

联合应用钙调磷酸酶抑制剂治疗诱导期或维持期对霉酚酸酯耐药的儿童狼疮肾炎的疗效

党晓莉¹, 金萍¹, 张艳宁¹, 冯菁¹, 曾薇²

1. 解放军第五医院心肾内科, 宁夏 银川 750001; 2. 重庆第三军医大学新桥医院, 重庆 400037

摘要: **目的** 探讨联合应用钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司)治疗诱导期或维持期对霉酚酸酯耐药的儿童狼疮肾炎的临床疗效。**方法** 选取重庆第三军医大学新桥医院自 2011 年 2 月至 2013 年 9 月收治的儿童狼疮肾炎患儿 66 例,随机分为对照组和观察组。其中,对照组 31 例,给予糖皮质激素、环磷酰胺联合的传统疗法进行治疗;观察组 35 例,给予糖皮质激素、霉酚酸酯、他克莫司联合应用的多靶点疗法进行治疗。比较两组患儿治疗前及治疗 6 个月后的临床效果,并比较两组患儿治疗过程中出现的不良反应。**结果** 治疗后,观察组患儿系统性红斑狼疮疾病活动度(SLEDAI)评分、血肌酐、24 h 尿蛋白水平均低于对照组,血清补体 C₃、血浆白蛋白水平均高于对照组(P 均 < 0.05)。治疗后,两组患儿 SLEDAI 评分、血肌酐、24 h 尿蛋白水平均低于治疗前,血清补体 C₃、血浆白蛋白水平均高于治疗前(P 均 < 0.05)。治疗期间,对照组 31 例患儿中有 12 例患儿出现不良反应,其中胃肠反应 5 例,呼吸道感染 4 例,带状疱疹 3 例,不良发应发生率为 38.71% (12/31);观察组 35 例患儿中有 5 例患儿出现不良反应,其中胃肠反应 3 例,呼吸道感染 1 例,带状疱疹 1 例,不良发应发生率为 14.29% (5/35),观察组低于对照组(P < 0.05)。**结论** 多靶点联合疗法和传统环磷酰胺疗法均能有效控制儿童狼疮肾炎,但多靶点联合疗法的临床效果更好,不良反应更少。

关键词: 钙调磷酸酶抑制剂; 多靶点联合疗法; 环磷酰胺疗法; 霉酚酸酯; 狼疮肾炎; 诱导期; 维持期; 不良反应

中图分类号: R 593.24⁺2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)09-1207-03

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种可以累及多个系统和器官的自身免疫性疾病,其在亚洲地区的发病率可达到 1.93% ~ 6.0%^[1];但其最常累及肾脏,对肾组织进行活检后发现,程度各异的肾脏病理病变几乎遍及所有系统性红斑狼疮的患儿。狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)是肾脏受累为主要表现的一种系统性红斑狼疮,也是系统性红斑狼疮的一种最常见、最严重的临床表现。其可导致肾脏上免疫复合物的沉积,影响肾血管的通透性,进而继发一系列肾小球疾病。而近期的研究结果表明,5% ~ 22% 的狼疮肾炎患儿发展至终末肾功能衰竭只需 5 ~ 10 年的时间^[2-3],故系统性红斑狼疮的预后与患儿肾脏受累情况密切相关。然而,有 15% ~ 20% 的系统性红斑狼疮患儿在儿童期就已经发病,且儿童系统性红斑狼疮起病较成人更急、病情较成人更重^[4-5]。因此,应该对儿童系统性红斑狼疮进行及早的诊断和有效的治疗。如何快速选择有效的儿童狼疮肾炎治疗药物,降低复发率、保护肾功能成为当今的研究热点。本研究就联合应用钙调磷酸酶抑制

剂治疗诱导期或维持期对霉酚酸酯耐药的儿童狼疮肾炎的临床疗效进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取重庆第三军医大学新桥医院自 2011 年 2 月至 2013 年 9 月收治的儿童狼疮肾炎患儿 66 例,随机分为对照组和观察组,其中对照组 31 例,男性 15 例,女性 16 例,年龄 5 ~ 12(8.31 ± 1.95)岁,肾病病程 1 ~ 5(3.24 ± 0.73)年;观察组 35 例,男性 22 例,女性 13 例,年龄 6 ~ 12(8.25 ± 2.04)岁,肾病病程 2 ~ 5(2.96 ± 0.97)年。

1.2 诊断、纳入及排除标准 **诊断标准:** 儿童狼疮肾炎的诊断标准符合 1997 年美国风湿病协会制定的系统性红斑狼疮的诊断标准,且所有患儿均有持续性蛋白尿 > 0.5 g 或(和)尿红细胞 > 10 个/HP 或(和)血肌酐升高,或(和)肾活检病理证实^[6]。**纳入标准:** (1)符合儿童狼疮肾炎的诊断标准;(2)年龄 ≤ 12 周岁;(3)对霉酚酸酯有耐药性;(4)曾进行过科学的糖皮质激素治疗,但均因激素依赖或治疗无效以失败告终;(5)未使用过免疫抑制剂;(6)所有患儿及其家属均知情同意且签署知情同意书。**排除标准:** (1)机体伴有严重感染;(2)伴有肝胆疾病;(3)伴有原发性心

血管疾病;(4)伴有严重糖代谢异常;(5)伴有紫癜性肾炎、白血病、肉芽肿、淋巴瘤等相关肾病综合症;(6)自控能力差而导致依从性较差;(7)伴有严重中枢神经系统疾病;(8)伴有呼吸、循环、血液、免疫系统等其他全身性系统疾病者。

1.3 治疗方法 观察组患儿给予糖皮质激素、霉酚酸酯、他克莫司(钙调磷酸酶抑制剂)联合应用的多靶点治疗方法。起初静脉滴注或口服糖皮质激素,用量为 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,在 4~6 周时逐渐减少糖皮质激素的用量,直至其维持在 $5 \sim 10 \text{ mg/d}$ 口服;在糖皮质激素冲击后第 1 天开始应用霉酚酸酯,初始剂量为 0.5 g/d ,空腹口服,每隔 12 小时 1 次;持续 1 周后,增加摄入量到 1.0 g/d ,每隔 12 小时 1 次;在糖皮质激素冲击后第 1 天开始应用他克莫司,初始剂量为 2 mg/d ,空腹口服,每隔 12 小时 1 次;持续 1 周后,增加摄入量到 4 mg/d ,每隔 12 小时 1 次。在以上治疗过程中,出现明显的胃肠道反应时,可适当减少霉酚酸酯的摄入量,也可将其调整至就餐时服用。对照组患儿给予糖皮质激素、环磷酰胺联合的传统治疗方法。起初静脉滴注或口服糖皮质激素,用量为 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,在 4~6 周时逐渐减少糖皮质激素的用量,直至其维持在 $5 \sim 10 \text{ mg/d}$ 口服;在糖皮质激素冲击后 2 周开始应用环磷酰胺,静脉滴注,每月 1 次;第 1 个月使用剂量为 0.75 g/m^2 体表面积(BSA),之后每月使用剂量为 $0.5 \sim 1.0 \text{ g/m}^2$ BSA。两组患儿治疗周期均为 6 个月。

1.4 观察指标 清晨采集所有患儿的空腹静脉血,观察并记录两组患儿治疗前后的系统性红斑狼疮疾病活动度(SLEDAI)评分、血肌酐、血清补体 C_3 、血浆白蛋白、24 h 尿蛋白的变化。观察并记录两组患儿在治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般临床资料的比较 两组患儿在性别、年龄、体质量指数(BMI)、肾脏患病病程等基本情况比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);且两组患儿治疗前 SLEDAI 评分、血肌酐、血清补体 C_3 、血浆白蛋白、24 h 尿蛋白均无统计学差异(P 均 > 0.05);故两组患儿具有可比性。具体情况见表 1、表 3。

2.2 不良反应 治疗期间,对照组 31 例患儿中有 12 例患儿出现了不良反应,不良发应发生率为 38.71%;观察组 35 例患儿中有 5 例患儿出现了不良反应,不良发应发生率为 14.29%。与对照组相比,观察组患儿不良发应发生率更低($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患儿 SLEDAI 评分、血肌酐、血清补体 C_3 、血浆白蛋白、24 h 尿蛋白的比较 治疗后,两组患儿 SLEDAI 评分、血肌酐、24 h 尿蛋白水平均低于治疗前,血清补体 C_3 、血浆白蛋白水平均高于治疗前,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);治疗后,观察组患儿 SLEDAI 评分、血肌酐、24 h 尿蛋白水平均低于对照组,血清补体 C_3 、血浆白蛋白水平均高于对照组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3。

表 1 两组患儿一般临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	肾脏患病病程 (年)
观察组	35	22/13	8.25 ± 2.04	20.87 ± 3.05	2.96 ± 0.97
对照组	31	15/16	8.31 ± 1.95	21.30 ± 3.11	3.24 ± 0.73
t/χ^2 值		1.397	0.904	0.566	1.311
P 值		0.237	0.122	0.573	0.195

表 2 两组患儿不良反应发生情况

组别	例数	胃肠 反应	呼吸道 感染	带状 疱疹	发生率 (%)	χ^2 值	P 值
观察组	35	3	1	1	14.29	5.128	0.024
对照组	31	5	4	3	38.71		

表 3 两组患儿 SLEDAI 评分、血肌酐、血清补体 C_3 、血浆白蛋白、24 h 尿蛋白的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SLEDAI 评分	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	血清补体 C_3 (mg/dl)	血浆白蛋白(g/L)	24h 尿蛋白(g/L)
观察组	35					
治疗前		11.09 ± 2.33	95.33 ± 36.74	0.34 ± 0.10	35.45 ± 6.74	2.05 ± 0.74
治疗后		6.05 ± 1.04 ^{ab}	45.08 ± 18.52 ^{ab}	1.05 ± 0.28 ^{ab}	63.24 ± 12.98 ^{ab}	0.96 ± 0.30 ^{ab}
对照组	31					
治疗前		12.11 ± 2.02	89.40 ± 40.51	0.32 ± 0.08	37.03 ± 8.01	2.39 ± 1.02
治疗后		9.89 ± 1.38 ^b	69.40 ± 25.49 ^b	0.65 ± 0.15 ^b	45.33 ± 9.79 ^b	1.95 ± 0.89

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与治疗前相比,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

狼疮肾炎已经成为系统性红斑狼疮患儿死亡的主要原因之一,也是系统性红斑狼疮最严重的一种并发症。儿童狼疮肾炎虽不多见,但一旦发病,较易累及肾脏,严重影响疾病的预后^[7]。糖皮质激素可以

主要原因之一,也是系统性红斑狼疮最严重的一种并发症。儿童狼疮肾炎虽不多见,但一旦发病,较易累及肾脏,严重影响疾病的预后^[7]。糖皮质激素可以

联合细胞毒性药物环磷酰胺,冲击治疗儿童狼疮肾炎,明显改善其短期病程和远期预后。但其仍难以控制儿童狼疮肾炎的复发,再加上环磷酰胺较严重的副作用,使其在临床上的作用大打折扣^[8-9]。因此,选择一种安全、有效的替代药物刻不容缓。有学者发现,糖皮质激素、霉酚酸酯联合应用他克莫司的多靶点疗法可以有效治疗诱导期或维持期对霉酚酸酯耐药的儿童狼疮肾炎^[10-11]。

本研究发现,治疗后,观察组患儿 SLEDAI 评分、血肌酐、24 h 尿蛋白水平均低于对照组,血清补体 C₃、血浆白蛋白水平均高于对照组;两组患儿 SLEDAI 评分、血肌酐、24 h 尿蛋白水平均低于治疗前,血清补体 C₃、血浆白蛋白水平均高于治疗前。且在治疗期间,观察组患儿不良发应发生率低于对照组。由此可见,糖皮质激素、霉酚酸酯联合应用钙调磷酸酶抑制剂的多靶点疗法相较于传统的环磷酰胺冲击疗法,可降低儿童狼疮肾炎患儿的 SLEDAI 评分,增强患儿肾小管滤过能力,改善患儿肾功能状况,且降低了药物不良反应发生率,提高了患儿预后的生命健康和生活水平。

主要原因可能为以下几点:(1)环磷酰胺对 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖具有抑制作用,降低了淋巴母细胞对抗原的刺激,进而降低了血清免疫球蛋白水平,使抗体生成减少;和糖皮质激素联合应用时更有效地控制了儿童狼疮肾炎的病情,但也导致了不良反应的增加^[12]。(2)霉酚酸酯是一种次黄嘌呤核苷酸脱氢酶抑制剂,对嘌呤合成的限速酶具有抑制作用,进而阻碍 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖、延缓抗体的合成,使机体的体液免疫、细胞免疫均受抑制,最终延缓肾小球的增殖性病变^[13]。(3)他克莫司作为一种钙调磷酸酶抑制剂,可以抑制 T 细胞特异性钙调蛋白,从而阻碍 T 辅助细胞的活化过程,也阻碍白细胞介素(IL)-2 早期活化基因的转录工作,最终导致肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 等细胞因子的产生受到抑制;且与环磷酰胺相比,他克莫司安全有效,其对于儿童狼疮肾炎的完全缓解率、部分缓解率均优于环磷酰胺,不良反应发生率更小^[14]。(4)霉酚酸酯的作用机制互补于他克莫司等钙调磷酸酶抑制剂,使糖皮质激素、霉酚酸酯联合应用他克莫司(钙调磷酸酶抑制剂)的多靶点疗法治疗儿童狼疮肾炎更加有效^[6]。

综上所述,多靶点联合疗法和传统环磷酰胺疗法均能有效控制儿童狼疮肾炎,但多靶点联合疗法的临床效果更好,不良反应更少,更有利于儿童狼疮肾炎的治疗和预后。

参考文献

- [1] 赵立琳,叶雷,李双飞.多靶点治疗狼疮肾炎复发的 60 例临床观察[J].陕西医学杂志,2014,43(1):75-77.
- [2] 武剑,王永福.狼疮肾炎的药物治疗[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(31):54-57.
- [3] 李志辉,林芝,段翠蓉,等.泼尼松联合霉酚酸酯与环孢霉素 A 治疗儿童激素耐药型肾病综合征的疗效比较[J].中国当代儿科杂志,2016,18(2):130-135.
- [4] 耿海云,曹力,陈朝英,等.霉酚酸酯与环磷酰胺治疗儿童频发激素依赖肾病综合征 32 例疗效观察[J].中国实用儿科杂志,2013,28(10):787-789.
- [5] Killen JP. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide in lupus nephritis[J]. N Engl J Med,2006,354(7):764-765.
- [6] Wilson EC, Jayne DR, Dellow E, et al. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis[J]. Rheumatology (Oxford),2007,46(7):1096-1101.
- [7] 樊忠民,傅元凤,夏正坤,等.霉酚酸酯联合激素治疗儿童紫癜性肾炎的临床研究[J].东南大学学报(医学版),2013,32(4):404-408.
- [8] Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study[J]. Mod Rheumatol,2009,19(6):606-615.
- [9] 王笑秋,殷蕾,茅幼英,等.多靶点治疗儿童狼疮肾炎的疗效观察[J].中华风湿病学杂志,2014,18(9):607-611.
- [10] Grcevska L, Polenakovic M. Mycophenolate mofetil in the treatment of glomerular diseases[J]. Prilozi,2007,28(1):57-68.
- [11] Ballarin J, Poveda R, Ara J, et al. Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the combination of steroids, tacrolimus and mycophenolate mofetil: results of a pilot study[J]. Nephrol Dial Transplant,2007,22(11):3196-3201.
- [12] Tسانارونغ A, Thitiachakul S. Mycophenolate mofetil treatment in primary glomerular disease: one-year follow-up in steroid dependent and resistant nephrotic syndrome[J]. Chotmaihet thangphaet,2006,89 suppl 2:S218-S227.
- [13] 黎磊石,刘志红.肾小球疾病免疫抑制剂治疗的新方向——多靶点免疫抑制治疗[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2007,16(1):3-4.
- [14] Elyan M, Ballou S. The effectiveness and safety of mycophenolate mofetil in lupus nephritis[J]. Clin Rheumatol,2009,28(7):835-840.

收稿日期:2017-03-20 修回日期:2017-04-15 编辑:王娜娜