来氟米特配伍雷公藤多甙治疗难治性肾病综合征的疗效观察

刘中华 陈建英 田政湘 李丽珍

（湖南省马王堆疗养院 湖南 长沙 410086）

摘要 **目的：**观察来氟米特联合雷公藤多甙治疗难治性肾病综合征（RNS）的疗效。**方法：**选取 52 例 RNS 患者随机分为观察组（32 例）与对照组（30 例），其中对照组给予来氟米特和激素联合治疗，观察组给予来氟米特配伍雷公藤多甙治疗。疗程均为 6 个月，治疗期间比较两组疗效，检测患者 24h 尿蛋白定量、血清总蛋白和白蛋白、血肌酐、血尿素氮、谷丙转氨酶变化情况，同时观察患者有无不良反应。**结果：**①治疗 6 个月后，观察组完全缓解率和总有效率分别为 28.13%、78.13%，略高于对照组 26.67%的完全缓解效率和 76..67%的总有效率，但两组间差异无统计学意义（P>0.05）。②经过治疗，RNS 患者 24h 尿蛋白定量逐渐下降，而血清总蛋白和白蛋白水平逐渐增加，与治疗前比较差异均有显著性(P<0.01)，其中观察组各指标变化比对照组明显（P<0.05）③治疗后观察组与对照组患者尿素氮、血肌酐含量均较治疗前显著降低（P<0.01 或 0.05），而谷丙转氨酶水平无明显变化（P>0..05），两组间差异无显著性（P>0..05）。④观察组不良反应发生率为 12.50%，明显低于对照组 23.33%的发生率，组间差异有显著性（P<0.05）。**结论：**米氟米特联合雷公藤多甙治疗能明显缓解 RNS 患者的临床症状，改善肾功能，减少蛋白尿的产生，且短期内不良反应较少。

关键词：难治性肾病综合征；来氟米特；雷公藤多甙

中图分类号：R692，R544.14 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2011）04-738-04

Leflunomide Combined with Tripterginum Wilfordii Polyglycoside for Refractory Nephrotic Syndrome

LIU Zhong-hua, CHEN Jian-ying, TIAN Zheng-xiang, LI Li-zhen

(Mawangdui convalescent camp of hunan province, Changsha, 410086)

ABSTRACT Objective: To study the effect of leflunomide (LEF) and tripterginum wilfordii polyglycoside (TWP) in the treatment of refractory nephrotic syndrome (RNS). Methods: 52 cases of RNS were divided into two groups, the control group (30 cases) was given LEF and corticosteroids, and the observed group (30 cases) was treated with LEF and TWP. Before and after treatment, the 24h urinary protein quantitative (Upro), serum total protein (TP), albumin (Alb), serum creatinine (Scr), blood uria nitrogen (BUN), and alanine aminotransferase (ALT) were observed. Results: ① The complete recession rate and the total efficiency were respectively 28.13% and 78.13% in observed group, slightly higher than that of 26.67% and 76.67% in control group, but there was no significant difference between groups (P>0.05). ②After treatment, the Tb and Alb increased in patients of RNS along with the decrease of Upro, especially in observed group, showing significant difference between groups (P<0.05). ③With treatment, the Scr and BUN significantly decreased in patients (P<0.01 or 0.05), while the ALT was changeless, and there was no significant difference between groups (P>0.05). ④The rate of adverse reactions was 12.50% in observed group, significantly higher than that of control group (23.33%)（P<0.05). Conclusion: The treatment of refractory nephrotic syndrome with LEF and TWP can obviously relieve the symptom, improve kidney functions, and reduce urine protein, with less short-term adverse reaction

Key words: Refractory nephrotic syndrome; Leflunomide; Tripterginum wilfordii polyglycoside

Chinese Library Classification: R692, R544.14 Document code: A

Article ID: 1673-6273（2011）04-738-04

前言

难治性肾病综合征（refractory nephritic syndrome, RNS）为临床上较为常见的肾病之一，约占原发性肾病综合征的 40%左右。RNS 是由于肾病综合征患者对激素产生依赖或抵抗，导致大剂量激素治疗效果差，病情反复发作，最终发展为肾功能衰竭[1]。肾病综合征为自身免疫性疾病，大量免疫复合物沉积于肾小球，造成肾小球滤过膜屏障受损，血浆蛋白滤过增加，尿蛋白含量增多，引起机体继发性出现低蛋白血症、水肿等症状[2]。因此肾病综合征的治疗主要以免疫抑制及抗炎为基本策略，本研究尝试以新型免疫抑制剂来氟米特联合中药制剂雷公藤多甙进行难治性肾病综合征的治疗，以期为难治性肾病综合征患者提供新的选择治疗方法。

作者简介：刘中华（1975-），女，肾病内科主治医师，

联系电话 13637313462

(收稿日期：2010-11-07 接受日期：2010-11-30)

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2006 年 3 月至 2010 年 8 月于我院肾内科门诊及住院部收治的 62 例难治性原发性肾病综合征患者，均符合肾病综合征诊断标准：24h 尿蛋白定量 >3.5g，血浆白蛋白 <30g/L，伴有不同程度高脂血症或水肿，同时除外肝功能异常、严重感染、合并心脑血管严重疾病和过敏体质者。患者于本次治疗前均按

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

受了至少 8～12W 肾上腺皮质激素标准治疗，并出现了以下任何一种情况：①肾上腺皮质激素依赖，激素治疗后症状可缓解，但停药后 2W 内或减量过程中复发；②肾上腺皮质激素抵抗，足量激素治疗 8～12W 后，症状仍未得到缓解；③肾上腺皮质激素和（或）免疫抑制剂治疗后症状得以缓解，但半年内复发 2 次或 2 次以上或 1 年内复发 3 次或 3 次以上。

62 例患者随机分为观察组与对照组：观察组 32 例，男 18 例，女 14 例，年龄 14-53 岁（平均 34.45± 8.62 岁），病程 3-122 个月（平均 16.63± 9.76 月），其中膜性肾病 11 例，系膜增生性肾炎 8 例，局灶节段硬化性肾小球 6 例，微小病变 4 例，系膜毛细血管性肾炎 3 例；对照组 30 例，男 16 例，女 14 例，年龄 15-58 岁（平均 37.12± 6.31 岁），病程 3-118 个月（平均 14.62± 10.55 月），其中膜性肾病 10 例，系膜增生性肾炎 7 例，局灶节段硬化性肾小球 7 例，微小病变 2 例，系膜毛细血管性肾炎 4 例；两组患者在性别、年龄、病理类型、病情轻重、病程等方面比较无显著差异（P>0.05），具有可比性。

1.2 治疗方法

所有患者均给予休息、饮食管理、抗凝、利尿、降压、降脂等常规治疗，观察组与对照组患者均给予口服来氟米特 50mg/d（负荷剂量），连服 3d，改为维持量 20mg/d，持续至蛋白尿消失后，减为 10mg/d。在此基础上，观察组患者加服雷公藤多甙片 20mg/ 次，3 次 /d，至蛋白尿消失后减为 10mg/ 次，3 次 /d；对照组加服泼尼松 1mg/kg·d，连用 8 周或尿蛋白转阴 2 周后逐渐减量，以 10mg/d 为维持量。观察时间共 6 个月，期间患者停用其他免疫抑制及细胞毒类药物。

1.3 观察指标

分别于治疗前、治疗后 4W、8W、12W 和 24W 检测患者血常规、尿常规、肝功能、电解质、肾小球滤过率（GFR）、24h 尿蛋白定量(Upro)、血浆白蛋白（Alb）、血清总蛋白（TP）、谷丙转氨酶（ALT），同时观察记录患者治疗期间不良反应。

1.4 疗效判定标准

①完全缓解：临床症状消失，水肿消退，24h 尿蛋白定量 <0.3g/L，血浆白蛋白 >30g/L，肾功能正常。②显著缓解：临床症状消失，水肿消退，24h 尿蛋白定量 <1.5g/L，血浆白蛋白显著升高，肾功能正常或接近正常。③部分缓解：临床症状消失，水肿消退，24h 尿蛋白定量下降≥ 50%，血浆白蛋白较前升高，但小于 30g/L，肾功能好转或无变化。④无效：临床症状无改善，24h 尿蛋白定量下降 <50%或肾功能恶化。计算总有效率＝完全缓解率 + 基本缓解率 + 部分缓解率。

1.5 统计学分析

统计学处理采用 SPSS11.0 统计软件，计量资料以均数± 标准差（$\bar{X}$± S）表示，采用 t 检验，计数资料采用 x^2 检验，以 P<0.05 为检验水准。

2 结果

2.1 疗效对比

经过治疗，大部分 RNS 患者临床症状好转，且随着治疗时间的延长，观察组与对照组完全缓解率与总有效率均逐渐升高，其中观察组疗效略高于对照组，但两组间差异无显著性（P>0.05）（表 1）。

表 1 组间疗效比较（n，%）

Table 1 Comparison of the clinical effect between groups

Group		Complete remission	Essential remission	Partly remission	Inefficient	Total efficiency
Control						
	4 weeks	3(10.00)	6(20.00)	10(33.33)	11(36.67)	63.33
	12 weeks	6(20.00)	9(30.00)	7(23.33)	8(26.67)	73.33
	24 weeks	8(26.67)	10(33.33)	5(16.67)	7(23.33)	76.67
Observed						
	4 weeks	4(12.50)	7(21.88)	10(31.25)	11(34.38)	65.63
	12 weeks	8(25.00)	11(34.38)	5(15.63)	8(25.00)	75.00
	24 weeks	9(28.13)	12(37.50)	4(12.50)	7(21.88)	78.13

2.2 组间 24h 尿蛋白量、血浆白蛋白和总蛋白水平比较

治疗前，观察组与对照组间 24h 尿蛋白量、血浆白蛋白和总蛋白水平比较无明显差异（P>0.05），治疗 4W 以后，随着尿蛋白含量显著减少，所有 RNS 患者血浆白蛋白和总蛋白水平均有明显升高，与治疗前比较差异均有统计学意义（P<0.01），但此时观察组与对照组间差异无统计学意义（P>0.05），至治疗后 12W，观察组 24h 尿蛋白量、血浆白蛋白和总蛋白水平与对照组差异有显著性，且效果优于对照组（P<0.05）（表 2）。

2.3 组间肝肾功能比较

经过治疗，大部分患者肾功能有所改善，至治疗后 4W、12W 和 24W，观察组与对照组尿素氮（BUN）、血肌酐（Scr）含量相较治疗前均显著降低（P<0.01 或 0.05），但两组间差异无统计学意义（P>0.05）。观察期间，患者谷丙转氨酶(ALT)水平没有明显改变，各组间差异无显著性（P>0.05）（表 3）。

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2 两组间治疗前后 24h 尿蛋白量、血浆白蛋白和总蛋白水平比较 ($\bar{X}\pm$ S)

Table 2 Comparison of Upro, AP and TP between groups ($\bar{X}\pm$ S)

Group		Upro (g/d)	AP (g/L)	TP (g/L)
Control				
	pre-treated	5.75± 2.26	20.85± 6.74	44.12± 3.62
	post-treated			
	2 weeks	5.32± 1.78	22.96± 5.50	52.56± 4.38
	4 weeks	3.66± 1.49●	26.13± 4.82●	54.29± 5.54●
	12weeks	2.14± 1.13●	30.25± 3.68●	62.33± 5.89●
	24 weeks	1.20± 0.77●	32.43± 3.69●	65.82± 7.12●
Experiment				
	pre-treated	5.88± 2.01	20.85± 6.74	43.26± 3.87
	post-treated			
	2 weeks	5.41± 1.75	23.34± 4.78	53.42± 4.67
	4 weeks	3.87± 1.53●	27.61± 4.30●	56.93± 5.73●
	12weeks	2.73± 1.29▲●	32.92± 3.74▲●	65.78± 6.82▲●
	24 weeks	1.68± 0.93▲●	36.15± 2.95▲●	70.22± 6.94▲●

Note : ▲P＜0.05 compared with control group；●P<0.01 compared with pre-treated group

表 3 两组间治疗前后尿素氮、血肌酐和谷丙转氨酶水平比较 ($\bar{X}\pm$ S)

Table 3 Comparison of BUN,Scr and ALT between the two groups ($\bar{X}\pm$ S)

Group		BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)	ALT (U/L)
Control				
	pre-treated	8.36± 2.24	95.21± 13.03	35.65± 4.65
	post-treated			
	2 weeks	7.85.± 2.31	93.45± 12.86	34.86± 3.25
	4 weeks	7.57± 2.46▲	90.72± 12.69▲	34.49± 3.87
	12weeks	7.04± 1.35●	82.13± 11.38●	33.51± 2.96
	24 weeks	6.57± 1.10●	84.76± 12.05●	35.22± 4.49
Experiment				
	pre-treated	7.92± 2.72	97.25± 12.94	34.12± 4.58
	post-treated			
	2 weeks	7.74± 2.20	93.83± 12.41	33.98± 2.36
	4 weeks	7.48± 1.96▲	87.66± 12.36●	32.68± 2.75
	12weeks	6.88± 1.28●	84.47± 12.52●	34.85± 3.27
	24 weeks	6.21± 1.02●	86.63± 12.24●	35.27± 4.66

Note : ▲P＜0.05 ● P<0.01 compared with pre-treated group

2.4 组间不良反应比较

对照组与观察组患者不良反应主要出现于治疗初期，其中对照组 1 例患者于出现谷丙转氨酶一过性升高，4 例出现胃肠道不适症状，主要表现为上腹部不适、恶心、腹泄，1 例出现白细胞轻度减少，1 例出现轻微过敏性皮疹，上述症状可自行缓解或经减量对症治疗后恢复正常；观察组 2 例患者出现胃肠道不适症状，主要表现为纳差、恶心、腹泻，1 例出现一过性转氨酶升高，1 例出现停经，上述可自行缓解或经对症治疗后恢复正常；对照组不良反应发生率为 23.33%(7/30)，显著高于观察组 12.50%不良反应发生率（4/32），两组间差异有统计学意义（P<0.05）

3 讨论

肾病综合征治疗中，糖皮质激素和细胞毒药物联合应用可

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

明显改善 RNS 患者的预后，但仍有许多患者会出现激素治疗不敏感或产生依赖性的情况，导致病情反复，演变为难治性肾病综合征，并最终发展为肾功能衰竭[3]。目前对于难治性肾病综合征治疗尚无肯定有效的方法，仍主要以大剂量的激素联合环磷酰胺为主，虽然具有一定疗效，但治愈率低，可引起诸如骨髓抑制、肝功能损害、性腺抑制、严重感染和致癌等严重不良反应，因此临床应用受限。而各种新型免疫抑制药物的不断研发，则为这部分患者的治疗提供了新的选择。

目前来氟米特已被广泛应用于类风湿关节关炎的治疗，并取得了令人满意的结果，证明了其在自身免疫性疾病中的应用潜能。研究发现，来氟米特免疫抑制作用机制主要包括：抑制淋巴细胞中二氢乳酸脱氢酶的活性，阻止嘧啶核苷酸从头合成途径，抑制淋巴细胞增殖，诱使细胞停滞于 G1 期，减少抗体形成；抑制酪氨酸磷酸化，阻断 NF-κ B 介导的信号传导，减少炎症细胞活化与炎性因子释放，调节 TH1/TH2 细胞平衡，减轻免疫反应[4,5]。与传统免疫抑制剂环磷酰胺相比，来氟米特所引起的不良反应发生率可明显降低，特别是其无性腺抑制作用，适合于各年龄组患者使用，因此越来越多的临床医生在难治性肾病综合治疗中，开始倾向于以来氟米特替代副作用明显的环磷酰胺配伍激素使用[6]。

与来氟米特相比较，中药制剂雷公藤多甙同样具有可靠的免疫抑制作用，可通过作用于 NF-κ B 信号传导通路，有效抑制淋巴细胞增殖活化，降低细胞介导的肾小球免疫损伤。同时雷公藤多甙还能通过兴奋下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴，上调糖皮质激素受体，增加糖皮质激素合成，减轻炎症反应；抑制肾小球系膜细胞增殖，改变肾小球通透性，减少蛋白尿的产生[7-8]。

大量实验证明，在西药基础上，合理选择中药配伍治疗，不仅可以增加疗效，而且能够有效减少副作用的产生。因此本研究中，我们试图通过来氟米特和雷公藤多甙的联合使用，提高难治性肾病综合征治疗效果，减少患者不良反应。本研究比较了来氟米特配伍雷公藤多甙和来氟米特联合激素治疗难治性肾病综合征的疗效。结果表明，实验组来氟米特配伍雷公藤多甙治疗 6 个月后，总有效率为 78.13%，略高于对照组 LEF 联合糖皮质激素治疗总有效率（76.67%），但两者之间差异无统计学意义（P>0.05），表明来氟米特、雷公藤多甙的联合使用和来氟米特配伍激素均可有效缓解难治性肾病综合征患者的临床症状，且在短期内两者间治疗效果没有明显差异。

大量蛋白尿是引发肾病综合征各临床症状的基础，也是加重肾小球病变，导致肾功能受损的重要因素，因此尿蛋白和血浆白蛋白水平已经成为肾病综合征治疗指标和疗效判定标准。本研究中结果表明，来氟米特与雷公藤多甙能显著减少 RNS 患者 24h 尿蛋白量，升高血浆白蛋白与总蛋白水平，在治疗 12W 后，效果开始明显优于来氟米特和激素联合应用（P<0.05），提示来氟米特配伍雷公藤多甙可更加有效的延缓病变进一步发展。而且相较于来氟米特配伍激素，来氟米特、雷公藤多甙的联合使用不良反应明显减少，程度轻，经停药或对症治疗后，均可恢复。

综上所述，来氟米特联合雷公藤多甙在治疗难治性肾病综合征时效果明确，与 LEF 配伍激素疗效相似，且在降低蛋白尿，增加血浆白蛋白，改善肾功能，减少不良反应方面具有一定优势，为临床难治性肾病综合征的治疗提供了一种新的治疗方法。但由于观察时间较短且病例数有限，因此该治疗方案仍需要进一步的研究证实。

参 考 文 献(References)

[1] Indridason OS, Thorsteinsdottor I, Palsson R. Advances in detection, evaluation and management of chronic kidney disease [J]. Iaeknabladid, 2007, 93(3):201-207

[2] Chen SY, Wu CY, Tsai IJ,etal. Treatment course of steroid-dependent nephrotic syndrome: emphasized on treatment effect [J]. Nephrology (Carlton), 2010, 15(3):336-339

[3] Hodson EM, Knight JF, Willis NS, et al. Management of the initial episode of steroid-responsive nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2001, 16(6):526

[4] Urushibam M, Takayarnagi H, Koga T, et al. The antirheumatic drug leflunmide inhibits osteoclastogenesis by interfering with receptor activator of NF-kappa B ligand stimulated induction of nuclear factor of activated T cells[J].Arthritis Rheum, 2004, 50(3): 794-804

[5] Dimitrora P, Skapenko A, Schleyerbach R. Immunomodulatory functions of leflunomide: inhibition of Th1cell activation and promotion of Th2 differentiation [J]. Arthritis Rheum, 2001, 44 (Suppl):216

[6] Tam LS, Li EK, Wong CK, et al. Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open label trial [J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(3): 417-418

[7] 李建明,吴仪,高劲松等.雷公藤甲素对 KA 损伤大鼠星形胶质细胞的影响[J]?现代生物医学进展,2007,7(10):1497-1499
Li Jian-ming, Wu Yi, Gao Jing-song, et al. Effects of Triptolide on Astrocytes Induced by KA Injection Into Rat Hippocampus [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2007,7(10):1497-1499

[8] 李建明, 雷德亮. KA 海马注射对大鼠学习和记忆的影响及雷公藤甲素的保护作用[J]?现代生物医学进展,2009,9(19):3651-3654
Li Jian-ming, Lei De-liang. The protective effect of triptolide on the learning and memory of rats induced by injection of KA into hippocampus [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009,9 (19): 3651-3654

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net