

## 一例疑似环孢素致肌酐升高的病例讨论

李凤

(吉林省一汽总医院 吉林 长春 130000)

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种系统性自身免疫病,以全身多系统多脏器受累、反复的复发与缓解、体内存在大量自身抗体为主要临床特点<sup>[1]</sup>。在SLE造成的损害中,血小板减少为常见临床表现之一,部分患者可因严重血小板减少而造成致命性出血性疾病<sup>[2]</sup>。环孢素适用于SLE伴免疫性血小板减少症。

## 1 病史摘要

患者,男,37岁,80kg,2020年11月10日因“3天前患者出现痰中带血”入院。患者6年前确诊为SLE,一直口服硫酸羟氯喹(英国)0.2g,日2次,环孢素软胶囊75mg,日2次,病程中定期复查血常规,血小板波动在 $70 \times 10^9/L$ 左右。2020.11.8查血小板 $26 \times 10^9/L$ ,门诊以“系统性红斑狼疮”收入住院。11.10血小板 $29 \times 10^9/L$ ,11.11血小板 $30 \times 10^9/L$ ,肌酐 $140.7 \mu\text{mol/L}$ 。11.12血小板 $29 \times 10^9/L$ ,环孢素血药浓度 $99.7 \text{ng/ml}$ ,环孢素软胶囊更改为100mg,日2次治疗。11.13血小板 $31 \times 10^9/L$ ,11.15血小板 $29 \times 10^9/L$ ,11.16血小板 $35 \times 10^9/L$ ,肌酐 $168.7 \mu\text{mol/L}$ ,环孢素血药浓度 $122.6 \text{ng/ml}$ ,肾内科会诊予海昆肾喜胶囊2粒,日3次口服,肾衰宁颗粒4粒,日3次,复方 $\alpha$ -酮酸片4粒,日3次,停用环孢素软胶囊,加用他克莫司胶囊1mg,日2次,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40mg,日1次。11.17血小板 $46 \times 10^9/L$ 。11.18血小板 $79 \times 10^9/L$ ,肌酐 $165.4 \mu\text{mol/L}$ ,停用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠,加用甲泼尼龙片32mg,日1次口服,患者出院。2020.12.09患者门诊查血小板 $93 \times 10^9/L$ ,肌酐 $125.9 \mu\text{mol/L}$ ,空腹葡萄糖 $5.15 \text{mmol/L}$ 。

## 2 分析与讨论

## 2.1 患者血小板减少的可能原因

血液系统受累在SLE患者中非常常见,其中血小板减少的发生率为7%~30%;约16%的SLE患者以血小板减少起病。重度血小板减少( $< 20 \times 10^9/L$ )已被证实是SLE患者死亡的独立预测因素<sup>[3]</sup>。目前认为SLE患者体内产生的多种抗血小板成分抗体加快血小板破坏及抗磷脂抗体导致血小板消耗增多是SLE伴血小板减少的主要原因,也有研究发现,SLE伴发的血小板减少可能还与骨髓巨核细胞功能障碍致血小板的产生减少有关<sup>[4,5]</sup>。

患者6年前确诊为系统性红斑狼疮,血小板一直在 $70 \times 10^9/L$ 上下波动,为免疫性血小板减少。患者入院后查环孢素血药浓度为 $99.7 \text{ng/ml}$ ,《中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识2014》中推荐环孢素的有效血药浓度为 $100 \sim 150 \text{ng/ml}$ ,患者环孢素血药浓度低于环孢素治疗有效血药浓度。近期检查血小板又降低,考虑可能是疾病活动。

所以患者血小板减少很可能是由于其系统性红斑狼疮疾病活动所致。

## 2.2 患者肌酐升高的可能原因

患者环孢素血药浓度不达标,经药师建议将环孢素服用剂量由75mg/次,日2次,改为100mg/次,日2次,《2019年欧洲抗风湿病联盟系统性红斑狼疮管理指南》推荐环孢素剂量 $1 \sim 3 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,患者体重80kg,剂量应为 $80 \sim 240 \text{mg/d}$ ,其他治疗不变,治疗4天后,患者肌酐由 $140.7 \mu\text{mol/L}$ 升至 $168.7 \mu\text{mol/L}$ ,后停用环孢素,加用他克莫司胶囊1mg口服,日2次,注射用甲泼尼龙40mg,每日一次静脉滴注,肾衰宁胶囊4g/次口服,每日三次,复方 $\alpha$ -酮酸片

口服4mg/次,每日三次,治疗2天后,测肌酐为 $165.4 \mu\text{mol/L}$ ,未继续升高。患者出院后门诊检测肌酐有所下降。

接受环孢素的患者发生肾损伤的风险较高,有研究<sup>[7-9]</sup>表明在应用环孢素的患者中肌酐可能升高,环孢素常见和重要的不良反应为肾功能损害、血压升高与感染。环孢素可能引起急性肾损伤或慢性进展性肾病,其可能机制:①环孢素诱导内质网应激活动并触发肾小管细胞的表型改变和死亡。②环孢素增加线粒体ROS的产生,它改变氧化还原平衡并诱导脂质过氧化导致环孢素肾毒性<sup>[10]</sup>。③环孢素引起血管收缩的作用:内皮细胞功能严重受损,导致血管扩张因子(前列腺素和一氧化氮)产生减少和血管收缩因子(内皮素和血栓素)释放增多;可能存在交感神经张力升高;转化生长因子 $-\beta-1$ 、内皮素-1以及活性氧和活性氮的产生也参与其中。④P-糖蛋白受抑制。⑤有研究表明环孢素能显著降低NO水平,诱导肾内皮依赖性凋亡和肾毒性。

综上所述,该患者肌酐升高很可能是环孢素所致。

## 2.3 患者应用他克莫司对肾功能的影响

他克莫司和环孢素同属于钙调酶抑制剂,Uptodate指出他克莫司和环孢素的肾毒性发病率相当,引起肾毒性的机制基本相似。Nankivell等<sup>[11]</sup>研究表明,钙调神经磷酸酶抑制发生肾毒性的风险较高,他克莫司与环孢素比较,早期肾毒性小,排斥反应少,长期肾毒性相当。赵敏等<sup>[12]</sup>在肝移植手术患者中,术后免疫治疗急性排斥反应期内,他克莫司对肾功能的损伤程度显著低于环孢素。陈芳等<sup>[13]</sup>研究指出与接受基于他克莫司免疫抑制方案治疗的患者相比,环孢素组出现肾功能恶化更明显,尤其是在肝移植术后的前6个月。他克莫司是从链霉菌属中分离出的大环内酯类药物,有很强的免疫抑制作用,能专一地结合及抑制钙调蛋白磷酸酶活性,抑制IL-2信号转录,从而抑制T细胞依赖的B细胞增殖作用,与环孢素相比,他克莫司抑制T细胞活化的作用更强,不良反应少<sup>[14]</sup>。

他克莫司适用于SLE伴免疫性血小板减少症<sup>[15]</sup>,所以患者可使用他克莫司进行治疗,患者使用他克莫司一段时间后复查肾功肌酐未升高,固可以继续服用,用药期间要监测患者肾功能等指标。

## 3. 总结与建议

患者明确诊断为系统性红斑狼疮,并且为免疫性血小板减少,钙调酶抑制剂适用于SLE伴免疫性血小板减少症患者,但其治疗范围较窄,注意监测患者血药浓度。在临床应用时应注意其肾功能、血压及感染等不良反应,在使用他克莫司治疗时还应特别关注患者血糖变化。

## 参考文献:

- 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J].中华内科杂志,2020,03:172-185.
- 罗雄燕,武丽君,吴凤霞,等.巨核细胞增殖与分化障碍在系统性红斑狼疮伴发血小板减少中的作用[J].中华临床医师杂志,2010,4:150-153.
- 罗雄燕,袁佳莉,罗采南,刘静,武丽君,陈勇,袁国华,刘毅.促血小板生成素及其抗体在系统性红斑狼疮伴发血小板减少中的作用[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2018,04:384-389.
- 陈岚,余学清.中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J].中华肾脏病杂志,2014,06:467-474.