

· 临床研究 ·

来氟米特与吗替麦考酚酯治疗儿童难治性肾病综合征疗效比较

李耀武¹, 李江²

(1. 广东省深圳市观澜人民医院儿科 518110; 2. 广西壮族自治区妇幼保健院儿科, 南宁 530003)

摘要:目的 比较来氟米特(LEF)联合激素与吗替麦考酚酯(MMF)联合激素治疗难治性肾病综合征(RNS)的疗效。方法 选择 67 例儿童 RNS, 实验组(32 例)为 LEF 联合激素治疗, 对照组(35 例)为 MMF 联合激素治疗, 测定 2 组 RNS 患儿治疗前后 24 h 尿蛋白定量、血浆清蛋白(ALB)、血清总胆固醇(TC)、血肌酐(Cr)及尿素氮(BUN)等指标, 并作比较分析。结果 LEF 联合激素与 MMF 联合激素均可用于治疗 RNS; 且总体效果相似。结论 LEF 联合激素与 MMF 联合激素治疗 RNS 均有效。

关键词: 儿童; 肾病综合征; 来氟米特; 吗替麦考酚酯; 疗效

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.09.014

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)09-0867-02

A comparative study of leflunomide and mycophenolate mofetil in treatment of juvenile refractory nephropathy syndrome

Li Yaowu¹, Li Jiang²

(1. Department of Pediatrics, Guanlan People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518110 China; 2. Department of Pediatrics, Guangxi Women and Children's Hospital, Nanning, Guangxi 530003, China)

Abstract: Objective To compare the effect of leflunomide and mycophenolate mofetil(MMF) in the treatment of refractory nephropathy syndrome. Methods 67 cases of juvenile refractory nephropathy syndrome were studied. Thirty-two of refractory nephropathy syndrome were treated with leflunomide and prednisone. Other thirty-five cases were treated with mycophenolate mofetil and prednisone. Clinical data were observed at beginning and 6 months after treatment. The clinical parameters were compared between the two groups. Results Leflunomide and prednisone in the treatment of refractory nephropathy syndrome were effective, mycophenolate mofetil and prednisone in the treatment of refractory nephropathy syndrome were effective too. The effect's had no statistic difference. Conclusion Leflunomide and prednisone in the treatment of refractory nephropathy syndrome is effective.

Key words: child; nephropathy syndrome; leflunomide; mycophenolate mofetil; compare

难治性肾病综合征(refractory nephropathy syndrome, RNS)一般是指原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)经泼尼松治疗 8 周无效或部分有效、激素依赖或频繁复发者。2000 年珠海会议鉴于激素耐药、依赖和频发复发, RNS 在治疗和预后方面各不相同, 认为不宜笼统地归属为 RNS, 决定以激素耐药型肾病综合征(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)、激素依赖型 NS(SDNS)、频发复发 NS(FRNS)取而代之^[1-2]。SRNS 指经泼尼松足量治疗 8 周尿蛋白仍阳性者; SDNS 指对激素敏感, 但减量或停药 1 个月内复发, 重复 2 次以上者; 肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)复发(包括反复)是指尿蛋白由阴转阳大于 2 周者; FRNS 是指肾病程中 6 个月内复发大于或等于 2 次, 或 1 年内复发大于或等于 3 次者^[2]。对 RNS, 一般须用激素联合二线药物治疗, 常见的二线药物有环磷酰胺、环孢霉素 A(CsA)、硫唑嘌呤等。近年有不少新型免疫抑制剂问世, 如吗替麦考酚酯(MMF)、来氟米特(LEF)、他克莫司及西罗莫司等。上述各药均是先用于器官移植抗免疫排斥反应, 后扩展至免疫介导性疾病包括某些肾脏病的治疗。国内外临床应用经验显示, 上述新型免疫抑制剂确为这些肾脏病治疗增添了疗效, 提高了疾病缓解率。本文就 LEF 联合激素与 MMF 联合激素治疗儿童 RNS 疗效进行比较分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 1 月至 2009 年 12 月在广西壮族自治区妇幼保健院儿科住院诊断为 RNS, 接受治疗并有完整随访资料的患儿 67 例。其中男 36 例, 女 31 例; 平均年龄 5.6(1~14)岁。分为实验组 32 例和对照组 35 例, 分别应用 LEF 联合激素和 MMF 联合激素治疗, 治疗前病程平均 6 个月

(2~18 个月)。均符合中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的 PNS 诊断标准, 且符合 RNS 以下 3 种情况之一, (1) SDNS: 在激素治疗缓解后于减量过程中复发或停药 2 周后复发; (2) SRNS: 使用泼尼松 1.5~2.0 mg/(kg·d), 8 周后尿蛋白仍(++); (3) FRNS: 6 个月内复发 2 次, 或 1 年内复发 3 次。其中 SDNS 4 例, SRNS 27 例, FRNS 36 例。临床分型为单纯型 NS 52 例, 肾炎型 NS 15 例。应用 MMF 联合激素或 LEF 联合激素治疗前 43 例行肾穿刺病理检查, 其中微小病变(MCD)31 例, 局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)5 例, 系膜增生性肾炎(MsPGN)7 例。排除系统性红斑狼疮(SLE)、过敏性紫癜等疾病所致继发性 NS 及先天性 NS。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 实验组用 LEF 开始负荷剂量 1 mg/(kg·d), 连用 3 d; 以后 0.3 mg/(kg·d), 治疗时间为 6~9 个月; 对照组用 MMF 胶囊(上海罗氏公司生产)25 mg/(kg·d), 2 次/天, 口服, 尿蛋白减少后药量酌减, 疗程 6~9 个月。两组均加用泼尼松 1.0~1.5 mg/(kg·d), 尿蛋白转阴 2 周后减量, 15 d 减 5~10 mg, 减至 5~10 mg/d 时维持, 再逐渐减量, 至 6 个月后以小剂量(<0.25 mg/kg, 隔日)维持或停用激素。所有患者均加用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂, 并使用潘生丁抗凝。整个过程不加用其他免疫抑制剂。定期复查尿、血常规, 24 h 尿蛋白定量, 血清肌酐(Cr)和尿素氮(BUN), 肝功能和不良反应等。

1.2.2 观察项目 观察治疗后 6 个月 24 h 尿蛋白、ALB、TC、Cr 及 BUN 等变化。

1.2.3 疗效判定 (1) 完全缓解: 临床症状、体征消失, 尿蛋白检测连续 3 次转阴, 24 h 尿蛋白定量小于 150 mg。(2) 部分缓

解:临床症状消失,尿蛋白定性(+~++),24 h 尿蛋白定量小于 50 mg/kg,血浆 ALB>30 g/L。(3)无效:CsA 治疗达 2 个月,血药浓度大于 100 ng/L,临床表现无好转,尿蛋白大于(+++)或 24 h 尿蛋白定量大于 50 mg/kg,ALB<30 g/L。

1.3 统计学处理 资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示及配对样本 t 检验,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 LEF 与 MMF 治疗 RNS 效果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 2 两组患者治疗 6 个月后相关临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间(月)	24 h 尿蛋白定量(g)	ALT(U/L)	TC(mmol/L)	Cr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)
实验组	32	0	2.31 \pm 1.42	17.52 \pm 11.46	9.05 \pm 5.03	38.73 \pm 25.71	6.24 \pm 4.27
		6	0.49 \pm 0.52	34.75 \pm 9.43	6.67 \pm 4.42	43.77 \pm 28.35	6.56 \pm 5.06
对照组	35	0	2.41 \pm 1.38	18.47 \pm 12.32	9.67 \pm 5.48	39.45 \pm 23.68	5.95 \pm 4.38
		6	0.55 \pm 0.61	35.47 \pm 7.83	6.59 \pm 5.39	40.25 \pm 28.23	6.42 \pm 6.15
P			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

LEF 是近年来出现的一种新型免疫抑制剂,口服吸收后的活性在人体内的半衰期为 15~18 d,43% 经肾从尿中排出,48% 经胆汁从粪便排出。LEF 是异噻唑类化合物,口服吸收后在肠壁和肝脏内迅速转化为其活性代谢物 A771726。有研究证实,A771726 能可逆性地抑制嘧啶从头合成途径中的关键酶,即二氢乳酸脱氢酶,阻断嘧啶的从头合成途径,影响 DNA 和 RNA 的合成,干扰核苷酸代谢,选择性抑制 T、B 淋巴细胞增殖,抑制抗体形成,抑制 NF- κ B 被激活而起作用,使活化的淋巴细胞增殖周期停留在 G₁ 期或 S 期^[3],活化的淋巴细胞因其所需的嘧啶比正常细胞高 8~16 倍,成为本品作用的主要靶细胞。另有实验提示,本品不影响人粒细胞的吞噬作用,还可通过下调内皮和单核细胞黏附分子的表达,抑制外周血单核细胞的跨内皮膜游走,从而减少单核细胞在炎症部位的聚集^[4]。可通过抑制炎症介质的合成及释放、抑制酪氨酸激酶活性、抑制环氧合酶的产生、抑制一氧化氮的生成、抑制与血管生成相关的内皮细胞功能以及抑制中性粒细胞的趋化等机制完成其抗炎作用;其免疫抑制作用是通过抑制淋巴细胞活化以及抑制抗体产生来完成的^[5]。RNS 因其病理类型多为系膜增生性肾小球肾炎(MPGM)、膜性肾病(MGN)或 FSGS 等类型,故多数对传统的激素联合环磷酰胺冲击治疗效果不佳^[6]。寻求新的治疗方案已经成为临床医师的考虑和选择,随着新型免疫抑制剂 LEF 在临床的应用和其强大的抑制淋巴细胞增殖、趋化、抑制抗体的产生和分泌的作用,以及毒性小、安全范围大、基本无不良反应等特点越来越受关注^[7]。LEF 最早被用于治疗肾移植抗排斥以及类风湿关节炎^[8],近年来 LEF 的应用领域不断扩大,从类风湿关节炎治疗到防治移植排斥反应和肾小球疾病的治疗等^[9]。目前在一些免疫相关性疾病的治疗领域的实验研究中,如类风湿关节炎、SLE、移植排斥等方面,LEF 的治疗作用都得到了充分的肯定,且不良反应轻微^[10]。有文献报道 LEF 与环磷酰胺、环孢素等相比,其安全性高,不良反应小^[11]。目前 LEF 已经开始用于肾脏病领域,并在治疗 NS、狼疮性肾炎、IgA 肾病、过敏性紫癜性肾炎等疾病中取得满意的疗效和安全性^[12]。LEF 治疗成人 RNS 也取得较好效

2.2 两组患者治疗 6 个月后相关临床指标比较 治疗 6 个月后两组患儿 24 h 尿蛋白定量、ALT、TC、Cr、BUN 等指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者治疗效果比较

组别	n	完全缓解(n)	部分缓解(n)	无效(n)	总缓解率(%)
实验组	32	21	6	5	84.38
对照组	35	24	5	6	82.86
P		>0.05	>0.05	>0.01	>0.01

果^[13],其最常见的不良反应有腹泻、瘙痒、脱发、皮疹等,以及可逆性肝酶活性升高和一过性白细胞下降等^[14]。对免疫缺陷状态,未控制的感染、活动性胃肠道疾病、肾功能不全、骨髓发育不良的患者应慎用,对白细胞减少症、中性粒细胞减少症、肾功能严重损害者应禁用,孕妇及哺乳期妇女禁用^[15]。LEF 在本组 32 例患者使用中,未发现以上不良反应,总的来说,LEF 不良反应和并发症相对较少。LEF 是一种化学结构独特、作用机制新颖的新型免疫抑制剂,对多种自身免疫性疾病和免疫介导性疾病有确切的疗效和良好的安全性,在治疗风湿病、肾脏病、皮肤病、器官移植以及艾滋病等领域均有广阔的临床应用前景,尤其值得关注的是,LEF 具有相对的安全性,可以应用于儿童^[16]。本研究结果提示 LEF 联合激素治疗 RNS 总体效果与 MMF 联合激素治疗 RNS 无明显差别,故对于儿童 RNS,可以使用 LEF 联合激素治疗。

参考文献:

- [1] 姚勇,丁洁. 全国儿科肾病综合征专题学术研讨会会议纪要[J]. 中华儿科杂志,2001,39(12):710-711.
- [2] 杨霖云,陈述枚,姚勇,等. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志,2001,39(12):746-749.
- [3] Miceli-Richard C, Dougados M. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2003,4(6):987-997.
- [4] Grisar J, Aringer M, Koller MD, et al. Leflunomide inhibits transendothelial migration of peripheral blood mononuclear cells[J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(12):1632-1637.
- [5] Gulati S, Pokhariyal S, Sharma RK, et al. Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephritic syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16(2):2013-2027.
- [6] 李明,蒋小云,陈慧卿,等. 环孢素治疗儿童难治性肾病综合征的疗效[J]. 实用儿科临床杂志,2009,24(17):1359-1361.

瓣膜置换术后常规服用华法林抗凝,一般将 PT 调整至正常的 1~2 倍。对于此类患者有 4 种抗凝调整方案:(1)不停抗凝;(2)推迟抗凝;(3)终止抗凝;(4)暂停抗凝^[12]。因华法林半衰期为 40~50 h^[13],为防创面出血和渗血,本组 4 例机械瓣膜置换术后患者均于术前 1~2 d 停用华法林,待 PT 恢复正常后行 LC。术后常规检查 PT 和腹腔引流量及性质。观察无出血征象,术后 1~2 d 便停用腹腔引流管,同时恢复术前华法林剂量,并逐渐调整 PT 至术前抗凝治疗水平。

3.3 手术注意事项 由于腹腔镜手术中气腹、体位变化等对患者心功能造成一定影响,因此如何能保证一定手术野,使手术顺利实施,同时又能保证对此类患者心功能不产生不良影响是手术成功的关键。首先,对于气腹调整,16 例患者都采用低压(9~10 mm Hg)下顺利完成手术。与金永涛等^[14]研究相似,术中也发现患者心率有不同程度增快,这表明低气腹压也能造成心脏每搏输出量的减少,但机体亦能通过心率增快来代偿,不会因代偿不全引起心律失常和心力衰竭。黄元夕等^[15]的研究也证明,腹压 8~12 mm Hg 对心功能没有不良影响,同时在这个腹压下也能得到良好的手术视野,认为是实施腹腔镜手术适当且安全的压力。其次,充气时采用低流量,使患者有缓慢适应腹压变化的过程;再者,对于此类患者手术要由技术娴熟人员完成,以缩短手术时间,减少手术创伤及麻醉药物吸收过多,对降低手术危险性,避免术后血压波动及保证心肌的供血供氧至关重要。另外,术毕减压虽是一个小环节,但应引起重视。本组中 1 例患者因术毕减压不充分,术后肩部胀痛疼痛,血压波动大。因此,为安全起见,术毕减压必须充分。

总之,心脏瓣膜病变及心脏瓣膜置换术后患者经术前充分准备,调整心功能至最佳状态,术中注意严密观察,在低气腹压下行 LC 并尽量缩短手术时间,是安全、可行的。

参考文献:

- [1] 陈训如. 普通外科微创技术应用现状及展望[J]. 中国普外基础与临床杂志,2005,12(6):533-536.
- [2] 胡三元,陈波. 腹腔镜胆道手术现状与进展[J]. 中国医师进修杂志,2007,30(9):6-8.
- [7] Remer CF, Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2001, 10(7):480-489.
- [8] Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases[J]. *Immunopharmacology*, 2000, 47(2/3):273-289.
- [9] Lou T, Wang C, Chen Z, et al. Randomised controlled trial of leflunomide in the treatment of immunoglobulin A nephropathy[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2006, 11(2):113-116.
- [10] Hansen KE, Cush J, Singhal A, et al. The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 51(2):28-32.
- [11] 杨光,唐政. 来氟米特在肾脏疾病中的作用[J]. 国外医学

- [3] 王琪,邓小明,韩艾伦,等. 心脏瓣膜病患者非心脏手术的围手术期处理[J]. 心肺血管病杂志,2005,24(4):244.
- [4] Andersson L, Lindberg G, Bringman S, et al. Pneumoperitoneum versus abdominal wall life: effects on central haemodynamics and intrathoracic pressure during laparoscopic cholecystectomy[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47(7):838-846.
- [5] 赵国良,张英豪,薄涛. 心功能 II 级患者行低气腹压腹腔镜胆囊切除术 18 例临床分析[J]. 中国普外基础与临床杂志,2005,12(6):568-569.
- [6] 游海波,王强. 腹腔镜外科的特殊问题[J]. 重庆医学,2009,38(3):362-364.
- [7] 王琛,樊勇,康博雄,等. 腹腔镜胆囊手术中二氧化碳气腹对心血管系统影响的临床研究[J]. 中国医药,2009,4(6):460-461.
- [8] 李民,蒋建渝. 腹腔镜胆囊切除手术心率变异性的变化[J]. 中国微创外科杂志,2003,3(1):30-32.
- [9] 杜晓芬,朱安东. 心脏疾病与腹腔镜手术[J]. 吉林医药,2007,28(3):422-423.
- [10] Makita K, Ishikawa S. Remifentanyl[J]. *Masui*, 2006, 55(7):817-825.
- [11] 柳璐,张传汉. 腹腔镜手术麻醉的研究进展[J]. 中国医师进修杂志,2007,30(1):67-68.
- [12] Syed M, Jafri MD. Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy[J]. *Am Heart J*, 2004, 147(1):3-15.
- [13] 董国祥. 华法林的使用及注意事项[J]. 中华外科杂志,2007,45(11):775-776.
- [14] 金永涛,高峰,刘勇. 心脏瓣膜病患者行腹腔镜手术的麻醉处理[J]. 腹腔镜外科杂志,2005,10(3):174-175.
- [15] 黄元夕,李景瑞,阎国君. 腹腔镜胆囊切除术中气腹对心功能影响的研究[J]. 中国急救医学,2000,20(2):70.

(收稿日期:2010-08-15 修回日期:2010-09-22)

(上接第 868 页)

- [7] Remer CF, Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2001, 10(7):480-489.
- [8] Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases[J]. *Immunopharmacology*, 2000, 47(2/3):273-289.
- [9] Lou T, Wang C, Chen Z, et al. Randomised controlled trial of leflunomide in the treatment of immunoglobulin A nephropathy[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2006, 11(2):113-116.
- [10] Hansen KE, Cush J, Singhal A, et al. The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 51(2):28-32.
- [11] 杨光,唐政. 来氟米特在肾脏疾病中的作用[J]. 国外医学

泌尿系统分册,2004,24(5):652-655.

- [12] 张爱平. 来氟米特治疗 IgA 肾病 64 例[J]. 中华肾脏病杂志,2004,20(3):176.
- [13] 王成,娄探奇,唐骅,等. 来氟米特治疗难治性肾病综合征 60 例临床研究[J]. 中国实用内科杂志,2005,25(12):1096-1098.
- [14] 崔太根,侯凡凡,倪兆慧,等. 来氟米特联合激素治疗增殖型狼疮性肾炎的多中心对照临床试验研究[J]. 中华内科杂志,2005,44(9):672-676.
- [15] Schlapfer E, Fischer M, Ott P, et al. Anti-HIV-L activity of leflunomide: a comparison with mycophenolic acid and hydroxyurea[J]. *AIDS*, 2003, 17(11):1613-1620.
- [16] 周利军,徐虹,方利君. 来氟米特治疗儿童多发性关节炎全身型的初步评价[J]. 中国实用儿科杂志,2004,19(1):48-49.

(收稿日期:2010-09-30 修回日期:2010-10-18)