

自身免疫性疾病实验室检验专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.05.001

## 来氟米特联合泼尼松及硫酸羟氯喹治疗狼疮性肾炎的疗效及对血清 CXCL10、肾酶水平的影响

韦 阳, 杨 敏<sup>△</sup>

陕西省铜川市人民医院肾脏内科, 陕西铜川 727000

**摘要:**目的 探讨来氟米特联合泼尼松及硫酸羟氯喹治疗狼疮性肾炎(LN)的疗效及对血清趋化因子配体 10(CXCL10)、肾酶水平的影响。方法 选取 2019 年 5 月至 2022 年 3 月该院收治的 80 例 LN 患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组(40 例,泼尼松联合硫酸羟氯喹治疗)与观察组(40 例,来氟米特联合泼尼松及硫酸羟氯喹治疗),对比两组的疗效、不良反应,以及治疗前后的肾功能指标[血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)及 24 h 尿蛋白定量]、T 淋巴细胞亚群[CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>]、血清 CXCL10、肾酶水平。结果 观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后两组 Scr、BUN、24 h 尿蛋白定量、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、血清 CXCL10 及肾酶水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 来氟米特联合泼尼松及硫酸羟氯喹治疗可提高对 LN 的疗效,改善患者的肾功能、免疫功能及血清 CXCL10、肾酶水平,安全性高。

**关键词:**来氟米特; 泼尼松; 硫酸羟氯喹; 狼疮性肾炎; T 淋巴细胞亚群; 趋化因子配体 10

中图分类号:R593.242

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)05-0577-04

### The effect of leflunomide combined with prednisone and hydroxychloroquine sulfate in the treatment of lupus nephritis and its influence on serum CXCL10 and renal enzyme levels

WEI Yang, YANG Min<sup>△</sup>

Department of Nephrology, Tongchuan People's Hospital, Tongchuan, Shaanxi 727000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of leflunomide combined with prednisone and hydroxychloroquine sulfate in the treatment of lupus nephritis (LN) and its influence on serum chemokine ligand 10 (CXCL10) and renal enzyme levels. **Methods** A total of 80 patients with LN admitted to the hospital from May 2019 to March 2022 were selected as the study subjects. They were divided into control group (40 cases, treated with prednisone combined with hydroxychloroquine sulfate) and observation group (40 cases, treated with leflunomide combined with prednisone and hydroxychloroquine sulfate) according to random number table method. The curative effect, adverse reactions, renal function indexes [serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN) and 24 h urine protein quantity], T lymphocyte subsets [CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>], serum CXCL10 and renal enzyme levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of Scr, BUN, 24 h urine protein quantity, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, serum CXCL10 and renal enzyme in the two groups were lower than those before treatment, and the observation group was significantly lower than the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference on the total incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Leflunomide combined with prednisone and hydroxychloroquine sulfate could improve the curative effect on LN, improve the renal function, immune function, serum CXCL10 and renal enzyme levels of patients, and with high safety.

**Key words:** leflunomide; prednisone; hydroxychloroquine sulfate; lupus nephritis; T lymphocyte subsets; chemokine ligand 10

狼疮性肾炎(LN)是系统性红斑狼疮(SLE)患者常见的肾损伤疾病,其多因免疫复合物沉积在肾小球所致,患者临床一般表现为蛋白尿、血尿、高血压及水

肿等<sup>[1]</sup>。泼尼松联合硫酸羟氯喹治疗是 LN 的常用治疗方案之一,泼尼松是一种短效糖皮质激素类药物,具有消炎的功效;硫酸羟氯喹是一种抗疟药,兼有

免疫抑制作用;二者联合可降低机体的免疫反应及炎症反应,改善患者的临床症状<sup>[2-3]</sup>。但泼尼松联合硫酸羟氯喹对 LN 病情进展的控制效果欠佳<sup>[4]</sup>。来氟米特是一种免疫抑制剂,其用途较广泛,具有免疫抑制及消炎的功效<sup>[5]</sup>。本研究选取本院收治的 80 例 LN 患者作为研究对象,以探讨来氟米特联合泼尼松及硫酸羟氯喹治疗对 LN 的疗效及对血清趋化因子配体 10(CXCL10)及肾酶水平的影响,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 5 月至 2022 年 3 月本院收治的 80 例 LN 患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组(40 例)与观察组(40 例)。对照组中男 18 例,女 22 例;年龄 24~61 岁,平均(44.76±10.85)岁;病程 0.5~8.0 年,平均(2.13±0.44)年;病理分型:Ⅲ型 16 例,Ⅳ型 19 例,Ⅴ型 5 例。观察组中男 19 例,女 21 例;年龄 23~62 岁,平均(45.15±10.96)岁;病程 0.5~7.0 年,平均(2.26±0.45)年;病理分型:Ⅲ型 15 例,Ⅳ型 20 例,Ⅴ型 5 例。两组性别、年龄、病程、病理分型比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。纳入标准:LN 符合《肾脏病学》<sup>[6]</sup>中的相关诊断标准;病理分型为Ⅲ~Ⅴ型。排除标准:妊娠期或哺乳期女性;对本研究所用药物过敏;近 1 个月使用过其他与本研究所用药物作用机制类似的药物进行治疗;伴有其他脏器严重损伤;伴有血液系统疾病<sup>[7]</sup>。研究对象对本研究均知情同意,并签署知情同意书。

**1.2 方法** 对照组采用泼尼松(遂成药业股份有限公司,国药准字 H41021039,每片 5 mg)联合硫酸羟氯喹(上海上药中西制药有限公司,国药准字 H19990263,每片 0.1 g)口服治疗,泼尼松每次 5 mg,2 次/天,硫酸羟氯喹每次 0.2 g,2 次/天。观察组在上述基础上采用来氟米特(苏州长征-欣凯制药有限公司,国药准字 H20000550,每片 10 mg)口服治疗,每次 20 mg,1 次/天。所有患者均连续治疗 3 个月后复查。

**1.3 观察指标** (1)临床疗效评价。显效:蛋白尿及血尿等临床症状有明显改善;有效:蛋白尿及血尿等临床症状有所改善,但改善并不显著;无效:蛋白尿及

血尿等临床症状无改善,甚至加重<sup>[8]</sup>。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。(2)比较两组治疗前后肾功能指标水平。治疗前后采集患者静脉血 5 mL 于抗凝管中,离心分离血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平,试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司。收集患者治疗前后尿液,采用尿蛋白沉淀和双缩脲法检测 24 h 尿蛋白定量。(3)比较两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平。治疗前后采集患者静脉血 5 mL 于抗凝管中,离心分离细胞悬液,采用流式细胞仪(德国赛多利斯公司,型号:iQue 3)检测 T 淋巴细胞亚群 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平。(4)比较两组治疗前后血清 CXCL10 及肾酶水平。取分离的血清采用酶联免疫吸附试验检测 CXCL10 及肾酶水平,试剂盒购自上海心语生物科技有限公司。(5)药物安全性评估。观察两组患者肝功能损伤、胃肠道反应及感染等常见不良反应的发生率。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.507, P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	40	28(70.0)	11(27.5)	1(2.5)	39(97.5)
对照组	40	19(47.5)	13(32.5)	8(20.0)	32(80.0)

**2.2 两组治疗前后肾功能指标水平比较** 治疗后两组 Scr、BUN 及 24 h 尿蛋白定量水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较** 治疗后两组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均较治疗前明显降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 两组治疗前后肾功能指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Scr( $\mu\text{mol/L}$ )		BUN( $\text{mmol/L}$ )		24 h 尿蛋白定量(g)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	157.56±15.53	97.35±9.37*	11.21±1.24	7.74±0.73*	4.54±0.47	2.32±0.29*
对照组	40	159.29±15.36	109.24±10.23*	11.31±1.35	8.51±0.86*	4.62±0.49	3.13±0.33*
t		0.501	5.421	0.345	4.317	0.745	11.661
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD3 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	71.23±7.24	55.23±5.46*	39.35±3.91	28.21±2.81*	1.34±0.13	0.88±0.09*
对照组	40	71.45±7.51	62.25±6.21*	39.46±3.84	32.34±3.33*	1.37±0.14	1.01±0.11*
t		0.133	5.369	0.127	5.995	0.993	5.785
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,\*P<0.05。

**2.4 两组治疗前后血清 CXCL10 及肾酶水平比较** 治疗后两组血清 CXCL10 及肾酶水平均较治疗前明显降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 CXCL10 及肾酶水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CXCL10( $\mu\text{g/L}$ )		肾酶( $\text{ng/mL}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	9.45±0.91	7.51±0.73*	169.37±17.22	105.31±10.56*
对照组	40	9.41±0.92	8.15±0.82*	171.74±17.31	121.23±12.27*
t		0.196	3.687	0.614	6.219
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,\*P<0.05。

**2.5 两组不良反应比较** 两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.114, P>0.05$ ),见表 5。

表 5 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	肝功能损伤	胃肠道反应	感染	总发生
观察组	40	1(2.50)	3(7.50)	2(5.00)	6(15.0)
对照组	40	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	4(10.0)

### 3 讨 论

LN 是一种自身免疫性疾病,其与机体免疫系统功能紊乱有关<sup>[9]</sup>。LN 若持续发展,会进一步损伤肾功能,使患者出现膜性肾病及肾衰竭,严重威胁患者的生命安全<sup>[10]</sup>。因此,需给予 LN 患者积极有效的治疗。目前,临床尚无根治 LN 的方法,治疗的主要目标是提高肾功能,缓解临床症状,以及防止复发等。泼尼松及硫酸羟氯喹是临床上常用的治疗药物,泼尼松可抑制炎症细胞的生成及分泌,降低肾组织的炎症损伤,进而达到改善肾功能,缓解临床症状的目的<sup>[11]</sup>;硫酸羟氯喹则具有免疫调节的功效,其可抑制多形核细胞的趋化作用及吞噬作用,也可干扰单核细胞白细胞介素的生成,抑制中性粒细胞超氧化物的释放,进而达到免疫抑制的作用<sup>[12]</sup>。来氟米特可抑制二氢乳酸脱氢酶的活性,影响活化淋巴细胞的嘧啶形成,进而发挥免疫调节的作用<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,观察组的总有效率高于对照组(P<0.05);治疗后两组患者的肾功能(Scr、BUN 及 24 h 尿蛋白定量)及 T 淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)水平均有明显改善(P<0.05),且观察组优于对照组(P<0.05)。

这说明在使用泼尼松及硫酸羟氯喹治疗的基础上联合来氟米特治疗 LN 的效果显著,优于泼尼松联合硫酸羟氯喹治疗,可进一步改善患者的临床症状,提高患者的肾功能,调节机体的免疫平衡。

趋化因子是一类细胞因子,可介导免疫及炎症反应,促进疾病的进展<sup>[14]</sup>。CXCL10 在  $\gamma$ -干扰素的诱导下形成,其可与免疫细胞表面的受体结合,发挥免疫活化的作用<sup>[15]</sup>。肾酶是一种单胺氧化酶,由肾脏分泌,主要在肾小球中表达,与肾小球炎症细胞的浸润有关。陈珊珊等<sup>[16]</sup>的研究结果显示, LN 患者血清 CXCL10 及肾酶水平与疾病活动度密切相关。本研究结果显示,治疗后两组血清 CXCL10 及肾酶水平均较治疗前明显降低(P<0.05),且观察组低于对照组(P<0.05),说明泼尼松、硫酸羟氯喹及来氟米特联合治疗能进一步改善 LN 患者血清 CXCL10 及肾酶水平,从而改善患者的预后。究其原因:泼尼松具有显著的消炎作用,其可通过降低肾小球炎症因子的浸润来干扰肾酶的生成<sup>[17]</sup>;硫酸羟氯喹的主要成分是羟氯喹,其可与巯基相互作用,干扰肾酶的活性<sup>[18]</sup>;此外,硫酸羟氯喹及来氟米特可降低免疫细胞的活性,抑制 CXCL10 的生成<sup>[19]</sup>,因此,3 药联合使用效果更佳。

综上所述,来氟米特联合泼尼松及硫酸羟氯喹治疗可提高对 LN 的疗效,并改善患者的肾功能、免疫功能及血清 CXCL10、肾酶水平,安全性高,值得临床推广与应用。

### 参考文献

- [1] 王晨,林栩,唐志明,等. 建立重症狼疮性肾炎模型并探索其与足细胞蛋白 nephrin、P-cadherin 的相关性[J]. 右江医学,2022,50(3):161-166.
- [2] 王瑞. 来氟米特联合羟氯喹及醋酸泼尼松片治疗重症狼疮性肾炎的疗效[J]. 内蒙古医学杂志,2020,52(10):1198-1199.
- [3] 刘玉,汤一榕,陈冰双. 来氟米特、激素及羟氯喹联合治疗重症狼疮性肾炎效果观察[J]. 中外医学研究,2019,17(32):36-38.
- [4] 邹小明. 来氟米特联合激素及羟氯喹治疗重症狼疮性肾炎的效果[J]. 中国社区医师,2022,38(4):25-27.
- [5] 赵晶伟,翟晓林,张琳娟,等. 来氟米特治疗狼疮性肾炎临床疗效及对肾功能和炎症因子影响[J]. 社区医学杂志,2021,19(23):1417-1421.

(下转第 584 页)

管炎严重肾损害效果观察[J]. 人民军医, 2021, 64(7): 630-632.

[3] MEJIA-VILET J M, MARTIN-NARES E, CANO-VERDUZCO M L, et al. Validation of a renal risk score in a cohort of ANCA-associated vasculitis patients with severe kidney damage[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(6): 1935-1943.

[4] 黄雷招. 激素冲击和激素冲击联合血浆置换治疗 ANCA 相关性血管炎的疗效比较[J]. 数理医药学杂志, 2020, 33(11): 1678-1680.

[5] AL HAMZI H A, AL-MAYOUF S M, AL SHAIKH A A, et al. Early and late effects of therapeutic plasma exchange in patients with systemic lupus erythematosus and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; a single-center experience[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2019, 30(4): 775-780.

[6] JENNETTE J C, FALK R J, BACON P A, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(1): 1-11.

[7] MUKHTYAR C, FLOSSMANN O, HELLMICH B, et al. Outcomes from studies of anti neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis; a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(7): 1004-1010.

[8] 刘玉琴, 蒋建华, 周炳华, 等. SLE 抗中性粒细胞胞质抗体及抗血管内皮细胞抗体检测[J]. 临床皮肤科杂志, 2002, 31(10): 627-628.

[9] 廖文俊, 范雪莉, 胡雪慧. 抗中性粒细胞胞质抗体相关性

血管炎[J]. 临床皮肤科杂志, 2006, 35(9): 617-619.

[10] SALMELA A, TRNROTH T, POUSSA T, et al. Prognostic factors for survival and relapse in ANCA-associated vasculitis with renal involvement; a clinical long-term follow-up study[J]. Int J Nephrol, 2018, 2018: 6369814.

[11] AL-HUSSAIN T, HUSSEIN M H, CONCA W, et al. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitis[J]. Adv Anat Pathol, 2017, 24(4): 226-234.

[12] CRNOGORAC M, HORVATIC I, TORIC L, et al. Clinical, serological and histological determinants of patient and renal outcome in ANCA-associated vasculitis with renal involvement; an analysis from a referral centre[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(8): 1419-1431.

[13] WESTER TREJO M A C, FLOBMANN O, WESTMAN K W, et al. Renal relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis; unpredictable, but predictive of renal outcome[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(1): 103-109.

[14] 李思吟. 激素冲击联合血浆置换治疗对 ANCA 相关性血管炎患者血清 CECs、vWF、ES、VCAM-1 水平的影响[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(4): 452-455.

[15] TAKEYAMA Y, ONO N, SHIRAHAMA Y, et al. Rituximab maintenance therapy for patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan[J]. Mod Rheumatol, 2021, 31(2): 408-416.

[16] 黄勃, 郭维, 刘丹, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎继发血栓性血小板减少性紫癜的临床特点分析[J]. 中国医药, 2017, 12(3): 387-391.

(收稿日期: 2022-09-04 修回日期: 2022-12-09)

(上接第 579 页)

[6] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 937.

[7] 谭静. 来氟米特与环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的效果比较[J]. 中国当代医药, 2021, 28(13): 109-111.

[8] 尹飞挺, 孙洪芹. 来氟米特联合环磷酰胺与小剂量糖皮质激素治疗狼疮性肾炎的效果[J]. 中外医学研究, 2021, 19(13): 4-7.

[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] 郭峰, 王敏. 阿托伐他汀联合来氟米特治疗系统性红斑狼疮性肾炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(21): 3425-3428.

[11] 曹卫红. 吗替麦考酚酯联合泼尼松对狼疮性肾炎患者血清 IL-18、CXCL16、BlyS 水平的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(9): 1389-1390.

[12] 胡伟新. 羟氯喹在狼疮性肾炎的应用: 老药新用, 锦上添花[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(4): 348-349.

[13] 关毅标, 罗福漳, 李艳华. 环磷酰胺联合来氟米特对狼疮性肾炎患者 24 h 尿蛋白及血清  $\beta_2$  微球蛋白水平的影响[J]. 中国当代医药, 2022, 29(10): 10-13.

[14] 黄爱梅, 宋燕, 殷卫东, 等. 参芪地黄汤联合环磷酰胺对气阴两虚型狼疮性肾炎血清趋化因子配体 16、CXCL10、CXCL11 以及 CXCL9 影响探究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 221-224.

[15] 李松, 黄恩有, 何建静, 等. 狼疮性肾炎患者血清中 CXCL9、CXCL10、CXCL11 的表达研究[J]. 河北医药, 2019, 41(2): 260-262.

[16] 陈珊珊, 刘东海, 岳英丽. 血清 CXCL10、肾酶的水平变化与狼疮性肾炎病情活动的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(2): 189-193.

[17] 黄振宇. 雷公藤多苷联合泼尼松及厄贝沙坦对狼疮性肾炎患者 SLEDAI 评分的影响[J]. 黑龙江医药, 2020, 33(4): 838-839.

[18] 宁莉, 王健, 赵颖, 等. 缓解期狼疮性肾炎患者小剂量激素和羟氯喹治疗下对计划妊娠结局及肾脏损害的影响[J]. 中国现代医生, 2021, 59(18): 54-56.

[19] 张益前, 郑育. 来氟米特与硫唑嘌呤对老年狼疮性肾炎患者血清趋化细胞因子组织蛋白酶及血管细胞黏附分子-1 的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(4): 464-468.

(收稿日期: 2022-10-21 修回日期: 2022-12-21)