

## 论 著

(临床研究)

## 咪唑立宾治疗儿童紫癜性肾炎的疗效与安全性

张 沛, 周 昱, 何 旭, 史 卓, 孙 涛, 杨 晓, 匡仟卉柠, 姚 俊, 方 香, 高远赋, 高春林, 夏正坤

**【摘要】 目的** 探讨咪唑立宾(MZR)治疗儿童紫癜性肾炎(HSPN)的疗效与安全性。**方法** 选择2016年1月至2017年10月东部战区总医院儿科收治的儿童HSPN 55例,按照随机数字分组法随机分为2组:强的松(PDN)与MZR联合治疗组(联合组,  $n=38$ )和MZR单药治疗组(单药组,  $n=17$ )。分析2组患儿的随访3个月、6个月、12个月和24个月实验室检查结果、预后和不良反应。**结果** 联合组6个月、12个月和24个月ALB水平高于基线值( $P<0.05$ );单药组12个月和24个月ALB水平高于基线值( $P<0.05$ );联合组6个月、12个月和24个月尿蛋白定量水平低于基线值( $P<0.05, P<0.01$ );单药组12个月和24个月尿蛋白定量水平低于基线值( $P<0.05, P<0.01$ );联合组3个月、6个月、12个月和24个月尿NAG酶水平低于基线值( $P<0.01$ );单药组6个月、12个月和24个月尿NAG酶水平低于基线值( $P<0.05, P<0.01$ );联合组6个月、12个月和24个月尿RB蛋白水平低于基线值( $P<0.05, P<0.01$ );单药组12个月和24个月尿RB蛋白水平低于基线值( $P<0.01$ )。预后分级:A级和总体预后分级联合组高于单药组(97.37% vs 82.35%,  $P<0.05$ ),B级预后分级联合组低于单药组(2.63% vs 17.65%,  $P<0.05$ )。联合组尿蛋白消失比例明显高于单药组( $P<0.01$ )。联合组血WBC升高比例高于单药组(86.84% vs 58.82%,  $P<0.05$ ),呼吸道感染次数高于单药组(63.16% vs 23.53%,  $P<0.05$ ),HSP复发次数低于单药组(2.63% vs 17.65%,  $P<0.05$ )。**结论** MZR治疗儿童HSPN有效性和安全性较高,PDN联合MZR治疗HSPN的临床效果高于单药MZR,且长期预后好于单药MZR。

**【关键词】** 咪唑立宾;紫癜性肾炎;儿童;疗效**【中图分类号】** R726.9**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2022)01-0006-07**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.01.002

## Effect and safety of mizoribine on Henoch-Schönlein purpura nephritis in children

ZHANG Pei, ZHOU Yu, HE Xu, SHI Zhuo, SUN Tao, YANG Xiao, KUANG Qian-hui-ning, YAO Jun, FANG Xiang, GAO Yuan-fu, GAO Chun-lin, XIA Zheng-kun

(Department of Paediatrics, The Second School of Clinical Medicine, Southeast University/General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and safety of mizoribine (MZR) in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN). **Methods** From January 2016 to October 2017, 55 cases of children with HSPN admitted to the Department of Paediatrics of Jinling Hospital were analyzed. According to the treatment, all patients were divided into prednisone (PDN) and MZR combined treatment groups (PDN+MZR group,  $n=38$ ) and MZR monotherapy group (MZR group,  $n=17$ ). The laboratory test results of 3 months, 6 months, 12 months and 24 months follow-up time, prognosis and adverse reactions of the two groups of children were analyzed. **Results** At the follow-up time of 6 months, 12 months and 24 months, the albumin (ALB) levels in PDN+MZR group were higher than the baseline ( $P<0.05$ ). At 12 months and 24 months time, the ALB levels in MZR group were higher than the baseline ( $P<0.05$ ). At 6 months, 12 months and 24 months time, urine protein level in PDN+MZR group were lower than the baseline ( $P<0.05, P<0.01$ ). At 12 months and 24 months time, urine protein level in MZR group were lower than the baseline ( $P<0.05, P<0.01$ ). At 3 months, 6 months, 12 months and 24 months time, the urinary NAG enzyme level in PDN+MZR group were lower than

基金项目:江苏省自然科学基金(BK20190251);中国博士后基金资助项目(2018M643888)

作者单位:210002 南京,东南大学医学院第二临床医学院(东部战区总医院)儿科(张 沛、周 昱、何 旭、史 卓、孙 涛、杨 晓、匡仟卉柠、姚 俊、方 香、高远赋、高春林、夏正坤)

通信作者:夏正坤, E-mail: njxzk@126.com

the baseline ( $P < 0.01$ ). At 6 months, 12 months and 24 months time, the urinary NAG enzyme level in MZR group were lower than the baseline ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). At 6 months, 12 months and 24 months time, the urinary RB protein levels in PDN+MZR group were lower than the baseline ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). At 12 months and 24 months time, the urine RB protein level in the MZR group was lower than the baseline ( $P < 0.01$ ). A prognosis classification and overall prognosis classification in PDN+MZR group was higher than that in MZR group (97.37% vs 82.35%,  $P < 0.05$ ). B prognosis classification in PDN+MZR group was lower than that in MZR group (2.63% vs 17.65%,  $P < 0.05$ ). The percentage of urinary protein disappearance in PDN+MZR group was higher than that in MZR group ( $P < 0.01$ ). The proportion of increased blood WBC in the PDN+MZR group was higher than that in MZR group (86.84% vs 58.82%,  $P < 0.05$ ). The number of respiratory infections in the PDN+MZR group was higher than that in MZR group (63.16% vs 23.53%,  $P < 0.05$ ). And the number of HSP recurrences in the PDN+MZR group was lower than that in MZR group (2.63% vs 17.65%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** MZR is shown an effectiveness and safety in the treatment of children with HSPN. The clinical effect of PDN combined with MZR in the treatment of HSPN is higher than MZR monotherapy. And the long-term prognosis is better than MZR monotherapy.

**[Key words]** mizoribine; Henoch-Schönlein purpura nephritis; children; clinical effect

## 0 引言

过敏性紫癜 (Henoch-Schönlein purpura, HSP), 是儿童和青少年的常见原发性血管炎<sup>[1]</sup>, 可导致皮肤、关节、胃肠道和肾等器官损伤。肾脏受累是主要临床特征, 30%~50% 的 HSP 患者出现肾脏损伤<sup>[2]</sup>, 诊断为紫癜性肾炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN), 即使是轻微的肾脏损伤也可能导致终末期肾脏病 (end-stage renal disease, ESRD)<sup>[3]</sup>。儿童 HSPN 临床和病理表现多样, 部分患儿需要免疫抑制剂治疗。咪唑立宾 (mizoribine, MZR) 是一种从青霉菌属培养液中分离出来的嘌呤核苷酸合成抑制剂, 可抑制 T 和 B 淋巴细胞的增殖和活性<sup>[4]</sup>。目前, MZR 已应用在难治性肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS)、狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN)、免疫球蛋白 A 肾病 (immunoglobulin A nephropathy, IgAN)、类风湿性关节炎、干燥综合征和肾移植术后等临床治疗中<sup>[5-9]</sup>。然而, 国内外关于 MZR 治疗儿童 HSPN 的报道较少, 本研究旨在观察和分析 MZR 治疗儿童 HSPN 的有效性和安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择 2016 年 1 月至 2017 年 10 月东部战区总医院儿科收治的 HSPN 儿童 60 例进行前瞻性研究。诊断标准: 在过敏性紫癜病程 6 个月内, 出现血尿和 (或) 蛋白尿。其中血尿和蛋白尿的诊断标准分别为: 血尿: 肉眼血尿或 1 周内 3 次镜下血尿红细胞  $\geq 3$  个/高倍视野 (HP); 蛋白尿: 满足

以下任一项者: ①1 周内 3 次尿常规定性示尿蛋白阳性; ②24 h 尿蛋白定量  $> 150$  mg 或尿蛋白/肌酐 (mg/mg)  $> 0.2$ ; ③1 周内 3 次尿微量白蛋白高于正常值<sup>[10]</sup>。入组标准: ①临床诊断和肾脏病理表现符合 HSPN; ②年龄  $< 18$  周岁; ③HSPN 病理分级为 I/II/III 级; ④随访开始之前未曾使用糖皮质激素或免疫抑制剂药物治疗。排除标准: ①先天性和遗传性肾病, 痛风性肾病, 肾移植, 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI), 估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)  $< 60$  mL/(min · 1.73m<sup>2</sup>); ②HSPN 病理分级为 IV/V/VI 级; ③临床分型为孤立性血尿, 孤立性微量蛋白尿或合并镜下血尿; ④活检后随访时间少于 6 个月; ⑤除 MZR 外, 使用其它免疫抑制剂; ⑥血白细胞计数  $< 3000/\text{mm}^3$ ; ⑦血 CD4<sup>+</sup> T  $< 200$  个/U; ⑧临床和病理资料不全。按照随机数字分组法随机分为 2 组: 强的松 Prednisone PDN 联合 MZR 治疗组 (联合组): 40 例, 单药治疗组 (单药组) 20 例。所有患者随访 6~24 个月, 随访期间, 有 5 例患者失访 (8.33%), 随访结束, 联合组 38 例, 单药组 17 例。2 组患者的性别、发病年龄、病程、肝肾功能及尿蛋白定量无统计学差异。本研究符合赫尔辛基宣言关于医学研究的基本原则, 并获东部战区总医院伦理委员会批准 (审批文号: 2015JLHGKJDWLS-109)。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案** 联合治疗组患儿给予 MZR + PDN 治疗, 单药治疗组给予 MZR 治疗。MZR: 3~5 mg/kg (标准体重) 每日 1 次, 早饭后用药, 用药 3 个月后尿蛋白定量仍大于 25 mg/(kg · 24h) 时可进行

MZR 冲击疗法(即 10 mg/kg,隔日 1 次,早饭后服用),尿蛋白缓解 6~9 个月后可逐渐减量。调整 MZR  $C_{\max}$  维持 2~5  $\mu\text{g/mL}$ ,血药浓度过低,使用 MZR 冲击疗法,血药浓度过高,酌情减量。糖皮质激素用量:PDN 2.0 mg/(kg·d),分 2 次,用药 4 周,而后减至 2.0 mg/kg/隔日晨起顿服,用药 4 周,每 2~4 周减 2.5~5 mg,减至 0.25~0.5 mg/(kg·d) 维持。

**1.2.2 观察指标和随访** 观察入组患者实验室检查结果、肾穿刺活检术病理结果和预后。肾穿刺后 1 个月、3 个月、6 个月、12 个月和 24 个月复查血尿常规、血生化和 eGFR 等指标。长期随访预后分级<sup>[11]</sup>:A:正常:无高血压,体格检查正常,尿液和肾功能正常;B:轻微尿检异常:体格检查正常,伴有血尿(1 周内 3 次镜下血尿红细胞 $\geq 3$  个/HP)或轻度蛋白尿(1 周内 3 次尿微量白蛋白高于正常值);C:活动性肾脏疾病:高血压,蛋白尿(24 h 尿蛋白定量 $>150$  mg 或尿蛋白/肌酐 $>0.2$ )或 eGFR $<90$  mL/(min $\cdot 1.73\text{ m}^2$ );D:ESRD 或死亡。血尿消失的定义:镜下血尿红细胞 $<3$  个/高倍视野。蛋白尿消失定义:24 h 尿蛋白定量 $<150$  mg 或尿蛋白/肌酐 $<0.2$ 。MZR 血药浓度检测:在患儿早上服用 MZR 后的第 2 小时抽取 2 mL 血液,测定血清 MZR 浓度  $C_{\max}$ (最大药物浓度)<sup>[12]</sup>。

**1.3 统计学分析** 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用独立样本资料的  $t$  检验或配对  $t$  检验。偏态分布的计量资料数据用 M(P25, P75)表示,采用 Wilcoxon 秩和检验。定性资料用百分率(%)表示,采用独立样本资料 RXC 列联表的  $\chi^2$  检验,利用 Kaplan-Meier(K-M)法分析 2 组患者的尿蛋白消失比例。以  $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 患儿一般资料比较** 2 组患儿性别、年龄、临床表现、病理分型和实验室检查比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

**2.2 患儿实验室数据比较** 2 组患儿 ALB、尿蛋白定量、尿 NAG 酶和尿 RB 蛋白的基线值水平以及各个随访时间点数值间比较,差异无统计学意义( $P>$

0.05)。经治疗,联合组 6 个月、12 个月和 24 个月 ALB 水平高于基线值( $P<0.05$ );单药组 12 个月和 24 个月 ALB 水平高于基线值( $P<0.05$ );联合组 6 个月、12 个月和 24 个月尿蛋白定量水平低于基线值( $P<0.05$ , $P<0.01$ );单药组 12 个月和 24 个月尿蛋白定量水平低于基线值( $P<0.05$ , $P<0.01$ );联合组 3 个月、6 个月、12 个月和 24 个月尿 NAG 酶水平低于基线值( $P<0.01$ );单药组 6 个月、12 个月和 24 个月尿 NAG 酶水平低于基线值( $P<0.05$ , $P<0.01$ );联合组 6 个月、12 个月和 24 个月尿 RB 蛋白水平低于基线值( $P<0.05$ , $P<0.01$ );单药组 12 个月和 24 个月尿 RB 蛋白水平低于基线值( $P<0.01$ )。见表 2。

表 1 联合组和单药组紫癜性肾炎患儿基本资料比较

项目	联合组( $n=38$ )	单药组( $n=17$ )
男[ $n(\%)$ ]	14(36.84)	7(41.18)
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	9.24 $\pm$ 2.79	9.07 $\pm$ 2.63
皮疹[ $n(\%)$ ]	38(100.00)	17(100.00)
腹痛[ $n(\%)$ ]	6(15.79)	3(17.65)
关节痛[ $n(\%)$ ]	5(13.16)	3(17.65)
病理分型[ $n(\%)$ ]		
I	2(5.26)	1(5.88)
II a	5(13.16)	2(11.76)
II b	10(26.32)	6(35.29)
III a	12(31.58)	5(29.41)
III b	9(23.68)	3(17.65)
收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	121.33 $\pm$ 22.07	116.29 $\pm$ 19.18
舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	76.13 $\pm$ 12.25	79.22 $\pm$ 11.65
Scr[M(P25, P75), $\mu\text{mol/L}$ ]	43.35 (31.87,57.21)	44.42 (28.97,55.42)
血 UA[M(P25, P75), $\mu\text{mol/L}$ ]	276.50 (178.00, 346.00)	260.75 (197.50, 375.00)
eGFR[ $\bar{x}\pm s$ ,mL/(min $\cdot 1.73\text{ m}^2$ )]	95.15 $\pm$ 13.32	97.05 $\pm$ 15.25
血 ALB( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)	30.27 $\pm$ 5.32	31.31 $\pm$ 5.18
尿蛋白定量 [M(P25,P75), g/(L $\cdot$ 24h)]	1.62(0.74,1.87)	1.58(0.68,2.11)
MZR $C_{\max}$ ( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{g/mL}$ )	2.78 $\pm$ 0.74	2.81 $\pm$ 0.80

Scr:血肌酐;UA:尿酸;eGFR:估算肾小球滤过率;ALB:白蛋白

**2.3 患儿治疗预后比较** A 级和总体预后分级:联合组(97.37%)高于单药组(82.35%),B 级预后分级:联合组(2.63%)低于单药组(17.65%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。联合组尿蛋白消失比例明显高于单药组( $\chi^2=7.094$ , $P=0.008$ ),见图 1。

表 2 不同随访时间联合组和单药组紫癜性肾炎患儿实验室数据比较

指标	基线值	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月	治疗 24 个月
ALB(g/L)					
联合组( <i>n</i> =38)	30.27±5.32	36.37±5.57	38.75±5.28*	44.57±5.15*	45.06±5.17*
单药组( <i>n</i> =17)	31.31±5.18	29.47±6.28	36.75±6.31	39.19±4.63*	44.34±5.43*
Scr(μmol/L)					
联合组( <i>n</i> =38)	40.28±5.29	42.27±4.18	39.67±4.32	40.73±5.21	38.68±5.04
单药组( <i>n</i> =17)	39.06±5.31	41.62±4.42	40.14±4.26	39.08±4.85	39.85±4.98
UA(μmol/L)					
联合组( <i>n</i> =38)	275.16±20.28	274.64±19.54	265.48±18.67	260.75±22.37	271.32±23.75
单药组( <i>n</i> =17)	279.87±22.04	280.32±21.48	274.33±20.19	275.69±21.43	278.32±22.18
尿蛋白定量[mg/(kg·24h)]					
联合组( <i>n</i> =38)	0.76±0.17	0.62±0.12	0.41±0.11*	0.35±0.09*	0.28±0.08**
单药组( <i>n</i> =17)	0.73±0.15	0.65±0.14	0.54±0.11	0.44±0.09*	0.37±0.07**
尿 NAG 酶(U/g·cr)					
联合组( <i>n</i> =38)	23.45 (11.41,29.72)	13.36 (5.28,22.51)**	11.48 (5.02,19.77)**	8.86 (5.14,13.39)**	7.59 (5.53,11.37)**
单药组( <i>n</i> =17)	22.19 (13.44,26.05)	17.24 (7.44,26.05)	15.84 (7.36,21.69)*	7.78 (4.79,11.58)**	7.64 (4.88,11.94)**
尿 RBP(mg/L)					
联合组( <i>n</i> =38)	1.15 (0.74,2.17)	0.84 (0.51,1.17)*	0.76 (0.47,1.08)*	0.27 (0.13,0.38)**	0.25 (0.14,0.36)**
单药组( <i>n</i> =17)	1.09 (0.63,1.98)	0.91 (0.64,1.32)	0.98 (0.63,1.46)	0.24 (0.12,0.40)**	0.26 (0.13,0.41)**
IgG(g/L)					
联合组( <i>n</i> =38)	5.25±1.02	3.54±0.84	4.32±1.25	5.07±1.78	4.86±1.25
单药组( <i>n</i> =17)	5.59±0.97	3.46±0.91	5.02±1.12	4.97±1.69	5.14±1.08
CD4(个/μL)					
联合组( <i>n</i> =38)	1026.05 (552.00,1574.25)	685.25 (420.75,1048.25)	538.50 (504.00,948.50)	690.50 (478.00,860.00)	578.00 (462.50,1047.50)
单药组( <i>n</i> =17)	1326.00 (603.75,1380.75)	628.00 (437.50,1459.00)	611.50 (460.50,1205.00)	674.00 (587.00,1187.50)	620.50 (520.00,870.00)
CD8(个/μL)					
联合组( <i>n</i> =38)	739.00 (576.50,1026.00)	676.50 (482.00,806.00)	717.00 (472.00,1120.00)	649.50 (437.00,1243.50)	734.00 (506.00,946.50)
单药组( <i>n</i> =17)	804.50 (520.50,905.00)	705.50 (488.00,1143.00)	832.50 (525.00,967.50)	721.00 (528.50,964.00)	683.00 (511.50,993.00)

ALB:白蛋白;Scr:血肌酐;UA:尿酸;NAG:N-乙酰-β-D-葡萄糖苷;RBP:视黄醇结合蛋白;与基线值比较,\**P*<0.05、\*\**P*<0.01

表 3 联合组和单药组紫癜性肾炎患儿长期预后分级比较 [n(%)]

预后分级	联合组 ( <i>n</i> =38)	单药组 ( <i>n</i> =17)	χ <sup>2</sup> 值	<i>P</i> 值
A	37(97.37)	14(82.35)	3.927	0.048
B	1(2.63)	3(17.65)	3.927	0.048
C	0(0)	0(0)	—	—
D	0(0)	0(0)	—	—
总体预后	37(97.37)	14(82.35)	3.927	0.048

2.4 患儿药物不良反应和病情复发情况比较 联合组血 WBC 升高比例高于单药组 (*P*<0.05),联合

组呼吸道感染次数高于单药组 (*P*<0.05),联合组 HSP 复发次数低于单药组 (*P*<0.05)。见表 4。

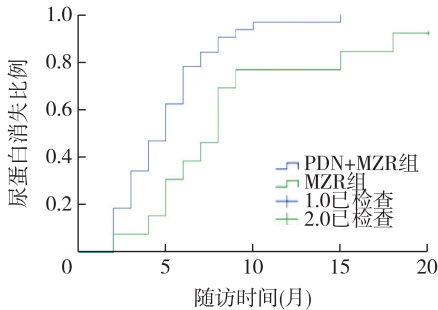


图 1 联合组和单药组紫癜性肾炎患儿尿蛋白消失曲线



表 4 联合组和单药组紫癜性肾炎患儿不良反应和病情复发比较[n( %)]

不良反应/ 病情复发	联合组 (n=38)	单药组 (n=17)	$\chi^2$ 值	P 值
血 WBC 升高	33(86.84)	10(58.82)	5.406	0.020
高 UA 血症	1(2.63)	2(11.76)	1.900	0.168
肝酶升高	4(10.53)	2(11.76)	0.019	0.892
呼吸道感染(次)	24(63.16)	4(23.53)	5.366	0.021
HSP 复发(次)	1(2.63)	3(17.65)	3.927	0.048
HSPN 复发(次)	1(2.63)	2(11.76)	1.900	0.168

HSP:过敏性紫癜;HSPN:紫癜性肾炎

3 讨 论

儿童 HSPN 的治疗和预后不容忽视,临床表现多样化,预后差异较大。临床表现为血尿和(或)微量蛋白尿的 HSPN 儿童,5%可发展为 ESRD;如果表现为 NS,40%可发展为 ESRD;表现为肾炎性 NS,会有超过 50%的儿童发展为 ESRD<sup>[11]</sup>。2012 改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving-Global Outcomes, KDIGO)指南指出<sup>[13]</sup>:持续蛋白尿 > 1 g/(d · 1.73m<sup>2</sup>) 且 GFR > 50 mL/min 的 HSPN 患者,推荐 PDN 治疗 6 个月,对于肾病范围蛋白尿的 HSPN 患者,推荐口服 PDN+环磷酰胺(Cyclophosphamide, CTX)治疗。国内指南<sup>[10]</sup>也推荐儿童 HSPN 根据临床和肾脏病理表现,使用 PDN 和免疫抑制剂(包括:CTX、钙调蛋白抑制剂、吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤等)治疗。但上述药物长期使用带来不同程度的不良反应,包括感染、胃肠道反应、骨髓抑制、肝损伤、肾小球和肾小管损伤等,从而导致疗程中断或影响药物的选用。因此,寻找安全有效的免疫抑制剂可能是治疗肾病范围蛋白尿的 HSPN 患儿及改善预后的关键点。

MZR 是日本开发的一种免疫抑制剂,通过抑制肌苷单磷酸脱氢酶来抑制 DNA 合成,从而抑制 T 细胞和 B 细胞增殖,而且 MZR 能够抑制机体内 IgA 的产生,降低 IgA 在肾小球沉积后的异常免疫反应和炎症事件,且引起的并发症和不良反应少于常规免疫抑制剂<sup>[14]</sup>。MZR 在日本最初批准用于治疗肾移植术后排斥反应。近些年来,MZR 在临床上已经广泛用于治疗类风湿性关节炎、肾病综合征、膜增生性肾小球肾炎和狼疮性肾炎等,临床疗效显著,不良反应相对较小<sup>[6,15-18]</sup>。

研究结果显示:MZR 与激素联合应用,不仅

增强了激素疗效,而且改善患儿远期预后。在本研究中,24 个月随访结束,2 组患儿 ALB 水平高于治疗前基线值水平,而尿蛋白定量、尿 NAG 酶和尿 RB 蛋白低于治疗前基线值水平。且联合组显现出治疗的优势效果,上述实验室检查数据的恢复时间都早于单药组。单药组虽然在治疗后 12 个月出现尿蛋白水平的明显下降,但继续随访,尿蛋白水平未出现反复,凸显了 MZR 疗效的稳定性。联合组尿蛋白的治疗效果明显高于单药组。2 组患者疗效的时间差异的原因在于:MZR 可通过调节 14-3-3 蛋白,与糖皮质激素受体的结合,并以剂量依赖的方式增强这些受体的转录活性,减低糖皮质激素受体的使用剂量和增强其作用效能<sup>[12]</sup>。另外,文献研究表明:MZR 还可抑制整联蛋白相关的激酶活化和糖原磷酸化酶激酶 3 $\beta$ ,抑制细胞周期蛋白 A<sup>[19]</sup>和预防钙调磷酸酶抑制剂的肾毒性<sup>[20]</sup>,这也是后期我们的研究方向。

长期随访预后分级结果显示:联合组 A 级、B 级及总体预后高于单药组,且 2 组患儿无一例出现 ESRD。4 例未达到 A 级预后的病例中,有 1 例尿蛋白时有反复,尿蛋白定量波动在 0.3~0.5 g/24 h,3 例患儿尿红细胞计数反复升高,数值波动在 2~21/HPF,其中血尿反复 1 例为联合组病例,其余 3 例为单药组。MZR 不仅可促进尿蛋白和血尿等临床症状的缓解,同时还可降低病情复发率。另外,MZR 可提高激素受体的活性,减少激素的用量,缩短激素疗程,是合适类固醇减量剂<sup>[21-22]</sup>。在本研究中,MZR 降低了疾病的复发率,本组患儿 HSP 和 HSPN 总体复发率分别为 7.27% 和 5.45%,低于文献报道<sup>[23-24]</sup>。另外,MZR 可促进 ANCA 相关性血管炎病情的缓解及降低复发率<sup>[25-26]</sup>,而本研究中,联合组 HSP 复发率明显低于单药组,表明 PDN 联合 MZR 对 IgA 血管炎的病情复发亦有部分抑制作用。

研究表明,MZR 总体不良反应较低,部分患者可出现过敏、恶心、呕吐、腹胀、骨髓抑制、肝功能损伤、高尿酸血症、严重感染等。其中高尿酸血症临床报道较多<sup>[27-28]</sup>,本研究中未发现严重不良事件,共有 3 例患儿出现一过性尿酸增高,但都在短时间恢复正常。2 组患儿都有病例出现一过性肝酶升高,但都未超过正常值 2 倍。呼吸道感染是激素和免疫抑制剂最常见的不良反应,本研究联合组发生感染的次数高于单药组,考虑与激素的作用有关。

而 MZR 是从土壤中分离的子囊菌 M-2166 株培养滤液中分离出来的一种咪唑类核苷,具有抗病毒活性<sup>[29]</sup>,故临床应用 MZR 感染风险较低。MZR 血药浓度影响其作用与不良反应:血药浓度为 1.0  $\mu\text{g/mL}$  时,淋巴细胞的激活被抑制约 50%;浓度为 0.8~3.0  $\mu\text{g/mL}$  时,MZR 与 14-3-3 蛋白结合并激活类固醇受体;浓度超过 5  $\mu\text{g/mL}$  时,不良反应明显增加<sup>[26]</sup>,且 MZR 的有效性与药时曲线下面积 (area under the drug-time curve, AUC<sub>0-t</sub>) 存在良好的相关性<sup>[30]</sup>。本研究入组患儿平均血药浓度为 (2.99±0.85)  $\mu\text{g/mL}$ ,理论上不仅可抑制 T 细胞增殖和激活补体受体,并且调控其不良反应。

本研究结果显示:MZR 治疗儿童 HSPN 蛋白尿伴血尿疗效理想,尤其联合激素治疗疗效显著,不良反应较少;联合组实验室指标恢复时间早于单药组,尤其是联合组尿蛋白的治疗效果明显高于单药组,长期预后佳,而单药组不良反应低于联合组,表明 PDN 联合 MZR 治疗的临床效果高于单药 MZR,且长期预后好于后者。本研究的局限性:单中心研究,样本量较少,缺少观察咪唑立宾与其他免疫抑制剂比较的临床疗效和安全性,且随访过程中因多种原因部分病例失访,后期我们将进一步扩展研究规模和挖掘研究深度,延长随访时间,并观察肾脏病理的变化与临床疗效的关系,开展咪唑立宾与其他免疫抑制剂在临床应用的对照研究,为 MZR 治疗儿童肾脏病的临床应用推广提供依据。

#### 【参考文献】

- [1] Ozen S, Acar-Ozen NP. Recent advances in childhood vasculitis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(5): 530-534.
- [2] Buscatti IM, Casella BB, Aikawa NE, *et al.* Henoch-Schönlein purpura nephritis: initial risk factors and outcomes in a Latin American tertiary center [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(5): 1319-1324.
- [3] Yel S, Dursun I, Pinarbaşı AS, *et al.* Patient Outcomes of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis According to the New Semi-quantitative Classification [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2020, 39(5): 381-389.
- [4] Sugimoto H, Matsuno S, Yamanaka N, *et al.* Low-dose corticosteroid with mizoribine might be an effective therapy for elderly-onset ISKDC grade VI IgA vasculitis [J]. *CEN Case Rep*, 2020, 10(1): 46-52.
- [5] Sugimoto H, Matsuno S, Yamanaka N, *et al.* Low-dose corticosteroid with mizoribine might be an effective therapy for elderly-onset ISKDC grade VI IgA vasculitis [J]. *CEN Case Rep*, 2021, 10(1): 46-52.
- [6] Kagawa H, Hiromasa T, Yamanaka R, *et al.* The first year results of mizoribine tacrolimus-based multitarget treatment for consecutive patients with lupus nephritis [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(6): 1371-1378.
- [7] Ikeda K, Watanabe K, Hirai T, *et al.* Mizoribine Synchronized Methotrexate Therapy should be Considered when Treating Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Various Combination Therapies [J]. *Intern Med*, 2017, 56(10): 1147-1152.
- [8] Izumi Y, Nakaoka K, Kamata M, *et al.* Steroid-resistant protein-losing gastroenteropathy complicated with Sjögren's syndrome successfully treated with mizoribine [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(4): 716-720.
- [9] Liu L, Ren B, Zhang H, *et al.* Population Pharmacokinetic Analysis of Mizoribine in Chinese Renal Transplant Recipients [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(8): 2392-2397.
- [10] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南 (2016) [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(9): 647-651.
- [11] Feng D, Huang WY, Hao S, *et al.* A single-center analysis of Henoch-Schönlein purpura nephritis with nephrotic proteinuria in children [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017, 15(1): 15.
- [12] Xia ZK, Gao YF, Rong LP, *et al.* Usefulness of mizoribine administration in children with frequently relapsing nephrotic syndrome, and the relationship between pharmacokinetic parameters and efficacy: a multicenter prospective cohort study in China [J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(3): 262-269.
- [13] KDIGO. Chapter 11: Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. *Kidney International Supplements*, 2012, 2(2): 218-220.
- [14] Mima A. Efficacy of mizoribine and prednisolone combination therapy in adult patients with IgA vasculitis [J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(8): 1387-1393.
- [15] Ikeda K, Watanabe K, Hirai T, *et al.* Mizoribine Synchronized Methotrexate Therapy should be Considered when Treating Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Various Combination Therapies [J]. *Intern Med*, 2017, 56(10): 1147-1152.
- [16] Natale P, Palmer SC, Ruospo M, *et al.* Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3(3): CD003965. doi: 10.1002/14651858.CD003965.pub3.
- [17] Kurokawa Y, Koike K, Kaida Y, *et al.* Effectiveness of cryofiltration and mizoribine combination with oral steroid therapy in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis due to essential cryoglobulinemia [J]. *CEN Case Rep*, 2019, 8(3): 205-211.
- [18] Kondoh T, Ikezumi Y, Yokoi K, *et al.* Assessment of factors associated with mizoribine responsiveness in children with steroid-dependent nephrotic syndrome [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(9): 1154-1160.

- [19] Lee D, Kim HY, Lee JH, *et al.* Long-term Survival Analysis of Kidney Transplant Recipients Receiving Mizoribine as a Maintenance Immunosuppressant: A Single-Center Study [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(8): 2637-2642.
- [20] Huang Y, Han M, Yang D, *et al.* Comparative Study of Mizoribine and Mycophenolate Mofetil Combined with a Calcineurin Inhibitor-Based Immunosuppressive Regimen in Patients with Alternative Donor Hematopoietic Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(9): 1663-1669.
- [21] Mizutani A, Fujinaga S, Sakuraya K, *et al.* Positive effects of single-daily high-dose mizoribine therapy after cyclophosphamide in young children with steroid-dependent nephrotic syndrome [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(2): 244-250.
- [22] Hama T, Nakanishi K, Ishikura K, *et al.* Study protocol: high-dose mizoribine with prednisolone therapy in short-term relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome to prevent frequent relapse (JSKDC05 trial) [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 223.
- [23] Ren P, Han F, Chen L, *et al.* The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. *Am J Nephrol*, 2012, 36(3): 271-277.
- [24] 涂娟, 陈朝英. 以轻度蛋白尿为主要表现的儿童紫癜性肾炎临床分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(17): 1313-1315.
- [25] Sakurai K, Kubo K, Kanda H, *et al.* Efficacy of combination therapy with tacrolimus and mizoribine for cyclophosphamide-resistant ANCA-associated glomerulonephritis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(12): 2214-2216.
- [26] Ikeda Y, Fukunari K, Uchiumi S, *et al.* A case of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with anti-glomerular basement membrane antibodies that was successfully treated with mizoribine as a safe and effective remission maintenance therapy with prednisolone and plasma exchange [J]. *CEN Case Rep*, 2020, 9(1): 42-47.
- [27] Chen P, Xu X, Liu L, *et al.* Prediction of mizoribine pharmacokinetic parameters by serum creatinine in renal transplant recipients [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(3): 363-369.
- [28] Shi Y, Liu H, Chen XG, *et al.* Hyperuricemia in Living Donor Kidney Transplantation Patients During Mizoribine Administration Caused Mainly by Changes in Kidney Function [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(5): 1392-1396.
- [29] Li SF, Gong MJ, Sun YF, *et al.* In Vitro and in Vivo Antiviral Activity of Mizoribine Against Foot-and-Mouth Disease Virus [J]. *Molecules*, 2019, 24(9): 1723. doi: 10.3390/molecules24091723.
- [30] 薛源, 赵宇蕾, 齐谢敏, 等. 有限采样法估算肾病患者口服咪唑立宾药时曲线下面积模型的建立与验证 [J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(9): 968-973.

(收稿日期: 2021-02-01; 修回日期: 2021-06-01)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 朱一起)