

论 著

(临床研究)

咪唑立宾联合糖皮质激素治疗儿童 IgA 肾病的临床研究

张 沛, 周 昱, 高春林, 夏正坤

【摘要】 目的 探讨咪唑立宾(MZR)治疗儿童 IgA 肾病(IgAN)的疗效与安全性。**方法** 选择 2016 年 1 月至 2018 年 12 月东部战区总医院儿科收治的儿童 IgAN 46 例,根据治疗方法不同,按照随机数字法分为强的松(PDN)与 MZR 联合治疗组(联合组, $n=24$)和 PDN 单药治疗组(单药组, $n=22$)。分析 2 组患儿随访 3 个月、6 个月、12 个月和 24 个月的实验室检查结果、预后和不良反应。**结果** 联合组 12 个月和 24 个月 ALB 水平高于基线值($P<0.05$);单药组 24 个月白蛋白(ALB)水平高于基线值($P<0.05$);联合组 12 个月和 24 个月尿蛋白定量水平低于基线值($P<0.05$, $P<0.01$);单药组 24 个月尿蛋白定量水平低于基线值($P<0.05$, $P<0.01$);联合组 6 个月、12 个月和 24 个月尿 N-乙酰- β -D-葡萄糖苷(NAG)酶水平低于基线值($P<0.01$);单药组 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 12 个月和 24 个月尿视黄醇结合(RB)蛋白水平低于基线值($P<0.05$, $P<0.01$);单药组 24 个月尿 RB 蛋白水平低于基线值($P<0.01$)。主要终点预后:24 个月随访结束,联合组总体预后(91.67%)高于单药组(68.18%, $P<0.05$),无一例达到次要终点。联合组呼吸道感染次数(54.17%)的比例高于单药组(22.73%, $P<0.05$),联合组病情复发次数(12.50%)低于单药组(50.00%, $P<0.05$)。联合组蛋白消失比例明显高于单药组($P<0.05$),激素累积剂量低于单药组[(2.45 ± 0.61) mg/dvs (3.12 ± 0.74) mg/d, $P<0.05$]。**结论** MZR 联合 PDN 治疗儿童 IgAN 有效性和安全性较高,临床效果高于单药 PDN,且长期预后好于单药 PDN 治疗。

【关键词】 咪唑立宾; IgA 肾病; 儿童; 临床研究**【中图分类号】** R726.9; R692.31**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2022)04-0356-06**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.04.005

Clinical research of mizoribine in the treatment of children with IgA nephropathy

ZHANG Pei, ZHOU Yu, GAO Chun-lin, XIA Zheng-kun

(Department of Paediatrics, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine/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 IgA nephritis (IgAN).

Methods From January 2016 to December 2018, 46 cases of children IgAN admitted to the Department of Paediatrics of Jinling Hospital were analyzed. According to treatment, all patients were divided into prednisone (PDN) and MZR combined treatment groups (PDN+MZR group, $n=24$) and PDN monotherapy group (PDN group, $n=22$). The laboratory tests of 3month (M), 6M, 12M and 24M follow-up time, prognosis and adverse reactions of the two groups of children were analyzed. **Results** At the follow-up time of 12M and 24M, the albumin (ALB) levels in PDN+MZR group were higher than baseline ($P<0.05$). At 24M time, the ALB levels in PDN group were higher than baseline ($P<0.05$). At 12M and 24M time, urine protein level in PDN+MZR group were lower than base-

line ($P<0.05$, $P<0.01$). At 24M time, urine protein level in PDN group were lower than baseline ($P<0.05$, $P<0.01$). At 6M, 12M and 24M time, the urinary NAG enzyme level in PDN+MZR group were lower than baseline ($P<0.01$). At 12M and 24M time, the urinary NAG enzyme level in PDN group were lower than baseline ($P<$

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,南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)儿科(张 沛、周 昱、高春林、夏正坤)

通信作者:夏正坤, E-mail: njxzk@126.com

0.05, $P < 0.01$). At 12M and 24M time, the urinary RB protein levels in PDN+MZR group were lower than baseline ($P < 0.05$, $P < 0.01$). At 24M time, the urine RB protein level in the PDN group was lower than baseline ($P < 0.01$). Primary end-point prognosis: at the time of 24M follow-up, the overall prognosis of PDN+MZR group (91.67%) was higher than PDN group (68.18%, $P < 0.05$). And none of the patients reached the secondary end-point. The proportion of respiratory infections in PDN+MZR group (54.17%) was higher than that of the PDN group (22.73%, $P < 0.05$). And the number of recurrences in PDN+MZR group (12.50%) was lower than that of the PDN group (50.00%, $P < 0.05$). The proportion of protein was significantly higher than that in the PDN group ($P < 0.05$). And the cumulative dose of glucocorticoid in the PDN+MZR group was lower than PDN group [(2.45±0.61)mg/d vs (3.12±0.74)mg/d, $P < 0.05$]. **Conclusion** MZR combined with PDN shows high efficacy and safety in the treatment IgAN children, the clinical effect is higher than single-agent PDN, and the long-term prognosis is better than single-agent PDN.

[Key words] mizoribine; IgAN; children; clinical research

0 引言

原发性免疫球蛋白 A 肾病 (immunoglobulin A nephropathy, IgAN) 是以 IgA 为主的免疫球蛋白在肾小球系膜区沉积为特点的原发性肾小球肾炎。IgAN 是全球范围内最为常见的原发性肾小球疾病, 临床、生物学和组织学特征变化较大, 临床表现从孤立性血尿到急进性肾小球肾炎等表现各异, 而且有超过 50% 的 IgAN 没有明显的临床症状, 多数是在偶然发现镜下血尿、蛋白尿, 高血压和肾功能不全后, 依赖肾脏病理明确诊断^[1-2]。在临床上有 5%~30% 的 IgAN 能完全缓解^[3]。约 15% 至 20% 的 IgAN 在 10 年内发展为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD), 30% 至 40% 在 20 年内发展为 ESRD^[4], 因此早期干预及相应的治疗可以预防或延缓慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的发生。由于儿童在诊断原发性 IgAN 后, 预期存活较长时间, 因此临床上需要选择安全有效的药物, 避免长期的毒副作用。咪唑立宾 (Mizoribine, MZR) 是从霉菌 E2 的培养液中分离而得的一种咪唑类核苷, 其机制是特异性地抑制快速增长淋巴细胞的分裂和增殖, 发挥免疫抑制作用。MZR 在肾病综合征、IgAN 和成人 IgAN 的临床治疗中已显示出其免疫抑制作用, 但治疗儿童原发性 IgAN 的报道较少。本研究旨在探究 MZR 治疗儿童原发性 IgAN 有效性和安全性, 为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 1 月至 2018 年 12 月东部战区总医院儿科诊断为原发性 IgAN 儿童 50 例进行前瞻性随机对照研究。诊断标准: 所有患儿均行肾穿刺活检术, 根据肾组织病理结果确诊 IgAN;

免疫荧光为在肾小球系膜区或伴毛细血管祥有以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积或仅有 IgA 沉积^[5]。并排除过紫癜性肾炎 (henoch-schonlein purpuranephropathy, HSPN)、狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN)、慢性肝病等疾病所致 IgA 在肾组织沉积者。入组标准: ①临床诊断和肾组织病理表现符合 IgAN; ②年龄 < 18 周岁; ③确诊和随访开始之前未曾使用血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB)、糖皮质激素或免疫抑制剂药物 (包括他克莫司、环孢素、环磷酰胺、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、来氟米特和利妥昔单抗等) 治疗。排除标准: ①继发性 IgAN, 如 HSPN、LN 和感染因素等; ②继发性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), 估算肾小球滤过率 (estimate glomerular filtration rate, eGFR) < 60 mL/min/1.73 m²; ③IgAN 临床分型为急进性肾小球肾炎型和慢性肾炎型; ④活检后随访时间少于 6 个月; ⑤除 MZR 外, 使用其他免疫抑制剂; ⑥血白细胞计数 < 3000/mm³; ⑦血 CD4⁺ T 细胞 < 200 个/U; ⑧临床和病理资料不全。按照随机数字法分为 2 组: 强的松 (prednisone, PDN) 联合 MZR 治疗组 (联合组) 25 例, PDN 单药治疗组 (单药组) 25 例。所有患儿随访 6~24 个月, 随访期间, 有 4 例失访 (8.00%), 随访结束, 联合组 24 例, 单药组 22 例。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 (批准号: 2015JLHGKJDWLS-132), 所有入组患儿家长或其监护人均签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 联合组患儿给予 PDN+MZR 治疗, 单药组给予 PDN 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,早餐后服用),尿蛋白缓解 6~9 个月后可逐渐减量。调整 MZR 药峰浓度(peak concentration, C_{max})维持 2~5 μg/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 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 观察入组患儿实验室检查结果、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。随访主要终点:研究开始后 24 个月蛋白尿消失的患者的比例;次要终点:血清肌酐(serum creatinine, Scr)增加 50%或(和)eGFR 降低 50%。蛋白尿消失定义:24 h 尿蛋白定量<150 mg 或尿蛋白/肌酐(mg/mg)<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}^[6]。

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±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 R×C 列联表的 χ^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、临床分型、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 蛋白的基线值水平无差异($P>0.05$)。2 组患儿经治疗,联合组 12 个月和 2 个月 ALB 水平高于基线值($P<0.05$),单药组 24 个月 ALB 水平高于基线值($P<0.05$);联合组 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),单药组 24 个月尿蛋白定量水平低于基线值($P<0.05$, $P<0.01$);联合组 6 个月、12 个月和 24 个月尿 NAG 酶水平低于基线值($P<0.01$),单药组 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 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 24 个月尿 RB 蛋白水平低于基线值($P<0.01$)。见表 2。

表 1 联合组和单药组原发性 IgAN 患儿基本资料比较

项目	单药组(<i>n</i> =22)	联合组(<i>n</i> =24)
性别[男, <i>n</i> (%)]	13(59.09)	14(58.33)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	8.12±2.09	8.51±2.24
孤立性血尿型[<i>n</i> (%)]	4(18.18)	3(12.50)
孤立性蛋白尿型[<i>n</i> (%)]	4(18.18)	5(20.83)
血尿和蛋白尿型[<i>n</i> (%)]	7(31.82)	7(29.17)
肾病综合征型[<i>n</i> (%)]	6(27.27)	7(29.17)
急性肾炎型[<i>n</i> (%)]	1(4.55)	2(8.3)
Scr[M(P25, P75), μmol/L]	42.25 (29.25, 53.50)	41.76 (30.25, 55.13)
血 UA[M(P25, P75), μmol/L]	243.25 (172.75, 362.50)	254.50 (184.75, 351.25)
eGFR($\bar{x}\pm s$, mL/min/1.73m ²)	95.06±16.21	96.24±15.43
血 ALB($\bar{x}\pm s$, g/L)	29.32±4.88	31.08±5.21
尿蛋白定量 [M(P25, P75), g/(L·24 h)]	1.47 (0.71, 2.07)	1.54 (0.68, 1.83)
牛津分型(MEST-C)[<i>n</i> (%)]		
M1	6(27.27)	7(29.17)
S1	6(27.27)	8(33.33)
E1	8(36.36)	10(41.67)
T1	5(22.73)	5(20.83)
T2	2(9.09)	3(12.50)
C1	4(18.18)	6(25.00)
C2	3(13.64)	3(12.50)

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 主要终点预后:24 个月随访结束,联合组总体预后(91.67%)高于单药组(68.18%, $P<0.05$),2 组患儿无一例达到次要终点。不良反应:联合组呼吸道感染次数的比例(54.17%)高于单药组(22.73%, $P<0.05$)。病情复发:联合组病情复发次数的比例(12.50%)低于单药组(50.00%, $P<0.05$)。见表 3。联合组尿蛋白消失比例明显高于单药组($\chi^2=4.447$, $P=0.035$),见图 1。

表 2 不同随访时间联合组和单药组原发性 IgAN 患儿实验室数据比较($\bar{x}\pm s$)

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)					
单药组($n=22$)	29.32 \pm 4.88	31.65 \pm 5.31	36.59 \pm 5.74	38.57 \pm 6.32	45.43 \pm 6.17*
联合组($n=24$)	31.08 \pm 5.21	34.58 \pm 5.44	37.76 \pm 5.37	42.19 \pm 5.53*	44.24 \pm 6.36*
尿蛋白定量(mg/kg·24h)					
单药组($n=22$)	0.79 \pm 0.18	0.63 \pm 0.14	0.52 \pm 0.10	0.47 \pm 0.09	0.35 \pm 0.06*
联合组($n=24$)	0.84 \pm 0.22	0.65 \pm 0.13	0.54 \pm 0.09	0.39 \pm 0.07**	0.26 \pm 0.07**
尿 NAG 酶(U/g·Cr)					
单药组($n=22$)	31.52 \pm 7.68	23.86 \pm 6.32	17.74 \pm 5.20	12.57 \pm 2.65*	7.85 \pm 2.21**
联合组($n=24$)	34.52 \pm 8.31	26.75 \pm 5.53	15.32 \pm 4.08**	13.42 \pm 3.42**	8.47 \pm 2.06**
尿 RBP(mg/L)					
单药组($n=22$)	1.18(0.83, 2.36)	0.89(0.69, 1.74)	0.73(0.64, 1.56)	0.67(0.58, 1.09)	0.43(0.18, 0.55)**
联合组($n=24$)	1.26(0.78, 2.24)	0.93(0.74, 1.86)	0.81(0.64, 1.06)	0.44(0.19, 0.67)*	0.42(0.21, 0.56)*

ALB:白蛋白;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 联合组和单药组原发性 IgAN 患儿不良反应和病情复发比较[n (%)]

项目	单药组 ($n=22$)	联合组 ($n=24$)	χ^2 值	P 值
主要终点	15(68.18)	23(91.67)	4.023	0.045
病情复发(次)	11(50.00)	5(20.83)	4.305	0.038
高尿酸血症	1(4.55)	3(12.50)	0.915	0.339
肝酶升高	1(4.55)	2(8.33)	0.270	0.603
呼吸道感染(次)	13(59.09)	7(29.17)	4.182	0.041

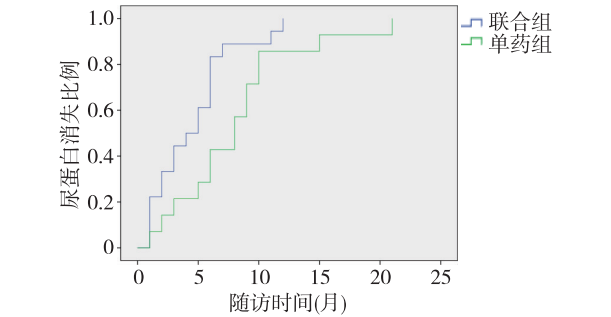


图 1 联合组和单药组原发性 IgAN 患儿尿蛋白消失曲线

2.4 患儿激素累积剂量比较 随访结束,单药组激素累积剂量为(3.12 \pm 0.74)mg/d,联合组为(2.45 \pm 0.61)mg/d,2组比较差异有统计学意义($t=2.250$, $P=0.029$),见图 2。

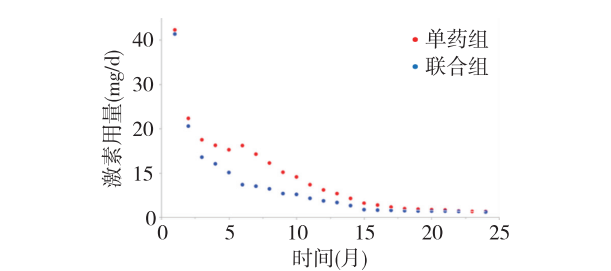


图 2 联合组和单药组原发性 IgAN 患儿激素累积剂量比较

3 讨 论

Berger 和 Hinglais^[7] 在 1968 年将 IgAN 描述为在病毒性上呼吸道感染期间,出现肉眼血尿,主要累及儿童和年轻人。IgAN 是儿童和青少年中最常见的原发性肾小球肾炎之一,尤其是在西方和亚洲国家^[8-10]。儿童 IgAN 的发病率为 0.3~10/百万人/年,是成人的 2~33 倍^[11-14]。不同地区 IgAN 占儿童肾活检的比例是不同的,与医疗技术和开展肾活检的普及程度相关:在欧洲,IgAN 占儿童肾活检的 20%~26%,南美是 14.5%,日本和韩国分别是 32%和 40%,而在非洲仅占 2.8%。在中国,17%~20%的儿童肾活检病理诊断为 IgAN^[13,15-19]。IgAN 是全球范围内最常见的肾小球肾炎,是所有年龄段原发性肾小球疾病儿童肾衰竭的主要原因^[20]。

2019 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南建议,对于蛋白尿>200 mg/d 的 IgAN 儿童均应接受 ACEI 或 ARB 阻断剂治疗;对于蛋白尿>1g/d 和病理表现为系膜细胞增生的 IgAN 儿童,除肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)阻断剂之外,建议使用糖皮质激素治疗^[21]。国内的指南也指出,儿童 IgAN 的主要治疗药物包括 RAS 阻断剂、激素和免疫抑制剂。根据临床表现和肾脏病理的不同,激素可与环磷酰胺、硫唑嘌呤和霉酚酸酯联合治疗。但上述免疫抑制剂的不良反应(胃肠道反应、感染、骨髓抑制、肝损伤、性腺损伤、肾小球和肾小管损伤),会影响患儿的药物耐受和疗程。因此,如何选择适合于儿童的安全有效药物是临床治疗

儿童 IgAN 的首要问题。

MZR 是 1971 年从土壤中分离的子囊菌培养滤液中分离出来的一种咪唑类核苷,其作用机制是:在腺苷激酶的作用下磷酸化,形成活性物质 5-磷酸 MZR,竞争性抑制嘌呤合成系统中的肌苷酸至鸟苷酸途径从而抑制核酸合成,从而抑制细胞增殖^[22]。MZR 通过上调 p27 kip1 的蛋白表达,有效抑制细胞增殖,阻止细胞从 G1 期进入 S 期。1984 年,MZR 在日本上市,适应证为肾移植术后免疫排斥治疗,1990 年和 1992 分别增加狼疮性肾炎和类风湿性关节炎适应证。近些年,MZR 在治疗肾病综合征、膜增生性肾小球肾炎、狼疮性肾炎和成人 IgAN 等应用广泛^[2, 23-25],但是 MZR 治疗儿童 IgAN 的报道不多。

本研究结果显示,联合组和单药组 ALB 水平高于基线值($P<0.05$),尿蛋白定量、尿 NAG 酶和尿 RB 蛋白水平低于基线值($P<0.05$, $P<0.01$),说明 MZR 对儿童 IgAN 治疗效果明显。联合组 ALB 水平明显恢复的时间早于单药组,联合组尿蛋白定量、尿 NAG 酶和尿 RB 蛋白明显下降的时间早于单药组,而且,联合组尿蛋白消失的时间早于单药组,表明 PDN 联合 MZR 治疗临床有效作用时间早于单独激素的治疗,其原因与 MZR 的作用机制有关:MZR 可以与泌尿及神经系统的 14-3-3 蛋白结合,改变其构象,并与糖皮质激素受体结合,增加受体的转录活性,增强激素的临床效能,减少激素的用量,缩短激素疗程和减轻不良反应,本研究也表明,联合组的激素累积剂量明显低于单药组。

MZR 的不良反应与其作用机制密切相关,体内和体外实验结果显示 MZR 可影响消化系统、骨髓造血系统和泌尿生殖系统等^[26-27]。但临床报道 MZR 总体不良反应较少,尿酸升高相对多见^[28]。本研究中,2 组患儿共有 4 例出现尿酸一过性增高,但都在短时间内恢复正常。呼吸道感染是接受激素和免疫抑制剂治疗的肾脏病儿童最常见的不良反应,本组患儿共有 20 人(次)(36.36%)出现呼吸道感染,其中单药组的感染次数明显高于联合组,究其原因:①MZR 可减少激素用量,降低感染风险;②MZR 本身具有抗病毒作用,MZR 已被证明对巨细胞病毒、呼吸道合胞病毒、严重的急性呼吸综合征相关冠状病毒等具有抗病毒活性^[28]。MZR 抑制肾病综合征复发的临床作用显著^[6, 23],本研究也显示了

相似的结果,PDN 联合 MZR 可明显降低儿童 IgAN 的复发次数,明显低于单独激素的治疗,而且联合组的预后高于单药组,这与 MZR 与激素的相互作用,以及抗病毒和不良反应小的作用机相关。

综上,MZR 联合 PDN 治疗儿童 IgAN 效果显著,可显著降低蛋白尿,不良反应较少。MZR 与 PDN 联用临床起效时间早于单独 PDN 治疗,预后好于后者。且联合使用可减少激素使用剂量,降低激素不良反应。本研究的局限性是小样本单中心的研究,后期将进一步探究激素联合 MZR 和 MZR 单药治疗儿童 IgAN 的长期疗效和安全性,以及 MZR 治疗不同病理分型的儿童 IgAN 的疗效和预后。

【参考文献】

- [1] Coppo R. Clinical and histological risk factors for progression of IgA nephropathy: an update in children, young and adult patients[J]. *J Nephrol*, 2017, 30(3): 339-346.
- [2] Cambier A, Gleeson PJ, Flament H, et al. New therapeutic perspectives for IgA nephropathy in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(3): 497-506.
- [3] Huang C, Li X, Wu J, et al. The landscape and diagnostic potential of T and B cell repertoire in Immunoglobulin A Nephropathy[J]. *J Autoimmun*, 2019, 97: 100-107.
- [4] 吴和燕,高春林,夏正坤. IgA 肾病特异性生物标志物的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(9): 994-998.
- [5] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 原发性 IgA 肾病诊治循证指南(2016)[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(9): 643-646.
- [6] 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.
- [7] Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG[J]. *J Urol Nephrol (Paris)*, 1968, 74(9): 694-695.
- [8] Shen H, Gu W, Mao J, et al. Clinical characteristics of concomitant nephrotic IgA ne-phropathy and minimal change disease in children[J]. *Nephron*, 2015, 130(1): 21-28.
- [9] Wenderfer SE, Gaut JP. Glomerular diseases in children[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(6): 364-371.
- [10] Santangelo L, Netti GS, Giordano P, et al. Indications and results of renal biopsy in children: a 36-year experience[J]. *World J Pediatr*, 2018, 14(2): 127-133.
- [11] Dyga K, Szczepańska M. IgA vasculitis with nephritis in children[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(4): 513-519.
- [12] Hu S, Birg A, Hovaida M, et al. Avoiding "Rash" Conclusions: Challenge of IgA Vasculitis in Adults[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62

- (4):874-878.
- [13] Coppo R. Pediatric IgA nephropathy in Europe[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2019, 5(3): 182-188.
- [14] Coppo R, Robert T. IgA nephropathy in children and in adults two separate entities or the same disease[J]. *J Nephrol*, 2020, 33(6):1219-1229.
- [15] Cambier A, Rabant M, Peuchmaur M, *et al.* Immunosuppressive treatment in children with IgA nephropathy and the clinical value of podocytopathic features [J]. *Kidney Int Rep*, 2018, 3(4): 916-925.
- [16] Okpechi IG, Ameh OI, Bello AK, *et al.* Epidemiology of histologically proven glomerulonephritis in Africa: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152203. doi: 10.1371/journal.pone.0152203.
- [17] Nie S, He W, Huang T, *et al.* The spectrum of biopsy-proven glomerular diseases among children in China: a national, cross-sectional survey [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(7): 1047-1054.
- [18] Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, *et al.* Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: committee report for 2009 and 2010[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(2): 155-173.
- [19] Cho BS, Hahn WH, Cheong HI, *et al.* A nationwide study of mass urine screening tests on Korean school children and implications for chronic kidney disease management. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(2): 205-210.
- [20] 王 心, 陈 钺. 伴高尿酸血症的原发性 IgA 肾病的临床及病理特征分析[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(6): 600-603.
- [21] Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, *et al.* Management and treatment of glomerular diseases(part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(2): 268-280.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Takeuchi T, Okada K, Yoshida H, *et al.* Post-marketing surveillance study of the long-term use of mizoribine for the treatment of lupus nephritis: 2-Year results [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(1): 85-94.
- [26] Oda K, Mori N, Okumi M, *et al.* Uptake and metabolism of mizoribine, an immunosuppressant, in L5178Y-R mouse lymphoma cells in vitro and peripheral blood mononuclear cells of rats and kidney transplant recipients in vivo[J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2018, 33(5): 232-239.
- [27] 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.
- [28] Yi Shi, Hang Liu, Xin-Guo Chen, *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.

(收稿日期:2022-02-26; 修回日期:2022-05-24)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)