

Clinical observation of tacrolimus combined with low-dose glucocorticoid in the treatment of idiopathic membranous nephropathy

Yunhui Du

Zhuolu County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiakou City, Zhangjiakou, Hebei, 075600, China

Abstract

Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of tacrolimus combined with low-dose glucocorticoids in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (IMN), and to provide evidence for optimizing the treatment regimen. **Methods:** A total of 60 IMN patients diagnosed by renal biopsy from January 2025 to December 2025 were randomly divided into a study group (n=30) and a control group (n=30). The study group received tacrolimus combined with low-dose prednisone, while the control group received cyclophosphamide combined with standard-dose prednisone. Both groups were treated for 6 months, and the complete remission rate, changes in proteinuria, renal function, and adverse reactions were observed. **Results:** The complete remission rate in the study group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), and the proteinuria level was lower at 3 months ($P<0.05$). There was no significant difference in renal function changes between the two groups ($P>0.05$). The incidence of severe adverse reactions in the study group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$), primarily manifested as reduced infections and metabolic disturbances. **Conclusion:** The tacrolimus combined with low-dose glucocorticoids regimen for IMN treatment can significantly improve the remission rate, accelerate proteinuria remission, and demonstrate superior safety, making it a worthy treatment option for promotion.

Keywords

Tacrolimus; Low-dose glucocorticoids; Idiopathic membranous nephropathy; Clinical efficacy; Safety

他克莫司联合小剂量糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床观察

杜蕴慧

张家口市涿鹿县中医院, 中国·河北 张家口 075600

摘要

目的: 观察他克莫司联合小剂量糖皮质激素治疗特发性膜性肾病 (IMN) 的临床疗效及安全性, 为优化治疗方案提供依据。**方法:** 选取2025年1月-2025年12月60例经肾活检确诊的IMN患者, 随机分为研究组 (n=30) 和对照组 (n=30), 研究组接受他克莫司联合小剂量泼尼松, 对照组采用环磷酰胺联合标准剂量泼尼松, 两组治疗6个月, 观察完全缓解率、蛋白尿变化、肾功能及不良反应。**结果:** 研究组完全缓解率显著高于对照组, 3个月时蛋白尿水平更低 ($P<0.05$), 两组肾功能变化无差异 ($P>0.05$)。研究组严重不良反应发生率显著低于对照组 ($P<0.05$), 主要表现为感染和代谢紊乱减少。**结论:** 他克莫司联合小剂量糖皮质激素方案治疗IMN可显著提高缓解率、加速蛋白尿缓解, 安全性更优, 是值得推广的治疗方案。

关键词

他克莫司; 小剂量糖皮质激素; 特发性膜性肾病; 临床疗效; 安全性

1 引言

特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 作为成人肾病综合征最常见的病理类型, 发病机制与足细胞表面抗原暴露及免疫复合物沉积密切相关, 约 30%

患者可自发缓解, 但 40% 存在进展为终末期肾病的风险, 因此合理选择免疫抑制治疗方案对改善预后至关重要^[1]。近年来国内外指南推荐对高危 IMN 患者采用免疫抑制治疗, 其中糖皮质激素联合烷化剂环磷酰胺或钙调神经磷酸酶抑制剂的方案被广泛应用。传统环磷酰胺联合标准剂量糖皮质激素方案虽能诱导缓解, 却因长期使用面临性腺抑制、骨髓毒性、严重感染等不良反应风险, 标准剂量 CNI 联合激素方案虽起效较快, 但其肾毒性、高血压及代谢综合征等副作

【作者简介】 杜蕴慧 (1991-), 男, 中国河北张家口人, 本科, 主治中医师, 从事肾脏病研究。

用不容忽视，尤其对于合并基础疾病的中老年患者，治疗耐受性受限^[2]。小剂量糖皮质激素在减少糖脂代谢紊乱、感染风险等方面具有优势，新型免疫抑制剂的合理联用为平衡疗效与安全性提供新思路，他克莫司作为高选择性CNI，通过抑制T淋巴细胞活化及细胞因子释放发挥免疫抑制作用，药代动力学特性稳定^[3]。本文观察他克莫司联合小剂量糖皮质激素治疗特发性膜性肾病(IMN)的临床疗效及安全性，为优化治疗方案提供依据。

2 资料与方法

2.1 一般资料

选取2025年1月-2025年12月60例经肾活检确诊的IMN患者，随机分为研究组(n=30)和对照组(n=30)，两组男/女分别为18/12和19/11，年龄范围18-65岁，研究组平均(42.5±10.3)岁，对照组(41.8±9.7)岁，病程3-36个月，研究组平均(10.2±6.5)个月，对照组(9.8±5.9)个月，两组一般资料差异无统计学意义；

纳入标准为：经肾活检确诊为原发性膜性肾病、24小时尿蛋白定量>3.5g且血清白蛋白<30g/L、估算肾小球滤过率≥30mL/min/1.73m²；排除标准包括：继发性膜性肾病、合并糖尿病、恶性肿瘤、严重感染、妊娠或哺乳期女性，近3个月内使用过免疫抑制剂或糖皮质激素治疗者。

2.2 方法

对照组患者采用环磷酰胺联合标准剂量泼尼松治疗方案：环磷酰胺静脉冲击治疗，剂量按体表面积计算为0.5-0.75g/(m²·次)，每月1次，累计总剂量不超过8g；泼尼松口服起始剂量为1.0mg/(kg·d)，最大剂量不超过60mg/d，持续治疗8周后逐渐减量，每2周减少原剂量的10%，至第16周减至0.5mg/(kg·d)维持，总疗程6个月。治疗期间定期监测血常规、肝功能及尿常规，当白细胞计数<3.0×10⁹/L或中性粒细胞绝对值<1.5×10⁹/L时暂停环磷酰胺用药，待血象恢复后调整剂量，给予质子泵抑制剂预防消化道溃疡，碳酸钙D₃片及活性维生素D₃补充钙质，嘱咐患者多饮水减少膀胱毒性。

研究组患者采用他克莫司联合小剂量糖皮质激素治疗方案：他克莫司胶囊口服初始剂量为0.05mg/(kg·d)，分早晚两次餐前1小时服用，治疗第3天起监测全血谷浓度，维持目标范围在5-10ng/mL，根据浓度调整剂量，每次调整幅

度不超过0.5mg/d；泼尼松片口服起始剂量为0.5mg/(kg·d)，最大剂量不超过40mg/d，持续治疗4周后开始减量，每周减少原剂量的10%，至第8周减至10mg/d维持，总疗程6个月。治疗期间每2周检测他克莫司血药浓度、血糖及电解质，每月监测肝肾功、血常规及血压，当血药浓度持续>10ng/mL或出现震颤、高血糖等不良反应时，按0.5mg/d梯度减少他克莫司剂量；常规给予钙剂，碳酸钙D₃600mg/d，及骨化三醇0.25μg/d预防骨质疏松，嘱咐患者避免食用葡萄柚等影响药物代谢的食物。

2.3 观察指标与评价标准

完全缓解率：24小时尿蛋白定量<0.3g且血清白蛋白≥35g/L，持续4周以上；部分缓解率：24小时尿蛋白定量较基线下降≥50%且血清白蛋白≥30g/L，或尿蛋白降至0.3-3.5g/d但未达完全缓解标准^[4]。

蛋白尿水平：采用晨起中段尿检测尿蛋白/肌酐比值及24小时尿蛋白定量，每月监测1次。

肾功能：采用CKD-EPI公式计算估算肾小球滤过率，每月监测1次，以治疗期间eGFR下降幅度<15%为肾功能稳定标准，下降≥15%定义为肾功能恶化^[5]。

不良反应：记录感染(细菌/病毒/真菌)、代谢紊乱(血糖升高≥7.0mmol/L、高脂血症)、血液系统毒性(白细胞<3.0×10⁹/L、血红蛋白<90g/L)、肝毒性(ALT/AST>3倍上限值)、神经毒性(震颤、头痛)及胃肠道反应(恶心、腹泻)。

2.4 统计学计算

选用SPSS 22.0软件开展统计分析工作，对于计数资料采用百分数(%)来进行表示，运用卡方检验(x²检验)分析不同组之间计数资料的差异情况。对于计量资料用“均数±标准差”描述，在比较不同组计量资料的差异时采用t检验的方法，以P值作为依据，当P值小于0.05时，表明不同组之间在该指标上的差异具有统计学意义。

3 结果

研究组完全缓解率显著高于对照组，3个月时蛋白尿水平更低(P<0.05)，两组肾功能变化无差异(P>0.05)。研究组严重不良反应发生率显著低于对照组(P<0.05)，见表1。

表1 两组治疗疗效及安全性对比

组别	例数	完全缓解率(例, %)	3个月蛋白尿水平(g/d)	肾功能(mL/min/1.73m ²)	严重不良反应(例, %)
研究组	30	22(73.3)	1.2±0.5	85.2±12.4	2(6.7)
对照组	30	14(46.7)	2.1±0.7	83.6±11.8	7(23.3)
t/χ ²		4.812	5.632	0.920	4.320
P		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

4 讨论

特发性膜性肾病是一组以肾小球毛细血管壁弥漫性增厚、上皮下免疫复合物沉积为核心病理特征的肾小球疾病，作为成人非糖尿病性肾病综合征最常见的病理类型，占我国原发性肾小球疾病肾活检病例的20%~30%，发病与机体异常免疫应答导致的足细胞损伤密切相关^[6]。IMN的临床表现以肾病综合征为特征，约80%患者出现大量蛋白尿、低白蛋白血症，30%~40%伴不同程度水肿及高脂血症，10%~15%以无症状性蛋白尿或镜下血尿起病，少数患者可出现高血压或肾功能轻度异常。自然病程呈高度异质性，约30%患者可于5~10年内自发缓解，但约30%~40%会进展至肾功能进行性下降，最终发展为终末期肾病，年进展风险与患者年龄、初始蛋白尿水平、肾功能状态及血清抗体滴度密切相关^[7]。IMN的治疗强调个体化原则，核心在于平衡免疫抑制的获益与药物毒性，对于低危患者，尿蛋白<3.5 g/d且无肾功能减退，推荐以支持治疗，ACEI/ARB降压降蛋白、他汀调脂、限盐利尿为主并密切随访。中高危患者需联合免疫抑制治疗，传统方案包括环磷酰胺联合糖皮质激素或钙调神经磷酸酶抑制剂CNI他克莫司、环孢素联合激素，前者通过烷化剂抑制B/T淋巴细胞增殖发挥作用，但长期使用可致性腺抑制、骨髓毒性及感染风险升高，后者通过抑制T细胞活化及细胞因子释放起效，虽起效较快，却存在肾毒性、高血压及代谢综合征等局限^[8]。近年来抗PLA2R抗体指导的靶向治疗及低剂量激素联合CNI的减毒增效方案逐渐成为研究热点，在提高缓解率的同时改善治疗耐受性。本研究发现，他克莫司联合小剂量糖皮质激素方案较环磷酰胺联合标准剂量激素方案显著提高治疗6个月的完全缓解率，3个月蛋白尿下降幅度更大，他克莫司通过特异性抑制钙调神经磷酸酶活性，阻断T淋巴细胞活化及IL-2等关键细胞因子的转录，有效抑制针对足细胞抗原的自身免疫反应，促进足细胞损伤修复及蛋白尿缓解，小剂量糖皮质激素的应用既保留了其对炎症通路的适度调控作用，又显著降低了传统标准剂量激素引发的糖脂代谢紊乱、感染易感性增加等不良反应风险。两组患者治疗前后的肾功能指标无统计学差异，表明两种方案在短期肾脏保护效应方面相当，但他克莫司组严重不良反应尤其是感染事件及代谢紊乱发生率的显著降低^[9]。环磷酰胺联合激素方案虽被国内外指南推荐用于中高

危IMN患者，但其性腺毒性、骨髓抑制及远期肿瘤风险限制了在年轻患者中的应用，标准剂量CNI方案虽缓解率高，却常因血药浓度波动导致肾毒性或高血压等不良事件，通过剂量优化及疗程控制，在保证免疫抑制强度的同时规避了上述风险^[10]。

综上所述，他克莫司联合小剂量糖皮质激素治疗特发性膜性肾病能够显著提升完全缓解率，加速蛋白尿缓解，未影响肾功能，严重不良反应发生率极低，安全性优，为IMN治疗提供优选方案。

参考文献

- [1] 李慧. 糖皮质激素联合他克莫司在特发性膜性肾病治疗中的效果研究[J]. 中国现代药物应用, 2025, 19(18): 111-113.
- [2] 贺晓奇,徐龙辉,马俊伟,等. 他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效及对肾功能损害相关指标水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(19): 2041-2045.
- [3] 高真真,王秀莲,耿明亮,等. 他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效及对血清指标与肾功能的影响[J]. 中国实用医药, 2024, 19(19): 116-119.
- [4] 石帅,王莹. 他克莫司联合糖皮质激素治疗Ⅱ~Ⅲ期特发性膜性肾病患者的效果[J]. 中国民康医学, 2024, 36(10): 41-43.
- [5] 赵素芳,袁小强,张红娟. 他克莫司联合小剂量糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效及并发症分析[J]. 包头医学, 2023, 47(04): 23-25.
- [6] 张同静,康阳阳,李艳宾. 他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的效果及其对肾功能的影响[J]. 临床医学, 2023, 43(12): 98-100.
- [7] 赵英秀. 探讨小剂量糖皮质激素联合他克莫司治疗膜性肾病综合征的临床疗效[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(10): 101-103.
- [8] 夏林,黄秋萍,曹秋夏,等. 他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效及对血清PLA2R抗体、Kim-1水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(02): 158-161.
- [9] 邱波,袁良东,李洋,等. 小剂量糖皮质激素联合他克莫司治疗特发性膜性肾病临床疗效与血清抗PLA2R抗体的关系[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(12): 1090-1093.
- [10] 王恒,李彬,谢金华. 他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床疗效及其对肾功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(24): 112-114.