

来氟米特治疗老年糖尿病肾病的临床研究

石东英

内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010050

摘要: **目的** 探讨来氟米特片对老年糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 将 86 例老年糖尿病肾病患者随机分为 2 组。对照组采用常规降压、降糖治疗, 治疗组患者增加来氟米特片, 口服, 首剂量 50 mg/次, 1 次/d, 连续 3 d 后改为 20 mg/次, 1 次/d, 连续治疗 4 周。比较两组患者疗效及炎性因子、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 和 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG) 变化。**结果** 治疗组缓解率 86.05%, 对照组 74.42%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后两组患者血糖均达到控制目标, 尿蛋白定量、血清白蛋白 (ALB)、肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN) 均明显好转 ($P < 0.05$), 与对照组比较, 治疗组改善更为显著, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后两组白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后两组患者 MMP-2 和 β_2 -MG 与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但只有两组 MMP-2 差异有区别 ($P < 0.05$)。**结论** 来氟米特片对糖尿病肾病患者的肾功能具有保护作用, 其机制可能与机体炎症刺激状态和 MMP-2 的合成有关。

关键词: 来氟米特片; 糖尿病肾病; 疗效; 炎性因子; MMP-2

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)12-1376-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.12.011

Clinical study of Leflunomide Tablets in treatment of elderly diabetic nephropathy

SHI Dong-ying

Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Leflunomide Tablets on diabetic nephropathy. **Methods** Patients (86 cases) were randomly divided into two groups. Patients in the control group were given conventional antihypertensive and antidiabetic treatment. Patients in the treatment group were administered with Leflunomide Tablets with the first dosage of 50 mg/time, once daily, and rested for 3 d. Then the administration was repeated to 20 mg/time, once daily for 4 weeks. Clinical effect and changes of inflammatory factors, MMP-2, and β_2 -MG in the two groups were compared. **Results** The significant remission rates in the treatment and control groups were 86.05% and 74.42%, respectively, and there were differences between the two groups ($P < 0.01$). After treatment, blood glucose in the two groups reached control goal, and urine protein, ALB, Cr, and BUN were improved significantly ($P < 0.05$). The parameters in the treatment group were improved more significantly than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). After treatment, these levels of IL-6, TNF- α , and hs-CRP in the treatment group were improved better than those of control group with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). There were differences of MMP-2 and β_2 -MG levels between the two groups after treatment ($P < 0.05$), but only levels of MMP-2 in the two groups had difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Leflunomide Tablets have protective effect on renal function in patients with diabetic nephropathy, and the mechanism may be related to inflammatory stimulation and MMP-2 generation.

Key words: Leflunomide Tablets; diabetic nephropathy; clinical effect; inflammatory factors; MMP-2

糖尿病肾病是糖尿病最常见的并发症之一, 主要由糖尿病微血管病变导致, 是造成糖尿病患者死亡的主要原因之一^[1]。目前人们对糖尿病肾病的病理机制未完全清楚, 认为多种病理过程和机制参与了疾病的发生, 因此研究了相关治疗药物, 如利用

缬沙坦、贝那普利、胰激肽原酶等^[2]。随着对疾病研究的不断进步, 人们发现糖尿病肾病的发病和进展过程中存在机体免疫和炎症反应的异常。动物实验结果表明, 抗炎免疫抑制治疗能够预防和改善糖尿病肾病的发生和进展^[3]。为了进一步验证这种理

收稿日期: 2014-11-14

作者简介: 石东英, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为慢性肾功能不全及血液净化。Tel: 13074712895 E-mail: shidongyingnm@163.com

论, 探讨更有效的临床治疗方法, 本研究采用来氟米特片对糖尿病肾病患者进行了治疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究在伦理委员会的批准下进行, 批准号 2012-120008。研究开始前已向患者详细介绍过本研究, 患者清楚自己承担的风险及可能获得的收益, 均表示知情同意并签署同意书。研究自 2013 年 6 月开始, 至 2014 年 5 月结束, 持续时间为 1 年。共纳入患者 86 例, 均为内蒙古医科大学附属医院内分泌和肾内科住院患者。

纳入标准 均符合《2010 年美国糖尿病协会糖尿病诊疗标准》确定的诊断和分期标准^[4], 患者出现间断或持续性微量白蛋白尿, 尿白蛋白排泄率 $> 30 \text{ mg/d}$, 病理检查显示肾小球基底膜增厚、系膜基质增宽, 入球小动脉壁玻璃样变出现, 部分出现肾小球硬化。

排除标准 其他原发性或继发性肾脏疾病; 感染、恶性肿瘤或结缔组织病患者及心力衰竭、发热等可能影响尿蛋白的其他疾病。

86 例患者中男性 46 例, 女性 40 例, 年龄 (54.32 ± 10.34) 岁, 中位年龄 55 岁。按照随机数字法分为治疗组和对照组, 每组 43 例。其中, 治疗组男性 23 例, 女性 20 例, 年龄 (53.65 ± 11.23) 岁, 中位年龄 54.6 岁; 对照组男性 23 例, 女性 20 例, 年龄 (54.99 ± 9.99) 岁, 中位年龄 55.3 岁。两组患者情况具有良好的一致性。

1.2 治疗方法

两组患者均给予糖尿病健康教育, 胰岛素皮下注射, 根据血糖水平决定胰岛素剂量; 给予血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂或血管紧张素 II (Ang II) 抑制剂, 控制血压、血糖水平; 根据患者情况给予降脂治疗等。治疗组在此基础上增加来氟米特片 (大连美罗大药厂, 规格 10 mg/片 , 批号 13010047), 口服, 首剂量 50 mg/次 , 1 次/d , 连续 3 d 后改为 20 mg/次 , 1 次/d 。连续治疗 4 周, 在此期间内停用其他免疫抑制剂。治疗期间密切观察患者状况, 如果合并恶性肿瘤、严重感染等影响观察结果的情况则退出研究。

1.3 观察指标

对两组患者治疗前后进行血糖、血压、肾功能如尿蛋白定量、血清白蛋白 (ALB)、肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN) 和空腹血糖 (FPG) 检测, 对患者

进行病情监测, 以便及时发现不良反应。抽取患者空腹血, 分离血清后, 采用 ELISA 法测定基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 723PC 紫外-可见分光光度计进行测定, 按说明书操作。速率散射比浊法进行高敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 测定, 试剂及 hs-CRP 均由 Beckman 公司提供, 定标液批号 M2010543。日立 7600 型全自动生化分析仪进行 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG) 测定, 试剂盒由北京中瑞科美生物技术有限公司提供, 批号 160405-126/04。

1.4 疗效评价

参考肾脏病诊断与治疗及疗效标准 (2003)^[5] 将疗效分为完全缓解: 患者血糖、血压达到控制目标, 症状、体征消失, 肾功能恢复正常; 部分缓解: 患者临床症状、体征和实验室检查好转但达不到完全缓解; 无效: 症状体征无好转甚至恶化。以 (完全缓解 + 部分缓解) / 总观察例数计算缓解率。

1.5 统计学分析

研究数据均由统计学专业人员进行分析。双录入方式录入数据, SPSS 20.0 软件进行分析。数值资料先进行正态性检验, 符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, 独立样本 t 检验进行; 计数资料以百分数进行描述, Ridi 分析、 χ^2 检验进行比较。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗组缓解率 86.05%, 对照组 74.42%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组尿蛋白定量、ALB、Cr、BUN 和空腹血糖 (FPG) 比较

治疗后两组患者血糖均达到控制目标, 尿蛋白定量、ALB、Cr、BUN 均明显好转 ($P < 0.05$), 与对照组比较, 治疗组改善更为显著, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者炎症因子比较

治疗后治疗组 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 均明显减少, 对照组仅 hs-CRP 与治疗前差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 治疗后两组 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者 MMP-2 和 β_2 -MG 比较

治疗后两组患者 MMP-2 和 β_2 -MG 与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但只有 MMP-2 差异两组有区别 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficiency between two groups

组别	n/例	完全缓解	部分缓解	无效	缓解率/%
治疗	43	18	19	6	86.05*
对照	43	14	18	11	74.42

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表 2 两组患者尿蛋白定量、ALB、Cr、BUN 和空腹血糖比较

Table 2 Comparison of Urine protein, ALB, Cr, BUN, and fasting blood glucose between two groups

组别	观察时间	尿蛋白/(g·d ⁻¹)	ALB/(g·L ⁻¹)	Cr/(μmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	FPG/(mmol·L ⁻¹)
治疗	治疗前	6.08±1.39	27.31±10.39	114.38±45.48	9.09±3.28	8.21±2.39
	治疗后	1.08±0.05***▲▲	35.82±12.49**▲▲	70.12±35.33***▲▲	5.11±2.49*▲▲	6.10±1.35▲▲
对照	治疗前	6.10±1.32	26.98±9.56	112.47±65.39	9.10±4.32	8.17±2.19
	治疗后	1.61±0.94▲▲	31.69±7.37▲▲	93.54±43.43▲▲	5.51±1.27▲▲	6.09±3.33▲▲

与对照组比较: *P<0.05 **P<0.01; 与同组治疗前比较: ▲▲P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs control group; ▲▲P<0.01 vs same group before treatment

表 3 两组患者炎症因子比较

Table 3 Comparison of inflammatory factors between two groups

组别	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)
治疗	治疗前	15.54±3.76	21.58±5.43	8.67±2.49
	治疗后	10.32±2.44***▲▲	16.01±4.65***▲▲	6.21±3.20***▲▲
对照	治疗前	15.49±4.84	21.73±6.93	8.61±3.39
	治疗后	14.65±5.44	20.43±5.82	7.34±5.42▲▲

与对照组比较: *P<0.05 **P<0.01; 与同组治疗前比较: ▲▲P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs control group; ▲▲P<0.01 vs same group before treatment

表 4 两组患者 MMP-2 和 β₂-MG 比较

Table 4 Comparison of MMP-2 and β₂-MG between two groups

组别	观察时间	MMP-2/(μg·L ⁻¹)	β ₂ -MG/(mg·L ⁻¹)
治疗	治疗前	21.32±7.36	2.21±0.73
	治疗后	38.65±10.83***▲▲	1.82±0.45▲▲
对照	治疗前	20.91±9.37	2.24±0.38
	治疗后	29.56±6.58▲▲	1.91±0.17▲▲

与对照组比较: **P<0.01; 与同组治疗前比较: ▲▲P<0.01

**P<0.01 vs control group; ▲▲P<0.01 vs same group before treatment

2.5 不良反应

治疗组出现 1 例面部轻度皮疹, 1 例丙氨酸氨基转移酶轻度升高; 对照组出现 1 例刺激性干咳, 1 例下肢水肿。但两组患者均未影响治疗, 无因不良反应退出治疗的病例。

3 讨论

研究表明^[6], 糖尿病肾病的发病和病程进展过程中, 存在糖、脂代谢紊乱, 细胞因子异常, 高糖和非酶促糖基化终产物及肾素-血管紧张素系统的

异常, 这些因素的共同作用导致传统的胰岛素联合血管紧张素 II 受体拮抗剂或血管紧张素转化酶抑制剂类药物疗效不佳。多项临床和动物实验^[7-8]均认为, 炎症因子异常是糖尿病患者和糖尿病肾病患者的独立影响因素, 认为微炎症状态可能是糖尿病患者肾脏病变的重要机制。考虑到糖尿病肾病状态下的亚临床或临床炎症状态, 炎症反应可能是糖尿病肾病的关键环节, 抗炎治疗或许能够成为糖尿病肾病治疗新思路。基于以上理论, 本研究以免疫抑制

剂来氟米特对糖尿病肾病进行治疗,以探讨其更为有效的治疗方案。

研究显示,来氟米特能够提高糖尿病肾病的疗效,使缓解率由 74% 提高到 86%,并明显改善患者的肾功能。炎症因子方面,选择地与糖尿病肾病进展较为密切的 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 进行分析。前期研究^[9]已证明,在糖尿病肾病患者中,其 TNF- α 、IL-6 的升高能够增加肾小球血管通透性,刺激肾小球系膜、血管细胞增殖核细胞外基质的产生,从而导致肾小球滤过膜增厚。而 hs-CRP 含量与空腹血浆胰岛素水平和胰岛素抵抗间存在明显正相关关系 (Pearson $R=0.673$, $P<0.05$),因此 Hashimoto 等^[10]认为,可以将 hs-CRP 作为糖尿病肾病患者血管并发症是危险预测指标,以判断其发生血管意外的风险。本研究证实,在来氟米特治疗后患者 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平均明显降低,说明来氟米特对糖尿病肾病的治疗可能通过抑制炎症状态发挥作用。Navarro-Gonzalez 等^[11]在对糖尿病大鼠来氟米特治疗的研究中认为,来氟米特对肾脏的保护作用可能是通过下调单核细胞黏附因子的表达,使炎症部位细胞聚集困难而实现的。Breedveld 等^[12]则通过药理学研究认为,来氟米特的代谢产物 A771726 对炎症和免疫相关基因核转录因子 NF- κ B 具有一定抑制作用,从而发挥抗炎作用。也有学者^[13]认为来氟米特能够抑制蛋白酪氨酸激酶活性,导致因子产生的信号转导系统受到抑制,从而减少机体炎症反应,发挥治疗作用。本研究显示,在治疗组炎症因子降低的同时,肾脏功能也得到恢复,说明来氟米特对炎症因子的抑制能够发挥肾脏保护作用。

本研究还比较了 MMP-2 和 β_2 -MG 变化,但并未发现 β_2 -MG 的区别。两组 MMP-2 差异具有统计学意义。由于 MMP-2 是金属酶组织抑制剂直接平衡的关键因子,MMP-2 水平升高,能够减少细胞尿激酶纤溶复合物的转录和分泌,有利于减少细胞外基质的异常堆积,减少细胞外基质对肾脏组织和结构的损伤^[14]。从研究数据推测,来氟米特对糖尿病肾病的治疗可能也能够影响 MMP-2 水平而发挥作用。

综上所述,对糖尿病肾病患者在常规治疗基础上增加来氟米特,有利于改善机体炎症刺激状态,刺激 MMP-2 的合成,改善肾脏功能,提高效果。

参考文献

- [1] 李娜,孙汇,王拓,等. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2012, 13(1): 68-72.
- [2] Tuttle K R. Linking metabolism and immunology: diabetic nephropathy is an inflammatory disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(6): 1537-1538.
- [3] 韦丽,刘春,陶林,等. 来氟米特对糖尿病大鼠肾组织单核趋化蛋白 1、转化生长因子 β 1 表达的影响 [J]. 临床荟萃, 2012, 27(3): 202-205.
- [4] 常宝成. 2010 版美国糖尿病协会《糖尿病诊疗标准》修订内容解读 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(5): 294-295.
- [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): 355-359.
- [6] 李敬,于为民,李荣山,等. 糖尿病肾病大鼠肾组织 TGF- β 1 和 CTGF 的表达及来氟米特的干预作用 [J]. 医学研究杂志, 2010, 39(2): 47-51.
- [7] 魏玮,王慧敏. 来氟米特治疗 IV 期糖尿病肾病的效果观察 [J]. 中国综合临床, 2013, 29(11): 1199-1121.
- [8] Lou T, Wang C, Chen Z, et al. Randomised controlled trial of leflunomide in the treatment of immunoglobulin A nephropathy [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2006, 11(2): 113-116.
- [9] Qi W, Chen X, Poronnik P, et al. Transforming growth factor- β 1 connective tissue growth factor axis in the kidney [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(1): 9-13.
- [10] Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2001, 104(1): 63-67.
- [11] Navarro-González J F, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6): 327-340.
- [12] Breedveld F C, Dayer J M. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59(11): 841-849.
- [13] Miceli-Richard C, Dougados M. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 4(6): 987-998.
- [14] Grisar J, Aringer M, Köller M D, et al. Leflunomide inhibits transendothelial migration of peripheral blood mononuclear cells [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(12): 1632-1637.