

•泌尿系统疾病专题

他克莫司与环磷酰胺治疗狼疮性肾炎对改善患者免疫功能和疾病相关指标的对比研究

庞杰, 张宗芳

(沧州市中心医院风湿免疫科, 河北 沧州 061000)

【摘要】目的 探讨他克莫司与环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的疗效及对患者免疫功能、疾病相关指标的改善效果, 为临床治疗狼疮性肾炎提供参考。**方法** 以随机数字表法将沧州市中心医院 2020 年 1 月至 2021 年 6 月收治的 96 例狼疮性肾炎患者分为两组, 各 48 例。所有患者均采用泼尼松治疗, 同时对照组患者联合环磷酰胺治疗, 观察组患者联合他克莫司治疗。两组患者均连续治疗 1 年。比较两组患者治疗后的临床疗效, 治疗前后的血清抗核抗体 (ANA) 阳性率、抗双链 DNA 抗体阳性率、红斑狼疮活动指数 (SLEDAI)、免疫功能指标及血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、胱抑素 C (Cys-C)、24 h 尿蛋白 (24 h UP) 水平。**结果** 观察组患者的临床总有效率高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者 ANA 阳性率、抗双链 DNA 抗体阳性率、SLEDAI 评分、CD4⁺ 百分比及血清 Scr、BUN、Cys-C、24 h UP 水平均降低, 且观察组低于对照组; 与治疗前比, 两组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均升高, 组间比较观察组更高 (均 $P<0.05$)。**结论** 与环磷酰胺比较, 他克莫司联合泼尼松治疗狼疮性肾炎可有效降低 ANA 和抗双链 DNA 抗体阳性率, 降低患者红斑狼疮活动度, 提升免疫功能, 促进肾功能恢复, 缓解病情, 提高临床疗效。

【关键词】 狼疮性肾炎; 他克莫司; 环磷酰胺; 免疫功能; 肾功能

【中图分类号】 R593.24+2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.06.0001.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.06.001

系统性红斑狼疮是一种慢性自身免疫病, 当疾病累及到肾脏时, 较易产生狼疮性肾炎。狼疮性肾炎的发病与免疫复合物形成、免疫细胞和细胞因子等免疫异常有关, 临床表现为蛋白尿、下肢水肿、高血压及肾功能不全等。目前临床上常通过采用抗凝药物、免疫抑制药等对病情进行控制, 降低对肾脏的损伤。泼尼松可降低细胞膜和毛细血管壁的通透性, 防止结缔组织的增生, 进而达到治疗效果。环磷酰胺被机体吸收后可逐渐转化成醛磷酰胺, 抵达至病灶细胞内被分解, 转化为磷酰胺氮芥和丙烯醛, 这两种物质可对细胞的核糖核酸及脱氧核糖核酸功能产生干扰, 对细胞增殖过程产生抑制, 进而起到免疫抑制的效果, 但用药期间可能出现胃肠道反应、心律失常等不良反应^[1]。他克莫司作为新型免疫抑制剂之一, 可通过对磷酸酶的活性产生抑制作用, 显著降低机体白细胞介素水平, 减轻机体炎症反应, 同时可对核糖核酸的复制产生干扰作用, 抑制免疫细胞的增殖和分化, 进而减少肾小球免疫损伤, 可有效减轻狼疮性肾炎对肾脏造成的损伤^[2]。本研究旨在探讨狼疮性肾炎患者采用他克莫司与环磷酰胺治疗的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将沧州市中心医院 2020 年 1 月至 2021 年 6 月收治的 96 例狼疮性肾炎患者以随机数字表法分为两组, 各 48 例。对照组中男、女患者分别为 26、22 例; 肾脏病理活检类型: III 型 16 例, IV 型 26 例, V 型 6 例; 年龄 18~59 岁, 平均 (38.71±5.32) 岁; 病程 2~41 个月, 平均 (18.18±4.55) 个月。观察组中男、女患者分别为 25、23 例; 肾脏病理活检类型: III 型 17 例, IV 型 24 例, V 型 7 例; 年龄 16~56 岁, 平均 (38.64±5.26) 岁; 病程 2~40 个月, 平均 (18.06±4.79) 个月。对比两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 有可比性。诊断标准: 参照《ISN/RPS 狼疮性肾炎病变定义及分型修订共识》^[3] 中的相关标准。纳入标准: 符合上述诊断标准者; 无高血压、糖尿病等疾病者; 近期末接受免疫抑制剂治疗者等。排除标准: 合并严重感染者; 重要脏器功能障碍者; 对本研究所使用药物 (他克莫司、环磷酰胺) 存在过敏反应者等。患者及家属均签订知情同意书, 院内医学伦理委员会批准本研究。

1.2 治疗方法 所有患者接受醋酸泼尼松片 (国药集团容生制药有限公司, 国药准字 H41020636, 规格: 5 mg/片)

口服治疗,0.8~1 mg/(kg·d),晨起顿服。另给予对照组患者注射用环磷酰胺 [Baxter Oncology GmbH, 注册证号 HJ20160467, 规格: 0.2 g/支] 间断冲击治疗,以 0.5 g/(m²·次)的剂量与 250 mL 0.9% 氯化钠溶液混合后静脉滴注,前半年频率为 1 次/月,后半年调整为 1 次/3 个月。另在醋酸泼尼松片的服用基础上给予观察组患者口服他克莫司胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字 H20084514,规格: 1 mg/粒)治疗,1~2 mg/次,2 次/d。两组均进行 1 年的治疗。

1.3 观察指标 ①根据《狼疮性肾炎诊治循证指南(2016)》^[4]中的相关标准进行疗效评估,治疗后症状体征全部消失,24 h 尿蛋白(24 h UP)含量<0.5 g 评为完全缓解;症状体征有所改善,24 h UP 含量 0.5 g~2 g 评为部分缓解;症状体征无好转,24 h UP>2 g 评为无效。总有效率=完全缓解率+部分缓解率。②采集患者治疗前后空腹静脉血 5 mL,其中 2 mL 待其凝固后,置于离心设备离心处理约 15 min,转速设置为 3 000 r/min,采用间接免疫荧光法检测血清抗核抗体(ANA),结果显示<1:10 为阴性,否则为阳性;采用放射免疫分析法检测血清抗双链 DNA 抗体,结果显示<1:50 为阴性,否则为阳性;采用红斑狼疮活动指数(SLEDAI)评分^[5]评估两组患者的红斑狼疮活动度,得分越高表明活动度越高,病情越严重。③剩余 3 mL 血样采用流式细胞仪(长沙市微米生物科技有限公司,湘械注准 20212220174,型号:Wmini5268)检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 百分比,并对 CD4⁺/CD8⁺ 比值进行计算。④血液采集和血清制备方法同②,采用酶联免疫吸附法检测血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、24 h UP 水平,采用放射免疫法检测血清胱抑素 C(Cys-C)水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据,临床疗效、ANA 阳性率、抗双链 DNA 抗体阳性率等计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;经 S-W 检验 SLEDAI 评分、CD3⁺、CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值,血清 Scr、BUN、Cys-C、24 h UP 水平等计量资料均符合正态分布且方差齐,以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 对照组患者中完全缓解、部分缓解、无效分别为 22、11、15 例,总有效率为 68.75%(33/48);观察组患者中完全缓解、部分缓解、无效分别为 29、17、2 例,总有效率为 95.83%(46/48),两组患者临床总有效率比较,观察组更高,差异有统计学意义($\chi^2=12.080, P<0.05$)。

2.2 两组患者 ANA 阳性率、抗双链 DNA 抗体阳性率、SLEDAI 评分比较 与治疗前比,治疗后两组患者 ANA 阳性率、抗双链 DNA 抗体阳性率、SLEDAI 评分均降低,组间比较观察组更低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 两组患者免疫功能指标比较 与治疗前比,治疗后两组患者 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均升高,组间比较观察组更高;CD8⁺ 百分比均降低,组间比较观察组更低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。

2.4 两组患者血清 Scr、BUN、Cys-C、24 h UP 水平比较 与治疗前比,治疗后两组患者血清 Scr、BUN、Cys-C、24 h UP 水平均降低,观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 3。

表 1 两组患者 ANA 阳性率、抗双链 DNA 抗体阳性率、SLEDAI 评分比较

组别	例数	ANA 阳性[例(%)]		抗双链 DNA 抗体阳性[例(%)]		SLEDAI 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	37(77.08)	28(58.33)*	34(70.83)	21(43.75)*	17.73 \pm 2.66	8.15 \pm 1.32*
观察组	48	36(75.00)	18(37.50)*	35(72.92)	11(22.92)*	17.69 \pm 2.58	3.96 \pm 0.79*
χ^2/t 值		0.057	4.174	0.052	4.688	0.075	18.870
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。ANA:抗核抗体;SLEDAI:红斑狼疮活动指数。

表 2 两组患者免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	63.36 \pm 11.24	66.17 \pm 4.69*	27.54 \pm 2.85	32.61 \pm 6.73*	35.77 \pm 5.76	33.47 \pm 4.64*	0.76 \pm 0.16	0.97 \pm 0.23*
观察组	48	63.42 \pm 11.37	68.45 \pm 4.55*	27.66 \pm 2.79	36.46 \pm 7.52*	35.79 \pm 5.81	31.56 \pm 4.71*	0.77 \pm 0.11	1.15 \pm 0.31*
t 值		0.026	2.417	0.208	2.643	0.017	2.001	0.357	3.231
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。

表 3 两组患者血清 Scr、BUN、Cys-C、24 h UP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)									
组别	例数	Scr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)		Cys-C(mg/L)		24 h UP(g)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	125.54 \pm 12.41	97.47 \pm 8.99*	8.94 \pm 1.82	6.88 \pm 0.61*	2.07 \pm 0.36	1.15 \pm 0.29*	3.77 \pm 0.69	1.43 \pm 0.37*
观察组	48	125.72 \pm 12.33	86.52 \pm 7.87*	8.89 \pm 1.85	5.26 \pm 0.55*	2.09 \pm 0.31	0.76 \pm 0.24*	3.85 \pm 0.64	0.85 \pm 0.24*
t 值		0.071	6.349	0.133	13.665	0.292	7.178	0.589	9.111
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。Scr：血肌酐；BUN：尿素氮；Cys-C：胱抑素 C；24 h UP：24 h 尿蛋白。

3 讨论

狼疮性肾炎造成的损害属于免疫性损害，极易对患者的肾脏造成严重的破坏。环磷酰胺是一种非特异性的烷化剂，其作用在细胞周期的各个环节均能够发挥作用，可对淋巴细胞的增殖过程产生抑制作用，减轻机体受抗原刺激后所产生的免疫反应，降低毛细血管壁的通透性，避免炎症介质的渗出，但部分患者可能出现不耐受的情况，或产生骨髓抑制症状，影响预后^[6]。

他克莫司的亲脂性较高，可直接透过细胞膜进入到细胞内，抑制机体磷酸酶的活性，减少白细胞介素的产生和释放，使参与免疫反应的效应细胞活性受到抑制，红斑狼疮活动度显著降低，达到明显的控制病情的效果；同时联合泼尼松进行治疗，可对机体抗体的形成和 B 淋巴细胞的增殖产生影响，降低 ANA 和抗双链 DNA 抗体阳性率，减轻机体炎症反应，阻断肾组织纤维化过程，延缓病情的发展^[7]。本研究中，观察组患者治疗后 ANA 阳性率、抗双链 DNA 抗体阳性率、SLEDAI 评分均低于对照组，总有效率高于对照组，表明与环磷酰胺比较，他克莫司联合泼尼松治疗狼疮性肾炎可有效降低 ANA 和抗双链 DNA 抗体阳性率，缓解红斑狼疮活动度，减轻病情，提高临床疗效。

Scr 经肾小球滤过，故其水平与患者肾实质性损害程度密切相关；BUN 在机体肾小球滤过率出现异常时，BUN 水平迅速升高；Cys-C 是对患者肾脏功能进行评估的相关指标，能够反映患者的肾小球滤过率，可有效反映狼疮性肾炎患者肾功能情况^[8]。本研究中，治疗后观察组患者 CD8⁺ 百分比、血清 Scr、BUN、Cys-C、24 h UP 水平均较对照组降低，CD3⁺、CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值均较对照组升高，表明与环磷酰胺比较，他克莫司联合泼尼松治疗狼疮性肾炎可有效提升免疫功能，促进肾功能恢复。环磷酰胺主要对免疫细胞的 DNA 合成和复制进行抑制，从而发挥免疫抑制作用^[9]。他克莫司可对 T 淋巴细胞的活动产生抑制作用，阻止嗜碱性细胞和肥大细胞分泌组胺，降低炎症因子的水平，提高免疫功能，可抑制免疫反应中的效应细胞，使患者尿蛋白水平降低，减轻对肾小球的损伤；同时可通过对细胞核糖核酸的功能产生干扰，缓解肾小球所遭受的免疫损伤，进而降低尿蛋白含量；联合激素

药物治疗可对细胞内皮素的产生和释放产生促进作用，使血管收缩，血管阻力显著升高，肾小球的滤过率和肾血流量显著降低，Scr 和 BUN 水平有所下降，对机体肾脏功能起到改善的效果^[10]。

综上，与环磷酰胺比较，他克莫司联合泼尼松治疗狼疮性肾炎可有效降低 ANA 和抗双链 DNA 抗体阳性率，降低患者红斑狼疮活动度，提升免疫功能，促进肾功能恢复，减轻病情，提高临床疗效，值得临床应用并推广。

参考文献

[1] 黄山, 林佳静. 吗替麦考酚酯与环磷酰胺联合激素治疗狼疮性肾炎的疗效对比分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(2): 217-219, 243.

[2] 秦登优, 伍正彬, 田恩, 等. 他克莫司联合环磷酰胺和糖皮质激素治疗狼疮性肾炎的疗效观察[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(7): 141-144.

[3] 曾彩虹, 刘志红. ISN/RPS 狼疮性肾炎病变定义及分型修订共识[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1): 47-51.

[4] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 狼疮性肾炎诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(2): 88-94.

[5] 王蒙, 韩迪迪, 王力宁, 等. 系统性红斑狼疮两种评分系统对狼疮肾炎活动临床评价的比较[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(6): 391-395.

[6] 毛文丽, 杜琳娜, 张真真, 等. 他克莫司或环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(12): 756-760.

[7] 秦军建, 邢艳芳, 黄爱英. 他克莫司联合甲泼尼龙治疗狼疮性肾炎肾病综合征的临床疗效[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(16): 2758-2760, 2765.

[8] 李晓勇, 李方晓, 李斌. 百令胶囊联合来氟米特和泼尼松治疗狼疮性肾炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(1): 154-158.

[9] 邓红颖, 丁新志, 丁香. 环磷酰胺联合他克莫司影响狼疮性肾炎患者 T 细胞和 IL-17 水平变化的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(16): 1720-1723.

[10] 王清. 他克莫司与环磷酰胺诱导治疗狼疮性肾炎的临床效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(11): 77-79, 82.