

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.037>

小剂量泼尼松联合他克莫司治疗糖尿病合并大量蛋白尿一例

嵇小兵¹, 陆李珺², 潘斌斌¹, 万辛¹

(1. 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)肾内科, 南京 210029; 2. 东南大学医学院, 南京 210006)

[摘要] 糖尿病肾病患者中部分患者可能会合并原发性肾小球疾病, 但临床上仍缺乏有效的治疗方法。本文汇报了一例糖尿病合并大量蛋白尿患者采用小剂量泼尼松联合他克莫司方案的短期疗效。

[关键词] 泼尼松; 他克莫司; 糖尿病肾病; 蛋白尿

A case report of diabetic mellitus with massive proteinuria treating by small doses of prednisone combined with tacrolimus

JI Xiaobing¹, LU Lijun², PAN Binbin¹, WAN Xing¹

(1. Department of Nephrology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029; 2. Medical School of Southeast University, Nanjing 210006, China)

Abstract Part of patients with diabetic nephropathy may merge of primary glomerular disease, while effective clinical treatments haven't be found yet. This article reports a DM patient with massive proteinuria treating by small doses of prednisone combined with tacrolimus.

Keywords prednisone; tacrolimus; diabetic nephropathy; proteinuria

目前对糖尿病合并大量蛋白尿尚无有效的治疗方法, 糖尿病合并大量蛋白尿可能包括多种原因, 例如: 糖尿病肾病、糖尿病肾病合并原发性肾小球肾炎、糖尿病合并继发性肾小球肾炎、糖尿病合并肾脏肿瘤等。免疫因素在糖尿病肾脏疾病、原发性肾小球肾炎的发生发展中均起着重要作用, 糖皮质激素联合免疫抑制剂在临床上已被广泛用于免疫介导的疾病。我们将1例糖尿病合并大量蛋白尿患者采用小剂量泼尼松联合他克莫司治疗经过及疗效汇报如下。

1 病例资料

患者, 男, 49岁, 因反复双下肢水肿13月, 尿泡沫增多1周, 于2014年08月07日入院。患者13个月前无明显诱因下出现双下肢凹陷性水肿, 伴尿泡沫增多, 于2013年05月05号至本院肾内科门诊就诊, 查尿常规异常, 收住入院。诊断为1)糖尿病肾病。2)2型糖尿病。3)高血压病3级(很高危), 经血管紧张素受体抑制剂控制蛋白尿, 百令胶囊、肾康护肾等治疗后, 症状好转后出院。患

收稿日期 (Date of reception): 2014-12-11

通信作者 (Corresponding author): 万辛, Email: wanxin73@163.com

者出院后未规律服药, 多次因双下肢水肿再发在肾内科住院, 住院期间查肌酐波动在99~106 $\mu\text{mol/L}$ 之间, 患者逐渐出现右半肢体、右肩关节疼痛, 四肢有对称性麻木, 走路踩棉花感, 双下肢静脉造影示右侧股浅动脉部分部位狭窄>70%。因病变较长, 未行介入治疗, 给与抗凝、抗血小板聚集等治疗, 一周前尿泡沫增多, 拟糖尿病肾病收住我科。

入院查体: 血压145/90 mmHg, 神清, 精神尚可, 两肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿啰音。心率80次/min, 率齐, 未及病理性杂音。腹部平坦, 柔软, 双下肢轻度水肿, 右侧肢体肌力3级。患者既往有高血压病史9年, 血压最高260/120 mmHg, 目前服用降压药, 血压控制情况不详。有糖尿病病史8年, 脑梗病史1年。实验室检查: 24 h尿蛋白定量: 5.024 g; 肌酐: 102 $\mu\text{mol/L}$; 甘油三酯: 1.90 mmol/L。入院后行3大常规、生化、尿蛋白定量、尿微量白蛋白/尿肌酐、糖化血红蛋白、眼底等检查, 检查结果回报: 血常规: 血红蛋白119 g/L, 尿常规: 尿蛋白++; 粪常规: 正常; 生化: 甘油三酯1.90 mmol/L、高密度脂蛋白0.98 mmol/L、尿素9.10 mmol/L、白蛋白33.20 g/L、总蛋白60.90 g/L; 24 h尿蛋白定量: 5.024 g; 尿微量白蛋白/尿肌酐: 16.87 mg/mmol; 微量白蛋白定量: 50.60 mg/L; 糖化血红蛋白: 9.3%; 眼底检查结果: 未见明显异常。结合患者病史: 存在外周神经病变及大量蛋白尿, 依据尿微量白蛋白/尿肌酐, 微量白蛋白定量等检查, 初步诊断为: 1)慢性肾脏病(CKD3期); 2)糖尿病肾病; 3)2型糖尿病; 4)糖尿病神经病变; 5)高血压病3级(很高危); 6)脑梗死; 7)颈、腰椎间盘突出; 8)高尿酸血症; 9)高脂血症; 10)外周动脉硬化伴狭窄。由于患者前次入院使用氯沙坦联合雷公藤等降低蛋白尿治疗无效且无眼底病变, 大量蛋白尿可能由原发性肾小球疾病引起, 因此考虑患者可能为糖尿病肾病合并肾小球肾炎, 征得患者同意, 予泼尼松30 mg/d及他克莫司3 mg/d控制蛋白尿, 络活喜联合科素亚降压, 金水宝护肾, 唐林改善糖尿病周围神经病变, 泰嘉抗血小板治疗, 可定调血脂稳定斑块, 碳酸氢钠碱化尿液降尿酸, 诺和龙和拜糖平控制血糖治疗。至8月12日, 患者肢体麻木较前改善, 尿泡沫仍较多。复查24 h尿蛋白定量: 6.860 g; 肌酐: 118 $\mu\text{mol/L}$; 收缩压波动在150~165 mmHg、舒张压波动在70~95 mmHg; 餐前血糖7.3 mmol/L、餐后血糖9.4 mmol/L, 血压血糖轻度升高, 加用胰岛素及降糖药后血压维持在140/90 mmHg, 血糖波动在7~11 mmol/L, 继续行

此方案。8月19日患者尿中仍有泡沫, 24 h尿蛋白定量提示6.970 g; 肌酐: 105 $\mu\text{mol/L}$; 收缩压波动在130~150 mmHg、舒张压波动在80~90 mmHg; 餐前血糖8.2 mmol/L、餐后血糖10.9 mmol/L, 考虑到激素及他克莫司对血压、血糖的影响, 调整方案为: 泼尼松15 mg/d及他克莫司3 mg/d。患者自觉症状较前明显好转, 要求08月21日出院。08月26日, 患者复诊, 自觉肢体麻木明显改善, 尿泡沫消失, 复查24 h尿蛋白定量: 2.9 g; 肌酐: 113 $\mu\text{mol/L}$; 血压130/80 mmHg; 餐前血糖5.7 mmol/L、餐后血糖10 mmol/L。他克莫司浓度: 6.2 ng/mL。9月02日来院复查24 h尿蛋白定量: 2.5 g; 肌酐: 110 $\mu\text{mol/L}$; 血压维持在130/80 mmHg; 餐前血糖5.5 mmol/L、餐后血糖9.8 mmol/L。各指标变化分别见图1。随后逐渐减少泼尼松的剂量至9月6日完全停药。

2 讨论

目前, 糖尿病合并大量蛋白尿是临床治疗的难点^[1-2], 其发生机制可能与高糖及其引起的糖基化代谢产物作用于肾小球系膜细胞和血管平滑肌细胞, 使细胞骨架破坏、血管紧张素II及大量生长因子活性增强、血流动力学的异常等有关, 从而引起足细胞的破坏。糖尿病肾病合并原发性肾小球疾病的发病率波动在12%~30%^[3-4], 加剧了治疗的复杂程度。大量的文献表明足细胞损害在糖尿病肾脏疾病中起着关键的作用。相关文献^[5-8]表明, 他克莫司可通过抑制T淋巴细胞活化和相关细胞因子的转录, 达到免疫抑制作用。同时, 直接作用于足细胞, 抑制该神经蛋白的过度分化所介导的足细胞骨架分子蛋白Synaptopodin的去磷酸化, 减少钙离子内流所造成的足细胞损伤, 稳定细胞膜骨架结构, 保护足细胞结构和功能, 从而减少蛋白尿的形成。糖皮质激素联合他克莫司已被证明可以有效减轻多种难治性肾病的蛋白尿水平, 因此我们考虑应用糖皮质激素联合他克莫司治疗糖尿病合并大量蛋白尿, 另一方面, 他克莫司也可诱发高血糖, 糖皮质激素的使用, 更加重了这种风险, 为使用这种方案治疗糖尿病肾脏疾病增加了障碍, 因此我们选择两种药物小剂量联合, 尽量降低对血糖、血压的影响。

本案例患者具有短时间内出现大量蛋白尿、无眼底改变等特征, 优先考虑糖尿病肾病合并原发性肾小球疾病可能。给予小剂量泼尼松联合他克莫司治疗后, 使用3周尿蛋白即迅速下降, 而肾

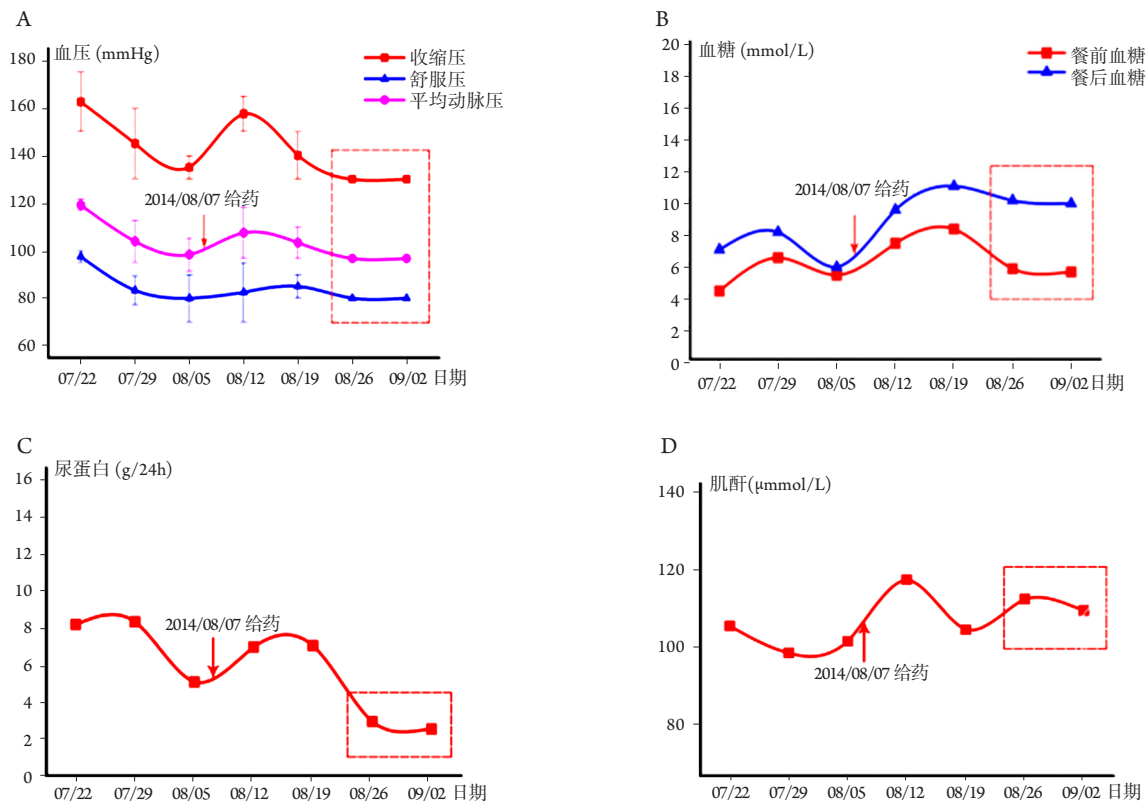


图1 泼尼松和他克莫司治疗前后各指标的变化

Figure 1 The change of each index before and after the treatment of prednisone and tacrolimus

A shows the level of blood pressure. Blood pressure increased after using prednisone and tacrolimus. After adjusting the prednisone dose, it maintains stability. B exhibits the change of blood sugar. After using prednisone and tacrolimus, blood sugar increased once. But it maintains stability after reducing the dose of prednisone. C shows the change of urine protein and its decreases after using prednisone and tacrolimus. D presents the level of creatinine and it still maintains stability. In a word, the using of prednisone and tacrolimus can reduce proteinuria effectively while has no influence in blood pressure, sugar and creatinine.

功能维持稳定。虽然短时间内血压和血糖轻度升高, 但经胰岛素降糖、药物降压等治疗后可达到目标值, 停用激素后血压及血糖随之恢复到原来水平。本案例说明小剂量泼尼松联合他克莫司可能在短时间内降低糖尿病肾脏疾病患者的蛋白尿水平。遗憾的是, 本案例中患者拒绝行肾脏穿刺活检术, 对于疾病的诊断缺乏确诊依据, 因此该治疗只能作为一种尝试。我们观察时间较短未能观察到远期获益, 但考虑到糖尿病合并大量蛋白尿患者尚无有效治疗方法的现状, 本案例为该患者的治疗提供了有益的探索。

参考文献

1. 张国艳, 张浩, 牛效清. 前列地尔联合贝那普利治疗糖尿病肾病

蛋白尿的疗效[J]. 当代医学, 2012, 18(4): 145-146.

ZHANG Guoyan, ZHANG Hao, NIU Xiaoqing. Alprostadil and benazepril used in the therapy of diabetic nephropathy protein urine[J]. Contemporary Medicine, 2012, 18(4): 145-146.

2. Bakris G, Burgess E, Weir M, et al. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2008, 74(3): 364-369.

3. 徐鹏杰, 李航, 徐亚兰, 等. 2型糖尿病并发慢性肾脏病临床病理特点分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26(10): 731-735.

XU Pengjie, LI Hang, XU Yalan, et al. Analysis of clinicopathological features in type 2 diabetes mellitus complicated with chronic kidney diseases[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2010, 26(10): 731-735.

4. Freedman BI, Langefeld CD, Turner J, et al. Association of APOL1 variants with mild kidney disease in the first-degree relatives of African American patients with non-diabetic end-stage renal disease[J]. Kidney Int, 2012, 82(7): 805-11.

5. Mukerji N, Damodaran TV, Winn MP. TRPC6 and FSGS: the latest TRP channelopathy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1772(8): 859-868.
6. 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.
7. Praga M, Barrio V, Juárez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(9): 924-930.
8. Shivaswamy V, McClure M, Passer J, et al. Hyperglycemia induced by tacrolimus and sirolimus is reversible in normal sprague-dawley rats[J]. *Endocrine*, 2010, 37(3): 489-496.

本文引用: 嵇小兵, 陆李珺, 潘斌斌, 万辛. 小剂量泼尼松联合他克莫司治疗糖尿病合并大量蛋白尿一例 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(3): 529-532. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.037

Cite this article as: JI Xiaobing, LU Lijun, PAN Binbin, WAN Xing. A case report of diabetic mellitus with massive proteinuria treating by small doses of prednisone combined with tacrolimus[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(3): 529-532. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.037