

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.04.006

利妥昔单抗联合他克莫司及雷公藤多苷治疗狼疮性肾炎的临床研究*

宗海涛, 李亚宁, 林雪菲

江西省九江市中医医院肾内科, 江西九江 332000

摘要:目的 观察利妥昔单抗联合他克莫司及雷公藤多苷治疗狼疮性肾炎(LN)的临床疗效。方法 选择该院肾内科 2022 年 1 月至 2023 年 1 月收治的 80 例 LN 患者为研究对象,按照随机数字表法分为研究组和对照组,各 40 例。对照组给予利妥昔单抗治疗,研究组在对照组治疗基础上,联合他克莫司及雷公藤多苷治疗,连续治疗 4 周。比较两组临床疗效、生化指标、自身抗体阳性率、不良反应发生情况。结果 研究组治疗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 24 h 尿蛋白定量、血肌酐水平降低,血清清蛋白、补体(C3)、C4 水平升高,且观察组改善更佳,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,研究组抗核抗体、抗双链 DNA 抗体阳性率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 利妥昔单抗联合他克莫司及雷公藤多苷可多靶点治疗 LN,调节各项生化指标,控制病情,获得更好的治疗效果,且中西医并重治疗,具有一定安全性。

关键词:利妥昔单抗; 狼疮性肾炎; 雷公藤多苷; 他克莫司; 抗核抗体; 抗双链 DNA 抗体

中图分类号:R256.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)04-0459-04

Clinical study of Rituximab combined with Tacrolimus and Tripterygium wilfordii polyglycoside in the treatment of lupus nephritis*

ZONG Haitao, LI Yaning, LIN Xuefei

Department of Nephrology, Jiujiang Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiujiang, Jiangxi 332000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Rituximab combined with Tacrolimus and Tripterygium wilfordii polyglycoside in the treatment of lupus nephritis (LN). **Methods** A total of 80 LN patients admitted to the Department of Nephrology in Jiujiang Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2022 to January 2023 were selected as the study subjects. They were divided into experimental group and control group according to random number table method, with 40 patients in each group. Patients in the control group were treated with Rituximab. On this basis, patients in the experimental group were treated with Tacrolimus and Tripterygium wilfordii polyglycoside for 4 consecutive weeks. The clinical efficacy, biochemical indicators, positive rate of autoantibody and the rate of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of treatment in the experimental group was higher than that in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, 24 hours of urinary protein quantification and serum creatinine (Cr) level decreased, while serum albumin, complement (C3) and C4 level increased in both groups, and the experimental group showed better improvement, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the positive rates of antinuclear antibody and anti-double stranded DNA in the experimental group were lower than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference on the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Rituximab combined with Tacrolimus and Tripterygium wilfordii polyglycoside can treat LN with multiple targets, regulate various biochemical indicators, control the disease, and obtain better therapeutic effect. Combined Chinese and western medicine treatment, has a certain safety.

Key words: Rituximab; lupus nephritis; Tripterygium wilfordii polyglycoside; Tacrolimus; antinuclear antibody; anti-double stranded DNA

* 基金项目:江西省中医药管理局科技计划项目(2022A200)。

作者简介:宗海涛,男,主治中医师,主要从事免疫肾病研究。

狼疮性肾炎(LN)是临床常见的一种难治性慢性肾脏疾病,具有反复发作的特点,若未及时治疗,随着疾病进展可发展为慢性肾衰竭,危及患者生命安全^[1]。LN发病机制复杂,但与机体免疫抑制密切相关,故目前临床针对LN主要采用激素联合免疫抑制剂治疗方案^[2]。而利妥昔单抗是一种嵌合鼠/人的单克隆抗体,可靶向清除机体B淋巴细胞,早期主要用于诸多血液系统疾病治疗中,而该药虽不是免疫抑制剂,但对B淋巴细胞及T淋巴细胞均有抑制作用,能够发挥一定的免疫抑制作用,在多种自身免疫性疾病治疗中得到应用^[3]。他克莫司作为一种钙调节蛋白抑制剂,能够发挥强效免疫抑制作用,常用于预防及治疗器官移植术后的免疫排斥^[4]。雷公藤多苷有中草药激素之称,提取自雷公藤根,既能发挥免疫抑制作用,又可去除诸多毒性成分,是临床治疗自身免疫性疾病的常用药^[5]。鉴于此,本研究进一步观察利妥昔单抗联合他克莫司及雷公藤多苷治疗LN的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院肾内科2022年1月至2023年1月收治的80例LN患者为研究对象。(1)纳入标准:①符合LN诊断标准^[6];②均为首次发病;③具有良好沟通能力,可配合治疗。(2)排除标准:①合并其他可危及生命的严重疾病;②近3个月接受过本研究中3种药物中一种及以上药物治疗;③入组前已接受其他相关治疗,会影响本研究结果;④妊娠期或哺乳期女性;⑤合并严重脏器功能障碍、肿瘤,伴有出血;⑥对本研究所用药物过敏;⑦伴有精神疾病,存在感觉障碍。按照随机数字表法将所有研究对象分为研究组和对照组,各40例。研究组中男9例,女31例;年龄18~65岁,平均(38.65±6.58)岁;病程6个月至10年,平均(4.58±0.46)年。对照组中男7例,女33例;年龄18~64岁,平均(38.58±6.52)岁;病程6个月至10年,平均(4.62±0.51)年。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审批通过(伦理审批号JJSZYYY-YXLL-20220536)。

1.2 治疗方法 两组患者入选后均给予优质低蛋白[0.6 g/(kg·d)]、低脂、低盐饮食,并视情况给予调血脂、控制感染、纠正酸碱平衡及水电解质紊乱、控制血压等对症治疗。对照组给予利妥昔单抗四剂方案(上海复宏汉霖生物制药有限公司,国药准字S20201002,规格:500 mg/50 mL)治疗,375 mg/m²,1次/周,共治疗4次,治疗期间检测B淋巴细胞数量,待其恢复后追加500 mg。研究组在对照组基础上口

服雷公藤多苷片(湖南千金协力药业有限公司,国药准字Z43020138,规格:10 mg),按照每日每千克1 mg的剂量,每日分3次餐后口服;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)每次1 mg,每天2次,连续治疗4周。

1.3 检测方法 (1)生化指标检测:收集两组患者治疗前后24 h内尿液,检测24 h尿蛋白定量;分别抽取患者治疗前后空腹静脉血3 mL,离心取血清,采用全自动生化分析仪检测ALB、血肌酐(Cr)、补体(C)3、C4水平。(2)自身抗体检测:取待检血清,采用酶联免疫吸附试验检测抗核抗体(ANA)、抗双链DNA抗体(ds-DNA)水平,正常参考范围:ANA<1:100;ds-DNA为0~10 IU/mL。

1.4 观察指标 (1)临床疗效:血浆清蛋白(ALB)>60 g/L,24 h尿蛋白<0.3 g/L,尿沉渣与肾功能恢复正常为显效;血浆清蛋白30~60 g/L,24 h尿蛋白<0.3 g/L,尿蛋白明显降低为有效;血浆清蛋白<30 g/L,24 h尿蛋白≥0.3 g/L,尿蛋白无明显减少甚至增加为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。(2)生化指标:比较两组24 h尿蛋白定量、ALB、Cr、C3、C4水平。(3)自身抗体:比较两组ANA、ds-DNA阳性情况。(4)不良反应:统计两组治疗期间WBC降低、头晕、恶心、呕吐等不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 采用SPSS25.0统计软件进行数据处理及统计分析。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^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 研究组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.588, P=0.032$)。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
对照组	40	18(45.00)	9(22.50)	13(32.50)	27(67.50)
研究组	40	25(62.50)	10(25.00)	5(12.50)	35(87.50)

2.2 两组生化指标比较 治疗前,两组24 h尿蛋白定量、ALB、Cr、C3、C4水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组24 h尿蛋白定量、Cr水平降低,ALB、C3、C4水平升高,且观察组改善更佳,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组自身抗体阳性情况比较 治疗前,两组ANA、ds-DNA阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,研究组ANA、ds-DNA阳性率低于对

对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.139, P = 0.709$)。见表 4。

2.4 两组不良反应情况比较 两组不良反应发生率

表 2 两组生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	24 h 尿蛋白定量(g/24 h)		ALB(g/L)		Cr($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	2.57 \pm 0.22	0.84 \pm 0.18 ^a	27.65 \pm 3.43	38.95 \pm 4.79 ^a	60.32 \pm 15.27	70.58 \pm 19.86 ^a
研究组	40	2.61 \pm 0.25	0.71 \pm 0.14 ^a	28.13 \pm 3.48	45.25 \pm 5.46 ^a	57.98 \pm 16.03	61.05 \pm 15.43 ^a
χ^2		-0.760	3.606	-0.621	-2.874	0.970	2.397
P		0.450	0.001	0.536	0.005	0.245	0.019

组别	n	C3(g/L)		C4(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	0.42 \pm 0.12	0.62 \pm 0.16 ^a	0.09 \pm 0.02	0.13 \pm 0.03 ^a
研究组	40	0.39 \pm 0.10	0.75 \pm 0.18 ^a	0.10 \pm 0.03	0.15 \pm 0.05 ^a
χ^2		1.215	-3.141	-1.754	-2.169
P		0.228	0.001	0.083	0.033

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组自身抗体阳性情况比较[n(%)]

组别	n	ANA		ds-DNA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	30(75.00)	21(52.50)	33(82.50)	24(60.00)
研究组	40	32(80.00)	12(30.00)	34(85.00)	13(32.50)
χ^2		0.287	4.178	0.092	6.084
P		0.592	0.041	0.762	0.014

表 4 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	头晕	恶心	呕吐	合计
对照组	40	2(5.00)	2(5.00)	1(2.50)	5(12.50)
研究组	40	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	3(7.50)

3 讨 论

系统性红斑狼疮是累及身体多器官及系统的自身免疫性疾病,其中 60%~80%患者会继发 LN,出现不同程度的蛋白尿、水肿、肾功能损伤等,约 70%患者最终转化为终末期肾病。故 LN 是导致患者病死的重要原因之一^[7]。LN 的发病机制复杂,但病理基础主要是细胞膜细胞及基质增加、肾小球免疫复合物沉积、炎症浸润损伤等免疫活动对肾小球造成损伤,导致肾间质纤维化及肾小球硬化^[8]。故临床治疗 LN 的主要目标在于保护肾脏功能,延缓疾病进展,预防复发及肾衰竭等相关并发症的出现,以改善患者生活质量,提高生存率。

目前,临床针对 LN 的治疗尚无特效方案,主要通过给予药物进行对症治疗^[9]。他克莫司是一种新型免疫抑制剂,为 LN 常用药,可抑制 T 淋巴细胞的

活性,以及控制相关炎症因子的释放,减少炎症浸润性损伤^[10]。相关研究指出,采用联合用药多靶点治疗可以阻断 LN 信号的传导,抑制 LN 患者机体淋巴细胞的合成,减少肾脏损伤,促进肾功能恢复^[11-12]。但临床治疗中长期药物单用或联用易出现耐药性,且会增加药物不良反应风险,使其临床推广受限。利妥昔单抗是广泛应用于肿瘤治疗的单克隆抗体,在类风湿关节炎、慢性淋巴细胞性白血病等多种疾病中也有一定应用^[13]。系统性红斑狼疮患者机体内 B 淋巴细胞的表型和克隆扩增均不同于健康人,而高反应性 B 淋巴细胞可通过产生的自身抗体,调节免疫功能及炎症反应^[14]。将利妥昔单抗应用于 LN 患者治疗中,能够与 B 淋巴细胞表面的抗原 CD20 结合,在短时间内精准靶向消耗 B 淋巴细胞,降低 B 淋巴细胞活性及增殖,发挥免疫调节功能及自身抗体的作用^[15]。雷公藤多苷是雷公藤主要成分,且现代药理学研究表明,该药具有较强的抗炎和免疫调节双重作用,可有效降低尿蛋白,对肾小球基底膜具有良好的保护作用,继而能够减少尿蛋白的排泄,此外具备类似激素的治疗效果,可减少激素的使用剂量,有效减少药物不良反应^[16-17]。本研究将上述 3 种药物联合应用于 LN 患者治疗中,结果发现,研究组治疗总有效率高于对照组,24 h 尿蛋白定量、Cr 水平低于对照组,ALB、C3、C4 水平高于对照组,自身抗体 ANA、ds-DNA 阳性率低于对照组,且两组治疗期间不良反应未见明显差异。提示给予 LN 患者利妥昔单抗联合他克莫司及雷公藤多苷治疗效果较好,可改善患者免疫功能,保护肾脏组织,控制疾病进展,且治疗安全性较高。分

析其原因为上述 3 种药物联合应用,相互补充,能够同时具备类激素药物的作用、免疫抑制作用及免疫调节作用,可调节患者机体免疫功能,抑制补体活性系统,纠正患者机体免疫学紊乱状况,保护肾小管及肾小球,减少尿蛋白,减轻病理变化,且雷公藤多苷具有类似激素的作用,对长期服用激素类药物患者,可减少剂量或更换药物,能够在提高临床疗效的同时,维持良好的药物治疗安全性^[18-19]。

综上所述,利妥昔单抗联合他克莫司及雷公藤多苷可多靶点治疗 LN,可调节各项生化指标,控制病情,获得更好的治疗效果,且中西医并重治疗,安全性更高。

参考文献

[1] 平利峰,王晓磊,孙风艳,等. 狼疮性肾炎患者血清自身免疫抗体水平变化及相关性研究[J]. 疑难病杂志,2019,18(3):289-292.

[2] 曾嵘,李瑞哲,付怡雯,等. 狼疮性肾炎临床指南和共识的方法学质量评价[J]. 中国循证医学杂志,2022,22(1):103-110.

[3] 李晓. 浅谈应用利妥昔单抗治疗狼疮性肾炎的体会[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(3):248-249.

[4] 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.

[5] 刘波. 雷公藤多苷与硫唑嘌呤治疗狼疮性肾炎的效果及对炎症因子、肾血流动力学的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2020,21(11):1012-1014.

[6] 胡赞霞,邹耀红,胥魏,等. 系统性红斑狼疮国际临床合作组提出的新标准与美国风湿病学会 1997 修订的系统性红斑狼疮分类标准比较分析[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(2):159.

[7] 李慧,孟德钎,刘焱,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值预测狼疮性肾炎疾病活动度的价值研究[J]. 中国全科医学,2019,22(11):1307-1311.

[8] ALTCHEK A J,MOORTHY L N,RAMAGOPAL M,et

al. A 5-year follow-up of pulmonary function tests in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a single-center retrospective study[J]. Lupus, 2023, 32(5): 688-693.

[9] 张亚梅,刘运双. 补体 C1q 在诊断狼疮性肾炎中的研究进展[J]. 检验医学与临床,2020,17(5):705-707.

[10] 邵雯,周晓霜,李荣山. 难治性狼疮性肾炎治疗的研究进展[J]. 中国医药,2019,14(11):1757-1760.

[11] 强博,王祝娟. 甲泼尼龙联合环磷酰胺和他克莫司对狼疮性肾炎患者的疗效及安全性分析[J]. 药物评价研究,2019,42(10):2053-2056.

[12] 龙作鹏,符薇薇,巫琼微,等. 金匮肾气丸联合他克莫司和甲泼尼龙治疗狼疮性肾炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2019,34(8):2463-2467.

[13] 强博,王祝娟. 甲泼尼龙联合环磷酰胺和他克莫司对狼疮性肾炎患者的疗效及安全性分析[J]. 药物评价研究,2019,42(10):2053-2056.

[14] 陈独群,陈樱花,姜丽璇,等. 低剂量利妥昔单抗治疗顽固和复发性狼疮性肾炎的临床观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2022,31(5):401-406.

[15] 温晓莹,肖慧捷,王芳,等. 利妥昔单抗治疗儿童系统性红斑狼疮合并狼疮性肾炎 5 例临床观察[J]. 广东医学,2020,41(8):831-834.

[16] 龙武彬,苏伟,庄越,等. 雷公藤多苷联合来氟米特及糖皮质激素治疗绝经后狼疮性肾炎[J]. 西部医学,2021,33(6):879-881.

[17] 周娇,张小乔,戴红伟. 雷公藤多苷对 Pristane 诱发性红斑狼疮外周血 T 细胞漂移及细胞因子的影响[J]. 实用药物与临床,2019,22(1):11-16.

[18] 王琳娜,庞欣欣,崔应麟. 雷公藤总甙联合他克莫司和糖皮质激素治疗难治性肾病综合征疗效观察[J]. 新乡医学院学报,2020,37(6):588-591.

[19] 曲海顺,程亚清,张献之,等. 雷公藤多苷辅助治疗狼疮性肾炎的 Meta 分析[J]. 世界中医药,2020,15(19):2910-2919.

(收稿日期:2023-03-06 修回日期:2023-11-09)

(上接第 458 页)

[14] 冼盈,段智勤,李衡,等. 肾移植术后感染病原菌特点及死亡风险[J]. 中国感染控制杂志,2023,22(5):539-546.

[15] 吕专专,胡飞虹,陈佳佳,等. 唤醒式健康教育配合饮食调节对绝经后女性骨质疏松症患者自护能力骨密度及生活质量的影响[J]. 中国妇幼保健,2022,37(1):154-157.

[16] 李超凤,管建国,徐玉龙,等. 问题导向式健康宣教联合康复指导对脑梗死患者肢体功能及自护能力的影响[J]. 中国临床研究,2021,34(3):426-429.

[17] MAASDAM L,TIMMAN R,CADOGAN M,et al. Exploring health literacy and self-management after kidney transplantation:a prospective cohort study[J]. Patient

Educ Couns,2022,105(2):440-446.

[18] 陈思,程盈盈,陶招娣. 同伴式健康教育对围绝经期血液透析患者心理自护能力及健康知识掌握程度的影响[J]. 中国妇幼保健,2021,36(6):1398-1401.

[19] 南方,田梓蓉,任晓波,等. 喉癌患者术后自我护理能力与生活质量的相关性研究[J]. 中华现代护理杂志,2021,27(13):1754-1758.

[20] 张杨,蒙沙,岳溪. 老年急性髓系白血病化疗患者心理弹性与生活质量 and 情绪状态相关性研究[J]. 老年医学与保健,2021,27(2):364-366.

(收稿日期:2023-03-15 修回日期:2023-09-25)