

生物制剂在儿童肾病综合征中的应用

雍 曾

1. 四川大学华西第二医院检验科 四川成都 610041

2. 妇儿疾病与出生缺陷教育部重点实验室 四川成都 610041

摘要: 肾病综合征(NS)是儿童时期常见的肾小球疾病,其病程长、病情复杂,对患儿的生长发育和生活质量产生严重影响。生物制剂作为一种新型的治疗药物,已经在成人肾病综合征中得到广泛应用,但在儿童肾病综合征中的应用尚处于探索阶段。本文将探讨生物制剂在儿童肾病综合征中的应用,以期为临床治疗提供参考。

关键词: 生物制剂; 儿童; 肾病综合征; 应用

引言

小儿原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome<unk>PNS)为肾小球疾病中较常见的一种,近年来发病率有上升趋势,且该病主要累及学龄前儿童群体。由于肾小球滤过膜对血浆蛋白通透性增加,以低蛋白血症,大量蛋白尿,高脂血症及明显水肿者,诊断为肾病综合征(nephrotic syndrome NS)。

一、生物制剂在儿童肾病综合征中的治疗作用

(一) 生物制剂的种类和作用机制

生物制剂是一种利用生物体或其组成部分制备的药物,具有靶向性强、疗效显著、副作用小等优点。在儿童肾病综合征中,常用的生物制剂包括免疫抑制剂、细胞因子抑制剂、抗体类药物等。

(1) 免疫抑制剂: 免疫抑制剂通过调节免疫反应而抑制炎症反应,常被用于治疗儿童肾病综合征。其中常见免疫抑制剂有环孢素,他克莫司和雷公藤多苷。这类药物通过对T淋巴细胞, B淋巴细胞及巨噬细胞活性的抑制来减轻炎症反应以减轻肾病症状。

(2) 细胞因子抑制剂: 细胞因子作为免疫细胞与非免疫细胞共同分泌的调节因子在炎症反应与免疫应答过程中起着至关重要的作用。近年来,一些细胞因子抑制剂如抗IL-2受体抗体、抗IL-6受体抗体等已应用于小儿肾病综合征的治疗。这类药物通过抑制细胞因子活性和缓解炎症反应来实现肾病治疗。

(3) 抗体类药物: 抗体类药物利用抗体分子与目标分子特异性相结合,靶向性强,疗效好。儿童肾病综合

征常用抗体类药物有利妥昔单抗和依帕珠单抗。这类药物通过结合B淋巴细胞表面CD20或者CD22分子来诱导B淋巴细胞发生凋亡和降低抗体生成而减轻肾病症状。

总之,生物制剂在儿童肾病综合征中发挥了重要作用,为临床治疗提供了更多选择。然而,由于生物制剂的疗效和副作用存在个体差异,因此在实际应用中需结合患者的具体情况制定个体化治疗方案。

(二) 生物制剂在儿童肾病综合征中的治疗优势

生物制剂在儿童肾病综合征的治疗中展现出了显著的优势。相较于传统药物,生物制剂具有更高的靶向性和疗效,能够更精确地针对病变部位进行治疗,从而减少对正常组织的损伤,具体优势如下。

(1) 高效性: 生物制剂一般治疗效率较高,可明显降低尿蛋白、尿红细胞含量,较快减轻肾病症状。这样可以帮助减轻患儿痛苦和减轻疾病对肾脏功能所造成的损害。(2) 专一性: 生物制剂一般特异性较强,可作用于某一病理过程或者分子靶点。有利于降低副作用和增加治疗安全性。(3) 持久性: 生物制剂经适当应用后可保持较长治疗时间。这样可以使患儿降低用药频率和改善生活质量。(4) 副作用少: 与传统药物比较生物制剂副作用比较少。尽管可能会出现一些不良反应,但这些反应通常较为轻微,易于处理。

总之,生物制剂在治疗儿童肾病综合征方面展现出了明显的优越性,为临床医生提供了更为高效和安全的治疗选择。然而,由于生物制剂的成本相对较高,并且不是所有的患儿都适宜使用,因此在实际操作中需要根据患者的具体状况来制定个性化的治疗计划。

(三) 生物制剂在儿童肾病综合征中的治疗局限性和副作用

1. 生物制剂在儿童肾病综合征中的治疗局限性和副作用

作者简介: 雍曾(1993.05--),女,汉族,四川崇州人,大学本科,初级职称,就职于四川大学华西第二医院,研究方向:儿童生长发育影响因素研究。

尽管生物制剂在儿童肾病综合征的治疗中具有显著的优势，但它们也存在一些治疗局限性和副作用。

治疗局限性：(1) 生物制剂比较昂贵，不一定适合所有患者。(2) 并不是所有的儿童均适用于生物制剂的治疗，有的病人可对生物制剂有抵抗性，也有的对生物制剂不敏感。(3) 生物制剂疗效及作用机制尚不完全清楚，故可能会出现某些不明不良反应及危险。

副作用：(1) 感染：生物制剂可使儿童免疫力下降，感染危险加大。(2) 超敏反应：有些儿童对生物制剂可有超敏反应，表现为皮疹，呼吸急促和血压降低。(3) 肿瘤风险：尽管生物制剂自身并不一定能提高肿瘤风险，但是某些生物制剂可影响免疫系统正常发挥，使肿瘤风险升高。(4) 自身免疫性疾病：生物制剂可引起自身免疫性疾病，例如关节炎和甲状腺炎。

总之，生物制剂在儿童肾病综合征的治疗中具有一定的治疗局限性和副作用，需要在临床实践中结合患者的具体情况制定个体化治疗方案，对于长期使用生物制剂的患者，应定期进行随访和监测，以确保药物的安全性和有效性。

二、生物制剂在儿童肾病综合征的具体应用

(一) 针对不同病理类型的肾病综合征应用不同的生物制剂

儿童肾病综合征的病理类型多种多样，包括微小病变型肾病、局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病、系膜增生性肾小球肾炎等。不同病理类型的肾病综合征具有不同的发病机制和治疗方案，因此生物制剂的选择也需要根据具体的病理类型来决定。

1. 微小病变型肾病

微小病变型肾病为儿童肾病综合征最常见病理类型之一，占50%~60%左右。此型肾病综合征以大量蛋白尿及低蛋白血症为主，目前生物制剂治疗以烷化剂，糖皮质激素及细胞毒药物为主。其中利妥昔单抗作为一种生物制剂近年来被逐步用于微小病变型肾病治疗，其作用机制为抑制B淋巴细胞活性和降低抗体生成，进而实现肾病治疗。

2. 局灶节段性肾小球硬化

局灶节段性肾小球硬化为儿童肾病综合征较常见病理类型之一，占20%~30%左右。此型肾病综合征以蛋白尿、血尿为主，生物制剂治疗以糖皮质激素及细胞毒药物为主。近年来一些新的生物制剂，如抗IL-2受体抗体和抗IL-6受体抗体逐步用于局灶节段性肾小球硬化的治疗，通过抑制细胞因子活性和缓解炎症反应来实现肾病治疗。

3. 膜性肾病等

膜性肾病在小儿肾病综合征中是较罕见的病理类型之一，占5%~10%左右。此型肾病综合征以蛋白尿及肾功能不全为主，生物制剂治疗以糖皮质激素及细胞毒药物为主。近年来抗TNF- α 抗体和抗IL-17抗体等新型生物制剂逐渐被用于膜性肾病的治疗中，它们通过抑制炎症因子活性和缓解炎症反应来实现对肾病的治疗。

4. 系膜增生性肾小球肾炎

系膜增生性肾小球肾炎为儿童肾病综合征较常见病理类型之一，约占20%~30%。此型肾病综合征以蛋白尿、血尿为主，生物制剂治疗以糖皮质激素及细胞毒药物为主。对激素抵抗或者依赖者可考虑用免疫抑制剂或者生物制剂作进一步治疗。其中利妥昔单抗为近年逐步用于系膜增生性肾小球肾炎治疗的生物制剂之一，它通过抑制B淋巴细胞活性和降低抗体生成而达到治疗肾病之目的。

综上所述，对于不同病理类型肾病综合征需使用不同生物制剂。选用生物制剂时需综合考虑病人的具体情况，病理类型，年龄和身体状况等诸多因素制订个体化治疗方案。同时在治疗期间需严密观察其病情变化及不良反应，并适时调整治疗方案，保障其安全与效果。

(二) 生物制剂与其他治疗方法的联合应用

1. 激素治疗

激素治疗是小儿肾病综合征最常用的治疗手段之一，能有效减轻症状，促进肾脏正常功能的恢复。生物制剂配合激素治疗可较快减轻症状、降低激素用量及副作用。如利妥昔单抗联合糖皮质激素能明显提高治疗有效率、缩短病程、降低复发率。

2. 免疫抑制剂治疗

免疫抑制剂又常被用于肾病综合征治疗，能抑制免疫反应和缓解炎症反应。生物制剂和免疫抑制剂合用可提高疗效和降低副作用。比如利妥昔单抗联合免疫抑制剂能较好的控制疾病、降低抗体的生成、提高治疗效率等。

3. 细胞因子抑制剂处理

细胞因子作为免疫细胞与非免疫细胞共同分泌的调节因子在炎症反应与免疫应答过程中起着至关重要的作用。细胞因子抑制剂能抑制细胞因子活性并缓解炎症反应。生物制剂和细胞因子抑制剂合用可提高疗效和降低副作用。如抗IL-2受体抗体和细胞因子抑制剂结合使用能较好的控制炎症反应和降低不良反应发生率。

4. 手术处理

手术治疗对某些难治性肾病综合征的病人亦有可供选择的方法。生物制剂配合手术治疗可改善病人预后及降低复发率。如肾移植术后应用免疫抑制剂、生物制剂等可控制移植术后排异反应、改善生存率及生活质量。

综上所述,生物制剂联合其他治疗方法是目前儿童肾病综合征最主要的治疗策略。不同治疗方法配合使用能较好的控制疾病,增强疗效,降低副作用。同时联合治疗期间需严密观察病人病情变化及不良反应,适时调整治疗方案,保障病人安全有效。

(三) 生物制剂的剂量和给药方式

1. 用量

生物制剂用量应视病人具体病情而定,主要有年龄,体重和病情轻重。一般情况下,生物制剂用量以病人体重为基准,医生依据不同病理类型及病情严重程度选用不同起始用量及给药频率。比如利妥昔单抗剂量按病人体重及病情严重程度计算,一般为 $375\text{mg}/\text{m}^2/2$ 周,共计8次。

2. 给药方式

生物制剂给药方式很多,主要为静脉注射,皮下注射和口服。不同生物制剂的给药方式是不一样的,医生根据病人具体病情选择最适合的方法。如利妥昔单抗一般以静脉注射给予,另有部分生物制剂可通过皮下注射或者口服。

3. 联合用药

联合应用生物制剂等药物治疗时需关注药物间相互作用及不良反应的发生。有些药物可使生物制剂疗效提高或降低,需谨慎选择联合用药方案。如应用利妥昔单抗对微小病变型肾病可与糖皮质激素及细胞毒药物合用,但应注意糖皮质激素可使利妥昔单抗作用减弱。

4. 对血药浓度进行监测

用生物制剂进行治疗时需对病人血药浓度进行监测,才能保证体内药物到达有效浓度。通过血药浓度监测,可适时调整给药剂量及给药频次,以提高治疗效果,降低不良反应发生率。

综上所述,适当的给药剂量及给药方式能够保证药物在机体内达到有效浓度,使治疗效果最大化,需关注不同药物间的相互作用及不良反应,并适时调整治疗方案,保障患者用药安全及效果。

三、生物制剂在儿童肾病综合征的疗效评估和预后影响

(一) 生物制剂的治疗效果评估

生物制剂治疗效果评价一般以病人临床表现,实验室检查,病理学检查为基础,结合其他诸多因素来评价。生物制剂治疗疗效评价主要有以下几点:(1)临床疗效评价:主要是针对病人临床表现如水肿和尿蛋白等、血尿及其他症状减轻程度评价生物制剂疗效。一般以缓解率和缓解时间作为评价生物制剂临床效果的标准。(2)实验室检查评价:以尿蛋白定量,尿蛋白与肌酐比值,血浆白蛋白,血脂等实验室指标改善情况为主评价生物

制剂治疗效果。这些指标改善的程度,可反映肾脏功能及肾小球滤过屏障修复状况。(3)病理学评估:对具备肾活检条件者,可做病理学评估,以观察肾脏组织病理变化,包括炎症反应,细胞增殖等、纤维化和其他病理过程改善情况评价生物制剂疗效。

(二) 生物制剂对儿童肾病综合征预后的影响

生物制剂在儿童肾病综合征预后中起着重要作用。采用生物制剂后,可有效控制疾病、减轻症状、保护肾功能、进而改善预后、提高生活质量、生物制剂能明显降低尿蛋白水平、缓解水肿症状、保护肾功能。对预防病情加重,降低并发症发生率有重大意义。其次,生物制剂能通过调节免疫反应、缓解炎症反应来降低肾病综合征复发率,生物制剂能减轻肾小球细胞受损及肾小管收缩,对肾脏组织结构与功能具有保护作用。另外,生物制剂也能改善病人营养状况及心理健康状况肾病综合征病人一般存在营养不良及心理压力,且生物制剂能有效减轻上述病症,改善病人生活质量。

结束语

通过本文的研究,我们了解到生物制剂在儿童肾病综合征中的应用具有广阔的前景。这些生物制剂在改善临床症状、减轻患儿病情、提高生活质量等方面具有显著的效果。然而,我们也必须认识到生物制剂的应用还存在一些挑战和限制,比如副作用、高昂的费用等。因此,未来的研究和临床实践需要进一步探索并完善生物制剂的使用策略,以确保其在儿童肾病综合征中的应用能够最大限度地发挥作用。相信随着科学技术的进步和人们对于儿童肾病综合征认识的不断深入,生物制剂在治疗该疾病中将会有更加广泛的应用,为患儿带来更多的健康和希望。

参考文献

- [1]于力.生物制剂在儿童肾病综合征中的应用[J].实用医学杂志,2021,37(15):5.
- [2]薛莉君.综合护理干预在儿童肾病综合征中的应用[J].饮食保健,2018,005(022):211-212.
- [3]李创坤.B淋巴细胞精细分型检测在儿童肾病综合征中的应用1例[J].中国临床案例成果数据库,2023,05(01):E01479-E01479.
- [4]王倩汇,刘飞,傅海东.(综述)毛建华(审校).生物制剂在原发性肾病综合征中的应用[J].临床儿科杂志,2022,40(10):787-794.
- [5]杜毅,赵德育.生物制剂在儿童哮喘治疗中的应用及研究进展[J].儿科药学杂志,2023,29(7):58-63.