

ACTH对激素及CNI_s双重耐药原发性肾病综合征患者疗效的影响

牛文忠 吴 琼 陈 朴 李正一 张贵春 赵丽丽 丁显春

[摘要] **目的** 观察促肾上腺皮质激素(ACTH)对激素及钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI_s)双重耐药的原发性肾病综合征(PNS)患者脂代谢、尿蛋白、血皮质醇水平的影响,分析其应用价值。**方法** 选取南阳市中心医院42例对激素及CNI_s双重耐药的PNS患者为研究对象,以随机数字表法分为两组,对照组行常规治疗,ACTH组在对照组基础上予以ACTH静脉滴注治疗,比较两组患者治疗后脂代谢水平[高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及三酰甘油(TG)]、血清皮质醇(COR)、24 h尿蛋白定量、肾小球滤过率(GFR)、疗效及不良反应情况差异。**结果** ACTH组总缓解率高于对照组($P < 0.05$);经治疗,ACTH组TC、TG、LDL-C、HDL-C水平优于对照组($P < 0.05$);ACTH组治疗后COR水平高于对照组($P < 0.05$);ACTH组治疗后24 h尿蛋白定量、GFR低于对照组($P < 0.05$);两组不良反应总发生率无明显差异($P > 0.05$)。**结论** ACTH可有效改善PNS患者的激素及CNI_s耐药,提高临床疗效。

[关键词] 原发性肾病综合征;促肾上腺皮质激素;钙调神经磷酸酶抑制剂;双重耐药

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.02.019

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)好发于儿童群体^[1],糖皮质激素是PNS患者临床一线治疗药物,但依然有10%~20%患者具有激素耐药性^[2],被称为激素耐药型肾病综合征(steroid resistant nephrotic syndrome, SRNS),钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNI_s)是其首选治疗药物^[3]。以往研究^[4-5]显示,23%~53% SRNS患者表现为CNI_s抵抗,50%左右的SRNS患者5年内将发展成为终末期肾病。长期激素治疗容易影响下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)正常功能,减少促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)表达,造成肾上腺萎缩,损害肾上腺皮质功能,导致血皮质醇(cortisol, COR)表达水平下降^[6]。寻找更好治疗方法,对延缓该类双重耐药PNS患者病情进展具有重要意义。以往研究^[7]发现,ACTH能够延缓SRNS进展目的。本研究主要分析ACTH对激素

及CNI_s双重耐药的PNS患者疗效的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2022年1月至南阳市中心医院就诊的42例对激素及CNI_s双重耐药的PNS患者为研究对象,利用随机数字表法分为ACTH组与对照组。样本量估算: $n = 2 \bar{p} \bar{q} (\mu\alpha + \mu\beta)^2 / (p_1 - p_0)^2$,通过有关预实验结果确定相关数值,其中 $\beta = 0.10$, $\alpha = 0.05$ (双侧), $\mu\alpha = 1.95$, $\mu\beta = 1.18$ 。算出每组 $n = 17$ 例,考虑可能有脱落情况,将 n 扩大20%,最终总样本量为42例,即 $N_1 = N_2 = 21$ 例。两组患者性别、年龄、病程、病理类型及治疗前6个月糖皮质激素用量等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

作者单位:473000 河南南阳 南阳市中心医院儿童肾病/内分泌科

- [19] PALEI A C, GRANGER J P, TANUS-SANTOS J E. Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia[J]. Curr Drug Targets, 2013,14(3):325-334.
- [20] ESPINO Y, SOSA S, FLORES-PLIEGO A, ESPEJEL-NUÑEZ A, et al. New insights into the role of matrix metalloproteinases in preeclampsia[J]. Int J Mol Sci, 2017,18(7):1448.

- [21] YU Y, WANG L, LIU T, et al. MicroRNA-204 suppresses trophoblast-like cell invasion by targeting matrix metalloproteinase-9[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 463(3):285-291.

(2022-09-11收稿)
(本文编校:张迪,崔月婷)

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄(岁)	病程(月)	病理类型[例(%)]			治疗前 6 个月糖皮质激素用量[$\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]
		男性	女性			微小病变	局灶节段性肾小球硬化	膜性肾病	
ACTH 组	21	16(76.19)	5(23.81)	5.13 $\pm$ 0.96	34.28 $\pm$ 6.15	19(90.48)	1(4.76)	1(4.76)	0.72 $\pm$ 0.12
对照组	21	13(61.90)	8(38.10)	5.25 $\pm$ 0.99	34.07 $\pm$ 6.23	18(85.71)	1(4.76)	2(9.52)	0.78 $\pm$ 0.13
χ^2/t 值		1.003		0.399	0.110	0.360			1.554
P 值		0.317		0.692	0.913	0.835 ^①			0.128

注:①采用 Fisher 确切概率法。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合 PNS 诊断标准^[8],均为单纯性肾病,且符合 SRNS 与 CNIs 耐药诊断标准^[9];②年龄 1~14 岁;③入组前没有接受过 ACTH 治疗。排除标准:①单基因遗传性 SRNS;②终末期肾病患者;③恶性肿瘤患者;④合并严重哮喘、感染、消化性溃疡、糖尿病或者严重高血压等;⑤合并严重脏器疾病;⑥过敏体质。患者家属签署研究知情同意书。研究经医院伦理委员会批准(伦理审批号:2021KW0711)。

1.3 方法

1.3.1 对照组 行常规干预与治疗^[9]:包括保持充足休息睡眠、控制饮食等,对于高度水肿者需要限制饮水量;静脉滴注环磷酰胺(国药准字号:H32020857,江苏盛迪医药有限公司),将其溶于 100 mL 生理盐水,剂量为每次 500 mg/m^2 ,1 次/月,连续 6 次;同时泼尼松(国药准字号:H20065933,天津金汇药业集团有限公司)2 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 连续使用 4 周,然后每 2 周规律减量 2.5~5 mg ,直到减停。

1.3.2 ACTH 组 在对照组基础上予以 ACTH 静脉滴注治疗:待泼尼松减量到 0.5~0.75 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或者隔天 1.0~1.5 mg/kg ,静脉滴注 ACTH(国药准字号:H31022101,上海第一生化药业有限公司)+5%葡萄糖溶液 500 mL,ACTH 剂量为 0.4~1.0 $\text{IU}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,总量不超过 25 IU ,控制滴注时间 8 h,连续 5 d 为 1 疗程,每个月进行 1 疗程,共治疗 6 个月;在患者 ACTH 治疗后第 5 天继续激素规律减量:每天减少剂量 0.125 mg/kg 或者隔天减量 0.25 mg/kg ,直到减停。

1.4 观察指标 ①使用 BS-280 全自动生化分析仪(迈瑞 Mindray 公司)测定低密度脂蛋白胆固醇(low densitylipoprotein cholesterol,LDL-C)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)及三酰甘油(triglyceride,TG)、血肌酐(serum creatinine,Scr),时间节点分别为治疗前以及 6 个月后,并且计算肾小球滤过率(glo-

merular filtration rate,GFR)=(140-年龄) $\times$ 体质量(kg) $\times$ 1.23(女性选择 1.03) $\div$ Scr($\mu\text{mol}/\text{L}$);②使用 Tenfly Auto 全自动免疫分析仪(深圳市亚辉龙生物科技有限公司),以电化学发光法测定两组患者治疗前后血清皮质醇水平(cortisol,COR);③采取免疫比浊法测定患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量;④记录两组患者不良反应情况;⑤疗效判定^[8]:连续 3 d 检查尿常规均显示正常为完全缓解;清蛋白超过 30 g/L ,晨尿蛋白检查阳性 $\leq$ 2+及(或)水肿症状消失为部分缓解;晨尿蛋白检查阳性 $\geq$ 3+为未缓解。总缓解率等于完全缓解例数与部分缓解率例数总和的百分比。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行统计分析,计量资料符合正态分布描述为 $\bar{x}\pm s$,进行 t 检验;计数资料描述为例数和/或率,进行 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较 ACTH 组总缓解率(90.48%)高于对照组的(61.90%)($\chi^2=4.725,P=0.030$)。见表 2。

表 2 疗效比较(例)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	未缓解
ACTH 组	21	11	8	2
对照组	21	7	6	8

2.2 脂代谢比较 ACTH 组治疗后脂代谢指标优于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 血清 COR 比较 治疗后 ACTH 组 COR 水平较对照组更高($P<0.05$)。见表 4。

2.4 24 h 尿蛋白定量、GFR 比较 治疗后 ACTH 组 24 h 尿蛋白定量、GFR 均较对照组更低($P<0.05$)。见表 5。

2.5 不良反应比较 ACTH 组总发生率为 19.05%,对照组为 14.29%,两组差异无统计学意义($\chi^2<0.001,P=1.000$)。见表 6。

表3 脂代谢比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC (mmol/L)			TG (mmol/L)		
		治疗前	治疗后	治疗前后差值绝对值	治疗前	治疗后	治疗前后差值绝对值
ACTH组	21	9.25 ± 1.63	5.02 ± 0.87 ^①	4.23 ± 0.81	2.53 ± 0.48	1.48 ± 0.26 ^①	1.05 ± 0.18
对照组	21	9.17 ± 1.58	5.93 ± 1.02 ^①	3.24 ± 0.67	2.46 ± 0.41	1.83 ± 0.29 ^①	0.63 ± 0.13
<i>t</i> 值		0.161	3.111	4.316	0.508	1.118	8.668
<i>P</i> 值		0.873	0.003	<0.001	0.614	<0.001	<0.001

组别	例数	HDL - C (mmol/L)			LDL - C (mmol/L)		
		治疗前	治疗后	治疗前后差值绝对值	治疗前	治疗后	治疗前后差值绝对值
ACTH组	21	1.03 ± 0.18	2.78 ± 0.52 ^①	1.75 ± 0.31	7.26 ± 1.27	3.15 ± 0.52 ^①	4.11 ± 0.74
对照组	21	1.06 ± 0.17	2.42 ± 0.45 ^①	1.36 ± 0.25	7.18 ± 1.30	3.89 ± 0.61 ^①	3.29 ± 0.68
<i>t</i> 值		0.555	2.399	4.488	0.202	4.231	3.739
<i>P</i> 值		0.582	0.021	<0.001	0.841	<0.001	0.001

注:与组内治疗前比较,^①*P* < 0.05;HDL - C 为高密度脂蛋白胆固醇,TC 为总胆固醇,LDL - C 为低密度脂蛋白胆固醇,TG 为三酰甘油。

表4 血清 COR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	COR (μg/L)		
		治疗前	治疗后	治疗前后差值绝对值
ACTH组	21	118.75 ± 19.46	168.25 ± 30.63 ^①	49.50 ± 8.62
对照组	21	120.47 ± 21.35	142.53 ± 26.17 ^①	22.06 ± 4.97
<i>t</i> 值		0.273	2.926	12.638
<i>P</i> 值		0.786	0.006	<0.001

注:组内与治疗前比较,^①*P* < 0.05;COR 为皮质醇。

表5 24 h 尿蛋白定量、GFR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	24 h 尿蛋白定量 (mg/kg)			GFR [mL/(min · 1.73m ²)]		
		治疗前	治疗后	治疗前后差值绝对值	治疗前	治疗后	治疗前后差值绝对值
ACTH组	21	131.67 ± 24.75	19.45 ± 3.26 ^①	112.22 ± 18.45	128.23 ± 20.79	101.43 ± 18.67 ^①	26.80 ± 4.72
对照组	21	128.58 ± 21.93	27.43 ± 5.18 ^①	101.15 ± 15.63	127.67 ± 21.04	113.86 ± 20.38 ^①	13.81 ± 2.56
<i>t</i> 值		0.428	5.975	2.098	0.087	2.061	11.086
<i>P</i> 值		0.671	<0.001	0.042	0.931	0.046	<0.001

注:与治疗前比较,^①*P* < 0.05;GFR 为肾小球滤过率。

表6 不良反应情况(例)

组别	例数	恶心	呕吐	骨髓抑制	一过性皮疹
ACTH组	21	2	0	0	2
对照组	21	1	1	1	0

3 讨论

小剂量激素 + CNIs 为当前临床上非遗传性 SRNS 患者首选治疗方式,然而 CNIs 肾毒性较为突出,同时患者容易产生 CNIs 抵抗^[10-11]。对于激素及 CNIs 双重耐药 PNS,常规糖皮质激素治疗无法获得良好效果,各种免疫抑制剂则成为了备选药物,但其疗效有待进一步提高。近年来,ACTH 开始在肾病综合征临床治疗中得到应用,且显示出良好疗效。以往多项研究^[12-13]发现,ACTH 可对成人肾脏疾病患者产生良好疗效。对儿童肾脏疾病临床疗效的相关研究较少,本

研究旨在探究 ACTH 在激素及 CNIs 双重耐药 PNS 患者中的应用效果。

本研究中,两组患者病理类型以微小病变为主,激素及 CNIs 双重耐药 PNS 患者常见为足细胞病变,这和成人肾病综合征相关报道^[14]类似。脂代谢紊乱和人体肾脏疾病的产生及发展具有密切联系,且以 PNS 最为明显^[15]。对于 PNS 患者而言,脂质代谢紊乱表现常见为 TC、TG 以及 LDL - C 水平上升,HDL - C 水平降低。炎症反应、血管内皮损伤以及免疫损伤均有可能通过相应途径参与 PNS 脂代谢紊乱^[16]。本研究发现,两组患者治疗后 TC、TG、LDL - C、HDL - C 均得到改善,与谢易等^[17]研究结论基本一致,且 ACTH 组各指标治疗前后差值绝对值大于对照组,ACTH 组治疗后 TC、TG、LDL - C、HDL - C 较对照组更优,说明 ACTH 的应用有利于改善激素及 CNIs 双重耐药 PNS 患者脂

代谢情况。ACTH 能够与黑素皮质素受体(包括 MC1R、MC3R 以及 MC5R)结合,有效激活内皮细胞、巨噬细胞、淋巴细胞以及中性粒细胞抗炎作用,降低白细胞浸润水平,抑制相关细胞因子合成,提高细胞吞噬功能,从而发挥强大抗炎功效^[18-19]。故考虑 ACTH 改善脂代谢作用可能与其抗炎功能有关。以往动物实验^[20]显示,切除动物腺垂体可使糖皮质激素合成与分泌停止,同时肾上腺皮质(包括束状带以及网状带)逐渐萎缩,对其补充使用 ACTH 进行干预,发现萎缩肾上腺组织与相应分泌功能恢复正常。本研究中,ACTH 组治疗后血 COR 水平、治疗前后差值绝对值较对照组高,与上述研究结果相符,表明 ACTH 能够促进患儿血 COR 水平升高。ACTH 通过促进萎缩状态肾上腺恢复,提高肾上腺皮质功能,从而上调血 COR 的表达。

PNS 患儿与肾小球滤过膜组织通透性异常密切相关^[21]。PNS 患儿如果长期具有大量蛋白尿症状,将会导致细胞增生,使肾小球硬化,造成肾小管缺血、缺氧,损害肾小管,促进患儿病情恶化。因此,及时采取有效治疗措施减少尿蛋白,有利于改善 PNS 患儿预后。本研究发现,ACTH 组治疗后 24 h 尿蛋白定量及 GFR 较对照组低,24 h 尿蛋白定量与 GFR 治疗前后差值绝对值大于对照组,表明 ACTH 具有促肾上腺激素以外其他效应,可减少 PNS 患儿尿蛋白。可能机制为:ACTH 属于黑素皮质素受体(包括 MC1R、MC2R、MC3R、MC4R 以及 MC5R)激动剂^[22],而人体肾小球足细胞分布着 MC1R 受体,ACTH 可以激活 MC1R,提高细胞之中环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平,提高过氧化氢酶分子活性,减少活性氧,加快 p190Rho GAP 去磷酸化,增加 Ras 同源基因家族成员 A 的影响,起到保护肾小球足细胞、降低氧化应激反应程度、加快肌动蛋白应激纤维形成,从而降低肾脏损伤的作用^[23]。另一方面,肾管状上皮细胞、肾小球内皮细胞以及肾系膜细胞亦存在 MC1R 基因表达,ACTH 将其激活后,能够对肾脏发挥直接保护作用,有利于细胞成活^[24]。本研究中两组患儿不良反应发生率相当,相关不良反应均予以对症处理后消失。

本研究尚存在一定局限性,比如样本数目较少,为单中心研究,用药结束后未对患儿进行长时间随访观察,有待大样本、多中心及长期随访研究进一步补充论证及完善。

综上所述,在常规治疗基础上使用 ACTH,能够改善激素及 CNIs 双重耐药 PNS 患儿脂代谢紊乱,保护肾

功能,上调血 COR 表达水平,减少尿蛋白,提高疾病缓解率,且严重不良反应少,具有积极应用价值。

参考文献

- [1] BELLO - MARQUEZ D C, NIETO - RIOS J F, SERNA - HIGUITA L M, et al. Nephrotic syndrome associated with primary atypical hemolytic uremic syndrome[J]. J Bras Nefrol, 2021, 43(3): 440 - 444.
- [2] 王丽君, 李建国. 儿童激素耐药型肾病综合征的分子遗传学机制研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(11): 2621 - 2625.
- [3] 苏白鸽, 张宏文, 刘晓宇, 等. 激素、钙调磷酸酶抑制剂和吗替麦考酚酯三联用药治疗激素耐药型肾病综合征患儿的疗效和安全性[J]. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(1): 56 - 60.
- [4] LEE J M, KRONBICHLER A, SHIN J I, et al. Current understandings in treating children with steroid - resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(4): 747 - 761.
- [5] KAMEI K, ISHIKURA K, SAKO M, et al. Rituximab therapy for refractory steroid - resistant nephrotic syndrome in children[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(1): 17 - 24.
- [6] SAYGILI S, CANPOLAT N, SEVER L, et al. Persistent hypoglycemic attacks during hemodialysis sessions in an infant with congenital nephrotic syndrome: Answers[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(1): 77 - 79.
- [7] 于生友, 夏正坤. 促肾上腺皮质激素在儿童肾脏病中的应用[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(9): 718 - 721.
- [8] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 729 - 734.
- [9] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 激素耐药型肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(11): 805 - 809.
- [10] ABUKWAIK W, POULIK J M, MATTOO T K. Calcineurin inhibitors and renal biopsy in children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. Clin Nephrol, 2021, 96(4): 226 - 232.
- [11] WIDIATA A, WAHYUDI K, SRIBUDIANI Y, et al. The level of transforming growth factor - β as a possible predictor of cyclophosphamide response in children with steroid - resistant nephrotic syndrome [J]. Biomedicine (Taipei), 2021, 11(3): 68 - 75.
- [12] ALHAMAD T, MANLLO DIECK J, YOUNUS U, et al. ACTH gel in resistant focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation[J]. Transplantation, 2019, 103(1): 202 - 209.
- [13] BAGCHI S, BEHERA V, AGARWAL S K. ACTH (cortico-

- trophin) therapy in resistant primary membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*,2019,96(1):250-251.
- [14] SHRIVASTAVA S, CHEN B, DWORKIN L D, et al. Relapse of nephrotic syndrome after adrenocorticotrophic hormone - induced remission: implications of adrenocorticotrophic hormone antibodies[J]. *Am J Nephrol*,2020,51(5):390-394.
- [15] 黄佳,王峥. 知柏地黄丸合五苓散加减辅助治疗儿童难治性肾病综合征的临床疗效[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021,27(10):70-75.
- [16] 刘竹枫,王文红,张瑄,等. 儿童原发性肾病综合征 VCAM-1、hs-CRP 水平及与脂代谢的关系[J]. *天津医药*,2021,49(3):277-280.
- [17] 谢易,王晶晶,张晓静,等. 促肾上腺皮质激素治疗糖皮质激素及钙调神经磷酸酶抑制剂双重耐药的原发性肾病综合征患儿的疗效观察[J]. *中华肾脏病杂志*,2021,37(10):803-808.
- [18] GRAFALS M, SHARFUDDIN A. Adrenocorticotrophic hormone in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis following kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*,2019, 51(6):1831-1837.
- [19] SEKIZAKI T, KAMEDA H, OBA C, et al. Nivolumab - induced hypophysitis causing secondary adrenal insufficiency after transient ACTH elevation [J]. *Endocr J*, 2019, 66(10):937-941.
- [20] MARTINS C A, NEVES L T, DE OLIVEIRA M M B P, et al. Neuroprotective effect of ACTH on collagenase - induced peri - intraventricular hemorrhage in newborn male rats[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):17734.
- [21] ABUMREGHA O, NAICKER E, CONNOLLY C, et al. Primary nephrotic syndrome in the new millennium in KwaZulu - Natal, South Africa[J]. *S Afr Med J*,2020,110(7):678-685.
- [22] MARKELL M, BRAR A, BHELA S, et al. Use of repository corticotropin gel (acthar) in progressive nephrotic syndrome secondary to transplant glomerulopathy: a report of three cases[J]. *Kidney Med*,2019,1(1):31-35.
- [23] 韩玫瑰,李烁,韩子明,等. 促皮质激素治疗儿童频发发型肾病综合征复发的临床观察[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2020,35(8):637-640.
- [24] 张晓静,傅海东,刘爱民,等. 原发性肾病综合征确诊后未即时实施常规激素治疗的130例患儿分析[J]. *中华肾脏病杂志*,2020,36(3):203-206.

(2022-07-21 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)

欢迎投稿 欢迎订阅