

他克莫司治疗狼疮性肾炎的前瞻性研究

徐安平, 吕 军, 梁艳仪, 王 珍, 李劲高, 宛 霞, 赖德源, 黄湖辉

(中山大学附属第二医院肾内科, 广东 广州 510120)

摘 要: 【目的】前瞻性比较观察他克莫司(FK506)与传统疗法环磷酰胺(CTX)静脉冲击联合激素诱导治疗狼疮性肾炎(LN)的临床疗效。【方法】40例经肾活检诊断为 、 、 型肾功能正常的活动性LN患者,尿蛋白定量 1.5 g/24 h,随机分为他克莫司组20例[他克莫司起始剂量为0.1 mg/(kg·d)]和传统疗法组20例(CTX 1 g/月×6月),同时口服泼尼松 1 mg/(kg·d),比较两组治疗3、6个月的临床疗效。疗效评价分为完全缓解(CR),部分缓解(PR)及无效(NR)。【结果】治疗3个月内他克莫司组有3例退出,传统疗法组有4例退出。诱导治疗3个月他克莫司组的总有效率(76%, CR 5/17, PR 8/17)显著高于传统疗法组(37.5%, CR 2/16, PR 4/16, P< 0.05)。治疗6个月他克莫司组和传统疗法组的总有效率分别为88.2%(CR 11/17, PR 4/17)和62.5%(CR 5/16, PR 5/16)。治疗3个月及6个月,他克莫司组在水肿消退、尿蛋白水平下降、血清白蛋白升高、SLEDAI减少等方面与传统疗法比较,均有显著差异(P< 0.05),而且出现副反应较传统疗法组为少。【结论】与传统疗法相比,他克莫司联合激素是一种快速有效地诱导LN缓解的治疗方法。

关键词: 狼疮肾炎; 他克莫司; 环磷酰胺; 诱导治疗

中图分类号: R593

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)06-0683-05

Prospective Study of Tacrolimus in Induction Therapy of Lupus Nephritis

XU An-ping, LU Jun, LIANG Yan-yi, WANG Zhen, LI Jin-gao, WAN Xia, LAI De-yuan, HUANG Hu-hui

(Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】To evaluate the efficacy of tacrolimus as the induction therapy in the patients with lupus nephritis (LN). 【Methods】A prospective study was conducted in 40 patients with urinary protein excretion 1.5 g/d, normal renal function and class , , of LN proven by renal biopsy. They are randomly assigned to either tacrolimus 0.1 mg/(kg·d) for 6 months or intravenous cyclophosphamide (CTX) 1 g monthly for 6 month in addition to corticosteroids. The baseline characteristics between the two groups were no significant differences and the efficacy were compared. Clinical efficacy was defined as complete remission (CR), partial remission (PR), and no-response (NR). 【Results】There were 3 patients in tacrolimus group and 4 patients in CTX group that withdraw from the study for 3 month treatment. The remission rate after 3 months in tacrolimus group (76%, CR 5/17, PR 8/17) was significantly higher than that of CTX group (37.5%, CR 2/16, PR 4/16). The remission occurred in 15 out of 17 patients (88.2%, CR 11/17, PR 4/17) in the tacrolimus group and 10 out of 16 patients (62.5%, CR 5/16, PR 5/16) in the CTX group at 6 months. Tacrolimus as induction therapy was found to be more effective in improvement of the edema, proteinuria, serum albumin and SLEDAI, and better tolerated with less adverse effects. 【Conclusions】As induction therapy of LN, tacrolimus combined with corticosteroids was more effective than CTX therapy.

Key words: lupus nephritis; tacrolimus; cyclophosphamide; induction therapy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(6):683-687]

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种较常见的累及多系统、多器官的自身免疫性疾病, 狼疮性肾炎 (lupus nephritis,

LN) 是 SLE 最常见的临床表现之一, LN 及进行性肾功能损害是 SLE 的主要死亡原因之一。已有的研究显示, 在诱导治疗阶段 LN 病情是否缓解对于

收稿日期: 2007-06-08

基金项目: 广州市科技计划项目(2001-Z-129-02)

作者简介: 徐安平(1960-), 男, 安徽安庆人, 博士, 副主任医师, E-mail: hapx007@163.com

患者远期预后、治疗合并症的发生率等影响深远^[1,2]。环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)联合糖皮质激素作为传统诱导治疗 LN 的方法,虽能部分缓解临床症状,但 CTX 毒副作用较大,获得缓解时间较长,且停药后易复发,使得它在诱导治疗 LN 的地位已受到质疑^[3]。探索新的合理的诱导治疗方案成为进一步提高本病的生存率和改善生活质量的趋势所在。

他克莫司(Tacrolimus, FK506)是一种新型免疫抑制剂^[4]。通过抑制细胞和体液免疫双重机制来发挥其强大的免疫抑制作用。鉴于他克莫司独特的强效免疫抑制作用,应用于 LN 的诱导治疗是一个较好的选择。因此本课题前瞻性、对照性观察了他克莫司联合激素诱导治疗 LN 的临床疗效。

1 材料和方法

1.1 研究对象

收集 2002 年 7 月~2006 年 10 月在中山大学附属第二医院肾内科就诊的 LN 患者 40 例,均符合以下条件:诊断符合 1982 年美国风湿病学会修订的 SLE 分类标准^[5],狼疮疾病活动性指数(systemic lupus erythematosus disease active index, SLEDAI) >10 分^[6];尿蛋白 >1.5 g/24 h,血肌酐(SCr) 133 $\mu\text{mol/L}$;肾活检病理类型为、型;近 3 月来未接受环磷酰胺(CTX)等细胞毒药物或环孢素(cyclosporine, CsA)治疗。须排除下列情况:伴严重并发症,如感染、中枢神经系统症状;持续性肝功能异常,糖代谢异常;孕妇。

1.2 治疗分组

上述患者随机分为两组:他克莫司治疗组,20 例患者中,女性 17 例,男性 3 例,年龄 14~52 岁,肾活检病理类型为 LN 型 4 例,型 14 例,型 2 例,应用他克莫司+泼尼松治疗;传统疗法治疗组,20 例患者中,女性 16 例,男性 4 例,年龄 15~54 岁,肾活检病理类型为 LN 型 5 例,型 12 例,型 3 例,应用环磷酰胺+泼尼松治疗。

1.3 治疗方案

激素治疗方案:口服泼尼松,剂量为 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,8 周后减量,每 1~2 周减 5 mg,至 30 mg/d 后,每 1~2 周减 2.5 mg,至 10 mg/d 维持。他克莫司治疗方案:口服他克莫司,起始剂量为 0.1

mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2 次,空腹服用,服药 3 d 后检测全血药物谷浓度,其后每月检测血药浓度,根据血药浓度调整药物剂量,以维持他克莫司血药浓度在 5~15 $\mu\text{g/L}$,疗程 6 个月。环磷酰胺(CTX)治疗方案:CTX 每月静滴 1 g,共 6 次,后改为每 3 个月 1 g 静滴,总疗程 2 年。

以上两组病例均观察 3 个月和 6 个月末的疗效。

1.4 观察指标

尿尿常规、尿沉渣及 24 h 尿蛋白;血液生化:白蛋白(ALB)、肌酐(SCr)、血糖、肝功能等;

血液免疫学指标:血清抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体(A-dsDNA)、补体 C₃、C₄ 等;SLEDAI,评估 SLE 活动;水肿情况等。此外,观察治疗过程中各种不良反应:高血压、糖尿病、感染、肾功能损害、神经系统症状、消化道症状等。

1.5 疗效评价

完全缓解(CR):尿蛋白定量 < 0.5 g/24 h,尿沉渣、肾功能正常、血清 ALB 35 g/L,无肾外狼疮活动;无效(NR),尿蛋白定量 >1.5 g/24 h,且下降值小于基础值 50%,或尿沉渣 RBC >10 个/HP,或血清 ALB < 30 g/L,或 SCr 升高超过基础值 50%;

部分缓解(PR):介于完全缓解与无效之间,即尿蛋白定量 0.5~1.5 g/24 h,尿蛋白下降超过基础 50%,同时血清 ALB 30 g/L,SCr 稳定,无肾外狼疮活动。

1.6 统计学方法

计量资料以均数±标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 Dunnett 检验,两组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,多组间比较采用 R×C 表 χ^2 检验,两组间比较采用四格表 χ^2 检验, P < 0.05 表示差异有统计学意义。所有结果以 SPSS 11.0 软件包进行统计分析。

2 结果

2.1 一般情况

他克莫司组在治疗 3 个月内有 3 例退出(病理 1 例、型 2 例),传统疗法组在治疗的 3 个月内有 4 例退出(病理 1 例、型 2 例、型 1 例),故共有 33 例患者完成本研究,其中他克莫司组 17 例,传统疗法组 16 例,两组患者临床基本

情况无明显差异($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 临床疗效

表 1 两组患者临床基本情况

Table 1 The baseline characteristics of tacrolimus group and CTX group

Group	n	Age(years)	Sex (M/F)	Pathological type (Type / /)	Urine protein(g/24 h)	Hematuria(n)	Serum albumin(g/L)	SCr(μ mol/L)	A- dsDNA positive rate (%)	SLEDAI
Tacrolimus	17	29 \pm 0	2/15	3/12/2	4.6 \pm 3.2	13	25 \pm 6	92 \pm 45	71	16 \pm 6
CTX	16	31 \pm 0	3/13	4/10/2	4.4 \pm 2.9	12	26 \pm 6	85 \pm 39	69	16 \pm 6

SLEDAI: systemic lupus erythematosus disease active index; CTX: cyclophosphamide; SCr: serum creatinine

(1) 他克莫司组: 在治疗的第 3 个月末时, 17 例患者中有 5 例完全缓解 (29%), 8 例部分缓解 (47%), 总有效率 76%, 无效 4 例 (24%); 在治疗的第 6 个月末时, 完全缓解为 11 例 (64.7%), 部分缓解 4 例 (23.5%), 总有效率 88.2%, 无效 2 例 (11.8%)。(2) 传统疗法组: 在治疗的第 3 个月末时, 16 例患者中有 2 例完全缓解 (12.5%), 4 例部分缓解 (25%), 总有效率 37.5%, 无效 10 例 (62.5%); 在治疗的第 6 个月末时, 有 5 例完全缓解 (31%), 5 例部分缓解 (31%), 总有效率 62.5%, 无效 6 例 (37.5%, 图 1)。

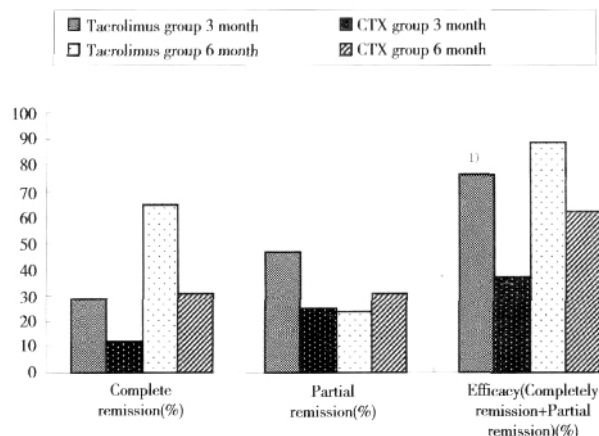


图 1 他克莫司组与传统疗法组临床疗效比较

Fig.1 Comparison of clinical effect between tacrolimus group and CTX group

1): compared with CTX group, $P < 0.05$ CTX: cyclophosphamide

图 1 显示治疗 3 个月时, 他克莫司组的有效率明显高于传统疗法组 (76.0% vs 37.5%, $\chi^2 = 5.125$, $P = 0.024$); 治疗 6 个月时, 他克莫司组的有效率高于传统疗法组 (88.2% vs 62.5%, $\chi^2 = 1.736$, $P = 0.188$), 但两组间无统计学差异 ($P > 0.05$)。

2.3 观察指标变化

他克莫司组患者在 3 个月末水肿已消退, 尿蛋白在 3 个月末明显下降, 6 个月末下降更显著;

而血尿出现率在 3 个月末由 76% 下降为 35%, 在 6 个月末已降为 6%; 血清白蛋白和 HB 在治疗 3 个月后即升至正常, 血清 ANA 阳性率 (%) 在治疗 6 个月有明显减少, 血清抗 ds-DNA 阳性率 (%) 在治疗 3 个月后即明显降低, 6 个月后降至 12%。SLEDAI 在治疗 3 个月后即明显减少, 6 个月后减少更显著。与传统疗法组比较, 在治疗 3 个月, 他克莫司组在水肿消退、尿蛋白下降、血 ALB 升高及 SLEDAI 减少诸方面均有显著差异 ($P < 0.05$); 在治疗 6 个月, 他克莫司组在水肿消退、尿蛋白下降、血尿出现率下降及 SLEDAI 减少诸方面与传统疗法组比较, 也均有显著差异 $P < 0.05$ (表 2, 3)。

2.4 副反应

他克莫司组 20 例患者, 出现消化道症状 3 例, 其中 1 例因反复腹泻和恶心、呕吐而退出, 1 例因严重肺部感染退出, 1 例因血小板减少明显退出。1 例血清肌酐升高合并血压升高, 经他克莫司减量和降压等处理后, SCr 降至正常, 血压也降至正常。1 例出现疱疹, 经抗病毒治疗后疱疹消失。2 例血糖升高, 他克莫司减量后, 1 例降至正常, 另 1 例加用降血糖后降至正常, 2 例转氨酶升高, 加用护肝药后恢复正常。他克莫司组治疗的副反应累积 12 例次。传统疗法组 20 例患者中, 2 例因转氨酶明显升高而停用 CTX 退出研究, 1 例因血白细胞降至 $2000/\text{mm}^3$ 而停用 CTX 退出研究, 1 例因严重肺部感染停用 CTX 退出研究。传统疗法组治疗的副反应累积 19 例次。传统疗法组出现的副反应明显多于他克莫司组, 但无统计学差异 (表 4)。

3 讨论

3.1 他克莫司诱导治疗 LN 的疗效

有关研究显示, 合理有效的诱导治疗方案以期迅速控制 LN 活动、获得临床缓解是治疗 LN 尤其是重症 LN 的关键^[7]。对诱导治疗的早期反应预

表 2 他克莫司组与传统疗法组 LN 患者各项计量资料观察指标变化
Table 2 Clinical measurement data indicators between tacrolimus group and CTX group

Item	Group	0 month	3 month	6 month	F	P
Urine protein (g/24 h)	Tacrolimus	4.6 ±3.2	1.5 ±1.3 ¹⁾	0.8 ±0.9 ¹⁾	12.57	0.000
	CTX	4.4 ±2.9	2.6 ±1.7 ¹⁾	1.7 ±1.4 ¹⁾	6.64	0.003
t			2.14	2.27		
P			0.040	0.031		
HB (g/L)	Tacrolimus	93 ±16	115 ±17 ¹⁾	118 ±22 ¹⁾	7.11	0.002
	CTX	95 ±23	104 ±18	110 ±21 ¹⁾	3.78	0.030
t			1.80	1.33		
P			0.082	0.192		
Serum ALB (g/L)	Tacrolimus	24 ±5	42 ±6 ¹⁾	44 ±8 ¹⁾	13.81	0.000
	CTX	25 ±6	36 ±7 ¹⁾	38 ±8 ²⁾	6.69	0.003
t			2.80	1.94		
P			0.009	0.061		
SCr (μmol/L)	Tacrolimus	92 ±45	85 ±32	88 ±27	1.11	0.338
	CTX	89 ±40	91 ±35	83 ±27	1.38	0.261
t			0.54	0.51		
P			0.591	0.617		
C3 (mg/L)	Tacrolimus	412 ±230	820 ±290 ¹⁾	980 ±320 ¹⁾	11.26	0.000
	CTX	436 ±240	640 ±260 ¹⁾	860 ±310 ¹⁾	8.10	0.001
t			1.87	1.10		
P			0.072	0.282		
C4 (mg/L)	Tacrolimus	105 ±52	150 ±60 ¹⁾	170 ±74 ¹⁾	5.06	0.010
	CTX	112 ±62	126 ±70	150 ±80 ¹⁾	4.19	0.021
t			1.06	0.77		
P			0.297	0.446		
SLEDAI	Tacrolimus	16.3 ±6.2	6.1 ±2.9 ¹⁾	4.1 ±2.5 ¹⁾	15.53	0.000
	CTX	15.8 ±5.7	9.3 ±4.5 ¹⁾	6.8 ±3.3 ¹⁾	7.40	0.002
t			2.40	2.59		
P			0.023	0.015		

1) compared with 0 month in groups, $P < 0.05$. SLEDAI: systemic lupus erythematosus disease active index; CTX: cyclophosphamide; SCr: serum creatinine

示着 LN 患者较好的肾脏远期预后^[1]。

尽管传统 CTX 治疗方案使 LN 患者 5 年肾存活率提高,但其获得缓解时间较长,副反应大,骨髓抑制、感染发生率高,易出现肝功能损害,而且部分病例无效^[3]。因此,探索新的合理的诱导治疗方案成为治疗 LN 的趋势所在,本研究用他克莫司联合小剂量泼尼松诱导治疗 LN,前瞻性观察其对 LN 的临床疗效,并与传统治疗方案 CTX 加激素(泼尼松)治疗 LN 进行对照比较。

他克莫司作为一种新型的强效免疫抑制剂,曾被广泛用于肝、肾等器官移植术后免疫排斥反应的预防和治疗。近期,国内外也有少数研究将其

用于治疗 LN^[8-10]。本研究结果显示:他克莫司组治疗 3 个月时有效率(CR+PR)已达到 76%,明显高于传统 CTX 疗法组(37.5%)。治疗 6 个月时他克莫司组的有效率为 88.2%,亦较传统疗法组高(62.5%),表明他克莫司起效快,能迅速有效地诱导 LN 的缓解。此外他克莫司可以迅速降低蛋白尿、使血清白蛋白升高,自身抗体水平降低及 SLE 活动控制,其临床疗效较传统 CTX 治疗方案更显著。本研究显示,他克莫司组出现的副反应明显少于传统 CTX 疗法组,这也更为贴近 LN 的理想治疗目标。

3.2 他克莫司诱导治疗 LN 的机制

表 3 他克莫司组与传统疗法组 LN 患者各项计数资料观察指标变化
Table 3 Clinical enumeration data indicators between tacrolimus group and CTX group

Item	Group	0 month	3 month	6 month	χ^2	P
Hematuria	Tacrolimus	76(13/17)	35(6/17) ¹⁾	6(1/17) ¹⁾	17.93	0.000
	CTX	75(12/16)	56(9/16)	37.5(6/16)	4.57	0.102
χ^2			1.46	4.93		
P			0.227	0.026		
Edema	Tacrolimus	47(8/17)	0	0		
	CTX	44(7/16)	19(3/16)	6(1/16) ¹⁾	6.60	0.037
ANA positive rate	Tacrolimus	88(15/17)	71(12/17)	35(6/17) ¹⁾	10.82	0.004
	CTX	87.5(14/16)	81(13/16)	50(8/16) ¹⁾	6.54	0.038
χ^2			0.10	0.73		
P			0.758	0.393		
Anti-dsDNA positive rate	Tacrolimus	71(12/17)	35(6/17) ¹⁾	12(2/17) ¹⁾	12.50	0.002
	CTX	69(11/16)	56(9/16)	35(6/16)	3.19	0.203
χ^2			1.46	2.97		
P			0.227	0.085		

1) compared with 0 month in groups, P < 0.05.

表 4 他克莫司组 and 传统疗法组治疗的副反应
Table 4 Adverse effects between tacrolimus group and CTX group

Group	n	Alimentary symptom	Elevating aminotransferase	Elevating glucose	High blood pressure	Elevating SCr	Infection	Leukocytopenia	Thrombocytopenia
Tacrolimus	20	3	2	2	1	1	2	0	1
CTX	20	5	4	0	1	2	5	2	0

CTX: cyclophosphamide; SCr: serum creatinine

我们认为他克莫司对 LN 异常的细胞和体液免疫的强大抑制作用是其治疗 LN, 取得明显临床疗效的主要机制。已有的研究表明^[4], 他克莫司属于钙调神经素抑制剂, 通过阻抑 IL-2、IFN- γ 等基因的转录, 而抑制 T 细胞的增殖, 抑制免疫反应早期淋巴细胞的聚集, 并能阻止已聚集的淋巴细胞对其他炎症细胞的趋化。这使得他克莫司不仅可以用于预防免疫反应的发生, 还可用于治疗已发生的免疫反应及自身免疫性疾病。另外他克莫司还可通过抑制 Th2 细胞因子白介素 10 (IL-10) 的产生, 从而减少 B 细胞产生自身抗体。应用他克莫司治疗新西兰黑/白杂交配鼠 (New Zealand black/white F1), 结果显示抑制了 IL-2、IFN- γ 等基因转录, 并减少了致病性自身抗体在肾组织的沉积^[11]。从动物实验及临床观察都进一步昭示了他克莫司在治疗 LN 中的良好前景。

3.3 他克莫司血药浓度

在本研究中也发现, FK506 血药浓度个体差异较大, 同一个体相同剂量, 不同时间药物浓度也

不同, 因此在临床上需定期检测他克莫司血药浓度, 并根据其血药浓度来调整药物剂量, 降低副反应, 达到发挥其最大疗效的目的。

总之, 与传统疗法 CTX 方案比较, 他克莫司联合激素治疗 LN 能取得更高更快的完全缓解率, 且副作用较传统疗法 CTX 少见, 安全性好。对于这一诱导治疗方案可在未来临床工作中进一步深入研究。

参考文献:

- [1] HOUSIAU F A, VASCONCELOS C, D CRUZ D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(12): 3934-3940.
- [2] 徐安平, 赖德源. 大剂量丙球静注冲击治疗重症系统性红斑狼疮 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2003, 24(3S): 87-89.

多学科协作为临床诊治工作模式实行综合治疗,以一个优势专业负责(通常以肿瘤内科较合适)全过程的计划安排与落实。WT 个体化综合治疗的实施,必将进一步提高 WT 的诊疗效果与长期生存质量,具有广泛推广价值。

参考文献:

- [1] KALAPURAKAL J A, DOME J S, PERLMAN E J, et al. Management of Wilms tumors: current practice and future goals[J]. *Lancet Oncol*,2004, 5(1):37- 46.
- [2] MCTZGER M L, DOME J S. Current therapy for Wilms tumors.*Oncologist*, 2005, 10(10):815- 826.
- [3] HAECKE F M, VON SCHWEINITZ D, HARME D, et al. Partial nephrectomy for unilateral Wilm 's tumors: results of SIOp 93- 01/GPOH *J Urol*,2003,170(3):939- 942.
- [4] 苏 诚,刘唐彬,谢家伦,等. 双侧肾母细胞瘤的诊治与预后[J].*临床儿科杂志*, 2003, 21(6): 334- 336.
- [5] SHAMBER R C, GUTHRIE K A, RITCHEY M L, et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4[J]. *Ann Surg*,1999, 229(2):292- 297.
- [6] SCHERK J P, SCHRADER C, ZIEGER B, et al. Reference radiology in nephroblastoma, accuracy and relevance for preoperative chemotherapy [J]. *Rofo*, 2006,178(1):38- 45.
- [7] HORWITZ J R, RITCHEY M L, MOKSNESS J, et al. Renal salvage procedures in patients with synchronized bilateral Wilms tumors: A report for the national Wilms tumor study group [J]. *J pediatr surg*,1996, 31(8):1020- 1025.
- [8] GREEN D M. The treatment of stages - favorable histology Wilms tumors [J]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 2004, 22(8):1366- 1372.
- [9] FUKUZAWA M. Treatment strategy for children with Wilms tumors [J]. *Nippon Geka Gakkai Znsshi*, 2005, 106(7):442- 426.
- [10] AMEL L, LEILA BF, LAMIA K, et al. Histologic and prognostic study of nephroblastoma in central Tunisia [J]. *Ann Urol (Paris)*, 2003, 37(4):164- 169.
- [11] BLAKELY M L, RITCHEY M L. Controversies in the management of Wilms tumors [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2001,10(3):127- 131.
- [12] 余锦标,刘唐彬,徐 哲,等. 放疗对肾母细胞瘤长期生存者远期并发症的研究 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2004, 25(3s):212- 214.

(编辑 张恩健)

(上接第 687 页 from page 687)

- [3] HOUSSIAU F. Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence [J]. *Lupus*, 2007, 16(3):212- 216.
- [4] CHO CS, CHANG Z, ELKAHWAJI J, et al. Rapamycin antagonizes cyclosporin A-and tacrolimus (FK506) - mediated augmentation of linker for activation of T cell expression in T cells[J]. *Int Immunol*, 2003, 15(11): 1369- 1378.
- [5] TAN E M, COHEN A S, FRIES J F, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1982,25(11):1271- 1277.
- [6] BOMBARDIER C, GLADMAN D D, UROWITZ M B, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE [J]. *Arthritis Rheum*, 1992, 35(6):630- 640.
- [7] LENZ O, CONTRERAS G. Treatment options for severe lupus nephritis [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2004, 52(5):356- 365.
- [8] 章海涛,胡伟新,谢红浪,等. 普乐可复与环磷酰胺诱导治疗 型狼疮性肾炎的疗效比较 [J]. *肾脏病与透析肾移植*, 2006, 15(6): 501- 507.
- [9] MARUYAMA M, YAMASAKI Y, SADA K, et al. Good response of membranous lupus nephritis to tacrolimus [J]. *Clin Nephrol*, 2006, 65(4):276- 279.
- [10] MOK C C, TONG K H, TO C H, et al. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: an open- labeled pilot study [J]. *Kidney Int*, 2005, 68 (2):813- 817.
- [11] SUGIYAMA M, FUNAUCHI M, YAMAGATA T, et al. Predominant inhibition of Th1 cytokines in New Zealand black/white F1 mice treated with FK506 [J]. *Scand J Rheumatol*, 2004, 33(2):108- 114.

(编辑 孙慧兰)