

原发性膜性肾病环孢素浓度与临床预后的分析

郭维康 刘文虎

摘要 **目的** 分析临床表现为肾病综合征的原发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)患者环孢素血药浓度与临床预后及并发症的关系,为临床上合理应用环孢素治疗 IMN 提供依据。**方法** 筛选住院诊断为肾病综合征的初治 IMN 患者,收集患者临床资料以及环孢素波谷浓度、缓解率、缓解时间、复发率、复发时间、感染率等进行对比分析。**结果** 低环孢素浓度组完全缓解率为 11 例(61.1%),部分缓解率为 3 例(16.7%),无效率为 4 例(22.2%)。高环孢素浓度组完全缓解率为 16 例(84.2%),部分缓解率为 1 例(5.3%),无效率为 2 例(10.5%),完全缓解率($P=0.15$)和缓解率($CR+PR2, P=0.33$)组间比较差异无统计学意义。生存分析显示高环孢素浓度组获得完全缓解率的时间有短于低浓度组的趋势,差异有边际联系($P=0.059$)。共 7 例患者复发者,复发率 18.9%(低环孢素浓度组 3/18 例,复发率 16.7%;高环孢素浓度组 4/19 例,复发率 21.1%), $P=1.00$ 。血肌酐超过基线值 30% 者共 3 例(8.1%),低环孢素浓度组 1 例,高环孢素浓度组 2 例。因感染住院者 4 例(10.8%,其中低浓度组有 1 例肺部感染,高浓度组有 1 例肺部感染,2 例肺结核);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P=0.40$)。**结论** 低环孢素浓度和高环孢素浓度均具有较好的缓解率,其中高环孢素浓度可能缓解时间短于低浓度组,复发率及不良反应发生率两组相当。对于中国患者即便较低的环孢素浓度仍可获得可观的缓解率,但有可能会延长缓解时间。

关键词 肾病综合征 原发性膜性肾病 环孢素 A 环孢素浓度

中图分类号 R692.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.07.008

Analysis on the Plasma Concentration and Clinical Prognosis of Primary Membranous Nephropathy Patients with Cyclosporin A. Guo Weikang, Liu Wenhui. Department of Nephrology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract **Objective** To analyze the relationship between cyclosporine A plasma concentration and clinical prognosis and complications in patients with primary membranous nephropathy (IMN) with nephrotic syndrome, and to provide a basis for clinically rational application of cyclosporine in the treatment of IMN. **Methods** We screened the patients with newly diagnosed IMN who were diagnosed with nephrotic syndrome in hospital, and collected clinical data and cyclosporine trough concentration, remission rate, remission time, recurrence rate, recurrence time, infection rate, etc. to be compared and analyzed. **Results** The CR of the low cyclosporine concentration group was 11 (61.1%), the PR2 was 3 (16.7%), and the NR was 4 (22.2%). The CR of the high cyclosporine concentration group was 16 (84.2%), the PR2 was 1 (5.3%), and the NR was 2 (10.5%). The complete remission rate ($P=0.15$) and remission rate ($CR+PR2, P=0.33$) were compared between the groups. The difference was not statistically significant. Survival analysis showed that the time to obtain CR in the high cyclosporine concentration group was shorter than that in the low concentration group, and the difference was marginal association ($P=0.059$). The recurrence rate or adverse reaction rate of the two groups was similar. **Conclusion** Both low cyclosporine concentration and high cyclosporine concentration had good remission rate, and the high cyclosporine concentration may be shorter than the low concentration group. The recurrence rate or adverse reaction rate of the two groups was similar. The study showed that even a lower rate of cyclosporine in Chinese patients can still achieve considerable remission rates, but it may prolong the remission time.

Key words Nephrotic syndrome; Primary membranous nephropathy; Cyclosporin A; Cyclosporin A trough concentration

膜性肾病是成人肾病综合征常见的病理类型之一。膜性肾病分为原发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)及继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN)两大类。IMN

约 70%~80% 表现为肾病综合征,其中约有 30% 患者在未来 20 年内会进展到终末期肾脏病阶段,需要透析或肾移植,影响患者生活质量,并增加家庭和政府负担,所以如何优化治疗 IMN 一直是国内外研究者努力的方向。2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)推荐应用激素联合环磷酰胺或激素联合环孢素 A 进行治疗。关于环孢素 A 联合激素的使用方案,指南建议应用环孢素 A 3~5mg/(kg·d),而对于

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81570660);北京市优秀人才培养基金资助项目(2016000021469G223)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院肾内科

通讯作者:刘文虎,电子邮箱:liuwenhu2013@163.com

环孢素 A 的最佳药物浓度并没有进行推荐,仅提及有文献建议将环孢素波谷浓度控制在 $125 \sim 175 \text{ ng/ml}$ ^[1]。但是,在临床上发现这个浓度对于中国患者可能设置过高,使环孢素不良反应如肌酐倍增、感染等风险增加。本研究回顾性分析首都医科大学附属北京友谊医院临床表现为肾病综合征、首次肾穿刺活检为 IMN 且初治方案为激素联合环孢素 A 的患者临床资料及缓解情况、复发情况等之间的关系,试图为临床应用环孢素 A 治疗 IMN 提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:收集 2013 年 6 月 ~ 2017 年 6 月首都医科大学附属北京友谊医院诊断为 IMN 且临床表现为肾病综合征的初治住院患者共 37 例。筛选入组患者应用环孢素 A 联合激素治疗,且于门诊规律随访,并均经肾穿刺活检病理诊断为 IMN,肾活检病理诊断符合 Ehrenreich - Churg 诊断标准。入组患者年龄 $18 \sim 75$ 岁,并排除存在合并严重感染性疾病、系统性红斑狼疮等 SMN、合并恶性肿瘤、合并乙型肝炎(以下简称乙肝)、丙型肝炎(以下简称丙肝)病毒感染及 HIV 感染、合并有威胁生命的并发症。

2. 研究方法:(1)治疗方案:泼尼松使用剂量为 0.6 mg/kg ,激素应用 2 个月后每月减 $5 \sim 20 \text{ mg/d}$,之后缓慢减量。患者起始剂量给予环孢素 A $2 \sim 3 \text{ mg/kg}$,平分到两次给药(间隔 12h),患者缓解之前环孢素 A 波谷浓度调整在 $60 \sim 120 \text{ ng/ml}$,如果使用环孢素 A 6 个月内达到缓解,则继续应用 $2 \sim 3$ 个月后每月减量 25%,直至减量至起始剂量的 50% 并维持至 12 个月,12 个月后减量至最小剂量($25 \sim 50 \text{ mg/d}$)维持半年至更长时间。如果出现部分缓解,而没有达到完全缓解,则继续使用足量环孢素至满 12 ~ 24 个月。如果出现无法解释的血清肌酐上升 $>30\%$,则环孢素 A 减半剂量,如果 4 周内血肌酐上升 $>50\%$ 则改用其他免疫抑制方案。如果 3 个月内尿蛋白量降低 $<25\%$,则认为药物无效,改用其他免疫抑制方案。(2)观察指标:收集患者临床资料:年龄、性别、合并高血压病史、血白蛋白、血肌酐、血尿素氮、血胆固醇、血红蛋白、24h 尿蛋白定量、环孢素 A 药物波谷浓度等临床资料。统计随访期间、缓解时间、复发时间及不良反应的发生情况。(3)疗效评定:完全临床缓解定义为 24h 尿蛋白定量 $<0.3 \text{ g/d}$ 。部分缓解(PR)定义为肾病综合征状态缓解,但是仍有明显的持续性蛋白尿,分为两种等级:①PR1:尿蛋白定量为 $0.3 \sim 1.0 \text{ g/d}$;②PR2:尿蛋白定量为 $1.0 \sim 3.5 \text{ g/d}$ 。无效(NR)定义

为经过 12 周治疗后肾病综合征状态持续不缓解,或尿蛋白定量下降 $<25\%$ 。复发定义为缓解或部分缓解后再次出现 $>3.5 \text{ g/d}$ 的蛋白尿。由于患者尿蛋白定量 $<1.0 \text{ g/d}$ 被认为预后良好,故本研究认定为完全临床缓解和 PR1 均为完全缓解(CR)。缓解时间定义为从开始使用激素和环孢素 A 治疗至缓解(完全缓解或部分缓解)的时间。复发时间定义为从开始缓解到第 1 次复发的时间。AKI 为根据 KDIGO 指南定义为 24h 内血肌酐上升 $>$ 基线 50% 或 $>26.4 \text{ mmol/L}$ 。

3. 统计学方法:应用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行统计分析,正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较应用配对 t 检验,非正态分布的计量资料采用非参数秩和检验。率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:入组 37 例患者根据环孢素浓度均值分为两组,低环孢素浓度组为环孢素浓度 $<89.3 \text{ ng/ml}$ ($n = 18$),高环孢素浓度组为环孢素浓度 $\geq 89.3 \text{ ng/ml}$ ($n = 19$)。其中低环孢素浓度组观察时间为 161 ~ 1649 天,高环孢素浓度组观察时间为 202 ~ 1626 天,详见表 1。

表 1 两组患者治疗前的一般临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	低环孢素 浓度组	高环孢素 浓度组	<i>P</i>
<i>n</i>	18	19	
年龄(岁)	45.0 ± 15.6	49.3 ± 12.2	0.35
男性	15(83.3)	11(59.7)	0.09
收缩压(mmHg)	127.8 ± 12.6	135.3 ± 17.7	0.15
体重(kg)	69.0 ± 10.9	71.0 ± 10.3	0.57
合并高血压比例	2(11.1)	12(63.2)	0.001
合并糖尿病比例	1(5.6)	5(26.3)	0.09
血清肌酐($\mu\text{mol/L}$)	76.0 ± 17.8	73.5 ± 13.5	0.63
血清尿素氮(mmol/L)	5.7 ± 2.7	4.4 ± 1.5	0.09
血清胆固醇(mmol/L)	8.0 ± 2.2	7.2 ± 2.7	0.33
血清白蛋白(g/L)	21.0 ± 4.9	21.6 ± 4.3	0.69
血红蛋白(g/L)	142.0 ± 19.6	127.4 ± 13.8	0.01
24h 尿蛋白定量(g/L)	5.3 ± 2.9	4.8 ± 2.0	0.59
环孢素 C0(ng/ml)	65.4 ± 13.0	111.8 ± 18.0	—
起始激素剂量(mg/kg)	0.66 ± 0.17	0.60 ± 0.13	0.26
观察时间(天)	774.6 ± 496.6	1006.2 ± 512.6	0.17

2. 治疗效果:低环孢素浓度组 CR 为 11 例(61.1%),PR2 为 3 例(16.7%),NR 为 4 例(22.2%)。高环孢素浓度组 CR 为 16 例(84.2%),PR2 为 1 例(5.3%),NR 为 2 例(10.5%),组间比较 CR($P = 0.15$)和缓解率(CR + PR2, $P = 0.33$)差异

无统计学意义,详见表 2。生存分析显示高环孢素浓度组获得 CR 的时间有短于低浓度组的趋势,差异有边际联系 ($P = 0.059$),详见图 1。将 CR 和 PR2 患者合并进行分析,发现高浓度组获得缓解的时间与低浓度组差异无统计学意义 ($P = 0.116$),详见图 2。

3. 复发:37 例缓解患者随访平均随访 931.8 ± 510.0 天,复发者 7 例,复发率 18.9%,其中低环孢素浓度组 3/18 例,复发率 16.7%;高环孢素浓度组 4/19 例,复发率 21.1%, $P = 1.00$,详见表 2。

表 2 低环孢素浓度组和高环孢素浓度组患者临床疗效比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

缓解和复发情况	低环孢素 浓度组	高环孢素 浓度组	P
n	18	19	
完全缓解率 (CR)	11 (61.1)	16 (84.2)	0.15
完全缓解时间 (天)	215.0 ± 105.1	210.1 ± 76.0	0.88
缓解率 (CR + PR2)	3 (16.7)	1 (5)	0.33
缓解时间 (天)	219.3 ± 97.3	202.6 ± 80.6	0.54
复发率	3 (16.7)	4 (21.1)	1.00
复发时间 (天)	641.3 ± 239.7	598.8 ± 363.4	0.86

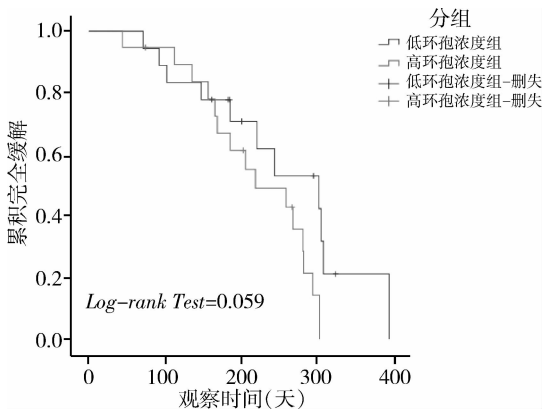


图 1 不同环孢素浓度完全缓解情况 (CR)

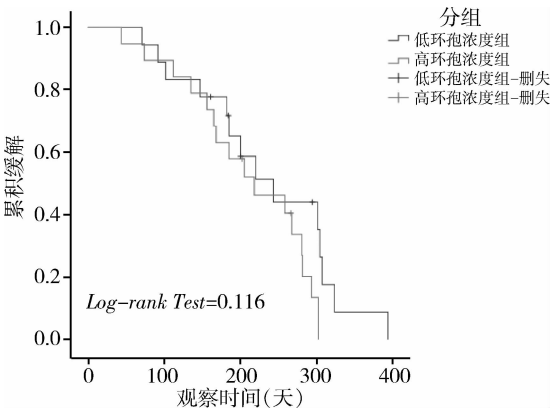


图 2 不同环孢素浓度缓解情况 (CR + PR2)

4. 不良反应:随访结束时,血肌酐超过基线值 30% 者共 3 例 (8.1%),其中低环孢素浓度组 1 例,高环孢素浓度组 2 例,但所有患者血肌酐水平仍在正常范围内。因感染住院者 4 例 (10.8%),其中低环孢素浓度组有 1 例肺部感染,高环孢素浓度组有 1 例肺部感染,2 例肺结核。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P = 0.40$)。

讨 论

IMN 是自身免疫介导的肾小球疾病,目前已经成为成人肾病综合征最常见的病理类型,国内报道年发生率为 14000 人/年,笔者医院统计 IMN 在肾病综合征患者中占 40% 左右^[2, 3]。而且研究报道,我国 IMN 有逐年递增趋势,成为终末期肾脏病最主要的病因之一^[4-6]。IMN 被认为是循环免疫复合物免疫沉积致病,所以目前被普遍使用激素和免疫抑制剂进行治疗。

环孢素 A 是一种钙调磷酸酶抑制剂,可以通过抑制白介素-2,3 和干扰素- γ 导致 T 淋巴细胞辅助细胞减少而发挥免疫抑制作用。除此之外环孢素还可以作用于足细胞而减少蛋白尿^[7]。环孢素 A 已经验证在 IMN 治疗有效,且成功应用于激素抵抗型和(或)细胞毒药物抵抗型 IMN 患者,使用环孢素 A 有很高的缓解率,同时长期应用复发率较低^[8-14]。因为与环磷酰胺不良反应谱有极大区别,所以 KDIGO 指南推荐环孢素 A 应用于一些无法应用环磷酰胺的肾小球疾病患者。

而一项关于中国 IMN 患者的 Meta 分析,钙调磷酸酶抑制剂比烷化剂有更高的完全和部分缓解率,不良反应更低^[15]。有一项回顾性分析研究了激素联合环孢素 A (2 年) 和 6 个月 Ponticelli 疗法 (激素联合苯丁酸氮芥和环磷酰胺交替疗法),这个研究挑战了长达 10 年的对于 IMN 公认疗法的认知,该研究表明,环孢素 A 组的患者有更高的缓解率 (85% vs 55%, $P = 0.004$),然而同样有更高的复发率 (41% vs 29%, $P > 0.05$)^[16]。

但是环孢素 A 作为免疫抑制剂也有它的短期和长期不良反应。虽然不良反应发生率目前尚无准确数据,但是毫无疑问环孢素 A 引起肾脏纤维化的不良反应已经被临床医生注意到,此外环孢素 A 还可以导致高血压、多毛、牙龈增生、感染、胆红素水平升高、轻度恶心。这些不良反应与环孢素 A 的血药浓度是密切相关的。

而对于 IMN 环孢素 A 最佳血药浓度的研究非常少。一项研究表明,对于 IMN 患者环孢素 A C2 浓度

设定在 $\geq 600\text{ng/ml}$ 是达到缓解的最佳浓度,而不良反应发生率与 $< 600\text{ng/ml}$ 组差异无统计学意义^[17]。而2007年发表的欧洲专家共识里面推荐对于肾病综合征IMN患者,环孢素A起始治疗方案推荐将C0控制在 $125 \sim 175\text{ng/ml}$,C2控制在 $400 \sim 600\text{ng/ml}$ ^[1]。而在临床工作中发现,对于我国患者C0控制在 $125 \sim 175\text{ng/ml}$ 可能设置过高,在临床应用过程中可产生更多毒性不良反应。回顾性分析发现,笔者将患者分为低环孢素浓度组(C0为 $65.4 \pm 13.0\text{ng/ml}$)和高环孢素浓度组(C0为 $111.8 \pm 18.0\text{ng/ml}$),发现两组缓解率和完全缓解率没有区别,但是相对于低浓度组,高浓度组可有较短的缓解时间($P=0.059$),国际上认为 $P=0.06$ 为有边际联系^[18-20]。虽然差异无统计学意义,笔者还是可以看到有此趋势。高浓度组相对低浓度组发生感染的概率增加。这提示临床医生在使用环孢素A时严密监测其浓度,当浓度较高时,需警惕其不良反应。

本研究为临床监测环孢素A浓度提供了一定的依据,但对于我国IMN患者最合适的环孢素A浓度尚需扩大样本量进行深入研究探讨。

参考文献

- Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, *et al.* Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations[J]. *Kidney Int*, 2007,72(12):1429-1447
- 刘旭,张启东,姜群,等. 肾病综合征1077例肾脏活检病理分析[J]. *临床和实验医学杂志*,2017,(18):1783-1786
- 郭燕,刁宗礼,刘文虎. 北京地区单中心2009~2016年肾脏病理疾病谱特征分析[J]. *中国临床医生杂志*,2017,6:58-61
- Hou JH, Zhu HX, Zhou ML, *et al.* Changes in the spectrum of kidney diseases: an analysis of 40,759 Biopsy-Proven cases from 2003 to 2014 in China[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2018,4(1):10-19
- Yang Y, Zhang Z, Zhuo L, *et al.* The spectrum of biopsy-proven glomerular disease in China: a systematic review[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018,131(6):731-735
- Pan X, Xu J, Ren H, *et al.* Changing spectrum of biopsy-proven primary glomerular diseases over the past 15 years: a single-center study in China[J]. *Contrib Nephrol*, 2013,181:22-30
- Guan N, Ren YL, Liu XY, *et al.* Protective role of cyclosporine A and minocycline on mitochondrial disequilibrium-related podocyte injury and proteinuria occurrence induced by adriamycin[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015,30(6):957-969
- Ren S, Wang Y, Xian L, *et al.* Comparative effectiveness and tolerance of immunosuppressive treatments for idiopathic membranous ne-

- phropathy: a network meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017,12(9):e0184398
- Xu J, Hu X, Xie J, *et al.* Management of membranous nephropathy in Asia[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2015,1(2):119-125
- Coban M, Eke RN, Kizilates F, *et al.* Effect of steroid and cyclosporine in membranous nephropathy that is resistant to steroid and/or cytotoxic treatment[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014,7(1):255-261
- Fervenza FC, Canetta PA, Barbour SJ, *et al.* A multicenter randomized controlled trial of rituximab versus cyclosporine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (MENTOR)[J]. *Nephron*, 2015,130(3):159-168
- Howman A, Chapman TL, Langdon MM, *et al.* Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2013,381(9868):744-751
- Li J, Zhang YM, Qu Z, *et al.* Low-dose cyclosporine treatment in Chinese nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy: an uncontrolled study with prospective follow-up[J]. *Am J Med Sci*, 2010,339(6):532-536
- Hassan K, Kristal B. Improving long-term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a distinctive cyclosporine regimen[J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2016,68(3):293-301
- Xie G, Xu J, Ye C, *et al.* Immunosuppressive treatment for nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis based on Chinese adults[J]. *PLoS One*, 2012,7(9):e44330
- Goumenos DS, Katopodis KP, Passadakis P, *et al.* Corticosteroids and ciclosporin A in idiopathic membranous nephropathy: higher remission rates of nephrotic syndrome and less adverse reactions than after traditional treatment with cytotoxic drugs[J]. *Am J Nephrol*, 2007,27(3):226-231
- Saito T, Iwano M, Matsumoto K, *et al.* Significance of combined cyclosporine-prednisolone therapy and cyclosporine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled multicenter trial[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014,18(5):784-794
- Sakauchi F, Nojima M, Mori M, *et al.* Serum insulin-like growth factors I and II, insulin-like growth factor binding protein-3 and risk of breast cancer in the Japan Collaborative Cohort study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009,10 Suppl:51-55.
- Mahmud I, Abdel-Mannan OA, Wotton CJ, *et al.* Maternal and perinatal factors associated with hospitalised infectious mononucleosis in children, adolescents and young adults: record linkage study[J]. *BMC Infect Dis*, 2011,11:51
- Ma Y, Wang M, Yuan W, *et al.* The significant association of Taq1A genotypes in DRD2/ANKK1 with smoking cessation in a large-scale meta-analysis of caucasian populations[J]. *Transl Psychiatry*, 2015,5:e686

(收稿日期:2018-09-12)

(修回日期:2018-09-29)