

### 【临床研究】

通信作者:封其华(1963-),男,江苏苏州人,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:儿童肾脏风湿疾病;E-mail:fqhwmh@163.com。

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP)是以全身小血管炎为主要病理改变的全身性疾病,常累及皮肤、关节、消化道及肾脏。其中紫癜性肾炎是最严重的并发症之一,是儿科常见的继发性肾小球疾病,也是导致慢性肾衰竭的重要原因之一<sup>[1-2]</sup>,而且肾脏病理分级越高预后越差,故对Ⅲ级及以上患儿选择有效的治疗方式,可以降低紫癜性肾炎进展至终末期肾病的比例。他克莫司(tacrolimus, TAC)作为一种新型免疫抑制剂,最初用于改善移植术后排异反应,疗效显著,近年来逐渐用于难治性肾病综合征、狼疮性肾炎等疾病,可以明显改善患者的蛋白尿情况,而且不良反应少<sup>[3]</sup>,但TAC治疗紫癜性肾炎的报道较少。本研究以环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)为对照,探讨TAC治疗儿童紫癜性肾炎的临床疗效及安全性,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2013年1月至2016年6月苏州大学附属儿童医院接受治疗的紫癜性肾炎患儿40例,均符合徐达良等<sup>[4]</sup>紫癜性肾炎的入选和排除标准,其中男23例,女17例,男女比例为1.35:1;年龄7~15岁,平均 $(9.2 \pm 2.1)$ 岁;病程0.5~17.0个月;均在B超引导下行肾组织活检术,病理分级Ⅲ~Ⅵ级,其中Ⅲ级28例,Ⅳ级9例,Ⅴ级2例,Ⅵ级1例。40例患儿均有皮肤紫癜症状,合并消化道症状9例,关节受累12例,关节、消化道均受累5例;临床分型:血尿和蛋白尿型21例,急性肾炎综合征型13例,肾病综合征型5例,急进性肾炎1例。40例患儿分为TAC组19例和CTX组21例。TAC组:男11例,女8例;平均年龄 $(9.7 \pm 2.5)$ 岁;肾脏外临床表现:皮肤型5例,关节型7例,腹型5例,关节合并腹型2例;病理分级:Ⅲ级13例,Ⅳ级5例,Ⅵ级1例。CTX组:男12例,女9例;平均年龄 $(8.9 \pm 1.7)$ 岁;肾脏外临床表现:皮肤型9例,关节型5例,腹型4例,关节合并腹型3例;病理分级:Ⅲ级15例,Ⅳ级4例,Ⅴ级2例。2组患儿的性别、年龄、肾脏外临床表现、病理分级比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究符合医学伦理学标准,并经苏州大学附属儿童医院伦理委员会批准,所有治疗方法取得患儿监护人的知情同意,并签署治疗知情同意书。

**1.2 治疗方法** TAC组患儿给予TAC[安斯泰来制药(中国)公司,国药准字J20150102],初始剂量为 $0.10 \sim 0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,分2次口服,饭前1 h或饭后2 h服用,1周后检测TAC的血清药物浓度,根据尿蛋白情况和血清药物浓度调整剂量,使血清药物浓度维持在 $5.0 \sim 10.0 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。CTX组患儿给予CTX(百特医疗用品贸易上海有限公司,国药

准字H20110407)  $8 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,静脉注射冲击治疗,连用2 d为1个疗程,开始时每15 d冲击治疗1次,4次冲击治疗后,改为每1个月冲击1次,共8个疗程,累积量不超过 $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,冲击过程中注意水化、止吐等治疗,定期检测肝肾功能。2组患儿均同时服用泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33021207)  $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,蛋白尿或血尿好转后开始减量,每2~4周减1/3,总疗程6~12个月。

**1.3 观察指标** TAC组患儿服用TAC当天为起点,以后每服用TAC 0.5个月门诊复诊1次,4次后改为1个月门诊复诊1次;CTX组患儿开始每15 d住院进行CTX冲击治疗1个疗程,4次后每1个月住院冲击治疗1个疗程。TAC组患儿复诊前1 d、CTX组患儿住院前1 d开始留取24 h尿,计尿量,检测24 h尿蛋白量;复诊或住院当天留取晨尿,通过尿常规检测尿红细胞计数;清晨空腹采集外周静脉血3 mL,注入无菌抗凝试剂管中,通过台式离心机(瑞士Heraeus公司)  $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心5 min,取血清0.2 mL,使用全自动生物化学分析仪(日本Hitachi公司)检测血清白蛋白、血肌酐、血尿素氮水平。同时记录2组患儿不良反应发生情况。

**1.4 疗效判定标准** 完全缓解:24 h尿蛋白量 $< 0.15 \text{ g}$ ,尿红细胞 $< 3 \text{ 个} \cdot \text{HP}^{-1}$ ,尿蛋白转阴,血白蛋白正常;部分缓解:血尿好转,尿常规提示尿蛋白、尿红细胞减少50%以上,24 h尿蛋白减少50%以上;无效:血尿和蛋白尿无改善<sup>[5]</sup>。

**1.5 统计学处理** 应用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料同时满足正态性与方差齐性时,用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料用率(%)和构成比表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2组患儿治疗前后24 h尿蛋白量、尿红细胞、血清白蛋白、血肌酐、血尿素氮水平比较** 结果见表1。治疗前2组患儿的24 h尿蛋白量、尿红细胞、血清白蛋白、血肌酐、血尿素氮水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗6个月后,2组患儿的24 h尿蛋白量、尿红细胞较治疗前均显著减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );2组患儿的血清白蛋白有所升高,血肌酐、血尿素氮有所降低,但与治疗前比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗6个月后,TAC组患儿的24 h尿蛋白量、尿红细胞较CTX组显著下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );2组患儿的血清白蛋白、血肌酐、血尿素氮比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 2组患儿治疗前后24 h尿蛋白量、尿红细胞计数、血清白蛋白、血肌酐、血尿素氮水平比较

Tab.1 Comparison of the 24 h urine protein,urine red cell count,serum albumin,serum creatinin and blood urea nitrogen before and after treatment in the two groups

		(x̄±s)				
分组	n	24 h 尿蛋白量/g	尿红细胞/(个·HP <sup>-1</sup> )	血清白蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )	血肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )	血尿素氮/(mmol·L <sup>-1</sup> )
CTX 组						
治疗前	21	2.37±1.68	91.00±74.00	34.27±6.98	52.03±10.90	5.12±0.98
治疗6个月		0.71±0.49 <sup>a</sup>	35.00±32.00 <sup>a</sup>	43.17±5.15	49.31±10.18	4.57±1.01
TAC 组						
治疗前	19	2.31±1.71	92.00±71.00	33.12±7.94	50.21±11.21	5.32±1.03
治疗6个月		0.48±0.41 <sup>ab</sup>	19.00±18.00 <sup>ab</sup>	42.31±4.57	48.32±9.20	4.63±1.21

注:与治疗前比较<sup>a</sup>*P*<0.05;与 CTX 组比较<sup>b</sup>*P*<0.05。

**2.2 2组患儿治疗效果和不良反应情况比较** 治疗6个月后,CTX组21例患儿中完全缓解8例(38.1%),部分缓解3例(14.3%),无效10例(47.6%),有效率52.4%(11/21);TAC组19例患儿中完全缓解10例(52.6%),部分缓解6例(31.6%),无效3例(15.8%),有效率84.2%(16/19);TAC组患儿治疗有效率显著高于CTX组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.607,P<0.05$ )。CTX组患儿中5例发生不同程度的胃肠反应,1例外周血白细胞下降,2例转氨酶升高,不良反应发生率为38.1%(8/21);TAC组患儿中发生血压升高1例,轻度胃肠道反应1例,不良反应发生率为10.5%(2/19);2组患儿对症处理后不良反应情况均好转;TAC组患儿的不良反应发生率显著低于CTX组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.043,P<0.05$ )。

3 讨论

紫癜性肾炎是儿科最常见的继发性肾小球疾病之一<sup>[6]</sup>,其临床表现轻重不一,轻者仅表现为镜下血尿,严重病例多为大量蛋白尿伴血尿、高血压,少数表现为急性肾炎综合征、肾病综合征、急进性肾炎综合征。文献报道,30%~50%的HSP患儿可能发展为紫癜性肾炎<sup>[7-8]</sup>,决定其预后最重要的因素是肾脏受累的程度,有相当一部分紫癜性肾炎持续进展为终末期肾病。紫癜性肾炎尤其是病理分级Ⅲ级以上者积极治疗相当重要<sup>[9-10]</sup>。紫癜性肾炎的发病过程有多种因素参与,主要是以IgA为主的免疫复合物在肾小球系膜区和毛细血管袢沉积,激活补体引起免疫性损害,补体和血小板活化、炎性细胞因子等也在紫癜性肾炎的发病中起着重要的作用。

TAC是继环孢霉素A(cyclosporine,CsA)之后应用于临床的一种效力更强的新型免疫抑制剂。TAC是一种从链霉菌属发酵物中提取的23元大环内酯类抗生素,与CsA的药理作用相似,均为通过竞争性结合细胞质内结合蛋白,阻断钙调磷酸酶的作用,进一步影响包括白细胞介素-2在内的多种细胞因子的转录,最终影响T细胞功能,达到免疫抑

制的目的。TAC对T细胞的增殖抑制作用较CsA强10~100倍,其优越性较CsA明显<sup>[11]</sup>。既往一些学者应用CsA治疗紫癜性肾炎,改善了患儿血尿、蛋白尿等症状<sup>[12-13]</sup>。而TAC作为比CsA疗效显著的免疫抑制剂也逐渐应用于临床。最初TAC主要应用于器官移植术后免疫排斥反应的预防和治疗,目前国内外有不少学者开始将TAC用于难治性肾病、狼疮性肾炎,主要降低蛋白尿、升高白蛋白,疗效显著<sup>[3,14-16]</sup>。WAN等<sup>[17]</sup>通过TAC联合小剂量糖皮质激素治疗难治性IgA肾病,发现TAC可以迅速降低蛋白尿,改善肾功能。李丽娜等<sup>[5]</sup>回顾性对照研究TAC和霉酚酸酯治疗紫癜性肾炎的效果,发现TAC可以有效治疗Ⅲ~V级紫癜性肾炎,且不良反应少。CTX作为一种传统的免疫抑制剂,也有不少学者用其治疗紫癜性肾炎<sup>[18-19]</sup>,疗效明显,但目前尚未见TAC和CTX对比治疗紫癜性肾炎的报道。

本研究结果显示,TAC组和CTX组患儿在治疗6个月后,尿蛋白、尿红细胞均较治疗前显著减少,而且TAC组下降的幅度更大,且TAC组患者的治疗有效率显著高于CTX组。TAC不良反应比较少,文献报道部分患儿服药后出现高血糖、高血压、贫血等症状,极少患儿出现肝功能受损、肾功能不全、癫痫等<sup>[20]</sup>。孙雨平等<sup>[21]</sup>报道显示以上不良反应多数是TAC血药浓度较高引起的,控制血药浓度可以极大地降低不良反应发生。本研究中,TAC组患儿的不良反应发生率显著低于CTX组。

综上所述,TAC和CTX均能有效治疗紫癜性肾炎,改善血尿、蛋白尿,但CTX后期有性腺抑制的风险,对于青春期发育的儿童TAC优势更为明显;而且TAC为口服药,服用方便,可减少患儿住院次数;TAC治疗紫癜性肾炎的有效率更高,不良反应小。因此,TAC作为一种新型免疫抑制剂可以更有效地治疗紫癜性肾炎,但更确切的疗效需要进一步开展前瞻性多中心随机对照的临床研究来证实。

参考文献:

[1] LAU K K,SUZUKI H,NOVAK J,et al. Pathogenesis of Henoch-

Schonlein purpura nephritis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25 ( 1 ) : 19-26.

[2] 杨世洪. 过敏性紫癜性肾炎患儿血清异常糖基化免疫球蛋白 A1 水平变化[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(5) : 456-457, 460.

[3] SHAH S S, HAFEEZ F. Comparison of efficacy of tacrolimus versus cyclosporine in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2016, 26(7) : 589-593.

[4] 徐达良, 王云, 杨巧芝, 等. 儿童过敏性紫癜性肾炎病理特点与临床表现相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(21) : 1622-1625.

[5] 李丽娜, 赵洪雯, 申兵冰, 等. 他克莫司与吗替麦考酚酯治疗紫癜性肾炎的回顾性对照研究[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(10) : 1173-1177.

[6] 张爱华, 朱春华. 儿童紫癜性肾炎诊治进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(5) : 324-327.

[7] WU L, MAO J, JIN X, *et al*. Efficacy of triptolide for children with moderately severe Henoch-Schonlein purpura nephritis presenting with nephrotic range proteinuria; a prospective and controlled study in China[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013 : 292865.

[8] 刘丽君, 于静, 李宇宁. 儿童过敏性紫癜 325 例回顾性分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(10) : 1079-1083.

[9] 全国儿童常见肾脏病诊治现状调研工作组. 儿童紫癜性肾炎诊治现状多中心回顾性调查分析[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(12) : 881-887.

[10] 毛建华, 吴莉. 儿童紫癜性肾炎的综合治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(17) : 1287-1290.

[11] MIROUX C, MORALES O, GHAZAL K, *et al*. *In vitro* effects of cyclosporine A and tacrolimus on regulatory T-cell proliferation and function[J]. *Transplantation*, 2012, 94(2) : 123-131.

[12] 刘华杰. 环孢素 A 治疗儿童紫癜性肾炎的研究进展[J]. 医学

综述, 2014, 20(15) : 2774-2776.

[13] 陈静静. 糖皮质激素联合环孢素 A 治疗儿童紫癜性肾炎的临床分析[J]. 河南医学研究, 2013, 22(3) : 407-408.

[14] 王彬, 杨敏, 李旻, 等. 他克莫司和环磷酰胺治疗狼疮肾炎的 Meta 分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(4) : 248-252.

[15] 蒋罗, 于力, 于生友, 等. 他克莫司与环磷酰胺治疗儿童激素依赖/频发发型肾病综合征的效果比较[J]. 广东医学, 2015(13) : 1971-1974.

[16] ICHIYAMA S, MATAYOSHI T, KANEKO T, *et al*. Successful multitarget therapy using prednisolone, mizoribine and tacrolimus for Henoch-Schonlein purpura nephritis in children[J]. *J Dermatol*, 2017, 44(4) : e56-e57.

[17] WAN Q J, HU H F, HE Y C, *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.

[18] 孙智才, 杨华彬, 曾海丽. 环磷酰胺治疗儿童紫癜性肾炎的 Meta 分析[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(4) : 695-701. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.04.026.

[19] 阿迪力江, 喀日, 扎依旦, 等. 环磷酰胺联合强的松治疗儿童肾病综合征型紫癜性肾炎的疗效观察[J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(11) : 1416-1419, 1423.

[20] JAHAN A, PRABHA R, CHATURVEDI S, *et al*. Clinical efficacy and pharmacokinetics of tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(11) : 1961-1967.

[21] 孙雨平, 史国兵, 樊蓉, 等. 他克莫司致不良反应 67 例文献分析[J]. 医药导报, 2014, 33(11) : 1535-1537.

( 本文编辑:李胜利 英文编辑:孟 月 )

( 上接第 814 页 )

在欧美等发达国家,对血液进行辐照处理已作为临床常规并被推广应用,甚至还制定了专业法规强制执行。在我国,辐照血液的重要性越来越被重视,临床的使用量也逐年增加,目前,新乡市临床辐照血的使用量大约占全市用血量的 10%。另有学者报道,血液在经过  $\gamma$  射线辐照后不具有任何放射性,临床使用是安全的,而适当的  $\gamma$  射线辐照还可以干扰细菌和病毒的 DNA 复制,导致其死亡,25 Gy 的辐照量就可以杀灭血液中  $10^6$  cfu  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 的细菌<sup>[9]</sup>,由此可见,血液的辐照处理还可以降低输血传播性细菌感染的风险。

综上所述,<sup>60</sup>Co  $\gamma$  射线辐照去白细胞悬浮红细胞,不仅可以有效地预防 TA-GVHD 的发生,而且对红细胞的质量无显著影响,还可以减少输血传播性细菌感染的发生,故应在临床输血治疗中积极推广应用。

参考文献:

[1] 刘景汉,汪德清. 临床输血学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:9-10.

[2] 王莉,张博,黄宇闻,等. 核黄素光化学法对人外周血淋巴细胞灭活作用的研究[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(10) : 982-986.

[3] 肖洁,彭涛,宋建,等. <sup>137</sup>Cs  $\gamma$  射线辐照杀灭机采血小板中细菌的研究[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(9) : 913-919.

[4] 刘景汉,兰炯采. 基础输血学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:415-422.

[5] 许安建,文帝武,陆颖,等. 钴-60 和铯-137 辐照对悬浮红细胞和机采血小板的影响[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(4) : 357-358.

[6] 胡连训. 高海拔地区悬浮红细胞经  $\gamma$  射线辐照后的储存探讨[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(11) : 1370-1371.

[7] 王拥军,殷国美,夏大静,等.  $\gamma$  射线辐照对血液质量的影响及辐照血液的临床应用初探[J]. 中国输血杂志, 2011, 24(10) : 864-866.

[8] 蔡明翠,罗传杰,赵世能. <sup>30</sup>Gy  $\gamma$  射线辐照对库存红细胞的影响[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(8) : 732-733.

[9] 张利,宋建,肖洁,等. 采用<sup>137</sup>Cs  $\gamma$  射线辐照杀灭悬浮红细胞和冰冻血浆中细菌的研究[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(6) : 610-613.

( 本文编辑:徐刚珍 英文编辑:孟 月 )