

来氟米特在IgA肾病中的研究进展

匡义雄¹, 周文祥²

¹湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

²湖北中医药大学附属中西医结合医院, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年9月29日; 录用日期: 2022年10月31日; 发布日期: 2022年11月9日

摘要

来氟米特(LEF)是一种通过抑制嘧啶的从头合成,从而直接抑制淋巴细胞和B细胞增殖的免疫调节剂,属异噁唑类衍生物,目前临床上常用于治疗成人类风湿性关节炎(RA)和狼疮性肾炎(LN)。目前有研究表明来氟米特可以作为新的辅助免疫调节剂有效地降低IgA肾病(IgAN)患者的蛋白尿。IgA肾病是一种具有特征性免疫病理表现、由多种临床和病理表型组成的一组临床-病理综合征。IgAN的临床表现、病理特征及预后存在高度异质性,目前对其病因和发病机制尚未有清晰的认识,因而没有统一的治疗方案。本文的目的是通过对LEF在IgAN中应用的相关研究进行综述,来探讨LEF在IgAN中所具有的有效性及其安全性。

关键词

来氟米特, IgA肾病, 免疫抑制剂, 自身免疫病

Progress of Leflunomide in IgA Nephropathy

Yixiong Kuang¹, Wenxiang Zhou²

¹First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Affiliated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Sep. 29th, 2022; accepted: Oct. 31st, 2022; published: Nov. 9th, 2022

Abstract

Leflunomide is an immunomodulator that directly inhibits the proliferation of lymphocytes and B cells by inhibiting the de novo synthesis of pyrimidine. It belongs to isoxazole derivatives and is currently commonly used in the treatment of adult rheumatoid arthritis (RA) and lupus nephritis

(LN). At present, some studies have shown that leflunomide can effectively reduce proteinuria in patients with IgA nephropathy (IgAN) as a new adjuvant immune modulator. IgA nephropathy is a group of clinical pathological syndromes with characteristic immunopathological manifestations and composed of a variety of clinical and pathological phenotypes. The clinical manifestations, pathological features and prognosis of IgAN are highly heterogeneous. At present, there is no clear understanding of its etiology and pathogenesis, so there is no unified treatment scheme. The purpose of this paper is to discuss the efficacy and safety of leflunomide (LEF) in IgAN by reviewing the relevant studies on the application of leflunomide (LEF) in IgAN.

Keywords

Leflunomide, IgA Nephropathy, Immunosuppressants, Autoimmune Disease

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

系膜增生性 IgA 肾病(Mesangial hypertrophic IgA nephropathy)简称 IgA 肾病(IgA nephropathy), 最早于 1968 年由法国学者 Berger [1]描述, 是由各种不同的损伤机制所导致的具有共性的组织反应, 是我国原发性肾小球肾炎(GD)最常见的组织病理学病变[2], 也是终末期肾脏病(ESRD)的主要原因, 给患者、家庭乃至全社会带来严重的经济负担[3]。IgAN 有着多种多样的临床表现, 主要是血尿, 可伴有水肿、高血压、蛋白尿, 甚至可以表现为肾病综合征、急进型肾炎综合征及慢性肾衰竭。其病理特点是 IgA 分子较链区糖基化异常从而诱导自身抗体产生, 形成的 IgA 免疫复合物沉积在肾脏, 激活补体、诱发炎症反应等导致肾损害, 如不加以控制, 会严重威胁患者的生命安全, 由于其发病机制未完全了解, 缺乏[4]特定的治疗药物。来氟米特(商品名为爱洛华), 一种新型免疫调节剂[5], 是于 1998 年首个经美国食品与药物管理局(FDA)批准应用于治疗 RA 的药物。然于 2002 年由张爱平[6]等人进行的一项临床随机对照实验证明, 来氟米特[7]同样可以用于 IgAN 的治疗, 具有疗效稳定, 起效快, 副作用少的特点。主要是通过[8]可逆性地抑制一种在嘧啶核苷酸从头合成途径中关键的限速酶的活性——二氢乳酸脱氢酶(DHODH), 从而阻止健康人促分裂素刺激的淋巴细胞嘧啶从头合成。

2. 来氟米特在 IgA 肾病中的有效性及安全性

Han [9]等人使用网络荟萃分析方法评估免疫抑制单药治疗 IgAN 的疗效和安全性, 发现 LEF 单一疗法与单独的支持性疗法相比, 在实现蛋白尿的缓解及肾功能进展并没有优势。但最近一篇关于 LEF [10]在 IgAN 中的疗效与安全性的系统评价与网络荟萃分析表明: LEF 联合皮质类固醇(CS)或血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)与单独接受 CS 或者 ACEI 治疗的患者相比, 前者的蛋白尿和血清肌酐指标明显降低, 虽然在治疗效果上与 CTX + CS 方案相似, 但能有效减轻并发症的发生, 实验结果表明 LEF 可以改善肾功能以及减少蛋白尿的流失。但该研究随访时间较短, 仅在治疗 6 个月内比较, 对于 LEF 在 IgAN 患者中长期治疗作用尚不明确, 有待完善。

本文搜索国内外关于 LEF 在 IgAN 中的相关实验, 选取较有代表性的 8 篇文献, 如表 1, 通过这些研究的相关数据, 来探讨 LEF 治疗 IgAN 的有效性及其安全性。

Table 1. Clinical study of leflunomide in the treatment of IgA nephropathy
表 1. 来氟米特治疗 IgA 肾病的临床研究

作者	实验设计	例数(实验组/对照组)	受试者	给药方法	有效性	安全性
Shasha 2011 [12]	回顾性病例对照研究	85/73/ 80/73	IgAN	A 组: MTX + P; B 组: LEF + P (A + B: 中度(1~3 克/天)至重度(3 克/天)蛋白尿的患者); C 组: P; 持续超过 1 g/天的蛋白尿和 eGFR 超过 50 ml/min/1.73 m ² ; D 组: ACEI/ARB + p	经过 24 个月治疗后 A 组有效率为 41% B 组有效率为 52.5% C 组有效率为 55.3% D 组有效率为 55.2%	A 组: 肝酶升高(4)、白细胞减少(4)和呼吸道感染(2)。B 组: 肝酶升高(2)、脱发(2)和呼吸道感染(1)。C 组: 肝酶升高(3)和糖尿病(3)
Zhao 2021 [17]	多中心、前瞻性、随机、开放标记和对照实验	59/49	已经接受 RAASi 最大耐受剂量 3 个月的 IgAN	实验组: LEF + 泼尼松; 40 mg/天, 3 天后降至 20 mg/天; 对照组: 单用泼尼松: 0.5~0.8 mg/kg/天	经过 24 个月治疗后, 实验组有效率为 69%; 对照组有效率为 67%	实验组: 呼吸道感和肺部感染(4)、腹泻(2)、肝酶轻度升高(4)、鲁莽的(1)、血压升高(1)、发热(2)、渴望的(2)、恶心(1)、失眠(1)、感觉异常(1)、疯狂(1)、脱发(1); 对照组: 呼吸道和肺部感染(9)、尿路感染(1)、肝酶轻度升高(4)、鲁莽的(4)、血压升高(1)、发热(1)、败血症(1)、带状疱疹(2)、牙痛(1)、乏力(1)、月经失调(1)、失眠(1)
赵 2017 [14]	随机对照临床实验	33/32	伴有肾小管间质损害的 IgAN	实验组: LEF + 激素 + 拜阿司匹林; 对照组: 激素 + 拜阿司匹林	治疗 6 个月后, 实验组有效率为 96%; 对照组有效率为 81%	实验组: 恶心呕吐(1); 对照组: 皮肤过敏(1)、恶心呕吐(2)、肝功能异常(1)、肺部感染(2)
Li 2021 [18]	回顾性队列研究	65/84	经过严格的根据蛋白尿调整的支持治疗 3 个月的 IgAN	实验组: LEF + CS (LEF: 50 mg/天用 3 天, 3~6 月减至 20 mg/天; CS: 0.4~0.6 mg/天用 2 月, 之后 4 月每月减少 20%); 对照组: CS: 0.8~1 mg/天用 2 月, 之后 4 月每月减少 20%)	实验组有效率为 72%; 对照组有效率为 64%	实验组: 肝酶增加(6)、白血球减少症(3)、秃头(2)、新诊断的糖尿病(2)、胃肠道症状(1)、感染(11); 对照组: 肺炎(5)、急性肾损伤(1)、股骨头坏死(1)、肝酶增加(6)、白血球减少症(1)、新诊断的糖尿病(6)、胃肠道症状(4)、感染(28)
Jie 2016 [11]	多中心、前瞻性、双模拟随机对照实验	100/100/ 100/99	经过替米沙坦(80 mg/d) 4 周的原发性 IgAN	A 组: 替米沙坦 80 mg/d; B 组: 替米沙坦 80 mg/d + 氯吡格雷 50 mg/d; C 组: 替米沙坦 80 mg/d + LEF 20 mg/d; D 组: 替米沙坦 80 mg/d + LEF 20 mg/d + 氯吡格雷 50 mg/d	经过 24 周治疗后 C 组能有效降低蛋白尿、血清肌酐和尿酸, 并可有效增加 eGFR。然而, 替米沙坦联合氯吡格雷被证明是无效的	不良反应事件: A 组(4)、B 组(7)、C 组(4)、D 组(9); 患者因不良反应退出: A 组(1)、B 组(1)、C 组(2)、D 组(3)

Continued

Tang 2006 [13]	随机对照 临床实验	30/30	24 小时尿 蛋白在 1~3 g/d 的 IgAN	实验组: LEF; 对照组: 福辛普利	治疗 28 周后, 实验组 有效率为 67%; 对照 组有效率为 77%	治疗组中, ALT 升高(2), 轻微脱发(1), 腹泻(1); 对 照组中, 咳嗽(2)
刘 2007 [15]	随机对照 临床实验	20/20	以肾病综 合征为主 要表现的 IgAN	实验组: LEF + 激素(LEF 50 mg/g, 3 天后改为 20 mg/d, 激 0.8 mg/(kg·d)); 对照组: MMF + 激素 (MMF 前 3 月 1.5 g/d, 后 3 月为 1 g/d)	治疗 6 月后, 治疗组有 效率为 60%, 对照组 有效率为 65%	实验组: ALT 升高(1)、 腹泻(1); 对照组: ALT 升高(1)
张 2005 [16]	随机平行 对照实验	NS: 12/10 Non-NS: 17/17	NS 患者 22 例, non-NS 患 者 34 例	NS: A 组: LEF + 激素; B 组: CTX + 激素; Non-NS: C 组: LEF; D 组: TW	治疗 6 个月后, 使用 LEF 组有效率为 82.76%; 未使用 LEF 组有效率为 81.48%	LEF 组: 白细胞降低(1)、 腹泻(1)、脱发(1)、肝酶升 高(3)、胃肠不适(3); CTX 组: 白细胞降低(2)、腹泻 (2)、脱发(3)、肝酶升高(6)、 胃肠不适(7)、肺部感染(2)

2.1. 有效性

Jie [11] 等人为探讨替米沙坦联合氯吡格雷、LEF 或两者联合治疗 IgAN 的疗效和安全性, 于 2012 年始开展了一项多中心、前瞻性、双模拟的随机对照实验, 实验表明替米沙坦联合 LEF 能有效减轻 IgAN 患者的蛋白尿, 进一步改善肾功能, 但该实验的研究对象都来源于我国, 且临床观察时间尚短, 尚未明确其长期治疗效果及在外国人群的治疗作用。2018 年 Shasha [12] 等比较了皮质类固醇(p)单独或者联合 LEF、CTX、ACEI/ARB 治疗已接受 RASSi 治疗的 IgAN 患者的长期疗效, 结果表明治疗 24 月后, p + CTX 和 p + LEF 组蛋白尿和白蛋白水平在随访中得到显著的改善, 后者的不良事件发生率更低。Tang [13] 等比较单用福辛普利和单用 LEF 对 IgAN 患者的蛋白尿缓解程度, 结果显示 2 组减轻蛋白尿程度相似, 且副作用都很轻微, 证明 LEF 在治疗 IgAN 患者的有效性。赵晓华[14] 等研究证明 LEF 联合激素可以改善伴有肾小管损害的 IgAN 患者的肾功能, 有效减少尿蛋白的水平, 且未见明显的不良反应。对于以肾病综合征为主要表现的 IgAN 患者, 刘晓谓[15] 等人的实验表明 LEF 联合激素与霉酚酸酯联合激素有着相似的效果, 且患者的耐受情况良好。张杰[16] 等人的研究亦证明 LEF 治疗伴肾病综合征的 IgAN 与 CTX 可以取得相似的效果, 不良反应发生率低, 依从性高, 患者耐受性强。以上临床实验研究均可以证明 LEF 联合激素治疗方案对于 IgAN 患者有着良好的效果。

2.2. 安全性

现有的对 IgAN 患者的治疗方案大多是以激素为主, 但使用激素可以诱发许多不良反应, 包括感染、糖耐量下降或糖尿病、骨质疏松、心血管系统症状、消化系统症状、肌肉萎缩乏力、肾上腺皮质功能不全等, 给患者生活带来很大的影响。目前相关研究证实在 IgAN 治疗过程中减少激素的使用量, 配合 LEF 药物治疗, 可以有效减轻副作用, Zhao [17] 等于 2021 年进行了一项多中心、前瞻性实验, 对比 LEF 联合小剂量激素和足剂量激素分别治疗已经接受 RAASi 最大耐受剂量 3 个月的 IgAN 患者, 结果表明 LEF 联合小剂量激素与足剂量激素的治疗效果相近, 但前者的不良反应明显比后者少。Li [18] 等进行的一个回顾性队列研究则证明 LEF 联合半剂量激素治疗 IgAN 的疗效优于全剂量激素, 患者更耐受。以上研究

说明 LEF 可以减少激素的用量, 减轻其不良反应, 具有良好的安全性和耐受性。有研究表明 LEF 的活性代谢物 A771726 [19]在血浆的稳态浓度不受血液透析或肾损害的影响, 所以在接受血液透析的慢性肾衰竭(CRF)患者中, 不需要减少来氟米特的剂量。但应用过程中仍不可避免的出现了一些不良反应[20], 主要是接触性皮炎、白细胞减少、血小板减少、肺炎、ALT、AST 升高、腹痛、腹泻、手脚麻木、继发性闭经等, 涉及全身多个系统的损害, 其中最常见的是肝酶升高, 其次是肺炎、白细胞减少及感染等, 在使用时要严格把握 LEF 的适应症和禁忌症, 正确联合用药。

3. 相关的作用机制

目前尚未完全了解 IgAN 的具体发病机制[21], 但全世界比较认可的是 IgA 在肾小球的沉积[22], IgA 有 2 个亚类, IgA1 和 IgA2, 沉积于肾脏的主要是 IgA1 亚类, 其突出表现是 IgA1O-聚糖链区半乳糖化发生障碍, 被特异性 IgG 自身抗体识别 - 一种针对缺乏半乳糖(Gal)的 IgA1 的抗体, 从而形成循环免疫复合物, 沉积于肾小球系膜区, 触发炎症反应, 导致肾损害。此外, IgAN 的发生可能还有一些其他的因素参与, 其可能的因素为: ① 补体通路激活: IgAN 发病中的关键分子主要是 Gd-IgA1, 但是 Gd-IgA1 几乎不沉积在肾内小动脉, 然而有些 IgAN 患者伴有肾小动脉损害, Guo [23]等对比伴有肾内小动脉的 IgAN 患者与伴有增生性病变的 IgAN 患者的肾活检组织病理改变, 发现在小血管病变组的肾内小动脉壁上 C3c 沉积的强度明显高于增生性病变组, 且小血管病变组中高血压患者与非高血压患者的 C3c 沉积强度则无明显差别, 推测补体系统的过度激活可能参与了肾脏损伤。② 树突状细胞(DC): 当肾小球受损时, DC [24]可移位至足细胞核, 可能导致细胞凋亡和细胞骨架重排, 使足细胞减少, 进而导致肾小球节段性或全球性硬化, 认为其和 IgAN 发病相关, 此外, DC [25]还可分泌细胞因子来调节 TH1/Th2 细胞的平衡, 可能诱发 IgAN 的发生, 而且和 IgAN 肾脏病理严重程度[26]呈正相关, 皆提示 DC 在 IgAN 中的重要作用。③ 白细胞介素 6(IL-6): IL-6 已被相关研究证明在 IgAN 发病中发挥了重要作用, 血管内皮钙粘蛋白(VE-cadherin 蛋白)是一种参与内皮黏附的关键跨膜蛋白, 仅在内皮细胞表达, Yang [27]等在建立的 IgAN 小鼠模型中加用 IL-6/IL-6R 刺激, 结果发现肾小球内皮细胞中的 VE-cadherin 蛋白表达显著降低, 从而破坏了肾小球内皮细胞的功能, 增加其单层细胞的通透性。目前尚不清楚来氟米特减少 IgAN 的蛋白尿具体机制, 可能的机制如下:

3.1. 抑制 DHODH 的活性

LEF 可以抑制 DHODH (一种线粒体内膜酶)的活性, 来抑制嘧啶的合成, 主要是抑制其第四步, 可以导致嘧啶库耗竭, 进而引发细胞周期停滞, 抑制淋巴细胞增殖, 减少炎症反应对肾小球的损害。此外, 相关研究证明[28]来氟米特可以通过抑制 DHODH, 耗竭嘧啶库, 上调 MFN1 和 MFN2——线粒体融合蛋白, 主要促进线粒体融合, 诱导线粒体延伸以赋予细胞应激抵抗性, 而线粒体延伸[29]被证实与防止细胞凋亡相关, 从而有效减少因足细胞凋亡而带来的损害, 缓解 IgAN 节段性和全球性硬化进展。

3.2. 抑制人单核细胞来源树突状细胞(MDDC)的分化、成熟和功能

在上文所述中, 树突状细胞可诱导足细胞凋亡, 介导炎症反应, 从而导致肾脏损害, VUKANIĆ [30]等进行了一个来氟米特的活性代谢物 A771726 对 MDDC 的分化和功能的影响的体外实验, 结果表明 A771726 的持续存在阻止了 MDDC 的分化和成熟过程, 且经过 A771726 预处理的 MDDC 表现出对同种异体 T 细胞的刺激性差, IL-10 和 IL-18 的产量低, 说明 A771726 可以阻止 MDDC 的成熟, 抑制 MDDC 的功能, 减少 DC 对足细胞的损害。Bernhard Kirsch [31]等亦证明 A771726 可以明显抑制 NF- κ B (NF- κ B 易位对成熟 DC 向幼稚 T 细胞呈递抗原的能力至关重要)的活性, 进而损害树突状细胞的成熟。

3.3. 抑制炎症相关反应

目前已知炎症反应在 IgAN 发病中占据着重要的地位,半乳糖缺失的 IgA 免疫复合物沉积在系膜区,活化系膜细胞,释放大量的 IL-1、IL-6、TGF- α 等炎症因子,进而触发炎症性瀑布样改变,造成肾脏损害。Tang [32]等对实验性 IgAN 大鼠使用 LEF 治疗,观察 IgAN 大鼠肾组织及肾脏病理中转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、单核细胞趋化因子-1 (MCP-1)的表达,发现 IgAN 大鼠肾组织内免疫复合物的沉积明显减少,表明 LEF 可以通过抑制 TGF- β 1、MCP-1 的表达,减轻肾脏局部炎症,进而可以导致肾纤维化进程减慢,有效改善肾脏功能。Shu [33]等亦通过观察 LEF 对 IgAN 小鼠的相关实验研究发现,LEF 联合黄葵胶囊可以有效减少 IgAN 小鼠 TGF- β 1 的表达,保护肾功能。Hamilton [34]等通过对体外细胞的相关实验证明,环氧化酶-2 (COX-2)的活性可被 LEF 的活性代谢物 A771726 直接抑制,从而减少前列腺素 E2 (炎症反应中的一个重要介质)的生成,提高 LEF 的抗炎活性。

3.4. 其他可能的机制

3.4.1. 血管保护作用

Savikko [35]等对比使用 FK778 (LEF 类似物)或伊马替尼-酪氨酸激酶抑制剂(PTK)与不使用药物治疗大鼠主动脉内膜损伤模型后的新内膜形成情况,结果显示未使用药物治疗的大鼠有中度的内膜增生,经过 FK778 或者伊马替尼治疗的大鼠则无内膜增生,此外,在 FK778 组加用尿苷干预——逆转 FK778 的 DHODH 抑制作用,发现 FK778 对大鼠血管内皮内膜增生的抑制未见改变,证明 FK778 不依赖其免疫抑制作用而具有血管保护作用。

3.4.2. 对肾小球电荷损伤的干预

徐炳侠[36]等观察对 LgAN 患者在标准治疗方案下加或者不加 LEF 治疗后肾小球毛细血管壁电荷屏障(GCB)的损伤情况,运用胰淀粉酶(PAM)和唾液淀粉酶(SAM)追踪,PAM 和 SAM 的分子量相同,但 PAM 所带阴电荷比 SAM 多,受电荷屏障的作用,PAM 的清除率比 SAM 高,可根据治疗后 C_{PAM}/C_{SAM} 比值来判断电荷屏障功能,其实验结果发现两组[37]是 LgAN 患者尿中硫酸乙酰肝素(heparansulfate HS)明显高于正常人及激光共聚焦显微镜下肾小球基底膜(GBM)阴电荷的丢失。而 HS [38]被证实是 GCB 的重要组成成分,主要存在于 GBM 上,其破坏和丢失可导致大量蛋白尿。LEF 可能通过抑制炎症反应,减轻足细胞的损害,从而增强 GBM 结构的稳定性,减少 HS 的流失,起到对电荷屏障的修复作用,另外足细胞表面的带负电荷的唾液酸糖蛋白同样是 GCB 的重要物质基础,如前文所诉,LEF 对足细胞的保护何尝不是对 GCB 的保护。

4. LEF 在 IgAN 患者的给药剂量

目前,LEF 在 IgAN 患者中的给药剂量尚缺乏足够的临床实验及理论基础。近 20 年来的主要实验研究主要是在中国、小样本、单中心的,较局限。姚宏伟[39]在国内进行了一项 LEF 正常人体耐受性的研究,发现 10~80 mg 的剂量在健康人群中均能耐受,无明显不良反应。而国内外对 LEF 的研究主要集中在类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和狼疮性肾炎(Lupus nephritis, SLE),其在 RA [40] [41] [42]的用量经验为:① 开始口服 100 mg 的 LEF 为负荷剂量,维持 3 天,之后减量为每天 20 mg,仅在出现腹泻、肝酶升高至正常值 3 倍以上、脱发等轻至中度的不良反应时可减量至 10 mg/d;② 不能在餐时口服,不建议对伴有肝功能不良或者低白蛋白血症的患者使用 LEF,对于伴有中到重度的肾功能不全的患者,临床医生应慎用。另有研究表明,LEF [43]有一定的致畸作用,应在受孕前用消胆胺终止和消除。但是 LEF 在 IgAN 患者用药中与 RA 有所不同,其负荷剂量皆少于 100 mg,本文所列对照实验中,负荷剂量

大多在 50~60 mg, 维持性用量为 20 mg/d。

目前尚未存在 LEF 在 IgAN 患者的个体化用药报道, 缺乏足够的临床研究数据。有研究表明 LEF [44] 在治疗类风湿关节炎患者中存在浓度 - 效应曲线, 但尚不明确 LEF 在 IgAN 患者中的量效关系, 但近些年有许多对 LEF 的药代动力学的相关性研究, 可以给 LEF 在 IgAN 患者中的个体化用药提供一定的理论依据。肝功能、肾功能及吸烟等会影响 LEF 的血药浓度, 但在预测 LEF 的个体化用药时则不是很准确, 所以目前相关学者猜测与药物基因组变量相关, 考虑不同人群的遗传差异。主要与 CYP450 酶 [45] [46] [47] (LEF 在肝内转化为活性产物的代谢酶) 的基因多态性, DHODH、ABCG2 转运蛋白和雌激素受体 (ESR) 基因多态性有关, 其中 CYP4450 酶基因多态性 (CYP2C19、CYP1A2 rs762551 CC) 主要是导致不同个体用药浓度与不良反应的主要决定因素; DHODH 基因多态性 (DHODH rs3213422 C、DHODH 单体型 2) 主要与 LEF 治疗效果相关; ABCG2 转运蛋白基因多态性 (ABCG2 rs2231142 A) 的主要影响是使 LEF 的血药浓度升高; 最后, 雌激素受体 ESR1 rs2234693 TT 基因型及 ESR1 rs9340799 AA 基因型患者被证明使用 LEF 效果更佳, 但是男性的治疗效果优于女性。IgAN 患者基因多态性对 LEF 治疗效果的差异性及对不良反应的影响, 目前尚未有相关研究去证实。中国拥有庞大的 IgAN 患者人群, 期待未来有越来越多相关的研究进一步证明它们的关系, 为 LEF 在 IgAN 患者的个体化治疗中提供指导。

5. 结论

目前, 尚不明确 IgAN 具体的发病机制, 没有针对性的治疗药物。LEF 作为一种上市 20 多年的免疫调节剂, 可能拥有其独特的机制降低诊断为 IgAN、表现为肾病综合征或者肾间质损害、经过系统治疗而效果不佳的及对传统免疫抑制剂不敏感的 IgAN 患者的蛋白尿, 其疗效也被相关研究证实与激素或者细胞毒性药物等相似, 但其严重的不良反应较少, 患者耐受程度高, 比较容易接受。但近 20 年来的相关临床研究大部分是单中心、小样本的, 且在中国追踪随访时间短, 缺乏对终末期肾脏效果的相关观察。因此, 在 IgAN 患者中使用 LEF, 考虑其有效性及安全性, 需要更多大样本、随机、对照、多中心的临床实验提供理论依据和数据支持, 为了完善 LEF 在 IgAN 患者的个体化用药, 还需探究 IgAN 患者 CYP4450 酶基因多、DHODH、ABCG2 转运蛋白、ESR 基因多态性、血药浓度对临床疗效的影响及与安全性的关系。

参考文献

- [1] 陈梅, 廖蕴华. 原发性 IgA 肾病流行病学进展[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(11): 24-26.
- [2] Xu, X., Ning, Y., Shang, W.F., Li, M.L., Ku, M., Li, Q., et al. (2016) Analysis of 4931 Renal Biopsy Data in Central China from 1994 to 2014. *Renal Failure*, **38**, 1021-1030. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1183443>
- [3] 杜夕雯, 肖敦明, 敖超群, 张岩磊, 宣建伟. 中国 IgA 肾病成人疾病负担[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(7): 46-52.
- [4] Rosselli, J.L., Thacker, S.M., Karpinski, J.P. and Petkewicz, K.A. (2011) Treatment of IgA Nephropathy: An Update. *Annals of Pharmacotherapy*, **45**, 1284-1296. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q122>
- [5] 薛海, 张士勇. 来氟米特在免疫性疾病中的应用进展[J]. 安徽医药, 2009, 13(7): 723-726.
- [6] 张爱平, 张磊, 王艳侠, 丁尧海, 张颖玮, 郭治, 石书梅, 陈海英. 来氟米特治疗 IgA 肾病 64 例[J]. 中华肾脏病杂志, 2004, 20(3): 176.
- [7] 张婕, 刘光陵. 来氟米特治疗 IgA 肾病的 Meta 分析[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(9): 950-955. <https://doi.org/10.16571/j.cnki.1008-8199.2010.09.015>
- [8] Rückemann, K., Fairbanks, L.D., Carrey, E.A., et al. (1998) Leflunomide Inhibits Pyrimidine *de Novo* Synthesis in Mitogen-Stimulated T-Lymphocytes from Healthy Humans. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 21682-21691. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.34.21682>
- [9] Han, S., Yao, T., Lu, Y., Chen, M., Xu, Y. and Wang, Y. (2021) Efficacy and Safety of Immunosuppressive Monotherapy Agents for IgA Nephropathy: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 539545.

- <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.539545>
- [10] Yi, J., He, Z., Xu, S. and Feng, S. (2019) Efficacy and Safety of Leflunomide in IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Urology and Nephrology*, **51**, 1987-1998. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02255-6>
- [11] Wu, J., Duan, S.W., Sun, X.F., Li, W.G., Wang, Y.P., Liu, W.H., Zhang, J.R., Lun, L.D., *et al.* (2016) Efficacy of Leflunomide, Telmisartan, and Clopidogrel for Immunoglobulin A Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Chinese Medical Journal*, **129**, 1894-1903. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.187848>
- [12] Chen, S., Yin, Q., Ren, S., *et al.* (2018) A Comparison of the Effectiveness of Cyclophosphamide, Leflunomide, Corticosteroids, or Conservative Management Alone in Patients with IgA Nephropathy: A Retrospective Observational Study]. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 13662. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31727-5>
- [13] Lou, T.Q., Wang, C., Chen, Z.J., Shi, C.G., Tang, H., Liu, X., Yin, P.D. and Yu, X.Q. (2006) Randomised Controlled Trial of Leflunomide in the Treatment of Immunoglobulin A Nephropathy. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, **11**, 113-116. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00547.x>
- [14] 赵晓华, 刘宝环, 张炜, 等. 来氟米特联合激素治疗伴肾小管间质损害的 IgA 肾病临床疗效观察[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(11): 224-226.
- [15] 刘晓涓, 王汉民, 陈威, 等. 来氟米特与霉酚酸酯治疗表现为肾病综合征的 IgA 肾病的疗效比较[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(9): 1378-1379.
- [16] 张杰, 何俊, 李正良, 等. 来氟米特治疗 IgA 肾病的临床研究[J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(7): 628-630.
- [17] Ni, Z.H., Zhang, Z., Yu, Z.Z., Lu, F.M., Mei, C.L., *et al.* (2021) Leflunomide plus Low-Dose Prednisone in Patients with Progressive IgA Nephropathy: A Multicenter, Prospective, Randomized, Open-Labelled, and Controlled Trial. *Renal Failure*, **43**, 1214-1221. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1963775>
- [18] Li, Y., Xiong, Y., Huang, T., *et al.* (2021) Clinical Efficacy and Safety of Full-Dose versus Half-Dose Corticosteroids plus Leflunomide for IgA Nephropathy. *BMC Nephrology*, **22**, Article No. 364. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02555-z>
- [19] Beaman, J.M., Hackett, L.P., Luxton, G., *et al.* (2002) Effect of Hemodialysis on Leflunomide Plasma Concentrations. *Annals of Pharmacotherapy*, **36**, 75-77. <https://doi.org/10.1345/aph.1A127>
- [20] 王志宏, 傅得兴, 封宇飞. 来氟米特的不良反应及合理应用[J]. 中国全科医学, 2008, 11(6): 496-498.
- [21] 王晔, 杨婷, 王路路, 张海霞. 羟氯喹在 IgA 肾病中的临床研究进展[J]. 中南药学, 2021, 19(11): 2371-2376.
- [22] Taylor, P., *et al.* (2022) Cytokines and Production of Aberrantly O-Glycosylated IgA1, the Main Autoantigen in IgA Nephropathy. *Journal of Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, **42**, 301-315. <https://doi.org/10.1089/jir.2022.0039>
- [23] Marie-Bénédicte, L.S., *et al.* (2021) Is Complement the Main Accomplice in IgA Nephropathy? From Initial Observations to Potential Complement-Targeted Therapies. *Molecular Immunology*, **140**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.09.010>
- [24] Anna, L., *et al.* (2022) The Role of Dendrin in IgA Nephropathy. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, gfac208.
- [25] Xiao, Z., Wang, B.B. and Li, S.F. (2019) Role of Dendritic Cells in IgA Nephropathy Pathogenesis. *American Journal of BioScience*, **7**, 50-57. <https://doi.org/10.11648/j.ajbio.20190702.14>
- [26] 林洁珊, 胡文学, 郝文科, 余枫, 刘伟, 吴燕华, 梁馨苓. IgA 肾病患者肾组织树突状细胞和 M2 巨噬细胞的数目与分布与临床病理的相关性[J]. 中华肾脏病杂志, 2019(11): 809-815.
- [27] Yang, Y.C., Fu, H., Zhang, B. and Wu, Y.B. (2022) Interleukin-6 Downregulates the Expression of Vascular Endothelial-Cadherin and Increases Permeability in Renal Glomerular Endothelial Cells via the Trans-Signaling Pathway. *Inflammation*. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01711-3>
- [28] Miret-Casals, L., *et al.* (2018) Identification of New Activators of Mitochondrial Fusion Reveals a Link between Mitochondrial Morphology and Pyrimidine Metabolism. *Cell Chemical Biology*, **25**, 268-278.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.12.001>
- [29] Intachai, K., Chattipakorn, S., Chattipakorn, N. and Shinlapawittayatorn, K. (2021) Acetylcholine Receptor Agonists Exert Cytoprotection against Hypoxia/Reoxygenation Injury through Inhibiting Apoptosis and Promoting Mitochondrial Dynamics and Biogenesis. *Biophysical Journal*, **120**, 29a. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.11.2073>
- [30] Stojić-Vukanić, Z., *et al.* (2011) Differentiation and Function of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells under the Influence of Leflunomide. *Archives of Biological Sciences*, **63**, 353-364. <https://doi.org/10.2298/ABS1102353S>
- [31] Kirsch, B.M., *et al.* (2005) The Active Metabolite of Leflunomide, A77 1726, Interferes with Dendritic Cell Function. *Arthritis Research & Therapy*, **7**, R694-R703.

- [32] Tang, Y., *et al.* (2008) Study on Protective Effects and Its Mechanism of Leflunomide on Renal Tissue in Rat IgA Nephropathy Model. *Chinese Critical Care Medicine*, **20**, 283-285.
- [33] Pei, S.W. and Li, Y. (2021) Huangkui Capsule in Combination with Leflunomide Improves Immunoglobulin a Nephropathy by Inhibiting the TGF- β 1/Smad3 Signaling Pathway. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, **76**, e2904. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2904>
- [34] Hamilton, L.C., Vojnovic, I. and Warner, T.D. (1999) A771726, the Active Metabolite of Leflunomide, Directly Inhibits the Activity of Cyclo-Oxygenase-2 *in Vitro* and *in Vivo* in a Substrate-Sensitive Manner. *British Journal of Pharmacology*, **127**, 1589-1596. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702708>
- [35] Savikko, J., Von Willebrand, E. and Häyry, P. (2003) Leflunomide Analogue FK778 Is Vasculoprotective Independent of Its Immunosuppressive Effect: Potential Applications for Restenosis and Chronic Rejection. *Transplantation*, **76**, 455-458. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000076382.87978.73>
- [36] 徐炳侠, 李明红, 武文斌. 来氟米特对 IgA 肾病肾小球电荷屏障损伤的干预[J]. 中国保健, 2007, 15(12): 84-85.
- [37] 董丽群, 王峥. 硫酸乙酰肝素与肾小球疾病研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2008, 28(6): 837-840.
- [38] 潘锡正, 林芳. 肾小球电荷屏障研究的新进展[J]. 医学综述, 2014, 20(12): 2138-2140.
- [39] 姚宏伟, 金涌, 李常玉, 汤晓林, 张运芳, 李俊. 来氟米特人体耐受性实验研究[J]. 安徽医药, 2001(2): 93-95.
- [40] Maddison, P., Kiely, P., Kirkham, B., *et al.* (2005) Leflunomide in Rheumatoid Arthritis: Recommendations through a Process of Consensus. *Rheumatology (Oxford)*, **44**, 280-286. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh500>
- [41] Prakash, A. and Jarvis, B. (1999) Leflunomide: A Review of Its Use in Active Rheumatoid Arthritis. *Drugs*, **58**, 1137-1164. <https://doi.org/10.2165/00003495-199958060-00010>
- [42] Rozman, B. (2002) Clinical Pharmacokinetics of Leflunomide. *Clinical Pharmacokinetics*, **41**, 421-430. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241060-00003>
- [43] Sammaritano, L.R., Bermas, B.L., Chakravarty, E.E., Chambers, C., Clowse, M.E.B., Lockshin, M.D., *et al.* (2020) 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care & Research*, **72**, 461-488. <https://doi.org/10.1002/acr.24130>
- [44] Chan, V., Charles, B.G. and Tett, S.E. (2005) Population Pharmacokinetics and Association between A77 1726 Plasma Concentrations and Disease Activity Measures Following Administration of Leflunomide to People with Rheumatoid Arthritis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **60**, 257-264. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02415.x>
- [45] 张翠锋, 吴敏, 谢海棠. 来氟米特药物代谢酶和转运体的基因组学研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(5): 535-538. <https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2019.05.23>
- [46] Kim, K.-A., Joo, H.-J. and Park, J.-Y. (2011) Effect of ABCG2 Genotypes on the Pharmacokinetics of A771726, an Active Metabolite of Prodrug Leflunomide, and Association of A771726 Exposure with Serum Uric Acid Level. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **67**, 129-134. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0916-0>
- [47] Hopkins, A.M., *et al.* (2014) Individualization of Leflunomide Dosing in Rheumatoid Arthritis Patients. *Personalized Medicine*, **11**, 449-461. <https://doi.org/10.2217/pme.14.23>