

来氟米特联合甲泼尼龙协同恩替卡韦对乙肝相关性肾炎患者尿蛋白定量及血清学指标的影响

杜跃亮¹, 郭敏¹, 林静¹, 刘栋^{2*}

1. 漯河市中心医院肾内科, 河南漯河 462000

2. 郑州大学第一附属医院肾内科, 河南郑州 450052

摘要: 目的 探讨来氟米特联合甲泼尼龙协同恩替卡韦对乙肝相关性肾炎患者24 h尿蛋白定量及血清学指标的影响。方法 以漯河市中心医院肾内科2016年1月—2018年6月70例乙肝相关性肾炎患者为研究对象, 根据入院单双号, 随机数字表法均分为两组, 其中对照组35例患者仅接受恩替卡韦治疗, 观察组35例患者在对照组的基础上应用来氟米特联合甲泼尼龙片治疗, 比较两组患者的治疗总有效率、治疗前后24 h尿蛋白定量及血清学指标变化。结果 观察组患者治疗总有效率为82.85%, 显著高于对照组的51.42%, 两组比较存在统计学差异 ($P < 0.05$)。与入院时相比, 治疗3个月及6个月时两组患者的24 h尿蛋白定量均显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。与治疗前相比, 治疗后两组各血清学指标均显著降低 ($P < 0.05$), 治疗后观察组患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、 γ -干扰素 (IFN- γ) 与 IFN- γ /IL-4 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 来氟米特联合甲泼尼龙可协同恩替卡韦减少蛋白尿定量, 清除乙肝病毒, 抑制 IFN- γ 的生成, 疗效显著, 对促进乙肝相关性肾炎患者病情恢复具有积极意义。

关键词: 来氟米特; 甲泼尼龙; 乙肝相关性肾炎; 24 h尿蛋白定量; 血清学指标

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 08-1584-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.018

Effects of leflunomide combined with methylprednisolone on urinary protein levels and serological indicators in patients with hepatitis associated nephritis

DU Yueliang¹, GUO Min¹, LIN Jing¹, LIU Dong²

1. Department of Nephrology, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

2. Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Objective To investigate the effect of leflunomide combined with methylprednisolone on urinary protein quantification and serological indexes in patients with hepatitis associated nephritis at Urine protein quantitation for 24h and Serological indicators. **Methods** 70 cases of hepatitis b related nephritis patients in our hospital from January 2016 to June 2018 were selected as the research objects. Grouping according to the admission odd-even Numbers, Among them, 35 patients in the control group received entecavir treatment only, and 35 patients in the study group were treated with leflunomide combined with methylprednisolone on the basis of the control group. The total effective rate, the quantitative and serological changes of urinary protein at 24h before and after treatment were compared between the two groups. **Results** There were 82.85% of total effective treatment in the study group, which was significantly higher than that in the control group (51.42%), and there was a statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). Compared with the time of admission, the 24h urine protein content of the two groups was significantly lower at 3 months and 6 months after treatment, and the study group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). Comparing with before treatment, all the serological indicators in the two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), and the ALT, IFN- γ and IFN- γ /IL-4 levels in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion**

收稿日期: 2019-06-22

基金项目: 河南省医学教育研究项目 (Wjlx2017225)

第一作者: 杜跃亮 (1976—), 男, 河南漯河人, 本科, 副主任医师, 研究方向为慢性肾脏病管理、免疫抑制剂临床应用、血液净化质控管理。

Tel: 13939567916 E-mail: dhl_666888@163.com

*通信作者: 刘栋 (1972—), 男, 河南许昌人, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为肾脏病理研究、腹膜透析管理。

E-mail: liudong030@163.com Tel: 15936221872

Leflunomide combined with methylprednisolone can reduce proteinuria, remove HBV and inhibit the production of IFN- γ . It has positive significance to promote the recovery of patients with hepatitis associated nephritis.

Key words: Leflunomide; Methylprednisolone; hepatitis associated nephritis; urine protein quantification for 24h; serological indicators

乙肝相关性肾炎(HBV-GN)是指由乙型肝炎病毒(HBV)直接或间接诱发的肾小球肾炎,我国是乙型肝炎的高发国家,据数据统计,我国成年人HBV携带率高达10%以上,其中HBV-GN的发生率约为9.0%^[1]。针对HBV-GN目前临床尚无特效疗法,主要通过糖皮质激素、免疫抑制剂类药物来改善患者的临床症状,控制病情进展,但实践证实,长期应用则会加速HBV复制,取得的治疗效果常不尽人意^[2]。近年来,随着临床对HBV-GN研究的不断深入,临床上常应用恩替卡韦进行抗病毒治疗,尽管有效抑制了HBV的复制,但还需联合应用糖皮质激素、免疫抑制剂类药物来减少尿蛋白,缓解肾脏炎症反应,控制病情进展^[3]。为此本研究以漯河市中心医院70例HBV-GN患者为研究对象,探讨来氟米特联合甲泼尼龙协同恩替卡韦对HBV-GN患者24 h尿蛋白定量及血清学指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以河南省漯河市中心医院肾内科2016年1月—2018年6月70例HBV-GN患者为研究对象,根据入院单双号,随机数字表法将受试者均分为对照组和观察组,每组35例,对照组中男20例,女15例,年龄28~67岁,平均(49.26±3.62)岁,病程1~13年,平均(6.83±1.45)年;观察组中男19例,女16例,年龄27~65岁,平均(48.76±3.35)岁,病程2~12年,平均(6.53±1.48)年。两组患者的基本资料相比,无统计学差异,可进行对比。

1.2 纳入及排除标准

所有患者血清HBV抗原检测为阳性,经肾穿刺活检确诊为HBV-GN,临床诊断为肾病综合征或肾炎综合征,肾功能正常,24 h尿蛋白定量大于3 g。自愿参与本次研究,且排除肝硬化、严重肝功能障碍、恶性肿瘤、其他原因所致的肾炎、严重的消化系统疾病、相关药物过敏史、心肺功能障碍、近期应用免疫抑制剂及激素类药物、妊娠及哺乳期妇女、治疗依从性差及中途退出者。

1.3 方法

所有患者入院后均指导其低盐优质蛋白饮食,

常规应用百令胶囊、缬沙坦等药物,对照组患者在此基础上口服恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20100019,规格0.5 mg/片,批号:20151113、20160425、20171026)治疗,0.5 mg/d,连续治疗6个月。观察组患者在对照组的基礎上口服来氟米特片(苏州长征-欣凯制药有限公司,国药准字H20000550,规格10 mg/片,批号:20151022、20160613、20170817),20 mg/d,连续治疗6个月;甲泼尼龙片(意大利Pfizer Italia S.r.l.,批准文号H20150245,规格4 mg/片,批号:20150911、20161006、20171107),每日24 mg,口服3个月后将剂量减至每日16 mg,连续治疗6个月,每日补充钙剂。治疗期间无病例脱离,所有患者均完成相应的治疗和检测。

1.4 观察指标

比较两组患者的治疗总有效率,治疗前和治疗后3、6个月后24 h尿蛋白定量,及治疗前后白细胞介素-4(IL-4)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、干扰素- γ (IFN- γ)等血清学指标水平变化。

1.5 评价标准

1.5.1 疗效评价标准^[4] 痊愈:治疗后肝功能恢复正常,HBV-DNA滴度正常,24 h尿蛋白定量正常;显效:治疗后肝功能恢复正常,HBV-DNA滴度正常及24 h尿蛋白减少70%以上;有效:治疗后肝功能ALT指标下降70%以上,HBV-DNA滴度下降50%以上,及24 h尿蛋白减少在50%~70%以内;无效:以上指标改变均未达到指定标准。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/本组例数

1.5.2 24 h尿蛋白定量 留取患者24 h的尿液,量出总量后留取5 mL送检,采用日立7600-020全自动生化分析仪及配套试剂检测24 h尿蛋白定量,当24 h尿蛋白定量 \geq 3 g入组。

1.5.3 血清学指标 所有患者均于空腹状态下抽取外周静脉血5 mL,以4 000 r/min离心5 min,取上层血清,采用TBA-40FR全自动生化分析仪(日本东芝),采用酶联免疫法检测IL-4水平,采用IFCC速率法检测ALT水平,采用双抗体夹心ELISA法检测IFN- γ 水平^[5],所有配套试剂购自深圳晶美生物制品公司。

1.6 统计学方法

采用SPSS19.0, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行独立样本 t 检验, 计数资料采用百分比(%)表示, 组间比较行独立样本 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗总有效率

观察组患者治疗总有效率为82.85%, 显著高于对照组的51.42%, 两组比较存在统计学差异($P < 0.05$), 见表1。

表1 两组治疗总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	35	5	7	6	17	51.42
观察	35	13	9	7	6	82.85*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组治疗前后各血清学指标比较

Table 3 Comparison on serological indexes before and after treatment between two groups

组别	n/例	时间	ALT/(U·L ⁻¹)	IFN- γ /(pg·L ⁻¹)	IL-4/(pg·L ⁻¹)	IFN- γ /IL-4
对照	35	治疗前	110.42±45.28	67.25±23.34	112.64±25.16	0.65±0.31
		治疗后	32.41±4.82*	48.75±8.25*	75.37±17.33*	0.52±0.22*
观察	35	治疗前	106.53±46.21	67.12±22.18	113.52±24.48	0.62±0.27
		治疗后	37.89±12.95**	30.85±8.24**	74.68±16.35*	0.40±0.18**

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

3 讨论

HBV-GN是因HBV感染所诱发的继发性肾小球肾炎, 发病机制目前尚不完全明确, 但大多学者认为, 其发病与抗原、抗体结合物的堆积、HBV直接感染及免疫功能紊乱有关, 当机体中HBsAg与相应抗体结合逐渐沉积于肾小球周围, 日积月累则会损伤肾组织, 引发肾小球肾炎; 而当乙型肝炎病毒在感染肝细胞的同时也会感染其他组织细胞, 侵蚀肾脏而引发病变^[6-7]。有研究表明, 当机体免疫功能紊乱时, 则会对HBV的细胞免疫应答异常而引发HBV-GN^[8]。

针对HBV-GN临床上主要以治疗原发病为主, 口服恩替卡韦来抑制HBV多聚酶活性, 从而抑制HBV的复制, 发挥抗病毒作用, 有研究表明, 当

2.2 治疗前后24 h尿蛋白定量变化

与入院时相比, 治疗3个月及6个月时两组患者的24 h尿蛋白定量均显著降低($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组($P < 0.05$), 见表2。

表2 两组治疗前后24 h尿蛋白定量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of 24 hours urinary protein between two groups before and after treatment

组别	n/例	24 h尿蛋白定量/(g·24h ⁻¹)		
		治疗前	治疗3个月	治疗6个月
对照	35	5.73±1.95	4.68±1.48*	3.35±1.19*
观察	35	5.79±2.03	3.13±1.16**	1.16±0.98**

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

2.3 治疗前后各血清学指标变化

与治疗前相比, 治疗后两组各血清学指标均显著降低($P < 0.05$); 治疗后观察组患者ALT、IFN- γ 与IFN- γ /IL-4水平均低于对照组($P < 0.05$), 见表3。

HBV清除后机体产生有效应答, 则会促进HBV-GN病情好转^[9]。提示清除HBV是治疗HBV-GN的关键环节。临床实践证明, 成年HBV-GN患者病情常迁延难愈, 预后效果差, 应用免疫抑制剂及糖皮质激素对减少蛋白尿、延缓肾病进展有积极意义^[10]。甲泼尼龙为临床上常用的糖皮质激素类药物, 可快速扩散透过细胞膜, 并与胞浆内特异的受体结合, 诱导多种酶蛋白的合成, 进而影响机体的各系统功能, 发挥药理作用^[11]。进口甲强龙片不需肝脏代谢, 而且小剂量激素副作用较小, 适合长期服用。来氟米特为具有抗增殖活性的异噁唑类免疫抑制剂, 可通过抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性影响IL-2及活化淋巴细胞的嘧啶合成, 缓解机体的炎症反应, 抑制免疫功能^[12]。两者在恩替卡韦的基础上应

用可协同性的提高HBV-GN的治疗效果,改善预后。

本研究结果表明,观察组患者治疗总有效率显著高于对照组,提示来氟米特联合甲泼尼龙可辅助恩替卡韦清除HBV,改善患者的临床症状,对提高治疗效果具有积极意义。与入院时相比,治疗3个月及6个月时两组患者的24h尿蛋白定量均明显降低,且观察组显著低于对照组,提示来氟米特联合甲泼尼龙可有效降低24h尿蛋白定量,促进肾损害恢复。与治疗前相比,治疗后两组各血清学指标均明显降低,治疗后观察组患者IFN- γ 与IFN- γ /IL-4水平均显著低于对照组。IFN- γ 是机体清除HBV的主要细胞因子,可抑制病毒复制及表达,可与糖皮质激素结合促进核衣壳及病毒RNA的降解,从而抑制乙肝病毒复制及表达^[13]。IL-4是评价机体炎症反应的重要指标,在抗细胞外微生物感染方面发挥重要作用^[14]。IFN- γ /IL-4维持在较低水平,则说明来氟米特联合甲泼尼龙可提高清除病毒的能力。但要注意来氟米特和甲强龙片对于肝脏的毒副作用,及时干预处理,必要时中止该项治疗。

综上所述,来氟米特联合甲泼尼龙片可协同恩替卡韦清除乙肝病毒,抑制IFN- γ 的生成,减少蛋白尿,疗效显著,对促进乙肝相关性肾炎患者病情康复具有积极意义。

参考文献

- [1] 孙玲,邹陆曦,陈茂杰.抗乙肝病毒联合免疫抑制治疗成人乙肝相关性肾炎Meta分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(3):237-241.
- [2] 刘贞君.45例乙肝相关性肾炎临床分析[J].安徽医学,2014,35(5):664-666.
- [3] 张景凤,关爽,刘树军,等.乙肝相关性肾炎临床及病理分析[J].中国实验诊断学,2018,22(3):495-497.
- [4] 常淑平,王世东,程金生,等.环磷酰胺联合糖皮质激素治疗乙型肝炎病毒相关性肾病的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(3):81-84.
- [5] 王宏杰,张凤久.乙肝病毒感染与乙肝病毒相关性肾炎间的关系分析[J].国际病毒学杂志,2016,23(2):121-123.
- [6] 安文军,张席军.拉米夫定对来氟米特联合甲泼尼龙治疗HBV阳性慢性肾小球肾炎患者的抗病毒效果及对血清IFN- γ 水平的影响[J].新疆医科大学学报,2017,40(10):37-40.
- [7] 陈峥,刘磊,张燕,等.来氟米特、甲泼尼龙联合恩替卡韦在乙肝病毒相关性肾炎治疗中的应用[J].中华全科医学,2016,14(10):1629-1631.
- [8] 王春燕,郝金翠,王晓玲,等.抗病毒治疗在乙肝相关性肾炎患者激素、免疫抑制剂治疗过程中应用[J].临床军医杂志,2018,46(1):65-67.
- [9] 周爽,姜岩,刘树军,等.中老年乙肝相关性肾炎的临床及病理分析[J].中国实验诊断学,2018,22(10):1771-1773.
- [10] 谢函君,叶志伟.中西医结合治疗乙肝病毒相关性肾炎的临床观察[J].湖北中医药大学学报,2016,18(3):78-80.
- [11] 肖烽,党宗彦,万万,等.小剂量甲泼尼龙对脓毒血症患者的疗效和免疫细胞的影响[J].药物评价研究,2017,40(9):1331-1333.
- [12] 施旭辉,陶国良,张栋.恩替卡韦联合糖皮质激素治疗乙肝病毒相关性肾炎的疗效观察[J].国际病毒学杂志,2015,22(z1):67-69.
- [13] 陈慧娜,党勇.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[J].药物评价研究,2018,41(2):263-266.
- [14] 黄新造,柯文炳,赛君,等.拉米夫定抗病毒治疗对应用来氟米特联合激素治疗乙型肝炎相关性肾小球肾炎患者的影响[J].山西医药杂志,2017,46(6):679-682.