

# 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

秦登优 伍正彬 田恩 邓军辉 祁海峰

**摘要** **目的** 研究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。**方法** 采用随机对照的方法,将2014年9月~2017年9月笔者医院接诊96例狼疮性肾炎的患者随机分为对照组( $n=48$ )和试验组( $n=48$ )。对照组联合使用环磷酰胺和糖皮质激素进行治疗,试验组患者在此基础上联合他克莫司进行治疗。比较两组患者治疗前一般临床资料、治疗后疗效评级与疗效相关指标、肾功能的改善、血清炎症因子水平及患者满意度。**结果** 两组患者的年龄、性别比、病程、病理分型等一般临床资料相比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,试验组有效率显著高于对照组(89.58% vs 52.08%,  $P<0.05$ )。试验组Scr、ds-DNA、C3、SLE-DAI改善幅度均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者尿蛋白定量、血清白蛋白、肌酐、尿素氮和血清炎症因子均明显下降,但试验组改善幅度优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。试验组不良反应发生率略高于对照组,但差异无统计学意义(41.67% vs 37.50%,  $P>0.05$ )。治疗后试验组患者满意度显著高于对照组,差异有统计学意义(70.83% vs 47.92%,  $P<0.05$ )。**结论** 联合应用他克莫司和环磷酰胺及糖皮质激素治疗狼疮性肾炎的疗效优于环磷酰胺与糖皮质激素联用,且不明显增加不良反应,治疗后患者满意度更高,值得在临床上推广应用。

**关键词** 狼疮性肾炎 他克莫司 环磷酰胺 糖皮质激素

**中图分类号** R459.1

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.033

**Efficacy of Tacrolimus Combined with Cyclophosphamide and Glucocorticoid in the Treatment of Lupus Nephritis.** Qin Dengyou, Wu Zhengbin, Tian En, et al. Department of Nephrology of Urological Disease Center, The Third Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China

**Abstract** **Objective** To study the efficacy of tacrolimus combined with cyclophosphamide and glucocorticoid in the treatment of lupus nephritis. **Methods** A total of 96 patients from September 2014 to September 2017 with lupus nephritis were randomly divided into control group ( $n=48$ ) and experimental group ( $n=48$ ). The control group was treated with cyclophosphamide and glucocorticoid, and the patients in the experimental group were treated with tacrolimus combined with cyclophosphamide and glucocorticoid. The general clinical data before treatment, efficacy of treatment and efficacy related indicators, improvement of renal function, serum inflammatory factor levels and patient satisfaction were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences between the two groups in age, sex ratio, course of disease, pathological type and other general clinical data ( $P>0.05$ ). The effective rate of experimental group was higher than that of the control group (89.58% vs 52.08%,  $P<0.05$ ). The improvement Scr, ds-DNA, C3 and SLE-DAI in the experimental group was significantly higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). The levels of urinary protein, serum albumin, serum creatinine, urea nitrogen and serum inflammatory factors were significantly decreased in both two groups, but the improvement was higher than those of the control group ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the experimental group was slightly higher than that in the control group, but the difference was not statistically significant (41.67% vs 37.50%,  $P>0.05$ ). The satisfaction rate of the patients in the experimental group was significantly higher than that in the control group (70.83% vs 47.92%,  $P<0.05$ ). **Conclusion** The combination of tacrolimus and cyclophosphamide and glucocorticoid in the treatment of lupus nephritis is superior to combination of cyclophosphamide and glucocorticoid with higher satisfaction rate and no significant increase in side effects, and thus is worthy of clinical application.

**Key words** Lupus nephritis; Tacrolimus; Cyclophosphamide; Glucocorticoid

作者单位:401120 重庆医科大学附属第三医院泌尿疾病中心肾内科(秦登优、田恩、邓军辉);400042 重庆市大坪医院重症医学科(伍正彬、祁海峰)

通讯作者:祁海峰,电子邮箱:qihai Feng100@126.com

系统性红斑狼疮是一种累及全身多个器官和系统的自身免疫性疾病,可累及关节、皮肤、神经和肾脏等器官<sup>[1]</sup>。狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮最常见的并发症,可进一步加重病情,对系统性红斑狼疮的疗

效和预后具有重要影响<sup>[2]</sup>。因此改善狼疮性肾炎的疗效具有重要的临床意义。目前,其治疗方法主要为药物治疗,包括皮质激素、环磷酰胺、霉酚酸酯和吗替麦考酚酯等。糖皮质激素与环磷酰胺联合进行诱导治疗作为传统治疗狼疮性肾炎的方法,能改善患者病情,但其临床疗效仍然有待改善<sup>[3]</sup>。多项临床研究显示,多种药物联用的多靶点疗法可减少部分药物用量、减少不良反应的同时产生协同的治疗作用,进而提高疗效<sup>[4,5]</sup>。他克莫司作为一种新型免疫抑制剂,其主要机制为选择性抑制多种炎性因子的产生并能减少T淋巴细胞的增生和活化,因而具有强力的免疫抑制作用<sup>[6]</sup>。本研究旨在观察他克莫司联合环磷酰胺与糖皮质激素治疗狼疮性肾炎的疗效,为临床上选择合适的治疗方案提供参考。

### 材料与方 法

1. 一般资料:选取笔者医院肾内科于2014年9月~2017年9月接诊的96例狼疮性肾炎的患者进行研究,所有患者均在知情的前提下自愿参与本研究并签署知情同意书,随机分为试验组( $n=48$ )和对照组( $n=48$ )。所有患者均符合系统性红斑狼疮诊断标准的诊断(1997年美国风湿病学会修订的系统性红斑狼疮诊断标准<sup>[7]</sup>),且均经过肾活检病理明确诊断为狼疮性肾炎,病理分型为Ⅲ型、Ⅳ型和Ⅴ型。排除标准为:①患有严重并发症,如未控制的高血压、糖尿病和其重要器官功能不全;②严重并发症,如感染和中枢神经系统症状;③3个月内接受过细胞毒药物或免疫抑制剂治疗。对照组患者的平均年龄为 $30.25 \pm 13.24$ 岁,其中女性43例,男性5例,病程为 $18.25 \pm 3.52$ 个月,活动指数为 $12.25 \pm 3.15$ ,慢性化指数为 $1.52 \pm 1.34$ 。试验组患者的平均年龄为 $31.12 \pm 12.48$ 岁,其中女性41例,男性7例,病程为 $17.23 \pm 3.28$ 个月,活动指数为 $12.58 \pm 2.96$ ,慢性化指数为 $1.49 \pm 1.28$ 。两组患者的年龄、性别比、平均病程、病理分型及病情活动指数等一般临床资料相比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),样本的同质性良好,具有可比性。具体数据见表1。

2. 治疗方法:对照组给予口服泼尼松 $[0.8 \sim 1.0 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 并且每月静脉注射环磷酰胺 $[0.6 \text{克}/(\text{次} \cdot \text{月})]$ ;试验组除上述治疗外还联合口服他克莫司胶囊 $[0.07 \sim 0.1 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ ,维持血药浓度在 $5 \sim 15 \mu\text{g}/\text{L}$ 。两组患者均持续治疗6个月。

3. 随访及观察指标:所有患者治疗前和完成治疗后检测血清肌酐(Scr)、尿素氮、24h尿蛋白定量、血

表1 两组患者的基本临床特征比较

项目	对照组	试验组	$t/\chi^2$	$P$
$n$	48	48		
年龄(岁)	$30.25 \pm 13.24$	$31.12 \pm 12.48$	0.3313	0.7412
性别(男性/女性)	5/43	7/41	0.3810	0.5371
病理分型			0.0676	0.9668
Ⅲ	9	10		
Ⅳ	34	33		
Ⅴ	5	5		
病程(月)	$18.25 \pm 3.52$	$17.23 \pm 3.28$	1.4688	0.1452
活动指数	$12.25 \pm 3.15$	$12.58 \pm 2.96$	0.5289	0.5981
慢性化指数	$1.52 \pm 1.34$	$1.49 \pm 1.28$	0.1122	0.9109

清白蛋白、血清抗双链DNA(ds-DNA)抗体、补体C3、血清炎症因子(IL-6、IL-8、IL-12、IL-16和TNF- $\alpha$ )等实验室指标,并行狼疮疾病活动性指数(SLEDAI)评分以评估病情活动性。观察不良反应如皮肤感染、上呼吸道感染、胃肠道不适、白细胞减少、脱发和月经紊乱等。疗效分级为完全缓解、部分缓解和无效<sup>[8]</sup>。完全缓解:尿沉渣未见异常、尿蛋白低于 $0.4 \text{g}/\text{d}$ ,血清白蛋白高于 $35 \text{g}/\text{L}$ ,肌酐未见异常;部分缓解:无明显肾外狼疮活动,尿蛋白定量比治疗前下降大于50%,且低于 $3.5 \text{g}/24 \text{h}$ 、血清白蛋白高于 $30 \text{g}/\text{L}$ ;无效:有明显肾外狼疮活动或病情加重,尿蛋白定量高于 $3.5 \text{g}/24 \text{h}$ 、血清白蛋白低于 $30 \text{g}/\text{L}$ 。治疗后对患者行疗效满意情况进行问卷调查,分为非常满意、满意、一般和不满意。

4. 统计学方法:采用SPSS 18.0统计学软件对数据进行统计分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验进行计量资料两组均数间的比较,当方差不齐时则采用 $t'$ 检验。采用 $\chi^2$ 检验行计数资料两组间率与构成比的比较。等级资料的比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 两组患者的疗效分级比较:治疗后等级资料的秩和检验结果显示两组患者疗效差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。试验组完全缓解率和总有效率分别为56.25%和89.58%,显著高于对照组的27.08%和52.08%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表2)。

表2 两组患者的疗效分级比较

项目	对照组	试验组	$t/\chi^2$	$P$
完全缓解	13	27		
部分缓解	12	16		
无效	23	5	2818.0000	0.0001
完全缓解率(%)	27.08	56.25	8.4000	0.0038
总有效率(%)	52.08	89.58	16.3361	0.0001

2. 两组患者疗效相关指标比较:治疗后试验组患者平均 Scr 下降幅度显著大于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。试验组 ds - DNA 转阴率和 C3 恢复正常率分别为 75.00% 和 58.33%,均显著高于对照组的 52.08% 和 37.5%,两组比较差异有统计学意义。此外,试验组 SLE - DAI 下降幅度高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 3)。

表 3 两组患者疗效相关指标比较

项目	对照组	试验组	$t/\chi^2$	$P$
Scr 变化( $\mu\text{mol/L}$ )	-39.89 ± 28.76	-52.11 ± 29.35	2.0603	0.0421
ds - DNA 转阴率(%)	52.08	75.00	5.4407	0.0197
C3 恢复正常率(%)	37.50	58.33	4.1739	0.0411
SLE - DAI 变化	-8.78 ± 3.79	-12.45 ± 4.86	4.1256	0.0001

3. 两组患者治疗前后肾功能指标变化:治疗前两组患者尿蛋白定量、血清白蛋白、血肌酐和尿素氮相比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后两组患者 4 项指标均显著低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。且治疗后试验组患者 4 项指标下降幅度更大,其治疗后的水平均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 4)。

表 4 两组患者治疗前后肾功能指标变化

项目	对照组	试验组	$t$	$P$
尿蛋白定量(g/24h)				
治疗前	4.56 ± 0.61	4.48 ± 0.72	0.5873	0.5584
治疗后	2.31 ± 0.95*	0.85 ± 0.91*	7.6891	0.0000
血清白蛋白(g/L)				
治疗前	24.56 ± 3.25	25.13 ± 3.12	0.8766	0.3830
治疗后	31.34 ± 3.78*	38.15 ± 4.54*	7.9865	0.0000
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )				
治疗前	160.24 ± 30.78	161.89 ± 31.54	0.2594	0.7959
治疗后	120.35 ± 23.56*	109.78 ± 21.38*	2.3018	0.0236
尿素氮(mmol/L)				
治疗前	10.28 ± 3.12	10.13 ± 2.95	0.2420	0.8093
治疗后	7.91 ± 1.74*	6.13 ± 1.29*	5.6934	0.0000

与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$

4. 两组患者治疗前后血清炎性因子变化:治疗前两组患者炎性因子 IL - 6、IL - 8、IL - 12、IL - 16 和 TNF -  $\alpha$  比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后两组患者 5 项指标均显著低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。且治疗后试验组患者 5 项指标下降幅度更大,其治疗后的水平均显著低于对照组,两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 5)。

表 5 两组患者治疗前后血清炎性因子变化

项目	对照组	试验组	$t$	$P$
IL - 6 (ng/L)				
治疗前	16.31 ± 3.15	16.12 ± 2.98	0.3036	0.7621
治疗后	13.04 ± 1.84*	9.86 ± 1.75*	8.6762	0.0000
IL - 8 (ng/ml)				
治疗前	6.24 ± 1.25	6.18 ± 1.21	0.2389	0.8117
治疗后	4.42 ± 0.98*	3.01 ± 0.85*	7.5303	0.0000
IL - 12 (ng/ml)				
治疗前	24.35 ± 5.12	25.13 ± 5.68	0.7067	0.4815
治疗后	18.31 ± 4.25*	12.58 ± 4.05*	6.7622	0.0000
IL - 16 (ng/ml)				
治疗前	1.71 ± 0.25	1.68 ± 0.22	0.6241	0.5341
治疗后	1.45 ± 0.21*	1.16 ± 0.17*	7.4363	0.0000
TNF - $\alpha$ (pg/ml)				
治疗前	50.87 ± 11.25	52.56 ± 12.13	0.7077	0.4809
治疗后	35.33 ± 9.85*	20.36 ± 9.44*	7.6020	0.0000

与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$

5. 两组患者不良反应发生情况比较:治疗后试验组和对照组不良反应发生率分别为 41.67% 和 37.50%,两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者的主要不良反应为皮肤感染、上呼吸道感染、胃肠道不适、白细胞计数减少、脱发和月经紊乱,但发生率均较低。两组患者均未发生肝功能异常。

6. 两组患者满意度情况比较:治疗后对满意度问卷调查结果进行等级资料的非参数检验,发现试验组患者满意度显著高于对照组( $t = 2637.5000$ , $P < 0.05$ )。试验组和对照组总体满意率分别为 47.92% 和 70.83%,两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 讨 论

狼疮性肾炎是指系统性红斑狼疮合并肾脏免疫性损害,其异质性高,病因不明确,可能与环境、感染和自身免疫异常等因素有关<sup>[9,10]</sup>。狼疮性肾炎发病机制尚不完全清楚,可能与 T 细胞、B 细胞异常激活导致的免疫炎性反应有关<sup>[11]</sup>。狼疮性肾炎可严重损害患者肾功能,出现血尿、蛋白尿、水肿,甚至肾衰竭,是系统性红斑狼疮患者的重要致死原因。目前主要通过药物治疗以控制狼疮活动,减少肾脏损害,保护肾功能。环磷酰胺、糖皮质激素、霉酚酸酯等作为目前临床上的一线治疗药物,取得了比较确切的疗效<sup>[12]</sup>。但目前狼疮性肾炎的治愈率仍然较低,且存在复发等问题。

环磷酰胺联合糖皮质激素是目前临床上的一线治疗方案。环磷酰胺进入肝脏后可被代谢为醛酰胺,醛酰胺可在病灶细胞内继续分解成酰胺氮芥和丙烯醛。酰胺氮芥可干扰核酸的合成,进而发挥细胞毒作用和免疫抑制作用<sup>[13]</sup>。糖皮质激素激素如泼尼松,可抑

制结缔组织增生,降低毛细血管的通透性,减少炎症因子渗出,且可以减少组胺等有毒物质的产生与释放,进而发挥抗炎抗免疫的作用<sup>[14]</sup>。临床研究显示,环磷酰胺联合糖皮质激素可明显降低狼疮疾病活动度,改善患者临床症状<sup>[15]</sup>。但狼疮性肾炎的发病机制复杂,涉及的环节较多,有些患者疗效不满意,容易复发,且环磷酰胺对细胞的毒性较强,存在累积性毒性不良反应,可引起白细胞计数减少、免疫力降低、感染等不良反应。本研究也显示,环磷酰胺联合泼尼松治疗狼疮性肾炎6个月后,总有效率达到52.08%,狼疮活动度降低、同时肾功能改善,且血清炎症因子水平显著降低,但同时也出现了数例皮肤感染、肺部感染、胃肠道不适、月经紊乱等并发症。

他克莫司亲脂性高,因此不需要和细胞表面受体相结合,而是直接穿过细胞膜而进入细胞内,进而发挥钙调蛋白磷酸酶的抑制作用,且可与细胞内的结合蛋白FKBP12等结合,从而强力抑制钙调蛋白依赖的信号通路。抑制免疫反应早期相关淋巴细胞聚集,并抑制淋巴细胞趋化其他炎性细胞<sup>[16,17]</sup>。同时他克莫司可以抑制T细胞和B细胞的增殖,减少T细胞等产生和释放炎症反应因子,如IL-2、IL-4和肿瘤坏死因子等,进而发挥免疫抑制作用,因此其在发挥疗效的同时,毒性作用低,有利于避免不良反应的发生<sup>[18]</sup>。有动物实验表明,他克莫司可抑制IL-2、TNF- $\alpha$ 等基因转录,并减少致病性的抗体在肾脏组织沉积,提示他克莫司治疗狼疮性肾炎具有良好的前景<sup>[19]</sup>。多项临床研究显示,他克莫司诱导治疗狼疮性肾炎,疗效优于环磷酰胺,且其起效更快,而不良反应更轻<sup>[20,21]</sup>。本研究显示他克莫司联合环磷酰胺和糖皮质激素治疗狼疮性肾炎,总体有效率达到89.58%,显著高于单用环磷酰胺联合糖皮质激素。并且肾功能的改善程度更高,血清炎症因子下降幅度更大。究其原因,可能与他克莫司强力的减少炎症因子的释放,减轻肾脏病理有关。另外,本研究结果还显示,联用他克莫司后,患者的感染、白细胞减少、月经紊乱等并发症的发生率并未明显上升,患者总体满意度也更高。

综上所述,联合应用他克莫司和环磷酰胺及糖皮质激素治疗狼疮性肾炎的疗效优于环磷酰胺与糖皮质激素联用,且不明显增加不良反应,治疗后患者满意度更高,值得在临床上推广应用。

#### 参考文献

1 Paley MA, Strand V, Kim AH. From mechanism to therapies in sys-

- temic lupus erythematosus [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29 (2):178-186
- 2 陈莎莎,唐政,刘正钊,等. 快速进展性狼疮性肾炎临床病理特征及预后研究[J]. *中国实用内科杂志*,2015,35(2):146-150
- 3 陈家佳,张文辉,孟艳芳. 环磷酰胺与来氟米特联合小剂量糖皮质激素治疗狼疮性肾炎患者的疗效[J]. *中国老年学杂志*,2017, 37(10):2515-2517
- 4 Mochizuki K, Kayakabe K, Hiromura K, *et al.* Successful treatment of severe crescentic lupus nephritis by multi-target therapy using tacrolimus and mycophenolate mofetil [J]. *CEN Case Rep*, 2015, 4 (2):126-130
- 5 许圣淳,陈樱花,刘正钊,等. 多靶点治疗IV+V型狼疮性肾炎的长期随访[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*,2012,21(2):101-108
- 6 卢艳. 他克莫司治疗难治性狼疮性肾炎的近期疗效及1年随访观察[J]. *医药论坛杂志*,2017,38(1):167-169
- 7 Hochberg MC. Updating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*,1997,40(9):1725
- 8 王瑞芹,张蓓,乔石钰,等. 激素联合吗替麦考酚酯和他克莫司治疗狼疮性肾炎临床疗效观察[J]. *中国医疗前沿*,2013,8(1):40
- 9 许圣淳,刘正钊,陈惠萍,等. IV型狼疮性肾炎不同病理亚型的临床病理与预后[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*,2014,23(2):115-120
- 10 黎磊石,刘志红. 狼疮性肾炎的病理形态发病机制及治疗[J]. *中国实用内科杂志*,2009,29(6):494-496
- 11 Pedersen HL, Horvei KD, Thiyagarajan D, *et al.* Murine and human lupus nephritis: pathogenic mechanisms and theoretical strategies for therapy [J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35(5):427-438
- 12 苑克晶,孙珉丹. 狼疮性肾炎治疗方案的进展[J]. *中国老年学杂志*,2014,34(5):1441-1442
- 13 钟金凤,方热军. 环磷酰胺免疫抑制机制及在动物模型上的应用[J]. *中国免疫学杂志*,2016,32(10):1541-1546
- 14 Zhang H, Liu Z, Huang L, *et al.* The short-term efficacy of bortezomib combined with glucocorticoids for the treatment of refractory lupus nephritis [J]. *Lupus*, 2017, 26(9):952-958
- 15 陈亮亮,乐璟云,钟佩君,等. 霉酚酸酯联合糖皮质激素与环磷酰胺联合糖皮质激素治疗急性进行性肾炎疗效对比分析[J]. *中国实用内科杂志*,2016,36(6):465-468
- 16 胡伟新,陈樱花,刘正钊,等. 激素联合赛可平和他克莫司治疗狼疮性肾炎的前瞻性临床研究[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2011,20(4):301-306
- 17 Kraaij T, Bredewold OW, Trompet S, *et al.* TAC-TIC use of tacrolimus-based regimens in lupus nephritis [J]. *Lupus Sci Med*,2016, 3(1):e000169
- 18 徐芳,翟所迪,胡永芳. 他克莫司发生药物相互作用的分子机制[J]. *中国药学杂志*,2007,42(13):965-968
- 19 Blakely ML, Ritchey ML. Controversies in the management of Wilms tumors [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2001,10(3):127-131
- 20 何勇,刘德慧,吴荣艳,等. 他克莫司与环磷酰胺诱导治疗狼疮性肾炎的临床疗效及安全性[J]. *中国老年学杂志*,2016,36(22):5697-5698
- 21 徐安平,吕军,梁艳仪,等. 他克莫司治疗狼疮性肾炎的前瞻性研究[J]. *中山大学学报:医学科学版*,2007,28(6):683-687

(收稿日期:2017-10-18)

(修回日期:2017-10-25)