

甲基强的松龙联合环磷酰胺治疗 Churg-Strauss 综合征的临床疗效分析

佟智颖, 贾俊亚, 贾忠辉, 江建青, 韦 丽, 商文雅

天津医科大学总医院, 天津 300052

摘 要: 目的 观察甲基强的松龙联合环磷酰胺治疗 Churg-Strauss 综合征 (CSS) 的临床疗效及安全性。方法 回顾性分析 2004 年 1 月至 2012 年 5 月 4 例伴有肾损害的 CSS 病例应用甲基强的松龙联合环磷酰胺治疗的疗效及安全性。结果 CSS 伴肾脏受累者应用甲基强的松龙联合环磷酰胺治疗后, 均获得临床缓解, 且肾功能恢复良好, 同时未见明显不良反应。结论 甲基强的松龙联合环磷酰胺治疗合并肾脏损害的 CSS 治疗有效, 且不良反应小。

关键词: Churg-Strauss 综合征; 甲基强的松龙; 环磷酰胺; 肾损害

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)05-0742-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.05.022

Clinical efficacy analysis of methyl prednisolone combined with cyclophosphamide in treatment of Churg-Strauss syndrome

TONG Zhi-ying, JIA Jun-ya, JIA Zhong-hui, JIANG Jian-qing, WEI Li, SHANG Wen-ya

General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Abstract: Objective To observe the efficacy and safety of methyl prednisolone combined with cyclophosphamide in treatment of Churg-Strauss syndrome (CSS). **Methods** The efficacy and safety of methyl prednisolone combined with cyclophosphamide in four patients diagnosed as CSS with kidney injury during January 2004 and November 2012 were retrospectively analysed. **Results** All the patients achieved the total clinical remission and recovery of renal function after treated with methyl prednisolone and cyclophosphamide without obvious side effects. **Conclusion** Methyl prednisolone combined with cyclophosphamide is effective to CSS with kidney injury without obvious side effects.

Key words: Churg-Strauss syndrome; methyl prednisolone; cyclophosphamide; kidney injury

Churg-Strauss 综合征 (Churg-Strauss syndrome, CSS) 也称变应性肉芽肿性血管炎 (allergic granulomatous angitis, AGA), 1951 年由 Churg 和 Strauss 首次报道。CSS 是一种少见的主要累及中、小动脉和静脉的坏死性小血管炎, 以组织和血管嗜酸性肉芽肿炎症、哮喘、过敏性鼻炎、嗜酸性细胞增多和全身性血管炎为特征的疾病^[1-2]。

CSS 为自身免疫性疾病, 目前国际上均采用激素治疗, 但患者对激素治疗的反应不一。本病发病率较低, 关于免疫抑制剂的使用尚缺乏大规模循证医学证据, 在我国 CSS 非常罕见, 目前尚无对中国 CSS 患者确定有效的治疗方法。天津医科大学总医院自 2004 年 1 月至 2012 年 5 月共诊断 4 例 CSS 患者, 均采用甲基强的松龙联合环磷酰胺进行治疗,

并取得了良好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

天津医科大学总医院自 2004 年 1 月至 2012 年 5 月诊断 4 例 CSS 患者。所有患者诊断依据美国 1990 年 CSS 诊断标准^[3]: (1) 支气管哮喘; (2) 白细胞分类中嗜酸性粒细胞 > 10%; (3) 单发性或多发性单神经病变或多神经病变; (4) 游走性或一过性肺浸润; (5) 鼻窦病变; (6) 血管外嗜酸性粒细胞浸润。凡具备 4 条或 4 条以上者可考虑本病。

4 例患者均为男性, 平均年龄 (58.75 ± 10.81) 岁。3 例病程均短于 6 个月, 1 例 (病例 2) 病程 1.5 年。3 例患者有哮喘史 (病例 2~4)。所有患者抗中性粒细胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic

收稿日期: 2013-05-29

作者简介: 佟智颖, 主治医师, 硕士学位, 研究方向为肾小球病及糖尿病肾病。Tel: 13821966203 E-mail: 13821966203@163.com

antibody, ANCA) 均为阳性, 所识别抗原均为髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)。4 例患者均有肾损害 (血尿或蛋白尿), 3 例患者有急性肾功能不全 (病例 1~3)。3 例患者行肾活检 (病例 1、3~4), 均有系膜细胞及基质增生并伴嗜酸性粒细胞浸润, 1 例 (病例 1) 有新月体形成。1 例患者 (病例 4) 有皮肤损害, 皮肤活检提示白细胞碎裂性血管炎伴嗜酸性粒细胞浸润。

1.2 药品

甲基强的松龙注射液 (辉瑞制药有限公司, 规格 40 mg/支, 批号 Z06834; 500 mg/支, 批号 Y09512); 环磷酰胺针剂 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 规格 0.2 g/支, 批号 12122625); 泼尼松 (天津力生制药股份有限公司, 规格 5 mg/片, 批号 1209084)。

1.3 治疗方法

4 例患者均予以甲基强的松龙联合环磷酰胺针剂治疗。根据患者年龄、是否合并感染等情况, 激素起始用量采用个体化治疗。例 1 甲基强的松龙冲击治疗 500 mg/d, 1 次/d, 静脉滴注, 3 d 后予以泼尼松 60 mg/d, 1 次/d, 口服, 环磷酰胺 200 mg/次, 静脉滴注, 2 次/周。例 2 甲基强的松龙 80 mg/d, 1 次/d, 静脉滴注, 14 d 后改为泼尼松 60 mg/d, 1 次/d, 口服, 环磷酰胺 200 mg/次, 静脉滴注, 2 次/周。例 3 予以甲基强的松龙 80 mg/次, 2 次/d, 静脉滴注, 连用 5 d 后改为 80 mg/次, 1 次/d, 连用 5 d, 后予以泼尼松 60 mg/次, 1 次/d, 口服, 环磷

酰胺 200 mg/次, 静脉滴注, 2 次/周。例 4 甲强龙 40 mg/次, 1 次/d, 静脉滴注, 连用 14 d, 环磷酰胺 200 mg/次, 静脉滴注, 2 次/周。

所有患者足量激素维持应用 4~6 周, 以后逐渐减量, 环磷酰胺累积应用至 150 mg/kg (总量用到 3 g 时, 延长用药间隔, 2~4 周用药 1 次, 0.4 g/次, 用药时间约 1 年, 总量至 9 g 左右)。

1.4 疗效判定标准^[4-6]

所有患者均在治疗前后观察其血色素、嗜酸性粒细胞计数、尿沉渣镜检、肾功能、肝功能、ANCA 等指标的变化。疾病活动度评价采用伯明翰血管炎评分 (Birmingham vasculitis activity score, BVAS), 包括系统性表现 (最高 3 分)、皮肤表现 (最高 6 分)、黏膜/眼 (最高 6 分)、耳鼻喉 (最高 6 分)、胸部 (最高 6 分)、心血管 (最高 6 分)、腹部 (最高 9 分)、肾脏 (最高 12 分)、神经系统 (最高 9 分); 总评分最高 63 分, 15 分以上为活动, 稳定缓解定义为 BVAS 为 0, 持续 12 个月。

1.5 不良反应

观察用药期间所有患者有无明显的全身及局部不良反应。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗 2 周后, 所有患者 24 h 尿蛋白均转为阴性, 3 例伴急性肾功能衰竭患者肾功能恢复正常; 所有 ANCA 均转阴 (阳性用 “+” 表示, 阴性用 “-” 表示); 所有患者镜下血尿明显减少, 结果见表 1。

表 1 患者临床指标对比

Table 1 Comparison on clinical indicators of patients

病例	血红蛋白/(g·L ⁻¹)		嗜酸性粒细胞/(10 ⁹ ·L ⁻¹)		尿蛋白/(g·24 h ⁻¹)		血浆白蛋白/(g·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
1 (60 岁)	115	114	2.50	0	9.15	1.10	25	35
2 (44 岁)	120	120	13.60	0	0.13	0.15	30	33
3 (55 岁)	97	115	8.80	0	0.27	0.15	25	30
4 (70 岁)	94	110	6.18	0	1.60	0.20	25	32
病例	血清肌酐/(mmol·L ⁻¹)		内生肌酐清除率/(mL·min ⁻¹)		镜下尿中红细胞/(个·μL ⁻¹)		ANCA/MPO	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
1 (60 岁)	417	95	21.3	84.6	9500	347	+/+	-/-
2 (44 岁)	180	80	32.1	91.2	324	101	+/+	-/-
3 (55 岁)	190	90	31.0	87.5	457	124	+/+	-/-
4 (70 岁)	88	85	90.2	90.8	329	98	+/+	-/-

经治疗后, 短期内患者系统性表现明显改善, 发热、乏力、腹泻等症状消失, 治疗前 1 例腮腺受累(腮腺嗜酸性淋巴细胞肉芽肿), 治疗后腮腺肿大明显缩小; 治疗前 3 例肺脏受累(肺内浸润性病变、胸腔积液及间质性肺炎), 治疗后复查胸 CT 浸润性改变明显吸收; 治疗前 1 例皮肤病变(斑丘疹), 治

疗后皮疹明显消退; 治疗前 2 例神经系统病变(周围神经炎), 治疗后症状消失; 治疗后 1 例心脏受累(心律失常), 治疗后恢复窦性心律。4 例患者治疗前后 BVAS 平均值分别为 (19.3 ± 3.1) 、0, 所有患者随访期间病情无复发, 因此所有患者治疗后均获得完全缓解, 本治疗有效率达 100%, 见表 2。

表 2 治疗前后伯明翰血管炎评分比较

Table 2 Comparison on BVAS before and after treatment

BVAS 评分项目	病例 1		病例 2		病例 3		病例 4	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
系统性表现	2	0	3	0	3	0	3	0
皮肤表现	0	0	0	0	0	0	3	0
黏膜/眼	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鼻喉	2	0	0	0	2	0	0	0
胸部	0	0	4	0	4	0	2	0
心血管	0	0	3	0	0	0	0	0
腹部	3	0	3	0	0	0	3	0
肾脏	12	0	6	0	6	0	4	0
神经系统	0	0	3	0	0	0	6	0
总分	19	0	22	0	15	0	21	0

2.2 不良反应

所有患者对治疗均有良好耐受性。1 例患者治疗期间出现一过性轻度恶心感, 未发生呕吐, 未予特殊处理继续治疗后症状未再出现。所有患者未出现肝功能损伤及感染等并发症。

3 讨论

CSS 在系统性血管炎中约占 6.25%, 是最少见的坏死性血管炎。国内缺乏 CSS 大规模流行病学资料, 根据国内 2007 年发表的荟萃分析^[7], 我国 CSS 患者男女比例约 3:1; 发病平均年龄 45.63 岁。本组患者 4 例均为男性, 符合国内 CSS 流行病学特点。

本研究 4 例确诊 CSS 患者中均有肾脏受累, 且肾脏病变较重, 其中 3 例发生急性肾功能不全, 高于既往国外文献报道^[8-9], 可能与样本较小有关。糖皮质激素是治疗自身免疫性疾病的基础, 早期多应用泼尼松, 大剂量泼尼松具有水钠储留的不良反应且不宜于肝功能不全的患者, 限制了其在大剂量冲击治疗上的应用。

甲基强的松龙是在泼尼松分子结构的 1、2 位上引入双键, 在第 6 位上引入甲基, 其抗炎作用比强的松高, 对水盐代谢的不良反应降低, 且药物半衰期延长, 约为 30 min; 能够抑制 T 淋巴细胞, 降低

辅助 T 淋巴细胞的相对和绝对计数; 使 B 淋巴细胞受抑制, 减少抗体合成, 改变细胞功能, 有效防止血中免疫活性细胞及有害因子的侵犯。CSS 初始治疗的基础通常采用相当于 $1 \text{ mg}/(\text{g} \cdot \text{d}^{-1})$ 强的松口服。甲基强的松龙冲击 $15 \text{ mg}/\text{kg}$ 连续 3 d 可用于重症病例。本研究 4 例患者, 均合并肾脏损害及其他系统损害, 故根据患者具体病情, 部分选择甲基强的松龙冲击或亚冲击治疗。

由于部分患者对激素治疗具有相关性、不敏感性、且易于复发的特点, 免疫抑制剂的应用对 CSS 至关重要^[10]; 环磷酰胺为氮芥与磷酸胺基结合而成的化合物, 是临床常用的烷化剂类免疫抑制剂, 可增加糖皮质激素的治疗效果^[11]。环磷酰胺进入人体后通过肝脏的磷酸胺酶或磷酸酶水解为磷酸胺氮芥和丙烯醛, 其中磷酸胺氮芥对肿瘤细胞具有毒性作用。环磷酰胺属于双功能烷化剂, 能够阻碍 DNA 和 RNA 的正常功能, 抑制两者的有效合成, 是细胞周期非特异性药物, 免疫抑制能力强, 主要是阻止免疫细胞增殖, 非特异性阻止具有抗原敏感性能的小淋巴细胞转化成免疫母细胞; 同时, 糖皮质激素能够直接作用到效应细胞, 效果迅速, 但是持续时间较短, 而环磷酰胺起效虽然缓慢但持续时间较长, 因此两者联

合治疗 CSS 能够提高患者的有效缓解率。

本研究所有患者治疗后肾功能均恢复正常, 血嗜酸性粒细胞计数恢复正常, 且 4 例患者无明显不良反应, 随访均无病情复发, 说明激素联合环磷酰胺是一种对 CSS 患者, 特别是对 CSS 合并肾脏损伤患者行之有效的方法。本研究发现治疗前后患者尿蛋白及血尿水平变化趋势明显, 未能发现统计学差异可能与患者数量较少有关, 需要今后进一步大规模临床观察。

参考文献

- [1] Vinit J, Muller G, Bielefeld P, *et al.* Churg-Strauss syndrome: retrospective study in Burgundian population in France in past 10 years [J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(5): 587-593.
- [2] Grau R G. Churg-Strauss syndrome: 2005—2008 update [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2008, 10(6): 453-458.
- [3] Masi A T, Hunder G G, Lie J T, *et al.* The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) [J]. *Arthritis Rheum*, 1990, 33(8): 1094-1100.
- [4] Danieli M G, Cappelli M, Malcangi G, *et al.* Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(12): 1649-1654.
- [5] Davenport A, Lock R J, Wallington T B, *et al.* Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasm antibodies detected by a standardized indirect immunofluorescence assay [J]. *Q J Med*, 1994, 87(5): 291-299.
- [6] Woywodt A, Goldberg C, Kirsch T, *et al.* Circulating endothelial cells in relapse and limited granulomatous disease due to ANCA associated vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(2): 164-168.
- [7] 刘冬舟, 谭艳红, 肖学吕, 等. 变应性肉芽肿性血管炎 69 例荟萃分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(7): 59-60.
- [8] Sinico R A, Di Toma L, Maggiore U, *et al.* Renal involvement in Churg-Strauss syndrome [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(5): 770-779.
- [9] Sinico R A, Bottero P. Churg-Strauss angiitis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009, 23(3): 355-366.
- [10] Vaglio A, Casazza I, Grasselli C, *et al.* Churg-Strauss syndrome [J]. *Kidney Int*, 2009, 76(9): 1006-1011.
- [11] 吉雅菲. 环磷酰胺冲击联合激素治疗难治性肾病综合征临床观察 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(34): 167-168.