

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.06.0794

• 短篇论著 •

他克莫司治疗难治性 IgA 肾病的有效性和安全性

卞蓉蓉¹, 伍力学², 徐德超¹, 高翔¹, 徐成钢^{3*}

1. 第二军医大学长征医院肾内科, 解放军肾脏病研究所, 上海 200003

2. 第二军医大学长征医院急救科, 上海 200003

3. 第二军医大学东方肝胆外科医院肾内科, 上海 200438

[摘要] **目的** 探究他克莫司治疗难治性 IgA 肾病的有效性和安全性。**方法** 纳入 2008 年 6 月至 2013 年 9 月第二军医大学长征医院收治、经病理确诊的 IgA 肾病患者共 9 例, 均经肾素-血管紧张素系统(RAS)阻断剂和激素治疗无效后给予他克莫司治疗。观察患者用药后的缓解情况(完全缓解和部分缓解)及达到缓解所需时间、复发次数、他克莫司给药剂量和药物不良反应。**结果** 他克莫司的起始给药剂量为(1.89±0.33) mg/d。经 6 个月的他克莫司治疗后, 6 例患者获得完全缓解, 2 例部分缓解, 1 例治疗抵抗, 大多数患者在治疗后的前 2 个月内获得缓解。患者的 24 h 尿蛋白定量下降[(3.05±1.35) g vs (0.85±1.54) g, $P<0.05$], 血清白蛋白水平升高[(27.00±8.37) g/L vs (37.33±8.08) g/L, $P<0.05$]。1 例患者给予他克莫司治疗后表现为高血压加重, 其他患者未见不良反应。8 例蛋白尿缓解的患者中, 3 例出现复发, 在调整激素剂量和他克莫司剂量后均得到缓解。**结论** 他克莫司可使难治性 IgA 肾病患者的蛋白尿症状缓解, 且不良反应少。

[关键词] IgA 肾病; 他克莫司; 蛋白尿; 药物剂量计算; 不良反应**[中图分类号]** R 692.31 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)06-0794-05

Efficacy and safety of tacrolimus for patients with refractory IgA nephropathy

BIAN Rong-rong¹, WU Li-xue², XU De-chao¹, GAO Xiang¹, XU Cheng-gang^{3*}

1. Department of Nephrology, Kidney Disease Institute of PLA, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Emergency, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

3. Department of Nephrology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of tacrolimus (TAC) therapy in patients with refractory IgA nephropathy. **Methods** Nine IgA nephropathy patients were included in this study were treated from Jun. 2008 to Sep. 2013 in Changzheng Hospital of Second Military Medical University. All patients received TAC therapy after the renin-angiotensin system (RAS) blockade therapy and steroid therapy failed. The main outcome was complete or partial remission. Secondary outcomes included the time required to remission, the frequency of recurrence, TAC dosage and adverse events. **Results** The initial dosage of TAC was (1.89±0.33) mg/d. After treatment with TAC for 6 months, 6 patients achieved complete remission, 2 partial remission and 1 treatment resistance, and most of the remission patients achieved remission during the first 2 months of TAC therapy. The urine protein level of enrolled patients was significantly decreased [(3.05±1.35) g/24 h vs (0.85±1.54) g/24 h, $P<0.05$] and the serum album level of all patients was significantly improved [(27.00±8.37) g/L vs (37.33±8.08) g/L, $P<0.05$]. One patient receiving TAC therapy presented worsened hypertension, and no other adverse event was observed in this study. Three of 8 proteinuria remission patients had relapses and achieved remission by adjusting the dosages of steroids and tacrolimus. **Conclusion** TAC can improve proteinuria in patients with refractory IgA nephropathy, with less adverse reactions.

[Key words] IgA nephropathy; tacrolimus; proteinuria; drug dosage calculations; adverse reactions

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(6): 794-798]

[收稿日期] 2016-10-24 **[接受日期]** 2016-12-20**[作者简介]** 卞蓉蓉, 硕士生, 住院医师. E-mail: brrrain@sina.cn

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81887443, E-mail: xuchenggang1969@163.com

IgA 肾病是非常常见的原发性肾小球疾病,在亚洲人群中,其发病率约占所有原发性肾小球疾病的 30%~45%^[1]。IgA 肾病缺乏特异性的治疗方法,肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 阻断剂是推荐用于 IgA 肾病的首选降蛋白尿药物,对 RAS 阻断剂抵抗的患者,可尝试应用激素和(或)免疫抑制剂治疗^[2]。但有一部分患者采取上述治疗后仍存在大量蛋白尿,从而表现为难治性 IgA 肾病,此类患者可因蛋白尿控制不佳而增加发生终末期肾病的风险^[3]。

他克莫司是一种强效的钙调磷酸酶抑制剂,可通过抑制 T 细胞功能发挥免疫抑制效应,从而用于治疗免疫相关性肾脏疾病^[2]。此外,也有研究表明,他克莫司可稳定足细胞骨架,减少蛋白尿的产生,改善患者预后^[4]。目前,他克莫司在肾病综合征治疗中的应用较为广泛,但在难治性 IgA 肾病治疗方面的临床数据较为缺乏。本研究拟对他克莫司治疗难治性 IgA 肾病的有效性和安全性进行评估。

1 资料和方法

1.1 研究对象的基本资料 本研究为回顾性观察研究,入组患者为 2008 年 6 月至 2013 年 9 月第二军医大学长征医院收治的难治性 IgA 肾病患者,共 9 例。IgA 肾病均经肾脏穿刺活检后病理确诊。接受 RAS 阻断剂治疗的患者,根据 WHO 限定的每日使用剂量 (<http://www.whooc.no/atcddd>) 来标准化其药物剂量。所有患者均给予糖皮质激素治疗。肾脏疾病改善全球预后 (KDIGO) 指南中并没有给出明确的糖皮质激素使用剂量建议,根据经验,对于治疗前的 24 h 尿蛋白定量少于 1.5 g 的患者给予半量激素 [0.5 mg/(kg·d)], 其他患者给予足量激素 [1 mg/(kg·d)], 治疗时间至少持续 6 个月。部分患者在给予他克莫司治疗前已接受其他免疫抑制剂治疗,如环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX)、吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF)、环孢素 A、雷公藤等。估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 用慢性肾脏疾病流行病学协作组 (chronic kidney disease-epidemiology collaboration, CKD-EPI) 公式^[5] 进行计算。

1.2 他克莫司使用指征 经上述治疗后,24 h 尿蛋白定量仍 >1 g 的患者均给予小剂量 [0.25~0.5

mg/(kg·d)] 激素联合他克莫司 [0.05~0.1 mg/(kg·d), 每日 2 次; 阿斯泰来制药(中国)有限公司] 治疗,使他克莫司血药浓度维持在 5~10 ng/mL。蛋白尿有改善的患者可适当调整他克莫司剂量,同时缓慢减少激素用量,无改善患者最长用药时间为 6 个月。在用药的第 1 个月,每 2 周随访 1 次;其后于 3、6 个月各随访 1 次;6 个月后,根据患者具体治疗反应,决定随访时间。

1.3 判定标准和观察指标 IgA 肾病病理分型采用 Hass 分型^[6] 和牛津分型^[7]。高血压病标准:收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。血糖指标:空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 3.9~6.0 mmol/L 为正常; FPG 6.1~6.9 mmol/L 为空腹血糖受损; FPG ≥ 7.0 mmol/L 考虑糖尿病。

首要观察指标:完全缓解和部分缓解;次要观察指标:达到缓解所需时间、复发次数、他克莫司给药剂量和药物不良反应。具体定义:(1)治疗抵抗,他克莫司治疗 6 个月后,24 h 尿蛋白定量仍 >1 g;(2)完全缓解,治疗后 24 h 尿蛋白定量 <0.3 g;(3)部分缓解,治疗后 24 h 尿蛋白定量下降 $\geq 50\%$,但仍 ≥ 0.3 g;(4)达到缓解所需时间,从治疗开始到蛋白尿初次缓解所需的时间;(5)复发,在他克莫司减量或停用时出现 24 h 尿蛋白定量 ≥ 1 g。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用配对 *t* 检验。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 他克莫司治疗前患者基本资料 共纳入患者 9 例,其中男性 2 例、女性 7 例,平均年龄 (29.33 \pm 10.83) 岁。肾脏穿刺时,患者的 24 h 尿蛋白定量均 >1 g,病理确诊均为 IgA 肾病。在开始给予药物治疗前,3 例患者已有高血压 (5 号、8 号和 9 号)。所有患者血糖均正常。7 例患者接受 RAS 阻断剂治疗,并贯穿治疗始终;1 例患者 (6 号) 尝试 RAS 阻断剂治疗后出现低血压情况而停用;1 例患者 (7 号) 因 RAS 阻断剂生殖毒性而弃用。所有患者均给予糖皮质激素治疗,初始给药剂量因患者 24 h 尿蛋白定量和一般情况各异,治疗时间均持续 6 个月,6 个月后均无明显治疗效果;其中 3 例患者 (1 号、2 号和

5号)接受过MMF治疗(0.75g,每日2次,3个月),但无治疗效果;9号患者在给予他克莫司治疗

前接受过雷公藤、环孢素A、CTX治疗,均无明显效果。具体情况见表1。

表1 他克莫司治疗前患者基本临床资料

编号	性别	年龄(岁)	肾活检时基本情况				病理类型		他克莫司使用前的治疗情况			
			24h尿蛋白定量 m/g	血清肌酐 cB/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	eGFR	血清白蛋白 $\rho_{\text{B}}/(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	血压 ρ/mmHg	Hass分型	牛津分型	RAS阻断剂(DDD)	激素剂量 ^a m/mg	免疫抑制剂及剂量 m/g
1	女	27	2.74	47	130.5	29	120/80	Ⅲ	M1E0S0T0	1	50	MMF(135)
2	男	21	1.47	79	122.2	36	120/70	Ⅲ	M1E0S1T0	1	30	MMF(135)
3	男	17	3.80	144	61.0	16	122/85	I	M0E0S0T0	1	60	
4	女	32	2.50	68	102.5	27	125/70	I	M0E0S0T0	1	50	
5	女	25	1.47	84	83.5	41	130/100	Ⅱ	M0E0S0T0	2	30	MMF(135)
6	女	28	3.40	55	123.1	32	110/70	Ⅲ	M1E0S0T0		50	
7	女	26	2.70	76	93.5	29	120/80	Ⅲ	M1E0S1T0		50	
8	女	33	3.52	80	83.7	28	130/90	Ⅱ	M0E0S0T0	2	50	
9	女	55	4.60	89	63.6	23	140/100	I	M1E0S0T0	2	65	雷公藤(5.4) CsA(13.5) CTX(3.2)

^a: 表中资料来源患者的激素治疗持续时间为6个月。1 mmHg=0.133 kPa。eGFR: 估计肾小球滤过率[$\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$]; DDD: 限定的每日使用剂量; MMF: 吗替麦考酚酯; CsA: 环孢素A; CTX: 环磷酰胺

2.2 他克莫司治疗效果 给予6个月的他克莫司治疗后,6例患者完全缓解,2例部分缓解,1例治疗抵抗。他克莫司的起始给药剂量为 (1.89 ± 0.33) mg,血药浓度经治疗前期调整,维持在有效浓度内 $(5\sim 10\text{ng/mL})$ 。大部分治疗缓解的患者在给予他克莫司1~2个月内即可达到缓解。4号患者在给予他克莫司治疗6个月后,蛋白尿有所改善,但未达

到部分缓解指标,用药12个月后达到部分缓解。治疗6个月后,纳入患者的24h尿蛋白定量下降 $[(3.05\pm 1.35)\text{g}\text{vs}(0.85\pm 1.54)\text{g}, P=0.003]$,血清白蛋白水平升高 $[(27.00\pm 8.37)\text{g/L}\text{vs}(37.33\pm 8.08)\text{g/L}, P=0.0062]$,血清肌酐水平无明显变化 $[(87.33\pm 45.60)\mu\text{mol/L}\text{vs}(88.11\pm 51.91)\mu\text{mol/L}, P=0.846]$ 。具体情况见表2。

表2 他克莫司的治疗效果和复发情况

编号	24h尿蛋白定量 ^a		血清肌酐 ^b		血清白蛋白 ^c		起始剂量 ($\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)	随访时间 t/月	维持剂量 ($\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)	治疗效果	缓解所需时间 t/月	复发次数 n
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后						
1	2.97	0.21	53	51	29	38	2	15	1	完全缓解	2	0
2	1.20	0.60	82	77	36	45	2	16	1	部分缓解	2	0
3	4.70	0.27	59	63	13	38	2	26	0.5	完全缓解	1	1
4	2.33	0.87	64	85	27	33	2	24	1.5	部分缓解	12	2
5	1.18	0.20	80	75	41	43	2	15	1	完全缓解	2	0
6	3.59	0.23	87	78	23	39	2	40	0.5	完全缓解	1	0
7	2.65	0.17	80	73	30	39	1	60	0.5	完全缓解	1	0
8	4.10	0.23	76	67	24	43	2	15	1	完全缓解	1	1
9	4.72	4.90	205	224	20	18	2	6		治疗抵抗		

^a: 单位为g/24h; ^b: 单位为 $\mu\text{mol/L}$; ^c: 单位为g/L

2.3 他克莫司治疗不良反应和复发 经过 (26.38 ± 16.12) 个月的随访,蛋白尿缓解的患者中无新发高血压病例出现,但5号患者需增加其他类降压药物才可使血压控制正常,表现为高血压加重;无感染、血糖异常和肝功能异常的病例

出现。目前8例治疗缓解患者的他克莫司给药剂量为 $(0.88\pm 0.35)\text{mg}$,其中3例患者在上呼吸道感染后出现蛋白尿复发(表2),予以增加激素剂量(增加原剂量的25%~50%),根据血药浓度调整他克莫司剂量,同时予以抗感染对症治疗

后,蛋白尿再次获得缓解。

3 讨论

降低尿蛋白水平在 IgA 肾病的治疗中占有重要地位。RAS 阻断剂被认为是降低 IgA 肾病患者尿蛋白水平的重要治疗措施^[8],2012 年的 KDIGO 肾小球肾炎临床实践指南也将 RAS 阻断剂作为 IgA 肾病治疗的一线推荐药物,但对于存在大量蛋白尿的患者来说,仅仅依靠 RAS 阻断剂,较难将 24 h 尿蛋白定量控制在 1 g 以下,对于这一类患者,激素的使用可使他们获益^[9]。但仍有部分患者表现为激素抵抗或依赖,处理这一类 IgA 患者十分棘手。

他克莫司作为一种强效的钙调磷酸酶抑制剂,在肾病综合征类疾病的治疗中疗效各异^[10-14]。他克莫司治疗膜性肾病的经验较多,国内的一项多中心随机对照试验(RCT)研究显示:激素联合他克莫司的长期治疗效果与激素联合 CTX 类似,但近期疗效可能更优于 CTX^[12];在治疗微小病变肾病方面,也有研究表明激素联合他克莫司的长期治疗效果与激素联合 CTX 类似^[13];近期的研究表明他克莫司对于激素治疗抵抗的局灶节段性肾小球硬化有效^[14]。他克莫司治疗膜增生性肾小球肾炎和系膜增生性肾小球肾炎的研究较少,具体治疗效果不清。目前,他克莫司在治疗 IgA 肾病方面的临床研究也较少,Zhang 等^[4]在一项观察性研究中,共纳入了 14 例激素治疗抵抗的 IgA 肾病患者(24 h 尿蛋白定量 > 3.5 g),给予他克莫司治疗后,有 9 例患者得到缓解;并通过机制研究证明他克莫司可以稳定足细胞骨架结构,从而减少蛋白尿。Kim 等^[15]进行了一项共纳入 40 例轻中度蛋白尿 IgA 肾病患者的 RCT 研究,随访 3 个月,也发现他克莫司有减轻蛋白尿的作用。本研究中共纳入 9 例激素治疗抵抗的 IgA 肾病患者,经他克莫司治疗后 8 例获得缓解,最短随访时间为 15 个月,3 例出现蛋白尿复发。钙调磷酸酶抑制剂在治疗肾病方面的不足主要集中在药物依赖性和疾病复发方面。我们通过长期的随访表明,对于难治性 IgA 肾病,给予他克莫司获得临床缓解后,长期低剂量的他克莫司单药维持性治疗可减少蛋白尿的复发,避免二次打击,使患者获得较好的预后。同时,有研究表明,MMF 可使中国人群的 IgA 患者受益^[16],本研究中有 3 例患者使用 MMF 无明显改善,

给予他克莫司治疗后蛋白尿缓解,这或为此类患者提供了一种新的治疗方法。纳入的 9 例患者中,仍有 1 例患者表现为他克莫司治疗抵抗,该患者在前期治疗中,应用大量的免疫抑制剂治疗,均未见明显效果,给予他克莫司治疗后仍无疗效,表现为治疗抵抗,其后随着血清肌酐水平的进一步升高,发展为终末期肾病。

他克莫司的主要不良反应为感染、肝脏毒性、高血压、血糖异常。本研究中,出现了 1 例高血压加重的病例,但无其他方面不良反应病例的出现,可能与纳入患者病例数较少和年龄较轻有关。治疗后的复发问题可能是他克莫司治疗 IgA 肾病所遇到的难题,本研究中,所有患者均未停用他克莫司,大部分患者采用他克莫司低剂量单药维持治疗措施。获得缓解的 8 例患者中,有 3 例在上呼吸道感染后复发,经调整激素和他克莫司剂量重新获得缓解。特别是 4 号患者,出现 2 次复发,且随访 24 个月后他克莫司剂量较起始用量减量较少,可能表现为他克莫司治疗依赖,对于此类患者的处理可能更为复杂。根据我们的经验,他克莫司的减药应该是缓慢的,且应在低剂量维持 1~2 年后才应考虑停药,以减少复发。

综上,他克莫司可使激素治疗无效的 IgA 肾病患者获得蛋白尿缓解,且不良反应少,可以改善患者预后。

[参考文献]

- [1] LI L S, LIU Z H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies[J]. *Kidney Int*, 2004, 66: 920-923.
- [2] CATTRAN D C, FEEHALLY J, COOK H T, LIU Z H, FERVENZA F C, MEZZANOS A, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2: 139-274.
- [3] LAI K N, LAI F M, HO C P, CHAN K W. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial[J]. *Clin Nephrol*, 1986, 26: 174-180.
- [4] ZHANG Q, SHI S F, ZHU L, LÜ J C, LIU L J, CHEN Y Q, et al. Tacrolimus improves the proteinuria remission in patients with refractory IgA

- nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 35: 312-320.
- [5] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, ZHANG Y L, CASTRO A F 3rd, FELDMAN H I, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150: 604-612.
- [6] HAAS M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases [J]. *Am J Kidney Dis*, 1997, 29: 829-842.
- [7] Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; CATTRAN D C, COPPO R, COOK H T, FEEHALLY J, ROBERTS I S, TROYANOV S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification[J]. *Kidney Int*, 2009, 76: 534-545.
- [8] REICH H N, TROYANOV S, SCHOLEY J W, CATTRAN D C; Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 3177-3183.
- [9] LÜ J, ZHANG H, CHEN Y, LI G, JIANG L, SINGH A K, 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: 26-32.
- [10] LI X, LI H, CHEN J, HE Q, LÜ R, LIN W, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23: 1919-1925.
- [11] GULATI S, PRASAD N, SHARMA R K, KUMAR A, GUPTA A, BABURAJ V P. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23: 910-913.
- [12] CHEN M, LI H, LI X Y, LU F M, NI Z H, XU F F, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial [J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339: 233-238.
- [13] LI H, SHI X, SHEN H, LI X, WANG H, LI H, et al. Tacrolimus versus intravenous pulse cyclophosphamide therapy in Chinese adults with steroid-resistant idiopathic minimal change nephropathy: a multicenter, open-label, nonrandomized cohort trial [J]. *Clin Ther*, 2012, 34: 1112-1120.
- [14] RAMACHANDRAN R, KUMAR V, RATHI M, NADA R, JHA V, GUPTA K L, et al. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29: 1918-1924.
- [15] KIM Y C, CHIN H J, KOO H S, KIM S. Tacrolimus decreases albuminuria in patients with IgA nephropathy and normal blood pressure: a double-blind randomized controlled trial of efficacy of tacrolimus on IgA nephropathy[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8:e71545. doi: 10.1371/journal.pone.0071545.
- [16] 陈香美,陈仆,蔡广研,吴杰,崔岩,张燕平,等. 麦考酚酸酯治疗 IgA 肾病的随访对照观察[J]. *中华医学杂志*, 2002, 82: 796-801.

[本文编辑] 商素芳