中国药业
China Pharmaceuticals
2021年12月5日 第30卷第23期
Vol. 30, No. 23, December 5, 2021

doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.23.025

利妥昔单抗联合他克莫司治疗青少年肾病综合征伴肾功能损伤临床研究*

钱香川,韩碧翠△,张　福

(海南省文昌市人民医院肾内风湿科,海南 文昌　571300)

摘要:目的　探讨利妥昔单抗联合他克莫司治疗青少年肾病综合征伴肾功能损伤的临床疗效,以及对患者肾损伤分子1(KIM－1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)水平的影响。**方法**　选取医院2018年5月至2020年5月收治的青少年肾病综合征伴肾功能损伤患者120例,随机分为观察组和对照组,各60例。两组患者均予小剂量甲泼尼龙+他克莫司治疗,观察组加用利妥昔单抗治疗,均以4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。**结果**　观察组未严格执行治疗方案2例、自愿退出1例,对照组失访1例、自愿退出1例,均予以剔除。观察组总有效率为91.23%,显著高于对照组的75.86%($P<0.05$);治疗后,与对照组相比,观察组患者的24 h尿蛋白定量、血清尿素氮、血清肌酐、NGAL和KIM－1水平均显著降低($P<0.05$),免疫球蛋白A、免疫球蛋白G、免疫球蛋白M水平均显著升高($P<0.05$);治疗期间,观察组和对照组不良反应发生率相当(15.79%比10.34%,$P>0.05$)。**结论**　利妥昔单抗联合他克莫司治疗青少年肾病综合征伴肾功能损伤的疗效较好,能改善患者的肾功能指标,降低NGAL和KIM－1等急性肾功能损伤早期标志物水平,提高免疫功能,且治疗安全性良好。

关键词:青少年肾病综合征;肾功能损伤;利妥昔单抗;他克莫司;临床疗效;免疫功能

中图分类号:R969.4;R979.5　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1006－4931(2021)23－0086－04

Clinical Study of Rituximab Combined with Tacrolimus in the Treatment of Juvenile Nephrotic Syndrome with Renal Function Injury

QIAN Xiangchuan, HAN Bicui, ZHANG Fu

(*Department of Intrarenal Rheumatology, Wenchang People's Hospital, Wenchang, Hainan, China　571300*)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of rituximab combined with tacrolimus in the treatment of juvenile nephrotic syndrome with renal function injury and its effect on the levels of kidney injury molecule－1 (KIM－1) and neutrophil gelatinase－associated lipocalin (NGAL). **Methods**　A total of 120 patients with juvenile nephrotic syndrome with renal injury admitted to the hospital from May 2018 to May 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 60 cases in each group. The patients in the two groups were treated with low－dose methylprednisolone and tacrolimus, on this basis, the patients in the observation group were treated with rituximab. Both groups were continuously treated for three consecutive courses with four weeks as a treatment course. **Results**　Two cases did not strictly implement the treatment plan and one case voluntarily withdrew in the observation group, while one case lost follow－up and one case voluntarily withdrew in the control group, and all of them were excluded. The total effective rate of the observation group was 91.23%, which was significantly higher than 75.86% of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of 24 h urinary protein quantification(24 hpro), blood urea nitrogen(BUN), serum creatinine(SCr), NGAL and KIM－1 in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$), while the levels of immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G(IgG) and immunoglobulin M (IgM) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group(15.79% *vs.* 10.34%, $P>0.05$). **Conclusion**　Rituximab combined with tacrolimus is effective and safe in the treatment of juvenile nephrotic syndrome with renal function injury. It can improve the indexes of renal function, reduce the levels of early markers of acute renal function injury such as NGAL and KIM－1, and improve immune function.

Key words: juvenile nephrotic syndrome; renal function injury; rituximab; tacrolimus; clinical efficacy; immune function

肾病综合征是由多种原因引起,以肾小球、肾小管损伤为主的肾脏实质性病变的一类临床综合征,临床表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、高度水肿、高脂血症等[1]。其起病方式各有不同,病情迁延,进展缓慢,可有不同程度的肾功能减退,且易导致急性肾功能损伤,并具有肾功能恶化倾向,最终发展为慢性肾衰竭[2－3]。青少年已

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[18A200052]。

第一作者:钱香川,男,大学本科,主治医师,研究方向为肾内风湿科学,(电子信箱)qianxiangchuan6056@163.com。

△通信作者:韩碧翠,女,大学本科,副主任医师,研究方向为肾内风湿科学,(电子信箱)29371612@qq.com。

成为肾病综合征的高发人群，病程长，易迁延，难治愈，并伴有急性肾功能损伤，进一步加重病情，增加治疗难度[4]。对于青少年肾病综合征伴肾功能损伤患者，一经确诊应立即治疗，通过各种干预手段逆转肾功能损伤、缓解病情，避免急性肾功能损伤向慢性肾衰竭转移。目前，尚无特效药治疗肾病综合征，通常以利尿、降压、抗凝、调节水电解质平衡等对症治疗，在此基础上加用糖皮质激素行抗炎治疗[5]。他克莫司是一种新型强效免疫抑制剂，既往用于治疗移植排斥反应，也用于治疗肾病综合征[6]。常规的免疫抑制剂、糖皮质激素对此类患者治疗效果欠佳，仍需联合其他治疗手段，以提高疗效。利妥昔单抗为新型单克隆抗体类抗肿瘤药物，用于治疗肾病综合征疗效较好[7]，但国内相关研究较少。本研究中探讨了利妥昔单抗联合他克莫司治疗青少年肾病综合征伴肾功能损伤的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《肾内科学（第 2 版）》原发性肾病综合征诊断标准[8]；伴肾功能损伤；年龄 12～18 岁；对本研究中所用药物无禁忌证；患者或家属签署知情同意书。

排除标准：并发其他肾脏系统、泌尿系统疾病；并发尿路感染；入组前已接受其他治疗药物干预；伴有严重的肝功能损伤；基础资料、临床检测资料缺失或不完整。

脱落/剔除标准：中途自愿退出研究；未严格执行治疗方案；失访。

病例选择与分组：选取我院 2018 年 5 月至 2020 年 5 月收治的青少年肾病综合征伴肾功能损伤患者 120 例，随机分为观察组和对照组，各 60 例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较（$n=60$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n=60$）

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\bar{X}\pm s$，岁）	体质量（$\bar{X}\pm s$，kg）	病程（$\bar{X}\pm s$，月）	24 h 尿蛋白定量（$\bar{X}\pm s$，mg/24 h）
观察组	33/27	15.22±3.28	41.19±6.92	3.98±0.78	871.39±149.28
对照组	29/31	14.87±3.19	42.22±6.89	4.17±0.86	877.93±155.43
χ^2/t 值	0.534	0.593	0.817	1.267	0.230
P 值	0.465	0.555	0.419	0.207	0.818

1.2 方法

两组患者均口服甲泼尼龙片（商品名美卓乐，Pfizer Italia s. r. l.，进口药品注册证号 H20150245，规格为每片 4 mg），初始剂量为 20 mg/d，病情缓解 2 周后开始减量，每 2 周减量 4 mg/d，减量至 12 mg/d 后降为每 2 周 4 mg/d，直至停药。对照组口服他克莫司胶囊（商品名普乐可复，Astellas Ireland Co. Ltd.，国药准字 J20150101，规格为每粒 0.5 mg）0.05 mg/（kg·d），分早晚 2 次服用。观察组在对照组治疗基础上加用利妥昔单抗注射液（商品名汉利康，上海复宏汉霖生物制药有限公司，国药准字 S20190021，规格为每瓶 100 mg∶10 mL）300 mg＋0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注，滴注时间不少于 90 min，每周治疗 1 次。两组患者均以 4 周为 1 个疗程，连续治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：采集患者治疗前 1 d、治疗后 1 d 空腹静脉血各 3 mL，加入含有乙二胺四乙酸二钠的抗凝管中，采用 EP－10B 型台式多功能离心机（德国 Eppendorf 公司）离心（转速为 3 000 r/min，离心半径为 10 cm）15 min，分离得血清样本。采用 BX－3010 型全自动生化分析仪（日本希森美康公司）检测血清肌酐（SCr）、血清尿素氮（BUN）水平。采用酶联免疫吸附试验检测急性肾功能损伤标志物[中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）、肾损伤分子 1（KIM－1）]和免疫球蛋白[免疫球蛋白 A（IgA）、免疫球蛋白 G（IgG）、免疫球蛋白 M（IgM）]的水平，检测仪器为 Varioskan LUX 型多功能酶标仪（美国赛默飞公司），检测试剂盒由广州达安基因股份有限公司提供。

疗效判定[9]：显效，各项表观症状减退至消失，肾功能各项指标改善至正常范围，24 小时尿蛋白定量（24 hpro）水平下降幅度超过 50%；有效，各项表观症状明显改善，肾功能指标显著改善，24 hpro 水平下降幅度为 20%～50%；无效，各项表观症状、肾功能指标均无改善。总有效＝显效＋有效。

不良反应：统计患者治疗期间的不良反应发生情况，包括恶心呕吐、头晕头痛、心悸胸闷、皮疹。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示，行 t 检验；计数资料以率（%）表示，行 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组未严格执行治疗方案 2 例、自愿退出 1 例，对照组失访 1 例、自愿退出 1 例，均予以剔除。结果见表 2 至表 6。

3 讨论

部分肾病综合征患者并发急性肾功能损伤，出现蛋白尿增多现象，这会加重对肾小球滤过膜的冲击与损伤[10]。他克莫司为钙神经磷酸酶抑制剂，通过抑制机体钙调磷酸酶的活性，并与胞浆结合蛋白组成复合体，进而抑制 T 细胞活化因子，影响树突细胞的抗原传递功能，发挥强效免疫抑制作用。但常规治疗方案联合免疫抑制剂治

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups[case(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=57)	31(54.39)	21(36.84)	5(8.77)	52(91.23)
对照组(n=58)	27(46.55)	17(29.31)	14(24.14)	44(75.86)
χ^2值				4.922
P值				0.027

表3 两组患者肾功能指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of renal function indexes between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	24 hpro(mg/24 h)		BUN(mmol/L)		SCr(μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	871.39±149.28	197.37±21.09*	14.21±3.34	6.25±1.90*	188.32±19.70	102.29±11.80*
对照组	877.93±155.43	221.09±25.38*	14.89±3.27	8.31±2.03*	185.95±20.14	113.31±12.43*
t值	0.230	5.446	1.103	5.616	0.638	4.996
P值	0.818	0.000	0.272	0.000	0.525	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表4 两组患者KIM-1和NGAL水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of KIM-1 and NGAL levels between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	KIM-1(pg/L)		NGAL(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	387.27±41.14	148.63±20.83*	1 059.22±141.71	327.90±45.12*
对照组	380.94±40.84	161.40±23.15*	1 067.32±143.23	362.32±47.25*
t值	0.823	3.059	0.305	3.994
P值	0.412	0.003	0.761	0.000

表5 两组患者免疫球蛋白水平比较($\bar{X} \pm s$,mg/L)

Tab. 5 Comparison of immunoglobulin levels between the two groups($\bar{X} \pm s$,mg/L)

组别	IgA		IgG		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.32±0.48	2.49±0.79*	4.91±1.04	11.25±2.90*	0.72±0.20	2.19±0.53*
对照组	1.39±0.50	2.09±0.71*	5.02±1.17	9.71±2.63*	0.75±0.23	1.81±0.51*
t值	0.766	2.857	0.533	2.984	0.746	3.918
P值	0.445	0.005	0.595	0.003	0.457	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%)]

组别	恶心呕吐	头晕头痛	心悸胸闷	皮疹	合计
观察组(n=57)	3(5.26)	2(3.51)	2(3.51)	2(3.51)	9(15.79)
对照组(n=58)	1(1.72)	2(3.45)	2(3.45)	1(1.72)	6(10.34)
χ^2值					0.751
P值					0.386

疗肾病综合征疗效欠佳,患者长时间服药的顺应性和耐受性降低,不良反应严重,且停药后易复发[10]。

本研究结果显示,相较于对照组,观察组患者的临床疗效显著提升,表明利妥昔单抗治疗青少年肾病综合征伴肾功能损伤的疗效较好。这是因为肾病综合征的发病原因为机体出现免疫损伤,T淋巴细胞活化并表达共刺激分子和细胞因子,介导非抗体依赖的自身免疫损伤,T淋巴细胞和B淋巴细胞通过复杂的相互作用机制参与肾病综合征的发病[11]。利妥昔单抗为人鼠嵌合型单克隆抗体,可特异性结合B淋巴细胞表面的CD_{20}抗原,形成一种新的复合体,诱导B淋巴细胞凋亡。另外,利妥昔单抗还可通过抗体及补体介导的细胞毒性作用耗竭机体损伤的B淋巴细胞,从而减少自身抗体及免疫复合物的产生,抑制机体的T淋巴细胞免疫活化产生的细胞因子对肾脏的免疫损伤[12]。利妥昔单抗除对肾病综合征发挥免疫学作用外,还可调节肾小球足细胞的功能,防止足细胞肌动蛋白细胞骨架的破坏和足细胞凋亡,稳定足细胞的结构及功能,减少对肾功能的损伤[13]。观察组联合利妥昔单抗治疗,患者的临床疗效进一步提升,24 hpro,BUN,SCr等肾功能指标水平均显著改善。

NGAL和KIM-1均为患者急性肾功能损伤的早期标志物[14]。其中,NGAL最初是激活中性粒细胞中的一种小分子量分泌性蛋白,是诊断急性肾功能损伤的有效生物学标志物。KIM-1是肾脏近曲小管上皮细胞的一种跨膜糖蛋白,属免疫球蛋白基因超家族,是反映机体肾功能变化的重要细胞因子[15]。本研究中,观察组治疗后患者的NGAL和KIM-1水平均显著低于对照组,表明利妥昔单抗联用他克莫司能进一步改善肾功能,逆转急性肾功能损伤状态。在免疫学功能指标比较中,观察组患者的IgA,IgG,IgM水平均显著高于对照组,表明利妥昔单抗可逆转机体的免疫损伤,增强免疫力[11]。利妥昔单抗为单克隆抗体类药物,不会对机体的其他正常组织或细胞产生刺激或损伤。观察组不良反应未显著增加,提示安全性良好。

综上所述,利妥昔单抗联合他克莫司治疗青少年肾病综合征伴肾功能损伤疗效较好,能改善患者的肾功能指标,降低NGAL和KIM-1等急性肾功能损伤早期标志物水平,增强免疫功能,且治疗安全性良好。

参考文献

[1] LOVRIC S. Seltene nephrotische Syndrome[J]. Der Nephrologe, 2019,14(2):81-93.

[2] WEYER K, ANDERSEN PK, SCHMIDT K, et al. Abolishment of proximal tubule albumin endocytosis does not affect plasma albumin during nephrotic syndrome in mice[J]. Kidney International, 2018,93(2):335-342.

[3] 庄乙君,陈 文,王名法,等. 青少年肾病综合征合并急性肾损伤病理与临床特征分析[J]. 新疆医科大学学报,2020,43(6):763-767.