

· 病例报告 ·

原发性膜性肾病患儿的个体化用药分析

李玲^{1,2}, 郭宏丽¹, 郭慧蕾¹, 景霞¹, 陈峰¹, 方伟蓉², 许静^{1*}, 李运曼^{2*}

¹南京医科大学附属儿童医院药学部, 江苏 南京 210008; ²中国药科大学基础医学与临床药学院, 江苏 南京 211198

[摘要] 目的:分析1例原发性膜性肾病患儿的治疗过程,为该病的个体化给药提供参考。方法:通过医院Lis系统查阅患儿完整的病程录并对数据进行提取、汇总及分析。结果:该患儿肾活检示为膜性肾病,初始治疗使用泼尼松联合他克莫司,6个月后24 h尿蛋白未稳定转阴,先后加用霉酚酸酯及换用环磷酰胺冲击治疗后,心电图异常,暂停环磷酰胺治疗并重复肾活检,病理结果示无明显改变,所以联合他克莫司治疗时的获益/风险比较优。分析他克莫司血药浓度剂量比值(C_0/D)和24 h尿蛋白变化趋势,发现他克莫司 C_0/D 与24 h尿蛋白具有显著的负相关性($r = -0.632, P = 0.015$)。通过剂量调整、浓度监测以及用药教育最终达到他克莫司有效血药浓度范围。结论:临床应结合治疗药物监测、药物相互作用、相关基因检测和患者用药教育提高药物治疗的安全性、有效性和经济性,实现个体化用药的目的。

[关键词] 膜性肾病;他克莫司;24 h尿蛋白;治疗药物监测

[中图分类号] R726.9

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2020)09-1403-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20200929

肾病综合征(nephrotic syndrome NS)是儿童最常见的肾小球疾病之一,临床表现主要为大量蛋白尿(≥ 50 mg/kg)和低蛋白血症(≤ 25 g/L),伴或不伴有水肿和高脂血症(> 5.7 mmol/L)。膜性肾病为NS的一种病理改变类型,其特征性组织学改变为肾小球基底膜上皮细胞侧和足细胞之间形成免疫复合物沉积,这些沉积物可干扰足细胞屏障功能,从而导致大量蛋白从尿液中丢失^[1]。按病因可分为原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN)和继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN)。PMN主要发生于中老年人,在儿童中较少见^[2]。中国儿童PMN的检出率从4.4%(2009年)上升至9.1%(2013年)^[3],长期暴露于高水平的PM2.5会增加膜性肾病的发生风险^[4]。PMN预后差异较大,目前国内外对PMN的治疗仍存在争议,尚无公认的最佳治疗方案。掌握儿童PMN的病程特点,把握治疗时机并选择适当的治疗药物,是目前亟需解决的问题。本文为国内第1例关于儿童PMN治疗的用药分析文章,主要通过对他克莫司血药

谷浓度(C_0)和24 h总蛋白尿(24 h total proteinuria, 24 h TPU)的监测,回顾性分析该患儿的治疗情况,发挥临床药师的作用和价值,以期为临床治疗提供相关参考。本研究经医院伦理委员会批准,患儿监护人知情同意。

1 病例资料

患儿,女,3岁,2018年1月无明显诱因下出现双眼睑及下肢凹陷性水肿,并逐渐加重。于当地医院就诊,查尿检示尿蛋白阳性(+++),为进一步治疗于2018年1月8日就诊我院,拟诊“肾病综合征”,收住入院。曾多次感冒后眼睑浮肿,1~2 d后自行消退。有头孢地嗪过敏史,否认食物过敏史及“肝炎、结核、伤寒”等传染病史。入院后查体示:体温36.5℃,脉搏120次/min,呼吸20次/min,血压129/89 mmHg,体重18 kg。颜面及双下肢凹陷性浮肿明显,尿量偏少,有泡沫尿,余体格检查未见明显异常。

实验室检查白蛋白低(13.5 g/L),胆固醇(8.05 mmol/L)及甘油三酯(2.86 mmol/L)偏高,24 h TPU为2.8 g/L,肌酐正常(28.4 μ mol/L),纤维蛋白原偏高(5.38 g/L),C3、C4补体正常,IgG(< 1.37 g/L)和IgM(0.806 g/L)较低,结核感染T细胞检测为阴性,乙肝表面抗原抗体检测、HIV及梅毒特异性抗体检测均无异常。

该患者确诊为NS后,予低分子量肝素钙注射

[基金项目] 江苏省药学会-奥赛康医院药理学基金资助项目(A201606, A201810);南京市医学科技发展项目(YKK18147);南京市药学会-常州四药医院药学科研基金(2016YX011)

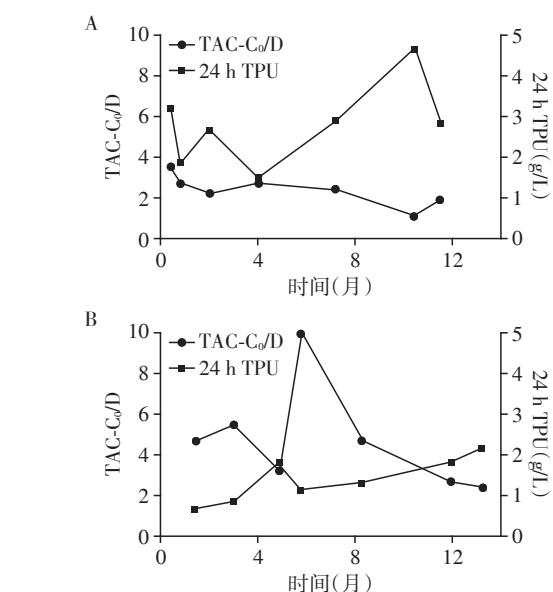
*通信作者(Corresponding author), E-mail: njxujing@163.com; yucaoren@sina.com

液、双嘧达莫片抗凝,匹多莫得口服溶液提高免疫力,并予标准剂量泼尼松 35 mg qd 诱导缓解治疗。激素诱导缓解 48 d 后,24 h TPU 为 1.72 g/L,尿蛋白仍未转阴,且白蛋白低于 30 g/L,予肾活检,病理结果显示为膜性肾病,结合既往病史及相关辅助检查诊断为 PMN。调整药物为口服泼尼松 35 mg,隔日 1 次,联合他克莫司(tacrolimus, TAC)0.5 mg q12 h,地尔硫卓 15 mg bid,泼尼松逐渐减量。TAC 用药后 28 d,监测血药浓度(谷浓度)为 2.7 ng/mL, CYP3A5 基因为 *1/*3 突变杂合型,24 h TPU 为 1.86 g/L,予调整剂量为早 1 mg,晚 0.5 mg,地尔硫卓调整为 15 mg tid。2018 年 7 月,患儿口服激素联合 TAC 治疗已半年,白蛋白渐上升至 37.5 g/L,但尿蛋白仍未稳定转阴,考虑治疗效果不佳,加用霉酚酸酯 0.25 g bid 治疗。TAC 联合霉酚酸酯治疗后 7 个月,患儿仍存在大量蛋白尿,排除禁忌证后予环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)200 mg×2 d 冲击治疗。预行第 5 次治疗(CTX 累积量 1.52 g)时发现心电图心电轴右偏,间歇性 V1 导联异常 q 波。24 h 动态心电图、心肌酶谱和心脏彩超提示无异常。CTX 治疗期间 24 h TPU 持续在 2.7~2.8 g/L,血清白蛋白在 27.2~28.1 g/L,未见好转,故暂停 CTX,予重复肾活检。结果显示肾小球基底膜未见明显增厚,PASM 染色下未见明显钉突形成;肾小球壁层上皮细胞未见增生,未见新月体形成;未见球囊粘连及肾小球节段硬化;肾小管偶见萎缩;间质未见明显炎性细胞浸润及纤维组织增生,血管大致正常。重复肾活检示为膜性肾病,肾小管间质未见明显纤维化,结合患儿既往用药病史,考虑 TAC 治疗有效,再次口服 TAC 1 mg q12 h,地尔硫卓 15 mg tid 并嘱患者定期监测血药浓度。此段治疗过程中患儿血肌酐未见明显异常。图 1 显示治疗期间 TAC 浓度剂量比(C₀/D)与 24 h TPU 的变化。

2 讨论

目前临床上关于儿童 PMN 的治疗,国内外尚无统一的治疗方案。全球改善肾脏病预后组织(Kidney Disease:Improving Global Outcomes, KDIGO)推荐儿童 PMN 的治疗可参考成人^[6],初始治疗选择糖皮质激素联合 CTX;TAC 可作为 PMN 初始治疗的替代方案,使用至少 6 个月,6 个月未完全或部分缓解者,建议停用。

TAC 和 CTX 治疗 PMN 的疗效差异尚无明确结论。最近的 1 项 Meta 分析表明二者治疗 PMN 的缓解率相当,但长期效果仍需进一步验证^[7]。Zhang 等^[8]指



A: C₀/D < 4, 24 h TPU 均值为 2.8 g/L; B: C₀/D > 4, 24 h TPU 均值为 1.4 g/L。

图1 治疗期间TAC浓度剂量比(C₀/D)与24 h TPU的变化

出,激素联合 CTX 冲击治疗的患者生存率和远期肾功能显著提高,但部分患者出现骨髓抑制、肝损害及心脏疾病等问题而无法接受治疗。该患儿使用 CTX 冲击治疗后,累积量至 1.52 g 时,24 h TPU 持续在 2.7~2.8 g/L,血清白蛋白 27.2~28.1 g/L,治疗效果较 TAC 治疗差,未有显著改善,同时该患儿心电图检查示心电轴右偏,间歇性 V1 导联异常 q 波,考虑到 CTX 潜在的心肌毒性,继续冲击治疗很有可能在原有心脏疾病的基础上诱发心脏不良反应,故未继续行 CTX 治疗。

TAC 是一种大环内酯类免疫抑制剂,可通过阻止白介素-2 的产生和 T 淋巴细胞的激活,从而发挥免疫抑制作用^[9]。另外,TAC 可以通过非免疫作用稳定足细胞肌动蛋白骨架,改善蛋白尿^[10]。目前,TAC 治疗 PMN 的应用越来越多。Di 等^[11]指出 TAC 联合低剂量激素治疗 PMN 的疗效确切,缓解率高,复发率低。然而,TAC 治疗窗狭窄,个体间差异较大,临床上通过治疗药物监测进行药物剂量调整^[12]。此外,CYP3A5 是 TAC 的主要代谢酶,其基因多态性对 TAC 的药代动力学及临床疗效有显著影响^[13-14]。临床药物遗传学实施联盟(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC)指南推荐^[15],相对于 CYP3A5 *3/*3 携带者,*1/*3 携带者起始剂量应增加 1.5~2.0 倍。中华医学会指南推荐 TAC 治疗激素耐药型 NS 时的给药剂量为 0.05~0.15 mg/(kg·d),维持谷浓度为 5~10 ng/mL^[16]。

该患儿泼尼松足量治疗 >4 周后,尿蛋白仍阳性,予肾活检证实为膜性肾病后,在激素治疗基础上联合使用 TAC [0.056 mg/(kg·d)],在第 12、28 天时的血药浓度检测结果提示浓度较低,且 24 h TPU 未降低,同时 CYP3A5 基因分型检测结果为 *1/*3 突变杂合型,因此将 TAC 加量至 0.083 mg/(kg·d),浓度为 4.1~8.2 ng/mL。然而,在调整多种治疗方案后该患儿 24 h TPU 仍未呈现稳定下降趋势。二次肾活检发现肾小球基底膜未见明显增厚,间质未见明显炎症细胞浸润及纤维组织增生,考虑 TAC 治疗有效,继续使用。在此基础上对 TAC 浓度剂量比值(C_0/D)与 24 h TPU 变化进行分析发现, C_0/D 较高时,24 h TPU 水平较低(图 1A),而 C_0/D 较低时,24 h TPU 水平较高(图 1B),Pearson 相关性分析示 R 为 -0.632, P 值为 0.015,差异有统计学意义(通过 SPSS 20.0 分析, C_0/D 与 24 h TPU 均服从正态分布,故使用 Pearson 相关性检验)。因此,我们推断 TAC 浓度剂量比较高时,蛋白尿控制较好,故增加 TAC 剂量至 0.11 mg/(kg·d)。

此外,为尽可能减少 TAC 使用剂量,该患儿服用地尔硫卓以提高 TAC 血药浓度。根据前期报道^[17],在儿童 NS 治疗中,地尔硫卓耐受性良好,可抑制 TAC 的代谢从而提高其血药浓度,减少 TAC 用量,避免高剂量 TAC 导致的肾毒性等,同时可有效防治高血压。Choong 等^[18]也报道,地尔硫卓可提高 TAC 血药浓度,可以考虑应用于肝肾功能受损,不宜使用较高剂量 TAC,或难以提高血药浓度的 NS 患儿。另一方面,减少 TAC 剂量还可在一定程度上减轻患者的经济负担。

值得注意的是,该患儿 TAC 血药浓度个体内差异较大。TAC 水平的波动可能是由于剂量的调整以及药物相互作用等。当患者维持稳定的 TAC 剂量,其浓度波动是影响药物吸收和代谢的药代动力学因素、药物相互作用和治疗依从性的反映^[19]。除地尔硫卓外,泼尼松可能会对 TAC 浓度产生影响。Bergmann 等^[20]报道,糖皮质激素可能诱导 CYP3A 酶从而增加 TAC 的代谢。另外 Seibert 等^[21]发现, CYP3A5*1 等位基因表达者具有更显著的个体内差异。Rozen-Zvi 等^[22]表明, TAC 高个体内变异与平均谷浓度低对肾移植受者移植物功能有协同的有害影响,因此高个体内变异患者需要更高的 TAC 血药浓度。而 TAC 需要长程服药,该患儿年龄仅 3 岁,其用药依从性、检测谷浓度的采血时间、是否服用其他影响药物吸收代谢的食物如高脂饮食、西柚汁^[23]等均会影响 TAC 的浓度。因此在根据血药浓度调整

剂量的同时应加强对患儿及家长的用药教育,以保证疗效最大化的同时减少药物不良反应的发生。

该患儿病程迁延 1 年余,在调整多种给药方案后 24 h TPU 未得到平稳下降,对其 TAC 的 C_0/D 和 24 h TPU 做相关性分析后发现, C_0/D 较高时, 24 h TPU 降低,故最终治疗考虑调整 TAC 剂量,以期达到较高血药浓度。在临床上应结合相关基因检测,药物相互作用和治疗药物监测等,以提高药物治疗的安全性、有效性和经济性。

[参考文献]

- [1] KERI K C, BLUMENTHAL S, KULKARNI V, et al. Primary membranous nephropathy: comprehensive review and historical perspective [J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95 (1119):23-31
- [2] HAO G X, HUANG X, ZHANG D F, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in children with nephrotic syndrome [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84 (8) : 1748-1756
- [3] LIU A, WU H, SU Y, et al. Idiopathic membranous nephropathy in children in China [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2015, 34(3):185-189
- [4] XU X, WANG G, CHEN N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(12) : 3739-3746
- [5] KDIGO. Clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. *Kidn Inter Suppl*, 2012, 2(2) : 186-197
- [6] LI Y C, HUANG J, LI X, ZHAO S M. A comparison of cyclophosphamide versus tacrolimus in terms of treatment effect for idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis [J]. *Nefrologia*, 2019, 39(3) : 269-276
- [7] 杨伟伟, 张晓波, 季晓琪, 等. 霉酚酸酯与环磷酰胺治疗难治性肾病综合征疗效和安全性比较的 Meta 分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(8) : 1172-1177
- [8] ZHANG X J, JI C F, YUAN J Z, et al. Efficacy and safety of tacrolimus - based treatment for nephrotic idiopathic membranous nephropathy in young adults: a retrospective study [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(10) : 633-639
- [9] FAN L, LIU Q, LIAO Y, et al. Tacrolimus is an alternative therapy option for the treatment of adult steroidresistant nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(2) : 459-468
- [10] WEN Y, LIU L, ZHOU P, et al. Tacrolimus restores podocyte injury and stabilizes the expression of Cabin1 in 5/6 nephrectomized rats [J]. *Renal Failure*, 2016, 38 (4) : 564-570
- [11] DI J, QIAN Q, YANG M, et al. Efficacy and safety of long-

- course tacrolimus treatment for idiopathic membranous nephropathy[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 979-984
- [12] NGUYEN T H, MOUKSASSI M S, HOLFORD N, et al. Model evaluation of continuous data pharmacometric models: metrics and graphics [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2017, 6(2): 87-109
- [13] MAC GUAD R, ZAHARAN NL, CHIK Z, et al. Effects of CYP3A5 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(1): 81-87
- [14] KATO H, USUI M, MURAKI Y, et al. Long-term influence of CYP3A5 gene polymorphism on pharmacokinetics of tacrolimus and patient outcome after living donor liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(4): 1087-1094
- [15] BIRDWELL K A, DECKER B, BARBARINO J M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing [J]. *Clin pharmacol ther*, 2015, 98(1): 19-24
- [16] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016) [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 10(55): 729-734
- [17] SUN JY, HU Y H, GUO H L, et al. Diltiazem used as a tacrolimus - sparing agent for treatment of pediatric patients with refractory nephrotic syndrome: a case report and retrospective analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(4): 591-593
- [18] CHOONG C L, WONG H S, FEI Y L, et al. Dose response relationship between diltiazem and tacrolimus and its safety in renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(8): 2515-2520
- [19] JOUVE T, NOBLE J, ROSTAING L, et al. An update on the safety of tacrolimus in kidney transplant recipients, with a focus on tacrolimus minimization [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(4): 285-294
- [20] BERGMANN T K, HENNIG S, BARRACLOUGH K A, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant patients: impact of CYP3A5 genotype on starting dose [J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(1): 62-70
- [21] SEIBERT S R, SCHLADT D P, WU B, et al. Tacrolimus trough and dose intra-patient variability and CYP3A5 genotype: Effects on acute rejection and graft failure in European American and African American kidney transplant recipients [J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(12): e13424
- [22] ROZEN-ZVI B, SCHNEIDER S, LICHTENBERG S, et al. Association of the combination of time-weighted variability of tacrolimus blood level and exposure to low drug levels with graft survival after kidney transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(2): 393-399
- [23] ZHAI X, CHEN C, XU X, et al. Marked change in blood tacrolimus concentration levels due to grapefruit in a renal transplant patient [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(5): 819-822

[收稿日期] 2019-12-18

**欢迎关注本刊微博、微信公众号!**