

他克莫司致肾病综合征患儿急性肾损伤的高危因素分析

高萍¹ 栾江威² 王筱雯² 刘茂昌¹ 汪洋¹ 徐华¹

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 1. 药学部; 2. 肾内科 武汉 430016)

摘要 目的:总结分析他克莫司导致肾病综合征(NS)患儿发生急性肾损伤(AKI)的特点和高危因素。**方法:**收集我院因他克莫司导致 AKI 的 7 例 NS 患儿的临床资料、联合用药情况和实验室检查数据,分析该群体发生他克莫司相关 AKI 的特点。**结果:**除 1 例患儿外,其余 6 例患儿谷浓度均 $< 10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。患儿从开始使用他克莫司到发生 AKI 的时间中位数为 14 d。发生 AKI 后,4 例患儿停用他克莫司,3 例减量,此后患儿的肾功能均恢复。长期随访发现,除 1 例患儿由 CKD 3 期进展为 CKD 5 期外,其余 6 例患儿肾功能均稳定在正常水平。**结论:**NS 患儿发生他克莫司相关 AKI 的高危因素包括:肾病综合征的未缓解状态、急性胃肠炎、感染和联合用药。存在高危因素的 NS 患儿使用他克莫司时,应注意监测尿量和肌酐,及时发现 AKI 情况。

关键词 他克莫司;急性肾损伤;儿童;肾病综合征;高危因素

中图分类号:R969 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)04-0233-04

Risks Factors of Tacrolimus-induced Acute Renal Injury in Children with Nephrotic Syndrome

Gao Ping¹, Luan Jiangwei², Wang Xiaowen², Liu Maochang¹, Wang Yang¹, Xu Hua¹

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Nephrology, Wuhan Children's Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China

ABSTRACT Objective: To investigate the characteristics and risk factors of tacrolimus-induced acute renal injury (AKI) in children with nephrotic syndrome (NS). **Methods:** The clinical data, combination medications and laboratory data of 7 NS children who suffered from AKI in our hospital were collected retrospectively, and then the characteristics of tacrolimus-induced AKI were analyzed. **Results:** Except for one patient, the tacrolimus trough levels of the other 6 patients were lower than $10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$. Patients developed AKI at a median of 14 days after tacrolimus treatment. All AKI was recovered after tacrolimus reduced in 3 patients and discontinued in 4. After a long-term follow up, the renal function of six patients kept normal, whereas one patient with stage 3 CKD progressed to stage 5 CKD. **Conclusion:** The unrelieved state of NS, acute gastroenteritis, infection and drug combination were the risk factors of tacrolimus-induced AKI in NS children. When the above situation occurs in children with NS, urine volume and creatinine should be closely monitored in order to timely recognize tacrolimus-induced AKI.

KEY WORDS Tacrolimus; Acute renal injury; Children; Nephrotic syndrome; High risk factor

他克莫司(tacrolimus)是新型的钙调磷酸酶类免疫抑制药,已被广泛用于难治性肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的治疗^[1],但该药可能会导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。目前他克莫司致 AKI 的报道多见于成人器官移植患者^[2],在 NS 患儿中的报道较少^[3,4]。鉴于儿童和成人在解剖结构和生理功能方面存在诸多差异,且 NS 和器官移植疾病本身及联合用药也差别较大,因此现有文献报道的他克莫司致 AKI 的高危因素对 NS 患儿借鉴意义有限。本文通过回顾分析 7 例使用他克

莫司治疗 NS 导致 AKI 患儿的临床资料,结合文献报道,探讨该人群发生他克莫司相关 AKI 的高危因素,以期为临床及时发现并防治 AKI 提供借鉴。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2015 年 6 月 1 日~2018 年 6 月 1 日在武汉市儿童医院住院,符合 NS 的诊断标准,使用他克莫司胶囊治疗,并有完整病历资料的患儿病例,排除使用他克莫司前使用过环孢素,或使用他克莫司期

间由其他原因导致 AKI 的病例。使用诺氏(Naranjo's)评估量表对他克莫司和 AKI 的因果关系进行评价^[5],关联性为“肯定”和“很可能有关”的病例纳入本研究。

1.2 方法

收集患儿的病历资料,记录患儿年龄、性别、原发疾病、服药至出现 AKI 的时间、用药前后血清肌酐检测结果、他克莫司全血谷浓度、联合用药以及 AKI 的治疗和预后。

1.3 诊断标准

NS 诊断采用中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的标准^[6],即满足 24 h 尿蛋白定量 $\geq 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,且血浆白蛋白低于 $25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,伴或不伴高脂血症和水肿。根据国际改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南推荐的 AKI 诊断标准^[7],48 h 内血肌酐增高 $\geq 26.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\geq 0.3 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$)或血肌酐增高至基础值的1.5倍以上,且明确或经推断其发生在之前 7 d 之内,诊断为 AKI。鉴于 NS 病情本身也会导致尿量减少,故不以尿量作为衡量 AKI 的标准。

2 结果

2.1 一般情况

使用他克莫司发生 AKI 的 NS 患儿共有 7 例,其中男 6 例,女 1 例;年龄 2.6 ~ 9.2 岁,平均 (4.7 ± 2.1) 岁;病程 1.2 ~ 32 个月,平均 (8.3 ± 10.5) 个月。患儿诊断为激素耐药型 NS 5 例,其中 1 例为肾炎型 NS,频发发型 NS 2 例;肾脏病理为 5 例微小病变,1 例轻度系膜增生性肾小球肾炎,1 例局灶节段性肾小球硬化(FSGS),均不伴肾小管间质损伤。7 例患儿诺氏评分为 5 ~ 7 分,关联性评价为很可能有关。见表 1。

2.2 他克莫司的影响及处理

应用他克莫司治疗前,所有患儿均处于 NS 复发状态,尿蛋白定量均 $> 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,除 1 例患者处于 CKD 3 期外,其他患儿的肾功能均正常。所有患者他克莫司的初始剂量均在 $0.05 \sim 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 范围内。除 1 例患儿谷浓度为 $10.6 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 外,其他 6 例患儿谷浓度均 $< 10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。患儿从开始使用他克莫司到发生 AKI 的时间范围为 5 ~ 124 d,中位数为 14 d。发生 AKI 后,有 4 例患儿直接停用他克莫司,3 例减量,之后患儿的肾功能均恢复。后期对患儿进行了 8 个月 ~ 2 年的随访,除了 1 例患儿由 CKD 3 期进展为 CKD 5 期

外,其余 6 例患儿肾功能均稳定在正常水平。见表 1。

表 1 7 例 NS 患儿临床及实验室检查资料

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7
年龄(岁)	9.2	3.4	4.6	2.6	4.1	4.9	3.9
治疗前尿蛋白 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	52	277	282	308	210	181	62
AKI 前血肌酐 ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	32.8	120.3	36.3	36.0	38.8	28.2	39.1
Tac 用量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	0.062	0.051	0.077	0.086	0.079	0.091	0.067
用药到发生 AKI 的时间(d)	5	44	6	8	119	14	124
Tac 血药浓度 ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	10.6	2.0	3.5	4.3	2.3	7.3	6.9
发生 AKI 时血 肌酐($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	152.7	228	132.3	67.6	75.9	259.9	105.8
随访时间 (月)	23	10	24	15	19	14	8
随访期间血肌酐 ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	28.1 ~ 35.4	CKD5, PD ^a	34.1 ~ 39.3	20.8 ~ 26.0	31.5 ~ 42.7	30.0 ~ 45.7	39.6 ~ 45.9
诺氏评分	7	6	6	5	6	6	6

注:Tac:他克莫司;PD:腹膜透析。

2.3 合并症状及联合用药

7 例患儿中 6 例合并感染,均为使用他克莫司后发生,4 例合并急性上呼吸道感染,3 例合并急性胃肠炎,1 例合并急性支气管肺炎,其中 2 例患儿合并两种系统的感染。7 例患儿中 4 例是社区获得性 AKI,3 例是医院获得性 AKI。对患儿联合使用的药物中可能有肾毒性或促进肾损伤的药物进行分析,社区获得性 AKI 患者联用的药物有吗替麦考酚酯、肾素-血管紧张素系统抑制剂(RAAS)、头孢替安、肺力咳合剂和蒲地蓝消炎口服液。3 例医院获得性 AKI 均联用了吠塞米,2 例联用了头孢美唑,1 例联用了小儿氨酚黄那敏颗粒。

3 讨论

他克莫司目前已经成为防治器官移植后排斥反应的临床一线药物,也逐渐用于治疗自身免疫性疾病。他克莫司肾毒性在器官移植患者中较为常见,与器官移植患儿相比,NS 患儿所用他克莫司剂量更小($0.05 \sim 0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ vs. $0.1 \sim 0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),谷浓度水平更低($5 \sim 10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ vs. $8 \sim 12 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)^[8,9],且两种疾病本身的影响及联合用药也存在较大差异,因此发生 AKI 的高危因素也会有较大差别。他克莫司用于治疗儿童 NS 的报道不少,也有部分文献提及了 AKI 这一不良反应,但其中绝大多数文献并未提供发生 AKI 的患者的基本情况^[1]。目前国内外只有 3 篇个案报道详细描述了 NS 儿童发生他克莫司相关 AKI 的情

况^[3, 4, 10],但是例数都很少(≤3 例)。故本文总结了该院难治性 NS 患儿在加用他克莫司后发生 AKI 的 7 例案例,并结合现有的个例报道,分析 NS 儿童发生他克莫司相关 AKI 的高危因素,以期为临床及时发现和防治该类不良反应提供借鉴。

3.1 NS 病情的影响

NS 最大的特点就是大量蛋白从尿中丢失,导致血浆白蛋白降低,血浆渗透压下降,从而促使血管中的液体向血管外渗出,引起有效血容量下降,最终影响肾脏的灌注量。改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcome, KDIGO)也提出容量不足是 AKI 的易感因素^[7]。此外,大量蛋白尿往往提示肾小球滤过屏障严重受损,而大量尿蛋白在肾小管的重吸收可加重小管功能损伤。对成人 NS 的研究发现,AKI 与他克莫司治疗前尿蛋白定量相关^[11]。本文中所有患儿在使用他克莫司前均处于 NS 复发状态,有大量蛋白尿,因此 NS 的未缓解状态可能是他克莫司发生 AKI 的高危因素。

3.2 急性胃肠炎

呕吐和腹泻可能直接导致血容量相对不足,从而使得肾脏灌注量减少,继而增加发生 AKI 的风险。Sinha 等^[4]报道了 3 例 NS 患儿使用他克莫司后发生 AKI 的案例,均是因腹泻后出现急性肾衰竭,其中 1 例患儿脱水量约 5%,2 例患儿脱水量 < 5%,腹泻好转后 4~5 d 内肾功能均恢复正常。本文 7 例患儿中有 3 例均合并有呕吐和腹泻,出现症状后,临床积极予以补液等对症处理,脱水量均 < 5%,但是依然发生了 AKI,提示对于急性胃肠炎的 NS 患儿要给予高度的关注。

3.3 感染

感染是肾病综合征患儿最常见的并发症。感染,尤其是重症感染如脓毒血症,可通过多种机制促进 AKI,包括改变肾内血流动力学、使内皮功能失调、肾实质的炎症细胞浸润、肾小球血管血栓形成、坏死的细胞管型阻塞肾小管等。本文 7 例患儿中 6 例均合并感染,除了 1 例社区获得性 AKI 外,其他患儿都是在感染后 1 周内出现 AKI,与张宏文等^[3]报道的信息相似,这提示感染很可能是 NS 患儿发生 AKI 的高危因素,因此建议使用他克莫司的 NS 患儿在发生感染后的 1 周内密切监测肾功能,以及及时发现肾损伤。

3.4 联合用药

联合用药是药物相关性 AKI 的常见原因,目前报道的可以增加肾毒性的药物有 RAAS、利尿药、非

甾体抗炎药及抗菌药等^[12]。本文 7 例患儿中,2 例患儿联用了 RAAS,3 例患儿联用咪塞米,3 例患儿联用了一代或二代头孢菌素。以上几种药物均是 NS 患儿常见的联合用药,对于高危患儿应权衡利弊谨慎联用,若确需联用应加强监护,比如对严重水肿的患儿必须使用咪塞米时,应注意监测尿量和肌酐值。

3.5 小结

AKI 的患病率和死亡率均很高,且没有特别有效的治疗,因此尽早识别 AKI 高危因素以采取防治措施非常重要。他克莫司作为一种新型的免疫抑制剂,免疫抑制作用效果明显,临床应用广泛,但是其肾毒性在一定程度上限制了它的临床应用。尤其对于儿童患者,肾功能发育尚未完善,更容易遭受肾损伤。本文分享了 7 例使用他克莫司导致 AKI 的 NS 患儿的案例,并结合文献报道,分析该群体发生 AKI 的高危因素有 NS 的未缓解状态、急性胃肠炎、感染和联合用药。希望本文能为临床及时识别并防治该类不良反应提供借鉴。

参 考 文 献

- 1 Wang W, Xia Y, Mao J, et al. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012,27(11): 2073-2079
- 2 Xia T, Zhu S, Wen Y, et al. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 417-428
- 3 张宏文,肖慧捷,姚勇. 他克莫司治疗小儿肾病综合征致急性肾衰竭 3 例报告 [J]. *临床儿科杂志*, 2017,35(6): 409-411
- 4 Sinha R, Marks SD. Tacrolimus toxicity secondary to diarrhoea in nephrotic syndrome [J]. *Acta Paediatr*, 2013,102(7): e291-292
- 5 Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions [J]. *J Clin Pharmacol*, 1992,32(10): 897-904
- 6 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一):激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行) [J]. *中华儿科杂志*, 2009,47(3): 167-170
- 7 Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [J]. *Kidney International Supplements*, 2012,2(1): 1-138
- 8 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 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*, 2017,55(10): 729-734

- 9 中华医学会器官移植学分会. 中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015 版) [J]. 中华移植杂志, 2016,10(1): 2-11
- 10 Pandirikkal VB, Jain M, Gulati S. Tacrolimus-induced HUS: an unusual cause of acute renal failure in nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2007,22(2): 298-300
- 11 李喆, 谢红浪, 肾病综合征他克莫司治疗后急性肾损伤的临床特征及预后 [D]. 南京: 南京大学硕士学位论文, 2015
- 12 Whiting P, Morden A, Tomlinson LA, et al. What are the risks and benefits of temporarily discontinuing medications to prevent acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2017,7(4): e012674
(2018-11-07 收稿 2019-01-02 修回)