

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.020

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.020

## 低浓度他克莫司联合激素治疗特发性局灶节段肾小球硬化的 回顾性对照研究

刘宝莲, 申兵冰, 张湖海, 潘乾广, 赵洪雯

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院肾科, 重庆 400038)

**[摘要]** 目的: 研究低浓度他克莫司(tacrolimus, TAC)联合糖皮质激素在特发性局灶节段肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)中的有效性和安全性。方法: 回顾筛选特发性FSGS, 尿蛋白定量>1 000 mg/24 h的41例患者为研究对象。根据治疗方案分为低浓度TAC组和激素组。将其中尿蛋白定量>2 000 mg/24 h的患者也按上述方法分为两组。收集分析治疗前及治疗第1, 3, 6, 12, 18, 24个月的临床资料并记录不良反应。结果: 在尿蛋白定量>1 000 mg/24 h的患者中, TAC组于治疗第1个月尿蛋白定量显著下降; 激素组在治疗第3个月显著下降( $P<0.05$ )。在治疗第18, 24个月TAC组尿蛋白定量下降值均高于激素组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。在尿蛋白定量>2 000 mg/24 h患者中, TAC组在治疗各时间点尿蛋白定量均下降, 与治疗前比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 激素组在治疗第1, 3, 6个月尿蛋白定量显著下降( $P<0.05$ ), 治疗第12至24个月与基线比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两种分组方法中, TAC组复发率均低于激素组( $P<0.05$ ); 总缓解率和完全缓解率上差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组不良反应方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论: 在特发性FSGS的治疗中, 低浓度TAC联合激素的治疗方案对比单用激素显示出起效快、更强且持久稳定降尿蛋白的作用, 是这类患者的更优选择。

**[关键词]** 低浓度他克莫司; 特发性局灶节段肾小球硬化; 糖皮质激素

## A retrospective controlled clinical study of low concentration of tacrolimus combined with prednisone in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis

LIU Baolian, SHEN Bingbing, ZHANG Huhai, PAN Qianguang, ZHAO Hongwen

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Army Medical University, the Chinese People Liberation Army, Chongqing 400038, China)

**Abstract Objective:** To explore the clinical efficacy and safety of low-concentration tacrolimus combined with

收稿日期 (Date of reception): 2018-02-27

通信作者 (Corresponding author): 赵洪雯, Email: zhaohw212@126.com

基金项目 (Foundation item): 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金 (320.6750.16190)。This work was supported by the WU Jieping Medical Foundation Clinical Research Grant Fund, China (320.6750.16190).

glucocorticoids in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). **Methods:** Forty-one patients of idiopathic FSGS with urinary protein excretion exceeding 1 000 mg/24 h were included. According to the therapeutic regimen, patients were divided into a low-concentration TAC group and a hormone group. Further, patients with urinary protein excretion exceeding 2 000 mg/24 h were divided into two groups on the basis of the above method. The clinical data before treatment and 1, 3, 6, 12, 18, 24 months after treatment were collected and analysed, meanwhile, the adverse effects were also recorded. **Results:** In patients whose urinary protein excretion were greater than 1 000 mg/24 h, 24-hour urinary protein excretion was decreased significantly 1 month later in the TAC group, it began to decrease evidently 3 months later in hormone group ( $P<0.05$ ). The reduction of 24-hour urinary protein excretion were more obvious in the TAC group at 18 and 24 months after treatment than the hormone group ( $P<0.05$ ). In patients whose urinary protein excretion was much than 2 000 mg/24 h, 24-hour urinary protein excretion was decreased significantly at each time point after treatment in the TAC group ( $P<0.05$ ). However, the indicator declined obviously at 1, 3, 6 months after treatment ( $P<0.05$ ), no significant differences were seen at 12, 18, 24 months compared with values of baseline in the hormone group ( $P>0.05$ ). Recurrence rate were lower significantly in the TAC group than the hormone group in both cases ( $P<0.05$ ). The total effective rate and complete remission rate showed no significant differences between the two groups ( $P>0.05$ ). There was no statistical difference in adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** In the treatment of idiopathic FSGS, low-concentration TAC combined with glucocorticoid effected quickly, steadily, and was more effective in reduction of urinary protein excretion than the use of hormones, the therapeutic scheme was a better option for this population.

**Keywords** low-concentration tacrolimus; idiopathic focal segmental glomerulosclerosis; glucocorticoids

特发性局灶节段肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)是以病理形态学特征命名的常见肾小球疾病,需结合临床排除继发性因素,经肾活检病理确诊<sup>[1-2]</sup>。FSGS是导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)常见的肾小球疾病<sup>[3]</sup>。尿蛋白是影响FSGS预后的重要因素,50%的肾病范围尿蛋白患者在6~8年进展至ESRD,即使非肾病范围尿蛋白患者10年也有近20%丢失肾功能<sup>[4]</sup>。目前激素是FSGS治疗的一线用药<sup>[3,5]</sup>。改善全球肾脏疾病结果实践指南(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)<sup>[1]</sup>推荐钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs)用于FSGS的初始治疗,但推荐级别(2D)低,且大多数研究<sup>[6-8]</sup>中使用指南推荐剂量CNIs中的他克莫司(tacrolimus, TAC) 0.1~0.2 mg/(kg·d),维持目标谷浓度5~10 ng/mL,患者败血症、血糖升高、肾毒性等不良反应常见,而多数不良反应在TAC减量或停药后可缓解,因此推断这些不良反应的出现与TAC的高剂量、高浓度有关。而前期研究<sup>[9]</sup>发现在IgA肾病的治疗中,小剂量[0.02~0.05 mg/(kg·d)]低浓度(3~5 ng/mL)TAC联合激素的治疗方案依然取得了良好的疗效。本文回顾性分析我科低浓度TAC联合激素用于特发性FSGS初

始治疗的临床疗效及不良反应,希望为该人群探寻更优的治疗方案提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究已通过第三军医大学第一附属医院伦理委员会审核。本研究收集2011年11月至2016年10月在我院肾科经临床和肾穿刺病理确诊的特发性FSGS,尿蛋白定量>1 000 mg/24 h的患者为研究对象,所有患者治疗前均充分知情告知并签署知情同意书。根据治疗方案将患者分为TAC组(低浓度TAC+激素组)和激素组(单纯激素治疗组),将尿蛋白定量>1 000 mg/24 h患者分为TAC组1和激素组1,进一步将其中尿蛋白定量>2 000 mg/24 h患者分为TAC组2和激素组2。

纳入标准:1)所有患者在治疗前均经临床和肾活检确诊为特发性FSGS;2)尿蛋白定量>1 000 mg/24 h;3)在开始治疗前1个月内未使用免疫抑制剂;4)均予血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEIs)或血管紧张素II受体1拮抗剂(angiotensin II receptor 1 blockers, ARBs)支持治疗;5)年龄

12~54岁, 性别不限。

排除标准: 1) 乙肝、过敏性紫癜、系统性红斑狼疮等继发性FSGS; 2) 肾病家族史等遗传性肾病; 3) 研究开始前1个月内或研究开始后服用过包括硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、环孢素A、来氟米特

等免疫抑制剂; 4) TAC或大剂量激素使用禁忌证(肝炎病毒携带者、慢性病毒性肝炎、任何活动性感染或严重感染); 5) 用药不规范或治疗时间不足6个月; 6) 肿瘤或其他严重情况患者。具体筛选流程见图1。

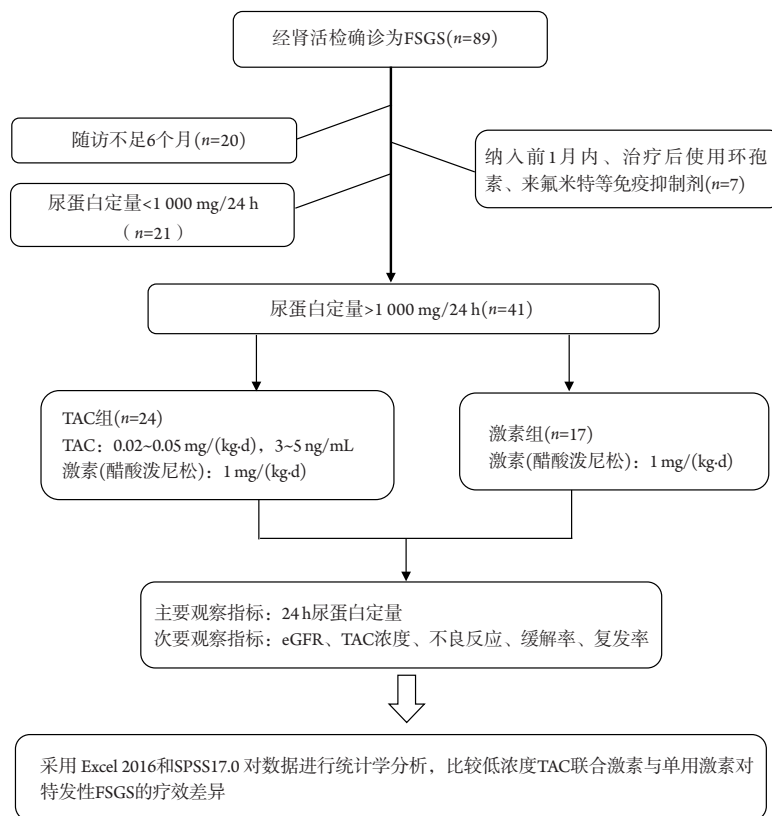


图1 病例筛选流程图

Figure 1 Study flow diagram

## 1.2 治疗方案

部分患者因病理活检提示增生性病变或活动性病变较重而予以甲强龙(0.25~0.5 g/d, 静脉滴注)或加用环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX; 0.2~0.6 g/d, 静脉滴注), 连续3 d冲击治疗。TAC组给予TAC: 11人使用普乐可复(FK506, 安斯泰来制药公司, 国药准字H20150194); 13人使用中美华东(杭州中美制药有限公司, 国药准字H20094027), 初始剂量0.02~0.05 mg/(kg·d), 分两次口服, 滴定至谷浓度3~5 ng/mL, 同时给予强的松起始剂量0.5~1 mg/(kg·d)口服(最大剂量不超过80 mg/d)。激素组给予强的松1 mg/(kg·d)起始剂量口服(最大剂量不超过80 mg/d)。两组均于8周后每4周减5 mg, 减至15 mg/d后维持。两组均予ACEI或ARB支持治疗。血压>135/85 mmHg

(1 mmHg=0.133 kPa)时予以钙通道阻滞剂等实现降压达标。

## 1.3 观察指标及标准

观察时间点: 治疗前及治疗后1, 3, 6, 12, 18, 24个月。

主要观察指标: 24 h尿蛋白定量。

次要观察指标: 采用改良MDRD公式<sup>[10]</sup>计算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、治疗期间TAC浓度及发生的不良反应、复发率、缓解率。

参照2012年KDIGO指南<sup>[1]</sup>及相关研究<sup>[3,11]</sup>制定疗效评定标准。完全缓解: 尿蛋白定量<300 mg/24 h且肾功能稳定(血肌酐增加≤25%); 部分缓解: 尿蛋白定量下降≥50%, 且肾功能稳定(血肌

酞增加 $\leq 25\%$ ); 总缓解率=完全缓解率+部分缓解率。复发: 经治疗达到完全或部分缓解后, 尿蛋白定量再次增加, 达到或超过治疗前的1.5倍。ESRD: 肾小球滤过率 $<15 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 或进入透析状态或肾移植。肾功能恶化: 血肌酐升高至基线值2倍及以上水平。

#### 1.4 样本量计算

根据预试验治疗前后尿蛋白定量差值及前期病例数,  $\alpha$ 取0.05,  $\beta$ 取0.2, 计算合并标准差 $\sigma$ , 两组均数差值 $\delta$ ,  $n_1$ 表示TAC组人数,  $n_2$ 表示激素组人数, 使用公式

$$n = [(u_{0.05} + u_{0.2}) \cdot \sigma / \delta]^2 \cdot (n_1^{-1} + n_2^{-1})$$

计算出总样本量 $n$ 为25, TAC组15例, 激素组10例。

#### 1.5 统计学处理

采用Excel 2016和SPSS 17.0软件进行数据收集和分析。呈正态分布的计量资料, 用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 两组间比较采用成组 $t$ 检验, 组内治疗前后比较采用配对 $t$ 检验; 呈偏态分布的计量资料用全距表示, 两组间比较采用Wilcoxon秩和检验, 组内治疗前后比较采用Wilcoxon符号秩检验。计数资料以例(%)表示, 采用 $\chi^2$ 检验、连续校正卡方检验或Fisher精确检验进行假设检验。 $\alpha=0.05$ 为检验

水准。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

共纳入尿蛋白定量 $>1\ 000 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 患者41例, 男23例, 女18例。TAC血药谷浓度为 $(4.3\pm 1.9) \text{ ng/mL}$ 。两组基线指标比较差异均无统计学意义(表1)。该人群中尿蛋白定量 $>2\ 000 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 的患者28例。

### 2.2 尿蛋白定量变化

#### 2.2.1 尿蛋白定量 $>1\ 000 \text{ mg}/24 \text{ h}$ (组1)

TAC组和激素组均治疗有效。TAC组显示出较激素组更快起效的趋势, 与基线比较TAC组在治疗的第1个月尿蛋白定量即开始显著下降, 其后的第3, 6, 12, 18, 24个月也显著下降, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 而激素组在治疗第1个月时与基线比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 第3个月开始以及随后的4个时间点尿蛋白定量与基线比较均显著下降, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ , 图2)。

两组尿蛋白定量在治疗第1, 3, 6, 12, 18个月差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 在第24个月TAC组显著低于激素组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ , 图2)。

两组尿蛋白定量下降值(各时间点与基线差值)比较, 在治疗第18, 24个月, TAC组差值显著大于激素组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ , 表2)。

表1 两组患者基线临床资料比较

Table 1 Baseline clinical characteristics of the two groups

参数	TAC组( $n=24$ )	激素组( $n=17$ )	$P$
年龄/岁	$28.5 \pm 10.8$	$35 \pm 11.3$	0.07
性别(男/女)	15/9	8/9	0.326
收缩压/mmHg	$125.3 \pm 19.5$	$123 \pm 22.9$	0.727
舒张压/mmHg	$83.3 \pm 15.1$	$78.9 \pm 14.9$	0.370
24 h尿蛋白定量/mg	$3\ 754.5 \pm 2\ 272.3$	$2\ 524.2 \pm 1\ 945.7$	0.078
血白蛋白/( $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	$30.7 \pm 11.7$	$32.4 \pm 8.5$	0.604
血肌酐/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	$120.8 \pm 80.6$	$110.5 \pm 76.1$	0.682
eGFR/( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^2$ )	$92.5 \pm 66.2$	$85.2 \pm 45.3$	0.693
血糖/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	$5.2 \pm 1.3$	$4.9 \pm 0.7$	0.481
ALT/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	$21.9 \pm 26.3$	$21.3 \pm 12.2$	0.928
AST/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	$21.6 \pm 10.7$	$20.6 \pm 9.3$	0.764
Tch/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	$7.7 \pm 3.8$	$6.7 \pm 3.3$	0.335

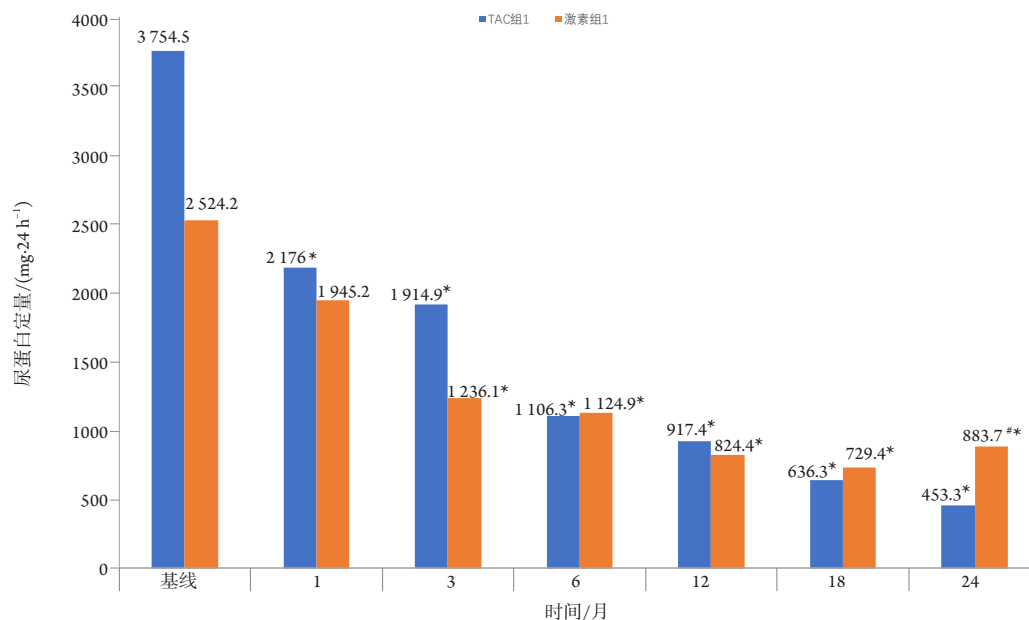


图2 组1尿蛋白定量

Figure 2 24-hour urinary protein excretion of group 1

与基线时比较, \* $P < 0.05$ ; 同一时间点两组间比较, # $P < 0.05$ 。

Compared with baseline value, \* $P < 0.05$ ; comparison between the two groups at one point, # $P < 0.05$ .

表2 组1  $\Delta$ 24 h尿蛋白定量比较

Table 2 Reduction of 24-hour urinary protein excretion of group 1

组别	$\Delta$ 24 h尿蛋白定量/mg					
	1个月	3个月	6个月	12个月	18个月	24个月
TAC组	$-1\ 578.5 \pm 2\ 151.8$	$-1\ 839.6 \pm 2\ 689.9$	$-2\ 648.3 \pm 2\ 581.1$	$-2\ 696.4 \pm 2\ 450.1$	$-3\ 288.2 \pm 2\ 713.8$	$-3\ 362.3 \pm 2\ 590.4$
激素组	$-567.4 \pm 1\ 539.4$	$-1\ 288.1 \pm 807.7$	$-1\ 399.4 \pm 1\ 404.6$	$-1\ 783.5 \pm 1\ 832.6$	$-1295.7 \pm 1428.6$	$-1\ 141.1 \pm 1\ 189.0$
P	0.113	0.597	0.244	0.277	0.046	0.026

### 2.2.2 尿蛋白定量 $>2\ 000\ \text{mg}/24\ \text{h}$ (组2)

TAC组和激素组均在治疗第1个月起效。TAC组在治第1, 3, 6, 12, 18, 24个月尿蛋白定量与基线比较均显著下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 治疗效果持续而稳定。激素组在治疗第1, 3, 6个月尿蛋白定量与基线比较显著下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 在治疗第12, 18, 24个月与基线比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 激素组疗效不能持久(图3)。

两组尿蛋白定量在治疗第1, 3, 6, 12, 18个月差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 在治疗第24个月TAC组显著低于激素组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 图3)。

比较两组尿蛋白定量下降值(各时间点与基线差值), 在治疗各时间点TAC组差值与激素组差异均无统计学意义( $P > 0.05$ , 表3)。

## 2.3 肾功能评价

### 2.3.1 eGFR 变化

TAC组治疗24个月后eGFR增加 $5.7\ \text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\ \text{m}^2)$ 。两组治疗后各时间点与治疗前eGFR比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。各时间点组间eGFR比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。各时间点eGFR变化(各时间点与基线差值), TAC组与激素组差异均无统计学意义(表4, 图4)。



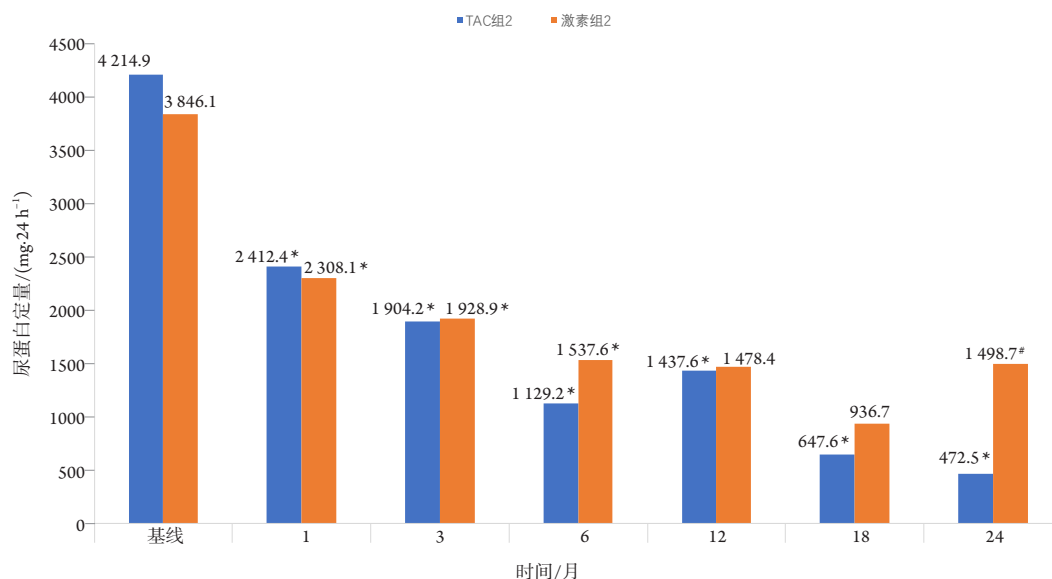


图3 组2尿蛋白定量

Figure 3 24-hour urinary protein excretion of group 2

与基线时比较, \* $P < 0.05$ ; 同一时间点两组间比较, # $P < 0.05$ 。

Compared with baseline value, \* $P < 0.05$ ; comparison between the two groups at one point, # $P < 0.05$ .

表3 组2  $\Delta$  24 h尿蛋白定量比较

Table 3 Reduction of 24-hour urinary protein excretion of group 2

组别	$\Delta$ 24 h尿蛋白定量/mg					
	1个月	3个月	6个月	12个月	18个月	24个月
TAC组	-1 802.5 $\pm$ 2 295.6	-2 310.7 $\pm$ 2 532.9	-3 085.7 $\pm$ 2 598.0	-3 000.9 $\pm$ 2 569.2	-3 875.7 $\pm$ 2 733.3	-3 914.5 $\pm$ 2 622.1
激素组	-1 538.0 $\pm$ 1 086.1	-1 917.4 $\pm$ 692.6	-2 308.5 $\pm$ 1 313.2	-2 891.8 $\pm$ 2 465.2	-2 549.7 $\pm$ 1 877.0	-1 987.3 $\pm$ 3 157.0
P	0.759	0.799	0.919	0.934	0.447	0.291

差值为每个时间点与基线值的差值, 均为负值。

The values are the difference between each time point and the baseline, which are all negative.

表4 组1  $\Delta$  eGFR比较

Table 4 Comparison of eGFR of group 1

组别	$\Delta$ eGFR/(mL·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> )					
	1个月	3个月	6个月	12个月	18个月	24个月
TAC组	16.4 $\pm$ 42.1	3.6 $\pm$ 37.6	5.1 $\pm$ 31.8	0.63 $\pm$ 50.2	0.5 $\pm$ 44.6	5.7 $\pm$ 39.1
激素组	-4.8 $\pm$ 14.7	-3.6 $\pm$ 18.1	-1.7 $\pm$ 22.5	-0.8 $\pm$ 23.6	16.8 $\pm$ 43.9	10.7 $\pm$ 28.6
P	0.054	0.469	0.454	0.926	0.378	0.736

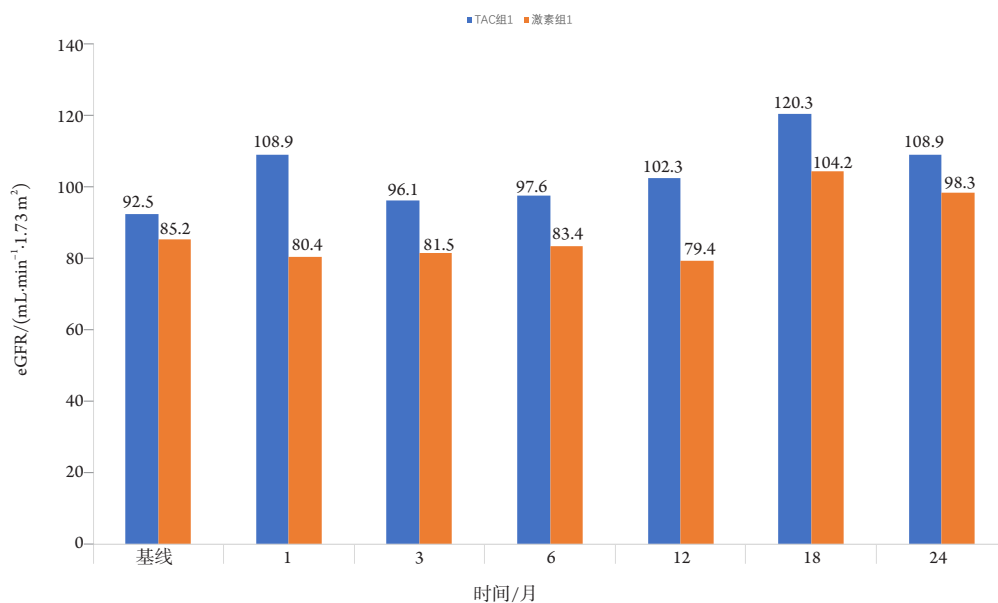


图4 组1肾小球滤过率

Figure 4 eGFR of group 1

TAC组治疗24个月后eGFR增加10.4 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)。两组治疗后各时间点与治疗前eGFR比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。各时间点组间eGFR比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。各时间点eGFR变化(各时间点与基线差值), TAC组与激素组差异均无统计学意义(表5, 图5)。

### 2.3.2 血肌酐变化

无论在尿蛋白>1 000 mg/24 h患者还是在>2 000 mg/24 h患者, 治疗24个月均未出现血肌酐翻

倍和ESRD情况。

### 2.4 复发率

TAC组1有2人复发, 激素组1有7人复发, TAC组1复发率显著低于激素组(8.3% vs 41.2%,  $P=0.034$ )。

TAC组2有1人复发, 激素组2有4人复发, TAC组复发率显著低于激素组(5% vs 50%,  $P=0.015$ )。激素组在第12个月复发较多。

表5 组2  $\Delta$ eGFR比较

Table 5 Changes of eGFR on group 2

组别	$\Delta$ eGFR/(mL·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> )					
	1个月	3个月	6个月	12个月	18个月	24个月
TAC组	20.2 ± 45.1	5.7 ± 40.1	6.1 ± 34.8	-0.4 ± 54.7	5.4 ± 48.7	10.4 ± 42.5
激素组	2.9 ± 12.0	3.9 ± 21.3	4.8 ± 28.4	8.0 ± 32.6	38.1 ± 56.1	37.3 ± 47.2
P	0.301	0.904	0.929	0.751	0.328	0.348

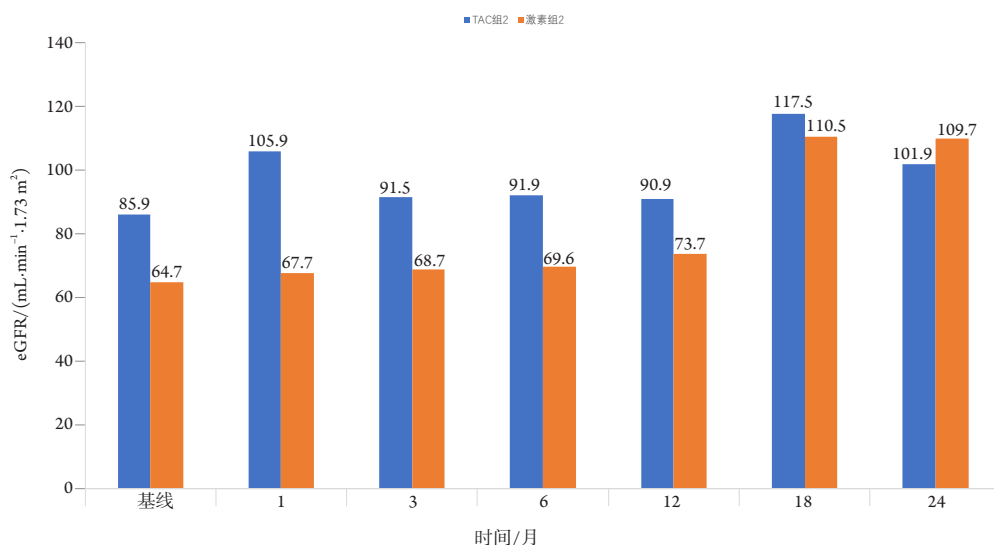


图5 组2肾小球滤过率

Figure 5 eGFR of group 2

## 2.5 缓解率比较

治疗第1, 3, 6, 12, 18, 24个月TAC组与激素组的完全缓解率与总缓解率比较差异均无统计学意义(表6, 7)。

## 2.6 不良反应

两组间不良反应差异无统计学意义。未出现

严重不良反应(表8)。感染病例经抗感染治疗后均好转, 肝功能异常主要表现为转氨酶升高, 予护肝治疗后逐渐下降, TAC组糖耐量异常在调整药物剂量和改善饮食结构后有所缓解, 激素组3例类固醇糖尿病予降糖药物及胰岛素控制血糖。

表6 TAC组1与激素组1缓解率

Table 6 Remission rate of TAC group 1 and hormone group 1

组别	缓解人数/[例(%)]					
	1个月	3个月	6个月	2个月	8个月	24月
TAC组						
完全缓解	0	1 (4.2)	7 (29.2)	10 (41.7)	14 (58.3)	15 (62.5)
部分缓解	8 (33.3)	12 (50.0)	3 (12.5)	11 (45.8)	7 (29.2)	7 (29.2)
总缓解率	8 (33.3)	13 (54.2)	10 (41.7)	21 (87.5)	21 (87.5)	22 (91.7)
激素组						
完全缓解	2 (11.8)	4 (23.5)	1 (5.9)	12 (70.6)	10 (58.8)	11 (64.7)
部分缓解	4 (23.5)	4 (23.5)	6 (35.3)	1 (5.9)	4 (23.5)	3 (17.6)
总缓解率	6 (35.3)	8 (47.1)	7 (41.2)	13 (76.5)	14 (82.4)	14 (82.4)
$P_1$	0.324	0.167	0.633	0.067	0.975	0.885
$P_2$	0.896	0.654	0.146	0.615	0.991	0.679

$P_1$ : 比较TAC组与激素组的完全缓解率;  $P_2$ : 比较TAC组与激素组的总缓解率。

$P_1$ : comparison of complete remission rate between the TAC group and the hormone group;  $P_2$ : comparison of total remission rate between the TAC group and the hormone group.



表7 TAC组2与激素组2缓解率

Table 7 Remission rate of TAC group 2 and hormone group 2

组别	缓解人数/[例(%)]					
	1个月	3个月	6个月	2个月	8个月	24个月
TAC组						
完全缓解	0	1 (5.0)	6 (30.0)	9 (45.0)	12 (60.0)	13 (65.0)
部分缓解	8 (40.0)	10 (50.0)	8 (40.0)	8 (40)	6 (30.0)	6 (30.0)
总缓解率	8 (40.0)	11 (55.0)	14 (70.0)	17 (85.0)	18 (90.0)	19 (95.0)
激素组						
完全缓解	1 (12.5)	1 (12.5)	0	4 (50.0)	5 (62.5)	6 (75.0)
部分缓解	2 (25.0)	3 (37.5)	5 (62.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)
总缓解率	3 (37.5)	4 (50.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	7 (87.5)	7 (87.5)
$P_1$	0.286	0.497	0.141	1	1	0.949
$P_2$	1	1	1	0.423	1	1

$P_1$ : 比较TAC组与激素组的完全缓解率;  $P_2$ : 比较TAC组与激素组的总缓解率。

$P_1$ : comparison of complete remission rate between the TAC group and the hormone group;  $P_2$ : comparison of total remission rate between the TAC group and the hormone group.

表8 不良反应发生情况

Table 8 Adverse effects

不良反应	病例数		P
	TAC组	激素组	
呼吸道	3	2	
尿路感染	0	1	
带状疱疹	1	0	
糖耐量异常	1	0	
肝功能异常	2	2	
骨量减少	0	2	
类固醇糖尿病	0	3	
合计	7	10	0.058

### 3 讨论

目前对于特发性FSGS的治疗, 推荐激素作为一线用药<sup>[3,5]</sup>, 但其完全缓解率仅为18%~47%, 部分缓解率仅为33%~58%<sup>[12]</sup>, 绝大多数激素抵抗型FSGS进展至ESRD<sup>[5]</sup>。而大剂量长疗程激素的使用可引起多种不良反应<sup>[3]</sup>。尿蛋白是增加早期死亡风险的重要因素, 减少尿蛋白可减缓肾脏疾病的进展<sup>[13]</sup>。一项多元回归分析<sup>[4]</sup>

显示尿蛋白定量>1 000 mg/24 h为肾功能恶化的独立危险因素, 因此控制尿蛋白是防止特发性FSGS肾功能恶化的关键。早期控制尿蛋白可延缓FSGS向ESRD的进程, 改善长期预后。

本研究表明低浓度TAC联合激素于治疗第1个月时尿蛋白定量显著下降, 而激素组在治疗的第3月开始显著下降, TAC组起效明显早于激素组, 提示TAC对FSGS的治疗选择。

两个随机对照临床试验<sup>[14-15]</sup>表明环孢素治疗FSGS的有效率为57%~69%。TAC和环孢素同为CNIs, TAC的免疫抑制作用为环孢素的100倍, 肾毒性及对血压、血脂和上皮细胞功能的影响更小<sup>[6]</sup>。其作用机制包括免疫抑制和非免疫抑制等多种机制降低尿蛋白<sup>[16]</sup>: TAC通过抑制IL-2合成, 抑制T细胞活化和增殖, 从而降低抗原所致免疫反应的危险性<sup>[17]</sup>; TAC在肾能够与瞬时受体电位阳离子通道蛋白结合, 发挥抑制足细胞损伤及缓解蛋白尿的作用<sup>[16]</sup>; 可使突触极蛋白(synaptopodin)磷酸化, 稳定足细胞细胞骨架, 从而达到降低尿蛋白的作用<sup>[18]</sup>。

近年来不断出现TAC治疗难治性肾病综合征的报道, Gulati等<sup>[7]</sup>使用TAC联合激素治疗包括FSGS在内的难治性肾病综合征19例, 治疗3个月后完全缓解率达到84.0%, 部分缓解率10.5%; 而

Li等<sup>[19]</sup>使用TAC联合小剂量激素治疗激素抵抗型肾病综合征,至24周完全缓解率达64.7%,部分缓解率达17.6%。然而以上研究<sup>[7,19]</sup>中TAC浓度高,波动在 $(9.54\pm 5.13)$  ng/mL, TAC减量后易复发。进一步研究<sup>[6-8]</sup>表明使用指南推荐剂量TAC $[0.1\sim 0.2$  mg/(kg·d)],维持目标谷浓度 $5\sim 10$  ng/mL,出现了败血症、血糖升高、肾毒性等不良反应,且多数不良反应在TAC减量或停药后可缓解。因此我们尝试小剂量TAC $[0.02\sim 0.05$  mg/(kg·d)],血药谷浓度维持在低浓度 $(3\sim 5$  ng/mL)水平,同时联合激素作为特发性FSGS的初始治疗方案,以单用足量激素为对照组。结果显示在尿蛋白 $>1\ 000$  mg/24 h患者中, TAC组起效明显早于激素组, TAC组治疗1个月后尿蛋白即显著下降,而激素组在治疗第3个月时起效;在尿蛋白 $>2\ 000$  mg/24 h患者中, TAC发挥持续稳定降尿蛋白作用, TAC组在治疗第1, 3, 6, 12, 18, 24个月尿蛋白定量与基线比较均显著下降,激素组在治疗第1, 3, 6个月尿蛋白定量与基线比较显著下降,在治疗第12, 18, 24个月与基线比较差异无统计学意义,激素组疗效不能持久。无论在尿蛋白 $>1\ 000$  mg/24 h还是 $>2\ 000$  mg/24 h患者中, TAC组与激素组尿蛋白定量在治疗第1, 3, 6, 12, 18个月差异无统计学意义,在治疗第24个月TAC组才显著低于激素组。前5个时间点两组差异无统计学意义的原因,可能是在选择治疗方案时对临床及病理表现严重者加用TAC, TAC组尿蛋白定量在基线时高于激素组。一项多中心随机对照临床试验<sup>[16]</sup>中,对于包含FSGS在内的24例难治性肾病综合征患者予TAC治疗,治疗1个月后尿蛋白定量下降,该研究与本研究结果一致。另有随机对照研究<sup>[20]</sup>对于FSGS等激素抵抗性肾病综合征予小剂量TAC $(1.5\sim 4$  ng/mL)联合雷公藤与单用雷公藤治疗比较,两组均于治疗1个月后起效,治疗1, 3, 6, 12个月两组尿蛋白定量均下降,血白蛋白均上升,但TAC组尿蛋白定量下降幅度、白蛋白的升高程度及缓解率均优于对照组。在IgA肾病的观察性研究<sup>[9]</sup>中发现:小剂量低浓度TAC联合激素的治疗方案于治疗第1个月尿蛋白定量即显著下降,各时间点尿蛋白定量下降值、白蛋白上升值均显著优于单用激素组,这一方案可发挥更强效降尿蛋白的肾保护作用。本研究显示在治疗1个月后TAC组尿蛋白定量显著下降,激素组与基线比较无明显差异,在治疗第3~24个月期间两组尿蛋白定量均下降,于治疗18, 24个月TAC组表现出

更强降低尿蛋白的作用,得出与上述研究一致的结论。缓解率方面,两组于各时间点差异均无统计学意义。复发率比较可见,在尿蛋白定量 $>1\ 000$  mg/24 h患者中, TAC组2人复发,激素组7人复发, TAC组复发率显著低于激素组 $(8.3\%$  vs  $41.2\%)$ 。在尿蛋白定量 $>2\ 000$  mg/24 h患者中,同样发现TAC组复发率显著低于激素组的现象 $(5\%$  vs  $50\%)$ 。除此之外,激素组在12个月复发较多,12个月两组复发率比较差异无统计学意义。

不良反应为肾毒性。研究<sup>[6]</sup>指出使用TAC治疗21例难治性肾病综合征中8例出现肾毒性。本研究中低浓度TAC作为初始治疗方案,治疗24个月后,在尿蛋白 $>1\ 000$  mg/24 h患者中eGFR增加了 $5.7$  mL/(min· $1.73$  m<sup>2</sup>),尿蛋白 $>2\ 000$  mg/24 h患者中eGFR增加了 $10.4$  mL/(min· $1.73$  m<sup>2</sup>),不但均未出现文献报道的肾毒性作用,而且具肾功能保护作用,显示低浓度TAC方案较足剂量TAC方案的优势;这与早期研究<sup>[21]</sup>中将低浓度TAC $(3\sim 5$  ng/mL)用于治疗儿童激素抵抗型FSGS 5年疗程中未出现明显肾毒性的结果相一致。肾保护作用的原因,可能与低浓度TAC作为特发性FSGS起始治疗方案能更早起效、持续稳定降尿蛋白有关,同时, $>1\ 000$  mg/24 h蛋白患者中, TAC治疗24个月时尿蛋白定量为 $453.3$  mg/24 h,显著低于激素组的 $883.7$  mg/24 h, TAC组尿蛋白定量更远离文献<sup>[4]</sup>报道的 $1\ 000$  mg/24 h的FSGS进展为ESRD这个独立危险因素;同样在尿蛋白 $>2\ 000$  mg/24 h患者中, TAC组治疗24个月尿蛋白定量为 $472.5$  mg/24 h,显著低于激素组的同时点尿蛋白定量 $1\ 498.7$  mg/24 h, TAC组的低尿蛋白水平将可能是该组肾功能预后的保护因素。其他常见不良反应比较,两组差异均无统计学意义,激素组类固醇糖尿病发生率更高。这些均提示小剂量低浓度TAC方案作为特发性FSGS的使用是有效而安全的。

综上所述,小剂量 $[0.02\sim 0.05$  mg/(kg·d)]低浓度 $(3\sim 5$  ng/mL)TAC联合激素作为特发性FSGS的初始治疗方案,与单用激素比较,能迅速起效,并持续稳定降低尿蛋白,维持并保护肾功能,减少复发,而未增加不良反应。小剂量低浓度 $(3\sim 5$  ng/mL)TAC联合激素可能是特发性FSGS初始治疗的优选方案。但本研究为单中心回顾性研究,样本量不大,研究时间也仅24个月,需要更大样本量、多中心、更长时间的前瞻性临床研究以确定是否可以得到远期获益。

## 参考文献

1. Chapter 6: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2012, 2(2): 181-185.
2. 陈香美. 肾脏病分册[M]//中华医学会. 临床诊疗指南. 北京: 人民卫生出版社, 2010;8章:31-35.  
CHEN Xiangmei. *Kidney disease volumes*[M]//Chinese Medical Association. *Clinical diagnosis and treatment guidelines*. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010;Chapter 8:31-35.
3. Laurin LP, Gasim AM, Poulton CJ, et al. Treatment with Glucocorticoids or Calcineurin Inhibitors in Primary FSGS[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(3): 386-394.
4. Ren H, Shen P, Li X, et al. Treatment and prognosis of primary focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 181: 109-118.
5. Trachtman H, Vento S, Herreshoff E, et al. Efficacy of galactose and adalimumab in patients with resistant focal segmental glomerulosclerosis: report of the font clinical trial group[J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16: 111.
6. Choudhry S, Bagga A, Hari P, et al. 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(5): 760-769.
7. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(3): 910-913.
8. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(3): 281-287.
9. 孙启昌, 赵洪雯, 李丽娜, 等. 小剂量他克莫司联合糖皮质激素对中等量蛋白尿 IgA 肾病的临床疗效回顾[J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(5): 481-486.  
SUN Qichang, ZHAO Hongwen, LI Lina, et al. Clinical efficacy of low-dose tacrolimus combined with glucocorticoid on IgA nephropathy with moderate proteinuria: a report of 64 cases[J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2017, 39(5): 481-486.
10. Rhee J, Kwon JM, Han SH, et al. Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease, and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equations for estimating glomerular filtration rates in cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2017, 36(4): 342-348.
11. Cui W, Lu X, Min X, et al. Therapy of tacrolimus combined with corticosteroids in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(4): e5976.
12. Ramachandran R, Kumar V, Rathi M, et al. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(10): 1918-1924.
13. Wu J, Jia J, Li Z, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and proteinuria with all-cause mortality in community-based population in China: A Result from Kailuan Study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2157.
14. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int*, 1993, 43(6): 1377-1384.
15. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Kidney Int*, 1999, 56(6): 2220-2226.
16. Fan L, Liu Q, Li Z, et al. Tacrolimus is an alternative therapy option for the treatment of adult steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(2): 459-468.
17. Zhang Q, Shi SF, Zhu L, et al. Tacrolimus improves the proteinuria remission in patients with refractory IgA nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 35(4): 312-320.
18. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A[J]. *Nat Med*, 2008, 14(9): 931-938.
19. Li X, Li H, Ye H, 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(1): 51-58.
20. 任红旗, 钟逸斐, 李艳, 等. 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[J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32(12): 1340-1345.  
REN Hongqi, ZHONG Yifei, LI Yan, et al. Low-dose tacrolimus combined with tripterygium in treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective randomized controlled trial[J]. *Journal of Second Military Medical University*, 2011, 32(12): 1340-1345.
21. 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.

本文引用: 刘宝莲, 申兵冰, 张湖海, 潘乾广. 低浓度他克莫司联合激素治疗特发性局灶节段肾小球硬化的回顾性对照研究[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(5): 1032-1042. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.020

Cite this article as: LIU Baolian, SHEN Bingbing, ZHANG Huhai, PAN Qianguang. A retrospective controlled clinical study of low concentration of tacrolimus combined with prednisone in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(5): 1032-1042. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.020