

霉酚酸酯治疗 IV 型狼疮性肾炎

费晓,王鸣(杭州市第一人民医院肾病科,浙江 杭州 310006)

摘要:目的 观察新型免疫抑制剂霉酚酸酯(MMF)治疗 IV 型狼疮性肾炎(LN)疗效及不良反应并探讨 MMF 的剂量。方法 对传统剂量激素及免疫抑制剂治疗无效或复发的 10 例 IV 型 LN 患者予 MMF 联合小剂量糖皮质激素治疗。MMF 剂量 1.5~2.0g/d,治疗时间 4~10 个月(5.32 ± 1.5)个月。结果 经 MMF 治疗后,5 例肾功能不全(氮质期 3 例,需透析 2 例)者 4 例血清肌肝恢复正常。8 例患者尿蛋白减少一半以上。其中 3 例患者尿蛋白转阴。半数患者的血尿消失。血清 A- dsDNA 均转阴性,ANA 滴度明显下降,血清球蛋白水平明显下降。治疗中 2 例并发肺炎,1 例并发带状疱疹,未见白细胞减少及肝功能异常。结论 MMF 对传统免疫抑制剂治疗无效的重症、难治性 IV 型 LN 有较好的疗效。

关键词:狼疮性肾炎;免疫抑制剂;霉酚酸酯

中图分类号:R979.5;R593.242

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2003)03-0244-03

Diffuse proliferative lupus nephritis treated with mycophenolate mofetil

FEI Xiao, WANG Ming(*Department of Nephrology, Hangzhou First people's Hospital, Zhejiang, Hangzhou 310006, China*)

ABSTRACT:OBJECTIVE The clinical efficacy of mycophenolate mofetil(MMF) in the treatment of the patients with diffuse proliferative lupus nephritis(WHO type IV) was retrospectively analysed. The dose adjustment and side effect were evaluated.

METHOD Ten patients with lupus nephritis having proteinuria $> 2.0\text{g/d}$, showing active urinary sediment and the renal biopsy revealed type IV being treated previously with large dose of prednisone and intravenous cyclophosphamide therapy. All patients were treated with MMF and corticosteroid for 4~10 months (mean 5.32 ± 1.5). The starting dose of MMF ranged from 1.5g/d to 2.0g/d.

RESULTS The patients were treated with MMF, 4 of 5 patients with renal function failure recovered, and proteinuria were reduced to a half in 8 of 10 patients (3 patients' proteinuria were negative). The level of A- dsDNA in all patients changed to negative after treatment and the level of ANA were reduced significantly. Two patients developed pneumonia and 1 patient was infected by herpes virus. Leukopenia and liver toxicity were not observed during MMF treatment.

CONCLUSION MMF showed strong efficacy in type IV lupus nephritis.

KEY WORDS: lupus nephritis; immunosuppression; mycophenolate mofetil

IV 型狼疮性肾炎(LN)仍是目前治疗上的难题,传统的甲泼尼龙龙联合间断环磷酰胺静脉冲击疗法(双冲击疗法)以及激素联合环孢素 A 疗法,虽然提高了疗效,但两种疗法的感染并发症仍是 LN 患者死亡的重要原因,且仍有不少病

例对传统治疗无效。笔者通过应用霉酚酸酯(MMF)对 10 例重症、难治性 IV 型 LN 患者的治疗,前瞻性观察了 MMF 治疗重症、难治性 IV 型 LN 的疗效及不良反应。

1 对象和方法

1.1 治疗对象

10例经肾活检证实的IV型LN患者均为女性,病程9个月~7年,平均(27.3±36)月,年龄19~46a,平均(30±7)a。这些患者除长期使用糖皮质激素治疗外,6例曾接受双冲击疗法治疗无效或复发,2例曾接受环孢素A(CsA)治疗,1例曾接受血浆置换治疗,1例接受大剂量丙种球蛋白治疗。MMF治疗前这些患者均有明显狼疮肾炎活动,肾活检证实为活动性IV型LN,病情严重,见表1,其中5例有不同程度肾功能不全,2例需透析治疗。

表1 10例患者治疗前的肾脏病理改变

Tab 1 Kidney pathological change of 10 patients pre and after MMF therapy

病变类型	n	%
弥漫增殖	10	100
袢坏死	7	70
袢内血栓	5	50
新月体形式	6	60
全球硬化	6	60
间质血管炎	8	80
间质小管重度病变	4	40

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 所有病例均被确定无活动性感染,外周血白细胞 $>4.0 \times 10^9/L$,多普勒检查无肾静脉血栓形成。所有病例仍维持原有15~20 mg/d的泼尼松,MMF剂量为1.5~2.0 g/d,其中1.5 g/d 7例,2.0 g/d 3例。MMF治疗时间4~10个月,平均(5.32±1.5)月。3例患者治疗时间在6个月以上。

1.2.2 实验室检查 定期检查尿蛋白定量,尿红细胞计数,血清免疫球蛋白,补体及自身抗体。

1.2.3 肾组织学检查 所有病例治疗前均行肾活检,其中5例于治疗后3个月重复肾活检,肾组织进行常规光镜及免疫荧光检查。

1.2.4 统计方法 计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用t检验

2 结果

2.1 MMF对肾损害的影响

MMF治疗后患者肾脏损害程度显著减轻,肾功能明显好转,5例肾功能不全者,经MMF治疗后,4例肾功能恢复正常,其中2例需透析治疗者,摆脱透析,1例肾功能明显好转。8例(80%)患者尿蛋白减少50%以上,其中3例(30%)尿蛋白消失。治疗后平均尿蛋白由(4.23±1.56)g/24h减至(1.27±0.82)g/24h($P<0.01$),血清白蛋白由(23.8±4.7)g/L升至(37.3±8.9)($P<0.01$)。MMF降尿蛋白的作用与治疗时间有关,6例患者(60%)在MMF治疗后3个月内尿蛋白量显著减少。MMF治疗后5例患者血尿消失(其中肉眼血尿2例)。

2.2 MMF对自身抗体及补体水平的影响

MMF治疗后血清中各种自身抗体产生迅速减少,治疗2wk后即发现所有病例ANA,A-dsDNA滴度下降,ANA从

治疗前1:680.50±30.80降至1:140.90±70.10($P<0.01$),A-dsDNA由治疗前的(157.23±41.72)降为(88.41±10.03)($P<0.05$),并于4wk后逐渐转阴。免疫球蛋白IgG水平由治疗前的(20.38±1.97)g/L下降至治疗后(15.96±2.04)g/L($P<0.05$)。低补体血症也明显得到纠正,血清C₃水平由治疗前的(482±173)mg/L升至治疗后的(814±205)mg/L($P<0.05$),血清C₄水平由(107±136)mg/L升至(418±151)mg/L($P<0.01$)。

2.3 MMF对肾脏病理改变的影响

5例患者在MMF治疗3个月后重复肾活检,肾脏病变均明显好转,光镜检查:MMF治疗后肾小球细胞增生、细胞浸润及血管袢坏死程度均明显减轻,细胞性新月体数量减少,肾小球大量内皮下沉积物消失。免疫荧光检查:经MMF治疗后肾小球免疫蛋白沉积数量及沉积强度明显减轻,与光镜下所见一致。

2.4 MMF治疗的不良反应

多数患者治疗初期有轻度胃部不适、纳差。无一例发生白细胞减少及肝功能损害。治疗过程中有2例并发肺炎,1例并发带状疱疹。

3 讨论

众所周知,迅速控制狼疮性肾炎活动以获得临床缓解是严重狼疮肾炎治疗成功的第一步。在诱导阶段能否获得缓解对患者远期预后、治疗合并症发生率有非常重要的影响^[1,2]。据报道,在26例获得缓解的狼疮肾炎中,仅一例死亡,无一例发生肾衰。而在60例未获缓解的病例中,有11例最终发生了肾衰,10例死亡,预后极差^[1]。由于病情活动不能控制,肾脏病变加重导致肾衰发生,或由于长期反复使用大剂量免疫抑制剂而引起各种治疗合并症,可导致患者死亡^[3]。

但如何有效地控制IV型狼疮肾炎患者病情仍是临床一大难题。根据动物实验的结果,发现霉酚酸酯(MMF)能延迟狼疮小鼠大量蛋白尿的出现,保护肾功能^[4]。但MMF治疗人类狼疮肾炎(LN),目前仅少数零星报道^[5],发现其对重症LN有一定疗效,能减轻蛋白尿,改善肾功能。本实验对10例顽固性IV型LN用MMF联合小剂量激素治疗,前瞻性观察其疗效,证明MMF能明显减轻LN患者的肾脏损伤,不仅能改善肾功能,降低蛋白尿和红细胞尿,重复肾活检结果还表明MMF治疗后活动性病变如袢坏死、细胞浸润、细胞性新月体及血管炎均显著减轻,肾小球免疫复合物沉积大大减少,而慢性化病未加重。因此,本实验从临床和病理两方面证实了MMF对IV型LN有确切的疗效。而且由于本实验所治病例均为传统免疫抑制剂治疗无效,肾组织存在不同程度纤维化,已出现严重并发症的患者,说明MMF对顽固性LN具有独特的疗效,是重症狼疮肾炎治疗的新进展。

糖皮质激素及细胞毒药物被广泛用于SLE的治疗。30年前,它们对SLE的控制及长期预后的明显改善有过报道,但这些药物存在几个严重不良反应。大剂量泼尼松可导致高血压、感染、进行性动脉粥样硬化、肥胖、糖尿病、无菌性骨

坏死^[6]。尽管在改用甲泼尼龙冲击疗法及泼尼松低剂量维持治疗后,可减少激素相关不良反应的发生率和严重性,但高血糖及高凝状态无法避免^[7]。NIH的一项包括111例患者的前瞻性随机研究表明,细胞毒药物(如CyP和/AZAT)与泼尼松合用比单用泼尼松可减少肾功能恶化及因肾功能衰竭而致的死亡率^[8]。但是应用细胞毒药物患者会出现进行性骨髓抑制,性腺毒性,出血性膀胱炎以及机会性感染和肿瘤发生率增加。环磷酰胺冲击疗法可有效控制肾脏疾病,并延长生存期,但随之发生的淋巴瘤和病毒感染可增加其死亡率。而环孢菌素A和FK506可减少狼疮肾的肾损伤^[9,10],但它们的肾毒性相当程度限制了它们在临床的应用,尤其在严重肾炎患者应用这些药物后可发生不可逆的肾功能下降。

笔者用MMF治疗的这些LN患者,病程长,治疗经过复杂。除已经使用大剂量激素外,还使用过CTX,CsA及大剂量丙种球蛋白等及血浆置换治疗,但仍有LN活动,属于顽固性病例,而且已经发现了许多激素、免疫抑制剂带来的严重不良反应。肾组织学改变显示肾血管炎病变突出,多数患者肾小球硬化,纤维新月体发生率较高,肾小管-间质损害较重。这些LN患者如不积极治疗,可迅速发展为终末期肾衰。因而这类患者的处理非常棘手,根据MMF作为单-免疫抑制剂可限制狼疮鼠的全身症状,延缓肾脏症状的出现,延迟肾脏病的进展,延长生存期这一研究结果,笔者选用了MMF作为主要药物治疗上述10例顽固性IV型LN患者,并取得满意的疗效。

MMF主要通过抑制嘌呤代谢途径中的次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(IMPDH)而抑制细胞的增殖^[11]。它选择性抑制T、B淋巴细胞抑制自身抗体的产生^[12],减少抗DNA抗体产生,可减少循环中免疫复合物浓度及相应减少免疫复合物在肾脏的沉积,这是MMF延缓蛋白尿的产生及肾功能损害,延长生存期最可能的机制,MMF可抑制蛋白糖化作用从而抑制白细胞对内皮细胞的黏附作用^[12]。经临床证实了MMF可减少尿蛋白,改善肾功能,MMF对亢进的体液免疫及细胞免疫具有很强的调节作用,可抑制抗体产生,减少免疫复合物在肾小球内沉积,MMF能通过抑制抗体产生发挥治疗作用。从重复肾活检结果发现,MMF治疗后肾小球内单核巨噬细胞数量也明显减少,血管病变显著减轻,其中5例重复肾活检结果显示,MMF能有效控制狼疮肾炎的活动,减轻肾脏的病理改变。

笔者用MMF治疗过程中,未发现肝功能异常及骨髓抑制现象。但仍有合并感染的发生。由于使用MMF的患者病情重,且都使用过常规激素或免疫抑制剂治疗,极易并发感染,故使用MMF更应注意预防。MMF的剂量与感染的

发生有直接关系,其中2例并发肺炎,1例并发带状疱疹感染者,所用MMF剂量均为2.0g/d;而1.5g/d及<1.5g/d者,无一例发生严重感染。MMF治疗初胃肠道症状发生率较多,减量后均可消失。由于MMF治疗LN尚在探索阶段,应进一步研究根据LN的病理特征来确定选用MMF的适应证及剂量。

参考文献

- [1] Levey AS, Lan SP, Corwin HL *et al*. And the Lupus Nephritis Collaborative Study Group(1991). Proression and remission of renal disease in the Lupus Nephritis Collaborative Study: results of treatment with prednisone and short term oral cyclophosphamide [J]. *Ann Intern Med*, 1991, 116: 114.
- [2] Cameron JS. Lupus nephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10: 413.
- [3] Moroni G, Quaglini S, Mac Carion M *et al*. Nephritic flares are predictors of bad long-term outcome in lupus patients[J]. *Kidney Int*, 1996, 50: 2047.
- [4] Cirna D, Morigi M, Facchinetti D *et al*. Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murin lupus autoimmune disease[J]. *Kidney Int*, 1997, 51: 1583.
- [5] Briggs WA, Choi MJ, Scheet PJ. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 3(2): 213.
- [6] Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: The bimodal pattern revisited[J]. *Q J Med* 1985, 216: 87.
- [7] Kimberly RP. Pulse methylprednisolone in SLE[J]. *Clin Rheum Dis*, 1982, 8: 261.
- [8] Austin HA HI, Klippel JH, Balow JE *et al*. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs[J]. *N Engl J Med*, 1986, 314: 614.
- [9] Bland M, Ben-Bassat M, Shoenfeld Y. The effect of cyclosporin A on early and late stages of experimental lupus[J]. *Arthritis Rheum* 1992, 35: 1350.
- [10] Entani C, Izumino K, Iida H *et al*. Effect of a novel immunosuppressant, FK 506, on spontaneous lupus nephritis in MRL/MPJ-lpr/lpr micC Be J]. *Nephron*, 1993, 64: 471.
- [11] 胡伟新. 霉酚酸酯治疗狼疮性肾炎及血管炎展望[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1998; 7(3): 264.
- [12] Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug[J]. *Clin Transplant*, 1993, 7: 96.

收稿日期:2001-11-28