

不同剂量阿法骨化醇治疗 IgA 肾病的临床观察

李六生*, 刘兰香, 谢 希, 闫志群(三峡大学人民医院/宜昌市第一人民医院肾内科, 湖北 宜昌 443000)

中图分类号 R692.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3407-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.12

摘要 目的:观察不同剂量阿法骨化醇治疗 IgA 肾病(IgAN)的临床疗效和安全性。方法:将62例 IgAN 患者按随机数字表法均分为对照组和观察组。两组患者均给予低盐、低脂、低蛋白饮食,维持原有肾素血管紧张素系统(RAS)阻滞药双倍剂量不变等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予阿法骨化醇胶丸0.25 μg,口服,qd;观察组患者给予阿法骨化醇胶丸0.5 μg,口服,qd。合并高血压患者在血压不达标的前提下加服长效钙离子拮抗药控制血压。两组患者疗程均为12周。观察两组患者临床疗效,治疗前后血清胱抑素C(Cys-C)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、血钙(Ca)、血磷(P)、血全段甲状旁腺激素(iPTH)、24小时尿蛋白定量(24 hUTP)、平均动脉压(MAP)及不良反应发生情况。结果:治疗后观察组患者总有效率显著高于对照组,Cys-C、24 hUTP均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后BUN、Scr、Ca、P、iPTH、MAP比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:大剂量阿法骨化醇可更有效地降低IgAN患者尿蛋白水平、保护肾功能,且安全性较好。

关键词 IgA 肾病;蛋白尿;阿法骨化醇;疗效;安全性

Clinical Observation of Different Doses of Alfacalcidol in the Treatment of IgA Nephropathy

LI Liu-sheng, LIU Lan-xiang, XIE Xi, YAN Zhi-qun (Dept. of Nephrology, Three Gorges University People's Hospital/Yichang First People's Hospital, Hubei Yichang 443000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of different dosage of alfacalcidol in the treatment of IgA nephropathy (IgAN). METHODS: 62 patients with IgAN were randomly divided into control group and observation group. Both groups were given low-salt, low-lipid and high-quality low-protein diet, and maintained previous conventional treatment as double dose of RAS block, etc. On this basis, control group was additional given Alfacalcidol capsule 0.25 ug orally once a day; observation group was additional given Alfacalcidol capsule 0.5 ug orally once a day. IgAN patients with hypertension were given long-acting calcium antagonist when the blood pressure was not up to the standard. Treatment course of 2 groups lasted for 12 weeks. Clinical efficacy, Cys-C, BUN, Scr, Ca, P, iPTH, 24h hUTP, MAP and ADR were observed in 2 groups before and after treatment. RESULTS: The total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group; Cys-C and 24 hUTP of 2 groups after treatment; there was statistical significance ($P < 0.05$). BUN, Scr, Ca, P, iPTH and MAP of 2 groups had no statistical significance after treatment ($P > 0.05$). No obvious ADR was observed in 2 groups. CONCLUSIONS: Large dose of alfacalcidol can effectively reduce proteinuria and protect renal function in patients with IgAN and shows good safety.

KEYWORDS IgA nephropathy; Proteinuria; Alfacalcidol; Therapeutic efficacy; Safety

IgA 肾病(IgAN)是亚洲国家最常见的原发性肾小球疾病,现已证实IgAN并非良性疾病,约30%~40%患者在确诊IgAN后的10~20年需进行肾脏替代治疗^[1]。由于IgAN发病机制尚未完全阐明,到目前为止临床上尚缺乏统一的、特异的治疗方案。近年来有研究证实,活性维生素D能减少慢性肾脏疾病患者的蛋白尿^[2],具有保护肾功能的作用,已作为IgAN治疗新的尝试^[3],但使用何种剂量更有效尚不明确。为此,在

本研究中笔者针对已经使用足量肾素血管紧张素系统(RAS)阻滞药尿蛋白稳定的IgAN患者,给予不同剂量的阿法骨化醇,并比较了其临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年10月—2013年11月我院收治的IgAN患者62例。纳入标准:(1)肾活检确诊为IgAN, Lee氏分级Ⅱ~Ⅲ

[9] Jeon YK, Kim MR, Huh JE, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(2):258.

[10] 李仙丽,冯显红,姚爱军,等.血清胱抑素C与β₂-微球蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. *检验医学与临*

床, 2011, 8(7):784.

[11] Juraschek SP, Coresh J, Inker LA, et al. Comparison of Serum Concentrations of β-Trace Protein, β₂-Microglobulin, Cystatin C, and Creatinine in the US Population[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(4):584.

(收稿日期:2014-05-06 修回日期:2014-07-31)

*主任医师,硕士。研究方向:慢性肾脏病发病机制及防治。电话:0717-6238400。E-mail:liliusheng120@126.com

级;(2)足量的RAS阻滞药治疗时间>3个月,血压控制在130/80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以内;(3)24 h尿蛋白定量(24 hUTP)稳定在非肾病综合征蛋白尿范围(0.5~3.0 g/d),肾小球滤过率>50 ml/(min·1.73 m²);(4)血清钙(Ca)小于2.45 mmol/L。排除标准:(1)狼疮性肾炎、紫癜性肾炎及乙型肝炎相关性肾炎等继发性IgAN者;(2)对阿法骨化醇过敏或不能耐受者;(3)计划妊娠妇女;(4)使用糖皮质激素或其他免疫抑

制剂者;(5)合并其他并发症者(慢性肝病、严重心脑血管疾病、恶性高血压、缺血性肾病)。按随机数字表法将所有患者均分为对照组和观察组。两组患者性别、年龄、病程、平均动脉压(MAP)、尿蛋白、血肌酐(Scr)、Lee氏分级、RAS阻滞药使用比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会的批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	病程,月	MAP,mm Hg	尿蛋白,g/d	Scr, μ mol/L	Lee氏分级,例		RAS阻滞药,例	
								Ⅱ级	Ⅲ级	贝那普利	缬沙坦
对照组	31	21/10	35.7±12.7	12.3±3.6	80.7±8.9	1.89±0.77	89.1±23.5	13	18	24	7
观察组	31	20/11	34.8±13.6	13.1±3.3	81.4±9.2	2.03±0.71	90.4±22.7	12	19	25	6

1.2 治疗方法

两组患者均给予低盐、低脂、优质低蛋白饮食,维持原有RAS阻滞药双倍剂量不变等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予阿法骨化醇胶丸(中美合资昆明贝诺诺制药有限公司规格:0.25 μ g/粒)0.25 μ g,口服,qd;观察组患者给予阿法骨化醇胶丸(厂家相同)0.5 μ g,口服,qd。合并高血压患者在血压不达标的情况下加服长效钙离子拮抗剂控制血压。两组患者疗程均为12周。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后血清胱抑素C(Cys-C)、血尿素氮(BUN)、Scr、Ca、血磷(P)、血全段甲状旁腺激素(iPTH)、24 hUTP、MAP及不良反应发生情况。MAP=舒张压+1/3(收缩压-舒张压)。

1.4 疗效判定标准^[4]

(1)完全缓解:24 hUTP<0.2 g,肾功能正常;(2)基本缓解:24 hUTP \geq 0.2 g,但较治疗前减少 \geq 50%,肾功能正常或基本正常;(3)好转:24 hUTP较治疗前减少 \geq 25%且<50%,肾功能正常或有改善;(4)无效:未达上述指标或恶化。总有效率=(完全缓解例数+基本缓解例数+好转例数)/总例数 \times 100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS16.0统计学软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups (case)

组别	n	完全缓解	基本缓解	好转	无效	总有效率, %
对照组	31	3	9	7	12	61.3
观察组	31	7	13	6	5	83.9

2.2 两组患者治疗前后Cys-C、BUN、Scr、24 hUTP比较

治疗前两组患者Cys-C、BUN、Scr、24 hUTP比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者Cys-C、24 hUTP均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后BUN、Scr比较,差异无统计

学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后Cys-C、BUN、Scr、24 hUTP比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of the changes of Cys-C, BUN, Scr and 24 hUTP between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	Cys-C,mg/L	BUN,mmol/L	Scr, μ mol/L	24 hUTP, g/d
对照组	31	治疗前	1.23±0.29	6.63±1.45	89.10±23.50	1.89±0.77
		治疗后	0.97±0.22*	5.94±1.62	91.30±20.60	1.21±0.31*
观察组	31	治疗前	1.25±0.26	6.27±1.51	90.40±22.70	2.03±0.71
		治疗后	0.58±0.19**	6.06±1.38	88.50±19.40	0.73±0.28**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$;与对照组治疗后比较: ** $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control group after treatment: ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血Ca、P、iPTH、MAP比较

两组患者治疗前后Ca、P、iPTH、MAP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后血Ca、P、iPTH、MAP比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of the changes of serum Ca, P, iPTH and MAP between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	Ca,mmol/L	P,mmol/L	iPTH,pg/ml	MAP,mm Hg
对照组	31	治疗前	2.23±0.12	1.14±0.17	38.40±10.40	80.70±8.90
		治疗后	2.25±0.10	1.15±0.14	38.20±11.60	78.20±8.10
观察组	31	治疗前	2.26±0.15	1.15±0.13	39.40±12.60	81.40±9.20
		治疗后	2.27±0.17	1.17±0.18	34.60±10.30	76.30±8.30

2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

IgAN是多因素参与的免疫相关性肾小球疾病,其临床、病理表现及预后具有多样性,治疗方法及反应存在较大差异。因此,选择有效、合理的IgAN防治方案是当前全球肾脏疾病领域关注的热点。多项大样本的研究证实,持续性的蛋白尿既是IgAN的一个临床症状,也是影响IgAN进展的独立危险因素^[5-6]。因此,降低蛋白尿是治疗IgAN的重要靶点之一。RAS阻滞药具有减少蛋白尿,改善肾脏病理结构,延缓肾功能进展的作用,但RAS阻滞药并非治疗IgAN的特异性药物。临床观察发现,不同患者对RAS阻滞药治疗反应存在较大差异,约有40%~60%的IgAN患者对RAS阻滞药的治疗呈低反应^[7],且停药后易反复。对于经过3~6个月足量的RAS阻滞药治疗后,24 hUTP仍 \geq 1 g者,是否使用激素或免疫

抑制剂治疗 IgAN 仍然存在争论^[9]。从现有的临床研究来看, 仍需大样本且具有长期预后评估的随机对照研究进一步明确激素或免疫抑制剂在 IgAN 应用中的适宜人群、治疗的有效性和安全性^[9]。另外, 长期使用激素或免疫抑制剂可诱发重症感染、骨髓抑制、骨质疏松等严重不良反应, 因此限制了该治疗方案的临床应用, 故寻找 IgAN 新的治疗方法具有重要的临床意义。

阿法骨化醇主要成分是 1 α -羟基维生素 D₃, 口服经小肠吸收后在肝内经 25 羟化酶作用转化为 1, 25-(OH)₂D₃, 又称活性维生素 D。该药主要通过通过对骨骼、肾脏、小肠等靶器官作用进行钙磷代谢调节, 临床主要用于骨质疏松、甲状旁腺功能亢进、维生素 D 缺乏症和肾性骨病等的治疗。近期的动物实验及基础研究发现, 活性维生素 D 除具有抑制肾素活性、调节免疫功能外, 可通过核因子 κ B 信号, 抑制肾脏局部炎症反应^[10]。此外, 维生素 D 及其类似物还可通过单独或者联合介导来发挥抗增殖、抗纤维化、调节细胞凋亡、介导免疫反应的作用, 从而达到保护肾功能的目的^[11]。Zhang Y 等^[12]对链脲霉素诱导的糖尿病小鼠的研究显示, 活性维生素 D 及其类似物具有对足细胞的保护作用, 可明显减少蛋白尿和减轻肾小球硬化。

慢性肾脏病患者应用活性维生素 D 可以通过激活维生素 D 受体而降低蛋白尿。Fishbane S 等^[13]在一项纳入 61 例尿蛋白患者的对照研究中采用帕立骨化醇 1 μ g/d 治疗 6 个月, 发现对照组患者尿蛋白上升 2.9%, 治疗组患者尿蛋白下降 17.6% ($P < 0.05$)。另一项小规模单中心的非对照研究发现, 使用骨化三醇 0.5 μ g, 1 周 2 次, 可降低 IgAN 的尿蛋白, 同时降低转化生长因子 β ^[14]。有研究表明, 较大剂量的活性维生素 D 具有更强的降低尿蛋白的疗效^[15]。虽然活性维生素 D 在 IgAN 患者中的作用得到证实, 但治疗 IgAN 所需要的活性维生素 D 及其类似物的合理剂量及安全性还需进一步明确。基于阿法骨化醇的临床作用特点, 在本研究中笔者尝试在已使用足量 RAS 阻滞药尿蛋白稳定的 IgAN 患者中, 给予不同剂量阿法骨化醇治疗 IgAN, 研究结果显示, 观察组总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义, 此结论与文献报道结果一致^[3]。本研究结果还显示, 治疗后两组患者 Cys-C、24 hUTP 均显著低于同组治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义。提示阿法骨化醇降低蛋白尿、保护肾功能具有剂量依赖性, 但还需大型、多中心、长期随访的临床试验来验证。此外, 阿法骨化醇还具有抑制 RAS 作用, 因此两组患者治疗后 MAP 有轻度下降, 但差异无统计学意义, 这可能与治疗时间较短、对血压影响不显著有关。此外, 两组患者治疗前后 Ca、P、iPTH 比较差异也无统计学意义。安全性方面, 两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

综上所述, 大剂量阿法骨化醇可更有效地降低 IgAN 患者尿蛋白水平、保护肾功能, 且安全性较好。

参考文献

[1] Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(4):1 479.

[2] 周雪红, 刘曙艳, 李勇峰, 等. 阿法骨化醇联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(9):675.

[3] Liu LJ, Lv JC, Shi SF, et al. Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(1):67.

[4] 荣乐, 刘郑荣. 来氟米特联合激素治疗难治性 IgA 肾病的临床观察[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(6):893.

[5] Shen P, He L, Huang D. Clinical course and prognostic factors of clinically early IgA nephropathy[J]. *Neth J Med*, 2008, 66(6):242.

[6] 王沛, 刘章锁, 梁献慧, 等. 小量蛋白尿原发性 IgA 肾病患者预后影响因素分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26(9):722.

[7] 李偌王易. IgA 肾病从基础研究到临床诊疗: 访中山大学附属第一医院余学清教授[J]. *中华医学信息导报*, 2012, 27(5):11.

[8] Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term followup in proteinuric IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(12):3 694.

[9] Strippoli GF, Maione A, Schena FP, et al. IgAN: a disease in search of a large-scale clinical trial to reliably inform practice[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(1):5.

[10] Tan X, Wen X, Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappaB signaling[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(9):1 741.

[11] 谢轲楠, 陈惠萍. 维生素 D 与慢性肾脏病和肾移植[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2013, 22(4):385.

[12] Zhang Y, Deb Dk, Kong J, et al. Long-term therapeutic effect of vitamin D analog doxercalciferol on diabetic nephropathy: strong synergism with AT1 receptor antagonist[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297(3):F791.

[13] Fishbane S, Chittineni H, Packman M, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(4):647.

[14] Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, et al. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: an uncontrolled trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(5):724.

[15] de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9 752):1 543.

(收稿日期:2014-04-27 修回日期:2014-07-31)