

小剂量泼尼松分别联合吗替麦考酚酯及环磷酰胺 治疗血管炎性 IgA 肾病的临床观察

何川鄂^{1,2}, 杨林^{1,2}, 万力², 饶毅峰², 黄倩²

(1. 三峡大学第一临床医学院, 湖北 宜昌 443003; 2. 宜昌市中心人民医院肾脏病科, 湖北 宜昌 443003)

各种病因引起的肾病如不及时对病因采取有效的治疗, 严重者可进展为肾功能衰竭, 需要长期使用肾脏替代治疗^[1]。血管炎性 IgA 肾病是一种比较特殊的肾脏疾病, 病理特点为肾小球毛细血管袢外增生, 伴有肾小球毛细血管襻坏死, 炎性细胞浸润, 间质区单核细胞、T 淋巴细胞等浸润、聚集, 有较多的肾小球新月体形成^[2], 部分患者可见肉眼血尿, 伴高血压或肾功能不全。近年来, 国内外已有用吗替麦考酚酯(霉酚酸酯, MMF)与环磷酰胺(CTX)治疗 IgA 肾病的报道, 但联用糖皮质激素治疗血管炎性 IgA 肾病的报道极为少见^[3]。本研究观察小剂量泼尼松分别联合 MMF 及 CTX 治疗血管炎性 IgA 肾病的临床疗效, 为临床治疗血管炎性 IgA 肾病提供一种新的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 病例入选和排除标准

1.1.1 病例入选标准: 入选患者均符合 2011 年中华医学会制定的《临床诊疗指南: 肾脏病学分册》的诊断标准^[4]; 肾穿刺活检证实为原发性 IgA 肾病患者, 连续 2 次检查 24 h 尿蛋白 > 2 000 mg、血肌酐 (SCr) < 360 μmol/L。

1.1.2 病例排除标准^[5]: 狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、乙肝相关性肾炎等继发性 IgA 肾病患者; 糖尿病患者; 肝病或肝功能损害者; 恶性肿瘤者; 严重高血压; 妊娠、哺乳期妇女; 对药物过敏者; 严重心、肝、肾功能异常者及不合作者; 未按方案要求用药、无法判定疗效者; 因发生药物不良反应而停药者。

1.2 患者分组及一般资料比较: 选择从 2008 年 1 月起三峡大学第一临床医学院肾脏病科治疗的血管炎性 IgA 肾病患者共 86 例, 其中男性 54 例, 女性 32 例。MMF 组 43 例, CTX 组 43 例。MMF 组男性 32 例, 女性 11 例; 年龄 17 ~ 76 岁, 平均 (42.5 ± 7.3) 岁。CTX 组男性 22 例, 女性 26 例; 年龄 15 ~ 69 岁, 平均 (39.4 ± 8.6) 岁。两组患者性别、年龄、肾脏损害等方面比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 有可比性。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有治疗均取得患者或家属的知情同意。

1.3 治疗方法: 两组患者均给予泼尼松 (浙江仙琚制药股份有限公司生产, 国药准字 H33021098) 口服, 每日 0.5 mg/kg, 4 周后逐步减量, 每周减量 5 ~ 10 mg。MMF 组口服 MMF (浙江海正药业股份有限公司生产, 国药准字 H20070082, 规格: 每片 0.5 g), 每次 3 片, 每日 1 次; 6 个月后减量为每次 2 片, 每日 1 次; 12 个月后再减量为每次 1 片, 每日 1 次。CTX 组

静脉注射 CTX (江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 国药准字 H32020857), 每次 0.4 g, 隔日 1 次, 总用量不超过 8 g。

1.4 观察指标: 观察临床疗效, 两组患者尿量、24 h 尿蛋白、血清白蛋白、总蛋白、血肌酐 (SCr)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 的变化, 以及不良反应的发生情况。

1.5 临床疗效判定标准: 参考《临床诊疗指南: 肾脏病学分册》的判定标准^[4]将临床疗效分为完全缓解、显著缓解、部分缓解和无效。

1.5.1 完全缓解: 肾功能恢复至正常水平, 肾病综合征完全消失, 蛋白尿测定呈阴性, 24 h 尿蛋白定量 < 200 mg, 血中总蛋白和白蛋白正常或趋于正常水平。

1.5.2 显著缓解: 肾功能恢复至正常水平或接近正常水平, 24 h 尿蛋白定量 < 1 000 mg, 血中总蛋白和白蛋白显著改善。

1.5.3 部分缓解: 肾功能有所好转, 血液中总蛋白和白蛋白相对改善, 尿蛋白有所减轻, 24 h 尿蛋白定量 < 3 000 mg。

1.5.4 无效: 肾功能无好转, 肾病综合征未消除, 尿蛋白、血中总蛋白和白蛋白未改善。

1.6 统计学方法: 采用 SPSS 13.5 统计软件对数据进行分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 (表 1): MMF 组总有效率明显高于 CTX 组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效 (例)				总有效率 (%)
		完全缓解	显著缓解	部分缓解	无效	
MMF 组	43	12	13	13	5	88.4
CTX 组	43	8	11	9	15	65.1 ^a

注: 与 MMF 组比较, ^a $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后生化指标比较 (表 2): 两组治疗前尿量、24 h 尿蛋白和血清白蛋白、总蛋白、SCr、TC、TG 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。两组治疗后尿量、血清白蛋白和总蛋白均较治疗前明显升高, 24 h 尿蛋白、SCr、TC 及 TG 均较治疗前明显降低, 且以 MMF 组变化更显著 (均 $P < 0.05$)。

2.3 不良反应: MMF 组 2 例出现胃肠道反应, 1 例出现感染; CTX 组 8 例发生胃肠道反应, 其中 3 例较严重。但两组患者的不良反应经适当处理均有所缓解和消失, 可继续治疗, 不影响临床疗效的观察。

表 2 两组治疗前后生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	尿量 (mL/24 h)	24 h 尿蛋白 (mg)	白蛋白 (g/L)	总蛋白 (g/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
MMF 组	治疗前	43	1 000 ± 260	4 000 ± 1 400	18.3 ± 4.6	45.4 ± 9.5	364.6 ± 118.7	6.4 ± 1.1	2.4 ± 0.8
	治疗后	43	1 800 ± 350 ^a	1 100 ± 600 ^a	29.7 ± 3.2 ^a	68.4 ± 8.7 ^a	113.6 ± 9.7 ^a	4.9 ± 0.6 ^a	1.6 ± 0.4 ^a
CTX 组	治疗前	43	1 080 ± 270	4 100 ± 200	17.9 ± 4.2	47.1 ± 8.2	360.6 ± 120.7	6.1 ± 0.9	2.3 ± 0.6
	治疗后	43	1 380 ± 290 ^{ab}	3 200 ± 500 ^{ab}	22.5 ± 4.8 ^{ab}	59.6 ± 9.2 ^{ab}	264.8 ± 10.4 ^{ab}	5.6 ± 0.7 ^{ab}	1.8 ± 0.5 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与 MMF 组比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

目前的临床资料显示, IgA 肾病发病率较高,发展较迅速,如不及时采取有效治疗措施,容易导致疾病的发展,甚至转化为终末期肾功能衰竭^[6-7]。随着研究的不断深入和人们认识的日益提高,越来越多的专家认为,依据临床病理特征、肾脏损伤程度、疾病发展进度等,可将 IgA 肾病划分为不同级别^[8],血管炎性 IgA 肾病是其中一种比较严重的类型,按照国际认同的 Lee 分级,一般认定为Ⅲ级以上。

血管炎性 IgA 肾病是一类由遗传、环境及免疫等诸多因素共同作用所致的系统性自身免疫性疾病,其发病机制尚未完全阐明。到目前为止,主要的治疗方法是对症治疗,但还未形成一个统一的治疗标准。传统的治疗方法是激素联用细胞毒性药物 CTX 的冲击疗法,虽然取得了较好的疗效,患者的病情也得到了一定的缓解,但容易引起不良反应且比较严重,复发率较高,患者长期生存率也不高。因此,寻求更加有效的治疗方法具有十分重要的意义。有研究采用复方丹参滴丸联合泼尼松治疗原发性肾病综合征取得较好效果^[9-10]。

MMF 是一种新型的免疫抑制剂,进入体内后经酶的作用降解,生成具有生物活性的麦考酚酸(霉酚酸),可选择性作用于次黄嘌呤核苷酸脱氢酶,有效阻断鸟嘌呤核苷酸的合成,阻止 B 细胞和 T 细胞的增值,减少人体内抗体形成,并降低黏附分子的表达^[11-13]。邓永林和沈中阳等^[14]研究显示,由于没有肾毒性和骨髓抑制作用,MMF 联用少量激素在治疗肾移植后免疫排斥反应中效果显著;另外还可用于其他器官移植后免疫排斥反应,在治疗重症狼疮性肾炎、重症过敏紫癜性肾炎中取得了良好的效果^[15-16]。

本研究采用少量泼尼松联合 MMF 进行治疗,并与泼尼松联合 CTX 冲击疗法的治疗效果比较,结果显示,MMF 组疗效显著优于 CTX 组,可显著降低血管炎性 IgA 肾病患者的尿蛋白,提高血清白蛋白水平,并能明显改善肾功能各项指标,且不良反应发生率也低。

为了能够使少量泼尼松联合 MMF 治疗血管炎性 IgA 肾病取得较好的疗效,应注意 MMF 的用量及疗程。已有文献报道,MMF 治疗 IgA 肾病的最适剂量为 1.5 ~ 2.0 g/d,低于 0.5 g/d 则治疗效果则不佳,超过 1.5 g/d 不增加疗效,反而会增加不良反应^[17]。本研究中的患者 MMF 的初始剂量为 1.5 g/d,能够达到最大的治疗效果。但要注意各药物使用要间隔一定时间,以免影响疗效。

参考文献

- [1] 胡振杰,刘丽霞,赵聪聪.连续性肾脏替代治疗开始时机对合并急性肾损伤重症患者预后的影响[J].中华危重病急救医学,2013,25(7):415-419.
- [2] 何川鄂,杨林,杨芦荟,等.强的松联合吗替麦考酚酯治疗血管炎性 IgA 肾病的疗效及对血清中转化生长因子 $\beta 1$ 的影响[J].海南医学,2013,24(3):318-320.
- [3] Samuels JA, Strippoli GF, Craig JC, et al. Immunosuppressive treatments for immunoglobulin A nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Nephrology (Carlton),2004,9(4):177-185.
- [4] Wang YP, Liu AM, Dai YW, et al. The treatment of relapsing primary nephrotic syndrome in children [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2005,6(7):682-685.
- [5] Okada M, Sugimoto K, Yagi K, et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with intractable nephrotic syndrome [J]. Pediatr Int,2007,49(6):933-937.
- [6] 杨琦,丁红,王宗谦.霉酚酸酯治疗 IgA 肾病疗效及安全性的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2012,12(11):1354-1360.
- [7] 刘红.免疫抑制治疗 IgA 肾病的临床和实验研究[D].上海:复旦大学医学院,2010.
- [8] 杨军,刘云,张燕,等.霉酚酸酯和环磷酰胺治疗表现为肾病综合征的紫癜性肾炎的疗效比较[J].现代生物医学进展,2013,13(6):1142-1145.
- [9] Villaruel MC, Hidalgo M, Jimeno A. Mycophenolate mofetil: an update [J]. Drugs Today (Barc),2009,45(7):521-532.
- [10] 胡亚力,胡亚民,苏晓燕.复方丹参滴丸联合泼尼松治疗原发性肾病综合征 40 例[J].中国中西医结合急救杂志,1999,6(4):186.
- [11] 杨伟伟,张晓波,季晓琪,等.霉酚酸酯与环磷酰胺治疗难治性肾病综合征疗效和安全性比较的 Meta 分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2010,30(8):1172-1177.
- [12] Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action [J]. Immunopharmacology,2000,47(2-3):85-118.
- [13] Tang S, Leung JC, Chan LY, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy [J]. Kidney Int,2005,68(2):802-812.
- [14] 邓永林,沈中阳.不同类型肝移植术后免疫抑制方案应用策略[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(3):194-197.
- [15] 高宇,付迎欣.肾移植术后激素撤退和免激素方案的研究[J/CD].实用器官移植电子杂志,2014,2(2):80-82.
- [16] 王振,付迎欣.糖皮质激素在肾移植中的应用[J/CD].实用器官移植电子杂志,2014,2(2):83-86.
- [17] 鲍浩,唐政,俞雨生,等.霉酚酸酯与环磷酰胺治疗新月体型 IgA 肾病的疗效比较[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2007,16(5):401-405.

(收稿日期:2013-11-29)

(本文编辑:李银平)