

79 例特发性膜性肾病短期临床疗效观察

李小伟 梅冬冬 王显 胡本金

236000 阜阳,安徽省阜阳市人民医院肾内科

【摘要】 目的 观察不同治疗方案对特发性膜性肾病(IMN)治疗的短期疗效,探讨中等量激素联合环孢素对本病治疗的价值。**方法** 回顾性分析阜阳市人民医院经肾活检明确诊断的 IMN 患者 79 例,依据治疗方案不同,分为对症治疗组、改良意大利方案治疗组、中等量激素联合环孢素 A(CsA)治疗组,比较 3 组方案治疗 6 个月的疗效及不良反应。**结果** (1)对症治疗组患者尿蛋白定量显著低于改良意大利方案治疗组和中等量激素联合 CsA 治疗组。(2)3 组患者治疗 6 个月后尿蛋白均显著减少,血浆白蛋白显著升高。(3)治疗 6 个月后对症治疗组、改良意大利方案治疗组、中等量激素联合 CsA 治疗组缓解率分别达到 72.0%、79.4%、73.3%,组间无统计学差异($P>0.05$),但改良意大利方案治疗组患者较多患者出现肝酶增高(16.0% : 56.4% : 26.7%, $P<0.05$)。**结论** 不同临床表现的 IMN 患者应选择不同的治疗方案,中等量激素联合 CsA 治疗组短期疗效与改良意大利方案治疗无显著差异,但转氨酶损伤风险较小,可以作为 IMN 治疗优选方案之一。

【关键词】 膜性肾病;环孢素 A;环磷酰胺;疗效

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2019.03.002

The short-term clinical efficacy of 79 cases of idiopathic membranous nephropathy LI Xiao-wei, MEI Dong-dong, WANG Xian, HU Ben-jin. Department of Nephrology, Fuyang People's Hospital, Fuyang, 236000, China

Corresponding author: LI Xiao-wei, E-mail: llx.xrwww2005@aliyun.com

【Abstract】 Objective To observe the short-term clinical efficacy of different treatment regimens for idiopathic membranous nephropathy (IMN); and to explore the value of combination of moderate-dose hormones with cyclosporines for treatment of this disease. **Methods** A retrospective analysis was performed in 79 cases of patients with IMN diagnosed by renal biopsy in Fuyang People's Hospital. Based on treatment regimens, the patients were divided into the symptomatic treatment group, the modified Ponticelli regimen group, and the moderate-dose hormones plus cyclosporines group. Efficacy and adverse reactions were compared among the three groups after 6 months of treatment. **Results** (1) The quantity of urinary protein in the symptomatic treatment group was significantly lower than that in the modified Ponticelli regimen treatment group and in the moderate-dose hormones plus cyclosporines treatment group. (2) After treatment for 6 months, the urinary protein levels were significantly decreased in the three groups, while the plasma albumin was significantly increased. (3) After treatment for 6 months, the symptomatic remission rates in the symptomatic treatment group, in the modified Ponticelli regimen treatment group and in the moderate hormones plus cyclosporines treatment group were 72.0%, 79.4% and 73.3% respectively, with no statistically significant difference between the three groups ($P>0.05$);

[基金项目] 安徽省卫计委中医药项目(2016-zy106);阜阳市第六批创新团队项目 [作者简介] 李小伟,男,博士,主治医师,研究方向:肾脏病基础及临床研究,电话:15855802754, E-mail:llxxxxwww2005@aliyun.com

but in the modified Ponticelli regimen treatment group, more patients had higher levels of hepatic enzymes (16%: 56.4%: 26.7%, $P < 0.05$). **Conclusions** IMN patients with different clinical manifestations should choose different treatment regimens. The short-term clinical efficacy in the moderate-dose hormones plus cyclosporines treatment group is not significantly different from that in the modified Ponticelli regimen treatment group, but has smaller risk for transaminase liver impairment, and so may act as one of preferable treatment regimens for IMN.

【Key words】 Membranous nephropathy; Cyclosporines; Cyclophosphamide; Efficacy

特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 的治疗方案存在争议。我们回顾性分析了 2015 年 9 月至 2017 年 2 月于阜阳市人民医院肾内科肾活检明确诊断膜性肾病的患者资料, 比较不同治疗方案的疗效。

资料与方法

一、研究对象

选择 2015 年 9 月至 2017 年 2 月期间在阜阳市人民医院肾内科住院, 经肾活检确诊为 IMN 患者 79 例, 随访时间大于 6 个月, 除外药物、感染、自身免疫性疾病等继发性膜性肾病。

二、方法

1. 分组及治疗 (1) 对症治疗组: 24 h 尿蛋白定量小于 3.5 g, 肾功能正常, 使用 ACEI 或 ARB 等对症治疗, 不使用激素及免疫抑制剂。(2) 改良意大利方案组 (P + CTX 组): 部分临床表现为肾病综合征的患者, 第 1、3、5 个月静脉点滴甲泼尼龙 0.5 g/d, 连续冲击 3 d, 后改为口服泼尼松 0.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ × 27 d, 环磷酰胺 (CTX) 每 2、4、6 个月予 0.75 g/m² 冲击治疗 1 次, 停用泼尼松, 总疗程半年, 除非出现严重感染、严重肝功能损伤及骨髓抑制等患者不能耐受的不良反应, 予以停用。(3) 中等量激素加 CsA 组 (P + CsA 组): 部分临床表现为肾病综合征的患者, 给予口服泼尼松 0.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 同时应用 CsA 5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 治疗期间泼尼松及环孢素剂量无调整, 总疗程半年。除非出现患者严重感染、肌酐较基线肌酐上升 50% 等患者不能耐受的严重不良反应, 予以停用。

2. 观察指标 基线资料包括性别、病程、年龄等。实验室检查包括尿蛋白定量、血白蛋白、总胆固醇、三酰甘油、空腹葡萄糖、血清肌酐及血转氨酶等, eGFR 应用 EPI 公式计算^[6]。

3. 指标定义 (1) 完全缓解: 蛋白尿转阴 (<0.3 g/24 h)、血白蛋白正常 (>35.0 g/L) 且血肌酐正常 (Scr < 133 μmol/L)。(2) 部分缓解: 尿蛋白定量显

著减少 (≤3.5 g/24 h, 且较基线值减少 50% 以上), 肌酐稳定 (Scr 下降或较基线值升高 < 15%)。(3) 不缓解: 大量蛋白尿 (>3.5 g/24 h), 或尿蛋白下降不显著 (较基线值下降 < 50%), 或 (和) 肌酐显著增高 (Scr 增高大于基础值的 50%)。(4) 高血压: 收缩压 ≥ 140 mmHg 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mmHg。(5) 血栓: 彩超或 CTV 影像学证实血栓形成至少一处。(6) 感染: 包括呼吸道、泌尿系统等各个部位感染, 需要静脉抗菌治疗。(7) 股骨头坏死: MR 影像学证实, 除外伤、肿瘤等继发因素。(8) 类固醇性糖尿病: 无糖尿病病史, 应用激素过程中出现血糖增高, 达糖尿病诊断标准。(9) 肝功能损伤: 在治疗随访过程中出现 1 次或以上丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶增高正常值以上。

三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。非正态分布资料用 Mann-Whitney 检验。符合正态分布的资料, 采用 *t* 检验。符合分类变量资料采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、3 组患者基线资料的比较

2015 年 9 月至 2017 年 2 月共肾活检明确诊断膜性肾病 115 例, 除外药物、感染、自身免疫性疾病等继发性肾病 23 例, 诊断 IMN 92 例。去除资料随访不足 6 个月 13 例, 共入组 79 例患者, 其中男性 44 例, 女性 35 例, 平均年龄 (46.9 ± 14.2) 岁。肾活检时临床表现为肾病综合征的 54 例 (占 68.35%)。膜性肾病病理分期 I 期、II 期、III 期者分别为 6 例 (7.59%)、62 例 (78.48%)、11 例 (13.92%)。与对症治疗组相比, P + CsA 组及 P + CTX 基线 24 h 尿蛋白、血浆白蛋白、总胆固醇差异均有显著性 (P 均 < 0.05)。(表 1)

二、3 组患者治疗前后主要检验指标的变化

经过 6 个月治疗, 对症治疗组、P + CTX 组及 P + CsA 组患者 24 h 尿蛋白定量均较基线明显下降,

血浆白蛋白较基线上升,差异有统计学意义(P 均 <0.05)(表 2)。治疗 6 个月后对症治疗组、改良意大利方案治疗组及 P+CsA 总有效率分别为 72.0%、79.4%及 73.3%,组间无统计学差异($P>0.05$)(表 3)

三、药物不良反应

在 6 个月的观察期内无股骨头坏死、类固醇性糖尿病、严重感染的并发症,但对症治疗组、激素联合 CsA 治疗组、改良意大利方案治疗组分别有 4 例(16%)、4 例(26.7%)、22 例(56.4%)出现不同程度的转氨酶增高,但经治疗后患者转氨酶恢复正常,不影响患者坚持治疗。

讨 论

IMN 是成人肾脏病常见的病理类型之一,在我国其发病率约占原发性肾小球疾病的 29.35%,仅次于 IgA 肾病,且近年逐渐攀升^[1-2]。其病理特点是免疫复合物在肾小球基底膜上皮细胞下沉积,导

致基底膜弥漫性增厚;IMN 预后差异很大,既往认为约 1/3 的患者可自发缓解,有 1/3 的患者肾功能会进行性下降,在发病 5~10 年进展至慢性肾衰竭^[3]。

由于膜性肾病自发缓解率较高,因此其治疗争议颇多^[4],现阶段,多数专家学者认为需根据患者实际病情给予差异化处理^[5-6]:即尿蛋白定量不符合肾病要求的患者可实施对症治疗;24 h 尿蛋白定量超过 3.5 g 或者肾功能异常患者需实施免疫治疗。国内有研究发现,对 24 h 尿蛋白定量小于 4 g 且 eGFR 大于 60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的 IMN 患者给予对症支持治疗,随访 12 个月,总缓解率达 83.78%^[7];Rozenberg 等^[8]研究发现,对 24 h 尿蛋白定量小于 6 g 且 eGFR 大于 60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的 IMN 患者给予对症支持治疗,随访(47.0±17.3)个月,其总缓解率高达 90.4%。本研究中,我们对临床表现为小到中等量蛋白尿且 eGFR 大于 60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的 IMN 患者给予对症支持治疗,随访 6 个月,缓解率达 72.0%。

表 1 3 组患者基线情况

项目	所有患者(n=79)	对症治疗组(n=25)	P+CsA(n=15)	P+CTX(n=39)	P 值
男性[例(%)]	44(55.7)	9(36.0)	10(66.7)	25(64.1)	0.056
年龄(岁)	46.9±14.2	49.2±15.0	38.5±16.6	48.7±11.6	0.035
高血压比例[例(%)]	25(31.6)	10(40.0)	0(0.0)	15(38.5)	0.014
膜性肾病分期	6(7.6)、	4(16.0)、	0(0.0)、	2(5.1)、	0.054
(I、II、III)[例(%)]	62(78.5)、11(13.9)	19(76.0)、2(8.0)	10(66.7)、5(33.3)	33(84.6)、4(10.3)	
24 h 尿蛋白(g/24 h)	6.2±3.7	3.0±1.3	9.8±3.7	6.8±3.2	0.000
血白蛋白(g/L)	25.7±7.4	33.8±5.4	21.8±3.6	22.1±5.1	0.000
总胆固醇(mmol/L)	7.8±2.4	6.0±1.3	9.3±2.2	8.2±2.4	0.000
三酰甘油(mmol/L)	2.6±1.4	2.4±1.6	2.1±0.6	2.9±1.4	0.112
血肌酐(μmol/L)	55.6±17.4	49.9±5.6	47.8±12.1	61.7±21.0	0.005
eGFR(mL/min)	100.9±27.4	109.0±8.4	114.4±20.0	91.3±32.7	0.005

表 2 3 组患者治疗前后检验指标的比较($\bar{x}±s$)

组别	指标	基线	治疗 3 个月	治疗 6 个月
对症治疗组	24 h 尿蛋白(g/24 h)	3.0±1.3	2.4±2.1	1.3±1.6 ^a
	血白蛋白(g/L)	33.8±5.4	32.3±4.4	40.9±3.7 ^a
	eGFR(mL/min)	109.0±8.4	102.1±21.3	109.0±19.3
P+CTX	24 h 尿蛋白(g/24 h)	6.8±3.2	3.1±2.6 ^a	1.6±1.7 ^a
	血白蛋白(g/L)	22.1±5.1	27.6±7.1 ^a	36.1±6.2 ^a
	eGFR(mL/min)	91.3±32.7	97.8±28.8 ^a	111.0±17.8 ^a
P+CsA	24 h 尿蛋白(g/24 h)	9.8±3.7	2.4±1.1 ^a	2.6±1.0 ^a
	血白蛋白(g/L)	21.8±3.6	33.0±8.0 ^a	36.0±10.7 ^a
	eGFR(mL/min)	114.4±20.0	113.4±17.0	113.9±10.9

注:与基线比较,^a $P<0.05$

表 3 3 组患者治疗 6 个月后临床疗效[例(%)]

组别	例数	CR	PR	NR	缓解率(%)
对症治疗组	25	11(44.0)	7(28.0)	7(28.0)	72.0
改良意大利方案治疗组	39	20(51.3) ^a	11(28.2) ^a	8(20.5)	79.4
激素联合环孢素 A 治疗组	15	9(60.0)	2(13.3)	4(26.7)	73.3

注:与对症治疗组比较,^a $P<0.05$

对于临床表现为肾病综合征的 IMN 患者,初始治疗单用激素效果欠佳^[9],临床多选用激素联合免疫抑制治疗方案,以激素联合环磷酰胺或环孢素方案较常用。2012 年改善肾脏病预后组织(KDIGO)指南推荐 Ponticelli 方案作为治疗膜性肾病的首选方案,但此方案仅局限于欧洲人,其激素及 CTX 用量显著高于国内的临床常用剂量,且存在较多不良反应。有报道称,大约 10% 患者因其不良反应中断治疗。因此,吴燕等^[10]对 Ponticelli 方案进行改良:甲泼尼龙减至 0.5 g/d,连续冲击 3 d,改口服泼尼松 0.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ × 27 d,CTX 改为每 2、4、6 个月予 0.75 g/m² 冲击治疗 1 次,停用泼尼松,总疗程半年。多项报道改良意大利方案治疗膜性肾病 6 个月时缓解率在 78.2%~82.5%^[11-12]。本研究中,改良意大利方案在治疗膜性肾病 6 个月时缓解率为 79%,与上述研究结果一致。尽管改良意大利方案临床疗效较好,但由于 CTX 的致癌性、脱发、性腺及骨髓抑制、肝功能受损、感染等众多不良反应,使得改良意大利方案的临床应用仍存在较多的局限性。

CsA 近年来逐渐应用于临床治疗 IMN,其降尿蛋白机制,主要是通过作用于 T 细胞抑制体液免疫,发挥降尿蛋白效应,而且还能直接作用于足细胞,从而减少尿蛋白排泄^[13]。与 CTX 相比,CsA 的免疫抑制作用强,选择性高,肝脏和骨髓一致作用小,且无生殖毒性。据报道,使用 CsA 后 70%~80% 的 IMN 患者尿蛋白能够下降,治疗 3 个月后,即可达到最大获益^[14]。据国内研究报道,使用中等剂量激素联合环孢素治疗 IMN,治疗 6 个月时,其缓解率为 71.5%~77%^[15-16],临床疗效较好。本研究中中等剂量激素联合环孢素治疗组缓解率为 72%,与上述研究结果相符。

本研究是单中心回顾性分析,研究结果更贴近临床实际情况,但患者肾穿刺活检受到各种因素影响,入组患者可能存在偏倚,并对研究结果造成影响。另外作为回顾性观察由于入组患者基线资料不齐,没能进一步比较改良意大利方案与激素联合环孢素 A 方案的疗效差异,本组研究样本量较少且观察时间 6 个月,其长期疗效及不良反应需要进一步观察。

综上所述,通过本研究进一步证明了膜性肾病依据病情治疗的重要性,由于膜性肾病有自发缓解的倾向性,对临床表现为非肾病范围蛋白尿的 IMN 患者,建议对症治疗为主。对表现为肾病综合征的 IMN 患者,与 P + CTX 组相比,P + CsA 治疗组短

期疗效相近,但转氨酶增高不良反应较少,可作为表现为肾病综合征表现的 IMN 治疗优选方案之一。

参 考 文 献

- [1] Zhu P, Zhou FD, Wang SX, et al. Increasing frequency of idiopathic membranous nephropathy in primary glomerular disease: A 10-year renal biopsy study from a single Chinese nephrology centre[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015, 20(8): 560-566.
- [2] Xu X, Wang G, Chen N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(12): 3739-3746.
- [3] Nayer A, Asif A. Idiopathic membranous nephropathy and anti-phospholipase A2 receptor antibodies[J]. *J Nephropathol*, 2013, 2(4): 214-216.
- [4] 杨军, 刘云, 张燕, 等. 激素联合免疫抑制剂治疗高危因素的特发性膜性肾病 46 例疗效分析[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(14): 2710-2712, 2721.
- [5] 李峰. 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗膜性肾病的临床疗效分析[J]. *医学信息*, 2013, 26(30): 533.
- [6] 郭红霞, 史均宝, 陆敏, 等. 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床疗效分析[J]. *临床荟萃*, 2015, 30(1): 104-110.
- [7] 顾明颖, 向芃, 魏凯, 等. 初始保守治疗的特发性膜性肾病患者的临床调查和短期蛋白尿预后分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015(3): 211-215.
- [8] Rozenberg I, Kotliroff A, Zahavi T, et al. Outcome of idiopathic membranous nephropathy: A retrospective study[J]. *Isr Med Assoc J*, 2018, 20(3): 186-189.
- [9] Perna A, Schieppati A, Zamora J, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(3): 385-401.
- [10] 吴燕, 左科, 王波, 等. 激素联合环磷酰胺治疗特发性膜性肾病前瞻性对照临床观察[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012, 21(2): 109-114.
- [11] 夏薇青, 裴华颖, 李绍梅, 等. 改良 Ponticelli 方案治疗特发性膜性肾病的临床研究[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(3): 181-185.
- [12] 孙秀玲, 孙琳. 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效及其预后评估[J]. *中国疗养医学*, 2017, 26(9): 1720-1721.
- [13] Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A[J]. *Nat Med*, 2008, 14(9): 931-938.
- [14] Ponticelli C, Glassock RJ. Glomerular diseases: membranous nephropathy—a modern view[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(3): 609-616.
- [15] 夏薇青, 裴华颖, 李绍梅, 等. 改良 Ponticelli 方案治疗特发性膜性肾病的临床研究[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(3): 181-185.
- [16] 陈忠锋, 张建伟, 夏楠楠, 等. 环孢素 A 与环磷酰胺联合激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J]. *中国医药科学*, 2014(16): 16-18.