

他克莫司或来氟米特联合泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效及安全性对比

常 雄

榆林市第二医院肾内科, 陕西 榆林 719000

摘要: **目的** 观察对比他克莫司或来氟米特联合泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效及安全性。**方法** 选取在榆林市第二医院就诊的经肾活检诊断为膜性肾病的80例患者, 随机分为观察组(他克莫司+泼尼松)和对照组(来氟米特+泼尼松)各40例。对比两组治疗前后血清白蛋白、血糖、24 h尿蛋白定量、血清胆固醇、血清三酰甘油及血肌酐变化。**结果** 观察组完全缓解和部分缓解各16例, 无效8例, 临床缓解率80.00%; 对照组完全缓解8例, 部分缓解13例, 无效19例, 临床缓解率52.50%。观察组临床缓解率明显高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗8周及24周24 h尿蛋白定量、三酰甘油均较治疗前明显降低($P < 0.05$); 两组治疗8周及24周时白蛋白较治疗前明显升高($P < 0.05$)。观察组治疗24周后24 h尿蛋白定量、三酰甘油均显著低于对照组($P < 0.05$); 观察组治疗24周后白蛋白显著高于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗4、8、24周后血糖、血清肌酐变化无统计学意义。两组不良反应比较, 差异无统计学意义。**结论** 他克莫司联合激素治疗特发性膜性肾病的效果较好, 可延缓肾功能恶化, 安全性好。

关键词: 他克莫司; 来氟米特; 膜性肾病

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2016)05-0818-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.022

Comparison on efficacy and safety of tacrolimus and leflunomide combined with hormone in treatment of idiopathic membranous nephropathy

CHANG Xiong

The Nephrology Department of the Second Hospital of Yulin City, Yulin 719000, China

Abstract: **Objective** To evaluate and compare the efficacy and safety of tacrolimus and leflunomide combined with hormone therapy for idiopathic membranous nephropathy. **Methods** Patients with membranous nephropathy diagnosed by renal biopsy in Yulin Second Hospital (80 cases) were randomly divided into observation group (tacrolimus + hormone) and control group (LEF + hormone), 40 cases in each group. The levels of serum albumin, blood glucose, 24 h urine protein, serum cholesterol, serum triglyceride, and serum creatinine before and after treatment in the two groups were compared. **Results** There were 16 cases of complete remission and 16 cases of partial remission, 8 cases inefficient in observation group. The clinical remission rate of observation group was 80%. There were 8 cases of complete remission and 13 cases of partial remission, 19 cases inefficient in control group. The clinical remission rate of control group was 52.50%, which was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). After treatment of 8 weeks and 24 weeks, the 24 h urinary protein and triglycerides were significantly lower than those before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Two weeks and 24 weeks after treatment, 24 h urinary protein and triglyceride in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$) and the serum albumin was significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). After 24 weeks treatment, 24 h urinary protein and triglyceride in the observation group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the albumin was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant change in blood glucose and serum creatinine in two groups after 4, 8, and 24 weeks treatment. The adverse reactions of the two groups were compared, the difference was not statistically significant. **Conclusion** The effect of tacrolimus combined with hormone therapy on idiopathic membranous nephropathy is better, which can delay the deterioration of renal function and the safety is good.

Key words: tacrolimus; leflunomide; membranous nephropathy

收稿日期: 2016-04-27

作者简介: 常 雄 (1973—), 男, 陕西榆林人, 本科, 副主任医师, 研究方向为肾小球肾炎, 特发性膜性肾病。

Tel: 18992246924 E-mail: changxiong_6924@sina.com

膜性肾病(MN),又称膜性肾小球肾炎,临床上以肾病综合征(NS)或无症状性蛋白尿为主要表现^[1]。好发年龄是40~60岁,男女发病比例为2:1。其中特发性膜性肾病(IMN)占比三分之二,IMN的发病机制与抗磷脂酶A2受体抗体(PLA2R)相关^[2]。IMN虽根据临床表现及肾活检较易诊断,但由于病情易于复发^[3]。目前对其治疗一般需根据患者自身情况进行个性化治疗^[4]。他克莫司是肾脏治疗的新型免疫抑制剂,但对其治疗IMN的疗效报道较少,为此,本研究对比观察了他克莫司或来氟米特联合激素治疗IMN的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

将2011年7月—2015年8月期间就诊于榆林市第二医院肾内科并经肾活检诊断为膜性肾病的80例患者,随机分为观察组(他克莫司+激素)和对照组(来氟米特+激素)各40例。其中观察组男性26例,女性14例,年龄22~58岁,平均年龄(42.6±5.4)岁;对照组男性27例,女性13例,年龄23~59岁,平均年龄(43.2±4.9)岁。两组一般资料比较无显著性差异,具有可比性。

1.2 纳入标准

(1)经过降蛋白尿治疗半年后,24 h尿蛋白仍>4 g且无下降;(2)近3个月没有使用免疫抑制剂;(3)血清肌酐(Scr)<221 μmol/L;(4)患者及家属签署知情同意书,并经医院伦理委员会通过。

1.3 排除标准

(1)继发性膜性肾病;(2)1个月内使用过免疫抑制剂等药物;(3)伴有严重肾脏疾病、糖尿病等;(4)重症感染、恶性肿瘤等严重并发症;(5)有病毒性肝炎(乙型或丙型)病史,或肝功能异常;(6)易过敏体质,且对大环内酯类药物过敏;(7)肾脏体积明显缩小(长径<8 cm),且Scr持续>309 μmol/L。

1.4 治疗方法

对照组:强的松 0.5 mg/(kg·d),规律递减至10 mg/d维持。早餐前口服来氟米特(苏州长征-欣凯制药有限公司,生产批号3420103,规格10 mg)20 mg/d。治疗半年。

观察组:强的松 0.5 mg/(kg·d),规律递减至10 mg/d维持。早餐及晚餐后0.5 h口服他克莫司(Astellas Ireland Co. Ltd.,生产批号1D5027A,规格0.5 mg)0.05 mg/(kg·d),根据血药浓度调整剂

量,保持血药浓度在5~10 ng/mL。治疗半年。

1.5 观察指标及疗效判定

观察指标:24 h尿蛋白定量、血清白蛋白、胆固醇、三酰甘油、血糖、血肌酐。以及药物不良反应。

疗效判定:24 h尿蛋白定量<0.3 g,血清肌酐和血清白蛋白正常为完全缓解;24 h尿蛋白定量下降50%,血清白蛋白≥30 g/L,但仍未达到完全缓解部分缓解;24 h尿蛋白定量下降<50%为无效。

1.6 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组完全缓解和部分缓解各16例,无效8例,临床缓解率80.00%;对照组完全缓解8例,部分缓解13例,无效19例,临床缓解率52.50%。观察组临床缓解率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/ 例	部分缓解/ 例	无效/ 例	临床缓解率/%
对照	40	8	13	19	52.50
观察	40	16	16	8	80.00*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.2 两组不同时间各观察指标比较

两组治疗8周及24周24 h尿蛋白定量、三酰甘油均较治疗前明显降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$);两组治疗8周及24周时白蛋白较治疗前明显升高($P<0.05$)。观察组治疗24周后24 h尿蛋白定量、三酰甘油均显著低于对照组($P<0.05$);观察组治疗24周后白蛋白显著高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗4、8、24周后血糖、血清肌酐变化无统计学意义。见表2。

2.3 两组不良反应比较

观察组治疗过程中有2例出现过过敏反应,2例出现腹泻。对照组4例出现不同程度消化道症状,3例外周血白细胞下降,3例出现皮疹,2例并发感染。两组不良反应比较,差异无统计学意义。

表2 两组不同时间各观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)Table 2 Comparison on different observation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

组别	时间	24 h 尿蛋白定量/g	白蛋白/ (g·L ⁻¹)	胆固醇/ (mmol·L ⁻¹)	三酰甘油/ (mmol·L ⁻¹)	血糖/ (mmol·L ⁻¹)	血清肌酐/ (μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	8.84±1.65	23.69±6.21	7.40±1.33	3.20±1.15	5.21±0.74	93.41±24.90
	治疗 4 周	3.71±2.18	32.09±12.53	6.53±1.93	2.81±0.81	5.41±1.23	85.40±24.12
	治疗 8 周	3.43±2.42*	32.91±11.61*	6.47±2.12	2.67±1.01*	5.57±1.09	81.60±26.31
	治疗 24 周	3.52±2.71*	34.11±11.22*	6.10±2.22*	2.10±1.03*	4.53±0.47	81.81±24.11
观察	治疗前	10.03±2.51	24.19±7.71	6.81±1.43	2.81±1.12	5.06±0.87	83.11±22.1
	治疗 4 周	1.81±0.88	36.19±8.23	5.86±1.33	2.54±0.93	4.51±1.20	97.11±44.12
	治疗 8 周	1.44±0.65*	37.30±7.87*	5.70±1.12	2.34±0.89*	4.47±1.32	88.91±38.51
	治疗 24 周	0.52±0.31*#	39.09±5.40*#	5.21±0.91*	1.58±0.35*#	5.21±0.45	89.11±43.62

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

IMN 病理上以肾小球毛细血管基底膜增厚伴钉突形成为特点,一般不伴有细胞增殖^[5]。70%~80%膜性肾病表现为肾病综合征或大量蛋白尿^[6]。抗体介导的免疫反应在 IMN 中的作用已被证实^[7]。目前推崇激素联合免疫抑制剂治疗为主要方向^[8]。来氟米特是一种新型多靶点的免疫抑制剂,其通过抑制二氢叶酸脱氢酶活性进而抑制嘧啶的合成,抑制 B 淋巴细胞增殖,减少抗体生成^[9]。他克莫司属大环内酯类抗生素,是一种新型的强效免疫抑制剂,其通过干扰钙依赖性吸纳后传导途径,达到免疫抑制的作用^[10]。

本研究中观察组完全缓解和部分缓解各 16 例,无效 8 例,临床缓解率 80.00%;对照组完全缓解 8 例,部分缓解 13 例,无效 19 例,临床缓解率 52.50%。观察组临床缓解率明显高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明他克莫司治疗 IMN 的疗效要优于来氟米特。两组治疗 8 周及 24 周 24 h 尿蛋白定量、三酰甘油均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$);两组治疗 8 周及 24 周时白蛋白较治疗前明显升高 ($P < 0.05$)。观察组治疗 24 周后 24 h 尿蛋白定量、三酰甘油均显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组治疗 24 周后白蛋白显著高于对照组 ($P < 0.05$)。上述结果均表明他克莫司对减少蛋白尿及降低肾功能恶化的风险显著。两组患者治疗 4、8、24 周后血糖、血清肌酐变化无统计学意义。两组不良反应比较,差异无统计学意义。说明两种药物对 IMN 患者安全性较好,患者耐受性好。但是本研究由于选取样本量较小,研究时间短,尚需后续大样本长期随机对照研究进一步验证。

综上所述,他克莫司联合泼尼松治疗特发性膜性肾病的效果较好,可延缓肾功能恶化,安全性好,临床上可作为 IMN 患者的推荐治疗方案。

参考文献

- [1] 罗群,蔡珂丹,高燕红,等.他克莫司联合激素治疗难治性特发性膜性肾病[J].中华全科医学,2014,12(04):522-524+612+665.
- [2] 江罗佳,冯益宇,房向东,等.他克莫司与环磷酰胺比较治疗特发性膜性肾病的系统评价[J].实用医学杂志,2014,43(01):121-126.
- [3] 周晓云,周杨.他克莫司单药治疗特发性膜性肾病的近期疗效[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(08):706-708.
- [4] 侯终君.他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床效果[J].中国医药导报,2014,35(31):69-72.
- [5] 李艺,王帅,赵景宏,等.他克莫司与环磷酰胺联合激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J].中国临床药理学与治疗学,2012,17(07):797-801.
- [6] 陈超阳,盛晓燕,周颖,等.他克莫司治疗原发性肾病综合征的疗效和安全性的 Meta 分析[J].中国新药杂志,2015,24(01):64-73.
- [7] 彭健,兰乐健,张小如.小剂量他克莫司联合雷公藤多苷治疗特发性膜性肾病的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2015,24(11):905-908.
- [8] 刘国建,鲍运霞,张威,等.他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床观察[J].哈尔滨医科大学学报,2015,65(05):446-449.
- [9] 张博.来氟米特治疗特发性膜性肾病的系统评价[D].长春:吉林大学,2015.
- [10] 黄远航,范立明,胡静,等.半量激素联合他克莫司治疗特发性膜性肾病的临床研究[J].中国药房,2013,24(14):1297-1299.