

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.03.036

雷公藤多苷联合吗替麦考酚酯多靶点免疫抑制治疗难治性肾病综合症的疗效评估

周咏梅 林元龙 沈平 汤立 袁刚

(苏州市立医院本部肾内科 江苏 苏州 215002)

摘要 目的: 探讨雷公藤多苷联合吗替麦考酚酯(MMF)多靶点免疫抑制治疗难治性肾病综合症(RNS)的临床疗效及安全性。**方法:** 将 76 例 RNS 患者随机分为三组, A 组(30 例)采用雷公藤多苷联合 MMF 多靶点免疫抑制疗法, B 组(29 例)采用环磷酰胺(CTX)冲击疗法, C 组(27 例)采用 MMF 疗法, 总疗程均为 6 个月。比较分析三组的临床疗效、肾功能、复发情况及不良反应。**结果:** A 组的总有效率为 73.3%, 显著高于 B 组 48.3%, C 组 44.4% ($P < 0.05$); 治疗后, 三组的肾功能指标均有所改善, 与 B 组和 C 组比较, A 组尿蛋白定量、血肌酐(Scr)显著降低, 血清白蛋白(ALB)显著升高 ($P < 0.05$); A 组的复发率(0%)显著低于 B 组(21.4%)和 C 组(15.4%) ($P < 0.05$)。A 组不良反应发生率与 B 组、C 组之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 雷公藤多苷联合 MMF 多靶点治疗 RNS 安全有效, 可减少免疫抑制剂的剂量, 提高缓解率, 改善肾功能, 且不良反应少。

关键词: 难治性肾病综合症; 多靶点免疫抑制; 雷公藤多苷; 吗替麦考酚酯

中图分类号: R692.5 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2014)03-532-04

Effect Evaluation on Multi-Target Immunosuppressive Therapy with Tripterygium Glycosides Combined with Mycophenolate Mofetil for Refractory Nephritic Syndrome

ZHOU Yong-mei, LIN Yuan-long, SHEN Ping, TANG Li, YUAN Gang

(Department of Nephrology, Headquarter of Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu, 215002, China)

ABSTRACT Objective: To explore clinical efficacy and safety on multi-target immunosuppressive therapy with tripterygium glycosides combined with mycophenolate mofetil (MMF) for refractory nephritic syndrome (RNS). **Methods:** 76 cases of RNS patients were randomly divided into three groups. Group A (N=30) was given multi-target immunosuppressive therapy with tripterygium glycosides combined with MMF, Group B (N=29) was given cyclophosphamide (CTX) pulse therapy, and Group C (N=27) was given MMF, respectively. The clinical effect, renal function, recurrence rate and side effect were observed. **Result:** The clinical effect in Group A was 73.3%, was significantly higher than that in Group B 48.3% and Group C 44.4% ($P < 0.05$). The renal function in all groups was improved after treatment, while the levels of 24 h proteinuria, Scr were lower and ALB was higher significantly in Group A compared with those in Group B and Group C ($P < 0.05$). The recurrence rate in Group A (0%) was significantly lower than that in Group B 21.4% and Group C 15.4%. There was no significant difference on the side effect among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** It is effective and safe of multi-target immunosuppressive therapy with tripterygium glycosides and MMF for RNS, it can contribute to reduce the dosage of immunosuppressant, improve remission rate and renal function, and has a relative lower side effects.

Key words: Refractory nephritic syndrome; Multi-target immunosuppressive therapy; Tripterygium glycosides; Mycophenolate mofetil

Chinese Library Classification: R692.5 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)03-532-04

前言

难治性肾病综合征(RNS)是指原发性肾病综合征(PNS)患者经激素治疗 8 周后无效或存在激素抵抗、依赖或反复发作, 约占 PNS 的 30%~50%^[1-4], 是临床中较为棘手的肾脏疾病。RNS 预后较差, 复发率高, 目前尚无特殊有效的治疗方案^[5-6]。国内外对 RNS 的治疗仍以采用环磷酰胺、环孢素等细胞毒性药

物为主, 但部分患者疗效不佳, 且存在严重的不良反应^[7,8]。近年来多靶点免疫抑制治疗在一些原发性肾小球疾病及狼疮性肾炎的治疗中取得了较好的效果, 但其在 RNS 治疗中的效果尚不确定。本研究对采用雷公藤多苷联合吗替麦考酚酯(MMF)多靶点免疫抑制治疗 RNS 患者, 收到满意疗效, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2007 年 1 月~2012 年 6 月于我院门诊及住院的 RNS 患者, 共 76 例。入组标准: ①均符合 2003 年《肾脏疾病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要》中的诊断标准^[9], 均行肾穿刺激活

作者简介: 周咏梅(1969-), 女, 本科, 副主任医师, 主要研究方向: 肾脏病临床治疗研究, 电话: 0512-62362130,
E-mail: yong_david@126.com
(收稿日期: 2013-03-19 接受日期: 2013-04-15)

验证;②均为经激素无效、依赖或反复发作者;③排除其他继发性NS,或对研究药物过敏者。其中男31例,女45例,年龄17~52岁,平均 (35.2 ± 4.4) 岁;病程5~24个月,平均 (9.2 ± 3.7) 个月;临床分型:轻微病变21例,系膜增生性肾小球肾炎19例,膜增生性肾小球肾炎17例,膜性肾病10例,局灶节段硬化性肾小球肾炎9例。将患者随机分为A组(30例)、B组(29例)和C组(27例)。三组患者在年龄、性别、病程及分型等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有患者均给予常规对症治疗,包括抗感染、抗凝、补充羟化维生素D和钾、钙等。对于激素抵抗患者不再应用激素;激素依赖患者给予泼尼松 $0.5\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,8周后每2周减量5mg,减至10mg时维持6个月;反复复发者给予泼尼松 $1\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,减量方法同上。A组采用多靶点免疫抑制疗法,MMF(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20031277) $25\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分2次口服;雷公藤多苷(上海复旦复华药业有限公司,国药准字Z31020415) $20\text{ mg}/\text{次}$,3次/d,二者交替服用,各服用1天,总疗程为6个月。B组采用环磷酰胺(CTX)冲击疗法,CTX $1.0\sim 1.2\text{ g}$ 加入0.9%生理盐水500mL,静脉滴注,每月1次,疗程为6个月。C组采用MMF疗法,MMF初始剂量 $1.5\text{ g}/\text{d}$,分2次口服,3个月后减量至 $1.0\text{ g}/\text{d}$,分2次口服,继续服用3个

月。

1.3 疗效判定及观察指标

①临床疗效:完全缓解:临床症状消失,尿蛋白转阴,24h尿蛋白定量 $<0.3\text{ g}$,血清ALB $>35\text{ g/L}$,肾功能恢复正常;部分缓解:临床症状部分消失,尿蛋白下降超过50%,血清ALB有所升高,肾功能好转;无效:临床症状无改善,尿蛋白定量下降小于50%,或肾功能恶化。其中完全缓解与部分缓解视为总有效。②肾功能:分别于治疗前后时检查尿常规、24h尿蛋白定量、血清白蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)及血肌酐(Scr)等指标。③复发:以尿检恢复正常后再次出现尿蛋白为反复。④观察两组治疗期间的不良反应发生情况。

1.4 统计分析方法

采用SPSS18.0软件进行统计分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料采用t检验, $P<0.05$ 视为有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床疗效比较

A组的总有效率为73.3%,显著高于B组48.3%,C组44.4%,差异均有统计学意义($\chi^2=3.89, 4.93$,均 $P<0.05$),而B组和C组的总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 三组临床疗效比较[n(%)]

Table 1 Clinical effect comparison among the groups[n(%)]

Group	N	Complete relief	Partial relief	Invalid	Total effective rate(%)
Group A	30	10(33.3)	12(40.0)	8(26.7)	73.3
Group B	29	6(10.3)	8(27.6)	15(51.7)	48.3
Group C	27	5(18.5)	7(25.9)	15(55.6)	44.4

2.2 三组治疗前、后肾功能指标变化比较

治疗前,三组患者尿蛋白定量、ALB、BUN及Scr比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,三组的肾功能指标均有所

改善,与B组和C组比较,A组尿蛋白定量、Scr显著降低,血清ALB显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),而B组和C组之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 三组治疗前、后肾功能指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal function indicators among the groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Group	N		24h proteinuria (g/24h)	ALB (g/L)	BUN (mmol/L)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)
Group A	30	Before treatment	3.84 ± 1.49	20.39 ± 7.24	8.31 ± 0.36	85.13 ± 13.66
		After treatment	0.78 ± 0.34^{ab}	36.38 ± 4.67^{ab}	6.37 ± 0.52	71.7 ± 14.76^{ab}
Group B	29	Before treatment	3.73 ± 1.42	21.42 ± 7.42	8.38 ± 0.48	84.38 ± 11.84
		After treatment	1.25 ± 0.57	28.51 ± 6.94	6.51 ± 0.35	78.1 ± 13.36
Group C	27	Before treatment	3.72 ± 1.34	20.23 ± 7.45	8.54 ± 0.41	87.64 ± 11.65
		After treatment	1.22 ± 0.52	31.75 ± 7.78	6.54 ± 0.38	76.43 ± 13.94

Note: Compared with that of Group B after treatment ^a $P<0.05$; Compared with that of Group C after treatment ^b $P<0.05$.

2.3 随访及复发情况

对患者随访12个月,A组未见复发病例,B组缓解的14例中3例复发,C组缓解的13例中2例复发,A组的复发率显著低于B组21.4%和C组15.4%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 不良反应比较

三组患者均出现感染、胃肠道反应(恶心、呕吐及腹泻)、白细胞减少及一过性谷丙转氨酶升高,停药后或经保肝、降酶等对症治疗后症状全部消失。三组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 三组不良反应比较(例)

Table 3 Comparison of side effects among the groups(n)

Group	N	Infection	Gastrointestinal reaction	Leukopenia	Liver dysfunction
Group A	30	5	6	2	3
Group B	29	4	2	1	3
Group C	27	4	3	1	2

Note: *Fisher exact probability.

3 讨论

RNS 是临床较为常见且棘手的肾脏疾病,研究认为基因突变、免疫紊乱、炎症介质、蛋白尿,甚至是治疗药物等因素均参与其发病^[10,11]。RNS 的临床治疗目的是抑制免疫及其介导的炎症反应,但目前尚无统一的治疗方案,常用药物除激素外,还包括 CTX、环孢素 A(CsA)、MMF、来氟米特(LEF)等药物。免疫疗法对于减轻蛋白尿及缓解疾病的进程,保持或改善肾功能具有一定作用,但并非对所有的 RNS 患者均有效,且药物副作用大,复发率高,其临床应用受到极大限制。因此,寻求一种新的治疗方案已成为临床研究的热点。

多靶点免疫抑制疗法作为一种新型的免疫抑制治疗方法,现已逐渐应用于各类器官移植术后抗排斥治疗及肾小球疾病的治疗中,尤其是狼疮性肾炎^[12-14]。多靶点治疗可减少免疫抑制剂的用量,在保证药效的同时,减少药物的毒副作用,还可通过药物之间的协同作用提高药物的浓度^[89]。但该疗法在 RNS 患者治疗效果仍然不确定。MMF 作为一种新型免疫抑制剂,它仅抑制嘌呤的合成途径,选择性地抑制 T、B 淋巴细胞增殖,其不良反应较 CTX 及 CsA 等免疫抑制剂轻^[10,11]。雷公藤多苷是雷公藤根芯部分的提取物,具有抗炎、抗肿瘤、免疫抑制等药理学作用,可消除尿中蛋白、红细胞,减轻肾组织损伤,有类似激素的作用而无激素的副作用^[12]。

本研究结果显示,A 组的总有效率为 73.3%,显著高于 B 组 48.3%,C 组 44.4%($P<0.05$),说明雷公藤多苷联合 MMF 的多靶点治疗的疗效优于单用 CTX 或 MMF 治疗。同时,治疗后三组的肾功能指标均有所改善,而与 B 组和 C 组比较,A 组尿蛋白定量、Scr 显著降低,血清 ALB 显著升高($P<0.05$),进一步说明多靶点治疗在免疫抑制方面具有协同作用,可有效减少蛋白尿,改善肾功能,这可能与雷公藤多苷与 MMF 作用于免疫过程的不同位点而提高临床疗效^[13]。

对患者的随访发现,A 组的复发率显著低于 B 组 21.4%和 C 组 15.4%($P<0.05$),提示多靶点治疗可有效降低 RNS 的复发,其具体机制尚待进一步研究。在不良反应方面,三组均表现为感染、胃肠道反应、白细胞减少及轻度的肝功能损害,通过药物减量、抗感染、保肝等对症处理后均恢复正常,表明多靶点治疗同样具有较好的安全性及耐受性。综上所述,雷公藤多苷联合 MMF 多靶点治疗 RNS 安全有效,可减少免疫抑制剂的剂量,提高患者的缓解率,改善肾功能,不良反应少。但对于多靶点疗法的远期疗效、免疫抑制剂及其剂量的选择尚需进行大样本、随机、多中心的对照研究。

参考文献(References)

- [1] 周万洪,唐吉海. 难治性肾病综合征治疗进展 [J]. 医学综述, 2007, 13(18): 1405-1406
Zhou Wan-hong, Tang Ji-hai. Therapeutic Progress of Refractory Nephrotic Syndrome [J]. Medical Recapitulate, 2007, 13(18): 1405-1406
- [2] 王康,徐崇松,沈彦波. 吗替麦考酚酯联合氟伐他原发性难治性汀治疗原发性难治性肾病综合征[J]. 医学创新研究, 2008, 5(27): 5-6
Wang Kang, Xu Chong-song, Shen Yan-bo. Mycophenolate Mofetii and Fluvastatin in the Treatment of Idiopathic Refractory Nephrotic Syndrome[J]. Medicine Innovation Research, 2008, 5(27): 5-6
- [3] Saito T. Refractory nephrotic syndrome [J]. Nippon Rinsho, 2004, 62 (10): 1794
- [4] Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, et al. Patient s with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15: 722
- [5] 朱富祥,徐宏,周亦青. 吗替麦考酚酯联合小剂量激素治疗难治性肾病综合征 8 例的近期疗效观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(5): 447
Zhu Fu-xiang, Xu Hong, Zhou Yi-qing. Mycophenolate mofetii and small dose of hormone in the treatment of 8 cases of refractory nephrotic syndrome [J]. Chinese Journal Of Integrated Traditional And Western Nephrology, 2009, 10(5): 447
- [6] 刘中华,陈建英,田政湘,等. 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[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(4): 738-741
Liu Zhong-hua, Chen Jian-ying, Tian Zheng-xiang, et al. Leflunomide Combined with Tripteriginum Wilfordii Polyglycoside for Refractory Nephrotic Syndrome [J]. Progress In Modern Biomedicine, 2011, 11 (4): 738-741
- [7] Hodson EM, Craig JC. Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23 (9): 1391-1394
- [8] Kusaba T, Konno Y, Hat ta S, et al. More stable and reliable pharmacokinetics with preprandial administ ration of cyclosporine compared with postprandial administ ration in patient s with refractory nephrotic syndrome[J]. Pharmacotherapy, 2005, 25(1): 52
- [9] 叶任高,陈裕盛,方敬爱. 肾脏病的诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(5): 249-251
Ye Ren-gao, Chen Yu-sheng, Fang Jing-ai. Seminar minutes of kidney disease diagnosis and treatment and curative effect of standard [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2003, 4(5): 249-251
- [10] 罗月中,涂海涛. 难治性肾病综合征发病机制研究进展[J]. 广东医

- 学, 2010, 31(17): 2321-2324
- Luo Yue-zhong, Tu Hai-tao. Studies progress for the pathogenesis of refractory nephrotic syndrome [J]. Guangdong Medicine, 2010, 31(17): 2321-2324
- [11] Muso E, Mune M, Yorioka N, et al. Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL2A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS) [J]. Clin Nephrol, 2007, 67(6): 341-344
- [12] Avihingsanon Y, Hirankarn N. Major lupus organ involvement: severe lupus nephritis[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 19(12): 1391-1398
- [13] Kuhn C, Kuhn A, Markau S, et al. Effect of immunoadsorption on refractory idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis [J]. J Clin Apher, 2006, 21(4): 266-270
- [14] 郝海英, 郑朝霞, 徐岚. 吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗老年难治性肾病综合征的临床分析[J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(31):29-31
- Hao Hai-ying, Zheng Chao-xia, Xu Lan. Efficacy and safety of multi-target immunosuppressive therapy in children with refractory nephritic syndrome[J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2011, 34(31): 29-31
- [15] 黎磊石, 刘志红. 肾小球疾病免疫抑制剂治疗的新方向—多靶点免疫抑制治疗[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(1): 3-4
- Li Lei-shi, Lu Zhi-hong. Multi-target therapy: A novel approach in the treatment of glomerular diseases [J]. Chinese Journal Of Nephrology Dialysis & Transplantation, 2007, 16(1): 3-4
- [16] 王健英, 赵军, 王臻. 多靶点治疗激素抵抗型肾病综合征的临床研究[J]. 中国实用医药, 2009, 4(16): 63-64
- Wang Jian-ying, Zhao Jun, Wang Zhen. Clinical trial on the effect of multi-target therapy on steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. China Practical Medical, 2009, 4(16): 63-64
- [17] 刘成新, 白定华. 吗替麦考酚酯与环磷酰胺治疗难治性肾病综合征的疗效比较[J]. 临床荟萃, 2008, 23(2): 131-132
- Liu Cheng-xin, Bai Ding-hua. Comparative study on the effect between mycophenolate mofetil and cytoxan in the treatment of refractory nephrotic syndrome [J]. Clinical Focus, 2008, 23(2): 131-132
- [18] Elyan M, Ballou S. The effectiveness and safety of mycophenolate mofetil in lupus nephritis[J]. Clin Rheumatol, 2009, 28(7): 835-840
- [19] 高金祥, 张慧, 刁汇玲, 等. 雷公藤多苷联合双嘧达莫治疗儿童过敏性紫癜性肾炎疗效观察[J]. 滨州医学院学报, 2010, 33(2): 115-116
- Gao Jin-xiang, Zhang Hui, Diao Hui-ling, et al. Observation of therapeutic effect of multiglycosidum tripterygii and dipyridamole on children with henoch schonlein purpura nephritis [J]. Journal Of Binzhou Medical University, 2010, 33(2): 115-116
- [20] 刘伦志. 多靶点免疫抑制治疗儿童难治性肾病综合征的疗效及安全性[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(4): 325-327
- Liu Lun-zhi. Efficacy and safety of multi-target immunosuppressive therapy in children with refractory nephritic syndrome [J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2012, 30(4): 325-327

(上接第 531 页)

- [13] 王公明. 急性结石性胆囊炎腹腔镜手术时机及中转开腹的相关因素分析[J]. 山东医药, 2011, 23(12): 104-105
- Wang Gong-ming. Analysis on related factors of acute calculous cholecystitis laparoscopic operation and laparotomy. [J]. Shandong Medical Journal, 2011, 23(12): 104-105
- [14] 李进军, 伍冀湘, 梁杰雄. 老年人急性胆囊炎的腹腔镜手术治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2011, 12(08): 808-810
- Li Jin-jun, Wu Ji-xiang, Liang Jie-xiong. Laparoscopic operation for the treatment of aged patients with acute cholecystitis [J]. Chinese Journal of general surgery, 2011, 12(08): 808-810
- [15] 黄岩, 陈松旺, 戴洁. 超声引导下经皮经肝胆囊置管治疗老年化脓性胆囊炎伴胆囊积液的应用价值[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(7): 1298-1300
- Huang Yan, Chen Song-wang, Dai Jie. Application value on ultrasound guided percutaneous transhepatic gallbladder catheter in the treatment of elderly patients with pyogenic cholecystitis with gallbladder empyema [J]. Progress in modern biomedicine, 2011, 11(7): 1298-1300
- [16] 江涛, 李平, 周旭坤, 等. 腹腔镜胆囊切除治疗急性胆囊炎[J]. 中国普通外科杂志, 2011, 7(08): 883-884
- Jiang Tao, Li Ping, Zhou Xu-kun, et al. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis[J]. Chinese Journal of general surgery, 2011, 7(08): 883-884
- [17] 王俊兴, 马锦波. 腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊颈部结石嵌顿并急性化脓性胆囊炎疗效观察[J]. 山东医药, 2011, 38(19): 53-54
- Wang Jun-xing, Ma Jing-bo. Observation on the curative effect of laparoscopic cholecystectomy for gallbladder calculi incarceration with acute suppurative cholecystitis[J]. Shandong medicine, 2011, 38(19): 53-54
- [18] 张文秀. 老年人急性胆囊炎的腹腔镜手术治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 16(08): 934-936
- Zhang Wen-xiu. Laparoscopic operation for the treatment of aged patients with acute cholecystitis [J]. Chinese Journal of general surgery, 2012, 16(08): 934-936
- [19] 黄志明, 徐亮, 周栋. 腹腔镜胆囊切除治疗急性胆囊炎[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 15(08): 1038-1040
- Huang Zhi-ming, Xu Liang, Zhou Dong. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis [J]. Chinese Journal of general surgery, 2012, 15(08): 1038-1040
- [20] 任恒宽, 李建忠, 谢满平, 等. 腹腔镜与传统开腹手术治疗急性结石性胆囊炎的疗效对比研究[J]. 腹腔镜外科杂志, 2008, 13(6): 524-525
- Ren Heng-kuan, Li Jian-zhong, Xie Man-ping, et al. Comparative study on the curative effect of laparoscopic and traditional open operation in treatment of acute calculous cholecystitis [J]. Journal of laparoscopic surgery, 2008, 13(6): 524-525