泼尼松联合霉酚酸酯结合中药治疗重症 IgA 肾病

王　丽　伟

（解放军艺术学院院务部门诊部，北京，100081）

摘要　目的：比较泼尼松联合霉酚酸酯（MMF）结合中药汤剂与泼尼松联合环磷酰胺（CYC）治疗重症 IgA 肾病的临床疗效。方法：84 例重症 IgA 肾病患者根据入院先后顺序按随机原则分别给予泼尼松联合 MMF 结合中药汤剂治疗（MMF 组，n = 42），或采用泼尼松联合 CYC 治疗（CYC 组 n = 42），持续 12 个月。两组患者基础病情无差异，随访时间 18 个月，观察两组患者临床缓解率以及相应实验室指标如 24 h 尿蛋白定量、血肌酐、血浆白蛋白、总蛋白、血脂变化，并比较两组治疗的不良反应。结果：1）临床缓解率：治疗 18 个月时 MMF 组临床总有效率高于 CYC 组，分别为 85.7% VS 61.8%（$P < 0.05$）；2）观察期末，MMF 组患者 24 h 尿蛋白定量（0.6 ± 0.3）明显低于 CYC 组（1.4 ± 0.5）（$P < 0.05$），血浆白蛋白和总蛋白（43.2 ± 4.3 和 70.2 ± 8.1）均显著高于 CYC 组患者（36.9 ± 3.6 和 60.3 ± 7.6）（$P < 0.05$）；3）血脂变化：MMF 组血脂较治疗前明显降低，而 CYC 组无变化（$P < 0.05$）；4）不良反应发生率：MMF 组不良反应发生率（4.76%）明显低于 CYC 组（19.0%）。结论：泼尼松联合 MMF 治结合中药汤剂疗重症 IgA 肾病，临床缓解率高于泼尼松联合 CYC 静脉滴注疗法，能更有效降低患者 24 h 尿蛋白定量，改善患者血脂和血浆白蛋白水平，维持患者肾功能稳定，并且 MMF 不良反应发生率显著低于 CYC 疗法。

关键词　重症 IgA 肾病；霉酚酸酯；环磷酰胺；中西医结合

Prednisone and Mycophenolate Mofetil Combined with Traditional Chinese Medicine for Treatment of Severe IgA Nephropathy

Wang Liwei

（*Ministry of the People's Liberation Army Arts Faculty Clinic*，*Beijing* 100081，*China*）

Abstract　**Objective**：To compare efficacy of 1）Prednisone and mycophenolate mofetil（MMF）and herbal decoctions with 2）prednisone and cyclophosphamide（CYC）for treating severe IgA nephropathy. **Methods**：Eighty-four patients with severe IgA nephropathy were randomly given prednisone and MMF and herbal decoction（MMF group，n = 42），or treated with prednisone and CYC（CYC group n = 42），for 12 months. Patients were of no difference in terms of basic illness severity. In 18-month followups，observe clinical effective rate and the corresponding laboratory indicators such as 24-hour urine protein quantitative，serum creatinine，serum albumin，total protein，serum lipid levels，and adverse event. **Results**：1）Effective rate：Total effective rate of MMF group was higher than that of the CYC group，85.7% vs. 61.8%（$P < 0.05$）；2）24 h proteinuria in MMF group（0.6 ± 0.3）was significantly lower than that of the CYC Group（1.4 ± 0.5）（$P < 0.05$），serum albumin and total protein（43.2 ± 4.3 and 70.2 ± 8.1）are substantially higher than those of the CYC Group（36.9 ± and 3.6 ± 7.6）（$P < 0.05$）；3）Lipids：MMF group lipids significantly reduced after treatment，CYC groups showed no significant change（$P < 0.05$）；4）Adverse event：AE incidence of MMF Group（4.76%）was significantly lower than that of CYC Group（19%）. **Conclusion**：Compared with prednisone and intravenous infusion of CYC therapy，Prednisone and MMF combined with TCM treatment is more effective to treat severe IgA nephropathy，reduce the 24 h urinary protein，improve serum lipids and serum albumin level，maintain renal function，and have less adverse reaction.

Key Words　Severe IgA nephropathy；Mycophenolic acid ester；Effects of glutamine；Integrated Western and Chinese Medicine

doi：10.3969/j.issn.1673－7202.2013.09.023

IgA 肾病在肾小球疾病中是较为常见的一种临床病理综合征，发病率可高达原发性肾小球肾炎疾病总数的 25% ～33%[1]，研究表明约有 1/3 的 IgA 肾病患者会最终发展成为终末期肾功能衰竭[2]。临床上主要表现为蛋白尿和反复发作性血尿，部分患者出现高血压和肾功能不全[3]。发病原因和发病机制不明，目前推断循环中免疫复合物沉积于系膜区可能是一个重要的原因。此种复合物通过激活补体、介导炎症和自身免疫过程，在整个发病过程中涉及众多的炎性因子；另外细胞介导的不伴体液免疫的致肾炎的过程也可能是发病的机制[4]。病理特点是肾小球系膜增生基质增多、出现 IgA 为主的沉积物。Lee 提出 IgA 肾病按病理变化分为 5 型[5]。IgA 肾病预后情况与患者的临床类型、肾活检病理的改变轻重有着密切联系。Lee 氏Ⅱ级以下的轻型 IgA 肾病仅表现为少量蛋白尿或血尿、肾活检病理损害轻微，患者预后较好，而 Lee 氏分级Ⅲ级以上诊断为重症 IgA 肾病，有大量蛋白尿（ > 1.0g/24 h）以及高血压和肾活检病理有袢坏死，新月体形成

等病变大幅增加或肾小球硬化比例升高、同时肾小管受损、肾间质纤维化较重,这些情况使得患者预后不佳,需给予积极治疗,以改善预后[6-7]。

针对 Lee 氏 III 级以上的患者,可的松类激素治疗可以减少蛋白尿和减低终末期肾功能衰竭的风险[8],目前较常用的治疗方法采用激素联合细胞毒药物[9-10],比如,采用泼尼松联合环磷酰胺(CYC)治疗重症 IgA 肾病患者可以提高缓解率[7,11]。由于 IgA 肾病发病主要是由于体内 T 细胞失调、B 细胞过度反应所致[4,12-13],利用环磷酰胺、激素等药物调节 T 细胞和 B 细胞的免疫功能,对预后改善有很好的作用[12]。但其不良反应发生率高,部分病例作用不明显[3]。现已有研究表明霉酚酸酯(MMF)可用于治疗 IgA 肾病[14-15]。MMF 的活性成分霉酚酸能够选择性抑制嘌呤代谢,能够对 T、B 淋巴细胞增生进行有效抑制同时对于内皮细胞黏附分子的表达和白细胞向炎症位点募集产生抑制。同时可增强对单核细胞增殖的抑制作用,其能够诱导免疫细胞分化,进一步减轻炎症反应,同时能够直接抑制 B 淋巴细胞的增殖,从根本上阻断抗体的生成,高效地降低黏附分子活性,使炎细胞渗出率减少,阻止内皮细胞及系膜细胞的增殖,所表现的肾毒性不明显[16-17]。MMF 与 CYC 相比,在治疗某些肾脏疾病,如狼疮性肾炎患者时不仅临床疗效良好,而且不良反应较少[18]。但目前尚无有关研究就 MMF 与 CYC 对于 Lee 分级Ⅲ级以上、重症 IgA 肾病的临床疗效进行评价,因此,本研究通过对泼尼松联合 MMF 结合中药汤剂治疗重症 IgA 肾病的疗效观察,与泼尼松联合 CYC 治疗效果比较,进而探讨 MMF 结合中药汤剂治疗重症 IgA 的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 1 月至 2010 年 1 月在西京医院肾脏内科住院的重症 IgA 肾病患者 84 例,经肾活检确诊并符合入选标准,其中男性患者 51 例,女性患者 33 例,根据入院先后顺序按随机原则入组,分别给予泼尼松联合 MMF 结合中药汤剂治疗(MMF 组,n = 42),或采用泼尼松联合 CYC 治疗(CYC 组,n = 42)。其中 MMF 组患者中,男性患者 24 例,女性患者 18 例,年龄 19.2 ~ 68.4 岁,平均(39.8 ± 3.81)岁。CYC 组患者中,男性患者 27 例,女性患者 15 例,年龄 21.1 ~ 61.7 岁,平均(34.4 ± 6.78)岁。

1.1.1 入选标准 1)年龄在 18 ~ 70 岁之间;2)病理指标:经肾活检病理被确诊为 IgA 肾病,Lee 分级为Ⅲ级以上;3)临床指标:尿蛋白定量≥1.0 g/24 h、血肌酐 <267 μmol/L(3 mg/dl)。

1.1.2 排除标准 1)年龄小于 18 岁或大于 70 岁;2)已怀孕女性或观察期间有妊娠意向的女性;3)存在重度感染或免疫功能缺陷;4)存在紫癜性肾炎、乙型肝炎病毒相关性肾炎或其他继发性疾病;5)存在肝脏疾病或者肝功能不全;6)血肌酐 >267μmol/L(3mg/dl)或肾小球滤过率 <30 mL/min;7)入组前 1 个月内接受过其他免疫抑制剂治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 所有患者口服泼尼松 0.8 ~ 1.0 mg/(kg · d),6 ~ 8 周后逐步减量至 10 mg/d 维持。

MMF 组:诱导期剂量 1.5 g/d,持续 6 个月;维持期剂量 0.75 ~ 1.0 g/d,持续 12 个月。同时服用中药汤剂调气清热,活血利湿方。组成为:柴胡 12 g、黄芩 12 g、枸杞子 15 g、菊花 10 g、白术 20 g、白芍 15 g,川芎 15 g、生大黄 8 ~ 15 g。湿热显著者,加用苍术 20 g、薏苡仁 30 g、猪苓 12 g、茯苓 20 g;脾肾虚损显著者,加黄芪 60 g、山药 15 g、黄精 12 g、杜仲 15 g、巴戟天 15 g、山茱萸 15 g。每日 1 剂,水煎服,并随证加减。

CYC 组:诱导期剂量为 0.8 ~ 1.0 g/月,静脉滴注,持续 6 个月;维持期剂量 0.8 ~ 1.0 g/3 月,持续 12 个月,总量 8 ~ 10 g。其他治疗:所有患者在无禁忌症情况下均接受血管紧张转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张受体抗剂(ARB)治疗,对于高血压者合并使用钙拮抗剂,尽量控制血压 < 17/11 kpa(130/80 mmHg),水肿明显者加用利尿剂。部分患者同服用潘生丁等可抗血小板作用的药物,对两组比较的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2.2 观察指标 对所有患者进行为期 18 个月以上的随访,每月 1 次,对病情变化、不良反应进行观察、记录,并进行实验室检测,监测患者 24 h 尿蛋白定量、尿红细胞计数、血肌酐、血浆白蛋白、内生肌酐清除率、血浆总蛋白、三酰甘油、总胆固醇以及天门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶变化情况。

1.2.3 疗效判断标准 疗效评估参考以前的研究并做了部分改动[12],完全缓解(CR)即 24 h 尿蛋白定量 <0.4 g/d,血清白蛋白 >35 g/L,肾功能表现稳定;部分缓解(PR)即 24 h 尿蛋白定量下降程度超过了基础值的 50%,其肾功表现稳定。无效(NR)即 24 h 尿蛋白定量下降比基础值小至少 50%,或在观察期内患者的血肌酐水平在原有基础上升高 50% 以上,持续时间超过两个月。有效率 = 完全缓解率 + 部分缓解率。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 12.0 统计软件进行统计学处理,计量数据所采用的是($\bar{x} \pm s$)来表示的,组间比较采用的是 t 检验的方法,计数资料则用例数的百

分率来表示,而组间的比较则是用卡方检验的方法。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　患者一般情况　接受治疗前 MMF 组和 CYC 组患者在年龄、性别、血压、24 h 尿蛋白定量、尿红细胞计数、血浆白蛋白水平、肾脏病程、肾损害临床表现及肾脏病理改变等指标方面的差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1　治疗前患者体征比较

Group	MMF(例数 =42)	CYC(例数 =42)	*P* 值
Male/female	24/18	27/15	0.503
Age(y)	39.8 ±3.81	37.4 ±4.78	0.151
Duration(months)	30.3 ±15.5	26.9 ±13.2	0.308
Cre(μmol/L)	134.7 ±35.2	127.3 ±31.4	0.468
24 hCrCL/1.73m^2	56.5 ±17.4	52.9 ±18.8	0.622
Upr(g/d)	2.83 ±0.65	2.77 ±0.81	0.163
ALB(g/L)	30.1 ±5.7	31.2 ±6.8	0.263
Hematura(%)	90.5(38/42)	95.2(40/42)	0.676
Systolic BP	141 ±15.4	134 ±17.7	0.376
Diastolic BP	88 ±9.1	83 ±8.5	0.664
Histological characteristics			
Lee III/Lee IV	29/13	26/16	0.491

表 2　霉酚酸酯及 CYC 治疗治疗后的影响

Group	MMF(n =42)	CYC(n =42)	*P* 值
CR(Upr <0.4g/24d)	16(38.1%)	9(21.4%)	0.095
PR(Upr >50%)	20(47.6%)	17(40.4%)	0.510
URBC >50%	37(88.1%)	26(61.9%)	0.006
50% in SCr	2(4.8%)	8(19.0%)	0.043
Systolic BP	127 ±12.1	125 ±10.4	0.336
Diastolic BP	81 ±4.5	79 ±3.8	0.283

2.2　临床疗效　泼尼松联合 MMF 结合中药汤剂组完全缓解 16 例(38.1%),部分缓解 20 例(47.6%),总有效率 85.7%,泼尼松联合 CYC 组完全缓解 9 例(21.4%),部分缓解 17 例(40.4%),总有效率 61.8%,泼尼松联合 MMF 结合中药汤剂组总有效率明显优于 CYC 组(P =0.013)。此外,泼尼松联合 MMF 结合中药汤剂治疗组中有 37 例(88.1%)患者尿沉渣红细胞计数下降 >50%,泼尼松联合 CYC 治疗组中则仅有 26 例(61.9%)患者尿沉渣红细胞计数下降 >50%;MMF 结合中药汤剂治疗组中仅有 2 例(4.8%)患者血肌酐上升超过治疗基值 50%,CYC 治疗组中则有 7 例(16.7%)患者血肌酐上升超过治疗基值 50%,($P<0.05$)。在整个研究观察期内,所有患者血压均得到有效控制,两组间无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

2.3　两组患者治疗前后主要实验室指标变化　详见表 3。

表 3　两组患者治疗前后主要实验室指标变化

项目	MMF 组(例数 =42)		CYC 组(例数 =42)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
尿蛋白定量(g/24 h)	2.83 ±0.65	0.6 ±0.3 **△	2.77 ±0.81	1.4 ±0.5 **
白蛋白(g/L)	30.1 ±5.7	43.2 ±4.3 **△	31.2 ±3.8	36.9 ±3.6 **
总蛋白(g/L)	53.6 ±9.2	70.2 ±8.1 **△	50.8 ±4.9	60.3 ±4.6 *
总胆固醇(mmd/L)	6.1 ±1.3	4.0 ±0.8 *△	6.0 ±3.0	5.8 ±1.2
甘油三脂(mmd/L)	2.3 ±0.4	1.7 ±0.3 *△	2.4 ±0.7	2.3 ±0.4
血肌酐(μmol/L)	134.7 ±35.2	150.1 ±27.4	127.3 ±31.4	165.3 ±36.7

注:治疗前后比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;MMF 组与 CYC 组比较,△$P<0.05$。

2.4　不良反应　MMF 组治疗半年后 1 例并发带状疱疹,1 例在经过 3 个月治疗后出现了上呼吸道感染并发症,白细胞下降以及肝酶升高的现象没有出现。CYC 组不良反应出现 8 例次,而 3 例在治疗过程中出现了较明显的恶心和呕吐等一系列消化道症状。细菌性肺炎 1 例、带状疱疹 1 例、白细胞下降 1 例、肝酶升高以及脱发各出现 1 例。结果见表 4。

表 4　MMF 组和 CYC 组不良反应比较

项目	MMF 组(例)	CYC 组(例)
细菌性肺炎	1	1
带状疱疹	1	1
白细胞下降	0	1
肝酶升高	0	1
脱发	0	1
恶心、呕吐	0	3

3　讨论

本研究结果表明,应用泼尼松联合 MMF 结合中药汤剂或是泼尼松联合 CYC 治疗重症 IgA 肾病均取得了一定的疗效,但 MMF 组的总有效率高于 CYC 组而不良反应少($P<0.05$)。MMF 组治疗半年后有 1 例并发带状疱疹,1 例在经过 3 个月治疗后出现了上呼吸道感染并发症,白细胞下降以及肝酶升高的现象没有出现。这与本研究所用 MMF 的初始剂量较小有一定的关系[19]。有学者认为 MMF 治疗肾小球疾病合理用药剂量应该在 1.5 ~2.0g/d 范围内,如果小于或是大于此范围效果都不明显,而且剂量过大还容易发生不良反应。临床经验表明针对于中国患者 1.5/d 的初始剂量是最佳剂量,在治疗中要把握好长疗效,慢减药的原则。同时错开两种药的减量时间防止对疗效产生不良影响。

IgA 肾病中医属“尿血”“尿浊”范畴,其重证多因气血失和,湿热内聚,瘀血阻络,血络损伤而成,辨证以正虚为主,或虚中有实,或虚实错杂。故治疗以调气清热,活血利湿为原则。方中柴胡辛平升发,舒利胆腑,畅达三焦,黄芩苦寒,清理郁积之火;菊花疏散上焦之

热;配白芍益阴柔肝,白术温中健脾以化中焦之湿,枸杞子补肾益精,养肝补血,川芎配大黄行滞以活血,逐瘀散结,随症化裁,苍术、薏苡仁、猪苓、茯苓等清利湿热、淡渗水湿;黄芪、山药、黄精、杜仲、巴戟天、山茱萸等健脾益肾。全方寒温并用、攻补兼施,达气化水行,血行脉内,湿热瘀毒祛除的作用。

经过临床18个月的治疗,两组患者24 h尿蛋白定量均有很大幅度的下降,但是联合用药MMF组效果要明显的优于CYC组,其差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者血清白蛋白及总蛋白均较治疗前升高($P<0.05$),但MMF治疗组患者血清胆固醇、三酰甘油较治疗前明显降低($P<0.01$),而CYC治疗组患者则无明显变化。血脂变化是否能够影响肾脏疾病一直是医学界争议的话题,但血脂的变化会影响到肾病患者的并发症以及心血管系统疾病发生及其预后却是不争的事实。同时更是会直接影响到肾病患者的生存质量,目前尚不清楚MMF在重症IgA肾病患者中降低血脂的机理,有待于更加深入的研究。

综上,泼尼松联合MMF结合中药汤剂在临床上治疗重症IgA肾病,中医辨证施治,扶正祛邪,整体调节,作用缓慢持久,可长期服用,配合西药,取长补短,充分发挥各自优势,可起到提高疗效,缓解病情,缩短疗程,延缓或阻止肾衰的进程。缓解率明显高于泼尼松联合CYC静脉滴注疗法,能更有效降低患者24 h尿蛋白定量,改善患者血脂和血浆白蛋白水平,维持患者肾功能稳定,并且MMF不良反应发生率显著低于CYC疗法。但MMF价格较高,因此其在临床上的推广应用仍有待于进一步深入探讨。

参考文献

[1] Donadio JV, Grande JP. Ig A nephropathy[J]. New England Journal of Medicine, 2002, 347: 738 – 748.

[2] Ponticeli C, Traversi L, Feliciani A, et al. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis[J]. Kidney International, 2001, 60: 1948 – 54.

[3] Barratt J, Feehally J. IgA Nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16: 2088 – 2097.

[4] Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy[J]. New England Journal of Medicine, 2002, 347: 738 – 748.

[5] Lee HS, Lee MS, Lee SM, et al. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20: 342 – 348.

[6] Mera J, Uchida S, Nagase M. Clinicopathologic study on prognostic markers in IgA nephropathy[J]. Nephron, 2000, 84: 148 – 157.

[7] Ballardie FW Roberts IS: Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13: 142 – 148.

[8] Samuels JA, Strippoli GF, Graig JC, et al. Immunosuppressive treatments for immunoglobulin A nephropathy: A meta – analysis of randomized controlled trials[J]. Nephrology (Carlton), 2004, 9: 177 – 185.

[9] Roccatello D, Ferro M, Cesano Giulio, et al. Steroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15: 833 – 835.

[10] Tsuruya K, Harada A, Hirakata, et al. Combination therapy using prednisolone and cyclophosphamide slows the progression of moderately advanced IgA nephropathy[J]. Clinical Nephrology, 2000, 53: 1 – 9.

[11] Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18: 1321 – 1329.

[12] Chen KJ, Cheng CH, Wu MJ, et al. Effect of corticosteroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy patient with heavy proteinuria and/or moderate – severe pathological changes[J]. J Chin Med Assoc, 2003, 66: 263 – 270.

[13] Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood[J]. Lancet, 2003, 362: 629 – 39.

[14] Maes BD, Oyen R, Claes K, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3 – year prospective placebo – controlled randomized study[J]. Kidney Int, 2004, 65: 1842 – 1849.

[15] Tang S, Leung JC, Chan LY, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2005, 68: 802 – 12.

[16] Chen X, Chen P, Cai g, et al. A randomized control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA nephropathy[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2001, 82: 796 – 801.

[17] Huang YH, Liu ZH, Huang HD, et al. Effects of mycophenolic acid on endothelial cells[J]. Int Immunopharmocal, 2005, 5(6): 1029 – 1039.

[18] Ong LM, Hooi LS, Lim TO, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis[J]. Nephrology, 2005, 10: 504 – 510.

[19] Bullo B, Zdro, ewski Z, Rutkowski B. Mycophenolate mofetil (MMF) the rapeutic approach in patients with chronic glomerulonephritis (GN)[J]. Kidney Int, 2003, 64(3): 1139 – 1142.

(2013 – 04 – 08 收稿)