

麦考酚吗乙酯联合来氟米特与麦考酚吗乙酯单药维持治疗狼疮肾炎的疗效对比

罗香雅 刘琪 陈瑞林 林泽英 黄文辉

【摘要】 目的 比较麦考酚吗乙酯(MMF)联合来氟米特与 MMF 单药维持治疗狼疮肾炎的疗效和安全性。**方法** 收集经诱导治疗达到完全缓解或部分缓解后的 44 例Ⅲ~V 型狼疮肾炎患者临床资料,按其治疗方案分为多靶点组 21 例与单药组 23 例,2 组在相同的综合治疗基础上,多靶点组予 MMF 0.5 g 每日 2 次联合来氟米特 10 mg/d,单药组予 MMF 0.5 g 每日 2 次,总观察时间 18 个月,比较治疗前后疗效(主要观察终点为肾脏复发)及安全性。**结果** 2 组治疗后均未出现死亡和终末期肾病患者。多靶点组维持治疗狼疮肾炎的无复发生存率高于单药组(95% vs. 70%, $P < 0.05$)。多靶点组完全缓解率高于单药组(81% vs. 44%, $P < 0.05$),且多靶点组患者维持治疗后完全缓解率高于治疗前(81% vs. 24%, $P < 0.01$),单药组治疗前后完全缓解率比较差异无统计学意义(35% vs. 44%, $P > 0.05$)。2 组患者的不良反应以感染及胃肠道症状最为常见,组间不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** MMF 联合来氟米特多靶点维持治疗狼疮肾炎预防肾脏复发和维持肾脏完全缓解均优于 MMF 单药治疗。

【关键词】 麦考酚吗乙酯;来氟米特;狼疮肾炎;维持治疗;肾脏复发

Comparison of clinical efficacy between mycophenolate mofetil combined with leflunomide and mycophenolate mofetil alone in maintenance therapy of lupus nephritis Luo Xiangya, Liu Qi, Chen Ruilin, Lin Zeyang, Huang Wenhui. Department of Rheumatology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China

Corresponding author, Huang Wenhui, E-mail: gyhwh@126.com

【Abstract】 Objective To compare the clinical efficacy and safety between mycophenolate mofetil (MMF) in combination with leflunomide and MMF alone in the maintenance therapy of lupus nephritis. **Methods** Clinical data of 44 patients with type III-V lupus nephritis who obtained complete remission (CR) or partial remission (PR) after induction treatment were collected. All patients were assigned into the multi-target ($n = 21$) and monotherapy groups ($n = 23$). Besides the comprehensive treatment, MMF at a dose of 0.5 g twice a day in combination with leflunomide at a dose of 10 mg/d was administered in the multi-target group, and MMF at a dosage of 0.5 g was given twice daily in the monotherapy group. The duration of follow-up was 18 months. The clinical efficacy (renal flare as the end-point event) and safety before and after corresponding treatment were statistically compared. **Results** In both groups, no patient died or presented with end-stage renal disease after treatment. In the multi-target group, the lupus nephritis recurrence-free survival rate was 95%, significantly higher compared with 70% in the monotherapy group ($P < 0.05$). In the multi-target group, the CR rate was 81%, higher than 44% in the monotherapy group ($P < 0.05$). In the multi-target group, the CR rate after treatment was 81%, higher than 24% before treatment ($P < 0.01$), whereas no statistical significance was observed in the monotherapy group in terms of CR rate before and after treatment (35% vs. 44%, $P > 0.05$). In both groups, infection and gastrointestinal symptom were the most common adverse events. No statistical significance was noted regarding the incidence of adverse events between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with the MMF monotherapy, MMF in combination with leflunomide maintenance therapy is more efficacious in preventing the incidence of renal flare and maintaining the CR of kidney.

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.12.007

基金项目:广东省科技计划项目(2013B021800280)

作者单位:510260 广州,广州医科大学附属第二医院风湿免疫科

通讯作者,黄文辉,E-mail: gyhwh@126.com

【Key words】 Mycophenolate mofetil; Leflunomide; Lupus nephritis;
Maintenance therapy; Renal flare

SLE 是可累及各个系统和器官的自身免疫性疾病,常累及肾脏出现狼疮肾炎。目前肾脏受累是 SLE 患者复发率和病死率的最强预测因素,尽管过去 50 年里 SLE 患者的预后有了很大提高,但是肾衰竭的发生率没有下降。狼疮肾炎的治疗分 2 个阶段,诱导治疗阶段的目的是快速达到肾脏缓解,维持治疗阶段的目的是预防复发和肾脏病情进展。2012 年美国风湿病学会发布的狼疮肾炎治疗指南推荐,以小剂量肾上腺皮质激素(激素)联合麦考酚吗乙酯(MMF)或硫唑嘌呤进行长期维持治疗^[1]。但是 MAINTAIN 研究组和 ALMS 研究组发现上述疗法的肾脏复发率高达 10%~26%,不良反应发生率高达 90%以上^[2-3]。由于狼疮肾炎存在多种免疫机制异常从而导致肾脏病情多变,因此本研究探讨与 MMF 单药维持治疗相比,应用 MMF 联合来氟米特多种免疫抑制药多靶点维持治疗狼疮肾炎的临床疗效,现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

选择 2013 年 6 月至 2015 年 6 月在我科住院的狼疮肾炎患者,年龄 16~60 岁,性别不限。入选患者均符合以下标准:①符合 1997 年美国风湿病学会修订的 SLE 分类标准,SLE 疾病活动性指数(SLEDAI)>4 分;②尿蛋白持续>0.5 g/24 h 或蛋白尿大于(+++),和(或)细胞管型包括红细胞管型、血红蛋白管型、颗粒管型、管状管型或混合管型,“活动性尿沉渣”(排除感染红细胞>5 个/高倍视野,白细胞>5 个/高倍视野)可替代细胞管型;③入组前肾活组织检查(活检)确诊为狼疮肾炎,根据 2003 年国际肾脏病协会及肾脏病理学会的狼疮肾炎病理分型标准,病理类型符合为Ⅲ或Ⅲ+V 型、Ⅳ或Ⅳ+V 型、V 型狼疮肾炎,病理慢性指数≤3 分;④经 MMF 或环磷酰胺诱导治疗达完全缓解或部分缓解;⑤在入组前所有患者及其家属均签署知情同意书。排除标准如下:①血清肌酐>265.2 μmol/L,或估计肾小球滤过率(eGFR)<30 ml/(min·1.73 m²);②ALT 或 AST 超过正常上限 2 倍;③空腹血糖>6.1 mmol/L 或餐后 2 h 血糖>7.8 mmol/L;④对方案中任一免疫抑制药物过敏或有禁忌证者;⑤妊娠、哺乳期妇女,或拒绝避孕

者;⑥合并危及生命的并发症,如严重感染、神经精神狼疮等。

二、分组及治疗方案

收集符合上述条件的 44 例患者临床资料,按其治疗方案分为多靶点组 21 例和单药组 23 例。2 组患者的泼尼松维持剂量均为 10 mg/d(或等量其他激素),均同时服用厄贝沙坦 150 mg/d[目标血压控制在 140/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以下],羟氯喹 200 mg 每日 2 次,停止合用其他免疫抑制药,如硫唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤、环孢素等。在上述基础上,多靶点组予 MMF 0.5 g 每日 2 次联合来氟米特 10 mg/d,单药组予 MMF 0.5 g 每日 2 次。如患者出现以下情况,免疫抑制药减量或暂停:①血清肌酐升高超过基线 25%或持续倍数递增;②ALT 或 AST 超过正常上限 2 倍;③血白细胞降低至正常值下限(排除 SLE 活动);④因药物引起的严重胃肠道不适不能耐受。

三、随访及观察指标

收集 44 例患者的病史和实验室检查结果,包括性别、年龄、SLE 病程、狼疮肾炎病程、SLEDAI、肾脏病理类型、尿蛋白定量、尿沉渣、血清白蛋白、血清肌酐、补体(C)3、抗双链 DNA 抗体(ds-DNA)等。每 3 个月随访 1 次,记录患者临床表现及实验室检查,包括 24 h 尿蛋白定量、尿沉渣、血清肌酐、全血细胞计数、ALT、AST 等。详细记录治疗过程中的各种不良反应,包括感染、过敏、脱发、胃肠道症状、肝酶升高、血液系统损害及女性月经情况等。肝酶升高定义为 ALT 或 AST 升高超过正常上限 2 倍。血液系统损害需排除 SLE 疾病活动所致。eGFR 采用 MDRD 简化公式计算。总随访时间 18 个月。主要观察终点为治疗失败,包括死亡、终末期肾病(ESRD)、血清肌酐持续倍数升高、狼疮肾炎复发或需补救治疗(激素冲击、环磷酰胺冲击和 Ig 冲击)。肾脏复发定义为完全缓解者尿蛋白定量≥1.0 g/24 h、部分缓解者尿蛋白定量上升≥2.0 g/24 h,且尿蛋白/血清肌酐比值倍增,伴或不伴血尿增加[尿沉渣红细胞计数倍增,尿红细胞≥5 个/高倍视野或(++)或出现细胞管型或血清肌酐升高≥25%基础值]。完全缓解定义为尿蛋白定量<0.5 g/24 h、无活动血尿及细胞管型、血清肌酐升高<25%。部分缓解定义为尿蛋白定量

下降超过基础值 50% 且尿蛋白 <3.5 g/24 h，尿红细胞计数下降超过基础值 50%，血清肌酐正常或上升不超过 25%。

四、统计学处理

使用 SPSS 17.0 处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；不符合正态分布的计量资料以中位数(上、下四分位数)表示，采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料以百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切

概率法，其中治疗前后率的比较采用配对 χ^2 检验。以 Kaplan-Meier 法分析肾脏无复发生存率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组狼疮肾炎患者的基线资料比较

2 组狼疮肾炎患者的基线资料比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)，见表 1。

表 1 单药组和多靶点组狼疮肾炎患者的基线资料比较				
项 目	单药组 (n = 23)	多靶点组 (n = 21)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
性别 (男/女, 例)	3/20	2/19	-	1.000 ^a
年龄 (岁)	29.4 ± 8.3	30.1 ± 9.3	0.193	0.663
SLE 时间 (月)	33.9 ± 13.6	35.9 ± 14.4	0.022	0.882
狼疮肾炎时间 (月)	22.2 ± 7.5	24.1 ± 9.1	0.000	0.997
SLE 活动指数	10 (4, 11)	11 (5, 11)	-0.752	0.452
肾脏病理分型 [例 (%)]			0.001	0.970
Ⅲ或Ⅲ + V 型	5 (22)	6 (29)		
Ⅳ或Ⅳ + V 型	12 (52)	8 (38)		
V 型	6 (26)	7 (33)		
尿蛋白 [例 (%)]			0.635	0.426
0.6 ~ 3.5 g/24 h	15 (65)	16 (76)		
0 ~ 0.5 g/24 h	8 (35)	5 (24)		
尿沉渣阳性 [例 (%)]	14 (61)	12 (57)	0.063	0.802
血清白蛋白 (g/L)	32.7 ± 6.2	34.6 ± 6.6	0.627	0.433
血清肌酐 > 109 μmol/L	1 (4)	1 (5)	-	1.000 ^a
血清肌酐 (μmol/L)	69.6 ± 17.8	65.5 ± 17.1	0.259	0.613
C3 < 0.79 g/L [例 (%)]	12 (52)	17 (81)	2.867	0.090
双链 DNA 阴性 [例 (%)]	2 (9)	2 (10)	-	1.000 ^a
诱导治疗后病情 [例 (%)]			0.635	0.426
完全缓解	8 (35)	5 (24)		
部分缓解	15 (65)	16 (76)		

注:^aFisher 确切概率法

二、2 种维持治疗方案的疗效比较

随访结束时，2 组均未出现死亡、ESRD、肾功能持续恶化和严重肾脏外活动需补救治疗患者，治疗失败均为出现肾脏复发。对 2 组患者均随访 18 个月，所有患者在治疗前后的血清肌酐、血清白蛋白、血细胞、肝功能治疗前后无明显变化。在随访过程中，2 组患者对维持治疗方案的肾脏反应

不同，见图 1。至维持治疗 18 个月，多靶点组、单药组中无复发生存者分别有 20 例、16 例，多靶点组的肾脏无复发生存率高于单药组 (95% *vs.* 70%， $\chi^2 = 4.864$ 、 $P = 0.028$)，见图 2。多靶点组和单药组的完全缓解率分别为 81% (17/21) 和 44% (10/23)，多靶点组的完全缓解率高于单药组 ($\chi^2 = 6.502$ ， $P = 0.011$)，且多靶点组患者维持治

疗后完全缓解率高于治疗前(81% *vs.* 24% , $\chi^2 = 13.745$, $P < 0.001$) , 单药组在治疗前后的完全缓

解率比较差异无统计学意义(35% *vs.* 44% , $\chi^2 = 0.365$, $P = 0.546$) , 见图 3。

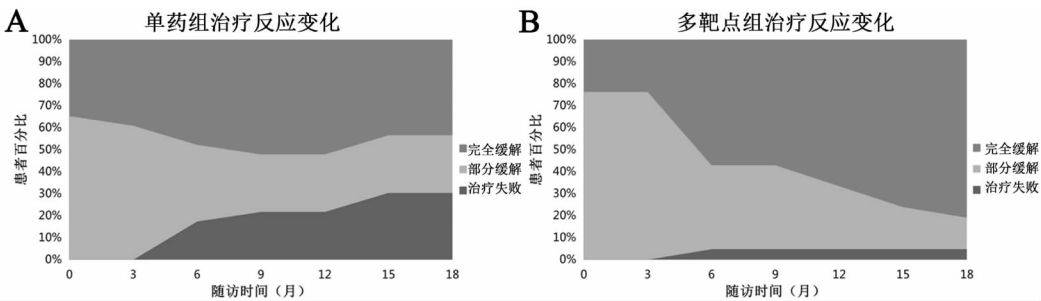


图 1 单药组和多靶点组患者在随访期间对治疗反应的变化过程

A: 单药组 23 例患者在治疗过程中的疗效变化; B: 多靶点组 21 例患者在治疗过程中的疗效变化

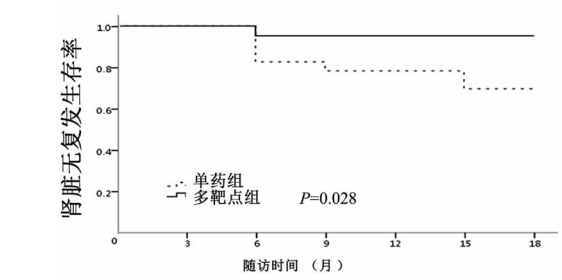


图 2 单药组和多靶点组患者的肾脏无复发生存率比较

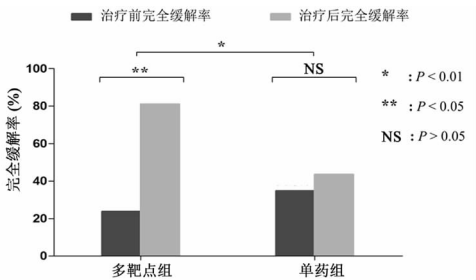


图 3 治疗前后单药组和多靶点组患者的完全缓解率比较

三、2 种维持治疗方案的安全性分析

多靶点组与单药组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$) , 2 组均以感染及胃肠道症状最为常见, 见表 2。多靶点组感染和胃肠道不适发生率分别 43% 和 29% , 其中 1 例同时出现感染、胃肠道症状及肝酶升高, 1 例同时出现感染及肝酶升高。单药组的感染和胃肠道不适发生率分别为

39% 和 30% , 未出现脱发患者, 其中 1 例同时出现感染、胃肠道症状及白细胞减少, 2 例同时出现感染及月经紊乱, 2 例同时出现感染及胃肠道症状。多靶点组与单药组出现 1 种以上不良反应者比例比较差异无统计学意义(10% *vs.* 22% , $\chi^2 = 2.687$, $P = 0.101$)。

表 2	单药组和多靶点组狼疮肾炎患者的不良反应比较			例 (%)
不良反应	单药组 (n = 23)	多靶点组 (n = 21)	χ^2 值	P 值
感染	9 (39)	9 (43)	0.063	0.802
上呼吸道感染	3	4		
肺炎	2	1		
尿路感染	1	1		
带状疱疹	3	3		
白细胞下降	2 (9)	1 (5)	0.007	0.935
脱发	0	1 (5)	-	0.477 ^a
胃肠道反应	7 (30)	6 (29)	0.018	0.892
恶心、呕吐	6	5		
腹泻	1	1		
肝酶升高	2 (9)	1 (5)	0.007	0.935
月经紊乱	1 (4)	2 (10)	0.007	0.935
至少有发生 1 种不良反应者	17 (74)	17 (81)	0.039	0.844

注 :^aFisher 确切概率法

讨 论

国内外关于狼疮肾炎维持治疗的研究数据较少^[2-3]。难治性狼疮肾炎治疗未达标时明显增加终末期肾病的发生率^[4]。早期国际上多以美国国立卫生研究院 (NIH) 推荐的静脉注射环磷酰胺作为治疗狼疮肾炎的标准方案,但是性腺毒性限制了其长期应用,新型免疫抑制药 MMF 和硫唑嘌呤口服维持治疗狼疮肾炎的疗效肯定,不良反应发生率相对较少,是目前狼疮肾炎维持治疗的推荐药物^[4]。Houssiau 等^[3]进行的 MAINTAIN 研究比较了 MMF 与硫唑嘌呤维持治疗狼疮肾炎的疗效,长期观察 105 例患者,纳入患者均予环磷酰胺诱导缓解后随机进入 MMF 组 ($n=53$) 和硫唑嘌呤组 ($n=52$),随访 4 年,肾脏复发率在 MMF 组为 19% ($n=10$),硫唑嘌呤为 25% ($n=13$),不良反应除血细胞减少在硫唑嘌呤组高于 MMF 组 (23.0% *vs.* 3.8%) 外,其他不良反应发生率相近。随后 Dooley 等^[2]进行的 ALMS 研究也比较了 MMF 和硫唑嘌呤的长期疗效,该项研究共纳入 227 例患者,使用环磷酰胺或者 MMF 诱导缓解随机进入维持治疗的 MMF 组 ($n=116$) 或硫唑嘌呤组 ($n=111$),随访 3 年,MMF 组治疗失败率 (包括死亡、肾脏复发、ESRD、血清肌酐倍数升高或狼疮肾炎需要补救治疗, 16.4% *vs.* 32.4%)、肾脏复发率 (12.9% *vs.* 23.9%) 均低于硫唑嘌呤组;经环磷酰胺诱导治疗后的患者,MMF 组的治疗失败率低于硫唑嘌呤组 (11.1% *vs.* 28%),MMF 诱导治疗后,MMF 组也同样低于硫唑嘌呤组 (20.9% *vs.* 36.2%);MMF 组的不良反应发生率 (23.5% *vs.* 33.3%) 及因不良反应而减药者比例 (25.2% *vs.* 39.6%) 均低于硫唑嘌呤组。

多靶点治疗狼疮肾炎是近年国内外的研究热点。Ikeuchi 等^[5]报道,MMF 联合他克莫司诱导治疗狼疮肾炎的完全缓解率明显高于他克莫司单药 (81% *vs.* 38%)。王清华等^[6]报道,使用激素与他克莫司及环磷酰胺联合治疗 25 例 V + IV 型难治性狼疮性肾炎,治疗 6 个月后完全缓解率为 38.5%,治疗 12 个月完全缓解率为 51.2%,总体有效率达到 91.8%。笔者前期也比较了 MMF 联合环磷酰胺半量与环磷酰胺单药诱导治疗狼疮肾炎的疗效,结果显示 MMF 联合环磷酰胺的完全缓解率高于单用环磷酰胺 (84% *vs.* 60%, $P<0.05$)。但目前国内外多靶点维持治疗狼疮肾炎的研究少见。本研究中,2 组患者均使用 MMF 或环磷酰胺诱导缓解,

结果显示 MMF 联合来氟米特多靶点维持治疗在狼疮肾炎预防肾脏复发和维持肾脏缓解的疗效均优于 MMF 单药。患者出现肾脏复发可重新诱导缓解,或使用加强免疫抑制药 (如静脉激素治疗) 控制病情活动。将治疗的肾脏反应由好至差依次分为肾脏完全缓解、肾脏部分缓解和肾脏复发,本研究结果表明多靶点组的完全缓解率 (81% *vs.* 24%)、无复发生存率 (95% *vs.* 70%) 均高于单药组,且多靶点组诱导后的完全缓解率相比单药组升高更明显,提示 MMF 联合来氟米特多靶点治疗狼疮肾炎的疗效更佳。本研究表明,MMF 联合来氟米特预防肾脏复发和维持肾脏完全缓解均优于 MMF 单药,该维持治疗方案对 MMF、硫唑嘌呤、环磷酰胺等药物单独维持治疗狼疮肾炎疗效欠佳的患者可能是一个新选择。

本研究中 44 例患者均对治疗药物有肾脏反应,但单药组的肾脏无复发生存率低于 Dooley 等^[2]的报道,这可能与种族差异、样本量少、随访时间短、研究为开放性有很大关系,日后研究将增大样本量、延长随访时间,使研究结果更有意义。

不良反应发生率在多靶点组及单药组均超过 70%,其中感染和胃肠道症状最常见,与文献报道相似^[2-3]。44 例患者出现不良反应予减药后均可改善或耐受。在多靶点组出现脱发 1 例,该患者减量后脱发症状改善,考虑可能与来氟米特有关。感染出现最多为上呼吸道感染和带状疱疹感染,对症治疗均可改善。廖兢业^[7]分析 SLE 并发感染中以呼吸道感染最为常见,且多脏器损害、病情活动明显、尿蛋白 ≥ 3.5 g/24 h、应用免疫抑制药 ≥ 3 种、环磷酰胺累计量和激素日剂量高的 SLE 患者容易发生感染。本研究中,多靶点组感染的发生率略高于单药组,但组间比较差异无统计学意义。鉴于本研究样本量少,随访时间短,延长随访时间不良反应发生率可能会升高,故日后研究将进一步评估多靶点用药的安全性。

综上所述,采用 MMF 联合来氟米特多靶点维持治疗狼疮肾炎,其预防肾脏复发和维持肾脏完全缓解均优于 MMF 单药治疗,安全性好,可为狼疮肾炎的治疗提供新方案。但多靶点治疗的最佳疗程、远期预后、远期不良反应以及对不同类型狼疮肾炎的疗效仍需进一步研究探讨。

参 考 文 献

- [1] Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI,

- Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64 (6): 797-808.
- [2] Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N; ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2011, 365 (20): 1886-1895.
- [3] Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, Fiehn C, de Ramon Garrido E, Gilboe IM, Tektonidou M, Blockmans D, Ravelingien I, le Guern V, Depresieux G, Guillevin L, Cervera R; MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupusnephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69 (12): 2083-2089.
- [4] Ponticelli C, Glasscock RJ, Moroni G. Induction and maintenance therapy in proliferative lupus nephritis. *J Nephrol*, 2010, 23 (1): 9-16.
- [5] Ikeuchi H, Hiromura K, Takahashi S, Mishima K, Sakurai N, Sakairi T, Kaneko Y, Maeshima A, Kuroiwa T, Nojima Y. Efficacy and safety of multi-target therapy using a combination of tacrolimus, mycophenolate mofetil and a steroid in patients with active lupus nephritis. *Mod Rheumatol*, 2014, 24 (4): 618-625.
- [6] 王清华, 张卓, 彭亮, 严华姿, 刘育莲. 多靶点治疗难治性狼疮性肾炎的疗效及安全性研究. *健康之路*, 2015, 14 (7): 1-2.
- [7] 廖兢业. 系统性红斑狼疮并发感染的临床分析——附 121 例报告. *新医学*, 2013, 44 (9): 632-635.

(收稿日期: 2017-08-20)

(本文编辑: 林燕薇)

