DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.04.038
第24卷第4期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 4
2002年4月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Apr. 2002

文章编号:1000-5404(2002)04-0461-03

论著

霉酚酸酯治疗难治性肾病综合征和狼疮性肾炎的临床研究

赵洪雯[1],吴雄飞[1],陈 红[2],李 敛[1] ([1]第三军医大学附属西南医院全军泌尿中心肾科,重庆 400038;[2]南桐矿物局总医院内二科,重庆 400802)

提 要:目的 观察新型免疫抑制剂霉酚酸酯(MMF)治疗难治性肾病综合征(NS)和狼疮性肾炎(LN)的疗效和安全性。方法 11例NS和5例LN患者,对传统免疫抑制剂治疗无效或复发,改用MMF联合小剂量糖皮质激素治疗,每个月测定24h尿蛋白、血清白蛋白、血常规、肝、肾功能,LN患者加测血清抗核抗体(ANA)、抗双链DNA抗体(A-dsDNA)、补体C_3。结果 NS组,24h尿蛋白定量从治疗前的(5.60±0.5)g/d下降到(2.37±0.7)g/d,($P<0.01$),血清白蛋白从治疗前的(21.7±1.3)g/L升高到(35.3±1.7)g/L,($P<0.001$);LN组4例ANA、A-dsDNA转阴、补体C_3上升到正常水平,其中2例尿蛋白和血清白蛋白恢复正常,另2例尿蛋白和血清白蛋白未完全恢复。两组各2例重复肾活检,NS组2例中1例免疫球蛋白和免疫复合物沉积减少,1例FSGS者硬化肾小球增多;LN组2例肾小球活动性病变显著减轻。结论 MMF对于难治性NS和LN,经激素和环磷酰胺治疗无效者,约70%~80%有较好疗效,且不良反应少。

关键词:霉酚酸酯;肾病综合征;狼疮性肾炎;治疗
中图法分类号:R593.242;R692.05;R977.6 文献标识码:A

Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in treatment of refractory nephritic syndrome and lupus nephritis

ZHAO Hong-wen, WU Xiong-fei, CHEN Hong, LI Lian (Department of the kidney, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of mycophenolate mofetil(MMF), a novel immunosuppressive agent, in the treatment of refractory nephrotic syndrome(NS) and lupus nephritis(LN). **Methods** A total of 11 patients with NS and 5 patients with LN confirmed by renal biopsy and clinical information, and recurrent or refractory to glucocorticosteroid (Prednisone and/or Methylprednisolone) and cyclophosphamide (CTX), were treated with MMF in an initial dosage of 1.5 g/d followed by a deceased dosage of 1.0 g/d for 3 to 12 months (mean 7.2±2.7 months). Clinical and renal pathological changes were assessed monthly. **Results** In the NS patients, their urinary protein excretion was decreased from (5.60±0.5) g/d to (2.37±0.7) g/d ($P<0.01$), and serum albumin fell from (21.7±1.3) g/L to (35.3±1.7) g/L ($P<0.001$). In 4 LN patients treated with MMF, the serum auto-antibodies reduced significantly, while complement C_3 was increased to normal level, and negative conversion rate of ANA, A-dsDNA were 80% within 6 months. Urinary protein and serum albumin became normal in 2 LN patients but didn't in the other two. For the 2 patients from every group undergoing biopsy, the immune complex and immune globulin reduced significantly in 1 patient with NS and glomerulus sclerosis were observed in another NS patient with FSGS; active lesions of 2 LN patients was significantly reduced. No remarkable side effect was observed in this study. **Conclusion** MMF can be used in NS and LN patients, especially for those refractory to other conventional agents with advantage of less severe side effects.

Key words: mycophenolate mofetil; nephrotic syndrome; lupus nephritis; therapy

霉酚酸酯(Mycophenolate Mofetil, MMF, Cellcept)是一种新型的免疫抑制剂,临床已经广泛应用于器官移植,并取得了显著效果。近年我们用MMF治疗难治性肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS)和狼疮性肾炎(Lupus Nephritis, LN),取得了一定的疗效,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 难治性肾病综合征 11例,其中反复复发型(肾病综合征治疗缓解1年内反复复发3次以上者)5例,激素依赖型(在激素撤减时或停药2周内复发者)4例,激素无效型(激素标准治疗无效者)2例。男4例,女7例,平均年龄(28.3±19.6)岁(18~69岁),平均病程(14.2±2.9)月(7~39个月),肾脏病理类型为:系膜增殖型(MesPGN)6例,局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)3例,膜性肾病(MN)2例。

1.1.2 难治性狼疮性肾炎 5例,为我科1999年5月—2001年10月间住院的系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)病人。5例均符合1982年美国风湿病学会修订的SLE诊断标准,根据1995年WHO关于LN的病理分型行病理诊断。男性2例,女性3例,年龄13~48岁,病程6个月—2年,用MMF时均处于狼疮活动期。病理类型为:Ⅲ型1例,Ⅳ型3例,Ⅴ型1例。

1.2 纳入标准

所有病例均经过标准疗程激素治疗以及环磷酰胺(CTX)冲击(10 mg/kg·d,连续2d,间隔2周,或200 mg/d,连续2次/周,达150 mg/kg后10 mg·kg^{-1}·d^{-1},每月1次维持无效,或出现严重并发症停用)治疗,LN患者全部接受过甲基强地松龙(Methylprednisolone, MP: 500mg/d,静滴,连续3d)和CTX双联冲击治疗。

作者简介:赵洪雯(1970—),女,北京市人,硕士,主治医师,主要从事肾功能衰竭及肾移植后贫血机制方面的研究。电话:(023)65358411

收稿日期:2002-01-24;修回日期:2002-03-12

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

24 h 尿蛋白定量> 3.5 g；血清白蛋白< 30 g/L；LN 患者同时伴有免疫学指标异常：ANA(+)；A-ds-DNA(+)；补体 C_3< 0.8 g/L。NS 组和 LN 组纳入选择前具体用药情况见表 1。

表 1 MMF 治疗前各病例治疗方案

Tab 1 Treatment regimes of NS and LN patients before MMF therapy

Treatment regimes	NS(n=11)	LN(n=5)
Pred	11	5
Pred+MP	5	5
Pred+CTX	11	5
Pred+MP+CTX	5	5
Pred+MP+CTX+CSA	1	0
Pred+MP+CTX+CSA+vincristine	1	0

1.3 研究方法

纳入选择后，强地松逐渐减量至 0.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$，停用 CTX，加用 MMF750 mg，2/d，口服，治疗过程中除了 Pred 外，不再加用其它免疫抑制剂。3~6 个月的诱导期后 MMF 减量至 500 mg，2/d，口服维持。治疗时间为 4~13 个月，其中 NS 组中 3~6 个月者 6 例，6~12 个月者 5 例，LN 组 6~12 个月者 4 例，1 例治疗超过 12 个月。

1.4 NS 疗效判定

所有病例治疗前、治疗后每月测定 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、血脂、血肌酐、尿素氮、血常规、肝、肾功能、血补体 C_3，LN 患者加测 ANA、A-dsDNA。肾组织学检查：2 组中各有 2 例重复肾活检。临床治愈：治疗后 24 h 尿蛋白定量< 0.5 g/d，血清白蛋白升高至正常水平。临床缓解：24 h 尿蛋白定量减少量> 原来的 50%，但 P> 0.5 g/d。无效：24 h 尿蛋白没有变化或尿蛋白减少量< 治疗前的 50%。LN 疗效为综合性判断，除了尿蛋白定量外还有自身免疫指标变化好转等。

1.5 统计学处理

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，显著性差异用 t 检验。

2 结果

2.1 难治性 NS 疗效

难治性 NS 临床疗效较好，临床治愈率 27.3%，临床缓解率 45.5%，总有效率 72.8%。NS 组 24 h 尿蛋白定量从治疗前的(5.60±0.5)g/d，下降到(2.37±0.7)g/d(P< 0.01)。血清白蛋白从治疗前的(21.7±1.3)g/L 升高到(35.3±1.7)g/L(P< 0.001)。

2.2 难治性 LN 疗效

难治性 LN 组中，1 例男性患者的各项免疫学指标和 24 h 尿蛋白、血清白蛋白均无明显好转，其他 4 例患者的免疫学指标在治疗 3 个月时逐渐好转(滴度下降)，3 个月至 6 个月逐渐转阴，补体 C_3 升高到正常；其中 2 例患者的 24 h 尿蛋白始终维持在 3.5 g/d 以上，但其中 1 例的血清白蛋白在用药 1 个月时即稳定上升到正常水平，水肿消失，自觉症状明显好转。另外 2 例效果明显，免疫学指标全部转阴，24 h 尿蛋白分别降低到 1.0 g/d 和 0.6 g/d。

2.3 肾脏病理

2.3.1 难治性 NS 各病理类型对 MMF 治疗的反应 MesPGN 疗效较好，治疗 2~3 个月时大部分病例有所缓解。2 例 MN 和 3 例 FSGS 各有 1 例无效。

2.3.2 难治性 LN 各病理类型对 MMF 的反应 在 5 例 LN 患者中，3 例Ⅳ型 LN 患者中效果显著者 2 例，无效 1 例；1 例Ⅴ型患者对 MMF 治疗无反应，1 例Ⅲ型患者对 MMF 治疗有效。

2.3.3 重复肾活检 两组各 2 例在治疗 6 个月后行重复肾活检，NS 组为 2 例治疗无效者，其中 1 例肾组织免疫球蛋白和免疫复合物沉积减少，另 1 例 FSGS 者硬化肾小球增多；LN 组 2 例为治疗无效的Ⅳ型 1 例和治疗效果欠佳的Ⅲ型 1 例，其中治疗无效者硬化肾小球较治疗前有所增加，但活动性病变减轻，另 1 例疗效欠佳者肾小球活动性病变明显减轻。

2.4 副反应

在治疗过程中，1 例出现轻度腹泻，MMF 从 1.5 g/d 减量至 1.0 g/d 后缓解，未服用止泻剂。未出现其它消化道反应、感染、出血、骨髓抑制等副反应。

3 讨论

3.1 MMF 的作用机制

MMF 是于 1896 年自青霉属分离的具有免疫抑制作用的的抗生素，1998 年在美国批准上市，主要用于器官移植抗排斥治疗，口服给药，吸收快速而安全。MMF 在肝脏酯酶的作用下迅速转化为具有生物活性的霉酚酸(Mycophenolic acid，MPA)。MPA 具有独特的免疫抑制作用，其作用机制是非竞争性(作用于辅因子部位，而非活化部位)可逆性抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(IMPDH)Ⅰ、Ⅱ，IMPDHⅡ所受的抑制更明显，而 IMPDHⅡ对活化和上调淋巴细胞更重要，即可逆性抑制鸟嘌呤核苷酸合成的经典途径(De novo pathway)，对补救途径(Salvage pathway)无影响。由于 T 和 B 淋巴细胞鸟嘌呤核苷酸的合成高度依赖经典途径，其它细胞还具有补救途径，因而服用 MMF 仅 T、B 淋巴细胞的 DNA 和 RNA 合成受抑制[1]，由于抗原激活淋巴细胞时嘌呤合成完全依赖经典途径，因此，增生活跃的淋巴细胞受抑制更为显著。刘红等[2]就 MMF 对 LN 体液免疫和细胞免疫的影响研究认为，MMF 抑制 LN 者抗体产生和免疫复合物形成，对 ANA、A-dsDNA 及补体 C_3、冷球蛋白都有强烈抑制作用，能迅速抑制 SLE 活动，使肾组织内的免疫复合物沉积显著减少，同时 MMF 还对功能亢进的 T 细胞有更强的抑制反应，使 T 细胞亚群恢复正常状态。胡伟新等[3]对重型 LN 的研究证实，MMF 能降低蛋白尿，显著改善肾功能，使肾组织的活动性指标下降，这些都与我们观察到的 MMF 治疗 LN 时在 3 个月左右迅速使 ANA、A-dsDNA 滴度下降并转阴以及补体 C_3 恢复正常的结果相符合，但是本组观察中 LN 的疗效明显低于胡伟新等的研究结果，且有显著疗效者仅 40%，其可能原因是纳入前治疗不同，本组的 5 例 LN 患者均经过双冲击治疗无效，病变严重程度与文献有差异，另外 5 例中有男性病人 2 例，其临床疗效较女性病人差。对于男性 LN 的治疗，是否一经确诊即使用 MMF 尚无文献报道。在 MesPGN、FSGS 和 MN 三种病理类型中，MesPGN 对 MMF 治疗的反应最好，后二者略差，这可能与 MPA 抑制绝大部分系膜细

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

胞增殖, 减少细胞外基质和免疫复合物沉积[4], 减少肾小球浸润细胞数量, 减轻肾间质纤维化[5], 保护肾功能有关。本组 4 例行重复肾活检亦见 2 例肾脏病理损害有所改善, 1 例 FSGS 者重复肾活检发现病变进展, 1 例 LN 者发生病理转型进展。同时我们观察到 MMF 治疗难治性 NS 的有效率似较难治性 LN 稍高, 但因 2 组的例数均较少, 进一步的结果有待研究。

3.2　MMF 的用药方案

MMF 的个体药代动力学变化很大, 在 MMF 治疗中应使用治疗药物监测(Therapeutic drug monitoring, TDM), 一项 30 例心脏移植的研究中, 患者接受 MMF 和 Tacrolimus, MMF 的血药浓度调整在谷浓度约 2.5 ~ 4 mg/L 之间, 这些患者在移植后 6 个月未发生排斥反应, 其 MMF 剂量在 0.5 ~ 6 g/d 之间[6], 但 MMF 治疗难治性 NS 和 LN 的有效谷浓度仍有待研究。目前的治疗剂量主要参照肾移植的方案, 而治疗 NS 和 LN 的剂量仍处于摸索阶段, 常用初始剂量为 1.0 ~ 1.5 g/d, 分 2 次口服, 3 个月到 6 个月后逐渐减为维持量 500 ~ 750 mg/d, 至于何时减量、停药以及减撤药的依据尚无统一方案, William 等[7] 建议, MMF 治疗难治性肾病的时间至少要大于 3 个月, 短于 3 个月易复发。我们采用 MMF 1.5 g/d　2 次口服, 联合小剂量糖皮质激素(强地松 0.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)治疗, NS 的总有效率为 72.8%, 但因病例数有限, 有些病人仍在观察中, 本研究为初步结果, 希望随着时间延长, 治疗的总有效率会进一步提高。对难治性 LN 的自身抗体的控制迅速有效, 但尿蛋白恢复不理想。

3.3　MMF 与传统治疗对比

难治性 NS 和 LN 一直是肾脏科棘手的问题, 以往我们主要用糖皮质激素强地松为基础, 甲基强地松龙和/或 CTX 单独或双联冲击的传统治疗方法, 但有些病人无效, 而且长期应用存在感染、血糖升高甚至类固醇糖尿病、消化道出血、股骨头坏死、骨质疏松、骨髓抑制、剧烈的胃肠道反应、脱发、性腺抑制、出血性膀胱炎等副反应, 本组未见明显感染、肝脏损害及造血功能损害等副作用, 这与相关文献报道相符[8~10], 但我们在治疗肾移植病例时发现 4 例分别服用 MMF 1 周、11 个月、19 个月的患者, CSA 谷浓度在正常低限, 1 例顽固性腹泻, 4 例有严重骨髓抑制, 外周血白细胞、红细胞和血红蛋白、血小板显著降低, 呈现再生障碍性贫血状态, 3 例停药及用粒细胞刺激因子皮下注射后逐渐缓解, 1 例(治疗 19 个月者)因严重出血合并细菌、霉菌感染死亡, 这提示 MMF 并不是绝对安全, 对其副作用尤其是远期副作用应提高警惕。在远期副作用中, 尤其应该注意感染, 其理论基础是 MMF 抑制抗体的生成和免疫应答, 因而 MMF 在免疫抑制的同时合并感染的机会更多[2]。

MMF 治疗难治性 NS 和 LN 有肯定的疗效, 副作用较少, 值得推广, 在使用过程中注意感染、腹泻、全血细胞下降等并发症的预防。

参考文献:

[1] Yashima Y, Ohgane T. Pharmacological profiles of mycophenolate mofetil (CellCept), a new immunosuppressive agent[J]. Nippon Yakurigaku Zasshi, 2001, 117(2): 131—137.

[2] 刘　红, 胡伟新, 唐　政, 等. 霉酚酸酯对狼疮性肾炎患者体液和细胞免疫的影响[J]. 江苏医药杂志, 2001, 27(4): 282—283.

[3] 胡伟新, 刘志红, 陈惠萍, 等. 霉酚酸酯治疗顽固性Ⅳ型狼疮性肾炎[J]. 肾脏病与透析移植杂志, 1998, 6(7): 511—515.

[4] Hauser I A, Renders L, Radeke H H, *et al*. MMF inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosine depletion[J]. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14(1): 58—63.

[5] Remuzzi G, Zoja C, Gagliardini E, *et al*. Combining an antiproteinuric approach with MMF fully suppresses progressive nephropathy of experimental animals[J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(7): 1 542—1 549.

[6] Meiser B M, Pfeiffer M, Jagiello-kraatz, *et al*. Mycophenolate Mofetil dose adjustment based on trough levels improves outcome after heart transplantation[J]. Clin Biochem, 1998, 31(5): 329—333.

[7] William A B, Michael J Choi, Paul J Scheel, *et al*. Successful Mycophenolate Mofetil Treatment of Glomerular Diseases[J]. American Journal of Kidney Diseases, 1998, 31(2): 213—217.

[8] Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, *et al*. Mycophenolate Mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial[J]. Lupus, 1999, 8: 731—736.

[9] Fujihara C K, Denoronha I, Malheiros, *et al*. Combined mycophenolate mofetil and losartan therapy arrests established injury in the remnant kidney[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(2): 283—290.

[10] Simmons WD, Rayhill SC, Sollinger HW. Preliminary risk-benefit assessment of mycophenolate mofetil in transplant rejection[J]. Drug Saf, 1997, 17(2): 75—92.

(编辑　王　红)

(上接 458 页)

本研究采用的念珠菌显色培养基可直接从阴道拭子中进行分离鉴定白色念珠菌, 热带念珠菌, 克柔念珠菌, 类星型念珠菌。经生化试验确认, 符合率为 80% ~ 100%, 与国外报道一致[1]。我们将念珠菌培养基与生化试验在 24 ~ 72 h 鉴定效率进行比较, 结果显示显色培养基在三种时间内鉴定效率均高于生化试验, 大大缩短了检测时间。且由于不同种类念珠菌在显色培养基上显现不同颜色, 易识别念珠菌混合感染。因此, 显色培养基不仅用最简单和最少的方法鉴定菌种, 达到快速准确的目的, 而且对指导临床诊断和合理用药及采取预防措施具有重要的意义。

关键词: 霉菌; 培养; 检测

中图法分类号: R446.5　　文献标识码: B

参考文献:

[1] Houang E T S, Chu K c, Koehler A P, *et al*. Use of CHROMagar Candida for geninal speciments in the diagnostie laboratory[J]. Journal of Clinical Pathology, 1997, 50(7): 56.

(编辑　张大春)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net