

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.03.015

论著·临床研究

他克莫司联合糖皮质激素治疗 儿童IgA肾病的疗效观察

张建江 王琴 窦文杰 贾莉敏 张莉 程艺博 谈文秀 赵帆

(郑州大学第一附属医院儿科/河南省儿童肾脏病临床诊疗中心, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 观察他克莫司(TAC)和霉酚酸酯(MMF)分别联合糖皮质激素(GC)治疗儿童原发性IgA肾病(IgAN)的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析2012年1月至2017年12月经肾脏病理证实为原发性IgAN患儿,根据治疗方案不同分为TAC组和MMF组。收集两组患儿治疗前及治疗1、3、6个月时的临床资料,比较研究期间IgAN的缓解情况和不良反应。**结果** 共纳入43例符合研究标准的患儿,TAC组15例,MMF组28例。治疗1月时两组患儿缓解情况差异无统计学意义($P>0.05$);治疗3月及6月时TAC组缓解情况优于MMF组($P<0.05$)。治疗1月时TAC组血清白蛋白高于MMF组($P<0.05$)。两组在治疗后各时点的血清白蛋白均高于基线值,差异有统计学意义($P<0.0083$);两组治疗3月及6月时肾小球滤过率(GFR)均高于基线值,差异有统计学意义($P<0.0083$)。研究期间两组患儿不良反应总发生率差异无统计学意义($P>0.05$),但TAC组有1例发生真菌感染。**结论** TAC联合GC治疗儿童原发性IgAN有良好的减低尿蛋白的作用,近期疗效优于MMF,且安全性良好。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(3): 265-270]

[关键词] IgA肾病; 他克莫司; 霉酚酸酯; 儿童

Clinical effect of tacrolimus combined with glucocorticoid in the treatment of IgA nephropathy in children

ZHANG Jian-Jiang, WANG Qin, DOU Wen-Jie, JIA Li-Min, ZHANG Li, CHENG Yi-Bo, TAN Wen-Xiu, ZHAO Fan.
Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Clinical Center of Pediatric Nephrology of Henan Province, Zhengzhou 450052, China (Zhang J-J, Email: zhangjianjiang10@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical effect and safety of tacrolimus (TAC) combined with glucocorticoid (GC) versus mycophenolate mofetil (MMF) combined with GC in the treatment of primary IgA nephropathy (IgAN) in children. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of children with primary IgAN confirmed by renal pathology between January 2012 and December 2017. These children were divided into TAC group and MMF group according to the treatment regimen. Their clinical data before treatment and at 1, 3, and 6 months of treatment were collected, and the remission status of IgAN and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** A total of 43 children who met the inclusion criteria were enrolled, with 15 children in the TAC group and 28 children in the MMF group. At 1 month of treatment, there was no significant difference in the remission status between the two groups ($P>0.05$). At 3 and 6 months of treatment, the TAC group had a significantly better remission status than the MMF group ($P<0.05$). At 1 month of treatment, the TAC group had higher serum albumin levels than the MMF group ($P<0.05$). Both groups had a significant increase in serum albumin levels at each time point after treatment ($P<0.0083$) and a significant increase in the glomerular filtration rate (GFR) at 3 and 6 months of treatment ($P<0.0083$). There was no significant difference in the overall incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$), but fungal infection was observed in one child from the TAC group. **Conclusions** TAC combined with GC can effectively reduce urinary protein in children with primary IgAN, and it has a better short-term clinical effect than MMF combined with GC, with good safety.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(3): 265-270]

Key words: IgA nephropathy; Tacrolimus; Mycophenolate mofetil; Child

[收稿日期] 2018-11-26; [接受日期] 2019-01-18

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划省部共建项目(201601007); 河南省医学科技攻关项目(201503070)。

[作者简介] 张建江, 男, 博士, 主任医师。Email: zhangjianjiang10@163.com。

IgA 肾病 (IgAN) 是目前全世界最常见的原发性肾小球疾病^[1], 是导致终末期肾病 (ESRD) 的主要疾病之一, 目前尚无特异性治疗^[2]。他克莫司 (tacrolimus, TAC) 作为一种新型的钙调神经磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitors, CNIs), 已广泛应用于难治性肾病综合征及膜性肾病的治疗, 疗效已得到认可^[3-4]。国内外报道 TAC 在治疗成人 IgAN 中也取得了较好的疗效^[5-6], 但目前关于 TAC 治疗儿童 IgAN 疗效与安全性的研究尚少。近年来许多研究证实霉酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 治疗 IgAN 安全有效^[7], 因此我们对 TAC 和 MMF 分别联合糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 治疗儿童 IgAN 进行回顾性分析, 有助于进一步认识其治疗儿童 IgAN 的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2012 年 1 月至 2017 年 12 月我院儿科收治的经肾脏病理证实为原发性 IgAN 患儿的临床资料。本研究已获我院伦理委员会批准, 所有患儿家属均签署知情同意书。

纳入标准: (1) 肾脏病理检查证实为 IgAN 者; (2) 肾脏病理分级 II 级及以上和 / 或有大量蛋白尿 (24 h 尿蛋白量 ≥ 50 mg/kg) 者; (3) 年龄 4~16 岁; (4) 接受 TAC 或 MMF 分别联合 GC 治疗者; (5) 随访时间 ≥ 6 个月且临床资料完整者。

排除标准: (1) 紫癜性肾炎; (2) 符合纳入标准, 但未遵医嘱服药, 中途换药或加药, 无法判定疗效或临床资料不全等影响疗效及安全性判断者; (3) 对 TAC、MMF 过敏或不能耐受者; (4) 接受过其他免疫抑制剂治疗者; (5) 随访时间 < 6 个月者; (6) 急性肾性肾炎; (7) 病理显示为新月体肾炎 (新月体所占比例 $> 50\%$)。

1.2 研究方法

肾脏病理评价采用 2016 年国际 IgAN 协作网和肾脏病学会工作组提出的 IgAN 牛津分类^[8]及 Lee 氏分级法^[9]。在取得患儿家属同意后签署激素及免疫抑制剂使用知情同意书。所有患儿给予口服泼尼松 [$1.5\sim 2$ mg/(kg·d)], 疗程 6~8 周, 后减量为隔日顿服, 由同一临床医师根据患儿病情调整激素用量。若新月体比例 $> 25\%$, 则根据病情

给予甲泼尼龙冲击治疗 [$15\sim 30$ mg/(kg·d)], 连用 3 d, 可酌情给予 1~3 个疗程。根据治疗方案不同分为 TAC 组和 MMF 组, TAC 组: 口服 TAC [$0.05\sim 0.15$ mg/(kg·d)], 维持谷浓度 $5\sim 10$ μ g/L, 间隔 12 h, 空腹口服, 随访 6 个月以上; MMF 组: 口服 MMF [$20\sim 30$ mg/(kg·d)], 间隔 12 h, 空腹口服, 最大剂量 1 g/d, 随访 6 个月以上。

所有患儿均给予血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 口服, 同时给予百令胶囊等药物对症治疗。治疗期间若出现感染和 / 或免疫功能降低, 首先积极抗感染治疗, 必要时可停用免疫抑制剂, 在感染控制的基础上, 可维持原剂量激素及免疫抑制剂; 若伴有严重水肿、低白蛋白血症或伴有严重高血压, 根据情况积极给予对症治疗。待感染控制、免疫功能恢复及血压稳定后继续下一疗程治疗。根据病情由同一医师调整后续药物用法和用量。

1.3 观察指标及方法

(1) 一般资料: 包括体温、呼吸、心率、血压等生命体征; 血常规、肝肾功能、血脂、免疫功能等实验室检查。(2) 疗效观察: 水肿、尿量、尿色等症状、体征的改善情况。主要观察指标: 24 h 尿蛋白量、血清白蛋白等; 次要观察指标: 肾小球滤过率 (GFR)、血尿素氮、总胆固醇等。

(3) 随访: 于治疗 1、3、6 个月时分别评估临床疗效, 监测并发症及不良反应。(4) 疗效判定标准: 完全缓解 (CR): 24 h 尿蛋白量 < 150 mg 或尿蛋白 / 肌酐 < 0.2 , 且肾功能正常。部分缓解 (PR): 24 h 尿蛋白量或尿蛋白 / 肌酐较治疗前基线值下降 $\geq 50\%$, GFR 异常者升至正常或较治疗前升高 $\geq 20\%$ 。无缓解: 未达上述标准者。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理。正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 ANOVA 检验, 重复测量数据采用重复测量资料的方差分析。非正态分布的计量资料以中位数和四分位间距 [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 检验。计数资料采用卡方检验, 有序分类资料采用 Kruskal-Wallis 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。各时点血清白蛋白及 GFR 组内两两比较采用 Bonferroni 法, 采用 Bonferroni 检验水准 $\alpha = 0.05/6 = 0.0083$, $P < 0.0083$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2012年1月至2017年12月期间共诊断原发性IgAN 230例,占同期肾穿刺总例数的1.48%,占同期儿科住院患儿总人数的3.04‰,其中表现为大量蛋白尿者共106例。符合纳入标准的患儿共43例,TAC组15例,随访时间10.0(9.0,12.0)个月,MMF组28例,随访时间16.0(10.5,

26.8)个月。两组患儿年龄范围为5~13岁,平均年龄 9.0 ± 0.3 岁。在加用免疫抑制剂治疗前性别、年龄、收缩压、舒张压、高血压发生率、肉眼血尿发生率、急性肾损伤发生率、大量蛋白尿发生率、24 h尿蛋白量、尿红细胞、血清白蛋白、血肌酐、GFR、血尿素氮、总胆固醇、甘油三酯、血清胱抑素C、尿 β_2 -微球蛋白水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。肾脏病理评分采用牛津分类和Lee氏分级,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患儿一般资料的比较 [n (%)或($\bar{x} \pm s$)或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	TAC组($n=15$)	MMF组($n=28$)	$\chi^2(F)[Z]$ 值	P 值
性别				
男	14(93)	24(86)	0.059	0.807
女	1(7)	4(14)		
年龄(岁)	9(7, 10)	9(8, 11)	[-0.761]	0.447
收缩压(mm Hg)	113.5 ± 2.3	116.8 ± 2.2	(0.846)	0.363
舒张压(mm Hg)	73.8 ± 3.0	75.4 ± 1.9	(0.237)	0.629
高血压	1(7)	7(25)	1.126	0.289
肉眼血尿	9(60)	13(46)	0.720	0.396
急性肾损伤	2(13)	1(4)	0.324	0.569
大量蛋白尿	12(80)	22(79)	0.000	1.000
24 h尿蛋白量(mg/kg)	75.00(51.51, 92.61)	46.19(32.76, 88.82)	[-1.581]	0.114
尿红细胞(个/HPF)	143.00(45.00, 658.00)	196.00(33.00, 545.00)	[-0.280]	0.779
血清白蛋白(g/L)	34.4 ± 1.9	31.0 ± 1.7	(1.701)	0.199
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	47.3 ± 1.6	53.4 ± 2.6	(2.653)	0.111
GFR ^a [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]	101.9 ± 9.3	105.5 ± 5.9	(0.119)	0.732
血尿素氮(mmol/L)	4.3 ± 0.4	4.8 ± 0.3	(0.798)	0.377
总胆固醇(mmol/L)	6.42(5.36, 8.89)	5.54(5.21, 7.45)	[-1.147]	0.251
甘油三酯(mmol/L)	1.39(1.23, 2.92)	1.60(1.00, 2.30)	[-0.280]	0.779
血清胱抑素C(mg/L)	0.96(0.82, 1.10)	0.91(0.78, 1.11)	[-0.472]	0.637
尿 β_2 -微球蛋白(mg/L)	0.13(0.04, 0.50)	0.19(0.08, 0.28)	[-0.281]	0.779
病理 ^b M(0/1)	12/3	20/8	0.061	0.805
E(0/1)	7/8	7/21	1.218	0.270
S(0/1)	9/6	20/8	0.177	0.674
T(0/1/2)	14/1/0	19/9/0	3.469	0.063
C(0/1/2)	3/10/2	12/10/6	0.598	0.439
病理 ^c II	4	7	0.262	0.609
III	5	12		
IV	4	9		
V	2	0		

注: a 示采用Schwartz公式计算所得; b 示牛津分类; c 示Lee氏分级。

2.2 疗效

治疗1、3、6个月时,检测两组患儿24 h尿蛋白、血清白蛋白、GFR水平并比较两组患儿的

缓解情况。结果显示,治疗1月时两组缓解情况差异无统计学意义($P=0.437$);治疗3月、6月时TAC组的缓解情况优于MMF组,差异均有统

计学意义 (分别 $P=0.017$ 、 0.046)。见表 2。

两组各时点缓解和无缓解患儿的肾脏病理级别组内比较结果显示差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 3。

两组的 24 h 尿蛋白、血清白蛋白及 GFR 水平组间比较结果显示：血清白蛋白在治疗 1 月时两组差异有统计学意义 ($P=0.047$)，余均无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 4~6。

表 2 两组患儿疗效的比较 [n (%)]

时间	项目	TAC 组 (n=15)	MMF 组 (n=28)	χ^2 值	P 值
1 月时	完全缓解	4(27)	3(11)	0.605	0.437
	部分缓解	3(20)	8(29)		
	无缓解	8(53)	17(61)		
3 月时	完全缓解	9(60)	7(25)	5.735	0.017
	部分缓解	4(27)	9(32)		
	无缓解	2(13)	12(43)		
6 月时	完全缓解	9(60)	9(32)	3.994	0.046
	部分缓解	5(33)	11(39)		
	无缓解	1(7)	8(29)		

表 3 各时点缓解 * 与无缓解患儿病理级别的比较

组别	病理级别 ^a (例)				χ^2 值	P 值
	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	V级		
TAC 组						
1 月时						
缓解	3	3	1	0	3.699	0.054
无缓解	1	2	3	2		
3 月时						
缓解	4	5	3	1	3.112	0.078
无缓解	0	0	1	1		
6 月时						
缓解	4	5	3	2	0.708	0.400
无缓解	0	0	1	0		
MMF 组						
1 月时						
缓解	4	5	2	0	1.986	0.159
无缓解	3	7	7	0		
3 月时						
缓解	4	9	3	0	1.249	0.264
无缓解	3	3	6	0		
6 月时						
缓解	6	10	4	0	3.627	0.057
无缓解	1	2	5	0		

注：* 示完全缓解与部分缓解的人数总和；a 示 Lee 氏分级。

表 4 各时点 24 h 尿蛋白量的组间比较

[M (P_{25} , P_{75}), mg/kg]

时间	TAC 组	MMF 组	Z 值	P 值
基线值	75.00(51.51, 92.61)	46.19(32.76, 88.82)	-1.581	0.114
1 月时	42.74(5.42, 67.25)	37.88(22.22, 69.88)	-0.331	0.740
3 月时	6.25(4.80, 37.00)	24.02(9.84, 44.16)	-1.096	0.273
6 月时	5.00(3.46, 18.26)	12.09(3.20, 22.14)	-0.739	0.460

表 5 各时点血清白蛋白的比较 ($\bar{x} \pm s$, g/L)

时间	TAC 组	MMF 组	F 值	P 值
基线值	34.4 ± 1.9	31.0 ± 1.7	1.701	0.199
1 月时	41.4 ± 0.9 ^a	38.7 ± 0.9 ^a	4.208	0.047
3 月时	44.3 ± 0.7 ^a	42.4 ± 0.6 ^a	3.534	0.067
6 月时	47.0 ± 0.9 ^{a,b}	45.8 ± 0.5 ^{a,b}	1.579	0.216

注：a 示与本组基线值比较， $P<0.0083$ ；b 示与本组治疗 1 月时比较， $P<0.0083$ 。

表 6 各时点 GFR* 的比较 [$\bar{x} \pm s$, mL/(min · 1.73 m²)]

时间	TAC 组	MMF 组	F 值	P 值
基线值	101.9 ± 9.3	105.5 ± 5.9	0.119	0.732
1 月时	122.1 ± 6.1	123.5 ± 4.1	0.037	0.849
3 月时	134.7 ± 4.2 ^a	133.4 ± 3.4 ^a	0.052	0.820
6 月时	136.1 ± 4.4 ^a	132.5 ± 3.7 ^a	0.370	0.546

注：* 示 GFR 采用 Schwartz 公式计算得出；a 示与本组基线值比较， $P<0.0083$ 。

分别对血清白蛋白、GFR 进行重复测量方差分析，均不满足球形对称性 (分别 $P<0.001$ 、 $P=0.015$)，采用 Greenhouse-Geisser 校正法，结果显示血清白蛋白的时间效应、组别效应均有统计学意义 (分别 $F=63.033$, $P<0.001$; $F=5.423$, $P=0.025$)；GFR 的时间效应有统计学意义 ($F=21.534$, $P<0.001$)，组别效应无统计学意义 ($F=0.000$, $P=0.997$)；血清白蛋白、GFR 的组别效应与时间效应的交互作用均无统计学意义 (分别 $F=0.466$, $P=0.588$; $F=0.261$, $P=0.811$)。两两比较结果显示，两组血清白蛋白均数随治疗时间延长而增高，两组治疗 1 月、3 月、6 月时分别与基线值相比，治疗 6 月时与治疗 1 月时相比，差异均有统计学意义 ($P<0.0083$)，余均无统计学意义 ($P>0.0083$)，见表 5。两组治疗 3 月及 6 月时的 GFR 均数分别与基线值相比，差异均有统计学意义 ($P<0.0083$)，余均无统计学意义 ($P>0.0083$)，见表 6。

至随访结束,两组均无患儿出现肾功能不全;MMF组有1例患儿完全停药2月后复发,而TAC组无患儿复发。

2.3 不良反应

TAC组:1例治疗过程中出现腹泻,1例出现上呼吸道感染,给予对症治疗后症状均缓解;1例口服TAC 1周后出现发热、咳嗽、咳痰,胸部CT提示间质性肺炎,血清1,3-β-D-葡聚糖抗原检测(G试验)及血清半乳甘露糖抗原检测(GM试验)连续多次阳性,诊断为“真菌性肺炎”,给予“氟康唑”抗真菌治疗并暂停服用TAC,症状持续无减轻,随后合并呼吸衰竭,给予鼻塞式持续气道正压通气辅助呼吸及体外膜肺氧合支持治疗,1月后症状逐渐好转并成功撤机。

MMF组:有2例治疗过程中出现上呼吸道感染,给予抗感染治疗后症状均缓解。

两组不良反应总发生率差异无统计学意义($P=0.451$)。

3 讨论

IgAN于1968年被首次明确诊断^[10],其病理特点为IgA在肾小球系膜区的显性或共显性沉积^[11],临床多表现为反复发作的肉眼血尿或持续性镜下血尿,可伴有不同程度的蛋白尿。研究报道,尿蛋白是IgAN最强的独立预后因素之一^[12],且尿蛋白 $>1\text{ g/24 h}$ 为进展至ESRD的危险因素^[13],约25%~30%的患者于20~25年后可进展至ESRD^[2]。

IgAN的病程因人而异,但早期有效的治疗对阻止疾病进展及改善生活质量至关重要,然而关于IgAN免疫抑制剂的治疗尚无定论,目前疗效较为确切的是环磷酰胺(CTX)^[2],但其具有远期生殖系统毒性及严重不良反应。近年来逐渐有关于其他免疫抑制剂治疗IgAN的研究报道。Liu等^[14]研究发现MMF治疗IgAN相较于CTX有更好的远期疗效及更少的副作用;最近的一项Meta分析也显示MMF治疗IgAN安全有效^[15]。而TAC是一种新型的CNI,最早在心、肝、肾和胰腺移植后的免疫抑制治疗中显示良好的短期疗效^[16],后逐渐用于肾脏疾病的治疗。大量研究表明,TAC能有效治疗儿童难治性肾病综合征及膜性肾病等多种肾小球疾病^[3,17]。既往由于CNI的肾毒性作用,

较少将其应用于有肾功能损伤的肾小球疾病的治疗,但近年来研究表明,TAC的免疫抑制强度约为环孢素A的10~100倍^[5],因此降低治疗剂量,且密切监测TAC血药浓度,很大程度上可以减少TAC的毒副反应发生。基于上述背景,TAC已被广泛应用于部分肾小球疾病,研究发现TAC能有效治疗难治性肾病综合征、难治性IgAN等^[18-21],但这类研究大多为单臂试验,或使用TAC前曾接受过其他免疫抑制剂的治疗。而目前关于TAC治疗儿童原发性IgAN的临床对照研究或随机对照试验尚少,因此我们通过回顾性分析TAC及MMF治疗儿童IgAN的疗效与安全性,旨在进一步认识其临床地位。

新月体性IgAN临床上常在短期内出现肾功能损伤,往往对各种免疫抑制剂的治疗反应较差,约一半的新月体性IgAN患者在诊断后3年内会进展至ESRD^[22],故本研究将新月体性IgAN排除在外。本研究发现,TAC及MMF均能有效治疗儿童原发性IgAN,但TAC组的近期缓解情况优于MMF组;两个治疗组在治疗期间均有显著减少尿蛋白的作用,尤其是TAC组,但两种治疗方案总体差异无统计学意义。对GFR的影响方面,各观察时点GFR值均高于基线值,随访期间无患儿出现GFR异常降低,表明两种治疗方案对肾功能均无明显影响,在治疗期间可保持肾功能稳定。对各时点缓解和无缓解患儿的肾脏病理进行比较,结果发现差异无统计学意义,即本研究未能证实药物的疗效与肾脏病理损伤程度之间存在直接联系,导致此种结果的原因可能是我们在纳入研究对象时排除了新月体性IgAN,且本研究样本量较小,随访时间尚短,未能得出药物的远期疗效与肾脏病理损伤程度的关系。随访期间MMF组有1例停药后复发,TAC组尚无患儿复发,但由于TAC组平均随访时间明显短于MMF组,还需进一步延长随访时间以观察TAC的远期疗效。另外,本研究中观察到的不良反应主要是呼吸道感染、消化道不适及真菌感染,两组不良反应总发生率差异并无统计学意义。但需注意的是,TAC组用药过程中有真菌感染现象,且临床表现重,治疗过程中需警惕。文献报道TAC常见的毒副反应还有高血糖症及神经毒性^[23],但本研究未发现相关案例,考虑与样本量小且随访时间尚短有关。

TAC联合GC治疗儿童原发性IgAN有良好的降低尿蛋白的作用,较MMF相比有更好的近期疗效,且在严密监测血药浓度过程中毒副作用相对较少。但本研究为回顾性观察研究,且样本例数较少、观察时间较短,对其正确评价仍需大样本、多中心、长时间的随机对照试验。

[参 考 文 献]

- [1] Penfold RS, Predecki M, Mcadoo S, et al. Primary IgA nephropathy: current challenges and future prospects[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2018, 11: 137-148.
- [2] 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.
- [3] Yang EM, Lee ST, Choi HJ, et al. Tacrolimus for children with refractory nephrotic syndrome: a one-year prospective, multicenter, and open-label study of Tacrobell®, a generic formula[J]. *World J Pediatr*, 2016, 12(1): 60-65.
- [4] He L, Peng Y, Liu H, et al. Treatment of idiopathic membranous nephropathy with combination of low-dose tacrolimus and corticosteroids[J]. *J Nephrol*, 2013, 26(3): 564-571.
- [5] 沈平雁, 贾晓媛, 王朝晖, 等. 他克莫司治疗原发性IgA肾病伴轻中度肾功能损伤的随机对照临床研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(12): 885-890.
- [6] Zhang Y, Luo J, Hu B, et al. Efficacy and safety of tacrolimus combined with glucocorticoid treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(8): 3236-3250.
- [7] Zheng JN, Bi TD, Zhu LB, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for IgA nephropathy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 1882-1890.
- [8] Trimarchi H, Barratt J, Catran DC, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(5): 1014-1021.
- [9] Lee HS, Lee MS, Lee SM, et al. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(2): 342-348.
- [10] Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG[J]. *J Urol Nephrol (Paris)*, 1968, 74(9): 694-695.
- [11] Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(5): 763-777.
- [12] Zhao YF, Zhu L, Liu LJ, et al. Measures of urinary protein and albumin in the prediction of progression of IgA nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(6): 947-955.
- [13] Floege J, Eitner F. Current therapy for IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(10): 1785-1794.
- [14] Liu X, Dewei D, Sun S, et al. Treatment of severe IgA nephropathy: mycophenolate mofetil/prednisone compared to cyclophosphamide/prednisone[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52(2): 95-102.
- [15] 王琴, 张建江, 窦文杰, 等. 霉酚酸酯治疗IgA肾病疗效与安全性的系统评价[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(12): 900-908.
- [16] Li CJ, Li L. Tacrolimus in preventing transplant rejection in Chinese patients--optimizing use[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 473-485.
- [17] Chen W, Liu Q, Liao Y, et al. Outcomes of tacrolimus therapy in adults with refractory membranous nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial[J]. *Am J Med Sci*, 2013, 345(2): 81-87.
- [18] Supavekin S, Surapaitoolkorn W, Kurupong T, et al. Tacrolimus in steroid resistant and steroid dependent childhood nephrotic syndrome[J]. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96(1): 33-40.
- [19] Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(3): 281-287.
- [20] Hu T, Liu Q, Xu Q, et al. Tacrolimus decreases proteinuria in patients with refractory IgA nephropathy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(18): e0610.
- [21] Zhang Q, Shi SF, Zhu L, et al. Tacrolimus improves the proteinuria remission in patients with refractory IgA nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 35(4): 312-320.
- [22] 杨仪赫, 吕继成, 张宏. 新月体性IgA肾病的临床研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(12): 977-980.
- [23] Scalea JR, Levi ST, Ally W, et al. Tacrolimus for the prevention and treatment of rejection of solid organ transplants[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12(3): 333-342.

(本文编辑: 王颖)