗及随访。

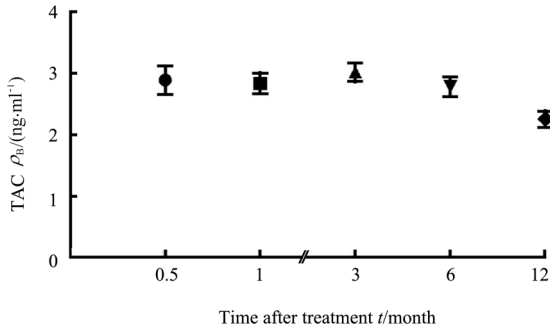


图2 TAC+TW组 TAC的血药浓度变化

Fig 2 Concentration changes of TAC in TAC+TW group

TW: Tripterygium; TAC: Tacrolimus. n=11,  $\bar{x}\pm s$

### 3 讨论

激素抵抗性肾病综合征(SRNS)目前可以选择的治疗方法包括应用环磷酰胺、环孢素 A、大剂量甲泼尼龙冲击治疗、ACEI 或 ARB 以及使用吗替麦考酸酯等。SRNS 治疗有效率在 50%~60%左右,对治疗无反应者常常易进展至终末期肾衰<sup>[10]</sup>。

TAC 是钙调蛋白抑制剂,与环孢素 A(CsA)有相似的作用机制,而且抑制细胞因子的作用显著强于 CsA。近年来不断有使用 TAC 治疗 SRNS 的报道。Gulati 等<sup>[11]</sup>应用 TAC 和激素联合治疗 SRNS 患者 19 例,治疗 3 个月后 16 例患者完全缓解,完全缓解率达到 84%;2 例患者部分缓解,部分缓解率 10.5%。而浙江大学医学院附属第一医院肾病中心 Li 等<sup>[7]</sup>应用 TAC 联合小剂量激素治疗 SRNS 患者,结果表明,治疗 24 周完全缓解率为 64.7%,部分缓解率为 17.6%。但是上述研究 TAC 浓度均较高,波动在 (9.54 ± 5.13) ng/ml,且减量后易复发<sup>[7,11]</sup>。

雷公藤在多种炎症、自身免疫疾病以及器官移植排斥反应的治疗中发挥了独特的疗效。近年来,体外实验证实雷公藤甲素可稳定足细胞的骨架结构,拮抗嘌呤霉素(PAN)对足细胞的损伤,且在足细胞损伤发生后,雷公藤甲素可逆转足细胞的损伤,恢复足细胞骨架结构和相关分子的表达。目前认为雷公藤甲素对足细胞的影响可能是其降低肾小球肾炎患者尿蛋白的重要机制<sup>[8-9]</sup>。随着对肾小球足细胞在蛋白尿产生中作用的研究,人们开始认识到临床上以大量蛋白尿为主要表现的一些肾小球疾

病均伴有足细胞的损伤,如微小病变、局灶节段肾小球硬化和膜性肾病等,而雷公藤对上述疾病均有较好的减少蛋白尿的作用<sup>[9,12]</sup>。

然而,无论 TAC 还是雷公藤治疗 SRNS 的研究均需联合激素治疗<sup>[13-17]</sup>。而这些患者激素用量往往较大,用药时间较长,因而发生痤疮、向心性肥胖等副作用。而大剂量 TAC 和双倍剂量雷公藤不良反应都相对较多<sup>[4,9]</sup>,因而我们首次在国内研究小剂量 TAC(血药浓度 1.5~4 ng/ml)联合单倍剂量 TW 治疗 SRNS 的可行性。

本研究发现,小剂量 TAC 联合 TW 治疗 3 个月,11 例患者完全缓解 2 例(18.2%),部分缓解 7 例(63.6%);治疗 6 个月 11 例患者中有 3 例完全缓解(27.3%),部分缓解 7 例(63.5%),随访至 12 个月 11 例患者中有 8 例完全缓解(72.7%),部分缓解 2 例(18.2%)。完全缓解率明显高于 TW 组。此外,本研究还发现 TAC 联合 TW 治疗后 SRNS 患者血浆蛋白明显升高,治疗至 6 个月时血浆蛋白基本恢复至正常水平;TW 组尿蛋白下降的同时血浆蛋白虽然也有升高,但升高的幅度明显低于 TAC+TW 组。说明小剂量 TAC 联合 TW 治疗 SRNS 可以达到理想的治疗效果。

原发性肾病综合征患者肾脏病理组织学主要表现为微小病变肾病(MCD)、局灶节段性肾小球硬化(FSGS)、膜性肾病(MN)、系膜增生性肾炎(MesPGN)和膜增生性肾炎。目前的研究表明,MCD 是由于 T 细胞异常免疫应答介导产生肾毒性细胞因子引起足突细胞损伤而发病;FSGS 除遗传缺欠导致的足突细胞裂隙膜通透性异常而发病外,某些 FSGS 的发生与 MCD 相似,也与 T 细胞异常免疫应答有关;而 MesPGN 更是一种多种免疫因素参与的病变<sup>[18-21]</sup>。因此,我们应用 TAC 通过抑制 T 细胞异常免疫应答,减少免疫复合物形成;同时联合 TW 除增强 TAC 抗炎、抗免疫作用外,主要是利用 TW 可逆转足细胞的损伤,恢复足细胞骨架结构和相关分子的表达,从而达到更好疗效。此外,对那些临床上有激素不良反应且对激素恐惧的患者,更是一种较好的选择。

至于我们研究发现小剂量 TAC 联合 TW 治疗后 SRNS 患者血浆蛋白明显升高,治疗至 6 个月时血浆蛋白基本恢复至正常水平;而 TW 组血浆蛋白升高却不明显。其机制可能是 TAC 能促使肝脏合成白蛋白;而 TW 对肝脏白蛋白合成则有抑制作

用, 确切机制有待进一步探究<sup>[4,12]</sup>。

TAC 常见不良反应包括: 胃肠道反应、免疫抑制、感染、血压升高、贫血、肾脏毒性、血糖升高等<sup>[4,22]</sup>。TW 主要的不良反应包括恶心、呕吐、食欲不振、腹胀、白细胞减低、肝功能异常、对育龄期女性患者月经周期的影响等<sup>[9,12,17]</sup>。在我们的研究中, 小剂量 TAC+TW 组不良反应包括恶心 2 例, 带状疱疹 1 例, 治疗 1 个月后丙氨酸转氨酶轻度升高 3 例, 4 例女性患者 2 例出现月经紊乱; 未发现血肌酐升高超过基线值 50%, 空腹血糖亦无明显升高。出现转氨酶升高者给予联苯双酯对症治疗后好转, 所有患者均未停药, 未影响治疗及随访。我们的研究说明小剂量 TAC 联合 TW 治疗 SRNS 并不增加不良反应。

综上所述, 小剂量 TAC+TW 可以有效减少 SRNS 患者蛋白尿, 升高血浆白蛋白水平, 具有明显的有效缓解率, 并且不良反应无明显增加, 说明小剂量 TAC+TW 可以用于 SRNS 的治疗。但由于本研究为单中心研究, 且入组病例较少, 尚需大规模临床研究以进一步观察其疗效及不良反应。

#### [参考文献]

[1] van Husen M, Kemper M J. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26: 881-892.

[2] 孙雪峰, 陈香美. 他克莫司在原发性肾病综合征治疗中的应用[J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28: 323-325.

[3] 李红梅, 施向东. 他克莫司治疗激素抵抗性肾病综合征[J]. *实用医学杂志*, 2009, 22: 3871-3873.

[4] 陈强, 刘志红, 胡伟新, 陈惠萍, 陈欣, 黎磊石. 他克莫司联合激素治疗 V 型狼疮性肾炎的疗效[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2004, 13: 101-106.

[5] McCauley J, Shapiro R, Scantlebury V, Gilboa N, Jordan M, Jensen C, et al. FK 506 in the management of transplant-related nephrotic syndrome and steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Transplant Proc*, 1991, 23: 3354-3356.

[6] Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53: 760-769.

[7] Li X, Li H, Ye H, Li Q, He X, Zhang X, et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54: 51-58.

[8] Chen Z H, Qin W S, Zeng C H, Zheng C X, Hong Y M, Lu Y Z, et al. Triptolide reduces proteinuria in experimental membra-

nous nephropathy and protects against C5b-9-induced podocyte injury in vitro[J]. *Kidney Int*, 2010, 77: 974-988.

[9] 刘志红, 李世军, 吴燕, 左科, 王波, 曾彩虹, 等. 雷公藤多苷联合小剂量激素治疗特发性膜性肾病前瞻性对照研究[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2009, 18: 303-309.

[10] Roberti I, Vyas S. Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25: 1117-1124.

[11] Gulati S, Prasad N, Sharma R K, Kumar A, Gupta A, Baburaj V P. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23: 910-913.

[12] 葛永纯, 谢红浪, 李世军, 侯金花, 章海涛, 史明君, 等. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的前瞻性随机对照临床试验[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2010, 19: 501-507.

[13] Chen M, Li H, Li X Y, Lu F M, Ni Z H, Xu F F, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial[J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339: 233-238.

[14] Aizawa-Yashiro T, Tsuruga K, Watanabe S, Oki E, Ito E, Tanaka H. Novel multidrug therapy for children with cyclosporine-resistant or -intolerant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26: 1255-1261.

[15] Tang S, Tang A W, Tam M K, Ho Y W. Use of tacrolimus in steroid- and cyclophosphamide-resistant minimal change nephrotic syndrome[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42: E13-E15.

[16] Butani L, Ramsamooj R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24: 1517-1523.

[17] 袁桂芬, 袁曙光. 雷公藤多苷联合泼尼松治疗难治性肾病综合征的临床观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2009, 10: 246-247.

[18] 苗里宁, 孙晶, 远航, 贾治. 小剂量普乐可复治疗系膜增生性肾小球肾炎的临床研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21: 624-625.

[19] Westhoff T H, van der Giet M. Tacrolimus in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007, 16: 1099-1110.

[20] Del Rio M, Kaskel F. Evaluation and management of steroid-unresponsive nephrotic syndrome[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2008, 20: 151-156.

[21] Sinha M D, MacLeod R, Rigby E, Clark A G. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21: 1848-1854.

[22] Manrique-Rodriguez S, Fernandez-Llamazares C M, Sanjurjo-Saez M. Pharmacotherapeutic review and update of idiopathic nephrotic syndrome in children[J]. *Pharm World Sci*, 2010, 32: 314-321.

[本文编辑] 孙岩