

舒洛地特联合来氟米特治疗膜性肾病的临床研究

谭 峰

陕西省第四人民医院 肾脏内科, 陕西 西安 710043

摘要: **目的** 探讨舒洛地特软胶囊联合来氟米特片治疗膜性肾病的临床疗效。**方法** 收集2015年5月—2017年5月在陕西省第四人民医院治疗的膜性肾病患者68例,根据用药的差别分为对照组(34例)和治疗组(34例)。对照组口服来氟米特片,前3 d 50 mg/次,1次/d,然后20 mg/次,1次/d维持治疗;治疗组在对照组的基础上口服舒洛地特软胶囊,250 LSU/次,2次/d。两组均经过4周治疗。评价两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者肾功能指标、血脂、血清白蛋白(ALB)和纤维蛋白原(FIB)水平以及血清学指标。**结果** 治疗后,对照组临床总有效率为64.71%,显著低于治疗组的82.35%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者24 h尿蛋白(24 h UTP)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、FIB、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平均明显降低,ALB水平明显升高,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者上述指标改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清高流动性组蛋白-1(HMGB-1)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)和抗磷脂酶A2受体(PLA2R)水平均显著降低,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者血清学指标水平低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 舒洛地特软胶囊联合来氟米特片治疗膜性肾病可有效改善患者肾功能,降低血脂水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 舒洛地特软胶囊;来氟米特片;膜性肾病;纤维蛋白原;血尿素氮;高流动性组蛋白-1;基质金属蛋白酶抑制因子-1
中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)11-2186-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.031

Clinical study on sulodexide combined with leflunomide in treatment of membranous nephropathy

TAN Feng

Department of Nephrology, the Fourth People's Hospital of Shaanxi, Xi'an 710043, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of sulodexide combined with leflunomide in treatment of membranous nephropathy. **Methods** Patients (68 cases) with membranous nephropathy in the Fourth People's Hospital of Shaanxi from May 2015 to May 2017 were divided into control (34 cases) and treatment (34 cases) groups according to different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Leflunomide Tablets, 50 mg/time for the first 3 d, then 50 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Sulodexide Soft Capsules on the basis of the control group, 50 LSU/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the renal function indexes, serum lipids, but ALB and FIB levels, and serological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 64.71%, which was significantly lower than 82.35% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h UTP, Scr, BUN, FIB, TC, and TG levels in two groups were significantly decreased, ALB levels were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the HMGB-1, NF- κ B, TIMP-1, anti-PLA2R levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Sulodexide combined with leflunomide can effectively improve renal function and reduce blood lipid levels in treatment of membranous

收稿日期: 2017-06-14

作者简介: 谭 峰(1976—),男,主治医师,研究方向为早期肾脏病及肾脏病病理临床。Tel: 13772415255 E-mail: drtanfeng@163.com

nephropathy, which has a certain clinical application value.

Key words: Sulodexide Soft Capsules; Leflunomide Tablets; membranous nephropathy; FIB; BUN; HMGB-1; TIMP-1

膜性肾病也称膜性肾小球肾炎,以肾小球基底膜上皮细胞下弥漫的免疫复合物沉积伴基底膜弥漫增厚为病理特点,多发生于40~60岁,男性患病率为女性的2倍,临床上以肾病综合征或无症状性蛋白尿为主要表现,对患者生活质量具有严重影响^[1]。来氟米特为异唑类免疫调节剂,其可抑制二氢乳清酸脱氢酶活性,进而影响嘧啶合成,减少抗体生成^[2]。舒洛地特可通过抗凝、纤溶、降脂、降低血液黏稠度,抗增殖,修复肾小球内皮基膜病变以及维持选择通透性以减少蛋白尿和延缓肾衰竭^[3]。因此,本研究对膜性肾病患者采用舒洛地特软胶囊联合来氟米特片进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年5月—2017年5月在陕西省第四人民医院进行治疗的68例膜性肾病患者为研究对象,其中男46例,女22例;年龄40~60岁,平均年龄(47.63±1.28)岁;病程1~26个月,平均病程(12.47±1.35)个月。

纳入标准:(1)均符合《现代肾脏病学》中膜性肾病诊断标准^[4];(2)24 h尿蛋白(24 h UTP)>3.5 g/d;(3)血清白蛋白(ALB)<30 g/L;(4)签署知情同意书。

排除标准:(1)对本研究药物过敏者;(2)伴有全身严重感染及恶性肿瘤者;(3)继发性膜性肾病患者;(4)应用过免疫抑制剂、激素及本研究药物治疗过者;(5)伴有严重心、肝、肾功能障碍者;(6)伴有自身免疫系统疾病及血液系统疾病者;(7)伴有精神系统疾病者;(8)未签署知情同意书者。

1.2 药物

来氟米特片由福建汇天生物药业有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号150402、170306;舒洛地特软胶囊由ALFA WASSERMANN S.p.A.生产,规格250 LSU/粒,产品批号150305、170207。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组(34例)和治疗组(34例),其中对照组男24例,女10例;年龄42~60岁,平均年龄(47.68±1.35)岁;病程1~25个月,平均病程(12.41±1.32)个月。治疗组男22例,女12例;年龄40~60岁,平均年龄(47.57±1.21)

岁;病程1~26个月,平均病程(12.53±1.38)个月。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均戒烟、戒酒、低盐饮食,并给予降糖、降脂治疗。对照组口服来氟米特片,前3 d 50 mg/次,1次/d,然后20 mg/次,1次/d维持治疗;治疗组在对照组的基础上口服舒洛地特软胶囊,250 LSU/次,2次/d。两组均经过4周治疗后进行临床效果评价。

1.4 疗效评价标准^[5]

完全缓解:治疗后患者24 h UTP<0.3 g,血清ALB>35 g,肾功能稳定;部分缓解:治疗后患者24 h UTP下降50%以上,血清ALB≥30 g,肾功能稳定;无效:治疗后患者24 h UTP下降<50%,血肌酐(Scr)上升超过基础值50%。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

1.5 观察指标

采用生化分析仪对两组患者治疗前后者24 h UTP、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)及血清白蛋白(ALB)水平进行检测;采用双缩脲法检测纤维蛋白原(FIB)水平;采用ELISA法检测血清抗磷脂酶A2受体(PLA2R)抗体、基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)、核转录因子-κB(NF-κB)、高流动性组蛋白-1(HMGB-1);采用尿素酶速率法检测血尿素氮(BUN)水平,采用酶动力学法检测血肌酐(Scr)水平。

1.6 不良反应

对两组治疗期间可能发生的恶心、呕吐、腹痛、瘙痒、乏力、皮疹、转氨酶升高、咳嗽等药物相关不良反应情况进行比较。

1.7 统计学分析

采用统计学软件SPSS 17.0进行数据分析。两组治疗前后24 h UTP、Scr、BUN、TC、FIB、TG、ALB、HMGB-1、NF-κB、TIMP-1、抗PLA2R抗体水平的检测选用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,缓解率的对比采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者完全缓解6例,部分缓解16例,无效12例,总有效率为64.71%;治疗组患

者完全缓解 10 例, 部分缓解 18 例, 无效 6 例, 总有效率为 82.45%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肾功能指标、血脂、ALB 和 FIB 比较

治疗后, 两组患者 24 h UTP、Scr、BUN、FIB、TC、TG 水平均明显降低, 而 ALB 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者上述指标改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2、3。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 HMGB-1、NF- κ B、TIMP-1、抗 PLA2R 抗体水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者血清学指标水平低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 两组不良反应比较

两组患者治疗期间发生了恶心呕吐、腹痛、瘙痒、皮疹、乏力和转氨酶升高等药物不良反应, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	无效/例	总有效率/%
对照	34	6	16	12	64.71
治疗	34	10	18	6	82.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	24 h UTP/d		Scr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	34	6.25 $\pm$ 1.12	2.47 $\pm$ 0.18*	109.77 $\pm$ 8.66	88.95 $\pm$ 5.42*	15.55 $\pm$ 2.87	8.79 $\pm$ 1.22*
治疗	34	6.28 $\pm$ 1.14	1.13 $\pm$ 0.15* [▲]	109.74 $\pm$ 8.63	76.72 $\pm$ 5.38* [▲]	15.52 $\pm$ 2.84	6.73 $\pm$ 1.17* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血脂、ALB 和 FIB 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum lipids, ALB, and FIB between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TC/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	FIB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	34	治疗前	8.79 $\pm$ 1.35	2.65 $\pm$ 0.56	22.65 $\pm$ 3.27	5.49 $\pm$ 1.56
		治疗后	6.28 $\pm$ 1.07*	1.92 $\pm$ 0.13*	32.36 $\pm$ 4.71*	3.37 $\pm$ 0.32*
治疗	34	治疗前	8.76 $\pm$ 1.38	2.63 $\pm$ 0.58	22.63 $\pm$ 3.25	5.47 $\pm$ 1.52
		治疗后	4.12 $\pm$ 1.04* [▲]	1.15 $\pm$ 0.16* [▲]	38.51 $\pm$ 4.73* [▲]	1.25 $\pm$ 0.27* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TIMP-1/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	HMGB-1/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	NF- κ B/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	抗 PLA2R 抗体/($\text{RU} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	34	治疗前	1 672.58 $\pm$ 325.67	27.76 $\pm$ 3.66	1 647.88 $\pm$ 47.69	87.49 $\pm$ 7.86
		治疗后	1 137.72 $\pm$ 215.93*	18.62 $\pm$ 2.59*	875.62 $\pm$ 34.16*	17.86 $\pm$ 1.25*
治疗	34	治疗前	1 672.54 $\pm$ 325.63	27.74 $\pm$ 3.64	1 647.82 $\pm$ 47.65	87.46 $\pm$ 7.82
		治疗后	1 046.82 $\pm$ 215.83* [▲]	14.38 $\pm$ 2.53* [▲]	632.47 $\pm$ 32.53* [▲]	5.74 $\pm$ 0.63* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	腹痛/例	瘙痒/例	皮疹/例	乏力/例	转氨酶升高/例	咳嗽/例	发生率/%
对照	34	3	1	2	1	1	2	2	35.29
治疗	34	2	1	2	0	3	3	1	29.41

3 讨论

膜性肾病约占肾病综合征的30%，以上皮侧免疫复合物沉积和基底膜弥漫性增厚为特征，大多起病缓慢，临床上以NS或无症状性蛋白尿为主要表现，若不及时治疗极易并发肾静脉血栓，严重影响患者生活质量^[6]。

来氟米特是一个具有抗增殖活性的异唑类免疫调节剂，其作用机制主要是抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性，从而影响活化淋巴细胞的嘧啶的合成，进而减少抗体生成^[2]。舒洛地特是一种对动脉和静脉均有较强抗血栓形成作用的葡糖胺聚糖，90%可快速被血管内皮摄取，提供有效的糖胺聚糖，其可通过抗凝、纤溶、降脂、降低血液黏稠度，抗增殖，修复肾小球内皮基膜病变，维持选择通透性以减少蛋白尿和延缓肾衰竭^[3]。

膜性肾病发生与发展的重要环节在于细胞外基质的沉积^[7]。TIMP-1属于内源性分泌蛋白的一种，具有促进成纤维细胞、角蛋白细胞等多种细胞因子的生长，对MMPs具有抑制作用^[8]。HMGB-1通过激活与趋化炎症细胞，诱导炎症因子分泌，激发炎症反应^[9]。NF- κ B通过激活细胞外基质聚集，促进肾小球系膜细胞增殖、凋亡，从而诱导膜性肾病蛋白尿形成，同时NF- κ B通过调控炎症介质表达形成且加重蛋白尿程度^[10]。PLA2R在MN血清呈高表达，血清抗PLA2R抗体可作为诊断MN的特异性无创性标志物，且与病情密切相关^[11]。

本研究中，治疗后两组血清HMGB-1、NF- κ B、TIMP-1、抗PLA2R抗体均降低，且治疗组降低更显著（ $P<0.05$ ）。说明舒洛地特软胶囊联合来氟米特片可有效降低机体炎症反应。此外，对照组临床总有效率为64.71%，显著低于治疗组的82.35%，两组比较差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。治疗后两组24hUTP、Scr、BUN、FIB、TC、TG水平均明显降低，而ALB水平明显增高，且治疗组上述指标改善更显著（ $P<0.05$ ）。说明舒洛地特软胶囊联

合来氟米特片治疗膜性肾病效果确切。

综上所述，舒洛地特软胶囊联合来氟米特片治疗膜性肾病可有效改善患者肾功能，降低血脂水平，降低机体HMGB-1、NF- κ B、TIMP-1、抗PLA2R抗体水平，具有良好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 谌贻璞. 肾内科学·膜性肾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 52-53.
- [2] 胡斌, 崔严格. 来氟米特的药理作用及其临床应用 [J]. 中国药物经济学, 2014, 9(7): 40-42.
- [3] 王蜀湘, 胡延海. 舒洛地特联合瑞格列奈治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(4): 475-478.
- [4] 蒋秀杰. 现代肾脏病学 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 2001: 407.
- [5] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 355-357.
- [6] 陈楠. 膜性肾病的治疗 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2002, 11(3): 251-252.
- [7] Thiolloy S, Halpern J, Holt G E, et al. Osteoclast-derived matrix metalloproteinase-7, but not matrix metalloproteinase-9, contributes to tumor-unduced osteolysis [J]. Cancer Res, 2009, 69(16): 6747-6755.
- [8] Hayakawa T, Yamashita K, Tanzawa K, et al. Growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) for a wide range of cells. A possible new growth factor in serum [J]. FEBS Lett, 1992, 298(1): 29-32.
- [9] 张书峰, 刘翠华, 田明, 等. 特发性膜性肾病患儿外周血HMGB-1、NF- κ B、TNF- α 水平与肾功能的关系 [J]. 广东医学, 2016, 37(6): 865-867.
- [10] 王惠民, 朱妙珍, 张建国, 等. 核因子- κ B/I κ B系统在慢性肾炎肾小球中的表达及意义 [J]. 第三军医大学学报, 2002, 24(1): 103-105.
- [11] 伍小香, 文思, 朱雪婧, 等. 肾组织磷脂酶A2受体和血清抗磷脂酶A2受体抗体在膜性肾病中的诊断价值 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2017, 42(4): 395-399.