DOI:10.16016/j.1000-5404.201609163

小剂量他克莫司联合糖皮质激素对中等量蛋白尿 IgA 肾病的临床疗效回顾

孙启昌,赵洪雯,李丽娜,申兵冰,刘 宏 (400038 重庆,第三军医大学西南医院肾科)

[**摘要**] **目的** 研究小剂量他克莫司(tacrolimus,TAC)联合糖皮质激素在中等量蛋白尿 IgA 肾病中的临床疗效和安全性。**方法** 回顾筛选 2012 年 1 月至 2015 年 1 月在我院肾科就诊并结合临床和肾活检确诊为中等量蛋白尿(1.0~3.5 g/24 h)IgA 肾病患者 64 例。根据治疗方案将患者分为小剂量 TAC+激素组[n=34,他克莫司 0.02~0.05 mg/(kg·d),分两次口服,血药谷浓度维持在 3~5 ng/mL,强的松起始剂量 0.5 mg/(kg·d)(最大剂量不超过 40 mg/d)口服]和激素组[n=30,强的松起始剂量 1 mg/(kg·d)(最大剂量不超过 70 mg/d)口服]。收集分析患者治疗前及治疗后 1、3、6 个月时的临床资料,并记录发生的不良反应。选取 24 h 尿蛋白定量、血肌酐(Scr)、血白蛋白(ALB)为主要临床疗效评价指标。**结果** 两组患者治疗前各临床指标基线值对比差异均无统计学意义(P>0.05)。两组患者在治疗 6 个月后 24 h 尿蛋白定量均显著下降,血白蛋白显著升高,与治疗前比较差异均有统计学意义(P<0.05)。小剂量 TAC+激素组在治疗 1、3、6 个月时 24 h 尿蛋白定量的降低值与激素组比较差异具有统计学意义(P<0.05);但在完全缓解率和总有效率上两组间各时间点比较差异均无统计学意义(P>0.05)。不良反应比较:在对白细胞、血红蛋白及血小板的监测中未发现加用小剂量 TAC 出现的骨髓抑制现象,也没有明确的感染事件发生。其他不良反应:小剂量 TAC+激素组新发血糖升高 4 例,肝功能损害 3 例,胃肠道反应 1 例,反复口腔溃疡 1 例,激素组新发血糖升高 5 例,肝功能受损 4 例,胃肠道反应 2 例,两组比较差异无统计学意义(P>0.05)。两组患者治疗 6 个月时血肌酐及 eGFR 分别与治疗前比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。**结论** 在中等量蛋白尿 IgA 肾病的治疗中,小剂量起始、低血药浓度维持的 TAC+激素的治疗方案依然有效,对比单足量激素组表现出了更好的降低患者蛋白尿水平的作用,且没有增加不良反应,但并不能带来临床完全缓解率和总有效率的上升。

[**关键词**] 小剂量他克莫司;IgA 肾病;糖皮质激素
[**中图法分类号**] R692.305; R977.11;R979.5 [**文献标志码**] A

Clinical efficacy of low-dose tacrolimus combined with glucocorticoid on IgA nephropathy with moderate proteinuria: a report of 64 cases

Sun Qichang, Zhao Hongwen, Li Lina, Shen Bingbing, Liu Hong (Department of Nephrology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of low-dose tacrolimus (TAC) in combination of glucocorticoid in treatment of IgA nephropathy with moderate proteinuria. **Methods** A total of 64 patients IgA nephropathy with moderate proteinuria (1.0~3.5 g per 24 h) diagnosed by renal biopsy and clinical data who admitted in our department from January 2012 to January 2015 were enrolled in this study. According to therapeutic schemes, the patients were divided into low-dose TAC + glucocorticoid group [n=34, TAC 0.02~0.05 mg/(kg·d), orally twice per day, with trough concentration being maintained at 3~5 ng/mL; oral administration of prednisone with an initial dose of 0.5 mg/(kg·d) and maximal dose not exceeding 40 mg/d] and hormone group [n=30, oral administration of prednisone with an initial dose of 1 mg/(kg·d) and maximal dose not exceeding 70 mg/d]. The clinical data before treatment and at 1, 3 and 6 months after treatment were collected and analyzed, and their adverse reactions were also recorded. The 24-hour urinary protein, serum creatinine (Scr) and serum albumin (ALB) were selected as primary endpoints.

[**通信作者**] 刘 宏,电话:(023) 68754021,E-mail: lhzhm12@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20161129.1659.006.html

Results There were no significant differences between 2 groups in their clinical baseline data ($P>0.05$). The 24-hour urinary protein was obviously decreased while ALB increased in both 2 groups in 6 months after treatment ($P<0.05$), and the reduction was more notably in the low-dose TAC + glucocorticoid group at 1, 3 and 6 months after treatment than the hormone group ($P<0.05$). No statistically differences were seen in complete remission rate and total effective rate between the 2 groups at each time point ($P>0.05$). As for adverse reactions, in the monitoring of leukocyte, hemoglobin and platelet, no phenomenon of bone marrow suppression and infection was observed in the low-dose TAC group. There were 4 cases of blood glucose elevation, 3 cases of liver function impairment, 1 case of gastrointestinal reaction and 1 case of recurrent oral ulcer occurred in the low-dose TAC + glucocorticoid group. But for the hormone groups, the numbers of cases were increased to 5, 4 and 2 cases respectively. Though there was no case of recurrent oral ulcer in the latter group, no statistical difference was seen between the 2 groups ($P>0.05$). Both groups had no significant difference in Scr level and eGFR in 6 months after treatment compared with the values before treatment ($P>0.05$). **Conclusion** In the treatment of IgA nephropathy with moderate proteinuria, low-dose TAC + glucocorticoid is more efficiently in reduction of urinary protein than simple use of enough hormones, and has no effect on the increase of side effects. But it shows no benefits in higher clinical complete remission rate and total effective rate.

[**Key words**] low-dose tacrolimus; IgA nephropathy; glucocorticoids

Corresponding author: Liu Hong, 86-23-68754021, E-mail: lhzhm12@163.com

在我国,IgA 肾病占原发性肾小球疾病的 45% ~ 50%,也是引起慢性肾衰竭(chronic renal failure,CRF)的首要原因[1]。早期观点认为多数 IgA 肾病表现为良性转归,预后较好,但相当一部分患者病程呈进展性,高达 50% 的患者会在 20 ~ 25 年内进入终末期肾病(end stage renal disease,ESRD),提示要对部分 IgA 肾病进行更为积极主动的治疗[2]。越来越多的研究已经证实蛋白尿是预示 IgA 肾病进展的独立危险因素。而临床治疗中对表现为中等量蛋白尿(1.0 ~ 3.5 g/24 h)的患者是否使用及如何使用特殊免疫抑制剂仍存在较大争议[3]。本研究回顾性分析我院经肾活检和临床确诊为中等量蛋白尿的 IgA 肾病患者在使用小剂量 TAC + 激素或单用足量激素治疗 6 个月间的临床疗效及不良反应,为该类 IgA 肾病探寻更优的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 1 月 -2015 年 1 月在我院肾科住院并经肾穿刺活检和临床确诊为中等量蛋白尿的 IgA 肾病患者 64 例为研究对象。患者年龄在 14 ~ 55 岁之间,其中男性 29 例,女性 35 例。所有患者在使用免疫抑制剂治疗前均被告知并签署了知情同意书。根据治疗方案将患者分为小剂量 TAC + 激素组[$n=34$,他克莫司 0.02 ~ 0.05 mg/(kg · d),分两次口服,血药谷浓度维持在 3 ~ 5 ng/mL,强的松起始剂量 0.5 mg/(kg · d)(最大剂量不超过 40 mg/d)口服。]和激素组[$n=30$,强的松起始剂量 1 mg/(kg · d)(最大剂量不超过 70 mg/d)口服]。纳入标准:①依据临床表现及病理结果确诊为 IgA 肾病;②治疗前尿蛋白定量在 1.0 ~ 3.5 g/24 h,肾活检病理结果符合 Lee 氏Ⅲ ~ Ⅴ级,基础血肌酐 < 155 μmol/L 或 eGFR > 50 mL/(min · 1.73 m^2);③治疗过程中在 ARB(ACEI)的基础上使用了他克莫司 + 激素或单用激素。排除标准:①合并糖尿病、肝病、肿瘤或各种感染性疾病;②狼疮性肾炎、过敏性紫癜等继发性 IgA 肾病;③治疗前 1 个月内使用过免疫抑制剂,或本研究开始后使用了其他特殊免疫抑制剂,如:硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、环孢素 A、来氟米特等;④用药不规范或随访时间不足 6 个月。具体筛选流程见图 1。

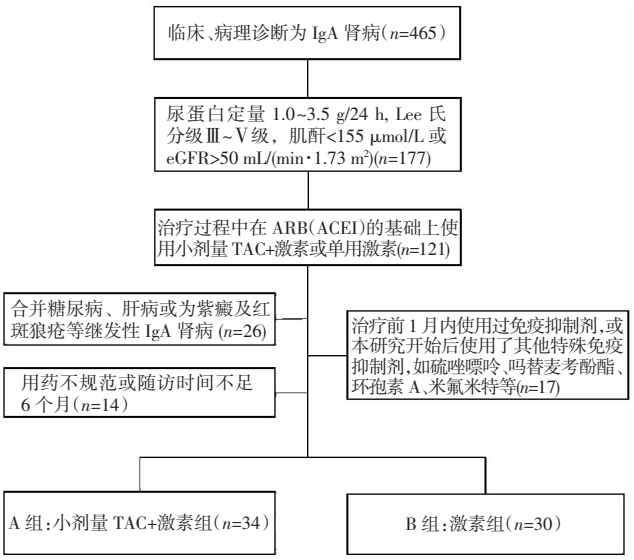


图 1 纳入和排除患者流程图

1.2 治疗方案

部分患者因病理活检提示增生性病变或活动性病变较重而予以甲强龙(0.25~0.5 g/d,静脉滴注),或加用环磷酰胺(cyclophosphamide,CTX)(0.2~0.6 g/d,静脉滴注),连续3 d冲击治疗。冲击治疗完成后,小剂量TAC+激素组给予他克莫司(商品名称普乐可复,FK506,安斯泰来制药公司,国药准字号为:J20090142)初始剂量0.02~0.05 mg/(kg· d),分两次口服,检查12 h血药浓度,并调整用药剂量,使谷浓度维持在3~5 ng/mL,同时给予强的松起始剂量0.5 mg/(kg·d)(最大剂量不超过40 mg/d)口服,并于8周后每4周减5 mg,减至15 mg/d后维持。激素组给予强的松1 mg/(kg·d)起始剂量(最大剂量不超过70 mg/d)口服,于8周后每4周减5 mg,减至15 mg/d后维持。两组患者均给予了包括ARB或ACEI在内的基础支持治疗。

1.3 观察指标

小剂量TAC+激素组随访(6.34±0.82)个月,激素组随访(6.60±0.75)个月,两组间随访时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。利用我院病例检索系统和电话随访的方式回顾收集所有患者治疗前及治疗后1、3、6个月内的临床资料。观察患者各时间点血肌酐(Scr)、血白蛋白(ALB)、24 h尿蛋白定量情况,同时采用改良MDRD公式[4]计算肾小球滤过率(eGFR),并记录治疗期间发生的不良反应。

1.4 疗效评定标准

参照国内外研究及中华中医药学会肾病分会2007年发布的《IgA肾病的诊断、辨证分型和疗效评定》制定疗效标准[5-6]:①完全缓解:尿蛋白定量<0.3 g/24 h,血白蛋白(ALB)恢复至正常水平,血肌酐(Scr)波动≤15%;②显著缓解:24 h尿蛋白定量较治疗前降低50%以上,但仍≥0.3 g/24 h,且血肌酐波动≤15%;③部分缓解:24 h尿蛋白定量较前减少≥25%、<50%,且血肌酐波动≤15%。④无效:24 h尿蛋白定量较治疗前降低未达25%,或血肌酐较治疗前上升超过15%。总有效率为完全缓解、显著缓解及部分缓解之和。

1.5 统计学方法

采用Excel 2007和SPSS 18.0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及全距表示,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、连续校正卡方检验或Fisher精确检验进行假设检验。以α为检验水准。

2 结果

2.1 基线资料

两组患者的性别、年龄分布相似,治疗前基线血压、肝功、血脂、血糖、血肌酐、血尿酸、血白蛋白、24 h尿蛋白定量、eGFR及冲击治疗情况差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 治疗前病理资料特点比较

我院肾科主要依据Lee氏分级系统对IgA肾病进行分级,并根据病理结果中肾小球、肾小管及间质和新月体病变情况,参照Katafuchi半定量标准对肾脏病变进行评分[7]。两组间病理分级及各指标评分比较差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.3 治疗前后各指标变化

小剂量TAC+激素组治疗期间他克莫司平均血药谷浓度3.97(3~5)ng/mL。在治疗1、3、6个月时,两组患者24 h尿蛋白定量下降,血白蛋白升高且与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。在3个时间点,小剂量TAC+激素组24 h尿蛋白定量下降值与单激素组比较差异均有统计学意义,血白蛋白升高值两组间比较差异亦均有统计学意义($P<0.05$,表4)。两组患者治疗前与治疗6个月后血肌酐及eGFR变化比较差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

表1 两组患者临床基线资料及冲击治疗情况对比

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	MAP(mmHg)	Hb(g/L)	尿蛋白定量(mg/24 h)	血肌酐(μmol/L)
TAC组	30.76±10.54	14/20	123.94±17.66	79.82±13.71	94.53±14.27	123.32±19.19	2 237.41±770.53	87.29±23.28
激素组	34.07±11.43	15/15	123.93±17.08	79.90±11.85	94.58±12.44	129.00±18.83	1 938.20±672.90	85.86±27.53
P值	0.234	0.479	0.999	0.981	0.989	0.238	0.105	0.819

组别	血白蛋白(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	Chol(mmol/L)	TG(mmol/L)	血糖(mmol/L)	eGFR(mL/min/1.73 m^2)
TAC组	32.01±6.54	15.5(6~48)	21(13~41)	4.91(2.58~16.61)	1.57(.67~6.62)	4.56(3.84~6.21)	88.44±28.14
激素组	36.41±5.51	17(6~78)	20(12~43)	4.83(3.59~12.37)	1.41(0.56~4.46)	4.70(3.76~7.73)	88.38±24.10
P值	0.540	0.741	0.363	0.830	0.563	0.174	0.993

组别	甲强龙[例(%)]	甲强龙+CTX[例(%)]	未冲击[例(%)]	UA(μmol/L)	BUN(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)
TAC组	5(7.8)	9(14.1)	20(31.3)	353.85±107.25	5.77±1.50	1.24(0.57~3.10)	2.87(1.47~8.40)
激素组	4(6.3)	6(9.4)	20(31.3)	366.20±108.68	5.42±1.14	1.12(0.65~2.52)	3.12(2.04~8.78)
P值	0.792			0.649	0.311	0.303	0.160

2.4 疗效比较

在治疗1、3、6个月时,小剂量TAC+激素组和单激素组在完全缓解率和总有效率上比较差异均无统计学意义($P>0.05$,表5)。在对不同Lee氏分级疗效分析中也未发现两种治疗方式完全缓解率及总有效率的差异($P>0.05$,表6)。

表2 两组患者病理资料评分对比

组别	Lee氏分级	系膜-内皮细胞增生	细胞新月体	球性硬化	节段硬化	肾小管萎缩	间质纤维化
TAC组	3(3~5)	1(1~2)	0(0~4)	1(0~3)	2(0~3)	1(0~3)	1(0~2)
激素组	4(3~5)	1(1~2)	0(0~4)	1(0~3)	1(0~3)	1(1~2)	1(0~2)
*P*值	0.293	0.492	0.525	0.407	0.286	0.225	0.841

表3 两组患者治疗后主要指标与基线对比

组别	1个月		3个月		6个月	
	/M+Ra	Pb值	/M+Ra	Pb值	/M+Ra	Pb值
尿蛋白定量(mg/24 h)						
TAC组	850.56 ±683.32	0.000	639.94±655.90	0.000	217.5(22~2901)	0.000
激素组	821.27±489.77	0.000	691.03±462.01	0.000	383(29~1762)	0.000
血肌酐(μmol/L)						
TAC组	85.44±21.79	0.452	85.29±21.63	0.46	83.09±21.02	0.077
激素组	86.46 ±24.62	0.206	86.26±25.62	0.871	88.33±25.91	0.39
血白蛋白(g/L)						
TAC组	39.88±4.38	0.000	42.61 ±8.69	0.000	42.8(34.4~79.0)	0.000
激素组	40.68±3.23	0.000	41.48±2.84	0.000	43.9(35.3~47.3)	0.000
eGFR(mL/min/1.73 m^2)						
TAC组	–	–	–	–	87.38±26.44	0.267
激素组	–	–	–	–	86.44±25.72	0.594

a:表中正态分布的数据用 表示,非正态分布的数据用M(中位数)+R(全距)表示;b:各指标前后自身对照的*P*值

表4 两组患者治疗后主要指标变化差值比较

组别	Δ尿蛋白定量(mg/24h)			Δ血肌酐(μmol/L)			Δ血白蛋白(g/L)		
	1个月	3个月	6个月	1个月	3个月	6个月	1个月	3个月	6个月
TAC组	−1 487(397~−2 694)	−1 667.5(329~−2 710)	−1 872.5(112~−2 998)	1(21~−52)	−2.01±15.67	−4.21±13.42	7.87±3.69	8.55(51~3)	9.2(43~1.6)
激素组	−976(−157~−2 391)	−1 062(−57~−2 645)	−1 220.5(−584~−3 116)	5(20.2~−44)	0.4±13.41	2.47±15.49	4.27±4.69	4(25.2~−4.5)	6.7(27.5~−1.6)
*P*值	0.034	0.019	0.021	0.201	0.514	0.070	0.001	0.000	0.003

表5 两组患者疗效对比

项目	完全缓解(例)	显著缓解(例)	部分缓解(例)	无效(例)	完全缓解率(%)	*P*值	总有效率(%)	*P*值
治疗1个月时						0.413		0.791
TAC组	7	13	7	7	20.59		79.41	
激素组	3	14	6	7	10.00		76.67	
治疗3个月时						0.055		0.573
TAC组	13	13	2	6	38.24		82.35	
激素组	5	13	5	7	16.67		76.67	
治疗6个月时						0.093		0.244
TAC组	16	10	2	6	47.06		82.35	
激素组	8	12	1	9	26.67		70	

表6 两组患者Lee氏分级与疗效关系

组别	Lee氏分级									
	Ⅲ级					Ⅳ~Ⅴ级				
	n	有效率(%)	*P*值	完全缓解率(%)	*P*值	*n*	有效率(%)	*P*值	完全缓解率(%)	*P*值
TAC组	20	85	0.213	50	0.310	14	85.71	0.664	57.14	0.075
激素组	13	61.54		30.77		17	76.47		23.53	

2.5 不良反应

在对小剂量 TAC + 激素组患者治疗前后白细胞、血红蛋白及血小板变化的观察中未发现骨髓抑制的现象,也没有明确感染事件的发生。其他不良反应:小剂量 TAC + 激素组新发血糖升高 4 例,肝功能损害 3 例,胃肠道反应 1 例,反复口腔溃疡 1 例,激素组新发血糖升高 5 例,肝功能受损 4 例,胃肠道反应 2 例。两组间比较差异无统计学意义($P=0.380$)。血糖升高在药物减量后可以得到控制,肝功能受损主要表现在转氨酶升高,在使用保肝药物后均有所缓解,无因不良反应改变治疗方案或停药患者。

3 讨论

尿蛋白水平与 IgA 肾病进展最为密切,降低 IgA 肾病患者的蛋白尿可以改善预后[8-9]。目前临床上对表现为中等量蛋白尿、肾脏病理改变较重的 IgA 肾病患者,常用的治疗方案是在使用 ARB(ACEI)和激素的基础上加用一种特殊免疫抑制剂[10-12]。以往使用较多的特殊免疫抑制剂为硫唑嘌呤、环孢素 A、吗替麦考酚酯、环磷酰胺及来氟米特等。他克莫司(tacrolimus,FK506)作为一种钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors,CNI),不仅可以抑制钙调蛋白依赖的蛋白磷酸酶活性,降低 IL-2 的转录水平,从而抑制 T 细胞的活化,还可通过对 IL-10、IL-8、VPF 的抑制,达到对 B 细胞的抑制作用[13-14]。进一步的研究发现他克莫司除了免疫抑制作用外还可在肾脏与 TRPC6 结合,起到抑制足细胞损伤及缓解蛋白尿的作用,同时还可使突触极蛋白(synaptopodin)磷酸化,稳定足细胞 actin 细胞骨架,从而达到降低尿蛋白的作用[15-16]。

目前他克莫司用于各种肾小球疾病特别是难治性肾病综合征已经取得了良好的疗效[17-18]。Zhang 等[19]研究发现其在降低 IgA 肾病患者大量蛋白尿(>3.5 g/24 h)中有着很好的效果。Kim 等[20]的随机双盲对照研究也显示他克莫司能够有效降低表现为轻中度蛋白尿 IgA 肾病患者的蛋白尿水平。然而,现有研究中他克莫司的起始剂量均为 0.075 ~ 0.1 mg/(kg·d),维持血药谷浓度也在 5 ~ 10 ng/mL,在联合使用激素的情况下,不仅增加了肾毒性、骨髓抑制及感染等副作用,也带来了治疗成本的上升,降低了患者的治疗依从性。我们发现采用小剂量他克莫司[0.02 ~ 0.05 mg/(kg·d)]起始,低血药浓度(3 ~ 5 ng/mL)维持的用药方式一样可以起到有效降低患者蛋白尿水平的作用,且小剂量 TAC + 激素的用药方案在治疗 1、3、6 个月时表现出了更强的降低患者蛋白尿水平的作用。但两种治疗方式在完全缓解率及总有效率上比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。在针对不同 Lee 氏分级患者疗效的分析中,也未发现两种治疗方式存在统计学差异($P>0.05$)。

不良反应方面。在 Zhang 等[19]的研究中有 35.71%(5/14)的患者在使用他克莫司治疗 6 个月时血肌酐升高达到 30% 以上。Kim 等[20]的研究也指出长期大量使用他克莫司可能引起肾毒性,并带来血肌酐的上升。本组研究中,患者使用小剂量 TAC + 激素治疗 6 个月后,血肌酐及 eGFR 没有出现明显上升($P>0.05$),白细胞、血红蛋白及血小板相对平稳,未发现骨髓抑制的现象,也没有明确感染事件的发生。其他不良反应发生例数及总的不良反应发生率,两组比较亦无明显差异($P=0.380$)。所有这些均提示小剂量、低浓度的使用他克莫司是安全的。

不足之处:首先,本研究为回顾性研究,且样本量不大,更确切的疗效可能需要更大样本,更长观察时间的前瞻对照研究来进一步证实。再者,如有重复肾活检来比较两种用药方式治疗前后肾脏病理变化情况会更好。

综上所述,通过我们研究发现,小剂量 TAC[0.02 ~ 0.05 mg/(kg·d)]起始,低血药浓度(3 ~ 5 ng/mL)维持的用药方法在治疗中等量蛋白尿 IgA 肾病中依然有效。对比单纯使用足量激素,小剂量 TAC + 激素的治疗方案表现出了更好的降低患者蛋白尿水平的作用,且不会增加不良反应,但并没有带来临床完全缓解率和总有效率的上升。

参考文献:

[1] Li L S, Liu Z H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies [J]. Kidney Int, 2004, 66(3): 920 - 923. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00837.x

[2] Wyatt R J, Julian B A. IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2013, 368(25): 2402 - 2414. DOI: 10.1056/NEJMra1206793

[3] Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis [J]. Kidney Int, 2012,2(Suppl 2): 143 - 153.

[4] Ma Y C. Modified Glomerular Filtration Rate Estimating Equation for Chinese Patients with Chronic Kidney Disease [J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2006, 17(10): 2937 - 2944. DOI:10.1681/asn.2006040368

[5] Floege J, Eitner F. Current therapy for IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(10): 1785 - 1794. DOI:10.

1681/ASN.2011030221

[6] Li X, Liu Y, Lv J, *et al*. Progression of IgA nephropathy under current therapy regimen in a Chinese population[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(3): 484-489. DOI:10.2215/CJN.01990213

[7] 蒋镭, 吕继成, 陈文芳, 等. IgA 肾病简明半定量病理评分方法及其与预后的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2007, 23(5): 278-282. DOI:10.3760/j.issn:1001-7097.2007.05.002

Jiang Lei Lv Jicheng Chen Wenfang, *et al*. A concise semiquantitative pathological scoring method for IgA nephropathy and it's relation to renal outcome[J]. Chin J Nephrol, 2007, 23(5): 278-282. DOI:10.3760/j.issn:1001-7097.2007.05.002

[8] 乐伟波, 梁少珊, 邓康平, 等. 1126 例中国汉族成人 IgA 肾病患者的长期预后及危险因素分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2011, 20(2): 101-108. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2011.02.001

Le Weibo Liang Shaoshan Deng Kangping, *et al*. Long-term renal survival and related risk factors of patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1 126 cases in a Chinese adult population[J]. Chin J Nephrol,Dial Transpl, 2011, 20(2): 101-108. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2011.02.001

[9] Reich H N, Troyanov S, Scholey J W, *et al*. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(12): 3177-3183. DOI:10.1681/ASN.2007050526

[10] Xu L, Liu Z C, Guan G J, *et al*. Cyclosporine A combined with medium/low dose prednisone in progressive IgA nephropathy[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2014, 30(8): 390-395. DOI:10.1016/j.kjms.2014.04.002

[11] Shin J H, Lee J E, Park J H, *et al*. The effects of cytotoxic therapy in progressive IgA nephropathy[J]. Ann Med, 2016, 48(3): 171-181. DOI:10.3109/07853890.2016.1153805

[12] Wang W, Chen N. Treatment of progressive IgA nephropathy: an update[J]. Contrib Nephrol, 2013, 181: 75-83. DOI:10.1159/000348460

[13] Scott L J, McKeage K, Keam S J, *et al*. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation[J]. Drugs, 2003, 63(12): 1247-1297.

[14] Krämer BK, Schweda F. Differing proteinuria control with cyclosporin and tacrolimus[J]. Lancet, 1997, 349(9056): 953-954. DOI:10.1016/S0140-6736(05)62731-6

[15] Winn M P. 2007 Young Investigator Award: TRPíng into a new era for glomerular disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(6): 1071-1075. DOI: 10.1681/ASN.2007121292

[16] Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, *et al*. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A[J]. Nat Med, 2008, 14(9): 931-938. DOI:10.1038/nm.1857

[17] Butani L, Ramsamooj R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24(8): 1517-1523. DOI: 10.1007/s00467-009-1220-z

[18] Seibert F S, van der Giet M, Zidek W, *et al*. Tacrolimus in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome revisited[J]. Clin Nephrol, 2012, 77(4): 345-346. DOI:10.5414/cn107172

[19] 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

[20] Kim Y C, Chin H J, Koo H S, *et al*. Tacrolimus decreases albuminuria in patients with IgA nephropathy and normal blood pressure: a double-blind randomized controlled trial of efficacy of tacrolimus on IgA nephropathy[J]. PLoS ONE, 2013, 8(8): e71545. DOI: 10.1371/journal.pone.0071545

(**收稿**:2016-09-26;**修回**:2016-11-04)

(编辑 王 红)