

病杂志,2018,46(10):760-789.

[7] 姚丹, 郑菊, 庞翀, 等. 沙库巴曲缬沙坦对慢性射血分数降低的心力衰竭患者超声参数的影响[J]. 实用临床医药杂志,2021,25(7):81-88.

[8] 阳飞, 王芳, 尹涛源. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的疗效[J]. 安徽医学,2021,42(8):876-880.

[9] 郭丽芬, 胡晓军, 程丽丹, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠片对慢性心力衰竭病人血清炎症因子及心肌损伤标志物的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(16):2806-2809.

[10] 谭红梅. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2021,15(6):116-118.

[11] 王云峰. 沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者心功能和血清学指标表达的影响[J]. 四川解剖学杂志,2021,29(1):181-182.

[12] 孙静, 寇进, 胡建库, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭肺动脉高压的疗效及对患者血清sICAM-1、sCD40L的影响[J]. 海南医学,2020,31(2):149-152.

[13] 鲁俊, 袁小龙. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭及其对血清学指标的影响[J]. 皖南医学院学报,2020,39(4):344-347.

[14] 夏勇, 张建卿, 王少霞, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合琥珀酸美托洛尔缓释片治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病并慢性心力衰竭的效果观察[J]. 首都医科大学学报,2020,41(1):113-118.

[15] 董萌. 沙库巴曲缬沙坦治疗老年慢性心力衰竭合并肾功能不全患者的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志,2020,27(1):84-87.

[16] 普顺华, 蒋兴玲, 郑甲林, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪治疗慢性充血性心力衰竭临床疗效观察[J]. 重庆医学,2020,49(4):539-543.

[17] 孙涛, 闫继锋. 比索洛尔联合沙库巴曲缬沙坦在慢性心力衰竭中的应用[J]. 重庆医学,2020,49(4):610-613.

[18] 孙莹, 顾永丽, 孙增先. 252例心力衰竭住院患者沙库巴曲缬沙坦的用药分析[J]. 中国药房,2020,31(22):2801-2805.

[19] 司金萍, 陈艳伟, 杨洁, 等. 急性失代偿心力衰竭患者早期应用沙库巴曲缬沙坦的有效性和安全性评估[J]. 中华心血管病杂志,2020,48(6):477-483.

[20] 金子安, 陈阳. 沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数下降的慢性心力衰竭合并肾功能不全的临床疗效研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2020,28(5):91-95.

## 他克莫司应用于治疗老年激素抵抗型 肾病综合征的价值研究

王水兵

(东明县人民医院肾病风湿免疫科, 山东 菏泽, 274500)

**摘要:**目的 分析他克莫司在老年激素抵抗型肾病综合征(SRNS)治疗中的应用效果及安全性。方法 选取2020年4月—2021年12月东明县人民医院收治的200例SRNS患者作为研究对象,按照随机抽签法将患者分为对照组与观察组,每组100例。两组患者均应用抗凝、调节血脂治疗,糖皮质激素药物选择醋酸泼尼松,在此基础上,对照组采用环磷酰胺治疗,观察组采用他克莫司进行治疗,治疗时间均是6个月,比较两组患者治疗总有效率,治疗后实验室指标(血清白蛋白、总胆固醇、24h尿蛋白)及其用药所产生的不良反应等。结果 观察组患者治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,观察组血清白蛋白水平高于对照组,总胆固醇和24h尿蛋白小于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组用药不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 SRNS使用他克莫司治疗具有可行性,有利于改善患者的实验室指标,并可保证用药安全性,值得临床应用。

**关键词:**老年激素抵抗型肾病综合征;他克莫司;环磷酰胺;胆固醇;尿蛋白

**中图分类号:**R692 **文献标识码:**A **文章编号:**1009-8011(2023)-03-0188-03

肾病综合征是一种典型的肾病,患者有明显的尿蛋白症状,且血浆白蛋白水平明显下降,并伴有高脂血症<sup>[1]</sup>。与年轻人相比,老年人有着更多引起肾病综合征的危险因素,如糖尿病、高血压、多发性骨髓瘤、肾小球肾病等<sup>[2]</sup>。针对肾病综合征需要采取综合治疗方法,并结合不同患者的症状差异落实对症支持治疗,其中糖皮质激素在肾病综合征治疗中发挥着重要作用,大部分年轻患者用药效果较好,经过规范治疗,病情可痊愈或缓解,能够取得理想效果<sup>[3]</sup>。临床肾病综合

征老年患者使用常规激素药物治疗后,大多数患者治疗效果不理想,可能是因为激素依赖或者自身遗传因素的影响,使得肾病综合征发展为老年激素抵抗型肾病综合征(SRNS)<sup>[4]</sup>。SRNS是指常规使用糖皮质激素治疗8~12周依旧无效或首次治疗尽管有效,但是在病情复发后使用糖皮质激素治疗无效的肾病综合征<sup>[5]</sup>。对于老年SRNS通常可使用钙调蛋白抑制剂加以治疗,环磷酰胺对SRNS患者也有一定的治疗效果,但是存在肾脏损害风险。他克莫司是一种免疫抑制类的药物,具有高度免疫抑制作用,较环磷酰胺的免疫抑制效果更强,在治疗老年SRNS方面存在一定的潜力<sup>[6]</sup>。本研究结合东明县人民医院2020年4月—2021年12月收治的200

**作者简介:**王水兵(1978—),男,汉族,籍贯:山东省菏泽市,本科,副主任医师,研究方向:原发性、继发性肾小球疾病,急、慢性肾衰竭,糖尿病肾病以及类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等风湿病。

例 SRNS 患者, 对其使用不同药物治疗的相关资料分析如下, 旨在更好的指导老年 SRNS 患者的综合治疗, 发挥临床参考价值, 帮助患者恢复健康。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 4 月—2021 年 12 月东明县人民医院收治的 200 例 SRNS 患者作为研究对象, 按照随机抽签法将患者分为对照组与观察组, 每组 100 例。对照组男 55 例, 女 45 例; 年龄 63 ~ 78 岁, 平均年龄 (68.58 ± 1.25) 岁; 病程 2 ~ 6 年, 平均病程 (4.25 ± 0.40) 年。观察组男 57 例, 女 43 例; 年龄 62 ~ 77 岁, 平均年龄 (68.60 ± 1.28) 岁; 病程 2 ~ 6 年, 平均病程 (4.29 ± 0.41) 年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 有可比性。患者对研究知情同意, 自愿签署知情同意书。本研究经东明县人民医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①符合《激素耐药型肾病综合征诊治循证指南 (2016) 解读》<sup>[7]</sup> 诊断标准, 实验室检查 24 h 尿蛋白 > 3.5 g, 血浆白蛋白 < 30 g/L, 有典型高脂血症、水肿表现, 均规范用药, 连续 3 个月使用糖皮质激素药物, 治疗结束后对应的治疗效果较差, 症状明显, 治疗效果不理想者; ②年龄 60 ~ 80 岁; ③临床诊治与随访资料记录完整者。

排除标准: ①对使用药物存在过敏史者; ②合并精神疾病、认知功能障碍、语言表达障碍、听力障碍或者视力障碍者; ③合并急危重症、心肺肝器官功能不全, 本身存在传染性疾病, 有潜在传播风险者; ④在参与本研究前使用可能影响疗效药物者; ⑤同时参与其它相关研究者; ⑥不能配合检查或实验室检查资料丢失者。

### 1.3 方法

所有患者均接受常规基础治疗。即抗凝、调节血脂治疗, 糖皮质激素药物选择醋酸泼尼松 (生产企业: 天津天药药业股份有限公司, 国药准字 H12020689, 规格: 5 mg × 100 片 / 瓶), 按照 1 mg/kg 剂量用药, 2 d / 次, 用药 1 周后降低用药剂量, 调整为 20 mg / 次, 治疗 4 周后以维持剂量用药并逐步减少用药, 直至停止用药。

对照组采用环磷酰胺 (生产企业: Baxter Oncology GmbH, 国药准字 HJ20160467, 规格: 0.2 g), 将 0.2 g 环磷酰胺和 20 mL 0.9% 氯化钠溶液充分混合并使其均匀, 静脉注射, 2 d / 次。连续用药 3 个月。

观察组采用他克莫司 (生产企业: 国药集团川抗制药有限公司, 国药准字 H20083943, 规格: 1 mg) 治疗, 初始用药剂量为 0.1 mg / (kg · d), 口服用药, 提醒患者需要在餐后 2 h 或者餐前 1 h 服用药物。在使用他克莫司治疗过程中, 注意对患者的血药浓度监测, 结合血药浓度监测结果逐步减少用药剂量, 并保证患者治疗期间的血药浓度维持在 5 ~ 10 μg/L。连续用药 3 个月 after 停止用药。在用药初期, 医务人员需要做好患者的用药指导, 保证患者规范与合理用药, 做好患者用药的随访工作, 告知患者在用药过程中可能出现的不良反应。指导患者相关不良反应的处理措施。

### 1.4 观察指标

①比较两组综合治疗效果。通过患者治疗后肾功能、水肿症状、血浆白蛋白、尿蛋白水平等予以评价<sup>[8]</sup>。肾功能恢复正常, 相关症状消失, 血浆白蛋白 > 35 g/L, 24 h 尿蛋白 < 0.3 g/L 则为显效; 肾脏功能轻度异常, 有轻微症状表现, 血浆白蛋白 30 ~ 35 g/L, 24 h 尿蛋白 3 ~ 3.5 g/L 则为有效; 肾功能异常, 症状明显, 血浆白蛋白 < 30 g/L, 24 h 尿蛋白 > 3.5 g/L 则为无效, 治疗总有效率 = (显效 + 有效) 例数 / 总例数 × 100%。

②比较两组患者治疗后实验室指标。于空腹条件下采集患者肘部静脉血 5 mL, 常规离心机处理, 以 3 000 r/min 离心 5 min, 离心处理后选择上层血清, 通过美国贝克曼库尔特 AU5800 系列全自动生化分析仪检测总胆固醇; 血清白蛋白检测使用全自动生化仪检测, 其中总胆固醇正常值 < 5.18 mmol/L; 血清白蛋白正常值 40 ~ 55 g/L; 尿蛋白正常值 0 ~ 150 mg/24 h。

③比较两组不良反应发生情况。不良反应包括胃肠道反应、脱发, 不良反应发生率 = (胃肠道反应 + 脱发) 例数 / 总例数 × 100%。

### 1.5 统计学分析

应用 SPSS 23.0 软件分析数据, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 行  $t$  检验; 计数资料以  $[n(\%)]$  表示, 行  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者综合治疗效果比较

观察组治疗总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者综合治疗效果比较 [n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	100	48 (48.00)	40 (40.00)	12 (12.00)	88 (88.00)
观察组	100	70 (70.00)	26 (26.00)	4 (4.00)	96 (96.00)
$\chi^2$					4.348
$P$					0.037

### 2.2 两组患者治疗后实验室指标比较

治疗后, 观察组血清白蛋白高于对照组, 观察组总胆固醇、24 h 尿蛋白低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗后实验室指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	总胆固醇 (mmol/L)	24 h 尿蛋白 (g)	血浆白蛋白 (g/L)
对照组	100	5.86 ± 2.02	0.60 ± 0.32	37.94 ± 3.46
观察组	100	3.64 ± 1.20	0.28 ± 0.06	44.50 ± 4.24
$t$		9.448	9.828	11.987
$P$		< 0.001	< 0.001	< 0.001

### 2.3 两组不良反应发生情况比较

观察组不良反应发生情况与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组患者在出现不良反应后, 通过降低用药剂量以及对症支持治疗, 患者不良反应逐步缓解。见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 [n(%)]

组别	例数	胃肠道反应	脱发	总发生率
对照组	100	3(3.00)	2(2.00)	5(5.00)
观察组	100	2(2.00)	4(4.00)	6(6.00)
$\chi^2$				0.096
<i>P</i>				0.756

### 3 讨论

#### 3.1 患者治疗效果分析

本研究结果显示,观察组治疗总有效率 96.00% 高于对照组的 88.00%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示他克莫司对老年 SRNS 治疗效果更好。本研究对照组患者治疗使用环磷酰胺为现阶段老年 SRNS 治疗的主要药物。环磷酰胺属于烷化剂, 可较好地抑制 T 细胞、B 细胞、NK 细胞, 进一步抑制细胞免疫、体液免疫, 整体免疫抑制作用较强, 有利于稳定患者病情, 加快患者症状缓解<sup>[9-10]</sup>。尽管环磷酰胺在老年 SRNS 治疗方面的效果尚可, 但是容易出现不良反应, 且存在肾脏损害风险, 长时间用药也会在无形中加重患者病情, 影响实际临床应用效果<sup>[11-12]</sup>。本研究观察组患者使用他克莫司, 该药物能够结合并抑制钙调神经磷酸酶, 影响信号传导过程, 有效预防相关淋巴因子基因的转入, 发挥更好的免疫抑制效果<sup>[13-14]</sup>。他克莫司可依靠更强的免疫抑制效果, 避免免疫因子等对肾小球的损害, 帮助患者改善症状, 提升综合疗效。

国内有报道指出, 老年人人群中肾病综合征有较高的发病率, 原发性肾病综合征发病同免疫因素有一定的相关性, 治疗过程中需要重视免疫抑制剂的使用<sup>[15-16]</sup>。将大剂量糖皮质激素药物用于患者的短期治疗, 然后逐渐减少药物用量, 依靠短期增加糖皮质激素药物用量增强药物效果, 更好的达到抗感染目的, 能够在一定程度上帮助患者缓解症状。在老年 SRNS 治疗的同时, 糖皮质激素冲击疗法还需要配合其他药物, 依靠不同药物的协同作用共同提升疗效。病情严重者需要采取激素联合免疫抑制剂治疗, 通过激素和免疫抑制剂的联合使用, 提升综合疗效, 改善患者症状。

#### 3.2 患者治疗后实验室指标分析

治疗后, 观察组血清白蛋白高于对照组, 总胆固醇、24 h 尿蛋白低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。肾病综合征患者因为相关因素影响, 致使自身的肾小球受到不同程度的破坏, 造成大量白蛋白排出体外, 使得尿液中的白蛋白增加, 直观表现为尿蛋白水平较高, 且机体自身的白蛋白含量水平下降<sup>[17-18]</sup>。与此同时, 老年 SRNS 因为疾病的原因, 使得大量蛋白从肾脏丢失, 蛋白丢失会引起血清蛋白含量水平下降, 蛋白主要来源于肝脏, 为补充体内的蛋白, 肝脏会增加蛋白产生, 而在这个过程中同时还会产生胆固醇, 致使患者整体胆固醇水平升高<sup>[19]</sup>。通过对老年 SRNS 患者采取综合治疗, 依靠所使用的药物, 可帮助患者改善肾脏损伤, 从而改善蛋白流失情况, 促进体内血清蛋白增加, 减少尿液中的白蛋白, 改善肝脏产生蛋白现状, 减少胆固醇的产生, 促进实验室相关指标的有效改善。

#### 3.3 治疗安全性分析

观察组用药不良反应发生率 6.00% 与对照组的 5.00% 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示他克莫司与环磷酰胺均可保证用药安全性。胡泰然等<sup>[20]</sup>的研究指出, 他克莫司能促进老年 SRNS 治疗期间产生相关抗体, 依靠自身抗体更好地发挥作用, 保证疗效, 能够保证患者在整个治疗过程中的安全性, 保证患者用药安全。

综上所述, 老年 SRNS 使用他克莫司治疗具有可行性, 有利于改善患者的实验室指标, 并可保证用药安全性, 值得临床应用。

#### 参考文献

- [1] 李玲, 郭宏丽, 胡雅慧, 等. 他克莫司在儿童肾病综合征群体中的治疗药物监测[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(23): 1880-1886.
- [2] 张春燕, 黄琳, 任晓蕾, 等. 肾病综合征患者他克莫司血药浓度影响因素研究[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(11): 1053-1056.
- [3] 刘艳玲, 赵巍, 王晶, 等. 他克莫司治疗肾病综合征临床疗效及其对 T 淋巴细胞亚群影响研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1084-1088.
- [4] 廖明昊, 朱旭, 王鸣璐, 等. 五脂胶囊提高他克莫司血药浓度的耐受性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(8): 812-815.
- [5] 高萍, 关鑫磊, 刘烁, 等. 他克莫司治疗儿童肾病综合征的最佳血药浓度范围研究[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(1): 59-64.
- [6] 叶峥嵘, 吴琳, 王娟. 他克莫司缓释剂对肾病综合征患者肾功能和免疫功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22): 2801-2803.
- [7] 高春林, 夏正坤. 激素耐药型肾病综合征诊治循证指南(2016) 解读[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(11): 810-812.
- [8] 朱丽丽, 王轶睿, 韩昱, 等. 104 例不同民族肾病综合征患者他克莫司血药浓度的影响因素分析[J]. 中国药房, 2019, 30(15): 2110-2114.
- [9] 申新田, 陈超阳, 张利利, 等. 肾病综合征合并幽门螺旋菌感染患儿的药物相互作用分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(11): 1189-1191.
- [10] 王映俊, 许静, 景霞, 等. 难治性肾病综合征患儿他克莫司血药浓度监测回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(6): 612-615.
- [11] 汪小清, 韩焯, 陈超阳, 等. 儿科肾病综合征患者他克莫司群体药代动力学模型的外部验证[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(5): 471-473.
- [12] 卢映蓉, 王家莹, 吴云, 等. 肺移植术后早期他克莫司血药浓度及影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(16): 1670-1674.
- [13] 郭景鸽. 他克莫司治疗成人激素抵抗型肾病综合征血药浓度与临床效果及不良反应的相关性分析[J]. 临床医学, 2019, 19(5): 773-775.
- [14] Ercan N. Erythema dyschromicum perstans in an infant with positive Darier sign: A case report successfully treated with tacrolimus[J]. Dermatologic therapy, 2020, 33(6): e14175.
- [15] 吴云, 王家莹, 卢映蓉, 等. 器官移植患者他克莫司血药浓度影响因素的研究进展[J]. 医药导报, 2022, 41(5): 669-674.
- [16] 杨志伟, 刘君昌, 高小林, 等. 他克莫司代谢率与肾移植后早期 BK 病毒感染的关系[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(5): 712-716.
- [17] 王晔, 王路路, 蒋陈晓, 等. 临床药师参与他克莫司个体化给药的成本-效果分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(19): 2419-2425.
- [18] 谭俊杰, 于生友, 张瑶, 等. 他克莫司对嘌呤霉素损伤的肾小球足细胞重组人帕金森蛋白 7 表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(9): 951-958.
- [19] 李冰玉, 梁亚林, 史佳佳, 等. CYP3A5 和 ABCB1 基因多态性与肾移植术后服用他克莫司患者医院感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(17): 2692-2696.
- [20] 胡泰然, 雷铁池, 苗芳, 等. 外用贝美前列素联合他克莫司软膏治疗眶周白癜风临床与机制研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2021, 50(8): 467-472.