

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2006)20-1901-03

吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗难治性狼疮性肾炎的疗效观察

杜娟丽¹, 王汉民², 连耀国², 于艳², 陈威², 刘晓渭²(西安市第五医院内科, 陕西 西安 710082, ² 第四军医大学西京医院肾脏内科, 陕西 西安 710033)

Combined therapy of mycophenolate mofetil and prednisone for refractory lupus nephritis

DU Juan-Li¹, WANG Han-Min², LIAN Yao-Guo², YU Yan², CHEN Wei², LIU Xiao-Wei²¹Department of Internal Medicine, Xi'an Fifth Hospital, Xi'an 710082, China, ²Department of Nephrology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

【Abstract】 AIM : To investigate the effect and the side effects of mycophenolate mofetil (MMF) combined with prednisone in the treatment of refractory lupus nephritis. **METHODS** : Forty-two patients who had been nonresponsive to conventional immunosuppressor or suffered from recrudescence were cured by MMF combined with prednisone. The clinical curative effect and the levels of active markers were examined before treatment and 3, 6, 12 month after treatment. **RESULTS** : ① After 3-month treatment, complete remission was achieved in 33%, partial remission in 24%. After 6 months, the proportion was raised to 38% and 26%, respectively. After 12 months, it was raised to 50% and 31%, respectively. The total efficiency was 81%. ② Compared with the data before treatment, 24 h urinary protein, urine IL-6, the serum C-reactive protein, ESR, anti-dsDNA antibody and anti-nucleus antibody were significantly decreased after 3 months, and further with the ongoing treatment. The albumin and complement C3 were significantly increased after 3 months, and increasingly with the extending time of treatment. ③ Side effects of MMF were very few, and the safety and tolerance were good. **CONCLUSION** : MMF combined with prednisone can improve the active indexes of refractory lupus nephritis and is of better tolerance and safety as well as very few side effects.

【Keywords】 mycophenolate mofetil; lupus nephritis

【摘要】 目的: 观察吗替麦考酚酯(MMF)联合泼尼松治疗难治性狼疮性肾炎(LN)的疗效及不良反应。方法: 对传统免疫抑制剂治疗无效或复发的42例LN患者, 采用MMF联合泼

尼松治疗, 观察治疗前及治疗3, 6, 12 mo后的临床疗效及病情活动指标的变化。结果: ① 42例患者应用MMF联合泼尼松治疗3 mo后, 有14例(33%)完全缓解, 10例(24%)部分缓解, 治疗6 mo后完全缓解和部分缓解分别为38%(16例)及26%(11例); 治疗12 mo后完全缓解和部分缓解分别为50%(21例)及31%(13例), 总有效率为81%。② 治疗3 mo后24h尿蛋白、尿IL-6、血C反应蛋白、血沉和抗dsDNA抗体、抗核抗体较治疗前明显降低, 并随治疗时间延长进一步下降; 而白蛋白、补体C3在治疗3 mo后较治疗前显著增加, 并随治疗时间延长进一步升高。③ MMF不良反应少, 安全性和耐受性好。结论: MMF联合泼尼松能明显缓解难治性LN的病情活动指标且不良反应少。

【关键词】 吗替麦考酚酯 狼疮肾炎 疗效

【中图分类号】 R692; **【文献标识码】** A

0 前言

狼疮性肾炎(Lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮累及肾脏所引起的一种免疫复合物性肾炎, 表现有蛋白尿、血尿或肾功能不全。传统LN的治疗多采用激素联合环磷酰胺(Cyclophosphamide, CTX)的方法, 大多数可获得缓解, 但部分LN患者对传统治疗方法疗效不佳。近年来新型免疫抑制剂吗替麦考酚酯(Mycophenolate mofetil, MMF)已被用于重症和顽固性LN的治疗^[1], 我们应用MMF联合小剂量泼尼松治疗难治性LN患者42例, 并观察了该药的疗效和不良反应。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2001-06/2004-08期间在我院住院并行肾活检的LN患者42(男4, 女38)例, 年龄17~66(35.9±10.7)岁, 病程0.5~10(2.9±2.6)a。出院后在门诊随访/再次住院随访1a。所有病例均符合1982年美国风湿病学会修订的SLE诊断标准^[2]。其中经常规糖皮质激素联合CTX治疗无效者28例, 复发者8例, 因CTX的严重不良反应中止治疗者6例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 采用MMF联合中小剂量泼尼松治疗, MMF起始治疗剂量为1.5~2.0 g/d, 6 mo后

收稿日期 2006-04-25; 接受日期 2006-05-25

通讯作者: 王汉民. Tel: (029) 84775197 Email: whm@medmail.com.cn

作者简介: 杜娟丽, 副主任医师, 硕士课程班学员(导师王汉民). Tel:

(029) 81102169 Email: dujli@163.com

MMF 改为 1.0~1.5 g/d, 12 mo 后减至 0.5~1.0 g/d, 再应用 6~12 mo. 泼尼松起始治疗剂量 30~40 mg/d, 3 mo 后泼尼松减量为 20~30 mg/d, 6 mo 后减至 10~20 mg/d, 12 mo 后改为 5~10 mg/d 维持. 治疗期间不用其他免疫抑制剂, 常规检查血常规、肝肾功等. 在 WBC > 3000/mm³、无感染时才可开始 MMF 联合泼尼松治疗.

1.2.2 观察指标 临床观察治疗期间的血压、水肿及胃肠道反应、感染、黄疸等症状. 实验室检查包括血常规、尿常规、血肌酐、血清白蛋白(ALB)、肝功能、血脂、24 h 尿蛋白定量、尿白细胞介素-6(IL-6)、血 C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、抗双链 DNA 抗体(dsDNA 抗体)、抗核抗体(ANA)和补体 C3. 上述指标在治疗前及治疗 3, 6, 12 mo 后各复查 1 次. 所有患者治疗前均在 B 超实时引导下用全自动活检枪经皮穿刺获得肾组织并行病理检查, 病理诊断参照 WHO 1982 年及改良的 1995 年肾小球疾病组织学分类标准^[3].

1.2.3 疗效判定标准 ① 完全缓解: 24 h 尿蛋白定量 < 0.5 g, 血清 ALB > 35 g/L, 尿沉渣镜检正常, 血肌酐正常. ② 部分缓解: 24 h 尿蛋白定量 0.5~3.0 g 或尿蛋白定量降至治疗前的 50% 以下, 血清 ALB 30~35 g/L, 血肌酐降至治疗前的 50% 以下. ③ 无效: 24 h 尿蛋白定量 > 3.0 g, 血清 ALB < 30 g/L, 血肌酐升至治疗前的 50% 以上.

表 1 狼疮性肾炎 42 例在治疗前后活动指标的比较

项目	尿蛋白定量 (g/24 h)	尿 IL-6 (ng/L)	血清 ALB (g/L)	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	补体 C3 (mg/L)	抗双链 DNA 抗 体 (×10 ³ U/L)	ANA (×10 ³ U/L)
治疗前	6.1±2.9	9.9±3.5	27±10	8.9±3.8	47±15	370±99	712±499	7.5±4.4
治疗后								
3 mo	4.4±2.5 ^a	3.6±1.3 ^a	35±9 ^a	4.0±1.6 ^a	28±10 ^a	552±101 ^a	333±145 ^a	3.9±1.9 ^a
6 mo	1.5±1.1 ^a	2.8±0.9 ^a	42±4 ^a	2.8±0.8 ^a	11±4 ^a	908±120 ^a	178±98 ^a	1.6±0.7 ^a
12 mo	1.4±1.0 ^a	2.9±0.7 ^a	42±4 ^a	2.7±1.0 ^a	11±4 ^a	902±114 ^a	170±100 ^a	1.5±1.0 ^a

*P < 0.05 vs 治疗前. ALB: 白蛋白; CRP: 血 C 反应蛋白; ESR: 血沉; ANA: 抗核抗体.

2.4 不良反应 治疗期间 6 例患者出现胃部不适 (14%) 表现为恶心、腹胀、轻度腹泻, 一般能耐受, 不需减药或停药. 4 例患者并发感染 (10%), 其中带状疱疹 3 例, 霉菌性肺炎 1 例. 经 MMF 减量同时应用抗病毒药物或抗霉菌治疗后痊愈. 出现轻度白细胞减少 2 例, 应用升白细胞药物后白细胞升至正常, 不影响治疗. 42 例患者中未出现肝功能损害、血小板减少及肾功能损害加重等不良反应.

统计学处理: 所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据处理采用 SPSS 12.0 软件进行分析处理, 治疗前后均数间比较用两样本均数比较 *t* 检验.

2 结果

2.1 肾组织病理结果 所有患者均有肾组织学病理改变, 明确诊断为活动性 LN, 其中 IV 型 LN 30 例, III 型 LN 12 例. 活动性指数 (AI) 4~6 分的 11 例, 7~8 分的 21 例, 慢性化指数 (CI) 2~4 分的 4 例, 5~6 分的 6 例.

2.2 临床疗效 经 MMF 联合中小剂量泼尼松治疗 3 mo 后, 达到上述完全缓解标准者 14 例 (33%), 部分缓解者 10 例 (24%). 治疗 6 mo 后完全缓解者 16 例 (38%), 部分缓解 11 例 (26%). 治疗 12 mo 后完全缓解者 21 例 (50%), 部分缓解 13 例 (31%), 总有效率为 81%. 42 例患者中有 13 例肾功能不全者在治疗 12 mo 后, 10 例 (77%) 肾功能恢复正常, 其余 3 例肾功能较治疗前好转.

2.3 活动性指标变化 治疗 3 mo 后 24 h 尿蛋白定量、尿 IL-6、血 CRP, ESR, dsDNA 抗体、ANA 较治疗前降低 ($P < 0.05$), 并随治疗时间延长进一步下降; 而血清 ALB, 补体 C3 在治疗 3 mo 后较治疗前显著增加 ($P < 0.05$), 并随治疗时间延长进一步升高 (表 1).

($\bar{x} \pm s$)

3 讨论

LN 是系统性红斑狼疮多种自身抗体和炎性细胞因子引起肾脏的免疫炎症反应, 传统的糖皮质激素联合 CTX 治疗方案的免疫抑制作用是非特异的, 部分 LN 患者对此治疗方案无效或复发, 长期用此方案治疗可引起严重感染、肝损害、骨髓抑制、生殖腺毒性、继发恶性肿瘤等不良反应. MMF 是一种新型免疫抑制剂, 可以特异性抑制淋巴细胞增生, 口服后在体内

水解成具有免疫抑制活性的霉酚酸(MPA),其通过抑制嘌呤代谢途径中的次黄嘌呤核苷酸脱氢酶,抑制鸟嘌呤的形成,干扰淋巴细胞DNA、RNA的合成,抑制T、B淋巴细胞增殖,达到抑制抗体产生的目的,减少和防止免疫复合物的形成及在肾小球的沉积^[4]。减轻肾脏免疫反应,预防肾脏损害。其次,对代谢旺盛、增殖迅速的淋巴细胞,MMF的抑制作用强烈,所以其对LN活动期的IV型和III型治疗效果最好,我们的结果与此相吻合。另外,MMF通过抑制黏附分子的糖化而抑制活化的淋巴细胞与活化的内皮细胞结合,在治疗IV型LN中较CTX表现出更多的临床优势^[5]。因为MMF影响嘌呤代谢的所谓从头合成途径,而体细胞代谢可通过补救途径合成鸟嘌呤,因而MMF对体细胞影响小,如对肝细胞、骨髓细胞等毒副作用少,因此,人们对MMF用于LN治疗的关注迅速上升^[6]。

目前已知24h尿蛋白定量、CRP、ESR、抗dsDNA抗体、ANA及补体C3可作为LN的活动性指标,血清ALB可侧面反映尿蛋白的排泄量。此外,尿IL-6水平能够反映LN活动程度及应用免疫抑制剂的疗效,可作为调整免疫治疗方案的参考指标^[7]。本组资料显示治疗3mo后24h尿蛋白定量、尿IL-6、血CRP、ESR、ANA和抗dsDNA抗体较治疗前均降低,并随治疗时间延长进一步下降,而血ALB、补体C3在治疗3mo后较治疗前显著增加,并随治疗时间延长进一步升高。提示MMF联合中小剂量激素治疗3mo后临床即有疗效,治疗到12mo时总有效率可达81%,表明用此方案治疗能明显控制难治性LN的活动。

多中心临床研究的重复肾活检结果表明^[8],MMF联合泼尼松治疗能有效控制难治性或初治型IV型LN的活动、明显减轻肾组织活动性病变、减少肾组织免疫球蛋白及补体的沉积。临床对比研究^[9]结果也发现,对CTX冲击治疗无效的LN患者,经MMF治疗后可达到与CTX同样的疗效,对弥漫增生性LN在控制临床活动和血管病变方面则效果更好,而且不

良反应显著少于CTX。我们的结果显示以MMF联合中小剂量激素治疗难治性LN也取得令人满意的疗效,42例患者中有13例肾功能不全者治疗后肾功能大部分恢复正常,其余患者肾功能好转。此外,本组治疗结果显示此方案的不良反应少,仅见轻度胃肠道不适、感染和白细胞下降,但并未影响治疗。治疗期间未见肝功能损害、血小板减少及肾损害加重等不良反应,但其长期不良反应仍有待于进一步观察。

【参考文献】

- [1] Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(16): 1156-1162.
- [2] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1982, 25(11): 1271-1277.
- [3] Chung J, Bernstein J, Glassock RJ. World Health Organization (WHO) Monograph. Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease [M]. 2nd ed, New York, Tokyo, Igaku-shoin, 1995.
- [4] Illei GG, Czirkak L. Novel approaches in the treatment of lupus nephritis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10(6): 1117-1130.
- [5] Lewis MJ, D'Cruz D. Adhesion molecules, mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2005, 14(Suppl 1): S17-S26.
- [6] Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus: an overview [J]. *Lupus*, 2005, 14(Suppl 1): S9-S11.
- [7] 赵志权, 磨红, 霍冬梅. 环孢素A对狼疮肾炎患者血清及尿白介素6水平的影响 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2004, 20(6): 452.
- [8] 黎磊石, 王海燕, 林善锁, 等. 吗替麦考酚酯治疗弥漫增生性狼疮肾炎的多中心临床研究 [J]. *中华内科杂志*, 2002, 41(7): 476-479.
- [9] Hu W, Liu Z, Chen H, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy of patients with diffuse proliferative lupus nephritis [J]. *Chin Med J (Eng)*, 2002, 115(5): 705-709.

编辑 王睿