

新型免疫抑制剂霉酚酸酯在狼疮性肾炎中的应用

沈阳军区卫生人员训练基地临床教研室 116017 赵达明

[文章编号] 1562-9023 (2003) -02-0046-02

霉酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 是近年报道的用于治疗狼疮性肾炎的免疫抑制剂, 此前已经在实体器官移植及类风湿关节炎等自身免疫性疾病中加以应用。它主要通过选择性抑制鸟嘌呤核苷酸经典合成途径的限速酶—次黄嘌呤核苷酸脱氢酶, 而发挥免疫抑制作用, 例如, 抑制 T 和 B 淋巴细胞的增殖及某些自身抗体与粘附分子的产生^[1, 2]。

系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种自身免疫性疾病, 肾脏是最多累及的器官之一, 即发生狼疮性肾炎。许多 SLE 患者早期即有肾脏损害发生, 而且具有一定的隐匿性。另外, 相当一部分狼疮性肾脏损害属于弥漫增殖性 (IV 型) 狼疮性肾炎^[3]。虽然目前临床上多采用皮质类固醇加环磷酰胺冲击疗法控制狼疮性肾炎的活动性肾脏损害, 但是环磷酰胺的毒性或不良反应较大, 患者复发率也较高, 部分患者甚至对治疗产生抵抗, 因此一些学者便开始研究新型免疫抑制剂—MMF, 以期获得更好的治疗狼疮性肾炎的方法。根据动物实验, MMF 可以使狼疮性肾炎鼠模型的一些实验指标向好的方向转化^[4, 6]; 而结合其它免疫抑制剂治疗人的狼疮性肾炎的临床实验也初步呈现令人乐观的结果, 且不良反应较轻。

1997 年胡伟新等报告了 MMF 对重症狼疮性肾炎的治疗个案。此例患者对甲泼尼龙加环磷酰胺疗法无疗效反应, 并且出现肾功能衰竭症状。作者以 MMF 1.5g/d 联合小剂量皮质类固醇, 经过数月治疗使患者尿蛋白减少, 一些免疫学指标得到改善; 2 个月后肾活检见新月体体积缩小, 数目下降 20%。次年, Glicklich 报告 2 例环磷酰胺治疗失败的 IV 型狼疮性肾炎, 继以 MMF 治疗有效。另一报告显示, MMF 对 3 例血清抗中性粒细胞胞浆抗体阳性的 IV 型狼疮性肾炎亦有较好疗效^[7, 9]。Dooley 等^[10]对 13 例病情恶化或不能接受环磷酰胺治疗的狼疮性肾炎, 改以 MMF (加泼尼松龙), 并将治疗前、后一些反应病情活动的指标进行对比, 如血清肌酐平均下降 0.26 micromol/L ($P < 0.05$), 尿蛋白量减少, 尿蛋白/肌酐比值平均降幅为 2.53 ($P < 0.05$); 在部分病例中, 血清补体 C₃ 有所回升, 抗双链 DNA (ds-DNA) 抗体有所降低。在治疗过程中也出现一些不良反应, 包括白细胞数下降、胃炎、恶心与呕吐, 个别甚至出现胰腺炎及肺炎。MMF 开始摄入剂量为 0.5-2g/d, 以后根据个体情况加以调整。Kingdon 等^[11]治疗 13 例狼疮性肾炎 (其中 IV 型狼疮性肾炎 7 例), 这些患者均不宜继续接受以往的皮质类固醇/环磷酰胺联合治疗方案, 或必须降低用药剂量。作用给予其中 9 例患者 MMF 加泼尼松龙, 1 例外加环磷酰胺, 其余 3 例单用 MMF。平均 25 个月的治疗 (1.0g/d) 过程显示, 大多数患者血清学指标好转; 观察还

表明, MMF 既能遏制肾功能减退, 又可减少皮质类固醇的用量。有人^[12]给予 20 例狼疮性肾炎患者 MMF (联合皮质类固醇), 其 MMF 初始剂量 1.0-1.5g/d, 平均治疗时间近 11 个月。结果治疗后 24h 尿蛋白定量下降十分明显, 从 5.55g 降至 1.54g; ANA 转阴率 3 个月与 6 个月分别达 63% 和 81%, 抗 ds-DNA 抗体由治疗前 23.77IU/ml 降至 9.19IU/ml; 6/8 例肾功能不全者 3 个月内血清肌酐降至正常; 2 例重复肾活检示肾小球活动性病变更明显减轻。MMF 治疗的不良反应较少, 偶有白细胞减少、感染、带状疱疹等。Chan 等^[13]的随机分组对照研究显示, MMF/泼尼松龙组合与环磷酰胺 (硫唑嘌呤)/泼尼松龙组合效果相当, 且不良反应更少。在实验中 42 例 IV 型狼疮性肾炎平均分成 2 组, 第 1 组应用 MMF 加泼尼松龙 12 个月, 第 2 组应用泼尼松龙加环磷酰胺 (前 6 个月) 与硫唑嘌呤 (后 6 个月)。结果显示, 两组的完全及部分缓解率基本无差别, 感染发生率分别为 19% 与 33% ($P > 0.05$), 但是第 2 组却出现诸如脱发、白细胞减少等不良反应。叶志中等^[14]类似研究与 Chan 等的报告相近似, 只是 MMF 组除了感染之外, 也出现一些其它诸如脱发、白细胞减少等不良反应, 但发生率均明显低于环磷酰胺组 ($P < 0.01$)。然而, Hu 等^[15]则认为 MMF 疗效优于环磷酰胺。作者将 56 例 IV 型狼疮性肾炎平均分成两组分别给予 MMF (1.0-1.5g/d) 与环磷酰胺 (两组均配合应用皮质类固醇)。对比显示在经过 6 个月治疗后 MMF 无论是对于减轻蛋白尿与血尿, 抑或是降低自身抗体 (尤其是抗-dsDNA) 与冷球蛋白水平效果均好于环磷酰胺; 两部分患者的肾活检也表明 MMF 组在诸如减少免疫沉积物与新月体形成等方面疗效更好; 而且其胃肠道反应与感染的发生率较环磷酰胺组为低。

尽管 MMF 治疗狼疮性肾炎已经成为研究的焦点, 但是关于 MMF 对于儿童此类病变影响的报道很少, 其原因可能在于儿童病例较少, 筛选临床实验对象也较为困难。目前有的学者^[16]主张, 如果儿童狼疮性肾炎对环磷酰胺等治疗反应很差, 可以尝试使用 MMF, Fu 等^[17]观察 2 例对环磷酰胺与环孢素 A 治疗均无效的儿童狼疮性肾炎, 在给予 11-12 个月的 MMF 之后, 临床症状完全消失, 血清自身抗体转阴。Buratti 等^[18]则对较多一些儿童病例进行了实验研究。作者以 MMF 结合泼尼松治疗 11 例儿童狼疮性肾炎 (其中 7 例还使用了羟基氯喹), 口服 MMF 的剂量为 $22\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 平均疗程 9.8 个月。其中膜性 (III 型) 狼疮性肾炎肾功能恢复正常, 疗效好于 IV 型狼疮性肾炎, 10 例患儿 SLE 病情活动指数 (SLEDAI) 有明显下降; 多数对象血清抗 ds-DNA 抗体及补体水平趋向

改善或稳定。在治疗过程中有 8 例患儿产生不良反应, 例如感染、白细胞数下降、恶心、瘙痒、头痛或疲倦。就现有报道来看, 虽然环磷酰胺/皮质类固醇组合用于治疗狼疮性肾炎具有一定疗效, 但是对于那些应用此类方案疗效不佳, 或是由于不良反应严重治疗难以为继者, 选择治疗方案是非常棘手的问题, 在这种情况下, 以新型免疫抑制剂—MMF 替代环磷酰胺或其它免疫抑制剂, 可能是一种可供选择的治疗方案。综合此类报告, 不足的是设置合理对照与分组, 甚至双盲的临床实验尚显不足; 另外, 尚须对 MMF 治疗狼疮性肾炎的长期反应及其安全性进一步观察。随着人们对于 MMF 作为免疫抑制剂的作用机制更加准确而深入的认识, 以及更多关于 MMF 治疗狼疮性肾炎资料的积累, MMF 可能会成为一种比以往免疫抑制剂更为理想的治疗狼疮性肾炎的手段。

参考文献

- 1 McMurray RW, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil: selective T cell inhibition. *Am J Med Sci*, 2002; 323(4): 194-196
- 2 王津生, 李学平, 冒长峙. 新型免疫抑制剂霉酚酸酯在皮肤科的应用前景. *中华皮肤科杂志*, 2001; 34 (1): 76-78
- 3 Contreras G, Roth D, Pardo V, et al. Lupus nephritis: a clinical review for practicing nephrologists. *Clin Nephrol*, 2002; 57(2): 95-107
- 4 Jonsson CA, Svensson L, Carlsten H. Beneficial effect of the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolate mofetil on survival and severity of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus (SLE)-prone MRL/lpr/lpr mice. *Clin Exp Immunol*, 1999; 116(3): 534-541
- 5 Yu CC. Mycophenolate mofetil reduces renal cortical inducible nitric oxide synthase mRNA expression and diminishes glomerulosclerosis in MRL/lpr mice. *J Lab Clin Med*, 2001; 138(1): 69-77
- 6 Lui SL, Tsang R, Wong D, et al. Effect of mycophenolate mofetil on severity of nephritis and nitric oxide production in lupus-prone MRL/lpr mice. *Lupus*, 2002; 11(7): 411-418
- 7 胡伟新, 黎磊石. 重症狼疮性肾炎合并感染和肾衰应用霉酚酸酯治疗. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1997; 6(5):

- 491-497
- 8 Glicklich D, Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis*, 1998; 32(2): 318-322
- 9 胡伟新, 唐政, 章海涛, 等. 霉酚酸酯治疗 ANCA 阳性重型狼疮性肾炎的初步临床观察. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1999; 8(5): 432-434
- 10 Dooley MA. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10(4): 833-839
- 11 Kingdon EJ, McLean AG, Psimenou E, et al. The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study. *Lupus*, 2001; 10(9): 606-611
- 12 陈楠, 任红, 张文, 等. 新型免疫抑制剂霉酚酸酯治疗狼疮性肾炎. *上海医学*, 2001; 24(2): 81-84
- 13 Chan TM. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2000; 343(16): 1156-1162
- 14 叶志中, 谭艳红, 洪小平, 等. 霉酚酸酯与环磷酰胺治疗重症系统性红斑狼疮疗效比较. *中华皮肤科杂志*, 2001; 34(6): 457
- 15 Hu W, Liu Z, Chen H, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)*, 2002; 115(5): 705-709
- 16 Carreno L, Lopez-Longo FJ. Treatment options for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Paediatr Drugs*, 2002; 4(4): 241-256
- 17 Fu YF, Liu GL. Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine. *Clin Nephrol*, 2001; 55(4): 318-321
- 18 Buratti S, Szer IS, Spencer CH, et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2001; 28(9): 2103-2108

(编辑 金大钟)

本刊加入“中文生物医学期刊文献数据库”的声明

本刊已被“中文生物医学期刊文献数据库”(CMCC)收录。该文献数据库是国内最重要的生物医学文献检索工具之一, 同时也是目前国家和军队课题查新、成果报奖的必查数据库。被本刊录用后发表的文章, 可在 CMCC 上检索。

中华临床医药杂志编辑部