

· 专家共识 ·

他克莫司在狼疮肾炎中应用的中国专家共识

他克莫司在狼疮肾炎中应用的中国专家共识讨论组

LN 是预测 SLE 患者预后的重要因素之一。目前,用于治疗 LN 的免疫抑制剂主要包括环磷酰胺、吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤等,而越来越多的证据表明,他克莫司(又称 FK506)用于 LN 具有较好的疗效和安全性,为 LN 的治疗提供了新的选择。他克莫司是从链霉菌属中分离出的大环内酯类药,有很强的免疫抑制作用,能专一地结合及抑制钙调蛋白磷酸酶活性,抑制 IL-2 信号转录,从而抑制 T 细胞活化、抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 产生及 T 细胞依赖的 B 细胞增殖作用。与另一种钙调蛋白磷酸酶抑制剂环孢素相比,他克莫司抑制 T 细胞活化的作用更强,不良反应少^[1]。除了免疫抑制作用以外,他克莫司还有如下 3 个方面的作用:①促进糖皮质激素受体的亲和力^[2];②抑制肾小球 IFN- γ mRNA 表达,减少蛋白尿及肾小球系膜病变^[3];③抑制“药泵”P 糖蛋白,改善 LN 患者耐药现象^[4-5]。目前,他克莫司在 LN 中的应用尚缺乏统一的使用规范,为此我们以“lupus nephritis(狼疮肾炎)”,“Tacrolimus(他克莫司)或 FK506”为关键词检索 Medline、Embase、中国知网数据库、万方数据库和维普数据库中相关文献,共检索相关文献 27 篇。纳入标准为:①文献语言为英文或汉语;②临床研究;③研究对象为成年人。排除标准为不符合上述标准、正在进行的或者已完成但尚未发布研究结果的试验。来自全国大型教学医院的 15 位风湿免疫科医师根据以上检索文献,并结合我国的具体实际情况,经过三轮的集体讨论,达成了他克莫司在 LN 中应用的专家共识。

1 治疗 LN 推荐

1.1 适用范围:Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ及混合型 LN 的诱导缓解及维持治疗;以蛋白尿为突出表现的难治性 LN。难治性 LN 是指糖皮质激素联合环磷酰胺冲击或吗替麦考酚酯诱导治疗后仍反应不佳或无效的 LN。

1.2 治疗方案:(1)诱导缓解:起始剂量为 2~3 mg/d(体质量 ≥ 60 kg, 3 mg/d; 体质量 < 60 kg, 2 mg/d 或 0.05 mg·kg⁻¹·d⁻¹),可逐渐增大剂量至 0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,建议维持药物谷浓度为 6~10 ng/ml。(2)维持治疗:维持剂量为 2~3 mg/d,药物谷浓度为 3~6 ng/ml。(3)使用方法及安全性推荐:①顿服或分 2 次服用,餐前 1 h 或餐后 2 h 服用;②肝酶异常患者需降低他克莫司用量,避免血药浓度过高;③血肌酐超过正常值 20%或肾小球滤过率估计值(eGFR) < 40 ml·min⁻¹·1.73m⁻²患者应慎用,如果必须使用,需控制药物谷浓度 ≤ 4 ng/ml,严密监测肾功能;④治疗期间应监测血糖;⑤用药前应全面了解患者免疫

状态,如已属免疫低下或缺陷应谨慎使用该药,如,使用剂量宜小;⑥应注意药物相互作用,凡是影响 P450 3A 酶系统的药物均可影响他克莫司药物谷浓度。

2 专家共识解读

2.1 适用范围及治疗方案解读:他克莫司治疗 LN 的研究主要来自中国和日本,研究表明^[6-20],他克莫司联合激素诱导治疗Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ及混合型 LN 的疗效显著(见表 1),缓解率与环磷酰胺、吗替麦考酚酯一致或优于环磷酰胺,降尿蛋白效果尤其显著。起始剂量为 2~3 mg/d(体质量 ≥ 60 kg, 3 mg/d; 体质量 < 60 kg, 2 mg/d 或每日 0.05 mg/kg),2 个月后临床症状无好转,可逐渐增加剂量至每日 0.1 mg/kg,维持药物谷浓度为 6~10 ng/ml,一般 3 个月即可出现缓解。若持续 6~9 个月仍未缓解,则考虑治疗无效。

目前,关于他克莫司用于 LN 维持治疗的大型临床研究较少^[19-23],仅有的几项研究(见表 2)提示,他克莫司用于 LN 维持治疗有效安全,使用剂量为 2~3 mg/d,药物谷浓度为 3~6 ng/ml,需联合糖皮质激素。临床上,维持用药时间的长短需根据患者的实际情况而定。据报道,目前他克莫司使用最长时间可达 54 个月^[8]。

难治性 LN 是指糖皮质激素联合环磷酰胺冲击或吗替麦考酚酯诱导治疗 12 个月后仍反应不佳或无效^[21-23]。他克莫司作用机制不同于传统免疫抑制剂,有较强的降尿蛋白作用,且能改善糖皮质激素的耐药现象,可用于难治性 LN 的治疗。一项回顾性研究^[12]观察了 17 例Ⅲ/Ⅳ或Ⅴ型 LN 患者,尽管使用了免疫抑制剂诱导治疗,蛋白尿仍持续 > 2 g/d,加用他克莫司(0.07 mg·kg⁻¹·d⁻¹),12 个月和 24 个月后,有效率分别达 66.7%和 80%。另一项前瞻性研究^[13]纳入 21 例对标准治疗效果欠佳的 LN 患者,病理类型包括Ⅳ/Ⅲ(33%)、Ⅴ+Ⅲ/Ⅳ(33%)和Ⅴ(33%)型 LN,给予吗替麦考酚酯(1 g/d)、他克莫司(4 mg/d)、泼尼松(≤ 10 mg/d)和血管紧张素转换酶抑制剂治疗,12 个月后,9 例患者(43%)完全应答,5 例患者(24%)部分应答。

需要指出的是,目前关于他克莫司治疗 LN 的研究缺乏大样本、长期疗效的研究数据,目前国际上尚未有将这类药物作为 LN 的一线用药,因此他克莫司适用于对一线药物(糖皮质激素联合环磷酰胺或吗替麦考酚酯)无效或不耐受的Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ及混合型 LN;而单纯Ⅴ型 LN 对激素及环磷酰胺疗效差,他克莫司可作为Ⅴ型狼疮的一线免疫抑制剂。

3.2 使用方法及安全性解读:他克莫司在全消化道均可吸收。空腹时,吸收速率和程度最大,食物可影响他克莫司吸收

表 1 他克莫司用于 LN 诱导缓解的临床研究

作者	研究类型	病例数	剂量(谷浓度)	随访时间(月)	疗效	不良反应
Chen 等 ^[10]	多中心非劣性随机对照	81	0.05 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	6	与环磷酰胺组相比,完全缓解率更高,尿蛋白降低更明显	白细胞及胃肠道不良反应更少见
Li 等 ^[11]	开放性	60	0.08~0.1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	6	与环磷酰胺、吗替麦考酚酯组相比,缓解率差异无统计学意义,但降尿蛋白更快	1 例白细胞减少,1 例肝功能异常,3 例轻度感染,5 例血糖升高,1 例肌酐升高,发生率低于对照组
Yap 等 ^[16]	多中心随机开放前瞻性	16	0.1~0.15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	24	与吗替麦考酚酯组相比,V 型 LN 的缓解率差异无统计学意义	4 例感染,1 例糖尿病
Wang 等 ^[19]	非随机开放前瞻性	40	0.04~0.08 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (6~8 ng/ml)	6	与环磷酰胺组相比,缓解率更高	不良反应更少见
Tanaka 等 ^[17]	开放前瞻性队列研究	19	3 mg/d	42	12 例完全缓解,5 例部分缓解(包括维持阶段)	未观察到不良反应
罗福漳等 ^[14]	非随机开放前瞻性	12	0.1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (5~10 ng/ml)	6	8 例完全缓解,3 例部分缓解,1 例无效	3 例血压及肌酐轻度升高,2 例胃肠道症状,治疗后均正常
费允云等 ^[7]	非随机开放前瞻性	14	2~3 mg/d, 逐渐调整为 4 mg/d	6	5 例完全缓解,7 例部分缓解,2 例无效	1 例新发高血压,1 例脱发

速率和程度,尤其高脂饮食影响较大。他克莫司可顿服或分 2 次服用,前者可提高患者依从性,后者更利于药物谷浓度的稳定^[1]。他克莫司主要在肝脏和肠道代谢,肝功能异常可影响他克莫司代谢,因此,肝酶异常患者需降低他克莫司用量,从而避免他克莫司血药浓度过高,增加不良反应。他克莫司具有一定的肾毒性,血肌酐值超过正常值 20%或肾小球滤过率估计值<40 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²的患者,应谨慎使用他克莫司,据报道,肾功能不全(肌酐>133 μmol/L,eGFR<40 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²)的 LN 患者维持药物浓度为 4 ng/ml 时,仍具有较好的疗效和安全性^[19],因此,肾功能不全患者他克莫司药物浓度最好控制在 4 ng/ml 以内。

据报道,约 11.5%的患者在开始他克莫司治疗或调整他克莫司剂量后出现轻中度血糖升高,因此他克莫司治疗期间应监测血糖^[10]。根据目前的临床数据未发现他克莫司治疗 LN 的感染风险与其他免疫抑制剂差异有统计学意义,对于免疫

低下或缺陷的患者应该谨慎使用该药,避免导致严重的感染。

他克莫司主要代谢酶为 P450-3A4,凡是影响肝脏 P450 3A 酶系统的药物均可能影响他克莫司的药物浓度,已知他克莫司可与 150 多种药物发生相互作用。抑制 P450 3A 酶而升高他克莫司血药浓度的药物有红霉素、阿奇霉素、咪唑类抗真菌药、伊曲康唑、甲硝唑和钙离子拮抗剂等,与这些药物合用时应适当减少他克莫司用量并监测血药浓度,警惕他克莫司的肾毒性;诱导 P450 3A 酶系而降低他克莫司血药浓度的药物有利福平和卡巴芬净等,使用这些药物时应适当增加他克莫司的用量并监测血药浓度,以防血药浓度太低而影响疗效。

整理者:柴静 刘湘源

他克莫司在 LN 中应用的中国专家共识讨论组成员:北京协和医院(张奉春),北京大学人民医院(栗占国),北京大学第三人民医院(刘湘源),北京中日友好医院(王国春),北京大学人民医院(苏茵),北京大学第一医院(张卓莉),北京宣武医院(李晓霞),北京同仁医院(王

表 2 他克莫司用于 LN 维持治疗的临床研究

作者	研究类型	病例数	剂量(谷浓度)	随访时间(月)	疗效	不良反应
Chen 等 ^[20]	多中心随机对照	70	4~6 ng/ml	6	与硫唑嘌呤组相比,LN 复发率相当	白细胞减少更少见
Wang 等 ^[19]	非随机开放前瞻性	20	0.04~0.08 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (4~6 ng/ml)	6	与环磷酰胺+硫唑嘌呤组相比,维持缓解率更高	不良反应更少见
Tanaka 等 ^[17]	开放前瞻性队列	19	3 mg/d	42	12 例完全缓解,5 例部分缓解	未观察到不良反应

振刚),中南大学湘雅医院(左晓霞),北京朝阳医院(郑毅),中国医科大学附属盛京医院(王晓非),新疆维吾尔自治区人民医院(武丽君),西安交通大学第一附属医院(何岚),郑州大学第一附属医院(刘升云),河北医科大学第二医院(靳洪涛),北京大学第三人民医院(柴静)

参考文献

- [1] Tanaka H, Tsuruga K, Aizawa-Yashiro T, et al. Treatment of young patients with lupus nephritis using calcineurin inhibitors[J]. *World J Nephrol*, 2012, 1 (6): 177-183. DOI: 10.5527/wjn.v1.i6.177.
- [2] Davies TH, Ning YM, Sanchez ER. Differential control of glucocorticoid receptor hormone-binding function by tetratricopeptide repeat (TPR) proteins and the immunosuppressive ligand FK506 [J]. *Biochemistry*, 2005, 44(6): 2030-2038. DOI: 10.1021/bi048503v
- [3] Ikezumi Y, Kanno K, Koike H, et al. FK506 ameliorates proteinuria and glomerular lesions induced by anti-Thy 1.1 monoclonal antibody 1-22-3[J]. *Kidney Int*, 2002, 61(4): 1339-1350. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00259.x
- [4] Suzuki K, Saito K, Tsujimura S, et al. Tacrolimus, a calcineurin inhibitor, overcomes treatment unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(3): 512-520. DOI: 10.3899/jrheum.090048
- [5] Tsujimura S, Tanaka Y. Treatment strategy based on targeting P-glycoprotein on peripheral lymphocytes in patients with systemic autoimmune disease [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16 (1): 102-108. DOI: 10.1007/s10157-011-0520-3
- [6] Fei Y, Wu Q, Zhang W, et al. Low-dose tacrolimus in treating lupus nephritis refractory to cyclophosphamide: a prospective cohort study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(1): 62-68.
- [7] 费允云, 吴庆军, 张文, 等. 他克莫司治疗难治性狼疮肾炎的疗效和安全性 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2012, 1 (16): 9-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2012.01.003.
- [8] Gordon S, Denunzio T, Uy A. Success using tacrolimus in patients with proliferative and membranous lupus nephritis and refractory proteinuria[J]. *Hawaii J Med Public Health*, 2013, 72(9 Suppl 4): 18-23.
- [9] 王志宏, 刘蕾. 他克莫司的药物相互作用研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2011, 4(3): 117-121. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2011.03.082.
- [10] Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(2): 235-244. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.08.036.
- [11] Li X, Ren H, Zhang Q, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(4): 1467-1472. DOI: 10.1093/ndt/gfr484.
- [12] Yap DY, Ma MK, Mok MM, et al. Long-term data on tacrolimus treatment in lupus nephritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(12): 2232-2237. DOI: 10.1093/rheumatology/keu265.
- [13] Mok CC, To CH, Yu KL, et al. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study[J]. *Lupus*, 2013, 22 (11): 1135-1141. DOI: 10.1177/0961203313502864.
- [14] 罗福漳, 黄胜, 曾健, 等. 他克莫司对 12 例弥漫增生性狼疮肾炎的诱导治疗[J]. *中华风湿病学杂志*, 2006, 10(7): 441-443. DOI: 10.3760/j.issn.1007-7480.2006.07.018.
- [15] 陈强, 刘志红, 胡伟新, 等. 他克莫司联合激素治疗 V 型狼疮肾炎的疗效[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2004, 13(2): 101-106.
- [16] Yap DY, Yu X, Chen XM, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2012, 17(4): 352-357. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2012.01574.x.
- [17] Tanaka H, Watanabe S, Aizawa-Yashiro T, et al. Long-term tacrolimus-based immunosuppressive treatment for young patients with lupus nephritis: a prospective study in daily clinical practice[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 121(3-4): c165-c173. DOI: 10.1159/000346149.
- [18] Mok CC, Ying KY, Yim CW, 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): 30-6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206456.
- [19] Wang S, Li X, Qu L, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study[J]. *Lupus*, 2012, 21(9): 1025-1035. DOI: 10.1177/0961203312448105.
- [20] Chen W, Liu Q, Chen W, et al. Outcomes of maintenance therapy with tacrolimus versus azathioprine for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial[J]. *Lupus*, 2012, 21(9): 944-952. DOI: 10.1177/0961203312442259.
- [21] Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget Therapy for Induction Treatment of Lupus Nephritis: A Randomized, Controlled Trial [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(1): 18-26. DOI: 10.7326/M14-1030.
- [22] Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(6): 797-808. DOI: 10.1002/acr.21664.
- [23] Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(11): 1771-1782. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.

(收稿日期:2016-07-18)

(本文编辑:董海原)