

# 环磷酰胺、来氟米特联合泼尼松序贯疗法用于Ⅱ期膜性肾病的临床观察<sup>Δ</sup>

刘书真\*, 谢泉琨, 党 勇(安阳市人民医院肾内科, 河南 安阳 455000)

中图分类号 R692 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)15-2040-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.15.08

**摘要** 目的:观察环磷酰胺、来氟米特联合泼尼松序贯疗法用于Ⅱ期膜性肾病的疗效和安全性。方法:72例Ⅱ期膜性肾病患者随机分为A(24例)、B(24例)、C组(24例)。各组患者均给予盐酸贝那普利片、华法林、双嘧达莫、钙剂等常规治疗。在此基础上, A组患者给予复方环磷酰胺片50 mg,口服,每日2次,连用3个月+醋酸泼尼松片1.0 mg/(kg·d),口服,连用2个月后每2周减5 mg,减至30 mg时每2周再减2.5 mg,减至10 mg/d时再连用4~6个月,共计服用12个月;B组患者给予来氟米特片50 mg,口服,连用2 d后改为20 mg,再连用6个月+醋酸泼尼松片(用法用量同A组);C组患者于第1~3月给予复方环磷酰胺片(用法用量同A组),第4~9月给予来氟米特片(用法用量同B组)+醋酸泼尼松片(用法用量同A组)。观察各组患者的临床疗效,治疗前和治疗3、6、9、12个月后24 h尿蛋白量、血浆白蛋白、总胆固醇、血肌酐、丙氨酸转氨酶及不良反应发生情况。结果:治疗前,各组患者24 h尿蛋白量、血浆白蛋白、总胆固醇、血肌酐、丙氨酸转氨酶比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。各组患者治疗后3、6、9、12个月的24 h尿蛋白量、总胆固醇、血肌酐及治疗后6、9、12个月的丙氨酸转氨酶均显著低于同组治疗前,随治疗时间的延长逐渐降低,且C组治疗后6、9、12个月的24 h尿蛋白量、总胆固醇均低于A、B组;各组患者治疗后3、6、9、12个月的血浆白蛋白均显著高于同组治疗前,随治疗时间的延长逐渐升高,且C组治疗后6、9、12个月均显著高于A、B组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $<0.01$ ),但A、B组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。C组患者总有效率显著高于A、B组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但A、B组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。各组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:在常规治疗的基础上,环磷酰胺、来氟米特联合泼尼松序贯疗法用于Ⅱ期膜性肾病疗效显著优于单用环磷酰胺或来氟米特,且安全性相当。

**关键词** 来氟米特;泼尼松;环磷酰胺;膜性肾病;疗效;安全性

## Efficacy Observation of Cyclophosphamide, Leflunomide Sequentially Combined with Prednisone in the Treatment of Membranous Nephropathy in Stage II

LIU Shuzhen, XIE Quankun, DANG Yong (Dep. of Renal Internal Medicine, Anyang People's Hospital, Henan Anyang 455000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the efficacy and safety of cyclophosphamide, leflunomide sequentially combined with prednisone in the treatment of membranous nephropathy in stage II. **METHODS:** 72 patients with membranous nephropathy in stage II were randomly divided into group A(24 cases), B(24 cases) and C(24 cases). All patients were given angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) Benazepril hydrochloride tablet, warfarin, dipyridamole, calcium and other conventional treatment. Based on it, group A was orally given 50 mg Compound cyclophosphamide tablet, twice a day, for continuous 3 months+1.0 mg/(kg·d) Prednisone tablet, it was reduced 5 mg every 2 weeks after 2 months, then it reduced 2.5 mg every 2 weeks when 30 mg/day, and then it maintained 4-6 months when 10 mg/day, it lasted for 12 months. Group B was given 50 mg Leflunomide tablet, it changed as 20 mg/day after 2 d, and for continuous 6 months+Prednisone tablet (the same dosage and usage as group A). Group C was given Compound cyclophosphamide tablet (the same dosage and usage as group A) was orally given in 1-3 months, and Leflunomide tablet (the same dosage and usage as group B) in 4-9 months Prednisone tablet (the same dosage and usage as group A). Clinical efficacy, 24 h urinary protein, albumin, total cholesterol, serum creatinine, alanine aminotransferase before and after 3, 6, 9 and 12 months and incidence of adverse reactions in all groups were observed. **RESULTS:** Before treatment, there were no significant differences in the 24 h urinary protein, albumin, total cholesterol, serum creatinine and alanine aminotransferase among all groups ( $P>0.05$ ). After treatment, 24 h urinary protein, total cholesterol, serum creatinine and alanine aminotransferase in all groups were significantly lower than before, and they gradually decreased by treatment time, 24 h urinary protein in group C was lower than group A and B, albumin was significantly higher than before and gradually increased by treatment time, and group C was higher than group A and B, the differences were statistically significant ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); but there was no significant difference between group A and B ( $P>0.05$ ). The total effective rate in group C was significantly higher than group A and B, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference between group A and B ( $P>0.05$ ). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions among 3 groups ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Based on the conventional treatment, the efficacy of cyclophosphamide, leflunomide sequentially combined with glucocorticoid is superior to cyclophosphamide or leflunomide alone in the treatment of membranous nephropathy in stage II, with similar safety.

<sup>Δ</sup> 基金项目:安阳市科技计划项目(No.安财预[2015]350号)

\* 主治医师,硕士。研究方向:原发性肾小球疾病的治疗。电话:

0372-3335670。E-mail:239731931@qq.com

**KEYWORDS** Leflunomide; Prednisone; Cyclophosphamide; Membranous nephropathy; Efficacy; Safety

特发性膜性肾病是我国成人肾病综合征的常见病因,在原发性肾小球肾炎中占9.89%。据国内资料统计,Ⅱ期膜性肾病占特发性膜性肾病的36.9%~51.8%<sup>[1-2]</sup>。临床对照研究已经证实,Ⅱ期膜性肾病单独使用激素无效,目前联合肾上腺糖皮质激素与细胞毒类、免疫抑制剂治疗被认为是积极有效的治疗方案,但总体疗效仍不甚理想<sup>[3]</sup>。来氟米特是一种新型低毒异唑类免疫抑制剂,可用于特发性膜性肾病的治疗,但与环磷酰胺联合糖皮质激素治疗方案对比有效率无明显提高。为此,在本研究中笔者观察了环磷酰胺、来氟米特联合糖皮质激素序贯治疗Ⅱ期膜性肾病的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2012年1月—2014年6月我院收治的经肾脏穿刺活检诊断为Ⅱ期膜性肾病患者72例,其中男性32例,女性40例;年龄15~71岁,平均(44.0±17.1)岁。将所有患者按随机数字表法分为A(24例)、B(24例)、C组(24例)。各组患者性别、年龄、血压、空腹血糖等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(1 mm Hg=0.133 kPa),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

表1 各组患者基本资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of basic information of patients among 3 groups( $\bar{x}\pm s$ )

项目	A组(n=24例)	B组(n=24例)	C组(n=24例)
男性/女性,例	14/10	14/10	12/12
年龄,岁	44.3±18.8	43.9±17.2	43.7±16.0
收缩压,mm Hg	134.8±14.4	136.3±12.9	131.4±19.6
舒张压,mm Hg	81.5±9.6	81.6±9.9	80.1±9.7
空腹血糖,mmol/L	5.4±0.5	5.4±0.6	5.6±0.6
24 h尿蛋白量,g/24 h	6.6±1.7	7.1±1.9	6.9±1.9
血浆白蛋白,g/L	18.9±3.0	17.6±2.8	17.7±3.8
总胆固醇,mmol/L	8.3±1.3	8.2±1.4	8.4±1.3
丙氨酸转氨酶,U/L	32.8±14.0	33.3±15.0	34.8±11.8
血肌酐, $\mu\text{mol/L}$	83.0±9.6	86.8±8.8	85.8±10.0
白细胞计数, $\times 10^9\text{L}^{-1}$	7.6±2.2	7.5±2.3	7.4±2.2
血红蛋白,g/L	127.9±18.4	129.6±16.3	136.4±17.8

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)尿蛋白 $>6\text{ g/d}$ ;(2)尿蛋白 $3.5\sim 6\text{ g/d}$ 但肾病综合征症状突出(血浆白蛋白 $<30\text{ g/L}$ )或肾功能不全,满足上述条件之一即可。排除标准:(1)尿蛋白 $<3.5\text{ g/d}$ ;(2)血肌酐 $>352\text{ }\mu\text{mol/L}$ 或已有弥散性肾小球硬化、广泛肾间质纤维化患者;(3)肿瘤、感染、药物、乙型肝炎及自身免疫性疾病引起的继发性膜性肾病患者。

### 1.3 治疗方法

各组患者均给予盐酸贝那普利片、华法林、双嘧达莫、钙剂等常规治疗。在此基础上,A组患者给予复方环磷酰胺片(天津金世制药有限公司,规格:50 mg/片,批准文号:国药准字H12021006)50 mg,口服,每日2次,连用3个月+醋酸泼尼松片(上海信谊药厂有限公司,规格:5 mg/片,批准文号:国药准字H31020675)1.0 mg/(kg·d),口服,连用2个月后每2周减5 mg,减至30 mg时每2周减2.5 mg,减至10 mg时再连用4~6个月,共计服用12个月;B组患者给予来氟米特片(苏州长征欣凯制药有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H20000550)50 mg,连用2 d后改为20 mg/d,再连用6个月+醋酸泼尼松片(用法用量同A组)。C组患者第1~3月给予复方

环磷酰胺片(用法用量同A组),第4~9月给予来氟米特片(用法用量同B组)+醋酸泼尼松片(用法用量同A组)。

### 1.4 观察指标

观察各组患者治疗前和治疗3、6、9、12个月后24 h尿蛋白量、血浆白蛋白、总胆固醇、血肌酐、丙氨酸转氨酶及不良反应发生情况。

### 1.5 疗效判定标准<sup>[4]</sup>

完全缓解:24 h尿蛋白量 $<0.3\text{ g/d}$ ,肾功能正常,血浆白蛋白 $>35\text{ g/L}$ ,尿蛋白阴性;部分缓解:24 h尿蛋白量 $\geq 0.3\text{ g/d}$ ,但 $<3.5\text{ g/d}$ 或24 h尿蛋白量较治疗前下降 $\geq 50\%$ 且肾功能稳定(血肌酐较治疗前水平上升 $<20\%$ ),血浆白蛋白 $30\sim 35\text{ g/L}$ ;未缓解:24 h尿蛋白量 $\geq 3.5\text{ g/d}$ ,且较治疗前下降 $<50\%$ ,血浆白蛋白 $<30\text{ g/L}$ ,肾功能无变化或者恶化。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)检验;计数资料以%表示,采用 $\chi^2$ 或Fisher's精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患者治疗前后24 h尿蛋白量、血浆白蛋白、总胆固醇、血肌酐、丙氨酸转氨酶比较

治疗前,各组患者24 h尿蛋白量、血浆白蛋白、总胆固醇、血肌酐、丙氨酸转氨酶比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。各组患者治疗后3、6、9、12个月的24 h尿蛋白量、总胆固醇、血肌酐及治疗后6、9、12个月的丙氨酸转氨酶均显著低于同组治疗前,随治疗时间的延长逐渐降低,且C组治疗后6、9、12个月的24 h尿蛋白量、总胆固醇均低于A、B组;各组患者治疗后3、6、9、12个月的血浆白蛋白均显著高于同组治疗前,随治疗时间的延长逐渐升高,且C组治疗后6、9、12个月均显著高于A、B组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $<0.01$ ),但A、B组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

表2 各组患者治疗前后24 h尿蛋白量、血浆白蛋白、总胆固醇、血肌酐、丙氨酸转氨酶比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of 24 h pro, ALB, TC, Scr, ALT among 3 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时期	24 h尿蛋白量,g/d	血浆白蛋白,g/L	总胆固醇,mmol/L	血肌酐, $\mu\text{mol/L}$	丙氨酸转氨酶,U/L
A组	24	治疗前	6.5±1.7	18.9±3.0	8.3±1.3	83.0±9.6	32.9±14.0
		治疗3个月	5.4±1.5*	32.5±3.8*	7.3±1.3*	78.2±9.8*	33.0±11.8
		治疗6个月	4.1±1.3*	34.3±2.6*	6.9±0.4*	69.4±9.6*	28.2±11.5*
		治疗9个月	3.0±1.4*	36.2±2.6*	5.8±0.7*	61.0±8.3*	26.0±10.7*
		治疗12个月	2.3±1.4*	37.4±2.3*	5.2±0.9*	59.8±7.9*	25.1±9.7*
B组	24	治疗前	7.1±1.9	17.6±2.8	8.2±1.4	86.8±8.8	33.3±15.0
		治疗3个月	5.6±1.4*	32.0±4.2*	7.2±1.3*	75.7±10.1*	33.3±13.1
		治疗6个月	3.9±1.2	35.4±1.8*	6.8±0.6*	68.0±9.0*	28.5±13.1*
		治疗9个月	3.0±1.2*	37.4±1.8*	5.4±0.4*	61.0±7.3*	27.8±9.4*
		治疗12个月	2.1±1.4*	38.6±1.3*	4.9±0.5*	59.1±7.1*	25.7±7.5*
C组	24	治疗前	6.9±1.9	17.7±3.8	8.4±1.3	85.8±10.0	34.8±11.8
		治疗3个月	5.6±1.6*	32.6±3.3*	7.4±1.3*	73.4±9.5*	33.7±13.7
		治疗6个月	2.7±1.4**	36.7±2.0**	5.5±0.8**	63.2±6.2*	29.0±14.1*
		治疗9个月	1.7±1.4**	40.5±2.5**	4.6±0.5**	58.4±4.8*	26.1±11.6*
		治疗12个月	0.8±1.3**	42.1±2.1**	4.2±0.4**	56.8±4.8*	24.4±9.8*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与A、B组比较,\*\* $P<0.01$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. group A and group B, \*\* $P<0.01$

### 2.2 各组患者临床疗效比较

C组患者总有效率显著高于A、B组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但A、B组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 各组患者临床疗效比较(例)

组别	n	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率, %
A组	24	6	8	10	58.3
B组	24	7	8	9	62.5
C组	24	16	5	3	87.5*

注:与A、B组比较, \* $P<0.05$

Note: vs. A, B group, \* $P<0.05$

### 2.3 不良反应

A组患者出现2例肝功能异常,2例急性上呼吸道感染,不良反应发生率为16.7%;B组患者出现1例腹泻,2例急性上呼吸道感染,不良反应发生率为12.5%;C组患者出现2例肝功能异常,3例急性上呼吸道感染,不良反应发生率为20.8%。各组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。各组患者治疗期间均未见肿瘤、出血性膀胱炎、白细胞计数减少等不良反应发生。

### 3 讨论

Ⅱ期膜性肾病以肾小球基底膜弥漫性增厚,上皮细胞下有较大块的电子致密物沉积,沉积物之间有肾小球基底膜反应性增生形成的钉突为主要特征,临床治疗较为困难。

来氟米特是一种合成的异恶唑类化合物,其通过阻断嘧啶的从头合成途径,抑制核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活性,抑制蛋白酪氨酸激酶活性,从而发挥免疫调节作用<sup>[5-7]</sup>。李国富<sup>[8]</sup>等研究了来氟米特与环磷酰胺分别联合泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效,结果显示两组患者缓解率比较差异无统计学意义,来氟米特组患者不良反应发生率显著低于环磷酰胺组,差异有统计学意义。何建发<sup>[9]</sup>等报道了来氟米特、环磷酰胺分别联合醋酸泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效,结果显示来氟米特组患者总有效率为73.1%,环磷酰胺组患者总有效率为69.2%,两组比较差异无统计学意义,来氟米特组患者不良反应发生率显著低于环磷酰胺组,差异有统计学意义。上述报道多为传统三联治疗方案,有效率无明显提高,但来氟米特引起的不良反应发生率较环磷酰胺有所下降<sup>[8-9]</sup>。本研究结果显示,C组患者总有效率显著高于A、B组,差异有统计学意义,但A、B组间比较差异无统计学意义;各组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

多靶点药物治疗,可以同时作用于疾病网络中的多个靶点,可产生协同效应,使总效应大于各单独效应,达到最佳的治疗效果,且不易产生耐药性,现已应用于很多重大疾病的治疗中<sup>[10]</sup>。多靶点免疫抑制治疗包括免疫抑制剂传统三联疗法和新三联疗法。有研究显示,多靶点免疫抑制用于难治性狼疮性肾炎的治疗,已取得了较好的临床疗效,为今后在肾小球疾病的免疫抑制治疗的方向上提供了参考<sup>[11]</sup>。刘伦志<sup>[12]</sup>研究了吗替麦考酚酯联合雷公藤多苷多靶点免疫抑制治疗儿童难治性肾病综合征,结果发现患儿的总有效率明显提高,不良反应无明显增多。

环磷酰胺具有抑制淋巴细胞增殖的作用,并能强烈抑制各种抗原引起的抗体反应。来氟米特通过抑制二氢乳酸脱氢酶活性,从而抑制嘧啶合成,使B淋巴细胞和T淋巴细胞的增殖停止于G1期,进而抑制抗体和淋巴因子合成和分泌,抑制

由淋巴细胞介导的细胞和体液免疫反应<sup>[6]</sup>。本研究结果还显示,各组患者治疗后3、6、9、12个月的24h尿蛋白量、总胆固醇、血肌酐及治疗后6、9、12个月的丙氨酸转氨酶均显著低于同组治疗前,随治疗时间的延长逐渐降低,且C组治疗后6、9、12个月的24h尿蛋白量、总胆固醇均低于A、B组;各组患者治疗后3、6、9、12个月的血浆白蛋白均显著高于同组治疗前,随治疗时间的延长逐渐升高,且C组治疗后6、9、12个月均显著高于A、B组,差异均有统计学意义,但A、B组间比较差异无统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,环磷酰胺、来氟米特联合糖皮质激素序贯治疗Ⅱ期膜性肾病疗效显著优于单用环磷酰胺或来氟米特,且安全性相当。由于本研究为非多中心、双盲研究,纳入的样本量较少,观察时间较短,未进行重复活检,无病理学改善依据,且未比较患者的复发率,故此结论有待大样本、多中心、长期、双盲对照研究及重复活检的进一步验证。

### 参考文献

- [1] 丛日华,靳蕊霞.69例膜性肾病临床特点与病理类型分析[J].解放军医学院学报,2014,35(10):996.
- [2] 楼学航,朱彩凤,朱斌.130例特发性膜性肾病临床与病理分析[J].深圳中西医结合杂志,2011,21(2):83.
- [3] 玉海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:1037.
- [4] 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.
- [5] Cherwinski HM, Byars N, Ballaron SJ, et al. Leflunomide interferes with pyrimidine nucleotide biosynthesis[J]. *Inflamm Res*, 1995,44(8):317.
- [6] Xu X, Williams JW, Gong H, et al. Two activities of the immunosuppressive metabolite of leflunomide, A771726 Inhibition of pyrimidine nucleotide synthesis and protein tyrosine phosphorylation[J]. *Biochem Pharmacol*, 1996,52(4):527.
- [7] Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A771726) blocks TNF-dependent nuclear factor- $\kappa$ B activation and gene expression[J]. *J Immunol*, 1999,162(4):2095.
- [8] 李国富,刘婷,包蓓艳.来氟米特与环磷酰胺治疗膜性肾病的疗效比较[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(10):872.
- [9] 何建发,黄洁平,伍军,等.来氟米特联合醋酸泼尼松治疗特发性膜性肾病疗效观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(12):1218.
- [10] 徐炎,李学军.多靶点药物治疗及药物发现[J].药学学报,2009,44(3):226.
- [11] 黎磊石,刘志红.肾小球疾病免疫治疗的新方向-多靶点免疫抑制治疗[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2007,16(1):3.
- [12] 刘伦志.多靶点免疫抑制治疗儿童难治性肾病综合征的疗效及安全性[J].临床儿科杂志,2012,30(4):325.

(收稿日期:2015-10-19 修回日期:2016-03-21)

(编辑:陈宏)