·论 著·

钙调磷酸酶抑制剂和环磷酰胺对2型糖尿病患者中特发性膜性肾病的疗效和预后比较

谢怀娅[1]，李 超[2]，文煜冰[2]，叶 葳[2]，蔡建芳[2]，李 航[2]，李雪梅[2]，李学旺[2]

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 [1]内科学系 [2]肾内科，北京 100730

通信作者：蔡建芳 电话：010-69155058，E-mail：caijfbj@126.com

【摘要】目的 比较不同初始治疗方案对2型糖尿病患者中特发性膜性肾病（idiopathic membranous nephropathy，IMN）的疗效及预后。**方法** 回顾性收集并分析2004年1月至2015年4月在北京协和医院确诊的2型糖尿病合并IMN患者临床资料。根据初始治疗方案将患者分为环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）组、钙调磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitors，CNIs）组和其他治疗组。采用Kaplan-Meier生存分析和Cox多因素回归分析，观察不同治疗方案对患者总体缓解（total remission，TR）率、完全缓解（complete remission，CR）率、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）下降≥30%或进入终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）、空腹血糖>8 mmol/L的影响。**结果** 共纳入89例符合入选和排除标准的2型糖尿病合并IMN患者。多因素回归分析显示，CNIs组和CTX组在CR（$HR=0.793$，95% CI：0.315~1.999，$P=0.623$）、TR（$HR=0.647$，95% CI：0.334~1.252，$P=0.196$）及空腹血糖>8 mmol/L（$HR=1.709$，95% CI：0.669~4.369，$P=0.263$）方面均无统计学差异。但CNIs组出现eGFR下降≥30%或进入ESRD的风险显著高于CTX组（$HR=13.505$，95% CI：1.512~120.665，$P=0.020$）。**结论** 在2型糖尿病合并IMN患者中，CNIs与CTX作为初始治疗蛋白尿缓解率相当，但CNIs治疗后肾功能下降的风险显著增加。对此类患者需谨慎选择初始治疗方案。

【关键词】2型糖尿病；特发性膜性肾病；钙调磷酸酶抑制剂；环磷酰胺

【中图分类号】R587.1；R692.6 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2020)03-0296-05

DOI：10.3969/j.issn.1674-9081.20180463

Efficacy and Prognosis of Calcineurin inhibitors and Cyclophosphamide in Treating Idiopathic Membranous Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes

XIE Huai-ya[1], LI Chao[2], WEN Yu-bing[2], YE Wei[2], CAI Jian-fang[2], LI Hang[2], LI Xue-mei[2], LI Xue-wang[2]

[1]Department of Internal Medicine, [2]Department of Nephrology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CAI Jian-fang Tel: 86-10-69155058, E-mail: caijfbj@126.com

【Abstract】Objective The aim of this study was to compare the efficacy and prognosis of different therapeutic regimens in treating idiopathic membranous nephropathy (IMN) in patients with type 2 diabetes. **Methods** The clinical data were retrospectively collected and analyzed in patients with IMN and type 2 diabetes admitted in the Peking Union Medical College Hospital from January 2004 to April 2015. The patients were

基金项目：小规模特色办学经费资助北京协和医院青年教师培养项目（2015zlgc0707）；北京协和医学院研究生教育教学改革项目（10023201800101）
利益冲突：无

classified into three groups and designated as cyclophosphamide (CTX), calcineurin inhibitors (CNIs) and other immunosuppressants groups according to the initial therapeutic regimens. Kaplan-Meier analysis and multivariable Cox regression were used to assess the influence of therapeutic regimens on total remission (TR), complete remission (CR), risks of developing ≥30% decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) or end-stage renal disease (ESRD), and risks of achieving fast blood glucose >8 mmol/L. **Results** Totally, 89 patients meeting the inclusive and exclusive criteria were included in this study. The multivariable Cox analysis showed that patients initially treated with CNIs would be significantly higher to develop ≥30% eGFR decline or ESRD (HR = 13.505, 95% CI: 1.512-120.665, P = 0.020) than those treated with CTX. However, the likeliness to reach CR (HR = 0.793, 95% CI: 0.315-1.999, P = 0.623), TR (HR = 0.647, 95% CI: 0.334-1.252, P = 0.196), or fast blood glucose >8 mmol/L (HR = 1.709, 95% CI: 0.669-4.369, P = 0.263) were similar between the two groups. **Conclusions** In patients with type 2 diabetes, CNIs as the initial treatment for IMN might have comparable remission rate of proteinuria with CTX, but an extra risk of renal function decline. We would better be cautious in choosing the therapeutic regimens to treat IMN in patients with type 2 diabetes.

【**Key words**】type 2 diabetes; idiopathic membranous nephropathy; calcineurin inhibitors; cyclophosphamide

Med J PUMCH, 2020,11(3):296-300

中国2型糖尿病患病率已从1980年的0.67%上升至2013年的10.4%，成为最常见的慢性疾病之一[1]。高达50%接受肾穿刺活检的糖尿病患者，其肾脏损伤并非糖尿病肾病，特发性膜性肾病（idiopathic membranous nephropathy，IMN）是其中最常见的病理类型[2-3]。

2012年改善全球肾脏病组织推荐IMN初始治疗方案有两种：（1）环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）联合糖皮质激素；（2）单用钙调磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitors，CNIs）或联合糖皮质激素[4]。荟萃分析显示，两种方案在IMN中的疗效相当[5]。对于合并糖尿病的IMN患者，激素可能会加重糖代谢紊乱，临床上更倾向于选择单用CNIs或联合低剂量激素的治疗方案，但目前尚无比较两种方案对此类患者疗效及不良反应的报道。本研究通过回顾性分析，比较2型糖尿病患者中IMN两种初始治疗方案的疗效及预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

1.1.1 研究对象

本研究为回顾性队列研究。回顾性收集并分析2004年1月至2015年4月在北京协和医院住院治疗的糖尿病患者临床资料。

纳入标准：（1）年龄≥18岁；（2）参照美国糖尿病学会制定的糖尿病诊断及分类标准确诊为2型糖尿病[6]；（3）经肾脏病理检查确诊为膜性肾病[7]。

排除标准：（1）肾病发病早于2型糖尿病确诊时间；（2）排除膜性肾病的继发因素，包括恶性肿瘤、乙型肝炎、丙型肝炎、自身免疫性疾病；（3）同时合并IgA肾病、糖尿病肾病等其他肾病病理类型；（4）无随访记录。

1.1.2 分组及治疗方案

根据初始治疗方案，将纳入本研究的患者分为3组：（1）CTX（中国通化茂祥制药）联合糖皮质激素组（CTX组）；（2）CNIs［新山地明（瑞士诺华）或田可（中国华北制药）］单独或联合糖皮质激素组（CNIs组）；（3）未用以上药物的其他治疗组。

本研究已通过北京协和医院伦理审查委员会审批（审批号：SK-120）。

1.2 临床资料收集

1.2.1 基线及随访资料

治疗前2周收集患者基线资料包括性别、年龄、2型糖尿病病程、血压、身高、体重、吸烟史、高血压病史以及血白蛋白、血肌酐、24 h尿蛋白定量、空腹血糖水平等。

随访资料包括随访日期、血白蛋白、血肌酐、24 h尿蛋白定量、空腹血糖及用药情况。

1.2.2 疗效评估

1.2.2.1 蛋白尿：分完全缓解（complete remission，CR）、部分缓解（partial remission，PR）和无缓解3种情况。CR定义为治疗后24 h尿蛋白<0.3 g；PR定义为治疗后24 h尿蛋白≤3.5 g且较基线下降

≥50%；总体缓解（total remission，TR）指随访期间达到 CR 或 PR[4]。

1.2.2.2 肾功能：治疗后连续两次且间隔 1 个月以上的随访中，估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）较基线水平下降≥30%或进入终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）定义为肾脏终点事件。

1.2.2.3 血糖：治疗后空腹血糖 >8 mmol/L 定义为血糖不良事件。

1.2.2.4 随访：截止时间为达到终点事件、更换治疗方案、失访或截至 2018 年 3 月 31 日末次随访这 4 项中的最早出现项。

1.3 统计学处理

采用美国 StataCorp 公司 Stata 统计分析软件（14.0 版本）进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示，组间比较采用方差分析；不符合正态分布的计量资料以中位数（四分位数）表示，组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验；计数资料以频数（百分数）表示，组间比较采用卡方检验。采用 Kaplan-Meier 生存分析及 Cox 多因素回归分析比较治疗方案对蛋白尿 CR 和 TR、肾脏终点事件和血糖不良事件的影响。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

共 89 例符合纳入及排除标准的患者入选本研究，其中 CTX 组 22 例，CNIs 组 48 例，其他治疗组 19 例。

3 组患者基线资料在性别、年龄、体质指数（body mass index，BMI）、高血压[3]、eGFR[8]、空腹血糖、肾素-血管紧张素系统抑制剂（renin-angiotensin system inhibitors，RASi）使用比例等方面无统计学差异（P 均>0.05）（表 1）。与 CTX 组及 CNIs 组相比，其他治疗组的肾病综合征（定义为 24 h 尿蛋白量 ≥3.5 g 且血清白蛋白 <30 g/L[9]）比例及 24 h尿蛋白水平显著偏低，血清白蛋白显著偏高（P 均<0.01）；而血清白蛋白和 24 h 尿蛋白两项指标在 CTX 及 CNIs 两组间无统计学差异（P 均>0.05）。

表 1 89 例 2 型糖尿病合并特发性膜性肾病患者的一般临床资料

指标	CTX 组（n=22）	CNIs 组（n=48）	其他治疗组（n=19）	P 值
男性［n（%）］	16（72.7）	29（60.4）	10（52.6）	0.401
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	56.0±8.9	58.5±10.9	56.4±10.7	0.596
体质量指数（$\bar{x}\pm s$，kg/m^2）	28.0±3.8	27.2±3.7	26.7±2.9	0.535
高血压［n（%）］	21（95.5）	37（77.1）	16（84.2）	0.161
肾病综合征［n（%）］	17（77.3）	38（79.2）	5（26.3）*#	<0.001
血清白蛋白（$\bar{x}\pm s$，g/L）	24.9±5.7	24.9±5.4	29.9±7.5*#	0.009
24 h 尿蛋白量［M（P_{25}，P_{75}），g］	8.2（5.1，11.9）	8.4（5.7，12.4）	4.0（1.2，6.2）*#	<0.001
eGFR［$\bar{x}\pm s$，ml/（min·1.73 m^2）］	85.9±28.3	90.9±18.6	100.0±12.7	0.109
慢性肾脏病分期［n（%）］				0.037
1 期	14（66.7）	29（60.4）	16（88.9）	
2 期	2（9.5）	15（31.3）	2（11.1）	
3 期	4（19.0）	4（8.3）	0（0）	
4 期	1（4.8）	0（0）	0（0）	
糖尿病病程［M（P_{25}，P_{75}），月］	1.2（0.4，24.7）	28.6（7.3，121.6）*	32.7（2.8，63.2）*	0.004
空腹血糖（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	6.6±1.6	6.5±1.6	6.4±1.0	0.880
RASi 治疗［n（%）］	18（81.8）	42（87.5）	18（94.7）	0.569
糖皮质激素治疗				
接受的患者比例［n（%）］	22（100.0）	31（64.6）*	7（36.8）*#	<0.001
总剂量［M（P_{25}，P_{75}），g/kg］	0.18（0.13，0.26）	0.06（0，0.17）*	0（0，0.07）*#	<0.001
初始剂量［M（P_{25}，P_{75}），mg/（kg·d）］	0.80（0.70，0.91）	0.40（0.36，0.47）*	0.32（0.25，0.40）*	<0.001
总疗程［M（P_{25}，P_{75}），月］	19.5（9.7，26.5）	17.6（10.9，23.1）	20.3（14.0，21.2）	0.868
随访时间［M（P_{25}，P_{75}），年］	2.5（1.7，3.9）	3.0（1.3，5.2）	3.4（0.5，4.3）	0.692

与 CTX 组比较，*$P<0.01$；与 CNIs 组比较，#$P<0.01$；CTX：环磷酰胺；CNIs：钙调磷酸酶抑制剂；eGFR：估算肾小球滤过率；RASi：肾素-血管紧张素系统抑制剂

CTX组患者的糖尿病病程较CNIs组和其他治疗组短（$P<0.01$）；CTX组、CNIs组及其他治疗组接受糖皮质激素治疗的患者比例、激素总量及初始激素剂量依次下降（$P<0.01$），但激素治疗总疗程未见统计学差异。CTX组中CTX疗程为5.3（3.2，7.5）个月、累积剂量（183.0±116.7）mg/kg，CNIs组中环孢素A的平均初始剂量为（2.6±0.7）mg/kg，基本符合常规推荐剂量和疗程，治疗效果具有代表性。

2.2 疗效及预后评估

2.2.1 蛋白尿

89例患者的中位随访时间为2.9（1.1，4.7）年。随访期间共31例达CR（34.8%，31/89），67例达TR（79.8%，67/89），达CR和TR的中位时间分别为1.5（0.6，3.1）及0.8（0.3，1.6）年。CTX组、CNIs组及其他治疗组达CR者分别为9例（40.9%，9/22）、19例（39.6%，19/48）及3例（15.8%，3/19），达TR者分别为17例（77.3%，17/22）、35例（72.9%，35/48）及9例（47.4%，9/19）。对数秩和检验显示，CTX组、CNIs组、其他治疗组中任意两组间的CR率和TR率均无统计学差异（P均>0.05）。校正性别、年龄（<60岁/≥60岁）、基线血清白蛋白（≤25 g/L/>25 g/L）、24 h尿蛋白（<8 g/≥8 g）、eGFR［≤90 ml/(min·1.73 m^2)/ >90 ml/(min·1.73 m^2)］、空腹血糖（≤6 mmol/L/>6 mmol/L）、RASi抑制剂治疗（是/否）、糖皮质激素治疗（是/否）、糖尿病病程（≤2年/ >2年）等因素后，Cox多因素回归显示上述各指标在各组间依然无统计学差异（表2）。

表2 89例2型糖尿病合并特发性膜性肾病患者初始治疗方案与蛋白尿缓解的相关性

蛋白尿终点事件	*HR*（95% CI）	*P*值
总体缓解		
钙调磷酸酶抑制剂组比环磷酰胺组	0.647（0.334~1.252）	0.196
其他治疗组比环磷酰胺组	0.438（0.141~1.361）	0.154
钙调磷酸酶抑制剂组比其他治疗组	3.319（0.702~15.686）	0.130
完全缓解		
钙调磷酸酶抑制剂组比环磷酰胺组	0.793（0.315~1.999）	0.623
其他治疗组比环磷酰胺组	0.239（0.039~1.453）	0.120
钙调磷酸酶抑制剂组比其他治疗组	1.478（0.584~3.738）	0.409

2.2.2 肾功能

随访期间20例患者（22.5%，20/89）出现eGFR下降≥30%或进入ESRD：CTX组1例（4.6%，1/22），CNIs组18例（37.5%，18/48），其他治疗组1例（5.3%，1/19）。对数秩和检验显示，CTX组（$P=0.010$）和其他治疗组（$P=0.019$）发生肾脏终点事件的风险均低于CNIs组（图1）。

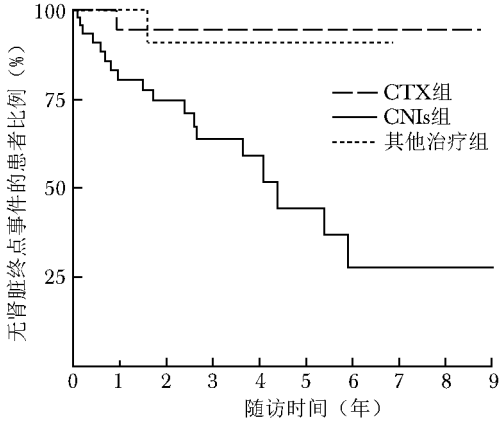

图1 3种初始治疗方案无肾脏终点事件的Kaplan-Meier生存曲线

CTX、CNIs：同表1

Cox多因素回归分析显示，校正性别、年龄（<60岁/≥60岁）、基线血清白蛋白（≤25 g/L/>25 g/L）、24 h尿蛋白（<8 g/≥8 g）、eGFR［≤90 ml/(min·1.73 m^2)/ >90 ml/(min·1.73 m^2)］、空腹血糖（≤6 mmol/L/>6 mmol/L）、RASi抑制剂治疗（是/否）、糖皮质激素治疗（是/否）、糖尿病病程（≤2年/>2年）等因素后，CNIs组发生肾脏终点事件的风险显著高于CTX组（$HR=13.505$，95% CI：1.512~120.665，$P=0.020$），而其他治疗组发生肾脏终点事件的风险与CTX组相当（$HR=1.932$，95% CI：0.069~4.037，$P=0.698$）。

2.2.3 血糖

随访期间CTX组、CNIs组及其他治疗组患者的平均空腹血糖分别为（7.1±2.3）mmol/L、（7.4±2.5）mmol/L和（7.3±2.4）mmol/L，组间无统计学差异（$P=0.450$）。

89例患者中33例出现空腹血糖>8 mmol/L：CTX组9例（40.9%，9/22）、CNIs组20例（41.7%，20/48）、其他治疗组4例（21.1%，4/19）。对数秩和检验提示，3组患者发生血糖不良事件的风险相当（P均>0.05）。

Cox多因素回归显示，经校正性别、年龄（<60岁/≥60岁）、基线血清白蛋白（≤25 g/L/>25 g/L）、24 h尿蛋白（<8 g/≥8 g）、eGFR［≤90 ml/(min·1.73 m^2)/>90 ml/(min·1.73 m^2)］、空腹血糖（≤6 mmol/L/>6 mmol/L）、RASi抑制剂治疗（是/否）、糖皮质激素治疗（是/否）、糖尿病

病程（≤2 年/>2 年）等因素后，上述 3 组发生血糖不良事件的风险仍无统计学差异（CNIs 组比 CTX 组：$HR = 1.709$，95% CI 0.669～4.369，$P = 0.263$；其他治疗组比 CTX 组：$HR = 1.262$，95% CI 0.250～6.376，$P = 0.778$；CNIs 组比其他治疗组：$HR = 1.354$，95% CI 0.328～5.598，$P = 0.676$）。

3 讨论

本研究结果显示，2 型糖尿病合并 IMN 的初始治疗方案中，CTX 联合糖皮质激素与 CNIs 单独或联合糖皮质激素患者在 CR（$HR = 0.793$，95% CI：0.315～1.999，$P = 0.623$）、TR（$HR = 0.647$，95% CI：0.334～1.252，$P = 0.196$）及空腹血糖 > 8 mmol/L（$HR = 1.709$，95% CI：0.669～4.369，$P = 0.263$）方面均无统计学差异。但 CNIs 组出现 eGFR 下降≥30%或进入 ESRD 的风险显著高于 CTX 组（$HR = 13.505$，95% CI：1.512～120.665，$P = 0.020$）。

CTX 与 CNIs 对 IMN 患者蛋白尿缓解的影响在不同研究中结果并不一致[5]。近期一项纳入 21 个随机对照临床试验、超过 1000 例患者的 Meta 分析发现，CNIs 在对 IMN 缓解方面不劣于 CTX[10]。本研究显示，合并糖尿病的 IMN 患者与上述分析结果类似，初始治疗方案选择 CTX 或 CNIs 的 TR 或 CR 大致相当。

使用 CNIs 治疗 IMN 的主要顾虑是可能导致肾功能下降，但目前已开展的研究却结果不一。对于进展性 IMN，与烷化剂相比，CNIs 治疗可能会增加肾功能异常的风险[11]。但 2014 年的一项 Meta 分析并未发现 IMN 患者经 CNIs 或烷化剂治疗后，肾功能下降（死亡、ESRD/透析、血肌酐较基线上升 100% 或 50%）的风险存在统计学差异[5]。本研究以 eGFR 较基线下降≥30%作为结局指标[12]，发现 2 型糖尿病患者中，CNIs 治疗 IMN 较 CTX 有更高的肾功能下降风险。因此，对于 2 型糖尿病患者合并 IMN，选择治疗方案时应考虑 CNIs 可能导致的肾功能损害。

本研究中，不同初始治疗方案的患者在随访中未显示空腹血糖存在显著差异。空腹血糖并非使用糖皮质激素后血糖控制不佳的敏感指标，患者在随诊期间降糖药的剂量调整等因素均可影响随访空腹血糖水平，因此，空腹血糖未必能完全反映治疗方案对血糖的影响。

作为小样本回顾性研究，本研究存在以下局限性。一方面，存在未能平衡的混杂因素；另一方面，纳入患者均接受肾脏活检，而肾脏活检往往具有一定选择性，可能存在选择性偏移。上述因素可能会影响本研究结论的可靠性和外推性，需开展设计良好的前瞻性研究进一步验证。

综上，在 2 型糖尿病患者中，CTX 与 CNIs 作为 IMN 的初始治疗方案，蛋白尿缓解率及空腹血糖增高风险接近，但 CNIs 治疗后发生肾功能下降的风险更高。对此类患者选择治疗方案时需考虑不同初始治疗方案对肾功能的潜在影响。

参 考 文 献

[1] 中国医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南（2017 年版）[J]. 中国糖尿病杂志，2018，10：4-67.

[2] Grujicic M，Salapura A，Basta-Jovanovic G，et al. Non-diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus-11-year experience from a single center [J]. Med Arch，2019，73：87-91.

[3] Horvatic I，Tisljar M，Kacinari P，et al. Non-diabetic renal disease in Croatian patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Res Clin Pract，2014，104：443-450.

[4] Chapter 7：Idiopathic membranous nephropathy [J]. Kidney Int Suppl（2011），2012，2：186-197.

[5] Chen Y，Schieppati A，Chen X，et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome [J]. Cochrane Databases Syst Rev，2014，(10)：CD004293.

[6] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011 [J]. Diabetes Care，2011，34 Suppl 1：S11-S61.

[7] 邹万忠. 肾活检病理诊断指导意见 [J]. 中国肾脏病杂志，2001，17：270-275.

[8] Levey AS，Stevens LA，Schmid CH，et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. Ann Intern Med，2009，150：604-612.

[9] Chapter 2：General principles in the management of glomerular disease [J]. Kidney Int Suppl（2011），2012，2：156-162.

[10] Qiu TT，Zhang C，Zhao HW，et al. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy：A systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials [J]. Autoimmun Rev，2017，16：136-145.

[11] Howman A，Chapman TL，Langdon MM，et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy：a UK randomised controlled trial [J]. Lancet，2013，381：744-751.

[12] Coresh J，Turin TC，Matsushita K，et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality [J]. JAMA，2014，311：2518-2531.

（收稿日期：2018-12-20）