

· 药物与临床 ·

霉酚酸酯治疗 MPO-ANCA 阳性狼疮性肾炎 15 例

肖厚勤, 张建鄂, 张庆红, 罗昌霞, 涂明利, 朱少铭, 李 涛

(湖北省郟阳医学院附属太和医院肾内科, 十堰 442000)

[摘要] 目的:探讨霉酚酸酯(MMF)对抗髓过氧化物酶抗体(MPO-ANCA)阳性狼疮性肾炎(LN)的治疗效果及不良反应。方法:15例MPO-ANCA阳性LN患者给予MMF及糖皮质激素治疗,MMF起始量 $1.5 \sim 2.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,病情缓解后MMF逐渐减量至 $0.5 \sim 0.75 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 维持,平均随访 (14.56 ± 5.10) 个月。结果:完全缓解10例,部分缓解3例,无效2例,其中3个月内缓解7例。治疗过程中未发现明显的副作用。结论:MPO-ANCA阳性LN为一特殊的临床和病理类型,MMF能有效地控制其临床活动,早期缓解率高,副作用少而轻。

[关键词] 霉酚酸酯;抗髓过氧化物酶抗体;肾炎,狼疮性

[中图分类号] R979.5;R593.24

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2003)11-0780-03

Mycophenolate Mofetil in the Treatment of 15 Cases of MPO-ANCA Positive Lupus Nephritis

XIAO Hou-qin, ZHANG Jian-e, ZHANG Qin-hong, LUO Chang-xia, TU Ming-li, ZHU Shao-ming, LI Tao
(Department of Nephrology, Affiliated Taihe Hospital of Yunyang Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect and side effects of mycophenolate mofetil (MMF) in treating patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) positive patients with LN all were treated with MMF in combination with corticosteroid. The starting dose of MMF ranged from $1.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ to $2.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, and follow-up study lasted for (14.56 ± 5.10) months. **Method:** Clinical efficacy was defined as remission, partial remission and no responds. The dose of MMF was gradually reduced to maintenance dose of $0.5 \sim 0.75 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ after the patients achieved remission or partial remission.

Results: Renal remission occurred in 10 of 15 patients, 3 patients achieved partial remission, 2 patients achieved remission in 3 months. No obvious side effects were observed during MMF treatment. **Conclusion:** MPO-ANCA positive LN is a special type in pathology. The rates of hematuria and injury of renal function were higher than those of the ordinary type. MMF is effective for active glomerular lesion of refractory severe LN and has a higher remission rate in earlier period but less side effects.

KEY WORDS Mycophenolate mofetil; Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody; Nephritis, lupus

霉酚酸酯(MMF)是近几年出现的一种新型免疫抑制药,具有独特的免疫抑制效应^[1]。研究表明,MMF对狼疮性肾炎(LN)伴肾坏死和间质血管炎者有良好的治疗作用。抗髓过氧化物酶抗体(MPO-ANCA)是抗中性粒细胞质抗体(ANCA)的一种,可见于多种血管炎性疾病和自身免疫性疾病,LN伴MPO-ANCA阳性的现象与坏死性肾炎、新月体肾炎关系密切,可能标志LN一种特殊类型的病变。1997年1月~2001年12月,我们用MMF治疗15例MPO-ANCA阳性LN患者,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 我科收治15例LN患者,均符合美国风湿病学会1982年修订的系统红斑狼疮(SLE)诊断标准。所有患者均行肾活检,病理证实为LN。15例中,男2例,女13例,平均年龄 (25.5 ± 10.4) 岁。LN病程1个月~5a,平均24.1个月。所有患者血清MPO-

[作者简介] 肖厚勤(1973-),男,湖北十堰人,在读硕士,主要从事狼疮性肾炎的临床工作。

ANCA阳性(ELISA法),滴度1:50~1:100,其中有5例经糖皮质激素治疗效果不佳或缓解后复发。15例MPO-ANCA阳性LN患者表现出不同程度的血尿,7例表现为肾病综合征,3例发生肾功能不全,拮抗自身抗体(ANA)、Ds-DNA、抗-Smi抗体发生率分别达80.0%,53.3%,46.2%。肾活检V型LN 2例、IV型LN 10例、III型LN 3例,均伴有不同程度新月体形成、肾坏死和间质动脉血管炎。

1.2 实验室检查 每个月查血常规、尿常规、24h尿蛋白定量、肝肾功能、血脂、抗双链DNA、ANA、C3、C4、Ig、MPO-ANCA、抗-Smi、尿红细胞计数。治疗初1周复查1次,后期2~3个月复查1次。

1.3 肾组织学检查 所有患者均行肾活检,肾组织行HE、PAS、PAS-Masson染色。参照WTO狼疮性肾炎病理分型及Austin法判断LN肾组织急性活动指数(AI)及慢性化指数(CI)^[2]。其中3例重复肾活检。

[收稿日期] 2002-11-25

[修回日期] 2002-12-23

1.4 治疗方法 治疗方案采用小剂量糖皮质激素 20 ~ 40 mg · d⁻¹ 联合 MMF (上海罗氏有限公司, 批准文号: SH0034) 治疗, 病情稳定后尽早抽减激素, 其中 2 例因病情较重早期用甲泼尼龙 1.0 g 冲击治疗 3 d, 整个治疗中不合并使用其他免疫抑制药。MMF 的初始剂量 1.5 ~ 2.0 g · d⁻¹ (体重大于 75 kg 者用 2.0 g · d⁻¹), 3 ~ 6 个月后减量至 0.75 ~ 1.0 g · d⁻¹, 1 a 后以 0.5 g · d⁻¹ 维持, MMF 治疗时间为 3 ~ 18 个月, 平均 (9.2 ± 6.1) 个月。

1.5 疗效判断标准 缓解: 尿蛋白 < 1.0 g · d⁻¹ (连续 2 次以上) 或血清蛋白 (Alb) > 35 g · L⁻¹, 无活动性尿沉渣 (尿 RBC < 10 万 · mL⁻¹, 无细胞管型), SCr 正常或下降至 SCr 基础值的 50% 以下 (治疗前 SCr ≥ 221 μmol · L⁻¹), Ds-DNA 阴性, 无肾外活动; 无效: 尿蛋白 > 2.0 g · d⁻¹ (起始尿蛋白 2 ~ 4 g) 或下降值 < 基础值的 50% (起始尿蛋白 > 4 g · d⁻¹), 或血 Alb ≤ 30 g · L⁻¹, 或有活动性尿沉渣 (尿 RBC > 20 万 · mL⁻¹, 有细胞管型), 或 SCr 下降值 ≤ 基础值的 50%; 部分缓解: 介于缓解与无效之间^[3]。

1.6 统计学方法 数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 和百分率表示, 均数比较用 *t* 检验, 样本率的比较 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效 15 例患者经 MMF 治疗后完全缓解 10 例, 部分缓解 3 例, 无效 2 例, 总有效率 86.7%。不同病理类型的 LN 对 MMF 治疗后的反应见表 1。ANA 阳性治疗前 12 例, 治疗 3 个月后为 7 例, 6 个月为 4 例, 1 a 后为 1 例。治疗前 MPO-ANCA 阳性为 15 例, 治疗 3 个月后为 6 例, 治疗 6 个月后为 3 例, 治疗 1 a 以后为 2 例。其他临床检验指标变化见表 2。

表 1 MMF 对不同病理类型 LN 的治疗效果 例

分型	例数	完全缓解	部分缓解	无效
Ⅲ型	3	1	1	1
Ⅳ型	10	9	1	0
Ⅴ型	2	0	1	1

2.2 副作用 MMF 的应用过程中有 1 例出现门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 一过性升高, 未发现其他副作用。

3 讨论

ANCA 阳性的狼疮性肾炎是一种特殊的临床和病理类型, 其发生机制和病理改变与系统性坏死性血管炎更为密切^[4], ANCA 的靶抗原有蛋白酶-3 (PR-3)、MPO (髓过氧化物酶) 2 种, 以 MPO 最常见。Marshall 等^[5]报道 2 例 MPO-ANCA 阳性 LN, 肾小球有节段坏死性病变及新月体肾炎。Kuster 等^[6]曾报道 4 例伴有坏死性新月体的 LN 患者, 血清 MPO-ANCA 阳性。本研究 15 例 MPO-ANCA 阳性 LN 中, 均有不同程度的新月体形成、伴坏死性病变和间质动脉血管炎, 与上述报道相符。MMF 能可逆性抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 (IMPDH), 从而高选择性阻断 T、B 淋巴细胞增殖, 抑制抗体的形成。MMF 在 LN 的治疗中日益受到重视, 有关 MMF 治疗 LN 的适应证集中在那些传统免疫抑制药治疗无效的重型病例。而对于 MPO-ANCA 阳性 LN 报道甚少。Nowack 等^[7]报道 MMF 对 ANCA 阳性血管炎有明显疗效, 胡伟新等^[8]用 MMF 治疗 3 例 MPO-ANCA 阳性 LN 疗效显著, 因此我们推测 MMF 对 MPO-ANCA 阳性 LN 的疗效可能比 MPO-ANCA 阴性 LN 的疗效更好。本研究中 15 例患者经 MMF 治疗后, 总有效率高, 10 例完全缓解患者中有 7 例在前 3 个月中得到缓解, 说明 MMF 对 MPO-ANCA 阳性 LN 的早期缓解率较高。2 例未缓解患者中, 1 例为 V 型 LN, 1 例为 III 型 LN, 重复肾活检显示慢性化病变严重。在血管炎的研究中发现 ANCA 水平与血管炎活动性有关, 动态观察血清 ANCA 水平, 有助于判断血管炎的活动性^[9]。本研究中 15 例患者经 MMF 治疗后前 3 个月即有 9 例 MPO-ANCA 转阴, 说明 MMF 抑制 MPO-ANCA 产生的作用可能是狼疮活动性病变迅速缓解的重要环节之一。MMF 除了能显著减少细胞浸润及免疫复合物的沉积, 还能抑制细胞粘附分子的合成, 阻止单核细胞、淋巴细胞及内皮细胞的粘附, 抑制细胞在炎症部位聚集^[10], 从而抑制 LN 的血管病变。本研究 15 例患者经 MMF 治疗后血尿程度显著下降可能与抑制 LN 的血管病变有关。

MMF 的副作用一直是人们关心的问题。传统的间

表 2 MMF 治疗后临床检验指标的变化

指标	治疗前 (n = 15)	3 个月 (n = 15)	6 个月 (n = 13)	> 1 a (n = 10)
Hb/g · L ⁻¹	96.4 ± 25.1	111.0 ± 26.1 ^{*1}	114.0 ± 21.5 ^{*1}	134.1 ± 16.5 ^{*1}
24 h 尿蛋白/g	6.5 ± 3.4	3.3 ± 2.8 ^{*2}	2.5 ± 2.5 ^{*2}	1.2 ± 0.9 ^{*2}
Alb/g · L ⁻¹	22.6 ± 9.7	33.5 ± 16.4 ^{*1}	37.7 ± 19.2 ^{*1}	42.0 ± 17.1 ^{*1}
SCr/μmol · L ⁻¹	118.0 ± 59.0	109.0 ± 102.6 ^{*1}	107.5 ± 100.5 ^{*1}	76.2 ± 18.6 ^{*2}
尿红细胞计数/× 10 ⁴ · mL ⁻¹	555.0 ± 918.0	107.0 ± 116.0 ^{*2}	39.0 ± 61.0 ^{*2}	41.0 ± 48.0 ^{*2}

Ds-DNA/U · L ⁻¹	35.6 ± 33.6	23.6 ± 20.2 ^{*1}	18.5 ± 9.0 ^{*1}	8.8 ± 5.1 ^{*1}
C3/g · L ⁻¹	0.5 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.2 ^{*1}
C4/g · L ⁻¹	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1 ^{*1}

注:与治疗前相比,^{*1}P<0.05,^{*2}P<0.01

断性用环磷酰胺冲击联合泼尼松治疗虽然使 LN 的 5 a 生存率由 55% 提高到 85%^[11],但其严重的副作用限制了临床应用。以前应用 MMF 的经验表明其副作用主要表现为一过性白细胞减少、肝功能损害、胃肠道反应及继发性病毒或细菌感染。本研究 15 例患者除 1 例发生一过性肝功能损害外,未发现其他副作用,但本研究样本数量较少,缺乏长期随访的依据。

[参考文献]

[1] 胡伟新. 霉酚酸酯治疗狼疮性肾炎及血管炎展望[J]. 肾脏病透析与移植杂志,1998,7(3):264-266.

[2] Austin H A, Muenz L R, Joyce K M, et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic feature affecting renal outcome[J]. *Kidney Int*, 1984,25:689.

[3] Austin H A, Balow J E. Natural history and treatment of lupus nephritis[J]. *Semin Nephrol*, 1999,19:2.

[4] 刘志红,章海涛,黎磊石. ANCA 阳性狼疮性肾炎[J]. 肾脏病与透析移植杂志,1998,7(1):91-92.

[5] Marshall S, Dressler R, Agativ D. Membranous lupus nephritis with ANCA-associated segmental necrotizing and

crescentic glomerulonephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 1997,29:119-121.

[6] Kuster S, Apenberg S, Andrassy K, et al. Antineutrophil cyto-plasmic antibodies in systemic lupus erythematosus [J]. *Contrib Nephrol*, 1992,99:94-95.

[7] Nowack R, Birck R, Woude F J. Mycophenolate mofetil for systemic vasculitis and IgA nephropathy[J]. *Lancet*, 1997, 349:774.

[8] 胡伟新,唐政,章海涛,等. 霉酚酸酯治疗 ANCA 阳性重型狼疮性肾炎的初步临床观察[J]. 肾脏病与透析移植杂志,1999,8(5):432-433.

[9] Enger W, Chapel H M. Titration of antibodies against neutrophil cytoplasmic antigen is useful in monitoring disease activity in systemic vasculitis [J]. *Clin Exp Immunol*, 1990,82:244.

[10] Layne D. Non-transplant uses of mycophenolate mofetil[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1999,8:563-566.

[11] Cameron J S. Lupus nephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10:413.

匹维溴铵在大肠镜检中的应用

刘淑慧,刘南植,王南下

(华中科技大学同济医学院同济医院消化内窥镜室,武汉 430030)

[摘要] 目的:探讨大肠镜检查中缓解肠痉挛的安全简便有效方法。方法:治疗组 78 例,常规服清肠液后,于大肠镜检前不同时间口服匹维溴铵 150 mg;对照组 80 例,单纯服用清肠液清洁肠道。结果:治疗组肠痉挛阴性率 84.6%,腹痛阴性率 79.5%,显著高于对照组的 40.0% 和 27.5%,差异有极显著性(P<0.01)。且服清肠液 3.0~3.5 h 后服匹维溴铵优良率为 50.0%,清肠效果最佳。结论:匹维溴铵用于大肠镜检查中缓解肠痉挛有一定作用,使用方便,疗效安全可靠,无明显副作用。对临床上有明显肠功能紊乱病史患者在大肠镜检查前加服匹维溴铵,有助于缓解肠道痉挛,减少患者检查时痛苦。

[关键词] 匹维溴铵;肠痉挛;大肠镜

[中图分类号] R975.7 [文献标识码] A [文章编号] 1004-0781(2003)11-0782-02

Application of Pinaverin Bromide in Colonoscopy

LIU Shu-hui, LIU Nan-zhi, WANG Nan-xia (Department of Digestion, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong Science and Technology University, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the application of Pinaverin bromide in colonoscopy. **Methods:** All patients for colonoscopy were divided into two groups. The treatment group were given pinaverin bromide 150 mg P. O. after taking intestine-cleaning liquid but before colonoscopy, while the control group were given only the intestine-cleaning liquid. **Results:** The negative incidence of enterospasm was significantly higher (84.6%) in the treatment group than in the control group (40.0%). And the negative incidence of abdominal pain was also significantly higher (79.5%) in the treatment group than in the control