

## 来氟米特治疗 IgA 肾病对照研究

娄探奇, 王 成, 汤 颖, 陈彦茹, 陈珠江, 石成钢  
(中山大学附属第三医院肾内科, 广东 广州 510630)

**摘 要:**【目的】观察应用来氟米特治疗 IgA 肾病的疗效和安全性。【方法】收集符合条件的 58 例 IgA 肾病患者随机分为 2 组, 实验组接受来氟米特治疗, 对照组接受福辛普利治疗, 观察治疗前、后 2、4、6、8、12、16、20、24 及 28 周的相关临床指标变化, 并进行评价。【结果】实验组治疗后 24 h 尿蛋白定量显著减少 ( $P < 0.05$ ), 血清白蛋白显著升高 ( $P < 0.05$ ), 完全缓解率为 61%, 总有效率为 71%。与对照组比较疗效无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 实验组的不良反应轻微, 病人耐受性良好。【结论】来氟米特可以作为治疗 IgA 肾病的选项之一。

关键词: 来氟米特; IgA 肾病; 随机对照

中图分类号: R692.3

文献标识: A

文章编号: 1672-3554(2005)05-0570-03

## Effect of Leflunomide in Treatment of IgA Nephropathy

LOU Tan-qi, WANG Cheng, TANG Ying, CHEN Yan-ru, CHEN Zhu-jiang, SHI Cheng-gang  
(Department of Nephrology, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the effect and safety of leflunomide in treatment of IgA nephropathy. 【Methods】 Fifty-eight IgA nephropathy patients were divided into two groups at random. The patients in test group received leflunomide treatment; the patients in control group received foscipril. Clinical data were observed and evaluated in the 2nd, 4th, 6th, 8th, 12th, 16th, 20th, 24th, and 28th weeks. 【Results】 After receiving leflunomide therapy, the proteinuria in the test group decreased significantly ( $P < 0.05$ ); serum albumin increased significantly ( $P < 0.05$ ). The complete relieving rate was 61%; the total efficient rate was 71%. Contracted with foscipril, the efficiency of leflunomide on treating IgA nephropathy was not statistically different ( $P > 0.05$ ). The side effects were mild, and all patients tolerated this therapy. 【Conclusion】 Leflunomide is one of the choices in treating IgA nephropathy.

Key words: leflunomide; IgA nephropathy; randomized control

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2005, 26(5): 570-572]

IgA 肾病是原发性肾小球疾病中最常见的类型之一<sup>[1]</sup>, 目前无有效的治疗方法。来氟米特 (leflunomide) 是一种新型免疫抑制剂, 它通过抑制二氢乳清酸脱氢酶<sup>[2]</sup>, 抑制 T 淋巴细胞的增殖, 减少 B 淋巴细胞产生抗体<sup>[3]</sup>, 减少炎症介质和细胞因子的产生。来氟米特已被成功的应用在肾脏移植中<sup>[4]</sup>, 实验证实该药能够有效治疗间质性肾炎<sup>[5]</sup>, 提示来氟米特可能治疗肾脏疾病有效。本组通过前瞻性随机临床实验, 与福辛普利对照, 观察来氟米特治疗 IgA 肾病的疗效和安全性, 报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 病例选择

#### 1.1.1 入选标准 肾穿刺病理活检确诊为 IgA

肾病; 年龄在 18~65 岁; 24 h 尿蛋白大于 1.0 g 且小于 3.0 g; 血清肌酐小于 354  $\mu\text{mol/L}$ ; 患者本人同意。

1.1.2 排除标准 急性肾炎综合征, 急性肾功能不全; 紫癜性肾炎, 乙肝相关性肾炎等继发性 IgA 肾病; 有明显的肝功能损害(转氨酶升高 1.5 倍); 妊娠或同时服用其他免疫抑制剂患者; 肾动脉狭窄及高钾血症。

1.1.3 中止试验标准 实验组: 出现严重的不良反应, 如肝功能损害, 严重腹泻等, 不计疗效, 计入不良反应。对照组: 肌酐升高超过 30%, 高钾血症及顽固性咳嗽, 不计疗效, 计入不良反应。

1.1.4 病例收集与分组 2001 年 11 月至 2003 年 11 月在我院就诊且符合入选标准的患者 58 例人,

收稿日期: 2004-09-23

基金项目: 广州市科技局计划项目(2004Z3-E0461)

作者简介: 娄探奇(1957-), 男, 浙江绍兴人, 博士生导师, 教授. E-mail: loutq@medmail.com.cn

按随机数字表分为试验组和对照组,失访 2 例(实验组和对照组各 1 例),1 例患者因不良反应退出,有完整资料 55 例,男性 27 例,女性 28 例,年龄 18~65(33±1)岁,病程 0.5~121(17±31)月。组织学评分采用 Lee 氏分级标准,其中: 期 18 例, 期 19 例, 期 8 例, 期 10 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 试验组:口服来氟米特(美国欣凯公司生产),规格 10 mg/片,负荷剂量:60 mg/d,共 3 d,而后改为每天 20 mg,完全缓解后改为 10 mg/d 维持至 6 月。对照组:口服福辛普利(上海施贵宝生产),规格 10 mg/片,治疗过程中从 10 mg/d 逐渐加量至 40 mg/d,若患者出现血压低于 90/60 mmHg 或低血压症状,则停止加量,实验组和对照组的其余治疗均相同。

1.2.2 观察指标 所有病人在治疗前、后 2、4、6、8、12、16、20、24、28 周检测血压、尿常规、血常规、24 h 尿蛋白定量、谷丙转氨酶、白蛋白、肌酐(serum creatinine Scr)及尿素氮,血清钾,同时记录不良反应。

1.2.3 疗效评价<sup>[6,7]</sup> 治疗 6 个月时评价疗效,完全缓解:尿蛋白转阴,24 h 尿蛋白定量 < 0.3 g,白蛋白 >35 g/L,肾功能正常;显效:24 h 尿蛋白定量较前减少大于 50%,肾功能好转;有效:24 h 尿蛋白定量较前减少大于 25%,而小于 50%,肾功能好转;恶化:上述实验室指标无明显改善或加重。上述 24 h 尿蛋白连续 3 d 检测取其平均值。

1.2.4 统计学处理 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,显著性检验用 t 检验,计数资料显著性检验用  $\chi^2$  检验,治疗前后指标比较采用方差分析,检验水准双侧 =0.05,上述统计学处理使用 SPSS10.0 软件。

2 结果

2.1 一般情况

两组患者年龄、病程、平均血压、24 h 尿蛋白、血清白蛋白、肾功能及病理分级差异无统计学意义(P > 0.05),见表 1。

2.2 治疗前后主要临床指标的变化

表 1 两组患者的一般资料和病理分级情况

Table 1 Basic index and pathological grade (Lee criterion) of the two groups

Group	Duration(month)	MBP(mmHg)	Proteinuria (g/24 h)	Scr( $\mu$ mol/L)	Grade 1(n)	Grade 2(n)	Grade 3(n)	Grade 4 (n)
Experiment	14 ±4	108.5 ±42.5	1.3 ±0.7	88.8 ±40.1	10	11	2	5
Control	20 ±6	115.5 ±55.5	1.5 ±0.8	109.8 ±53.2	8	8	6	5
P value	0.428	0.538	0.073	0.287		0.448		

MBP:mean blood pressure; Scr:serum creatinine;

2.2.1 24 h 尿蛋白定量 治疗后 1 个月后,实验组 24 h 尿蛋白从治疗前(1.3 ±0.3) g 降至(0.7 ±0.8) g (P < 0.05),对照组 24 h 尿蛋白从治疗前 (1.5 ±0.8) g 降至(1.3 ±0.7) g,差异无统计学意义(P >

0.05); 治疗后 3 个月和 6 个月,实验组与对照组 24 h 尿蛋白均减少(P < 0.05),详见表 2。

2.2.2 肾功能的变化 治疗后各组患者治疗前后肾功能相比,差异均无统计学意义(P >0.05)见表 2。

表 2 实验组和对照组患者治疗后指标变化

Table 2 Measurements of experimental and control group after therapy

Group	Time	Proteinuria(g/24h)	BUN(mmol/L)	Scr(umol/L)
EG	After 1 month	0.7 ±0.8 <sup>1)</sup>	5.7 ±1.4	79.9 ±21.5
	After 3 month	0.5 ±0.6 <sup>1)</sup>	6.3 ±1.0	78.2 ±22.0
	After 6 month	0.5 ±0.6 <sup>1)</sup>	6.0 ±1.0	79.9 ±22.7
CG	After 1 month	1.3 ±0.7	9.5 ±5.1	102.0 ±51.2
	After 3 month	0.9 ±0.6 <sup>1)</sup>	9.2 ±4.8	97.9 ±45.1
	After 6 month	0.6 ±0.7 <sup>1)</sup>	9.0 ±4.6	99.6 ±41.8

Scr:serum creatinine; BUN: blood urea nitrogen 1)Compared between beginning and after therapy in experimental group, P < 0.05; 2) Compared between beginning and after therapy in control group, P < 0.05

2.3 两组患者疗效的比较

实验组的完全缓解率为 61%,总有效率 71%,对照组的完全缓解率为 63%,总有效率 78%,两组之间的差异无显著性意义(P >0.05),见表 3。

2.4 实验组的不良反应

表 3 两组患者的疗效比较

Table3 Comparison of the effective rate of the two groups

Group	Number	CR	SE	E	NE	TE
Experimental	28	17(61%)	2(7%)	1(4%)	8(29%)	20(71%)
Control	27	17(63%)	3(11%)	1(4%)	6(22%)	21(78%)
P Value		0.864				0.589

CR:complete relief; SE: showing effective; E:effective; NE:non effective; TE:total effectant

外周血小板、白细胞治疗前后均无明显异常;治疗过程中有 2 例患者出现了转氨酶升高,护肝治疗后可恢复正常;2 例患者出现了面部皮疹,未经特殊治疗后可以好转,1 例患者在治疗初期(1 周内)出现了腹泻,为水样便,每天 6 次,无腹痛,对症治疗后症状无好转,停药后腹泻停止。

### 3 讨 论

近几年的研究表明<sup>[2]</sup>,来氟米特在体内转化为其活性代谢产物 A77 1726 抑制二清乳清酸脱氢酶的活性。二清乳清酸脱氢酶为细胞嘧啶合成经典途径的限速酶,来氟米特通过抑制此酶的活性而可逆地抑制细胞,尤其是淋巴细胞增殖而起到免疫抑制作用。Remer 等<sup>[8]</sup>用来氟米特治疗 18 例系统性红斑狼疮病人均取得了良好的效果,张凤山等<sup>[9]</sup>用来氟米特治疗 31 例狼疮性肾炎取得良好的效果,不良反应轻微。余荣杰等<sup>[10]</sup>报道了来氟米特治疗 27 例难治性肾病综合征,完全缓解率为 29.63%,有效率为 77.78%,不良反应轻微。

IgA 肾病最初被认为是良性过程,但近年的研究表明,只有 50%的 IgA 肾病呈持续性的良性过程,IgA 肾病消退只占了不到 5%,迅速进展的 IgA 肾病占 10%,而 30~40%呈缓慢进展,也就是说约 40%~50%的 IgA 肾病呈现进展性病变,对起病初期大量蛋白尿、高血压,血清肌酐升高等高度提示进展性的 IgA 肾病<sup>[11]</sup>主张积极治疗,包括预防过量或异常的 IgA 分子的产生,改善肾小球内与 IgA 沉积有关的急性病变,预防进展性肾小球和肾小管间质病变,具体包括皮质激素、免疫抑制剂及血管紧张素转化酶抑制剂等应用<sup>[12]</sup>。

血管紧张素转化酶抑制剂通过对出入球小动脉的作用差异来缓解肾小球内的灌注压,同时阻断包括血管紧张素在内的炎症因子产生来减轻肾小球内炎症损伤,从而减少尿蛋白。研究证实血管紧张素转化酶抑制剂能够减少 IgA 肾病患者的尿蛋白,保护肾功能<sup>[13,14]</sup>。故本研究使用血管紧张素转化酶抑制剂作为对照,前瞻性评价来氟米特治疗 IgA 肾病的疗效。我们观察到:来氟米特组有效率略低于福辛普利,但差异无统计学意义,提示两种药物同样能够有效地治疗 IgA 肾病。本研究病例数尚少,病理分级较高的患者较少,仍需要扩大样本进一步观察。来氟米特组的主要不良反应有胃肠道反应、皮疹、脱发、骨髓抑制及肝功能损害等,本研究观察到的不良反应主要是胃肠道反

应、肝功能损害和皮疹,有 1 例患者因严重的腹泻而退出实验,不良反应的发生率较低,这初步提示了来氟米特能够安全有效的治疗 IgA 肾病。

本研究初步总结了来氟米特治疗 IgA 肾病的近期疗效和安全性,对远期预后的影响,治疗后肾组织学的改变及不良反应等作者还在继续深入研究。

#### 参考文献:

- [1] Julian BA, Waldo FB, Rifai A, et al. IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide. A neglected disease in the United States? [J]. *Am J Med*, 1988,84(1):129-30.
- [2] Amitabh P. Leflunomide: A review of its use in active rheumatoid arthritis[J]. *Drugs*, 1999, 58(6): 1137-64.
- [3] Semasko KF, Chong AS. Regulation of B cell function by the immunosuppressive agent leflunomide [J]. *Clin Exp Immunol*, 1999, 15(2):221-8.
- [4] Hardinger KL, Wang CD, Schnitzler MA, et al. Prospective, pilot, open-label, short-term study of conversion to leflunomide reverses chronic renal allograft dysfunction[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(9):867-71.
- [5] Thoenes GH. Leflunomide inhibits experimental autoimmune tubulointerstitial nephritis in rats [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1998, 11(2):921-9.
- [6] 王海燕,郑法雷,刘玉春,等.原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J]. *中华内科杂志*, 1993,32(2):131-4.
- [7] 聂莉芳,于大君,余仁欢,等.IgA 肾病综合临床疗效评价标准研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*. 2003,4(11): 671-2.
- [8] Remer CF, Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2001, 10(7):480-3.
- [9] 余荣杰,吴雄飞,赵洪雯,等.来氟米特治疗难治性肾病综合征 27 例报道[J]. *重庆医学*, 2003,32(6):694-5.
- [10] 张凤山,赵阴环,孙 铀,等.来氟米特治疗狼疮性肾炎的临床研究[J]. *中华风湿病学志*, 2002,6(4):282-4.
- [11] Donadio J V. IgA nephropathy [J]. *New Engl J Med*, 2002,347(10):347-8.
- [12] Nolin. Management of IgA nephropathy:evidence-based recommendations[J]. *Kidney Int*, 1999,70(1):s56-7.
- [13] 石晓云,陈香美,刘述文,等.血管紧张素转化酶抑制剂对 IgA 肾病的疗效及影响因素的分析[J]. *中华内科杂志*, 2002,41(6):399-41.
- [14] Dallin JJ. ACE inhibitor for IgA nephropathy: a meta analysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998,9(1):86-7.

(编辑 黄小延)