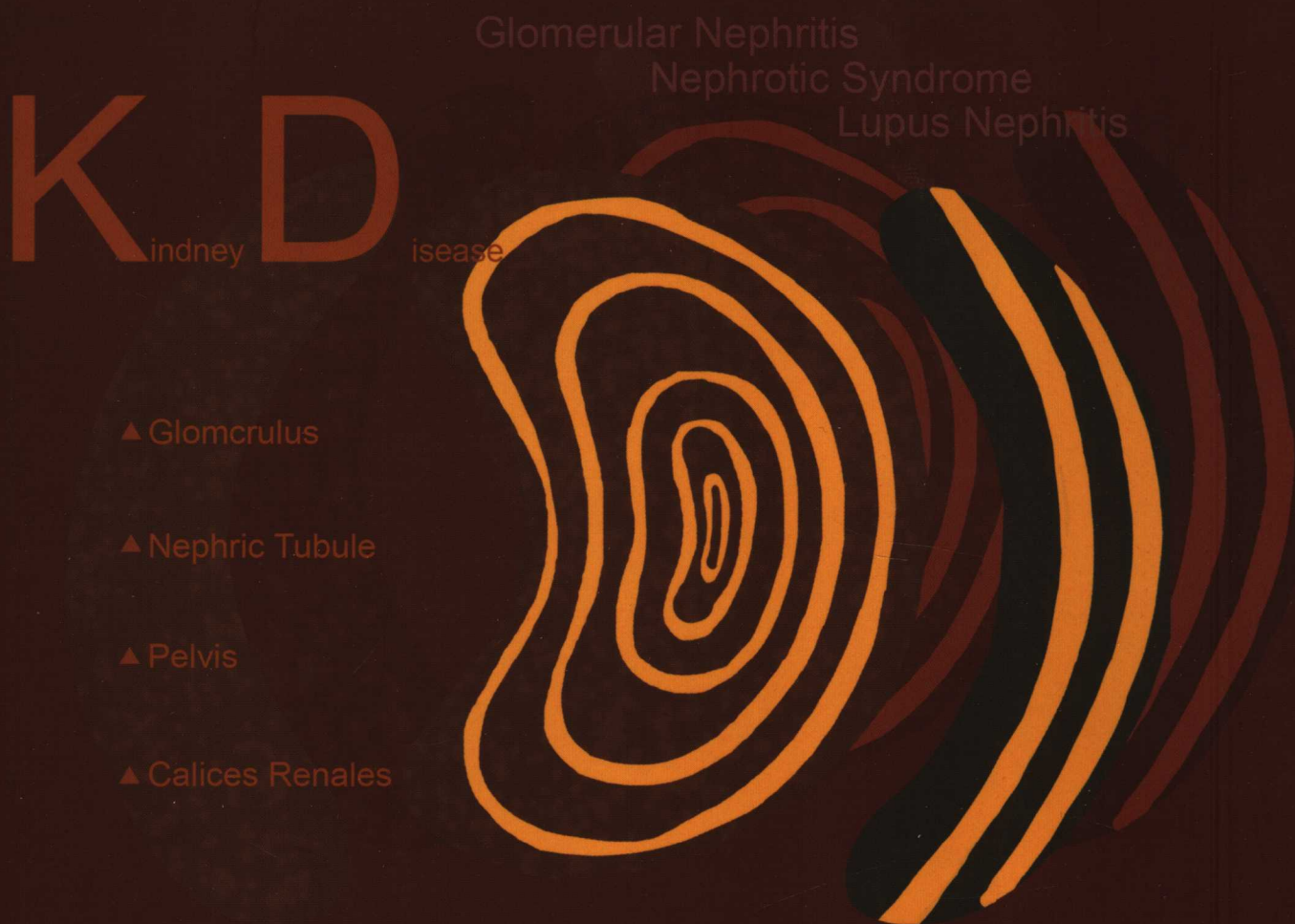




现代临床医学内科进展

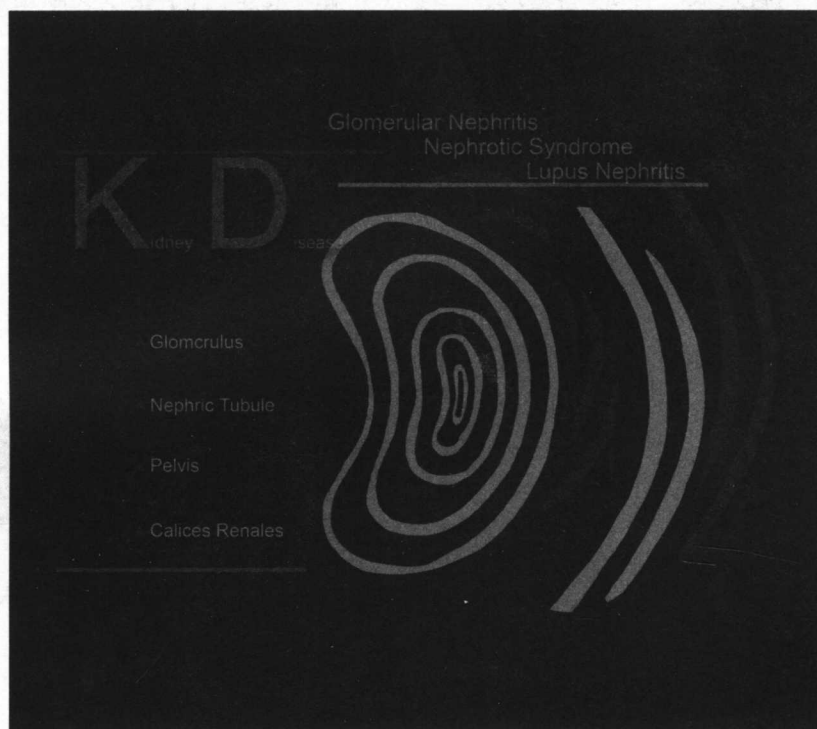
NEPHROLOGY

肾脏内科分册

主编：王海燕



科学技术文献出版社



现代临床医学内科进展

肾脏内科分册 / NEPHROLOGY

■ 主编：王海燕

图书在版编目(CIP)数据

现代临床医学内科进展·肾脏内科分册/王海燕主编. -北京:科学技术文献出版社, 2006. 10

ISBN 7-5023-5453-0

I. 现… II. 王… III. ①内科学-进展 ②肾疾病-研究 IV. ①R5 ②R692

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 118831 号

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市海淀区西郊板井农林科学院农科大厦 A 座 8 层/100089

图书编务部电话 (010)51501739

图书发行部电话 (010)51501720, (010)68514035(传真)

邮 购 部 电 话 (010)51501729

网 址 <http://www.stdph.com>

E-mail: stdph@istic.ac.cn

策 划 编 辑 王大庆

责 任 编 辑 丁坤善 吴 爽

责 任 校 对 赵文珍

责 任 出 版 王杰馨

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 北京国马印刷厂

版 (印) 次 2006 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

开 本 889×1194 16 开

字 数 190 千

印 张 7

印 数 1~5000 册

定 价 25.00 元(总定价:275.00 元)

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

内容简介

肾脏内科分册
NEPHROLOGY

本书均由具有多年临床经验和高尚职业操守的知名肾脏疾病专家撰写，内容重在介绍肾脏疾病的新进展，旨在传递给读者解决问题的思路和方法，希望借此提高广大肾脏科医务工作者的执业水平，并能不断适应学科的发展。

本书重点介绍了肾小球疾病，不仅澄清了肾小球疾病的界定，而且详细介绍了其包含的疾病，使读者深入了解疾病的起因、诊断、鉴别诊断和治疗，增强了本书的临床指导意义。此外，本书还增加态度素质篇，以期进一步提高从业人员职业道德和素质操守，相信会给广大读者带来更大收获。

肾脏内科分册 / NEPHROLOGY

编委 (以下排名不分先后)

王海燕 (北京大学第一医院肾病研究所)

张宏 (北京大学第一医院)

梅长林 (第二军医大学附属长征医院 解放军肾脏病研究所)

赵明辉 (北京大学第一医院)

周福德 (北京大学第一医院)

谌贻璞 (卫生部中日友好肾病中心)

王力宁 (中国医科大学附属第一医院)

黄颂敏 (华西医科大学附属第一医院)

袁伟杰 (第二军医大学附属长海医院)

余学清 (中山大学附属第一医院)

丁小强 (复旦大学附属中山医院)

李英 (河北医科大学第三医院)

侯凡凡 (南方医科大学肾病研究所 南方医院)

顾勇 (复旦大学附属华山医院)

刘必成 (中南大学附属中大医院)

现代临床医学内科进展

肾脏内科分册 / NEPHROLOGY



提高广大基层肾脏科医生、内科医生、其他专业医生及社区全科医生的肾脏病专业诊断、治疗水平，是提高我国肾脏病医疗质量、使广大肾脏病患者和高危人群受到切实的、高质量的医疗服务的基本环节。为此，国内各省、市肾脏病界的主要专家们积极参与、通力合作，撰写本书，为求进述全面、透彻，本书围绕肾小球疾病展开。

肾小球疾病是肾脏病中主要的构成，是引起慢性肾衰竭的主要疾病之一，因此理应受到最广泛的重视。对肾小球疾病的诊断、鉴别诊断、各具体疾病的分型分级是否准确、细致，是对于一个临床医生肾脏疾病业务水平考核的关键之一，也是提高肾小球疾病治疗水平的关键之一。在肾小球疾病的临床工作中必须澄清几个基本概念：(1) 肾小球疾病由各种疾病组成，不仅包括原发性肾小球疾病，更包括很多继发性肾小球疾病，如本册中所涉及的糖尿病肾病、狼疮性肾炎、高血压相关肾脏病、病毒相关性肾脏病、肿瘤相关性肾脏病等。在原发性肾小球疾病中也包括很多临床—病理类型，在本册中专门介绍了比较常见的IgA肾病、膜性肾病及与感染关系较密切的膜增殖性肾炎。(2) 肾小球疾病的治疗必须贯彻从共性入手，落实到个体化的原则。肾小球疾病中肾病综合征、恶性高血压和急性肾衰竭是三个比较常见而又影响预后的重要临床表现。本书中对这三个临床综合征进行了专题介绍。

希望本书能对读者有所帮助。因编撰时间较仓促，失误之处在所难免，恳请大家批评、指正。

衷心感谢各位专家百忙之中精心撰写稿件，也献出了对我国基层医务人员、跨专业医务人员、肾脏病专科医师继续教育的一份热心。

王海燕，女，主任医师，教授，博士生导师。现任中华医学会副会长，中华内科学会主任委员。

王海燕

继续医学教育学分证书申请说明

从国际国内形势来看,继续医学教育是卫生技术人员的一项基本权利和义务,医学的不断发展要求卫生技术人员必须建立终身的学习体系。为此,卫生部 and 全国继续医学教育委员会颁布了一系列政策法规,规定医务工作者每年获得的继续医学教育学分不少于25学分,继续医学教育合格是卫生技术人员聘任、技术职务晋升和执业再注册的必备条件之一。同时,我国继续医学教育在继续医学教育“九五”计划、继续医学教育“十五”计划和刚刚颁布的继续医学教育“十一五”规划的指导下快速发展,已全面建立起了有中国特色的继续医学教育体系。

继续医学教育的内容应以现代医学科学技术发展中的新知识、新理论、新技术和新方法为重点,注重先进性、实用性和针对性,其教育内容的开发直接决定了我国继续医学教育的质量,体现了我国医学技术发展的现状。为此,在卫生部科技教育司和全国继续医学教育委员会的领导下,《继续医学教育》杂志组织了国内约600名专家和各学科的带头人,历时8个多月,以年度学科进展报告的形式,编写了该系列图书,由科学技术文献出版社出版发行,以期反映各学科近年来的最新进展,具有较强的临床指导意义和学习价值,是我国至今出版的唯一一套学科最全的继续医学教育学习参考书,受到了广大读者的欢迎和卫生部、各省市卫生厅及继续医学教育委员会的认可,并作为各省市继续医学教育的推荐学习参考书。读者阅读该系列图书,每册答题后可授予卫生部 and 全国继续医学教育委员会认可的继续医学教育Ⅱ类学分10学分。杂志社收到学员登记表和答题卡后将会在30个工作日内完成学员的注册和阅卷工作,并将学习成绩和学分证明邮寄给学员。具体培训报名细则如下:

- 一、本培训适用于所有国家规定需要参加继续医学教育的各级各类卫生技术人员。
- 二、请根据需要自行选择本学科相关的培训教材。
- 三、认真填写学员信息及答题卡,寄至《继续医学教育》杂志社培训部,根据成绩获得相应Ⅱ类学分。
- 四、学分折算标准:考试满分为100分,答题成绩每10分换算为1个学分,最多可授予10学分。
- 五、培训费用:50元/人次(含报名、培训、阅卷、学分证书、邮寄等费用),学费自理。请学员将费用汇至《继续医学教育》杂志社培训部。
- 六、证书邮寄时间:收到答题卡后30个工作日。
- 七、接受团体报名。
- 八、《继续医学教育》杂志社地址:北京市宣武区红莲南路30号7层;邮编:100055;电话:010-63268156;传真:010-63497683;培训咨询热线:800-810-9092。

《继续医学教育》编辑委员会

卷回查閱

培训学员信息表 / 答题卡

姓 名		性别		出生年月	
职 称		学历		科 室	
工作单位				邮 编	
手 机				联系电话	
身份证号码				E-mail	
邮寄地址					

答题卡

成 绩	
阅卷人	

一、选择题（请将所选项后的圆圈完全涂黑，例●）

1. A○ B○ C○ D○	7. A○ B○ C○ D○
2. A○ B○ C○ D○	8. A○ B○ C○ D○
3. A○ B○ C○ D○	9. A○ B○ C○ D○
4. A○ B○ C○ D○	10. A○ B○ C○ D○
5. A○ B○ C○ D○	11. A○ B○ C○ D○
6. A○ B○ C○ D○	12. A○ B○ C○ D○

二、填空题（请另附纸张）

三、简答题（请另附纸张）

四、调查问卷（见答题卡背面）

说明：

1. 答题卡（或答题纸）须用黑色或蓝色钢笔或圆珠笔填写，字迹务必清晰。如字体、字迹模糊不清，难以辨认（尤其学员个人信息部分），将影响阅卷成绩和学分证书的邮寄。
2. 学员必须独立答题，不得抄袭或替代，凡笔迹一致、内容雷同者，经核实视为无效答题。
3. 请将答题卡（纸）寄回《继续医学教育》杂志社，信封上务必注明“答题卡”字样。
4. 邮寄地址：《继续医学教育》杂志社 / 《继续医学教育》培训中心
北京市宣武区红莲南路30号7层 邮编：100065

调查问卷

请认真、完整填写调查问卷，随答题卡一并寄回《继续医学教育》杂志编辑部，将作为答卷的一部分可获得最高 20 分的附加分。
本刊将在所有返回的调查表中，根据所提意见、建议的合理性和可行性，评出热心读者奖若干名。所有返回此调查表的读者信息均进入本刊热心读者数据库，
优先邀请参加本刊举办的各项活动。衷心感谢您的关心与支持！

- 1 您阅读本丛书的途径
☐个人订阅 ☐单位订阅 ☐图书馆借阅 ☐赠阅 ☐其他
- 2 您阅读本丛书的次数
☐第一次阅读 ☐第二次阅读 ☐三次以上
- 3 您对本丛书的综合评价
☐很好 ☐较好 ☐一般 ☐较差 ☐很差
- 4 阅读本丛书对指导您的工作
☐很有帮助 ☐有一定帮助 ☐帮助不大 ☐没帮助
- 5 您对内容的评价

知识 / 技能篇	☐ 很好	☐ 较好	☐ 一般	☐ 较差	☐ 很差
态度 / 素质篇	☐ 很好	☐ 较好	☐ 一般	☐ 较差	☐ 很差
- 6 您最喜欢的章节：

①	原因：
②	原因：
- 7 您最不喜欢的章节：

①	原因：
②	原因：
- 8 您希望增加哪些方面的内容：

①	原因：
②	原因：
③	原因：
- 9 您认为本丛书试题的难度 ☐偏难 ☐适中 ☐偏易
- 10 您对封面设计的评价
☐很好 ☐较好 ☐一般 ☐较差 ☐很差
- 11 您对版式设计的评价
☐很好 ☐较好 ☐一般 ☐较差 ☐很差
- 12 您对图片运用的评价
☐很好 ☐较好 ☐一般 ☐偏多 ☐偏少
☐精度不够 ☐质量不高
- 13 您对印刷及装订质量的评价
☐很好 ☐较好 ☐一般 ☐较差 ☐很差
- 14 您获得继续医学教育Ⅱ类学分常用途径排序（以 1、2、3 排序，1 为最常用）

☐ 自学并写综述	☐ 阅读专业期刊、光盘等	☐ 发表论文	☐ 科研项目
☐ 出版医学著作	☐ 国内或国外考察	☐ 发表医学译文	☐ 院内讲座
☐ 院内查房或病例讨论	☐ 远程专业教育	☐ 进修	
- 15 您是否愿意通过学习本丛书来获取Ⅱ类学分
☐愿意 ☐不愿意 ☐无所谓
- 16 你对本丛书的建设性建议：（请另附纸张）

目录

training material/contents

Nephrology

第一篇 知识 / 技能篇	1
IgA 肾病循证治疗进展	3
特发性膜性肾病的治疗评价	10
膜增殖性肾小球肾炎 (MPGN) 的诊断和治疗进展	14
难治性肾病综合征	18
肾小球疾病伴发急性肾衰竭的诊断思维	23
糖尿病肾病的非血液净化疗法	26
恶性高血压与肾脏损害	30
脂质肾毒性在肾脏疾病的发生发展中的作用	34
胆固醇结晶性肾损害的临床现状	38
狼疮性肾炎的诊断与治疗	41
紫癜性肾炎的诊断和治疗	44
血栓性微血管病的诊治进展	47
病毒感染相关性肾小球肾炎的诊断与治疗	51

目录

training material/contents

Nephrology

肿瘤相关性肾损害	54
延缓慢性肾脏病进展的现代策略	59
第二篇 态度 / 素质篇	71
用循证医学证据指导慢性肾脏病治疗	72
医生是要重视医德的	75
学习为病人服务的艺术	79
要做一名合格的医生	81
做人、做事、做学问	83
医疗卫生行业中“红包”现象的社会史分析	87
禁止商业贿赂行为的有关法律问题	95
培训试卷	101

第一篇

知识 / 技能篇 肾脏内科

NEPHROLOGY

t r a i n i n g

m a t e r i a l

IgA肾病循证治疗进展

Evidence-based Treatment Development of IgA Nephropathy

张宏 (北京大学第一医院肾内科 100034)

ZHANG Hong

IgA肾病是常见的肾小球疾病,在原发性肾小球疾病中所占比例可高达50%^[1],我国的资料显示IgA肾病可占肾活检病例中原发性肾小球疾病的37.8%~45.3%^[2~4],并且资料显示近10年呈上升的趋势^[2]。该病以中青年受累为主,发病高峰年龄在二十到四十岁之间^[5],约15%~40%的IgA肾病成人患者在10年后会进展成终末期肾病(End Stage Renal Disease, ESRD)^[6, 7]。因此, IgA肾病已经成为引起ESRD (特别是青壮年患者)的常见病因之一。选择和制定有效合理的治疗方案,控制该病的慢性进行性发展,是每个医生日常面临的临床问题。然而,由于IgA肾病病因不清,临床、病理表现的多样化和预后的异质性,

因而缺乏统一的治疗标准。多年来,人们对IgA肾病治疗方法做了多种尝试,如糖皮质激素(激素)、细胞毒药物、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、鱼油等。近年来随着循证医学的进展,根据循证医学证据制定IgA肾病治疗方案的理念越来越受到广大医师的重视。

1999年加拿大学者首先根据循证医学治疗分级系统^[8],提出关于IgA肾病循证医学治疗的7条建议^[9]。该建议主要以患者尿蛋白和肾功能作为选择治疗方案的依据,由于当时的证据来源于1996年以前的资料,ACEI/ARB尚未被广泛应用,其降低尿蛋白及保护肾功能的作用未被强调;而且该建议对于激素的使用有特定的限制,对



张宏 (1964-), 女, 教授、主任医师。主要从事遗传性肾疾病临床及分子遗传学研究和肾脏疾病相关基因的克隆及功能研究。

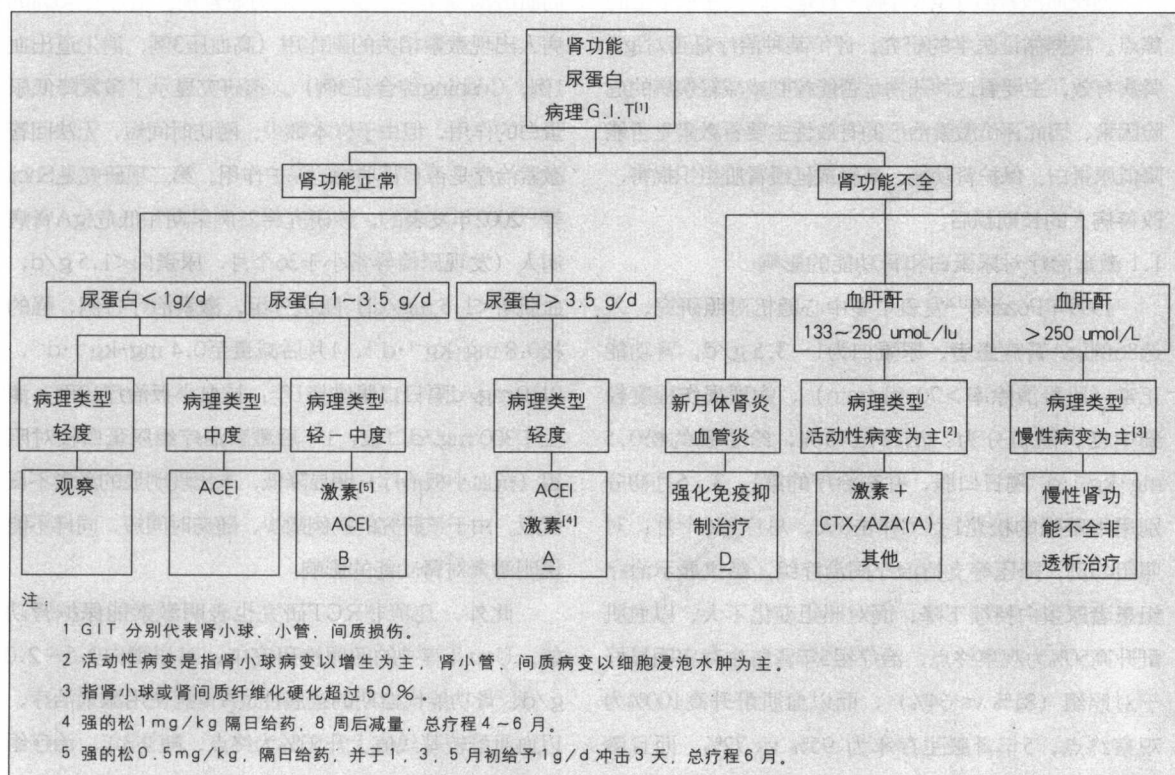


图1 IgA肾病的循证医学治疗方案的选择

(摘自:王海燕,吕继成,张宏.从循证医学角度评价成人IgA肾病的治疗方案.中华内科杂志,2004,43:712)

于是否使用细胞毒药物也缺乏循证医学的证据。

近年来,大量的临床研究对IgA肾病自然病程观察认为该病并不是一种良性病变。D' Amico等对有关预后的30项临床研究荟萃分析显示,IgA肾病患者肾功能、尿蛋白和病理改变是提示预后最强也是最可靠的临床指标^[10]。因此,仅仅以尿蛋白定量和肾功能作为选择治疗方案的指标受到一定限制。鉴于上述原因,2003年我科通过Medline数据库,检索80年代以来发表的有关IgA肾病的临床试验,以肾功能、尿蛋白及病理改变为切入点,根据当前临床研究证据提出了IgA肾病的循证医学治疗建议,推荐如下治疗方案(见图1)^[11]。

该建议的提出,有助于我国肾科医生对于IgA肾病循证医学治疗方案的理解和对以往经验治疗方案的纠正。本文将以此为基础,介绍IgA肾病治疗中最常用的有关糖皮质激素、免疫抑制剂和ACEI/ARB的临床试验进展。

1 糖皮质激素在IgA肾病中的应用

糖皮质激素治疗IgA肾病一直是人们关注和争论的焦点。根据循证医学的研究,评价某种治疗是否对IgA肾病有效,主要看这种药物是否能控制或减轻疾病的危险因素,因此评价激素治疗的有效性主要看激素是否能降低尿蛋白、保护肾功能、减轻或延缓肾脏组织损害,改善病人的长期预后。

1.1 激素治疗对尿蛋白和肾功能的影响

1999年Pozzi等^[12]发表了多中心随机对照研究,入选86例IgA肾病患者,尿蛋白为1~3.5 g/d,肾功能正常(肌酐清除率>70 ml/min),病理损伤程度轻到中度,随机分为:治疗组43例,给予强的松0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹隔日口服,并在治疗的第1、3、5月初分别用甲基强的松龙1 g/d冲击3天,总疗程6个月;对照组43例,降压等支持治疗同治疗组。结果显示治疗组患者尿蛋白持续下降,而对照组变化不大,以血肌酐升高50%为观察终点,治疗组5年肾脏生存率明显好于对照组(81% vs 64%),而以血肌酐升高100%为观察终点,5年肾脏生存率为95% vs 72%,而且激素的安全性好,除1例病人出现糖尿病无其他副作用。更为重要的是为进一步观察激素治疗对IgA肾病远期

预后的影响,Pozzi等^[13]又对上述病人在随访10年后进行了第二次分析,以血肌酐较基线值上升100%为终点,结果显示治疗组10年肾脏生存率明显高于对照组(97% vs 53%),随访期间尿蛋白保持在低水平(基线值1.9 g/d,治疗6个月后1.1 g/d,治疗7年后0.6 g/d),激素治疗对不同病理分级的患者都有效。该研究是迄今为止激素治疗IgA肾病随访时间最长的临床随机对照研究(RCT),表明了对肾功能正常、蛋白尿1~3.5 g/d的IgA肾病患者,激素可以降低尿蛋白、保护肾功能,而且短期治疗能够长期受益。

另有2项RCT研究发表较早。第一项研究是1986年Lai等^[14]的随机对照试验,34名IgA肾病患者被随机分为治疗组和对照组,病理类型轻到重度、蛋白尿>3.5 g/d、肾功能轻度损害(血肌酐平均115.3±49.7 μmol/L),治疗组17例给予强的松40~60 mg/d口服,8周后逐渐减量,总疗程4月,对照组除无激素治疗外,对症支持治疗同治疗组,平均随访38个月,结果治疗组中仅肾脏病理轻的肾病综合征患者得到高的缓解率(80%),而肌酐清除率的改变两组无明显差别。治疗组40%的病人出现激素相关的副作用(高血压3例,消化道出血1例,Cushing综合征3例)。该研究显示了激素降低尿蛋白的作用,但由于样本数少、随访时间短,无法回答激素治疗是否有肾功能的保护作用。第二项研究是Shoji等^[15]2002年发表的,该研究将21例早期和低危IgA肾病患者(发现尿检异常小于36个月,尿蛋白<1.5 g/d,血肌酐<1.5 mg/dl)随机分组,激素治疗11例,强的松0.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹,1月后减量至0.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹,以10 mg/d隔日口服维持1年;抗血小板治疗10例,潘生丁300 mg/d口服;1年后激素治疗组尿蛋白较对照组(抗血小板治疗)明显降低,未出现明显的激素不良反应。由于该研究的病例数少,随访时间短,同样不能说明激素对肾功能的影响。

此外,几项非RCT研究也表明激素能保护肾功能。Uzu T等^[16]的回顾性研究中,对尿蛋白0.5~2.0 g/d,肾功能代偿期的进展性IgA肾病使用激素治疗,以血肌酐较基线值上升50%为终点,随访3年,治疗组除尿蛋白明显降低外,肾脏生存率比对照组高。Kobayashi等^[17]的回顾性研究29名大量蛋白尿患者

(2~4.5 g/d) 给予强的松治疗12~36月, 结果显示激素能明显减少尿蛋白, 对于治疗初肾功能正常的病人 ($\text{Ccr} \geq 70 \text{ ml/min}$) 具有明显稳定肾功能的作用。1996年Kobayashi等^[18]再次在原研究基础上对46名中度蛋白尿 (1~2 g/d) 的IgA肾病患者首剂给予强的松40 mg/d并逐渐减量治疗18月, 随访10年显示激素对肾功能有明显的保护作用 (10年肾脏生存率80% vs 34%)。

Giovanni^[19]等对近20年来有关IgA肾病激素治疗的临床试验荟萃分析, 表明对轻~中度肾组织损害者激素降低尿蛋白的作用是肯定的, 但难以说明对肾功能的保护作用; 2002年Francesco^[20]的荟萃分析显示, 在激素、细胞毒药物和鱼油的治疗中, 只有激素治疗对保护肾功能有益; 2003年Strippoli等^[21]荟萃分析表明, 即使小剂量激素对降低尿蛋白也是明显的, 而且这种作用始于治疗的第1个月, 尿蛋白降低会持续5年以上, 但单纯激素治疗对肾功能的保护作用意见不一致, 激素对肾功能的保护作用似乎只在高危和进展性病人中才能观察到。由于IgA肾病临床和病理表现的多样性, 而且缺少国际统一的分类标准, 很难进行各个试验间的比较, 荟萃分析结果对激素的肾功能保护作用存在明显差异。然而随着2004年Pozzi试验结果的再次公布^[13], 激素对IgA肾病肾功能的长期保护作用越来越得到肯定。

1.2 激素治疗对肾脏组织学的影响

由于受肾活检等客观因素的限制, 有关激素对IgA肾病肾脏组织学改变影响的研究较少。目前有限的数篇小样本研究提示, 激素可改善IgA肾病的组织增生性病变, 稳定慢性化病变, 为激素治疗的有效性提供了一定的组织学依据。Shoji等对上述21例病人中的19例进行了重复肾活检 (激素治疗组10例, 对照组9例)^[15], 发现激素治疗组1年后系膜细胞和基质增生减轻、细胞性新月体明显减少, 而慢性化组织病变无增加。而Hotta等^[22]在除外单纯血尿和/或尿蛋白 $<0.2 \text{ g/d}$ 的基础上, 对35例成人IgA肾病给予甲强龙500 mg/d静脉点滴, 连续3天后改为强的松0.6 mg/d, 隔日口服, 并逐渐减量, 总疗程1年。在平均治疗77个月后重复肾活检, 发现系膜增生明显减轻, 肾小球急性炎症病变如内皮细胞增生、肾小球毛细血管袢坏死、细胞新月体消失; 肾小球阶段性硬化明显减少, 而球性硬化无增加;

大部分病人IgA在系膜区的沉积减少, 8例 (23%) 沉积的IgA完全消失。该研究提示, 如果激素干预在疾病的早期进行, 肾小球的活动性病变在很大程度上可以逆转, 甚至出现组织治愈。但另两项重复肾活检研究^[18, 23]显示即使接受更强的免疫抑制剂治疗, 仅发现系膜增生、内皮细胞增生和细胞新月体消失, 没有观察到组织治愈。

2 激素联合细胞毒药物在IgA肾病中的治疗

2.1 进展性IgA肾病, 病理以急性炎症为主

IgA肾病是一个免疫相关的慢性全身性疾病, 对于肾功能已经开始下降的IgA肾病 ($\text{Ccr} < 70 \text{ ml/min}$)、特别是肾功能进展相对快的病人, 免疫抑制的作用又是如何? 针对这一问题2002年, Hebert FW^[24]在一项随机对照研究中, 选取39名中等程度进展性IgA肾病患者: 即在血压控制在150/90 mmHg以下, 血肌酐仍在1年内升高超过15%, 血肌酐在133~250 $\mu\text{mol/l}$ 之间病人。因此前的预试验表明: 如果患者起病时血肌酐已经超过250 $\mu\text{mol/l}$, 肾小球硬化即超过50%。因此入选标准未包括血肌酐 $>250 \mu\text{mol/l}$ 的病人。治疗组19人给予强的松40 mg/d并在两年内减至10 mg/d, 环磷酰胺1.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗3月后给予硫唑嘌呤1.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗最少两年 (若病人同意可持续到6年试验结束)。两组病人均给予支持治疗, 血压均控制于150/90 mmHg左右, 平均随访5年。结果显示免疫抑制剂对肾脏有明显的保护作用: 治疗组5年肾脏生存率达72%, 而对照组只有5%, 到第6年试验结束时对照组病人全部进入透析。相对于对照组或治疗前, 治疗组尿蛋白从治疗12月开始明显下降。治疗组的副作用包括骨髓抑制 ($n=1$) 和糖尿病 ($n=1$)。

而在另一项有关免疫抑制剂的随机对照试验中, Yoshikawa等^[25]选择78名儿童弥漫系膜增生IgA肾病, 伴有20%~25%新月体形成, 随机分为两组。治疗组给予强的松龙2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{周} \rightarrow 2 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot (2\text{d})^{-1} \times 4 \text{周} \rightarrow 1.5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot (2\text{d})^{-1} \times 4 \text{周} \rightarrow 1 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot (2\text{d})^{-1} \times 21 \text{月}$; 硫唑嘌呤2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 24 \text{月}$; 肝素 $\rightarrow$ 华法令 $\times 24 \text{月}$, 潘生丁5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 24 \text{月}$ 。除不用强的松和硫唑嘌呤外对照组其他治疗同治疗组。随访2年结果显示治疗组尿蛋白明显下降

(1.35 ± 1.01 g/d至 0.22 ± 0.31 g/d), 血尿减轻, 血IgA水平下降; 重复肾活检发现两组病人新月体均明显减少, 但治疗组肾小球硬化无明显变化, 而对照组肾小球硬化明显加重($3.9 \pm 6.1\%$ 至 $16.4 \pm 23\%$)。特别指出的是治疗组中21%的病人重复肾活检发现IgA消失伴临床缓解。

上述两个试验表明联合细胞毒药物和激素的治疗可明显延缓进展性IgA肾病肾功能的进展和降低尿蛋白(A级证据)、改善病理损伤(B级证据)。而其他一些回顾性试验也不同程度显示包括细胞毒药物和激素在内的免疫抑制治疗具有降低尿蛋白和保护肾功能的作用。

2.2 进展性IgA肾病, 病理以慢性病变为主

对于病理以活动性病变为主, 无疑免疫抑制剂可明显保护肾功能的作用, 那么对于硬化性IgA肾病(即超过50%肾小球硬化)是否有使用免疫抑制剂的指征呢? 目前少数临床试验显示使用免疫抑制药物可能会降低肾功能进展的速度。2000年Tsuruya等^[26]报道45名进展性IgA肾病, 病理积分7~11分(1986 Kobayashi病理积分), 大约58%病人超过50%小球球性硬化, 51%病人发生25%~50%间质纤维化, 治疗组26人, 血肌酐 1.5 ± 0.1 mg/dL, 强的松龙30 mg/d, 1~2周后减至20 mg/d, 然后每月减5 mg, 并以2.5~5 mg维持; 环磷酰胺50 mg/d×3月→25 mg×3月, 停药。随访3.3±0.3年。对照组19人血肌酐 1.8 ± 0.3 mg/dL, 主要给予支持治疗包括抗血小板, 抗高血压, 可以使用长效ACEI, 随访4±0.7年。结果显示相对于对照组, 治疗组尿蛋白明显下降; 两组病人血肌酐均明显升高, 但治疗组肾功能下降的速度明显慢于对照组, 随访结束时治疗组肾脏生存率为75%, 而对照组为53%。本试验说明对于重度病理损伤的IgA肾病免疫抑制治疗可保护肾功能。但该试验为非随机对照(历史对照)试验(D级证据), 而且副作用明显, 因此此类患者在使用细胞毒药物还应当慎重。

2.3 特殊类型IgA肾病—血管炎和新月体性IgA肾病

该类病人目前仅有部分病例报道。Harper L等^[27]对16名血管炎性IgA肾病伴25%~75%新月体和血栓形成的患者, 给予强的松60 mg/d逐渐减量, 并给予环

磷酰胺($n=6$) 2 mg/d×3月→硫唑嘌呤100 mg/d或者硫唑嘌呤($n=10$) 100 mg/d治疗5~30月, 随访30个月, 重复肾活检发现血管炎病变减轻由17.4% (4.8%~57.5%)至0% (0%~15.8%), 球性硬化小管萎缩加重13.4%至21.5%, 血肌酐治疗前后变化不大, 有4名病人进入了终末肾衰。而同期的另一项临床试验^[28]对9名新月体性IgA肾病, 20%~70%新月体伴0%~30%的球性硬化形成, 给予强的松龙(0.8 mg/d×4周→0.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹→5~7.5 mg×2yrs环磷酰胺1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗反应达平台期后(即血肌酐尿蛋白不再下降, 平均治疗12~25周)给予硫唑嘌呤1 mg/d×2yrs, 随访10~36月重复肾活检发现8个病人的新月体完全消失, 血肌酐从 149.6 ± 16.5 (81~227) μmol/L下降至 115.9 ± 7.49 (80~147) μmol/L, 尿蛋白由 4.54 ± 1.1 g/d降至 1.49 ± 0.29 g/d。

新月体或血管炎是IgA肾病预后不良的危险因子, 该类病人通常认为是一种快速进展性疾病, 因此上述试验尽管缺乏对照, 但免疫抑制治疗能够减轻新月体或血管炎性病理改变, 稳定肾功能, 降低尿蛋白。

2.4 其他免疫抑制剂在IgA肾病治疗中的应用

Lai等^[29]对24名IgA肾病患者(尿蛋白>1.5 g/d, 肾功能基本正常)进行12周环孢霉素A的治疗观察, 随访1年发现: 治疗组尿蛋白明显下降, 而肾功能也出现短暂的下降, 停药后尿蛋白和肾功能均恢复。该2级研究尽管将血清环孢霉素A浓度控制在治疗范围之内, 但仍表现出对肾功能明显损害的作用, 因此不推荐使用(B级建议)。骁悉(MMF)在IgA肾病患者中的治疗作用, 目前尚存在争议。北京301医院^[30]选择62名IgA肾病患者, 尿蛋白>2.0 g/d, 病理病变较重(Lee分级VI~V级), 随机分为两组。治疗组(31人)按体重给予MMF 1~1.5 g/d, 6个月后逐渐减量维持, 对照组(31人)给予强的松0.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹渐减量。随访3、6、12、18个月结果显示, 治疗组尿蛋白明显下降(3.2 ± 1.7 g/d至 0.6 ± 0.7 g/d), 而对照组尿蛋白也下降(2.9 ± 1.5 g/d至 1.4 ± 1.3 g/d), 但治疗组尿蛋白下降程度明显高于对照组, 尤其是治疗12和18月后。结果显示在病理类型较重的患者中MMF较强的松能更有效的降低尿蛋白^[31]。而来自比利时的研究