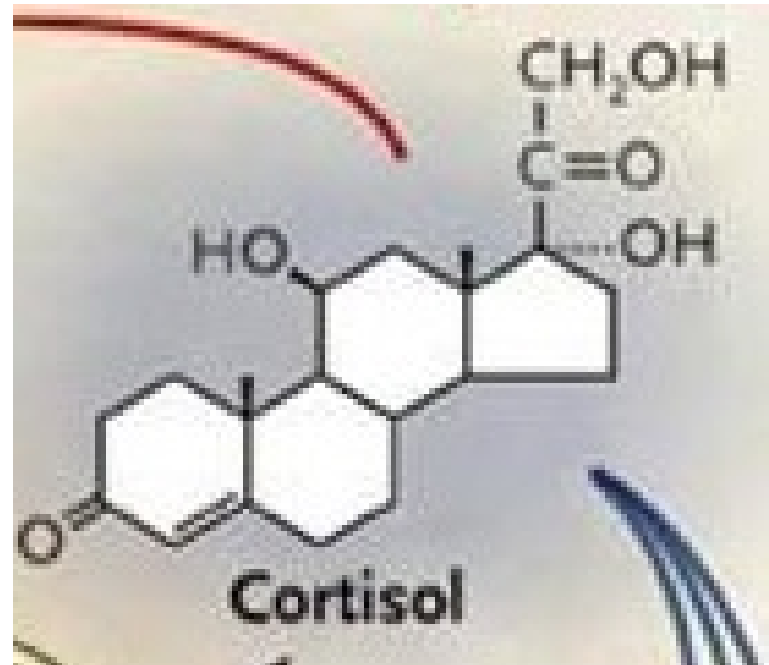


关于糖皮质激素在 不同肾脏疾病中的 应用

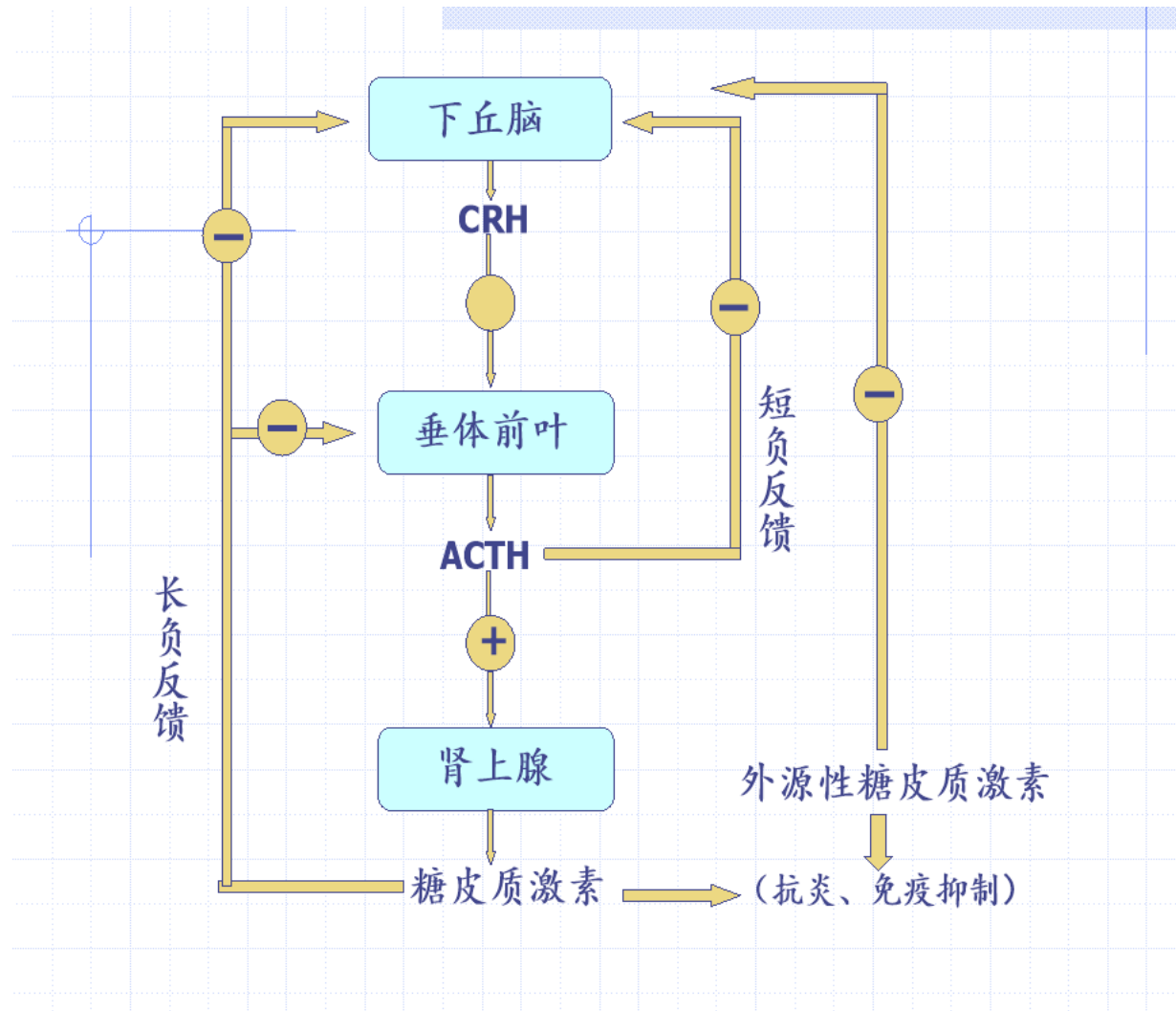
一、糖皮质激素的定义

- ❧ 糖皮质激素 (Glucocorticoid, GC)
- ❧ 肾上腺皮质束状带合成和分泌的一类激素的总称，其特征是具有21个碳原子的典型的固醇结构，其代表是皮质醇。

正常人体每天皮质醇的分泌量约20mg

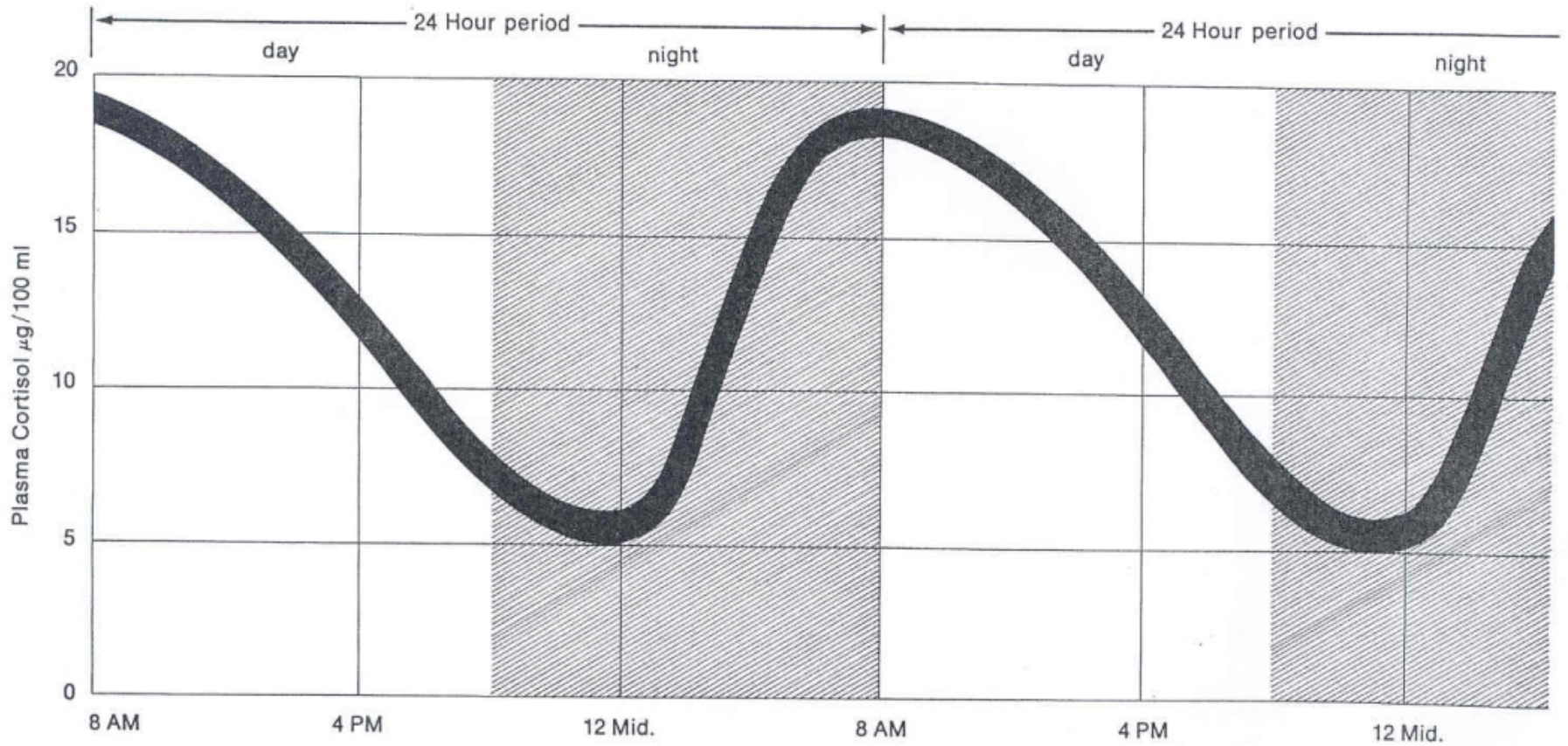


由下丘脑-垂体轴（HPA）通过促肾上腺皮质激素（ACTH）控制



糖皮质激素的昼夜分泌规律

Fig. 4



二、糖皮质激素的生理作用

- **糖代谢**：抑制外周组织对葡萄糖的摄取和利用，促进糖异生 → 血糖↑、糖耐量↓、肝糖原↑
- **蛋白质代谢**：促进蛋白质分解代谢 → 血浆氨基酸浓度↑、尿氮↑ → 负氮平衡
- **脂肪代谢**：两面作用 → 脂肪分解和脂肪组织特殊分布
- **水和电解质代谢**：弱的盐皮质激素作用（排 Ca^{2+} 、 P^{3+} 、 K^{+} 、 H^{+} ）
 - ↓ Ca^{2+} 的重吸收，水钠潴留）

三、糖皮质激素的药理作用

抑制炎症反应

- 减少炎症部位白细胞聚集
- 抑制促炎症因子 IL-1 β ， IL-1 α ， 淋巴毒素 β ， IL-8， IFN- α ， IFN- β ， MCP 2 \sim 4
- 上调抑制炎症因子 TGF- β ， IL-10、 IL-10R， IL-1R II
- 抑制NK- κ B
- 抑制烷酸产物
- 降低血管通透性

三、糖皮质激素的药理作用

免疫抑制

- 抑制巨嗜细胞吞噬和处理抗原的作用
- 调节淋巴细胞数量和分布的变化
- 干扰和阻断淋巴细胞的识别
- 抑制抗体反应
- 阻碍补体成分附于细胞表面

四、糖皮质激素的选择

☞糖皮质激素的种类繁多，可根据半衰期不同分成

☞短效：生物半衰期6 ~12h，如可的松、氢化可的松

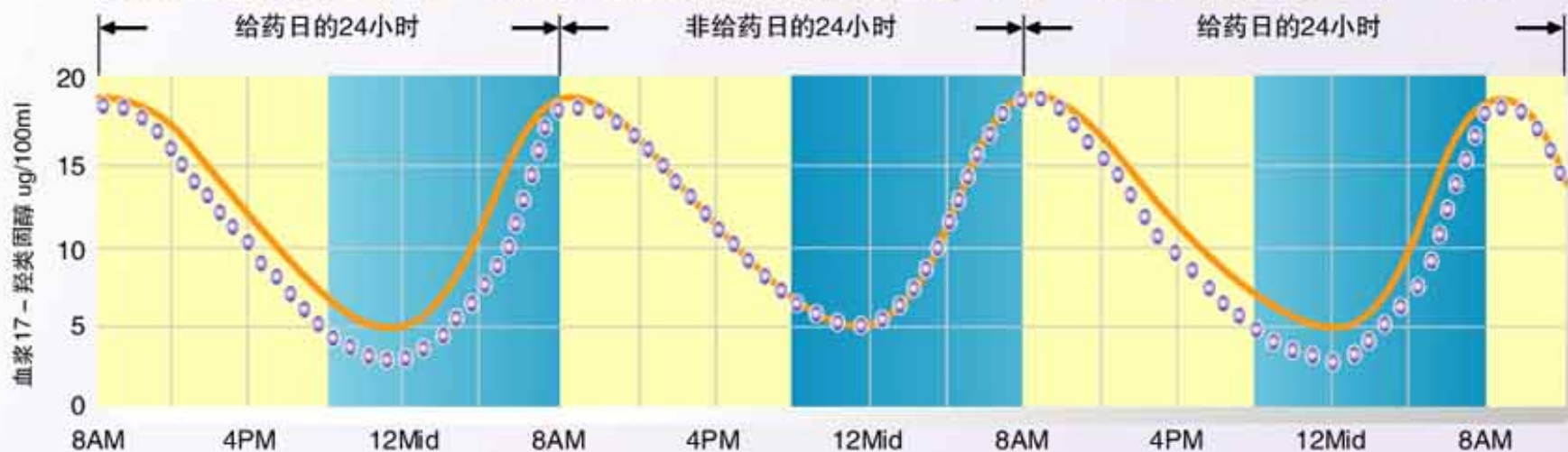
☞中效：生物半衰期12~36h，如泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙

☞长效：生物半衰期48~72h，如地塞米松、倍他米松

- C11 位羟基化（泼尼松龙、甲泼尼龙和氢化可的松等）则为活性形式，无需肝脏转化，肝脏疾病时使用不会增加肝脏负担，因肝脏转化减少而影响药物的作用；
- 泼尼松则 C11 位尚未羟基化，必须通过肝脏转化，在肝功能损害时应避免使用。
- 地塞米松 C9 位氟化，虽然抗炎活性增强，但对 HPA 轴抑制增加，肌肉毒性增加。

中效制剂：甲泼尼龙

隔天服用美卓乐[®]后体内糖皮质激素分泌节律与生理状况基本一致⁵



- 正常分泌的激素生理曲线
- 美卓乐[®] 给药后的激素变化曲线
- - 地塞米松给药后的激素变化曲线

研究发现，第1天早晨8点中给予单剂美卓乐，其对体内血浆17-羟类固醇的分泌在用药当天只产生轻微抑制，第2天停药就恢复体内正常分泌。

五、糖皮质激素在不同肾病中的应用

1. 肾小球疾病

① 原发性肾小球疾病

- 微小病变肾病(MCD)
- 局灶节段性肾小球硬化(FSGS)
- 膜性肾病(MN)
- 膜增生性肾小球肾炎(MPGN)
- IgA 肾病和系膜增殖性肾炎(MsPGN)
- 新月体肾炎

2. 肾小管-间质疾病

- 包括特发性间质性肾炎、药物引起的小管间质肾炎。

② 继发性肾小球疾病

- 狼疮性肾炎(LN)
- 系统性血管炎(SV)
- 紫癜性肾炎

(一) 原发性肾小球疾病

激素在微小病变肾病（MCD）治疗中的反应

激素敏感型

激素依赖型

激素无效型

激素敏感型

☞ 单次发病——治疗后迅速缓解（2-12周）

☞ 复发

☞ 频繁复发 6个月内 \geq 2次，
1年内 \geq 3次

激素依赖型

- 激素有效
减量过程中复发
停用激素2 周内复发

激素抵抗型

- ∞ 激素治疗无效
强的松 $1\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{d}$ 治疗 后肾病综合征
仍持续存在

儿童：8周

成人：12周

MCD 肾综的激素治疗

儿童患者

- 泼尼松（龙）口服 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$ （不超过 80 mg/d ），4~6周后约90%的患者尿蛋白可转阴，改为隔日泼尼松（龙） 40 mg/m^2 ，疗程4周，总的标准疗程是8周
- 可在隔日疗法4周后，每月减少总剂量的25%，总疗程持续6个月以上。
- 第一次复发者，可仍单用足量糖皮质激素
- 频繁复发者，则在足量糖皮质激素基础上加用免疫抑制剂

成人患者

- ∞ 泼尼松（龙） $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ （最大剂量不超过 80 mg/d ）。约60%患者于足量糖皮质激素治疗8周获得缓解，尚有15%~20%患者于治疗后12~16周获得缓解。
- ∞ 完全缓解2周后开始减量，每2周减去原剂量的5%~10%，并以每日或隔日5~10mg维持较长时间后再停药，根据病情选择疗程，一般总疗程不短于4~6个月
- ∞ 对于复发者，建议足量糖皮质激素加用免疫抑制剂治疗

MCD肾综的激素治疗

SSNS患儿

- ∞ 推荐给予至少12周的激素治疗（1B）
- ∞ 推荐每日单次剂量泼尼松治疗（1B）起始剂量为60mg/m²/d或2mg/kg/d，最大剂量不超过60mg/d（1D）
- ∞ 推荐每日单次剂量泼尼松治疗维持4-6周（1C）继之泼尼松40mg/m²或1.5mg/kg隔日口服（1D）以后2-5月内逐渐减量（2B）
- ∞ 对于非频繁复发SSNS患儿给予每日单次起始剂量为60mg/m²或2mg/kg（最大剂量60mg/d），直至完全缓解至少3天(2D)
- ∞ 建议完全缓解后给予隔日单次剂量泼尼松（40mg/m²或1.5mg/kg，最大剂量为40mg隔日）至少4周（2C）

《KDIGO 肾小球肾炎临床实践指南2012年》

MCD肾综的激素治疗

☞ 儿童激素抵抗型肾病综合征（SRNS）

☞ 推荐儿童**SRNS**，初期应用**CNI**治疗。（1B）

☞ 建议在**CNI**治疗的同时，联合小剂量皮质激素。（2D）

☞ 应用**CNI**治疗，未能达到蛋白尿缓解时建议麦考酚酸吗乙酯（2D），大剂量糖皮质激素（2D），或者对于那些应用**CNIs**和糖皮质激素治疗后，蛋白尿未能达到完全或者部分缓解，考虑联合这些药物治疗。（2D）

☞ 对于那些完全缓解后又复发的患者，我们建议选择以下任意一条重新治疗：（2C）

☞ 口服足量糖皮质激素；（2D）

☞ 之有疗效的免疫抑制剂；（2D）

☞ 选用另一种免疫抑制剂，将潜在的累积毒性减到最小；（2D）

《KDIGO 肾小球肾炎临床实践指南2012年》

MCD肾综的激素治疗

成人患者

- 建议泼尼松或泼尼松龙*用量为1mg/kg（最大剂量80mg），1日1次或者2mg/kg（最大剂量120mg），隔日1次。（2C）
 - 建议在能耐受情况下，如果达到完全缓解则初始大剂量皮质激素治疗至少持续4周，如果不能完全缓解最长持续16周。（2C）
 - 对于缓解的患者，建议完全缓解之后糖皮质激素缓慢减量，过程不少于6月。（2D）
- ∞对于非经常复发的微小病变，建议糖皮质激素（或皮质类固醇激素）的起始剂量及疗程同上述的建议。

MCD肾综的激素治疗

经常复发/激素依赖的微小病变

- ✎ 建议口服环磷酰胺 $2-2.5\text{mg/kg/d}$ ，持续8周。
(2C)
- ✎ 对使用环磷酰胺仍复发的经常复发/激素依赖的微小病变患者或者希望保留生育能力的患者，建议钙调磷酸酶抑制剂（环孢素 $3-5\text{mg/kg/d}$ 或者他克莫司 $0.05-0.1\text{mg/kg/d}$ ，分次服用）持续治疗1-2年。
(2C)

《KDIGO 肾小球肾炎临床实践指南2012年》

MCD的激素治疗

对于皮质激素抵抗的患者

- ✎ 重新评估以寻找引起肾病综合征的其他原因。（未分级）
- ✎ 如有指征，建议出现急性肾损伤的微小病变患者采用肾脏替代治疗，并联合糖皮质激素，糖皮质激素用量同MCD的初始治疗。（2D）

《KDIGO 肾小球肾炎临床实践指南2012年》

局灶节段性肾小球硬化（FSGS）肾综

- 对于表现为肾病综合征的局灶节段性肾小球硬化患者，糖皮质激素治疗方案可参照微小病变肾病，但维持治疗时间需酌情延长。
- $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或60mg/d，持续使用3~4个月作为一线治疗方案，超过6个月无效者称为糖皮质激素抵抗。
- 对于糖皮质激素依赖或反复复发的患者，需加用免疫抑制剂治疗。

局灶节段性肾小球硬化（FSGS）肾综

- 建议泼尼松用量为1mg/kg（最大剂量80mg），每日1次；或者2mg/kg（最大剂量120mg），隔日1次。（2C）
- 建议初始大剂量皮质激素治疗至少持续4周；耐受的最长持续到16周或者持续到肾病综合征完全缓解（16周之前）。（2D）
- 建议在完全缓解后皮质激素缓慢减量，过程超过6月。（2D）

《KDIGO 肾小球肾炎临床实践指南2012年》

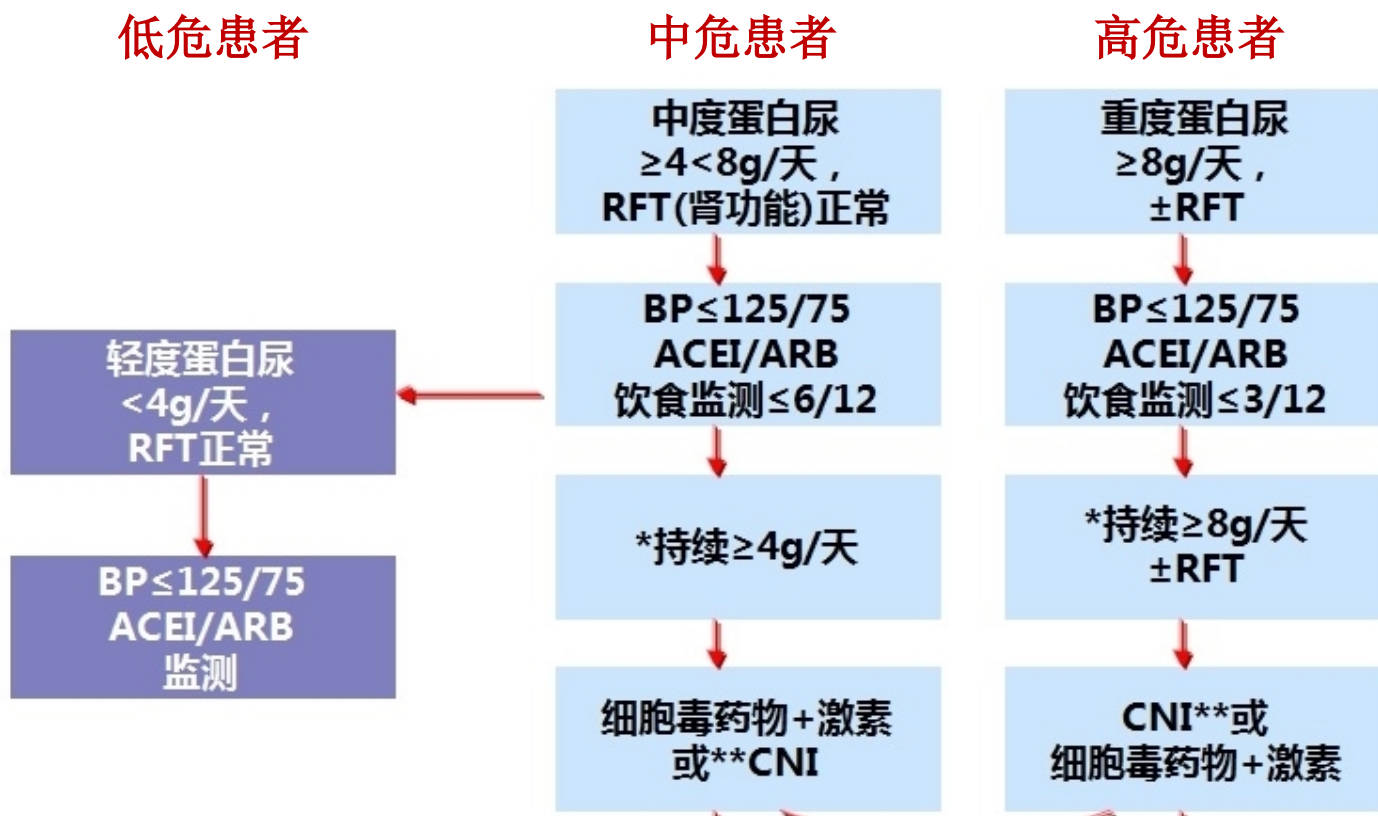
局灶节段性肾小球硬化（FSGS）肾综

- FSGS复发的治疗同成人微小病变复发的治疗推荐（2D）
- 对糖皮质激素抵抗的FSGS，建议环孢素用量为3-5mg/kg/d，分次服用，至少持续4-6月。（2B）
如果有部分或者完全缓解，建议继续环孢素治疗至少12月后缓慢减量。（2D）

特发性膜性肾病（IMN）肾综的治疗

- ✎ 一般主张严重肾病综合征或肾功能减退时使用糖皮质激素联合细胞毒药物或免疫抑制剂。
- ✎ 糖皮质激素剂量为
- ✎ 泼尼松（龙） $0.5\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，如治疗获得完全或部分缓解，则糖皮质激素酌情减量并维持，总疗程至少6~12个月。

特发性膜性肾病 (IMN) 的治疗



*降低风险措施

**考虑药物风险

Presented by Daniel Cattran

特发性膜性肾病（IMN）的治疗

- 推荐只有表现为肾病综合征且具备以下条件之一的患者，才进行初始治疗
- ✓ 1、至少经过6个月的降血压和降蛋白治疗的观察期，尿蛋白仍持续大于4 g/d和超过维持在高于基线水平50%以上，且无下降趋势。（1B）
- ✓ 2、肾病综合征引起严重、致残或者威胁生命的临床表现。（1C）
- ∞ 6~12个月内血清肌酐升高 $\geq 30\%$ ，但估计的肾小球滤过率（eGFR）不低于25~30 ml/min/1.73m²），且上述改变非肾病综合征并发症所致。（2C）

对血清肌酐持续 $>3.5\text{mg/dl}$ （ $309\ \mu\text{mol/L}$ ）（或eGFR $<30\ \text{ml/min/1.73m}^2$ ）及肾脏体积明显缩小者，或出现严重的合并症或潜在的危及生命的感染，建议避免使用免疫抑制治疗。（未分级）

《KDIGO 肾小球肾炎临床实践指南2012年》

特发性膜性肾病（IMN）的治疗

IMN的初始治疗

- 推荐初始治疗包括口服和静脉糖皮质激素（每月交替）以及口服烷化剂，疗程6个月。（1B）
- 建议首选环磷酰胺，次选苯丁酸氮芥。（2B）
- 不推荐使用糖皮质激素单一疗法。（1B）

特发性膜性肾病（IMN）的治疗

- ✧ 甲基泼尼松龙联合苯丁酸氮芥（MP+CH）方案：
- ✧ 第1、3、5个月首先静滴MP 1.0/d*3天，口服泼尼松0.4mg/kg. d*27天；
- ✧ 第2、4、6个月停激素，给予口服CH0.2mg/kg. d

10年观察结果：治疗组不仅蛋白尿完全或部分缓解，肾脏10年存活率均显著高于对照组。

毒副作用不容忽视！

Ponticelli et al Kidney Int ,1995,48:1600--1604

特发性膜性肾病（IMN）的治疗

● MP+CH组：

- ⌘ 第1、3、5个月首先静滴MP 1.0/d*3天，口服泼尼松0.4mg/kg. d*27天；
- ⌘ 第2、4、6个月停激素，给予口服CH0.2mg/kg. d

● MP+CTX组：

- ⌘ 第1、3、5个月首先静滴MP 1.0/d*3天，口服泼尼松0.4mg/kg. d*27天，后改为CTX2.5mg/kg. d*30天，循环治疗3次，疗程半年
- ⌘ CR或PR分别为82%及93%，MP+CTX组较MP+CH组副作用较少

⌘ Ponticelli et al J Am Soc Nephrol, 1998, 9:444-450

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/426240054041011001>