

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.24.019

## 吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗狼疮性肾炎临床观察\*

许东贤<sup>1</sup>, 谢飞<sup>2</sup>

(1. 四川省第二中医院肾病内科, 四川 成都 610014; 2. 四川省简阳市人民医院肾病内科, 四川 简阳 641400)

**摘要:**目的 探讨吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗狼疮性肾炎(LN)的临床疗效。方法 选取四川省第二中医院2019年7月至2021年7月收治的LN患者60例,随机分为对照组和观察组,各30例。对照组、观察组患者入院后均予醋酸泼尼松片口服,并分别联用注射用环磷酰胺(静脉注射)及吗替麦考酚酯片(口服)。结果 观察组总有效率为93.33%,明显高于对照组的63.33%( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者血肌酐、尿素氮水平均明显降低,血清白蛋白水平明显升高( $P < 0.05$ );中性粒细胞与淋巴细胞数量比值、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素32水平均明显降低( $P < 0.05$ );免疫球蛋白A、免疫球蛋白G水平均明显降低( $P < 0.05$ ),T淋巴细胞亚群 $CD_4^+$ 水平明显升高( $P < 0.05$ );且观察组上述指标变化程度均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。观察组与对照组不良反应发生率相当(13.33%比30.00%, $P > 0.05$ )。结论 吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗LN,可减轻机体炎症程度,增强免疫功能及改善肾功能。

**关键词:**吗替麦考酚酯;泼尼松;狼疮性肾炎;临床疗效;炎症因子;免疫功能;肾功能

中图分类号:R969.4;R976

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)24-0083-04

### Clinical Observation of Mycophenolate Mofetil Combined with Prednisone in the Treatment of Lupus Nephritis

XU Dongxian<sup>1</sup>, XIE Fei<sup>2</sup>

(1. Department of Nephrology, Sichuan Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, China 610014; 2. Department of Nephrology, Jianyang People's Hospital, Jianyang, Sichuan, China 641400)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of mycophenolate mofetil combined with prednisone in the treatment of lupus nephritis (LN). **Methods** A total of 60 patients with LN admitted to the Sichuan Second Hospital of Traditional Chinese Medicine from July 2019 to July 2021 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, with 30 cases in each group. After admission, the patients in the two groups were given Prednisone Acetate Tablets orally. On this basis, the patients in the control group were given intravenous injection of Cyclophosphamide for Injection, while the patients in the observation group were given Mycophenolate Mofetil Tablets orally. **Results** The total effective rate in the observation group was 93.33%, which was significantly higher than 63.33% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum creatinine and blood urea nitrogen in the two groups decreased significantly, while the level of serum albumin in the two groups increased significantly ( $P < 0.05$ ); the neutrophils - lymphocytes ratio (NLR), the levels of tumor necrosis factor -  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ ) and interleukin - 32 (IL - 32) in the two groups decreased significantly ( $P < 0.05$ ); the levels of immunoglobulin A (IgA) and immunoglobulin G (IgM) in the two groups decreased significantly ( $P < 0.05$ ), while the levels of  $CD_4^+$  of T lymphocyte subsets in the two groups increased significantly ( $P < 0.05$ ); the changes of the above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (13.33% vs. 30.00%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Mycophenolate mofetil combined with prednisone in the treatment of LN can reduce the degree of inflammation, enhance immune function and improve renal function.

**Key words:** mycophenolate mofetil; prednisone; lupus nephritis; clinical efficacy; inflammatory factors; immune function; renal function

狼疮性肾炎(LN)临床表现为蛋白尿、血小板减少、血压升高和贫血等,是系统性红斑狼疮(SLE)的并发症,如不及时治疗,将会损伤肾功能<sup>[1]</sup>,甚至出现肾衰竭,危及生命。目前,临床常以抗凝剂和免疫抑制剂改善症状。常用免疫抑制剂中,环磷酰胺有一定疗效,但可能引发性腺受损等多重并发症,影响疗效<sup>[2-3]</sup>;吗替麦考酚酯能有效遏制鸟嘌呤核苷酸合成,从而阻止淋

巴细胞增殖,延缓慢性肾病的加重及恶化<sup>[4]</sup>,但单用对肾病的效果欠佳。本研究中探讨了吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗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SLE诊断标准(患者出现发热、头痛,皮肤红斑,伴肾功能下降,出现蛋白尿及血尿等)<sup>[5]</sup>;

\*基金项目:四川省自然科学基金[201802ZS0204]。

第一作者:许东贤,男,大学本科,主治中医师,研究方向为肾病内科学,(电子信箱)dongxian12535@163.com。

SLE疾病活动指数(SLEDAI)分 $\geq 10$ 分;经肾活检病理诊断为Ⅲ型、Ⅳ型、Ⅲ+Ⅴ型或Ⅳ+Ⅴ型LN;年龄 $> 18$ 岁;无皮肤病,肾脏未受损。本研究经四川省第二中医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:存在其他类型疾病;严重心、肺、脑等脏器疾病;恶性肿瘤;出现精神障碍。

病例选择与分组:选取四川省第二中医院2019年7月至2021年7月收治的LN患者60例。按随机数字表法分为观察组和对照组,各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( $n = 30$ )

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ( $n = 30$ )

组别	性别(男/女,例)	年龄( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	病程( $\bar{X} \pm s$ ,年)
观察组	17/13	35.24 $\pm$ 4.28	3.45 $\pm$ 0.64
对照组	16/14	36.21 $\pm$ 4.25	3.28 $\pm$ 0.59
$\chi^2/t$ 值	0.067	0.881	1.070
$P$ 值	0.795	0.382	0.289

## 1.2 方法

两组患者入院后均予醋酸泼尼松片(山西亨瑞达制药有限公司,国药准字H14020327,规格为每片5 mg)1 mg/kg口服,每日1次,治疗8周后逐步减量至5~10 mg/d并维持,如出现水肿,及时给予利尿剂治疗。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,规格为每支0.2 g)静脉注射,每次0.4~0.5 g,每月2次,连续治疗6个月后,改为每次1.0 g,每月1次,治疗3个月;观察组患者给予吗替麦考酚酯片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20031277,规格为每片0.5 g)口服,初始剂量为每次0.75 g,每日2次,连续治疗3个月后减为每次0.5 g,每日2次,连续治疗6个月。

## 1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)肾功能。治疗前后采集患者空腹静脉血,离心,分离,得血清,采用全自动生化分析仪检测血清白蛋白、尿素氮、血肌酐的水平。2)炎性因子水平。治疗前后采集患者空腹静脉血,采用血细胞分析仪测定中性粒细胞、淋巴细胞的含量,并计算两者比值(NLR);取静脉血离心,分离,得血清,采用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素32(IL-32)含量。3)免疫功能。治疗前后采集患者空腹静脉血,离心,分离,得血清,采用流式细胞仪测定T淋巴细胞亚群CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、免疫球蛋白A(IgA)和免疫球蛋白G(IgG)水平。

疗效判定<sup>[6]</sup>:显效,临床症状明显改善,尿蛋白含量,红细胞和蛋白水平,以及其他相关指标恢复正常;改善,临床症状改善,尿蛋白含量、红细胞计数明显降

低;无效,临床症状未有效缓解或病情加重,实验室指标无明显变化。总有效=显效+改善。

安全性:统计患者治疗期间胃肠道反应、肺部感染、白细胞水平降低及脱发的发生情况。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 30$ ]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 30$ ]

组别	显效	改善	无效	总有效
观察组	11(36.67)	17(56.67)	2(6.67)	28(93.33)
对照组	10(33.33)	9(30.00)	11(36.67)	19(63.33)
$\chi^2$ 值				7.950
$P$ 值				0.005

表3 两组患者肾功能指标比较( $\bar{X} \pm s$ , $n = 30$ )

Tab. 3 Comparison of renal function indicators between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ , $n = 30$ )

组别	血清白蛋白(g/L)		血肌酐( $\mu$ mol/L)		尿素氮(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	22.13 $\pm$ 3.28	35.46 $\pm$ 4.93 <sup>*</sup>	90.59 $\pm$ 10.52	77.36 $\pm$ 7.02 <sup>*</sup>	8.85 $\pm$ 1.12	6.46 $\pm$ 1.76 <sup>*</sup>
对照组	22.38 $\pm$ 2.54	27.91 $\pm$ 3.26 <sup>†</sup>	90.26 $\pm$ 10.40	86.43 $\pm$ 9.71 <sup>†</sup>	8.74 $\pm$ 1.07	8.08 $\pm$ 1.53 <sup>†</sup>
$t$ 值	0.330	6.997	0.122	4.146	0.389	3.805
$P$ 值	0.743	0.000	0.903	0.000	0.699	0.000

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment,\* $P < 0.05$  (for Tab. 3-5).

表4 两组患者炎性因子比较( $\bar{X} \pm s$ , $n = 30$ )

Tab. 4 Comparison of inflammatory factors between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ , $n = 30$ )

组别	NLR(%)		TNF- $\alpha$ (pg/L)		IL-32(pg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.86 $\pm$ 0.28	1.46 $\pm$ 0.15 <sup>*</sup>	49.59 $\pm$ 10.52	27.36 $\pm$ 8.42 <sup>*</sup>	48.85 $\pm$ 10.12	26.08 $\pm$ 10.53 <sup>*</sup>
对照组	1.90 $\pm$ 0.54	1.61 $\pm$ 0.17 <sup>†</sup>	48.56 $\pm$ 10.40	36.43 $\pm$ 8.69 <sup>†</sup>	48.74 $\pm$ 10.29	35.58 $\pm$ 10.76 <sup>†</sup>
$t$ 值	0.360	3.624	0.381	4.106	0.042	3.456
$P$ 值	0.720	0.000	0.704	0.000	0.967	0.000

表5 两组患者免疫功能指标比较( $\bar{X} \pm s$ , $n = 30$ )

Tab. 5 Comparison of immune function indicators between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ , $n = 30$ )

组别	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (个/ $\mu$ L)		IgA(g/L)		IgM(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	226.54 $\pm$ 63.88	328.67 $\pm$ 93.26 <sup>*</sup>	4.87 $\pm$ 0.61	3.16 $\pm$ 0.33 <sup>*</sup>	2.96 $\pm$ 0.42	1.73 $\pm$ 0.47 <sup>*</sup>
对照组	228.82 $\pm$ 64.01	278.56 $\pm$ 89.74 <sup>†</sup>	4.91 $\pm$ 0.58	3.55 $\pm$ 0.43 <sup>†</sup>	2.98 $\pm$ 0.48	2.13 $\pm$ 0.53 <sup>†</sup>
$t$ 值	0.138	2.121	0.260	3.941	0.172	3.093
$P$ 值	0.891	0.038	0.796	0.000	0.864	0.003

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 30]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), n = 30]

组别	胃肠道反应	肺部感染	白细胞水平降低	脱发	合计
观察组	2(6.67)	0(0)	1(3.33)	1(1.33)	4(13.33)
对照组	5(16.67)	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	9(30.00)
$\chi^2$ 值					2.450
P值					0.117

### 3 讨论

LN发病机制特殊,临床多以中西医结合方法治疗,疗效良好,且能有效减少并发症和提高患者的生活质量<sup>[7]</sup>。目前,临床常用糖皮质激素和免疫抑制剂等药物治疗LN,但药物毒副作用较大,不易有效控制病情<sup>[8-10]</sup>。临床常见LN治疗方案为环磷酰胺联合激素,环磷酰胺为烷基化抗细胞代谢免疫抑制剂,其代谢产物抑制转录,降低B淋巴细胞、T淋巴细胞的增殖数量,抑制患者体液免疫过程,还可抑制其细胞增殖,能有效减少肾小球内免疫复合物的沉降,从而保护肾小球的功能。但该药物对动物的毒副作用较强,临床应用范围有限<sup>[11]</sup>。吗替麦考酚酯亦为抗代谢的免疫抑制剂,能影响鸟嘌呤核苷酸(GMP)的形成,抑制免疫细胞的增殖和降低抗体的分泌量,阻止淋巴细胞表面黏附因子的形成,减轻机体炎性反应,阻碍肾血管平滑肌细胞的增殖,从而有效缓解患者的临床症状<sup>[12]</sup>。因此,吗替麦考酚酯联合激素治疗LN具有重要意义。

本研究中,观察组总有效率明显高于对照组,不良反应发生率与对照组相当,表明与激素联用,吗替麦考酚酯相较环磷酰胺能明显提高疗效,且不会明显增加不良反应。这与李智<sup>[13]</sup>的研究结果相似。两组患者治疗后血肌酐、尿素氮水平均明显降低,血清白蛋白水平明显升高,且观察组改善更明显,表明吗替麦考酚酯更有利于改善患者的肾功能。

淋巴细胞主要负责外来病原体的免疫应答反应和调节机体的炎性因子水平,中性粒细胞参与机体的炎性反应。NLR可作为预测机体全身性炎性反应的指标,其值越高,表明机体的炎性反应越强烈<sup>[14]</sup>,还可用于评价SLE患者疾病的活动性<sup>[15]</sup>。IL-32是由T淋巴细胞、单核细胞和自然杀伤(NK)细胞分泌的一种重要的促炎性因子。动物机体内含有过高水平的IL-32,刺激单核细胞过度分泌促炎介质,导致炎性细胞过度增殖,会损伤机体,参与类风湿性关节炎等免疫性疾病的进展,其水平与严重程度密切相关<sup>[16]</sup>。本研究中,两组患者治疗后NLR、TNF- $\alpha$ 、IL-32的水平均明显降低,观察组降低更明显,表明吗替麦考酚酯能更有效减轻炎性反应,从而保护患者的肾脏功能。T淋巴细胞亚群CD<sub>4</sub><sup>+</sup>是淋

巴细胞重要的功能群细胞,主要负责细胞免疫,免疫活性较强<sup>[17]</sup>。体液免疫在动物机体免疫中发挥重要作用,IgA和IgM为体液免疫过程中分泌的免疫球蛋白,IgA是机体黏膜免疫中的重要活性物质,IgM是机体受到外来病原刺激后发生感染的一种抗体,临床用于疾病的诊断<sup>[13,18]</sup>。本研究中,两组患者治疗后IgA、IgM水平均明显降低,T淋巴细胞亚群CD<sub>4</sub><sup>+</sup>水平明显升高,且观察组改善更明显,表明观察组细胞免疫功能增强,从而改善患者的肾脏功能,观察组患者IgA和IgM水平均明显低于对照组,主要因为前者治疗后体内炎性反应活动减弱,B淋巴细胞活性受抑,从而降低机体内的免疫球蛋白含量。

综上所述,吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗LN,可减轻机体炎性程度,增强免疫功能及改善肾功能。

### 参考文献

- [1] 唐社晓. 吗替麦考酚酯与环磷酰胺联合激素治疗成人难治性肾病综合征的疗效[J]. 中国处方药, 2020, 18(10): 97-98.
- [2] 徐业, 徐秀琴, 娄成利, 等. 结合祛风活血吗替麦考酚酯联合小剂量激素治疗伴活动性增生病变IgA肾病临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(9): 776-779.
- [3] 李杰一. 左归丸加减联合吗替麦考酚酯、糖皮质激素治疗狼疮性肾炎患者的临床疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(16): 2545-2547.
- [4] 田云粉, 汤春辉, 李平, 等. 吗替麦考酚酯联合激素治疗难治性过敏性紫癜疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(13): 1453-1457.
- [5] 郭桂梅, 何威逊. 系统性红斑狼疮诊断标准及治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(13): 978-982.
- [6] 丁乐, 赵辉. 吗替麦考酚酯联合糖皮质激素治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(9): 34-35.
- [7] 热比姑丽·伊斯拉木, 艾西木江·热甫卡提, 阿布都吉力力·阿布都艾尼, 等. 土大黄对银屑病小鼠皮肤组织转化生长因子- $\beta_1$ 及神经纤维蛋白-1表达的影响[J]. 中国药业, 2020, 29(3): 20-24.
- [8] 马媛媛, 陈秋蓉, 付亚林, 等. 吗替麦考酚酯联合糖皮质激素治疗儿童紫癜性肾炎的临床疗效探究[J]. 北方药学, 2019, 16(8): 27-28.
- [9] 陆晓明, 曹双林. 糖皮质激素联合吗替麦考酚酯和糖皮质激素联合环磷酰胺治疗多发性肌炎/皮肌炎的临床疗效比较[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(50): 19-21.
- [10] HERATH C, RODRIGO S, DASANAYAKA D, et al. Sat-187 epidemiology of chronic tubulo-interstitial nephritis in a nephrology service in Sri Lanka - are These Ckdu All? [J]. Kidney Int Rep, 2019, 4(7): S86.
- [11] XIAO C, XIAO P, LI X, et al. Streptococcus may aggravate inflammatory damage in chronic nephritis via the chemotaxis of Th22 cells [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(12): 7432-7440.