

利妥昔单抗联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎的临床研究

李鹏¹, 樊拖迎²

1. 中国人民解放军联勤保障部队第 908 医院 健康医学科, 江西 南昌 330002

2. 中国人民解放军联勤保障部队第 908 医院 全科医学科, 江西 南昌 330002

摘要: **目的** 探讨利妥昔单抗联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月中中国人民解放军联勤保障部队第 908 医院收治的 105 例慢性肾小球肾炎患者, 依照随机数字表法分为对照组 (52 例) 和治疗组 (53 例)。对照组口服氯沙坦钾片, 50 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注利妥昔单抗注射液, 500 mg 溶于 10% 葡萄糖溶液 500 mL 中, 起始给药速度为 50 mg/h, 1 h 以后每半小时增加 50 mg, 1 次/周。两组连续治疗 12 周。比较两组的临床疗效, 疲惫消失时间、浮肿消失时间及恶心呕吐消失时间。比较两组治疗前后尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、24 h 尿蛋白、血管内皮生长因子 (VEFG)、白细胞诱导素-1 (LKN-1) 及白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 94.34%, 显著高于对照组的 78.85% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组疲惫、浮肿、恶心呕吐消失时间显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 BUN、Scr、24 h 尿蛋白水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 BUN、Scr、24 h 尿蛋白水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 VEFG、LKN-1、IL-1 β 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清炎症因子水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 利妥昔单抗联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效较好, 有助于减轻患者的临床症状, 改善肾功能, 并能降低血清炎症因子水平, 且具有较好的安全性。

关键词: 利妥昔单抗注射液; 氯沙坦钾片; 慢性肾小球肾炎; 尿素氮; 肌酐; 血管内皮生长因子; 白细胞诱导素-1

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)08-2026-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.034

Clinical study of rituximab combined with losartan potassium in treatment of chronic glomerulonephritis

LI Kun¹, FAN Tuo-ying²

1. Department of Health Medicine, The 908 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Nanchang 330002, China

2. Department of General Medicine, The 908 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Nanchang 330002, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of rituximab combined with losartan potassium in treatment of chronic glomerulonephritis. **Methods** A total of 105 patients with chronic glomerulonephritis admitted to the 908 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force from January 2020 to December 2022 were selected and divided into control group (52 cases) and treatment group (53 cases) according to random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Losartan Potassium Tablets, 50 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Rituximab Injection on the basis of the control group, 500 mg was dissolved in 10% glucose solution 500 mL, the initial administration rate was 50 mg/h, and 50 mg was increased every half hour after 1 h, once a week. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and fatigue disappearance time, edema disappearance time and nausea and vomiting disappearance time of the two groups were compared. The levels of urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), 24 h urinary protein, vascular endothelial growth factor (VEFG), leucoinducin-1 (LKN-1) and interleukin-1 β (IL-1 β) were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.34%, which was significantly higher than that of the control group (78.85%, $P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of fatigue, edema, nausea and vomiting in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, BUN,

收稿日期: 2023-03-13

基金项目: 江西省科技计划项目 (2020BBG70110)

作者简介: 李鹏, 主治医师, 研究方向是慢性疾病预防保健。E-mail: likun07968@163.com

Scr, and 24 h urinary protein levels in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, BUN, Scr, and 24 h urinary protein levels in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of VEGF, LKN-1, and IL-1 β were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum inflammatory factors in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Rituximab combined with losartan potassium has good clinical effect in treatment of chronic glomerulonephritis, is helpful to reduce the clinical symptoms of patients, and can improve renal function, and can reduce the level of serum inflammatory factors, which has a good safety.

Key words: Rituximab Injection; Losartan Potassium Tablets; chronic glomerulonephritis; BUN; Scr; VEGF; LKN-1

慢性肾小球肾炎是一种临床常见的好发于男性青壮年群体的肾小球疾病,临床多表现为水肿、蛋白尿、血尿、高血压、恶心呕吐、嗜睡等症状,具有发病隐匿、迁延难愈、炎症进展的特点,若得不到及时有效的治疗最终会发展为终末期肾功能衰竭^[1]。目前,临床治疗慢性肾小球肾炎多采用支持性治疗措施,控制患者血压和蛋白尿,降低对肾功能的损伤^[2]。氯沙坦钾是一种常见的治疗慢性肾小球肾炎的药物,属血管紧张素 II 受体抑制剂,能够通过作用于血管紧张素系统来有效控制肾小球血管内压、降低蛋白尿,抑制肾小球的硬化速度,从而在一定程度上缓解肾功能改变^[3]。然而临床数据显示,氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎的整体疗效并不理想,无法达到临床预期^[4]。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合单克隆抗体,在自身免疫性疾病的治疗方面获得明确的疗效,已有报道尝试用其治疗慢性肾小球肾炎,也初步获得了一定的研究数据^[5]。本研究探讨利妥昔单抗联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月中国人民解放军联勤保障部队第 908 医院收治的 105 例慢性肾小球肾炎患者,其中男 64 例,女 41 例;年龄(40.97 ± 5.44)岁;病程(2.18 ± 0.60)年;本研究经医院伦理委员会批准实施(批号 M2019-F078)。

纳入标准:符合《内科学》(第 7 版)中相关慢性肾小球肾炎的诊断标准^[6];年龄 ≥ 18 岁;患者意识清楚,愿意配合治疗;患者签订知情同意协议。

排除标准:肝炎相关性肾病、痛风性肾病、高血压肾病、糖尿病肾病、系统性红斑狼疮肾病、过敏性紫癜性肾病等继发性肾小球肾病患者;对研究药物有禁忌症或过敏者;合并严重的肝、心等器质性疾病者;伴有精神类疾病者;合并感染、结核等疾病者。

1.2 药物

利妥昔单抗注射液由 Roche Diagnostics GmbH 生产,规格 100 mg:10 mL,产品批号 191115;氯

沙坦钾片由北京双吉制药有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 20191022。

1.3 分组和治疗方法

依照随机数字表法将所有患者分为对照组(52 例)和治疗组(53 例)。其中对照组男 31 例,女 21 例;年龄(41.15 ± 4.20)岁;病程(2.12 ± 0.48)年。治疗组男 33 例,女 20 例;年龄(40.88 ± 5.17)岁;病程(2.20 ± 0.53)年。两组一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均实施常规治疗措施,包括抗感染、抗凝、纠正水电解质紊乱等,并指导患者饮食,注意低盐、低脂、低蛋白饮食。对照组口服氯沙坦钾片,50 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注利妥昔单抗注射液,500 mg 溶于 10%葡萄糖溶液 500 mL 中,起始给药速度为 50 mg/h,1 h 以后每半小时增加 50 mg,1 次/周。两组连续治疗 12 周。

1.4 临床疗效判断标准^[7]

显效:肾功能指标恢复正常,24 h 尿蛋白水平减小 40%以上,临床症状完全消失;有效:肾功能指标有所改善,24 h 尿蛋白水平减小 40%及以下,临床症状基本消失;无效:肾功能指标无改善,24 h 尿蛋白水平无减小,临床症状无改善甚至加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状消失时间 由同一位医师记录并比较两组患者疲惫、浮肿、恶心、呕吐消失时间。。

1.5.2 24 h 尿蛋白 取患者治疗前后尿液样本,应用 BaekmaxCXT 生化分析仪检测 24 h 尿蛋白水平。

1.5.3 血清细胞因子 取患者空腹静脉血,分离血清,采用酶联免疫吸附法检测两组血清尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞诱素-1(LKN-1)及白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 不良反应观察

治疗期间,观察两组患者咳嗽、头晕、血管性水肿、皮疹等不良反应的发生情况,并计算不良反

应发生率。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 24.0 软件处理数据。试验所得到的计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布,方差齐性采用 t 检验,表示形式为 $\bar{x} \pm s$ 。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率是 94.34%,显著高于对照组的 78.85% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组临床症状消失时间比较

治疗后,治疗组疲惫、浮肿、恶心呕吐消失时

间显著短于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组肾功能指标比较

治疗后,两组患者 BUN、Scr、24 h 尿蛋白水平较治疗前显著下降 ($P < 0.05$);且治疗后,治疗组患者 BUN、Scr、24 h 尿蛋白水平均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后,两组血清 VEGF、LKN-1、IL-1 β 水平均显著降低 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清炎症因子水平均低于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	14	27	11	78.85
治疗	53	26	24	3	94.34*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on disappear time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	临床症状消失时间/d		
		疲惫	浮肿	恶心呕吐
对照	52	9.45 $\pm$ 1.38	8.44 $\pm$ 1.55	7.89 $\pm$ 1.62
治疗	53	8.11 $\pm$ 1.09*	7.06 $\pm$ 1.24*	6.19 $\pm$ 1.40*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BUN/(mmol·L ⁻¹)		Scr/(μ mol·L ⁻¹)		24 h 尿蛋白/g	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	6.75 $\pm$ 1.10	4.02 $\pm$ 1.05*	114.49 $\pm$ 14.20	88.36 $\pm$ 12.16*	5.94 $\pm$ 1.81	3.04 $\pm$ 1.16*
治疗	53	6.79 $\pm$ 1.31	2.08 $\pm$ 1.14* [▲]	115.12 $\pm$ 15.48	68.31 $\pm$ 9.55* [▲]	5.89 $\pm$ 1.72	1.51 $\pm$ 1.08* [▲]

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 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/(g·L ⁻¹)		LKN-1/(pmol·L ⁻¹)		IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	52.80 $\pm$ 10.33	40.43 $\pm$ 8.29	176.63 $\pm$ 15.56	128.24 $\pm$ 11.15	57.43 $\pm$ 9.85	33.30 $\pm$ 7.49
治疗	53	52.57 $\pm$ 11.18	29.25 $\pm$ 7.21	175.91 $\pm$ 16.22	72.11 $\pm$ 9.59	57.18 $\pm$ 10.29	16.68 $\pm$ 4.23

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

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 治疗组发生咳嗽 1 例、头晕 1 例、血管性水肿 1 例、皮疹 1 例, 不良反应发生率是 7.55%; 对照组发生咳嗽 1 例、头晕 1 例、血管性水肿 1 例, 不良反应发生率为 5.77%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

目前, 慢性肾小球肾炎的发病机制尚不明确, 大多数研究者认为其发病与免疫反应介导的肾小球损伤紧密相关^[8]。临床上治疗慢性肾小球肾炎的代表性药物是氯沙坦钾, 该药有明确疗效, 能够稳定患者血压、控制蛋白尿^[9]。虽然常规的对症治疗措施能够在一定程度上缓解症状, 然而整体疗效有限, 无法彻底阻断肾功能进展。

慢性肾小球肾炎的病理检查结果显示, 患者肾小球内沉积有大量的免疫损伤介质, 可见免疫球蛋白, 而免疫球蛋白是原位免疫复合物和循环免疫复合物的基本成分, 说明抗原抗体反应是慢性肾小球肾炎的免疫发病机制之一^[10-11]。慢性肾小球肾炎患者蛋白尿和血尿症状的出现正是由于患者肾小球的固有结构和细胞受到免疫反应的破坏, 导致肾基底膜的电荷屏障和机械屏障遭到破坏所致, 该症状的严重程度也能够反映出肾脏免疫反应的严重度^[12-13]。基于该发病机制, 应用免疫抑制剂或细胞毒抑制剂来抑制活化的免疫细胞对于慢性肾小球肾炎的治疗有重要的意义。利妥昔单抗靶向作用于 B 细胞表面的 CD20 抗原, 可以特异性结合 CD20 抗原来通过补体介导的细胞毒作用和抗体依赖的细胞毒作用发挥杀伤 B 淋巴细胞的作用, 从而抑制机体的体液免疫反应^[14-15]。

本研究结果显示, 治疗组总有效率比对照组高, 临床症状消失时间比对照组短, 治疗后肾功能指标比对照组低, 提示利妥昔单抗联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效较好, 能够明显减轻临床症状, 改善肾功能。氯沙坦钾属于血管紧张素 II 受体抑制剂, 结合血管紧张素 II 受体后能够调节肾小球的高代谢状态, 增大肾小球的滤过屏障孔径, 改善滤过的通透性, 降低尿蛋白, 在一定程度上能够改善临床症状^[16]。利妥昔单抗通过抑制过度活化的免疫细胞来阻止肾脏的免疫炎症反应^[17]。利妥昔单抗联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎, 两种药物从不同的角度来发挥作用, 协同增效, 疗效优于单纯应用氯沙坦钾。本研究结果显示, 治疗组治疗后血

清炎症因子水平平均比对照组低。VEFG 是一种调节血管通透性的细胞因子, 其血清水平与慢性肾小球肾炎患者 24 h 尿蛋白定量呈正相关^[18]。LKN-1 是一种趋化因子, 其通过结合趋化因子受体来促进炎症细胞的发展, 影响局部炎症反应^[19]。IL-1 β 为一种天然免疫因子, 其血清水平随慢性肾小球肾炎的发生发展呈上升趋势, 其大量释放会加重肾损伤^[20]。研究显示, 慢性肾小球肾炎的发生发展与免疫炎症反应有紧密联系, VEGF、LKN-1 及 IL-1 β 等多种炎症因子参与慢性肾小球肾炎的发生发展^[21]。利妥昔单抗不同于传统的非特异性免疫抑制剂, 其特异性靶向清除 B 淋巴细胞, 减少体内促炎症因子, 从而发挥疗效^[22]。另外本研究结果显示, 两组治疗期间不良反应发生率无明显差异, 提示两种药物联合应用治疗慢性肾小球肾炎的过程中并未出现严重的不良反应, 不良反应发生率在联合用药后也未见明显增加, 临床用药的安全性较好。

综上所述, 利妥昔单抗联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效较好, 有助于减轻患者的临床症状, 改善肾功能, 并能降低血清炎症因子水平, 且具有较好的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Floege J, Barbour S J, Catran D C, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [J] *Kidney Int*, 2019, 95(2): 268-280.
- [2] 任静, 邓德强. 慢性肾小球肾炎中西医研究进展 [J]. *新疆中医药*, 2021, 39(4): 113-116.
- [3] 郭丹丹. 氯沙坦钾片联合肾炎康复片用于慢性肾小球肾炎蛋白尿治疗中的效果及安全性分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2022, 16(19): 135-138.
- [4] 赵娜, 邱国萍, 赵云芳. 氯沙坦钾联合益肾化湿颗粒治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效 [J]. *中国现代医生*, 2021, 59(30): 55-57.
- [5] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 利妥昔单抗在肾小球肾炎中应用的专家共识 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(2): 151-160.
- [6] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 508-511.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156-162.
- [8] Sethi S, Fervenza F C. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(2): 193-199.

- [9] Shima Y, Nakanishi K, Sako M, *et al.* Lisinopril versus lisinopril and losartan for mild childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial (JSKDC01 study) [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(5): 837-846.
- [10] Chebotareva N V, Bobkova I N, Lysenko L V. The role of podocytes dysfunction in chronic glomerulonephritis progression [J]. *Ter Arkh*, 2018, 90(6): 92-97.
- [11] 闫梦苗, 宣瑞红. 慢性原发性肾小球肾炎发病机制研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(80): 57-60.
- [12] Han K H, Kim B, Ji S C, *et al.* Mechanism of chronic kidney disease progression and novel biomarkers: A metabolomic analysis of experimental glomerulonephritis [J]. *Metabolites*, 2020, 10(4): 169.
- [13] 赵明辉. 慢性肾小球肾炎降尿蛋白的策略 [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(12): 1001-1003.
- [14] 王晓菲, 张婷, 刘寻, 等. 利妥昔单抗治疗原发性肾病综合征的研究进展 [J]. 中国医药, 2021, 16(3): 473-476.
- [15] 刘梓, 胡志娟. 利妥昔单抗在肾脏病中的应用 [J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(1): 78-82.
- [16] 崔志平. 氯沙坦钾联合前列地尔治疗慢性肾小球肾炎的作用分析 [J]. 世界复合医学, 2021, 7(7): 170-173.
- [17] 徐潇漪, 王国勤, 程虹, 等. 小剂量利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的疗效及其影响因素 [J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(5): 680-686.
- [18] 朱映, 吴小平. 慢性肾小球肾炎患者血清 VEGF 和 HGF 测定及意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(3): 352-353.
- [19] 白珊珊, 何霞. UA 联合 sFlt-1、LKN-1 检测对慢性肾小球肾炎的诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(4): 428-431, 435.
- [20] Anders H J. Of inflammasomes and alarmins: IL-1 β and IL-1 α in kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(9): 2564-75.
- [21] Chen Q, Guo H, Hu J, *et al.* Rhein inhibits NF- κ B signaling pathway to alleviate inflammatory response and oxidative stress of rats with chronic glomerulonephritis [J]. *Appl Bionics Biomech*, 2022, 2022: 9671759.
- [22] Fervenza F C, Appel G B, Barbour S J, *et al.* Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 36-46.

[责任编辑 金玉洁]