

- [20] Arai S, Sahaf B, Narasimhan B, et al. Prophylactic rituximab after allogeneic transplantation decreases B-cell alloimmunity with low chronic GVHD incidence[J]. Blood, 2012, 119(25):6145-6154.
- [21] Cutler C, Kim HT, Bindra B, et al. Rituximab prophylaxis prevents corticosteroid-requiring chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: results of a phase 2 trial[J]. Blood, 2013, 122(8):1510-1517.
- [22] Arai S, Pidala J, Pusic I, et al. A randomized phase II crossover study of imatinib or rituximab for cutaneous sclerosis after hematopoietic cell transplantation[J]. Clin Can Res, 2016, 22(2):319-327.
- [23] Kim SJ, Lee JW, Jung CW, et al. Weekly rituximab followed by monthly rituximab treatment for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: results from a prospective, multicenter, phase II study[J]. Haematologica, 2010, 95(11):1935-1942.
- [24] Von Bonin M, Oelschlaegel U, Radke J, et al. Treatment of chronic steroid-refractory graft-versus-host disease with low-dose rituximab[J]. Transplantation, 2008, 86(6):875-879.
- [25] Teshima T, Nagafuji K, Hengan H, et al. Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease[J]. Int J Hematol, 2009, 90(2):253-260.
- [26] Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease[J]. Blood, 2006, 108(2):756-762.
- [27] Mohty M, Marchetti N, El-Cheikh J, et al. Rituximab as salvage therapy for refractory chronic GVHD[J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 41(10):909-911.
- [28] Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Borjas-Almaguer OD, et al. Effectiveness of subcutaneous low-dose alemtuzumab and rituximab combination therapy for steroid-resistant chronic graft-versus-host disease [J]. Haematologica, 2012, 97(5):717-722.
- [29] Canninga-Van Dijk MR, Van Der Straaten HM, Fijnheer RA, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease[J]. Blood, 2004, 104(8):2603-2606.
- [30] Clavert A, Chevallier P, Guillaume T, et al. Safety and efficacy of rituximab in steroid-refractory chronic GVHD [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(5):734-736.
- [31] Solomon SR, Sizemore CA, Ridgeway MA, et al. Corticosteroid-Free primary treatment of chronic extensive Graft-versus-Host disease incorporating rituximab[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(9):1576-1582.

(收稿日期:2016-07-31 修回日期:2016-09-29)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.05.050

他克莫司有效治疗儿童激素耐药型 C1q 肾病 1 例报道*

邵鸿家, 葛伟[△], 许瑞英

(山东大学齐鲁医院小儿内科, 济南 250012)

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)05-0719-02

C1q 肾病(C1qN)定义为患者系膜区以 C1q 为主的免疫复合物沉积,并且无系统性红斑狼疮(SLE)的证据。C1qN 可能不是一个单一的诊断,而是一些疾病谱的组合^[1]。大多数的 C1qN 患儿多表现为激素依赖型或者是激素耐药型肾病综合征,以及对免疫抑制剂治疗反应不佳。

他克莫司(TAC)又称 FK506,它是一种新型的钙调磷酸酶抑制剂,具有强大的免疫抑制作用,可应用于器官移植领域。现在它已经用于越来越多的其他领域,如结缔组织病、自身免疫性疾病和难治性慢性肾脏疾病。但是他克莫司治疗难治性慢性肾脏疾病在儿童尚无太多的临床经验。在本文中,笔者将报道他克莫司有效治疗 1 例激素耐药型 C1qN 的患儿。

1 临床资料

患儿,男,6 岁 3 个月,体质量 25 kg,2 周前因眼睑和下肢轻度水肿入院,实验室检查显示大量蛋白尿(尿常规:尿蛋白 3+,24 h 尿蛋白定量 3.12 g),同样具有明显的低蛋白血症(清蛋白 19.5 g/L)和高脂血症(CHO 8.13 mmol/L、TG 1.92

mmol/L、HDL-C 2.08 mmol/L、LDL-C 4.97 mmol/L)。患儿肾功能正常(BUN 3.58 mmol/L、SCr 32 μmol/L),诊为肾病综合征,给予口服泼尼松 15 mg 3 次/d,患儿表现为对泼尼松治疗反应差,尿蛋白在 4 周后仍为 2+。遂给予泼尼松减量 30 mg 1 次/d,同时加用霉酚酸酯 0.25 g 2 次/天。蛋白尿在 1 月后仍未转阴,尿蛋白 1+。随后给予患儿泼尼松 20 mg 1 次/天、霉酚酸酯 0.25 g 2 次/天、来氟米特 10 mg 1 次/天联合治疗。但是患儿对这种联合治疗的反应仍然不佳,联合治疗 1 个月患儿尿蛋白仍为 1+。患儿表现为明显的激素耐药性及对免疫抑制剂治疗反应差。为了寻求进一步治疗的方法,患儿进行了经皮肾活检。免疫荧光显示 C1q(+++)呈颗粒状分布于系膜基质,同时 IgA、IgG、C3、IgM 阴性。肾活检显示轻度肾小球系膜细胞增生,无局灶性节段性肾小球硬化。随后给予患儿泼尼松 10 mg 1 次/天和来氟米特 10 mg 2 次/天,停用霉酚酸酯、来氟米特。患儿用他克莫司治疗疗效显著,但有明显肾脏损伤的不良反应。他克莫司的剂量通过监测他克莫司血

* 基金项目:山东省自然科学基金资助项目(ZR2013HQ059)。

作者简介:邵鸿家(1986—),住院医师,硕士,主要从事儿童血液与肿瘤的研究。

[△] 通信作者, E-mail:jngw1982@126.com。

药浓度进行调整,随访 3 个月,患儿口服他克莫司 0.25 mg 2 次/天,尿蛋白持续转阴,无明显肾脏损伤的不良反应,见表 1。

表 1 他克莫司治疗激素耐药的 C1qN

时间	蛋白尿	他克莫司剂量(mg)		血浆 TAC 浓度 (ng/mL)	BUN (mmol/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)
		早上 8 点	晚上 8 点			
第 1 天	++	1.00	1.00	—	6.65	34
第 4 天	++	1.00	1.00	9.80	7.31	51
第 21 天	—	1.00	1.00	14.90	12.00	75
第 25 天	—	0.75	0.75	10.40	8.12	46
第 32 天	—	0.50	0.50	9.60	6.59	44
第 49 天	—	0.50	0.50	8.00	11.17	67
第 56 天	—	0.50	0.25	5.10	7.44	40
第 71 天	—	0.50	0.25	8.70	9.70	42
第 75 天	—	0.25	0.25	7.10	6.80	31
第 90 天	—	0.25	0.25	6.70	6.93	33

BUN:血尿素氮,正常范围 2.30~7.80 mmol/L;SCr:血肌酐,正常范围 15~42 $\mu\text{mol/L}$ 。

2 讨 论

自 1985 年以来,Janette 和 Hipp 第一次报道了 C1qN,它是否是一个独立的疾病一直是一个有争议的话题。有大量关于 C1qN 不同的发病率、临床症状、病理、治疗、转归和预后的报道。在关于 C1qN 的发病率的研究中,似乎是儿童比成人更高。Hisano 等^[2]报道在 16 860 例肾病患者(1~67 岁)中 C1qN 占 61 例(0.4%)。Vizjak 等^[3]在 82 例患者(28 例儿童和 54 例成人)中发现 1.9% 的 C1qN 发病率,而在 28 例儿童中发病率为 9.2%^[4]。C1qN 可以表现为无症状性蛋白尿、非肾病性蛋白尿、肾病综合征和急性肾衰竭^[5]。C1qN 活检光镜检查表现为局灶性节段性肾小球硬化、系膜增生性肾小球肾炎、微小病变肾病或者是膜性肾病^[6]。大多数 C1qN 肾活检表现为局灶性节段性肾小球硬化和微小病变肾病。Hisano 等^[2]报道 C1qN 预后良好主要是因为其研究病例中有大量的病理类型为微小病变肾病。但是 Malleshappa 等^[4]持不同观点,大多数 C1qN 患儿主要表现为激素耐药型肾病综合征,对免疫抑制剂效果差,最终导致肾衰竭^[4]。在本病例中,患儿的肾活检显示为局灶性节段性肾小球硬化,C1qN 表现为典型的激素耐药型肾病,对环磷酰胺、霉酚酸脂、来氟米特无反应。

许多研究报道显示他克莫司能够抑制 IL-2、IL-4、IL-5、IFN- γ ^[6]、TNF- α 、IL-1 β ^[7] 和 IL-6^[8] 的产生。Heidt 等^[9]报道他克莫司能够通过影响 T 细胞递呈从而间接影响 B 细胞介导的抗体反应^[10]。他克莫司的治疗作用就是基于其对 T、B 细胞的抑制作用。在肾脏病领域,他克莫司主要用于治疗难治性肾病,包括特发性肾病综合征和继发性肾病综合征,比如狼疮性肾炎、紫癜性肾炎。许多报道证实了他克莫司对成人慢性肾脏疾病的疗效,但很少有关于儿童的报道。Bock 等^[10]近期报道他克莫司能够有效地治疗儿童激素耐药型肾病综合征。笔者发现本例 C1qN 患儿表现为激素耐药型肾病综合征,对环磷酰胺、霉酚酸脂、来氟米特治疗反应差,应用他克莫司治疗后得到了长时间的完全缓解。他克莫司有许多不良反应比如高血压、肾功能异常和神经系统紊乱。对于此患儿,他克莫司最明显的不良反应是肾脏损害,表现为 BUN 和 SCr 升高。临床研究支持在钙调神经磷酸酶抑制剂中他克莫司的肾毒性要低于环孢

素 A^[11]。他克莫司治疗的关键点在于疗效与毒性之间的平衡。他克莫司的常规起始量是 0.1 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,但是这个起始量可能相对较高。Miyasaka 等^[12]报道他克莫司的剂量为 3 mg/d 时,对于治疗来说是安全且有效的。本病例中显示他克莫司剂量为 0.1 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 时治疗作用明显,同样有明显肾脏损害的不良反应。以此为基础监测他克莫司血药浓度,他克莫司的剂量逐渐减少。他克莫司在 0.02 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 时能够保证疗效且使不良反应达到最小化。

参考文献

- [1] Mii A, Shimizu A, Masuda Y, et al. Current status and issues of C1q nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol, 2009, 13(4):263-274.
- [2] Hisano S, Fukuma Y, Segawa Y, et al. Clinicopathologic correlation and outcome of C1q nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(6):1637-1643.
- [3] Vizjak A, Ferluga D, Rozic M, et al. Pathology, clinical presentations, and outcomes of C1q nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(11):2237-2244.
- [4] Malleshappa P, Ranganath R, Chaudhari AP, et al. C1q nephropathy presenting as acute renal failure[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2011, 22(2):324-326.
- [5] Deurwaarder ES, Steenberg EJ, Hoogveen EK, et al. Membranous nephropathy with predominance of C1q: another variant of C1q nephropathy? [J]. Clin Nephrol, 2012, 77(6):501-504.
- [6] Sakuma S, Higashi Y, Sato N, et al. Tacrolimus suppressed the production of cytokines involved in atopic dermatitis by direct stimulation of human PBMC system. (Comparison with steroids) [J]. Int Immunopharmacol, 2001, 1(6):1219-1226.
- [7] Sakuma S, Kato Y, Nishigaki F, et al. FK506 potently inhibits T cell activation induced TNF-alpha and IL-1beta production in vitro by human peripheral blood mononuclear cells[J]. Br J Pharmacol, 2000, 130(7):1655-1663.
- [8] Sakuma S, Kato Y, Nishigaki F, et al. Effects of FK506 and other immunosuppressive anti-rheumatic agents on T cell activation mediated IL-6 and IgM production in vitro[J]. Int Immunopharmacol, 2001, 1(4):749-757.
- [9] Heidt S, Roelen DL, Eijsink C, et al. Calcineurin inhibitors affect B cell antibody responses indirectly by interfering with T cell help[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 159(2):199-207.
- [10] Bock ME, Cohn RA, Ali FN. Treatment of childhood nephrotic syndrome with long-term, low-dose tacrolimus [J]. Clin Nephrol, 2013, 79(6):432-438.
- [11] Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation [J]. N Engl J Med, 2007, 357(25):2562-2575.
- [12] Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study [J]. Mod Rheumatol, 2009, 19(6):606-615.