

· 临床研究 ·

吗替麦考酚酯治疗儿童难治性肾病综合征 前瞻性多中心临床对照研究

易著文¹, 吴小川¹, 徐虹², 周利军², 吴玉斌³, 冯仕品⁴, 周建华⁵, 杨青⁶, 朱光华⁷, 刘爱民⁸, 卫敏江⁹, 于力¹⁰, 曾智凤¹
(1. 中南大学湘雅二医院儿科, 湖南 长沙 410011; 2. 复旦大学附属儿科医院, 上海 200032; 3. 中国医科大学第二临床学院, 辽宁 沈阳 110004; 4. 成都市儿童医院, 四川 成都 610017; 5. 华中科技大学附属同济医院, 湖北 武汉 430030; 6. 温州医学院附属育英儿童医院, 浙江 温州 325027; 7. 上海交通大学附属上海儿童医院, 上海 200040; 8. 浙江大学附属儿童医院, 浙江 杭州 310003; 9. 上海交通大学附属新华医院, 上海 200092; 10. 广州市第一人民医院, 广东 广州 510150)

【摘要】目的 观察吗替麦考酚酯(MMF)分散片联合泼尼松治疗难治性肾病综合征(RNS)的疗效性及安全性。**方法** 采用前瞻性多中心对照方法, 10个中心共142例患者入选。治疗组87例, 对照组55例。治疗组以MMF分散片(每日30~40 mg/kg)联合泼尼松(每日0.5~1 mg/kg)治疗, 服MMF 6个月后, 如无效应者停药, 有效者减量维持治疗6个月, 维持剂量每日10~20 mg/kg; 对照组以环磷酰胺(CTX)冲击, 每2周连用2 d, 每日10 mg/kg联合泼尼松治疗, 疗程3个月, 随后第4、7、10个月的第1天分别给予CTX 500 mg/m², 静脉点滴1次。泼尼松服用2~3个月开始减量。定期检测尿蛋白、肝肾功能及药物副作用。观察随访期共1年。**结果** MMF治疗组87例中58例获完全效应, 16例部分效应, 9例表现为早期效应, 4例治疗失败, 治疗总有效率95.4%, 尿蛋白转阴67例(77%); CTX组55例中35例获完全效应, 9例部分效应, 1例早期效应, 10例治疗失败, 治疗总有效率81.8%, 尿蛋白转阴36例(65.4%)。两组尿蛋白转阴率统计学差异无显著性, 有效率MMF治疗组较CTX组高, 而且有统计学意义($P < 0.01$)。尿蛋白转阴天数、低蛋白血症恢复天数、尿量恢复时间、高脂血症、水肿消退时间等方面MMF明显优于CTX。MMF治疗组用药期间主要副作用有一过性转氨酶升高3例次、感染32例次、消化道症状11例次、月经紊乱、肌肉颤动各1例次; 对照组发生转氨酶升高9例次、感染30例次、消化道症状15例次、血红蛋白降低4例次、白细胞降低2例次、脱发7例次。**结论** 结果表明, 推荐MMF每日20~35 mg/kg联合泼尼松0.5~1 mg/kg治疗难治性肾病综合征, 尿蛋白转阴率不劣于CTX, 而且起效时间较CTX短, 药物副作用少。

[中国当代儿科杂志, 2008, 10(5): 575-578]

【关键词】 吗替麦考酚酯; 肾病综合征; 多中心临床试验; 儿童
【中图分类号】 R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2008)05-0575-04

A prospective multicenter clinical control trial on treatment of refractory nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil in children

YI Zhu-Wen, WU Xiao-Chuan, XU Hong, ZHOU Li-Jun, WU Yu-Bin, FENG Shi-Pin, ZHOU Jian-Hua, YANG Qing, ZHU Guang-Hua, LIU Ai-Min, WEI Min-Jiang, YU Li, ZEN Zhi-Feng. Department of Pediatrics, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410001, China (Email: yizhuwen@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF) plus prednisone on refractory nephrotic syndrome (RNS) in children. **Methods** One hundred and forty-two children with RNS from ten clinical trial centers were divided into two groups: MMF ($n = 87$) and control ($n = 55$). The MMF group patients were administered with oral MMF (30-40 mg/kg daily) for at least 6 months. Afterwards the patients who responded to MMF received another 6 months MMF treatment at a dosage of 10-20 mg/kg daily. The controls were treated with pulse intravenous infusion of cyclophosphamide (CTX) (10 mg/kg daily) for 2 days every 2 weeks for 3 months. Then CTX was administered at a dosage of 500 mg/m² once a month 4, 7 and 10 months after treatment. While the patients received MMF or CTX treatment, they were treated with oral prednisone (0.5-1 mg/kg daily) for 2 to 3 months, and then the dosage of prednisone was gradually reduced. Urinary protein, liver and renal functions, and side effects of drugs were examined at regular intervals for one year. **Results** Of the 87 patients, 58 achieved complete remission, 16 achieved partial remission, 9 achieved early remission and 4 had no response to treatment. In the control group, 35 achieved complete

[收稿日期] 2008-05-06; [修回日期] 2008-06-13
[作者简介] 易著文, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师。主攻方向: 小儿肾脏病。

remission, 9 achieved partial remission, 1 achieved early remission and 10 had no response to treatment. The total remission rate in the MMF group (95.4%) was significantly higher than that in the control group (81.8%) ($P < 0.01$). After treatment 67 patients (65.4%) in the MMF group had negative proteinuria compared with 36 patients (65.4%) in the control group ($P > 0.05$). MMF was found to be more effective in reducing proteinuria, and improving hypoproteinemia, oliguria, hyperlipemia, and edema than CTX. MMF was better tolerated with lower incidences of adverse reactions than CTX. **Conclusions** The combined therapy of MMF and prednisone is more effective and tolerable than pulse intravenous infusion of CTX for treatment of RNS in children. [Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (5):575-578]

Key words: Mycophenolate mofetil; Nephrotic syndrome; Multicenter clinical trial; Child

原发性肾病综合征(NS)为小儿泌尿系统常见疾病之一,研究认为细胞免疫功能紊乱是造成肾小球基底膜屏障功能改变产生蛋白尿,从而引起儿童NS发生的重要机制之一。糖皮质激素是NS的首选药物,尽管大多数病例对激素治疗敏感,但仍有部分病例成为难治性肾病综合征(refractory nephritic syndrome RNS),且预后不一,严重影响患儿及家长身心健康。儿童RNS被认为是由多病因引起的一组对糖皮质激素治疗依赖或耐药,或是频复发的NS。临床应用糖皮质激素联合环磷酰胺(CTX)治疗儿童RNS取得了一定的效果,但对于那些“无反应”或发生严重不良事件的RNS患儿,其治疗问题仍是临床医师不断探索的课题,以至于有学者提出:不能盲目为了救肾而以患儿生命作为代价。MMF的问世为临床制定高效安全的治疗方案带来了曙光。1998年国外学者将MMF用于治疗7例RNS取得明显疗效,国内近年治疗RNS采取MMF联合激素,同样获得理想结果^[1,2]。但以上研究均为小样本、而且缺乏严格对照研究,客观、科学的评估MMF在RNS中的意义需要多中心临床研究经验。基于以上目的,我们组织了MMF分散片治疗儿童RNS的多中心合作临床研究,评估其疗效性和安全性。

1 研究对象与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 参照2000年中华医学会儿科学分会肾脏病学组修订的《小儿肾小球疾病临床分类和治疗方案》^[3]:①激素耐药性肾病:泼尼松每日1.5~2 mg/kg治疗8周,尿蛋白仍阳性者;②激素依赖性肾病:对激素敏感,但减量或停药1个月内复发,重复2次以上者;③频复发性肾病:肾病病程中半年复发≥2次,或一年内复发≥3次者。

1.1.2 纳入病例标准 ①符合上述诊断标准者;②年龄在2~16岁。

1.1.3 排除病例标准 ①根据病史、临床特点及血清学、免疫学等检查诊断为狼疮性肾炎、紫癜性肾

炎、乙肝病毒相关性肾炎及其他继发性肾小球疾病者;②虽符合纳入标准,但未坚持服药,中途加药无法判断疗效或资料不全等影响疗效判断或安全性判断者;③已知对MMF过敏或不能耐受者。

1.1.4 病例来源 所有病例均来自参加此项研究的10所医院:中南大学湘雅二医院、复旦大学附属儿科医院、中国医科大学第二临床学院、成都市儿童医院、华中科技大学附属同济医院、温州医学院附属育英儿童医院、上海交通大学附属上海儿童医院、浙江大学附属儿童医院、上海交通大学附属新华医院、广州市第一人民医院。

1.1.5 研究对象的临床资料 其中治疗组87例,男性65例,女性22例,年龄2~15岁,平均年龄 7.76 ± 3.72 岁;对照组55例,男性39例;女性16例,年龄2~15岁,平均年龄 7.22 ± 3.54 岁;临床类型分布:治疗组激素依赖35例;激素耐药47例;频发复发5例;对照组激素依赖30例;激素耐药24例、频发复发1例。两组年龄、性别、临床类型分布差异无显著性。

1.2 治疗方法

1.2.1 主要用药 ①治疗组:本实验选用MMF分散片(赛可平,国药准字H20052083,杭州中美华东制药有限公司),设计剂量按每日30~40 mg/kg,每天分两次口服(最小剂量0.25 g/d,每日1次,其余剂量均为每日两次,最大剂量2.0 g/d,所有患者剂量增减按剂量范围以一片为单位增减,每一片不分开服用),服6个月,无效者停药,有效者继续维持治疗6个月,维持剂量10~20 mg/kg,总疗程12个月。②对照组:选用CTX注射液每日10 mg/kg,静脉点滴,每2周连用2 d,疗程共3个月;第4个月的第1天、第7个月的第1天、第10个月的第1天分别给予500 mg/m²,静脉点滴;共治疗观察12个月。静脉点滴CTX当天给予水化、碱化治疗。治疗组和对照组均加用泼尼松每天0.5~1 mg/kg,每日清晨顿服,2~3个月后逐渐减量。

1.2.2 辅助用药 双嘧达莫、华法林钠、硝苯地平、福辛普利、维生素E。观察期间如有前驱感染史

或有感染症状者,可予抗生素抗感染正规治疗1疗程。但治疗期间禁用静脉点滴肾上腺糖皮质激素,或联用其他免疫抑制剂。对于感染次数较多、较重者(血清IgG<4 g/L)可适当使用静脉丙种球蛋白或中药黄芪治疗。病情加重时(如出现急性肾衰竭)或在观察6个月后无效病例可改用其他药物。

1.3 观察项目及方法

1.3.1 安全性观测 ①一般体格检查:身高、体重及体温、脉搏、呼吸、血压等生命体征变化情况;②血、尿、粪常规检查;③肝肾功能、心电图检查。

1.3.2 疗效性观测 ①主要临床表现:尿量、水肿、腹水等症状、体征的变化;②实验室检查指标:24 h尿蛋白定量;肝肾功能:谷丙转氨酶、谷草转氨酶、球蛋白、白蛋白、总蛋白、胆固醇、乳酸脱氢酶、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶-MB、尿素氮、肌酐;血常规;心电图;尿常规。其中尿常规、血常规每周查1次,其余数项每月检查1次。

1.3.3 疗效判定标准 参照文献^[4]疗效标准,制定以下标准。①完全效应:尿蛋白转阴,水肿消退;②部分效应:尿蛋白减少,水肿减轻;③早期治疗效应:用药2月内出现完全效应者;④治疗失败:6个月治疗无效者,需加用或换用其他免疫抑制剂者。

1.3.4 药物副作用观察 过敏、皮疹、感染次数、胃肠道反应、出血性膀胱炎、月经紊乱、脱发等其他副作用。

1.3.5 观察方法 制定《吗替麦考酚酯分散片治疗儿童难治性肾病综合征多中心协作研究观察表》,并如实填写表格。

1.4 统计学处理

所有数据采用SPSS11.5统计软件分析处理,计量资料采用t检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用卡方检验。

2 结果

2.1 MMF的实际用量

87例MMF治疗组头6个月的实际用量平均每天27.9 mg/kg,最小剂量每天15.7 mg/kg,最大剂量每天43.4 mg/kg。其中89.7%的治疗有效病例剂量在每天20~35 mg/kg之间。上述最小剂量和最大剂量的病例均治疗失败。最小剂量者治疗失败可能与剂量不足有关,最大剂量者治疗失败可能与耐药有关。

2.2 疗效

MMF治疗组87例中58例获完全效应,16例部分效应,9例表现为早期效应,4例治疗失败,治疗总有效率95.4%,尿蛋白转阴67例(77%);CTX组55例中35例获完全效应,9例部分效应,1例早期效应,10例治疗失败,治疗总有效率81.8%,尿蛋白转阴36例(65.4%)。两组尿蛋白转阴率统计学无显著性差异,有效率MMF治疗组较CTX组高(表1)。

表1 两组尿蛋白转阴率、有效率比较 (例,%)

组别	例数	尿蛋白转阴率		疗效	
		尿蛋白转阴	尿蛋白阳性	有效例数	治疗失败
对照组	55	36(65.5)	19(34.5)	45(81.8)	10(18.2)
治疗组	87	67(77.0)	20(23.0)	83(95.4)	4(4.6)
合计	142	103	39	128	14
χ^2		2.259		6.997	
P		>0.05		<0.01	

2.3 两组尿蛋白转阴、低白蛋白血症恢复、水肿消退、腹水消退、尿少恢复、高脂血症恢复天数比较

MMF治疗组尿蛋白转阴、低白蛋白血症恢复、高脂血症恢复、水肿消退、腹水消退、高脂血症恢复、尿少恢复天数明显短于CTX对照组,均P<0.05(表2)。

2.4 治疗组的安全性观察

治疗组87例患儿中无1例出现过敏、脱发,用药前后血常规、肾功能、心电图差异无显著性,1例肌肉颤动;1例月经紊乱;3例次发生转氨酶升高;10例次发生消化道症状;29例次感染,所有患者均不需停用MMF,部分患者自行恢复,部分患者经相应对症处理后好转。CTX治疗组55例中无1例发生过敏,用药前后肾功能、心电图差异无显著性;2例

表2 两组尿蛋白转阴、低白蛋白血症、高脂血症、尿量恢复、水肿、腹水消退天数比较 ($d, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	尿蛋白转阴	低白蛋白血症恢复	高脂血症恢复	水肿消退	腹水消退	尿少恢复
对照组	55	80.7±3.8	9.1±5.0	111.4±6.7	25±1.3	26.5±0.5	13.5±0.4
治疗组	87	44±48	71±4.1	66.5±7.1	16.6±2.4	17.2±5.3	9.2±1.3
t		9.53	80.14	37.97	27.01	16.29	28.82
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

次白细胞降低;4 例次血红蛋白降低;9 例次转氨酶升高;15 例次发生消化道症状;7 例次发生脱发;30 例次感染。

3 讨论

MMF 是麦考酚酸(MPA)的 2-乙基酯类衍生物,MPA 是高效、选择性、非竞争性、可逆性的次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(IMPDH)抑制剂、可抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径。MPA 对淋巴细胞具有高度选择作用。MMF 在体内脱酯后形成具有药理活性的 MPA,选择性地抑制 T 和 B 淋巴细胞增殖,通过抑制细胞表面黏附分子的合成发挥抗炎作用^[5],还可抑制动脉平滑肌细胞,纤维母细胞,内皮细胞增生^[6],减少肾小球炎症细胞浸润,减轻肾实质的损害,改善肾功能及防治肾小球硬化等作用。

MMF 已用于肾移植、ANCA 相关性血管炎及狼疮性肾炎等^[7]领域,MMF 用于治疗 RNS 的病例在国内外都已有少数报道^[8,9],但缺乏大样本、多中心、长期随访的临床研究。

本研究选用 MMF 分散片,遇水能迅速崩解形成均匀的粘性混悬液,它具有服用方便、吸收快、生物利用度高和不良反应小的独特性能。在本研究的观察结果中显示,MMF 观察组与 CTX 组相比较而言,两者尿蛋白转阴率无明显差异;但 MMF 总有效率更高;在尿蛋白转阴、低蛋白血症恢复、水肿消退、腹水消失、降血脂、尿量恢复天数等方面明显优于 CTX。

服用 MMF 或 MMF 联合服用环孢菌素及皮质类固醇的主要不良反应包括腹泻、白细胞减少、脓毒症和呕吐,还有频繁的某些类型的感染。MMF 片禁用于对于 MMF 和 MPA 有过敏反应的患者。服用 MMF 片的病人,第 1 个月每周 1 次进行全血细胞计数;第 2 和第 3 个月每月两次;余下的 1 年中每月 1 次。如果发生中性粒细胞减少(中性粒细胞绝对计数小于 $1.3 \times 10^3/\mu\text{L}$),MMF 片应停止或减量使用,并对这些病人密切观察。对有严重慢性肾功能损害的病人(肾小球滤过率 $< 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$),成人应避免超过 1 g/d ,每日 2 次的剂量,并对这些病

人进行仔细观察。血透不能清除 MPA,当 MPA 浓度极高时($> 100 \mu\text{g}/\mu\text{L}$),能清除小部分 MPAG。MPA 可通过药物排出增加(如:给予消胆胺)而得到清除。本研究显示 MMF 使用期间伴发副作用较 CTX 相对轻,常见的有一过性肝酶升高、感染及消化道症状等,部分自行恢复,其余经对症处理后即好转,无需停药。

MMF 片可与环孢素和糖皮质激素同时应用^[10]。本研究结果表明,MMF 推荐剂量为每天 $20 \sim 35 \text{ mg/kg}$,联合小剂量糖皮质激素每天 $0.5 \sim 1 \text{ mg/kg}$,治疗 RNS 有较好疗效,缓解率高、副作用轻微,是 RNS 治疗方案中极具潜力的既安全又有效的方案。

(易著文,吴小川,曾智凤 整理)

[参 考 文 献]

- [1] 何庆南,易著文,党西强,吴小川,黄丹琳. 霉酚酸酯治疗难治性原发性肾病综合征疗效观察[J]. 中华肾脏病杂志, 2002, 18(2):131.
- [2] 易著文,党西强,何庆南,吴小川,曹艳,黄丹琳,等. 霉酚酸酯治疗小儿频发肾病综合征 37 例疗效观察[J]. 医学临床研究, 2005, 22(1):108-109.
- [3] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12):746-749.
- [4] 何威逊. 有关难治性肾病的诊断和治疗中的几个问题[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(5):326-328.
- [5] Brady HR. Leukocyte adhesion molecules and kidney diseases[J]. Kidney Int, 1994, 45(5):1285-1300.
- [6] Allison AC, Kowalski WJ, Muller CJ, Waters RV, Eugui EM. Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules[J]. Transplant Proc, 1993, 25(3 Suppl 2):67-70.
- [7] 胡伟新,刘志红,唐政,姚小丹,王庆文,沈克勤,等. 霉酚酸酯治疗 35 例Ⅳ型狼疮性肾炎的长期随访[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2001, 10(1):8-12.
- [8] Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease[J]. Am J Kidney Dis, 1998, 31(2):213-217.
- [9] 黄茂芹,周森,陈裕盛. 霉酚酸酯治疗肾病综合征 8 例观察[J]. 中华肾脏病杂志, 2000, 16(6):386.
- [10] 殷蕾,Harley Robert POWELL,周纬. 长春新碱对激素依赖型肾病综合征的治疗[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(6):495-498.

(本文编辑:吉耕中)