

## ·信息研究·

## 烷化剂治疗成人特发性膜性肾病的 Meta 分析

黄湖辉, 黄辉, 宛霞, 李劲高

(中山大学附属第二医院肾内科, 广东 广州 510120)

**摘要:**【目的】通过 meta 分析评价烷化剂对成人特发性膜性肾病的疗效。【方法】检索有关烷化剂治疗特发性膜性肾病的随机对照前瞻性临床试验, 以 meta 分析对其疗效进行综合分析, 并对是否应用糖皮质激素及尿蛋白情况进行亚组分析。【结果】有 6 篇符合入选标准, 病例数为 234 人。综合检验结果: 烷化剂治疗特发性膜性肾病患者, 与对症治疗和使用糖皮质激素者相比, 其 24 h 尿蛋白的缓解率显著提高 ( $P < 0.05$ ), 并且无论是否联用糖皮质激素, 烷化剂的疗效均优于对照组, 且合用糖皮质激素的疗效更好。在病情方面, 烷化剂对有大量蛋白尿者更有应用价值。【结论】烷化剂治疗特发性膜性肾病可以显著提高蛋白尿的缓解率, 对于大量蛋白尿患者更有应用价值, 且合用糖皮质激素的疗效更好。

关键词: 特发性膜性肾病/治疗; 烷化剂; meta 分析

中图分类号: R692.31 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)5S-0150-03

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy)是成人原发性肾病综合征的主要原因, 虽然对特发性膜性肾病治疗的研究已经有几十年的历史, 但是目前对该疾病最佳治疗方案的选择仍然颇具争议, 许多学者都称之为治疗的困境。由于特发性膜性肾病的临床过程变化不定, 使评价疗效比较困难。用于治疗的药物种类很多, 但疗效不理想, 经过近几十年的实践和总结, 人们认为单用糖皮质激素在增加蛋白尿的缓解率和肾存活率方面, 并不优于对症治疗, 而用烷化剂治疗可能有效, 但尚未有定论, 对哪些患者适合这类治疗, 仍有争议<sup>[1]</sup>。本研究通过对有关烷化剂治疗特发性膜性肾病的随机对照前瞻性临床试验进行 meta 分析, 从而评价烷化剂的疗效。

## 1 材料与方 法

本研究是以 MEDLINE 系统(美国《医学索引》)作为已发表的国外文献的主要来源, 以在国际互联网 <http://controlled-trials.com/> 网址中已注同但未发表的临床试验结果, 作为未发表的国外文献的主要来源, 以中国生物医学数据库作为国内文献的主要来源, 进行检索和筛选分析, 所有检出论文的参考文献作为补充性研究。检索 1966 年~2002 年 3 月期间有关烷化剂治疗特发性膜性肾病的随机对照前瞻性临床试验, 对照组使用对症治疗及糖皮质激素, 治疗组在此基础上使用烷化剂, 其观察指标是 24 h 尿蛋白的缓解率, 根据一定的入选标准与排除标准进行筛选, 提取各个试验中治疗组与对照组的参加人数与缓解人数, 运用 meta 分析的方法, 对其疗效进行综合定量分析, 并对是否应用糖皮质激素, 烷化剂种类及尿蛋白情况进行亚组分析。

## 1.1 文献入选标准

①研究对象为经过肾活检术, 证实为膜性肾病的患者, 年龄 $\geq 16$ 岁, 同时排除了所有的继发性因素, 例如系统性红斑狼疮, 肿瘤性疾病, 药物等引起的肾脏损害, 证实为特发性膜性肾病患者。②研究中不包含: 血肌酐浓度 $> 150 \mu\text{mol/L}$  ( $1.7 \text{ mg/dl}$ ) 或合并有严重的并发症(如肾静脉血栓形成, 急

性肾小管坏死等)的患者。③所有病例入选时均存在蛋白尿, 24 h 尿蛋白定量 $\geq 0.5 \text{ g/d}$ , 治疗前后都检测了 24 h 蛋白尿定量。④大量蛋白尿的定义为: 24 h 尿蛋白 $\geq 3.5 \text{ g/d}$  非大量蛋白尿的定义为: 24 h 尿蛋白为  $0.5 \sim 3.5 \text{ g/d}$ 。⑤各个试验均为设有治疗组及对照组的平行设计的随机对照前瞻性临床试验。⑥各个随机对照试验均有明确的治疗期限和治疗终点。⑦治疗组与对照组的基线资料齐性检验无显著性差异。⑧治疗组病例均接受了环磷酰胺或苯丁酸氮芥的规则治疗, 可以联用糖皮质激素, 在使用上述方案的同时, 可使用其他的对症治疗, 包括降压、利尿、抗凝、白蛋白和降血脂等的应用; 而对照组则以使用对症治疗为主, 可以应用糖皮质激素。⑨研究对治疗反应的评价满足: 完全缓解指 24 h 尿蛋白 $\leq 0.2 \text{ g/d}$ , 部分缓解指 24 h 尿蛋白在  $0.21 \sim 2 \text{ g/d}$  之间, 24 h 尿蛋白 $\geq 2 \text{ g/d}$  定为没有改变, 病情恶化指血肌酐比治疗前显著升高。本文的缓解率指的是总缓解率, 包括完全缓解与部分缓解。

## 1.2 文献排除标准

①其研究目的并非为了妥烷化剂治疗特发性膜性肾病的疗效, 或未提供可计算出治疗组、对照组有效率相关资料的文献。②关于妊娠期、哺乳期妇女以及儿童患者的烷化剂治疗试验。③研究中未设定对照组, 只是临床上观察疗效的文献。

## 1.3 资料提取

为了避免主观偏见, 在文献资料提取时隐去了作者的姓名、论文发表的刊物名称、年份以及国家, 并且由两个人各自进行数据摘录。摘录的内容包括: ①试验受试者的特征, 如例数、平均年龄、性别分布。②试验设计的细节, 如随机方法, 前瞻性/回顾性研究等。③干预措施, 如所使用药物剂量、疗程、给药途径及是否合用糖皮质激素等用药情况。④研究期限, 平均的随诊时间。⑤开始及结束时 24 h 尿蛋白定量。

## 1.4 统计学处理

①对所入选研究中治疗组与对照组的参加人数与缓解

收稿日期: 2002-06-17

作者简介: 黄湖辉(1950-), 男, 广东东莞人, 副主任医师。

人数进行齐性检验,以  $P = 0.05$  为显著性水平,决定它们进行合并的模型。如果齐性检验结果为各试验数据间同质性较好,则使用固定效应模型,反之,则使用随机效应模型。②应用 meta 分析中的综合检验方法,了解烷化剂治疗特发性膜性肾病的疗效,与一般对症治疗和糖皮质激素比较是否具有显著性差异;并计算效应尺度,本 meta 分析采用优势比(odds ratio, OR)反映效应尺度。根据齐性检验结果选择合并效应模型,再进行 OR 值的加权合并,计算合并效应统计检验的 Z 值和相应的 P 值,以  $\alpha = 0.05$  为检验水准,判断治疗是否有显著性差异,同时计算合并的优势比及其 95% 可信区间(95% CI)。③亚组分析:根据是否合用糖皮质激素,分为合用糖皮质激素与不合用糖皮质激素两个亚组,分别对两者的优势比进行加权合并,并计算合并效应统计检验的 Z 值和相应的 P 值,判断治疗组与对照组是否有显著性差异,同时计算合并的优势比及其 95% CI,进而比较合用糖皮质激素与事有无差异。同样根据 24 h 尿蛋白的情况,分为大量蛋白尿亚组和非大量蛋白尿亚组,计算合并的优势比及其 95% CI,以比较烷化剂治疗该组患者的缓解率与对照组有

无差异。④考虑到所检索的数据库所限和收集的为发表的文献,因此为了减少发表偏性,我们用失效安全数来估计发表偏倚对在  $\alpha = 0.05$  水平有统计学意义的合并检验结果的影响。失效安全数(fail-safe number)  $N_{fs} = K [(Z^2 - 3.645^2) / 1.645^2]$ ,其数值越大说明发表偏倚的影响越小, K 为所要合并的研究的数量, Z 为合并效应统计检验的 Z 值。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

一共检出 132 篇相关文献,其中有 6 篇符合入选标准,病例数为 234 人。其中 2 篇是使用苯丁酸氮芥,4 篇是使用环磷酰胺;有 2 篇显示使用烷化剂对 24 h 尿蛋白缓解率提高具有显著性差异( $P < 0.05$ ),另外 3 篇则显示无显著性差异( $P > 0.05$ ),有 1 篇作者认为结果有统计学意义, P 值恰好为 0.05。

将 6 个随机对照试验中患者资料抽取出来,总人数为 234 人,治疗组 98 人,对照组 136 人,按照上面所棕的统计学处理进行分析。

表 1 6 个随机对照试验的一般情况

临床试验	发表时间	入选人数		总缓解人数		性别分布		平均年龄		国家
		治疗组/对照组	治疗组/对照组	治疗组/对照组	治疗组/对照组	治疗组/对照组	治疗组/对照组			
Donadio <sup>[2]</sup>	1974	11/11	6/2	9 男+2 女/8 男+3 女		45.1/44.5		美国		
Jindal <sup>[3]</sup>	1992	9/17	7/7	7 男+2 女/15 男+2 女		48/52		加拿大		
Murphy <sup>[4]</sup>	1992	19/21	15/11	11 男+8 女/14 男+7 女		46/41.8		澳大利亚		
Ponticelli <sup>[5]</sup>	1992	32/30	23/9	26 男+6 女/22 男+8 女		42.6/44.9		意大利		
Sheaman <sup>[6]</sup>	1988	12/47	9/27	8 男+4 女/31 男+16 女		48.8/51.2		澳大利亚		
Wetzels <sup>[7]</sup>	1997	15/10	9/1	15 男/10 男		50/52		荷兰		

表 2 6 个随机对照试验的治疗方案及结果

临床试验	随访	治疗方案	烷化剂剂量	平均疗程	P	OR	95%CI
Donadio	24 月	CTX	1.5~2.5 mg <sup>o</sup> ·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	12 月	> 0.05	5.4	(0.78, 37.51)
Jindal <sup>[1]</sup>	83 月	CTX+P	100 mg <sup>o</sup> ·d <sup>-1</sup>	23 月	> 0.05	5.0	(0.79, 31.63)
Murphy	24 月	CTX	1.5 mg <sup>o</sup> ·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	6 月	= 0.05	3.41	(0.84, 13.77)
Ponticelli <sup>[1]</sup>	31 月	CH+MP	0.2 mg <sup>o</sup> ·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	6 月 <sup>2)</sup>	0.001	5.96	(1.9, 17.86)
Sheaman	36 月	CTX	100 mg <sup>o</sup> ·d <sup>-1</sup>	24 月	> 0.05	2.22	(0.53, 9.26)
Wetzels <sup>[1]</sup>	38 月	CH+MP	0.15 mg <sup>o</sup> ·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	6 月 <sup>2)</sup>	0.002	13.5	(1.34, 135.99)

注: 1) 试民入选的均为大量蛋白尿患者; 2) 表示苯丁酸氮芥与泼尼松隔月使用, 使用泼尼松的之前, 先用甲泼尼龙 1 g<sup>o</sup>·d<sup>-1</sup>, 连用 3 d, 再改为 0.5 mg<sup>o</sup>·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 的口服剂量, 连服 27 d, 第 2 个月使用苯丁酸氮芥。CTX(环磷酰胺)口服用药; CH: 苯丁酸氮芥口服用药, MP: 甲泼尼龙, P: 泼尼松。

### 2.2 亚组分析

①将 6 个随机对照试验中关于合用烷化剂和糖皮质激素和单用烷化剂的患者资料抽取出来作为亚组,前者有 3 个研究入选,总人数为 113 人,治疗组 56 人,对照组 57 天,后者有 3 个研究入选,总人数为 121 人,治疗组 42 人,对照组 79 人,分别进行 meta 分析。②将 6 个随机对照试验中关于烷化剂治疗大量蛋白尿的患者资料抽取出来作为一个亚组,共有 6 个研究中的 198 人入选,治疗组 88 人,对照组 110 人,再按照上面所述的统计学处理进行分析。由于非大量蛋

白尿亚组的入选患者太少,而且无法推算其全部 OR 值,故不再对该亚组进行分析。

### 2.3 Meta 分析结果

将 6 个随机对照试验以及各个亚组的统计数据输入由 Cochrane Collaborative 提供的专用软件 Review Manager 4.1 中进行运算,结果显示:①齐性检验结果  $P = 0.81$ ,显示各个研究之间没有显著性差异,各试验数据间同质性好,按照固定效应模型进行合并;②在 6 个随机对照试验中,尽管从 95%CI 来看只有 2 个试验结果是有统计学意义的,但是综

合结果支持烷化剂治疗有效, 检验统计量  $Z = 4.83$ ,  $P < 0.00001$ , 综合  $OR$  值为  $4.58$  95%  $CI$  为  $2.47 \sim 8.51$ ; ③对是否合用糖皮质激素的亚组分析结果表明: 无论是否联用糖皮质激素, 烷化剂的疗效均优于对照组, 且合用糖皮质激素的疗效更好(缓解率提高  $5.59$  倍, 而单用烷化剂只提高  $2.16$  倍), ④烷化剂对有大量蛋白尿者, 更有应用价值, 其缓解率较对照组高了  $4.99$  倍。

#### 2.4 Fail-Safe 检验结果

按上述公式推算出失效安全数 =  $22.27$ , 也就是说再需要  $22$  个试验, 并且每个试验结果均无统计学意义, 才能使推翻烷化剂治疗特发性膜性肾病比对症治疗和糖皮质激素有效的结论。

### 3 讨论

过去普遍认为, 大多数特发性膜性肾病患者长期预后良好, 但随着对自然病程研究的深入, 人们发现相当一部分未经治疗的患者可发展至终末期肾病。目前认为影响预后的因素包括年龄、性别、起病后的血清肌酐水平、蛋白尿程度、治疗开始的时间及治疗措施本身等, 也有人认为, 患者居住的地区、种族以及是否存在肾病综合征等因素与预后有关。其中人们公认蛋白尿是其中一个最为重要的因素。由于尿蛋白与特发性膜性肾病病情进展的密切关系, 因此能否减少或消除尿蛋白成为评价各种治疗的一个重要标准。而  $24$  h 尿蛋白定量在临床上作为一个简单、方便的指标, 在许多研究中受到重视。

目前用于治疗特发性膜性肾病的药物主要包括: 糖皮质激素、烷化剂、硫唑嘌呤、环孢素等治疗。Hogan 做了一个 meta 分析, 对使用糖皮质激素与对症治疗进行比较, 结论是糖皮质激素治疗组与对症治疗组完全缓解率无显著性的差别 ( $P > 0.01$ ), 采用糖皮质激素治疗对于长期肾功能的稳定无保护作用, 糖皮质激素治疗的患者与对症治疗患者的  $5$ 、 $10$  和  $15$  年肾存活率均无差别<sup>[9]</sup>。所以, 多数的学者倾向于认为单用糖皮质激素治疗无明显疗效。目前主张联用烷化剂和糖皮质激素, 其中影响最大的是意大利 Ponticelli 的试验, 其治疗方案是使用甲泼尼龙(每日  $1$  g 连续静脉点滴  $3$  d, 然后口服  $0.4$  mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 27 d)与苯丁酸氮芥( $0.2$  mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 1 个月)交替使用  $6$  个月, 结果治疗组完全缓解率及总缓解率均高于对照组, 提示甲泼尼龙和苯丁酸氮芥合用治疗特发性膜性肾病有效<sup>[9]</sup>。

本研究结果也显示: 无论是否联用糖皮质激素, 烷化剂的疗效均优于对症治疗和糖皮质激素, 且合用糖皮质激素的疗效更好。合用糖皮质激素的缓解率提高  $5.59$  倍, 而单用烷化剂只提高  $2.16$  倍, 这可能与烷化剂令白细胞减少的副作用, 可被糖皮质激素令白细胞增加的作用抵消有关, 因为

在烷化剂治疗过程中, 骨髓抑制是常见的副作用, 它往往使得治疗中断或降低烷化剂剂量, 影响疗效, 此外糖皮质激素对免疫过程的许多环节均有抑制作用, 与烷化剂有协同作用。但是要明确两者的疗效差异需要设计良好的对照试验来证实。

在大量蛋白尿亚组分析显示了: 对于这类患者更有应用烷化剂的价值, 它可使蛋白尿的缓解率较对照组提高近  $5$  倍。这提示通过在 meta 分析或其他试验中亚组分析, 更能发现结果与某些变量的关系。鉴于入选病例数所限, 未能对烷化剂治疗非大量蛋白尿的特发性膜性肾病患者疗效进行评价。Ponticelli 认为, 对于非大量蛋白尿患者, 由于其发生肾功能不全的机会较低, 可以给予对症治疗; 而对于有大量蛋白尿的患者, 由于其长期预后严重, 而且很难预测其自发缓解或是否会发生严重并发症, 以及出现肾功能不全的机会, 因此应该尽早给予积极治疗<sup>[9]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] Alexopoulos E, Papagianmi A. Treatment of idiopathic membranous nephropathy (IMN) [J]. *Renal Failure*, 2000, 22(6): 697.
- [2] Donadio J V, Holley K E, Anderson C F, et al. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Kidney Int*, 1974, 6: 431.
- [3] Kailash J, Michael W, Robert B, et al. Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function [J]. *Am J Kidney Dis*, 1992, 19(1): 61.
- [4] Murphy B F, McDonald L, Fairley K F, et al. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis [J]. *Clin Nephrol*, 1992, 37(5): 229.
- [5] Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 1984, 310(15): 946.
- [6] Shearman J D, Zhou G Y, L Aarons, et al. The effect of treatment with prednisolone or cyclophosphamide warfarin-dipyridamole combination on the outcome of patients with membranous nephropathy [J]. *Clinical Nephrology*, 1988, 30(6): 320.
- [7] Jack F M W, Louis J M R. Efficacy of immunosuppressive treatment in patients with membranous nephropathy and renal insufficiency [J]. *Kidney Int*, 1997, 52(S61): S63.
- [8] Susan L H, Keith E M, Charles J, et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulonephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 1995, 25(6): 862.
- [9] Ponticelli C, Passerini P. Treatment of membranous nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(Suppl 5): 8.

(编辑 黄小廷)