

泼尼松联合来氟米特治疗狼疮性肾炎的临床疗效及其安全性评价

陈慧娜, 党 勇

安阳市人民医院肾内科, 河南 安阳 455000

摘 要: **目的** 探讨与评价泼尼松联合来氟米特治疗狼疮性肾炎的临床疗效及其安全性。**方法** 2014年2月—2017年3月选择在安阳市人民医院诊治的狼疮性肾炎患者170例作为研究对象, 根据入院顺序随机分为观察组与对照组各85例, 对照组给予泼尼松治疗, 观察组在对照组治疗的基础上给予来氟米特治疗, 两组都治疗观察4周。比较两组治疗后的临床疗效、血白蛋白、24 h尿蛋白定量、肌酐清除率及不良反应情况。**结果** 所有患者都顺利完成治疗, 观察组与对照组的治疗总有效率分别为97.6%和88.2%, 观察组的治疗总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组的血白蛋白、24 h尿蛋白定量和肌酐清除率值分别(36.3 ± 8.4) g/L、(1.9 ± 0.8) g/24 h和(88.6 ± 29.1) mL/min, 对照组分别为(28.5 ± 7.9) g/L、(2.8 ± 1.7) g/24 h和(80.2 ± 22.7) mL/min, 各指标均较治疗前显著改善, 组内差异有统计学意义($P < 0.05$); 同时治疗后观察组的血白蛋白和肌酐清除率显著高于对照组, 24 h尿蛋白定量显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间观察组的肝功能损伤、消化道症状、肺部感染等不良反应发生率为5.9%, 对照组为7.1%, 两组对比差异无统计学意义。**结论** 泼尼松联合来氟米特治疗狼疮性肾炎能改善患者的肾功能, 提高治疗效果, 且不会增加不良反应的发生, 有很好的应用价值。

关键词: 泼尼松; 来氟米特; 狼疮性肾炎; 肾功能; 不良反应

中图分类号: R969.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)02-0263-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.02.018

Clinical efficacy and safety evaluation of prednisone combined with leflunomide in the treatment of chronic glomerulonephritis

CHEN Huina, DANG Yong

Nephrology Department, Anyang People's Hospital, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To investigate and evaluate the clinical efficacy and safety of prednisone combined with leflunomide in the treatment of chronic glomerulonephritis. **Methods** From February 2014 to March 2017, 170 cases of chronic glomerulonephritis patients in our hospital were selected as the research object, all the patients were randomly divided into observation group and control group with 85 cases in each group according to the order of admission, the control group was given prednisone treatment, the observation group was treated with prednisone combined with leflunomide, two groups were observed for 4 weeks. **Results** All the patients were completed the treatment successfully. The total effective rates in the observation group and the control group were 97.6% and 88.2% respectively, and the total effective rate in the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum albumin, 24 hours urinary protein and creatinine clearance value in the observation group were (36.3 ± 8.4) g/L, (1.9 ± 0.8) g/24 h and (88.6 ± 29.1) mL/min, the control group were (28.5 ± 7.9) g/L, (2.8 ± 1.7) g/24 h and (80.2 ± 22.7) mL/min respectively, which were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$), at the same time after treatment, serum albumin and creatinine clearance value in the observation group were significantly higher than that of control group, 24 hours urinary protein quantitative significantly lower than the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, the incidence rate of adverse reactions such as liver function injury, digestive tract symptom and pulmonary infection in the observation group was 5.9%, so that was 7.1% in the control group that compared was not significant difference between the two groups. **Conclusion** The prednisone combined with leflunomide in the treatment of chronic glomerulonephritis can improve the renal function of patients, improve the treatment effect, and will not increase the incidence of adverse reactions, so it has good application values.

Key words: Prednisone; leflunomide; chronic glomerulonephritis; renal function; adverse reactions

收稿日期: 2017-10-16

第一作者: 陈慧娜(1986—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为肾病综合征诊治。Tel: 18238576264 E-mail: chenhaina_1986@163.com

狼疮性肾炎是我国最常见的继发性肾脏疾病之一,患者体内大量蛋白质流失,降低肾功能,甚至会并发肾衰竭,有10%~30%的狼疮性肾炎患者病情会发展至终末期肾病,同时也是导致系统性红斑狼疮患者死亡的主要原因^[1-3]。临床表现为蛋白尿、血尿、血清肌酐清除率下降等^[4]。作为一种自身免疫性疾病,患者自身免疫紊乱是狼疮性肾炎发生和发展的根本原因^[5]。狼疮性肾炎的发病可能与遗传因素和环境因素有关,多种因素导致异常的免疫反应,机体自身产生大量具有致病作用的抗体,自身抗体进一步与抗原结合形成免疫复合物并激活补体,引起小血管的炎症反应,进而引起多系统、多器官的损伤^[6]。目前常采用糖皮质激素联合环磷酰胺来治疗狼疮性肾炎,但是不良反应较多^[7]。来氟米特为一类新型免疫抑制剂,对系统性红斑狼疮有较好的疗效^[8],来氟米特能减缓肾功能障碍患者肌酐清除率下降速度,减轻系膜细胞及基质增生程度,减少尿蛋白,提升血浆白蛋白,改善远期肾功能^[9-10],但是来氟米特联合泼尼松治疗狼疮性肾炎

的应用还不多见。本文具体评价了泼尼松联合来氟米特治疗狼疮性肾炎的临床疗效及其安全性,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2014年2月—2017年3月选择在安阳市人民医院诊治的狼疮性肾炎患者170例作为研究对象,纳入标准:患者知情同意本研究;年龄20~80岁;符合狼疮性肾炎的诊断标准;患者24 h尿蛋白定量大于等于1.0 g,血肌酐小于265 $\mu\text{mol/L}$ 。治疗前3个月未使用免疫制剂;初次接受治疗;无危及生命的严重并发症;肝功能、血常规正常;研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准:其他原发和继发肾小球疾病;合并有心血管、肝脏和造血系统等严重原发性疾病患者;精神病患者;妊娠与哺乳期妇女。根据入院顺序,随机分为观察组与对照组各85例,两组患者的性别、年龄、体质指数、尿量、病程等基线资料对比无差异,具有可比性。见表1。

表1 两组基线资料对比

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	n/例	性别(男/女)	年龄/岁	体质指数/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	尿量/($\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$)	病程/年
对照	85	42/43	56.98 $\pm$ 3.89	24.37 $\pm$ 5.33	11.63 $\pm$ 3.13	3.17 $\pm$ 0.43
观察	85	45/40	56.87 $\pm$ 4.11	24.38 $\pm$ 4.58	11.38 $\pm$ 2.76	3.11 $\pm$ 0.34

1.2 治疗方法

对照组给予泼尼松治疗,口服泼尼松(江苏鹏鹞药业有限公司生产)1 mg/($\text{kg}\cdot\text{d}$),治疗观察3个月。

观察组在对照组治疗的基础上给予来氟米特治疗,口服来氟米特(苏州长征-欣凯制药有限公司)50 mg/d,连用3 d,然后改为30 mg/d,也治疗观察3个月。

1.3 疗效标准及观察指标

1.3.1 疗效标准 显效为主要症状及阳性体征完全消失,尿蛋白持续转阴,血浆白蛋白在正常水平。有效为主要症状及阳性体征基本消失,尿蛋白较治疗前减少 $\geq 50\%$ 。无效为无达到上述标准甚或恶化者。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.3.2 肾功能判定 在治疗前后进行血白蛋白、24 h尿蛋白定量和肌酐清除率的测定,都采用全自动生化分析仪进行测定。

1.4 不良反应

观察两组患者在治疗期间出现的肝功能损伤、消化道症状、肺部感染等不良反应情况。

1.5 统计方法

选择SPSS 20.00统计软件进行数据分析,计量数据选择 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以百分比、率或者例数表示,对比采用 χ^2 检验、 t 检验等。

2 结果

2.1 总有效率对比

所有患者都顺利完成治疗,观察组与对照组的总有效率分别为97.6%和88.2%,观察组的治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 肾功能指标变化对比

治疗前,两组血白蛋白、24 h尿蛋白定量和肌酐清除率值差异无统计学意义;治疗后,两组各指标均较治疗前显著改善,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);同时治疗后观察组的血白

表2 两组总有效率对比

Table 2 Comparison on total efficiency between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	85	60	15	10	88.2
观察	85	70	13	2	97.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

蛋白和肌酐清除率显著高于对照组, 24 h 尿蛋白定量显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 不良反应情况对比

治疗期间观察组的肝功能损伤、消化道症状、肺部感染等不良反应发生率为 5.9%, 对照组为 7.1%, 两组对比差异无统计学意义。见表 4。

表3 两组治疗前后肾功能指标变化

Table 3 Changes of renal function indexes before and after treatment in two groups

组别	n/例	血白蛋白/(g·L ⁻¹)		24 h 尿蛋白定量/(g·24h ⁻¹)		肌酐清除率/(mL·min ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	85	23.6±4.9	28.5±7.9*	4.2±3.1	2.8±1.7*	71.5±33.4	80.2±22.7*
观察	85	25.1±6.1	36.3±8.4*#	4.6±2.4	1.9±0.8*#	73.1±38.7	88.6±29.1*#

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 两组治疗期间不良反应情况对比

Table 4 Comparison on adverse reactions during the treatment between two groups

组别	n/例	肝功能损伤/例	消化道症状/例	肺部感染/例	总发生率/%
对照	85	1	2	3	7.1
观察	85	2	2	1	5.9

3 讨论

狼疮性肾炎是一种免疫复合物性肾炎, 患者免疫功能紊乱、体内蛋白质大量流失, 甚至会发展到肾功能衰竭, 引起患者死亡^[11]。狼疮性肾炎的发病与免疫复合物有关, 免疫复合物沉积于系膜、内皮下、血管壁, 从而构成弥漫性炎症^[12]。

目前多以激素联合环磷酰胺治疗狼疮性肾炎, 但复发率高达 30%以上, 同时会产生多种并发症, 如肝毒性、感染等^[13]。来氟米特是一种新型小分子免疫抑制剂, 是一种前体药物, 进入体内可转化为具有活性的代谢产物^[14]。来氟米特可通过对细胞黏附分子表达的抑制而抑制炎症细胞的附壁和向炎性病灶的游走, 具有抑制炎症反应的作用^[15]; 来氟米特可通过抑制氨基酸激酶活性及 NF- κ B 的活化和转化, 抑制外周血树突状细胞的成熟分化, 使 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的增殖停止在 G₁ 期, 从阻止淋巴细胞的信号传递和核转录, 阻止细胞分裂增殖, 从而抑制淋巴细胞介导的细胞免疫和体液免疫反应^[16-17]。本研究显示所有患者都顺利完成治疗, 观察组与对照组的治疗总有效率分别为 97.6%和 88.2%, 观察组的治疗总有效率明显高于对照组 (P

< 0.05), 表明泼尼松联合来氟米特治疗狼疮性肾炎能提高治疗效果。

如果不对狼疮性肾炎患者进行及时干预治疗, 约 1/3 患者肾功能会进行性恶化, 发展为终末期肾功能衰竭。治疗后观察组的血白蛋白、24 h 尿蛋白定量和肌酐清除率值分别 (36.3 ± 8.4) g/L、(1.9 ± 0.8) g/24h 和 (88.6 ± 29.1) mL/min, 对照组分别为 (28.5 ± 7.9) g/L、(2.8 ± 1.7) g/24 h 和 (80.2 ± 22.7) mL/min, 各指标均较治疗前显著改善 ($P < 0.05$), 同时治疗后观察组的血白蛋白和肌酐清除率显著高于对照组, 24 h 尿蛋白定量显著低于对照组 ($P < 0.05$)。说明来氟米特的应用能改善患者的肾功能。从机制上分析, 来氟米特活性代谢产物能够直接抑制肾小管上皮细胞增殖和合成 I、IV 型胶原, 可改善系膜区基质增生, 减少免疫复合物在肾脏的沉积, 延缓肾脏纤维化的进程^[18]。

来氟米特在狼疮性肾炎虽然有很好的效果, 但是不可避免伴随有一定的不良反应^[19]。本研究显示治疗期间观察组的肝功能损伤、消化道症状、肺部感染等不良反应发生率为 5.9%, 对照组为 7.1%, 两组对比差异无统计学意义, 也说明来氟米特与泼

尼松联合应用不会增加不良反应的发生;且一般不良反应较轻且可逆,持续时间较短,患者耐受性良好。

总之,泼尼松联合来氟米特治疗狼疮性肾炎能改善患者的肾功能,提高治疗效果,且不会增加不良反应的发生,有很好的应用价值。

参考文献:

- [1] Liu Y, Wen H Y, Wang L H, et al. Focal segmental glomerulosclerosis lagged behind the onset of rheumatoid arthritis by 7 years: A case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(1): e5789.
- [2] Wu J, Duan S W, Sun X F, et al. Efficacy of leflunomide, telmisartan, and clopidogrel for immunoglobulin A nephropathy: A randomized controlled trial [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(16): 1894-1903.
- [3] 谭世超. 泼尼松联合来氟米特治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效探讨 [J]. 北方药学, 2017, 14(3): 147-148.
- [4] Cao H, Rao Y, Liu L, et al. The Efficacy and safety of leflunomide for the treatment of lupus nephritis in Chinese patients: Systematic review and Meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0144548.
- [5] 邓菲, 张萍, 冯静, 等. 来氟米特对慢性肾小球肾炎大鼠炎症介质和免疫功能的影响 [J]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(2): 217-221.
- [6] Furie R, Toder K, Zapantis E. Lessons learned from the clinical trials of novel biologics and small molecules in lupus nephritis [J]. Semin Nephrol, 2015, 35(5): 509-520.
- [7] Hu W X, Chen Y H, Bao H, et al. Glucocorticoid with or without additional immunosuppressant therapy for patients with lupus podocytopathy: a retrospective single-center study [J]. Lupus, 2015, 24(10): 1067-1075.
- [8] Qiao G, Yang L, Li Z, et al. A77 1726, the active metabolite of leflunomide, attenuates lupus nephritis by promoting the development of regulatory T cells and inhibiting IL-17-producing double negative T cells [J]. Clin Immunol, 2015, 157(2): 166-174.
- [9] 郭海杰. 贝那普利联合不同药物治疗慢性肾小球肾炎疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2016, 11(23): 127-128.
- [10] Chen Y, Li Y, Yang S, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy: a systematic review [J]. BMC Nephrol, 2014, 15(15): 193.
- [11] 刘佳丽. 来氟米特治疗 IgA 肾病的研究现状 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2016, 36(6): 953-955.
- [12] Cheng G, Liu D, Margetts P, et al. Valsartan combined with clopidogrel and/or leflunomide for the treatment of progressive immunoglobulin A nephropathy [J]. Nephrology (Carlton), 2015, 20(2): 77-84.
- [13] 裴文燕. 探究 68 例慢性肾小球肾炎患者应用来氟米特配合糖皮质激素治疗的临床疗效分析 [J]. 临床研究, 2016, 24(3): 67-68.
- [14] Chen C L, Hsu C Y, Fang H C. Leflunomide in idiopathic membranous nephropathy: a new immunosuppressive with promising treatment potential [J]. Nephrology (Carlton), 2014, 19(1): 1-2.
- [15] Yang S, Xie L, Xue W, et al. Leflunomide plus oral prednisone in treatment of idiopathic membranous nephropathy: a retrospective clinical study of efficacy and safety [J]. Nephrology (Carlton), 2013, 18(9): 615-622.
- [16] 伍君. 拉米夫定和来氟米特联合甲泼尼龙治疗乙型肝炎相关性肾小球肾炎的效果观察 [J]. 世界临床医学, 2016, 10(11): 77-78.
- [17] Xie G, Xu J, Ye C, et al. Immunosuppressive treatment for nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis based on Chinese adults [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44330.
- [18] 向闻名. 来氟米特联合糖皮质激素治疗慢性肾小球肾炎 40 例疗效及安全性评价 [J]. 中国药业, 2015, 8(22): 92-93.
- [19] Reinhold-Keller E. Diagnostics and therapy of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitides [J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(29): 4537-4541.
- [20] Zheng X Y, Wei R B, Tang L, et al. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus-associated glomerulonephritis [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(8): 821-832.
- [21] 闵璐琳, 张敏芳, 车霞静, 等. 来氟米特联合中小剂量激素治疗 IgA 肾病的疗效观察 [J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(10): 721-727.
- [22] Chen Y, Wang J, Xu F, et al. Clinicopathological features and prognosis of Kimura's disease with renal involvement in Chinese patients [J]. Clin Nephrol, 2016, 85(6): 332-339.