

甲泼尼龙联合环磷酰胺和他克莫司对狼疮性肾炎患者的疗效及安全性分析

强 博, 王祝娟*

榆林市第二医院 肾病内科, 陕西 榆林 719000

摘要: **目的** 研究甲泼尼龙分别联合环磷酰胺与他克莫司对狼疮性肾炎患者的疗效及安全性。**方法** 选取2015年3月—2018年3月在榆林市第二医院就诊的80例狼疮性肾炎患者为研究对象, 随机分为对照组39例和观察组41例。所有患者均给予甲泼尼龙治疗, 在此基础上对照组患者给予注射用环磷酰胺治疗, 剂量为 0.5 g/m^2 , 不超过9 g, 1次/2周; 观察组患者给予他克莫司胶囊治疗, 诱导期初始剂量为4 mg/d, 2次/d, 间隔12 h, 餐后2 h服用, 监测血药谷浓度, 维持在5~8 ng/mL, 连续治疗4~8周后, 维持期剂量保持2 mg/d, 血药谷浓度维持在2~5 ng/mL。比较两组患者的临床疗效, 治疗前后的相关临床指标变化情况以及治疗期间的不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 观察组患者的总有效率为87.80%, 显著高于对照组的66.67%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前两组各项指标差异不显著, 治疗后两组24 h尿蛋白量、血清抗核抗体(ANA)阳性率、血清肌酐(Scr)、红斑狼疮活动指数评分(SLEDAI)均降低, 补体C3水平升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组变化显著优于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间, 观察组不良反应总发生率为7.32%, 显著低于对照组的17.95% ($P < 0.05$)。**结论** 甲泼尼龙联合他克莫司治疗狼疮性肾炎疗效显著, 能有效改善患者的相关临床指标, 且具有较高的安全性, 值得在临床推广使用。

关键词: 甲泼尼龙; 环磷酰胺; 他克莫司; 狼疮性肾炎; 疗效

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 10-2053-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.027

Clinical effect and safety of methylprednisolone combined with cyclophosphamide and tacrolimus respectively in patients with lupus nephritis

QIANG Bo, WANG Zhujuan

Nephropathy Department, The Second Hospital of Yunlin, Yulin 719000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect and safety of methylprednisolone combined with cyclophosphamide and tacrolimus respectively in patients with lupus nephritis. **Methods** Selected 80 cases of patients with lupus nephritis who were treated in The Second Hospital of Yunlin from March 2015 to March 2018, divided into observation group (41 cases) and control group (39 cases) randomly. All patients were treated with methylprednisolone, patients in the control group were treated with Cyclophosphamide for Injection at a dose of 0.5 g/m^2 , no more than 9 g, once/2 weeks. Patients in the observation group were treated with Tacrolimus Capsules at an initial dose of 4 mg/d, twice daily, 12 h apart, 2 hours after meal, and the blood trough concentration was monitored to maintain at 5 — 8 ng/mL for 4 — 8 consecutive treatments. The maintenance dose was maintained at 2 mg/d and the blood trough concentration was maintained at 2 — 5 ng/mL. Clinical effects, changes of related clinical indicators before and after treatment and the adverse reactions occur during treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 87.80%, which was significantly higher than 66.67% in the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the indicators of two groups before the treatment, and the 24 h urine protein amount, ANA positive rate, Scr, and SLEDAI scores were decreased after the treatment, and the level of C3 were increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the changes in observation group were significantly better than control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group during treatment was 7.32%, which was significantly lower than 17.95% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Methylprednisolone combined with tacrolimus was effective in treatment of lupus nephritis, which can effectively improve the related clinical indicators

收稿日期: 2019-03-16

第一作者: 强 博(1984—), 男, 陕西咸阳人, 本科, 主治医师, 研究方向为肾病内科方面。E-mail: Qiangbo19841120@163.com

*通信作者: 王祝娟(1972—), 女, 陕西佳县人, 本科, 副主任医师, 研究方向为急、慢性肾脏病及血液净化。

of patients, and has a higher safety, is worthy of clinical application.

Key words: methylprednisolone; cyclophosphamide; tacrolimus; lupus nephritis; clinical effect

系统性红斑狼疮(SLE)是一种多系统的小血管及结缔组织的自身免疫系统疾病^[1],以血管炎为病理基础,发病率为(50~70)/10万,表现为有多种自身抗体且累及全身多脏器,肾脏是最容易累及的器官^[2]。狼疮性肾炎(LN)是一种常见的较严重的并发症,约占肾脏疾病的13.12%^[3]。LN患者在10年内发展成尿毒症的占5%~20%。患者多出现间断发热、颧部红斑、光过敏、口腔溃疡等症状^[4]。本研究

将探讨甲泼尼龙分别联合环磷酰胺与他克莫司对狼疮性肾炎患者的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

利用回顾总结研究法,选择2015年3月—2018年3月在榆林市第二医院就诊的80例狼疮性肾炎患者为研究对象,随机分为对照组39例和观察组41例。两组患者一般资料具有可比性,见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	平均年龄/岁	病程/月	平均病程/月	病理类型/例		
		男	女					III	IV	V
对照	39	22	17	20~59	38.33±5.45	1~42	17.25±5.83	12	23	6
观察	41	23	18	19~58	37.21±5.20	3~39	16.98±4.12	13	21	7

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合2009年美国风湿协会制定的SLE及LN的诊断标准^[5],确诊为LN;肾脏病理活检为III、IV、V型的肾炎患者;重要器官健全,无糖尿病高血压等慢性疾病者。

排除标准:糖代谢异常者;对治疗使用药物严重过敏者;近3个月内用过甲泼尼龙、环磷酰胺与他克莫司者;合并其他免疫疾病,如类风湿关节炎、皮肌炎、血管炎者。

1.3 治疗方法

两组患者均口服甲泼尼龙片(天津天药药业股份有限公司,国药准字H20020224,规格4 mg/片,生产批号:20131209、20151103、20170123),治疗初始剂量为1 mg/(kg·d),治疗4~8周后,根据患者的病情减少剂量。在此基础上对照组患者给予注射用环磷酰胺(山西普德药业有限公司,国药准字H14023686,规格0.2 g,生产批号:20140712、20160523、20170621)治疗,剂量为0.5 g/m²,不超过9 g,1次/2周;观察组患者给予他克莫司胶囊(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20083039,规格1 mg,生产批号:20140205、20160812、20170921)治疗,诱导期初始剂量为4 mg/d,2次/d,间隔12 h,餐后2 h服用,监测血药谷浓度,维持在5~8 ng/mL,连续治疗4~8周后,维持期剂量保持2 mg/d,血药谷浓度维持在2~5 ng/mL。治疗期间患者出现肝功能损伤、心律失常等并发症时,剂量减半,待患者恢

复后再使用正常剂量。两组患者连续治疗6个月后再评价疗效。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评定 根据狼疮性肾炎的临床治疗标准^[6],痊愈为患者尿红细胞数量 $<10 \times 10^4$ /mL,尿蛋白定量 <0.4 g/24 h,患者血清中清蛋白 ≥ 35 g/L,没有管型尿和尿沉渣现象,血肌酐(Scr)恢复正常,没有明显肾外表现;有效为血清中清蛋白 ≥ 30 g/L,尿蛋白定量 <2 g/24 h,下降幅度比基础值高50%以上,Scr恢复正常,没有明显肾外表现;无效为患者各项指标没有变化临床症状没有减缓甚至恶化。

总有效率=(痊愈+有效)/总例数

1.4.2 相关指标 比较两组患者在治疗前后相关临床指标,包括24 h尿蛋白量、血清抗核抗体(ANA)阳性率、补体C3、Scr,红斑狼疮活动指数评分(SLEDAI),无活动 ≤ 4 分,轻度5~9分,中度10~14分,重度 ≥ 15 分。

1.4.3 不良反应 统计治疗期间出现的不良反应。

1.5 统计学方法

数据分析用SPSS 22.0软件,计数、计量资料分别以%和 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 χ^2 检验和 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组患者总有效率为87.80%,显著高于对照组的66.67,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	15	11	13	66.67
观察	41	20	16	5	87.80*

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

2.2 相关指标比较

治疗前, 两组相关指标比较无统计学差异; 治

疗后, 两组 24 h 尿蛋白量、ANA 阳性率、Scr、SLEDAI 均明显降低, 补体 C3 水平升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组上述指标变化显著优于对照组, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 不良反应发生情况比较

治疗期间, 观察组不良反应总发生率为 7.32%, 显著低于对照组的 17.95%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

表3 两组相关指标比较

Table 3 Comparison on related indexes between two groups

组别	n/例	观察时间	尿蛋白量/(g·24h ⁻¹)	ANA 阳性率/%	补体 C3/(mg·L ⁻¹)	SCr/(μmol·L ⁻¹)	SLEDAI 评分
对照	39	治疗前	3.64±0.81	76.92	421.48±72.54	139.79±31.65	17.21±3.13
		治疗后	1.17±0.25*	35.90*	723.52±90.59*	70.34±18.96*	7.64±1.89*
观察	41	治疗前	3.56±0.78	75.61	410.63±70.34	137.47±30.45	16.98±3.12
		治疗后	0.79±0.12**	19.51**	804.56±120.23**	57.89±17.13**	4.13±1.12**

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 两组不良反应发生情况比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	肠胃不适/例	肝脏损害/例	血糖升高/例	感染/例	心律失常/例	总发生率/%
对照	39	2	1	1	2	1	17.95
观察	41	1	0	1	1	0	7.32*

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

3 讨论

SLE 的发病与免疫复合物形成, 免疫细胞和免疫因子等的异常有关, 临床表现为血尿、尿蛋白、肾功能不全等^[7]。由于其具有较大的病情变异性, 以某种器官病变较为突出表现, 常存在漏诊、误诊现象, 对患者生命造成严重影响。狼疮性肾炎临床分类分为(1)隐匿型: 无明显临床症状, 数月甚至数年后出新 SLE 表现; (2)亚临床型: 无全身型的 SLE 表现, 相关临床指标水平异常, 通常在一段时间后患者才出现 SLE 表现; (3)慢性肾炎型: 实验室指标检测异常, 表现出肝功能损害; (4)肾病综合征型: 表现为大量蛋白尿, 低蛋白血症, 肾功能不全; (5)急进肾炎型: 病情急且严重、进展迅速、伴水肿、高血压、贫血等症状, 多在 6 个月内进展为肾衰竭^[8]。临床治疗以免疫抑制剂和糖皮质激素为主, 糖皮质激素是治疗的首选药物, 近些年出现的新型免疫抑制剂和单克隆抗体对 LN 的治疗意义重大。

甲泼尼龙是 LN 治疗的常用药物, 安全有效、作

用持久, 钠潴留弱。通过作用于 G₀ 期细胞和免疫效应淋巴细胞, 减少有害物质生成, 控制炎症反应发生, 显著缓解 LN 的临床症状, 防止肾小球纤维化, 保护肾脏功能^[9-10]。环磷酰胺是一种细胞毒性药物, 具有强效免疫作用, 定向作用于免疫细胞 S 期, 干扰 DNA 的复制, 抑制 B 和 T 淋巴细胞的增殖和分化, 降低有关抗体的产生, 降低免疫球蛋白发挥免疫作用^[11]。他克莫司是一种较为新型的高度免疫抑制药物, 能有效减少肾小球免疫损伤, 使得尿蛋白降低, 与环磷酰胺作用机制类似。通过结合 FK 蛋白形成复合物, 导致磷脂酶-钙调神经磷酸酶的活性被抑制或阻断, 使得转录因子 NF-AT 无法进入细胞核内, 抑制相关细胞因子的表达, 阻止肥大细胞、嗜碱性细胞释放组胺^[12-13]。他克莫司能下调 T 细胞亲和力, 阻止白介素-7 受体的表达, 导致 T 细胞的增殖受阻, 抑制白介素-2 介导的细胞炎症因子的产生, 抑制免疫炎症反应^[14-15]。本研究结果显示, 治疗后观察组患者的总有效率为 87.80%, 显著高于对照组的

66.67% ($P < 0.05$); 治疗后, 两组 24 h 尿蛋白量、ANA 阳性率、Scr 和 SLEDAI 评分均降低, 补体 C3 水平升高 ($P < 0.05$), 且观察组变化显著优于对照组 ($P < 0.05$), 说明甲泼尼龙联合他克莫司治疗 LN 的临床效果更显著, 能有效改善患者的特征和相关指标水平。他克莫司能促进细胞内皮素分泌, 引起血管收缩, 增加血管阻力, 降低肾血流量与肾小球滤过率, 使得肾脏功能的得到改善^[16]。本研究中两组患者在治疗期间出现了肠胃不适、肝脏损害、骨髓抑制、感染等不良反应, 观察组的总发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$), 说明他克莫司的安全性优于环磷酰胺。

综上所述, 甲泼尼龙联合他克莫司治疗狼疮性肾炎疗效显著, 能有效改善患者的相关临床指标, 且具有较高的安全性, 值得在临床推广使用。

参考文献

- [1] 施银娟, 刘璐, 林艳, 等. 系统性红斑狼疮淋巴细胞减少的研究进展 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2017, 31(2): 219-221.
- [2] 付豆, 丁国华, 王惠明, 等. 尿酸水平与系统性红斑狼疮活动度及其肾损害的关系 [J]. 山东医药, 2017, 57(5): 43-45.
- [3] 邵思佳, 刘志红. 狼疮性肾炎流行病学特点的变迁 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2017, 26(6): 562-566.
- [4] Urrestarazú A, Otatti G, Silvariño R, et al. Lupus nephritis in males: clinical features, course, and prognostic factors for end-stage renal disease [J]. Kidney Int Rep, 2017, 2(5): 905-912.
- [5] 朱娜, 张利侠, 张华, 等. 血清四项生化指标联合检测在狼疮肾炎患者早期肾损伤的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 114-116.
- [6] 张杏珍, 周志宏. 他克莫司联合甲泼尼龙治疗狼疮性肾炎的疗效分析及安全性评价 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(8): 1342-1344.
- [7] Winberg L K, Nielsen C H, Jacobsen S. Surface complement C3 fragments and cellular binding of microparticles in patients with SLE [J]. Lupus Sci Med, 2017, 4(1): e000193.
- [8] 郭向华. 他克莫司与环磷酰胺诱导治疗狼疮性肾炎的临床研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
- [9] 朱兴华, 罗伟雄, 陈璐, 等. 血浆吸附改善重症狼疮性肾炎并肾损伤患者免疫功能和预后的前瞻性对照研究 [J]. 广东医学, 2017, 38(5): 713-716.
- [10] 黄德慧, 陈礼平. 左归丸配合西药治疗狼疮性肾炎临床疗效观察 [J]. 新中医, 2018, 50(2): 35-38.
- [11] Tian M, Song X, Dong L, et al. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis [J]. Medicine, 2017, 96(51): e9408.
- [12] 吴雪莲, 叶忠伟, 毛小媛, 等. 糖皮质激素+环磷酰胺+他克莫司联合治疗 III+V、IV+V 型狼疮性肾炎的临床研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(1): 188-190.
- [13] 郭向华, 魏蔚, 李健, 等. 他克莫司与环磷酰胺治疗狼疮性肾炎临床效果比较分析 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2015, 7(9): 128-130.
- [14] Sakai R, Kurasawa T, Nishi E, et al. Efficacy and safety of multitarget therapy with cyclophosphamide and tacrolimus for lupus nephritis: a prospective, single-arm, single-centre, open label pilot study in Japan [J]. Lupus, 2018, 27(2): 273-282.
- [15] 宋雪, 热孜万古丽·阿布都拉. 他克莫司与环磷酰胺诱导治疗狼疮性肾炎的临床疗效分析 [J]. 重庆医学, 2017, 46(A03): 251-252.
- [16] 陈晨, 张晏洁, 贺小露, 等. 他克莫司个体化用药指南解读 [J]. 医学研究生学报, 2017, 30(4): 342-347.