

· 短篇论著 ·

利妥昔单抗治疗难治性肾病综合症的 Meta 分析

谢海英 李青华 何剑零 龚淑文

临床上有约 40% 的肾病综合征患者发生激素依赖和 10% ~ 15% 的患者发生激素抵抗^[1]。目前常规使用激素、钙调磷酸酶抑制剂(CNI)和烷化剂等药物治疗,但仍有部分患者无应答或不能耐受药物不良反应^[2]。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合单克隆抗体,其人源性区域可以介导正常的宿主效应功能。最早用于治疗非霍奇金淋巴瘤^[3],现已成功地被用于类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、血管炎和难治性肾病综合征等疾病的治疗^[4]。我们通过 Meta 分析以期了解利妥昔单抗治疗肾病综合征的临床疗效。

一、资料和方法

1. 检索方法:检索的数据库包括 PubMed, EMBASE, Highwire, the Cochrane Library 和 CNKI。检索时间自 1990 年 1 月 1 日至 2013 年 3 月 30 日。检索词包括:“rituximab”; “CD20”; “nephritic syndrome”, “refractory nephritic syndrome”, “利妥昔单抗”, “肾病综合征”, “难治性肾病综合征”。语种无限制。对文献的参考文献进行回溯性检索和引文检索,必要时进行手工检索。

2. 纳入与排除标准:纳入标准:利妥昔单抗治疗肾病综合征的临床试验;有治疗前后尿蛋白、血肌酐、血脂等生化指标的资料;有缓解情况、不良反应相关的数据;能够获得全文。排除标准:利妥昔单抗治疗继发性肾脏疾病的临床观察;文献中相关数据无法提取或者交代不清;用其他干预治疗;无对照组;个案报道。

3. 数据提取:从纳入文献中提取以下数据,包括样本大小,基线水平,利妥昔单抗剂量,疗程,缓解人数,尿蛋白量,血清白蛋白,血肌酐,胆固醇,甘油三酯及不良反应,随访时间,失访和(或)退出人数。由两个研究员独立提取数据,若对数据有不同意见,通过协商解决。

4. 质量评价:非随机试验采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 标准进行质量评价^[5]。评分标准:(1)研究对象选择(4分);(2)研究对象的可比性(2分);(3)结果评价(3分)。

随机试验质量评价采用 Cochrane Handbook version 5.0.1 质量手册方法进行评价^[6]。评价内容包括:(1)随机分配方法;(2)分配方法隐藏;(3)研究对象和实施方法是否采用盲法;(4)研究结果是否采用盲法;(5)结果数据是否完整;(6)是否选择性报告研究结果;(7)其他数据来源。

5. 统计学方法:采用 Revman v5.0 进行数据分析。计数资料采用比值比(OR)为效应量,计量资料采用加权平均数差(WMD)为效应量,各效应量均以 95%CI 表示。本研究结果具有异质性,采用随机效应模型进行分析。

二、结果

1. 检索结果:共纳入 5 篇文献^[7-11]。包括 2 项随机试验^[7-8]和 3 项非随机试验^[9-11];3 项^[7-9]涉及儿童,2 项^[10-11]为成人的研究。均为激素等免疫抑制剂治疗未能缓解的复发、难治性肾病综合征患者。病理类型包括特发性膜性肾病、局灶节段硬化性肾小球肾炎、系膜增生性肾小球肾炎、微小病变或未活检不明确病理类型。5 篇均为英文文献,发表时间为 2007-2012 年。纳入文献基本资料见表 1。

2. 文献质量:3 篇非随机试验^[9-11]中 1 篇为回顾性研究^[9],2 篇配对试验^[10-11],可比性强,NOS 质量评分在 8 ~ 9 分,非随机试验中研究质量高。2 篇随机试验^[7-8]均为儿童,Magnasco 等^[7]提及了随机分配方法及分配方法隐藏,Ravani 等^[8]未提及随机分配方法及隐藏,2 项研究的对象和实施过程均未采取盲法,但研究结果采取盲法,均提及了结果数据完整性和选择性报告研究结果,其他数据来源。质量处于随机试验的中上水平。

3. 结果分析:与常规治疗相比,加用利妥昔单抗组在改善患者蛋白尿、缓解人数、血白蛋白、血肌酐、三酰甘油方面差异均无统计学意义。见表 2。

为减少结果的异质性,采用亚组分析方法对缓解人数、血白蛋白、血肌酐、血胆固醇等项目进行了分析。结果表明无论儿童还是成人,与常规治疗相比,加用利妥昔单抗在缓解人数,提高血白蛋白,降低血肌酐水平方面的差异无统计学意义。见图 1,图 2。对儿童血胆固醇的影响差异无统计学意义,但可降低成人胆固醇。

4. 不良反应:研究报道的利妥昔单抗不良反应包括气道痉挛、皮疹、腹痛、轻度呼吸困难、肌痛、寒战、关节炎等。大部分患者耐受性良好,无严重感染等不良反应发生。

三、讨论

本研究因纳入研究的设计、入选患者的用药病史、年龄、种族、病理类型、随访时间和失访人数的不同等因素,对结果势必产生一定的影响。虽然本研究采用随机效应模型,减少异质性,并采用亚组分析,对儿童、成人分别进行分析,但仍不可避免会产生选择偏倚,实施偏倚和测量

表 1 5 篇纳入文献的基本资料

纳入文献	基线特征	用药		随访时 间(月)	治疗组		对照组	
		治疗组	对照组		例数	失访/退出	例数	失访/退出
Magnasco 等 ^[7] , 2012(2)	尿蛋白量,血白蛋白、肌酐、胆固醇等 基线水平差异无统计学意义	RTX+常规治疗*	常规治疗*	24	16	1	15	1
Sinha 等 ^[9] , 2012	除血白蛋白外,尿蛋白、血肌酐、胆固醇 等基线水平差异无统计学意义	RTX 静注[375 mg· (m ⁻¹)·周 ⁻¹]+常规 治疗*	他克莫司[0.1-0.2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹]+常 规治疗*	12	10	0	13	0
Cravedi 等 ^[10] , 2011	尿蛋白量,血白蛋白、肌酐、胆固醇等 基线水平差异无统计学意义	RTX 静注[375 mg· (m ⁻¹)·周 ⁻¹]+常规 治疗*	常规治疗*	24	11	0	11	0
Ravani 等 ^[8] , 2011	尿蛋白量,血白蛋白、肌酐、胆固醇等 基线水平差异无统计学意义	RTX 静注[375 mg· (m ⁻¹)·周 ⁻¹]+常规 治疗*	常规治疗*	12	27	2	27	16
Cravedi 等 ^[11] , 2007	尿蛋白量,血白蛋白、肌酐、胆固醇等 基线水平差异无统计学意义	RTX 静注+常规 治疗*	常规治疗*	24	12	0	24	0

注:*常规治疗指糖皮质激素、CNI、烷化剂、ARB/ACEI 等药物治疗

表 2 利妥昔单抗治疗难治性肾病综合征的

Meta 分析				
指标	自由度	合并效应值	95%CI	总体效应 P 值
尿蛋白	1	0.30	-1.75, 2.35	0.07
病情缓解	4	1.74	0.75, 4.04	0.35
血清白蛋白	4	0.03	-0.21, 0.28	0.79
血清肌酐	4	-0.01	-0.20, 0.18	0.91
血胆固醇	3	22.10	4.63, 39.57	0.01
血三酰甘油	1	-2.10	-91.61, 87.41	0.96

偏倚。除此之外,应该有足够长的随访时间来评估终点事件,如终末期肾病的发生率等。纳入的样本含量不够多,纳入的研究质量不够高,也影响结局的可靠性。因此,本研究结论尚需更多、更高质量的随机对照研究来进

一步证实。

Meta 分析结果表明利妥昔单抗在难治性肾病综合征治疗方面,与常规免疫抑制药物治疗相比未发现明显优势,并不意味着该药在肾病综合征的应用方面无益处。临床试验证明,对于很多激素和 CNI,烷化剂等药物不能耐受或者依赖的患者是一个不错的选择。Gulati 等^[12]对 33 例激素耐药型肾病综合征(SRNS)和 24 例激素依赖性肾病综合征(SDNS)患者进行了随访研究,发现利妥昔单抗对 SDNS 和 SRNS 患者的诱导和维持治疗是安全有效的。Tellier 等^[13]回顾性研究结果证实 RTX 治疗 SDNS 治疗是安全有效,其最佳治疗方案是在 CD19 细胞恢复时反复单次输注。利妥昔单抗可作为一种替代治疗减轻其他免疫抑制剂不良反应。Segarra 等^[14]证明在长期 CNI 依赖的膜性肾病(MGN)患者中,使用利妥昔单抗能够有效缓解病情,

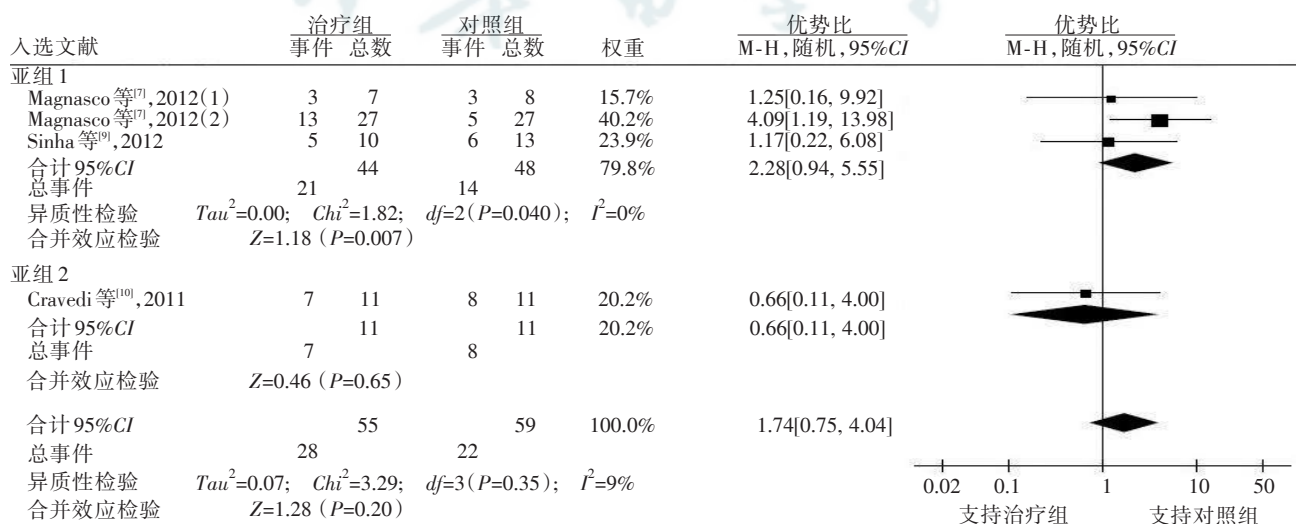


图 1 缓解人数的 Meta 分析

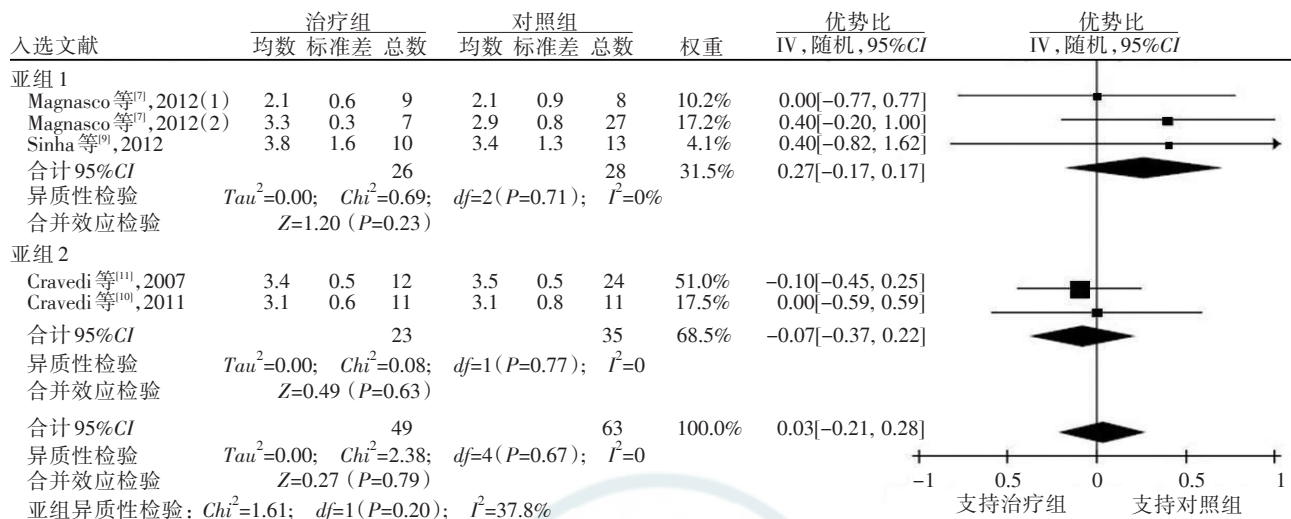


图 2 血白蛋白水平亚组的 Meta 分析

从而避免了长期使用 CNI 引起的肾毒性。本研究纳入的病例数较少,很多研究因不符合纳入标准未能入选,结果证实了利妥昔单抗在肾病综合征的疗效。Remuzzi 等^[15]认为利妥昔单抗在治疗特发性膜性肾病方面比其他免疫抑制剂更有效。因此,利妥昔单抗在肾病综合征,特别是难治性肾病综合征的应用上还是很有价值,但仍需要更多高质量、大样本、多中心的随机对照研究进一步证实。

我们的结果提示与常规治疗药物相比,加用利妥昔单抗在治疗难治性肾病综合征方面没有优势,但可以作为常规免疫抑制剂耐药或者依赖的一种替代选择。

参 考 文 献

[1] Kyrieleis HA, Löwik MM, Pronk I, et al. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4: 1593-1600.

[2] Li X, Li H, Ye H, et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. Am J Kidney Dis, 2009, 54: 51-58.

[3] Anderson DR, Grillo-Lo'pez A, Varns C, et al. Targeted anti-cancer therapy using rituximab, a chimaeric anti-CD20 antibody (IDEC - C2B8) in the treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. Biochem Soc Trans, 1997, 25: 705-708.

[4] Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. Pediatr Nephrol, 2009, 24: 1433-1438.

[5] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale(NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2010, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.

[6] Higgins J, Green S. (2011) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 5.1.0. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org>

[7] Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, et al. Rituximab in children

with resistant idiopathic nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol, 2012, 23: 1117-1124.

[8] Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6: 1308-1315.

[9] Sinha A, Bagga A, Gulati A, et al. Short-term efficacy of rituximab versus tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol, 2012, 27: 235-241.

[10] Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasù M, et al. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: a prospective, matched-cohort study. Am J Nephrol, 2011, 33: 461-468.

[11] Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC, et al. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2: 932-937.

[12] Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5: 2207-2212.

[13] Tellier S, Brochard K, Garnier A, et al. Long-term outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephritic syndrome. Pediatr Nephrol, 2013, 28: 911-918.

[14] Segarra A, Praga M, Ramos N, et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4: 1083-1088.

[15] Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. Lancet, 2002, 360: 923-924.

(收稿日期:2013-06-20)

(本文编辑:孙玉玲)