

# 来氟米特联合小剂量强的松治疗对 IgA 肾病临床疗效、肾功能以及尿蛋白的影响

杨彦平 刘国 郭敏茹

712000 咸阳,陕西省核工业二一五医院肾内科(杨彦平,刘国);710100 西安,西安市长安区医院全科医学科(郭敏茹)

**【摘要】 目的** 观察分析来氟米特联合不同剂量强的松(泼尼松)治疗对 IgA 肾病临床疗效、肾功能以及尿蛋白的影响。**方法** 将 2016 年 2 月至 2018 年 2 月于陕西省核工业二一五医院肾内科就诊治疗的 86 例 IgA 肾病患者作为研究对象,根据治疗方式的不同分为对照组和观察组各 43 例。对照组在 IgA 肾病基础治疗上给予口服泼尼松治疗,观察组予以来氟米特联合小剂量泼尼松治疗,治疗后比较两组患者临床疗效、肾功能和尿蛋白水平以及不良反应。**结果** 对照组的临床总有效率明显低于观察组( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者 Scr、24 h 尿蛋白定量和 BUN 水平与治疗前比较都明显降低,而 eGFR 水平则明显升高( $P < 0.05$ );治疗后观察组患者 eGFR 水平则明显高于对照组,Scr、24 h 尿蛋白定量、BUN 水平较对照组明显低( $P < 0.05$ )。观察组不良反应发生率(6.97%)显著低于对照组(39.53%)。**结论** 来氟米特联合小剂量泼尼松治疗 IgA 肾病患者其临床有效率更高,能更大程度的改善其肾功能指标水平和有效降低患者 24 h 尿蛋白定量,提高 eGFR 至正常水平,且具有一定的安全性,更值得临床推广和广泛应用。

**【关键词】** IgA 肾病;来氟米特;泼尼松;肾功能

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2019.09.004

**Effect of leflunomide combined with small-dose prednisone on the clinical efficacy of IgA nephropathy, renal functions and urine proteins** YANG Yan-ping, LIU Guo, GUO Min-ru, Department of Nephrology, 215 Hospital of Nuclear Industry of Shaanxi Province, Xianyang 712000, China

Corresponding author: GUO Minru, E-mail: 516759925@qq.com

**【Abstract】 Objective** To observe and analyze the effects of leflunomide combined with prednisone at different doses on the clinical efficacy of IgA nephropathy, renal function and urinary proteins. **Methods** A total of 86 patients with IgA nephropathy who were treated in our hospital from February 2016 to February 2018 were selected as the research objects. The patients were divided into the control group and the observation group with 43 cases in each group, based on their treatment methods. Oral prednisone based on the basic therapy was received in the control group; and leflunomide combined with prednisone at different small doses, in the observation group. After treatment, clinical efficacy, renal functions and urine protein levels were compared between the two groups. **Results** The total clinical effectiveness rate for the control group was significantly lower than that for the observation group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of Scr, 24-hour urinary protein and BUN for the two groups were significantly lower than those before treatment, while the levels of eGFR were significantly increased ( $P < 0.05$ ). After treat-

ment, the level of eGFR in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the levels of Scr, 24-hour urinary protein and BUN were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The total incidence of adverse reactions (6.97%) for the observation group was significantly lower than that (39.3%) for the control group. **Conclusions** Leflunomide combined with small-dose prednisone is more clinically effective than low-dose prednisone in the treatment of IgA nephropathy. It can improve the level of renal functions, reduce 24-hour urinary protein level and increase eGFR up to the normal level in patients with IgA nephropathy to a greater extent, with certain safety. It is worthy of clinical promotion and wide application.

**【Key words】** IgA nephropathy; Leflunomide; Prednisone; Renal functions

IgA 肾病是全球范围内最为常见的原发性肾小球疾病,其发病率在原发性肾小球疾病所占比例约为 20%~50%<sup>[1]</sup>,指肾小球系膜区及毛细血管中出现以 IgA 为主颗粒性沉积、伴有其他免疫球蛋白在肾小球系膜区沉积的临床病理综合征,发病机制目前尚不明确<sup>[2-4]</sup>。临床表现为上呼吸道感染后出现肉眼血尿或者镜下血尿反复发作,伴有不同程度的蛋白尿和腹痛、腰痛低热等,有部分患者会出现肾功能不全、水肿或高血压。在治疗上是比较困难、且容易反复发作的疾病,具有病情进展快等特点<sup>[5-7]</sup>。随着病情的发展若不及时控制,部分患者会发展进入终末期肾病,严重威胁到患者的生命安全。糖皮质激素和免疫制剂联合使用治疗可快速有效的降低患者尿蛋白水平,疗效显著<sup>[8-10]</sup>;但糖皮质激素不良反应较大,影响了临床上的使用。找寻一种疗效明确、安全性高、不良反应小的治疗方案是当前临床热点,为此本文探讨分析来氟米特联合不同剂量泼尼松治疗对 IgA 肾病的临床价值,现报道如下。

## 资料和方法

### 一、研究对象

选取 2016 年 2 月至 2018 年 2 月于陕西省核工业二一五医院接受治疗的 86 例 IgA 肾病患者作为研究对象。纳入标准:①患者均符合 WHO 关于 IgA 肾病明确诊断标准<sup>[11]</sup>;②患者均经肾脏组织活检确诊;③患者及家属知情同意参与本次研究并签署知情同意书;④本研究经医院伦理委员会审核通过。排除标准:①近 6 个月内有使用糖皮质激素患者;②存在心、肝等脏器功能严重异常或造血系统、免疫系统严重疾病;③妊娠或哺乳期妇女;④对来氟米特、强的松等药物存在过敏反应或禁忌证;⑤合并严重的原发性疾病。

### 二、方法

1. 分组 按照治疗方案的不同分为观察组和对

照组,每组 43 例。86 例患者中男 52 例,女 34 例,年龄为 50~73( $66.8 \pm 4.8$ )岁,病程为 1.2~4.6( $2.4 \pm 0.6$ )年,Lee 分级有 II 级 42 例,III 级 36 例,IV 级 10 例。

2. 治疗方法 对照组在 IgA 肾病基础治疗上给予口服强的松(哈药集团制药六厂,批准文号:国药准字 H23021123,规格:5 mg/片,用法:口服起始剂量  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,最大剂量 60 mg/d,顿服,连服 2 个月后减量,每月减量  $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,维持剂量为  $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连服 6 个月停药)治疗。观察组予以来氟米特(江苏亚邦爱普森药业有限公司,批准文号:国药准字 H20080420,规格:10 mg/片,用法:温水口服起始剂量为 50 mg/顿服,服用 3 d 后,降量至 20 mg/d,连服用 6 个月后停药)联合小剂量强的松(起始剂量  $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,最大剂量 45 mg/d,顿服,每月减量  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,维持剂量为  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连服 6 个月停药)治疗。

3. 观察指标 对治疗前后两组患者的肾功能指标进行检测、肾小球滤过率(eGFR)、血肌酐(Sca)、血尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白定量水平和不良反应和临床疗效进行比较。指标检测方法:患者于检测当日清晨空腹抽取静脉血 5 mL,放置抗凝管中,送至化验室分离血清,如不能立即检测应放置于  $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱冷冻保存待测。采用 ABBOTT 公司生产的 ARCHITECTc-8000 全自动生化分析仪检测。

4. 临床疗效评定标准<sup>[12]</sup> 显效:患者的临床症状和不适完全缓解消失,24 h 尿蛋白定量水平与治疗前比较减少 50%以上,血肌酐水平与治疗前比较恢复至正常或降低 20%以上;有效:与治疗前比较患者临床症状有所好转,24 h 尿蛋白定量水平与治疗前比较减少 30%以上,血肌酐水平与治疗前比较降低 20%以下;无效:与治疗前比较患者临床症状、体征和治疗前比较没有改善,24 h 尿蛋白定量  $< 30\%$ ,临床

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料以率 (%)表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、2 组患者一般资料比较

2 组患者的性别、年龄、病程及 Lee 分级比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。(表 1)

### 二、2 组患者临床疗效比较

2 组患者治疗前后临床疗效比较,对照组临床总有效率为 (74.41%) 明显低于观察组 (90.69%),差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。(表 2)

表 2 2 组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	43	16(37.20)	23(53.48)	4(9.30)	39(90.69)
对照组	43	12(27.90)	20(46.51)	11(25.58)	32(74.41)
$\chi^2$ 值	-	-	-	-	3.95
$P$ 值	-	-	-	-	0.04

### 三、2 组患者相关肾功能指标检测比较

2 组患者治疗前肾功能相关指标 BUN、24 h 尿蛋白定量、Scr 及 eGFR 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。2 组患者治疗后的 24 h 尿蛋白定量和 BUN、Scr 水平与治疗前比较明显降低, eGFR 的水平与治疗前比较明显升高 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者治疗后 eGFR 水平明显高于对照组, 而 Scr、24 h 尿蛋白定量、BUN 水平较对照组明显降低, 比较差异间均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。(表 3)

### 四、不良反应发生率

对照组不良反应总发生率 39.53%, 明显高于观察组 6.97% ( $P < 0.05$ )。2 组患者均无其他严重

不良反应, 经对症治疗后均得到有效缓解。(表 4)

表 4 2 组患者治疗后不良反应发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	肝功能异常	白细胞减少	胃肠道反应	皮疹	总发生
观察组	43	0(0.00)	2(0.46)	0(0.00)	1(2.32)	3(6.97)
对照组	43	4(9.30)	6(13.95)	4(9.30)	3(6.97)	17(39.53)
$\chi^2$ 值	-	-	-	-	-	12.77
$P$ 值	-	-	-	-	-	<0.01

## 讨 论

肾小球系膜区和毛细血管袢沉积, 血液循环中糖基化异常 IgA1 分子增加为 IgA 肾病主要病理特征。相关调查资料显示, IgA 肾病可发生在任何年龄<sup>[13]</sup>, 而大量病例资料表明 80% 患者多在 16~35 岁间发病, 其发病机制尚未完全清楚, 而免疫复合物引起的肾小球疾病为目前研究较为一致的说法<sup>[14]</sup>。免疫系统的异常与疾病的发生有着密不可分的关系, 而多数患者的发病即为免疫介导炎症所导致<sup>[15]</sup>。目前, 临床上治疗 IgA 肾病的原则及目的为抑制免疫和所介导的炎症反应。相关研究表明, 上呼吸道感染后发生肉眼血尿, 24 h 尿蛋白定量 1 g 以上的患者会加快 IgA 肾病患者肾小球的硬化过程, 故有效快速的降低尿蛋白是保护患者肾脏和减缓肾功能恶化的有效方法之一<sup>[16]</sup>。随着 IgA 肾病免疫学发病机制研究的不断深入, 目前临床上对于免疫抑制剂应用于 IgA 肾病治疗也逐渐广泛化。但对于持续蛋白尿没有缓解的患者而言, 单独使用糖皮质激素会产生激素依赖或抵抗, 应使用免疫抑制剂联合糖皮质激素治疗。有国外研究表明<sup>[17]</sup>, 绝大多数 IgA 肾病患者采用免疫抑制剂联合糖皮质激素后, 患者的预后生存率明显提高, 但随着药物应用时间的延长, 部分患者出现了骨质疏松、继发性感染等不良反应<sup>[18]</sup>; 因此找寻一种有效的治疗方案是临床肾病领域中的研究热点。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	性别(例)		年龄(岁)	病程(年)	Lee 分级(例)		
	男	女			II 级	III 级	IV 级
对照组	28	15	66.7 ± 4.4	2.4 ± 0.6	22	16	5
观察组	24	19	65.8 ± 4.8	2.5 ± 0.7	18	20	5
$t$ 值	0.778		0.88	0.35	0.74	0.76	<0.01
$P$ 值	0.378		0.37	0.72	0.38	0.38	1.00

表 3 2 组患者治疗前后肾功能相关指标水平检测比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	BUN(mmol/L)	24 h 尿蛋白定量(g)	eGFR(mL/min)	Scr( $\mu$ mol/L)
观察组	43	治疗前	7.5 ± 1.2 <sup>b</sup>	4.7 ± 1.5 <sup>b</sup>	72.5 ± 12.5 <sup>b</sup>	97.5 ± 7.5 <sup>b</sup>
		治疗后	3.8 ± 0.5 <sup>ac</sup>	1.2 ± 1.0 <sup>ac</sup>	96.4 ± 23.5 <sup>ac</sup>	75.3 ± 8.7 <sup>ac</sup>
对照组	43	治疗前	7.5 ± 1.3	4.6 ± 1.5	72.4 ± 12.4	97.6 ± 7.8
		治疗后	6.0 ± 1.3 <sup>a</sup>	2.9 ± 1.9 <sup>a</sup>	83.3 ± 17.7 <sup>a</sup>	89.4 ± 6.1 <sup>a</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>b</sup> $P > 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.05$

本文研究来氟米特联合小剂量强的松治疗 IgA 肾病的结果显示,在临床疗效上其有效率为 90.69%,显著高于强的松治疗者 74.41%;另一方面,前者血肌酐、血尿素氮、24 h 尿蛋白水平治疗后比后者降低的更多,提高肾小球滤过率至正常水平疗效更为明确。强的松是临床常用糖皮质激素,能抑制结缔组织增生,具有抗炎和抗过敏作用;另一方面,该药物还能降低毛细血管壁和细胞膜的通透性来减少炎症性的渗出,从而起到抑制组胺和其他毒性物质的释放与形成,还可使蛋白质分解成糖,增加胃液分泌和增进食欲<sup>[19]</sup>。除此之外,强的松与大量抗菌药物使用会起到降温、抗炎、抗毒等作用,尤其抗炎和抗过敏作用强,但不良反应较少。来氟米特是新型的抑制嘧啶合成免疫制剂,有和其他抑制腺苷合成的药物不同的独特作用机制;在本组数据中,来氟米特联合小剂量强的松能更为有效的控制肾功能相关指标的水平,分析可能是因为来氟米特能较好的抑制炎症细胞黏附于内皮,还能抑制尿苷等物质的生物合成对细胞活素有较好的调节作用<sup>[20]</sup>。除此之外,采用来氟米特联合小剂量强的松的不良反应发生率都低于对照组,表明该联合用药方案安全性更高。

综上所述,来氟米特联合小剂量强的松治疗 IgA 肾病患者其临床有效率更高,能更大程度的改善其肾功能指标水平和有效降低患者 24 h 尿蛋白定量,提高 eGFR 至正常水平,且具有一定的安全性,值得临床推广和广泛应用。

### 参 考 文 献

[1] 闵璐琳,王琴,庞慧华,等. 来氟米特联合中小剂量激素治疗进展性 IgA 肾病的疗效预测[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(7):488.

[2] 琚绍坦. 肾病综合征患者血清免疫球蛋白及 C3 水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(6):854-855.

[3] 张丹. 环磷酰胺与环孢菌素 A 治疗膜性肾病的临床疗效研究[J]. 保健医学研究与实践, 2016, 13(4):50-51.

[4] 赵立强,游全程,顾华强,等. 尿  $\alpha$ 1-微球蛋白和  $\beta$ 2-微球蛋白测定对采作业者肾脏损害的早期诊断价值[J]. 预防医学情报杂

志, 2007, 23(2):139-141.

[5] 薛痕,常晓东,赵敏,等. 712 例肾活检临床病理分析[J]. 西部医学, 2017, 29(2):210-213.

[6] 王保和,马行一,万明. 96 例肾病综合征临床分析[J]. 职业卫生与病伤, 2001, 16(3):153-155.

[7] 段姝伟,张岩,吴杰,等. 少量蛋白尿 IgA 肾病患者镜下血尿与病理指标的相关性分析[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2018, 7(3):102-106.

[8] 高雅婵,何立群. IgA 肾病血尿的病因病机及中医临床研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(11):1024-1026.

[9] 李新虾,黄可,丘文戈. ACEI 联合 ARB 治疗儿童慢性肾脏疾病的疗效分析[J]. 西部医学, 2016, 28(5):674-677.

[10] 陈慧,王春燕. 门诊护理管理模式对慢性肾脏病患者生存质量的影响[J]. 预防医学情报杂志, 2015, 31(6):416-418.

[11] 陈明喆,李易,何伟. 橙皮苷对 IgA 肾病大鼠肾脏组织中 JAK/STAT 信号通路相关蛋白 STAT3 和 p-STAT3 表达的影响[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(3):10-14.

[12] 刘杰,杨定平. 少量蛋白尿 IgA 肾病临床特征及肾功能损伤相关因素分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(04):16-20.

[13] 任松,李贵森. 特发性膜性肾病的发病机制研究[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(2):109-112.

[14] 孙旗策,俞东容,陈洪宇, et al. IgA 肾病伴 IgM 沉积患者的临床病理特征及预后[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(1):8-14.

[15] 高志扬.  $\beta$ 2-MG、 $\alpha$ 1-MG、 $\mu$ Alb 检测对糖尿病早期肾损害的评价[J]. 职业卫生与病伤, 2004, 19(1):78.

[16] 李晓娟,刘自华,唐冬荣,等. CysC 测定对于肾脏疾病的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(17):2446-2448.

[17] 杨洁. 激素联合不同免疫抑制剂对原发性 IgA 肾病伴轻中度肾功能受损患者的疗效及安全性[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(26):172.

[18] 杨有芹,常晓东,程茂丽,等. 来氟米特联合糖皮质激素治疗进展性 IgA 肾病的疗效及对 VCAM-1 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(11):2134-2137.

[19] 董吉,王绪明,王金平,等. 来氟米特联合小剂量泼尼松治疗增殖性 IgA 肾病效果观察[J]. 山东医药, 2017, 57(28):51-53.

[20] 罗贞,史添立,肖蕊. 复方肾炎片联合来氟米特和泼尼松治疗狼疮性肾炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9):1447-1450.

(收稿日期:2019-01-02)