

肾上腺糖皮质激素联合 ACEI/ARB 治疗原发性 IgA 肾病的疗效观察

潘璐璐 蔡 晖 周志宏 潘 敏 吴乐灿

摘 要 **目的** 研究肾上腺糖皮质激素联合血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂 (ACEI/ARB) 治疗原发性 IgA 肾病的疗效。**方法** 利用笔者所在科室慢性肾脏病患者随访数据,选取其中经肾活检确诊并长期正规随访的原发性 IgA 肾病患者,按照其既往治疗方案,排除使用过其他免疫抑制及未使用 ACEI/ARB 治疗者,分为肾上腺糖皮质激素组(激素组)和对照组。收集并比较两组患者的各项临床指标及实验室结果。**结果** 共入组 92 例患者,其中女性 50 例,占 54.3%,激素组 40 例,对照组 52 例,平均随访时间 27.8 个月。随访中激素组无患者出现肌酐翻倍,对照组 8 例出现肌酐翻倍,其中 2 例进入透析。随访前激素组 24h 尿蛋白定量、舒张压高于对照组 (P 均 <0.05)。随访末激素组舒张压、平均动脉压、24h 尿蛋白定量低于对照组 (P 均 <0.05)。对照组随访末血肌酐较随访前升高 ($P < 0.05$),激素组随访末血浆白蛋白较随访前升高 ($P < 0.05$)、随访末 24h 尿蛋白定量较随访前降低 ($P < 0.01$)。激素组 eGFR(估计肾小球滤过率)随访中上升,对照组则下降,比较两者改变差值差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 肾上腺糖皮质激素联合 ACEI/ARB 治疗能够减少 IgA 肾病患者尿蛋白,有效改善其预后。

关键词 肾上腺糖皮质激素 IgA 肾病 血管紧张素转化抑制剂 血管紧张素受体拮抗剂

中图分类号 R593.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.025

Effect of Corticosteroid Plus ACEI/ARB Therapy for Primary IgA Nephropathy. Pan Lulu, Cai Hui, Zhou Zhihong, et al. Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To assess the effect of corticosteroid plus angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (ACEI/ARB) therapy for primary IgA nephropathy patients. **Methods** Patients with IgA nephropathy confirmed by renal biopsy were selected in long-term follow-up, and these patients who used other immunosuppressive agents or didn't accept ACEI/ARB therapy were excluded. All enrolled patients were divided into two groups, corticosteroid group and control group. The clinical index and laboratory data of these patients were collected and compared. **Results** Totally 92 patients including 50 (54.3%) women were enrolled, of which 40 cases were in corticosteroid group and the other 52 cases in control group. The average follow-up time was 27.8 months. At the end of follow-up, no patient had doubled creatinine in corticosteroid group while 8 in control group, of which 2 cases accepted hemodialysis. Before follow-up, the 24h hours urine protein and diastolic pressure in corticosteroid group were more or higher than the control group significantly ($P < 0.05$). To the contrary, at the end of follow-up, 24h hours urine protein, diastolic pressure and mean arterial pressure were less or lower than control group obviously ($P < 0.05$). In control group, the creatinine level increased at the end of follow-up compared to beginning ($P < 0.05$). In corticosteroid group, the plasma albumin increased ($P < 0.01$) and 24h hours urine protein decreased ($P < 0.05$) obviously. The eGFR (estimated glomerular filtration rate) improved in corticosteroid group while declined in control group and the difference between two groups was significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Corticosteroid plus ACEI/ARB can effectively decrease the urine protein and improve the prognosis of patients with IgA nephropathy.

Key words Corticosteroids; IgA nephropathy; angiotensin converting enzyme inhibitors; Angiotensin receptor blockers

原发性 IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 是我国最常见的原发性肾小球肾炎,也是目前造成终末期肾脏病的主要原因之一。IgAN 的发病机制尚未完全阐

明,目前认为自身免疫、炎症激活、遗传和环境因素等机制参与其中。肾上腺糖皮质激素(激素)治疗对于延缓 IgA 肾病患者肾功能进展仍存在争议,虽然有临床观察发现激素能够改善部分 IgA 肾病患者肾功能进展速度,但 KDIGO2012 指南认为,仅有较弱的证据表明激素能够提供额外益处,同时该指南也指出目前只有少量的随机对照临床研究比较激素治疗和非激素治疗对 IgAN 肾功能进展作用的差异,因此该指南

基金项目:温州市科技计划项目(2011S0131)

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院肾内科(潘璐璐、蔡晖、周志宏、潘敏);温州医科大学附属第一医院(吴乐灿)

通讯作者:潘敏,电子信箱:pm_1234@163.com

尚不能获得明确证据证明激素治疗的疗效。

本研究收集经肾活检确诊并长期正规随访的 IgAN 患者的临床资料,回顾性分析激素治疗及非激素治疗对 IgAN 患者肾功能进展的影响,以评价激素治疗原发性 IgA 肾病的疗效。

对象与方法

1. 临床资料:纳入标准:①经肾活检确诊为原发性 IgAN 并长期正规随访患者;②患者年龄 > 18 岁且 < 75 岁;③随访时间 > 6 个月;④随访过程中持续使用 ACEI/ARB 药物来控制蛋白尿;排除标准:①使用过其他免疫抑制剂,如环磷酰胺、霉酚酸酯、环孢素 A、FK506 等;②有严重并发症,如肝硬化、心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病、先天性心脏病、重度肥胖、糖尿病、恶性高血压、血液系统疾病等。资料收集:详细收集患者的一般状况、治疗方案及实验室检查结果;采用简化 MDRD 公式计算估计肾小球滤过率(eGFR), $eGFR [ml/(min \cdot 1.73m^2)] = 186 \times [血清肌酐 (mg/dl)]^{-1.154} \times [年龄 (岁)]^{-0.203} \times (0.742 女性)$;以是否使用过激素治疗分为激素组和对照组;以血肌酐翻倍作为评价肾脏预后不良的终点事件。激素治疗方案:泼尼松片 0.5 ~ 1.0mg/(kg · d) 治疗 4 ~ 8 周,之后逐渐减至 0.2mg/(kg · d) 治疗,总疗程 6 ~ 8 个月。

2. 统计学方法:所有统计均采用 SPSS 15.0 软件计算,计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (25% ~ 75% 百分位数) 表示,正态分布数据的采用 *t* 检验或单因素方差分析,非正态分布数据采用 Mann - Whitney 法统计。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般状况:共 92 例原发性 IgAN 患者符合标准纳入随访,随访时间 6 ~ 136 个月,平均随访时间

27.8 个月,其中女性患者 50 例,占 54.3%。激素组 40 例,占 43.5%,对照组 52 例,占 57.5%。两组间的性别、年龄、出现肉眼血尿的比例和随访时间比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 入组患者一般状况及预后比较

项目	对照组	激素组	<i>P</i>
性别(男性/女性)	21/31	21/19	0.247
年龄(岁)	37.8 ± 10.6	36.1 ± 10.3	0.449
肉眼血尿(是/否)	9/43	2/38	0.071
随访时间(月)	26.5 ± 25.6	29.58 ± 21.5	0.539

2. 随访前后两组的临床指标及实验室结果:随访前两组比较,激素治疗组的舒张压、24h 尿蛋白定量高于对照组 (P 均 < 0.05)。随访末两组比较,激素治疗组的舒张压、平均动脉压、24h 尿蛋白定量低于对照组 (P 均 < 0.05)。组内比较,对照组随访末血肌酐较随访前升高 ($P < 0.05$),激素组随访末血浆白蛋白较随访前升高 ($P < 0.05$)、随访末 24h 尿蛋白定量较随访前降低 ($P < 0.01$)。组间比较 eGFR 的变化发现虽然随访前后对照组和激素组的 eGFR 水平差异无统计学意义,但是随访前对照组的 eGFR 平均值高于激素组,而在随访结束,对照组的 eGFR 平均值低于激素组,比较两组 eGFR 在随访前后的差值显示差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随访结束,在对照组肌酐翻倍患者有 8 例,其中 2 例进入透析,而激素组无患者出现肌酐翻倍,差异有统计学意义 ($P = 0.009$),详见表 2。

表 2 随访前后不同治疗组临床资料比较

项目	随访前		<i>P</i>	随访末		<i>P</i>
	对照组	激素组		对照组	激素组	
收缩压(mmHg)	126.3 ± 16.2	131.3 ± 20.4	0.202	127.5 ± 17.7	122.0 ± 12.2	0.096
舒张压(mmHg)	79.4 ± 10.2	84.6 ± 13.6	0.045	83.9 ± 11.0	78.7 ± 9.7	0.020
MAP(mmHg)	100.2 ± 15.2	95.0 ± 10.8	0.071	98.4 ± 12.4	93.1 ± 9.6	0.028
血白蛋白(g/L)	41.2 ± 14.7	38.5 ± 6.3 *	0.283	42.0 ± 5.4	41.6 ± 4.9 *	0.745
尿酸(mmol/L)	346.5 ± 99.5	361.2 ± 95.8	0.478	361.7 ± 109.4	340.0 ± 91.5	0.314
血肌酐(μmol/L)	79.5 ± 25.5 *	86.5 ± 29.2	0.226	126.9 ± 161.3 *	87.2 ± 32.4	0.089
eGFR(ml/min)	94.0 ± 33.0	87.2 ± 23.5	0.274	86.0 ± 39.6	89.4 ± 29.6	0.651
蛋白尿(g/24h)	1.0(0.7 ~ 1.5)	1.4(1.0 ~ 3.0) **	0.021	0.6(0.2 ~ 1.5)	0.3(0.2 ~ 0.9) **	0.040

MAP: 平均动脉压;eGFR: 估计肾小球滤过率;随访前后组内比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

讨 论

慢性肾小球肾炎仍是我国终末期肾脏病的首要病因,在笔者所在科室维持性血液透析患者中,34.1% 患者的原发病为慢性肾小球肾炎,而 IgAN 又

是我国原发性肾小球疾病的主要类型,占 45.26% ~ 58.20%,其 10 年的肾脏存活率分别为 85.1% 和 77.1%^[1,2]。近期虽然 KDIGO 提出基于循证医学证据的 IgAN 治疗意见,但 IgAN 的治疗方案仍存在

争议。

蛋白尿被大量研究证实是预测 IgAN 预后的最强独立危险因素,且具有数量依赖效应。但是蛋白尿具体的界值还不清楚,部分研究认为是 $<0.5\text{g/d}$,但也有研究发现降蛋白尿降至 1g/d 以下时,IgAN 的预后就能出现显著改善^[3]。血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)能够有效降低尿蛋白,延缓肾功能进展,这已被多项临床研究所证实,但尚未有严格的临床研究达到足够的随访时间可以证实 ACEI/ARB 减少终末期肾脏病发生率的作用^[4,5]。在本研究中所有患者均服用 ACEI 或 ARB 药物,在随访结束时,对照组尿 24h 尿蛋白定量较随访前下降,但由于随访例数不足,且 24h 尿蛋白定量波动较大,因此差异无统计学意义。

激素在 IgAN 治疗中的价值仍存在较大争议,KDIGO 指南中认为仅有较弱的证据表明激素可以改善肾脏预后。Pozzi 等^[6]认为对于中等量蛋白尿及肾功能正常的 IgAN 患者,用大剂量激素静脉冲击联合小剂量 $[0.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 隔日口服治疗 6 个月,可降低尿蛋白保护肾功能,而且短期的激素治疗也能使肾功能长期获益。而且有研究也发现在 ACEI/ARB 基础上加用激素治疗,能够更有效降低蛋白尿改善肾脏预后^[7]。笔者的研究显示激素组患者在治疗前尿蛋白水平显著高于对照组,这也符合临床常规对病情较重的 IgAN 患者使用激素的习惯。治疗后,激素组患者的 24h 尿蛋白定量显著下降($P < 0.01$),而且笔者的数据也显示血浆白蛋白水平也在治疗后有显著升高,其差异同样有统计学意义,这说明在尿蛋白排泄改善后,IgAN 患者的血浆白蛋白水平升高,显示在 ACEI/ARB 的基础上加用激素治疗可以进一步降低蛋白尿的排泄,提高血浆白蛋白水平。

较弱证据显示初始的肾小球滤过率(GFR)水平能够反映肾脏预后^[3]。本研究数据显示对照组患者在治疗前 GFR 水平高于治疗组,但在治疗后,激素组的 GFR 水平高于对照组,且比较两组治疗前后 GFR 的差异具有统计学意义。同时本研究还比较了血肌酐水平的变化,也发现对照组的血肌酐水平在治疗后有显著上升,而激素组无明显改变,另外笔者采用血

肌酐翻倍作为终点事件显示对照组有 8 例患者出现肌酐翻倍,而激素组无患者出现肌酐翻倍,差异有统计学意义。由此可见激素联合 ACEI/ARB 治疗能够延缓肾功能进展,改善肾脏预后。许多研究提示 ACEI/ARB 可延缓肾功能进展,本研究中由于未设阴性对照组,结果未提示。

血压控制可以改善尿蛋白排泄,延缓肾脏功能进展。本研究数据显示激素组舒张压较对照组下降,但其是否为激素治疗的结果尚需进一步证实,若为激素治疗结果,这亦可能为减少尿蛋白的机制之一。

综上所述,激素联合 ACEI/ARB 治疗 IgAN 可以有效降低尿蛋白排泄,延缓肾功能进展,改善患者预后。虽然在笔者随访患者中并未出现激素的严重不良反应,但已有报道激素长期治疗可能出现感染、类固醇性糖尿病、消化道出血、股骨头坏死等不良反应,因此需要密切随访,定期监测各项指标,以减少不良反应的发生。

参考文献

- 1 潘敏,金领微,李占园,等.维持性血液透析患者肺动脉高压的危险因素分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(6):520-523
- 2 王伟铭,贾晓媛,潘晓霞,等.单纯激素、激素联合环磷酰胺和激素联合麦考酚酯治疗肾功能不全 IgA 肾病的临床研究[J].上海交通大学学报:医学版,2013,33(2):162-167,173
- 3 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis[J]. Kidney inter Suppl, 2012, 2:139-274
- 4 Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(6):1880-1888
- 5 Li PK, Leung CB, Chow KM, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(5):751-760
- 6 Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(1):157-163
- 7 Horita Y, Tadokoro M, Taura K, et al. Prednisolone co-administered with losartan confers renoprotection in patients with IgA nephropathy[J]. Ren Fail, 2007, 29(4):441-446

(收稿日期:2014-09-26)

(修回日期:2015-01-07)