

中图分类号: R969.4; R979.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)19-0111-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.19.022



# 来氟米特联合环磷酰胺与醋酸泼尼松治疗肾病综合征临床研究\*

思雅芳, 刘瑜瑜<sup>△</sup>, 常露元

(西安交通大学第一附属医院榆林医院, 陕西 榆林 719000)

**摘要:**目的 探讨来氟米特联合环磷酰胺与醋酸泼尼松治疗肾病综合征(NS)的临床疗效,以及对患者血清炎症因子、肾功能指标的影响。方法 选取医院2018年1月至2023年12月收治的NS患者106例,按随机数字表法分为试验组和对照组,各53例。两组患者均予环磷酰胺、醋酸泼尼松,试验组患者在此基础上加用来氟米特。两组患者均连续治疗12周。结果 试验组总有效率为96.23%,显著高于对照组的81.13%( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者的血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素1 $\beta$ 、白细胞介素6、血清尿肾损伤分子1、血尿素氮、24 h尿蛋白定量水平均显著降低( $P < 0.05$ ),且试验组均显著低于对照组( $P < 0.05$ );血清白蛋白水平、生命质量测定量表(QLQ-C30)各维度评分均显著升高,且试验组均显著高于对照组( $P < 0.05$ )。试验组与对照组不良反应发生率相当(13.21%比7.55%, $P > 0.05$ )。结论 来氟米特联合环磷酰胺与醋酸泼尼松治疗NS的临床疗效良好,可降低患者的血清炎症因子水平,改善肾功能,提高生活质量,且安全、可靠。

**关键词:** 来氟米特;环磷酰胺;醋酸泼尼松;肾病综合征;临床疗效

## Clinical Study of Leflunomide Combined with Cyclophosphamide and Prednisone Acetate in the Treatment of Nephrotic Syndrome

SI Yafang, LIU Yuyu, CHANG Luyuan

(Yulin Hospital, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Yulin, Shaanxi, China 719000)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of leflunomide combined with cyclophosphamide and prednisone acetate in the treatment of nephrotic syndrome (NS), and its effect on the patients' serum inflammatory factors and renal function indexes. **Methods** A total of 106 patients with NS admitted to the hospital from January 2018 to December 2023 were selected and randomly divided into the test group and the control group by the random number table method, with 53 cases in each group. The patients in the two groups were treated with cyclophosphamide and prednisone acetate, and the test group received additional treatment with leflunomide on this basis. Both groups were treated continuously for 12 weeks. **Results** The total effective rate in the test group was 96.23%, which was significantly higher than 81.13% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum tumor necrosis factor -  $\alpha$ , interleukin - 1 $\beta$ , interleukin - 6, serum urinary kidney injury molecule 1, blood urea nitrogen, and 24 h urine protein quantification in the two groups significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and those in the test group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the levels of serum albumin and the scores of various dimensions of the Quality of Life Questionnaire - Core 30 (QLQ - C30) in the two groups significantly increased, and the those in test group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the test group was comparable to that in the control group (13.21% vs. 7.55%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Leflunomide combined with cyclophosphamide and prednisone acetate has good clinical efficacy in the treatment of NS, which can reduce the serum inflammatory factor levels, improve renal function and quality of life, and it is safe and reliable.

**Key words:** leflunomide; cyclophosphamide; prednisone acetate; nephrotic syndrome; clinical efficacy

肾病综合征(NS)是以肾小球基膜损伤致蛋白质大量渗漏为主要病理基础的临床综合征,临床常表现为蛋白尿、水肿、低蛋白血症等<sup>[1]</sup>。近年来,随着人们饮食习惯、生活方式、外部环境等的改变,NS的发病率逐渐升高,且呈年轻化发展趋势<sup>[2]</sup>。临床多以环磷酰胺联合

泼尼松治疗,虽可改善临床症状,但难以彻底抑制疾病进展<sup>[3]</sup>。来氟米特作为免疫抑制剂,因其耐受性好、安全性高已逐渐被应用于NS的临床治疗,但NS的发病机制复杂,仅以来氟米特治疗难以获得最佳疗效,故临床常联用其他药物<sup>[4]</sup>。有研究证明,来氟米特、环磷酰胺、小

\*基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目[2023-JC-QN-0859]。

第一作者:思雅芳,女,硕士,主治医师,研究方向为肾病内科学,(电子信箱)SYF521199@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:刘瑜瑜,女,大学本科,主治医师,研究方向为肾病内科学,(电子信箱)1131367580@qq.com。

剂量糖皮质激素联合治疗狼疮性肾炎(LN)的临床疗效显著<sup>[5]</sup>,但三者联用治疗NS是否也可获得显著疗效鲜有报道。炎性反应是导致NS并推动其进展的重要因素,检测炎性因子水平对评价NS的临床疗效具有积极意义<sup>[6]</sup>。本研究中探讨了来氟米特联合环磷酰胺与醋酸泼尼松治疗NS的临床疗效,以及对患者血清炎性因子、肾功能指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《肾内科学(第2版)》中的NS诊断标准<sup>[7]</sup>;认知功能正常;本研究方案经我院医学伦理委员会审批(批件号:2017003),患者签署知情同意书。

排除标准:继发性NS;合并其他泌尿系统、肾脏系统疾病;伴感染性疾病;肝、肾功能不全;妊娠期或哺乳期;对本研究中所用药物过敏;依从性差;失访。

病例选择与分组:选取我院2018年1月至2023年12月收治的NS患者106例,按随机数字表法分为试验组和对照组,各53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( $n = 53$ )

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups ( $n = 53$ )

| 组别           | 性别(男/女,例) | 年龄( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | 病程( $\bar{X} \pm s$ ,月) |
|--------------|-----------|-------------------------|-------------------------|
| 试验组          | 28/25     | 38.38 $\pm$ 4.02        | 10.23 $\pm$ 1.20        |
| 对照组          | 32/21     | 38.47 $\pm$ 4.09        | 10.32 $\pm$ 1.24        |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.608 7   | 0.114 3                 | 0.379 7                 |
| $P$ 值        | 0.435 3   | 0.909 3                 | 0.704 9                 |

1.2 方法

两组患者均予注射用环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32020857,规格为每支0.2 g)0.6~0.8 g+0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,每日1次;同时服用醋酸泼尼松片(白云山东泰商丘药业有限公司,国药准字H41022220,规格为每片5 mg),初始剂量为2 mg/(kg·d),最大不超过60 mg/d,尿蛋白阴转后减至0.50~0.75 mg/(kg·d)。试验组患者在此基础上加用来氟米特胶囊(江苏联环药业股份有限公司,国药准字H20080215,规格为每粒10 mg),初始剂量为每次50 mg,每日1次,5 d后减至维持剂量每次20 mg,每日1次。两组患者均连续治疗12周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)炎性因子。分别于治疗前和治疗后检测患者的血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素6(IL-6)等炎性因子。2)肾功能指标。分别于治疗前和治疗后检测患者的尿肾损伤因子1(KIM-1)、血清白蛋白(Alb)、血尿素氮(BUN)、

24 h尿蛋白定量(24 hUP)等肾功能指标。3)生活质量。参考生命质量测定量表(QLQ-C30)<sup>[8]</sup>中的躯体功能、情绪功能、认知功能、角色功能评价患者的生活质量,每项满分100分,得分越高,表明生活质量越高。4)不良反应。观察并记录患者治疗期间恶心呕吐、骨髓抑制、肝功能异常等不良反应的发生情况。

疗效判定<sup>[9]</sup>:炎性因子水平降低>75%基础值,24 hUP<0.3 g,Alb>35 g/L,且生活质量显著提高,为完全缓解;炎性因子水平和24 hUP降低>50%基础值,或Alb>35 g/L,24 hUP为0.3~3.5 g,生活质量提高,为部分缓解;炎性因子水平、肾功能指标、生活质量均无改善或恶化,为无效。总有效=完全缓解+部分缓解。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,组内比较行配对样本 $t$ 检验,组间比较行独立样本 $t$ 检验;计数资料用率(%)表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ , $P < 0.05$ 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(%), $n = 53$ ]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 53$ ]

| 组别         | 完全缓解      | 部分缓解      | 无效        | 总有效       |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 试验组        | 27(50.94) | 24(45.28) | 2(3.77)   | 51(96.23) |
| 对照组        | 28(52.83) | 15(28.30) | 10(18.87) | 43(81.13) |
| $\chi^2$ 值 |           |           |           | 5.957 4   |
| $P$ 值      |           |           |           | 0.014 7   |

3 讨论

NS病机复杂,临床尚无标准治疗方案<sup>[10]</sup>。醋酸泼尼松为治疗NS的常用药物,其结合受体后可进入细胞核,进而结合DNA相关反应元,调节炎性因子转录,缓解炎性反应<sup>[11]</sup>。醋酸泼尼松还可抑制生成炎性介质及溶酶体,降低微血管通透性,缓解纤维蛋白沉淀,阻滞尿蛋白渗出,进而改善NS症状<sup>[12]</sup>。但因其存在不良反应多、停药后病情易反复等缺点,临床应用有局限<sup>[13]</sup>。免疫机制异常是导致NS的主要病因,改善机体免疫功能对NS的治疗具有积极意义<sup>[14]</sup>。环磷酰胺属细胞毒性药物,可抑制DNA合成,影响免疫细胞增殖,改善机体的免疫功能,且可减少糖皮质激素类药物的用量,缓解副作用,故临床常将其与醋酸泼尼松联用治疗NS<sup>[15]</sup>。尽管环磷酰胺联合糖皮质激素治疗NS有诸多优势,但整体疗效欠佳<sup>[16]</sup>。故临床还需联用其他药物,以提高临床疗效,抑制NS进展。

本研究结果显示,试验组患者治疗后的血清TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ ,IL-6水平均显著低于对照组( $P < 0.05$ ),总有

表 3 两组患者炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s, n = 53$ )

Tab. 3 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 53$ )

| 组别  | TNF- $\alpha$ (ng/L) |                   | IL-1 $\beta$ ( $\mu$ g/L) |                   | IL-6( $\mu$ g/L) |                   |
|-----|----------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
|     | 治疗前                  | 治疗后               | 治疗前                       | 治疗后               | 治疗前              | 治疗后               |
| 试验组 | 59.27 $\pm$ 6.13     | 39.75 $\pm$ 4.10* | 28.63 $\pm$ 3.21          | 20.27 $\pm$ 2.32* | 44.07 $\pm$ 4.62 | 31.56 $\pm$ 3.32* |
| 对照组 | 59.18 $\pm$ 6.11     | 46.56 $\pm$ 4.75* | 28.55 $\pm$ 3.19          | 24.58 $\pm$ 2.61* | 44.01 $\pm$ 4.58 | 36.87 $\pm$ 3.82* |
| t 值 | 0.075 7              | 7.901 1           | 0.128 7                   | 8.985 3           | 0.067 1          | 7.638 1           |
| P 值 | 0.939 8              | 0.000 0           | 0.897 8                   | 0.000 0           | 0.946 6          | 0.000 0           |

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。表 4 和表 5 同。

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

表 4 两组患者肾功能指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 53$ )

Tab. 4 Comparison of renal function indexes between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 53$ )

| 组别  | KIM-1(ng/mL)    |                  | Alb(g/L)         |                   | BUN(mmol/L)     |                  | 24 hUP(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              |
| 试验组 | 1.44 $\pm$ 0.16 | 0.87 $\pm$ 0.09* | 24.28 $\pm$ 2.63 | 35.54 $\pm$ 3.71* | 9.11 $\pm$ 0.93 | 6.02 $\pm$ 0.62* | 3.72 $\pm$ 0.39 | 0.56 $\pm$ 0.06* |
| 对照组 | 1.40 $\pm$ 0.15 | 0.98 $\pm$ 0.10* | 24.37 $\pm$ 2.69 | 31.21 $\pm$ 3.33* | 9.02 $\pm$ 0.91 | 6.95 $\pm$ 0.71* | 3.68 $\pm$ 0.38 | 0.71 $\pm$ 0.08* |
| t 值 | 1.327 8         | 5.634 5          | 0.174 2          | 6.323 2           | 0.503 6         | 7.182 8          | 0.534 8         | 10.920 2         |
| P 值 | 0.187 2         | 0.000 0          | 0.862 1          | 0.000 0           | 0.615 6         | 0.000 0          | 0.593 9         | 0.000 0          |

表 5 两组患者 QLQ-C30 评分比较( $\bar{X} \pm s$ , 分,  $n = 53$ )

Tab. 5 Comparison of QLQ-C30 scores between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ , point,  $n = 53$ )

| 组别  | 躯体功能             |                   | 情绪功能             |                   | 认知功能             |                   | 角色功能             |                   |
|-----|------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
|     | 治疗前              | 治疗后               | 治疗前              | 治疗后               | 治疗前              | 治疗后               | 治疗前              | 治疗后               |
| 试验组 | 51.27 $\pm$ 5.24 | 75.32 $\pm$ 7.63* | 49.31 $\pm$ 5.13 | 76.12 $\pm$ 7.82* | 50.76 $\pm$ 5.24 | 80.22 $\pm$ 8.21* | 49.59 $\pm$ 5.13 | 78.58 $\pm$ 8.02* |
| 对照组 | 52.46 $\pm$ 5.26 | 66.58 $\pm$ 6.72* | 50.36 $\pm$ 5.16 | 69.56 $\pm$ 7.20* | 51.81 $\pm$ 5.26 | 73.18 $\pm$ 7.46* | 50.64 $\pm$ 5.16 | 71.08 $\pm$ 7.23* |
| t 值 | 1.166 8          | 6.258 1           | 1.050 6          | 4.492 8           | 1.029 6          | 4.620 2           | 1.050 6          | 5.056 6           |
| P 值 | 0.245 9          | 0.000 0           | 0.295 9          | 0.000 0           | 0.305 6          | 0.000 0           | 0.295 9          | 0.000 0           |

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n = 53$ ]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%),  $n = 53$ ]

| 组别         | 恶心呕吐    | 骨髓抑制    | 肝功能异常   | 免疫抑制    | 瘙痒      | 合计       |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 试验组        | 2(3.77) | 1(1.89) | 2(3.77) | 1(1.89) | 1(1.89) | 7(13.21) |
| 对照组        | 1(1.89) | 1(1.89) | 1(1.89) | 0(0)    | 1(1.89) | 4(7.55)  |
| $\chi^2$ 值 |         |         |         |         |         | 0.904 3  |
| P 值        |         |         |         |         |         | 0.341 6  |

效率显著高于对照组( $P < 0.05$ ),表明试验组的 3 种药物联合方案可有效抑制炎症反应,提高临床疗效。免疫反应紊乱导致的炎症反应过度激活是导致 NS 的重要因素<sup>[17]</sup>。TNF- $\alpha$ 可促进生成多种炎症因子,增加血管通透性,参与免疫炎症反应进程,导致肾功能损伤加重<sup>[18]</sup>。IL-1 $\beta$ 可诱导表达黏附因子、炎症因子及趋化因子,在炎症反应及肾间质纤维化进程中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。IL-6 可经结合系膜表面受体促进系膜基质增生及系膜细胞增殖,导致肾脏免疫炎症损伤<sup>[20]</sup>。来氟米特为异噁唑类衍生物,可通过降低二氢乳清酸合成酶活性而抑制合成嘧啶,进而抑制 B 细胞及淋巴细胞的增殖,改善机体的免疫功能<sup>[21]</sup>。来氟米特可作用

于酪氨酸激酶,在抑制核因子- $\kappa$ B 基因表达的同时抑制其活化,以及抑制抗体、黏附因子及细胞因子的生成,从而发挥抗炎作用<sup>[22]</sup>。有研究证明,来氟米特与其他药物联合治疗 NS,可有效缓解炎症反应,提高临床疗效<sup>[23]</sup>。

本研究结果还显示,试验组患者治疗后的 KIM-1, BUN, 24 hUP 水平均显著低于对照组( $P < 0.05$ ), Alb 水平和 QLQ-C30 各维度评分均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),表明来氟米特等三药联合治疗 NS,有助于改善患者的肾功能,提高生活质量。肾功能损伤为 NS 患者的主要临床症状。KIM-1 为跨膜糖蛋白,主要存在于肾脏近曲小管上皮细胞中,肾功能损伤可导致近曲小管上皮细胞

胞凋亡, KIM - 1 释放入血, 使其血清水平升高<sup>[24]</sup>。Alb 是肾功能损伤的重要标志物, 其水平越低, 机体蛋白质丢失越多, 提示肾功能损伤越严重<sup>[25]</sup>。BUN 和 24 hUP 反映肾小球滤过功能, 其水平与肾功能损伤呈正相关<sup>[26]</sup>。来氟米特联合环磷酰胺及醋酸泼尼松治疗 NS, 可充分发挥 3 种药物的作用, 有效缓解 NS 患者机体的炎性免疫反应和肾脏炎性免疫损伤, 从而增加患者的舒适度, 提高生活质量。两组患者不良反应发生率相当 ( $P > 0.05$ ), 表明来氟米特等三药联合治疗 NS 的安全性较高。

综上所述, 来氟米特联合环磷酰胺与醋酸泼尼松治疗 NS 的临床疗效良好, 可降低患者的血清炎症因子水平, 改善肾功能, 提高生活质量, 且安全、可靠。

### 参考文献

- [1] RODRIGUEZ - BALLESTAS E, REID - ADAM J. Nephrotic Syndrom[J]. *Pediatr Rev*, 2022, 43(2): 87 - 99.
- [2] 王莉, 黄俊波, 彭莉, 等. 高低剂量低分子肝素联合阿托伐他汀治疗肾病综合征疗效比较[J]. *中国药业*, 2020, 29(6): 131 - 133.
- [3] ZABALA RAMIREZ MJ, STEIN EJ, JAIN K. Nephrotic Syndrome for the Internist[J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(4): 727 - 737.
- [4] 赵智敏, 成艳哲, 杨玉秀, 等. 来氟米特与环孢素 A 治疗原发性难治性肾病综合征临床效果与安全性的对比研究[J]. *中国医药*, 2021, 16(2): 240 - 244.
- [5] 陈家佳, 张文辉, 孟艳芳. 环磷酰胺与来氟米特联合小剂量糖皮质激素治疗狼疮性肾炎患者的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(10): 2515 - 2517.
- [6] HORINOUCI T, NOZU K, IJIMA K. An updated view of the pathogenesis of steroid - sensitive nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(9): 1957 - 1965.
- [7] 谌贻璞. 肾内科学(第2版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 218 - 219.
- [8] 邱彩锋, 赵继军. QLQ - C30 的应用及计分方法[J]. *国外医学: 护理学分册*, 2005, 24(11): 701 - 703.
- [9] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(6): 467 - 474.
- [10] ANGELETTI A, LUGANI F, LA PORTA E, et al. Vaccines and nephrotic syndrome: efficacy and safety [J]. *Pediatr Nephrol*, 2023, 38(9): 2915 - 2928.
- [11] LAMBA P, NAM KH, CONTRACTOR J, et al. Nephritic Syndrome[J]. *Prim Care*, 2020, 47(4): 615 - 629.
- [12] GORSANE I, AYED TB, HAJJI M, et al. Nephrotic syndrome in elderly: Etiologies, management, and prognosis[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2021, 32(5): 1388 - 1396.
- [13] 谢佩玉, 戴国瑶, 朱叶华, 等. 泼尼松龙高剂量单用及低剂量联用他克莫司治疗成人微小病变肾病综合征的疗效和安全性分析[J]. *广东药科大学学报*, 2023, 39(2): 27 - 31.
- [14] 袁小强, 张献朝, 赵丽萍. 大剂量环磷酰胺冲击疗法联合右归丸治疗激素耐药型脾肾阳虚证原发性肾病综合征疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2022, 39(6): 566 - 572.
- [15] 赵忼阶, 李胜开. 环磷酰胺、他克莫司分别与糖皮质激素联合应用治疗特发性膜性肾病的疗效对比观察[J]. *山东医药*, 2021, 61(15): 61 - 64.
- [16] 潘丹, 王瑞生, 万震. 复方  $\alpha$  - 酮酸联合环磷酰胺及醋酸泼尼松片治疗原发性肾病综合征患者的疗效分析[J]. *医药论坛杂志*, 2020, 41(12): 163 - 165.
- [17] VESTERGAARD SV, BIRN H, JENSEN SK, et al. Twenty - four - Year Trends in Incidence and Mortality of Nephrotic Syndrome: A Population - Based Cohort Study[J]. *Epidemiology*, 2023, 34(3): 411 - 420.
- [18] PUKAJŁO - MARCZYK A, ZWOLIŃSKA D. The Role of TNF -  $\alpha$  in the Pathogenesis of Idiopathic Nephrotic Syndrome and Its Usefulness as a Marker of the Disease Course [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(7): 1888.
- [19] 宋琳岚, 黄博, 董艳迎, 等. 原发性肾病综合征患儿血清白细胞介素 6、白细胞介素 1 $\beta$ 、白细胞介素 2 水平与急性肾损伤相关性分析[J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(10): 1088 - 1090.
- [20] ROCA N, MARTINEZ C, JATEM E, et al. Activation of the acute inflammatory phase response in idiopathic nephrotic syndrome: association with clinicopathological phenotypes and with response to corticosteroids[J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(4): 1207 - 1215.
- [21] 赵智敏, 成艳哲, 杨玉秀, 等. 来氟米特与环孢素 A 治疗原发性难治性肾病综合征临床效果与安全性的对比研究[J]. *中国医药*, 2021, 16(2): 240 - 244.
- [22] GUO Y, WU X, LIU L, et al. Efficacy of leflunomide combined with prednisone for the treatment of PLA2R - associated primary membranous nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 122 - 130.
- [23] 王冬青, 闫志刚. 来氟米特联合雷公藤多苷与小剂量泼尼松治疗老年难治性肾病综合征研究[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(7): 1141 - 1143.
- [24] TAVARES MB, MELO CVB, FERNANDES PN, et al. Biomarkers of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome[J]. *J Bras Nefrol*, 2021, 43(1): 20 - 27.
- [25] 宋秀丽, 李琳琳, 麻世静. 糖皮质激素联合他克莫司治疗难治性肾病综合征疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2025, 42(6): 493 - 496.
- [26] 周雅洁, 吴娅妃. 利妥昔单抗联合环孢素 A 治疗难治性肾病综合征对血清炎症因子肾功能的影响[J]. *中国药物与临床*, 2023, 23(5): 297 - 301.

(收稿日期: 2024 - 08 - 07; 修回日期: 2025 - 08 - 15)