

钙调磷酸酶抑制剂治疗儿童肾小球疾病临床实践指南(2026)

中华医学会儿科学分会肾脏学组

通信作者: 张爱华, 南京医科大学附属儿童医院肾脏科, 南京 210008, Email: zhaihua@njmu.edu.cn

【摘要】 钙调磷酸酶抑制剂(CNI)类药物属免疫抑制剂,主要应用的药物为环孢素 A 和他克莫司。钙调磷酸酶抑制剂已临床用于治疗多种儿童肾小球疾病。为规范 CNI 类药物在儿童肾小球疾病领域的应用,中华医学会儿科学分会肾脏学组结合我国实际情况,制订本临床实践指南,旨在为相关医疗卫生人员提供科学的 CNI 类药物用药参考和指导,提高肾脏病患儿管理质量。

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2705100)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN386)

Clinical practice guideline for the use of calcineurin inhibitors in the treatment of glomerular diseases in children(2026)

The Subspecialty Group of Nephrology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Corresponding author: Zhang Aihua, Department of Nephrology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China, Email: zhaihua@njmu.edu.cn

钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNI)类药物属免疫抑制剂,主要应用的药物为环孢素和他克莫司(tacrolimus, TAC),其可通过抑制细胞内钙调磷酸酶活性,减少白细胞介素 2 释放,从而选择性抑制 T 淋巴细胞活化增殖及肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6、白细胞介素 17 等细胞因子转录;此外,CNI 直接通过稳定足细胞肌动蛋白骨架、抑制足突融合发挥非免疫作用,防止肾小球滤过屏障被破坏,从而达到减少蛋白尿的目的;TAC 还通过影响众多炎性因子的转录及翻译,产生类激素效应,减少激素用量^[1]。CNI 已临床用于治疗多种儿童肾小球疾病。为规范 CNI 类药物在儿童肾小球疾病领域的应用,中华医学会儿科学分会肾脏学组结合我国实际情况,在系统检索与分析国内外相关证据的基础上,针对广大临床医生关注的内容遴选出

7 个临床问题,经反复讨论形成“钙调磷酸酶抑制剂治疗儿童肾小球疾病临床实践指南(2026)”(简称本指南),旨在为相关医疗卫生人员提供科学的 CNI 类药物的用药参考和指导。本指南供儿童肾脏病医师、临床药师及其他可能参与儿童肾脏病诊疗和管理相关的专业人员使用,遗传性肾脏病及肾移植术后的药物治疗不纳入本指南。

一、指南编写方法

1. 证据来源:基于最终确定的临床问题,参照人群、干预、对照和结局(population, intervention comparison, outcome, PICO)的原则进行检索。检索国内外数据库 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方全文数据库等中英文数据库发表的相关英文和中文文献,筛选文献并评价论文的证据等

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20250905-00823

收稿日期 2025-09-05 本文编辑 苗时雨

引用本文: 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 钙调磷酸酶抑制剂治疗儿童肾小球疾病临床实践指南(2026)[J]. 中华儿科杂志, 2026, 64(1): 26-33. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20250905-00823.



级。检索国际指南联盟、英国国家临床医学研究所、改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)等网站发布的专家共识和指南。语种限制为中文或英文,涉及的研究对象 ≤ 18 岁,研究类型为系统评价或Meta分析、随机对照试验、队列研究、病例对照研究等。检索时间为建库至2024年2月。

2. 证据质量分级和强度分级:采用GRADE方法评价各临床问题证据体的质量(表1)^[2],推荐强度根据证据质量、利弊平衡等最后形成推荐意见。本指南也引用了依据专家临床经验、尚无直接证据支持的临床问题形成共识性推荐意见,即良好实践声明(good practice statement, GPS)。

表1 证据质量和推荐强度分级

分级	具体描述
证据质量	
高(A)	非常有把握:确信真实的效果接近于估算的效果
中(B)	对观察值有中等把握:真实的效果可能接近于估算的效果,但也有很大差异的可能性
低(C)	对观察值的把握有限:真实的效果可能与估算的效果存在很大差异
极低(D)	对观察值几乎没把握:估算的效果很不确定,常常远离真相
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

3. 指南的制订方法:本指南制订工作由儿童肾脏病学、风湿免疫病学、药理学、流行病学等多个学科的专家共同完成,指南的设计和规划参考“中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)”。指南工作组召开多次会议,对每个具体的临床问题和干预措施进行了充分的讨论。最终所有推荐意见通过投票表决。对持续存在分歧的部分,推荐或反对某一干预措施至少需要获得50%的参与者认可,且持相反意见的参与者比例需低于20%,未满足此标准将不产生推荐意见。需要得到至少70%的参与者认可才可被列为强推荐。本指南已在国际实践指南注册与透明化平台进行注册(PREPARE-2025CN386)。

4. 指南的发布、传播与更新:指南发表后,将通过学术会议、学习班等形式在全国范围进行传播与推广,以促进临床广泛使用,指导临床实践。指南制订工作组将定期进行文献检索、证据更新和评价,未来将根据需求及证据更新情况对本指南进行

更新。

二、指南推荐意见

临床问题1: CNI类药物(环孢素和TAC)可用于治疗哪些肾小球疾病,针对不同肾小球疾病患儿,如何选择CNI药物使用时机?

推荐意见1: 环孢素和TAC可作为激素抵抗型肾病综合征患儿的首选用药,以提高疾病缓解率(1A)。

对于激素抵抗型肾病综合征的患儿,即使病理为局灶节段性肾小球硬化,使用CNI类药物可达到缓解的患儿肾脏预后显著优于无反应者。多项随机对照试验和病例报道表明,激素抵抗型肾病综合征的患儿使用CNI类药物,30%~40%患儿达到完全缓解,60%~80%患儿达到完全或部分缓解,且与肾组织病理分型无明显相关性^[3-7]。Cochrane荟萃分析示环孢素组6个月完全或部分缓解率比对照组高[2项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), $RR=3.50$, $95\%CI$ 1.04~9.57]; CNI治疗组患儿的完全或部分缓解率显著高于静脉使用环磷酰胺组(3项RCT, $RR=1.98$, $95\%CI$ 1.25~3.13, 其中完全缓解率 $RR=1.68$, $95\%CI$ 0.43~6.56; 部分缓解率 $RR=3.43$, $95\%CI$ 1.84~6.41)^[8]。2017年1项网络Meta分析,共纳入18项临床试验,包括790例确诊为激素抵抗的肾病综合征患儿,结果显示与其他免疫抑制剂相比,TAC和环孢素组达到完全缓解率和部分缓解率更高,不良反应更少^[9]。小样本的临床随机对照研究显示,TAC组(21例)和环孢素组(20例)患儿在6和12个月临床缓解率相似,与TAC相比,接受环孢素治疗的患儿复发的比例明显更高($RR=4.5$, $95\%CI$ 1.1~18.2),环孢素在多毛和牙龈增生等容貌方面不良反应更明显^[10]。

国内外关于儿童激素抵抗型肾病综合征的临床诊治指南或共识,如2016年中国儿童激素抵抗型肾病综合征的临床诊治指南、2020年国际儿科肾脏病协会(the International Pediatric Nephrology Association, IPNA)指南、2021年KDIGO指南、2021年印度指南等,均推荐CNI可作为激素抵抗型肾病综合征患儿的一线用药。因此基于临床循证医学证据,本指南同样推荐环孢素和TAC可作为激素抵抗型肾病综合征患儿的一线用药,以提高疾病缓解率。

推荐意见2: 激素依赖或频反复的肾病综合征患儿可加用CNI联合激素治疗,协助激素撤减(1A)。

CNI 已被用于治疗儿童激素依赖或频反复的肾病综合征。一项来自日本的 RCT 研究显示, 纳入 108 例患有激素依赖或频反复的患儿, 与安慰剂相比, 环孢素降低了复发风险。观察性研究同样表明, 与泼尼松相比, 环孢素可降低复发率^[11-14]。小样本 RCT 研究显示, 与烷基化剂相比, 6~9 个月疗程中, 两组复发率无差异(2 项研究, 95 例儿童, $RR=0.91, 95\%CI 0.55\sim 1.48$)。Cochrane 荟萃分析示环孢素组 1 年内复发次数低于霉酚酸酯组(2 项 RCT, $RR=1.9, 95\%CI 0.66\sim 5.46$)^[8]。来自我国 12 个儿童肾脏中心的随机对照研究试验结果显示, 270 例 2~18 岁激素依赖或频反复的肾病综合征患儿按 1:1 的比例随机分配到 TAC 或霉酚酸酯治疗组, 同时逐渐减少糖皮质激素剂量。结果发现, TAC 组 1 年无复发生存率显著长于霉酚酸酯组, 同时 TAC 组平均首次复发时间也显著高于霉酚酸酯组, TAC 组年复发率 17.78%, 累积激素用量 $0.22\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 也显著优于霉酚酸酯组 $[41.48\%, 0.34\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$, 而两组的安全性相当。此外, 另有来自我国的单中心前瞻性研究显示, TAC 联合小剂量激素与霉酚酸酯联合小剂量激素均可显著降低复发率^[15]。然而, 停用环孢素和 TAC 时, 需注意部分肾病综合征患儿会复发^[16-17]。因此, 对于这类患儿本指南建议可加用 CNI 联合激素治疗, 协助激素撤减。

推荐意见 3: 对于 III、IV、V 或混合型狼疮性肾炎患儿, 尤其临床表现为肾病水平蛋白尿者, 可加用 CNI 联合治疗。对于狼疮足细胞病, 也可选用 CNI(1B)。

儿童狼疮性肾炎比成人更为多见, 且可作为首发症状。自 2012 年起欧洲抗风湿病联盟与欧洲肾脏学会专家组制订了儿童系统性红斑狼疮和狼疮性肾炎的诊治推荐意见, 但循证证据主要来自成人。2019 年欧洲抗风湿病联盟与欧洲肾脏学会专家组更新版指南中循证证据仍主要来自成人, 2024 年 KDIGO 指南也是建议儿童参考成人推荐意见。因此, 本指南相关证据也主要来自成人。2016 年 1 项纳入 65 项 RCT 研究的网状 Meta 分析显示, 在免疫抑制剂和激素治疗的 3 258 例狼疮性肾炎患者中, 相较于环磷酰胺, 环孢素治疗组患者蛋白尿缓解率更高; 接受环孢素治疗的狼疮性肾炎患者肾脏复发风险低于硫唑嘌呤, 但略高于霉酚酸酯^[18]。另 1 项纳入 5 项 TAC 治疗狼疮性肾炎的 RCT 研究的网状 Meta 分析显示, 对于狼疮性肾炎的诱导缓解治疗, TAC 疗效优于环磷酰胺, 且在改善狼

疮性肾炎的同时降低 SLE 患者的 SLE 疾病活动指数^[19]。2022 年我国 1 项纳入 299 例 LN 患者的多中心 RCT 亦显示, TAC 治疗 LN 患者的肾脏总缓解率和降尿蛋白优于环磷酰胺^[20]。另 1 项纳入 150 例狼疮性肾炎患者的 RCT 研究显示, TAC 诱导缓解治疗狼疮性肾炎的疗效不劣于霉酚酸酯, 且对于单纯性 V 型狼疮性肾炎患者, TAC 能更快降低尿蛋白水平^[21]。

在狼疮性肾炎的维持治疗方面, 1 项纳入 5 项 RCT 的 Meta 分析显示, 相较硫唑嘌呤, TAC 维持治疗患者, 肾脏复发率更低^[22]。多项 Meta 分析和 RCT 显示, TAC 联用霉酚酸酯(多靶点方案)治疗 LN 具有良好的疗效, 可提高肾脏完全缓解率和总缓解率, 尤其对肾病水平蛋白尿、III+V、IV+V 型狼疮性肾炎^[23-26]。来自儿童的小样本回顾性研究显示, 36 例合并增生性和膜性 LN 接受糖皮质激素与环磷酰胺冲击治疗或霉酚酸酯联合治疗无效至少 6 个月的 LN 患儿, 采用糖皮质激素、霉酚酸酯和 TAC 的多靶点治疗作为诱导或再诱导治疗, 超过 90% 的患儿在 6 个月内部分或完全缓解, 未明显增加不良反应^[27]。另 1 项观察性研究, 纳入 11 例增生性狼疮性肾炎且在霉酚酸酯维持治疗期间复发的患儿, 加用环孢素或 TAC 联合治疗后 3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年的临床有效率分别为 81.9%、100%、90.0%、100%、100%; 肾脏完全缓解率分别为 45.5%、45.5%、40.0%、44.4% 和 71.4%, 且所有患者均无严重不良事件发生^[28]。

狼疮足细胞病作为 LN 的特殊病理类型, 临床表现常为肾病综合征, 光镜下以微小病变和局灶节段性肾小球硬化为主, 电镜下表现为足细胞足突广泛融合, 基底膜上皮下及内皮下均无免疫复合物沉积。因狼疮足细胞病临床和病理均与肾病综合征相似, 因此推荐治疗可参照肾病综合征, 且由于其复发率相对更高, 小样本的临床观察研究报道显示, 对于狼疮足细胞病患者, 加用 CNI 可提高临床缓解率^[29-30]。因此基于上述证据, 本指南推荐对于 III、IV、V 或混合型狼疮性肾炎患儿, 尤其临床表现为肾病水平蛋白尿者, 可加用 CNI 联合治疗。对于狼疮足细胞病, 也可选用 CNI。

推荐意见 4: 对于 IgA 血管炎肾炎或 IgA 肾病患儿, 如出现大量蛋白尿, 可考虑加用 CNI 药物(2B)。

自 2000 年起, 有少许 CNI 类药物治疗 IgA 血管炎肾炎(紫癜性肾炎)的文献报道, 多用于治疗大量蛋白尿或其他药物无效者。2011 年 1 项关于 IgA 血



管炎肾炎的小样本随机试验,纳入 24 例表现为大量蛋白尿或新月体性肾炎的患者,分为环孢素治疗组(11 例)和甲泼尼龙治疗组(13 例),平均随访 6 年后,环孢素组蛋白尿缓解率 100%,且不需其他免疫抑制剂治疗^[31]。2019 年来自芬兰的多中心回顾分析显示^[32],共纳入 62 例患儿,其中 60 例治疗前为肾病范围蛋白尿和(或)ISKDC \geq Ⅲ级,结果显示初始环孢素组(20 例)治疗效果优于甲泼尼龙治疗组(42 例)。2 项来自我国分别纳入 279 例和 87 例表现为血尿伴蛋白尿的 IgA 血管炎肾炎患儿的临床对照实验显示,TAC 可显著降低蛋白尿^[33]。

2017 年 1 篇 Meta 分析纳入了 7 项随机对照试验(均来自中国),比较了 CNI 联合糖皮质激素与单用糖皮质激素或安慰剂治疗 IgA 肾病,发现 CNI 组的蛋白尿完全缓解率更高,部分缓解率无明显差异,但 CNI 组的不良事件风险增加^[34]。儿童尚缺乏较大样本的临床报道和观察研究。2019 年,来自中国郑州大学第一附属医院的回顾性研究显示,43 例 IgA 肾病患儿[病理分级Ⅱ级及以上和(或)有大量蛋白尿],TAC 组 15 例,霉酚酸酯组 28 例。治疗 1 个月时两组患儿缓解情况差异无统计学意义,治疗 3 及 6 个月时 TAC 组缓解情况优于霉酚酸酯组,治疗 1 个月时 TAC 组血清白蛋白高于霉酚酸酯组,研究期间两组患儿不良反应总发生率差异无统计学意义,提示 TAC 联合糖皮质激素治疗可有效降低 IgA 肾病患儿尿蛋白,且近期临床效果优于霉酚酸酯联合糖皮质激素^[35]。基于临床证据,本指南建议对于 IgA 血管炎肾炎或 IgA 肾病患儿,如出现大量蛋白尿,可考虑加用 CNI 药物。

临床问题 2: 如何监测和评估 CNI 类药物浓度及调整药物剂量、减量方法和维持时间?

推荐意见 5: TAC 初始剂量为 0.05~0.10 mg/(kg·d),每 12 小时分次给药;最大初始剂量 4~5 mg/d;谷浓度 5~10 ng/ml,根据目标血清浓度调整剂量。环孢素初始剂量为 3~5 mg/(kg·d),每 12 小时分次给药;最大初始剂量 200 mg/d;血清谷浓度 100~150 ng/ml,根据目标血清浓度调整剂量。初始诱导疗程不少于 6 个月,随后结合患儿的原发病、个体差异、合并用药等因素进行减量,一般总疗程 1~3 年(GPS)。

环孢素和 TAC 在不同肾小球疾病中的使用剂量存有差异,有关药物剂量、血药浓度范围及用法见表,应综合考虑多方因素并结合临床实际情况用药。为了临床更好实施工作,在已发表指南推荐的

剂量和浓度范围基础上,结合专家组意见,制订了本临床实践指南的 CNI 的初始剂量和目标浓度范围。初始诱导疗程不少于 6 个月,随后结合患儿的原发病、个体差异、合并用药等因素进行减量,一般总疗程 1~3 年。

临床问题 3: 使用 CNI 类药物前应做哪些检查或评估以减少药物使用相关风险?

推荐意见 6: 建议根据患儿的具体情况,结合 CNI 类药物的禁忌证和严重不良反应,进行详细的临床病史、体格检查和针对性实验室检查。对于激素抵抗型肾病综合征和继发性肾小球疾病,均建议早期行肾活检(GPS)。

尚缺乏高级别证据的临床研究,多为专家意见。CNI 类药物治疗前的检查主要基于药物的禁忌证和严重不良反应等。CNI 类药物治疗前需要进行血常规、肝功能、肾功能、血糖、细胞免疫等,明确有无高血糖、免疫力低下等,同时需除外活动性感染,如乙型肝炎病毒感染、结核感染等。如有高血糖家族史者,建议进行糖化血红蛋白检查,并在治疗过程中密切监测。

对于使用 CNI 类药物前是否需要行肾活检缺乏临床证据支持,IPNA 指南和 KDIGO 指南均未提及使用 CNI 类药物前是否需要肾活检。但对于激素抵抗型肾病综合征和继发性肾小球疾病,均建议早期行肾活检。

临床问题 4: 使用 CNI 类药物期间应监测哪些实验室和临床指标?

推荐意见 7: 使用 CNI 类药物期间,应定期监测 CNI 类药物不良反应的相关指标,包括血压、血糖、血常规、肝功能、肾功能、电解质、血脂;CNI 药物使用超过 2~3 年,尤其是剂量较大或有 CNI 肾毒性征象或有不能解释的估算肾小球滤过率下降,建议行肾活检(GPS)。

鉴于环孢素和 TAC 的药物特性及常见不良反应,在药物使用期间,应定期监测血压、血糖、血常规、肝功能、肾功能、电解质、血脂、TAC 和环孢素血药浓度。具体监测频率根据患儿原发病和治疗疗效进行个体化调整。

使用 CNI 类药物是否需要重复肾活检,尚无高级别临床证据支撑。已发表的儿童肾小球疾病相关指南中,2021 年印度发表的激素抵抗型肾病综合征诊治指南中,提及如持续使用 CNI 类药物治疗超过 30~36 个月,需要行重复肾活检。2022 年 IPNA 发布的儿童激素敏感性肾病综合征诊治指南

中, CNI 药物使用超过 2 年, 尤其是剂量较大或有 CNI 肾毒性征象或有不能解释的估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 下降, 建议行肾活检。2021 年一项回顾性研究, 对 2000 年 1 月至 2019 年 6 月在密歇根儿童医院诊断为激素依赖或频反复的肾病综合征的患儿进行分析, 24 例行重复肾活检, 只有 3 例 (12.5%) 患者在治疗 66.5 个月 (12~153 个月) 后显示出慢性 CNI 肾毒性的证据。该研究提示在对激素依赖或频反复的肾病综合征儿童进行 CNI 治疗之前, 没有必要进行基线肾活检。CNI 给药 2~3 年后可考虑进行肾活检。

推荐意见 8: 应常规监测环孢素和 TAC 血药浓度, 尤其是使用较高药物剂量或联合使用可能影响 CNI 类药物浓度的其他药物时 (1A)。

多项 RCT 和队列研究显示环孢素和 TAC 的血药谷浓度、血药峰浓度、药时曲线下面积与药物疗效和不良反应密切相关^[21, 36-37]。但环孢素和 TAC 的药代动力学参数个体内变异度较高, 血药浓度易受药物间相互作用、个体因素等影响产生波动, 导致其剂量-浓度关系不可预测^[38]。因此, 对于使用 CNI 类药物, 尤其是使用较高药物剂量或联合使用可能影响 CNI 类药物浓度的其他药物或食物时应监测血药浓度。

临床问题 5: 哪些因素可以影响 CNI 类药物血药浓度? CNI 类药物代谢相关基因检测时机及其对剂量的调整指导?

推荐意见 9: CNI 类药物在使用期间应重点关注食物和药物相互作用 (2A)。

环孢素和 TAC 治疗儿童肾小球疾病时, 常需与其他药物联合使用, 用药期间可出现药物相互作用, 此外部分食物也可以影响药物血药浓度。如需联合使用, 用药期间需密切监测药物不良反应。

少部分食物可能影响 CNI 血药浓度, 如葡萄柚中被称作呋喃香豆素的活性化合物是细胞色素 P450 3A4 酶 (cytochrome P450 3A4 enzyme, CYP3A4) 的强效抑制剂。葡萄柚或葡萄柚汁可增加环孢素或 TAC 的全身暴露。必须告知患者葡萄柚或葡萄柚汁与其所用的免疫抑制剂之间存在相互作用。接受环孢素或 TAC 治疗时, 应告知患者不能食用葡萄柚和葡萄柚汁。若患者食用葡萄柚和葡萄柚汁, 则需增加环孢素或 TAC 血药浓度的监测频率^[39]。除葡萄柚或葡萄柚汁外, 其他还有多种食物会提升环孢素或 TAC 血药浓度, 如柚子、柑橘、姜

黄根粉、生姜、石榴、蔓越莓、五味子, 因此, 若患者食用这类食物, 需临床加强血药浓度监测。

CNI 与常用药物之间有多种药物相互作用。由于环孢素和 TAC 是 CYP3A4 药物代谢和 P 糖蛋白转运的底物, 而且环孢素会抑制 P 糖蛋白; 任何影响 CYP3A4 代谢或 P 糖蛋白转运的药物 (包括其他底物) 都可能与 CNI 发生相互作用。CYP3A4 抑制剂 (如替拉瑞韦、波塞普韦、利托那韦、酮康唑、伏立康唑、伊曲康唑、泰利霉素、克拉霉素、奈法唑酮、红霉素、地尔硫卓等) 显著提升 TAC 血药浓度; CYP3A4 诱导剂 (如利福平、利福布汀、卡马西平、苯巴比妥等) 会降低 TAC 血药浓度, 因此联用时, 需密切监测血药浓度, 根据浓度调整剂量^[40-41]。此外, 卡维地洛可抑制 P 糖蛋白, 可能会升高环孢素和 TAC 的血药浓度^[42]。影响胃肠道力或排空的药物可能会影响钙调磷酸酶抑制剂的吸收, 如甲氧氯普胺可加快环孢素和 TAC 通过肠道的速度从而减少吸收, 而麻醉剂可能会延长它们通过肠道的时间, 从而增加其吸收时间。环孢素或 TAC 不应与其他可能具有肾毒性的药物 (如非甾体抗炎药) 联用, 因为可能会增强毒性。CNI 可能引起或加重高钾血症, 因此联用可能升高血钾水平的药物时 (如阿米洛利、氨苯蝶啶和螺内酯等), 应密切监测血清钾水平。二价阳离子可能会影响 TAC 的吸收。一项在健康志愿者中进行的单次给药交叉研究显示, 相比单用 TAC, 同时给予 TAC 和氢氧化镁或氢氧化铝时的 TAC 平均药时曲线下面积增加 21%, TAC 的平均药峰浓度降低 10%。不过另一项研究显示, TAC 与镁或铝制品同时使用时, 无需调整 TAC 的剂量^[43]。为尽量减少上述潜在药物相互作用, 给予 TAC 后的 2 h 内不应给予含镁和铝的制剂, 还应密切监测 TAC 的血药浓度。

推荐意见 10: 使用 TAC 时, 有条件者建议行 CYP3A5 基因多态性检测, 尤其患儿 TAC 血药浓度持续不能达到有效治疗浓度时 (2A)。

TAC 体内血药浓度易受多种因素影响, 如种族、遗传差异、性别、年龄和病理生理状态等, 其中遗传差异是导致个体差异的主要原因。TAC 在体内主要通过肝脏进行代谢, 其血药浓度与人体代谢酶的活性高度相关。肝药酶 CYP3A4 及 CYP3A5 是 TAC 在肝脏中进行脱甲基代谢的主要酶类, 研究发现 CYP3A5 的基因多态性与遗传高度相关, 存在显著的种族差异。CYP3A5 编码基因存在多个单核苷酸多态性位点, 其中最常见变异是第 3 内含子内 22 893 位存在 6986 A>G 的变异 (rs776746), 该位点的变异使得信使 RNA 剪切位点发生改变,



导致 CYP3A5 蛋白表达受阻,酶活性发生变化从而影响代谢速率。根据 CYP3A5*3 的表型不同,可将人群分为快代谢型(*1/*1)、中代谢型(*1/*3)及慢代谢型(*3/*3)。据文献报道,CYP3A5*3 在中国汉族人群的变异率高达 72.17%。我国多位学者也报道了在儿童难治性肾病综合征患者中,CYP3A5 慢代谢型患儿 TAC 血药浓度更高,快代谢型和中代谢型患儿可能需要更高剂量的 TAC^[44-47]。

美国临床药物基因组学实施联盟的指南建议 CYP3A5 慢代谢型患者推荐使用标准剂量的 TAC,快代谢型和中代谢型患者推荐的起始剂量应增加至标准剂量的 1.5~2.0 倍,并通过监测血药浓度调整给药剂量^[48]。2011 年荷兰药物基因组学工作组也指出 TAC 的代谢和 CYP3A5 的基因多态性具有相关性,但并未给出具体的剂量调整建议^[49]。因此,本指南建议在有条件检测的情况下,尤其患儿 TAC 血药浓度持续不达标,可行 CYP3A5 基因多态性检测,以更好地指导临床用药调整。

临床问题 6: CNI 类药物使用的注意事项和禁忌证有哪些?

推荐意见 11: 建议固定时间、空腹服用 CNI。对环孢素或 TAC 过敏者禁用;合并严重活动性感染者应慎用环孢素或 TAC;对于 eGFR<30 ml/(min·1.73m²) 的患儿不建议使用环孢素和 TAC(GPS)。

建议空腹或餐前 1 h 或餐后 2~3 h 服用 CNI,以使药物最大吸收。对于严重肝损伤患者可能需要降低剂量以维持全血谷浓度在推荐的目标范围内。2001 年 1 项随机、开放标签、四期、四治疗、四序列交叉设计的临床研究显示,16 例年龄 22~45 岁不吸烟、不吸毒、体重在理想体重的 15% 以内的健康男性受试者分为禁食 10 h、早餐前 1 h 摄入、早餐后立即摄入、早餐后 1.5 h 摄入 4 组,15 min 内吃完含有 3 548 kJ 热量的早餐,分别有 30%、16% 和 54% 的热量来自脂肪、蛋白质和碳水化合物。研究结果显示,禁食状态下 TAC 的相对生物利用度最佳。与空腹相比,餐前 1 h 服药对 TAC 吸收程度的影响相对较小,而餐后立即或餐后 1.5 h 服药则显著降低了 TAC 吸收程度^[50]。基于此,本指南建议 CNI 需固定时间空腹服用。

禁忌证主要与 CNI 类药物的严重不良事件和药动学及药效学概况有关。对环孢素或 TAC 过敏者禁用。使用免疫抑制剂(包括 CNI 类药物)者发生细菌、病毒、真菌和原虫感染的风险增加,原有的感染亦可能加剧,这些感染均可能导致严重后果。

因此,对肾小球疾病伴严重活动性感染者应慎用环孢素和 TAC,若必须使用,注意严密监测感染相关指标。CNI 药代动力学不受肾功能影响,因此不需要调整剂量。然而由于 CNI 潜在的肾毒性,推荐对肾功能进行严密监测(包括连续的血肌酐浓度、肌酐清除率计算和尿量监测)。暂无重度肾功能不全患者的相关研究,基于专家意见,对于 eGFR<30 ml/(min·1.73 m²) 的患儿不建议使用环孢素和 TAC。

临床问题 7: CNI 类药物在治疗儿童肾小球疾病中的不良反应及相关应对措施?

推荐意见 12: 当出现环孢素或 TAC 相关不良反应时,建议对症治疗缓解不良反应,根据情况减少药物剂量,必要时停用或更换药物(2B)。

在儿童肾小球疾病治疗中,环孢素和 TAC 的不良反应总体发生率及严重程度均低于移植患者,多数不良反应在减量或停药后可逆。环孢素和 TAC 常见的不良反应包括:(1)肾毒性:两者均可引起血肌酐进行性增加,早期减量多可逆转;偶尔可进展为不可逆性慢性肾损伤。环孢素还可引发肾小管功能障碍,偶可引起血栓性微血管病。(2)高血压:多发生于治疗初期数周内,一般通过药物减量可缓解,若存在持续高血压需要加用降压药,可首选钙通道阻滞剂,但需要注意的是此类药物可影响环孢素血药浓度。(3)感染:用药期间发生感染应尽早明确病原体,严重感染者需酌情减量,若感染难以控制,则需考虑停药。此外,环孢素和 TAC 又有不同的不良反应。如 TAC 因具有胰腺功能抑制作用而致血糖增高甚至糖尿病,在使用过程中需要密切监测,一旦出现血糖增高则需积极寻找原因或停用,如因病情无法停用 TAC,需要给予降糖治疗并加强监测。此外需要注意 TAC 神经毒性,如临床可出现头痛、睡眠障碍、感觉异常等,需注意相关症状的监测与处理。环孢素特有不良反应之一为牙龈增生,需加强口腔卫生护理,严重时考虑减量或换药。此外,环孢素还可引起多毛症,部分患儿可出现多毛,但一般不影响治疗。因此,当出现环孢素或 TAC 相关不良反应时,建议对症治疗缓解不良反应,根据情况减少药物剂量,必要时停用或更换药物。

(朱春华 陈秋霞 执笔)

指南制订专家组成员(按单位和姓名拼音排序):安徽省儿童医院(邓芳);北京大学第一医院(王芳);成都市妇女儿童中心医院(冯仕品);重庆医科大学附属儿童医院(李秋、王墨);东部战区总医院(夏正坤);复旦大学附属儿科医院(沈茜、徐虹);广州市第一

人民医院(于力);贵阳市妇幼保健院(李宇红);河北省儿童医院(张东风);河南省儿童医院(刘翠华);湖南省儿童医院(李志辉);华中科技大学同济医学院附属同济医院(周建华);吉林大学第一医院(赵凯妹);南京医科大学附属儿童医院(黄松明、许静、赵非);山东省立医院(孙书珍);山西省妇幼保健院(赵丽君);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(周纬);上海市儿童医院(黄文彦);首都医科大学附属北京儿童医院(刘小荣);四川省妇幼保健院(周萍);苏州大学附属儿童医院(李晓忠);天津市儿童医院(王文红);西安交通大学附属儿童医院(包璞);浙江大学医学院附属儿童医院(毛建华);郑州大学第一附属医院(张建江);中国医科大学附属盛京医院(杜悦);中南大学湘雅二医院(党西强);中山大学附属第一医院(蒋小云)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hamawy MM. Molecular actions of calcineurin inhibitors [J]. *Drug News Perspect*, 2003, 16(5): 277-282. DOI: 10.1358/dnp.2003.16.5.829315.
- [2] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [3] Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(12): 880-890. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30283-9.
- [4] Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(8):868-878. DOI: 10.1038/ki.2011.195.
- [5] Mason AE, Sen ES, Bierzynska A, et al. Response to first course of intensified immunosuppression in genetically stratified steroid resistant nephrotic syndrome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(7): 983-994. DOI: 10.2215/CJN.13371019.
- [6] Troost JP, Trachtman H, Nachman PH, et al. An outcomes-based definition of proteinuria remission in focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(3):414-421. DOI: 10.2215/CJN.04780517.
- [7] Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(5):765-771. DOI: 10.1007/s00467-012-2393-4.
- [8] Liu ID, Willis NS, Craig JC, et al. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019(11): CD003594. DOI: 10.1002/14651858.CD003594.pub6.
- [9] Li S, Yang H, Guo P, et al. Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 73050-73062. DOI: 10.18632/oncotarget.20377.
- [10] Choudhry S, Bagga A, Hari P, et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(5):760-769. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.11.033.
- [11] Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(10):1167-1173. DOI: 10.1038/ki.2008.24.
- [12] Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children[J]. *Clin Nephrol*, 1991, 35 Suppl 1:S31-36.
- [13] El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(11): 2433-2438. DOI: 10.1093/ndt/gfi059.
- [14] Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, et al. Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 1990, 4(5): 474-477. DOI: 10.1007/BF00869823.
- [15] Wang J, Mao J, Chen J, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid sensitive but frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(1): 21-27. DOI: 10.1111/nep.12537.
- [16] Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(10): 1576-1583. DOI: 10.2215/CJN.00110112.
- [17] Basu B, Babu BG, Mahapatra TK. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(1): 143-151. DOI: 10.1007/s10157-016-1266-8.
- [18] Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressive drugs and corticosteroids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2016, 5(1): 155. DOI: 10.1186/s13643-016-0328-z.
- [19] Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(1): 93-101. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.09.006.
- [20] Zheng Z, Zhang H, Peng X, et al. Effect of tacrolimus vs intravenous cyclophosphamide on complete or partial response in patients with lupus nephritis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(3): e224492. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.4492.
- [21] 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): 30-36. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206456.
- [22] Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, azathioprine, and cyclophosphamide as maintenance therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Z Rheumatol*, 2017, 76(10):904-912. DOI: 10.1007/s00393-016-0186-z.
- [23] Deng J, Luo L, Zhu L, et al. Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials[J]. *Turk J Med Sci*, 2018, 48(5):901-910. DOI: 10.3906/sag-1804-57.
- [24] Zhou T, Lin S, Yang S, et al. Efficacy and safety of tacrolimus in induction therapy of patients with lupus



- nephritis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:857-869. DOI: 10.2147/DDDT.S189156.
- [25] Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(1):18-26. DOI: 10.7326/M14-1030.
- [26] Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(12): 3671-3678. DOI: 10.1681/ASN.2017030263.
- [27] Zheng X, Ouyang X, Cheng C, et al. Efficacy and safety of multi-target therapy in children with lupus nephritis[J]. *Pediatr Res*, 2023, 94(6): 2040-2046. DOI: 10.1038/s41390-023-02747-3.
- [28] Mao Y, Yin L, Huang H, et al. Addition of cyclosporine/tacrolimus for pediatric relapsed lupus nephritis during mycophenolate mofetil maintenance therapy[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(1): 105-113. DOI: 10.1177/0300060518796751.
- [29] Wang Y, Yu F, Song D, et al. Podocyte involvement in lupus nephritis based on the 2003 ISN/RPS system: a large cohort study from a single centre[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(7):1235-1244. DOI: 10.1093/rheumatology/ket491.
- [30] Kurihara I, Terai C, Yabe H, et al. Tacrolimus induction therapy for nephrotic syndrome caused by minimal mesangial lupus nephritis with lupus podocytopathy: a case-based review[J]. *Am J Case Rep*, 2022, 23:e937201. DOI: 10.12659/AJCR.937201.
- [31] Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmainen H, et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(12):2159-2166. DOI: 10.1007/s00467-011-1919-5.
- [32] Koskela M, Jahnukainen T, Endén K, et al. Methylprednisolone or cyclosporine a in the treatment of Henoch-Schönlein nephritis: a nationwide study[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(8): 1447-1456. DOI: 10.1007/s00467-019-04238-2.
- [33] Wu D, Ma R, Wang X, et al. Efficacy and safety of tacrolimus in the treatment of pediatric henoch-schönlein purpura nephritis[J]. *Paediatr Drugs*, 2022, 24(4): 389-401. DOI: 10.1007/s40272-022-00506-1.
- [34] Song YH, Cai GY, Xiao YF, et al. Efficacy and safety of calcineurin inhibitor treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 61. DOI: 10.1186/s12882-017-0467-z.
- [35] 张建江, 王琴, 窦文杰, 等. 他克莫司联合糖皮质激素治疗儿童 IgA 肾病的疗效观察[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(3): 265-270. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.03.015.
- [36] Saito T, Iwano M, Matsumoto K, et al. Significance of combined cyclosporine-prednisolone therapy and cyclosporine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled multicenter trial[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(5): 784-794. DOI: 10.1007/s10157-013-0925-2.
- [37] Nakamura T, Nozu K, Iijima K, et al. Association of cumulative cyclosporine dose with its irreversible nephrotoxicity in Japanese patients with pediatric-onset autoimmune diseases[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(12): 2371-2375. DOI: 10.1248/bpb.30.2371.
- [38] Ihara H, Shinkuma D, Ichikawa Y, et al. Intra-and interindividual variation in the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant recipients--importance of trough level as a practical indicator[J]. *Int J Urol*, 1995, 2(3):151-155. DOI: 10.1111/j.1442-2042.1995.tb00444.x.
- [39] Miedziaszczyk M, Bajon A, Jakielska E, et al. Controversial interactions of tacrolimus with dietary supplements, herbs and food[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(10): 2154. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102154.
- [40] Wang J, Huang L, Gao P, et al. Diltiazem on tacrolimus exposure and dose sparing in Chinese pediatric primary nephrotic syndrome: impact of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, and SLC01B3 polymorphisms[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(1):71-77. DOI: 10.1007/s00228-020-02977-y.
- [41] Méndez S, Ramay BM, Aguilar-González A, et al. Exploring the safety and efficacy of adding ketoconazole to tacrolimus in pediatric renal transplant immunosuppression[J]. *World J Transplant*, 2020, 10(11):356-364. DOI: 10.5500/wjt.v10.i11.356.
- [42] Amioka K, Kuzuya T, Kushihara H, et al. Carvedilol increases ciclosporin bioavailability by inhibiting P-glycoprotein-mediated transport[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(10):1383-1387. DOI: 10.1211/jpp.59.10.0008.
- [43] Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, et al. Coadministration of tacrolimus with anti-acid drugs[J]. *Transplantation*, 2003, 76(4):665-666. DOI: 10.1097/01.TP.0000072339.10649.9C.
- [44] Huang L, Wang J, Yang J, et al. Impact of CYP3A4/5 and ABCB1 polymorphisms on tacrolimus exposure and response in pediatric primary nephrotic syndrome[J]. *Pharmacogenomics*, 2019, 20(15): 1071-1083. DOI: 10.2217/pgs-2019-0090.
- [45] Sun JY, Xu ZJ, Sun F, et al. Individualized tacrolimus therapy for pediatric nephrotic syndrome: considerations for ontogeny and pharmacogenetics of CYP3A[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(24): 2765-2773. DOI: 10.2174/1381612824666180829101836.
- [46] Liu H, Xu Q, Huang W, et al. CYP3A5 and CYP3A7 genetic polymorphisms affect tacrolimus concentration in pediatric patients with nephrotic range proteinuria[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(11): 1533-1540. DOI: 10.1007/s00228-019-02726-w.
- [47] 甄淑娟, 张建江, 曾慧勤, 等. 药物代谢相关基因多态性对难治性肾病患者他克莫司血药浓度及安全性的影响[J]. *药物不良反应杂志*, 2022, (10): 515-521. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20220407-00293.
- [48] Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(1): 19-24. DOI: 10.1002/cpt.113.
- [49] Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(5): 662-673. DOI: 10.1038/clpt.2011.34.
- [50] Bekersky I, Dressler D, Mekki Q. Effect of time of meal consumption on bioavailability of a single oral 5 mg tacrolimus dose[J]. *J Clin Pharmacol*, 2001, 41(3): 289-297. DOI: 10.1177/00912700122010104.