

[3] 许贤文,潘缙圣. 高血压肾损害//王海燕. 肾脏病学[M]. 北京:人民卫生出版,1998:1144-1151.

[4] 苑海涛,廖玉华,王敏,等. 系列抗心肌多肽抗体对扩张型心肌病的诊断价值[J]. 临床心血管病杂志,2000,16:313.

[5] 赵林双,廖玉华,王敏,等. 糖尿病心肌病与抗心肌 $\alpha_1$ 和 $M_2$ 受体自身抗体的关系[J]. 中华糖尿病杂志,2005,13:111-113.

[6] Fu ML, Herlitz H, Schulze W, et al. Autoantibodies against the angiotensin receptor (AT1) in patients with hypertension [J]. J Hypertens, 2000, 18:945-953.

[7] Wallukat G, Muller J, Hetzer R. Specific removal of  $\alpha_1$ -adrenergic autoantibodies from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. J N Engl J Med, 2002, 347:1806-1807.

[8] Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, et al. Autoimmunity against the second extracellular loop of  $\alpha_1$ -adrenergic receptors induces  $\alpha_1$ -adrenergic receptor desensitization and myocardial hypertrophy *in vivo*[J]. Circ Res, 2001,88:578-586.

[收稿日期] 2006-01-09 [修回日期] 2006-04-21  
[本文编辑] 曹静

·短篇论著·

## 来氟米特联合激素治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎的临床观察

Leflunomide combined with steroid hormone in treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis

张志勇,周春华,李明旭,余永武,杨君,雷霞  
(海军总医院肾内科,北京 100037)

[摘要] 目的:观察来氟米特联合激素治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎的临床疗效及安全性。方法:选择我科自2002年10月至2005年12月间的住院患者18例,经我科肾活检病理诊断为乙型肝炎病毒相关性肾炎(早期膜性肾病或膜增殖性肾病),全部病例均口服来氟米特40 mg/d,共3 d,继以20 mg/d维持,同时口服泼尼松龙30~40 mg/d。观察时间12~18个月。结果:18例患者接受来氟米特治疗9~12个月,有3例完全缓解、7例部分缓解、8例无效;18个月时8例患者中又有2例完全缓解、6例部分缓解,最终共有5例完全缓解、13例部分缓解、0例无效。平均显效时间为用药后第8~16周,总有效率为100%。无患者出现ALT、AST升高;1例于用药4周出现轻度腹泻,而后自行缓解。合并有急性肾功能不全的患者肾功能恢复;合并有牛皮癣的1例患者皮肤症状也达到临床缓解。结论:来氟米特联合激素治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎在9~18个月内安全有效。

[关键词] 来氟米特;乙型肝炎病毒相关性肾炎

[中图分类号] R 512.62 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2006)10-1152-02

乙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎(HBV associated glomerulonephritis, HBV-GN)是乙型肝炎病毒感染引起的肾小球肾炎。1989年10月中华内科杂志编委会在北京召开乙型肝炎病毒相关性肾炎座谈会,将本病统一命名为乙型肝炎病毒相关性肾炎。本病的主要临床特征是起病隐匿、血尿及蛋白尿,相当一部分病例可表现为肾病综合征,少数可伴肾功能损害甚至肾功能衰竭。现将我科采用来氟米特联合激素治疗18例乙型肝炎病毒相关性肾炎的经验总结如下。

### 1 资料和方法

1.1 一般资料 18例乙型肝炎相关性肾炎患者均来自自我科2002年10月~2005年12月收治住院患者。其中男12例,女6例,年龄14~71岁,平均54.2±12.6岁,病程0.5~49个月,平均11个月。18例患者全部经过肾穿刺活检,病理诊断为膜性肾病或系膜增殖性肾炎,血清HBsAg阳性,其中有13例符合肾病综合征的诊断条件,有2例新发患者并发有轻度的急性肾功能不全,有1例患者合并患有牛皮癣,另有7例已确诊多年(2~4年),曾用过多种免疫抑制剂(包括环磷酰胺、霉酚酸酯)治疗后复发的患者予以再次重新治疗。

1.2 治疗方法 全部病例均口服来氟米特40 mg/d,共3 d,继以20 mg/d维持,同时口服泼尼松龙30~40 mg/d。来氟

米特治疗6~8周后激素开始逐渐减量直至完全停止服用泼尼松龙。观察时间9~12个月,观察期间停用其他免疫抑制剂及细胞毒药物。观察治疗前后患者的24 h尿蛋白定量(urine protein, UP)、血清白蛋白(ALB)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 $\gamma$ -转氨酶( $\gamma$ -GT)等指标,以及用药期间所有不良反应。患者在治疗前后分别进行HBV-DNA定量、前S蛋白检测。

1.3 疗效判定 完全缓解(CR):指临床症状消失,UP<0.4 g/d,ALB>30 g/L,Scr正常;部分缓解(PR):指临床症状消失,UP 0.4~2 g/d且尿蛋白下降超过原有基础值的50%,ALB较前有所升高但仍<30 g/L,Scr正常;无效(NR)指临床症状无改善,仍为肾病综合征或24 h尿蛋白定量下降未达到治疗前的一半;血清白蛋白<30 g/L;或Scr、ALT、AST之一项或几项升高,或因其他不良反应需放弃治疗。

### 2 结果

18例患者接受来氟米特治疗9~18个月,无1例退出治疗。治疗9~12个月,有3例完全缓解、7例部分缓解、8例无效;18个月时8例患者中又有2例完全缓解、6例部分缓

[作者简介] 张志勇,硕士生,主治医师。  
E-mail:zhangzhiyong2005@tom.com



解,最终共有5例完全缓解、13例部分缓解,0例无效。平均显效时间为用药后第8~16周,总有效率为100%。患者治疗前后相关指标的变化见表1。无患者出现ALT、AST、-GT升高,无血象波动;治疗前后的HBV-DNA定量、前S蛋

白无显著性差异;1例于用药4周左右出现轻度腹泻,数日后自行缓解;2例合并有急性肾功能不全的患者肾功能逐渐恢复;合并有牛皮癣的1例患者皮肤症状消失,达到临床缓解标准。

表1 患者治疗前后相关指标的变化

时间	尿蛋白 (g/24 h)	白蛋白 (g/L)	血肌酐 ( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	血尿素氮 ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	谷丙转氨酶 ( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	谷草转氨酶 ( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	-转氨酶 ( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )
治疗前	4.7 ±2.3	26.2 ±5.9	95.7 ±33.1	14.2 ±5.8	28.6 ±24.5	29.4 ±24.7	36.1 ±20.5
治疗12个月	2.8 ±2.5 **	34.4 ±7.5 **	79.6 ±19.8 **	11.6 ±4.7 **	29.1 ±15.2	29.6 ±16.1	40.6 ±15.2
治疗18个月	1.4 ±0.5 **	35.2 ±5.5 **	87.6 ±34.4 **	12.2 ±5.3 **	23.4 ±7.3 **	23.9 ±7.8 **	32.4 ±20.1 **

(n=18,  $\bar{x}\pm s$ )

\*\* P&lt;0.01 与治疗前比较

### 3 讨论

乙型肝炎病毒相关性肾炎最常见病理类型是膜性肾病及系膜增生性肾炎,临床表现以肾病综合征为多见,处理不当易发展成为肾功能衰竭,因而减少蛋白尿、控制乙肝病毒活性、缓解肾病综合征状态有助于改善其预后。应用免疫抑制剂可诱导蛋白尿缓解或减轻肾病的进展,其机制可能与之改变免疫复合物在肾小球基底膜的形成有关。传统的激素或加霉酚酸酯的治疗不能长期有效地缓解病情,而且治疗费用较高。

来氟米特是一种新型的小分子免疫抑制剂,是一种前体药物,进入机体内可转化为具有活性的代谢产物,对多种自身免疫性疾病有治疗作用,临床上已证实对类风湿性关节炎的治疗效果显著<sup>[1]</sup>。近年来对它的研究已扩展到器官移植的防治及肾脏疾病的治疗。来氟米特主要通过以下机制抑制体液及细胞介导的免疫反应:(1)抑制二氢乳酸脱氢酶的活性,从而阻断嘧啶的从头合成<sup>[2]</sup>。(2)抑制酪氨酸激酶的活性,阻断核因子-B(NF- $\kappa$ B)的活化,并进一步阻断多种细胞因子(IL-2、IL-6)介导的信号转导,使T、B淋巴细胞的活化受抑制<sup>[3]</sup>。(3)干扰细胞周期依赖激酶活性,抑制淋巴细胞增殖,从而减少抗体的产生和分泌。(4)显著减少具有促炎作用的Th1细胞分泌IFN- $\gamma$ ,从而减轻炎症反应;而对于Th2细胞来氟米特则能促进其定向分化<sup>[4]</sup>。(5)可通过下调内皮和单核细胞黏附分子的表达来抑制外周血单核细胞的跨内皮游走,从而减少单核细胞在炎症部位的聚集<sup>[5]</sup>。(6)有实验表明来氟米特能减少IgG免疫复合物在肾小球内的沉积,明显减轻肾小球肾炎的病理表现<sup>[6]</sup>。

来氟米特联合皮质激素治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎目前报道较少,据报道<sup>[7,8]</sup>,来氟米特具有明显的降尿蛋白作用,且不良反应较少,本组研究发现治疗后患者尿蛋白减低和血浆白蛋白升高效果明显,表明在乙型肝炎病毒相关性肾炎的治疗中有确切疗效。

本临床实验结果显示:来氟米特联合激素是治疗乙型肝炎

炎病毒相关性肾炎这一类难治性肾病的有效药物,其安全性高,疗效显著,副作用小,耐受性好。减少激素使用剂量,缩短激素疗程,从而减轻激素的副作用,对于乙肝病毒的复制无诱发作用。但由于本实验病例数有限,且无双盲对照,对于其维持用药剂量、疗程、远期疗效、对肾脏病理的改善还有待进一步研究。

### [参考文献]

- [1] Kalden J, Schattenkirchner M, Sorensen H, et al. Five year follow-up: efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44:173-176.
- [2] Miceli-Richard C, Dougados M. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4: 987-997.
- [3] Urushibarn M, Takayanagi H, Koga T, et al. The antirheumatic drug leflunomide 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, 50:794-804.
- [4] Dimitrova P, Skapenko A, Schleyerbach R, et al. Immunomodulatory functions of leflunomide: inhibition of T helper (Th) 1 cell activation and promotion of Th2 differentiation[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44:216-221.
- [5] Grisar J, Eselbock D, Koller MD, et al. Leflunomide reduces transendothelial migration[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44:297-303.
- [6] Chow KM, Szeto CC. Leflunomide and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: comment on the letter by Bruyn[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50:336-337.
- [7] 张凤山, 赵银环, 孙 铀, 等. 来氟米特治疗1例狼疮性肾炎的临床研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2002, 6:282-284.
- [8] 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, 32:694-695.

[收稿日期] 2006-03-12

[修回日期] 2006-09-22

[本文编辑] 孙 岩