

他克莫司治疗儿童肾病综合征的最佳血药浓度范围探究



尹美娜¹, 孟艳², 刘玲¹

1. 河北省儿童医院肾脏免疫科 (石家庄 050031)

2. 河北省儿童医院药学部 (石家庄 050031)

【摘要】目的 探究他克莫司 (TAC) 治疗儿童肾病综合征 (NS) 的最佳血药浓度范围。**方法** 回顾性选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月河北省儿童医院肾脏免疫科收治的 NS 患儿为研究对象。根据治疗是否有效分为有效组和无效组, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线确定治疗有效的 TAC 阈值。根据 NS 患儿 TAC 浓度分为低浓度组 (< 3 ng/mL)、中浓度组 (3~5 ng/mL) 和目标浓度组 (5~10 ng/mL), 分析 TAC 浓度与临床疗效和不良反应的关系。**结果** 研究共纳入患儿 160 例。NS 患儿完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR) 和无效 (NR) 例数分别为 91 例、37 例和 32 例, 治疗有效 128 例 (80%)。ROC 曲线分析结果显示, TAC 平均谷浓度预测疗效的 ROC 曲线下面积 (95%CI)、敏感性、特异性和阈值分别为 0.779 (0.704, 0.853)、62.5%、84.45% 和 3.33 ng/mL。临床疗效方面, 与目标浓度组比较, 低浓度组 CR 和 PR 较低, 而 NR 较高 ($P < 0.05$); 而中浓度组 CR 较低, PR 较高 ($P < 0.05$), NR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。NS 不同激素反应型方面, 与目标浓度组或中浓度组比较, 低浓度组 CR 较低 ($P < 0.05$); 而中浓度组与目标浓度组 CR 和 PR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。NS 不同病理类型方面, 与目标浓度组或中浓度组比较, 低浓度组 CR 较低 ($P < 0.05$); 而中浓度组与目标浓度组 CR 和 PR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不良反应方面, 目标浓度组肢体震颤和血糖异常发生率显著高于其余两组 ($P < 0.05$)。此外, 3 组严重感染和高血压差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** TAC 治疗儿童 NS 时, 推荐 TAC 浓度范围为 3~5 ng/mL。

【关键词】 他克莫司; 肾病综合征; 血药浓度; 儿童; 受试者工作特征曲线; 不良反应

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 A

The optimal blood concentration range of tacrolimus for the treatment of nephrotic syndrome in children

YIN Meina¹, MENG Yan², LIU Ling¹

1. Department of Renal Immunology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China

2. Department of Pharmacy, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: LIU Ling, Email: 15930115239@163.com

【Abstract】Objective To investigate the optimal blood concentration range of

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202406040

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目 (20180631)

通信作者: 刘玲, 硕士, 主任医师, Email: 15930115239@163.com

tacrolimus (TAC) for the treatment of nephrotic syndrome (NS) in children. **Methods** Children with NS admitted to the Department of Nephrology and Immunology of Hebei Children's Hospital from January 2021 to December 2023 were retrospectively selected as study subjects. They were divided into the effective group and the ineffective group according to whether the treatment was effective or not, and the TAC threshold for effective treatment was determined by using the receiver operator characteristic (ROC) curve. The children with NS were divided into a low concentration group (<3 ng/mL), a medium concentration group (3-5 ng/mL) and a target concentration group (5-10 ng/mL) according to the TAC concentration, and the relationships between the TAC concentration and the clinical efficacy and adverse reactions was analyzed. **Results** A total of 160 children were enrolled in the study. The numbers of complete remission (CR), partial remission (PR), and null remission (NR) cases of NS children were 91, 37, and 32, respectively, and the treatment was effective in 128 cases (80%). The ROC curve analysis results showed that the area under the ROC curve (95%CI), sensitivity, specificity, and threshold of the mean trough concentration of TAC for predicting the efficacy of the treatment were 0.779 (0.704, 0.853), 62.5%, 84.45%, and 3.33 ng/mL, respectively. In terms of clinical efficacy, CR and PR were lower and NR was higher in the low concentration group compared with the target concentration group ($P<0.05$); whereas, CR was lower and PR was higher in the medium concentration group ($P<0.05$), and the difference in NR was not statistically significant ($P>0.05$). In terms of different hormone-responsive phenotypes of NS, the CR of the low concentration group was lower ($P<0.05$), while there was no significant difference in CR and PR between the medium concentration group and the target concentration group ($P>0.05$). As for the different pathological types of NS, CR was lower in the low concentration group when compared with the target concentration group or medium concentration group ($P<0.05$); while the differences in CR and PR between the medium concentration group and the target concentration group were not statistically significant ($P>0.05$). Regarding adverse reactions, the incidence of limb tremor and abnormal blood glucose was significantly higher in the target concentration group than in the other two groups ($P<0.05$). In addition, the differences in serious infections and hypertension among the three groups were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** When TAC is used to treat NS in children, the recommended TAC concentration range is 3-5 ng/mL.

【Keywords】 Tacrolimus; Nephrotic syndrome; Blood concentration; Children; Receiver operator characteristic curve; Adverse effects

肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 是以大量蛋白尿 [$\geq 50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]、低蛋白血症 ($< 25 \text{ g/L}$) 为特征的临床综合征^[1-2]。近年来, 随着饮食结构、环境改变等问题的出现, 儿童 NS 发病率不断升高, 严重威胁儿童生命健康^[3]。糖皮质激素是目前治疗 NS 的一线方案, 然而约 30% 的 NS 患儿表现为难治性 NS, 即激素抵抗型 NS (steroid-resistant NS, SRNS)、激素依赖型 NS (steroid-dependent NS, SDNS) 和频繁复发型 NS (frequently relapsing NS, FRNS)^[4]。他克莫司

(tacrolimus, TAC) 是一种钙调磷酸酶抑制剂, 为预防器官移植后排斥反应的一线用药^[5-6]。近年来, 多项研究证实 TAC 治疗 NS 疗效确切, 已广泛应用于临床儿童 NS 诊治^[7-9]。由于 TAC 治疗窗较窄 (浓度与疗效及不良反应相关), 在实际临床工作中需定期检测 TAC 血药浓度。改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南推荐 TAC 治疗 FRNS 和 SDNS 时, 其浓度可维持在 5~10 ng/mL 之间^[10]。然而, 改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南并未推荐关于 SRNS 的治疗窗。此外, 上述治疗窗是

根据肾移植患者数据得出，并不完全适合于儿童NS^[11]。目前，关于TAC治疗NS治疗窗尚存争议，部分学者认为TAC治疗窗为3~5 ng/mL，也有学者认为TAC治疗窗高达15 ng/mL^[11]。因此，确定TAC最佳浓度范围对指导临床NS患儿诊治具有重要意义。本研究旨在探究NS浓度与临床疗效及不良反应的关系，以期确定TAC治疗窗，为儿童NS患儿诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2021年1月至2023年12月河北省儿童医院肾脏免疫科收治的NS患儿为研究对象。纳入标准：①年龄<18周岁，且符合NS诊断^[12]；②使用TAC治疗，且定期规律监测其血药浓度（检测次数≥2次）。排除标准：①TAC过敏或禁忌症者；②继发性或先天性NS患儿；③联合除TAC以外的其他免疫抑制剂治疗；④临床资料缺失或无法获取者；⑤用药前肾小球滤过率低于60 mL/(min·1.73 m²)。研究经河北省儿童医院医学伦理委员会审查通过（批件号：2024174）。

1.2 资料收集

通过住院电子病例系统收集NS患儿的病例资料，包括人口学特征（年龄、性别）、NS类型、病理诊断、TAC全血浓度、联用激素的剂量、尿蛋白及不良反应等信息。

1.3 疗效判定及分组

治疗6个月后进行疗效评估。根据尿蛋白、24 h尿蛋白定量和血清白蛋白变化情况进行疗效判定：完全缓解（complete remission, CR）、部分缓解（partial remission, PR）和无效（no remission, NR）^[13]。其相关评判标准如表1所示，CR和PR为治疗有效，根据治疗是否有效将NS患儿分为有效组和无效组。

表1 儿童NS临床疗效评估标准

Table 1. Criteria for clinical efficacy evaluation of NS in children

疗效	尿蛋白	24 h尿蛋白	血清白蛋白
CR	阴性	<150 mg	正常
PR	阳性	较治疗前下降≥50%	未达到正常
NR	阳性	较治疗前下降<50%	未达到正常

1.4 给药方案与浓度测定

TAC胶囊（浙江海正药业股份有限公司，

规格：0.5 mg/粒，批号：22310081）的起始剂量为0.05~0.1 mg/(kg·d)，分两次给药，每次给药间隔12 h，餐前1 h或餐后2 h服用。服用TAC 1周后，药物浓度达到稳态后，清晨空腹采集患儿静脉血测定TAC的谷浓度（谷浓度目标范围为5~10 ng/mL）。根据血药浓度结果、临床疗效及耐受程度进行剂量调整：（1）谷浓度>10 ng/mL：减少TAC剂量使其浓度低于10 ng/mL；（2）谷浓度<5 ng/mL：①CR或PR：TAC剂量保持不变；②NR：加用五酯胶囊或增加TAC剂量，直至NS缓解[若TAC剂量增加至0.15 mg/(kg·d)或谷浓度达到10 ng/mL仍未缓解，则标记为NR]。此外，以取血药浓度达稳态后的每次测定结果的平均值作为NS患儿的平均谷浓度用于下文分析。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件进行数据处理。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，使用t检验比较组间差异，多组间比较采用单因素方差分析；计数资料以百分比表示，组间比较使用卡方检验或Fisher精确检验。采用受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线探讨TAC平均稳态谷浓度对疗效的预测作用，并确定最佳浓度阈值。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究共纳入160例NS患儿。治疗期间，平均血药浓度(6.03±0.59) ng/mL，其中93例(58.13%)血药浓度≥5 ng/mL，67例(41.87%)血药浓度<5 ng/mL。NS患儿一般资料如表2所示。

表2 NS患儿一般情况

Table 2. General situation of the children with NS

项目	参数值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	5.97±2.04
性别[n(%)]	
男性	131 (81.87)
女性	29 (18.13)
平均血药浓度($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	6.03±0.59
血药浓度[n(%), ng/mL]	
≥5	93 (58.13)
<5	67 (41.87)

续表2

项目	参数值
临床类型[n (%)]	
SRNS	93 (58.13)
SDNS	22 (13.75)
FRNS	45 (28.12)
病理类型[n (%)]	
微小病变肾病	59 (36.87)
系膜增生性肾小球肾炎	40 (25.00)
局灶节段性肾小球硬化	7 (4.38)
未知	54 (33.75)

2.2 疗效评估及不同疗效特征比较

经 TAC 治疗后, NS 患儿 24 h 尿蛋白、血

清白蛋白、胆固醇、甘油三酯、血肌酐和血尿素氮均显著改善 ($P < 0.05$)。NS 患儿 CR、PR 和 NR 分别为 91 例、37 例和 32 例, 有效率为 80%, 见表 3。性别、病理类型和 TAC 浓度在不同疗效 NS 患儿之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 CR 组、PR 组和 NR 组开始服用 TAC 年龄、NS 临床类型、治疗期激素平均剂量和联用血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI) / 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blockers, ARB) 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 4。

表3 不同时间阶段实验值检查变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Changes of experimental values at different time stages ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间节点			F	P
	治疗前	治疗后3个月	治疗后6个月		
24 h尿蛋白 (mg/kg)	148.22 ± 48.03	35.92 ± 18.03 ^a	14.09 ± 1.73 ^{ab}	9.436	<0.001
血清白蛋白 (g/L)	22.05 ± 3.02	38.73 ± 5.67 ^a	37.61 ± 5.61 ^a	5.724	<0.001
甘油三酯 (mmol/L)	7.42 ± 0.98	3.80 ± 0.72 ^a	3.82 ± 0.69 ^a	10.625	<0.001
胆固醇 (mmol/L)	8.26 ± 2.06	4.16 ± 0.80 ^a	4.09 ± 0.73 ^a	5.069	<0.001
血肌酐 (umol/L)	34.02 ± 5.62	35.83 ± 7.40 ^a	32.26 ± 7.85 ^{ab}	10.287	<0.001
血尿素氮 (mmol/L)	4.61 ± 1.11	4.74 ± 1.78	4.40 ± 1.24 ^b	3.561	0.029

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与治疗3个月比较, ^b $P < 0.05$ 。

表4 不同疗效患儿一般情况和用药情况比较

Table 4. Comparison of general conditions and medication conditions of children with different curative effects

项目	CR组 (n=91)	PR组 (n=37)	NR组 (n=32)	F/ χ^2	P
性别[n (%)]				7.888	0.019
男性	75 (82.42)	27 (72.97)	29 (90.63)		
女性	16 (17.58)	10 (27.03)	3 (9.38)		
开始服用他克莫司年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	5.84 ± 1.94	5.92 ± 2.19	5.78 ± 2.23	0.040	0.961
NS类型[n (%)]				4.627	0.328
SRNS	49 (53.85)	25 (67.57)	18 (56.25)		
SDNS	12 (13.19)	3 (8.11)	7 (21.88)		
FRNS	30 (32.97)	6 (16.22)	7 (21.88)		
病理类型[n (%)]				14.237	0.027
MCD	35 (38.46)	12 (32.43)	12 (37.50)		
MsPGN	25 (27.47)	8 (21.62)	7 (21.88)		
FSGS	1 (1.10)	1 (2.70)	5 (15.63)		
未知	30 (32.97)	16 (43.24)	8 (25.00)		
TAC浓度 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	5.03 ± 2.71 ^{ab}	5.19 ± 1.67 ^a	2.11 ± 1.26	22.852	<0.001
治疗期激素平均剂量 [$\bar{x} \pm s$, mg/(kg·d)]	1.10 ± 0.25	1.08 ± 0.24	1.15 ± 0.23	0.777	0.462
联用ACEI/ARB[n (%)]	30 (32.97)	17 (45.95)	15 (46.88)	2.980	0.225

注: MCD: 微小病变肾病; MsPGN: 系膜增生性肾小球肾炎; FSGS: 局灶性节段性肾小球硬化; 与NR组比较, ^a $P < 0.05$; 与PR组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 血药浓度与疗效关系探究

以治疗是否有效为因变量，TAC 平均稳态谷浓度为自变量。ROC 曲线分析结果显示，TAC 平均稳态谷浓度预测疗效的曲线下面积（area under the curve, AUC）（95%CI）为 0.779（0.704, 0.853）。当约登指数最大时（0.469），最佳血药浓度阈值为 3.33 ng/mL，此时预测敏感性和特异性分别为 62.5% 和 84.45%。具体见图 1。

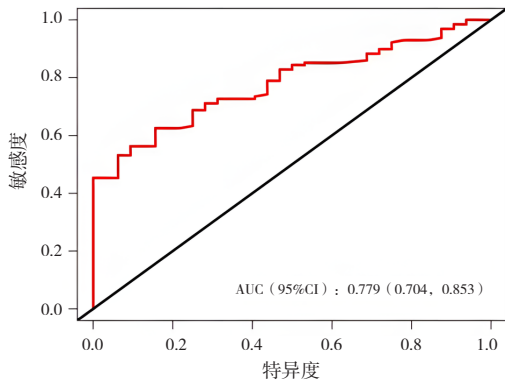


图1 TAC稳态谷浓度ROC分析

Figure 1. ROC analysis of the steady-state trough concentration of TAC

2.4 不同浓度范围疗效和不良反应比较

由于 3~4 ng/mL 和 4~5 ng/mL 疗效一致，故本研究根据 TAC 血药浓度分为 3 组^[11]。低浓度组（< 3 ng/mL）、中浓度组（3~5 ng/mL）和目标浓度组（5~10 ng/mL）。在临床疗效方面，与目标浓度组比较，低浓度组 CR 和 PR 较低，而 NR 较高（ $P < 0.05$ ）；而中浓度组 CR 较低，PR 较高（ $P < 0.05$ ），NR 差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。此外，TAC 使用前，3 组 24 h 尿蛋白和血清白蛋白比较差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），而治疗后 3 组 24 h 尿蛋白和血清白蛋白均较前显著改善（ $P < 0.05$ ）。与目标浓度组比较，低浓度组 24 h 尿蛋白和血清白蛋白较低（ $P < 0.05$ ），而中浓度组 24 h 尿蛋白和血清白蛋白差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。不良反应方面，3 组在肢体震颤和血糖异常比较差异有统计学意义，即目标浓度组肢体震颤和血糖异常发生率显著高于其余两组（ $P < 0.05$ ）。此外，3 组在严重感染和高血压比较上差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。具体见表 5。

表5 不同他克莫司浓度疗效及不良反应比较

Table 5. Comparison of the therapeutic effects and adverse effects of different tacrolimus concentrations

指标	低浓度组 (n=23)	中浓度组 (n=62)	目标浓度组 (n=75)	F/χ^2	P
疗效[n (%)]					
CR	2 (8.7) ^{ab}	32 (51.61) ^a	57 (76.00)	33.651	0.000
PR	7 (30.43) ^a	20 (32.26) ^a	10 (13.33)	7.645	0.022
NR	14 (60.87) ^{ab}	10 (16.13)	8 (10.67)	28.675	0.000
实验室检查 ($\bar{x} \pm s$)					
用药前24 h尿蛋白 (mg/kg)	150.60 ± 47.59	142.24 ± 48.17	152.43 ± 48.17	0.795	0.453
治疗后6个月24 h尿蛋白 (mg/kg)	70.55 ± 17.85 ^{abc}	22.32 ± 3.04 ^c	25.00 ± 12.44 ^c	68.088	0.000
用药前血清白蛋白 (g/L)	21.50 ± 2.97	29.67 ± 19.6	22.00 ± 3.04	0.639	0.529
治疗后6个月血清白蛋白 (g/L)	30.76 ± 3.84 ^{abc}	38.6 ± 6.13 ^c	40.28 ± 5.57 ^c	26.614	0.000
不良反应[n (%)]					
肢体震颤	2 (8.70) ^a	8 (12.90) ^a	22 (29.33)	7.872	0.020
血糖异常	0 (0.00) ^a	4 (6.45) ^a	17 (22.67)	11.885	0.003
严重感染	5 (21.74)	8 (12.90)	13 (17.33)	1.084	0.582
高血压病	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (6.67)	5.849	0.054

注：与目标浓度组比较，^a $P < 0.05$ ；与中浓度组比较，^b $P < 0.05$ ；与治疗前比较，^c $P < 0.05$ 。

2.5 不同病理类型下的血药浓度与疗效关系

由于局灶节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis, FSGS）患儿仅 7 例，故该类型在本研究中不纳入分析。在 NS 不同临床类型方面，与目标浓度组或中浓度组比较，低浓度组

CR 较低（ $P < 0.05$ ）；而中浓度组与目标浓度组 CR 和 PR 比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。在 NS 不同病理类型方面，与目标浓度组或中浓度组比较，低浓度组 CR 较低（ $P < 0.05$ ）；中浓度组与目标浓度组相比 CR 和 PR 差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。具体见表 6。

表6 不同临床及病理类型下的血药浓度与疗效关系 [n (%)]

Table 6. The relationship between serum concentration and therapeutic effect under different clinical and pathological types [n (%)]

类型	低浓度组 (n=23)	中浓度组 (n=62)	目标浓度组 (n=75)	F/ χ^2	P
NS类型					
SRNS				24.032	<0.001
CR	2 (14.29) ^a	15 (46.88) ^a	32 (68.09)		
PR	3 (21.43)	12 (37.5)	10 (21.28)		
NR	9 (64.29) ^{ab}	5 (15.63)	5 (10.64)		
SDNS				12.091	0.017
CR	0 (0.00) ^{ab}	3 (37.50)	9 (88.89)		
PR	1 (25.00)	4 (50.00)	0 (0.00)		
NR	3 (75.00)	1 (12.50)	1 (11.11)		
FRNS				15.134	0.004
CR	0 (0.00) ^{ab}	15 (68.18)	15 (83.33)		
PR	3 (60.00) ^{ab}	4 (18.18)	0 (0.00)		
NR	2 (40.00) ^{ab}	3 (13.64)	3 (16.67)		
病理类型					
MCD				19.703	0.001
CR	0 (0.00) ^{ab}	12 (54.55)	24 (82.76)		
PR	5 (62.5)	5 (22.73)	2 (6.90)		
NR	3 (37.5) ^b	5 (22.73)	3 (10.34)		
MsPGN				18.505	0.001
CR	0 (0.00) ^{ab}	10 (55.56)	15 (78.95)		
PR	0 (0.00)	6 (33.33)	2 (10.53)		
NR	3 (100.00)	2 (11.11)	2 (10.53)		

注：与目标浓度组比较，^aP<0.05；与中浓度组比较，^bP<0.05。

3 讨论

目前，关于 TAC 治疗 NS 的治疗窗尚无一致共识^[14-15]。本研究旨在通过探究 TAC 不同浓度梯度治疗 NS 患儿的临床疗效和不良反应发生情况，以确定 TAC 最佳治疗窗，为临床儿童 NS 诊治提供参考依据。

随着 TAC 在 NS 诊治应用不断增多，研究者发现 TAC 浓度范围在 2~8 ng/mL 时，对成人 NS 仍然有效^[16]。目前关于 TAC 浓度与儿童 NS 临床疗效及不良反应的报道有限。国外学者 (Jahan^[11] 和 Shah 等^[17]) 和国内学者高萍等^[13] 通过研究均推荐，在儿童 NS 治疗中，TAC 目标谷浓度推荐为 3~5 ng/mL。本研究结果显示，当 TAC 浓度 > 3.3 ng/mL 时，NS 患儿可达到临床 CR 或 PR，与高萍等^[13] 研究接近。高萍等^[13] 通过对 95 例 NS 患儿回顾性分析发现，当 TAC 浓度 > 3.4 ng/mL 时，NS 患儿可达到 CR 或 PR。此外，本研究 TAC 浓度梯度分析显示，当 TAC 浓度 < 3 ng/mL

时，NS 患儿临床疗效显著差于 3~5 ng/mL 组和 5~10 ng/mL 组，而 3~5 ng/mL 组和 5~10 ng/mL 组之间的临床疗效未见显著差异。该结果与既往研究基本一致^[11, 13, 17]，提示 TAC 治疗儿童 NS 的最佳治疗窗为 3~5 ng/mL。由于不同激素反应型 NS 患儿的临床缓解率存在差异性及 TAC 对不同病理类型 NS 作用机制不同，对于 MsPGN，TAC 对肾小球系膜细胞有直接作用，能显著抑制系膜细胞的增殖；对于 FSGS，TAC 主要通过抑制钙调磷酸酶的活性，干扰 T 细胞的激活和细胞因子转录而发挥作用，因此对于不同病理类型的 NS，TAC 的有效浓度可能也有所不同^[13]。故部分学者认为应针对不同激素反应型和不同病理类型 NS 患儿制定个性化 TAC 治疗窗^[18]。本研究结果显示，3~5 ng/mL 组 SRNS、SDNS、FRNS、MCD 和 MsPGN 患儿临床疗效与 5~10 ng/mL 组比较未见显著差异，与既往报道一致^[11, 13]。上述结果提示对于不同激素反应型或不同病理类型 NS 患儿，TAC 推荐治疗窗也均为 3~5 ng/mL。

TAC 浓度与胰腺炎^[19]、血糖异常^[20]等不良反应密切相关,故在考虑疗效同时,也应关注不良反应。本研究结果表明,与 5~10 ng/mL 组比较,3~5 ng/mL 组在肢体震颤和血糖异常发生率显著低于 5~10 ng/mL 组,其余不良反应比较未见显著差异。既往研究证实,TAC 可促进胰岛 B 细胞凋亡、减少脂肪细胞和心肌细胞对葡萄糖的摄取,从而导致血糖异常或糖尿病发生^[21]。此外,TAC 对葡萄糖摄取的影响与 TAC 浓度和 TAC 使用时间显著相关,浓度越高,使用时间越长,更易发生糖尿病^[22]。肢体震颤是 TAC 常见的神经系统不良反应,且呈剂量依赖性^[23]。故在具体的临床工作中,可在有效的浓度范围内对 TAC 进行减量,减少不良反应的发生率。此外,本研究结果与既往研究不同:高萍等^[13]研究表明,< 3 ng/mL、3~4 ng/mL、4~5 ng/mL 和 5~10 ng/mL 组不良反应发生率比较无显著差异。不同的研究可能是由于混杂因素所致,如样本量,这有待进一步研究证实。

综上所述,TAC 浓度范围在 3~5 ng/mL 时,其临床疗效与 5~10 ng/mL 相当,且不良反应发生率更少。故 NS 患儿 TAC 浓度范围推荐为 3~5 ng/mL。然而,本研究仍有不足:第一,单中心回顾性研究,可能存在选择偏倚;第二,纳入病例数较少,尤其是 FSGS,未来应进一步扩大样本量进行探究;第三,随访时间较短,仅为 6 个月,需进一步随访探究 TAC 浓度与长期疗效的关系。

参考文献

- 1 朱会玲,高瑛子,王光,等.激素治疗基础加服他克莫司或环磷酰胺对肾病综合征患者肾功能、炎症水平及免疫功能影响[J].数理医药学杂志,2022,35(9):1318-1321.[Zhu HL, Gao YZ, Wang G, et al. Effects of hormone therapy combined with tacrolimus or cyclophosphamide on renal function, inflammatory level and immune function in patients with nephrotic syndrome[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2022, 35(9): 1318-1321.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2022.09.018.
- 2 郭嘉鸿,魏华,梁照志,等.腹膜透析辅助治疗重症肾病综合征合并急性肾损伤临床分析[J].数理医药学杂志,2022,35(3):362-365.[Guo JH, Wei H, Liang ZZ, et al. Clinical analysis of peritoneal dialysis-assisted treatment for severe nephrotic syndrome complicated with acute kidney injury[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2022, 35(3): 362-365.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2022.03.016.
- 3 涂娟,陈朝英,耿海云,等.中等剂量糖皮质激素治疗激素敏感肾病综合征复发患儿的前瞻性随机对照研究[J].中国当代儿科杂志,2022,24(5):466-471.[Tu J, Chen CY, Geng HY, et al. Prospective randomized controlled study on the treatment of recurrent steroid-sensitive nephrotic syndrome in children with moderate doses of glucocorticoids[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2022, 24(5): 466-471.] DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2111133.
- 4 Basu B, Sander A, Roy B, et al. Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: a randomized clinical trial[J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(8): 757-764. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.1323.
- 5 陆晓玲,陈冰.机器学习在移植患者他克莫司个体化精准用药中的应用概述[J].药物流行病学杂志,2023,32(1):82-88.[Lu XL, Chen B. Overview of the application of machine learning in the individualized and precise medication of tacrolimus in transplant patients[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(1): 82-88.] DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202301011.
- 6 徐世希,林杰,李洁,等.不同给药途径下质子泵抑制剂对肾移植患者免疫抑制药血药浓度的影响[J].中国药师,2022,25(11):1980-1983.[Xu SX, Lin J, Li J, et al. The effect of proton pump inhibitors on the blood concentration of immunosuppressive drugs in renal transplant patients under different administration routes[J]. China Pharmacist, 2022, 25(11): 1980-1983.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.11.018.
- 7 孙蕾,匡新宇,康郁林,等.环孢霉素 A 与他克莫司治疗儿童难治性肾病综合征疗效及安全性对照研究[J].中国实用儿科杂志,2022,37(8):625-631.[Sun L, Kuang XY, Kang YL, et al. A comparative study on the efficacy and safety of cyclosporine A and tacrolimus in the treatment of refractory nephrotic syndrome in children[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2022, 37(8): 625-631.] DOI: 10.19538/j.ek.2022080612.
- 8 宋艳,成璐,贾森鑫,等.肾病综合征患者他克莫司血药浓度监测的回顾性分析与评价[J].中国医院药学杂志,2017,37(7):654-658.[Song Y, Cheng L,

- Jia MX, et al. Retrospective analysis and evaluation of blood concentration monitoring of tacrolimus in patients with nephrotic syndrome[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2017, 37(7): 654–658.] DOI: [10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2017.07.21](https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2017.07.21).
- 9 Pennesi M, Gagliardo A, Minisini S. Effective tacrolimus treatment in a child suffering from severe nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2003, 18(5): 477–478. DOI: [10.1007/s00467-003-1098-0](https://doi.org/10.1007/s00467-003-1098-0).
- 10 Eckardt KU, Kasiske BL. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis Foreword[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(2): 140. DOI: [10.1038/kisup.2012.10](https://doi.org/10.1038/kisup.2012.10).
- 11 Jahan A, Prabha R, Chaturvedi S, et al. Clinical efficacy and pharmacokinetics of tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(11): 1961–1967. DOI: [10.1007/s00467-015-3133-3](https://doi.org/10.1007/s00467-015-3133-3).
- 12 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 激素耐药型肾病综合征诊治循证指南 (2016)[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(11): 805–809. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.11.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.11.002).
- 13 高萍, 关鑫磊, 刘忻, 等. 他克莫司治疗儿童肾病综合征的最佳血药浓度范围研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(1): 59–64. [Gao P, Guan XL, Liu X, et al. Study on the optimal blood concentration range of tacrolimus in the treatment of nephrotic syndrome in children[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2020, 40(1): 59–64.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2020.01.08](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2020.01.08).
- 14 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23720975/>.
- 15 Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, et al. Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(1): 248–257. DOI: [10.1016/j.kint.2017.01.019](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.019).
- 16 胡宁宁. 他克莫司对肾移植受者及肾病患者免疫指标的影响及其全血稳态谷浓度范围的优化 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016. DOI: [10.7666/d.D844600](https://doi.org/10.7666/d.D844600).
- 17 Shah SS, Hafeez F, Akhtar N. Tacrolimus drug level and response to treatment in idiopathic childhood steroid resistant nephrotic syndrome[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2015, 27(4): 784–787. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27004322/>.
- 18 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. DOI: [10.1007/s12519-015-0062-y](https://doi.org/10.1007/s12519-015-0062-y).
- 19 叶超, 李昕, 刘丽华, 等. 基于文献病例的他克莫司致急性胰腺炎临床特征分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(11): 1285–1295. [Ye C, Li X, Liu LH, et al. Analysis of clinical characteristics of acute pancreatitis caused by tacrolimus based on literature cases[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(11): 1285–1295.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202311012](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202311012).
- 20 廖敏辉, 陈芳昭, 韩信, 等. 他克莫司与环孢素 A 对肾移植后糖尿病发病率影响的系统评价 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(6): 689–697. [Liao MH, Chen FZ, Han X, et al. Systematic evaluation of the effect of tacrolimus and cyclosporine A on the incidence of diabetes after kidney transplantation[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(6): 689–697.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202306011](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202306011).
- 21 Zhang X, Men T, Liu H, et al. Genetic risk factors for post-transplantation diabetes mellitus in Chinese Han renal allograft recipients treated with tacrolimus[J]. *Transpl Immunol*, 2018, 49: 39–42. DOI: [10.1016/j.trim.2018.04.001](https://doi.org/10.1016/j.trim.2018.04.001).
- 22 刘相端, 曲青山, 蒋欣, 等. 肾移植后他克莫司浓度与血脂和空腹血糖水平的相关性分析 [J]. *中华器官移植杂志*, 2013, 34(4): 227–230. [Liu XD, Qu QS, Jiang X, et al. Correlation analysis of blood tacrolimus concentration and blood lipid and fasting blood glucose levels after kidney transplantation[J]. *Chinese Journal of Organ Transplantation*, 2013, 34(4): 227–230.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.04.009](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.04.009).
- 23 杨琳. 原发性肾病综合征患者他克莫司剂量优化及预测模型研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2024. DOI: [10.27661/d.cnki.gzhnu.2022.004209](https://doi.org/10.27661/d.cnki.gzhnu.2022.004209).

收稿日期: 2024 年 06 月 11 日 修回日期: 2024 年 07 月 11 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮