

咪唑立宾治疗儿童紫癜性肾炎的临床观察

丁娟娟 梁江威 戚畅 潘德华

430016 武汉, 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)肾内科

【摘要】 目的 探讨咪唑立宾(mizoribine, MZR)治疗儿童紫癜性肾炎的安全性及疗效。**方法** 纳入 33 例紫癜性肾炎(Ⅱb 级)患儿, 按其治疗方案不同分为 2 组: 治疗组 18 例给予口服咪唑立宾片治疗(剂量 $2.5\sim 3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), 治疗 3 个月后逐渐减量。对照组 15 例给予口服泼尼松片($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)联合吗替麦考酚酯片(剂量 $20\sim 30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), 治疗 3 个月后逐渐减量。两组疗程均为 9~12 个月, 观察两组血常规、尿常规、24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、肝肾功能及药物不良反应。**结果** 治疗后, 治疗组与对照组临床总有数率相当。两组治疗后 24 h 尿蛋白定量均低于治疗前, 血清白蛋白水平平均高于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$), 血丙氨酸转氨酶、血肌酐及血尿酸变化差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组仅有 2 例在治疗初期出现轻微皮疹的不良反应。对照组不良反应有上呼吸道感染 3 例, 白细胞下降 3 例, 腹泻 1 例, 恶心、呕吐 1 例。**结论** MZR 治疗临床表现为中度蛋白尿的紫癜性肾炎患儿, 具有一定临床疗效, 其疗效与泼尼松联合吗替麦考酚酯片相当, 但其治疗更为简单经济、不良反应少, 为儿童紫癜性肾炎的治疗提供了一种新的方案。

【关键词】 咪唑立宾; 紫癜; 儿童; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2019.03.011

Clinical efficacy of mizoribine tablets for treatment of pediatric purpura nephritis DING Juanjuan, LUAN Jiang-wei, QI Chang, PAN De-hua. Department of Nephrology, Wuhan Children's Hospital (Wuhan Women and Children Health Care Institute) Affiliated to Tongji School of Medicines of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430016, China

紫癜性肾炎是儿科常见的继发性肾小球疾病之一, 部分患者需要接受免疫抑制剂治疗。咪唑立宾(mizoribine, MZR)是一种嘌呤核苷酸合成抑制剂, 已在儿童肾病综合征、IgA 肾病、狼疮性肾炎有应用^[1-3]。国外亦有少量关于 MZR 治疗儿童紫癜性肾炎的报告^[4-5], 而目前国内尚未见 MZR 治疗儿童紫癜性肾炎的报道。本研究旨在通过观察并随访接受 MZR 治疗并随访的紫癜性肾炎(病理Ⅱb 级)患儿的临床疗效, 分析 MZR 治疗儿童紫癜性肾炎的有效性及其安全性。

资料与方法

一、临床资料

选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院肾脏专科住院或门诊随访资料完整的紫癜性肾炎(Ⅱb 级)患儿共 18 例作为治疗组, 服用 MZR 治疗。选择同期口服泼尼松片联合吗替麦考酚酯片(mycophenolate mofetil, MMF)治疗的紫癜性肾炎(Ⅱb 级)患儿 15 例作为对照组。所有患儿临床分型为血尿和蛋白尿型或孤立蛋白尿型且均为中度蛋白尿(即 24 h 尿蛋白

定量小于 50 mg/kg 且大于等于 25 mg/kg); 肾活检明确诊断为紫癜性肾炎 II b 级, 即单纯系膜增生(弥漫性)。所有纳入本研究的患儿均排除肝肾功能、血液及消化系统异常。两组在性别、发病年龄、病程、肝肾功能及尿蛋白定量等方面无统计学差异。本研究经过医院伦理委员会讨论批准, 参加本研究的患儿监护人均了解治疗全过程, 并签署知情同意书。若发生严重不良反应则可终止治疗。

二、治疗方案

治疗组给予咪唑立宾片(50 mg/片), 2.5~3 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 一日两次, 口服(最大剂量不超过 150 mg/d), 治疗 3 个月, 而后逐渐减量, 总疗程 9~12 个月。对照组口服泼尼松片联合 MMF 治疗; 泼尼松片用法 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 晨起顿服, 治疗 3 个月, 此后逐渐减量; MMF 20~30 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 分 2~3 次口服(最大量不超过 1 500 mg/d), 治疗 3 个月, 此后逐渐减量, 总疗程 9~12 个月。

三、观察指标

观察治疗 1 个月、3 个月、6 个月、12 个月后的血常规、尿常规、24 h 尿蛋白定量(UTP)、血清白蛋白(Alb)、肝肾功能。观察胃肠道反应、感染、骨髓抑制、皮疹、肝功能异常、血尿酸升高等不良反应。

四、疗效判断标准

治疗 6 个月时进行疗效判断, 疗效判断标准为: (1) 完全缓解: 治疗后尿常规正常; (2) 显效: 治疗后 UTP 较治疗前减少 50% 以上; (3) 有效: 治疗后 UTP 较治疗前减少 30% 以上, 但 <50%; (4) 无效: 治疗后 UTP 较治疗前减少未达到 30%。

五、统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件分析。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 方差齐者两组间均数差异的比较采

用 *t* 检验, 若方差不齐则用 Tamhane's T2 检验。计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、临床疗效

治疗组 18 例患儿经 MZR 治疗后, 4 例显效, 8 例有效, 5 例无效, 总有效率为 66.6%。对照组 15 例经过治疗后, 3 例显效, 8 例有效, 4 例无效, 总有效率 73.3%。两组差异无统计学意义(P>0.05)。

二、实验室检查结果

两组治疗 6 个月、12 个月后与治疗前比较, UTP、血清 Alb 水平均有统计学差异(P<0.05); 两组治疗 6 个月、12 个月后组间比较, UTP 及血清 Alb 水平无统计学差异(P>0.05)。两组血清丙氨酸转氨酶、血清肌酐、血清尿酸在治疗前后变化均无统计学差异(P>0.05)。(表 1)

三、不良反应

治疗组仅有 2 例治疗初期出现轻微皮疹, 未特殊处理, 数天后皮疹自行消退。对照组出现上呼吸道感染 3 例, 白细胞下降 3 例, 腹泻 1 例, 恶心、呕吐 1 例。

讨 论

过敏性紫癜是儿童最常见的系统性血管炎^[6], 以小血管炎为主要病变。文献报告 20%~55% 的过敏性紫癜儿童有肾脏受累^[7-8]。在治疗方面, 紫癜性肾炎的非肾病水平蛋白尿或病理 II b 级有单用糖皮质激素治疗的报道^[9], 也有少量激素联合免疫抑制剂治疗的报道^[10-11]。

表 1 紫癜性肾炎患儿治疗前后实验室检查各项指标变化($\bar{x} \pm s$)

实验室指标	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
24 h 尿蛋白定量(g/L)				
治疗组	1.51 ± 0.30	0.82 ± 0.10	0.65 ± 0.20 ^a	0.35 ± 0.10 ^a
对照组	1.48 ± 0.20	0.75 ± 0.10	0.52 ± 0.20 ^a	0.35 ± 0.10 ^a
血清白蛋白(g/L)				
治疗组	31.8 ± 4.8	38.2 ± 5.2	41.2 ± 4.7 ^a	49.8 ± 3.5 ^a
对照组	32.3 ± 2.3	39.1 ± 3.0	45.3 ± 4.1 ^a	52.9 ± 4.9 ^a
血清丙氨酸转氨酶(U/L)				
治疗组	14.8 ± 2.8	13.5 ± 1.2	14.3 ± 3.0	13.6 ± 1.7
对照组	15.1 ± 3.6	14.2 ± 3.1	15.0 ± 2.9	14.5 ± 2.5
血清肌酐(μmol/L)				
治疗组	40.1 ± 3.9	38.9 ± 4.2	41.1 ± 3.1	39.9 ± 4.8
对照组	39.9 ± 2.8	36.6 ± 5.2	38.1 ± 4.7	38.6 ± 2.2
血清尿酸(mmol/L)				
治疗组	262.7 ± 16.3	255.6 ± 18.7	259.4 ± 19.4	260.1 ± 13.2
对照组	263.2 ± 15.9	256.9 ± 18.5	260.4 ± 20.6	258.8 ± 19.3

注: 与同组治疗前比较, ^aP<0.05

MZR 可使细胞分裂周期停滞在 G1 期,对 T、B 淋巴细胞的增殖有特异性抑制作用,从而产生免疫抑制作用^[12]。此外,MZR 可以与存在于肾小球炎性细胞的 14-3-3 蛋白和热休克蛋白 60 直接结合,改变 14-3-3 蛋白的构象,进而与糖皮质激素受体结合,增加糖皮质激素受体的转录活性,发挥与糖皮质激素的协同作用^[13]。动物实验表明,MZR 通过调节足细胞能量平衡及 Nephrin 的生物合成,从而保护足细胞,提示 MZR 具有直接的抗蛋白尿作用^[14]。MMF 也可抑制 T、B 细胞对有丝分裂原刺激产生的增殖反应^[15],MMF 一般与糖皮质激素联合治疗紫癜性肾炎^[10,16]。近年来,MZR 在国内已用于成人紫癜性肾炎的治疗^[17],国外学者在儿童紫癜性肾炎方面亦取得一定疗效。本研究发现,MZR 治疗临床表现中度蛋白尿的儿童紫癜性肾炎,治疗后血清 Alb 水平及 UTP 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示 MZR 对中度蛋白尿的儿童紫癜性肾炎有一定疗效。与对照组比较,疗效相当,但 MZR 治疗方案更加简单,治疗费用更少。

MZR 不在肝脏和肾脏代谢,主要以原形通过尿液排泄,不会加重肝脏和肾脏的负担。文献报告 MZR 不良反应较低,1.5% 的患者用药后可出现暂时性的高尿酸血症,一般不需要任何处理即可恢复正常^[18],个别患者使用后可出现皮疹、白细胞减少、感染和胃肠道功能紊乱,但一般不严重。在我们的观察中,治疗组也仅仅出现个别轻微皮疹,未行特殊处理可消退,少于对照组的不良反应发生率。

本研究显示,对于儿童紫癜性肾炎,临床表现有中度蛋白尿者,MZR 有一定疗效。相对于泼尼松片联合 MMF 口服治疗方案,虽然二者疗效相当,但 MZR 治疗更简单、经济,安全性较高,为儿童紫癜性肾炎提供了一种新的治疗方案。但本研究为单中心研究,且病例数有限,更多的临床经验有待于进一步积累。

参 考 文 献

[1] Fujinaga S, Endo A, Watanabe T, et al. Maintenance therapy with single-daily, high-dose mizoribine after cyclophosphamide therapy for prepubertal boys with severe steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Clin Nephrol, 2012, 78(3): 251-252.
 [2] Hirai K, Ookawara S, Kitano T, et al. Efficacy and safety of adding mizoribine to standard treatment in patients with immunoglobulin A nephropathy: A randomized controlled trial[J]. Kidney Res Clin Pract, 2017, 36(2): 159-166.
 [3] Tanaka H, Tsugawa K, Oki E, et al. Mizoribine intermittent

pulse protocol for induction therapy for systemic lupus erythematosus in children: an open-label pilot study with five newly diagnosed patients[J]. Clin Rheumatol, 2008, 27(1): 85-89.
 [4] Kawasaki Y, Suyama K, Hashimoto K, et al. Methylprednisolone pulse plus mizoribine in children with Henoch-Schoenlein purpura nephritis[J]. Clin Rheumatol, 2011, 30(4): 529-535.
 [5] Kawakami T, Shirai S, Kimura K, et al. Successful use of mizoribine to treat recurrent corticosteroid-resistant palpable purpura in a patient with henoch-schonlein purpura nephritis[J]. Arch Dermatol, 2010, 146(2): 212-213.
 [6] Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children[J]. J Paediatr Child Health, 2013, 49(12): 995-1003.
 [7] Narchi H. 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[J]. Arch Dis Child, 2005, 90(9): 916-920.
 [8] Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children[J]. Arch Dis Child, 2010, 95(11): 877-882.
 [9] Tarshish P, Bernstein J, Edelman CM Jr. Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide[J]. Pediatr Nephrol, 2004, 19(1): 51-56.
 [10] Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(6): 1101-1108.
 [11] Andersen RF, Rubak S, Jespersen B, et al. Early high-dose immunosuppression in Henoch-Schönlein nephrotic syndrome may improve outcome[J]. Scand J Urol Nephrol, 2009, 43: 409-415.
 [12] Yokota S. Foreword-Mizoribine: a new immunosuppressive drug for kidney diseases and rheumatic diseases[J]. Pediatr Int, 2002, 44(2): 195.
 [13] Takahashi S, Wakui H, Gustafsson JA, et al. Functional interaction of the immunosuppressant mizoribine with the 14-3-3 protein[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 274(1): 87-92.
 [14] Tanaka H, Tsuruga K, Imaizumi T. Mizoribine in the treatment of pediatric-onset glomerular disease[J]. World J Pediatr, 2015, 11(2): 108-112.
 [15] 黄金平, 喻彦之, 高武, 等. 多靶点诱导治疗增殖性和膜性狼疮肾炎的有效性和安全性临床研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(2): 100-104.
 [16] Nickavar A, Sadeghian M. Mycophenolate mofetil for the treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis: current knowledge and new concepts[J]. J Nephropathol, 2017, 6(3): 103-104.
 [17] 李良志, 刘雷, 何先红, 等. 咪唑立宾治疗重症过敏性紫癜性肾炎 21 例疗效观察[J]. 重庆医学, 2010, 39(14): 1904-1906.
 [18] Yokota S. Mizoribine: mode of action and effects in clinical use[J]. Pediatr Int, 2002, 44(2): 196-198.