

• 临床研究 •



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

影响他克莫司治疗特发性膜性肾病疗效的相关因素及其预测价值分析

张承宁 段俗言 袁杨刚 朱敬凤 黄智敏 孙彬 张波 毛慧娟 邢昌赢
南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)肾科,南京 210029
通信作者:邢昌赢,Email:cyxing62@126.com

【摘要】 目的 该研究旨在分析临床指标对他克莫司(tacrolimus, FK506)治疗特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)的影响及预测价值。方法 采用回顾性的研究方法纳入 76 例确诊 IMN 的患者,口服 FK506(0.05~0.075 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和中等剂量泼尼松(0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹),随访周期 24 周。收集患者临床病理指标、治疗效果和不良反应的数据。根据疗效分为三组:完全缓解组(complete remission, CR)、部分缓解组(partial remission, PR)、无效组(no remission, NR)。分析临床指标对疗效的影响以及预测价值。结果 三组 FK506 的谷浓度无差异,谷浓度与缓解率之间无线性相关,4~6 μg/L 的血药浓度区间缓解率高于其他浓度区间($P < 0.05$)。男性缓解率低于女性。基线血肌酐值 CR 组、PR 组显著低于 NR 组[(69.18±13.61) μmol/L、(80.20±16.44) μmol/L 比 (92.53±22.60) μmol/L, $P < 0.05$];估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)CR 组、PR 组显著高于 NR 组[(95.89±16.46) mL·min⁻¹·1.73 m²、(96.96±17.01) mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 比 (78.70±20.01) mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹, $P < 0.05$];血尿酸 CR 组显著低于 PR 组、NR 组[(344.79±81.85) μmol/L 比 (405.72±89.77) μmol/L、(382.48±96.32) μmol/L];肾小管萎缩 CR 组显著低于 PR、NR 组(1 例比 18 例、10 例, $P < 0.01$)。多因素 COX 回归分析显示 eGFR、血清白蛋白可以作为独立因素预测患者的疗效。结论 男性、基线血肌酐、eGFR 及肾小管萎缩是影响疗效的关键因素。eGFR、血清白蛋白可以作为独立因素预测患者的疗效。

【关键词】 他克莫司;膜性肾病;肾小球滤过率;血清白蛋白

基金项目:江苏省自然科学基金(BK20191075)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.10.003

Analyses of factors affecting and predicting the efficacy of tacrolimus in patients with idiopathic membranous nephropathy

Zhang Cheng-ning, Duan Su-yan, Yuan Yang-gang, Zhu Jing-feng, Huang Zhi-min, Sun Bin, Zhang Bo, Mao Hui-juan, Xing Chang-ying

Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Province Hospital), Nanjing 210029, China

Corresponding author: Xing Chang-ying, Email: cyxing62@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the factors of affecting and predicting the therapeutic efficacy of tacrolimus (FK506) in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** A total of 76 IMN patients receiving oral FK506 (0.05-0.075 mg·kg⁻¹·d⁻¹) plus prednisone (0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹) were recruited. Clinical characteristics, pathological indicators, therapeutic effect and adverse reactions were recorded at baseline and during 24-week treatment. According to curative effect, they were divided into three groups of complete remission (CR), partial remission (PR) and no remission (NR). The impact of clinical characteristics on efficacy and outcome was examined. **Results** No difference existed in average blood trough concentration of tacrolimus among three groups. There was no correlation between blood trough concentration and remission rate. The remission rate in trough concentration range of 4-6

$\mu\text{g/L}$ was higher than other concentration ranges. The remission rate was lower in males than that in females. Baseline serum creatinine was significantly lower in CR/PR group than that in NR group [$(69.18 \pm 13.61) \mu\text{mol/L}$, $(80.20 \pm 16.44) \mu\text{mol/L}$ vs $(92.53 \pm 22.60) \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$]; eGFR was significantly higher in CR/PR group than that in NR group [$(95.89 \pm 16.46) \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{m}^2)^{-1}$, $(96.96 \pm 17.01) \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{m}^2)^{-1}$ vs $(78.70 \pm 20.01) \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{m}^2)^{-1}$, $P < 0.05$]; serum uric acid was significantly lower in CR group than that in PR/NR group [$(344.79 \pm 81.85) \mu\text{mol/L}$ vs $(405.72 \pm 89.77) \mu\text{mol/L}$, $(382.48 \pm 96.32) \mu\text{mol/L}$]; tubular atrophy (TA) was significantly lower in CR group than that in PR/NR group (1 vs 18, 10, $P < 0.01$). Multivariate COX regression analysis indicated that eGFR and serum albumin were independent factors for predicting the efficacy of tacrolimus in IMN patients. **Conclusion** Male, baseline creatinine, eGFR and TA are four key influencing factors of efficacy. And eGFR and serum albumin are independent predictive factors of outcomes.

【Key words】 Tacrolimus; Membranous nephropathy; Glomerular filtration rate; Serum albumin

Fund program: Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20191075)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2022.10.003

特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 是成人肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 最常见的病因之一, 占中国原发性肾小球疾病的 9.89%~13.30%^[1-2], 男性多见 (男:女=2:1), 儿童少见发病^[3]。改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 2021 年肾小球疾病临床实践指南推荐治疗 IMN 的药物包括环磷酰胺、利妥昔单抗、钙调神经磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitors, CNIs) 等^[4]。环磷酰胺方案会发生多种不良反应, 利妥昔单抗在中国多家中心的方案里剂量有差别, 所以目前临床使用有限^[5-6], 而累积数据表明 CNIs 可有效诱导多达 80% 的患者蛋白尿缓解, 且随着治疗时间的增加, 缓解率也随之增加^[7-9]。因此近年来 CNIs 被广泛应用于 IMN 的治疗。

他克莫司 (tacrolimus, FK506) 是 CNIs 之一, 目前广泛用于自身免疫性疾病和预防器官移植的排斥反应。FK506 与 T 淋巴细胞表面的受体 (胞浆结合蛋白 FKBP12) 结合形成 FKBP12-FK506 复合物, 该复合物结合钙调神经磷酸酶最终抑制白细胞介素 (interleukin, IL) 2 的产生和 T 淋巴细胞的活化^[10-11]。FK506 同时抑制辅助 T 细胞, 从而降低诱导 B 细胞产生自身抗体的 IL-10 生成。有研究认为即使单用 FK506 治疗 IMN 也可以缓解病情, 而且安全性高^[12]。目前, FK506 因其免疫抑制作用更强, 不良反应更少, 与环孢素相比更常用于治疗 IMN。

虽然 FK506 已经成为很多 IMN 的首选治疗方案, 但对于中国人谷浓度维持在什么水平比较合适? 治疗 IMN 过程中哪些因素可以影响治疗效果? CYP3A5 作为 FK506 体内的主要代谢酶, 不同的基因型在其治疗过程中是否有影响? 是否有指标可以

预测疗效等问题还值得我们去研究, 本文针对这些问题做了一个回顾性的研究。

对象与方法

一、研究对象

对 2016 年 3 月至 2018 年 10 月在南京医科大学第一附属医院 (江苏省人民医院) 肾脏科住院活检证实为 IMN 的患者进行筛查。纳入标准: (1) 病理学 (光镜+免疫荧光+电镜) 证实为 IMN; (2) 血肌酐 $< 260 \mu\text{mol/L}$; (3) 治疗前一个月内未给予 CYP3A 酶诱导剂或抑制剂; (4) 行 CYP3A5 基因型检测。排除标准: (1) 继发性膜性肾病; (2) 恶性肿瘤和人类免疫缺陷病毒, 乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染; (3) 前一个月内接受其他细胞毒性药物或免疫抑制剂; (4) 怀孕或哺乳期; (5) 肝功能不全 [天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST) 或丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 超过正常值上限的两倍] 或胆红素超过正常值上限的两倍。

二、研究方法

1. 治疗方案 FK506 与泼尼松联合治疗 24 周。FK506 ($0.05 \sim 0.075 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 联合泼尼松 ($0.5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 每 12 h 空腹口服 FK506。根据 FK506 的谷浓度调整剂量, 目标范围为 $4 \sim 10 \mu\text{g/L}$ ^[13]。初始给药 8 周后, 泼尼松剂量每 2 周减 5 mg, 直至每日维持量 10 mg。患者均接受包括限钠饮食、利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂、他汀类、抗凝剂等治疗。

2. 观察指标 第 1 个月 1~2 周随访一次, 随后 5 个月每月随访一次。在基线和随访期间收集以下指标: FK506 剂量, FK506 谷浓度, 白细胞计数, 红细

胞计数,血红蛋白和血小板,24 h 尿蛋白定量,血清白蛋白,ALT,AST,尿素氮,血肌酐,血尿酸,总胆固醇,三酰甘油,空腹血糖,估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)根据 CKD-EPI 公式计算,抗磷脂酶 A2 受体(anti-phospholipase A2 receptor, anti-PLA2R)抗体, CYP3A5 基因型等。C₀/D=FK506 谷浓度($\mu\text{g/L}$)/FK506 日剂量(mg/kg),反映 FK506 的浓度剂量相关情况,数值越低表示达到同样浓度需要的剂量越大。同时收集治疗期间不良事件。本研究使用的临床资料经南京医科大学第一附属医院研究伦理委员会批准(批准编号:2018-SR-218.A1)。

3. 肾脏病理 经两位肾脏病理医师阅片并进行病理分期及评判有无局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)、血管透明变性(vascular hyalinosis, VH)、肾小管萎缩(tubular atrophy, TA)和间质纤维化(interstitial fibrosis, IF), TA 与 IF 根据病变百分比(<25%、25%~50%、>50%)设定分值为 0、1、2^[14]。

4. 疗效评估 治疗有效性分为完全缓解(complete remission, CR),部分缓解(partial remission, PR)和无效(no remission, NR)。CR 定义为蛋白尿 <0.5 g/d,肾功能稳定;PR 定义为 0.5~3.5 g/d 的蛋白尿,并且下降至基线水平 50% 以下,肾功能稳定。如果在初始治疗 24 周后既未达到 CR 也未达到 PR,则定义为 NR。

三、统计学方法

(1)假设检验:数值型变量且符合正态分布的样本,两组间比较用 *t* 检验,三组间比较用方差分析;不符合正态分布的样本,两样本采用 Wilcoxon 秩和检验,多样本采用 Kruskal-wallis 检验。无序分类资料采用 χ^2 检验,有序分类资料使用 Kruskal-wallis 检验;(2)相关分析:两个数值型且近似服从正态分布的变量之间的相关性采用 Pearson 相关系数,其他采用 Spearman 相关系数;(3)回归分析:构建 Logistic 回归分析研究治疗效果与 FK506 谷浓度是否存在相关性,并采用多因素 COX 回归分析预测影响疗效的因素。使用 SPSS 19.0 软件(Chicago, IL, USA)进行统计学分析。

结 果

一、纳入患者的基线资料

共有 88 例患者符合入选标准,其中男 65 例(73.86%),女 23 例(26.14%)。76 例患者数据完整

纳入研究,2 例患者治疗过程中死亡,因此 74 例患者被纳入最终分析。74 例患者,按疗效评估结果分为三组,CR 组 21 例,PR 组 35 例,NR 组 18 例。三组患者的基线资料比较显示男性患者的缓解率低于女性患者($P<0.05$);血肌酐 CR 组、PR 组显著低于 NR 组($P<0.05$);eGFR CR 组、PR 组显著高于 NR 组($P<0.05$);血尿酸 CR 组显著低于 PR 组、NR 组。(表 1)

二、CYP3A5 不同基因型对缓解率的影响

CYP3A5 未表达组的谷浓度为(6.48 ± 2.40) $\mu\text{g/L}$,显著高于 CYP3A5 表达组的谷浓度(4.68 ± 3.09) $\mu\text{g/L}$ ($P<0.05$)。治疗 24 周后总缓解率(CR+PR)75.61% 略高于 CYP3A5 表达组 71.43%,但两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

三、FK506 谷浓度与疗效的关系

Logistic 回归分析显示 FK506 谷浓度与疗效非线性相关($P>0.05$),且 4~6 $\mu\text{g/L}$ 缓解率显著高于其他浓度区间,与其他浓度区间比较差异均有统计学意义。(表 2)

四、病理指标对疗效的影响

病理分期在三组患者间差异无统计学意义,对临床疗效没有影响。三组患者间的肾小管萎缩差异有统计学意义($P<0.001$),CR 组肾小管萎缩显著低于 PR 组及 NR 组。(表 3)

五、多因素 COX 回归分析临床指标预测疗效

多因素 COX 回归分析显示基线 eGFR、血清白蛋白可以作为临床疗效的独立预测因素。由于 B 值为负数,因此 eGFR、血清白蛋白是不缓解的危险因素,eGFR、血清白蛋白增高有助于临床缓解。(表 4)

讨 论

IMN 最令人担心的长期后果是肾功能的逐渐丧失,如未进行免疫治疗,1/3 表现为 NS 的 IMN 患者最终发展为终末期肾病^[15]。Praga 等^[7]在 2007 年进行的一项前瞻性研究中评估单用 FK506 治疗 IMN 的效果,结果显示 FK506 组治疗 12 个月时有 82% 的患者出现缓解,而对照组仅为 24%。2010 年,中国一项多中心研究比较了 FK506 和环磷酰胺治疗 IMN 的效果,结果显示 FK506 组缓解率在 6 个月时较高(85% 比 65%)^[8]。这些研究都证实了 FK506 对 IMN 的治疗效果,因此临床上 FK506 被广泛用于 IMN 的治疗。FK506 治疗 IMN 时有部分患者疗效较差,因此我们对临床指标进行分析并评估其对疗效的影响及预测价值。

表 1 三组患者的基线资料比较

指标	CR(n=21)	PR(n=35)	NR(n=18)	P 值
年龄(岁)	52.48±17.35	44.94±14.47	53.78±12.22	0.068
男性[例(%)]	10(47.62)	31(88.57)	13(72.22)	0.040
体重(kg)	67.24±12.47	72.54±11.02	72.22±8.05	0.184
体重指数(kg/m ²)	24.64±3.17	25.19±3.46	25.58±3.04	0.667
白细胞(×10 ⁹ /L)	7.29±1.92	7.22±1.73	7.92±2.08	0.417
淋巴细胞(×10 ⁹ /L)	1.80±0.47	2.07±0.57	2.07±0.68	0.188
血红蛋白(g/L)	125.33±13.42	133.06±19.67	129.56±26.82	0.386
红细胞(×10 ¹² /L)	4.35±0.60	4.41±0.64	4.36±0.91	0.949
血小板(×10 ⁹ /L)	237.19±46.32	232.69±61.59	238.78±73.44	0.931
白蛋白(g/L)	23.88±5.13	22.93±6.30	19.94±5.58	0.120
球蛋白(g/L)	22.53±3.26	20.61±3.70	21.13±2.90	0.128
血糖(mmol/L)	5.21±1.10	4.93±0.70	5.06±0.81	0.488
尿素氮(mmol/L)	5.92±2.06	6.09±2.31	6.39±1.97	0.627
肌酐(μmol/L)	69.18±13.61	80.20±16.44	92.53±22.60	<0.001
eGFR[mL·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹]	95.89±16.46	96.96±17.01	78.70±20.01	0.002
血尿酸(μmol/L)	344.79±81.85	405.72±89.77	382.48±96.32	0.053
24 h 尿蛋白(g)	7.48±8.17	7.91±5.22	9.68±7.15	0.225
ALT(U/L)	23.58±12.34	19.81±8.82	17.18±8.80	0.188
AST(U/L)	23.79±11.43	20.03±5.99	21.47±6.10	0.677
总胆固醇(mmol/L)	7.88±2.24	7.86±2.15	7.85±2.92	0.977
三酰甘油(mmol/L)	2.56±1.22	3.30±2.21	2.63±1.14	0.426
谷浓度 C ₀ (μg/L)	5.06±2.03	6.17±2.60	5.25±3.79	0.292
C ₀ /D[μg/L/(mg/kg)]	122.99±72.09	172.56±119.71	108.70±65.37	0.078
不良反应[例(%)]	5(23.81)	17(48.57)	8(44.44)	0.179
anti-PLA2R 抗体(RU/mL)	80.36±82.43	137.74±232.65	395.35±855.98	0.058

注:eGFR为估算肾小球滤过率;ALT为丙氨酸氨基转移酶;AST为天门冬氨酸氨基转移酶;anti-PLA2R为抗磷脂酶A2受体;数据形式除标注外,均为 $\bar{x}\pm s$ 。

表 2 不同 FK506 谷浓度区间缓解率比较 (%)

FK506 浓度(μg/L)	例数	CR+PR	NR
<4	14	50	50
4~6	34	85.29 ^a	14.71
6~8	14	85.71 ^a	14.29
8~10	9	66.67 ^b	33.33
>10	3	66.67 ^b	33.33

注:与<4 μg/L 相比,^aP<0.01;与 4~6 μg/L 相比,^bP<0.05;FK506 为他克莫司;CR 为完全缓解;PR 为部分缓解;NR 为无效。

本研究结果显示男性患者治疗效果相对于女性欠佳,造成性别治疗差异的因素包括:(1)饮食,男性

患者饮食中蛋白质、磷、钠或卡路里的摄入过多会促进肾脏疾病的进展,而限制摄入会减慢进展;(2)肾脏和肾小球大小,男性的肾脏体积、肾皮质和近端小管的体积均大于女性;(3)钠离子转运、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2、水通道蛋白 1 等在男女的差异^[16-19]。另外,性别导致的体重、身高、体表面积差异会影响药物的体内代谢,其中体重对 FK506 的体内代谢影响较大,这些都会导致患者的治疗效果不同^[20]。

同时,分析结果显示基线血肌酐、eGFR 是影响疗效的关键因素,血肌酐高、eGFR 低时疗效差。既

表 3 三组患者间病理指标比较(例)

组别	例数	病理分期				FSGS	VH	TA	IF
		I 期	II 期	III 期	IV 期				
CR	21	4	10	6	1	8	2	1	1
PR	35	9	18	5	3	6	1	18 ^a	6
NR	18	1	9	6	2	4	2	10 ^b	5
P 值	-	0.498				0.210	0.451	<0.001	0.102

注:与 CR 组比较,^aP<0.001,^bP=0.004;CR 为完全缓解;PR 为部分缓解;NR 为无效;FSGS 为局灶节段性肾小球硬化;VH 为血管透明变性;TA 为肾小管萎缩;IF 为间质纤维化。

表 4 多因素 COX 回归分析他克莫司治疗 IMN 的预测因素

因素	单因素分析			多因素分析		
	B 值	HR 值	P 值	B 值	HR 值	P 值
性别	-0.038	0.963	0.943	-	-	-
年龄	0.021	1.021	0.204	-	-	-
体重	0.011	1.011	0.622	-	-	-
他克莫司谷浓度	-0.052	0.949	0.563	-	-	-
CYP3A5 基因型	0.331	1.393	0.485	-	-	-
24 h 尿蛋白定量	0.026	1.027	0.349	-	-	-
血清白蛋白	-0.081	0.922	0.070	-0.097	0.908	0.024
血肌酐	0.030	1.030	0.006	-	-	-
eGFR	-0.034	0.967	0.003	-0.040	0.960	0.002
血尿酸	0.000	1.000	0.989	-	-	-
anti-PLA2R 抗体	0.001	1.001	0.066	-	-	-
病理分期			0.497	-	-	-
I 期	-1.540	0.214	0.208	-	-	-
II 期	-0.315	0.730	0.687	-	-	-
III 期	0.057	1.059	0.944	-	-	-
FSGS	0.118	1.125	0.835	-	-	-
VH	-0.545	0.580	0.467	-	-	-
TA			0.185	-	-	-
TA1	-1.727	0.178	0.103	-	-	-
TA2	-1.135	0.321	0.282	-	-	-
IF			0.239	-	-	-
IF1	-1.562	0.210	0.132	-	-	-
IF2	-1.102	0.364	0.366	-	-	-
不良反应	-0.160	0.852	0.736	-	-	-

注：“-”代表纳入多因素 Cox 回归分析变量， $P > 0.05$ ；IMN 为特发性膜性肾病；eGFR 为估算肾小球滤过率；anti-PLA2R 为抗磷脂酶 A2 受体；FSGS 为局灶节段性肾小球硬化；VH 为血管透明变性；TA 为肾小管萎缩；IF 为间质纤维化。

往的研究亦证实基线肾功能降低是疾病进展、肾功能恶化的主要预测指标^[21]。2021 年 KDIGO 指南推荐低风险和中风险正常 eGFR 的 IMN 患者接受优化支持治疗时可不给予免疫抑制治疗，免疫抑制治疗应仅限于有进行性肾损伤风险的患者（包括 NS 的发展或 eGFR 降低）^[4]。我们的研究结果显示 eGFR 与临床缓解具有正向预测作用，eGFR 高预示较好的疗效，所以对于 IMN 的免疫治疗早于 eGFR 下降可能会带来更好的疗效。

另外本研究结果显示 CR 组血清尿酸水平最低，Zhang 等^[22]发现血尿酸可作为独立危险因素预测 IMN 的肾存活。高尿酸血症是慢性肾脏病进展的独立危险因素^[23-24]，在动物模型中尿酸水平升高会引起氧化应激和内皮功能障碍，从而导致高血压和肾血流量减少^[25-26]。高尿酸可以激活肾素-血管紧张素系统引起肾小球肥大^[27]，诱导全身和局部炎症，促进内

皮功能障碍、细胞增殖和炎症因子释放^[28]。由此可见基线血清尿酸水平可以作为 IMN 患者肾预后不良的独立预测因子。FK506 治疗 IMN 过程中常见的并发症即为尿酸水平的增高，因此对于 IMN 患者使用 FK506 治疗时尤其要关注尿酸水平。

M 型 PLA2R 被认为是成人 IMN 发病机制中涉及的主要抗原，该抗原的抗体已被证明是 IMN 的极佳生物标志物。PLA2R 抗体水平不仅反映疾病活动，而且能预测治疗反应。研究显示治疗前 anti-PLA2R 抗体滴度与临床缓解高度相关，抗体滴度低的患者更易得到临床缓解^[29]。我们的结果显示 CR 组抗体水平最低，NR 组抗体水平最高。另外，研究显示抗体水平与蛋白尿呈正相关，抗体滴度的下降通常先于蛋白尿反应^[30]。我们的研究对象中有 20 例患者进行了 PLA2R 抗体的随访监测，CR 组与 PR 组患者 PLA2R 抗体滴度在 3 个月内先于蛋白尿开始出现下降，NR 组 6 个月时仍然维持较高的滴度水平。

病理指标对疗效的影响分析显示膜性肾病分期对疗效无影响，这与 Sprangers 等^[31]研究结果一致，但中国的一项研究提示基线临床病理分期是 IMN 患者获临床缓解的独立预测因素，认为膜性肾病足细胞转化生长因子（transforming growth factor, TGF）- $\beta 1$ 、 $\alpha 4$ （IV）、 $\alpha 1$ （IV）胶原及层粘连蛋白 $\beta 2$ mRNA 表达上调，而免疫抑制剂可能通过抑制 TGF- $\beta 1$ 及其他促进基质增生的细胞因子的表达从而抑制肾小球足细胞分泌细胞外基质，因此病理分期较重的患者免疫治疗可有较好的效果^[32]。我们的研究显示 CR 组的 TA 显著低于 PR 组、NR 组，既往研究显示 TA 与肾功能下降、蛋白尿相关^[14,31]，这些研究结果均显示 TA 是膜性肾病疗效差与肾脏预后欠佳的病理指标。

FK506 治疗 IMN 需要达到目标谷浓度，影响浓度的因素很多，如药物的剂量、CYP3A5 基因型、年龄、血红蛋白、体重、服用药物之间的相互作用等^[33-34]。既往认为缓解率会随着谷浓度的增高而增高，但我们的研究未显示出谷浓度与疗效的线性相关，而不良反应的发生率随着谷浓度的增加而相应增高^[35]。虽然 CYP3A5 未表达组的谷浓度显著高于 CYP3A5 表达组的谷浓度，但治疗 24 周后总缓解率（CR+PR）两组间差异无统计学意义。把浓度分成 5 个区间，发现不同浓度区间的缓解率有显著差异，4~6 $\mu\text{g/L}$ 的缓解率显著高于其他浓度。FK506 治疗中国儿童 NS 最佳血药浓度范围研究显示 3~5 $\mu\text{g/L}$ 与 5~10 $\mu\text{g/L}$ 疗效差异无统计学意义^[36]。针对中国肾移植患者

的研究也显示较低的 FK506 起始剂量可以避免出现不良反应^[37]。由此可见,对于中国的 IMN 患者不需要维持较高的药物浓度即可以达到较好的治疗效果,从而尽量避免不良反应的发生。

综上所述,很多因素可以影响 FK506 治疗 IMN 的效果。但有部分患者经历了长期 FK506 治疗后仍不能缓解,长期使用该药物会导致不良反应的增加。因此我们做了临床指标与疗效的 COX 回归分析,寻找可以预测疗效的基线指标。结果显示基线高 eGFR 及高血清白蛋白可以预测治疗效果佳。既往研究发现基线 24 h 尿蛋白水平可以预测 IMN 患者的治疗效果,我们的结果显示血清白蛋白更有意义。血清白蛋白相对于 24 h 尿蛋白能更好地预测治疗效果,原因可能包括:(1)部分重症的 NS 患者在后期漏出的尿蛋白反而减少,此时的尿蛋白定量并不能真实反映疾病严重程度;(2)严重的低蛋白血症容易形成深静脉血栓,尤其是肾静脉血栓,这是导致 IMN 治疗效果差的重要原因^[38]。因此,对于伴有肾功能下降、严重低蛋白血症的 IMN 患者,使用免疫抑制治疗可能效果较差,需密切观测疗效和药物的不良反应,必要时需调整治疗方案。

由上述内容可知男性、基线血肌酐、eGFR 及 TA 是影响疗效的关键因素。治疗过程中血药浓度要选择适合中国人的浓度。低 eGFR 及低血清白蛋白预示患者治疗效果较差,对这类患者需密切观测,必要时需调整治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13, 519 renal biopsies[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 920-923. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00837.x.
- [2] Zhou FD, Zhao MH, Zou WZ, et al. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: a survey of 3331 patients in a single Chinese centre[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 24(3): 870-876. DOI: 10.1093/ndt/gfn554.
- [3] Kerjaschki D. Molecular pathogenesis of membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 1992, 41(4): 1090-1105. DOI: 10.1038/ki.1992.166.
- [4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S):S1-S276. DOI:10.1016/j.kint.2021.05.021.
- [5] 刘纯玲,王述蕾,耿晓东,等. 利妥昔单抗或他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(6): 421-425. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2019.06.008.
- [6] Liu CL, Wang SQ, Geng XD, et al. A retrospective study of rituximab or Tacrolimus combined with glucocorticoid for idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Clin Nephrol*, 2019, 19(6): 421-425. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2019.06.008.
- [7] Gao S, Cui Z, Wang X, et al. Rituximab therapy for primary membranous nephropathy in a Chinese cohort[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:663680. DOI:10.3389/fmed.2021.663680.
- [8] 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. DOI:10.1038/sj.ki.5002215.
- [9] Chen M, Wang HY, Li H, 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. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181ca3a7d.
- [10] Naumovic R, Jovanovic D, Pavlovic S, et al. Cyclosporine versus azathioprine therapy in high-risk idiopathic membranous nephropathy patients: a 3-year prospective study[J]. *Biomed Pharmacother*, 2011, 65(2): 105-110. DOI: 10.1016/j.biopha.2010.10.009.
- [11] Westhoff TH, van der Giet M. Tacrolimus in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007, 16(7): 1099-1110. DOI: 10.1517/13543784.16.7.1099.
- [12] Birdwell K, Decker B, Barbarino J, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(1): 19-24. DOI: 10.1002/cpt.113.
- [13] Caro J, Gutierrez-Solis E, Rojas-Rivera J, et al. Predictors of response and relapse in patients with idiopathic membranous nephropathy treated with tacrolimus[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(3): 467-474. DOI: 10.1093/ndt/gfu306.
- [14] Xu J, Zhang W, Xu YW, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in idiopathic membranous nephropathy: a randomized, prospective, controlled trial[J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 181: 152-162. DOI: 10.1159/000348475.
- [15] Stangou MJ, Marinaki S, Papachristou E, et al. Histological grading in primary membranous nephropathy is essential for clinical management and predicts outcome of patients[J]. *Histopathology*, 2019, 75(5): 660-671. DOI: 10.1111/his.13955.
- [16] Couser WG. Primary membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(6):983-997. DOI:10.2215/CJN.11761116.
- [17] Silbiger S, Neugarten J. Gender and human chronic renal disease[J]. *Gend Med*, 2008, 5: S3-S10. DOI: 10.1016/j.genm.2008.03.002.
- [18] Sabolic I, Vrhovac I, Erer DB, et al. Expression of Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT2 in rodents is kidney-specific and exhibits sex and species differences[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(8): C1174-C1188. DOI: 10.1152/ajpcell.00450.2011.
- [19] Veiras LC, Girardi ACC, Curry J, et al. Sexual dimorphic pattern of renal transporters and electrolyte homeostasis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(12):3504-3517. DOI:10.1681/ASN.2017030295.
- [20] Herak-Kramberger CM, Breljak D, Ljubojević M, et al. Sex-dependent expression of water channel AQP1 along the rat nephron[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(8): F809-

- F821. DOI: 10.1152/ajprenal.00368.2014.
- [20] Merz CNB, Dember LM, Ingelfinger JR, et al. Sex and the kidneys: current understanding and research opportunities[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(12): 776-783. DOI: 10.1038/s41581-019-0208-6.
- [21] Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(4): 1400-1407. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00518.x.
- [22] Zhang J, Pan M, Zhang JN, et al. Serum uric acid is an independent predictor of renal outcomes in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(10): 1797-1804. DOI: 10.1007/s11255-019-02254-7.
- [23] Mwasongwe SE, Fülöp T, Katz R, et al. Relation of uric acid level to rapid kidney function decline and development of kidney disease: the Jackson Heart Study[J]. *J Clin Hypertens*, 2018, 20(4): 775-783. DOI: 10.1111/jch.13239.
- [24] Lee JW, Lee KH. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(3): 467-473. DOI: 10.1007/s11255-018-2051-2.
- [25] Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(4): F1134-F1141. DOI: 10.1152/ajprenal.00104.2008.
- [26] Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(1): 237-247. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x.
- [27] Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat[J]. *Am J Nephrol*, 2003, 23(1): 2-7. DOI: 10.1159/000066303.
- [28] Meotti FC, Jameson GNL, Turner R, et al. Urate as a physiological substrate for myeloperoxidase: implications for hyperuricemia and inflammation[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(15): 12901-12911. DOI: 10.1074/jbc.M110.172460.
- [29] 李文冬, 王静, 张艳琴, 等. 血清抗磷脂酶 A2 受体抗体与特发性膜性肾病临床病理的关系及对疗效的影响[J]. *临床肾脏病杂志*, 2020, 20(12): 942-945. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2020.12.002.
- Li WD, Wang J, Zhang YQ, et al. The study of correlation between serum anti-phospholipase A2 receptor antibody and clinicopathology feature and the efficacy in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Clin Nephrol*, 2020, 20(12): 942-945. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2020.12.002.
- [30] Qu Z, Zhang MF, Cui Z, et al. Antibodies against M-type phospholipase A2 receptor may predict treatment response and outcome in membranous nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2018, 48(6): 438-446. DOI: 10.1159/000494662.
- [31] Sprangers B, Bomback AS, Cohen SD, et al. Idiopathic membranous nephropathy: clinical and histologic prognostic features and treatment patterns over time at a tertiary referral center[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 36(1): 78-89. DOI: 10.1159/000339628.
- [32] 贺红光, 黄亿芸, 曾春, 等. 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病疗效的影响因素分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(1): 9-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.01.002.
- He HG, Huang YY, Zeng C, et al. Predictive factors analysis of the efficacy of cyclophosphamide combined with glucocorticoids in the treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. *Chin J Nephrol*, 2019, 35(1): 9-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.01.002.
- [33] Chen DW, Guo F, Shi JX, et al. Association of hemoglobin levels, CYP3A5, and NR1I3 gene polymorphisms with tacrolimus pharmacokinetics in liver transplant patients[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29(3): 249-253. DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-13-RG-095.
- [34] Stratta P, Quaglia M, Cena T, et al. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(5): 671-680. DOI: 10.1007/s00228-011-1150-0.
- [35] Zhang CN, Duan SY, Guo M, et al. Effects of CYP3A5 polymorphisms on efficacy and safety of tacrolimus therapy in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2020, 13: 141-149. DOI: 10.2147/pgpm.s247892.
- [36] 高萍, 关鑫磊, 刘焯, 等. 他克莫司治疗儿童肾病综合征的最佳血药浓度范围研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(1): 59-64. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.01.08.
- Gao P, Guan XL, Liu X, et al. Research of the therapeutic window concentration of tacrolimus in pediatric nephrotic syndrome[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40(1): 59-64. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.01.08.
- [37] Tang JT, Yan L, Wang LL, et al. A low fixed tacrolimus starting dose is effective and safe in Chinese renal transplantation recipients[J]. *Ann Transplant*, 2018, 23: 300-309. DOI: 10.12659/AOT.907666.
- [38] 俞小芳, 蔡洁茹, 焦晓燕, 等. 183 例成人特发性膜性肾病患者的流行病学特点和疗效相关因素[J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(8): 582-588. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2017.08.004.
- Yu XF, Cai JR, Jiao XY, et al. Epidemiological features and therapeutic effect of 183 adults with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Chin J Nephrol*, 2017, 33(8): 582-588. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2017.08.004.

(收稿日期: 2022-01-12)