

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.17.017

来氟米特联合环磷酰胺治疗重症顽固性狼疮肾炎临床研究*

李 佳,魏善斋,孙 杰,许康春,张以来

(南京中医药大学沐阳附属医院肾内科,江苏 沐阳 223600)

摘要:目的 探讨来氟米特联合环磷酰胺治疗重症顽固性狼疮肾炎(LN)的临床效果。方法 选择医院2015年6月至2017年6月收治的重症顽固性LN患者59例,按随机数字表法分为观察组(29例)和对照组(30例)。两组患者均给予糖皮质激素药物醋酸泼尼松,对照组患者加用环磷酰胺,观察组患者在对照组基础上加用来氟米特,均治疗6个月。结果 观察组总有效率为89.66%,明显高于对照组的66.67% ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的血清白蛋白(SALB)、补体C₃和C₄均明显高于治疗前,且观察组明显高于对照组 ($P < 0.05$);两组系统性红斑狼疮(SLE)疾病活动指数(SLEDAI)和24h尿蛋白定量均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$);两组焦虑自评量表(SAS)评分和生活质量量表(QOL)评分均明显低于治疗前,且观察组明显优于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者不良反应总发生率为31.03%,与对照组的20.00%相当 ($P > 0.05$)。结论 来氟米特联合环磷酰胺治疗重症顽固性LN,疗效显著,安全性好,可改善临床症状及身心状态,值得推广。

关键词:来氟米特;环磷酰胺;重症;顽固性狼疮肾炎;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)17-0057-03

Clinical Study on Leflunomide Combined with Cyclophosphamide in the Treatment of Severe Refractory Lupus Nephritis

Li Jia, Wei Shanzhai, Sun Jie, Xu Kangchun, Zhang Yilai

(Department of Nephrology, Muyang Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Muyang, Jiangsu, China 223600)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of leflunomide combined with cyclophosphamide in the treatment of severe refractory lupus nephritis(LN). **Methods** Totally 59 patients with severe refractory LN admitted to our hospital from June 2015 to June 2017 were selected and divided into the observation group($n=29$) and the control group($n=30$) according to random number table method. The two groups were treated with glucocorticoid drug(prednisone acetate), on this basis, the control group was given cyclophosphamide, while the observation group was given leflunomide on the basis of the control group. The two groups were treated for 6 months. **Results** The total effective rate of the observation group was 89.66%, which was higher than 66.67% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum albumin(SALB) and complement C₃, C₄ in the two groups were significantly higher than before treatment, and those in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The systemic lupus erythematosus(SLE) disease activity index(SLEDAI) and 24 h urinary albumin quantitation of the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the self-rating anxiety scale(SAS) scores and quality of life scale(QOL) scores of the two groups were significantly better than those before treatment, and those in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The total incidence rate of adverse reactions in the observation group was 31.03%, which was not significantly different from 20.00% in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Leflunomide combined with cyclophosphamide in the treatment of severe refractory LN has significant curative effect and safety, and it also can improve the clinical symptoms and physical and mental state of the patients, which is worthy of promotion.

Key words: leflunomide; cyclophosphamide; severe case; refractory lupus nephritis; clinical effect

狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)是指由于系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)引起的合并有双肾差异性病理类型的免疫损害及肾脏损害的疾病^[1]。重症顽固性LN常用以环磷酰胺为主的标准化学治疗(简称化疗),但收效欠佳。环磷酰胺虽可与DNA交联并

抑制DNA合成,但部分患者无法耐受其毒性,易使疾病较难控制。来氟米特可抑制嘧啶合成,并干预激活的淋巴细胞增殖而达到免疫抑制,同时还能抑制机体内酪氨酸激酶的活性而对细胞中信号转导产生影响,进而干扰了淋巴细胞活化,从而达到较好的免疫抑制效果,更

*基金项目:2015年江苏省中医药局科技项目[YB2015162]。

第一作者:李佳,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为慢性肾脏病及血液透析,(电子信箱)lj3600174@163.com。

适用于治疗重症顽固性 LN^[2]。本研究中探讨了来氟米特联合环磷酰胺治疗重症顽固性 LN 的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合美国风湿病学会制订的重症顽固性 LN 诊断标准^[3];年龄 ≥ 18 岁;本研究经医院医学伦理委员会审批通过,所有患者签署知情同意书。

排除标准:合并心、肝、肺等脏器严重功能异常;LN 为 I~III 型;精神疾病;过敏体质;哺乳期或妊娠期。

病例选择与分组:选取我院 2015 年 6 月至 2017 年 6 月收治的重症顽固性 LN 患者 59 例,按随机数字表法分为观察组(29 例)和对照组(30 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		病程(年)	
		范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$
观察组($n=29$)	5/24	18~64	33.68 $\pm$ 12.17	5个月至8年	3.49 $\pm$ 0.39
对照组($n=30$)	8/22	20~62	32.71 $\pm$ 13.09	7个月至9年	3.67 $\pm$ 0.41
t/χ^2 值	0.763		0.295		1.727
P 值	0.383		0.769		0.089

1.2 方法

两组患者均口服醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H33021207,规格为每片 5 mg),剂量 0.8~1.0 mg/kg,1 次/日,晨间服用,6 周后每周减量 5 mg,继续治疗 4 周后每周减量 2.5 mg,依次减量到 5~10 mg/d 时作为维持剂量。对照组患者给予注射用环磷酰胺(山西普德药业公司,国药准字 H14023686,规格为每支 0.2 g),按体表面积每次 0.4~0.6 g/m² 静脉注射,连续不间断地注射 6 个月。观察组患者在对照组基础上加用来氟米特片(苏州长征欣凯制药有限公司,国药准字 H20060034,规格为每片 5 mg)口服治疗,每次 20 mg,1 次/日,治疗 6 个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前及治疗 6 个月后抽取患者

晨间空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min 后提取血清,置 -20℃ 冰箱内保存。应用 AU480 型全自动生化分析仪(贝克曼公司)及仪器自配试剂检测血清白蛋白(serum albumin, SALB)、补体 C₃ 和补体 C₄ 水平,操作时按说明书步骤进行。采集患者的尿液,检测 24 h 尿蛋白水平。应用美国及加拿大风湿病协会推荐的 SLE 疾病活动指数(SLE Disease activity index, SLEDAI)评分量表评价 SLEDAI,包含 24 个项目,总分 105 分,10~15 分表示患者的疾病存在活动性。焦虑自评量表(SAS)包含 20 个项目,以 50 分为分界值,分值越高,表示患者的焦虑情况越严重。生活质量量表(QOL)包含 12 个项目,总分 60 分,分值越高,表示患者的生活质量越好。

临床疗效:显效,24 h 尿蛋白定量低于 0.4 g,且血肌酐正常,血清白蛋白超过 35 g/L;有效,24 h 尿蛋白定量降低 50% 以上,血清白蛋白超过 30 g/L;无效,24 h 尿蛋白定量及血肌酐和血清白蛋白水平均未改善,或症状加重^[4]。以前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件分析。计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=29$)	6(20.69)	20(68.97)	3(10.34)	26(89.66)
对照组($n=30$)	3(10.00)	17(56.67)	10(33.33)	20(66.67)
χ^2 值	1.303	0.954	4.536	4.536
P 值	0.254	0.329	0.033	0.033

3 讨论

目前,临床主要是应用糖皮质激素药物及环磷酰胺联合治疗 LN,这虽为标准治疗方案,但作用仍然有限,尤其是对于重症顽固性 LN 患者,部分患者的病情甚至会因无法控制而加速进展^[5]。有报道指出,治疗因 SLE 导致的 LN 时,添加额外的免疫抑制剂可能有助于疗效的提升^[6-7]。来氟米特为新型免疫抑制剂,治疗类风湿

表 3 两组患者肾功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	SALB(g/L)		补体 C ₃ (g/L)		补体 C ₄ (g/L)		SLEDAI		24 h 尿蛋白定量(g)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=29$)	23.21 $\pm$ 3.06	32.24 $\pm$ 3.67*	0.41 $\pm$ 0.16	0.77 $\pm$ 0.08*	0.09 $\pm$ 0.04	0.18 $\pm$ 0.09*	16.12 $\pm$ 3.96	4.23 $\pm$ 1.36*	9.73 $\pm$ 3.12	1.17 $\pm$ 0.33*
对照组($n=30$)	23.19 $\pm$ 3.11	28.30 $\pm$ 3.35*	0.42 $\pm$ 0.18	0.63 $\pm$ 0.10*	0.10 $\pm$ 0.03	0.14 $\pm$ 0.02*	16.09 $\pm$ 4.02	8.94 $\pm$ 2.18*	9.80 $\pm$ 3.25	3.16 $\pm$ 0.97*
t 值	0.025	4.309	0.225	5.925	1.089	2.375	0.029	9.917	0.084	10.475
P 值	0.980	0.000	0.823	0.000	0.281	0.021	0.977	0.000	0.933	0.000

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$ 。表 5 同。

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	脱发	乏力	心悸	感染	合计
观察组($n=29$)	2(6.90)	1(3.45)	2(6.90)	2(6.90)	1(3.45)	1(3.45)	9(31.03)
对照组($n=30$)	3(10.00)	0(0)	1(3.33)	1(3.33)	0(0)	1(3.33)	6(20.00)
χ^2 值	0.183	1.052	0.388	0.388	1.052	0.001	0.947
P 值	0.669	0.305	0.533	0.533	0.305	0.981	0.330

表5 两组患者 SAS 和 QOL 评分比较($\bar{X} \pm s$, 分)

组别	SAS 评分		QOL 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=29$)	63.64 $\pm$ 5.34	49.37 $\pm$ 2.38*	38.36 $\pm$ 5.94	54.51 $\pm$ 3.97*
对照组($n=30$)	63.70 $\pm$ 4.96	53.66 $\pm$ 5.71*	39.01 $\pm$ 6.73	46.63 $\pm$ 2.88*
t 值	0.045	3.743	0.393	8.749
P 值	0.965	0.000	0.696	0.000

关节炎等免疫性疾病效果较好。来氟米特不仅可抑制机体的异常免疫反应,还可抑制炎症因子的形成及活化淋巴细胞的不断增殖,减少抗体形成;同时,可调节 Th₁ 淋巴细胞朝 Th₂ 淋巴细胞分化,并对 Th₁ 效应细胞活化过程产生抑制,最终抑制 T 淋巴细胞的增生,并改善机体的炎症状态^[8-9]。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$),提示联合治疗疗效更好。分析原因,可能与联用药物的药理作用有关。来氟米特可抑制机体的免疫细胞在不断分裂和增殖时所需酪氨酸激酶和二氢乳酸酶等酶的活性,从而抑制此类免疫细胞增殖。环磷酰胺的自身代谢产物能联结鸟嘌呤的 DNA,促使有关免疫细胞在增殖时的碱基配对发生异常,从而破坏了鸟嘌呤结构中的咪唑环,最终发挥治疗作用^[10]。治疗后两组的 SALB 和补体 C₃、C₄ 均明显高于治疗前,且观察组明显高于对照组,而两组的 SLEDAI 和 24 h 尿蛋白定量均明显低于治疗前,且观察组又明显低于对照组($P < 0.05$),提示了联合用药方案可改善患者机体的肾功能。究其原因,可能与来氟米特的抗炎及免疫作用较好地保护了患者的肾功能等因素有关。两组 SAS 和 QOL 评分均明显优于治疗前,且观察组明显优于对照组($P < 0.05$),提示观察组患者治疗后情绪状态及生活质量改善更明显。表明联合治疗方案发挥了更好的疗效有效缓解了患者的临床症状及肾功能损害,使其身心状态均得到了更好地优化。两组不良反应的总发生率,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示联合用药方案安全性较好。原因主要是,来氟米特的药物毒副作用相对较小,不会明显增大用药后的不良反应。项红秀^[11]报道,来氟米特作为免疫抑制类药物,可减缓或防止免疫异常对机体各器官造成的损害,对患者机体的保护

作用较好。

综上所述,来氟米特联合环磷酰胺治疗重症顽固性 LN 患者,疗效较好,可改善其肾功能、情绪状态及生活质量,安全性较高,值得推广。

参考文献:

- [1] 李大军,李云霞,车航,等. 来氟米特联合吗替麦考酚酯治疗狼疮性肾炎的疗效观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014,8(5): 853-857.
- [2] 缪世梅,达展云,王爱萍,等. 半量免疫抑制剂多靶点治疗狼疮肾炎的实验研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2014,18(2): 121-124.
- [3] 周世菊,宋庆银,吴玉梅,等. 来氟米特与环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的对比研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015,35(3): 100-102.
- [4] Chan TM. Treatment of severe lupus nephritis: the new horizon[J]. Nat Rev Nephrol, 2015,11(1): 46-61.
- [5] 吴国翠,吴华,陶金辉,等. 来氟米特治疗狼疮肾炎的疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药物与临床, 2013,13(11): 1389-1393.
- [6] 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.
- [7] 吕鸿,刘月侠,徐扬,等. 激素联合来氟米特、环磷酰胺治疗狼疮肾炎疗效观察[J]. 河北医药, 2014,36(10): 1540-1541.
- [8] 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): 144548-144549.
- [9] 何华妮. 来氟米特联合吗替麦考酚酯与环磷酰胺冲击治疗狼疮性肾炎患者有效性和安全性比较[J]. 国际泌尿系统杂志, 2015,35(5): 739-743.
- [10] 邓菲,丁涵露,冯静,等. 来氟米特联合泼尼松对增殖型狼疮性肾炎诱导期治疗效果的临床研究[J]. 海南医学, 2017,28(4): 544-547.
- [11] 项红秀. 来氟米特与环磷酰胺治疗重症顽固性狼疮肾炎患者临床疗效及对患者 IgG 和 CRP 的影响[J]. 河北医药, 2017,39(6): 919-920.

(收稿日期:2017-12-28)