·论著·

来氟米特联合贝利尤单抗对狼疮性肾炎患者活动指数及肾功能的影响

郭建[1],刘静[2],靳欣[2],靳璐[3]
(1. 唐山市工人医院皮肤科,河北 唐山 063000;2. 唐山市工人医院风湿免疫科,河北 唐山 063000;3. 河北医科大学第二医院风湿免疫科,石家庄 050000)

摘要 目的 探讨来氟米特联合贝利尤单抗对狼疮性肾炎(LN)活动指数及肾功能的影响。**方法** 选取2022年1月至2024年1月期间唐山市工人医院收治的82例LN患者作为研究对象,随机分为联合组(贝利尤单抗+来氟米特治疗)与对照组(来氟米特治疗),每组41例。比较2组治疗前后的肾功能指标[血尿素氮(BUN)、血肌酐(sCr)、尿酸(UA)、24 h尿蛋白]、疾病活动程度[系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评分]、实验室指标[抗双链DNA抗体(抗ds-DNA)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)]、疗效及安全性。**结果** 治疗后,联合组BUN、sCr、UA、24 h尿蛋白水平、SLEDAI评分、抗ds-DNA、CRP、TNF-α水平均显著低于对照组(均$P < 0.05$);联合组总有效率高于对照组(97.56% vs. 85.37%,$P = 0.048$);2组不良反应发生率无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 来氟米特与贝利尤单抗联合治疗LN,可有效提高临床疗效,降低疾病活动程度,减轻炎症反应,提高免疫能力,改善肾功能,且比较安全,临床应用推广价值高。

关键词 来氟米特;贝利尤单抗;狼疮性肾炎;临床疗效;疾病活动指数;肾功能
中图分类号 R59.242 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)07-0603-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250704.1633.028
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.07.005

Effect of leflunomide combined with belimumab on activity index and renal function in patients with lupus nephritis

GUO Jian[1], LIU Jing[2], JIN Xin[2], JIN Lu[3]
(1. Department of Dermatology, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, China; 3. Department of Rheumatology and Immunology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract Objective To investigate the effects of leflunomide combined with belimumab on the activity index and renal function of patients with lupus nephritis (LN). **Methods** A total of 82 patients with LN admitted to Tangshan Gongren Hospital from January 2022 to January 2024 were selected as study subjects and randomly divided into two groups: the combination group (belimumab + leflunomide treatment) and the control group (leflunomide treatment), with 41 patients in each group. Renal function indicators (blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (sCr), uric acid (UA), and 24-hour urine protein), disease activity [Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) score], laboratory indicators (anti-double-stranded DNA antibody, anti-ds-DNA; C-reactive protein, CRP; tumor necrosis factor α, TNF-α), efficacy, and safety were compared before and after treatment between the two groups. **Results** After treatment, the levels of BUN, sCr, UA, and 24-hour urine protein in the combination group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Furthermore, the SLEDAI score, anti-ds-DNA, CRP, and TNF-α levels in the combination group were also lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate in the combination group (97.56%) was higher than that in the control group (85.37%, $P = 0.048$), despite no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Leflunomide combined with belimumab treatment for LN can effectively improve clinical efficacy, reduce disease activity, alleviate inflammation, enhance immune function, and improve renal function, with a certain level of safety, thus making the regimen highly valuable for clinical application and promotion.

Keywords leflunomide; belimumab; lupus nephritis; clinical efficacy; disease activity index; renal function

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20250222)
作者简介: 郭建(1986-),女,主治医师,硕士.
通信作者: 郭建,E-mail:san027380687@16.com
收稿日期: 2024-09-29
网络出版时间: 2025-07-07 09:58:26

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一种自身免疫性疾病，狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN）是其常见并发症，约40%的SLE患者发生LN，未及时治疗会导致肾功能恶化。控制肾功能损害和抑制疾病活动是治疗LN的关键[1]。免疫抑制药物和糖皮质激素对治疗LN有效，能够改善肾功能，降低死亡率[2]。来氟米特作为免疫调节剂，通过抑制尿苷酸合成预防炎症，但长期使用可能导致耐药性、免疫抑制及器官毒性[3]。B淋巴细胞在LN中的致病作用使其成为治疗靶点。贝利尤单抗通过阻断B细胞活化因子（B-cell activating factor，BAFF）与其受体结合，抑制B细胞异常增殖和抗体产生[4]。研究[5]表明，贝利尤单抗能改善SLE治疗效果，但其在LN中的应用效果尚不明确。本研究探讨了来氟米特与贝利尤单抗联合治疗对LN活动指数及肾功能的影响，评估了联合治疗策略的有效性与安全性，为LN的优化治疗提供新思路。

1　材料与方法

1.1　研究对象

选取2022年1月至2024年1月期间唐山市工人医院收治的82例LN患者作为研究对象，将其随机分为联合组（口服来氟米特联合静脉滴注贝利尤单抗治疗）与对照组（口服来氟米特治疗），每组41例。本研究获得唐山市工人医院伦理委员会审批，审批编号为［2021］伦审研临第（047）号。

纳入标准：符合LN诊断标准[6]，并结合免疫学、尿常规及病理学等检查确诊，且病理分型为Ⅱ～Ⅴ型；18~75岁；患者知情同意；首次接受治疗；认知功能正常；24 h尿蛋白>0.5 g；双肾体积未缩小；伴随肾小球、肾小管功能不全或异常。排除标准：对来氟米特、贝利尤单抗等药物过敏或存在禁忌证；合并心脏、肝脏、肾脏疾病；近期大量饮酒或食用过多高蛋白、高糖、高脂食物；先天性凝血功能障碍；合并其他炎性疾病；存在其他自身免疫性疾病；合并狼疮侵犯中枢神经系统（如狼疮性脑病），或药物性狼疮。

1.2　治疗方法

对照组在入院后进行常规对症基础治疗后，给予口服来氟米特［国药准字H20080420，规格10 mg/片，福建汇天生物药业有限公司］治疗，50 mg，1次/d，连续给药3 d后，改为20 mg，1次/d，共治疗24周。

联合组在对照组基础上，给予静脉滴注贝利尤单抗（商品名倍力腾，国药准字S201900，规格120 mg/支，葛兰素史克有限公司），10 mg/kg，1次/2周。4周后，改为1次/4周。共治疗24周（共8次）。

1.3　观察指标

1.3.1　肾功能指标：采集患者治疗前后空腹静脉血3 mL，取上清后用酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）测定血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、血清肌酐（serum creatinine，sCr）、尿酸（uric acid，UA）。收集患者24 h尿液，并检测尿蛋白含量，计算24 h尿蛋白定量，以评估患者的肾功能。

1.3.2　病情活动程度：采用SLEDAI量表[7]评估疾病活动程度。SLEDAI量表包含与新发症状、实验室检查指标异常相关的23项内容，每项内容根据其严重程度赋予不同分值，总分0~105分，分数越高，代表疾病活动程度越高，

1.3.3　实验室指标：于患者治疗前后取5 mL空腹静脉血，离心取上清，采用ELISA测定抗双链DNA抗体（anti-double stranded DNA antibody，抗ds-DNA）、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）。

1.3.4　临床疗效：显效，皮疹、蛋白尿及红斑等临床症状完全消失，尿蛋白量恢复正常，24 h尿蛋白量<0.5 g超过3次，sCr降至正常水平；有效，临床症状部分消失，尿蛋白下降，24 h尿蛋白量<3.0 g3次以上，sCr升高量低于基础值10%；无效，临床症状未好转，且24 h尿蛋白量、sCr未达上述标准。总有效率为显效与有效例数之和占总例数的百分比。

1.3.5　安全性：是否发生心动过速、恶心呕吐、胃肠道功能异常、肝肾损伤、泌尿系统感染、白细胞或血小板减少等不良反应。

1.4　统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，采用t检验进行比较。计数资料以率（%）表示，采用χ^2检验进行比较。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料比较

2组一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。见表1。

表1　2组一般资料比较

Tab.1　Comparison of general data between the two groups

Item	Combination group (n = 41)	Control group (n = 41)	t/χ^2	P
Age (year)	34.94 ± 5.06	35.05 ± 5.35	–0.096	0.924
Sex [n (%)]			0.105	0.746
Male	5 (12.20)	6 (14.63)		
Female	36 (87.80)	35 (85.37)		
BMI (kg/m^2)	22.88 ± 3.36	23.09 ± 3.11	–0.294	0.770
Duration of LN (month)	12.89 ± 3.21	13.05 ± 3.35	0.221	0.826
Duration of SLE (year)	5.32 ± 1.38	5.65 ± 1.95	–0.885	0.379
Pathological classiffication [n (%)]			0.343	0.987
Class Ⅱ	8 (19.51)	7 (17.07)		
Class Ⅲ	22 (53.66)	21 (51.22)		
Class Ⅳ	9 (21.95)	10 (24.39)		
Class Ⅴ	2 (4.88)	3 (7.32)		
Smoking history [n (%)]	11 (26.83)	13 (31.71)	0.236	0.627
Drinking history [n (%)]	19 (46.34)	17 (41.46)	0.198	0.656
SBP (mmHg)	122.31 ± 13.44	120.98 ± 13.92	0.440	0.661
DBP (mmHg)	74.51 ± 8.34	75.26 ± 8.59	–0.401	0.689
Heart rate (beats/min)	72.24 ± 7.86	71.92 ± 7.78	0.185	0.853
Hypertension history [n (%)]	3 (7.32)	4 (9.76)	0.156	0.693
Diabetes history [n (%)]	2 (4.88)	1 (14.63)	0.346	0.556
Hyperlipidemia [n (%)]	3 (7.32)	2 (4.88)	0.213	0.644

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

2.2　肾功能指标比较

2组患者治疗后BUN、sCr、UA、24 h尿蛋白量均较治疗前显著降低，且联合组低于对照组，差异均有统计学意义（P < 0.05）。见表2。

表2　2组肾功能指标比较

Tab.2　Comparison of renal function indicators

Group	BUN (mmol/L)		sCr (μmol/L)		UA (μmol/L)		24 h urine protein (g/24 h)	
	Pre-Tx	Post-Tx	Pre-Tx	Post-Tx	Pre-Tx	Post-Tx	Pre-Tx	Post-Tx
Combination (n = 41)	6.02 ± 1.28	3.87 ± 1.13[1)]	112.18 ± 12.02	75.93 ± 8.08[1)]	306.24 ± 31.79	257.33 ± 26.69[1)]	4.62 ± 1.08	0.79 ± 0.31[1)]
Control (n = 41)	5.96 ± 1.14	4.69 ± 1.21[1)]	110.95 ± 12.55	86.42 ± 8.96[1)]	304.86 ± 30.91	289.54 ± 29.37[1)]	4.64 ± 1.11	1.37 ± 0.45[1)]
t	0.224	–3.171	0.453	–5.567	0.199	–5.197	–0.083	–6.796
P	0.823	0.002	0.652	<0.001	0.843	<0.001	0.934	<0.001

BUN, blood urea nitrogen; sCr, serum creatinine; UA, uric acid; pre-Tx, pre-treatment; post-Tx, post-treatment. 1) P < 0.05 vs. pre-Tx.

2.3　SLEDAI评分比较

治疗后，2组SLEDAI评分较治疗前降低，且联合组低于对照组，差异有统计学意义（P < 0.05）。见表3。

2.4　实验室指标比较

2组患者治疗后抗ds-DNA、CRP、TNF-α水平较治疗前降低，且联合组低于对照组，差异有统计学意义（P < 0.05）。见表4。

2.5　临床疗效比较

联合组治疗总有效率高于对照组，差异有统计学意义（χ^2=3.905，P = 0.048）。见表5。

2.6　2组安全性比较

联合组患者中，心动过速1例，胃肠道功能异常1例，恶心呕吐1例，白细胞或血小板减少1例。对照

组患者中，心动过速1例，胃肠道功能异常2例，恶心呕吐2例，泌尿系统感染1例。2组不良反应总发生率比较，差异无统计学意义（χ^2=0.456，P=0.500）。

表3　2组SLEDAI评分比较

Tab.3　Comparison of SLEDAI scores between the two groups

Group	Pre-Tx	Post-Tx
Combination（n=41）	17.22±1.83	5.02±1.48[1)]
Control（n=41）	17.15±1.95	7.23±1.72[1)]
t	0.168	−6.236
P	0.867	<0.001

1）P<0.05 vs. pre-Tx.

表4　2组实验室指标比较

Tab.4　Comparison of laboratory indicators between the two groups

Group	Anti-ds-DNA（U/mL）		CRP（mg/L）		TNF-α（ng/L）	
	Pre-Tx	Post-Tx	Pre-Tx	Post-Tx	Pre-Tx	Post-Tx
Combination（n=41）	180.91±20.09	90.55±10.75[1)]	26.28±3.12	8.93±1.77[1)]	1.82±0.29	0.84±0.16[1)]
Control（n=41）	181.89±19.71	11.86±1.14[1)]	25.85±3.75	11.32±2.04[1)]	1.83±0.27	1.25±0.18[1)]
t	−0.223	−8.810	0.564	−5.666	−0.162	−10.901
P	0.824	<0.001	0.574	<0.001	0.872	<0.001

1）P<0.05 vs. pre-Tx.

表5　2组疗效比较[n（%）]

Tab.5　Comparison of clinical efficacy between the two groups [n（%）]

Group	Markedly effective	Effective	Ineffective	Total efficacy
Combination（n=41）	21（51.22）	19（46.34）	1（2.44）	40（97.56）
Control（n=41）	18（43.90）	17（41.46）	6（14.63）	35（85.37）

3　讨论

SLE是一种慢性多系统免疫性疾病，常引发LN，约30%LN患者发展为终末期肾病[8]。传统治疗存在疗效差、药物毒性高和复发率高等局限[9]。来氟米特通过抑制T细胞/B细胞增殖、阻断NF-κB通路和减少炎性细胞因子发挥抗炎作用，与激素联合治疗效果优于环磷酰胺，但仍有不良反应发生[10]。贝利尤单抗靶向BAFF/BLyS，通过阻断B细胞活化、减少抗体生成和调节免疫平衡，显著降低SLEDAI评分并减少激素使用[11]。临床研究[12-13]显示，贝利尤单抗联合来氟米特治疗LN效果优于单药治疗，且安全性无差异。两者联合治疗通过多靶点免疫调节网络，改善肾小球滤过并减少纤维化，该方案为活动性/难治性LN提供了新策略。本研究对该联合治疗方案的临床疗效与安全性进行了评估。

来氟米特通过抑制免疫细胞的增殖和活化，减少炎症反应，从而降低肾脏损伤，而贝利尤单抗通过抑制B淋巴细胞的活化，减少抗体的生成，有助于减少免疫介导的肾脏损害。本研究结果显示，联合应用来氟米特和贝利尤单抗治疗患者的肾功能指标较单纯应用来氟米特治疗的患者显著改善。与对照组相比，联合组治疗后BUN、sCr和UA等指标均显著低于对照组，提示联合治疗能够更有效地改善LN患者的肾功能。这与来氟米特和贝利尤单抗的免疫调节作用一致[14]。联合组患者的SLEDAI评分在治疗后明显低于对照组，表明联合治疗能够有效抑制SLE的疾病活动，降低炎症反应。SLEDAI评分的降低反映了免疫反应的抑制与疾病的缓解，而贝利尤单抗对B细胞的抑制作用可能有效减轻了免疫

系统对自身组织的攻击，从而改善了患者的临床表现[15]。

进一步研究发现，在治疗后，联合组患者抗ds-DNA、CRP和TNF-α水平均较治疗前显著降低，且低于对照组。这表明联合治疗不仅能够改善肾功能，还能有效减少免疫活性，降低与狼疮性肾炎相关的自身免疫反应。抗ds-DNA作为SLE的标志性抗体，其水平的降低意味着免疫系统的活性得到有效控制。CRP和TNF-α作为炎症指标，其降低进一步支持了联合治疗在炎症反应控制方面的优势[16]。同时，联合组治疗后总有效率（97.56%）显著高于对照组（85.37%），表明来氟米特与贝利尤单抗联合使用在改善LN患者的临床症状、缓解疾病活动方面具有明显优势。尤其是在减少蛋白尿、改善肾功能和减轻SLE症状方面，联合治疗表现出更好的效果。2组的不良反应总发生率无显著差异，表明联合使用来氟米特和贝利尤单抗治疗的安全性与单独使用来氟米特相似，能够在可接受的安全范围内改善患者的临床症状[17]。

综上所述，来氟米特联合贝利尤单抗治疗LN能够显著改善患者的肾功能，降低疾病活动程度，改善实验室指标，具有良好的临床疗效和较高的安全性。与单独使用来氟米特相比，联合治疗具有明显的优势，为LN的治疗提供了新的策略。但是，仍需将来进行多中心、大样本的临床研究以进一步验证这一联合治疗方案的长期疗效与安全性。

参考文献：

[1] 王思茹，杨娉婷. 系统性红斑狼疮患者外周血中T细胞α7nAChR mRNA的表达及其临床意义[J]. 中国医科大学学报，2023，52（7）：608-612. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2023.07.006.

[2] KWANT LE，VEGTING Y，TSANG-A-SJOE MWP，et al. Macrophages in lupus nephritis：exploring a potential new therapeutic avenue[J]. Autoimmun Rev，2022，21（12）：103211. DOI：10.1016/j.autrev.2022.103211.

[3] 布海霞，郭利芹，徐可. 吗替麦考酚酯或来氟米特联合雷公藤多苷治疗难治性肾病综合征临床分析[J]. 郑州大学学报（医学版），2023，58（2）：228-232. DOI：10.13705/j.issn.1671-6825.2022.09.033.

[4] JIANG Y，CHENG YJ，MA SL，et al. Systemic lupus erythematosus-complicating immune thrombocytopenia：from pathogenesis to treatment[J]. J Autoimmun，2022，132：102887. DOI：10.1016/j.jaut.2022.102887.

[5] BRUCE IN，GOLAM S，STEENKAMP J，et al. Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus[J]. J Comp Eff Res，2022，11（10）：765-777. DOI：10.2217/cer-2022-0040.

[6] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志，2019，99（44）：3441-3455. DOI：10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.001.

[7] 宋萧怡，许程洁，张航烽，等. 抗中性粒细胞胞浆抗体与系统性红斑狼疮患者疾病活动度的相关性[J]. 实用医学杂志，2024，40（5）：658-663. DOI：10.3969/j.issn.1006-5725.2024.05.012.

[8] MOK CC，TENG YKO，SAXENA R，et al. Treatment of lupus nephritis：consensus，evidence and perspectives[J]. Nat Rev Rheumatol，2023，19（4）：227-238. DOI：10.1038/s41584-023-00925-5.

[9] FANOURIAKIS A，BERTSIAS G，LIAPIS G，et al. Multidisciplinary approach to lupus nephritis：clinical pearls，pitfalls，and positioning of newly-approved agents[J]. Lupus，2023，32（10）：1155-1163. DOI：10.1177/09612033231191944.

[10] 冯静，谷连元，饶莉，等. 雷公藤多苷联合贝利尤单抗对系统性红斑狼疮患者外周血淋巴细胞VCS参数及JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. 中药材，2024，47（10）：2628-2633. DOI：10.13863/j.issn.1001-4454.2024.10.038.

[11] 张昊，刘兴林，施威振，等. 来氟米特挽救性治疗难治性狼疮肾炎的临床疗效[J]. 实用临床医药杂志，2022，26（18）：93-97. DOI：10.7619/jcmp.20220665.

[12] LI HR，CHEN CY，YANG HX，et al. Efficacy and safety of belimumab combined with the standard regimen in treating children with lupus nephritis[J]. Eur J Pediatr，2024，183（9）：3987-3995. DOI：10.1007/s00431-024-05662-9.

[13] 黄文辉，邓运明，黄晓春，等. 贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮的临床疗效分析[J]. 重庆医学，2024，53（3）：418-422，430. DOI：10.3969/j.issn.1671-8348.2024.03.018.

[14] ROBLES-MARHUENDA A，COBO-IBÁÑEZ T，NOBLEJAS-MOZO A，et al. Biological sequential therapy with rituximab-belimumab in patients with recurrent lupus nephritis[J]. Reumatol Clin，2023，19（5）：290-291. DOI：10.1016/j.reumae.2022.03.001.

[15] FURIE R，ROVIN BH，HOUSSIAU F，et al. Safety and efficacy of belimumab in patients with lupus nephritis：open-label extension of BLISS-LN study[J]. Clin J Am Soc Nephrol，2022，17（11）：1620-1630. DOI：10.2215/CJN.02520322.

[16] 周仕海，熊亚群，罗平. 贝利尤单抗治疗儿童活动性系统性红斑狼疮伴狼疮性肾炎1例[J]. 实用药物与临床，2022，25（9）：818-822. DOI：10.14053/j.cnki.ppcr.202209011.

[17] 王伟，付军燕，郭凤霞，等. 犀角地黄汤联合来氟米特对系统性红斑狼疮的改善作用[J]. 西北药学杂志，2024，39（1）：162-166. DOI：10.3969/j.issn.1004-2407.2024.01.028.

（编辑　王又冬）