

Treatment of Tacrolimus on Nephrotic Syndrome with Henoch-Schonlein Purpura Nephritis

Xiaoling Li*, Yilin Wang#

Department of the Third Pediatrics, The Linyi People's Hospital, Linyi Shandong
Email: lixiaoling19821102@126.com, xinhuiyilengle@126.com

Received: Sep. 1st, 2019; accepted: Sep. 11th, 2019; published: Sep. 18th, 2019

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of tacrolimus in the treatment of nephrotic syndrome with Henoch-Schonlein purpura nephritis in children. **Methods:** 43 children who met the inclusion criteria were selected and treated with the tacrolimus and steroid combination therapy. The indicators were tested before treatment and 3 months later, including the 24 h urinary protein excretion, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), plasma albumin (Alb) and total cholesterol (TC). **Results:** Tacrolimus combined with steroid therapy had significant effects. The clinical and biochemical indicators improved significantly after treatment ($P < 0.05$), and with the treatment time, the degree of improvement was more obvious. Mild gastrointestinal reaction occurred in 4 cases and diarrhea in 2 cases, all disappeared within 1 week. Liver dysfunction occurred in 1 case, and the function returned to normal with drug dose reduction. **Conclusion:** The tacrolimus and steroid combination therapy for nephrotic syndrome with Henoch-Schonlein purpura nephritis can reduce proteinuria and high cholesterol; and the majority of children get complete remission. This combined treatment has achieved significant efficacy and better safety.

Keywords

Tacrolimus, Henoch-Schonlein Purpura Nephritis, Hormone, Child

他克莫司对肾病综合征型紫癜性肾炎的治疗观察

李晓玲*, 王懿林#

青岛大学附属临沂市人民医院儿内三科, 山东 临沂
Email: lixiaoling19821102@126.com, xinhuiyilengle@126.com

*第一作者。

#通讯作者。

收稿日期: 2019年9月1日; 录用日期: 2019年9月11日; 发布日期: 2019年9月18日

摘要

目的: 评价他克莫司(FK506)治疗儿童肾病综合征型紫癜性肾炎(HSPN)的疗效和安全性。**方法:** 选取符合入选标准的43例患儿, 应用FK506联合激素治疗, 分别于治疗前和治疗后1、2、3月观察各项指标变化, 包括24 h尿蛋白定量、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、血清白蛋白(Alb)及总胆固醇(TC)。**结果:** 治疗后各项临床生化指标明显改善, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且随着治疗时间延长, 改善程度越明显。轻度胃肠道反应7例, 腹泻3例, 均于1周内消失; 肝功能异常1例, FK506减量后肝功能恢复正常。**结论:** FK506联合激素治疗肾病综合征型HSPN, 可以减少蛋白尿、降低高血脂, 多数得到缓解, 认为此治疗取得了明显疗效, 且安全性较好。

关键词

他克莫司, 紫癜性肾炎, 激素, 儿童

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

紫癜性肾炎(Henoch-Schonlein purpura nephritis, HSPN)是过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura, HSP)引起的继发性肾脏病, 临床表现为血尿和蛋白尿, 部分伴有高血压和肾功能不全, 多数发生在 HSP 病程 6 个月内[1]。目前治疗上常用激素和免疫抑制剂, 其中常用免疫抑制剂有环磷酰胺、硫唑嘌呤、环孢素等, 但应用过程中均会出现不同程度的不良反应。

他克莫司(Tacrolimus, Tac)又称 FK506, 是一种新开发的、更为安全的免疫抑制剂, 因其具有强大的免疫抑制功能、不良反应小而广泛应用于临床。我科从 2014 年 6 月以来使用 FK506 治疗肾病综合征型紫癜性肾炎患儿, 取得较好的疗效。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本组 43 例为 2014 年 6 月~2017 年 12 月我科门诊和病房患者, 年龄 2.3~14 岁, 平均年龄 6.3 岁, 男 26 例, 女 17 例。同时满足以下入选标准 1) 符合儿童常见肾脏疾病诊治循证指南: 紫癜性肾炎的诊治循证指南[2]; 2) 符合中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的肾病综合征诊断标准[3]; 3) 经 3 个月以上糖皮质激素加环磷酰胺或环孢素标准治疗无效或复发; 4) 排除标准: 严重感染、中枢神经系统疾病、肝功能异常、糖代谢异常、对大环内酯类药物过敏。

2.2. 给药方法

糖皮质激素剂量: 1 mg/kg, 每日顿服, 联合 FK506 同时服用, 至尿蛋白正常 2 周后逐渐减量(每 2~4 周减 5 mg), 至 0.5 mg/kg, 隔日顿服维持。

FK506 首次剂量 0.1 mg/(kg.d), 分 2 次于餐前 1 h 服用, 服用 1 周后监测有效血药物浓度, 以后每月监测 FK506 浓度, 要求维持血浓度 5~10 ng/ml。有效者缓解后维持用药 1~2 月后逐渐减量, 总疗程 6~24 月。

治疗过程中出现以下情况, 需要调整剂量: 1) 如血药浓度偏低, 增加 0.025~0.05 mg/kg, 最大剂量不超过 0.15 mg/(kg.d); 如血药浓度偏高, 不良反应危险性增加, 减少 0.025~0.05 mg/kg。2) 若服用过程中出现肾功能恶化(Scr 上升 \geq 30%), FK506 剂量减少 30%, 2 周后复查肾功能无好转, 则停药; 3) 若出现白细胞减少: WBC $< 3 \times 10^9/L$ 但 $> 2 \times 10^9/L$, 减半量, 1 周后不能恢复则停药。WBC $< 2 \times 10^9/L$, 或中性粒细胞绝对值 $< 1 \times 10^9/L$, 暂时停药, 如不能恢复则退出; 4) 如出现高血糖, 则调整剂量和(或)使用降糖药物治疗; 5) 出现严重感染或其它不能解释的严重合并症时退出实验。

2.3. 观察项目

观察应用 FK506 治疗前和治疗后 3 月的临床指标: 浮肿、尿量变化、胃肠道反应及皮疹等; 分别于治疗前和治疗后 1、2、3 月观察生化指标: 尿常规、24 h 尿蛋白定量、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血清白蛋白(plasma albumin, Alb)及总胆固醇(total cholesterol, TC)。

2.4. 疗效判定标准[2]

1) 完全缓解: FK506 治疗后, 血生化及尿常规完全正常; 2) 部分缓解: 临床症状和体征好转, 尿蛋白 $< (3+)$, 24 h 尿蛋白 < 50 mg/(kg.d); 3) 无效: 临床症状和体征无好转, FK506 血药浓度在有效浓度范围内, 尿蛋白 $> (3+)$ 。

2.5. 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计学软件进行数据处理, 数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm S$)表示, 多组间均数比较采用单因素方差分析, 计数资料比较采用卡方检验, 计量资料比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床疗效

43 例患儿经 FK506 治疗后, 完全缓解者 30 例, 部分缓解 8 例, 总缓解率 88.4%, 显效时间 9~45 天。

3.2. 尿蛋白变化

患儿经 FK506 治疗后, 24 h 尿蛋白定量明显下降, 且随着治疗时间延长, 下降程度越明显(表 1)。

3.3. 生化指标变化

FK506 治疗后, 血液生化指标明显改善(Alb 升高, TC 降低, BUN 降低, Scr 降低), 且随着治疗时间延长, 改善程度越明显(表 1)。

3.4. 不良反应

7 例患儿出现轻度胃肠道反应, 表现为恶心呕吐 4 例, 腹泻 3 例, 均于 1 周内消失; 1 例患儿出现肝功能异常, FK506 减量后肝功能恢复正常。

4. 讨论

紫癜性肾炎是过敏性紫癜最严重的并发症之一, 若蛋白质丢失过多, 表现为肾病综合征, 是紫癜性肾炎常见的一种病理类型, 临床表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、浮肿、高脂血症等, 临床治疗过程中

病情易反复, 蛋白尿消退缓慢。既往多采用环磷酰胺或环孢素联合小剂量激素治疗, 但长期应用存在明显的不良反应, 可引起骨髓抑制、出血性膀胱炎、肝功能损害、继发性恶性肿瘤, 性腺抑制等。他克莫司(FK506), 从链霉素中提取出来, 是一种新型钙调神经磷酸酶抑制剂, 属免疫抑制性大环内酯类药物, 其作用机制和环孢素相似, 但生物学效应是环孢素的 10~100 倍, 具有以下独特优点[4] [5] [6] [7] [8]: 1) 抑制白细胞介素(interleukin, IL)-5、IL-7 等诱发 T 细胞增殖; 2) 产生激素样效应或减少激素用量; 3) 显著下调激素蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of hormone protein, TIMP)-1 表达, 减轻组织纤维化; 4) 抑制血小板集聚, 减少动脉血栓形成和血小板活化诱发的炎症反应。

Table 1. Changes of laboratory indexes before and after treatment on nephrotic syndrome with HSPN in children ($\bar{x} \pm S$)

表 1. 肾病综合征型紫癜性肾炎患儿治疗前后实验室指标的变化($\bar{x} \pm S$)

| 组别 | 24h 尿蛋白定量 (mg/24h) | 血清白蛋白(g/L) | 总胆固醇 (mmol/L) | 尿素氮(mmol/L) | 血肌酐(umol/L) |
|----------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 治疗前 | 4205.4 ± 41.2 | 18.4 ± 5.8 | 6.8 ± 1.1 | 17.5 ± 3.7 | 156.2 ± 53.5 |
| 治疗后 1 月 | 2043.6 ± 38.5 ^a | 28.1 ± 4.5 ^a | 4.8 ± 0.8 ^a | 9.8 ± 4.3 ^a | 118.7 ± 38.7 ^a |
| 治疗后 2 月 | 835.6 ± 19.8 ^b | 32.5 ± 4.2 ^b | 3.5 ± 1.1 ^b | 6.3 ± 2.6 ^b | 102.2 ± 29.4 ^b |
| 治疗后 3 月 | 388.8 ± 23.4 ^{b,c} | 45.3 ± 3.5 ^{b,c} | 2.7 ± 1.3 ^{b,c} | 5.7 ± 2.1 ^{b,c} | 80.5 ± 25.3 ^{b,c} |
| <i>F</i> | 15.44 | 6.12 | 5.76 | 9.97 | 6.55 |
| <i>P</i> | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

与治疗前组比较, ^a*P* > 0.05; 与治疗 1 月组比较, ^b*p* < 0.05; 与治疗 2 月组比较, ^c*p* < 0.05。

Compared with the group of before treatment, *t* = 0.21, 0.87, 0.15, 0.76, 0.34, ^a*P* > 0.05; Compared with the group of 1 month after treatment group, *t* = 12.80, 11.97, 13.44, 14.71, 16.08, 29.04, 10.92, 13.46, 16.97, 15.86, ^b*p* < 0.05; Compared with the group of 2 month after treatment group, *t* = 8.37, 4.02, 15.87, 5.44, 6.13, 11.27, ^c*p* < 0.05.

FK506 可通过干扰钙依赖性信号传导途径, 抑制免疫炎症反应, 减少肾小球损伤, 从而达到降低尿蛋白的效应[9] [10] [11]。本研究显示经 FK506 联合激素治疗后, 患儿尿蛋白均逐渐减少, 血液生化指标明显改善(Alb 升高, TC 降低, BUN 降低, Scr 降低)。在治疗过程中, 21.2% 患儿出现恶心呕吐等轻微的胃肠道反应, 3% 患儿出现肝功能异常, 药物减量后恢复正常, 此结果显示 FK506 治疗是安全的且耐受性较好。

综上所述, FK506 对于肾病综合征型紫癜性肾炎治疗取得了较满意疗效, 有效率高、耐受良好且副作用轻微, 是一种具有良好前景的新型免疫抑制剂。由于病例例数较少, 需继续随访, 增加病例进一步验证。

参考文献

- [1] Narchi, H. (2005) Risk of Long Term Renal Impairment and Duration of Follow up Recommended for Henoch-Schonlein Purpura with Normal or Minimal Urinary Findings: A Systematic Review. *Archives of Disease in Childhood*, **90**, 916-920. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.074641>
- [2] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(二): 紫癜性肾炎的诊治循证指南[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(12): 911-913.
- [3] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 746-747.
- [4] Butani, L. and Ramsamooj, R. (2009) Experience with Tacrolimus in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **24**, 1517-1523. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1220-z>
- [5] Sikma, M.A., Hunault, C.C., van de Graaf, E.A., Verhaar, M.C., et al. (2017) High Tacrolimus Blood Concentrations Early after Lung Transplantation and the Risk of Kidney Injury. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **73**,

573-580. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2204-8>

- [6] Juul Madsen, M., Bergmann, T.K., Brøsen, K. and Charlotte Thiesson, H. (2017) The Pharmacogenetics of Tacrolimus in Corticosteroid-Sparse Pediatric and Adult Kidney Transplant Recipients. *Drugs in R & D*, **17**, 279-286. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0177-9>
- [7] Thölking, G., Ulrich Gerth, H., Schuette-Nuetgen, K. and Reuter, S. (2017) Influence of Tacrolimus Metabolism Rate on Renal Function after Solid Organ Transplantation. *World Journal of Transplantation*, **7**, 26-33. <https://doi.org/10.5500/wjt.v7.i1.26>
- [8] Kraaij, T., Bredewold, O.W., Trompet, S., *et al.* (2016) TAC-TIC Use of Tacrolimus-Based Regimens in Lupus Nephritis. *Lupus Science & Medicine*, **3**, e000169. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000169>
- [9] Jeong, M., Jang, E., Choi, S.S., *et al.* (2017) The Function of FK506-Binding Protein 13 in Protein Quality Control Protects Plasma Cells from Endoplasmic Reticulum Stress-Associated Apoptosis. *Frontiers in Immunology*, **8**, 222. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00222>
- [10] Jo, H.S., Eum, W.S., Park, E.Y., *et al.* (2017) Effects of PEP-1-FK506BP on Cyst Formation in Polycystic Kidney Disease. *BMB Reports*, **50**, 460-465. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2017.50.9.090>
- [11] Balan, M., Chakraborty, S., Flynn, E., Zurakowski, D. and Pal, S. (2017) Honokiol Inhibits c-Met-HO-1 Tumor-Promoting Pathway and Its Cross-Talk with Calcineurin Inhibitor-Mediated Renal Cancer Growth. *Scientific Reports*, **7**, 5900. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05455-1>