

他克莫司与霉酚酸酯治疗儿童难治性 IgA 肾病的疗效比较

吴和燕 高春林 方香 张沛 杨晓 夏正坤

南方医科大学第一临床医学院(东部战区总医院)儿科,南京 210002

通信作者:夏正坤,Email:njxzk@126.com

【摘要】 **目的** 比较他克莫司(tacrolimus, TAC)与霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)在难治性 IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)患儿的临床疗效。**方法** 难治性 IgAN 的诊断定义为:在联合肾素-血管紧张素系统(RAS)阻断剂及糖皮质激素序贯治疗后,仍表现为大量蛋白尿($\geq 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。遵循病例对照匹配方法,回顾性选取 2012 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日在东部战区总医院行肾活检确诊为难治性 IgAN 的患儿 76 例,根据治疗方案将患儿分为 TAC 组(38 例)和 MMF 组(38 例),比较两组 24 h 尿蛋白量(24hUP)、血清白蛋白(Alb)、血清肌酐(Ser)、血清尿酸(UA)、血糖(Glu)、不良反应发生情况以及疗效等。**结果** 两组患者间年龄、性别比、血压、估算肾小球滤过率(eGFR)、24hUP、尿红细胞计数(U-RBC)、Ser、Alb、BUN、天门冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、Glu 及病理牛津分型、加用免疫抑制剂前行大剂量甲泼尼龙冲击治疗比例差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),两组患者具有可比性。用药 3 个月起,两组患儿 24hUP 均较基线值明显降低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),且在 3、6、12 个月时 TAC 组 24hUP 均显著低于 MMF 组(均 $P < 0.05$)。TAC 组 Alb 在用药 1 个月后即较基线值明显升高($P < 0.05$),而 MMF 组在用药 3 个月后明显升高($P < 0.05$),其中 TAC 组 Alb 在 1、3、6 个月时均高于 MMF 组(均 $P < 0.05$),在 12 个月时两组 Alb 差异无统计学意义。TAC 组的总有效率、完全缓解率及无效率自用药 3 个月起与 MMF 组差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),但随访期间部分缓解率、随访时点复发率及累计复发率两组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。其中 TAC 组在 6 个月时达到最大有效率(94.7%),而 MMF 组在 12 个月时达到最大有效率(68.4%),差异有统计学意义($\chi^2=8.756, P=0.003$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义(15.8% 比 21.1%, $\chi^2=0.350, P=0.554$)。但 TAC 组在治疗 3 个月时血糖高于 MMF 组,差异有统计学意义[5.02 (4.72, 5.22) mmol/L 比 4.42 (4.19, 5.07) mmol/L, $Z=-2.745, P=0.006$]。**结论** TAC 与 MMF 治疗难治性 IgAN 均取得良好的治疗效果,但 TAC 组更快达到缓解水平,且缓解率更高。

【关键词】 他罗利姆; 霉酚酸; 肾小球肾炎, IgA; 儿童

基金项目:江苏省重点研发计划-临床前沿技术项目(BE2017719);江苏省儿科医学创新团队项目(CXTDA2017022)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20190918-00052

Comparison of tacrolimus and mycophenolate mofetil in the treatment of refractory IgA nephropathy children

Wu Heyan, Gao Chunlin, Fang Xiang, Zhang Pei, Yang Xiao, Xia Zhengkun

Department of Pediatrics, Jinling Hospital, the First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Xia Zhengkun, Email: njxzk@126.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy of tacrolimus (TAC) and mycophenolate mofetil (MMF) in children with refractory IgA nephropathy (IgAN). **Methods** The

diagnosis of refractory IgAN was defined as urinary protein level $\geq 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ after treatment with renin-angiotensin system (RAS) blocker and prednisone. Following the case-control matching method, 76 children with renal biopsy diagnosed as refractory IgAN in the Jinling Hospital from January 1, 2012 to December 31, 2016 were retrospectively selected, and the children were divided into TAC group (38 cases) and MMF group (38 cases). The 24 h urinary protein quantity (24hUP), serum albumin (Alb), serum creatinine (Scr), serum uric acid (UA), serum glucose (Glu), adverse reactions and treatment effects were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in the age, sex ratio, blood pressure, estimated glomerular filtration rate (eGFR), 24hUP, urine red blood cell count (U-RBC), Scr, Alb, BUN, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), Glu, pathological Oxford classification, and the proportions of big-dose methylprednisolone treatment before using immunosuppressants between the two groups (all $P > 0.05$), and they were comparable. From 3 months after treatment, the 24hUP levels of the two groups were significantly lower than those of the baseline (all $P < 0.05$), and the 24hUP levels of TAC group were lower than those of MMF group at 3, 6 and 12 months (all $P < 0.05$). The Alb level of TAC group was significantly higher than the baseline value from 1 month of treatment ($P < 0.05$), while the Alb level in the MMF group was significantly higher from 3 months of treatment ($P < 0.05$). The Alb levels in the TAC group were higher than those in MMF group after 1, 3, and 6 month of treatment (all $P < 0.05$), and there was no significant difference in Alb level at 12 months between the two groups. The total effective rate, complete remission rate and ineffectiveness rate of the TAC group all showed significant differences with the MMF group from 3 month of treatment (all $P < 0.05$), but there was no difference between the two groups during the follow-up period of partial remission rate, point recurrence rate and cumulative recurrence rate (all $P > 0.05$). The TAC group achieved the maximum effective rate at 6 months (94.7%), while the MMF group achieved the maximum effective rate at 12 months (68.4%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=8.756, P=0.003$). The incidence of adverse reactions in two groups had not significant difference (15.8% vs 21.1%, $\chi^2=0.350, P=0.554$). However, the blood glucose of TAC group was higher than that of MMF group in the third month of treatment, and the difference was statistically significant [5.02(4.72, 5.22) mmol/L vs 4.42 (4.19, 5.07) mmol/L, $Z=-2.745, P=0.006$]. **Conclusion** Both TAC and MMF in the treatment of refractory IgAN result in a good treatment effect in children, but the TAC reaches the response level faster and the response rate is higher.

【Key words】 Tacrolimus; Mycophenolic acid; Glomerulonephritis, IgA; Child

Fund programs: The Clinical Advanced Techniques, Primary Research & Development Plan of Jiangsu Province (BE2017719); The Pediatric Medical Innovation Team of Jiangsu Province (CXTDA2017022)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20190918-00052

IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 作为一种进展性疾病, 20% ~ 30% 患儿常于确诊后的 20 年内进展至终末期肾脏病 (end-stage renal disease, ESRD)^[1], 因此确诊后及时制定恰当有效的治疗方案对其预后至关重要。研究表明, 尿蛋白水平是 IgAN 的独立影响因素^[2]。有学者提出, 当 IgAN 患者尿蛋白持续 $\geq 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时, 其进展至 ESRD 的速度是尿蛋白 $< 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ IgAN 患者的 25 倍^[3], 所以对于存在大量蛋白尿的患者, 及时诱导缓解至关重要。尽管糖皮质激素在 IgAN 的

治疗过程中一直起到抗炎及免疫抑制作用^[4], 但临床上仍有部分大量蛋白尿患者对糖皮质激素耐药, 即难治性 IgAN (refractory IgA nephropathy)^[5-6]。因此, 需要探索有效治疗此类患者的策略。

由于 IgAN 临床表现和病理特征的多样性, 目前国内外对于 IgAN 尚无统一的治疗方案。现有方案包括保守治疗与积极治疗, 保守治疗方案包括肾素-血管紧张素系统 (RAS) 阻断剂、控制血压、调节血脂、改善循环、调整生活方式; 积极治疗方案包括糖皮质激素及是/否联合免疫抑制剂^[7]。

他克莫司 (tacrolimus, TAC) 及霉酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 作为比较新型的免疫抑制剂,有研究及临床观察证实其应用于治疗 IgAN 的疗效良好^[6,8],但何种免疫抑制剂效果更优仍无定论。本研究旨在比较 TAC 和 MMF 治疗难治性 IgAN 的疗效,为难治性 IgAN 免疫抑制剂的选择提供新的依据。

对象与方法

一、研究对象

本研究为单中心回顾性研究,研究对象为 2012 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日在东部战区总医院行肾活检确诊为难治性 IgAN 的患儿。难治性 IgAN 的诊断定义为:在联合 RAS 阻断剂及糖皮质激素序贯治疗后,仍表现为大量蛋白尿 ($\geq 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)^[5-6]。排除标准:临床资料不全;对本次治疗药物过敏;意识障碍或依从性较差;合并其他重要脏器异常疾病。按治疗方案分为 TAC+泼尼松 (prednisone, PDN) 组 (TAC 组) 及 MMF+PDN 组 (MMF 组),病例的选择遵循病例对照匹配方法,匹配标准包括同期肾活检、临床资料完整以及年龄、性别等指标,最终有 76 例 IgAN 患儿符合研究标准,见图 1。肾活检病理诊断由两位经验丰富的肾脏病理专家共同诊断。本研究获得东部战区总医院伦理委员会批准 (2019NZGKJ-319)。

二、研究方法

1. 临床资料:以加用 TAC 或者 MMF 前最后一次检查数据为研究基线,收集患儿临床资料。(1)一般资料:年龄、性别、收缩压 (SBP)、舒张压

(DBP)等。(2)实验室检查:血常规、尿常规、血尿酸 (UA)、血肌酐 (Scr)、血尿素氮 (BUN)、估算肾小球滤过率 (eGFR)、血白蛋白 (Alb)、胆固醇 (Chol)、三酰甘油 (TG)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天门冬氨酸转氨酶 (AST)、血糖 (Glu)、24 h 尿蛋白量 (24hUP)、尿红细胞计数 (U-RBC) 等。

2. 病理资料:肾活检标本均行 HE、PAS、PASM 及 Masson 染色,光镜下观察肾小球、肾小管及间质血管病变情况,并进行牛津分型,即系膜细胞增生 (M)、毛细血管内增生 (E)、节段性硬化/粘连 (S)、肾小管萎缩/间质纤维化 (T) 和新月体 (C)^[9]。

3. 治疗方案:(1)TAC 组:TAC $0.05 \sim 0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每 12 小时 1 次,维持谷浓度在 $5 \sim 10 \mu\text{g/L}$,诱导治疗 6 个月后逐渐减量维持,每 3 个月减 25%,总疗程 12 ~ 24 个月。(2)MMF 组:MMF $20 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分两次口服,维持谷浓度在 $2.5 \sim 4.0 \text{ mg/L}$,诱导期 4 ~ 6 个月,诱导剂量后每 3 ~ 6 个月减少 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 维持治疗,总疗程 12 ~ 24 个月。两组均分别联合小剂量泼尼松 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗 8 周,后每 2 周减 5 mg,直至减停。

4. 随访方式:在用药后的 1、3、6、12 个月进行门诊随访,记录随访时患者的 24hUP、Scr、Alb、eGFR、ALT、AST、Glu 及不良反应等指标。

5. 相关定义:(1) ≤ 16 岁儿童 eGFR 采用 Schwartz 公式: $e\text{GFR}[\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}] = K \times \text{身长}(\text{cm}) / \text{Scr}(\mu\text{mol/L})$ 。其中低出生体重儿 $< 2.5 \text{ kg}$, $K=29$; 0 ~ 2 岁小儿, $K=40$; 2 ~ 16 岁女孩, $K=49$; 2 ~ 13 岁男孩, $K=49$; 13 ~ 16 岁男孩, $K=62$ 。 > 16 岁儿童 eGFR 采用 CKD-EPI 公式: $e\text{GFR} = a \times (\text{Scr}/b)^c \times (0.993)^{\text{年龄}}$ 。其中 a 根据性别与人种分别采用不同

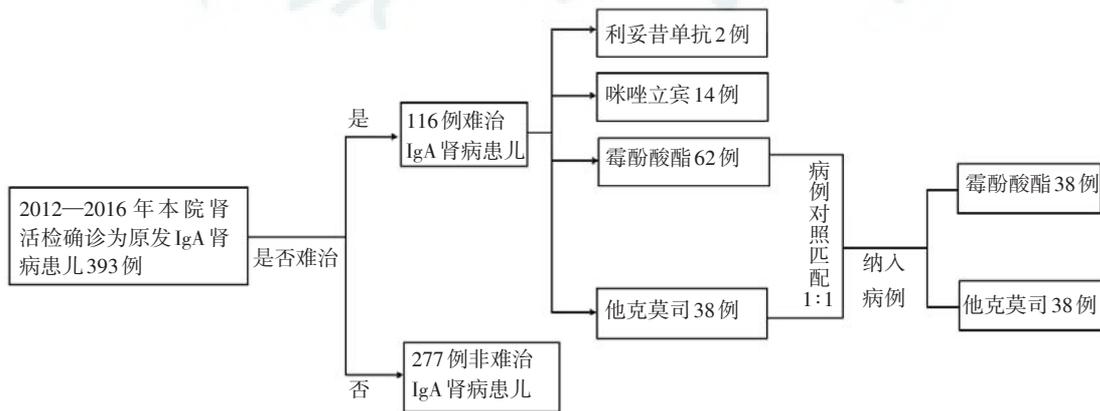


图 1 病例选择流程图

数值,黑人女性 a=166,男性 a=163;其他人种女性 a=144,男性 a=141。b 根据性别不同分别采用不同数值,女性 b=0.7,男性 b=0.9。c 根据年龄与 Scr 值水平采用不同数值,女性:Scr ≤ 0.7 mg/dl 时 c=-0.329,Scr > 0.7 mg/dl 时 c=-1.209;男性:Scr ≤ 0.7 mg/dl 时 c=-0.411,Scr > 0.7 mg/dl 时 c=-1.209。(2)高血压:参照世界卫生组织(WHO)标准,收缩压 ≥ 130 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 80 mmHg 或使用降压药物治疗。(3)研究终点事件:主要终点事件为完全缓解(complete remission, CR)和部分缓解(partial remission, PR)。CR 定义为 Scr 及血 Alb 正常,尿蛋白量不高于 0.3 g/d;PR 定义为尿蛋白下降 ≥ 基础值 50%,血 Alb > 30 g/L,肾功能不全者 Scr 下降或稳定。无效:尿蛋白下降小于基础值 50%,或 Scr 水平升高 50% 以上。总有效率=(完全缓解人数+部分缓解人数)/总人数×100%。

三、统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布采用 *M*(1/4, 3/4)形式表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。定性资料采用例数(率)描述,无序资料比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法,有序资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验。*P* < 0.05 视为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线数据比较:TAC 组男性 24 例,女性 14 例,年龄(15.37±1.73)岁。MMF 组男性 18 例,女性 20 例,年龄(14.40±3.05)岁。两组患者间年龄、性别比、血压、eGFR、24hUP、U-RBC、Scr、Alb、BUN、AST、ALT、Glu 及病理牛津分型、加用免疫抑制剂前行大剂量甲泼尼龙冲击治疗比例差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05),有可比性,见表 1。

2. 治疗 1 年内两组临床指标比较:用药 3 个月起,两组患儿 24hUP 均较基线值明显降低,差异有统计学意义(均 *P* < 0.05),且在 3、6、12 个月时 TAC 组 24hUP 均显著低于 MMF 组,差异有统计学意义(均 *P* < 0.05)。对于 Alb, TAC 组在用药 1、3、6、12 个月时均较基线值明显升高(均 *P* < 0.05),而 MMF 组在用药 3、6、12 个月时较基线值显著升高(均 *P* < 0.05),其中 TAC 组 Alb 在 1、3、6

表 1 两组患儿基线值比较

项目	TAC 组(n=38)	MMF 组(n=38)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	15.37±1.73	14.40±3.05	0.091
男/女(例)	24/14	18/20	0.171
高血压[例(%)]	5(13.16)	5(13.16)	1.000
SBP(mmHg)	118.92±10.32	117.03±10.98	0.441
DBP(mmHg)	72.63±7.18	74.03±6.51	0.378
eGFR	109.12±23.20	103.58±26.96	0.340
U-RBC(个/HPF)	5.5(3.0, 9.0)	3.0(1.0, 15.8)	0.311
24hUP(g)	2.18±2.82	2.64±2.34	0.438
Scr(μmol/L)	65.08±24.64	66.26±27.15	0.164
BUN(mmol/L)	5.77±1.50	5.42±1.14	0.311
Alb(g/L)	36.92±9.23	34.29±7.18	0.170
AST(U/L)	20.15(17.25, 2.75)	22.50(17.50, 28.00)	0.774
ALT(U/L)	16.00(12.00, 24.00)	18.75(12.75, 32.75)	0.294
Glu(mmol/L)	4.74(4.37, 5.22)	4.77(4.35, 5.15)	0.833
牛津病理分型(例)			
M0/M1	35/3	34/4	0.696
E0/E1	26/12	24/14	0.634
S0/S1	26/12	21/15	0.479
T0/T1/T2	31/5/2	31/4/3	0.957
C0/C1/C2	18/18/2	14/20/4	0.288
大剂量甲泼尼龙冲击治疗[例(%)]	15(39.47)	20(52.63)	0.250

注:TAC:他克莫司;MMF:霉酚酸酯;SBP:收缩压;DBP:舒张压;eGFR:估算肾小球滤过率,单位为 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹;U-RBC:尿红细胞计数;24hUP:24 h 尿蛋白量;Scr:血肌酐;BUN:血尿素氮;Alb:血白蛋白;AST:天冬氨酸转氨酶;ALT:丙氨酸转氨酶;Glu:血糖;牛津病理分型参照文献[9];数据形式除已注明外,计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,不符合正态分布采用 *M*(1/4, 3/4)形式表示

个月时高于 MMF 组(均 *P* < 0.05),在 12 个月时两组 Alb 差异无统计学意义。TAC 组在治疗 3 个月时血糖高于 MMF 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。余 U-RBC、AST、ALT 及 Scr 在两组间各时间点差异均无统计学意义。见表 2。

3. 组间疗效比较:TAC 组的总有效率、完全缓解率及无效率自用药 3 个月起与 MMF 组差异有统计学意义(均 *P* < 0.05),但随访期间两组间部分缓解率、随访时点复发率及累计复发率差异无统计学意义(均 *P* > 0.05)。其中 TAC 组在 6 个月时达到最大有效率(94.7%),而 MMF 组在 12 个月时达到最大有效率(68.4%),差异有统计学意义($\chi^2=8.756, P=0.003$)。见表 3。

4. 不良反应:TAC 组 2 例患儿出现血糖升高,

表 2 两组患儿治疗 1 年内临床指标比较

临床指标	TAC 组(n=38)	MMF 组(n=38)
24hUP(g)		
0 个月	2.18±2.82	2.64±2.34
1 个月	1.64±1.92	2.15±2.79
3 个月	1.14±1.00 ^{ab}	1.17±1.32 ^a
6 个月	0.46±0.53 ^{ab}	0.51±0.60 ^a
12 个月	0.45±0.41 ^{ab}	0.64±0.33 ^a
U-RBC(个/HPF)		
0 个月	5.5(3.0, 9.0)	4.5(1.0, 15.8)
1 个月	5.0(3.0, 7.2)	4.0(1.8, 7.2)
3 个月	5.0(3.0, 7.0)	4.0(1.0, 7.2)
6 个月	5.0(2.8, 7.0)	3.8(1.0, 7.0)
12 个月	4.5(3.0, 7.2)	3.5(1.0, 7.0)
Alb(g/L)		
0 个月	36.92±9.23	34.29±7.18
1 个月	41.47±8.12 ^{ab}	35.72±6.97
3 个月	43.47±6.42 ^{ab}	39.70±5.50 ^a
6 个月	45.58±5.96 ^{ab}	42.37±4.86 ^a
12 个月	46.41±4.23 ^a	45.95±3.84 ^a
AST(U/L)		
0 个月	20.2(17.2, 2.8)	22.5(17.5, 28.0)
1 个月	18.0(16.1, 30.0)	20.0(16.0, 26.5)
3 个月	19.0(14.8, 24.8)	19.0(16.4, 25.5)
6 个月	20.6(15.0, 25.0)	19.0(16.8, 23.2)
12 个月	21.0(16.2, 28.0)	20.5(16.2, 23.8)
ALT(U/L)		
0 个月	16.0(12.0, 24.0)	18.8(12.8, 32.8)
1 个月	19.1(12.0, 32.0)	23.2(15.0, 38.2)
3 个月	19.2(11.0, 35.2)	24.0(16.0, 37.5)
6 个月	17.8(13.0, 39.2)	22.0(14.3, 28.8)
12 个月	20.0(10.0, 37.8)	17.0(12.0, 30.5)
Glu(mmol/L)		
0 个月	4.74(4.37, 5.22)	4.77(4.35, 5.15)
1 个月	4.78(4.28, 5.10)	4.56(4.34, 4.88)
3 个月	5.02(4.72, 5.22) ^b	4.42(4.19, 5.07)
6 个月	4.99(4.70, 5.24)	4.63(4.34, 4.91)
12 个月	4.56(4.72, 5.29)	4.56(4.28, 5.11)
Ser(μmol/L)		
0 个月	65.08±24.64	66.26±27.15
1 个月	64.50±24.43	64.26±29.46
3 个月	63.22±24.55	61.53±24.58
6 个月	64.25±26.92	61.82±26.02
12 个月	63.09±22.57	62.47±29.37

注: TAC: 他克莫司; MMF: 霉酚酸酯; 24hUP: 24 h 尿蛋白量; U-RBC: 尿红细胞计数; Alb: 血白蛋白; AST: 天冬氨酸转氨酶; ALT: 丙氨酸转氨酶; Glu: 血糖; Ser: 血肌酐; 计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 不符合正态分布采用 $M(1/4, 3/4)$ 形式表示; 与同组治疗前(0 个月)比较, ^a $P < 0.05$; 与 MMF 组治疗同时间点比较, ^b $P < 0.05$

表 3 两组患儿各随访时间点疗效比较

临床疗效	TAC 组(n=38)	MMF 组(n=38)	统计量 ^a	P 值
总有效缓解[例(%)]				
1 个月	11(28.9)	8(21.1)	0.623	0.427
3 个月	32(84.2)	16(42.1)	14.476	< 0.001
6 个月	36(94.7)	22(57.9)	14.268	< 0.001
12 个月	36(94.7)	26(68.4)	8.756	0.003
完全缓解[例(%)]				
1 个月	8(21.1)	3(7.9)	2.657	0.103
3 个月	24(63.2)	8(21.1)	13.818	< 0.001
6 个月	34(89.4)	15(39.5)	8.491	< 0.001
12 个月	34(89.4)	23(60.5)	8.491	0.007
部分缓解[例(%)]				
1 个月	3(7.9)	5(13.2)		0.711
3 个月	8(21.1)	8(21.1)		1.000
6 个月	2(5.3)	7(18.4)		0.153
12 个月	2(5.3)	3(7.9)		1.000
无效[例(%)]				
1 个月	27(71.1)	30(81.6)	0.632	0.427
3 个月	5(13.2)	21(55.3)	14.966	< 0.001
6 个月	2(5.3)	15(39.5)	12.806	< 0.001
12 个月	2(5.3)	11(28.9)	5.151	0.023
复发[例(%)]				
1 个月	0(0)	0(0)		
3 个月	1(2.6)	1(2.6)		1.000
6 个月	2(5.3)	1(2.6)		1.000
12 个月	2(5.3)	1(2.6)		1.000
累计复发[例(%)]	5(13.2)	3(7.9)		0.711

注: TAC: 他克莫司; MMF: 霉酚酸酯; a: 未给出统计量的指标为采用 Fisher 精确概率法, 其他统计量为 χ^2 值

3 例患儿出现肾小管功能受损, 1 例患儿合并消化道症状; MMF 组 2 例患儿出现肝功能异常, 1 例患儿合并消化道症状, 5 例患儿出现感染。以上患儿予对症治疗不良反应症状均消失, 无患儿因不良反应出现停药现象。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义(15.8% 比 21.1%, $\chi^2=0.350$, $P=0.554$)。

讨 论

IgAN 的具体发病机制仍未阐明, 免疫机制异常仍是目前主流学说, 因此临床上多采用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗难治性 IgAN。尽管 TAC 与 MMF 均能促进患儿肾功能的缓解, 减轻蛋

白尿及延缓肾脏病变进展,但具体哪种免疫抑制剂能达到最优治疗效果仍无定论。

TAC 是一种钙调神经磷酸酶抑制剂,具有抑制炎症因子及 T 细胞的作用。TAC 在难治性肾病综合征等疾病中具有较好的降尿蛋白作用^[10],但在 IgAN 治疗中尚存争议。本研究结果显示 TAC 在治疗 12 个月后总体有效率为 94.7%,与 Wan 等^[5]报道的 83.5% 相当,但高于 Hu 等^[6]报道的 73.5%,这可能与 Hu 等^[6]的 TAC 血药浓度控制在 4~6 μg/L,而我们及 Wan 等^[5]则选择将浓度控制在 5~10 μg/L 有关,这也提示我们探索最适合的血药浓度的重要性。有报道称较高的血药浓度可能引起可逆性后白质脑病等罕见并发症,而较低的血药浓度可能无法起到良好的诱导缓解作用。TAC 治疗的安全性尚可,主要不良反应包括胃肠道反应、肾损伤、代谢异常等^[11]。在本研究中 TAC 的不良反应发生率为 15.8%,其中 2 例患儿表现为短暂的血糖升高。据报道 TAC 可以通过时间依赖的方式破坏 β 细胞的超微结构来减少胰岛素的分泌,从而可能诱发短暂性血糖升高,甚至导致糖尿病酮症酸中毒^[12]。本研究中,尽管患儿在用药 3 个月时 TAC 组的血糖水平较 MMF 组高,且差异有统计学意义,但这种差异在用药 6 个月时即失去显著性,因此血糖水平在 12 个月的治疗中是相对稳定的。3 例患儿出现可逆性的肾小管损伤,其中 2 例患儿在出现肾小管功能受损时同时伴有血药浓度过高(分别为 13 μg/L 和 17 μg/L),降低剂量后肾小管功能恢复正常,因此推测肾小管损伤与血药浓度有直接关系。综上所述,TAC 治疗难治性 IgAN 患儿是相对安全的,但需密切监测药物浓度和血糖水平等,并定期评估肾功能。

有学者提出,TAC 在 IgAN 中降蛋白的作用可能涉及免疫及非免疫机制^[13-15]。免疫机制主要是通过下调 T 细胞相关转录因子来抑制免疫反应^[13]。非免疫机制包括两方面,一方面是 TAC 通过引起肾小球血流动力学改变来降低尿蛋白的通透性^[14];另一方面是 TAC 可能通过抑制钙调神经磷酸酶的表达而引起突触素的恢复,使足细胞的细胞骨架趋于稳定进而降低尿蛋白^[15]。通过以上机制的共同作用来达到蛋白尿的快速缓解,因此 TAC 可以作为难治性 IgAN 的有效治疗药物。

MMF 可以可逆、非竞争性地抑制 5-单磷酸脱氢酶,高度选择性地抑制 T/B 细胞的增殖和活性,

从而发挥其免疫抑制作用^[16]。近年来 MMF 已在 IgAN 治疗中得到广泛应用,但 2016 年儿童原发性 IgAN 诊治循证指南仅将其循证等级证据列为 C/II^[17],因此其在 IgAN 治疗中的作用仍需进一步论证。本研究显示 MMF 在治疗 12 个月后总体有效率为 68.4%,证实了 MMF 联合泼尼松效果优于单用泼尼松,与赵娜等^[18]的研究结果相符。本研究中 MMF 组的不良反应发生率为 21.1%,其中 5 例为感染,经抗感染后均恢复正常。

本研究表明,TAC 与 MMF 联合小剂量泼尼松在治疗 IgAN 方面均取得了良好的治疗效果,具体表现为 Alb 明显升高,24hUP 明显降低,但 TAC 较 MMF 更快达到临床缓解,且 TAC 的最终缓解率高于 MMF。

本研究尚存在局限性:首先,本研究为单中心、回顾性研究,病例数较少,数据来源存在一定的局限性,不能将所得结论普及到所有人群;其次,作为回顾性研究,部分患儿在治疗过程中未全程使用 RAS 阻断剂,所以对结果可能存在一定干扰。因此,尚需要多中心、大样本及长时间随访的前瞻随机对照试验,以期能指导临床治疗和改善患儿预后。

综上所述,在难治性 IgAN 患儿中,TAC 联合泼尼松比 MMF 联合泼尼松取得更好的治疗效果,能更快地诱导蛋白尿达到缓解水平,且缓解率更高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wyatt RJ, Kritchovsky SB, Woodford SY, et al. IgA nephropathy: long-term prognosis for pediatric patients[J]. *J Pediatr*, 1995, 127(6): 913-919. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70027-7.
- [2] Hwang HS, Kim BS, Shin YS, et al. Predictors for progression in immunoglobulin A nephropathy with significant proteinuria [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2010, 15(2): 236-241. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2009.01196.x.
- [3] Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(12): 3177-3183. DOI: 10.1681/ASN.2007050526.
- [4] 夏正坤. 糖皮质激素临床应用再认识[J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(2): 113-117. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2018.02.001.
- [5] Wan QJ, Hu HF, He YC, et al. Tacrolimus combined with low-dose corticosteroids is an effective and safe therapeutic option

for refractory IgA nephropathy[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(3): 1934-1938. DOI: 10.3892/etm.2016.3523.

[6] Hu T, Liu Q, Xu Q, et al. Tacrolimus decreases proteinuria in patients with refractory IgA nephropathy[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(18): e0610. DOI: 10.1097/MD.00000000000010610.

[7] Pozzi C. Treatment of IgA nephropathy[J]. J Nephrol, 2016, 29(1): 21-25. DOI: 10.1007/s40620-015-0248-3.

[8] Du B, Jia Y, Zhou W, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with IgA nephropathy: an update meta-analysis[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 245. DOI: 10.1186/s12882-017-0647-x.

[9] Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group[J]. Kidney Int, 2017, 91(5): 1014-1021. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003.

[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. DOI: 10.1007/s00467-003-1370-3.

[11] Yang EM, Lee ST, Choi HJ, et al. Tacrolimus for children with refractory nephrotic syndrome: a one - year prospective, multicenter, and open - label study of Tacrobell®, a generic formula[J]. World J Pediatr, 2016, 12(1): 60-65. DOI: 10.1007/s12519-015-0062-y.

[12] Malyala R, Rapi L, Nash MM, et al. Serum apolipoprotein B and A1 concentrations predict late - onset posttransplant diabetes mellitus in prevalent adult kidney transplant recipients [J]. Can J Kidney Health Dis, 2019, 6: 2054358119850536. DOI: 10.1177/2054358119850536.

[13] Chen W, Liu Q, Liao Y, et al. Outcomes of tacrolimus therapy in adults with refractory membranous nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial[J]. Am J Med Sci, 2013, 345(2): 81-87. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31824ce676.

[14] Textor SC, Wiesner R, Wilson DJ, et al. Systemic and renal hemodynamic differences between FK506 and cyclosporine in liver transplant recipients[J]. Transplantation, 1993, 55(6): 1332 -1339. DOI: 10.1097/00007890-199306000-00023.

[15] Zhang Q, Shi SF, Zhu L, et al. Tacrolimus improves the proteinuria remission in patients with refractory IgA nephropathy [J]. Am J Nephrol, 2012, 35(4): 312 - 320. DOI: 10.1159/000337175.

[16] Jonsson CA, Carlsten H. Mycophenolic acid inhibits inosine 5'-monophosphate dehydrogenase and suppresses immunoglobulin and cytokine production of B cells[J]. Int Immunopharmacol, 2003, 3(1): 31-37. DOI: 10.1016/s1567-5769(02)00210-2.

[17] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 原发性IgA肾病诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 643-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.002.

[18] 赵娜, 邱国萍, 王满庭. 吗替麦考酚酯联合激素治疗血管炎性IgA肾病患者的临床效果分析[J]. 中国现代医生, 2019, 57(14): 41-43, 47.

(收稿日期: 2019-09-18)
(本文编辑: 杨克魁)

• 读者·作者·编者 •

本刊可直接用缩写的一些常用词汇

本刊对以下一些大家都比较熟悉的常用词汇将允许直接用缩写,即第一次出现时,可以不标注中文。

血压(BP)	变异系数(CV)	终末期肾病(ESRD)	丙型肝炎病毒(HCV)
血小板(Plt)	胎牛血清(FBS)	急性肾衰竭(ARF)	辅助性T淋巴细胞(Th)
干扰素(IFN)	一氧化氮(NO)	慢性肾衰竭(CRF)	自然杀伤细胞(NK细胞)
心电图(ECG)	腹膜透析(PD)	重症监护病房(ICU)	人类免疫缺陷病毒(HIV)
红细胞(RBC)	血液透析(HD)	肾小球滤过率(GFR)	酶联免疫吸附测定(ELISA)
白细胞(WBC)	IgA肾病(IgAN)	心脏监护病房(CCU)	反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
艾滋病(AIDS)	狼疮肾炎(LN)	肿瘤坏死因子(TNF)	严重急性呼吸窘迫综合征(ARDS)
血尿素氮(BUN)	白细胞介素(IL)	磷酸盐缓冲液(PBS)	动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)
糖尿病(DM)	糖尿病肾病(DN)	丙氨酸转氨酶(ALT)	乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)
血肌酐(Scr)	肾病综合征(NS)	天冬氨酸转氨酶(AST)	乙型肝炎病毒e抗体(抗-HBe)
舒张压(DBP)	体重指数(BMI)	动脉血氧分压(PaO ₂)	乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)
收缩压(SBP)	磁共振成像(MRI)	甲型肝炎病毒(HAV)	乙型肝炎病毒表面抗体(抗-HBs)
血红蛋白(Hb)	核因子-κB(NF-κB)	乙型肝炎病毒(HBV)	乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc)