

来氟米特联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的疗效观察

郭齐

【摘要】 目的 探讨来氟米特联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的疗效。方法 选取 2009 年 1 月至 2012 年 1 月来我院住院治疗的经肾活检病理确诊的难治性肾病综合征患者 80 例, 随机分为观察组和对照组各 40 例, 两组均予口服泼尼松治疗, 观察组在此基础上予来氟米特治疗, 比较两组疗效, 观察两组患者治疗后 4 周、12 周和 24 周 24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白 (ALB)、血肌酐 (Scr) 及尿素氮 (BUN) 的变化情况, 同时记录治疗期间的不良反应。**结果** 观察组治疗总有效率为 80.0%, 对照组为 77.5%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗 4 周后, 24 h 尿蛋白、Scr 显著降低, 血浆白蛋白显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 12 周后, 两组 BUN 较治疗前明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 24 周后, 两组患者上述各指标与治疗前 12 周比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且观察组较对照组改善更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 来氟米特联合激素治疗难治性肾病综合征安全有效、不良反应少, 值得临床广泛推广和应用。但本研究未对缓解病例进行延长疗程的临床观察, 其长期疗效、远期预后及不良反应仍需深入研究。

【关键词】 难治性肾病综合征; 来氟米特; 糖皮质激素

Observation on curative effects of leflunomide combined with glucocorticoids in the treatment of refractory nephrotic syndrome GUO Qi. Department of Nephrology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250012, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy of leflunomide combined with glucocorticoids in the treatment of refractory nephrotic syndrome. **Methods** In our hospital from January 2009 to January 2012, we selected 80 patients with renal biopsy diagnosis of refractory nephrotic syndrome as research subjects, according to different treatment they were divided into observation group and control group, 40 cases in each group, and two groups were treated with oral prednisone, the observation group on the basis of the prednisone treatment was given leflunomide treatment, the efficacy was compared between two groups, and then observed 24 h urinary protein, serum albumin (ALB), serum creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN) changes after treatment of 4 weeks, 12 weeks and 24 weeks, and recorded adverse reactions during treatment. **Results** The patients of two groups after treatment of 24 weeks, efficacy evaluation showed that the rate of complete remission of the observation group and control group a significant response rate, partial response rate and the total effective rate were compared between the two groups with no statistical significant difference ($P > 0.05$). After treatment for 4 weeks, compared with those before treatment, 24 h urinary protein, Scr were significantly lower, serum albumin was significantly higher, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); BUN of the observation group and control group patients decreased significantly after treatment for 12 weeks, respectively, the difference was significant ($P < 0.05$); after treatment for 24 weeks, the above indicators, compared with those after treatment of 12 weeks, showed the significant difference ($P < 0.05$), and observation group improved more significantly than control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Leflunomide combined hormone treatment of refractory nephrotic syndrome is safe and effective, with less adverse reaction, which is worthy of wider promotion and application, but the study did not extend the course of clinical observation in alleviating cases, therefore, it is recommended that its long-term efficacy, long-term prognosis and adverse reaction remains to be explored by further in-depth research.

【Key words】 Refractory nephrotic syndrome; Leflunomide; Glucocorticoids

难治性肾病综合征 (refractory nephrotic syndrome, RNS) 为肾内科的常见病、多发病, 因其对激素产生依赖和抵抗, 目前临床治疗较棘手, 且复发率较高^[1]。目前国内治疗难治性肾病综合征仍以糖皮质激素和免疫抑制剂为主。来氟米特是一种新型免疫调节剂, 近年来已经广泛应用于类风湿关节炎、狼疮性肾炎、肾移植等, 并经临床研究证明其是安全有效的^[2]。本研究旨在探讨来氟米特联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月至 2012 年 1 月来我院住院治疗的经肾活检病理确诊的难治性肾病综合征患者 80 例。纳入标准: 激素治疗 8 周无效; 或激素初治有效, 但复发后再治无效; 或激素治疗过程中出现频繁复发 (指半年内复发 2 次, 1 年内复发 3 次); 或肾上腺皮质激素依赖。排除糖尿病肾病、狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、乙肝病毒相关性肾炎等所致的继发性难治性肾病综合征, 对本药物过敏及各种原因不能按要求服药者。80 例患者中, 男 42 例, 女 38 例, 年龄 17 ~ 60 岁, 平均 (32.6 ± 7.3) 岁。将所有患者随机分为观察组和对照组各 40 例。观察组中, 男 22 例, 女 18 例; 平均年龄 (33.2 ± 6.9) 岁; 平均病程 (12.1 ± 3.2) 个月; 病理类型: 系膜增生型肾小球肾炎 18 例、膜性肾病 14 例、局灶节段性肾小球硬化 6 例、膜增生性肾小球肾炎 2 例。对照组中, 男 20 例, 女 20 例; 平均年龄 (31.3 ± 8.7) 岁; 平均病程 (13.8 ± 2.6) 个月; 病理类型: 系膜增生型肾小球肾炎 15 例、膜性肾病 15 例、局灶节段性肾小球硬化 7 例、膜增生性肾小球肾炎 3 例。两组患者的性别、年龄、病程、病理类型等一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 两组均口服泼尼松 0.8 ~ 1.0 mg/(kg · d), 尿蛋白减半时激素开始减量,

约 3 个月后将激素减至 ≤ 50%。观察组在此基础上同时予来氟米特 (美国凯欣公司, 批号: H2000055), 负荷剂量每日 80 mg, 口服, 连用 3 d, 减量期每日 40 mg, 连用 7 d, 维持量每日 30 mg, 完全缓解后减至每天 10 mg, 维持至 6 个月停药。治疗期间停用其它免疫抑制药物及细胞毒性药物。

1.3 观察指标 观察两组患者治疗前和治疗后 4 周、12 周和 24 周的 24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白 (ALB)、血肌酐 (Scr) 及尿素氮 (BUN) 的变化情况, 同时记录治疗期间的不良反应。

1.4 疗效评价 完全缓解: 24 h 尿蛋白定量 < 0.3 g, 血浆白蛋白 > 30 g/L, SCr 正常; 显著缓解: 24 h 尿蛋白定量 < 1.5 g, 血浆白蛋白 ≥ 30 g/L, 肾功能正常; 部分缓解: 24 h 尿蛋白定量较前下降 50% 以上, 但仍 > 1.5 g/24 h, 血浆白蛋白较前上升, 但仍 < 30 g/L, 肾功能无变化; 无效: 仍为肾病综合征或 24 h 尿蛋白定量下降 < 50% 或肾功能恶化。总有效率 = [(完全缓解例数 + 显著缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数] × 100%^[3]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS12.0 统计分析软件对数据进行分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验, 对各组间及同组内不同时间点进行方差分析; 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

两组患者疗效比较见表 1, 两组患者治疗后 24 周的疗效评价显示, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗前后肾功能指标的变化情况见表 2。不良反应: 观察组出现恶心、呕吐 3 例, 腹胀 1 例, 自行缓解或用药后缓解, ALT、AST 轻度升高 1 例, 白细胞减少 1 例, 给予强力升白片 1 周后复查正常, 均未停止服药。

3 讨论

原发性肾病综合征是常见的肾小球疾病, 根

表 1 两组患者疗效比较 [n(%)]

组别	例数	完全缓解	显著缓解	部分缓解	无效	总有效率 (%)
观察组	40	12 (30.0)	12 (30.0)	8 (20.0)	8 (20.0)	80.0
对照组	40	10 (25.0)	12 (30.0)	9 (22.5)	9 (22.5)	77.5

注: $\chi^2 = 2.187, P > 0.05$

表 2 两组患者治疗前后肾功能指标的变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	观察组	对照组
尿蛋白定量 (g/24 h)	治疗前	3.95 ± 0.35	3.97 ± 0.61
	治疗后 4 周	3.06 ± 0.12 ^a	2.98 ± 0.57 ^a
	治疗后 12 周	2.28 ± 0.71	2.32 ± 0.47
	治疗后 24 周	0.72 ± 0.13 ^{bc}	0.78 ± 0.15 ^b
血浆白蛋白 (g/L)	治疗前	25.30 ± 6.25	26.31 ± 5.14
	治疗后 4 周	32.23 ± 7.18 ^a	30.54 ± 8.15 ^a
	治疗后 12 周	33.48 ± 4.66	32.05 ± 9.67
	治疗后 24 周	36.98 ± 3.64 ^{bc}	33.94 ± 3.92 ^b
BUN (mmol/L)	治疗前	9.83 ± 1.22	9.82 ± 1.19
	治疗后 4 周	9.74 ± 1.10	9.80 ± 1.14
	治疗后 12 周	9.15 ± 1.32 ^a	9.46 ± 1.27 ^a
	治疗后 24 周	7.83 ± 1.12 ^b	7.97 ± 1.32 ^b
Scr (μ mol/L)	治疗前	153.8 ± 37.9	152.4 ± 36.1
	治疗后 4 周	145.6 ± 27.1 ^a	148.3 ± 25.7 ^a
	治疗后 12 周	131.1 ± 13.2	138.9 ± 11.4
	治疗后 24 周	112.1 ± 12.3 ^{bc}	126.1 ± 11.5 ^b

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与治疗前 12 周比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组比较, ^c $P < 0.05$

据对糖皮质激素的反应, 分为激素敏感型、激素抵抗型和激素依赖型, 后两者可称为难治性肾病综合征^[4]。难治性肾病综合征 (refractory nephrotic syndrome, RNS) 传统上常采用细胞毒类药物联合足量糖皮质激素治疗, 疗效欠佳且不良反应较多^[5]。

来氟米特作为一种新型免疫抑制剂已广泛应用于治疗难治性肾病综合征, 并取得很好疗效, 其作用机制主要为通过抑制 DNA 合成过程中促进嘧啶合成的二氢乳酸脱氢酶活性而抑制嘧啶核苷酸的合成, 同时抑制酪氨酸酸化, 抑制 IL-2 基因的启动转录, 从而抑制 IL-2 的产生, 阻断活化淋巴细胞的增生及细胞周期进展, 减少体内抗体生成^[6]。通过抑制核因子 NF-KB 激活, 来抑制炎症的免疫活性, 阻断致炎因子的表达; 通过抑制细胞粘附分子的表达来阻止炎症细胞的附壁和向毛细血管外游走, 以达到抑制白细胞趋化作用, 因此来氟米特有较强的免疫抑制作用, 适合自身免疫性疾病的治疗^[7]。李红伟等^[8]观察来氟米特 (LEF) 联合糖皮质激素治疗 27 例难治性肾病综合征的疗效, 结果显示治疗 24 周后完全缓解 8 例, 有效率 64.4%, 治疗后 24 h 尿蛋白定量较治疗前明显下降 ($P < 0.01$), 血清白蛋白治疗后明显升高 ($P < 0.05$), 进一步证实来氟米特能够有效缓解难治性肾病综合征。

本研究中, 在常规应用激素治疗的基础上联合来氟米特治疗, 结果显示, 治疗后的有效率达 80.0%, 治疗后 4 周、12 周和 24 周观察组的尿蛋白定量均较治疗前明显降低, 血清白蛋白明显升高, 表明来氟米特联合激素治疗 RNS 疗效确切, 与张清生等^[9]的观点基本一致。

综上所述, 来氟米特联合激素治疗难治性肾病综合征安全有效、不良反应少, 值得临床广泛推广和应用, 但本研究未对缓解病例进行延长疗程的临床观察, 因此, 建议对其长期疗效、远期预后及不良反应进行深入研究。

参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 941-942.
- [2] 沈良兰, 黄华星, 沈燕, 等. 来氟米特治疗难治性肾病综合征的疗效观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(12): 1083-1084.
- [3] 张洪波, 康萍, 王锐艳. 来氟米特治疗难治性肾病综合征的疗效观察 [J]. 黑龙江医学, 2009, 33 (3): 204-205.
- [4] 陈国涛, 危正南, 张建鄂, 等. 来氟米特联合激素治疗难治性肾病综合征 [J]. 邵阳医学院学报, 2009, 28 (1): 69-70.
- [5] 邓雪玉, 唐建勋. 来氟米特合并小剂量激素治疗肾病综合症的疗效观察 [J]. 航空航天医学杂志, 2011, 22(12): 1464-1465.
- [6] 温泉, 蔡先姣, 易莉芬. 来氟米特联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的疗效 [J]. 医学临床研究, 2011, 28 (3): 507-509.
- [7] 余戈平, 郑莉霞, 刘燕, 等. 来氟米特与激素联合治疗难治性肾病综合征临床观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(10): 783-784.
- [8] 李红伟. 来氟米特联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征疗效观察 [J]. 中国实用医刊, 2010, 37 (2): 88-89.
- [9] 张清生, 罗和平, 杨红霞. 来氟米特和环磷酰胺分别联合激素用于难治性肾病综合征治疗的疗效比较 [J]. 国际医药卫生导报, 2012, 18 (19): 2873-2875.

(收稿日期: 2013-04-18)
(责任校对: 吴相思)