

肾脏病专栏·讲座

IgA 肾病治疗的循证医学证据

甘卫华, 张爱青, 丁桂霞, 龚晶

(南京医科大学第二附属医院儿肾科, 江苏 南京 210011)

[中图分类号] R692 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)02-0101-03

IgA 肾病 (IgAN) 又称系膜 IgA 肾病或 Berger 病, 是一组具有共同免疫病理特征临床综合征, 其特点是肾组织免疫病理检查肾小球系膜区以 IgA 沉积为主, 伴随着不同程度的局灶性或弥漫性系膜增生。临床表现多样化, 但以发作性短暂性肉眼血尿和镜下血尿为主要表现, 可伴或不伴蛋白尿。

IgAN 是最常见的原发性肾小球疾病, 不同地域、不同民族、不同年龄发病率不同。国内报告儿童 IgAN 占原发性肾小球肾炎的 4.0% ~ 24.6%, 平均 13.9%。国内 33 家医院对 2000 ~ 2004 年间接接受肾活检患儿的调查资料显示, IgAN 患儿占泌尿系疾病住院患儿的 1.37%, 占肾活检穿刺患儿的 11.18%。

过去认为儿童 IgAN 的预后良好, 极少进展到终末期肾衰, 但近年报告的一些长期随访资料表明, 儿童 IgAN 20 年的存活率仅 70% ~ 89%, 提示 IgAN 的远期预后并不乐观。但 IgAN 因病情轻重悬殊、病理改变多样、病程长短不一, 故迄今尚无统一、特效的治疗方案。因此如何正确而有效地治疗 IgAN, 尤其是在早期如何降低蛋白尿, 预防高血压对 IgAN 预后的改善极其重要。目前文献报道的各种治疗药物繁多, 但大多数的报道均系无对照研究, 很难进行比较和评估。本文对 IgAN 常用的几种治疗药物进行了系统评价分析, 以期对 IgAN 的临床治疗提供循证医学证据。

1 方法

临床证据的检索和评价截止 2006 年 12 月。采用计算机进行文献初检, 检索数据库包括: 中国生物医学文献数据库 (CBM), Medline, EMBASE, 中国期刊全文数据库等。以 IgA nephropathy/ IgAN 和 7 类

药物名称为检索词, 以系统分析、Meta 分析、随机对照试验 (RCT) 为纳入标准, 并按 Jadad 量表进行方法学质量评估后进行分析。

统计分析: 采用 Cochrane 中心提供的 RevMan4.2 软件进行资料的统计分析, 对于计数资料以比值比 (OR)、计量资料以加权均数差 (WMD) 及其 95% CI 表示。当试验结果不存在异质性时, 以固定效应模型描述, 存在异质性时, 以随机效应模型表达。

2 结果

检索有关 IgAN 治疗的中外文献共 687 篇, 其中英文 627 篇, 中文 60 篇, 经阅读标题、摘要或全文、排除重复文献, 鉴定出符合纳入标准的文献 31 篇, 纳入文献中, 纳入文献均为外文文献。现将 7 种药物治疗的相关文献分析分述如下。

2.1 血管紧张素转换酶抑制剂 ACEI

共检出相关文献 114 篇。以多中心、随机、对照为纳入标准, 无 1 篇文章符合要求。以随机对照为标准共有 12 篇文献可以纳入。3 篇文章暂未获得全文, 未纳入研究, 3 篇文章因未检测患者 24 h 尿蛋白定量未被纳入, 2 篇文章未提供 24 h 尿蛋白定量具体数值亦未被纳入, 余 4 篇文章提及随机分组及随访具体情况, Jadad 量表评分均为 2 分, 属低质量研究。因为获取研究较少, 仅描述性分析。4 篇文献共观察了 166 例 IgAN 患者, ACEI 治疗组 91 例, 对照组 75 例, 经过治疗随访 12 ~ 18 月, ACEI 治疗组患者 24 h 尿蛋白水平较对照组显著下降; 其中 1 篇文献观察到, ACEI 治疗组中 39 例血压正常的 IgAN 患者, 尿蛋白降低的同时血压的波动很轻微, 而原有高血压的 10 例患者, 尿蛋白降低的同时血压也恢复正常; 2 篇文献观察了 ACE201T1 chloride 对

[收稿日期] 2007-01-10

[作者简介] 甘卫华, 女, 博士, 主任医师, 儿科主任。主攻方向: 小儿肾脏病。

肾功能转归的影响, 结论为 ACEI 治疗组和对照组并无显著差别, 另 2 篇文献因随访时间短, 未观察 ACEI 对肾功能的影响。

以上文献提示: ①ACEI 能有效降低 IgAN 患者尿蛋白水平, 但需长期服用; ②ACEI 可降低 IgAN 患者的高血压至正常水平, 但对正常血压影响极小; ③ACEI 对肾功能转归的影响尚无肯定的结论。

2.2 抗凝药物(潘生丁和华法林)

共检出相关文献 69 篇。以随机、对照为纳入标准, 共有 2 篇文章符合要求。方法学质量评价 2 篇试验研究均为低质量研究。Jadad 量表评分均为 2 分, 均未描述随机分配的具体方法、随机化隐藏的方案, 未使用盲法, 均提到随访。1 篇实验组和对照组同时应用贝那普利辅助治疗, 1 篇实验组和对照组均使用 CTX、潘生丁和华法林等三联治疗 3 年后, 实验组继续使用潘生丁和华法林治疗 2 年, 对照组停止治疗。治疗组较对照组血肌酐显著降低, 尿蛋白显著的下降, 有 4 例出现肾功能减退, 没有 1 例进入 ESRF, 对照组较实验组血肌酐显著增加尿蛋白没有显著变化, 有 2 例出现肾功能减退, 6 例进入 ESRF, 一直使用潘生丁和华法林治疗的病人没有 1 例进入终末期肾功能衰竭(ESRF)。

以上文献提示: ①ACEI 联合抗凝药物使用效果明显优于单用 ACEI; ②长期使用抗凝药物可以显著的减缓 IgAN 患者肾功能的减退, 减少 ESRF 的发生。

2.3 糖皮质激素

共检出相关文献 191 篇。以随机、对照为纳入标准, 共有 11 篇文章符合要求。5 篇文章因为暂未获取全文未被纳入。通过阅读摘要和全文, 2 篇文章未提供检测指标的具体数值而未纳入 Meta 分析。符合要求的 4 篇文献根据 Jadad 量表从随机化分组方法、盲法应用、随访和随机化隐藏方案综合评价均为低质量研究。通过分析 4 组研究同质性较好, 可以使用固定效应模型进行分析。纳入研究的病例共 225 例, 糖皮质激素治疗组 114 例, 对照组 111 例, 以患者 24 h 尿蛋白定量为指标, 观察患者使用糖皮质激素对 24 h 尿蛋白的影响。Meta 分析的结果显示使用糖皮质激素可以明显降低 IgAN 患者 24 h 尿蛋白的水平, 与对照组比较差异有显著性。

其中 1 篇文献对 IgAN 表现为肾病综合征患者进行了长期随访, 发现糖皮质激素明显降低患者的尿蛋白水平, 但并不能改变其肾功能, 而且副作用很大。1 篇随机对照研究采用泼尼松单一治疗方案, 1 年后观察发现, 单用泼尼松组肾功能有下降趋势, 尿

蛋白亦下降, 但由于许多患者以后选择加用了鱼油和 ACEI, 此研究被过早中断。

以上文献提示: ①激素治疗 IgAN 已有 20 年历史, 但仍缺乏足够的资料判断其确切的治疗效果; ②激素的治疗仅仅限于伴有顽固性蛋白尿及表现为肾病综合征的患者; ③糖皮质激素可以明显降低 IgAN 患者尿蛋白的水平; ④糖皮质激素对 IgAN 近期肾功能的改善有帮助, 但对远期肾功能转归的影响不大。

2.4 环磷酰胺(CTX)

共检出相关文献 114 篇。以多中心、随机、对照为纳入标准, 共有 0 篇文章符合要求。以随机、对照为标准共有 1 篇文章符合要求, 仅做描述性分析。肾活检确诊 IgAN 的患者随机分为治疗组 19 例, 对照组 19 例。治疗组采用 3 种药物的联合治疗方案, 泼尼松 40 mg/d, 2 年内逐渐减至 10 mg/d, 服用 CTX 每日 1.5 mg/kg 治疗 3 个月后改服用硫唑嘌呤每日 1.5 mg/kg 口服治疗至 2 年。对照组不加处理。随访 2~6 年。文章未提及随机分配的方法和随机化隐藏的方案, 未使用盲法, 未交代随访及失访的原因。Jadad 量表评分为 2 分, 属低质量研究。实验监测患者尿蛋白、血压和血生化检查的变化情况。实验过程中治疗组有 3 例失访, 1 例因为出现骨髓抑制反应, 1 例出现 2 型糖尿病, 1 例因为不相关的损伤退出实验。同时治疗组中 1 例病人出现肺结核, 对照组中 1 例病人因肠穿孔较早出现肾衰竭, 实验结束 2 组中均有 1 例病人死于 ESRF。实验结果显示治疗组患者尿红细胞在 6 个月时显著减少, 蛋白尿在 12 个月时显著下降, 对照组则无显著变化, 在血清生化及血压方面两组均没有显著变化。作者认为此三联组合方案治疗效果佳, 费用低, 并利于普通患者接受。

评论: ①未见环磷酰胺单一应用治疗 IgAN, 通常与激素、抗凝药物联合使用。环磷酰胺可以降低 IgAN 患者尿蛋白, 改善血尿, 宜注意其副作用; ②有环磷酰胺参与的联合用药可以降低 IgAN 患者尿蛋白, 改善血尿; ③环磷酰胺对 IgAN 肾功能的改善尚未定论。

2.5 霉酚酸酯(MMF)

共检出相关文献 31 篇。以随机、对照为纳入标准, 共有 3 篇文章符合要求。2 篇文章使用完全一致的安慰剂治疗, 描述了撤出实验的数目和理由, 采用随机分组的方法, 未描述分组的具体方案及随机化隐藏的方案, Jadad 量表评分 4 分, 为高质量研究。1 篇只提及随机分组及随访, Jadad 量表评分 2 分,

为低质量研究。纳入标准的3篇文献共计106例IgAN患者,其中治疗组58例,以患者24 h尿蛋白定量为指标,观察患者使用霉酚酸酯对24 h尿蛋白的影响。因纳入分析的研究同质性较好,应用固定效应模型进行Meta分析,结果提示霉酚酸酯降低患者24 h尿蛋白较对照组无显著差异。

评论:霉酚酸酯作为一种新的免疫抑制剂,用于IgAN的治疗的历史很短,尚需要更大样本的临床多中心随机对照实验进一步验证。

2.6 环孢素A (CsA)

共检出相关文献49篇。检索出符合随机对照标准要求的研究1篇,描述了随机分组及随访,使用安慰剂作对照,未提及随机化隐藏的方案。9例IgAN患者随机接受CsA(每日5 mg/kg)及安慰剂治疗12周,结果治疗组尿蛋白明显降低,但肾功能均明显恶化,后者认为是CsA的肾毒性所致。作者认为CsA长疗程方案应被禁止用于IgAN的治疗。

评论:①CsA对IgAN患者尿蛋白的下降有明显效应;②注意CsA的肾毒性,应严格控制治疗剂量和疗程。

2.7 鱼油

共检出相关文献80篇。符合随机对照标准要求的研究1篇。描述了随机分组及随访,使用安慰剂作对照,未提及随机化隐藏的方案,Jadad量表评分4分,为高质量研究。研究中使用鱼油治疗55例IgAN患者2年,每天服用12g鱼油,对照组51例,使用相同的安慰剂治疗2年,监测患者血清肌酐变化情况,平均随访5年观察肾功能变化,结果治疗组31%患者肾功能维持最初水平,15%患者进入ESRF,而对照组44%进入ESRF,提示鱼油在保护肾

功能方面较对照组有显著性差异。

评价:鱼油对IgAN患者肾功能的维持和改善效果明显。

2.8 其他药物

雷公藤等未检索到符合随机对照要求的研究。

3 总结

目前对于IgAN没有特效的治疗。对于出现高血压的病人,ACEI是首选的药物,它们还能降低蛋白尿及减缓疾病的进展。但是对于不伴高血压或者蛋白尿的IgAN患者,ACEI治疗的有效性仍缺乏随机对照试验的研究。对临床表现以肾病综合征为主或病理示有新月体存在的IgAN患者主张使用皮质激素治疗,最近的随机试验和长期随访均表明,当患者存在中度蛋白尿的情况下,长期使用皮质激素可以改善患者的肾功能,降低尿蛋白。目前的研究数据虽提示MMF不能降低IgAN患者蛋白尿,但是可以大幅度减低肾移植患者发生IgAN的风险。还有许多其他的治疗方法正在试验中,目前仍未有明确的结论。现在仍有几个针对泼尼松、鱼油、ACEI、CTX、MMF和维生素在IgAN患者治疗中作用的随机对照试验正在进行中。在没有特效方法治疗IgAN的前提下,控制IgAN患者的高血压、血脂和蛋白尿可能是非常必要的。慢性或反复的感染,特别是扁桃体炎需要及时的治疗。蛋白质摄入量控制在每天0.7~0.8 g/kg,也有可能延缓病情。

(本文编辑:吉耕中)