DOI:10.16016/j.1000-5404.201512061

他克莫司与吗替麦考酚酯治疗紫癜性肾炎的回顾性对照研究

李丽娜,赵洪雯,申兵冰,梅 玫,吴雄飞 (400038 重庆,第三军医大学西南医院肾科)

[摘要] **目的** 探讨他克莫司与吗替麦考酚酯治疗Ⅲ~Ⅴ型过敏性紫癜性肾炎(henoch-schonlein purpura nephritis,HSPN)的疗效及安全性。**方法** 回顾性对照研究我院2012年1月至2015年11月病理分型为Ⅲ~Ⅴ型HSPN患者58例,根据口服的特殊免疫抑制剂的种类分为两组,30例口服他克莫司(tacrolimus,TAC)0.05~0.1 mg/(kg·d)(TAC组),28例口服吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF)0.75~1.0 g/d(MMF组),两组均同时口服足量泼尼松。以缓解率、平均缓解时间、尿蛋白、血清白蛋白(Alb)及尿沉渣镜检红细胞计数作为疗效指标,以不良反应的发生率为安全指标进行比较。**结果** 治疗前两组的临床特征和病理积分等基线指标差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后尿蛋白定量和尿沉渣镜检红细胞计数均下降,血浆白蛋白均升高,且与基线值比较差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组的变化程度差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前后两组的血肌酐(Scr)、估算肾小球滤过率(eGFR)、缓解率及平均缓解时间差异均无统计学意义($P>0.05$)。TAC组不良反应发生率为23.3%(7/30),主要为高血糖、震颤、脱发等;MMF组不良反应发生率为50.0%(14/28),主要为咳嗽增多、失眠、高胆固醇血症等。两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** TAC治疗Ⅲ~Ⅴ型HSPN与MMF疗效相当,且TAC不良反应发生率低。

[关键词] 他克莫司;吗替麦考酚酯;紫癜性肾炎;疗效;安全性
[中图法分类号] R692.34;R969.4;R976 [文献标志码] A

Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for therapy of Henoch-Schonlein purpura nephritis: a retrospective comparison trial

Li Lina, Zhao Hongwen, Shen Bingbing, Mei Mei, Wu Xiongfei (Department of Nephrology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the efficacy and safety of tacrolimus (TAC) and mycophenolate mofetil (MMF) in the treatment of type Ⅲ~Ⅴ Henoch-Schonlein purpura nephritis (HSPN). **Methods** A retrospective comparison trial of 58 type Ⅲ~Ⅴ HSPN patients in our hospital from January 2012 to November 2015 was performed. According to the types of special immunosuppressants, these patients were divided into TAC group ($n=30$) which was treated with oral TAC 0.05~0.1 mg/(kg·d), and MMF group ($n=28$) which was treated with oral MMF 0.75~1.0 g/d. Both groups received the full-dose prednisone. The remission rate, average remission time, proteinuria, serum albumin and red blood cell count of urine microscopy were taken as the efficacy variables, while the incidence of adverse reactions was taken as the safety indicator. **Results** General information of the 2 groups, including clinical and pathological characteristics at baseline, had no statistical difference before treatment ($P>0.05$). After treatment, proteinuria and red blood cell count of urinary sediment under microscopic examination decreased significantly in both groups, and serum albumin increased significantly ($P<0.05$). However, the degree of variation had no statistical difference between the 2 groups ($P>0.05$). Serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), remission rate and average remission time were not statistically significant before and after treatment in both groups ($P>0.05$). Adverse reactions between the TAC group (mainly hyperglycemia,

[通信作者] 吴雄飞,E-mail:wuxfei@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160314.1439.002.html (2016-03-14)

tremors, alopecia, etc) and the MMF group (mainly increased cough, insomnia, hypercholesterolemia, etc) were significantly different (7/30 *vs* 14/28, 23.3% *vs* 50.0%, $P<0.05$). **Conclusion** TAC is non-inferior to MMF for therapy of HSPN and has lower adverse reactions.

[**Key words**] tacrolimus; mycophenolate mofetil; Henoch-Schonlein purpura nephritis; efficacy; safety

Corresponding author: Wu Xiongfei, E-mail: wuxfei@126.com

过敏性紫癜性肾炎(henoch-schonlein purpura nephritis,HSPN)是过敏性紫癜引起的肾损害,是一种常见的继发性肾小球肾炎。HSPN 常表现为血尿、蛋白尿,部分可伴高血压和肾功能不全。HSPN 中约有20%的患者发展成为迁延性肾病,3%的患者进展为肾衰竭需要依靠肾脏替代治疗,严重影响患者的生存质量。一项包含了 250 例紫癜性肾炎患者的回顾性研究[1]显示,间质纤维化和肾小球硬化的组织学定量与紫癜性肾炎的预后有关。Edstrom-Halling 等[2]研究发现,国际儿童肾脏病研究协作组病理分级标准(ISKDC)分型[3]为Ⅲ~Ⅴ型的 HSPN 预后差。如果Ⅲ~Ⅴ型 HSPN 接受合理治疗,可以避免进展为终末期肾脏病。HSPN 的治疗目前尚未形成共识。研究[4-6]显示免疫抑制剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤、来氟米特等治疗 HSPN 有一定的疗效,但它们的不良反应也不容忽视,迫切需要探索更安全、有效的免疫抑制剂用于治疗 HSPN。本研究回顾性地对比Ⅲ~Ⅴ型 HSPN 患者使用 TAC 和 MMF 的疗效及安全性,以期为治疗该病提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 1 月至 2015 年 11 月我院肾科收治的紫癜性肾炎患者 58 例,均行肾脏穿刺活检,根据国际儿童肾脏病研究协作组病理分级标准(ISKDC)[3]分型,参照 Katafuchi 制定的半定量标准[7]将肾脏病变进行积分。系膜细胞及内皮细胞增生程度积分 0~3 分:0 分,无;1 分,轻度;2 分,中度;3 分,重度。细胞新月体积分 0~3 分:0 分,无;1 分,<25%;2 分,25%~50%;3 分,>50%。纤维素样坏死积分 0~1 分:0 分,无;1 分,有。肾小球硬化和节段硬化都为 0~3 分:0 分,无;1 分,<25%;2 分,25%~50%;3 分,>50%。肾小管间质的慢性病变积分 0~3 分:0 分,无;1 分,<25%;2 分,25%~50%;3 分,>50%。小动脉管壁增厚及玻璃样变评分 0~1 分:0 分,无;1 分,有。活动指数的积分=细胞新月体的积分×2+系膜细胞及内皮细胞增生程度的积分。纳入标准:①有明确紫癜病史;②肾活检病理分级符合 ISKDC Ⅲ~Ⅴ型;③治疗过程中使用他克莫司或是吗替麦考酚酯。排除标准:①合并原发性肾小球疾病、系统性红斑狼疮或活动性感染;②使用除环磷酰胺、他克莫司、吗替麦考酚酯、糖皮质激素之外的其他免疫抑制剂;③随访时间不足 6 个月。

1.2 治疗方案

首先将病理活检提示重度增生或是活动性进展性病变伴中度增生的患者予以甲强龙 0.25~0.5 g/d,静脉滴注,连续 3 d,或者加用环磷酰胺(cyclophosphamide,CTX)0.2~0.6 g,静脉滴注,连续 3 d。冲击完成后 TAC 组 30 例均予以他克莫司(商品名普乐可复,FK506,安斯泰来制药公司,国药准字号为:J20090142),初始剂量 0.05~0.1 mg/(kg·d),分 2 次服用,用药 3~7 d 后检测药物谷浓度,将浓度控制在 4~8 ng/mL,根据血药浓度和患者病情调整药物剂量;吗替麦考酚酯组 28 例均予以吗替麦考酚酯(商品名骁悉,罗氏制药公司,国药准字号为 H20031240),剂量 0.75~1.0 g/d,分 2 次口服。2 组均同时联合足量泼尼松 1 mg/(kg·d),儿童 1.5 mg/(kg·d)治疗。

1.3 观察指标

TAC 组随访(7.71±5.71)个月,MMF 组随访(7.64±4.66)个月,两组随访时间比较差异无统计学意义($Z=-0.577$, $P=0.564$)。通过查阅病历资料,回顾收集所有患者治疗前及治疗后的临床资料:①一般情况:发热、皮疹、腹痛、关节疼痛等情况;②辅助检查结果:尿沉渣镜检红细胞计数、尿蛋白定量、血肌酐(Scr)、血清白蛋白(Alb)、eGFR 及其改变量等;③不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

参照《肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论会纪要》中制定的疗效评定标准及相关文献[8-9]所用评定标准。完全缓解:尿蛋白、尿红细胞持续阴性,尿蛋白定量<0.2 g·24 h,临床症状与体征完全消失;显著缓解:尿蛋白、尿红细胞持续减少>50%,临床症状与体征基本消失;部分缓解:尿蛋白、尿红细胞减少>25%,症状和体征明显好转;无效:临床症状与体征、实验室检查均无改善。总有效率包括完全缓解、显著缓解与部分缓解。

1.5 统计学方法

采用 Excel 2007 和 SPSS 13.0 进行数据的收集和统计分析。呈正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;呈偏态分布的计量资料以中位数、最小值及最大值表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,组内治疗前后比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验、连续性校正 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法进行假设检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

2012 年 1 月至 2015 年 11 月我院明确诊断为紫癜性肾炎的患者有 337 例,经病理活检证实为Ⅲ~Ⅴ型的有 146 例,其中使用 TAC 或 MMF 的有 87 例,再排除原发性肾小球疾病、系统性红斑狼疮或活动性感染的患者($n=5$),使用其他免疫抑制剂患者($n=0$)以及随访时间不足 6 个月的患者($n=24$),最后筛选出 TAC 组 30 例和 MMF 组 28 例患者。

两组患者一般资料对比分析发现,患者的性别比例、年龄、病程、临床表现以及冲击情况差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2.2 治疗前病理特点和各化验指标的比较

两组患者病理分级、各部位病变程度、活动指数、免疫复合物沉积类型差异均无统计学意义($P>0.05$,表 2)。治疗前两组患者尿蛋白、血清白蛋白、尿沉渣镜检红细胞、血肌酐、估算肾小球滤过率差异均无统计学意义($P>0.05$,表 3)。可认为两组基线资料一致,具有可比性。

2.3 治疗前后各指标的变化

两组患者治疗前后 24 h 尿蛋白定量、尿沉渣镜检红细胞计数的下降以及血浆白蛋白的升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);而两组之间各指标的变化程度差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者血肌酐值及 eGFR 在治疗前后差异均无统计学意义($P>0.05$,表 3、4)。

表 1 两组患者一般临床资料比较

组别	例数	年龄(岁)	病程(d)	男/女(例)	发热[例(%)]	腹痛[例(%)]	紫癜[例(%)]	关节炎[例(%)]	甲强龙[例(%)]	甲强龙+CTX[例(%)]	未冲击[例(%)]
TAC 组	30	19.21±9.95	105(10~3285)	15/15	1(3.33)	5(16.67)	28(93.33)	2(6.67)	15(50.00)	7(23.33)	8(26.67)
MMF 组	28	21.82±13.14	45(6~1095)	15/13	0(0.00)	11(39.29)	26(92.86)	2(7.14)	16(57.14)	9(32.14)	3(10.72)
P 值		0.612	0.169	0.786	1.000	0.054	1.000	1.000	0.288		

表 2 两组患者肾脏病理病理分级、各部位病变程度、活动指数、免疫复合物沉积类型比较

组别	例数	Ⅲ/Ⅳ/Ⅴ型(例)	活动指数	系膜细胞及内皮细胞增生(分)	细胞新月体(分)	纤维素样坏死(分)	肾小球硬化(分)
TAC 组	30	27/2/1	2.00(1~9)	1.00(1~3)	0(0~3)	0(0~1)	0(0~3)
MMF 组	28	23/4/1	3.25(0~9)	1.75(0~3)	1(0~3)	0(0~1)	0(0~1)
P 值		0.702	0.073	0.637	0.053	1.000	0.844

组别	节段硬化(分)	肾小管间质的慢性病变(分)	小动脉增厚及玻变(分)	IgA/C3[例(%)]	IgA+IgM/C3[例(%)]	其他[例(%)]
TAC 组	1(0~3)	1(1~2.5)	0(0~1)	14(46.67)	10(33.33)	6(20.00)
MMF 组	1(0~3)	1(1~1.5)	0(0~1)	14(50.00)	8(28.57)	6(21.43)
P 值	0.185	0.980	0.339	0.544		

表 3 两组患者治疗前后各指标变化比较

组别	例数	尿蛋白(mg/24 h)	Alb(g/L)	尿沉渣镜检红细胞(/μL)	Scr(μmol/L)	eGFR[mL/(min·1.73 m^2)]
TAC 组	30					
治疗前		946.5(142~6708)	35.96±5.57	309.67(17.14~4590.68)	62.32±20.03	108.53±37.54
治疗后		135.5(39~898)	44.29±3.26	24.15(0.00~340.69)	62.86±18.18	109.67±34.55
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	0.726	0.726
MMF 组	28					
治疗前		1826(26~8809)	32.09±7.34	190.99(3~4827.00)	56.35(29~163)	108.79±52.63
治疗后		104(16~2171)	43.22±5.39	11.99(0~178.81)	54.05(35~943)	105.85±52.14
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	0.053	0.206

表 4 两组患者治疗前后各指标差值的组间比较

组别	例数	△尿蛋白(mg/24 h)	△血浆白蛋白(g/L)	△尿沉渣镜检红细胞(/μL)
TAC 组	30	654.5(-131~6669)	-8.33±5.13	367.0(-304.69~4523.68)
MMF 组	28	1 208.0(-74~8595)	-11.14±6.34	176.8(-129.31~4788.30)
P 值		0.141	0.070	0.359

△:治疗前减去治疗后的值;△尿蛋白和△尿红细胞出现部分负值是由于有些仅表现为血尿或蛋白尿的患者在正常范围内波动,或是部分缓解的患者血尿或蛋白尿未缓解

2.4 缓解率和起效时间

他克莫司组完全缓解、显著缓解、部分缓解、无效分别为 12 例(40%)、10 例(33.33%)、8 例(26.67%)、0 例,吗替麦考酚酯组分别为 14 例(50%)、9 例(32.14%)、4 例(14.29%)、1 例(3.57%),两组的缓解率比较差异无统计学意义($\chi^2=2.396$,$P=0.514$)。他克莫司组起效时间为(3.81±2.59)个月,MMF 组起效时间为(3.74±2.30)个月,两组比较差异无统计学意义($Z=-0.283$,$P=0.777$)。

2.5 不良反应比较

他克莫司组发生高血糖 3 例,震颤 2 例,脱发和头痛各 1 例,不良反应发生率为 23.3%;吗替麦考酚酯组出现咳嗽增多 5 例,失眠 3 例,高胆固醇血症 2 例,高血压、肺部感染、消化不良、恶心呕吐各 1 例,不良反应发生率为 50.0%。两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.459$,$P=0.035$)。

3 讨论

HSPN 的治疗目前尚未形成共识。2012 年 KDIGO 指南关于 HSPN 使用免疫抑制剂治疗的推荐级别较低(2D),对于新月体比例小于 50% 的 HSPN 不建议使用特殊免疫抑制剂治疗,而新月体比例超过 50% 的 HSPN,也仅推荐使用 CTX 联合激素治疗。我们在临床中观察到新月体(<50%)或是增生严重,提示其病变活动明显,同样予以激素联合免疫抑制剂治疗。国内指南按照临床和病理分级进行了较为详尽的循证指南,具有明显临床操作性和实用价值。我国《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(二):紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)》认为,病理分级为Ⅲb、Ⅳ型 HSPN 可使用 MMF 等特殊免疫抑制剂治疗。

MMF 是在 DNA 合成时阻止免疫信号传递的一种抗增殖药,通过抑制次黄嘌呤核苷单磷酸脱氢酶的活性选择性作用于增殖的 T、B 细胞,从而广泛应用于原发肾小球疾病、狼疮性肾炎以及血管炎性肾损害等,逐渐成为治疗 HSPN 有效的药物。Ren 等[9]、Du 等[10]报道,MMF 可以有效治疗紫癜性肾炎。然而 MMF 可以发生严重的副作用,如严重顽固性腹泻、严重致死性感染、严重的骨髓抑制,导致一部分患者不能耐受。因此,迫切需要探索一些毒性更低,患者耐受性更好的免疫抑制剂。

TAC 是一种钙调神经磷酸酶抑制剂,抑制 Th 合成和释放 IL-2,降低 T 细胞增生,其直接效应是降低抗原所致免疫反应的危险性。长期以来 TAC 一直被用于器官移植[11-12],同时也用于 FSGS、膜性肾病、系膜增生性肾小球肾炎、系统性红斑狼疮等肾小球疾病。Zhang 等[13]研究发现,TAC 治疗 IgA 肾病有效,HSPN 病理表现与 IgA 肾病的病理表现相同,TAC 可能对 HSPN 有效。但有关 TAC 治疗紫癜性肾炎仅限于个案报道。Kazyra 等[14]报道,紫癜性肾炎的患者,予以环孢素 A 口服 200 mg/d,8 个月后蛋白尿减少,再过 6 个月后复发。将药物调整为他克莫司 2 mg/d,5 个月后成功撤药,随访 9 个月未复发。Mok 等[15]报道在狼疮性肾炎的诱导治疗中,TAC 与 MMF 一样有效。本研究也发现 TAC 治疗Ⅲ~Ⅴ型 HSPN 的疗效与 MMF 的疗效相当。两组治疗后尿蛋白定量和尿沉渣镜检红细胞计数均下降,血浆白蛋白均升高,且两组的变化程度差异无统计学意义($P>0.05$)。两组缓解率和缓解时间比较差异也无统计学意义($P>0.05$)。有 Meta 分析[16]显示:对于狼疮性肾炎的诱导治疗,TAC 与 MMF 和环磷酰胺相比更为有效,并且它还可以最大限度地降低感染风险。

本研究中 TAC 组与 MMF 组不良反应比较差异有统计学意义(23.3% *vs* 50.0%,$P=0.035$),MMF 总的不良反应发生率更高。TAC 组与 MMF 组治疗前后,血清肌酐值、eGFR 的变化差异均无统计学意义。Kuypers 等[17-18]的研究显示,他克莫司具有肾毒性,但在本研究中却没有发现明显肾毒性。因为本组所有患者服用 TAC 后,严格监测 TAC 的谷浓度,控制在合理的治疗窗(4~8 ng/mL),疗效肯定,毒副作用发生率低,使用安全性更好。而 MMF 的血药浓度监测较为困难,需要多时间点抽血绘制曲线,取曲线下面积才能估算其血药浓度,临床较难实现,所以绝大部分临床使用的 MMF 没有血药浓度监测,导致一部分患者容易发生严重的毒副作用。有资料表明,即使在怀孕时使用他克莫司,母亲和胎儿的安全性也可以得到较好的保证[19-21]。而吗替麦考酚酯是被禁用于妊娠期间,因为它的致畸性和流产率不容忽视[21-22]。

本研究也存在一些不足:是小样本的回顾性对照

研究,缺乏大样本的前瞻性对照研究。在比较两种药物时没有监测 MMF 的血药浓度,优化 MMF 的使用。因为临床上技术限制,监测 MMF 血药浓度很难实现。

综上所述,我们以回顾性对照研究的方式比较了 TAC 和 MMF 治疗Ⅲ~Ⅴ型 HSPN 的疗效及安全性,发现 TAC 治疗Ⅲ~Ⅴ型 HSPN 与 MMF 疗效相当,且 TAC 不良反应发生率更低。表明,TAC 可能是Ⅲ~Ⅴ型 HSPN 人群的更优选择。

参考文献:

[1] Pillebout E, Thervet E, Hill G, *et al*. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(5): 1271-1278. DOI:10.1097/01.ASN.0000013883.99976.22

[2] Edstrom-Halling S, Soderberg M P, Berg U B. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(6): 1101-1108. DOI: 10.1007/s00467-010-1444-y

[3] Counahan R, Winterborn M H, White R H, *et al*. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children[J]. Br Med J, 1977, 2(6078): 11-14.

[4] Tanaka Y, Nakashima Y, Mima T, *et al*. Effects of Cyclophosphamide Pulse Therapy on the Clinical and Histopathological Findings, Particularly Crescent Formation, in a Patient with Adult-onset Steroid-refractory Henoch-Schönlein Purpura Nephritis[J]. Intern Med, 2015, 54(17): 2207-2211. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.4330

[5] Shin J I, Park J M, Shin Y H, *et al*. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schönlein nephritis in childrenö[J]. Pediatr Nephrol, 2005, 20(8): 1087-1092. DOI:10.1007/s00467-005-1869-x

[6] Zhang Y, Gao Y, Zhang Z, *et al*. Leflunomide in addition to steroids improves proteinuria and renal function in adult Henoch-Schoenlein nephritis with nephrotic proteinuria[J]. Nephrology (Carlton), 2014, 19(2): 94-100. DOI: 10.1111/nep.12175

[7] 李月婷, 吕继成, 李光韬, 等. 成人过敏性紫癜性肾炎与IgA肾病临床病理和转归对比分析[J]. 北京大学学报:医学版, 2007, 39(5): 458-461. DOI: 10.3321/j.issn:1671-167x.2007.05.003

[8] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(5): 249-251. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2003.06.025

[9] 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. DOI: 10.1159/000341914

[10] Du Y, Hou L, Zhao C, *et al*. Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil[J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(5): 765-771. DOI: 10.1007/s00467-011-2057-9

[11] 王磊, 张明满, 任志美,等. 17例儿童活体肝移植术后环孢素A使用分析[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(17): 1864-1865.

[12] 刘斌, 曾凡军, 陈知水, 等. 心脏死亡器官捐献供者肾移植的近期效果评价[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(1): 64-68. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201407198

[13] Zhang Q, Shi S F, Zhu L, *et al*. Tacrolimus improves the proteinuria remission in patients with refractory IgA nephropathy[J]. Am J Nephrol, 2012, 35(4): 312-320. DOI: 10.1159/000337175

[14] Kazyra I, Sukalo A, Tur N, *et al*. Tacrolimus as a steroid sparing agent for treatment of severe Henoch-Schonlein purpura (HSP) nephritis[J]. Pediatr Nephrol, 2013, 28(8): 1425-1426.

[15] Mok C C, Ying K Y, Yim C W, *et al*. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(1): 30-36. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-206456

[16] Lee Y H, Song G G. Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Lupus, 2015, 24(14): 1520-1528. DOI: 10.1177/0961203315595131

[17] Kuypers D R, Naesens M, de-Jonge H, *et al*. Tacrolimus dose requirements and CYP3A5 genotype and the development of calcineurin inhibitor-associated nephrotoxicity in renal allograft recipients[J]. Ther Drug Monit, 2010, 32(4): 394-404. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181e06818

[18] Kuypers D R, Claes K, Evenepoel P, *et al*. Clinical efficacy and toxicity profile of tacrolimus and mycophenolic acid in relation to combined long-term pharmacokinetics in de novo renal allograft recipients[J]. Clin Pharmacol Ther, 2004, 75(5): 434-447. DOI: 10.1016/j.clpt.2003.12.009

[19] Izumi Y, Miyashita T, Migita K. Safety of tacrolimus treatment during pregnancy and lactation in systemic lupus erythematosus: a report of two patients[J]. Tohoku J Exp Med, 2014, 234(1): 51-56. DOI: 10.1620/tjem.234.51

[20] Ramirez C B, Doria C. Pregnancy after liver transplantation[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014, 28(8): 1137-1145. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.022

[21] Chaudrey K H, Kane S V. Safety of Immunomodulators and Anti-TNF Therapy in Pregnancy[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2015, 13(1): 77-89. DOI: 10.1007/s11938-014-0037-4

[22] Kim M, Rostas S, Gabardi S. Mycophenolate fetal toxicity and risk evaluation and mitigation strategies[J]. Am J Transplant, 2013, 13(6): 1383-1389. DOI: 10.1111/ajt.12238

(**收稿**:2015-12-14;**修回**:2016-01-08)

(编辑 龙 亮)