

# 不同治疗方案对特发性膜性肾病疗效的临床对照研究

罗曼宇 刘丽华 刘声茂 张冬梅

130041 长春, 吉林大学第二医院肾病内科

**【摘要】 目的** 探讨比较激素(prednisone, Pre)联合环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)交替治疗方案(即改良 Ponticelli 方案, MPR 方案)、激素联合 CTX 方案(Pre/CTX 方案)和激素联合他克莫司(tacrolimus, TAC)方案(Pre/TAC 方案)在治疗特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)中的临床疗效及不良反应。**方法** 回顾性分析 67 例于吉林大学第二医院接受肾活检诊断为 IMN 的患者的尿蛋白、白蛋白等临床资料, 按治疗方案不同分为 MPR 组、Pre/CTX 组和 Pre/TAC 组, 所有患者均治疗 6 个月, 观察 3 组患者治疗 3 个月和治疗 6 个月时的临床疗效, 同时监测治疗过程中的不良反应。**结果** 在治疗前, 3 组患者各指标无明显差异。治疗 3 个月时, MPR 组 23 例患者中 8 例(34.7%)达部分缓解, 有效率为 34.7%; Pre/CTX 组 24 例患者中有 1 例(4.2%)死亡, 1 例(4.2%)达完全缓解, 8 例(33.3%)达部分缓解, 有效率为 37.5%; Pre/TAC 组 20 例患者中有 8 例(40.0%)达部分缓解, 有效率为 40.0%; 3 组有效率比较差异无统计学意义。治疗 6 个月时, MPR 组患者死亡 1 例(4.3%), 剩余 22 例患者中 1 例(4.3%)达完全缓解, 12 例(52.2%)达部分缓解, 有效率为 56.5%; Pre/CTX 方案组剩余 23 例患者中有 2 例(8.7%)达完全缓解, 17 例(73.9%)达部分缓解, 有效率为 82.6%; Pre/TAC 组 20 例患者中有 1 例(5.0%)达完全缓解, 12 例(60.0%)达部分缓解, 有效率为 65.0%; 3 组有效率比较差异无统计学意义。治疗过程中 MPR 组不良反应相对较少。**结论** MPR、Pre/CTX 及 Pre/TAC 方案治疗 IMN 时总有效率相当; MPR 方案具有疗程短和激素累积剂量少的特点, 可能具有较高的安全性。

**【关键词】** 特发性膜性肾病; 糖皮质激素; 环磷酰胺; 他克莫司

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2019.11.002

**A controlled clinical study of efficacy of different treatment regimens for idiopathic membranous nephropathy** LUO Man-yu, LIU Li-hua, LIU Sheng-mao, ZHANG Dong-mei. Department of Nephropathy, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China  
Corresponding author: ZHANG Dong-mei, E-mail: dmzhang@jlu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of the following different treatment regimens for idiopathic membranous nephropathy(IMN): modified Ponticelli regimen (MPR, alternating therapy of hormone (Prednisone, Pre) combined with Cyclophosphamide (CTX), prednisone combined with CTX (Pre/CTX) and prednisone combined with Tacrolimus (Pre/TAC). **Methods** A total of 67 patients diagnosed with IMN by kidney biopsy from the 2<sup>nd</sup> Hospital of Jilin University were analyzed on their clinical information about urine protein and albumin. Based on the treatment regimens, they were divided into MPR group, Pre/CTX group and Pre/TAC group. All the patients were treated for 6 months. We observed clinical efficacy in the three groups for 3-month and 6-month treatment, and monitored adverse reactions during the

**【基金项目】** 吉林省教育厅“十三五”科学技术项目(JJKH20190003KJ) **【作者简介】** 罗曼宇, 男, 博士, 主治医师, 研究方向: 继发性肾脏病的发病机制, E-mail: robertlmy@jlu.edu.cn **【通信作者】** 张冬梅, 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 原发性及自身免疫疾病所致的肾损伤, E-mail: dmzhang@jlu.edu.cn

treatment course. **Results** No significant difference was observed at baseline before treatment. After 3-month treatments, in the MPR group, 8 (34.7%) of 23 patients reached partly remission and the effectiveness rate is 34.7%; in the Pre/CTX group, 1 (4.2%) of 24 patients died, 1 (4.2%) reached complete remission, 8 (33.3%) reached partly remission and the effectiveness rate is 37.5%; and in the Pre/TAC group, 8 (40.0%) of 20 Pre/TAC group patients reached partly remission and the effective rate is 40.0%. The above results in the three groups have no statistical difference. After 6-months treatments, in the MPR group, 1 (4.3%) of 23 patients died, 1 (4.3%) of the rest 22 patients reached complete remission, 12 (52.2%) reached partly remission and the effectiveness rate is 56.5%; in the Pre/CTX group, 2 (8.7%) of the rest 23 patients reached complete remission, 17 (73.9%) reached partly remission and the effective rate is 82.6%; and in the Pre/TAC group, 1 of 20 patients (5.0%) reached complete remission, 12 (60.0%) reached partly remission and the effective rate is 65.0%. The results in the 3 groups have no statistical difference. MPR had less adverse reactions during the treatments. **Conclusions** MPR, Pre/CTX and Pre/TAC regimens have comparable effectiveness for IMN; the MPR regimen is characterized by short treatment course and less prednisone accumulation dose, and so may have a high level of safety.

**【Key words】** Idiopathic membranous nephropathy; Glucocorticoid; Cyclophosphamide; Tacrolimus

特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 是成人肾病综合征常见的病理类型<sup>[1]</sup>。免疫抑制治疗是 IMN 的基本治疗, 尤其在高危患者中激素联合免疫抑制剂具有明确疗效<sup>[2]</sup>。2012 年改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南推荐改良 Ponticelli (MPR) 方案为 IMN 首选治疗方案。此方案的大规模临床观察研究对象多为欧美人群, 而亚洲及国内关于此方案的研究相对较少, 因此对 IMN 的治疗指导作用有限。本研究通过纳入 67 例 IMN 患者, 回顾性分析其治疗前后的临床资料, 探讨不同方案治疗 IMN 的疗效及不良反应, 为临床选择 IMN 的治疗方式提供依据。

## 资料和方法

### 一、研究对象

选取 2014 年 12 月至 2017 年 10 月于吉林大学第二医院肾病内科住院的 67 例患者进行回顾性对照研究。入选标准: (1) 24 h 尿蛋白定量 (24 hU-Pro) > 3.5 g/24 h, 血浆白蛋白 (Alb) < 30 g/L, eGFR  $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ; (2) 肾活检经电镜诊断为膜性肾病 I/II 期, 免疫荧光 IgG4 全部为阳性; (3) 初次接受治疗的患者; (4) 在 2 年内接受肾穿刺活检术诊断为 IMN, 经保守或其他免疫抑制剂治疗缓解后再次复发 (24 h UPro > 3.5 g/24 h) 的患者; (4) 24 h UPro < 4 g/24 h 且经半年观察及保守治疗无效后的患者。排除标准: (1) 自身免疫性

疾病 (如系统性红斑狼疮)、感染 (如乙型病毒性肝炎)、药物或毒物 (如青霉胺、汞、有机溶剂等) 中毒及肿瘤等继发因素所导致的膜性肾病; (2) 存在未控制的感染、肝功能损害、消化道出血、糖代谢异常、血白细胞 <  $4.0 \times 10^9/\text{L}$  者; (3) 其他近 6 个月曾接受激素及免疫抑制剂治疗者。

### 二、方法

1. 治疗方案及分组 共纳入 67 例患者, 按接受的治疗方法分为 3 组: (1) MPR 组: 23 例患者, 第 1、3、5 个月给予甲泼尼龙 0.5 g, 连续 3 d 静脉注射, 后续给予泼尼松  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  口服 27 d; 第 2、4、6 个月给予 CTX 100 mg/d 口服 30 d, 共 6 个月。(2) 激素联合环磷酰胺 (Pre/CTX 组): 24 例患者, 口服泼尼松  $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 8 周后每两周减 5 mg, 共 6 个月, 前 3 个月联合口服 CTX 100 mg/d。(3) 激素联合他克莫司 (Pre/TAC 组): 20 例患者, 口服泼尼松  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 8 周后每两周减 5 mg, 至 10 mg/d 维持; TAC 初始剂量为  $0.05 \sim 0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 分 2 次口服, 并调整全血药物谷浓度在 4~8 ng/mL; 治疗 3 个月后部分及完全缓解的患者 TAC 减原用量的 25%~50%, 维持 6 个月。3 组患者在治疗过程中出现感染、高血糖、高血脂等并发症给予对应治疗。

2. 观察内容检测 67 例 IMN 患者治疗前及治疗第 3、6 个月时的 24 h UPro、Alb、三酰甘油、胆固醇、血肌酐 (SCr)、尿酸、血糖、丙氨酸转氨酶等指

标水平。同时收集治疗过程中出现的不良反应,包括感染、糖耐量异常、肝功能损害、面部脂肪增多、向心性肥胖、神经肌肉感觉异常、骨质疏松等激素并发症及脱发、出血性膀胱炎、胃肠道反应、性腺抑制等免疫抑制剂不良反应,其中空腹血糖 $>6.1$  mmol/L 和(或)餐后 2 h 血糖大于 7.8 mmol/L 视为糖耐量异常,丙氨酸转氨酶大于正常上限值的 2 倍视为肝功能损害,出现发热且具有诊断学及影像学证据支持的感染视为合并感染。

3. 疗效评价 疗效评价标准为:(1)完全缓解:24 h UPro $<0.3$  g/24 h, Alb $\geq 35$  g/L, SCr 正常;(2)部分缓解:24 h UPro 较治疗前下降 $>50\%$ ,且定量为 0.3~3.5 g/24 h, Alb $\geq 30$  g/L, SCr 正常或升高不超过基线的 15%;(3)未缓解:24 h UPro 较治疗前下降 $<50\%$ ,或 24 h UPro $>3.5$  g/24 h,或 SCr 较治疗前上升超过 30%。有效率为各组完全缓解与部分缓解之和与组内样本量的比值。

### 三、统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行统计分析。正态分布的计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内比较采用配对  $t$  检验,组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量数据以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,组内比较及组间比较采用非参数检验;计数资料以率表示,组内比较及组间比较采用 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、患者一般情况

符合入选标准的 67 例 IMN 患者治疗前年龄、性别、24 h UPro、Alb、三酰甘油、总胆固醇等一般资料比较均无明显差异。(表 1)

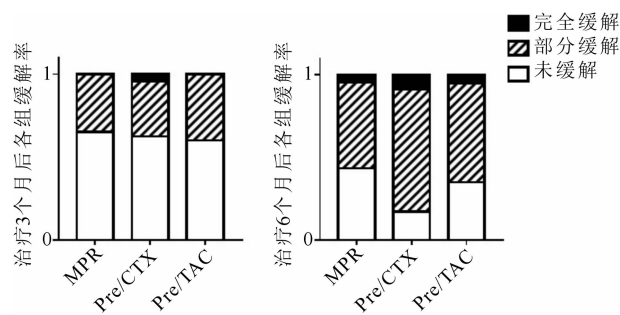
表 1 3 组患者治疗前一般资料比较

| 一般资料                  | MPR 组<br>(n=23)       | Pre/CTX 组<br>(n=24)   | Pre/TAC 组<br>(n=20)    | P 值   |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-------|
| 年龄(岁)                 | 45.0 $\pm$ 13.1       | 49.0 $\pm$ 13.2       | 41.6 $\pm$ 16.0        | 0.216 |
| 性别(男/女)               | 20/3                  | 16/8                  | 15/5                   | 0.296 |
| 24 h UPro<br>(g/24 h) | 9.6 $\pm$ 4.1         | 10.1 $\pm$ 3.0        | 8.7 $\pm$ 2.6          | 0.396 |
| Alb(g/L)              | 19.4 $\pm$ 4.7        | 19.1 $\pm$ 3.0        | 21.2 $\pm$ 4.6         | 0.101 |
| 三酰甘油<br>(mmol/L)      | 2.75<br>(1.70, 3.64)  | 4.14<br>(2.45, 6.63)  | 2.72<br>(1.75, 3.63)   | 0.110 |
| 总胆固醇<br>(mmol/L)      | 9.31<br>(8.27, 11.43) | 8.52<br>(7.98, 11.15) | 10.17<br>(7.49, 11.82) | 0.967 |
| SCr<br>( $\mu$ mol/L) | 79.5<br>(67.7, 87.8)  | 74.6<br>(62.0, 87.0)  | 69.6<br>(54.8, 79.8)   | 0.075 |
| 尿酸<br>( $\mu$ mol/L)  | 335.5(254.0, 372.0)   | 292.0(263.0, 346.0)   | 336.5(273.3, 396.3)    | 0.176 |
| 丙氨酸转氨酶<br>(U/L)       | 19.0<br>(14.5, 24.5)  | 17.0<br>(10.0, 22.0)  | 14.5<br>(13.0, 19.8)   | 0.159 |

注:MPR:改良 Ponticelli 方案;Pre/CTX:激素联合环磷酰胺组;Pre/TAC:激素联合他克莫司组

### 二、患者治疗后缓解情况

67 例 IMN 患者在治疗 3 个月后,MPR 组 23 例患者中无人达完全缓解,有 8 例(34.7%)达部分缓解,有效率为 34.7%;Pre/CTX 组 24 例患者中 1 例(4.2%)死亡退出,有 1 例(4.2%)达到完全缓解,8 例(33.3%)达到部分缓解,有效率为 37.5%;Pre/TAC 组 20 例患者中无人达完全缓解,有 8 例(40.0%)达到部分缓解,有效率为 40.0%。治疗 3 个月时 3 组有效率接近,差异无统计学意义( $P = 0.739$ )。治疗 6 个月时,MPR 组 23 例患者中有 1 例(4.3%)死亡退出,1 例(4.3%)达完全缓解,12 例(52.2%)达部分缓解,有效率为 56.5%;Pre/CTX 组剩余 23 例患者中 2 例(8.7%)达到完全缓解,17 例(73.9%)达到部分缓解,有效率为 82.6%;Pre/TAC 组 20 例患者中有 1 例(5.0%)达到完全缓解,12 例(60.0%)达到部分缓解,有效率为 65.0%。治疗 6 个月时 Pre/CTX 组有效率最高,但 3 组间差异无统计学意义( $P = 0.426$ )。(图 1)



注:MPR:改良 Ponticelli 方案;Pre/CTX:激素联合环磷酰胺组;Pre/TAC:激素联合他克莫司组

图 1 3 组患者治疗 3 个月及 6 个月的缓解情况

### 三、患者治疗前后实验室指标对比

治疗 3 个月后,3 组 Alb 较治疗前均明显升高,Pre/TAC 组较 MPR 组明显升高( $P = 0.004$ );3 组 24 h UPro 显著下降,组间差异无统计学意义;MPR 及 Pre/CTX 组三酰甘油较治疗前下降,3 组总胆固醇下降、血尿酸升高、丙氨酸转氨酶升高(在正常值 2 倍以内),组间差异均无统计学意义;3 组 SCr 无明显变化。治疗 6 个月后,3 组 24 h UPro 继续下降,Alb 继续升高,组间差异均无统计学意义;MPR 及 Pre/CTX 组三酰甘油进一步下降,3 组总胆固醇较前进一步减低,血尿酸升高,丙氨酸转氨酶升高,组间差异均无统计学意义;SCr 仍无明显变化。(表 2)

表 2 3 组患者治疗前、治疗 3 个月及 6 个月的实验室指标变化

| 组别        | 例数 | 24 h UPro<br>(g/24 h)  | Alb(g/L)                 | 三酰甘油<br>(mmol/L)                  | 总胆固醇<br>(mmol/L)                   | SCr<br>( $\mu$ mol/L) | 尿酸<br>( $\mu$ mol/L)                 | 丙氨酸转氨酶<br>(U/L)                   |
|-----------|----|------------------------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| MPR 组     |    |                        |                          |                                   |                                    |                       |                                      |                                   |
| 治疗前       | 23 | 9.6 ± 4.1              | 19.4 ± 4.7               | 2.75<br>(1.70, 3.64)              | 9.31<br>(8.27, 11.43)              | 79.5<br>(67.7, 87.8)  | 335.5<br>(254.0, 372.0)              | 19.0<br>(14.5, 24.5)              |
| 3 个月      | 23 | 4.9 ± 3.3 <sup>a</sup> | 28.8 ± 6.9 <sup>a</sup>  | 1.98<br>(1.39, 3.56) <sup>a</sup> | 7.23<br>(6.35, 10.08) <sup>a</sup> | 79.0<br>(65.4, 90.5)  | 359.0<br>(330.5, 429.5) <sup>a</sup> | 24.0<br>(15.0, 29.3) <sup>a</sup> |
| 6 个月      | 22 | 3.6 ± 3.3 <sup>a</sup> | 34.4 ± 8.0 <sup>a</sup>  | 1.72<br>(1.25, 3.69) <sup>a</sup> | 5.33<br>(4.48, 8.21) <sup>a</sup>  | 78.0<br>(67.5, 83.9)  | 391.0<br>(327.0, 444.5) <sup>a</sup> | 25.0<br>(16.0, 37.5) <sup>a</sup> |
| Pre/CTX 组 |    |                        |                          |                                   |                                    |                       |                                      |                                   |
| 治疗前       | 24 | 10.1 ± 3.0             | 19.1 ± 3.0               | 4.14<br>(2.45, 6.63)              | 8.52<br>(7.98, 11.15)              | 74.6<br>(62.0, 87.0)  | 292.0<br>(263.0, 346.0)              | 17.0<br>(10.0, 22.0)              |
| 3 个月      | 23 | 3.6 ± 1.7 <sup>a</sup> | 33.2 ± 5.8 <sup>a</sup>  | 2.90<br>(1.84, 3.97) <sup>a</sup> | 7.92<br>(6.15, 8.60) <sup>a</sup>  | 68.0<br>(61.0, 83.5)  | 351.0<br>(268.0, 407.0) <sup>a</sup> | 28.0<br>(21.0, 34.0) <sup>a</sup> |
| 6 个月      | 23 | 2.0 ± 1.7 <sup>a</sup> | 37.3 ± 5.5 <sup>a</sup>  | 2.21<br>(1.64, 3.33) <sup>a</sup> | 7.50<br>(5.54, 8.29) <sup>a</sup>  | 69.2<br>(65.0, 90.1)  | 351.0<br>(295.0, 372.0) <sup>a</sup> | 27.0<br>(18.0, 36.0) <sup>a</sup> |
| Pre/TAC 组 |    |                        |                          |                                   |                                    |                       |                                      |                                   |
| 治疗前       | 20 | 8.7 ± 2.6              | 21.2 ± 4.5               | 2.72<br>(1.75, 3.63)              | 10.17<br>(7.49, 11.82)             | 69.6<br>(54.8, 79.8)  | 336.5<br>(273.3, 396.3)              | 14.5<br>(13.0, 19.8)              |
| 3 个月      | 20 | 3.5 ± 2.6 <sup>a</sup> | 34.3 ± 6.2 <sup>ab</sup> | 2.67<br>(1.96, 4.40)              | 8.03<br>(6.31, 8.99) <sup>a</sup>  | 69.2<br>(65.0, 90.1)  | 378.5<br>(324.3, 455.0) <sup>a</sup> | 25.0<br>(18.3, 38.0) <sup>a</sup> |
| 6 个月      | 20 | 2.5 ± 2.6 <sup>a</sup> | 37.4 ± 6.0 <sup>a</sup>  | 2.83<br>(1.67, 4.00)              | 6.52<br>(4.95, 8.86) <sup>a</sup>  | 65.9<br>(59.4, 82.88) | 399.0<br>(338.8, 466.8) <sup>a</sup> | 25.0<br>(20.5, 38.8) <sup>a</sup> |

注:与同组治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 MPR 组治疗 3 个月相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 MPR 组治疗 6 个月相比,<sup>c</sup> $P < 0.05$

#### 四、治疗后不良反应

治疗 6 个月后,各组均有患者出现面部脂肪增多[MPR 组 30.4%(7/23),Pre/CTX 组 41.7%(10/24),Pre/TAC 组 35.0%(7/20)]及糖耐量异常[MPR 组 21.7%(5/23),Pre/CTX 组 25.0%(6/24),Pre/TAC 组 20.0%(4/20)],予以控制饮食、加强运动后可控制;各组均有患者出现肝功能损害[MPR 组 8.7%(2/23),Pre/CTX 组 16.7%(4/24),Pre/TAC 组 10.0%(2/20)],予以保肝药物均可以控制;MPR 组及 Pre/CTX 组各有 1 例患者出现严重肺部感染并导致死亡,为严重不良反应[MPR 组 4.3%(1/23),Pre/CTX 组 4.2%(1/24)]。未见其他明显不良反应。(表 3)

表 3 3 组患者治疗过程中不良反应的比较[例(%)]

| 组别         | 例数 | 面部脂肪增多   | 糖耐量异常及类固醇糖尿病 | 肝功能异常   | 肌肉感觉异常  | 严重感染致死亡 | 合计       |
|------------|----|----------|--------------|---------|---------|---------|----------|
| MPR 组      | 23 | 7(30.4)  | 5(21.7)      | 2(8.7)  | 4(17.4) | 1(4.3)  | 19(82.6) |
| Pre/CTX 组  | 24 | 10(41.7) | 6(25.0)      | 4(16.7) | 2(8.3)  | 1(4.2)  | 23(95.8) |
| Pre/TAC 组  | 20 | 7(35.0)  | 4(20.0)      | 2(10.0) | 0(0)    | 0(0)    | 13(65.0) |
| $\chi^2$ 值 |    |          |              |         |         |         | 4.039    |
| P 值        |    |          |              |         |         |         | 0.133    |

注:MPR:改良 Ponticelli 方案;Pre/CTX:激素联合环磷酰胺组;Pre/TAC:激素联合他克莫司组

#### 讨 论

Ponticelli 方案是上世纪 80 年代提出的激素联合苯丁酸氮芥疗法,经 RCT 研究证实取得了较为肯定的疗效<sup>[3]</sup>。在改良 Ponticelli 方案中使用不良

反应较小的 CTX 代替苯丁酸氮芥<sup>[4]</sup>。与传统激素联合 CTX 方案相比,改良 Ponticelli 方案具有累计用药时间短,患者依从性相对较好的优点,因此被 KDIGO 推荐为治疗 IMN 的首选方案。激素联合 TAC 也被 KDIGO 推荐作为成人 IMN 的治疗方案,并取得了肯定的疗效<sup>[5]</sup>。目前关于改良 Ponticelli 方案在亚洲人群中的应用及与其他方案的对比研究尚不多见。因此,对上述方案进行疗效及不良反应的对比,对指导亚洲人群 IMN 的个体化治疗具有重要意义。

在 IMN 的治疗中达到完全缓解及部分缓解均可显著降低肾功能恶化的风险<sup>[6]</sup>。本研究证实 3 种治疗方案对 IMN 均有明显的疗效且无明显肾毒性。Ramachandran 等<sup>[7]</sup>于 2016 年进行的一项研究显示,Ponticelli 方案治疗 6 个月时缓解率为 60.0%,与本研究结果相似,而 Pre/TAC 方案的有效率为 74.0%,高于本研究的结果。回顾本研究中 Pre/TAC 组治疗 6 个月后被归类为未缓解的 7 例患者,其中 5 例 Alb 升至 30 g/L 以上,4 例 24 h UPro 较治疗前下降 50% 以上。由于 24 h UPro 仍持续高于 3.5 g/24 h,故被列入未缓解,降低了有效率。既往的研究认为,TAC 可能通过抑制炎症反应促进肝脏合成蛋白,即患者在存在大量蛋白尿的同时 Alb 亦可出现明显上升<sup>[8-9]</sup>,本研究亦发现相似现象。因此,以治疗后 24 h UPro > 3.5 g/24 h 做为未缓解标准,可能是导致本研究缓解率相对较低的原因。

MPR 方案与 Pre/CTX 方案所用药物相同,区

别在于给药方式。在治疗 3 个月时,MPR 组 CTX 累积剂量为 3 g;而 Pre/CTX 组 CTX 累积剂量为 9 g,推测 Pre/CTX 组在 3 个月时有效率较高与 CTX 累积剂量大有关。在治疗第 3~6 个月时,MPR 组 CTX 继续给药而 Pre/CTX 组 CTX 不再给药,随访结束时两组 CTX 累积剂量均为 9 g,故治疗 6 个月有效率差异不大。相较于 Pre/CTX 组的 CTX 持续给药,MPR 组的交替给药方式可能会减少 CTX 对性腺的毒副作用。但由于本研究中纳入分析的病例多为老年非育龄期男性,故并未观察到明显的性腺毒副作用。在 6 个月时以患者体质量 60 kg 为例,MPR 组激素累积量(3 930 mg)明显低于 Pre/CTX 组(8 100 mg),因此面部脂肪增多、糖耐量异常和肝功能损害等激素不良反应发生比率较低。有文献报道 MPR 方案激素突然停药可能会导致 23% 的患者出现下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制,即“反跳现象”,考虑 MPR 组中 4 例患者在第 2、4、6 个月月初出现双下肢肌肉疼痛与此有关<sup>[10]</sup>。因此 MPR 方案与 Pre/CTX 方案在治疗 6 个月有效率相似,其优势在于不良反应相对较少。有文献对比 Pre/TAC 与 Pre/CTX 方案,发现 Pre/TAC 方案缓解率明显较高,起效更快<sup>[11-12]</sup>。本研究也发现了在治疗 3 个月后 TAC 有明显的升高 Alb 的作用,但有效率并无显著差异。既往研究证实 TAC 可产生与激素类似的导致糖脂代谢异常等代谢不良反应,二者联合给药可能更易出现面部脂肪增多等并发症,但本研究中并未观察到。考虑 TAC 价格较 CTX 高,因此在临床中患者个人意愿及经济情况可能是选择 IMN 治疗方案的决定因素。

综上,MPR 方案与 Pre/CTX 方案及 Pre/TAC 方案比较,治疗 6 个月时总体疗效相当,均可作为国内 IMN 患者的治疗方案。临床上选择何种方案主要取决于患者个人意愿。短期内 MPR 方案不良反应较少,但其远期疗效、不良反应及复发情况等有待于进一步研究观察。

### 参 考 文 献

[1] Haas M, Meehan SM, Karrison TG, et al. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of

renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997[J]. *Am J Kidney Dis*, 1997, 30(5): 621-631.

- [2] Hogan J, Mohan P, Appel GB. Diagnostic tests and treatment options in glomerular disease: 2014 update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(4): 656-666.
- [3] Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 1984, 310(15): 946-950.
- [4] Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(3): 444-450.
- [5] Qin HZ, Liu L, Liang SS, et al. Evaluating tacrolimus treatment in idiopathic membranous nephropathy in a cohort of 408 patients[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 2.
- [6] Peng L, Wei SY, Li LT, et al. Comparison of different therapies in high-risk patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115(1): 11-18.
- [7] Ramachandran R, Hn HK, Kumar V, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus modified ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: randomized control trial[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(2): 139-146.
- [8] He L, Peng Y, Liu H, et al. Treatment of idiopathic membranous nephropathy with combination of low-dose tacrolimus and corticosteroids[J]. *J Nephrol*, 2013, 26(3): 564-571.
- [9] Li Y, Liu FY, Liu ZH, et al. Effect of tacrolimus and cyclosporine a on suppression of albumin secretion induced by inflammatory cytokines in cultured human hepatocytes[J]. *Inflamm Res*, 2006, 55(5): 216-220.
- [10] Ramachandran R, Jairam A, Bhansali A, et al. Study of hypothalamic pituitary adrenal axis in patients of membranous nephropathy receiving modified ponticelli regimen[J]. *Indian J Nephrol*, 2015, 25(1): 12-15.
- [11] Cui W, Lu X, Min X, et al. Therapy of tacrolimus combined with corticosteroids in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(4): e5976.
- [12] 毛文丽, 杜琳娜, 张真真, 等. 他克莫司或环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J]. *临床肾脏病杂志*, 2018, 18(12): 756-760.

(收稿日期:2019-05-06)