

他克莫司治疗肾小球疾病的研究进展

夏梦迪 谢席胜 艾娜

【摘要】 肾小球疾病是我国终末期肾病最主要原因。其发病机制不明, 主要涉及体液免疫和细胞免疫过程。近年, 他克莫司治疗免疫性肾小球疾病在临床上取得较好疗效。本文综述了他克莫司治疗肾小球疾病的机制和治疗进展。

【关键词】 肾疾病; 免疫抑制剂; 他罗利姆

Progress on tacrolimus in treatment of glomerular disease Xia Mengdi*, Xie Xisheng, Ai Na.

*Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Xie Xisheng, Email: xishengx@163.com

【Abstract】 Glomerular diseases are leading causes of end stage renal disease. The pathogenesis is prevalently immune mediated: humoral and cell-mediated immunity are involved, although the rationale for an etiological treatment is still unknown. In recent years, therapy of tacrolimus has a good curative effect in clinic. This article is aimed to review recent novel insights into mechanism and treatment of tacrolimus to guide practice in clinic.

【Key words】 Kidney diseases; Immunosuppressive agents; Tacrolimus

肾小球疾病是一类临床上表现为血尿、蛋白尿、水肿、高血压等相似症状, 病变主要累及双肾肾小球的肾脏疾病。根据其发病原因可分为原发性、继发性和遗传性。多数原发性和继发性肾小球疾病是由免疫反应介导的炎症性疾病^[1]。免疫抑制剂在治疗肾小球疾病中有着重要地位。近年, 他克莫司(tacrolimus, TAC)作为一种新型免疫抑制剂在治疗肾小球疾病, 特别是难治性肾小球疾病取得了较好的疗效, 本文对这一方面的研究进展进行综述如下。

一、TAC 概述

TAC 是一种钙调蛋白磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)。具有大环内酯结构, 是链霉菌属中分离出来的发酵产物, 常温下呈白色结晶或晶状粉末, 分子式 $C_{44}H_{69}NO_2$, 相对分子量为 822.05。目前被广泛应用于各种器官移植术后的治疗和免疫性疾病的治疗。

二、TAC 作用机制及基础研究进展

TAC 能穿透细胞膜进入细胞内与 FK506

(TAC) 结合蛋白(FK506 binding protein, FKBP)结合, 抑制胞内活化 T 淋巴细胞核转录因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)入核, 一方面阻断抑制了 T 细胞的活化和增殖, 另一方面, 阻断了此复合物所诱导的多种细胞因子的转录^[2-3]。

1. TAC 治疗原发性肾病综合征基础研究: 成人原发肾病综合征主要的病理类型依次为膜性肾病(membranous nephropathy, MN)、局灶节段性肾小球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)和微小病变性肾病综合征(minimal change disease, MCD), 具体病因尚未完全阐明。目前认为 MN 与 T 淋巴细胞介导和(或)B 淋巴细胞介导产生免疫应答复合物有关。MCD 的发病主要系 T 淋巴细胞功能紊乱, 介导异常的免疫应答, 产生多种致病细胞因子引起足细胞的损伤而发病。FSGS 的发病机制也与免疫应答和足细胞损伤相关。最近研究发现^[4], 肾小球足细胞瞬时受体电位阳离子通道蛋白 6(transient receptor potential cation channel 6, TRPC6)是导致家族性 FSGS 的致病基因, 可通过增加细胞钙离子内流来损伤足细胞。TAC 可通过抑制 T 淋巴细胞活化和相关细胞因子的转录, 达到免疫抑制作用。同时, 可直接作用于足细胞, 抑制钙神经蛋白(calcineurin, CaN)的过度活化所介导的足细胞骨架分子蛋白 Synaptopodin 的去磷酸化,

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.07.029

作者单位: 646000 四川省, 泸州医学院附属医院肾脏内科[夏梦迪(在读研究生)、艾娜(在读研究生)]; 川北医学院第二临床学院(南充市中心医院)肾内科(夏梦迪、谢席胜、艾娜)

通讯作者: 谢席胜, Email: xishengx@163.com

减少钙离子内流所造成的足细胞损伤, 稳定细胞骨架结构, 保护足细胞结构和功能, 从而减少蛋白尿的形成^[5]。

2. TAC 治疗狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 的基础研究: LN 是系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 累及肾脏所引起的一种肾病疾病。LN 的发病机制未完全明确, 初步认为与 T、B 细胞激活, 导致过多自身抗体产生, 并产生多种细胞因子、炎症因子及免疫复合物沉积而损伤肾脏。研究发现, TAC 不仅可抑制 T 细胞活化, 而且可抑制 T 辅助淋巴细胞 (helper T cell, Th2), 从而减少可诱导 B 细胞产生大量自身抗体的白介素 (IL) -10 的产生^[6], 并抑制在 LN 发病中起重要作用的树突状细胞 (dendritic cells, DC) 的成熟, 以致 DC 在胞内加工、处理抗原能力减退, 诱导免疫耐受, 达到治疗 LN 的作用^[7-8]。

3. TAC 治疗肾病综合征临床研究进展: 对于 TAC 治疗肾病综合征, 最初多用于治疗儿童激素依赖性肾病综合征 (steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS) 和激素抵抗性肾病综合征 (steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)。

Choudhry 等^[9]发表了一篇随机对照研究, 比较了 TAC 与激素联合及环孢素 A (cyclosporine, CyA) 联合激素治疗儿童 SRNS 的疗效。此研究中肾脏病理类型主要有 MCD、FSGS、系膜增生性肾小球肾炎 (mesangial proliferative glomerulonephritis, MPGN)。共纳入 41 例, 21 例应用 TAC (0.1~0.2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 联合泼尼松 (前 6 个月 1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 后 6 个月 0.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 和依拉普利 (0.2~0.3 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 治疗, 治疗 6 个月和 12 个月, 总缓解率均为 85.7%。CyA 组治疗 6 个月和 12 个月的总缓解率为 80%、75%。

针对 CyA 耐药或者不耐受 CyA 的儿童 NS, Aizawa-Yashiro 等^[10]应用 TAC (0.05 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 不超过 3 mg/d) 联合咪唑立宾 (mizoribine, MZB) (3 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 不超过 150 mg/d) 和泼尼松龙对 24 例儿童患者 (9 例 SDNS, 5 例 SRNS) 进行治疗。TAC 血药浓度维持 5 ng/ml, 疗程 3 个月, 平均随访时间 18 个月。所有 SDNS 患者和 2 例 SRNS 患者达到完全缓解。

除了儿童, 对 TAC 治疗成人 SDNS 和 SRNS 的研究也在逐渐增多, Fan 等^[11]观察了 TAC (0.05 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 联合泼尼松治疗 24 例成人

SRNS (其中 FSGS 7 例, MCD 8 例, MPGN 6 例, IgAN 2 例, MPGN 1 例) 的疗效。前 6 个月, 血药浓度保持 5~10 ng/ml, 完全缓解 14 例, 部分缓解 4 例; 后 6 个月, 血药浓度 4~6 ng/ml, 1 例 MsPGN 和 1 例 FSGS 患者复发。随访中观察到 TAC 有感染、肾毒性、手震颤等不良反应。

Ren 等^[12]对 33 例成人 SDNS 或 SRNS 的 FSGS 患者的治疗进行了观察。其中 TAC 组 15 例, 方案为 TAC (0.1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 联合泼尼松 (0.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹), TAC 血药浓度保持 5~10 ng/ml。对照组使用环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX), 联合泼尼松 (0.8 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 共 18 例。随访 12 个月, 最终 TAC 组 6 例完全缓解, 5 例部分缓解; CTX 组 9 例完全缓解, 3 例部分缓解。两组缓解率无明显差异。TAC 组高血糖发生率 (26.7%) 明显高于 CTX 组 (0.0%)。由于疗效的不确定性和不良反应, TAC 治疗成人 SRNS、SDNS 还处于探索阶段, 其优越性和安全性需要进一步的临床研究。

对于 TAC 治疗 MN 成人患者, 较早期的研究见于 Praga 等^[13]的研究。他们使用的是 TAC 单药治疗方案 (0.05 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)。治疗 18 个月后, TAC 组缓解率达 76%, 对照组为 30%。治疗过程中对照组出现 6 例血清肌酐剧增患者, 而 TAC 组仅 1 例, TAC 组平均缓解时间为 6.1 个月, 对照组为 11.3 个月, TAC 组降低蛋白尿速率明显优于对照组。

Chen 等^[14]的一项前瞻性、多中心研究, 使用 TAC (0.05 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 联合泼尼松治疗成人特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN), 血药浓度前 6 个月保持 5~10 ng/ml, 后 6 个月降为 4~6 ng/ml。治疗 1 个月后蛋白尿和人血白蛋白明显改善。12 个月治疗后完全缓解率 35.7%, 部分缓解率 42.9%。尿蛋白平均值由 8.1 g/24 h 降为 0.8 g/24 h, 人血白蛋白由 (27.9±6.7) g, 升高为 (38.6±5.7) g, 血脂显著下降。研究中 1 例复发, 存在感染、高血糖、手震颤等不良反应。此研究中完全缓解率与 Praga 等^[13]的单药治疗完全缓解率相比有所提高。

Chen 等^[15]的另一项随机对照研究中, 使用了更高剂量的 TAC (初始 0.1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 联合泼尼松 (1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 治疗 IMN, 设立 CTX 作为对照。前 6 个月治疗后, TAC 组总缓解率达 85%, CTX 组总缓解率仅为 65%, 且治疗组蛋白尿和血清肌酐恢复速率明显优于对照组。

虽然 TAC 联合激素, 尤其剂量偏大时治疗 MN 的有效性较之于 CTX 明显提高, 但其复发率的问题也是临床关注的话题。Ballarin 等^[16]报道, 使用 TAC 治疗的全部缓解的 9 例 MN 患者, 在停药后 4 例 MN 复发, 部分缓解的患者全部复发。TAC 联合糖皮质激素治疗 IMN 可在短时间内迅速起效, 但其高复发率和不良反应仍然值得进一步观察和研究。

Yuan 等^[17]报道了应用 TAC 治疗 42 例 IMN 患者的疗效, 重点对其复发原因等进行了研究。TAC 初始剂量为 $0.05\sim 0.08\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 分短期组和长期组。短期组治疗 6 个月后停药, 长期组继续 TAC 维持 (6~12 个月 TAC 2 mg/d ; 12~24 个月 TAC 1 mg/d)。研究结束时, 短期组 9 例复发, 而长期组无一例复发, 且两组高血压、感染、腹泻等不良反应无明显差异。本研究提示长期低剂量 TAC 维持治疗有望改善治疗后的复发, 且不良反应的发生率没有增加。

4. TAC 治疗 LN 临床研究进展: 早在 2009 年, Tanaka 等^[18]观察了 TAC 对 11 例 LN 的治疗效果(病理类型: 单纯 II、IV、V 型)。予以每日单剂量 TAC (3 mg/d , $0.04\sim 0.075\text{ mg/kg}$) 联合激素治疗, 在平均 18 个月的治疗后, 总缓解率达 90%。治疗过程中, 尿蛋白明显减少, 血清 C3、CH50、抗 ds-DNA、肌酐、狼疮活动性指标 (ECLAM) 等血清学参数均显著改善, 且持续到研究结束。Szeto 等^[19]也在 TAC 治疗 V 型 LN 的研究中发现, 治疗 12 周后, TAC 组蛋白尿降低率为 $(76.2\pm 17.0)\%$, 对照组 $(47.1\pm 51.1)\%$, TAC 组总缓解率为 77.8%, 对照组为 63.2%, 认为 TAC 降低蛋白尿的速率明显高于对照组, 1 年随访中 18 例患者中仅有 4 例复发, 而对照组 19 例中 11 例复发。

针对中国人群, Li 等^[20]对比了霉酚酸酯 (MMF)、TAC 和 CTX 对活动性狼疮肾炎 (active lupus nephritis, ALN) 的疗效。治疗 24 周后, TAC 组缓解率 75%, MMF 和 CTX 组分别为 70%、60%, 研究中发现 TAC 可迅速减少蛋白尿、纠正低蛋白血症。Wang 等^[21]使用 TAC ($0.04\sim 0.08\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) 联合泼尼松 ($0.8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) 对 LN 进行治疗并与 CTX 对照。1 个月治疗后部分缓解率达 65%, 而 CTX 组无一例缓解。TAC 组 6 个月治疗后的总缓解率 95%, CTX 组为 65%。研究过程中, TAC 组并未出现终末期肾病 (end stage renal disease,

ESRD)、死亡等严重不良反应。

TAC 多靶点治疗方案是治疗难治性 LN 的一个有效探索。Bao 等^[22]观察了采用 TAC 联合 MMF 和泼尼松治疗 20 例 IV+V 型 LN 患者的疗效。该方案前 3 d 使用静脉注射甲强龙 (0.5 g/d), 随后改为口服激素 $0.6\sim 0.8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 联合 TAC 4 mg/d 及 MMF 1.0 g/d , 保持 TAC 血浓 $5\sim 7\text{ ng/ml}$ 。1 个月, 尿蛋白、尿红细胞水平明显下降, 6 个月治疗后 10 例患者完全缓解, 总缓解率达 90%, 12 个月治疗后 13 例患者完全缓解, 总缓解率达 95%。可以看到, 在 V 或合并 V 型的 LN 患者中, TAC 也显示了与原发 MN 同样的一些优势, 非常值得关注。

近年与 MMF 具有类似生物抑制活性的 MZB 也多与 TAC 联合应用于 LN 的多靶点治疗。Nomura 等^[23]通过使用 TAC (初始 $2\sim 3\text{ mg}$)、MZR (初始 150 mg) 联合泼尼松治疗 6 例活动性 LN 患者 (3 例初发), 治疗 6 个月后, 5 例完全缓解, 1 例部分缓解。治疗 12 个月, 6 例全部完全缓解。不良反应均轻微可耐受。但此研究并未报道治疗后的长期随访及复发情况。

Tanaka 等^[24]观察了长期低剂量 TAC 的多靶点治疗 LN 的疗效。19 例 LN 患者 (4 例初发), 应用 TAC 3 mg/d 联合 MZR 150 mg/d 和泼尼松进行治疗, 并平均随访 42 个月后, 12 例 (2 例初发) 完全缓解, 5 例部分缓解 (1 例初发), 血清 C3、CH50、抗 ds-DNA、ECLAM 等血清学参数均显著改善, 肌酐均维持正常范围。虽在治疗过程中 2 例患者出现反跳现象, 但调整激素用量后, 均得到缓解。其他患者也未出现严重不良反应。综上研究提示, 长期低剂量的以 TAC 为基础的治疗为难治性 LN 提供了新的安全有效的方案。

三、TAC 不良反应^[9-24]

据报道 TAC 不良反应有感染、高血糖、手震颤及肝肾功损害, 部分报道有腹泻、心悸、疱疹、血管性水肿等症状。国内外报道各项不良反应不尽相同, 且无统一标准认定。

四、小结

综上所述, 基于对肾小球疾病治疗的理论基础和多项临床研究证实, TAC 治疗免疫性肾小球疾病具有短期降低蛋白尿, 改善肾功能的作用, 且长期低剂量维持可降低其复发率。但由于其用药剂量及血药浓度仍在临床探索阶段, 且存在诸多不良反应, 故还有待更多的临床前瞻性、大样本、随机对

照研究对其长期有效性、安全性进行论证。

参 考 文 献

- [1] 叶任高. 内科学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 798-802.
- [2] Westhoff TH, vander Giet M. Tacrolimus in the treatment of idiopathic nephritic syndrome[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2007, 16(7): 1099-1110.
- [3] Taylor DO. Cardiac transplantation: drug regimens for the 21st century[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(6): S72-78.
- [4] Mukerji N, Damodaran TV, Winn MP. TRPC6 and FSGS: the latest TRP channelopathy[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1772(8): 859-868.
- [5] Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A[J]. Nat Med, 2008, 14(9): 931-938.
- [6] 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.
- [7] Cos J, Villalba T, Parra R, et al. FK506 in the maturation of dendritic cells[J]. Haematologica, 2002, 87(7): 679-687.
- [8] Lee YR, Yang IH, Lee YH, et al. Cyclosporin A and tacrolimus, but not rapamycin, inhibit MHC-restricted antigen presentation pathways in dendritic cells[J]. Blood, 2005, 105(10): 3951-3955.
- [9] Choudhry S, Bagga A, Hari P, et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(5): 760-769.
- [10] Aizawa-Yashiro T, Tsuruga K, Watanabe S, et al. Novel multidrug therapy for children with cyclosporine-resistant or-intolerant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(8): 1255-1261.
- [11] Fan L, Liu Q, Liao Y, et al. Tacrolimus is an alternative therapy option for the treatment of adult steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial[J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45(2): 459-468.
- [12] Ren H, Shen P, Li X, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide in steroid-dependent or steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a randomized controlled trial[J]. Am J Nephrol, 2013, 37(1): 84-90.
- [13] Praga M, Barrio V, Juárez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial[J]. Kidney Int, 2007, 71(9): 924-930.
- [14] 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.
- [15] Chen M, Li H, Li XY, 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(3): 233-238.
- [16] 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.
- [17] Yuan H, Liu N, Sun GD, et al. Effect of prolonged tacrolimus treatment in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome[J]. Pharmacology, 2013, 91(5/6): 259-266.
- [18] Tanaka H, Oki E, Tsuruga K, et al. Management of young patients with lupus nephritis using tacrolimus administered as a single daily dose[J]. Clin Nephrol, 2009, 72(6): 430-436.
- [19] Szeto CC, Kwan BC, Lai FM, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(11): 1678-1681.
- [20] Li X, Ren H, Zhang Q, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(4): 1467-1472.
- [21] Wang S, Li X, Qu L, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study[J]. Lupus, 2012, 21(9): 1025-1035.
- [22] Bao H, Liu ZH, Xie HL, et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(10): 2001-2010.
- [23] Nomura A, Shimizu H, Kishimoto M, et al. Efficacy and safety of multitarget therapy with mizoribine and tacrolimus for systemic lupus erythematosus with or without active nephritis[J]. Lupus, 2012, 21(13): 1444-1449.
- [24] Tanaka H, Watanabe S, Aizawa-Yashiro T, et al. Long-term tacrolimus-based immunosuppressive treatment for young patients with lupus nephritis: a prospective study in daily clinical practice[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 121(3/4): c165-173.

(收稿日期: 2014-02-07)

(本文编辑: 张志巍)

夏梦迪, 谢席胜, 艾娜. 他克莫司治疗肾小球疾病的研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(7): 1334-1337.