

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.18.012  
文章编号: 1005-8982 (2020) 18-0057-05

新进展研究·论著

## 丙酸氟替卡松吸入气雾剂联合 ACEI/ARB 治疗 IgA 肾病的临床观察\*

袁湘宁, 杨敬华, 唐家乐, 廖中华, 罗丽颖, 肖湘成, 许辉, 周巧玲, 李晓照  
(中南大学湘雅医院 肾内科, 湖南 长沙 410008)

**摘要:** **目的** 探讨丙酸氟替卡松吸入气雾剂联合血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂 (ACEI/ARB) 治疗 IgA 肾病的有效性和安全性。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法, 将经 3 个月足量 ACEI/ARB 治疗, 尿蛋白仍  $>0.5$  g/d 的原发性 IgA 肾病患者随机分为治疗组和对照组, 每组 17 例。治疗组给予丙酸氟替卡松吸入气雾剂  $250 \mu\text{g}$ /次, 2 次/d, 同时联合 ACEI/ARB 治疗; 对照组仅给予 ACEI/ARB 治疗。入组后第 3、6 和 9 个月各随访 1 次。**结果** 治疗组与对照组 0、3、6 和 9 个月的尿总蛋白/尿肌酐比值在不同组间有差别 ( $P < 0.05$ ), 在不同时间、变化趋势上无差别 ( $P > 0.05$ )。治疗组与对照组 0、3、6 和 9 个月的 eGFR 在不同时间、不同组间、变化趋势上无差别 ( $P < 0.05$ )。治疗组与对照组 0、3、6 和 9 个月的尿总蛋白/尿肌酐比值变化率、eGFR 变化率在不同时间、不同组间、下降趋势上有差别 ( $P < 0.05$ )。所有患者未发生严重不良反应。**结论** 丙酸氟替卡松吸入气雾剂联合 ACEI/ARB 治疗 IgA 肾病可有效降低患者的蛋白尿水平, 延缓 eGFR 下降。

**关键词:** IgA 肾病 / 肾小球肾炎 IgA; 丙酸氟替卡松 / 糖皮质激素类; 血管紧张素转换酶抑制药; 血管紧张素受体阻断剂; 蛋白尿

中图分类号: R692.31

文献标识码: A

## Clinical observation of fluticasone propionate inhalation aerosol combined with ACEI/ARB in the treatment of IgA nephropathy\*

Xiang-ning Yuan, Jing-hua Yang, Jia-le Tang, Zhong-hua Liao, Li-ying Luo,  
Xiang-cheng Xiao, Hui Xu, Qiao-ling Zhou, Xiao-zhao Li  
(Department of Nephrology, Xiangya Hospital, Central South University,  
Changsha, Hunan 410008, China)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and safety of fluticasone propionate inhalation aerosol combined with angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker (ACEI/ARB) in the treatment of IgA nephropathy. **Methods** Thirty-four patients with primary IgA nephropathy who had been treated with ACEI/ARB for 3 months but continued to develop proteinuria more than 0.5g/d were enrolled to this prospective randomized controlled study. Patients were randomly divided to the treatment group and the control group, with 17 cases in each group. The treatment group was treated with fluticasone propionate inhalation aerosol ( $250 \mu\text{g}$  Bid) combined with ACEI/ARB, while the control group was treated with ACEI/ARB only. The patients were followed up at 3 months, 6 months and 9 months after enrollment. **Results** There were differences in the change rate of

收稿日期: 2020-06-21

\* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (No: 81900679); 湖南省自然科学基金面上项目 (No: 2020JJ4887); 湖南省中医药科研计划项目 (No: 201325)

[通信作者] 杨敬华, E-mail: yang-da-mao@163.com

urinary total protein to creatinine ratio and eGFR from baseline to different time points ( $P < 0.05$ ). The change rate of urinary total protein to creatinine ratio and eGFR from baseline between treatment group and control group was significantly different ( $P < 0.05$ ). Besides, the trends of the change rate of urinary total protein to creatinine ratio and eGFR from baseline were different between the two groups ( $P < 0.05$ ). No severe adverse reactions occurred in all patients. **Conclusions** Fluticasone propionate combined with ACEI/ARB in the treatment of IgA nephropathy can effectively reduce the urinary protein level and slow the decline of eGFR.

**Keywords:** fluticasone propionate inhalation aerosol; IgA nephropathy; proteinuria

IgA 肾病是亚太地区发病率最高的原发性慢性肾小球疾病, 其中 20% ~ 40% 患者在 10 ~ 20 年的时间内进展至终末期肾病 (end-stage kidney disease, ESRD) [1-3]。IgA 肾病进展至 ESRD 的危险因素包括: 蛋白尿、高血压和肾小球滤过率下降 [4-8]。2020 年改善全球肾脏病预后组织指南推荐: 蛋白尿  $>0.5$  g/d 的 IgA 肾病患者均接受血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管紧张素受体阻断剂 (angiotensin receptor blockers, ARB) 治疗; 对耐受最大剂量 ACEI/ARB 治疗 3 个月蛋白尿仍  $>1$  g/d 的患者, 建议使用糖皮质激素治疗 [9]。

糖皮质激素治疗常带来较多副作用, 如严重感染、高血压、类固醇性糖尿病、骨折等。德国 STOP-IgAN 试验结果显示, 糖皮质激素治疗能在短期内降低尿蛋白, 但对估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 没有影响, 在激素使用过程中感染等不良事件发生率显著升高 [10]。中国 TESTING 试验结果显示, 全身应用糖皮质激素治疗在减少尿蛋白的基础上能延缓 eGFR 下降, 降低 ESRD 风险, 但因为肺孢子菌肺炎等严重感染不良事件提前终止了试验 [11]。为避免上述全身应用糖皮质激素带来的副作用, 并且基于 IgA 肾病黏膜免疫功能障碍这一发病机制, 意大利 NEFIGAN 试验采用布地奈德靶向作用于回肠末端的淋巴结, 调节肠道免疫功能, 达到降低 IgA 肾病患者尿蛋白、减缓 eGFR 下降的效应, 并且激素的副作用低于前述 2 项大型随机对照临床试验 [12]。但随后有学者认为, 该研究同样存在部分激素通过发挥全身效应从而改善 IgA 肾病 [13]。鉴于消化道和呼吸道黏膜免疫功能失调与 IgA 肾病的发生、发展密切相关 [14-16], 并为减轻激素所导致的全身免疫抑制及降低其副反应, 本研究选取局部使用的丙酸氟替卡松吸入气雾剂作用于上呼吸道, 观察其联合足量 ACEI/ARB 治疗 IgA 肾病的疗效和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月—2018 年 12 月中南大学湘雅医院肾内科经肾活检证实的原发性 IgA 肾病患者 34 例。纳入标准: ①年龄 18 ~ 55 岁; ②经过 3 个月患者能够耐受最大剂量 ACEI/ARB 治疗后, 血压控制在 130/80 mmHg 以内,  $\geq 2$  次测量尿蛋白定量在 0.5 ~ 2.0 g/d; ③存在  $\geq 1^\circ$  扁桃体肿大。排除标准: ①治疗前 1 年内应用过激素或其他免疫抑制剂; ②妊娠或计划妊娠; ③存在急性呼吸道感染。本研究已通过医院伦理委员会伦理批准, 所有受试者签署知情同意书。

### 1.2 方法

根据 SAS 软件生成的随机数字表将患者随机分配到治疗组和对照组, 每组 17 例。治疗组在原有 ACEI/ARB 的基础上给予丙酸氟替卡松吸入气雾剂 (法国葛兰素威康制药公司) 250  $\mu$ g/次, 2 次/d, 吸入治疗; 对照组继续应用原剂量的 ACEI/ARB 治疗。

所有患者随访 9 个月, 入组后第 3、6 和 9 个月各随访 1 次, 收集体重、身高、血压、血肌酐、24 h 尿蛋白及尿总蛋白/尿肌酐比值等临床资料。eGFR 采用 CKD-EPI 公式计算, 肾穿刺活检病理结果由具有 10 年以上肾脏病理阅片经验的病理科医生评定, 病理分型采用牛津分型 [17]。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计数资料以构成比表示, 比较用  $\chi^2$  检验; 计量资料均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验或重复测量设计的方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

所有患者完成 9 个月的随访, 均纳入最终统计。两组患者基线资料比较, 经  $t$  或  $\chi^2$  检验, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者的基线资料比较 ( $n=17$ )

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	舒张压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	尿总蛋白 / 尿肌酐比值 ( $\bar{x} \pm s$ )	尿蛋白 / (g/d, $\bar{x} \pm s$ )
治疗组	33.26 ± 11.62	7/10	112.80 ± 12.81	69.60 ± 9.38	0.78 ± 0.23	1.02 ± 0.33
对照组	35.80 ± 11.26	9/8	118.70 ± 10.44	71.20 ± 8.55	0.74 ± 0.32	0.94 ± 0.42
$t/\chi^2$ 值	0.647	0.472	1.472	0.519	0.371	0.607
$P$ 值	0.522	0.494	0.151	0.607	0.713	0.548

  

组别	血肌酐 / ( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	eGFR/[ml/(min · 1.73m <sup>2</sup> ), $\bar{x} \pm s$ ]	病理分型 / 例				分别使用 ACEI/ARB 的患者例数
			M0/M1	E0/E1	S0/S1	T0/T1	
治疗组	90.60 ± 17.22	80.47 ± 14.11	3/14	10/7	13/4	12/5	9/8
对照组	93.40 ± 17.12	77.83 ± 12.34	5/12	11/6	14/3	10/7	7/10
$t/\chi^2$ 值	0.475	0.569	0.654	0.125	0.180	0.515	0.472
$P$ 值	0.638	0.574	0.423	0.724	0.677	0.472	0.496

## 2.2 丙酸氟替卡松吸入气雾剂对 IgA 肾病患者蛋白尿的影响

2.2.1 两组不同时间点的尿总蛋白 / 尿肌酐比值比较 治疗组与对照组 0、3、6 和 9 个月的尿总蛋白 / 尿肌酐比值比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的尿总蛋白 / 尿肌酐比值无差别 ( $F=2.384, P=0.110$ ); ②治疗组与对照组的尿总蛋白 / 尿肌酐比值有差别 ( $F=3.584, P=0.042$ ), 治疗组低于对照组; ③两组的尿总蛋白 / 尿肌酐比值变化趋势无差别 ( $F=0.540, P=0.468$ )。见表 2。

表 2 两组各时间点尿总蛋白 / 尿肌酐比值比较 ( $n=17, \bar{x} \pm s$ )

组别	0 个月	3 个月	6 个月	9 个月
治疗组	0.78 ± 0.23	0.72 ± 0.20	0.68 ± 0.30	0.62 ± 0.25
对照组	0.74 ± 0.32	0.78 ± 0.30	0.76 ± 0.26	0.77 ± 0.27

2.2.2 两组不同时间点的尿总蛋白 / 尿肌酐比值变化率比较 治疗组与对照组 0、3、6 和 9 个月的尿总蛋白 / 尿肌酐比值较基线水平的变化率比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的尿总蛋白 / 尿肌酐比值变化率有差别 ( $F=17.512, P=0.000$ ); ②治疗组与对照组的尿总蛋白 / 尿肌酐比值变化率有差别 ( $F=25.527, P=0.000$ ), 治疗组下降幅度大于对照组; ③两组尿总蛋白 / 尿肌酐比值变化率的下降趋势有差别 ( $F=32.842, P=0.000$ )。见表 3。

表 3 两组各时间点尿总蛋白 / 尿肌酐比值变化率比较 ( $n=17, \%, \bar{x} \pm s$ )

组别	0 个月	3 个月	6 个月	9 个月
治疗组	0.00 ± 0.00	-7.74 ± 8.81	-12.29 ± 10.42	-20.78 ± 9.56
对照组	0.00 ± 0.00	3.24 ± 9.27	2.39 ± 8.58	2.56 ± 8.09

## 2.3 丙酸氟替卡松吸入气雾剂对 IgA 肾病患者肾功能的影响

2.3.1 两组不同时间点的 eGFR 比较 治疗组与对照组 0、3、6 和 9 个月的 eGFR 比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 eGFR 无差别 ( $F=0.743, P=0.453$ ); ②治疗组与对照组的 eGFR 无差别 ( $F=2.427, P=0.109$ ); ③两组 eGFR 变化趋势无差别 ( $F=1.665, P=0.206$ )。见表 4。

表 4 两组各时间点 eGFR 比较 [ $n=17, \text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2), \bar{x} \pm s$ ]

组别	0 个月	3 个月	6 个月	9 个月
治疗组	80.47 ± 14.11	80.88 ± 14.32	82.92 ± 16.79	81.25 ± 14.60
对照组	77.83 ± 12.34	75.32 ± 13.30	74.10 ± 16.64	73.40 ± 14.39

2.3.2 两组不同时间点的 eGFR 变化率比较 治疗组与对照组 0、3、6 和 9 个月 eGFR 较基线水平的变化率比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 eGFR 变化率有差别 ( $F=10.981, P=0.000$ ); ②治疗组与对照组的 eGFR 变化率有差别 ( $F=17.984, P=0.000$ ), 治疗组下降幅度小于对照组;

③两组 eGFR 变化率的下降趋势有差别 ( $F = 21.056$ ,  $P = 0.000$ )。见表 5。

表 5 两组各时间点 eGFR 变化率比较  
( $n = 17$ , %,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	0 个月	3 个月	6 个月	9 个月
治疗组	0.00 ± 0.00	0.29 ± 2.66	1.05 ± 2.93	0.53 ± 3.26
对照组	0.00 ± 0.00	-2.92 ± 3.51	-4.34 ± 3.92	-5.95 ± 3.89

## 2.4 不良反应

患者在每次使用丙酸氟替卡松吸入气雾剂后使用清水漱口, 未见明显局部及全身不良反应。

## 3 讨论

大部分 IgA 肾病患者在上呼吸道或消化道感染后出现肉眼血尿和 / 或尿蛋白增多, 提示 IgA 肾病的发生、发展与黏膜免疫功能失调密切相关。既往研究报道, 反复扁桃体炎发作的 IgA 肾病患者, 在扁桃体切除后其尿蛋白和血尿得以改善<sup>[18-21]</sup>。前期研究发现呼吸道合胞病毒感染会加重 IgA 肾病小鼠肾脏病变, 致炎性的辅助性 T 细胞及其释放的炎症因子明显增加<sup>[22-23]</sup>。上述研究提示, 调节上呼吸道黏膜免疫功能对 IgA 肾病患者的肾脏预后可能具有一定的保护作用。

丙酸氟替卡松是一种具有强效抗炎活性的合成三氟化糖皮质激素, 能对参与炎症反应的淋巴细胞及其释放的炎症介质等发挥抑制作用。体外研究显示, 丙酸氟替卡松对人糖皮质激素受体的亲和力是地塞米松的 18 倍, 是布地奈德的 3 倍以上<sup>[24]</sup>。本研究使用丙酸氟替卡松吸入气雾剂联合 ACEI/ARB 治疗后, IgA 肾病患者尿蛋白水平较单用 ACEI/ARB 治疗降低。越来越多的研究表明, 即使 IgA 肾病患者蛋白尿水平微量减少, 也能延缓 eGFR 的下降<sup>[11-12, 25]</sup>。本研究中丙酸氟替卡松吸入气雾剂联合 ACEI/ARB 治疗后患者的 eGFR 无明显下降, 而单用 ACEI/ARB 治疗患者 eGFR 呈下降趋势, 两组 eGFR 变化率有差异, 提示在 ACEI/ARB 的基础上使用丙酸氟替卡松吸入气雾剂对延缓 IgA 肾病患者 eGFR 的下降效果较好。

与其他同类糖皮质激素相比, 丙酸氟替卡松胃肠道吸收少且具有显著的肝脏首过效应, 吸入后的丙酸氟替卡松经吞咽进入循环系统的剂量几乎为零, 系统暴露程度低<sup>[26]</sup>。本研究表明, 丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗后所有患者未出现糖耐量异常、类固醇性糖尿病、血压升高、体重增加、严重感染等不良反应, 提

示该药对 IgA 肾病患者具有较好的安全性和耐受性。

综上所述, 丙酸氟替卡松吸入气雾剂联合 ACEI/ARB 治疗可有效降低 IgA 肾病患者的尿蛋白水平, 延缓 eGFR 下降, 但由于本实验为小样本、单中心研究, 随访时间较短且无硬性终点事件发生, 因此丙酸氟替卡松吸入气雾剂是否可以改善 IgA 肾病的长期肾脏预后尚需进一步研究。

## 参 考 文 献:

- [1] HASSLER J. IgA nephropathy: a brief review[J]. Semin Diagn Pathol, 2020, 37: 143-147.
- [2] IMAI E, USUI J, KANEKO S, et al. The precise long-term outcomes of adult IgA nephropathy by mail questionnaires: better renal survival compared to earlier cohort studies[J]. PLoS One, 2020, DOI: 10.1371/journal.pone.0233186.
- [3] SALLUSTIO F, CURCI C, DI L, et al. A new vision of IgA nephropathy: the missing link[J]. Int J Mol Sci, 2019, DOI: 10.3390/ijms21010189.
- [4] MORAN S, CATTRAN D. Recent advances in risk prediction, therapeutics and pathogenesis of IgA nephropathy[J]. Minerva Med, 2019, 110: 439-449.
- [5] BARBOUR S, CANNEY M, COPPO R, et al. Improving treatment decisions using personalized risk assessment from the international IgA nephropathy prediction tool[J]. Kidney Int, 2020, DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.042.
- [6] GLASSOCK R. Mortality risk in IgA nephropathy[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2019, 30: 720-722.
- [7] CHEN T Y, LI X, LI Y X, et al. Prediction and risk stratification of kidney outcomes in IgA nephropathy[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2019, 74: 300-309.
- [8] 谢院生, 陈香美. IgA 肾病的诊治研究进展 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2019, 8(1): 1-5.
- [9] FLOEGE J, BARBOUR S, CATTRAN D, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference[J]. Kidney Int, 2019, 95: 268-280.
- [10] RAUEN T, EITNER F, FITZNER C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy[J]. The New England Journal of Medicine, 2015, 373: 2225-2236.
- [11] LV J C, ZHANG H, WONG M G, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318: 432-442.
- [12] FELLSTROM B, BARRATT J, COOK H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial[J]. Lancet, 2017, 389: 2117-2127.
- [13] GLASSOCK R. Glomerular disease: targeted steroid therapy for IgA nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13: 390-392.
- [14] FLOEGE J, FEEHALLY J. The mucosa-kidney axis in IgA

- nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12: 147-156.
- [15] HOTTA O, TANAKA A, ODA T, Chronic epipharyngitis: a missing background of IgA nephropathy[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18: 835-836.
- [16] 唐霄杨, 伍刚. 肠道黏膜免疫异常调节在 IgA 肾病中的进展 [J]. *现代医学*, 2020, 48(1): 150-154.
- [17] MARKOWITZ G. Updated Oxford classification of IgA nephropathy: a new MEST-C score[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13: 385-386.
- [18] 伍刚, 彭佑铭, 徐道亮, 等. 腭扁桃腺及外周血中记忆 B 细胞在 IgA 肾病临床进展中的异常表达 [J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2015, 47(5):749-753.
- [19] 田滨瑶. 扁桃体切除术对 IgA 肾病患者预后的影响 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- [20] MATSUMOTO K, IKEDA Y, YAMAGUCHI S, et al. Long-term outcomes of tonsillectomy for IgA nephropathy patients: a retrospective cohort study, two-centre analysis with the inverse probability therapy weighting method[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23: 846-854.
- [21] HIRANO K, MATSUZAKI K, YASUDA T, et al. Association between tonsillectomy and outcomes in patients with immunoglobulin a nephropathy[J]. *JAMA*, 2019, DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4772.
- [22] HU X Y, FENG J T, ZHOU Q K, et al. Respiratory syncytial virus exacerbates kidney damages in IgA nephropathy mice via the C5a-C5aR1 axis orchestrating Th17 cell responses[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, DOI: 10.3389/fcimb.2019.00441.
- [23] HU X Y, FENG J T, DENG S L Z, et al. Anaphylatoxins enhance Th9 cell recruitment via the CCL20-CCR6 axis in IgA nephropathy[J]. *J. Nephrol*, 2020, DOI: 10.1007/s40620-020-00708-1.
- [24] BUCHWALD P. Glucocorticoid receptor binding: a biphasic dependence on molecular size as revealed by the bilinear LinBiExp model[J]. *Steroids*, 2008, 73: 193-208.
- [25] THOMPSON A, CARROLL K, INKER L, et al. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14: 469-481.
- [26] HUBNER M, HOCHHAUS G, DERENDORF H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2005, 25: 469-488.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 袁湘宁, 杨敬华, 唐家乐, 等. 丙酸氟替卡松吸入气雾剂联合 ACEI/ARB 治疗 IgA 肾病的临床观察 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(18): 57-61.