

# 他克莫司治疗儿童原发性肾病综合症的进展

## Progress of Tacrolimus in the Treatment of Primary Nephrotic Syndrome in Children

朱茜茜 任磊\*

Qianqian Zhu Lei Ren\*

承德医学院附属医院 中国·河北 承德 067000

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

**摘要：**肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是儿童常患的一种肾脏疾病，主要是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白通透性增高，大量血浆蛋白从尿中丢失，以大量蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症、不同程度的水肿为主要特点。近年来，儿童肾病综合征发病率明显升高，对社会和家庭造成了巨大的经济负担。他克莫司作为安全且有效的免疫抑制剂，广泛应用于临床，且效果良好，论文在于探讨他克莫司治疗儿童原发性肾病综合症的疗效。

**Abstract:** Nephrotic syndrome(nephrotic syndrome, NS) is a kind of kidney disease in children, mainly due to the glomerular filtration membrane of plasma protein permeability increased, a large number of plasma protein lost from the urine, with a large number of albuminuria, hypoalbuminemia, hyperlipidemia, different degrees of edema as the main characteristics. In recent years, the incidence of childhood nephrotic syndrome has increased significantly, caused a huge economic burden on society and family. As a safe and effective immunosuppressive agent, tacrolimus is widely used in clinical practice and is well effective. This paper is to explore the efficacy of tacrolimus in the treatment of the primary nephrotic syndrome in children.

**关键词：**他克莫司；儿童；肾病综合征；治疗进展

**Keywords:** tacrolimus; children; nephrotic syndrome; treatment progress

**DOI:** 10.12346/pmr.v4i5.7464

## 1 引言

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白通透性增高，大量血浆蛋白从尿中丢失，并引起一系列病理生理改变的一个临床综合征，以大量蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症、不同程度的水肿为主要特点，其病程慢且具有进展性，90%的小儿表现为原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)<sup>[1]</sup>。临床根据患儿对口服糖皮质激素(GC)的治疗后反应，将PNS分成：激素敏感型NS(steroid-sensitive NS, SSNS)、激素耐药型NS(steroid-resistant NS, SRNS)、激素依赖型NS(steroid-dependent NS, SDNS)、激素频发复发病综合征(frequently relapse nephrotic syndrome, FRNS)。

他克莫司(tacrolimus TAC, FK-506)，是CNI家族的成员，是一种较为安全、有效的免疫抑制剂，因其不良反应

少，免疫抑制作用强而广泛应用于临床。2012年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南特别推荐，TAC可作为难治性NS患者的二线临床诊治药物<sup>[2]</sup>。

## 2 TAC的药代动力学

口服TAC吸收后在0.5~1h内达到峰值，仅约25%的口服剂量具有生物利用度<sup>[3]</sup>。血液中的TAC广泛与红细胞联结，红细胞具有高浓度的TAC受体FK结合蛋白12，少量血浆中的TAC主要与 $\alpha$ 1-酸性糖蛋白和白蛋白等结合，在通过细胞色素P450(CYP)3A4和3A5酶生物转化为至少15种代谢物，其中13-O-去甲基TAC是其最主要的代谢物，活性约为TAC的10%，31-O-去甲基TAC是其次要代谢物，后者与TAC的免疫抑制活性相当，但在人体内的浓度很低<sup>[4]</sup>。肝脏为其主要代谢场所，但相当多的系统前生物

【作者简介】朱茜茜(1994-)，女，中国江西九江人，硕士，从事儿童肾脏疾病研究。

【通讯作者】任磊(1978-)，男，中国河北唐山人，硕士，从事儿童肾脏疾病研究。

转化发生在肠壁中<sup>[5]</sup>，肝脏代谢和肠道代谢和外排等引起的首过效应是 TAC 生物利用度低的主要原因<sup>[6]</sup>，超过 90% 的 TAC 在胆汁中排泄，小于 5% 的 TAC 被肾脏排出，以原形药物形式通过肾脏排出的不超过 1%<sup>[5]</sup>。药物的平均半衰期为 12h，个体间存在较大的差异，主要取决于细胞色素 P450 酶 CYP3A4、CYP3A5 和肠黏膜多药耐药 1 编码的多药外排泵 p-糖蛋白的多态性<sup>[7,8]</sup>。

### 3 TAC 的药理学机制

TAC 与构成主要治疗机制的亲免疫素 FK506 结合蛋白 (FKBP) 结合。TAC-FKBP 复合物抑制 CaN (一种丝氨酸苏氨酸磷酸酶) 的活性，它在 T 细胞活化后的白细胞介素 2 (IL-2) 的启动子诱导中起重要作用，该过程抑制活化 T 细胞转录因子家族的易位，并导致白细胞介素 (IL-2、IL-3、IL-4、IL-5)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 的细胞因子基因的转录激活减少，从而导致 T 淋巴细胞的增殖减少<sup>[3]</sup>。TAC 还抑制  $Ca^{2+}$  依赖性 T/B 淋巴细胞的活化，使得 T 细胞依赖的 B 细胞产生免疫球蛋白的能力下降。此外，TAC 还能抑制嗜碱性粒细胞及肥大细胞释放组胺，阻止前列腺素 D<sub>2</sub> 的合成，抑制 5-HT 及白三烯的生成，因而其有良好的抗炎作用。

### 4 TAC 的药物基因组学

基因组分析显示了几种重要的基因多态性，包括 CACNA1C、CACNA1C-AS1、SLC6A3、CYP3A4、ABCC9、CYP1A2 等，系数变异性 (CV) 或个体内变异性 (IIV) 与 ABCC9 或 CACNA1C 基因多态性存在显著关联，CYP3A4 基因多态性与 TAC 剂量有关<sup>[9]</sup>。有报道<sup>[6]</sup>称 CYP3A5 是 TAC 代谢的主要酶，CYP3A4 对 TAC 的催化效率低。TAC 口服给药后，由胃肠道和肝脏中的细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A 家族中的酶负责 TAC 的氧化代谢，该家族主要包括 CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、CYP3A43；CYP3A5 表达者将需要更高的 TAC 起始剂量，而 CYP3A5 非表达者仅需标准推荐起始剂量<sup>[10,11]</sup>。有报道<sup>[12]</sup>称 CYP3A5\*3 影响儿童 NS 的 TAC 群体药代动力学。CYP3A4\*22、CYP3A4\*26 和 POR\*28 也与 TAC 的剂量要求相关，并应被纳入考虑以提供预期的剂量<sup>[13]</sup>。足细胞相关基因 ACTN4 rs62121818 和 MYH9 rs2239781 多态性是 TAC 全血水平的另一个最重要的生物标志物<sup>[14]</sup>。

## 5 TAC 治疗 PNS

### 5.1 TAC 在 SDNS 和 FRNS 中的应用

近年来，TAC 对 SDNS 和 FRNS 患儿疗效的研究增多。Wang 等<sup>[15]</sup>进行了一项单中心前瞻性研究，研究纳入 72 名患儿，分别服用 MMF (20~30mg/m<sup>2</sup>/d, n=34)、

TAC (0.05~0.15mg/m<sup>2</sup>/d, n=38)，并逐渐减少泼尼松的用量，治疗 12 个月，治疗 2 周 TAC 谷平均血药浓度为  $6.46 \pm 1.81 \mu\text{g/L}$ ，用药 6 月后，MMF 组 25 名患儿完全缓解 (CR)，5 名患儿部分缓解 (PR)，TAC 组 CR 32 例，PR 4 例 (P=0.417)，12 个月后，MMF 组 CR 24 例，PR 3 例，TAC 组 CR 31 例，PR 3 例 (P=0.469)，差异均无统计学意义，MMF 组 6 个月平均复发率由治疗前的 2.56 次显著下降至治疗后前 6 个月的 0.76 次 (P < 0.001) 和后 6 个月的 0.67 次 (P < 0.001)，TAC 组 6 个月平均复发率由治疗前的 2.39 次显著下降至治疗后前 6 个月的 0.41 次 (P < 0.001) 和后 6 个月的 0.42 次 (P < 0.001)，差异均有统计学意义。MMF 组副反应为急性肾损伤，消化道症状，病毒感染，严重的白细胞减少；TAC 组副反应为谷丙转氨酶 (ALT) 和谷草转氨酶 (AST) 升高，一过性高血压，感染，难治性贫血，白细胞减少。然而，TAC 治疗 SDNS/FRNS 并不总是有效的，Wang 等<sup>[16]</sup>纳入 51 例 SDNS/FRNS 患儿，随机接受 RTX、CTX 或 TAC 治疗，RTX 组接受单剂量的 RTX (375mg/m<sup>2</sup>；最大剂量 500mg)，每隔 6 个月重新给予 RTX (375mg/m<sup>2</sup>)；CTX 组方案为静脉注射 CTX (10mg/m<sup>2</sup>/d，连续 2 天，2 周/次；最大累积剂量 168mg/kg)；TAC 组，剂量为每天 0.1~0.15mg/kg，分 2 次服用，监测 TAC 血药浓度为 4~8ng/mL，治疗 6 个月后，所有组的平均复发率均下降，但 RTX 的 1 年无复发生存率、复发次数和泼尼松龙累积剂量低于 TAC 和 CTX，CTX 组的感染频率是其他组的 2 倍。

### 5.2 TAC 在 SRNS 中的应用

CsA 和 TAC 是非遗传性 SRNS 患儿的标准治疗，约 70% 的患儿达到 CR 或 PR，并获得满意的长期结局。短期治疗 SRNS 的疗效相比较，TAC 优于 CsA，二者复发次数无显著差异，但 TAC 副反应少于 CsA<sup>[17,18]</sup>。Mostafa-Ahmed 等<sup>[19]</sup>的研究纳入 120 例原发性 NS 患儿，类固醇耐药 NS 患儿给予 CsA (第一步方案)。在 CsA 耐药 NS 患儿中，作为第二步方案给予 CsA+MMF 的组合。无反应患儿接受 TAC 作为第三步治疗方案。120 例患儿中，77 例 (64%) 对类固醇有反应；43 例 (35.8%) 存在类固醇抵抗，其中 20 例 (46.5%) 对 CsA 治疗有反应，其余 23 例进入第二步方案，8 例 (34.7%) 患儿对 CsA 和 MMF 联合治疗有反应，其余 15 例 (65.3%) 患儿耐药进入第三步方案，第三步方案为所有患儿均接受 TAC 0.1~0.25mg/kg/d 的剂量，泼尼松 0.5mg/kg 隔日服用，治疗 6 个月，靶浓度维持在 3~10ng/dL，随访 12 个月。对服用 TAC 的患儿进行肾活检结果：8 例微小改变肾病综合征 (MCNS)，5 例局灶节段性肾小球硬化 (FSGS)，2 例系膜增生性肾小球肾炎 (MesPGN)。4 例 (26.6%) (均为 FSGS) 患儿因出现 TAC 耐药而终止治疗，3 例 (20%) 患儿出现 PR (MCNS 2 例，MesPGN 1 例)。其余 8 例 (53.3%) 患儿在治疗的前 4 个月内 CR (6 例 MCNS、1 例 FSGS 和 1

例 MesPGN), 中位随访时间为 3 (2.5~5) 年, 副反应主要为腹泻、腹痛、感染, 无急性肾损伤、严重感染或高血糖的发生。Chen 等<sup>[20]</sup> 纳入 76 例患儿, TAC 剂量为 0.1mg/kg/d, 分成 2 次/日口服, 靶浓度维持在 5~10ng/ml, 随访 6 个月, 大多数 (73/76, 96%) SRNS 患者的尿蛋白水平为非肾病水平 (Upr/Ucr=0.21±0.06g/g)。第 1、3、6 个月的总缓解率分别为 72/76 (94.8%)、72/76 (94.8%) 和 73/76 (96.0%)。根据肾病理进行分类时, 超过 94% 的为 FSGS (16/17) 和 MsPGN (49/52) 的 SRNS 患者在治疗的第 1 个月内实现缓解。此外, 4 例患有 IgMN 的 SRNS 患儿在治疗的第 1 个月内均达到缓解 (2 例 PR, 2 例 CR), 治疗第 2 个月, 4 人均达到 CR。患有 MCNS 的 SRNS 患儿 (1/76) 和 C1qN 的 SRNS 患儿 (1/76) 在治疗的前两周实现完全缓解。患有 MN 的 SRNS 患儿在第 1 个月也实现了 PR, 但 6 个月后才实现 CR。

总之, TAC 治疗 SRNS 患儿的效果良好, 复发率低, 且副反应少。但论文所提及的不全是多中心随机对照研究, 为进一步证实 TAC 治疗 SRNS 的疗效及安全性, 还需大样本、多中心、随机对照研究。

## 6 TAC 在儿童不同病理类型 NS 中的应用

### 6.1 TAC 在 FSGS 中的应用

Butani 等<sup>[21]</sup> 报道了 15 名 SRNS 患儿中有 8 例 FSGS 患儿, 应用 TAC 后, 仅有 1 名患儿因始终无法达到缓解, 转而使用了其他治疗方案。Roberti 等<sup>[22]</sup> 报道了 10 名病理类型为 FSGS 的 SRNS 患儿应用 TAC 治疗的长期结局, 其中 4 例达到了 CR, 5 例达到了 PR, 2 例 FSGS 患儿在 CR 后复发, 另外 2 例在 PR 后复发, 该 4 例患儿对 TAC 产生继发性耐药并迅速发展为终末期肾病 (ESRD), 在 10 例 FSGS 的患儿中有 2 例持续 CR, 3 例持续 PR, 完全和部分复发率和 50%。Kallash 等<sup>[23]</sup> 回顾性研究了对激素耐药的 22 名 FSGS 的患儿使用 TAC 治疗的疗效, 13 名患儿达到缓解, 12 名患儿在平均 2.9 年的随访中肾功能得到改善, 15 名患儿治疗后进行重复活组织检查, 3 名患儿肾活检显示轻度的等距管式空泡形成, 但均未显示间质纤维化的增加, 提示 TAC 能有效地诱导 FSGS 患儿的病情缓解并保护肾功能, 提示 TAC 是治疗特发性类固醇抵抗型 FSGS 的可行方案。

### 6.2 TAC 在膜性肾病综合征 (MPGN) 中的应用

张慧娟等<sup>[24]</sup> 报道了 1 名 8 岁男性患儿因特发性 MPGN 口服 TAC (1.25mg/12h) 联合小剂量泼尼松 (12.5mg 隔日 1 次), 5 周后, 患儿出现嗜睡、呕吐、多饮、多尿、脱水症, 根据相关检验结果, 诊断为酮症酸中毒, 停用 TAC, 对症治疗后血糖降至正常, 继续应用小剂量泼尼松治疗, 随访 6 个月, 持续尿蛋白阴性。魏素玲<sup>[25]</sup> 等研究 37 例儿童特发性膜性肾病 (IMN) 应用 TAC 的疗效, 发现 IMN 的缓解率为 75.6%, 治疗后 1 个月、3 个月、12 个月、24 个月 CR 分别

为 13.5%、32.4%、40.5%、51.35%, 病理出现局灶节段硬化及合并肾功能不全 (CKD) 的治疗效果较差, 随访 1 个月、3 个月、12 个月、24 个月后血清尿素、估算肾小球滤过率 (eGFR)、肌酐及肾小管指标等没有明显变化。目前国内针对儿童膜性肾病的研究尚少, 有待于多中心、大样本、RCT 试验, 以评估 TAC 对于 MPGN 的疗效与安全性。

## 7 讨论

目前 PNS 依然还有很多尚未解决的基础以及临床问题, TAC 治疗儿童原发性肾病综合征的疗效是肯定的, 它对不同病理类型的儿童 NS 均有较好的疗效。TAC 最佳血药浓度范围受多种因素影响, TAC 的治疗窗窄, 需定期监测 TAC 谷浓度、肾功能、白蛋白、总胆固醇等指标。Noone 等<sup>[26]</sup> 认为 TAC 最佳谷浓度为 5~8ng/mL, 持续的高于 8ng/mL 水平会增加肾毒性风险。而 Guo 等<sup>[13]</sup> 认为对于 RNS 患儿 2~7ng/mL 联合泼尼松治疗足以维持缓解。李玲等<sup>[27]</sup> 认为, TAC 的目标谷浓度值为 3~7ng/mL, 所以关于目标治疗浓度仍有待于高质量的临床研究进一步明确。如上文所述, 不同基因型患儿对 TAC 剂量要求不相同, 也可能会有不同的治疗方案, 对 NS 患儿进行基因学检测有利于指导治疗。有报道<sup>[28]</sup> 称由于患 NS 的婴儿不仅存在潜在的基因变化, 还可能表现出组织学特征, 应对他们进行二代测序。论文尚未对肾病综合征的患儿进行基因学分层综述, 了解患儿的基因型对有效治疗儿童 PNS 具有重要的临床意义。

## 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)解读[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 5.
- [2] Lombel R M, Hodson E M, Gipson D S. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013(28): 409-414.
- [3] Brunet M. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus- Personalized Therapy: Second Consensus Report[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2019(41): 261-307.
- [4] Sun J-Y. Individualized Tacrolimus Therapy for Pediatric Nephrotic Syndrome: Considerations for Ontogeny and Pharmacogenetics of CYP3A[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2018(24): 2765-2773.
- [5] Shuker N, van Gelder T, Hesselink D A. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management[J]. *Transplantation Reviews*, 2015(29): 78-84.
- [6] Barbarino J M, Staatz C. E, Venkataramanan R, et al. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways[J]. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2013(23): 563-585.
- [7] Staatz C E, Goodman L K, Tett S E. Effect of CYP3A and ABCB1 Single Nucleotide Polymorphisms on the Pharmacokinetics and

- Pharmacodynamics of Calcineurin Inhibitors: Part II[J]. *Clinical Pharmacokinetics*,2010(49):207-221.
- [8] Hesselink D. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*,2003(74):245-254.
- [9] Kim S-Y. Tacrolimus pharmacogenomics: association of genetic variants with clinical factors including tacrolimus requirement, clearance, intraindividual variability, and coefficient variation[J]. *Transplantation*,2018(102):142.
- [10] Birdwell K. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin[J]. Pharmacol. Ther.*,2015(98):19-24.
- [11] Kamdem L K. Contribution of CYP3A5 to the in Vitro Hepatic Clearance of Tacrolimus[J]. *Clinical Chemistry*,2005(51):1374-1381.
- [12] Hao G-X. Population pharmacokinetics of tacrolimus in children with nephrotic syndrome: Pharmacokinetics of tacrolimus in childhood[J]. *Br J Clin Pharmacol*,2018(84):1748-1756.
- [13] Guo H-L. Tacrolimus treatment in childhood refractory nephrotic syndrome: A retrospective study on efficacy, therapeutic drug monitoring, and contributing factors to variable blood tacrolimus levels[J]. *International Immunopharmacology*,2020(81):106290.
- [14] Mo X. Kidney podocyte-associated gene polymorphisms affect tacrolimus concentration in pediatric patients with refractory nephrotic syndrome[J]. *Pharmacogenomics J*,2020(20):543-552.
- [15] Wang J. Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid sensitive but frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. *Nephrology (Carlton)*,2016(21):21-27.
- [16] Wang L, Zhu J, Xia M, et al. Comparison of rituximab, cyclophosphamide, and tacrolimus as first steroid-sparing agents for complicated relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children: an evaluation of the health-related quality of life[J]. *Arch Med Sci*,2022(18):275-278.
- [17] Wang W. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*,2012(27):2073-2079.
- [18] Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents[J]. *The Lancet Child & Adolescent Health*,2018(2):880-890.
- [19] Mostafa-Ahmed H. Tacrolimus Can Induce Remission in Cyclosporine (CsA) and Mycophenolate Mofetil (MMF)[J]. *Resistant Pediatric Onset Nephrotic Syndrome*,2019(13):6.
- [20] Chen H-X. Efficacy and safety of tacrolimus and low-dose prednisone in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *World J Pediatr*,2020(16):159-167.
- [21] Butani L, Ramsamooj R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*,2009(24):1517-1523.
- [22] Roberti I, Vyas S. Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus[J]. *Pediatr Nephrol*,2010(25):1117-1124.
- [23] Kallash M, Aviles D. Efficacy of tacrolimus in the treatment of children with focal segmental glomerulosclerosis[J]. *World J Pediatr*,2014(10):151-154.
- [24] 张慧娟,郭庆寅.他克莫司联合小剂量泼尼松治疗儿童特发性膜性肾病致酮症酸中毒[J].*药物不良反应杂志*,2014,16(5):304.
- [25] 魏素玲.他克莫司治疗儿童特发性膜性肾病的临床疗效观察[D].南京:南京大学,2017.
- [26] Noone D G, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children[J]. *The Lancet*,2018(392):61-74.
- [27] 李玲.他克莫司在儿童肾病综合征群体中的治疗药物监测[J].*中国药学杂志*,2021(56):1880-1886.
- [28] Expert Group of Indian Society of Pediatric Nephrology. Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome: Revised Guidelines[J]. *Indian Pediatr*,2021(58):461-481.