

来氟米特联合泼尼松治疗膜性肾病的临床观察[△]

马亚丽*, 陈芳, 时军, 陈宝平[#](河南大学淮河医院肾内科, 河南开封 475000)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3224-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.19

摘要 目的:探讨来氟米特联合泼尼松治疗膜性肾病的临床疗效及安全性。方法:将43例确诊为原发性膜性肾病的患者采用随机数字表法分为对照组(21例)和试验组(22例)。对照组患者采用环磷酰胺间断冲击联合泼尼松治疗,试验组患者采用来氟米特联合泼尼松治疗,疗程均为12个月。疗程结束后6个月,观察两组患者的临床疗效、治疗前后肾功能与血脂指标变化及不良反应发生情况。结果:试验组患者的总有效率为63.64%,显著高于对照组的23.81%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的尿蛋白显著下降,血浆白蛋白显著升高,血清肌酐、血胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且试验组患者上述各项指标(血胆固醇除外)较对照组变化更为显著,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。试验组患者不良反应发生率为9.09%,对照组为9.52%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:与环磷酰胺联合泼尼松相比,来氟米特联合泼尼松对膜性肾病的疗效更为确切,肾功能和血脂指标的改善作用更为明显。

关键词 膜性肾病;来氟米特;泼尼松;肾功能;血脂;临床疗效

Clinical Observation of Leflunomide Combined with Prednison in the Treatment of Membranous Nephropathy

MA Yali, CHEN Fang, SHI Jun, CHEN Baoping (Dept. of Nephrology, Huaihe Hospital of Henan University, Henan Kaifeng 475000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the efficacy and safety of leflunomide combined with prednison in the treatment of membranous nephropathy. METHODS: 43 patients with primary membranous nephropathy were randomly divided into control group (21 cases) and test group (22 cases). Control group given cyclophosphamide interrupted shocks combined with prednison, test group received leflunomide combined with prednison, the treatment course for both groups was 12 months. 6 months after the treatment, clinical efficacy, changes in renal function and serum lipids indexes before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate in test group was 63.64%, which was significantly higher than control group (23.81%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, urine protein in 2 groups significantly decreased, plasma albumin significantly increased, serum creatinine, serum cholesterol, triglycerides and low-density lipoprotein significantly decreased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); and the changes of above-mentioned indexes (except blood cholesterol) in test group were more significantly than control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in test group was 9.09%, control group was 9.52%, there was no significant difference between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Compared with cyclophosphamide interrupted shocks combined with prednison, the efficacy of leflunomide combined with prednison in the treatment of membranous nephropathy is more definite, and the improvement of renal function and serum lipids indexes is more obvious.

KEYWORDS Membranous nephropathy; Leflunomide; Prednison; Renal function; Serum lipid; Clinical efficacy

膜性肾病是导致成人肾病综合征的一个常见病因,其特征性的病理学改变是肾小球毛细血管壁上皮侧可见大量免疫复合物沉积^[1]。临床表现为肾病综合征,如大量蛋白尿、低蛋白血症、高度水肿、高脂血症等^[2]。本病好发于40岁以上中年人群,临床体征表现为双下肢或颜面水肿,严重时可出现腹腔积液、胸腔积液,多为漏出液,但部分患者可无临床症状,在常规体检时发现蛋白尿。对于膜性肾病的治疗包括免疫治疗和非免疫治疗。其中,非免疫治疗包括控制血压、抗凝及低蛋白饮食等^[3]。对于尿蛋白 > 3.5 g/d的患者应采用免疫治疗,治疗药物包括糖皮质激素(如泼尼松等)和细胞毒性药物(如环磷酰胺等)。后者疗效确切,但毒副反应发生率较高。本研究采用前瞻性对照研究的方法,探讨来氟米特联合糖皮质激素治疗膜性肾病的临床疗效及安全性。

[△] 基金项目:河南省科技攻关计划项目(No.2010003089)

* 主治医师,硕士。研究方向:肾脏疾病的诊断、发病机制和防治。电话:0371-3906686。E-mail:yalimakf002@163.com

[#] 通信作者:主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:肾脏疾病的诊断、发病机制和防治。电话:0371-3906686。E-mail:my2015shcz@163.com

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准^[4]:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)肾穿刺活检诊断为膜性肾病;(3)尿蛋白 > 3.5 g/d;(4)既往未使用过来氟米特;(5)患者均知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)糖皮质激素或来氟米特禁忌证患者;(2)其他类型肾病患者;(3)肝肾功能严重损害者;(4)合并恶性肿瘤者;(5)孕、产妇;(6)有精神疾病史者。

1.2 研究对象

本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过后,选择2012年2月—2014年1月我科收治的确诊为原发性膜性肾病的43例患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组(21例)和试验组(22例)。两组患者的年龄、性别、身高、体质量、病程和体质量指数(BMI)等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。

1.3 药品与检测仪器

醋酸泼尼松片(天津力生制药股份有限公司,批准文号:国药准字H12020123,规格:5 mg);来氟米特片(福建汇天生物药业有限公司,批准文号:国药准字H20050175,规格:10

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄,岁	性别(男/女),例	身高,cm	体质量,kg	病程,月	BMI,kg/cm ²
对照组	21	43.56 ± 12.66	10/11	168.23 ± 11.36	62.32 ± 7.56	2.31 ± 1.89	22.09 ± 2.12
试验组	22	44.32 ± 11.45	12/10	170.56 ± 12.12	63.11 ± 6.89	2.44 ± 1.78	21.89 ± 2.33

mg);注射用环磷酰胺(江苏盛迪医药有限公司,批准文号:国药准字H32020857,规格:0.2 g)。HF240-400型生化分析仪(山东康宇医疗器械有限公司);K4500型血细胞分析仪(日本Sysmex公司)。

1.4 治疗方法

试验组患者采用来氟米特联合泼尼松治疗,来氟米特初始剂量为50 mg/d,3 d后改为30 mg/d,至少维持治疗3个月后缓慢减量,疗程为12个月;泼尼松初始剂量为0.8 mg/(kg·d),尿蛋白转阴2周后或维持治疗8周后每2周减少上一次剂量的10%,至0.4 mg/(kg·d)时巩固治疗8~12周,以后每月减少上一次剂量的10%,至10 mg/d时巩固治疗8~12周再缓慢减量,疗程为12个月。对照组患者采用环磷酰胺间断冲击联合泼尼松治疗,以环磷酰胺1 000 mg溶于0.9%氯化钠注射液250~500 ml中,初始每月静脉滴注1次,6个月后每3个月静脉滴注1次,环磷酰胺总量达150 mg/kg时停用;泼尼松应用方法同试验组,疗程为12个月。

1.5 观察指标及疗效评价^[4]

疗程结束后6个月,观察两组患者的临床疗效、治疗前后肾功能与血脂的变化,及不良反应发生情况。临床疗效判断标准——(1)完全缓解:尿蛋白<0.3 g/d,血清白蛋白正常,肾功能正常;(2)部分缓解:尿蛋白0.3~2 g/d或减少>50%,血清白蛋白≥30 g/L,肾功能稳定;(3)无效:未能达到上述缓解标准。总有效=完全缓解+部分缓解。不良反应检测指标包括:肝功能异常、过敏反应、血液学不良反应(粒细胞降低或血小板降低)、消化道不良反应(恶性呕吐等)。

表3 两组患者治疗前后肾功能与血脂指标比较($\bar{x} \pm s$)Tab 3 Comparison of renal function and indexes of serum lipids between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	尿蛋白,g/d	血浆白蛋白,g/L	血清肌酐,μmol/L	血胆固醇,mmol/L	三酰甘油,mmol/L	低密度脂蛋白,mmol/L
对照组	21	治疗前	7.62 ± 3.33	23.54 ± 5.23	94.44 ± 31.32	8.47 ± 3.36	2.31 ± 0.30	4.11 ± 0.33
		治疗后	5.21 ± 2.11	28.65 ± 5.88	75.12 ± 26.54	6.45 ± 2.89	1.96 ± 0.28	3.89 ± 0.27
		t	2.76	2.98	2.16	2.09	3.91	2.36
		P	0.01	<0.01	0.04	0.04	<0.01	0.02
试验组	22	治疗前	7.74 ± 3.45	22.98 ± 6.12	95.64 ± 35.32	8.51 ± 3.74	2.35 ± 0.33	4.21 ± 0.31
		治疗后	3.56 ± 1.51*	32.62 ± 5.41*	71.26 ± 28.12*	6.41 ± 2.47	1.56 ± 0.41*	3.15 ± 0.36*
		t	5.21	5.54	2.53	2.20	7.04	10.47
		P	<0.01	<0.01	0.01	0.03	<0.01	<0.01

注:与对照组治疗后比较,*P<0.05

Note: vs. control group after treatment,*P<0.05

试验组患者在用药期间出现肝功能异常1例、皮疹1例,不良反应发生率为9.09%;对照组患者出现粒细胞下降1例、恶心呕吐1例,不良反应发生率为9.52%,两组比较差异无统计学意义(P<0.05)。

3 讨论

来氟米特是一种具有抗增殖活性的异唑类免疫调节剂,其作用机制主要是抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性,从而影响活化淋巴细胞的嘧啶合成。目前,来氟米特已被广泛应用于器官移植后的免疫抑制治疗,并取得了较好的临床疗效。近年来发现,来氟米特对难治性肾病综合征中的膜性肾病有一定的临床疗效^[6]。其通过抑制炎症介质的合成和释放,抑制酪氨酸激酶的活性、环氧合酶的产生、一氧化氮的生成、与血管生成相关的内皮细胞功能和中性粒细胞的趋化,从而完成抗

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

疗程结束后6个月,试验组总有效率为63.64%,明显高于对照组的23.81%,差异有统计学意义(P<0.05)。两组患者临床疗效比较见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	无效	总有效
对照组	21	0	5(23.81)	16(76.19)	5(23.81)
试验组	22	3(13.64)	11(50.00)	8(36.36)	14(63.64)*
χ^2					2.63
P					0.01

2.2 两组患者治疗前后肾功能与血脂指标比较

疗程结束后6个月,两组患者的尿蛋白显著下降,血浆白蛋白显著升高,血清肌酐、血胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白显著降低,与治疗前比较差异均有统计学意义(P<0.05);且试验组患者的尿蛋白、血浆白蛋白、血清肌酐、三酰甘油和低密度脂蛋白较对照组治疗后变化更为显著,差异均有统计学意义(P<0.05)。两组患者治疗前后肾功能与血脂指标比较见表3。

2.3 不良反应

炎作用^[7];其免疫抑制作用是通过抑制二氢叶酸脱氢酶活性,进而抑制嘧啶的合成,选择性抑制T、B淋巴细胞增殖活化,抑制抗体产生和核转录因子NF- κ B被激活来完成的。刘立刚^[8]报道了来氟米特联合小剂量泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效,结果认为来氟米特联合小剂量泼尼松治疗以肾病综合征为表现的膜性肾病是一种有效方案,其短期疗效优于环磷酰胺。严海红等^[9]采用随机对照研究方法探讨了来氟米特联合醋酸泼尼松治疗特发性膜性肾病的临床有效性及安全性,虽然结果显示来氟米特与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相当,但来氟米特的不良反应发生率较低。因此,来氟米特联合糖皮质激素在治疗膜性肾病方面是否优于环磷酰胺联合糖皮质激素尚存在一定的争议。

本研究对比分析了来氟米特联合泼尼松与环磷酰胺联合

恩替卡韦联合介入疗法用于HBV DNA阴性乙肝肝癌的疗效观察[△]

李刚*,于翔,谢坪#,蒲红(四川省医学科学院/四川省人民医院放射科,成都 610072)

中图分类号 R735.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3226-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.20

摘要 目的:观察恩替卡韦联合介入疗法用于乙型肝炎(以下简称“乙肝”)病毒(HBV)DNA阴性乙肝肝癌的临床疗效。方法:选取HBV DNA阴性乙肝肝癌患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。对照组患者接受介入治疗,经股动脉入路穿刺,将注射用盐酸吡柔比星+超液化碘油注入载瘤动脉,至载瘤动脉血流停滞,同时进行常规保肝治疗;观察组患者在对照组基础上加服恩替卡韦片1 mg, qd,持续治疗6个月。比较两组患者的临床疗效、HBV DNA定量、Child-Pugh评分和肝功能指标。结果:观察组患者总缓解率为44.0%,显著高于对照组的26.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前的HBV DNA定量、Child-Pugh评分及肝功能指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组患者的HBV DNA定量、Child-Pugh评分、甲胎蛋白、丙氨酸转氨酶、总胆红素及天冬氨酸转氨酶均明显降低,与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:恩替卡韦联合介入疗法能明显提高HBV DNA阴性乙肝肝癌临床疗效,改善患者肝功能指标。

关键词 恩替卡韦;介入治疗;乙型肝炎;肝癌;肝功能;临床疗效

Effect Observation of Entecavir Combined with Intervention in Liver Cancer Patients with HBV DNA-negative Hepatitis B

LI Gang, YU Xiang, XIE Ping, PU Hong (Dept. of Radiology, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of entecavir combined with intervention in the treatment of liver cancer patients with HBV DNA-negative hepatitis B. METHODS: 100 liver cancer patients with HBV DNA-negative hepatitis B were randomly divided into observation group and control group, 50 cases in each group. Control group received intervention, percutaneous puncture of femoral artery, then injected Pirarubicin hydrochloride for injection + lipiodol in parent artery until blood stagnation, and also conventional liver protection therapy was conducted; observation group additionally received 1 mg Entecavir tablet, qd, for continuous 6 months. Clinical efficacy, HBV DNA quantification, Child-Pugh score and liver function indexes in 2 groups were compared. RESULTS: The total effective rate in observation group was 44.0%, which was significantly higher than control group (26.0%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences in HBV DNA quantification, Child-Pugh score and liver function indexes between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, HBV DNA quantification, Child-Pugh score, fetoprotein, alanine aminotransferase, total bilirubin and aspartate aminotransferase significantly decreased in observation group, the differences were statistically significant compared with control group ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Entecavir combined with intervention can obviously improve the clinical efficacy and liver function indexes of liver cancer patients with HBV DNA-negative hepatitis B.

KEYWORDS Entecavir; Intervention; Hepatitis B; Liver cancer; Liver function; Clinical efficacy

泼尼松的疗效和安全性,结果显示来氟米特联合泼尼松的疗效优于环磷酰胺联合泼尼松,且两组患者的不良反应发生率无明显差异,与刘立刚^[8]的研究结论较为一致。但本研究纳入患者例数较少、统计效能较低,结果并不十分稳定。后期应进行大规模、前瞻性、多中心的临床随机对照研究,以进一步探讨来氟米特联合糖皮质激素治疗膜性肾病的疗效及安全性。

参考文献

- [1] Lai WL, Yeh TH, Chen PM, *et al.* Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114(2):102.
- [2] Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: from models to man[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6):2307.
- [3] Nasri H. Current concepts on anti-phospholipase A2 recep-

tor antibody in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2014, 13(2):144.

- [4] 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.
- [5] 周伟,张五星,张智敏,等. 来氟米特治疗膜性肾病临床对照研究[J]. *四川医学*, 2009, 30(12):1889.
- [6] 李登峰,任金香. 醋酸泼尼松联合来氟米特治疗IgA肾病的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(8):1118.
- [7] Jin H, Piao SG, Jin JZ, *et al.* Synergistic effects of leflunomide and benazepril in streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2014, 126(3):148.
- [8] 刘立刚. 来氟米特联合小剂量泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效[J]. *安徽医学*, 2014, 35(1):94.
- [9] 严海红,王文龙,程勇军. 来氟米特联合醋酸泼尼松治疗特发性膜性肾病的临床有效性探究[J]. *中国基层医药*, 2014, 21(20):3117.

(收稿日期:2015-10-12 修回日期:2016-05-27)

(编辑:胡晓霖)

[△] 基金项目:四川省卫生厅科研课题(No.130220)

* 主治医师。研究方向:放射介入、影像诊断。电话:028-87393833。E-mail:ligangsch7612@163.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:介入治疗。电话:028-87393833。E-mail:haoyanx@163.com