

## 糖皮质激素联合环磷酰胺治疗特发性腹膜后纤维化的疗效分析

王大立<sup>1a,2</sup>, 刘世博<sup>1b</sup>, 冯元春<sup>1c</sup>, 李静<sup>1d</sup>, 张彤<sup>1e</sup>, 万利<sup>1f</sup>, 高辉<sup>1a\*</sup>

(1. 北京大学国际医院 a. 风湿免疫科; b. 腹膜后肿瘤外科; c. 放射科; d. 检验科; e. 病理科; f. 肾内科, 北京 102206; 2. 中国人民大学医院 骨科, 北京 100872)

**【摘要】目的:** 探讨特发性腹膜后纤维化 (retroperitoneal fibrosis, RPF) 的临床特点及激素联合环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 治疗该病的临床效果。**方法:** 分析北京大学国际医院 2016 年 5 月至 2018 年 2 月收治并使用激素联合 CTX 治疗的 RPF 患者。**结果:** 7 例 RPF 患者年龄 29~63 岁, 平均 51.0 岁; 男女比 5:2。最常见的临床表现为腰痛、腹痛、少尿、下肢水肿等。6 例患者存在单侧或双侧肾积水 (85.7%)。7 例患者血液样本检查发现, C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 升高 5 例 (71.4%), 红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 升高 6 例 (85.7%), 免疫球蛋白 G4 (immunoglobulin G4, IgG4) 升高 2 例 (28.6%)。其中有 5 例患者接受了病理活检, 组织中的 IgG4 表达量高低不一: 高倍视野下, 2 例表达量 <10 或不表达 (40.0%), 2 例表达量为 10~30 (40.0%), 1 例表达量 >30 (20.0%)。7 例患者接受 CTX 及激素联合治疗后, 6 例患者完成随访, 平均随访时间为 7.8 (4~13) 个月。治疗后 ESR、CRP、血 IgG4 指标均值较治疗前显著下降。其中 6 例患者具有完整的治疗前后腹部 CT 资料, 对比发现腹膜后纤维化肿块治疗后较治疗前明显缩小 (均  $P < 0.05$ )。**结论:** 采用激素联合 CTX 的治疗方案, 可取得确切疗效, 改善预后, 且耐受良好。

**【关键词】** 腹膜后纤维化; 激素; 环磷酰胺; 疗效

**【中图分类号】** R572.2; R977.1; R979.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)08-0018-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.005

## Corticosteroid combined with cyclophosphamide in the patients with retroperitoneal fibrosis: a clinical features and prognostic analysis

WANG Da-li<sup>1a,2</sup>, LIU Shi-bo<sup>1b</sup>, FENG Yuan-chun<sup>1c</sup>, LI Jing<sup>1d</sup>, ZHANG Tong<sup>1e</sup>, WAN Li<sup>1f</sup>, GAO Hui<sup>1a\*</sup>

(1. a. Department of Rheumatology and Immunology; b. Department of Retroperitoneal Tumor Surgery; c. Radiology; d. Clinical Lab; e. Department of Pathology; f. Department of Nephrology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China; 2. Orthopedics, Hospital of Renmin University of China, Beijing 100872, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the clinical features of idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF) and evaluate the efficacy of corticosteroid combined with cyclophosphamide (CTX). **Methods:** Seven RPF patients hospitalized in Peking University International Hospital from May 2016 to Feb 2018 were recruited and treated with corticosteroid and CTX. **Results:** Average age at onset was 51.0 years, ranging from 29-63. The male to female ratio of cases was 5:2. The initial symptoms included back pain, abdominal pain, oliguria and lower limb edema. Hydronephrosis was found in 6 patients (85.7%). Blood samples from 7 patients showed elevated C-reactive protein (CRP) in 5 patients (71.4%). Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was increased in 6 cases (85.7%) and immunoglobulin G4 (IgG4) in 2 cases (28.6%). Five patients underwent pathological biopsy, and the levels of IgG4 in the tissues varied, two cases expressed less than 10 per high power field (HPF) or no expression (40.0%). Two cases expressed 10-30 in high power field (40.0%), and 1 case was more than 30 (20.0%). Seven patients were treated with corticosteroids combined

[收稿日期] 2019-05-24

[基金项目] 国家自然科学基金 (81128012); 中华国际医学交流基金会先声临床研究专项 (Z-2014-06-2-1637)

[作者简介] 王大立, 男, 硕士, 副主任医师; 研究方向: 腰背痛和腹膜后纤维化; Tel: (010)62516891; E-mail: wdl\_007@163.com

[通信作者] \*高辉, 女, 博士, 主治医师; 研究方向: 腹膜后纤维化、IgG4 相关性疾病、干燥综合征等风湿免疫病; Tel: (010)69006242; E-mail: gh841017@126.com

with CTX. After a mean period of 7.8 (4-13) months follow-up window, ESR, CRP and IgG4 in the RPF patients decreased predominantly. Size of PRF reflected by CT imaging became smaller significantly (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Corticosteroid combined with cyclophosphamide can achieve remarkable effectiveness and improved prognosis.

**【Key words】** retroperitoneal fibrosis; corticosteroid; cyclophosphamide; efficacy

特发性腹膜后纤维化 (retroperitoneal fibrosis, RPF) 是指以腹膜后腔纤维硬化组织增生为特征的一组疾病, 多累及肾脏动脉开口远端的腹主动脉和髂动脉, 增生组织可压迫周围的输尿管和下腔静脉, 引起主动脉瘤、肾功能衰竭等严重并发症, 甚至死亡<sup>[1]</sup>。该疾病发生率较低, 已有的文献提示患病率为 10 万分之 1.4<sup>[2]</sup>。该病起病隐匿, 无特异性临床表现, 临床诊治中多被误诊为腹膜后肿瘤性病变。2011 年发表在《柳叶刀》上的临床对照研究奠定了激素治疗在该疾病中的核心地位, 大大改善了该人群的预后<sup>[2]</sup>; 但是, 接下来的研究发现该疾病在减停激素中复发率非常高<sup>[3]</sup>。是否可以在 RPF 早期联合免疫抑制剂, 一方面减少复发、更好的控制病情, 另一方面减少激素的累计用量? 国外相关研究并不多<sup>[4-8]</sup>, 且局限于小规模人群, 对于免疫抑制剂的选择尚未达成一致。目前国内尚缺乏相关的随访研究。本研究通过对北京大学国际医院 (以下简称我院) 收治的 7 例接受激素及 CTX 联合治疗的 RPF 患者进行临床分析及随访研究, 以明确该方案在本病中的治疗疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选取我院 2016 年 5 月至 2018 年 2 月收治并接受激素联合 CTX 治疗的 7 例患者进行随访分析。患者纳入标准: ①均经病理或影像学诊断为特发性腹膜后纤维化; ②既往无恶性肿瘤病史; ③无腹腔内感染、创伤、放疗、腹部大手术等病史。

### 1.2 方法

收集符合上述条件患者治疗前后临床表现、血肌酐、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、免疫球蛋白 G4 (immunoglobulin G4, IgG4) 等指标数值。对患者治疗前后的 CT 图像, 测量相关参数, 依据文献报道的通用分期标准, 对病例进行影像学

分期: I 期, 肿物包绕肾下主动脉和 (或) 髂动静脉; II 期在 I 期的基础上, 同时累及肾下静脉 (主要是下腔静脉); III 期在 I 期的基础上, 肿物包绕单侧或者双侧输尿管; IV 期在 I 期的基础上, 软组织向上扩展包绕肾门及肾动静脉<sup>[1]</sup>。CT 图像测量主要指标为: ①病变的上下径线, 既从病变起始层面至结束层面的垂直长径; ②病变左右径线, 病变截面的最大左右长径; ③病变的前后径线, 病变截面的最大前后长径。对于穿刺活检的患者, 分析其入组时基线状态下的病理学特征。

## 2 结果

### 2.1 临床症状及特点

使用激素联合 CTX 治疗的 7 例 RPF 患者中, 男性 5 例, 女性 2 例; 年龄 29 ~ 63 岁, 平均 51.0 岁。平均病程 5.8 个月 (0.25 ~ 24 个月)。7 例患者中, 主要临床表现为腰痛 6 例 (85.7%), 腹痛 1 例 (14.3%), 少尿 2 例 (28.6%), 下肢肿胀 1 例 (14.3%), 腹泻 1 例 (14.3%)。合并有血压升高者 1 例。

### 2.2 实验室、影像学及病理检查结果

7 例患者均进行超声或腹部 CT 及相关实验室检查。对于使用激素联合 CTX 治疗的 7 例 RPF 患者的基线进行分析发现 (表 1), CRP 和 ESR 升高见于多数患者, 分别为 71.4% 和 85.7%。然而, 血清 IgG4 升高明显低于既往文献报道, 仅见于 2 例 (28.6%); 活检病理结果亦提示, 高倍视野下仅 1 例患者 IgG4 表达量  $> 30$  (20.0%)。肾积水在该病中常见, 见于 85.7% 的患者。对 6 例留存完整治疗前后腹部 CT 资料的患者进行分析表明, 6 例患者中, 1 例的分期为 I + II, 4 例为 I + II + III, 1 例为 I + II + III + IV。另有 1 例患者接受治疗后失访。

### 2.3 治疗随访分析

对于接受激素联合 CTX 治疗的 7 例 RPF 患者进行随访。醋酸泼尼松剂量为每日  $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  (最大剂量为  $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 2 ~ 4 周后开始减量, 每周

减量 5 mg, 服用剂量至  $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  后每 2 周减量 5 mg, 服用剂量至  $30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  后每 2 周减量 2.5 mg, 服用剂量至  $15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  后每月减量 2.5 mg, 直至  $7.5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  时维持或酌情减停。CTX 以每 2 周  $0.4 \sim 0.6$  剂量静脉滴注, 3 ~ 6 个月后减量至每月输注 1 次, 半年后酌情延长输注间隔至 2 ~ 3 个月至停用。以上患者在接受上述治疗的同时, 均联合应用了他莫昔芬治疗, 1 例联合应用了甲氨蝶呤治疗。2 例在治疗过程中因输尿管梗阻留置输尿管支架, 均在治疗后因病变减小、梗阻解除而拔除输尿管支架。另有 1 例患者因支架放置困难行腹腔镜下输尿管松解术。

表 1 7 例 RPF 患者临床特征

临床特征	例数 (%)	临床特征	例数 (%)
性别		实验室结果	
男	5 (71.4)	CRP 升高	5 (71.4)
女	2 (28.6)	ESR 升高	6 (85.7)
症状		IgG4 升高	2 (28.6)
腰痛	6 (85.7)	影像学分期	
腹痛	1 (14.3)	I + II	1 (16.7)
少尿	2 (28.6)	I + II + III	4 (66.7)
下肢肿胀	1 (14.3)	I + II + III + IV	1 (16.7)
腹泻	1 (14.3)	高倍视野下 IgG4 表达	
输尿管梗阻		< 10	2 (40.0)
左侧	3 (42.9)	10 ~ 30	2 (40.0)
右侧	0 (0.0)	> 30	1 (20.0)
双侧	3 (42.9)		

其中 6 例患者接受治疗后完成了随访, 1 例患者接受治疗后失访。平均随访时间为 7.8 个月 (4 ~ 13 个月)。治疗前 ESR 平均为  $59.67 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ , 治疗后平均下降了  $42.67 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ 。IgG4 治疗前平均为  $1.85 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 治疗后平均下降了  $1.45 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。治疗前 CRP 平均为  $27.44 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 治疗后平均下降了  $24.77 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。治疗前后 CRP 水平比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 1。

通过对上述 6 例患者治疗前后的腹部 CT 进行比较, 首次 CT 及第 2 次 CT 的间隔平均为 7.8 个月 (4 ~ 13 个月)。治疗前后患者腹膜后病变的上下径线 [治疗前为  $(96.0 \pm 18.9) \text{ mm}$ , 治疗后为  $(40.0 \pm 29.4) \text{ mm}$ ]、左右径线 [治疗前为  $(42.0 \pm 12.1) \text{ mm}$ , 治疗后为  $(21.0 \pm 13.1) \text{ mm}$ ]、前后径线 [治疗前为  $(27.0 \pm 8.6) \text{ mm}$ , 治疗后为  $(11.0 \pm 7.5) \text{ mm}$ ] 均值差

异均有统计学意义, 治疗后各项测量指标均较前明显缩小 ( $P < 0.05$ ), 见图 2、图 3。

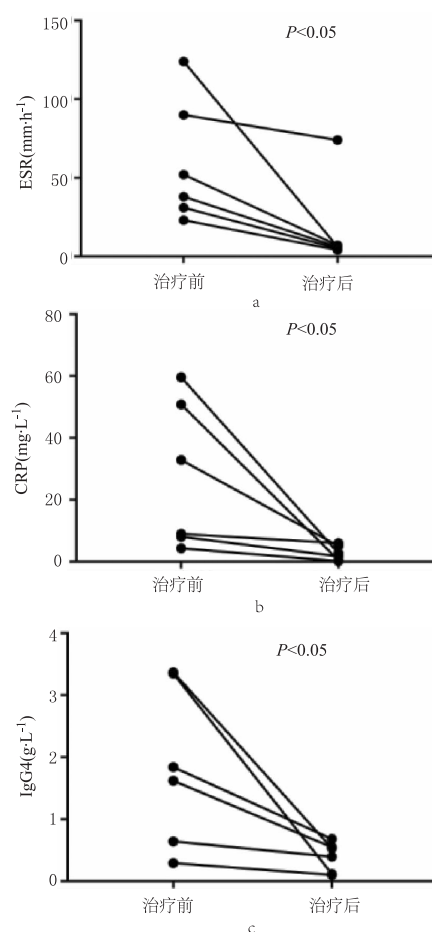
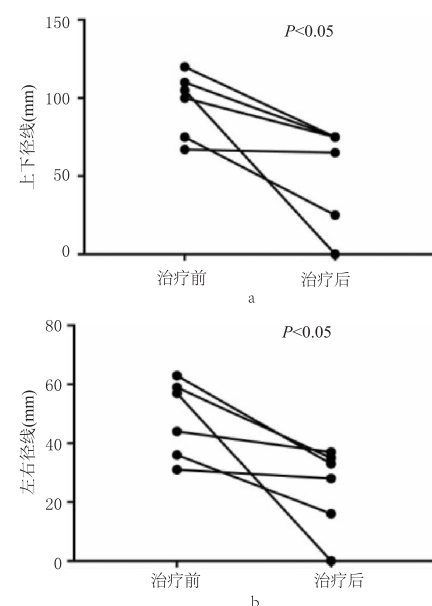


图 1 ESR (a)、CRP (b)、IgG4 (c) 指标治疗前后变化



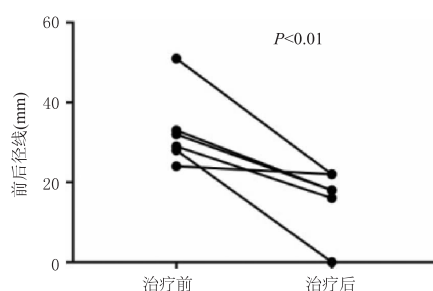


图2 腹膜后包块上下径线 (a)、左右径线 (b)、前后径线 (c) 治疗前后变化



a 治疗前



b 治疗后

图3 腹膜后包块治疗前后 CT 图像变化

### 3 讨论

腹膜后纤维化最早由 Albarran 于 1905 年首次提出, 也称输尿管周围炎<sup>[1]</sup>。Ormond 于 1948 对该疾病进行了详尽的描述, 并称之为 Ormond 病<sup>[9]</sup>。近年来, 人们对该疾病研究的不断深入, Hamano 等<sup>[10]</sup>报道了 RPF 患者的血浆及病变组织 IgG4 水平升高。2009 年 Zen 等<sup>[11]</sup>通过研究认为部分 RPF 患者血清 IgG4 水平升高且病理可见大量 IgG4 阳性细胞浸润, 因此认为此类患者属于 IgG4 相关性疾病, 这也为该疾病的治疗提供了新的方向。但仍有半数患者其血清及病理中的 IgG4 表达为正常水平<sup>[12]</sup>, RPF 的确切发病机制目前尚不明确。

鉴于 RPF 为罕见疾病, 且普遍认识不足, 流行

病学研究较少且难以进行。已有的文献提示该病好发于 50 ~ 60 岁的人群, 男女比例约为 2 : 1<sup>[13]</sup>。患者通常因腹痛、腰痛主诉就诊。在本组的 7 例患者中, 5 例以腰痛主诉首诊, 1 例以下肢肿胀主诉首诊, 1 例以少尿主诉首诊。由于该疾病缺乏特异性临床表现, 患者的就诊时间相对较晚。本组病例中, 平均首诊病程为 5.8 个月, 最长首诊病程为 24 个月。病变最常见累及单侧或双侧输尿管, 很多患者就诊时已存在一侧或双侧的肾盂积水。本组病例中, 3 例出现了单侧肾盂积水, 3 例出现双侧肾盂积水, 其中 1 例患者已出现肾功能不全。因此, 早期积极控制病情对改善患者预后密切相关。

RPF 是一种进展性疾病, 其治疗效果与疾病活动程度、发展程度及相应器官的累及程度有关<sup>[14]</sup>。RPF 的免疫学特征在近 10 年来才逐渐得到认识, 设计良好的临床研究较少。Vaglio 等<sup>[2]</sup>于 2011 年发表在《柳叶刀》上的临床对照研究奠定了激素治疗在该疾病中的地位, 但数据表明停药后的复发率高达 72%, 且长期使用激素存在骨质疏松、高血压、糖尿病、股骨头坏死等多种不良反应。借鉴目前研究成熟的其他免疫相关疾病的诊治经验, 联合使用一种针对病因的免疫抑制剂可协助控制病情, 同时使患者激素顺利减量并减少复发<sup>[15]</sup>。本组病例中, 通过应用激素及 CTX 联合治疗并根据病情加用他莫昔芬或其他免疫抑制剂, 治疗效果明显, 多数患者治疗后肿物明显缩小<sup>[16]</sup>。除了相关的药物治疗之外, 当患者存在严重泌尿系并发症时, 需通过放置输尿管支架解除梗阻, 保护肾脏功能<sup>[17]</sup>。如梗阻严重, 输尿管支架放置困难, 则应考虑行手术治疗, 松解输尿管并将输尿管放置腹腔内, 以减少疾病复发, 症状反复。

综上所述, RPF 起病隐匿, 无特异性临床表现, 难于早期发现。通过腹部 CT 增强检查及定位下肿物穿刺活检病理, 可明确诊断。采用激素联合 CTX 的治疗方案, 可取得确切疗效。

### 【参考文献】

- [1] Vaglio A, Maritati F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(7): 1880-1889.
- [2] Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial [J]. Lancet, 2011, 378(9788): 338-346.

- [3] Van Bommel E F, Siemes C, Hak L E, et al. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(5): 615-625.
- [4] Alberici F, Palmisano A, Urban M L, et al. Methotrexate plus prednisone in patients with relapsing idiopathic retroperitoneal fibrosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(9): 1584-1586.
- [5] Scheel P J, Feeley N, Sozio S M. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis; a case series[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(1): 31-36.
- [6] Scheel P J, Piccini J, Rahman M H, et al. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis[J]. *J Urol*, 2007, 178(1): 140-143.
- [7] Jois R N, Kerrigan N, Scott D G. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in idiopathic retroperitoneal fibrosis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(4): 717-718.
- [8] Binder M, Uhl M, Wiech T, et al. Cyclophosphamide is a highly effective and safe induction therapy in chronic periaortitis; a long-term follow-up of 35 patients with chronic periaortitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(2): 311-312.
- [9] Ormond J K. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process[J]. *J Urol*, 1948, 59(6): 1072-1079.
- [10] Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis[J]. *Lancet*, 2002, 359(9315): 1403-1404.
- [11] Zen Y, Onodera M, Inoue D, et al. Retroperitoneal fibrosis; a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(12): 1833-1839.
- [12] Yamashita K, Haga H, Mikami Y, et al. Degree of IgG<sub>4</sub><sup>+</sup> plasma cell infiltration in retroperitoneal fibrosis with or without multifocal fibrosclerosis[J]. *Histopathology*, 2010, 52(3): 404-409.
- [13] Gilkson G S, Allen N B. Retroperitoneal fibrosis. A true connective tissue disease[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 1996, 22(1): 23-38.
- [14] Liu H, Zhang G, Niu Y, et al. Retroperitoneal fibrosis; a clinical and outcome analysis of 58 cases and review of literature[J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(12): 1665-1670.
- [15] Fry A C, Singh S, Gunda S S, et al. Successful use of steroids and ureteric stents in 24 patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis; a retrospective study[J]. *Nephron Clin Pract*, 2008, 108(3): c213-c220.
- [16] Van Bommel E F, Pelkmans L G, Van Damme H, et al. Long-term safety and efficacy of a tamoxifen-based treatment strategy for idiopathic retroperitoneal fibrosis[J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(5): 444-450.
- [17] Mertens S, ZeeGers A G, Wertheimer P A, et al. Efficacy and complications of urinary drainage procedures in idiopathic retroperitoneal fibrosis complicated by extrinsic ureteral obstruction[J]. *Int J Urol*, 2014, 21(3): 283-288.

(本文编辑:郭美晨)

(上接第8页)

- [5] Genovese M C, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(13): 1243-1252.
- [6] Taylor P C, Keystone E C, Van Der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 652-662.
- [7] Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(3): 506-517.
- [8] Dougados M, van der Heijde D, Chen Y C, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs; results from the RA-BUILD study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 88-95.
- [9] Tanaka Y, Atsumi T, Amano K, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis; subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials[J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(4): 583-591.
- [10] Keystone E C, Taylor P C, Drescher E, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(2): 333-340.
- [11] Keystone E C, Genovese M C, Schlichting D E, et al. Safety and efficacy of baricitinib through 128 weeks in an open-label, long-term extension study in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(1): 14-21.
- [12] Li Z, Hu J, Bao C, et al. SAT0218 efficacy and safety of baricitinib in mtx-ir patients with rheumatoid arthritis; 52 week results from a phase 3 study (RA-BALANCE)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(Suppl 2): S969-S970.

(本文编辑:郭美晨)