沙利度胺联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的临床疗效观察

张 莉[1]，冯翠娟[2]，韩天云[3]
（1. 北京卫戍区朝阳第三退休干部休养所，北京 100101；2. 保定市第二医院皮肤科，河北保定 071000；
3. 保定市第二医院药剂科，河北保定 071000）

摘要：目的 探究沙利度胺联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的临床疗效。**方法** 收集难治性肾病综合征患者 120 例，按随机数字表法分为对照组和观察组，每组 60 例。对照组给予糖皮质激素治疗，观察组给予沙利度胺联合糖皮质激素治疗。观察比较 2 组治疗后的总缓解率、肾功能指标（血肌酐、血尿素氮和 24 h 尿蛋白定量）、血清白蛋白、不良反应发生率和生活质量评分。**结果** 患者治疗前各项指标比较均无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后观察组总缓解率高于对照组（95.00% *vs* 78.33%，$P < 0.05$）。与对照组比，观察组血肌酐、血尿素氮和 24 h 尿蛋白定量均降低，血清白蛋白升高（$P < 0.05$）。不良反应发生率观察组高于对照组（33.33% *vs* 25.00%，$P < 0.05$）。生活质量评分观察组高于对照组［(334.33±6.23) *vs* (291.11±6.94)，$P < 0.05$］。**结论** 沙利度胺联合糖皮质激素可有效治疗难治性肾病综合征，改善患者的肾功能，进而提高其生活质量，但治疗过程中和治疗后的不良反应发生率增加，临床还应密切关注。

关键词：沙利度胺；糖皮质激素；泼尼松龙；难治性肾病综合征
中图分类号：R692 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)05-0570-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.05.014

Clinical observation of thalidomide combined with glucocorticoid in the treatment of refractory nephrotic syndrome

ZHANG Li[1], FENG Cuijuan[2], HAN Tianyun[3]
(*1. Chaoyang No.3 Retired Cadre Retreat of Beijing Garrison, Beijing 100101, China;*
2. Department of Dermatology, the No. 2 Hospital of Baoding, Baoding 071000, Hebei Province, China;
3. Department of Pharmacy, the No. 2 Hospital of Baoding, Baoding 071000, Hebei Province, China)

Abstract: ***Objective*** To explore the clinical efficacy of thalidomide combined with glucocorticoid in the treatment of refractory nephrotic syndrome. ***Methods*** Totally 120 patients with refractory nephrotic syndrome were randomly divided into control group (CG) and observation group (OG), according to random number table method, 60 cases in each group. CG were treated with glucocorticoid. OG were given thalidomide combined with glucocorticoid. The total remission rate, renal function indexes (serum creatinine, blood urea nitrogen and 24-hour urinary protein), serum albumin, clinical efficacy, incidence adverse reactions and quality of life scores were observed and compared between the two groups after treatment. ***Results*** There was no statistical significance in the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the total remission rate of OG was higher than that of CG (95.00% *vs* 78.33%, $P<0.05$). Compared with CG, serum creatinine, blood urea nitrogen and 24 h urinary protein of OG were decreased, while the serum albumin was increased ($P<0.05$). However, the incidence of adverse reactions of OG was higher than that of CG (33.33% *vs* 25.00%, $P<0.05$). The quality of life scores of OG was significantly higher than that of CG [(334.33±6.23) *vs* (291.11±6.94), $P<0.05$]. ***Conclusion*** Thalidomide combined with glucocorticoid can effectively treat refractory nephrotic syndrome, improve the renal function of patients and quality of their life. However, the increased incidence of adverse reactions during and after treatment should be paid close attention.

Key words: thalidomide; glucocorticoid; prednisolone; refractory nephrotic syndrome

收稿日期：2021-10-28
作者简介：张莉，主治医师，研究方向：心脑血管疾病与肾病的诊治。
基金项目：保定市科技计划项目(18ZF013)

难治性肾病综合征（refractory nephrotic syndrome，RNS）是指对糖皮质激素抵抗、依赖和（或）频繁复发的一种肾病综合征[1]。据统计，约有 50% ～ 66% 的原发性肾病综合征患者可能发生 RNS[2]。目前临床对于难治性肾脏病尚无有效和统一的治疗方法，导致患者治疗效果一般、病程迁延，进而严重影响患者的预后与生活质量[3-4]。研究发现，RNS 的发生与肾脏免疫炎症和药物使用不规范等密切相关[5]。沙利度胺是一种免疫抑制剂，可通过抑制中性粒细胞的趋化性达到调节和免疫抑制的作用[6]。因此，本研究采用前瞻性随机对照观察，探究沙利度胺联合糖皮质激素治疗 RNS 的临床疗效和安全性，为 RNS 临床治疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2018 年 1 月至 2020 年 1 月保定市第二医院肾内科风湿免疫科收治的 120 例 RNS 患者作为研究对象。既往单用糖皮质激素治疗 RNS 患者的总缓解率为 56%，沙利度胺联合糖皮质激素治疗 RNS 患者的总缓解率为 83%。预计沙利度胺联合糖皮质激素治疗 RNS 患者的总缓解率也为 83%。设 $\alpha = 0.05$（双侧），把握度（$1 - \beta = 0.9$），通过 PASS 软件 Tests for Two Proportions 方法计算所得每组样本量各为 50 例。考虑到 20% 的样本脱落率，则每组样本量为 60 例，共计 120 例。所有入组患者均已签署知情同意书。本研究符合涉及人的生物医学研究伦理要求，并通过本院伦理委员会的批准（2018-014-01）。

RNS 诊断标准[7]：①激素治疗 8 周无效，或有效、停药复发再治无效；②患者肾病综合征 6 个月内复发大于 2 次，12 个月内复发大于 3 次；③加用免疫抑制剂治疗同样无效。满足上述任意一条即可诊断为 RNS。

纳入标准：符合上述 RNS 诊断标准；年龄≥ 18 岁；患者于我院接受治疗，且临床病历资料齐全；患者自愿加入本研究，知晓沙利度胺和糖皮质激素可能带来的不良反应，患者及其家属签定知情同意书。

排除标准：合并其他原发性肾功能障碍；存在沙利度胺药物或糖皮质激素药物使用禁忌证；心血管、肝脏、血液等系统存在功能障碍；孕妇、哺乳期妇女或未采取可靠避孕措施的具有生育能力的女性；不遵医嘱，依从性差；中途退出。

1.2 研究方法

所有入组 RNS 患者按随机表分为对照组和观察组，每组 60 例。患者在用药前均进行肝、肾功能检查且结果正常，同时给予盐水摄入量控制、睡眠干预等护理措施。

对照组给予糖皮质激素治疗：泼尼松龙片（5 mg，190312，北京双鹤药业股份有限公司），一日 1 mg/kg 治疗 2 个月后，维持剂量为一日 20 mg，治疗周期为 6 个月。观察组给予沙利度胺联合糖皮质激素治疗：在对照组基础上给予沙利度胺片（50 mg，190424，常州制药厂有限公司），每次 1 片，一日 2 次。当尿蛋白定性转阴后，沙利度胺片改为每日 1 片，维持至 6 个月。无效者最长服用 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 主要疗效指标

主要疗效指标为总缓解率。根据《中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识》[8] 中的临床转归为依据判定临床疗效。完全缓解：24 h 尿蛋白定量＜ 0.3 g 或尿蛋白 / 肌酐＜ 300 mg/g，尿蛋白定性为阴性且肾功能正常，血清白蛋白≥ 35 g/L。部分缓解：24 h 尿蛋白定量为 0.3 ～ 3.5 g，下降幅度≥ 50% 基线水平或尿蛋白 / 肌酐为 300 ～ 3 500 mg/g，肾功能稳定，血清白蛋白≥ 30 g/L。无效：24 h 尿蛋白定量＞ 3.5 g，下降幅度＜ 50% 基线水平，血清白蛋白＜ 30 g/L。复发：经治疗后缓解的患者重新出现 24 h 尿蛋白定量＞ 3.5 g，或尿蛋白 / 肌酐＞ 3 500 mg/g。总缓解率 /% =（完全缓解＋部分缓解）/ 总例数 × 100%。

1.3.2 次要疗效指标

次要疗效指标为血肌酐、尿素氮和 24 h 尿蛋白定量。患者入院后的 D2 早晨和出院前 1 d 早晨抽取

静脉血检测血肌酐和尿素氮，同时检测其治疗前后的 24 h 尿蛋白定量。

1.3.3 不良反应

观察患者治疗期间以下不良反应出现情况：胃肠道反应、皮疹、嗜睡乏力、骨髓抑制。同时使用电话、短信或门诊随访的形式给予 6 个月的随访，统计不良反应发生率。

1.3.4 生活质量评价

在患者随访期间使用世界卫生组织编制的生活质量综合评定问卷 -74 进行生活质量评估，该量表包括心理功能、社会功能、躯体功能以及物质生活 4 个方面，各 100 分，共 400 分，得分与生活质量呈正比 [9]。

1.4 统计学方法

采用双人双录入的形式构建本研究数据库，采用 SPSS23.0 进行统计学分析。正态性分布的计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，采用独立样本 t 检验比较对照组和观察组指标之间的差异，采用配对样本 t 检验比较 RNS 患者治疗前后指标之间的差异。计数资料以频数 (n) 和构成比 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。等级分布资料计算构成比，采用秩和检验。以 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 研究结果

2.1 一般资料比较

对照组和观察组患者性别、年龄、病程、分型和病理类型等方面比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，详见表 1。

2.2 主要疗效指标评价

治疗后，对照组和观察组的总缓解率分别为 78.33%(47/60) 和 95.00%(57/60)，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.3 次要疗效指标评价

如表 2 所示，治疗前患者的血肌酐、血尿素氮、24 h 尿蛋白定量和白蛋白差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后，患者前三项指标均降低，白蛋白升高 ($P<0.05$)；观察组患者治疗后前三项指标明显低于对照组，白蛋白明显高于对照组，且差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.4 不良反应比较

如表 3 所示，观察组患者的胃肠道反应 (恶心、

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

变量	对照组 (n=60)	观察组 (n=60)	χ^2或t值	P值
性别			0.341	0.621
男性	38(63.33)	39(65.00)		
女性	22(36.67)	21(35.00)		
年龄/岁	37.51±6.32	38.06±7.59	0.812	0.644
病程/月	6.89±3.72	7.26±3.88	0.548	0.727
分型			0.432	0.529
糖皮质激素抵抗型	23(38.33)	23(38.33)		
糖皮质激素依赖型	20(33.33)	19(31.67)		
频繁复发型	17(28.33)	18(30.00)		
病理类型			0.697	0.447
微小病变性肾病	21(35.00)	22(36.67)		
局灶节段性肾小球硬化	8(13.33)	6(10.00)		
非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎	19(31.67)	21(35.00)		
IgA 肾病	7(11.67)	8(13.33)		
系膜增生性肾小球肾炎	5(8.33)	3(5.00)		

表 2 患者治疗前后次要疗效指标比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of secondary efficacy indicators before and after treatment of the two groups $(\bar{x}\pm s)$

指标	对照组(n=60)	观察组(n=60)	t值	P值
血肌酐/μmol·L^{-1}				
治疗前	142.71±10.52	142.83±11.04		
治疗后	79.22±9.41	73.28±8.35	0.061	0.951
t值	10.782	15.472	3.657	<0.001
P值	0.007	<0.001		
血尿素氮/mmol·L^{-1}				
治疗前	9.21±1.24	9.12±1.06		
治疗后	5.78±0.96	3.83±0.55	0.427	0.670
t值	8.466	14.845	13.652	<0.001
P值	0.012	<0.001		
24 h尿蛋白定量/g				
治疗前	8.11±1.14	8.04±0.98		
治疗后	5.27±0.78	2.28±0.32	0.361	0.791
t值	7.034	13.526	27.471	<0.001
P值	0.016	<0.001		
白蛋白/g·L^{-1}				
治疗前	26.71±2.11	26.82±2.53		
治疗后	34.01±3.47	42.78±3.65	0.259	0.796
t值	14.382	15.453	13.489	<0.001
P值	<0.001	<0.001		

呕吐、腹痛、腹泻、腹胀、打嗝或胃部有烧灼感）、皮疹、嗜睡乏力、骨髓抑制发生情况均显著性高于对照组，且差异具有统计学意义（P < 0.05）。同时，观察组患者的不良反应总发生率为 33.33%，显著高于对照组患者的 25.00%，差异具有统计学意义（P < 0.05）。

表 3 两组患者治疗前后不良反应比较 /n(%)

Table 3 Comparison of adverse events before and after treatment between the two groups/n(%)

组别	胃肠道反应	皮疹	嗜睡乏力	骨髓抑制	总发生率
对照组(n=60)	7(11.67)	5(8.33)	1(1.67)	2(3.33)	15(25.00)
观察组(n=60)	8(13.33)	5(8.33)	4(6.67)	3(5.00)	20(33.33)
χ^2值					6.528
P值					<0.001

2.5 患者治疗后生活质量评分比较

如表 4 所示，相比对照组，观察组患者治疗后的心理功能、社会功能、躯体功能和物质生活均显著升高，差异具有统计学意义（P < 0.05）。观察组患者的生活质量总分显著高于对照组。

3 讨论

临床常使用糖皮质激素治疗肾病综合征，但随着疾病进展，患者对糖皮质激素逐渐产生依赖，最终形成了 RNS[10]。RNS 可分为以下 3 类：糖皮质激素抵抗型肾病综合征（steroid resistant nephrotic syndrome，SRNS），是指一日 1 mg/kg 足量泼尼松龙或一日 0.8 mg/kg 足量甲泼尼松龙治疗 8 ～ 12 周仍无效[11]；糖皮质激素依赖型肾病综合征（steroid dependent nephrotic syndrome，SDNS），是指使用糖皮质激素治疗满足完全缓解的疗效后，一旦激素减少或停用 2 周内则病情复发[12]；频繁复发型肾病综合征（frequent relapse nephrotic syndrome，FRNS），是指在 6 个月内复发至少 2 次或 1 年内复发至少 3 次的短期多次病情复发[13]。RNS 由于病情复杂、病程长等原因，成为临床亟需攻克的临床问题之一。

研究发现治疗后观察组的总缓解率明显高于对照组（95.00% *vs* 78.33%）。同时，观察组患者治疗后的血肌酐、血尿素氮和 24 h 尿蛋白定量显著低于对照组。究其原因，泼尼松龙是一种常见的糖皮质激素，具有抗炎作用，但研究发现其单独使用对于肾病综合征的治疗效果并不显著[14]。沙利度胺可通过抑制血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的分泌来稳定溶酶体膜，与泼尼松龙联用可以发挥抗炎和免疫抑制的作用。研究发现[15]，

表 4 两组患者治疗后生活质量比较（$\bar{x}\pm s$，$n=60$）

Table 4 Comparison of quality of life after treatment between the two groups（$\bar{x}\pm s$，$n=60$）

组别	心理功能	社会功能	躯体功能	物质生活	总分
对照组	70.37±3.53	72.82±3.26	71.65±5.11	76.27±5.44	291.11±6.94
观察组	81.71±3.94	83.97±4.74	84.22±3.63	84.43±3.73	334.33±6.23
*t*值	13.175	10.892	14.274	7.732	16.583
*P*值	0.003	0.006	＜0.001	0.011	＜0.001

沙利度胺联合糖皮质激素可有效治疗难治性膜性肾病，总有效率（83.3%）显著高于单用糖皮质激素组（55.6%），并显著降低患者 24 h 尿蛋白和血肌酐，升高血浆白蛋白。李丹丹等[16]通过给予 32 例难治性膜性肾病患者糖皮质激素联合沙利度胺治疗 6 个月，总有效率达 84.4%，且 24 h 尿蛋白和血浆白蛋白均有显著性改善。国外亦有相似报道。Mwamunyi 等[17]应用沙利度胺和地塞米松治疗华氏巨球蛋白血症伴肾病综合征的患者，结果其蛋白尿和血肌酐均有改善。Fujita 等[18]和 Kasagi 等[19]也应用相同沙利度胺＋地塞米松改善轻链沉积病患者的肾功能，消除蛋白尿，阻止肾功能不全恶化，使血肌酐维持在正常水平。本研究除难治性膜性肾病外，纳入更多的病理类型，如微小病变性肾病、局灶节段性肾小球硬化、非 IgA 型系膜增生性肾小球肾炎和 IgA 性肾病等，并得出类似结论，说明沙利度胺联合糖皮质激素治疗 RNS 具有一定的临床疗效，可改善患者的肾功能。

本研究中，治疗后观察组的不良反应发生率为 33.33%，显著高于对照组的 25.00%，但生活质量总分显著高于对照组。这是因为，沙利度胺是一种非巴比妥类镇静止痛药，过去常被用于治疗恶心呕吐，但后来发现会发生胎儿致畸性的严重不良反应，基于此本研究将孕妇、哺乳期妇女或未采取可靠避孕措施且具有生育能力的女性排除，这样可更安全地观察其临床疗效。同时，既往研究发现，沙利度胺具有潜在的免疫调节、抗炎、抗血管生成和镇静作用，使其成为治疗多发性骨髓瘤等多种疾病的良好候选药物[20]。沙利度胺通过增加肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）信使 RNA（messenger RNA，mRNA）的降解，减少脂多糖刺激的单核细胞和巨噬细胞 / 有丝分裂刺激诱导的 T 淋巴细胞产生 TNF-α[21]。TNF-α 水平降低可阻止核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）的激活和减少参与细胞增殖、炎症、血管生成和保护细胞凋亡的蛋白质，特别是白介素（interleukin，IL）-6 的合成，从而改变了细胞内转导机制。此外，免疫反应失调可能是肾病综合征的中心环节，而沙利度胺可降低 VEGF 表达水平[22]，VEGF 则可影响肾小球滤过膜的电荷屏障，从而使内皮细胞断裂，影响肾功能[23]。因此，RNS 患者应用沙利度胺联合糖皮质激素可增加其不良反应的发生。

4 结论

综上所述，沙利度胺联合糖皮质激素可有效治疗 RNS，改善患者肾功能，进而提高其生活质量，可为 RNS 的临床治疗提供参考。本研究的局限性在于观察指标相对较少，不能全面反应患者的肾功能状态；随访期较短，对于该治疗方法的长期疗效和预后，还需要更大样本量做进一步研究。

参考文献：

[1] Mahalingasivam V, Booth J, Sheaff M, *et al*. Nephrotic syndrome in adults[J]. Acute Med, 2018, 17(1): 36-43.

[2] Wang CS, Greenbaum LA. Nephrotic syndrome[J]. Pediatr Clin North Am, 2019, 66(1): 73-85.

[3] Wang XQ, Wang L, Tu YC, *et al*. Traditional Chinese medicine for refractory nephrotic syndrome: strategies and promising treatments[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 8746349.

[4] Seeger H, Fehr T. Nephrotic syndrome in adult patients--etiology and complications[J]. Praxis(Bern 1994), 2016, 105(5): 259-267.

[5] 周巧玲, 唐荣. 如何应对难治性肾病综合征[J]. 肾脏病与透

析肾移植杂志, 2019, 28(2): 145-146.

[6] Soper JR, Bonar SF, O'Sullivan DJ, *et al*. Thalidomide and neurotrophism[J]. Skeletal Radiol, 2019, 48(4): 517-525.

[7] 李学旺. 成人原发性肾病综合征治疗专家共识[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.

[8] 陈葳, 余学清. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(6): 467-474.

[9] 余桂珍, 曾琨, 陈慧. 社区老年人生活质量调查[J]. 中华护理杂志, 2005, 40(9): 711-713.

[10] Tata B, Mimouni NEH, Barbotin AL, *et al*. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood[J]. Nat Med, 2018, 24(6): 834-846.

[11] Dogra S, Kaskel F. Steroid-resistant nephrotic syndrome: a persistent challenge for pediatric nephrology[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(6): 965-974.

[12] Couderc A, Bérard E, Guigonis V, *et al*. Treatments of steroid-dependent nephrotic syndrome in children[J]. Arch Pediatr, 2017, 24(12): 1312-1320.

[13] Iwabuchi Y, Moriyama T, Itabashi M, *et al*. Rituximab as a therapeutic option for steroid-sensitive minimal change nephrotic syndrome in adults[J]. Contrib Nephrol, 2018, 195: 12-19.

[14] 成学琴, 鲍华英, 张爱华, 等. 儿童原发性肾病综合征不同种类糖皮质激素治疗的临床研究[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(2): 159-161.

[15] 季青青, 李京. 糖皮质激素联合沙利度胺治疗难治性膜性肾病临床研究[J]. 中国社区医师, 2016, 32(28): 66-67.

[16] 李丹丹. 糖皮质激素联合沙利度胺治疗难治性膜性肾病临床效果[J]. 国际医药卫生导报, 2017, 23(7): 1057-1059.

[17] Mwamunyi MJ, Zhu HY, Zhang C, *et al*. Pseudothrombus deposition accompanied with minimal change nephrotic syndrome and chronic kidney disease in a patient with Waldenström's macroglobulinemia: a case report[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(16): 2393-2400.

[18] Fujita H, Hishizawa M, Sakamoto S, *et al*. Durable hematological response and improvement of nephrotic syndrome on thalidomide therapy in a patient with refractory light chain deposition disease[J]. Int J Hematol, 2011, 93: 673-676.

[19] Kasagi T, Nobata H, Suzuki K, *et al*. Light chain deposition disease diagnosed with laser micro-dissection, liquid chromatography, and tandem mass spectrometry of nodular glomerular lesions[J]. Intern Med, 2017, 56(1): 61-66.

[20] Mercurio A, Adriani G, Catalano A, *et al*. A mini-review on thalidomide: chemistry, mechanisms of action, therapeutic potential and anti-angiogenic properties in multiple myeloma[J]. Curr Med Chem, 2017, 24(25): 2736-2744.

[21] Łączkowski KZ, Baranowska-Łączkowska A. Recent studies on the thalidomide and its derivatives[J]. Future Med Chem, 2018, 10(18): 2133-2136.

[22] Liu JH, Wu HH, Zhao YK, *et al*. Thalidomide improves psoriasis-like lesions and inhibits cutaneous VEGF expression without alteration of microvessel density in imiquimod-induced psoriatic mouse model[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2018, 16(5): 510-521.

[23] Yılmaz S, Özçakar ZB, Taktak A, *et al*. Anti-VEGF-related thrombotic microangiopathy in a child presenting with nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2016, 31(6): 1029-1032.

（编辑：史琦琪）