

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.013

来氟米特对 IgA 肾病患者血清血管内皮生长因子和内皮素水平的影响*

胡耀,柯贵宝,向元兵,黄鑫,彭璇
(成都大学附属医院肾脏内科 610081)

[摘要] **目的** 观察泼尼松联合来氟米特治疗免疫球蛋白(Ig)A 肾病的疗效及安全性。**方法** 选取 IgA 肾病患者 80 例分为治疗组和对照组。对照组患者给予泼尼松,治疗组患者在泼尼松基础上服用来氟米特,疗程 12 个月。在治疗 6、12 个月时统计患者总有效率,检测患者血清肌酐(Scr)、尿胱蛋白酶抑制剂 C(Cys C)、血尿素氮(BUN)和 24 h 蛋白尿(U-prot),ELISA 检测患者血浆血管内皮生长因子(VEGF)和内皮素-1(ET-1)水平。**结果** 治疗 6、12 个月治疗组总有效率分别为 85.0%和 90.0%,对照组为 65.0%和 70.0%,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 6、12 个月患者 BUN 和 U-prot 显著降低,且治疗组治疗效果优于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗 6、12 个月血浆 VEGF 和 ET-1 水平下降,且治疗组下降幅度大于对照组($P < 0.05$)。**结论** 泼尼松联合来氟米特可显著改善 IgA 肾病患者肾功能,安全有效。

[关键词] 来氟米特;泼尼松;肾小球肾炎,IgA;尿蛋白**[中图分类号]** R692.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)09-1191-03**Effects of leflunomide on serum vascular endothelial growth factor and endothelin in patients with IgA nephropathy***

HU Yao, KE Guibao, XIANG Yuanbing, HUANG Xin, PENG Xuan

(Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan 610081, China)

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy and safety of prednisone combined with leflunomide in the treatment of immunoglobulin A (IgA) nephropathy. **Methods** Eighty patients with IgA nephropathy were selected and divided into the treatment group and control group. The patients in the control group were given prednisone and the treatment group received prednisone plus leflunomide. The treatment course lasted for 12 months. Total effective rate, serum creatinine(Scr), urinary protease inhibitor C(Cys C), blood urea nitrogen(BUN) and 24 h proteinuria(U-prot) were measured at 6-month and 12-month treatment. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 (ET-1) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The effective rates at 6-month and 12-month treatment in the treatment group were 85% and 90% respectively, which in the control group were 65% and 70% respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The BUN and U-prot levels after 6-month and 12-month treatment were significantly reduced, moreover the effect in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of plasma VEGF and ET-1 after 6-month and 12-month treatment in the two groups were decreased, moreover the decrease range in the treatment group was greater than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Prednisone combined with leflunomide can significantly improve the renal function in the patients with IgA nephropathy, and it is safe and effective.

[Key words] leflunomide; prednisone; glomerulonephritis, IgA; urine protein

人免疫球蛋白(Ig)A 肾病是一种常见的原发性肾小球疾病,是指肾小球系膜区以 IgA 或 IgA 沉积为主,伴或不伴有其他 Ig 在肾小球系膜区沉积的原发性肾小球病。本病无特殊治疗方法,患者最终会发展成终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),临床治疗一般是根据患者不同表现及病程,采用相应治疗,目的是保护肾功能,延缓病情进展^[1]。目前较多是采用激素治疗,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)在 2012 年版指南中推荐患者接受 6 个月糖皮质激素治疗,但激素治疗有诸多不良反应,而且长期使用容易产生抵抗或依赖^[2]。近年来研究发现免疫抑制剂治疗 IgA 肾病效果良好,特别是新型免疫抑制剂来氟米特(leflunomide)联合激素在治疗肾病方面的疗效引起广泛关注^[3]。本研究通过观察来氟米特联合泼尼松治疗 IgA 肾病的效果以及对血管内皮生长因子(VEGF)和内皮素-1(ET-1)的水平的影响,评估该治疗方法的可行性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 6 月至 2016 年 6 月在本院就诊的原发性慢性肾小球肾炎患者 80 例,患者经进一步肾穿刺活检确诊为 IgA 肾病,患者年龄 19~59 岁,其中男 32 例,女 48 例。按照随机数表法将患者分为治疗组和对照组各 40 例,按照肾病理(Lee)分级标准进行病理组织学分级。两组患者在一般资料方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审批,所有患者均已签署知情同意书。纳入标准:(1)年龄 18~60 周岁;(2)24 h 蛋白尿(U-prot) ≥ 3.5 g;(3)血清肌酐(Scr) $< 177 \mu\text{mol/L}$;(4)Lee 分级为 II~V 级;(5)患者经肾穿刺活检确诊为 IgA 肾病,排除系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、乙型肝炎等引发的继发性肾病。排除标准:(1)严重心脑血管疾病,肝功能不全,合并严重感染患者;(2)合并肿瘤需进行治疗患者;(3)HIV 感染,乙型或丙型肝炎患者;(4)合并其他肾脏疾病如急性肾炎综合征,急性肾小

管坏死及糖尿病;(5)妊娠及哺乳期妇女。

表 1 两组患者一般资料比较($n=40$)

| 项目 | 治疗组 | 对照组 |
|-----------------------------|--------------|--------------|
| 性别(男/女) | 18/22 | 14/26 |
| 年龄(岁, $\bar{x}\pm s$) | 35.45±8.63 | 34.61±7.91 |
| 病程(年, $\bar{x}\pm s$) | 1.67±0.74 | 1.63±0.84 |
| 收缩压(mm Hg, $\bar{x}\pm s$) | 135.94±10.31 | 131.69±20.09 |
| 舒张压(mm Hg, $\bar{x}\pm s$) | 82.47±20.65 | 87.91±13.37 |
| Lee 分级(n) | | |
| II | 6 | 8 |
| III | 14 | 16 |
| IV | 16 | 17 |
| V | 14 | 9 |

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均予以对症治疗,均服用血管紧张素转化酶抑制剂或者血管紧张素受体拮抗剂,高血压者可加用 β 受体阻滞剂,钙通道阻滞剂,根据需要使用保肝、降糖及抗炎药物。对照组以标准泼尼松治疗,起始剂量为 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,最高不超过 60 mg/d ,8周后开始减量,每15天减量10%,直到 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 时维持该剂量2个月,再继续减量直到 10 mg/d 。治疗组在泼尼松基础上服用来氟米特片, 20 mg/d ,每天1次。

1.2.2 观察指标 (1)治疗6个月后评估两组患者治疗效果;(2)治疗前后测定两组患者Scr、尿胱蛋白酶抑制剂C(Cys C)、尿素氮(BUN)和U-prot;(3)治疗前后采用ELISA法检测患者血清VEGF和ET-1水平。

表 3 两组患者治疗前后临床指标变化比较($\bar{x}\pm s, n=40$)

| 组别 | 时间 | Scr($\mu\text{mol/L}$) | CysC(mg/L) | BUN(mmol/L) | U-prot(g) |
|-----|------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 84.88±11.71 | 1.57±0.89 | 7.19±1.26 | 4.62±1.33 |
| | 6个月 | 83.07±11.82 | 1.55±0.71 | 6.28±1.43 ^a | 2.98±1.65 ^a |
| | 12个月 | 83.75±11.38 | 1.43±0.86 | 5.83±1.17 ^a | 1.91±1.24 ^a |
| 治疗组 | 治疗前 | 85.21±12.32 | 1.60±0.65 | 7.32±1.29 | 4.71±1.12 |
| | 6个月 | 83.25±12.81 | 1.46±0.85 | 5.42±1.30 ^{ab} | 2.53±1.76 ^{ab} |
| | 12个月 | 82.63±10.74 | 1.41±0.96 | 4.47±1.21 ^{ab} | 1.24±1.05 ^{ab} |

^a: $P<0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组同时间比较

表 4 两组患者血清 VEGF 和 ET-1 水平比较($\bar{x}\pm s, n=40$)

| 组别 | 时间 | ET-1(ng/L) | VEGF(ng/L) |
|-----|------|----------------------------|-----------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 397.88±136.71 | 449.57±149.85 |
| | 6个月 | 309.87±123.02 ^a | 384.55±143.71 ^a |
| | 12个月 | 259.75±133.38 ^a | 217.63±106.86 ^a |
| 治疗组 | 治疗前 | 385.21±112.32 | 438.77±156.25 |
| | 6个月 | 223.35±76.81 ^{ab} | 298.66±104.85 ^{ab} |
| | 12个月 | 122.03±65.24 ^{ab} | 161.81±62.46 ^{ab} |

^a: $P<0.05$,与本组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组同时间比较

1.2.3 疗效判定标准 缓解:治疗后U-prot $<0.5\text{ g/d}$,肝肾功能检测正常;显效:治疗后U-prot减少50%,Scr降至正常或较治疗前下降20%以上;有效:U-prot减少30%~ $<50\%$,Scr未改变或减少小于20%;无效:各指标未改善或加重;复发:病情缓解后经复查U-prot $\geq 3.5\text{ g/d}$ 。总有效率=(缓解例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理 应用SPSS22.0统计学软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 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 治疗组在治疗6、12个月时的总有效率均高于对照组($P<0.05$),且对照组在治疗12个月时发生了4例复发,复发率为10.0%,见表2。

表 2 两组患者治疗 6、12 个月时治疗效果比($n=40$)

| 组别 | 时间 | 缓解(n) | 显效(n) | 有效(n) | 无效(n) | 复发(n) | 总有效率(%) | 复发率(%) |
|-----|------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|--------|
| 治疗组 | 6个月 | 9 | 10 | 15 | 6 | 0 | 85.0 | 0 |
| | 12个月 | 12 | 10 | 14 | 4 | 0 | 90.0 | 0 |
| 对照组 | 6个月 | 5 | 4 | 17 | 14 | 0 | 65.0 | 0 |
| | 12个月 | 6 | 6 | 16 | 12 | 4 | 70.0 | 10.0 |

2.2 两组患者治疗前后临床指标变化比较 治疗6、12个月患者BUN和U-prot均明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组与对照组比较下降更为明显($P<0.05$),见表3。

2.3 两组患者治疗前后 VEGF 和 ET-1 水平比较 两组患者治疗后6、12个月的血清ET-1和VEGF均低于治疗前,且治疗组改善要更为明显($P<0.05$),见表4。

2.4 不良反应 治疗组发生白细胞降低2例,调整来氟米特用量后恢复,肝功能丙氨酸转氨酶(ALT)异常2例,加用保肝药后复查缓解,腹泻1例,给予对症处理后治愈,总不良反应发生率12.5%。对照组发生糖耐量异常3例,经控制摄入糖分后恢复正常,不良反应发生率7.5%,两组间不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

IgA肾病作为最为常见的原发性肾小球疾病,目前该病的

发病机制尚未解析,从病理学检测可发现肾组织 IgA 沉积以及免疫复合物增加,因此普遍认为免疫机制参与了患者肾小球损伤的过程^[4]。长久以来糖皮质激素治疗 IgA 肾病是临床常用治疗手段,其临床效果也得到大量临床试验的验证,研究发现糖皮质激素可保护肾功能,降低蛋白尿,但糖皮质激素存在诸多不良反应如导致糖代谢异常、骨质疏松等,且部分患者在使用之后出现了抵抗现象,限制了其应用^[5]。部分学者认为治疗 IgA 应从抑制免疫细胞过度活化入手,平衡细胞因子间水平,限制免疫复合物的合成,因此将免疫抑制剂纳入到 IgA 肾病的治疗当中,目前常用的免疫抑制剂有环磷酰胺、硫唑嘌呤、霉酚酸酯等^[6-7]。近年来糖皮质激素与免疫抑制剂的联合治疗 IgA 肾病逐渐成为该领域研究的热点^[8],但是目前对免疫抑制剂的使用仍缺乏大规模临床实验的证明,因此对于该治疗方法的探索仍将继续。

来氟米特是一个具有抗增殖活性的新型异唑类免疫调节剂,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^[9]。研究发现来氟米特通过调节 T 细胞亚群平衡调节免疫系统,主要通过下调 CD4⁺ 淋巴细胞活性,使 Th 细胞生成减少,使体内 Th1/Th2 比例改变,从而使 T 淋巴细胞亚群分布发生变化^[10]。另外在 IgA 肾病小鼠模型中发现来氟米特与糖皮质激素均可减少肾小球系膜去免疫复合物的沉积,而来氟米特作用更明显。本研究发现治疗组治疗 6、12 个月的总有效率均高于对照组 ($P < 0.05$),显示了来氟米特联合泼尼松治疗 IgA 肾病的优势。两组患者治疗后 BUN 和 U-prot 均低于治疗前,且治疗组下降显著于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明联合治疗更能降低 IgA 肾病的临床指标。李海剑等^[11]采用来氟米特与氯吡格雷治疗 IgA 肾病,48 周治疗后结果显示该方法可降低蛋白尿,延缓肾功能恶化;汤跃武等^[12]观察了激素联合不同免疫抑制剂治疗 IgA 肾病的疗效,结果是糖皮质激素联合来氟米特治疗有效率达到 90.0%;邱晓楠^[13]对来氟米特/环磷酰胺联合糖皮质激素治疗 IgA 肾病进行了系统评价,在 7 个随机对照研究 385 例病例当中,来氟米特与环磷酰胺比较患者尿蛋白下降更明显,血清清蛋白升高更明显,且各种不良反应发生率更低。此外,两组患者血清 ET-1 和 VEGF 都随治疗逐步改善,治疗组与对照组比较改善更为明显 ($P < 0.05$)。其原因可能是血浆 VEGF 水平与 IgA 肾病患者尿蛋白水平正相关,VEGF 可通过与内皮细胞特异性受体结合参与肾小球内皮细胞损伤及肾小球硬化的过程^[14]。而 ET-1 是体内最强的缩血管活性多肽,可改变肾脏血流,参与血管炎性反应与血管结构重塑,在肾功能损伤中起着重要的作用^[15]。泼尼松联合来氟米特可调节 T 细胞亚群平衡调节免疫系统,从而有效抑制 VEGF 和 ET-1,抑制肾脏血管活性物质与炎症介质过度表达,最终达到治疗的目的。

综上所述,泼尼松联合来氟米特治疗 IgA 肾病疗效优于泼尼松单药使用,可明显改善患者肾功能,且不会增加患者不良反应。本研究病例数较少,其确切疗效以及具体机制仍需进一步深入探索。

参考文献

[1] 陈明达,王翔. 免疫抑制剂治疗 IgA 肾病的研究新进展

[J]. 免疫学杂志,2010,26(2):179-182.

- [2] ROSSELLI J L, THACKER S M, KARPINSKI J P, et al. Treatment of IgA nephropathy: an update[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(10):1284-96.
- [3] 陈丁,孙波,刘圆圆,等. 来氟米特治疗难治性肾病综合征的 Meta 分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(8):588-593.
- [4] 黄颜颜,陆清竹,唐智. 来氟米特联合中小剂量糖皮质激素治疗原发性难治性肾病综合征[J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(9):759-761.
- [5] VECCHIO M, BONERBA B, PALMER S C, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 8(4):CD003965.
- [6] CHEN Y, LI Y, YANG S, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy: a systematic review[J]. *Bmc Nephrology*, 2014, 15(1):1-10.
- [7] 傅君,杨莉娅,陈俊峰,等. 霉酚酸酯治疗 IgA 肾病疗效研究的 Meta 分析[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2011, 30(6):849-854.
- [8] 张婕,刘光陵. 来氟米特治疗 IgA 肾病的 Meta 分析[J]. *医学研究生学报*, 2010, 23(9):950-955.
- [9] CHENG G, LIU D, MARGETTS P, et al. Valsartan combined with clopidogrel and/or leflunomide for the treatment of progressive immunoglobulin A nephropathy[J]. *Nephrology(Carlton)*, 2015, 20(2):77-84.
- [10] 弓玉祥,丁丽红,杨旻宇,等. IgA 肾病肾小管间质中淋巴细胞亚群分布及其临床意义探讨[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2015, 34(6):876-880.
- [11] 李海剑,程根阳,肖静,等. 来氟米特联合氯吡格雷治疗 IgA 肾病的疗效及可行性[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(19):3260-3263.
- [12] 汤跃武,吴泽成. 激素联合不同免疫抑制剂治疗原发性 IgA 肾病的疗效及安全性[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(10):1687-1689.
- [13] 邱晓楠. 来氟米特联合激素与环磷酰胺联合激素治疗 IgA 肾病的系统评价及 Meta 分析[D]. 南宁:广西医科大学,2014.
- [14] 李佩宏,李文奇. IgA 肾病患者尿蛋白和血管内皮生长因子的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2014, 43(8):918-921.
- [15] 杨素霞,陈宝平,陈芳,等. 不同严重程度 IgA 肾病患者血管内皮细胞生长因子和内皮缩血管肽-1 水平的变化及意义[J]. *广东医学*, 2015, 36(24):3819-3822.

(收稿日期:2017-10-25 修回日期:2017-12-20)