

来氟米特联合厄贝沙坦治疗狼疮性肾炎的疗效观察

郭玉芹¹, 赵卫红²

1. 金湖县人民医院 内科, 江苏 淮安 211600

2. 南京医科大学第一附属医院 肾内科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨来氟米特联合厄贝沙坦治疗狼疮性肾炎的临床疗效和安全性。**方法** 选取 2012 年 1 月—2013 年 9 月在金湖县人民医院住院治疗的狼疮性肾炎患者 80 例, 随机分为对照组 (40 例) 和治疗组 (40 例)。两组均采用标准激素治疗, 给予醋酸泼尼松片 1.0 mg/(kg·d), 服用 2 个月后逐渐减量至 10 mg/d; 同时均口服厄贝沙坦片, 2 片/次, 1 次/d。在此基础上, 对照组口服环磷酰胺片 3 mg/(kg·d), 连用 10~14 d, 休息 1~2 周重复。治疗组口服来氟米特片, 开始治疗的最初 3 d 给予负荷剂量 50 mg/d, 之后给予维持剂量 20 mg/d。两组均连续治疗 6 个月。对比两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量、尿红细胞计数、尿 β_2 微球蛋白 (β_2 -MG)、血白蛋白、血 β_2 -MG、血肌酐 (Cr) 和补体 C3 等指标和不良反应。**结果** 治疗 3 个月, 治疗组总有效率为 95.0%, 对照组为 77.5%; 治疗 6 个月, 治疗组总有效率为 95.0%, 对照组为 82.5%, 两组总有效率比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者尿液指标包括 24 h 尿蛋白、 β_2 -MG、尿红细胞计数, 血液指标包括血白蛋白、血 β_2 -MG、Cr、C3、血沉均较治疗前显著改善, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01); 且同组患者治疗 6 个月时这些项指标的改善程度优于治疗 3 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组指标改善程度优于对照组治疗同期, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01)。治疗组不良反应发生率为 8.0%, 对照组为 25%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 来氟米特联合厄贝沙坦治疗狼疮性肾炎有较好的临床疗效, 起效迅速, 不良反应生率低, 具有临床运用价值。

关键词: 来氟米特片; 厄贝沙坦片; 环磷酰胺片; 醋酸泼尼松片; 狼疮性肾炎

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2014)11 - 1266 - 04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.11.018

Clinical observation of leflunomide combined with irbesartan in treatment of lupus nephritis

GUO Yu-qin¹, ZHAO Wei-hong²

1. Department of Internal Medicine, People's Hospital of Jinhu County, Huai'an 211600, China

2. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Abstract: Objective To explore the effect and safety of leflunomide combined with irbesartan in treatment of lupus nephritis. **Methods** Patients (80 cases) with lupus nephritis who came to the People's Hospital of Jinhu County from January 2012 to September 2013 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) groups. Patients in two groups accepted standard hormone therapy, and they were given Prednisone Acetate Tablets 1.0 mg/(kg·d), gradually reduced to 10 mg/d after taking for 2 months. The patients in the two groups were *po* administered with Irbesartan Tablets, 2 tablets/time, once daily. The patients in the control group were *po* administered with Cyclophosphamide Tablets 3 mg/(kg·d) for 10 — 14 d, and rested for 1 — 2 weeks, then the administration was repeated. The patients in the treatment group were *po* administered with Leflunomide Tablets, they were given loading dose of 50 mg/d at the first 3 d of treatment, and then given the maintenance dose of 20 mg/d. The patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the changes of 24 h urine protein, count of urine red blood cell, β_2 -MG, albumin, blood β_2 -MG, Cr, C3 and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment for 3 months, the efficacies in the treatment and control groups were 95.0% and 77.5%, and after 6 months treatment, the efficacies in the treatment and control groups

收稿日期: 2014-06-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81070588)

作者简介: 郭玉芹 (1970—), 女, 副主任医师, 研究方向是慢性肾炎的治疗。Tel: 18015191918 E-mail: guoyuqin106@126.com

were 95.0% and 82.5%, with difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, urine indexes including 24 h urine protein, count of urine red blood cell, β_2 -MG, and blood indexes including blood albumin, blood β_2 -MG, Cr, C3, and blood sedimentation were improved significantly, and the differences were statistically significant before and after treatment in the same group ($P < 0.05, 0.01$). The indexes after 3 months treatment were improved more obviously than those after 6 months treatment, with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, these indexes in the treatment group were improved better than those of control group during the same period, with significant difference between the two groups ($P < 0.05, 0.01$). The incidence rate of adverse reactions in the treatment and control groups were 8.0% and 25.0%, respectively, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Leflunomide combined with irbesartan has good clinical effect in treatment of lupus nephritis, and can play the role quickly with less adverse reaction, which has clinical application value.

Key words: Leflunomide Tablets; Irbesartan Tablets; Cyclophosphamide Tablets; Prednisone Acetate Tablets; lupus nephritis

狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮的主要临床表现,同时也是其最常累及的器官^[1]。狼疮性肾炎若不能得到有效的治疗,则会引起慢性肾衰竭^[2]。在临床上,主要采用激素治疗辅以其他免疫抑制剂和肾保护药物^[3]。然而目前主要使用的环磷酰胺具有严重的不良反应^[4],有文献报道,使用酶酚酸酯替代环磷酰胺治疗狼疮性肾炎具有良好疗效,然而价格高昂限制了其临床运用^[5]。来氟米特是一种新型的免疫抑制剂,具有价格低、疗效好的优点。因此,探讨安全有效而又价格适宜的狼疮性肾炎治疗方案具有重要意义。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月—2013 年 9 月在金湖县人民医院住院治疗的狼疮性肾炎患者 80 例,均符合狼疮性肾炎的诊断标准^[6],并签署知情同意书。其中男 12 例,女 68 例,年龄 13~75 岁,平均(35.8±14.1)岁,病程 0.5~15 年,平均病程(7.7±4.1)年。

1.2 药物

醋酸泼尼松片由成都制药一厂生产,规格 5 mg/片,产品批号 20110520;环磷酰胺片由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 06012321;厄贝沙坦片由深圳海滨制药有限公司生产,规格 75 mg/片,产品批号 20110216;来氟米特片由苏州长征欣凯制药有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 110216。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者依据数字表法随机分为治疗组和对照组,每组 40 例,其中,治疗组男 7 例,女 33 例,平均年龄(37.1±13.2)岁,平均病程(7.3±3.7)年。对照组男 5 例,女 35 例,平均年龄(34.5±11.7)岁,平均病程(8.0±3.4)年。两组患者基础资料比较差异无统计学意义,具有临床可比性。

两组均采用标准激素治疗,给予醋酸泼尼松片 1.0 mg/(kg·d),服用 2 个月后逐渐减量至 10 mg/d,同时均口服厄贝沙坦片,2 片/次,1 次/d。在此基础上,对照组口服环磷酰胺片 3 mg/(kg·d),连用 10~14 d,休息 1~2 周重复。治疗组口服来氟米特片,开始治疗的最初 3 d 给予负荷剂量 50 mg/d,之后给予维持剂量 20 mg/d。两组均连续治疗 6 个月。

1.4 疗效标准^[7]

完全缓解:临床症状完全消失,≥3 次尿蛋白检测阴性,24 h 尿蛋白定量<0.2 g,血白蛋白水平恢复正常;显著缓解:临床症状减退,血清指标正常或接近正常,≥3 次 24 h 尿蛋白定量<1 g,血白蛋白改善显著;部分缓解:临床症状有所缓解,≥3 次 24 h 尿蛋白定量<3.5 g,血白蛋白有所改善;无效:各项指标无改善或症状加重。

总有效率=(完全缓解+显著缓解+部分缓解)/总例数

1.5 观察项目

观察两组治疗前和治疗 3、6 个月的尿液指标包括 24 h 尿蛋白定量、尿红细胞计数、 β_2 尿微球蛋白(β_2 -MG)。血液指标包括血 β_2 -MG、血白蛋白、血肌酐(Cr)、补体 C3、血沉。

血 β_2 -MG、Cr 使用迈瑞公司提供的全自动生化分析仪检测;补体 C3 采用上海生工公司提供的免疫化学比浊检测试剂盒,均依据操作说明书检测。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无白细胞降低、头晕、头疼、月经紊乱、肝脏损伤等不良反应发生。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗 3 个月,治疗组完全缓解 13 例,显著缓解

18 例, 部分缓解 7 例, 总有效率为 95.0%; 对照组完全缓解 7 例, 显著缓解 13 例, 部分缓解 11 例, 总有效率为 77.5%。治疗 6 个月, 治疗组完全缓解 18 例, 显著缓解 15 例, 部分缓解 5 例, 总有效率为 95.0%; 对照组完全缓解 10 例, 显著缓解 11 例, 部分缓解 12 例, 总有效率为 82.5%。治疗 3、6 个月两组总有效率比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组尿液检测指标比较

治疗后, 两组患者 24 h 尿蛋白、 β_2 -MG、尿红细胞计数均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01); 且同组患者治疗 6 个月时这 3 项指标的改善程度优于治疗 3 个月, 差

异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 24 h 尿蛋白、 β_2 -MG、尿红细胞计数均低于对照组治疗同期, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01), 见表 2。

2.3 两组血液检测指标比较

治疗后, 两组患者血白蛋白、血 β_2 -MG、Cr、C3、血沉均较治疗前显著改善, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 且同组患者治疗 6 个月时这些项指标的改善程度优于治疗 3 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血白蛋白、C3 高于对照组治疗同期, 血 β_2 -MG、Cr 低于对照组治疗同期, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治疗 3 个月				总有效 率/%	治疗 6 个月				总有效 率/%
		完全缓 解/例	显著缓 解/例	部分缓 解/例	无效/例		完全缓 解/例	显著缓 解/例	部分缓 解/例	无效/例	
治疗	40	13	18	7	2	95.0*	18	15	5	2	95.0*
对照	40	7	13	11	9	77.5	10	11	12	7	82.5

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组尿液检测指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

Table 2 Comparison on urine indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	检测时间	24 h 尿蛋白/($\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)	尿 β_2 -MG/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	尿红细胞计数/($10^4 \cdot \text{mL}^{-1}$)
治疗	治疗前	5.31 \pm 1.68	3.01 \pm 0.41	23.32 \pm 19.38
	治疗 3 个月	1.51 \pm 0.43* \blacktriangle	1.92 \pm 0.19* \blacktriangle	13.92 \pm 12.01*
	治疗 6 个月	0.58 \pm 1.38* $\blacktriangle\blacktriangle$	1.23 \pm 0.20* $\blacktriangle\blacktriangle$	5.19 \pm 11.13* $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$
对照	治疗前	5.41 \pm 1.41	3.21 \pm 0.39	24.28 \pm 21.04
	治疗 3 个月	3.26 \pm 0.69*	2.22 \pm 0.22*	15.62 \pm 13.81**
	治疗 6 个月	1.77 \pm 0.59* \blacktriangle	1.92 \pm 0.37* \blacktriangle	9.22 \pm 11.29* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与同组治疗 3 个月比较: # $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: $\blacktriangle P < 0.05$ $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs same group treated for 3 months; $\blacktriangle P < 0.05$ $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$ vs treatment group in the same time of treatment

表 3 两组血液检测指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

Table 3 Comparison on blood indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	检测时间	血白蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	血 β_2 -MG/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	Cr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	C3/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	血沉/($\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$)
治疗	治疗前	20.51 \pm 6.62	8.01 \pm 0.41	143.32 \pm 12.38	0.35 \pm 0.13	43.12 \pm 19.81
	治疗 3 个月	35.57 \pm 5.23** $\blacktriangle\blacktriangle$	1.92 \pm 0.59** $\blacktriangle\blacktriangle$	113.92 \pm 9.01** $\blacktriangle\blacktriangle$	0.88 \pm 0.21** $\blacktriangle\blacktriangle$	28.02 \pm 9.55**
	治疗 6 个月	39.54 \pm 5.30** $\blacktriangle\blacktriangle$	1.10 \pm 0.15** $\blacktriangle\blacktriangle$	93.26 \pm 6.23** $\blacktriangle\blacktriangle$	1.07 \pm 0.32** $\blacktriangle\blacktriangle$	22.40 \pm 6.53** $\blacktriangle\blacktriangle$
对照	治疗前	20.41 \pm 6.48	8.25 \pm 2.23	178.42 \pm 11.14	0.32 \pm 0.11	43.58 \pm 18.31
	治疗 3 个月	22.66 \pm 7.12**	3.27 \pm 0.88**	154.14 \pm 10.85**	0.57 \pm 0.17**	31.55 \pm 16.14**
	治疗 6 个月	31.46 \pm 5.14** \blacktriangle	2.22 \pm 0.69** \blacktriangle	109.35 \pm 8.78** \blacktriangle	0.77 \pm 0.19** \blacktriangle	25.78 \pm 8.23** \blacktriangle

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与同组治疗 3 个月比较: # $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs same group treated for 3 months; $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$ vs treatment group in the same time of treatment

2.4 不良反应

治疗组出现 1 例皮疹, 1 例肝损伤、1 例月经紊乱, 不良反应发生率为 8%; 对照组出现 1 例皮疹、2 例脱发、2 例白细胞降低、1 例头晕头疼、4 例肝损伤, 不良反应发生率为 25%, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

目前, 对系统性红斑狼疮的发病机制尚不清楚, 然而已知其病因与环境因素、性激素和免疫异常因素有关^[8]。系统性红斑狼疮会导致患者发生异常性的免疫反应, 使 B 淋巴细胞高度活化并增殖, 产生针对自身的免疫抗体和免疫复合物, 这些复合物是狼疮性肾炎的发病原因^[9]。

目前, 对狼疮性肾炎的主要治疗方法是给予激素治疗辅以免疫抑制剂等。虽然强的松等激素类药物具有诸如上消化道出血、高血压、股骨头坏死和精神神经症状等不良反应, 然而其确切的疗效使得其仍然是系统性红斑狼疮治疗方案中不可替代的部分^[10]。环磷酰胺是一种临床常用的免疫抑制剂, 可以针对性的抑制特异性抗体的产生, 缓解非特异性炎症^[11]。然而其具有较高的不良反应发生率, 给患者带来了较多的痛苦, 降低患者的治疗依从性, 导致患者复发率较高^[4]。来氟米特是一种新型的免疫抑制剂, 已广泛用于器官移植和系统性红斑狼疮的治疗^[12]。研究显示, 来氟米特运用于狼疮性肾炎的维持治疗具有良好疗效^[13]。厄贝沙坦通过阻断血管紧张素 II (Ang II) 受体, 预防和修复因 Ang II 而导致的肾损伤, 并促进肾脏细胞的增殖和组织的修复, 在临床上多用于肾脏的保护和修复^[14]。

本研究证实, 来氟米特联合厄贝沙坦对狼疮性肾炎的疗效显著, 其治疗有效率显著高于环磷酰胺联合厄贝沙坦的治疗方案。对患者尿液和血液中各指标的对比分析发现, 来氟米特联合厄贝沙坦的治疗方法起效迅速, 在 3 个月时便可显著改善各指标; 在治疗后两个时段的各个指标均显著优于对照组。不良反应的比较中也证实了来氟米特联合厄贝沙坦治疗的优越性, 其不良反应的发生率显著低于对照组。

综上所述, 来氟米特联合厄贝沙坦治疗狼疮性肾炎具有较好的临床疗效, 起效迅速, 不良反应率低, 具有临床运用价值。

参考文献

- [1] Austin III H A, Illei G G, Balow J E. Lupus membranous nephropathy [J]. *Lupus Nephritis*, 2011, 24(3): 169-197.
- [2] Hahn B H, McMahon M A, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64(6): 797-808.
- [3] Rovin B H, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(4): 1215-1226.
- [4] Arends S, Grootsholten C, Derksen R H, et al. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(6): 966-973.
- [5] Dooley M A, Jayne D, Ginzler E M, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(20): 1886-1895.
- [6] Cameron J S. Lupus nephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(2): 413-424.
- [7] 卢连元. 实用临床内科诊断治疗学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000.
- [8] 李冰菲, 王娟, 张碧丽. 白芍总苷治疗肾脏疾病的药理作用和临床应用研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2013(5): 811-814.
- [9] 何庆南. 狼疮性肾炎的诊断与治疗 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(9): 640-642.
- [10] 佟智颖, 贾俊亚, 贾忠辉, 等. 甲基强的松龙联合环磷酰胺治疗 Churg-Strauss 综合征的临床疗效分析 [J]. *现代药物与临床*, 2013(5): 742-745.
- [11] Houssiau F A, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide [J]. *Ann Rheumatic Dis*, 2010, 69(1): 61-64.
- [12] 曹进能. 来氟米特片联合肾易通颗粒治疗系膜增生性肾小球肾炎临床疗效分析 [J]. *现代药物与临床*, 2012, 27(2): 123-125.
- [13] 任琪, 曾华松. 来氟米特治疗狼疮性肾炎疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(2): 101-109.
- [14] Bombardieri A S, Appel G B. Updates on the treatment of lupus nephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(12): 2028-2035.