

来氟米特联合雷公藤多甙及小剂量泼尼松治疗中老年难治性肾病综合征的疗效观察

蒋甘露

作者单位: 221000 江苏, 徐州医学院附属医院肾脏内科

作者简介: 蒋甘露(1982-), 女, 大学本科, 学士学位, 住院医师, 研究方向: 肾病综合征的综合治疗。E-mail: 89937724@qq.com

[摘要] 目的 探讨来氟米特联合雷公藤多甙及小剂量泼尼松治疗中老年难治性肾病综合征的临床效果。方法 选择60例中老年难治性肾病综合征患者, 按就诊单双序号半随机分为治疗组32例和对照组28例。治疗组给予来氟米特联合雷公藤多甙及小剂量泼尼松治疗, 对照组给予环磷酰胺(CTX)联合泼尼松治疗, 比较两组的临床疗效、生化指标变化以及不良反应发生情况。结果 治疗组临床疗效显著高于对照组($P < 0.05$), 治疗后3个月、6个月与对照组同期血红蛋白、尿蛋白、血浆白蛋白、血肌酐检测值比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。结论 来氟米特联合雷公藤多甙及小剂量泼尼松治疗中老年难治性肾病综合征效果确切, 且安全性高。

[关键词] 来氟米特; 雷公藤多甙; 泼尼松; 难治性肾病综合征

[中图分类号] R 692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)06-0519-03

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2014.06.12

The clinical efficacy of leflunomide combined with tripterygium glycosides and low-dose prednisone in the treatment of refractory nephrotic syndrome in middle and elderly patients JIANG Gan-ru. Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Jiangsu 221000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effects of leflunomide combined with tripterygium glycosides and low-dose prednisone in the treatment of refractory nephrotic syndrome in middle and elderly patients. **Methods** Sixty patients with refractory nephrotic syndrome treated in the affiliated hospital of Xuzhou medical college were chosen as the research object. They were randomly divided into the treatment group with of 32 patients and the control group with 28 patients. The treatment group was treated with leflunomide combined with Tripterygium glycosides and low-dose prednisone and the control group was treated with cyclophosphamide (CTX) and prednisone. The clinical effects changes in biochemical markers and the incidence rate reactions between the two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate 81.25% in the treatment group was significantly higher than the total effective rate (67.86%) in the control group ($P < 0.05$). After treatment for 3 months or 6 months, there were statistically significant differences in the levels of hemoglobin, urine protein, serum albumin, serum creatinine between two groups ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions (9.38%) in the treatment group was significantly lower than that (35.71%) in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of leflunomide combined with tripterygium glycosides and low-dose prednisone in the treatment of refractory nephrotic syndrome in the middle and elderly patients is exact and safe.

[Key words] Leflunomide; Tripterygium glycosides; Prednisone; Refractory nephrotic syndrome

难治性肾病综合征(refractory nephrotic syndrome, RNS)是指经足量激素治疗8~12周以上病情仍未缓解或反复发作的肾病综合征, 且因不能耐受药物发生急性肾功能衰竭、严重感染等并发症而难于继续用药, 是肾脏病领域的一个棘手问题, 中老年患者尤为突出^[1]。来氟米特是一种新型的人工合成

异唑类免疫抑制剂, 可抑制由淋巴细胞介导的细胞和体液免疫反应^[2]。目前临床上多用环磷酰胺(CTX)联合激素治疗RNS, 由于长期应用激素, 可导致患者依赖、复发及大量不良反应。本研究对我院收治的RNS患者采用来氟米特联合雷公藤多甙及小剂量泼尼松治疗, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008-06 ~ 2013-06 我院肾脏内科收治的 60 例 RNS 住院患者,所有患者均符合 2005 年第 1 版《内科学》中关于肾病综合征诊断标准^[3],并有肾活检资料。患者年龄 ≥ 40 岁,曾接受 8 周以上标准剂量的激素治疗,未曾使用免疫抑制剂。按就诊单双序号将患者半随机分为治疗组 32 例和对照组 28 例。治疗组男 18 例,女 14 例;年龄 43 ~ 70(56.4 ± 12.0)岁,病程 4 个月 ~ 8 年,平均(2.13 ± 0.42)年;激素抵抗型 13 例,激素依赖型 10 例,复发型 9 例。对照组男 16 例,女 12 例;年龄 42 ~ 71(55.4 ± 11.2)岁,病程 3 个月 ~ 8 年,平均(2.21 ± 0.38)年;激素抵抗型 11 例,激素依赖型 8 例,复发型 9 例。两组患者在年龄、性别、病程、难治分型等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 治疗组给予来氟米特(苏州长征-欣凯制药有限公司,国药准字 H20000550)50 ~ 60 mg/d,1 次/d,口服,3 d 后改为 20 mg/d 维持,6 个月逐渐减量;雷公藤多甙(贵州汉方制药有限公司,国药准字 Z52020369)1 mg/(kg · d),最大剂量 ≤ 120 mg/d,分 3 次口服;维持治疗泼尼松 0.5 mg/(kg · d)口服,8 周后缓慢减量。对照组给予 CTX 8 ~ 12 mg/(kg · d)静脉滴注,连用 2 d,每 3 周重复 1 次,总累积量 ≤ 150 mg/kg;泼尼松 1 mg/(kg · d)口服,8 周后逐渐减量^[4]。

1.3 观察指标 检查血常规、尿常规、24 h 尿蛋白定量、肝肾功能、血脂。其中血常规、尿常规采用血常规和尿常规检测仪进行检测,24 h 尿蛋白定量采用磺基水杨酸法测定,肝肾功能通过英诺华 D-360 生化分析仪检测,血脂中总胆固醇采用 Abell 法检测,甘油三酯采用磷酸甘油氧化酶法,脂蛋白采用

HDL-C 测定法,载脂蛋白采用免疫散射比浊法,治疗初期 1 周复查 1 次,治疗半年内每月复查 1 次,同时记录治疗随访期间观察到的各项指标和不良反应。

1.4 疗效判定标准 治疗 6 个月后,采用盲法(即疗效评价者不知道自己所评价的对象来自治疗组或是对照组)按以下标准评定患者的临床疗效^[5]。(1)完全缓解:临床症状消失,尿蛋白转阴,24 h 尿蛋白定量 < 0.3 g,血清白蛋白 > 35 g/L,肾功能正常。(2)部分缓解:临床症状消失,24 h 尿蛋白定量下降 ≥ 50%,但仍 > 1.5 g,血清白蛋白上升,肾功能稳定。(3)无效:临床症状无改善,24 h 尿蛋白定量下降 < 50%,肾功能无变化或恶化。

1.5 统计学方法 应用 SPSS13.0 软件进行统计学处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,重复计量数据用两因素多水平方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效比较 治疗组中 32 例患者经治疗后完全缓解 21 例,部分缓解 5 例,无效 6 例;对照组完全缓解 13 例,部分缓解 6 例,无效 9 例。治疗组临床疗效优于对照组($Z_c = 2.483, P < 0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后各生化指标变化情况比较 两组患者治疗前血红蛋白、尿蛋白、血浆白蛋白、血肌酐检测值比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗组治疗后 3 个月、6 个月与对照组同期血红蛋白、尿蛋白、血浆白蛋白、血肌酐检测值比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后各生化指标变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	血红蛋白(g/L)	尿蛋白(g/24 h)	血浆白蛋白(g/L)	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)
治疗组	32	治疗前	106.2 ± 32.9	7.0 ± 2.7	20.6 ± 7.5	122.2 ± 62.7
		治疗后 3 个月	124.6 ± 21.4	2.6 ± 2.46	36.9 ± 20.4	101.7 ± 78.9
		治疗后 6 个月	135.6 ± 16.1	1.02 ± 0.6	43.1 ± 17.6	82.4 ± 20.6
对照组	28	治疗前	102.6 ± 30.4	6.9 ± 2.9	19.8 ± 8.7	128.4 ± 57.8
		治疗后 3 个月	118.7 ± 19.8	4.1 ± 1.7	27.9 ± 18.3	117.2 ± 66.4
		治疗后 6 个月	127.4 ± 12.6	3.6 ± 0.7	34.2 ± 15.9	104.2 ± 31.3
$F_{\text{组别}}$			21.349	18.497	23.945	43.482
$F_{\text{时间}}$			47.443	65.863	53.496	39.945
$F_{\text{组别} \times \text{时间}}$			74.965	82.478	69.505	89.864
$P_{\text{组别}}$			> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
$P_{\text{时间}}$			> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
$P_{\text{组别} \times \text{时间}}$			< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

2.3 两组患者不良反应发生情况比较 治疗组用药初期出现恶心呕吐2例,腹泻1例,不良反应发生率为9.38%,经一般处理后痊愈,无肝功能异常及白细胞降低;对照组出现恶心呕吐5例,肝功能损害2例,白细胞下降3例,不良反应发生率为35.71%,经积极处理后好转。治疗组的不良反应发生率显著低于对照组($\chi^2 = 3.841, P < 0.05$)。

3 讨论

RNS的治疗一直是肾脏疾病治疗的重点和难点问题,尤其是中老年患者更为严重,病情延绵及反复发作给患者身心和经济带来巨大负担,甚至威胁患者生命,应采取积极有效的治疗方式^[6]。

3.1 来氟米特是一种新型免疫抑制剂,体内代谢其半衰期约为15 d,48%通过胆汁从粪便排出,另有40%随尿排出。其作用机制主要是通过抑制淋巴细胞中二氢乳酸脱氢酶的活性,从而抑制嘧啶的合成,而影响激活状态下的淋巴细胞增殖,使细胞停滞于G₁期;其次通过抑制中性粒细胞的趋化作用,减少机体抗体和炎症因子的产生,起到免疫抑制的作用;另外还能抑制酪氨酸磷酸化,阻断核因子 κ B(NF- κ B)介导的信号传导,减少炎症细胞活化与炎症因子释放,减轻免疫反应。有实验表明,来氟米特能减少免疫复合物在肾小球的沉积,明显减轻肾小球肾炎的病理表现,从而达到治疗肾脏疾病的目的^[7]。

3.2 雷公藤多甙最早开始用于风湿病,后被开发逐渐用于肾病领域。雷公藤多甙具有抑制细胞免疫和体液免疫的作用,其作用机制是通过抑制T细胞和肾小球系膜细胞增生,并能改善肾小球基底膜的电荷状态而阻止蛋白滤出^[8]。另有研究报道称,雷公藤多甙还能抑制脂多糖诱导产生白介素-26(IL-26)、白介素-28(IL-28),增强趋化粒细胞、单核细胞的抗炎作用。雷公藤多甙具有特异性降低蛋白尿作用,用药后尿中大分子成分(C₃, α -巨球蛋白)消失。目前临床上大多应用雷公藤多甙加小剂量激素治疗RNS,其疗效高于单用激素或激素加用细胞毒药物,且可避免应用细胞毒药物的严重不良反应^[9-11]。

3.3 本研究对我院收治的老年RNS患者,治疗组

采用来氟米特联合雷公藤多甙剂及小剂量泼尼松治疗,患者的临床疗效显著高于采用环磷酰胺联合泼尼松治疗的对照组患者,治疗后3个月、6个月血红蛋白、血浆白蛋白显著高于对照组,尿蛋白、血肌酐值也显著低于对照组患者,且治疗组患者的不良反应发生率显著低于对照组患者。综上所述,来氟米特联合雷公藤多甙及小剂量泼尼松治疗中老年RNS效果确切,且安全性高,值得临床推广应用^[12]。

参考文献

- 1 黄文坛,龚智峰,彭小梅,等.低分子肝素钙治疗重症肾病综合症的临床探讨[J].中国临床新医学,2013,6(10):929-930.
- 2 Tam LS, Li EK, Wong CK, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2004, 13(8): 601-604.
- 3 王美玲,张晨.来氟米特联合小剂量泼尼松治疗难治性肾病综合征56例临床观察[J].临床合理用药杂志,2012,5(19):103-104.
- 4 Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59(11): 841-849.
- 5 叶元君.来氟米特、雷公藤多甙联合治疗难治性肾病综合征疗效观察[J].吉林医学,2010,31(6):773.
- 6 Segoloni GP, Quaglia M. New immunosuppressive drugs for prevention and treatment of rejection in renal transplant [J]. *J Nephrol*, 2006, 19(5): 578-586.
- 7 王静,常保超,杨萍,等.来氟米特联合泼尼松治疗难治性肾病综合征的临床观察[J].中华全科医学,2011,9(8):1192-1193.
- 8 徐明中,胡伟新,陈惠萍,等.雷公藤多甙联合大黄素及苯那普利治疗重型IgA肾病的临床观察[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2002,11(3):223-227.
- 9 张传海.来氟米特治疗类风湿关节炎的临床观察[J].中国基层医药,2009,16(3):433-434.
- 10 沈建松,李大林,朱向军,等.来氟米特、ACEI联合治疗IgAN的临床前瞻性对照研究[J].中华全科医学,2010,8(10):1217-1219.
- 11 余宁兰,舒英,全大勇,等.肾炎康复片联合缬沙坦治疗原发性肾病综合征临床效果观察[J].中国临床新医学,2012,5(3):219-221.
- 12 龚蓉.泼尼松联合肾炎康复片治疗肾病综合征的临床疗效观察[J].中国临床新医学,2010,3(12):1192-1194.

[收稿日期 2013-12-23][本文编辑 黄晓红 韦颖]