

雷公藤多苷对特发性膜性肾病患者抗磷脂酶 A2 受体抗体的影响

余 霄 欧阳晓琴 姜宝霞 舒亚君

(重庆市中医院肾病科, 重庆, 400021)

摘要 目的:观察雷公藤多苷治疗特发性膜性肾病并探讨其对抗磷脂酶 A2 受体抗体 (Anti-PLA2R) 的影响。方法:选取 2014 年 6 月至 2016 年 6 月前来肾内科门诊及住院部就诊的特发性膜性肾病患者,共 68 例。所有入选者均通过随机数字表法分为观察组和对照组,2 组均进行基础对症治疗,对照组加泼尼松联合环磷酰胺 (CTX) 治疗,观察组加口服雷公藤多苷片治疗,共治疗 12 周。所有患者均在于治疗前、治疗后第 12 周进行 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白 (ALB)、血尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (SCr)、血清 PLA2R 表达进行评价。结果:经过 12 周的治疗后,通过检测在治疗前后患者的 24 h 尿蛋白定量、BUN、CREA 均明显有下降 ($P < 0.05$),但 2 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);在治疗后 2 组 ALB 均明显升高,与治疗前相比,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但 2 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);2 组血清 Anti-PLA2R 的表达在治疗后均得到明显降低,且观察组明显优于对照组 ($P < 0.05$)。结论:雷公藤多苷片与泼尼松联合环磷酰胺疗效相当,可有效改善特发性膜性肾病患者肾功能,减轻患者临床症状及体征;且雷公藤多苷片不良反应较少。

关键词 雷公藤多苷;特发性膜性肾病;磷脂酶 A2 受体抗体

Effect of Multi-glycosides of Tripterygium Wilfordii in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy Anti-Phospholipase A2 Receptors

Yu Xiao, Ouyang Xiaoqin, Jiang Baoxia, Shu Yajun

(Department of Nephrology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

Abstract Objective: To observe the effects of multi-glycosides of tripterygium wilfordii in the treatment of idiopathic membranous nephropathy, and to explore the effects on anti-phospholipase A2 receptors (Anti-PLA2R). **Methods:** A total of 68 patients with idiopathic membranous nephropathy in our hospital from November 2013 to December 2015 were selected and randomly divided into observation group and control group by random number table. Two groups of patients were given primary symptomatic treatment. The control group was given prednisone and cyclophosphamide, and the treatment group was treated with oral administration of multi-glycosides of tripterygium wilfordii. The treatment last for 12 weeks. 24h urinary protein, serum albumin (ALB), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), serum PLA2R expression of all patients before treatment, and 12 weeks after treatment were evaluated. **Results:** After 12 weeks of treatment, 24h urine protein, BUN, CREA of patients were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference between treatment group and control group ($P < 0.05$). After treatment, ALB of both groups was significantly increased. Compared with before treatment, there was statistically significant difference ($P < 0.05$), but there was no significant difference between two groups ($P < 0.05$). The expression of serum Anti-PLA2R of two groups was significantly decreased after treatment, and the treatment groups was significantly better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Multi-glycosides of tripterygium wilfordii has similar efficacy with prednisone combined with cyclophosphamide, which can effectively improve renal function of patients with idiopathic membranous nephropathy, relieve clinical symptoms and signs. Multi-glycosides of tripterygium wilfordii has less side effects, and is worthy of clinical research.

Key Words Multi-glycosides of tripterygium wilfordii; Idiopathic membranous nephropathy; Phospholipase A2 receptor antibody
中图分类号: R284; R289.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.029

在原发性成人肾病综合征中,有 30% ~ 40% 的患者发病原因临床上未能明确,并将这类病理类型称之为特发性膜性肾病 (Idiopathic Membranous Nephropathy, IMN)^[1],是临床上最常见的一种病理类

型。其病理改变主要是出现免疫复合物在肾小球基底膜的上皮细胞下的沉积^[2],并导致其出现弥漫性增厚^[3],临床表现主要为肾病综合征或无症状性蛋白尿^[3]。虽然大部分患者可因免疫力的提高得到临

床症状的缓解,但仍约有 40% 的患者逐渐加重并进展至终末期肾病^[4]。目前临床对 IMN 的治疗仍存在有一定的争议,有部分学者认为,单纯性的激素治疗不能明显改善 IMN 患者的临床症状^[5-6]。目前较为认可的治疗方案主要是为类固醇类联合细胞毒药物(环磷酰胺)或神经钙蛋白抑制剂(环孢素)等^[7],并认为其能在一定程度上降低患者的尿蛋白定量,改善其肾功能相关指标,但也存在药物使用的安全性问题及相关症状容易发生反复,甚则有学者对进行了一系列的临床对照研究^[8],对其疗效提出需要再进一步评估。因此,为临床治疗寻找一种更为有效且不良反应小的方法,从而改善 IMN 患者的预后,提高其生命质量,显得十分必要。自从 20 世纪发现中药雷公藤具有明显的抗炎及免疫抑制作用后,临床上多用于治疗相关肾小球疾病:如 IgM 肾病、IgA 肾病等,并且研究发现其能显著减少蛋白尿^[9],促进肾小球足细胞病损的修复。因此本研究采用雷公藤多苷片治疗 IMN,并将研究结果报道分析如下,望能为其治疗提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 06 月至 2016 年 06 月前来我院肾内科门诊及住院部就诊,经确诊为特发性膜性肾病患者,共 68 例。通过抽取随机数字法分为观察组和对照组,每组 34 例,其中女 27 例,男 42 例;年龄 25~68 岁,平均年龄 (37.5 ± 15.6) 岁;平均病程 (4.1 ± 2.7) 年。2 组患者在年龄、性别、病程等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 1) 经过肾组织活检病理确诊为 IMN,并处于 I~IV 期,无明显细胞浸润及系膜增生,免疫荧光以 IgG 及 C3 沉积为主,可伴有其他免疫球蛋白沉积,但强度较弱^[10];2) 24 h 尿蛋白定量 ≥ 3.5 g、ALB < 30 g/L、SCr < 1.5 mg/dL;3) 在就诊前曾有 3 个月以上 ACEI 或 ARB 治疗无效者;4) 年龄在 25~70 岁,签署知情同意书,愿意配合治疗,且经医院伦理委员会批准。

1.3 排除标准 1) 继发性膜性肾病患者;如系统性红斑狼疮、乙肝病毒感染、肿瘤、重金属中毒者等;2) 近 3 个月内使用其他免疫抑制剂、细胞毒药物治疗者;3) 合并有危及生命的并发症者,如严重感染者、心功能不全、肝功能异常等;4) 患有恶性肿瘤、HIV 或其他严重精神类疾病,禁止使用免疫抑制剂的者;5) 正在接受其他临床试验研究者;6) 妊娠和哺乳期患者。

1.4 治疗方法 1) 基础治疗:根据患者病情的不

同,2 组患者都给予肾内科常规护理及对症治疗,包括控制饮食,控制血压,降脂,改善循环,维持电解质平衡等。2) 对照组:在基础治疗的同时给予醋酸泼尼松(甘肃扶正药业科技股份有限公司,国药准字 H62020285)结合 CTX(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20093393)进行治疗。醋酸泼尼松口服 30 mg/d,3 次/d,初始服用 8 周,后可逐渐减量(每 2 周隔日减少 5 mg),减至维持量 10 mg。CTX 加入 500 mL 生理盐水中,使用 1 g/次,每 3 周使用 1 次;3) 观察组:在基础治疗加以雷公藤多苷片(湖南千金协力药业有限公司,国药准字 Z43020138)口服,20 mg,3 次/d,共治疗 12 周。在总共 12 周的治疗过程中,对照组出现 1 例严重肝功能损害,CTX 药量减半后,并做脱落处理。

1.5 观察指标 所有患者均在于治疗前、治疗后第 6 周、第 12 周,空腹采血进行进行常规肾功能的检测,采集包括 24 h 尿蛋白定量、ALB、BUN、血 SCr 的数值并记录分析;血清 Anti-PLA2R 表达采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测:取清晨空腹血液,应用全自动生化分析仪(日立 7180 型)对待测血液,根据购自上海源叶生物科技有限公司说明进行操作。

1.6 统计学方法 运用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率表示,用非参数 χ^2 检验,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组肾功能比较 经 12 周治疗后,2 组患者的 24 h 尿蛋白定量、BUN、SCr 均较治疗前均得有明显降低($P < 0.05$),但 2 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);在治疗后 2 组患者 ALB 均明显升高,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 2 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组肾功能比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	24h 尿蛋白 (g)	BUN (mmol/L)	SC (μ mol/L)	ALB (mmol/L)
观察组($n = 34$)				
治疗前	5.42 $\pm$ 1.33	8.42 $\pm$ 2.53	85.44 $\pm$ 21.32	21.37 $\pm$ 4.56
治疗后	3.25 $\pm$ 1.15 *	6.12 $\pm$ 1.2 *	64.11 $\pm$ 13.67 *	28.42 $\pm$ 5.31 *
对照组($n = 34$)				
治疗前	5.53 $\pm$ 1.24	8.21 $\pm$ 2.35	86.25 $\pm$ 23.22	20.64 $\pm$ 5.12
治疗后	3.18 $\pm$ 1.21 *	6.06 $\pm$ 1.19 *	66.51 $\pm$ 12.93 *	27.65 $\pm$ 4.98 *

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.2 2 组血清 Anti-PLA2R 表达比较 在治疗前,观察组 Anti-PLA2R 的阳性率为 72.13% 的,对照组的阳性率为 68.26%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。在 12 周治疗后,2 组患者的血清 Anti-PLA2R 表达在

治疗干预后均得到明显降低,且观察组优于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 2组 Anti-PLA2R 比较($\bar{x}\pm s,\mu\text{mol/L}$)

组别	治疗前	治疗后
观察组($n=34$)	848.07 $\pm$ 122.31	511.26 $\pm$ 115.35 ^{*Δ}
对照组($n=34$)	846.97 $\pm$ 121.58	624.33 $\pm$ 146.7 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较, ^{Δ} $P<0.05$

2.3 血清 Anti-PLA2R 表达与肾功能的相关性 24 h 尿蛋白定量($r=0.986,P=0.000$)、BUN($r=0.909,P=0.000$)、SCr($r=0.988,P=0.000$)与血清 Anti-PLA2R 正相关性($P<0.05$),而 ALB($r=-0.982,P=0.000$)与血清 Anti-PLA2R 表达负相关($P>0.05$)。

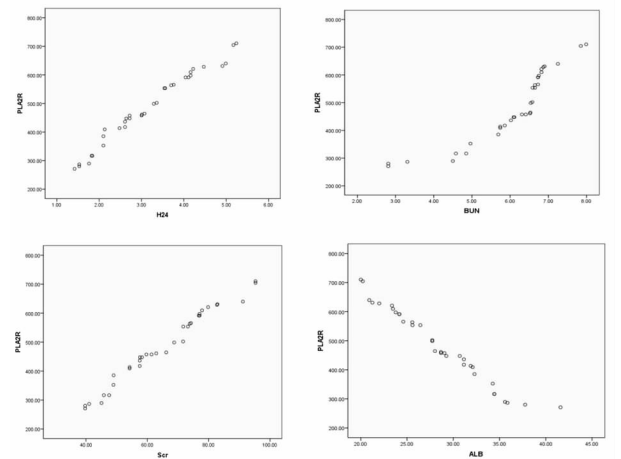


图1 血清 Anti-PLA2R 表达与肾功能相关性

3 讨论

IMN 是临床上成人慢性肾脏病最常见的病理征之一,现代医学认为其主要的发病机制主要是以 IgG4 为主的免疫球蛋白 G 在肾小球足细胞基底膜与固有抗原相结合,使之在上皮细胞下的发生沉积,并导致细胞基底膜出现弥散性增厚,导致肾小球足细胞结构受损而致病,临床表现为为肾病综合征或无症状性大量蛋白尿^[11]。根据一项 IMN 的流行病学调查显示,IMN 的发病可能与自身免疫性疾病、感染、药物、肿瘤等有关,但其发病原因临床上多数未能明确^[12],且有 40% 左右的患者会在 5~10 年内病情逐渐加重并进展至终末期肾病^[13],在临床上属于难治性疾病。于 IMN 其自身疾病的特点,目前尚无十分有效的治疗方案,但多年的临床研究表明,单独使用糖皮质激素治疗无效,而结合使用细胞毒药物或神经钙蛋白抑制剂对其疾病的发展有一定的效果,但其发生作用需要较长的一段时间,且存在较大毒不良反应等问题^[14]。因此,虽然目前免疫介导反

应,尤其是抗体介导的免疫反应作用在临床研究中不断的被证实,并逐步成为 IMN 的主要治疗中手段,但仍需对其安全性进行一个全面的评估,从而对药物的作用、患者的治疗反应及预后进行预测。

雷公藤是卫矛科雷公藤属植物雷公藤的根部,味苦、辛,大毒。归肝、肾经。具有祛风除湿、通络止痛、消肿止痛、解毒杀虫之功效。现代药理研究表明,雷公藤具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、免疫抑制等作用^[15]。而雷公藤多苷是雷公藤经过现代工艺加工后的提取物,含有雷公藤生物碱及二萜内酯等有效成分,其不良反应较中药小,且能最大程度保存疗效。研究表明,雷公藤多苷可抑制 T 细胞的增殖,对细胞和体液免疫均有明显的抑制作用^[16],能改善肾小球基膜的滤过率从而阻止蛋白的滤出,其疗效与糖皮质激素类似,并具有一定的特异性,多用于糖皮质激素治疗无效的病例。由于其具有明显的免疫抑制及抗炎作用,目前临床上常用于治疗相关肾小球疾病,研究证实,雷公藤多苷能显著减少肾病患者的蛋白尿,能有效拮抗免疫介导所导致的肾小球足细胞损伤,从而减轻足细胞损伤^[17]。本研究使用雷公藤多苷对 IMN 患者进行干预后发现,患者的 24 h 尿蛋白定量、BUN、SCr 均较治疗前均得有明显降低($P<0.05$),但观察组与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);在治疗后 2 组患者 ALB 均明显升高,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明雷公藤多苷在对 IMN 患者的作用与泼尼松联合环磷酰胺疗效相当。

2009 年 Beck 等^[18]首次对 IMN 患者血清中的 Anti-PLA2R 进行了报道。他们通过非还原性 Western blot 对 IMN 患者血清进行分离检测,并通过质谱检测为 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)的蛋白。研究表明,IMN 患者血清中 PLA2R 的阳性检出率为 52%~98%^[19],并进一步的确定了 PLA2R 为人类 IMN 的靶抗原。研究表明,PLA2R 抗体水平的高低可能是比 24 h 蛋白定量更能及时反映患者肾病进展及肾功能的一个良好指标^[20-21]。本研究也表明,24 h 尿蛋白定量、BUN、SCr 与血清 Anti-PLA2R 正相关性($P<0.05$),而 ALB 与血清 Anti-PLA2R 表达负相关($P>0.05$),说明 IMN 患者病情的严重程度与血清 Anti-PLA2R 表达具有一定的相关性。

综上所述,Anti-PLA2R 可作为一个有效的指标对 IMN 患者的病情严重程度进行评估,且使用雷公藤多苷后,可有效改善 IMN 患者的临床症状,作用效果与泼尼松联合环磷酰胺疗效相当,并且其有较

少的不良反应。

参考文献

- [1] Hiramatsu R, Ubara Y, Sawa N, et al. Clinicopathological analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-related membranous glomerulonephritis[J]. Hum Pathol, 2016, 50:187-194.
 - [2] Radice A, Trezzi B, Maggiore U, et al. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN) [J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(2):146-154.
 - [3] Zou R, Liu G, Cui Z, et al. Clinical and Immunologic Characteristics of Patients With ANCA-Associated Glomerulonephritis Combined With Membranous Nephropathy: A Retrospective Cohort Study in a Single Chinese Center[J]. Medicine(Baltimore), 2015, 94(37):e1472.
 - [4] Fervenza FC, Canetta PA, Barbour SJ, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Rituximab versus Cyclosporine in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy (MENTOR) [J]. Nephron, 2015, 130(3):159-168.
 - [5] Lucisano G, Simeoni M, Comi N, et al. Continuous intravenous infusion of furosemide is more effective and safer than coadministration of albumin and furosemide in patients with nephrotic syndrome[J]. Minerva Urol Nefrol, 2015, 67(2):169-171.
 - [6] 崔静, 姜景秋. 特发性膜性肾病的治疗进展[J]. 医学综述, 2014, 20(7):1215-1218.
 - [7] 陈耀中. 特发性膜性肾病的治疗进展[J]. 医学综述, 2014, 20(7):1245-1247.
 - [8] Yang F, Li B, Cui W, et al. A clinicopathological study of renal biopsies from 288 elderly patients; analysis based on 4,185 cases[J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(2):327-333.
 - [9] Ramachandran R, Sharma V, Nada R, et al. Role of Tacrolimus only therapy in modified Ponticelli regimen resistant idiopathic membranous glomerulonephritis[J]. Nephrology (Carlton), 2015, 20(1):44-46.
 - [10] Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy [J]. N Engl J Med, 2014, 371(24):2277-2287.
 - [11] Bruschi M, Santucci L, Ghiggeri GM, et al. 2DE maps in the discovery of human autoimmune kidney diseases: the case of membranous glomerulonephritis[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1243:127-138.
 - [12] Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, et al. Patient age and the prognosis of idiopathic membranous nephropathy[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e110376.
 - [13] Kao L, Lam V, Waldman M, et al. Identification of the immunodominant epitope region in phospholipase A2 receptor-mediating autoantibody binding in idiopathic membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(2):291-301.
 - [14] Ito T, Mochizuki K, Oka T, et al. Study of mizoribine therapy in elderly patients with membranous nephropathy: comparison with patients not receiving mizoribine [J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(1):131-135.
 - [15] 林绥, 阙慧卿, 彭华毅, 等. 雷公藤中二萜内酯类成分的研究(II)[J]. 药学学报, 2011, 46(8):942-945.
 - [16] 孔岩, 陈莉明. Th 细胞平衡在雷公藤多苷预防和治疗 2 型糖尿病肾病中的机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2013.
 - [17] 凌俐, 魏革, 陈丽, 等. 雷公藤多苷联合缬沙坦治疗特发性膜性肾病的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(35):4997-4999.
 - [18] Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2009, 361(1):11-21.
 - [19] Hoxha E, Harendza S, Pinn Schmidt H, et al. PLA2R antibody levels and clinical outcome in patients with membranous nephropathy and non-nephrotic range proteinuria under treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e110681.
 - [20] 马艳芳, 王长江, 杜娟, 等. 抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体在肾病综合征诊治中的体会[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(22):28-30.
 - [21] 王述莲, 孙钧, 郑继伟, 等. 抗磷脂酶 A2 受体抗体表达在特发性膜性肾病人肾组织及血液中的检测价值[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(3):434-436.
- (2017-06-07 收稿 责任编辑: 杨觉雄)
-
- (上接第 1167 页)
- [5] 刘畅, 李枫, 王莉, 等. 复方苦参注射液辅助 CP 方案治疗老年晚期非小细胞肺癌近期疗效及安全性[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(15):2144-2147.
 - [6] Baker S, Fairchild A. Radiation-induced esophagitis in lung cancer [J]. Lung Cancer(Auckl), 2016, 7:119-127.
 - [7] 姜珊. GP 方案不同给药时间治疗晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的回顾性研究[D]. 天津: 南开大学, 2014.
 - [8] 林彩虹. 参芪扶正注射液联合 GP 方案治疗 III/IV 期非小细胞肺癌的临床疗效分析[D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
 - [9] 方龙浩. 晚期非小细胞肺癌维持治疗的疗效及预后分析[D]. 大连: 大连医科大学, 2012.
 - [10] 王洋, 方健, 聂堃, 等. 非小细胞肺癌脑转移放疗时机的选择及疗效预后分析[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(8):508-514.
 - [11] Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 388(10054):1883-1892.
 - [12] Park K, Cho EK, Bello M, et al. Efficacy and Safety of First-Line Necitumumab Plus Gemcitabine and Cisplatin Versus Gemcitabine and Cisplatin in East Asian Patients with Stage IV Squamous Non-small Cell Lung Cancer: A Subgroup Analysis of the Phase 3, Open-Label, Randomized SQUIRE Study[J]. Cancer Res Treat, 2017, 49(4):937-946.
 - [13] Hughes BG, Ahern E, Lehman M, et al. Concurrent chemoradiation with cisplatin and vinorelbine followed by consolidation with oral vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): the phase II CONCAVE study[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(3):137-144.
 - [14] 王钊钊. 一扶三保汤加减联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[D]. 太原: 山西中医学院, 2014.
 - [15] 部爱贤, 张光荣, 王立国. 数据挖掘技术在名老中医肺癌医案中之应用研究[J]. 中医临床研究, 2016, 8(32):1-3.
 - [16] 吉晶, 李慧杰. 非小细胞肺癌的中医及中西医结合观[J]. 黑龙江中医药, 2014, 43(2):68-69.
- (2017-03-28 收稿 责任编辑: 王明)