

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.11.007

口服甲泼尼龙和泼尼松治疗 IgA 肾病的临床比较

欢迎扫码观看
文章视频简介

徐晓嫦 董叶菁 巨浪 杨志辉 张益民

【摘要】 目的 比较口服甲泼尼龙和泼尼松治疗 IgA 肾病 (IgAN) 的疗效和不良反应。方法 收集 85 例 IgAN 且口服肾上腺皮质激素 (激素) 治疗患者的临床资料, 按照其口服激素的种类和频率, 分为每日甲泼尼龙组 [MP-QD 组, 34 例, 甲泼尼龙 0.4 mg/(kg·d)], 每日泼尼松组 [PDN-QD 组, 31 例, 泼尼松 0.5 mg/(kg·d)] 和隔日泼尼松组 [PDN-QOD 组, 20 例, 泼尼松 0.5 mg/kg 隔日 1 次], 比较 3 组患者的年龄、性别、血压、病理结果、不良反应以及治疗前后的血清肌酐、尿蛋白水平等临床资料。结果 经激素治疗后, 3 组患者的尿蛋白水平均比治疗前降低 (P 均 < 0.05), 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 3 组患者治疗前后的血清肌酐水平无明显变化 (P 均 > 0.05)。Kaplan-Meier 生存分析显示, 3 组的无不良反应累积生存率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 MP-QD 组的无不良反应平均生存时间最短。多因素 Cox 回归分析显示 MP-QD 组患者不良反应的发生风险分别是 PDN-QD 组患者的 2.475 倍 ($P = 0.045$)、PDN-QOD 组的 5.814 倍 ($P = 0.019$)。结论 口服甲泼尼龙或泼尼松治疗 IgAN 患者, 6 个月的随访期间尿蛋白减少、血清肌酐水平无明显变化, 口服甲泼尼龙患者的不良反应发生风险更高。

【关键词】 IgA 肾病; 甲泼尼龙; 泼尼松; 肾上腺皮质激素; 血清肌酐; 尿蛋白

Comparable outcomes using oral methylprednisolone vs. prednisone in IgA nephropathy Xu Xiaochang, Dong Yejing, Ju Lang, Yang Zhihui, Zhang Yimin. Division of Nephrology, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China
Corresponding author, Zhang Yimin, E-mail: zhangyimin@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To compare the efficacy and side effects of oral methylprednisolone and prednisone in the treatment of IgA nephropathy. **Method** A total of 85 IgA nephropathy patients who were treated with oral corticosteroid were retrospectively analyzed. According to the type and frequency of oral corticosteroid, patients were divided into daily methylprednisolone group (MP-QD group ($n = 34$): methylprednisolone 0.4 mg/(kg·d), daily prednisone group (PDN-QD group ($n = 31$): prednisone 0.5 mg/(kg·d) and alternate day prednisone group (PDN-QOD group ($n = 20$): prednisone 0.5 mg/(kg·qod). The clinical data of the patients were analyzed, including age, gender, blood pressure, pathological results, adverse reactions, and changes in serum creatinine and urinary protein quantity after corticosteroid therapy. **Results** After corticosteroids treatment, the urinary protein quantity was significantly decreased ($P < 0.05$), while serum creatinine was not significantly changed compared with those before corticosteroids treatment in 3 groups (all $P > 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the cumulative free adverse reaction survival rate in 3 groups were statistically significant ($P < 0.05$), and the mean survival time without adverse reaction of the MP-QD group was the shortest. Multivariate Cox regression analysis showed that the risk of adverse reactions in MP-QD group was 2.475 times higher than that in PDN-QD group ($P = 0.045$) and 5.814 times higher than that in PDN-QOD group ($P = 0.019$), respectively. **Conclusions** Oral methylprednisolone or prednisone therapy in patients with IgA nephropathy significantly decreased the excretion of urine protein and no obvious change was found in the level of serum creatinine in 6-month follow-up period. However, more adverse effects were observed in the patients who received oral methylprednisolone.

【Key words】 IgA nephropathy; Methylprednisolone; Prednisone; Adrenocortical hormone; Serum creatinine; Urine protein

IgA 肾病 (IgAN) 是最常见的肾小球肾炎, IgAN 患者中有 15%~20% 在 10 年内进展为尿毒症, 20 年内则有 30%~40% 会进展为终末期肾病^[12]。蛋白尿是 IgAN 进展的明确危险因素^[34]。2012 年的

改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南建议保守治疗 3~6 个月后, 尿蛋白定量仍超过 1 g/d 者且估计肾小球滤过率 (eGFR) > 50 mL/(min·1.73 m²) 接受 6 个月肾上腺皮质激素 (激素) 治疗, 2021

年 KDIGO 指南（新指南）建议对那些支持治疗后慢性肾脏病进展风险依然较高的 IgAN 患者，即经过 90 d 的支持治疗尿蛋白仍然超过 0.75 g/d 者，可以考虑给予 6 个月的激素治疗，对于 $eGFR \leq 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 、肥胖 ($BMI > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$)、潜在感染（如肝炎、结核）、继发疾病如肝硬化、活动性消化性溃疡、未控制的精神病者应格外谨慎或完全避免使用激素^[5]。新指南中尿蛋白控制目标值下降，但对激素的使用仍非常慎重，这主要是因为激素可能引起诸多不良反应，如感染、高血糖和消化道出血等，临床医师可以通过缩短激素治疗总时间、减少激素剂量和延长给药间隔以减少不良反应。目前常用于治疗 IgAN 的 2 种激素为甲泼尼龙和泼尼松，它们之间仅有 1 个甲基的差异，但 2 种激素的作用尤其是不良反应是否不同却很少受到关注。既往研究显示，甲泼尼龙与泼尼松的药代动力学在血浆蛋白结合率、时间依赖程度、表观分布体积等方面均存在差异^[6]。目前，许多临床医师根据个人喜好使用其中一种药物，而对 IgAN 患者口服甲泼尼龙和泼尼松间的差异了解甚少。本研究旨在比较口服甲泼尼龙和泼尼松治疗 IgAN 患者的疗效和安全性差异，以供临床医师选用药物时参考。

对象与方法

一、研究对象

收集 2014 年 1 月至 2020 年 6 月在本院住院的 IgAN 患者临床资料。纳入标准：年龄 >18 岁，经肾脏活组织检查（活检）证实为原发性 IgAN， $eGFR 30 \sim 120 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ，经过肾素-血管紧张素系统（RAS）阻断剂治疗 3 个月以上，24 h 尿蛋白水平仍超过 0.5 g，治疗计划在第 1、3、5 个月静脉注射甲泼尼龙 0.25 g/d，连续 3 d，并使用口服激素序贯治疗，临床及病理资料完整。排除标准：接受其他免疫抑制剂治疗者，合并感染如乙型肝炎、丙型肝炎或结核者，合并肝硬化、炎症性肠病、紫癜肾炎、消化性溃疡、其他自身免疫性疾病或肿瘤者，重度肥胖 ($BMI > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) 或合并糖尿病以及难以控制的高血压者，精神病或骨质疏松者。共纳入 85 例患者，按照患者口服激素的类型及频率分为 3 组：每日口服甲泼尼龙 0.4 mg/kg（MP-QD 组，34 例），每日口服泼尼松 0.5 mg/kg（PDN-QD 组，31 例），隔日口服泼尼松

0.5 mg/kg 隔日口服组（PDN-QOD 组，20 例）。本研究为回顾性临床研究，数据来源于医院系统数据库，不会对受试者的权利和健康产生不利的影响，不涉及敏感信息，经中山大学附属第六医院伦理委员会批准（批件号：2020ZSLYEC-224）豁免知情同意。

二、数据收集

于医院系统数据库收集 85 例患者的病历和病理资料，包括患者的人口统计学资料、临床和病理特征、治疗情况、不良反应和随访的最终结果。使用 IgA 肾病病理牛津分型的系膜细胞增殖积分（M）、毛细血管内增生性病变（E）、节段肾小球硬化或粘连（S）、间质纤维化/肾小管萎缩（T）、新月体（C）评分和 Lee 病理分级（2005 年）对原始肾活检的数字化病理切片进行重新评估和评分^[7]。预先确定的观察终点包括：① $eGFR$ 降低 50% 和（或）终末期肾病（ESRD）和（或）死亡；② 因激素治疗引起的不良反应而停止激素治疗。预先设定观察的不良反应是感染、新发糖尿病、消化道出血、骨折或骨质疏松和心血管事件。随访时间为开始使用激素 6 个月内，随访方式为根据门诊或住院的电子病案记录患者相关临床指标及不良反应发生情况。

三、统计学处理

使用 SPSS 22.0 处理数据，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验；非正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示，治疗前后血清肌酐、尿蛋白水平比较采用配对设计资料的 Wilcoxon 符号秩检验，组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料以例（%）表示，组间比较使用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，估计无不良反应累积生存率，并用 log-rank 检验进行比较。应用单变量和多变量 Cox 回归分析分析不良反应的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、3 组 IgAN 患者的基线特征比较

激素治疗前，3 组患者的年龄、男性比例、BMI、病理分型、血清肌酐和尿蛋白水平等基线

临床特征比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

二、激素治疗前后 3 组 IgAN 患者的尿蛋白与血清肌酐水平变化

对 85 例 IgAN 患者随访 6 个月, 所有患者在接受 6 个月激素治疗后均减少激素剂量或加用吗

替麦考酚酯治疗, 患者的尿蛋白水平较治疗前下降 (P 均 < 0.05), 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 组患者治疗前后血清肌酐水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

三、治疗期间 3 组 IgAN 患者的不良反应比较

治疗期间, MP-QD 组 16 例 (47%) 发生不良

表 1 3 组 IgAN 患者的基线特征比较

项 目	MP-QD 组 (34 例)	PDN-QD 组 (31 例)	PDN-QOD 组 (20 例)	$F/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄 / 岁	33.4 ± 12.1	35.6 ± 10.9	37.4 ± 9.5	1.092	0.340
男性 / 例 (%)	19 (56)	14 (45)	6 (30)	3.408	0.182
BMI / (kg/m ²)	24.3 ± 3.0	23.9 ± 3.4	22.7 ± 3.0	1.705	0.363
血压 / mmHg					
收缩压	132.4 ± 23.5	131.3 ± 18.5	127.4 ± 15.3	0.821	0.144
舒张压	82.0 ± 16.7	84.2 ± 13.9	84.7 ± 11.1	0.702	0.229
尿蛋白 / (g/d)	1.8 (0.7, 2.2)	2.2 (1.3, 2.7)	1.9 (1.0, 2.1)	4.210	0.122
血清肌酐 / (μmol/L)	105.5 (84.5, 147.5)	97.24 (73, 150)	82.8 (65.1, 126.8)	2.789	0.248
eGFR / [mL / (min · 1.73 m ²)]	81.3 ± 41.9	80.6 ± 41.1	85.2 ± 37.9	0.932	0.214
eGFR 分类 / 例 (%)				1.697	0.803
≥ 50 mL / (min · 1.73 m ²)	23 (68)	22 (71)	16 (80)		
30.0~49.9 mL / (min · 1.73 m ²)	11 (32)	9 (29)	4 (20)		
病理牛津分型 / 例 (%)					
M1	33 (97)	29 (94)	19 (95)	1.392	0.499
E1	12 (35)	5 (16)	3 (16)	5.434	0.066
S1	9 (26)	12 (39)	7 (35)	2.452	0.293
T				1.057	0.305
T0	21 (62)	20 (65)	14 (70)		
T1	10 (29)	7 (23)	3 (15)		
T2	3 (9)	4 (13)	3 (15)		
C				3.777	0.224
C0	3 (9)	6 (19)	7 (35)		
C1	26 (76)	20 (65)	11 (55)		
C2	5 (15)	5 (16)	2 (10)		
Lee 分级 / 例 (%)				3.841	0.147
II	0 (0)	3 (10)	1 (5)		
III	17 (50)	16 (52)	15 (75)		
IV	13 (3)	7 (23)	2 (10)		
V	4 (12)	5 (16)	2 (10)		

注: 1 mmHg = 0.133 kPa。

表 2 激素治疗前后 3 组 IgAN 患者的尿蛋白与血清肌酐水平变化 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组 别	例 数	尿蛋白 / (g/d)				血清肌酐 / (μmol/L)			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
MP-QD 组	34	1.80 (0.70, 2.20)	0.69 (0.16, 0.78)	-4.287	<0.001	105.5 (84.5, 147.5)	94.5 (60.3, 141.0)	-1.778	0.075
PDN-QD 组	31	2.20 (1.30, 2.70)	0.70 (0.26, 0.77)	-3.951	<0.001	97.2 (73.0, 150.0)	89.6 (68.9, 129.4)	-1.891	0.059
PDN-QOD 组	20	1.90 (1.00, 2.10)	1.10 (0.28, 1.50)	-3.461	0.001	82.8 (65.1, 126.8)	81.5 (65.2, 112.9)	-0.936	0.349
Z 值		4.210	2.648			2.789	0.392		
P 值		0.122	0.266			0.248	0.822		

反应 20 例次, PDN-QD 组 7 例 (23%) 发生不良反应 8 例次, 其次 PDN-QOD 组 2 例 (10%) 发生不良反应 2 例次, 组间不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.427, P = 0.009$), 其中 MP-QD 组的不良反应发生率高于 PDN-QOD 组 ($\chi^2 = 7.782, P = 0.005$), 其余组间比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.017)。6 例患者提前终止观察, 其中 MP-QD 组 2 例患者因严重感染和 1 例患者因类固醇糖尿病而终止激素治疗; PDN-QD 组 3 例患者因类固醇糖尿病而减少激素剂量, 并加用吗替麦考酚酯治疗。最常见的感染不良反应为感染, 尤其是呼吸道感染 (如急性支气管炎), MP-QD 组 2 例患者因发生严重感染 (分别为隐球菌病和重症细菌性肺炎) 而暂停激素治疗。见表 3。

表 3 激素治疗期间 3 组 IgAN 患者的不良反应发生情况
单位: 例

变 量	MP-QD 组 (34 例)	PDN-QD 组 (31 例)	PDN-QOD 组 (20 例)
感染不良反应			
急性支气管炎	7	2	1
花斑糠疹	1	0	0
糠秕孢子菌性毛囊炎	3	0	0
急性化脓性扁桃体炎	1	0	0
急性鼻窦炎	1	0	0
口腔感染	1	0	0
带状疱疹	2	1	0
隐球菌病	1	0	0
肺炎	1	1	0
尿路感染	1	1	0
其他不良反应			
类固醇糖尿病	1	3	1
幻觉	—	1	—

注: —为无数据。

Kaplan-Meier 生存分析显示, 3 组的无不良反应累积生存率比较差异有统计学意义 ($\log\text{-rank } \chi^2 = 10.236, P = 0.006$), MP-QD 组、PDN-QD 组和 PDN-QOD 组无不良反应平均生存时间分别为 4.7 个月、5.4 个月和 5.7 个月, 见图 1。采用单因素 Cox 回归和多因素 Cox 回归 (向前逐步法) 分析不良反应的危险因素。分析变量包括年龄、性别、BMI、血压、尿蛋白、eGFR、病理牛津分型、Lee 病理分级及治疗分组。结果表明, 激素治疗是发生不良反应的独立影响因素 ($\chi^2 = 10.236, P = 0.009$)。MP-QD 组不良反应发生风险是 PDN-QD 组的 2.475 倍 (95%CI 0.166~0.982, $P = 0.045$), 且是 PDN-QOD 组的 5.814 倍 (95%CI 0.040~0.751,

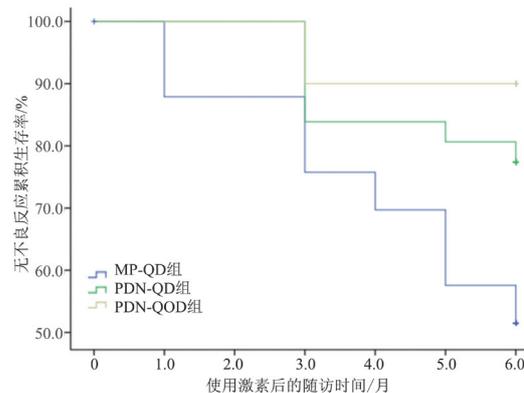


图 1 3 组 IgAN 患者无不良反应生存曲线比较 (Kaplan-Meier 法)

$P = 0.019$)。

讨 论

本研究回顾性分析了 85 例 IgAN 患者的临床资料, 按照患者接受口服激素的种类和频率分组研究。既往报道表明, 激素能降低 IgAN 患者的尿蛋白水平, 但对于肾功能的长期保护作用未有定论^[89]。本研究中, 3 组患者在治疗 6 个月的蛋白尿均比治疗前改善, 而血清肌酐未见变化, 也可能由于随访时间短, 未能体现激素治疗对肾功能的影响。

激素对 IgAN 的治疗获益与不良反应的发生风险一直并存。Lv 等^[101]的 TESTING 研究试图观察口服甲泼尼龙 [0.6~0.8 mg / (kg · d), 最高剂量 48 mg/d, 持续 2 个月, 然后每月减量 8 mg] 治疗 IgAN 的主要肾脏结局 (包括 ESRD、肾衰竭死亡或 eGFR 降低 40% 等) 并评估安全性, 但由于感染者过多, 研究中断, 后实行低剂量甲泼尼龙研究 [0.4 mg / (kg · d), 最高剂量 32 mg/d, 然后每月减量 4 mg], 并增加了肺孢子虫预防, 经过平均 4.2 年的随访, 认为激素可降低 IgAN 高危人群发生肾功能减退、肾衰竭或肾病死亡的复合结局风险, 而口服甲泼尼龙治疗 (尤其大剂量治疗) 可增加严重不良反应的发生率。

本研究同样观察到激素相关的众多的不良反应, 其中 MP-QD 组的不良反应发生风险最高, 其不良反应发生风险是 PDN-QD 组的 2.475 倍、PDN-QOD 组的 5.814 倍。甲泼尼龙和泼尼松的药代动力学相似, 目前临床一般认为泼尼松 5 mg 和甲泼尼龙 4 mg 的作用相当, 但泼尼松具有剂量依赖性,

高剂量时清除速度更快,泼尼松的排泄率随剂量的增加而增加,而甲泼尼龙则无明显变化。长期使用甲泼尼龙可能导致体内药物浓度过高,进而引起严重不良反应。甲泼尼龙和泼尼松的疗效差异可能在于两药在体内的药代动力学。笔者推测甲泼尼龙与泼尼松可能不一定是4:5的关系,长期使用前者,也许免疫抑制的作用更强。

综上所述,IgAN患者口服甲泼尼龙或泼尼松后6个月尿蛋白水平较治疗前下降,口服甲泼尼龙的不良反应发生风险更高,但本研究仅为单中心回顾性分析,样本量小,且未进行长时间的追踪,激素治疗风险和收益可能均被高估,研究结论尚需更进一步大规模的临床研究加以验证。

参 考 文 献

- [1] Jarrick S, Lundberg S, Welander A, et al. Mortality in IgA nephropathy: a nationwide population-based cohort study. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30 (5): 866-876.
- [2] Rodrigues J C, Haas M, Reich H N. IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12 (4): 677-686.
- [3] 陈洁欣,汤睿莹,梁波,等. 554例IgA肾病患者临床特征分析. *新医学*, 2022, 53 (6): 436-440.
- [4] Liu L J, Yang Y Z, Shi S F, et al. Effects of hydroxychloroquine on proteinuria in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74 (1): 15-22.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*, 2021, 100 (4S): S1-S276.
- [6] Deng J, Chalhoub N E, Sherwin C M, et al. Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49 (2): 251-259.
- [7] Trimarchi H, Barratt J, Cattarun D C, et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group. *Kidney Int*, 2017, 91 (5): 1014-1021.
- [8] Floege J, Rauen T, Tang S C W. Current treatment of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol*, 2021, 43 (5): 717-728.
- [9] Rajasekaran A, Julian B A, Rizk D V. IgA nephropathy: an interesting autoimmune kidney disease. *Am J Med Sci*, 2021, 361 (2): 176-194.
- [10] Lv J, Zhang H, Wong M G, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA*, 2017, 318 (5): 432-442.
- [11] Lv J, Wong M G, Hladunewich M A, et al. Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA*, 2022, 327 (19): 1888-1898.

(收稿日期: 2022-06-11)

(本文编辑: 林燕薇)