

· 临床研究 ·

儿童难治性肾病诊疗体会

龚红蕾,徐 坚,陈尚明

南通大学附属医院儿科,江苏 南通 226001

[摘要] 目的:总结分析儿童难治性肾病的诊疗技术,以提高难治性肾病的诊治水平。方法:回顾性分析2009年1月—2019年6月南通大学附属医院就诊的儿童难治性肾病30例患者资料,包括临床检测指标、治疗经过和预后情况。结果:30例难治性肾病患儿均口服泼尼松治疗,其中耐药25例,复发5例。经甲泼尼龙、盐酸贝那普利及百灵、黄葵等中药治疗后,17例尿蛋白转阴,另外13例尿蛋白未转阴,加用其他免疫抑制剂。使用甲泼尼龙治疗尿蛋白转阴患儿临床及病理类型比加用其他免疫抑制剂患儿复杂。甲泼尼龙主要不良反应有高血压、窦性心动过速或过缓以及感染,他克莫司等免疫抑制剂主要不良反应有感染、高血糖、个别高尿酸血症。结论:难治性肾病应及早进行肾活检,积极治疗。目前主张使用激素或者联合其他免疫抑制剂多靶点治疗,辅助百灵、黄葵、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素转换酶受体抑制剂可取得较好效果。

[关键词] 难治性肾病;IgA肾病;膜性肾病;甲基强的松龙;他克莫司

[中图分类号] R692

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)10-1483-03

doi:10.7655/NYDXBNS20191016

儿童原发性肾病综合征是一种免疫性疾病,病因不明确,但临床发现部分与感染和过度免疫反应有关,部分患儿体内存在与肾病发生有关的基因。目前对于难治性肾病的治疗主要应用激素来控制免疫反应,但部分患儿出现激素耐药、频繁复发等,需要加用其他细胞毒性类免疫抑制剂,如钙调蛋白磷酸酶抑制剂他克莫司、次黄嘌呤核苷磷酸脱氢酶抑制剂霉酚酸酯、CD20单克隆抗体等。本文总结分析了激素和其他免疫抑制剂对难治性肾病不同病理类型的疗效,以探讨难治性肾病的治疗途径。

1 对象和方法

1.1 对象

2009年1月到2019年6月在南通大学附属医院就诊的难治性肾病患儿30例,均符合2001年中华医学会儿科学分会肾脏学组制定的难治性肾病诊断标准^[1],即激素耐药、依赖、频复发的肾病综合征患儿。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

回顾性分析30例患儿临床资料,包括基本信息、临床表现、实验室检查结果(24 h尿蛋白、血胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总蛋白、白蛋白等)、病理类型、治疗经过,随访观察预后和不良反应发生情况等。

1.3 统计学方法

使用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析,定量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

30例难治性肾病患儿年龄3~16岁,男16例,年龄(8.71 ± 3.58)岁,女14例,年龄(8.78 ± 4.13)岁。其中12例为过敏性紫癜性肾炎(I~II型系膜增生性肾炎11例,III型系膜增生性肾炎1例)、8例IgA肾病、3例为膜性肾病、2例为局灶节段性肾小球硬化症(FSGS)、5例为微小病变型肾病。30例难治性肾病患儿临床均表现为大量蛋白尿、低白蛋白血症,除1例Dent病外均表现为高胆固醇血症、低密度脂蛋白胆固醇升高(表1)。血清补体降低15例,血尿20例,4例血压升高,1例肾功能异常。

2.2 治疗和预后情况

30例难治性肾病均使用甲泼尼龙冲击治疗,甲泼尼龙15~30 mg/(kg·d),连续使用3 d,或者隔天使用,并充分水化,冲击治疗期间给予患儿心电监护、血氧饱和度监测,观察患儿精神、神志、面色及呼吸、心电、血压、血氧饱和度、尿量等生命体征。经过冲击治疗,17例患儿(I~II型系膜增生性肾炎

表1 30例难治性肾病与健康对照组24 h尿蛋白定量以及血生化表现的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	24 h尿蛋白定量(g/L)	总蛋白(g/L)	白蛋白(g/L)	胆固醇(mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)
肾病组(n=30)	4.47 ± 2.62	38.16 ± 7.33	23.54 ± 10.50	9.25 ± 2.96	4.85 ± 2.51
对照组(n=15)	0.01 ± 0.00	73.33 ± 6.16	47.66 ± 4.01	3.95 ± 0.57	2.45 ± 0.63
t值	6.54	-15.47	-8.54	6.82	3.63
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

11例、IgA肾病3例和微小病变型肾病3例)1~2周后尿蛋白转阴,后改为口服泼尼松辅以血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)和百灵、黄葵等中药治疗,随访半年到1年,尿蛋白仍然阴性。13例(包括Ⅲ型系膜增生性肾炎1例,IgA肾病5例,膜性肾病3例,FSGS 2例和微小病变型肾病2例)尿蛋白未转阴,其中1例2岁微小病变型肾病男性患儿,加用霉酚酸酯半个月后尿蛋白转阴,但1年后停霉酚酸酯后尿蛋白出现,重新应用后又转阴;其余12例均使用他克莫司治疗,剂量0.05~0.10 mg/(kg·d)^[2-3],每12 h 1次,每隔2~4周复查尿常规、血压、心率、呼吸、是否有浮肿情况。每隔3个月查血他克莫司谷浓度,保持谷浓度在5~10 ng/mL,并查肝功能、肾功能、电解质、血糖等,逐渐减少他克莫司量,总疗程1~2年。13例患儿经后续治疗,10例尿蛋白转阴,3例尿蛋白未转阴,未转阴者包括膜性肾病1例,FSGS 2例。其中1例经过血液透析治疗后成功移植1个肾脏,现在已基本康复。

2.3 治疗不良反应

甲泼尼龙不良反应主要表现为血压升高3例,加用硝苯地平和ACEI后好转,心率偏快2例,心率偏慢1例,减慢冲击治疗速度后好转。他克莫司等免疫抑制剂不良反应主要表现为头晕2例、感染1例、高血糖1例。

3 讨论

儿童难治性肾病诊断方面,24 h尿蛋白定量均能达到大量蛋白尿的标准,但紫癜性肾炎血脂增高程度没有原发性肾病综合征高,特别本组中有1例基因异常的FSGS患儿血脂没有升高,所以严格来说,今后血脂在肾病综合征的诊断中并不是一个绝对必要的条件。另外有部分患儿存在尿葡萄糖苷酶(NAG)升高,说明该病除了有肾小球损伤外,还合并有肾小管损伤。

在难治性肾病诊治中肾活检显得非常重要,有利于明确病理类型,指导治疗。难治性肾病由于临

床表现以及病理类型差别,对治疗反应不同,除了使用激素外,有的患儿需要加用其他免疫抑制剂,应注意药物的血药浓度和不良反应,用药过程中注意监测患儿血压、体温、心率、血糖、肝、肾功能、电解质的变化。如果激素治疗效果欠佳,加用其他免疫抑制,例如他克莫司、霉酚酸酯等^[4-5]。

本组30例均使用甲泼尼龙治疗,其中17例难治性肾病尿蛋白转阴,其中Ⅰ~Ⅱ型系膜增生性肾炎11例、IgA肾病3例、微小病变型3例,说明甲泼尼龙具有强大的抗炎作用,对没有新月体形成或者非小球硬化性肾炎效果较好,冲击治疗过程中应该给予患儿心电监护、血氧饱和度检测、血压检测,应控制药物总剂量以及冲击时间,治疗个体化,不能以患儿生命为代价获取病情的完全缓解。另外13例难治性肾病尿蛋白未转阴,其中1例微小病变型加用霉酚酸酯治疗后尿蛋白转阴,12例加用他克莫司,9例尿蛋白转阴,但1例FSGS,临床表现为生长发育落后,矮小,基因检测发现CLCN5基因的1个半合变异,药物治疗效果差,尿蛋白波动在+~+++。另外1例FSGS合并慢性肾功能不全,尿蛋白未转阴,行血液透析治疗并成功移植1个肾脏。另外1例膜性肾病尿蛋白好转但未转阴。加用他克莫司等其他免疫抑制剂后尿蛋白转阴率明显提高,患儿家属对医疗满意度明显提高,但在用免疫抑制剂过程中,特别注意感染、粒细胞减少,以及心肾损伤等不良反^[6],必要时给予抗炎、口服降糖药、降尿酸治疗。他克莫司是从真菌中提取的一种大环内酯类抗生素^[7-9],临床作用是环孢霉素的10~100倍,它通过与胞浆内FKBP12相结合,抑制T细胞的基因转录,阻断T细胞产生细胞因子,控制肾脏炎症反应,该药无明显性腺毒不良反应,临床效果较好^[10-13],但对硬化性肾炎效果欠佳。另外有学者发现他克莫司通过稳定细胞骨架和nephrin抑制肾小球足细胞损伤^[14]。该药虽然使用时间比较长,但起效快,每隔1~3个月,需检测血药浓度,注意定期查尿常规、24 h尿蛋白定量、血常规、血脂、肝、肾功能、血糖。我们在临床工作中发现他克莫司治疗难治性肾病的使用频率

和疗效均高于其他免疫抑制剂,而不良反应小于其他免疫抑制剂。

霉酚酸酯主要通过抑制次黄嘌呤核苷磷酸脱氢酶,使鸟嘌呤核苷酸的合成减少,从而抑制淋巴细胞的增殖和功能,减轻肾局部炎症,对肝功能影响小,但起效稍慢,少数出现胃肠道反应,主要用于系统性红斑狼疮肾炎等,我们使用霉酚酸酯治疗1例微小病变型肾病取得良好效果,但使用时间长,已经2年。如何提高难治性肾病的尿蛋白转阴率,改善其临床症状,需要不断探索完善。

另外我们对一些中药例如黄葵减少蛋白尿做了一些研究,特别对于紫癜性肾炎早期肾损伤^[16],黄葵可减轻蛋白尿,减少激素使用量,避免更多使用激素而产生一系列不良反应,临床已经推广使用。还有一些生物制剂应用于难治性肾病的治疗,例如CD20单克隆抗体利妥昔单抗-美罗华、Abatacept、ACTH等,在人体前B细胞及成熟B细胞表面存在CD20抗原,曾经用于B细胞型非何杰金氏淋巴瘤的治疗,现在应用在自身免疫性疾病及免疫介导的相关性疾病,使用美罗华后肾病的复发与B细胞的重建有关^[17],注意其不良反应,低蛋白血症以及淋巴细胞减少、中性粒细胞减少等引起的严重感染^[18],有学者报道,对于难治性肾病患儿,美罗华能明显减少平均医疗费用,提示该药在降低医疗成本上优于之前的治疗药物^[19]。治疗难治性肾病任重而道远,有很多发病机制需要探索,很多新药,特别是宝贵的中医中药,需要一代又一代研究者的共同努力,才能攻克难关。

[参考文献]

- [1] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组,姚 勇,杨霖云,等. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志,2001,39(12):45-48
- [2] 吴晓明,何 威,高远赋,等. 他克莫司治疗儿童难治性肾病综合征191例[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(5):342-345
- [3] 汪年松,桂定坤,李军辉. 他克莫司在肾脏病中的合理应用[J]. 中华肾病研究电子杂志,2014,3(4):200-203
- [4] Gulati S, Prasad N, Kumar A, et al. Tacrolimus - A new therapy for steroid resistant nephrotic syndrome in children[J]. Nephrol Dial Transplant,2007,22(6):276-277
- [5] 蒋 罗,于 力,于生友,等. 他克莫司与环磷酰胺治疗儿童激素依赖/频复发型肾病综合征的效果比较[J]. 广东医学,2015,36(13):1971-1974
- [6] Takahashi T, Okamoto T, Etl Y. Periodically repeated rituximab administrations in children with refractory nephritic syndrome: 2-year multicenter observational study [J]. Pediatr Nephrol,2019,34(1):87-89
- [7] 吴晓明,何 威,高远赋,等. 他克莫司治疗儿童难治性肾病综合征191例[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(5):342-345
- [8] 吴晓明,夏正坤. 他克莫司在儿童肾脏疾病中的临床应用及作用机制[J]. 国际儿科学杂志,2014,41(4):386-389
- [9] 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
- [10] 张秀敏,李宇宁,李卫国,等. 他克莫司治疗儿童难治性肾病综合征Meta分析[J]. 中国小儿急救医学,2014,21(5):271-276
- [11] 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]. 中华实用儿科杂志,2017,32(5):392-395
- [12] 王宝丹,张兰华. 他克莫司联合激素对激素耐药难治性肾病综合征患儿调节性T细胞的影响及其临床疗效观察[J]. 中国社区医师,2016,32(19):51-54
- [13] 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]. 儿科药理学杂志,2016,22(3):21-23
- [14] 温跃强,李辉远,周沛兰,等. 他克莫司通过稳定细胞骨架和nephrin抑制血管紧张素II损伤肾小球足细胞[J]. 实用医学杂志,2017,33(22):3694-3697
- [15] 龚红蕾,徐美玉,孙宝兰,等. 黄葵佐治儿童过敏性紫癜早期肾损伤的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(8):1062-1064
- [16] Colucci M, Carsetti R, Cascioli S, et al. B cell reconstitution after rituximab treatment in idiopathic nephritic syndrome [J]. J Am Soc Nephrol,2016,27(6):1811-1812
- [17] Dario M, Monica B, Maria GC, et al. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood nephritic syndrome: an Italian perspective [J]. Ital J Pediatr,2016,42(1):63
- [18] Iorember F, Aviles D, Kallash M, et al. Cost analysis on the use of rituximab and calcineurin inhibitors in children and adolescents with steroid - dependent nephritic syndrome [J]. Pediatr Nephrol,2018,33(2):261-267

[收稿日期] 2019-05-05