

# 强的松联合吗替麦考酚酯 治疗血管炎型 IgA 肾病的疗效及对血清中转化生长因子β<sub>1</sub>的影响

何川鄂<sup>1</sup>, 杨 林<sup>1,2</sup>, 杨芦荟<sup>1</sup>, 李丽华<sup>1</sup>, 张祥文<sup>1,2</sup>, 夏敬彪<sup>1,2</sup>

(1.宜昌市中心人民医院肾脏科,湖北 宜昌 443003;

2.三峡大学第一临床医学院,湖北 宜昌 443003)

**【摘要】 目的** 探讨强的松联合吗替麦考酚酯治疗血管炎型 IgA 肾病的疗效及对血清中转化生长因子β<sub>1</sub> (TGF-β<sub>1</sub>)的影响。**方法** 收集我院确诊的 88 例血管炎型 IgA 肾病,依患者的入院顺序分为观察组与对照组,观察组 44 例,在常规治疗基本上加用强的松联合吗替麦考酚酯治疗;对照组 44 例,在常规治疗基础上加用强的松治疗,观察治疗的效果及治疗前、治疗后血清中 TGF-β<sub>1</sub>的变化。**结果** 观察组的疗效明显优于对照组 (93.18% vs 77.27%),两组患者治疗后血清中 TGF-β<sub>1</sub>的含量均下降,但是观察组患者的下降值明显高于对照组 [(65.08±8.63) ng/L vs (40.89±8.32) ng/L]。**结论** 强的松联合吗替麦考酚酯治疗血管炎型 IgA 肾病患者临床疗效明显,且能显著降低血清中 TGF-β<sub>1</sub>的含量,值得临床推广应用。

**【关键词】** 强的松;吗替麦考酚酯;血管炎型 IgA 肾病;转化生长因子-β<sub>1</sub>

**【中图分类号】** R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2013)03—0318—03

**Efficacy observation and TGF-β<sub>1</sub> detection in patients with vasculitis type IgA nephropathy treated by mycophenolate mofetil and prednisone.** HE Chuan-e<sup>1</sup>, YANG Lin<sup>1,2</sup>, YANG Lu-rong<sup>1</sup>, LI Li-hua<sup>1</sup>, ZHANG Xiang-wen<sup>1,2</sup>, XIA Jing-biao<sup>1,2</sup>. 1. Department of Nephrology, the Central People's Hospital of Yichang, Yichang 443003, Hubei, CHINA; 2. the First Clinical College of Sanxia University, Yichang 443003, Hubei, CHINA

**【Abstract】 Objective** To observe the curative effect, TGF-β<sub>1</sub> change in patients with vasculitis type IgA nephropathy treated by mycophenolate mofetil and prednisone. **Methods** Eighty-eight patients with vasculitis type IgA nephropathy were divided into two groups. The control group (44 cases) were treated by routine treatment and predni-

通讯作者:杨 林。E-mail: yanglin-1@medmail.com.cn

Th1/ Th2 细胞因子失衡达到治疗作用。④细胞凋亡方面,IPF 患者的凋亡相关基因 bcl-2 表达下调而 Bax 明显上调<sup>[10]</sup>,在对肿瘤进行热疗的研究中则表现为 bcl-2 表达上调而 Bax 成下调趋势<sup>[4,11]</sup>。

综上所述,我们仅从本试验和理论推测热疗可以增强地塞米松对大鼠肺纤维化的治疗作用,其应用到临床是否能发挥作用、如何应用才能发挥最佳的疗效以及其作用机制如何还有待进一步研究和明确。

(志谢:本试验得到中国肿瘤治疗专家李鼎九教授和广州祈福医院孔寒梦主任的大力帮助和支持,特此感谢!)

### 参 考 文 献

[1] Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, et al. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia [J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10(4): 463-468.

[2] 高春苏, 陆伦根. 纤维化疾病的基础和临床[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 468.

[3] 张 杰, 郭 毅, 王 克 兰, 等. 微波热疗对组织纤维化近期疗效的观察与分析[J]. 滨州医学院学报, 2002, 25(5): 391.

[4] 李鼎九, 胡自省, 钟毓斌. 肿瘤热疗学[M]. 郑州: 郑州大学出版社,

2002: 93-96, 144.

[5] Mora AL, Torres-Gonzalez E, Roias M, et al. Control of virus reactivation arrests pulmonary herpesvirus-induced fibrosis in IFN-γ receptor-deficient mice [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175 (11): 1139-1150.

[6] 班 健. 特发性肺纤维化的治疗进展[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16 (9): 1432-1434.

[7] 刘宏亮. 毫米波疗法的研究应用及有关问题[J]. 国外医学: 物理医学与康复学分册, 1998, 18: 154-156.

[8] Kikuchi N, Ishii Y, Morishima Y, et al. Nrf2 protects against pulmonary fibrosis by regulating the lung oxidant level and Th1/Th2 balance [J]. Respir Res, 2010, 11: 31.

[9] 洪晓军, 毛祖彝, 王升志, 等. 热化疗对荷瘤鼠 IL-2、TNF 水平影响的研究[J]. 四川肿瘤防治, 2002, 15: 65-67.

[10] Kang HR, Cho SJ, Lee CG, et al. Transforming growth factor (TGF)-beta1 stimulates pulmonary fibrosis and inflammation via a Bax-dependent, bid-activated pathway that involves matrix metalloproteinase-12 [J]. J Biol Chem, 2007, 282: 7723-7732.

[11] Zhang TJ, Hang J, Wen DX, et al. Hippocampus bcl-2 and bax expression and neuronal apoptosis after moderate hypothermic cardiopulmonary bypass in rats [J]. Anesth Analg, 2006, 102: 1018-1025.

(收稿日期:2012-07-20)

sones, the observation group (44 cases) were added mycophenolate mofetil and prednisone. We observed the efficacy and the change of TGF-β<sub>1</sub> in two groups. **Results** The total effective rate was obviously higher in the observation group than that in the control group (93.18% vs 77.27%). The change value of TGF-β<sub>1</sub> were obviously higher in the observation group after treatment [(65.08±8.63) ng/L vs (40.89±8.32) ng/L]. **Conclusion** Mycophenolate mofetil and prednisone can improve the curative effect, regulate the expression of TGF-β<sub>1</sub> in patients with vasculitis type IgA nephropathy.

**【Key words】** Prednisone; Mycophenolate mofetil; Vasculitis type IgA nephropathy; TGF-β<sub>1</sub>

血管炎型 IgA 肾病是临床常见的疾病,常表现为新月体形成,伴肾小球毛细血管袢坏死和间质血管炎性的改变。如不及时治疗,其进展快,易引起肾功能的严重损害。转化生长因子-β<sub>1</sub>(TGF-β<sub>1</sub>)是具有激素样活性的多肽,存在于巨核细胞和血小板颗粒内<sup>[1]</sup>,在 IgA 肾病发生发展过程中具有一定促进作用<sup>[2]</sup>。吗替麦考酚酯是一种新型的免疫抑制剂,能有效地抑制嘌呤合成的启动途径,选择性地抑制 T、B 淋巴细胞增殖,副作用较环磷酰胺及环孢霉素等其他免疫抑制剂低<sup>[3]</sup>。本研究通过对血管炎型 IgA 肾病患者应用强的松联合吗替麦考酚酯进行治疗,并观察治疗前后血清中 TGF-β<sub>1</sub> 的变化,现报道如下:

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 本组患者均来源于 2009 年 1~6 月在我院住院治疗的血管炎型 IgA 肾病患者,纳入均经肾穿刺活检并结合临床确诊为血管炎型 IgA 肾病。排除标准:①伴有恶性肿瘤的患者;②伴有肝损伤的患者;③伴有严重感染的患者。本组共观察 88 例,其中男 50 例,女 38 例,年龄 19~59 岁,平均 45.7 岁。在实验设计时依患者入院的顺序分为两组,观察组 44 例,其中男 25 例,女 19 例,年龄 19~59 岁,平

均 45.5 岁;对照组 44 例,其中男 25 例,女 19 例,年龄 19~59 岁,平均 45.9 岁。

1.2 治疗方法 对照组采用常规性的治疗,包括降压、降血脂及血小板聚集、调节钙浓度及护肾的治疗,患者常规加用强的松,0.5 mg/(kg·d)。观察组在上述治疗基础上加用吗替麦考酚酯(上海罗氏制药有限公司)治疗,1.0~1.5 g/d,分两次口服,治疗 3 个月后减半,6 个月后 0.25~0.5 g/d,分两次口服,共治疗 12 个月,观察疗效。

1.3 血清 TGF-β<sub>1</sub> 检测 在治疗前和治疗 12 个月后抽取静脉血 5 ml。TGF-β<sub>1</sub> 应用 ELISA 检测,减少误差,严格质控。

1.4 疗效评价 参考叶任高等<sup>[4]</sup>的疗效判断标准,分为完全缓解、显著缓解、部分缓解、无效。将完全缓解、显著缓解、部分缓解归为有效,计算总有效率。

1.5 统计学方法 采用 SAS6.12 进行分析,定性资料的比较应用卡方检验,定量资料的比较采用 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 观察组患者治疗后的总有效率明显高于对照组,见表 1。

表 1 两组患者治疗后疗效的比较(例)

组别	例数	完全缓解	显著缓解	部分缓解	无效	总有效率(%)	χ <sup>2</sup> 值	P 值
观察组	44	13	12	17	3	93.18	4.4226	0.0355
对照组	44	7	10	17	10	77.27		

2.2 两组患者治疗前后血清中 TGF-β<sub>1</sub> 表达的比较 两组患者治疗前血清中 TGF-β<sub>1</sub> 的表达差异无统计学意义,治疗 12 个月后 TGF-β<sub>1</sub> 均下降,但是观察组患者血清中 TGF-β<sub>1</sub> 的下降值明显高于对照组,见表 2。

表 2 两组患者治疗前、后血清中 TGF-β<sub>1</sub> 变化的比较(±s, ng/L)

组别	例数	TGF-β <sub>1</sub>		
		治疗前	治疗后	下降值
观察组	44	143.87±25.64	78.79±11.24	65.08±8.63
对照组	44	142.35±29.51	102.46±18.43	40.89±8.32
t 值		0.65	10.21	8.75
P 值		0.3921	0.0030	0.0103

### 3 讨论

血管炎型 IgA 肾病的临床表现多种多样,包括肉

眼血尿、无症状尿检异常(镜下血尿伴蛋白尿)、浮肿、大量蛋白尿等,不及时治疗的患者可出现急性肾功能不全<sup>[4]</sup>,部分患者可以出现尿毒症,特别是有大量新月体形成时,肾脏病变将无法逆转,失去治疗时机。因此,早期有效的治疗非常关键。TGF-β<sub>1</sub> 是一组在结构上及功能上密切相关的活性多肽,广泛参与细胞的分化、增殖、形态改变、粘附、转移、细胞外基质分泌及细胞的凋亡等<sup>[5]</sup>。TGF-β<sub>1</sub> 能引起成纤维细胞表型出现进行性的转化,对机体的免疫调节、细胞生长、细胞分化等方面起重要的作用。而且 TGF-β 受体家族可以介导超家族成员的跨膜信号传递与交流,通过细胞内 Smads 信号完成转录过程。TGF-β<sub>1</sub> 在肾疾病的

发展过程中的作用以致纤维化作用为主。TGF- $\beta_1$ 已被公认是肾病治疗的靶目标,TGF- $\beta_1$ 具有促进系膜细胞增殖和促进细胞外基质的合成和沉积,起到刺激肾小球硬化的作用<sup>[6]</sup>。有学者应用肾炎宁对 IgA 肾病患者进行治疗,并观察药物对 TGF- $\beta_1$ 的影响,结果显示肾炎宁可以通过抑制 TGF- $\beta_1$ 的表达,发挥 IgA 肾病的治疗作用,同时也提示药物在治疗中靶点的作用<sup>[7]</sup>。吗替麦考酚酯是麦考酚酸的 2-乙基酯类衍生物,能选择性的作用于淋巴细胞,可逆性地对次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶进行抑制,对鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径形成有效地阻断,进而抑制淋巴细胞的生成和增生,限制炎症反应的发生和肾小球纤维化的形成<sup>[8-9]</sup>。

我们针对血管炎型 IgA 肾病患者应用强的松联合吗替麦考酚酯进行治疗,并检测治疗 12 个月后血清中 TGF- $\beta_1$ 的含量,结果显示观察组的疗效明显,且能对机体血清中 TGF- $\beta_1$ 的表达有明显下调作用,提示强的松联合吗替麦考酚酯可以调节 TGF- $\beta_1$ 的表达,对由 TGF- $\beta_1$ 引发的级联反应起明显的抑制作用,对机体的内环境及肾细胞的体液环境均起到明显的改善作用,并对延缓肾小球的硬化起到重要作用,这也可能是吗替麦考酚酯治疗机制之一。由于 TGF- $\beta_1$ 的免疫调节作用是其多元作用机制之一,因此吗替麦考酚酯对 TGF- $\beta_1$ 的调节作用,也是其减轻免疫应答,延缓免疫复合物形成的重要机制<sup>[9-10]</sup>。肾组织病变时,肾组织内的多种细胞可以产生成熟的 TGF- $\beta_1$ ,如血管平滑肌细胞、内皮细胞、肾小球系膜细胞等,此时的 TGF- $\beta_1$ 即可以使肾血管收缩,还可以使系膜细胞分裂、增生和收缩,引起滤过分数的下降,同时加速细胞外基质的合成,促进局部组织的纤维化。而吗替麦考酚酯能降低 TGF- $\beta_1$ 的表达<sup>[11-12]</sup>,对延缓肾小球发生局灶性硬化起到重要作用,并有重要的肾细胞保护作用,因此临床疗效显著。

总之,血管炎型 IgA 肾病患者应用强的松联合吗替麦考酚酯治疗,临床治疗作用显著,且可以有效地下调血清中 TGF- $\beta_1$ 的表达,对肾细胞起重要保护作用,临床中可以积极应用。

#### 参考文献

- [1] Guo H, Leung JC, Chan LY, et al. Modulation of intra-pulmonary TGF-beta expression by mycophenolate mofetil in lupus prone MRL/lpr mice [J]. *Lupus*, 2005, 14(8): 583-592.
- [2] 李良志,何先红,刘雷.吗替麦考酚酯联合强的松治疗老年难治性肾病综合征疗效观察[J].*中华实用诊断与治疗杂志*, 2009, 23(12): 1220-1221.
- [3] 黄云剑,王梓华,张静波,等.吗替麦考酚酯治疗难治性肾病综合征的疗效观察[J].*中国临床药理学与治疗学*, 2009, 14(2): 186-190.
- [4] 叶任高,陈裕盛,方敬爱.肾脏病的诊断及治疗及疗效标准专题讨论纪要[J].*中国中西医结合肾病杂志*, 2003, 4(5): 249-251.
- [5] 董建华,谢志华,刘建.转化生长因子 $\beta_1$ 基因多态性与慢性肾衰竭的相关性研究[J].*重庆医学*, 2011, 40(30): 3066-3068.
- [6] Brezzi B, Del Prete D, Lupo A, et al. Primary IgA nephropathy is more severe in TGF-beta1 high secretor patients [J]. *J Nephrol*, 2009, 22(6): 747-759.
- [7] 王月华,潘利敏,边东,等.肾炎宁对 IgA 肾病 TGF- $\beta_1$ 、CTGF 的影响[J].*中国中医基础医学杂志*, 2009, 15(10): 759-761.
- [8] Tang SC, Tang AW, Wong SS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2010, 77(6): 543-549.
- [9] Tan CH, Loh PT, Yang WS, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of IgA nephropathy: a systematic review [J]. *Singapore Med J*, 2008, 49(10): 780-785.
- [10] 王俊然,郑素琴,邢红英.川芎嗪对 TGF- $\beta_1$ 诱导人胚肾近端小管上皮细胞转化影响的实验研究[J].*重庆医学*, 2012, 41(6): 578-581.
- [11] Tan CH, Loh PT, Yang WS, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of IgA nephropathy: a systematic review [J]. *Singapore Med J*, 2008, 49(10): 780-785.
- [12] 卫建平,高丽芳,王晨,等. IgA 肾病患者转化生长因子 $\beta_1$ 和 Smad7 蛋白的表达及其与临床病理特征的相关性分析[J].*中华临床医师杂志*, 2011, 5(18): 5276-5279.

(收稿日期:2012-08-15)