

霉酚酸酯 (MMF) 在治疗儿童 IgA 肾病中的应用

张瑞¹ 白玲²

(1.新疆医科大学新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐 830000; 2.新疆维吾尔自治区儿童医院肾病风湿科新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐 830000)

摘要: IgA 肾病(IgAN)是我国常见的原发性肾小球疾病(PGD),也是儿童常见的肾脏病,中华医学会儿科学分会肾脏病学组的数据显示,我国儿童原发性 IgA 肾病占同期住院泌尿系统疾病患儿的 1.37%,占肾活检患儿的 11.8%。IgA 肾病的发病机制尚不清楚,临床表现多样化,病情轻重不一,治疗方案也不统一,目前全球尚无公认的临床应用指南。儿童 IgA 肾病的预后不容乐观,少数病例呈进展性发展,并最终发展为终末期肾病,保护肾功能并预防发展成为终末期肾病成为儿童 IgA 肾病治疗的首要目标,现浅谈一下以霉酚酸酯(MMF)为代表的免疫抑制剂在治疗儿童 IgA 肾病中的应用。

关键词: IgA 肾病 儿童 肾小球疾病 终末期肾病 免疫抑制剂

Abstract: IgA nephropathy (IgAN) is a common primary glomerular disease (PGD) in China, and also a common kidney disease in children. According to the data from the Nephrology Group of Pediatric Branch of Chinese Medical Association, children's primary IgA nephropathy accounts for 1.37% of hospitalized children with Urinary system diseases in the same period, and 11.8% of children with renal biopsy. The pathogenesis of IgA nephropathy is still unclear, the clinical manifestations are diverse, the severity of the disease is different, and the treatment plan is not unified. At present, there is no universally recognized clinical application guide. The prognosis of IgA nephropathy in children is not optimistic. A few cases show progressive development and eventually develop into end-stage kidney disease. Protecting renal function and preventing the development of end-stage kidney disease has become the primary goal of the treatment of IgA nephropathy in children. Now let's talk about the application of Immunosuppressive drug represented by mycophenolate mofetil (MMF) in the treatment of IgA nephropathy in children.

Key words: IgA nephropathy Children Glomerular disease End-stage renal disease Immunosuppressive agents

1. 儿童 IgA 肾病的临床表现多样、病理变化复杂

血尿(包括镜下血尿和肉眼血尿)是儿童 IgA 肾病特征性的临床表现,但在实际临床工作中 IgA 肾病儿童的临床表现很多样,有的仅表现为镜下血尿,而严重者则可出现急性肾功能下降。多数病例早期无症状,只有在出现高血压或肾功能减退后才被诊断出来。IgA 肾病的诊断依赖于病理学检查,系膜区可见 IgA 或以 IgA 为主免疫球蛋白沉积为其特征性的改变。病理可分为五型,包括轻微损害、系膜增殖、肾小球肾炎、肾小球硬化等不同类型。临床与病理之间的相关性也不完全一致,无明显临床表现的患者病理可十分严重,而临床表现严重的患者病理可仅为轻微临床症状,临床表现与病理损害的复杂多样也给临床诊断及预后的判断增加了难度。

2. 蛋白尿是儿童 IgA 肾病最大的危险因素之一

蛋白尿是 IgA 肾病的临床表现,而且可以影响 IgA 肾病的进展。国内外不少研究发现患儿蛋白尿的含量是原发性 IgA 肾病进展的有效预测指标。以日本地区的几个研究为例,其中有一项包含 53 位患儿的回顾性队列研究,其结果发现在患儿随访达到 2 年时的尿蛋白水平与最后一次随访时的疾病缓解状态密切相关,尿蛋白量越多,患儿最后一次随访时疾病越严重。在日本其他类似的研究中也发现随访过程中蛋白尿的严重程度能较准确的反映出肾脏的不良结局,相关的统计数据大致相同,即 IgA 肾病的患儿随访过程中具有大量蛋白尿的患儿进展为终末期肾病的几率更大。降低患儿蛋白尿的水平,可以提高患儿的生存率,在一项包含了 78 名儿童的随机对照试验中,治疗 2 年后仍有蛋白尿(尿蛋白 $>0.2 \text{ g/d}$ (1.73 m^2)的患儿 10 年肾脏存活率明显低于治疗后蛋白尿降至正常的患儿者(分别为 88.9%和 100%),此研究表明蛋白尿的缓解可以改善 IgA 患儿的预后。

国内外多数研究表明尿蛋白定量 $>1 \text{ g/d}$ 的 IgA 肾病进展加速,并且进展速度与尿蛋白量呈正相关关系。蛋白尿如能达到部分缓解($<1 \text{ g/d}$),其进展速度就会与少量蛋白尿相同。降低蛋白尿是降低肾衰竭发生率,保护肾功能的关键措施。这一观点得到了大量研究的证实。

3. MMF 在治疗 IgA 肾病中的应用

以 MMF 为代表的免疫抑制剂是目前常用的治疗儿童 IgA 肾病

的药物之一,有较好的降低蛋白尿的作用,同时也可以降低患儿发展成为终末期肾病的概率。

霉酚酸酯的治疗原理大致是通过选择性抑制 T 细胞、B 细胞的鸟嘌呤从头合成途径,而从达到抑制淋巴细胞增生,减少抗体的形成,减少抗体在系膜区的沉积,同时也可以起到抑制炎症反应的作用。

国内已有较多的对于 MMF 治疗儿童 IgA 肾病的研究,多数的研究对象为 24h 尿蛋白 $\geq 1 \text{ g}$ 的患儿,有的研究则将指标提高到了尿蛋白定量 $\geq 2.0 \text{ g}/24\text{h}$,研究的方式多是将 MMF 和糖皮质激素联合使用,MMF 和糖皮质激素的用量都采取低剂量,大致的用药方法为:MMF 的用量为 $1.0\text{--}1.5 \text{ g/d}$,治疗 6 个月后减量至 0.75 (或 0.5) $\sim 1.0 \text{ g/d}$,维持治疗 12 个月,强的松的用量为 $0.8\text{--}1.0 \text{ mg/kg/d}$,治疗 6~8 周后规律减量,维持 12 个月,治疗有效的判断标准定为 24h 尿蛋白定量降至 0.2 g/d 以下,多数研究显示 MMF 联合糖皮质激素治疗伴肾功能损害的进展性 IgA 肾病总有效率良好,可降低蛋白尿水平,因为两者联合使用均采用了低剂量,因此不良反应发生率低,安全性更好。国内也有单用 MMF 治疗的 IgA 肾病的报道,MMF 的治疗量同样采取了低剂量,研究显示单用 MMF 也可以达到降低蛋白尿的作用,如果要达到同样的降低蛋白尿的标准,研究显示的结果为单用 MMF 需要 18 个月,而 MMF 和糖皮质激素联合治疗则需要 12 个月时间,相比较单用 MMF,MMF 和糖皮质激素联合治疗的时间减少了 6 个月,长时间单用 MMF 是否会增加不良反应的发生率,目前尚无定论,仍需更多研究。但 MMF 和糖皮质激素联合使用,可缩短服药时间,显然能更好的增加患儿治疗的依从性,同样也可以提高患儿家长对于治疗的依从性。有较多的随机对照实验,将 MMF 和 CTX 做对照研究,多数研究显示 MMF 能更有效降低蛋白尿,副作用发生率低于 CTX,且有改善血脂水平的作用。

MMF 治疗不良反应虽然较低,但也有患儿发生了较重要的毒副作用的报道,如重症肺炎等。并且对于大量蛋白尿(尿蛋白 $>3.5 \text{ g/L}$)、eGFR 明显下降(eGFR $<30 \text{ mL/min} \cdot 1.73$)、严重肾小管间质慢性损害的患儿,MMF 或 MMF 联合糖皮质激素治疗可能效果并不佳,需要更多的循证医学证据。现大多数 RCT 研究的随访时间波动于 6~36 个月,尚不足以评估 MMF 对 IgA 肾病的远期疗效。因此对于 MMF 的研究需要更多的高质量、前瞻、随机对照的多中

心临床研究加以支撑。

4.小结

国内外对于免疫抑制剂在治疗儿童 IgA 肾病中的效果的研究结论并不一致,但目前国内多数研究已经认可免疫抑制剂在降低患儿蛋白尿和保护肾功能中的作用,欧洲部分研究也证明在中国人身上应用免疫抑制剂有效果。MMF 相较传统的其他免疫抑制剂(CTX),MMF 具有副作用发生率低、保护肾功能效果好等优势,国内外现有的研究多为单中心回顾性研究,希望可以有更多的高质量、前瞻、随机对照的多中心临床研究。

参考文献:

- [1]赛比努尔·图尔荪尼亚孜等.儿童 IgA 肾病预后相关因素的研究进展[J].新疆医学,2022,(01):22-25.
- [2]夏正坤等.儿童 IgA 肾病的治疗策略[J].实用儿科临床杂志,2012, (05):318-320.
- [3]康志娟等.以肾病综合症为临床表现的儿童 IgA 肾病的临床研究[J].儿科药学杂志, 2014, (10): 14-17.
- [4]张希燃等.MMF 联合糖皮质激素治疗伴肾功能损害的进展性 IgA 肾病的不同疗效的特点分析[J].中外医疗,2015, (34):4-8+14.
- [5]唐飞等.霉酚酸酯治疗 IgA 肾病的研究近况[J].中国中西医结合肾病杂志,2019, (01):87-89.
- [6]李雪英.IgA 肾病自身免疫发病机制研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(12): 1105 - 1107.
- [7]苏清涛. 霉酚酸酯与环磷酰胺治疗重症 IgA 肾病的临床对照[J].中国民族民间医药, 2009, (09): 101 - 103.
- [8]陈香美等.麦考酚酸酯治疗 IgA 肾病的随访对照观察[J].中华医学杂志, 2002, (12): 796 - 801.
- [9]于小勇.IgA 肾病预后与治疗[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, (02): 169.
- [10]赵万中.氯沙坦治疗糖尿病肾病蛋白尿的量效关系[J].现代诊断与治疗, 2018, 29(06): 871 - 873.
- [11]邢志礼.ACEI 在慢性肾病中的肾脏保护作用[J].透析与人工器官, 2017, (02): 31 - 33.
- [12]袁湘宁等.丙酸氟替卡松吸入气雾剂联合 ACEI/ARB 治疗 IgA 肾病的临床观察[J].中国现代医学杂志, 2018, (18): 57 - 61.
- [13]东方月花.应用糖皮质激素治疗 IgA 肾病的观察及评估[J].临床医药文献电子杂志, 2020, (36): 150.
- [14]范晶等.IgA 肾病预后相关危险因素分析[J].中华全科医学, 2022, (05): 731-734+755.
- [15]闫冰娟等.IgA 肾病进展危险因素评估[J].中国药物与临床, 2020, (24): 4091-4093.
- [16]芮元帆等.免疫抑制治疗 IgA 肾病 97 例的效果及预后分析[J].安徽医药, 2021, (07): 1302-1307.
- [17]周建梅等.激素联合免疫抑制剂治疗儿童原发性 IgA 肾病有效性和安全性的 Meta 分析[J].中国当代儿科杂志, 2020, (08): 860-866.
- [18]Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. [J] Am J Med Sci. 2021 Feb;361(2):176-194.
- [19]Coppo R. Treatment of IgA nephropathy: Recent advances and prospects. [J] Nephrol Ther. 2018 Apr;14 Suppl 1:S13-S21.
- [20]Coppo R. Treatment of IgA nephropathy in children: a land without KDIGO guidance. [J] Pediatr Nephrol. 2021 Mar;36(3):491-496.
- [21]Selvaskandan H, Cheung CK, Muto M, Barratt J. New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. [J] Clin Exp Nephrol. 2019 May;23(5):577-588.
- [22]Zhao J, Ma F, Bai M, Sun S. Low-Dose Corticosteroid Combined With Mycophenolate Mofetil for IgA Nephropathy With Stage 3 or 4 CKD: A Retrospective Cohort Study. [J]Clin Ther. 2021 May;43(5):859-870.
- [23]Perš e M, Večerić -Haler Ž. The Role of IgA in the Pathogenesis of IgA Nephropathy. [J] Int J Mol Sci. 2019 Dec 9;20(24):6199.
- [24]A. Mitsioni. IgA nephropathy in children[J].Nephrol Dial Transplant (2001) 16 [Suppl 6]: 123 - 125