

他克莫司治疗 IgA 肾病的疗效及安全性的观察研究

苏晓乐^{1,2}, 师素芳^{1*}, 刘立军¹, 陈育青¹, 吕继成¹, 张宏¹

(1. 北京大学第一医院肾内科, 北京大学肾脏病研究所, 卫生部肾脏病重点实验室, 慢性肾脏病防治教育部重点实验室(北京大学), 北京 100034; 2. 山西医科大学第二医院肾内科, 山西省肾脏病研究所, 太原 030001)

【摘要】目的: 观察他克莫司治疗 IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 的长期疗效和安全性。**方法:** 回顾性分析我科 IgAN 随访队列中应用他克莫司治疗并且随访时间 >1 年的原发性 IgAN 患者, 观察用药及随访期间患者尿蛋白定量、血清白蛋白水平及估算肾小球滤过率 (eGFR) 的变化, 并评价用药相关不良事件。**结果:** 共 21 例 IgAN 患者纳入本研究, 平均年龄 (29.4 ± 10.6) 岁, 平均随访时间为 (54.0 ± 35.8) 月, 所有患者在应用他克莫司之前均应用了 ACEI/ARB 和/或激素免疫抑制治疗, 且尿蛋白仍 $>1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, 应用他克莫司前的平均尿蛋白 (4.84 ± 2.40) $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$, 平均 eGFR (78.33 ± 37.30) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。5/21 例 eGFR (34.70 ± 9.67) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的患者在用药 1~1.5 月后因 eGFR 下降 $>15\%$ 而停药, 其余 16/21 例患者用药时间 ≥ 6 个月, 其中 13/16 例 (81.3%) 在治疗平均 (5.31 ± 3.35) 周时获得蛋白尿缓解, 包括 12 例完全缓解和 1 例部分缓解, 8/13 例获得缓解的时间在应用他克莫司治疗后的 4 周内, 患者用药前与治疗结束时的 eGFR 差异没有统计学意义 (93.5 ± 32.8) vs (80.4 ± 32.5) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, $P = 0.27$)。6/13 例 (46.2%) 在他克莫司减量或停药后出现复发。用药相关不良事件包括感染 (2 例), 新发高血压 (1 例), 高尿酸血症 (3 例) 等。**结论:** ①他克莫司在对 ACEI/ARB 和/或激素免疫抑制治疗效果不佳的 IgAN 治疗中显现出快速的蛋白尿缓解趋势, 但在 CKD 3 期以上的患者中应慎重使用。②他克莫司在减量或停药过程中复发率较高。

【关键词】 IgA 肾病; 他克莫司; 蛋白尿

【中图分类号】 R692.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)01-0018-07

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.005

Efficacy and safety of tacrolimus in the treatment of IgA nephropathy

SU Xiao-le^{1,2}, SHI Su-fang^{1*}, LIU Li-jun¹, CHEN Yu-qing¹, LV Ji-cheng¹, ZHANG Hong¹

(1. Renal Division, Peking University First Hospital, Peking University Institute of Nephrology, Key Laboratory of Renal Disease, Ministry of Health of China, Key Laboratory of Chronic Kidney Disease Prevention and Treatment (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100034, China; 2. Department of Nephrology, the Secondary Hospital, Shanxi Medical University, Shanxi Kidney Disease Institute, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical efficacy and adverse reaction of tacrolimus in the treatment of IgA nephropathy. **Methods:** Biopsy-proven IgA nephropathy patients who had been treated with tacrolimus and with follow-up time more than 1-year in Renal Division Peking University First Hospital, were enrolled in this retrospective study. Urinary protein excretion, serum albumin levels, glomerular filtration rate (eGFR), and tacrolimus related adverse events during the treatment and follow-up were evaluated. **Results:** A total of 21 patients with mean age (29.4 ± 10.6) years were analyzed. The mean follow-up time was (54.0 ± 35.8) months. All patients had been treated with ACEI/ARB and/or immunosuppressive therapy before tacrolimus therapy, and their urinary protein excretion were still more than $1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$. Before tacrolimus therapy, the mean urinary protein excretion was (4.84 ± 2.40) $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ and mean eGFR was (78.33 ± 37.30) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$. 5/21 patients with mean eGFR (34.70 ± 9.67) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ withdrew tacrolimus treatment within 1~1.5 months, because of more than 15% of eGFR decline. For 16 patients who were treated with tacrolimus more than 6 months, 13/16 cases (81.3%) achieved proteinuria remission, including 12 cases of complete remission and 1 case of partial remission. Mean times to achieve remission were (5.31 ± 3.35) weeks. 8/13 cases achieved remission in 4 weeks. The level of eGFR before and after tacrolimus treatment withdrawal didn't change significantly in 16 cases (93.5 ± 32.8) vs (80.4 ± 32.5) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, $P = 0.27$). In patients who achieved complete or partial remission, 46.2% experienced relapse during follow-up. Other adverse events included infection (2 cases), new-

[收稿日期] 2014-05-14

[基金项目] 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目 (81200515)

[作者简介] 苏晓乐, 女, 主治医师, 研究方向: 消化内科

[通信作者] *师素芳, 女, 副主任医师, 研究方向: IgA 肾病、肾病病理, Tel: (010) 83575755, E-mail: shisufang0510@163.com

onset hypertension (1 case) and hyperuricemia (3 cases). **Conclusion:** ① Tacrolimus showed a rapid proteinuria remission in IgAN patients with ACEI/ARB and/or hormone immunosuppressive therapy resistance, but it should be used cautiously in patients with CKD stage 3. ② There was a high relapse rate during tapering or cessation of tacrolimus therapy.

【Keywords】 IgA nephropathy; tacrolimus; proteinuria

IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 是我国最常见的原发性肾小球疾病, 超过 30% 以上的病人会进展至终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD), IgAN 患者常伴有不同程度的蛋白尿, 蛋白尿缓解 (尿蛋白定量 $< 0.5 \sim 1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$) 能够明显改善病人预后^[1], 是 IgAN 重要的干预靶目标之一。2012 年 KDIGO 国际肾小球肾炎指南推荐对于 IgAN 治疗首先推荐严格的血压控制和使用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素受体阻断剂 (ARB) 控制蛋白尿^[2-3]; 对于伴有持续性蛋白尿且肾功能相对正常的患者可以考虑加用半年的糖皮质激素治疗^[4-6], 而对于其他免疫抑制剂包括环磷酰胺 (CTX)^[7]、吗替麦考酚酯 (MMF)^[8]、环孢素虽有相关报道但并没有肯定的证据证明其疗效。

他克莫司 (tacrolimus, FK506) 作为一种钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitors, CNI) 用于肾病综合征特别是难治性肾病综合征已经取得了良好的疗效^[9-11], 但对于其治疗 IgAN 的有效性和安全性仍然缺乏相应的研究。本试验回顾性观察了 21 例经肾活检证实的 IgAN 患者使用他克莫司治疗的情况, 观察其临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择及他克莫司治疗方案

北京大学第一医院肾内科 IgAN 随访队列中 (<http://ckd.edc-china.com.cn/>), 在应用足量 ACEI/ARB 和 / 或激素免疫抑制剂后, 尿蛋白定量仍 $> 1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的原发 IgAN 患者 21 例。所有患者应用他克莫司或同时联合泼尼松的治疗方案, 他克莫司起始剂量范围为 $0.05 \sim 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 其中肾小球滤过率 (eGFR) $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的患者给予适当减量, 检测他克莫司血药谷浓度控制于 $5 \sim 10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 泼尼松剂量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

1.2 评价指标及相关定义

①蛋白尿完全缓解和部分缓解。完全缓解定义为蛋白尿减少至 $\leq 1.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, 部分缓解定义为蛋白尿较

治疗前减少 50% 以上及蛋白尿 $< 3.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 但 $> 1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。他克莫司治疗无效定义为他克莫司治疗 6 个月后 24 h 尿蛋白定量持续 $\geq 3.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。取得缓解的时间定义为从治疗开始到临床上观察到完全或部分缓解所经历的时间; ② eGFR: 应用慢性肾脏病流行病学合作 (CKD-EPI) 公式计算; ③蛋白尿复发: 复发定义为在取得完全和部分缓解的患者中, 连续 2 次测定蛋白定量增加至治疗前水平或 $\geq 3.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$; ④用药过程中新发高血压定义为在用药开始时血压正常的患者, 出现收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和 / 或舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ 或者需要降压药物治疗。新发糖尿病 / 高尿酸血症定义为用药开始时血糖 / 血尿酸正常的患者, 出现连续 2 次测定血糖 / 血尿酸大于正常范围; ⑤肾脏病理: 肾活检标本使用光镜、电镜及免疫荧光分别进行观察。对于重复肾活检的患者, 仔细确认有无 CNI 诱发的典型的肾毒性改变, 包括小动脉病变、间质纤维化、肾小管空泡变性和肾小管上皮细胞的微钙化等^[12]。

1.3 统计学方法

所有资料应用 SPSS 19.0 统计分析软件, 采用 *t*-检验对正态分布变量进行比较, 采用 Mann-Whitney U 检验对非正态分布变量进行比较。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 形式或中位数, 极差的形式表示。 $P < 0.05$ 被认为存在统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

共 21 例 IgAN 患者在随访过程中应用了他克莫司治疗, 男性 12 例, 女性 9 例, 肾活检时平均年龄 (29.4 ± 10.6) 岁。肾活检时平均尿蛋白 (4.17 ± 3.04) $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$, 其中 10/21 例 24 h 尿蛋白定量 $> 3.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, 平均 eGFR 为 (83.99 ± 33.81) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 肾穿后平均随访时间为 (54.4 ± 35.3) 月。在使用他克莫司治疗前, 所有患者均使用 RAS 阻断剂治疗, 19/21 例患者同时应用了规律的激素和 / 或免疫抑制治疗, 其中 11/19 例患者为激素联合免疫抑制剂治疗, 5/19 例为单用激素治疗, 3/19 单用免疫抑制剂治疗。

免疫抑制剂的使用方面,有10例患者使用CTX(总量均 $>6\text{ g}$),2例患者使用MMF,1例使用利妥昔单抗,1例使用雷公藤多苷。2/21例既往未使用过激素或免疫抑制剂。开始他克莫司治疗时,所有21例患者的尿蛋白定量水平持续 $>1\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$,平均尿蛋白 $(4.84\pm 2.40)\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$,17/21例患者的24 h蛋白定量水平持续 $>3.5\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$,平均eGFR $(78.33\pm 37.30)\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ (表1)。

2.2 他克莫司治疗情况

所有患者在使用他克莫司期间均未合用其他免疫抑制剂,16/21例联合应用中等剂量的激素治疗平均剂量为 $(23.4\pm 10.3)\text{ mg}$,5例为单用他克莫司治疗。5/21例患者在应用他克莫司1~1.5月后因eGFR下降 $>15\%$ 而停药,这5例患者应用他克莫司

前的平均eGFR $(34.70\pm 9.67)\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$,平均血药谷浓度 $(4.10\pm 0.79)\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。其余16例用药时间均 ≥ 6 个月(6~16个月),平均血药谷浓度为 $(5.79\pm 3.32)\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,观察期结束时,他克莫司已全部停药,从开始用药到最后一次随诊的时间为 (35.6 ± 20.5) 月(12~75月)。

2.3 治疗、随访期间尿蛋白及血清白蛋白的变化

16例用药时间 ≥ 6 个月的患者中,13例获得蛋白尿缓解,其中12例完全缓解和1例部分缓解,8/13例取得缓解的时间在4周内(表2)。取得缓解的平均时间分别为 (5.31 ± 3.35) 周,随时间变化的累积缓解率见图1。3/16例使用他克莫司治疗无效,其中1例未检测血药浓度,余2例均在血药浓度 $>5\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的情况下蛋白尿未缓解。

表1 他克莫司治疗前的临床基线资料

编号	性别	随访时间 / 月	肾穿时年龄 / 岁	肾活检时的临床表现					病理 牛津分级 ²⁾	他克莫司用药前的治疗			
				蛋白尿 / $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	血肌酐 / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	eGFR	白蛋白 / $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	MAP ¹⁾ / mmHg		激素起始剂量 / mg	持续时间 / 月	细胞毒药物	细胞毒药物总剂量 / g
1	女	23	25	3.50	82	85.9	26	86.7	$\text{M}_1\text{E}_1\text{S}_1\text{T}_0$	50	6	No	No
2	女	67	31	2.77	80	84.9	36.2	105	$\text{M}_1\text{E}_0\text{S}_1\text{T}_0$	50	8	No	No
3	女	36	26	2.86	79	89.3	45.5	90	$\text{M}_0\text{E}_0\text{S}_1\text{T}_0$	50	8	CTX ³⁾	6
4	男	94	19	4.55	72	142.3	36.2	90	$\text{M}_0\text{E}_0\text{S}_1\text{T}_1$	50	8	CTX	6
5	女	54	33	2.86	73	93.5	34.5	85	$\text{M}_1\text{E}_1\text{S}_0\text{T}_0$	No	No	MMF ⁴⁾	180
6	男	102	28	13.38	204	37.3	34.6	95	$\text{M}_1\text{E}_1\text{S}_1\text{T}_1$	50	8	No	No
7	女	92	14	7.01	57	134.1	23.9	87	$\text{M}_1\text{E}_1\text{S}_0\text{T}_0$	40	6	CTX	8
8	女	49	38	2.20	82	78.5	40.5	95	$\text{M}_0\text{E}_1\text{S}_1\text{T}_1$	50	8	CTX	8
9	男	48	45	5.97	106	72.6	39.6	110	$\text{M}_0\text{E}_1\text{S}_1\text{T}_0$	50	6	CTX	6
10	男	21	22	8.50	94	99.1	40.2	102	$\text{M}_1\text{E}_1\text{S}_0\text{T}_0$	60	8	CTX	8
11	男	38	29	4.12	186	41.3	42.2	93	$\text{M}_0\text{E}_0\text{S}_0\text{T}_0$	60	6	CTX	6
12	女	33	43	5.12	103	57.5	35.4	93	$\text{M}_1\text{E}_0\text{S}_1\text{T}_1$	50	8	CTX	6
13	女	38	29	3.20	143	42.7	38.3	83	$\text{M}_1\text{E}_0\text{S}_1\text{T}_1$	No	No	rituxmab ⁵⁾	1.2
14	男	18	18	5.80	146	59.7	35.8	85	$\text{M}_1\text{E}_1\text{S}_1\text{T}_1$	50	6	CTX	6
15	男	13	46	1.95	134	54.2	43.4	83	$\text{M}_1\text{E}_0\text{S}_1\text{T}_1$	No	No	No	No
16	女	77	23	0.44	59	124.6	42	75	$\text{M}_1\text{E}_1\text{S}_0\text{T}_0$	50	3	No	No
17	男	150	54	0.7	163	40.6	43	106.7	$\text{M}_1\text{E}_0\text{S}_1\text{T}_0$	No	No	雷公藤多苷	10
18	男	19	22	1.25	104	88.0	41	102.7	$\text{M}_1\text{E}_0\text{S}_1\text{T}_1$	No	No	No	No
19	男	28	19	7.04	87	111.3	29	110	$\text{M}_1\text{E}_1\text{S}_0\text{T}_0$	50	6	No	No
20	男	52	21	2.58	49	148.9	32	83	$\text{M}_1\text{E}_0\text{S}_0\text{T}_0$	1.5 g 3次, 15 mg,qd	10	CTX	3.9
21	男	91	33	1.84	108	77.4	40	93	$\text{M}_1\text{E}_1\text{S}_1\text{T}_1$	40	8	MMF	65

注: ¹⁾ MAP 为平均动脉压, (收缩压+2×舒张压)/3; ²⁾ 病理分级采用牛津分级, M_0 =系膜细胞增生, 积分 <0.5 ; M_1 =系膜细胞增生, 积分 >0.5 ; E_0 =无毛细血管内细胞增生; E_1 =存在毛细血管内细胞增生; S_0 =无节段肾小球硬化症; S_1 =存在节段肾小球硬化症; T_0 =0-25%的肾小管萎缩/间质纤维化; T_1 =25%-50%肾小管萎缩/间质纤维化, eGFR 单位- $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$; ³⁾ CTX-环磷酰胺; ⁴⁾ MMF: 吗替麦考酚酯; ⁵⁾ rituxmab-利妥昔单抗。

表 2 IgA 肾病患者应用他克莫司治疗效果

编号	他克莫司治疗前				他克莫司停药时				起始剂量 /mg·d ⁻¹	维持剂量 /mg·d ⁻¹	治疗持续时间 /月	平均血药浓度 /ng·mL ⁻¹	治疗结束时疗效评价	取得缓解所用时间/周	重复肾活检病理
	蛋白尿 /g·d ⁻¹	血白蛋白 /g·L ⁻¹	血肌酐 /μmol·L ⁻¹	eGFR	蛋白尿 /g·d ⁻¹	血白蛋白 /g·L ⁻¹	血肌酐 /μmol·L ⁻¹	eGFR							
1	3.50	26.0	79	89.9	0.41	42.6	72	101.2	6	6	6	5.8	CR ¹⁾	3	No
2	7.97	36.2	80	84.9	5.60	43.6	115	54.8	6	5	7	7.9	resistance ²⁾	No	No
3	3.80	45.5	94	72.4	0.84	44.6	87	79.5	6	3	15	11.7	CR	7	No
4	4.75	36.2	91	104.8	3.80	40.3	100	93.7	4	6	8	16.7	resistance	No	2个肾小球 ⁴⁾
5	4.65	34.5	64	109.6	2.54	36.8	86	76.7	4	4	12	5.0	PR ³⁾	4	No
6	4.66	34.6	217	34.5	0.50	47.8	331	20.6	3	3	8	5.8	CR	14	No
7	5.41	23.9	52	138.2	0.96	38.9	56	134.9	2	3	16	3.0	CR	4	M ₀ E ₀ S ₀ T ₀
8	8.53	40.5	77	84.7	0.63	45.9	85	75.1	4	3	12	5.4	CR	5	M ₀ E ₀ S ₁ T ₀
9	5.40	39.6	112	67.8	0.56	43.3	156	45.7	4	3	12	6.7	CR	3	M ₀ E ₀ S ₁ T ₁
10	3.81	40.2	90	105.1	0.33	48.0	86	110.4	3	3	12	5.7	CR	2	No
11	4.94	42.2	157	50.7	1.00	43.3	240	30.3	4	3	6	5.5	CR	3	No
12	5.66	35.4	172	30.9	5.00	36.7	210	24.3	4	—	1	3.7	被迫停药	—	No
13	3.67	38.3	183	31.7	3.33	37.1	378	13.2	3	—	1	4.6	被迫停药	—	No
14	11.30	35.8	165	51.3	12.8	32	220	36.3	3	—	1	5.2	被迫停药	—	No
15	2.26	45.0	130	56.4	0.8	46.6	128	57.3	2	3	6	6.1	CR	10	No
16	3.54	31.8	65	115.4	0.78	38	84	84.7	4	3	11	5.3	CR	4	No
17	2.03	43.0	234	26.1	4.43	41	266	22.4	2	—	1.5	3.2	被迫停药	—	No
18	1.38	41.0	108	83.6	1.69	39	109	82.8	2	2	6	未测	resistance	No	No
19	7.04	26.3	69	146.7	0.36	39	87	111.3	4	4	7	4.5	CR	4	No
20	1.71	40.0	77	126.8	0.16	43	79	123.3	3	4	8	5.9	CR	6	No
21	5.73	33.0	216	33.5	4.66	36	270	25.6	2	—	1	3.8	被迫停药	—	No

注: ¹⁾CR- 完全缓解; ²⁾resistance- 治疗无效; ³⁾PR- 部分缓解; ⁴⁾因肾小球数量较少, 无法做牛津分型。

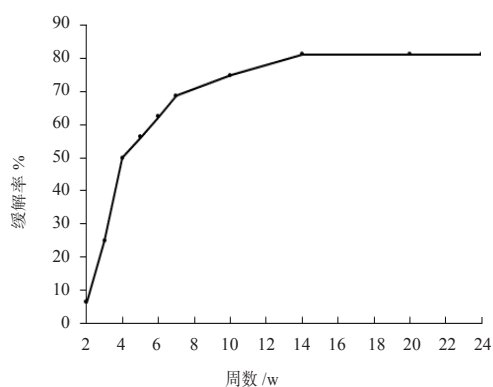


图 1 他克莫司用药 24 周内的累积缓解率

治疗及随访期间的尿蛋白定量及血清白蛋白水平的变化列见图 2, 用药后 6 个月血清白蛋白中位数由开始用药前的 $37.9 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($23.9\sim 45.5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) 显著上升至 $44.1 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($33\sim 50 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) ($P=0.007$)。24 h 尿蛋白定量中位数用药前为 $4.65 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ ($1.38\sim 8.53 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$), 用药 6 个月后显著下降至 $0.91 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$

($0.16\sim 5.65 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$) ($P<0.001$)。血清白蛋白与尿蛋白定量趋势相反, 呈现镜像改变。

在取得缓解 13 例的患者中, 他克莫司减量或停药后共 6 例 (46.2%) 出现复发, 4/6 例为减量过程中复发, 2/6 例为停药后复发 (分别于停药后 10 周和 14 周出现)。减量过程中复发的 4 例中 2 例给予重新加量后再次取得完全缓解, 但停药后再次复发, 后给予非他克莫司的其他方案治疗, 观察期结束时尿蛋白仍未缓解。停药后未随诊的患者 1 例, 未满 6 个月 1 例, 5 例 (38.5%) 未出现复发。

2.4 治疗、随访期间肾功能及重复肾活检的情况

从开始他克莫司治疗到末次随诊的 (35.6 ± 20.5) 月 (12~75 月) 中, 16 例患者的 eGFR 的变化情况见图 3, eGFR 由开始用药前的 (93.5 ± 32.8) $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 下降至治疗结束时的 (80.4 ± 32.5) $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 但差异没有统计学意义 ($P=0.27$)。在随访期间, 停药后 1 个月时 eGFR 为 (86.0 ± 34.6) $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 较治疗结束时稍有升高, 但没有

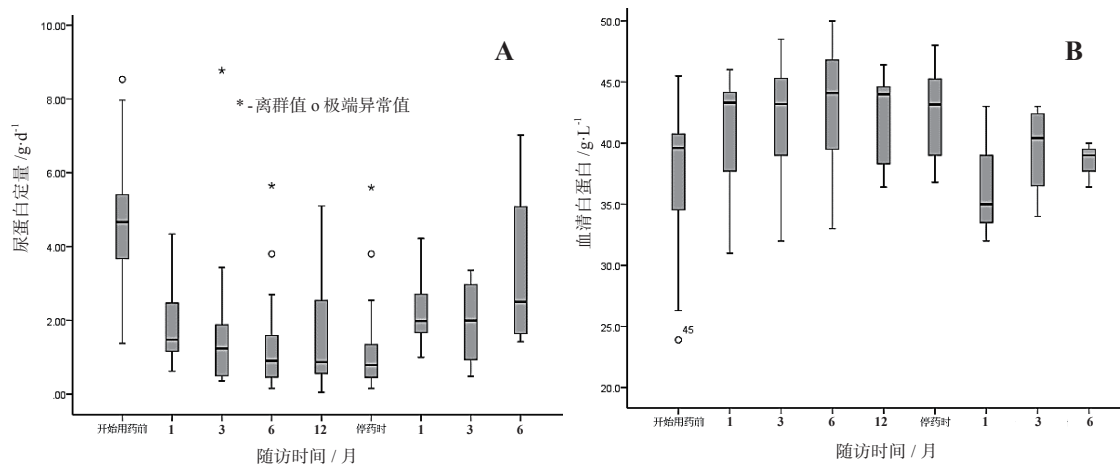


图2 用药及随访期间尿蛋白(A)及血清蛋白(B)定量的变化(中位数及四分位数箱图)

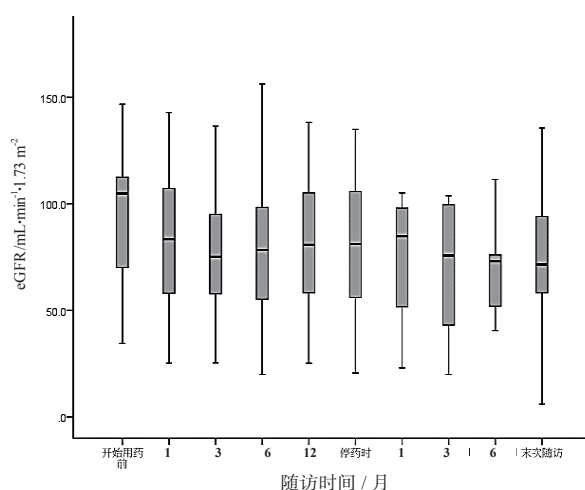


图3 用药及随访期间 eGFR 的变化(中位数及四分位数箱图)

统计学差异($P=0.64$), 停药后3个月时 eGFR 为(76.9 ± 29.7) mL·min⁻¹·1.73 m², 末次随访时为(71.4 ± 31.2) mL·min⁻¹·1.73 m²。1例患者(6号)开始用药前 eGFR 为 34.5 mL·min⁻¹·1.73 m², 虽经他克莫司治疗尿蛋白获得完全缓解, 但该患者在他克莫司停药后39月肾功能进展至 ESRD。

4例患者在他克莫司治疗后行重复肾活检(用药时间分别为8, 12, 12, 16个月)。组织学上并没有发现药物相关的肾毒性改变, 根据牛津分级可见系膜和毛细血管内的增殖性病变明显减轻, 而慢性小管间质损伤并没有改善(表1, 2)。

2.5 其他不良事件

2例患者发生感染, 包括1例急性阑尾炎, 1例霉菌性阴道炎, 抗感染治疗后痊愈。1例患者出现新发生的高血压, 给予降压药物治疗后血压可控

制在 130/80 mmHg 以下。3例患者出现新发生的高尿酸血症, 给予降尿酸药物治疗后尿酸可恢复正常范围。3例患者出现上腹痛、恶心等胃肠道反应, 未改变药物剂量, 于用药后1周症状自行缓解。21例患者中均未观察到血糖升高的现象发生。

3 讨论

他克莫司是一种钙调磷酸酶抑制剂, 与环孢素同属亲免疫素结合类免疫抑制剂, 它可通过抑制辅助性 T 细胞活性发挥明显的免疫抑制作用^[13-14]。1989年美国匹兹堡大学 Starzl 器官移植中心将他克莫司首次在临床试用, 并取得很好的抗免疫排斥疗效。1995年经 FDA 获准后在多个国家正式使用。20世纪90年代开始尝试他克莫司联合激素用于狼疮性肾炎和激素耐药型肾病综合征, 部分研究获得了较好的效果^[11], 但应用他克莫司治疗 IgAN 的报道较少。

在本试验中, 我们回顾性观察了21例经肾活检证实的 IgAN 患者, 所有患者均接受 ACEI/ARB 治疗, 且血压控制满意, 绝大多数(90.5%)患者在使用他克莫司之前经过激素和/或免疫抑制剂的治疗, 而81.0%的患者在他克莫司治疗前仍存在肾病范围的蛋白尿, 在16例用药时间 ≥ 6 个月的患者中, 81.3%的患者取得了蛋白尿的完全或部分缓解, 完全缓解率达75%, 取得缓解的平均时间为5.31周, 61.5%的患者取得缓解的时间在应用他克莫司治疗的4周内。但在他克莫司减量或停药后, 6/13(46.2%)的患者出现了疾病的复发。Li 等^[15]和 Roberti 等^[16]报道他克莫司能迅速减少成人和儿童激素抵抗型肾

病综合征患者的蛋白尿,同时存在较高的复发率,与我们所观察到的结果一致。Segarra 等^[17]报道他克莫司联合激素治疗局灶节段肾小球硬化症患者,其停药和减量后的复发率高达 76%。

他克莫司在治疗激素和 / 或免疫抑制剂治疗抵抗的 IgAN 及难治性肾病综合征起效迅速,提示 FK506 具有独立于免疫抑制机制外的非免疫抑制作用降低尿蛋白。目前普遍认为肾小球滤过屏障的损伤是蛋白尿产生的主要原因,其中位于滤过屏障最外层的足细胞的作用尤为重要。足细胞功能的正常发挥有赖于由肌动蛋白细胞骨架支撑的完整结构的存在。足细胞特异性的肌动蛋白结合蛋白为 synaptopodin,是一种与肌动蛋白微丝紧密相连的富含脯氨酸的线状蛋白质,其重要生理功能之一为通过 RhoA 通路调节足细胞骨架的装配和足细胞的运动,在维持细胞骨架张力丝的完整性方面起重要作用。有研究^[18]发现钙神经素在小鼠足细胞中和细胞骨架蛋白相关蛋白 synaptopodin 共定位,足细胞钙神经素的活化可以使 synaptopodin 去磷酸化进而被蛋白酶水解,由此导致足细胞骨架蛋白的降解和足细胞形态结构的破坏和功能的丧失,导致蛋白尿产生。同为钙调磷酸酶抑制剂的环孢霉素可以抑制这一过程,从而稳定足细胞骨架结构,恢复足细胞的形态和功能,减少蛋白尿。因此我们推测他克莫司可能通过相同的机制,稳定人足细胞的细胞骨架结构,以达到降低尿蛋白的作用。

CNI 的应用带来了在肾小球疾病治疗领域的巨大进展,获得了良好的短期结局。但是包括他克莫司在内的这类药物的肾毒性是目前免疫抑制治疗的瓶颈。CNI 相关的肾毒性包括急性和慢性两大类,急性肾毒性临床表现为短期内出现的急性肾损伤,可能的病因包括急性小动脉病变,肾小管空泡变性及血栓性微血管病的出现。慢性肾毒性组织学上主要表现为间质纤维化和肾小管萎缩(典型改变为条带状),小动脉中膜玻璃样变,肾小球纤维化,球性肾小球硬化,肾小球旁器增生,肾小管微钙化等^[13]。本试验中 21 例的 IgAN 患者,在开始给予他克莫司治疗的第 1~1.5 个月,有 5/21 例患者因 eGFR 的下降趋势被迫停药,但这些患者在他克莫司治疗前即呈现显著的肾功能损坏(eGFR 26.1~51.3 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²),据报道肾毒性的出现可能和他克莫司的剂量及血药浓度有关^[12],然

而上述 5 例出现血肌酐升高的患者,他克莫司血药浓度都 <5.5 ng·mL⁻¹。这一结果提示对于肾功能受损,特别是 CKD3 期以上的患者选用他克莫司治疗时需慎重。

16/21 例用药时间 ≥ 6 个月的患者用药后平均随访 35.6 月,治疗前 eGFR 为 (93.5 ± 32.8) mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,用药期间的 eGFR 较用药前相比有下降趋势,而停药后 1 个月的 eGFR 较停药时出现上升趋势,但这些差异均无统计学意义(P>0.05),其中 4 例重复肾活检标本中(用药时间分别为 8, 12, 12, 16 个月),没有发现药物相关的显著的肾毒性改变,增生性病变得到了缓解而慢性病变没有加重,这些结果提示他克莫司在 CKD1-2 期患者中应用短期安全有效。1/16 例患者开始血液透析治疗,该患者开始用药前的 eGFR 为 34.5 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,从停药至进入透析的时间为 39 个月,因停药时间较长,推测其进入 ESRD 的原因为 IgAN 本身进展的可能性大,与药物本身引起的肾毒性关系并不大。

应用他克莫司治疗所导致的其他不良事件的发生方面,1 例患者治疗期间出现霉菌性阴道炎,1 例出现急性阑尾炎,1 例患者出现新发生的高血压,3 例患者出现新发生的高尿酸血症,3 例患者出现消化道症状,均给予相应的对症治疗后好转。所有患者中均未观察到血糖升高的现象发生。

本试验为小样本非随机对照的回顾性研究,部分病例用药时间短,限制了重复肾活检对于他克莫司肾脏毒性的评价。同时他克莫司是否可以改善 IgAN 的长期肾脏预后及其治疗 IgAN 的发病机制需进一步研究。

综上所述,他克莫司用于治疗肾功能正常或轻度受损的 IgAN 时,可迅速降低尿蛋白,但在 CKD3 期患者中应慎重使用。

【参考文献】

- [1] Reich H N, Troyanov S, Scholey J W, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(12): 3177-3183.
- [2] Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2006, 69(11): 1934-1938.
- [3] Li P K, Leung C B, Chow K M, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. Am J Kidney Dis,

- 2006, 47(5): 751-760.
- [4] Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(1):26-32.
- [5] Manno c, Torres D D, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(12): 3694-3701.
- [6] Tang S, Leung J C, Chan Y, et al. Mycophenolatemofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2005, 68(2): 802-812.
- [7] Bajpai A, Bagga A, Hari P, et al. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2003, 18(4):351-356.
- [8] Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, et al. Mycophenolatemofetil in steroid/cyclosporine dependent/resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2005, 20(7):914-919.
- [9] Duncan N, Dhaygude A, Owen J, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(12): 3062-3067.
- [10] Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2004, 19(3): 281-287.
- [11] Schweda F, Liebl R, Riegger GAJ, et al. Tacrolimus treatment for steroid- and cyclosporin-resistant minimal-change nephrotic syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 1997, 12(11): 2433-2435.
- [12] Naesens M, Kuypers D R, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(2):481-508.
- [13] Scott LJ, McKeage K, Keam S J, et al. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation[J]. Drugs, 2003, 63(12):1247-1297.
- [14] Andersson J, Napand S, Groth CG, et al. Effects of FK506 and cyclosporine A on cytokine production studies in vitro at a single cell level[J]. Immunology, 1992, 75(1):136-142.
- [15] Li X, Li H, Ye H. et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54(1): 51-58.
- [16] Roberti I, Vyas S. Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus [J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(6): 1117-1124.
- [17] Segarra A, Vila J, Pou L, et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: A preliminary uncontrolled study with prospective follow-up[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(4):655-62.
- [18] Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A[J]. Nature Med, 2008, 14(9):931-938.

欢迎投稿

《临床药物治疗杂志》创刊于2003年5月，为中国科技核心期刊（中国科技论文统计源期刊）。本刊是由北京药学会主办、北京市食品药品监督管理局主管、《临床药物治疗杂志》社出版、面向国内外公开发行的专业学术类双月刊。

秉承“关注、深入关注、持续关注药物治疗与治疗药物”的办刊宗旨，无论是临床药物治疗的典型案例、最新进展、指南解读、政策法规，还是临床治疗药物的合理应用、安全评价、疗效分析、新药述评等，在这里，我们探讨一切与临床用药相关的话题；无论是临床医生、临床药师、临床护师，还是新药研发专家，在这里，我们为您提供一个相互交流学习的平台。

关注、深入关注、持续关注药物治疗与治疗药物。因为热爱，所以关注；因为关注，所以专业；为了您的关注，我们不断在努力。