

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.037

# 他克莫司联合泼尼松对原发性肾病综合征患儿肾功能及免疫功能的影响\*

尹美娜 刘玲<sup>△</sup> 郭敬肖 韩佩桐 张东风

(河北省儿童医院肾脏免疫科 河北 石家庄 050000)

**摘要 目的:**探讨原发性肾病综合征(PNS)患儿经他克莫司联合泼尼松治疗后肾功能及免疫功能变化情况。**方法:**采用随机数字表法将2018年6月~2022年7月在河北省儿童医院接受治疗的82例PNS患儿分为A组和B组,各41例。A组给予醋酸泼尼松片,在A组患者治疗的基础上,采用他克莫司胶囊对B组患者进行治疗。两组治疗时间均为6个月。比较两组治疗前、治疗6个月后的肾功能、免疫功能、血脂指标、纤维蛋白原(FIB)、C反应蛋白(CRP)、微量白蛋白(U-mALb)及尿N-乙酰-β-D氨基葡萄糖苷酶(NAG)。**结果:**与治疗前比较,治疗6个月后,两组肾功能指标及血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、FIB、CRP及尿NAG、U-mALb水平均降低,且与A组比较,B组较低;两组全血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞、血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平均升高,且与A组比较,B组较高( $P<0.05$ )。**结论:**PNS患儿经他克莫司联合泼尼松治疗后炎症反应明显减轻,且患儿肾功能及免疫功能得到有效改善,血脂、FIB水平也得以调节。

**关键词:**原发性肾病综合征;泼尼松;他克莫司;肾功能;免疫功能

中图分类号:R692 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)11-2192-05

## The Effect of Tacrolimus Combined with Prednisone on Renal Function and Immune Function in Children with Primary Nephrotic Syndrome\*

YIN Mei-na, LIU Ling<sup>△</sup>, GUO Jing-xiao, HAN Pei-tong, ZHANG Dong-feng

(Department of Renal Immunology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the changes in renal and immune function in children with primary nephrotic syndrome (PNS) after treatment with tacrolimus combined with prednisone. **Methods:** 82 children with PNS admitted to Hebei Children's Hospital from June 2018 to July 2022 were divided into the group A and the group B by random number table method, 41 cases in each group. The group A was given prednisone acetate tablets, and on the basis of treatment for the group A patients, tacrolimus capsules were used to treat the group B patients. The treatment time for both groups were 6 months. The renal function, immune function, blood lipid indicators, fibrinogen (FIB), C-reactive protein (CRP), microalbumin (U-mALb) and urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) between the two groups before and after 6 months of treatment were compared. **Results:** Compared with before treatment, after 6 months of treatment, the levels of renal function indicators and serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), FIB, CRP and urine NAG, U-mALb in both groups decreased, and compared with the group A, the group B was lower; The levels of whole blood CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, NK cells and serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in the two groups increased, and compared with the group A, the levels in the group B were higher ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** After treatment with tacrolimus combined with prednisone, the inflammatory response in PNS patients was significantly reduced, and their renal and immune functions were effectively improved. Levels of blood lipids and FIB were also regulated.

**Key words:** Primary nephrotic syndrome; Prednisone; Tacrolimus; Renal function; Immunity function

**Chinese Library Classification(CLC):** R692 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)11-2192-05

### 前言

肾病综合征(NS)可由多种因素导致,大量蛋白尿、明显浮肿、低蛋白血症及高脂血症是NS患者主要的临床症状表现,即"三高一低",分为遗传性、原发性及继发性<sup>[1]</sup>。药物治疗是临床针对原发性肾病综合征(PNS)采用的主要方式,其中泼尼松

能够发挥抗过敏、抗炎等作用,可将血管通透性降低,但长时间服用激素类药物,会因为出现耐药而导致临床疗效受到严重影响<sup>[2]</sup>。他克莫司属于免疫抑制剂,他克莫司结合细胞性蛋白质后会对机体T细胞的活化作用产生抑制,并对机体炎症因子的表达水平进行积极调节<sup>[3]</sup>。有研究<sup>[4]</sup>发现NS患儿经过采用他克莫司与糖皮质激素联合治疗后,可减少激素的使用量,并避免出

\* 基金项目:河北省2018年度医学科学研究重点课题计划(20180631)

作者简介:尹美娜(1978-),女,硕士,副主任医师,研究方向:肾脏风湿免疫,E-mail: 15930115239@163.com

△ 通讯作者:刘玲(1974-),女,硕士,主任医师,研究方向:肾脏风湿免疫,E-mail: 18832811568@163.com

(收稿日期:2023-12-10 接受日期:2023-12-30)

现激素引起的库兴氏征、骨质疏松、白内障及白细胞增多等的不良反应,但关于他克莫司联合泼尼松对 PNS 患儿肾功能及免疫功能的影响的相关研究较少。基于此,本研究选取 82 例 PNS 患儿进行随机对照研究,旨在探讨 PNS 的有效治疗方案,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用随机数字表法将于 2018 年 6 月~2022 年 7 月在河北省儿童医院接受治疗的 82 例 PNS 患儿分为 A 组和 B 组,各 41 例。其中 A 组男患儿、女患儿分别为 27 例、14 例;病程 1~11 个月,平均(6.76±2.98)个月;年龄 2~10 岁,平均(5.98±2.65)岁。B 组男患儿、女患儿分别为 28 例、13 例;病程 2~12 个月,平均(6.81±3.02)个月;年龄 2~11 岁,平均(6.04±2.69)岁。对两组一般资料进行比较,结果显示  $P>0.05$ ,提示没有统计学差异,两组具有可比价值。河北省儿童医院医学研究伦理委员会已对本研究试验设计进行审核,并予以准许。

### 1.2 纳入、排除、脱落及剔除标准

**1.2.1 纳入标准** PNS 的诊断符合《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一):激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)》<sup>[5]</sup>中的相关内容者;无药物肾损害、糖尿病肾病、狼疮性肾炎等其他肾病者;患儿家属已知情本研究内容,并签署其他相关文件者。

**1.2.2 排除标准** 合并急性或慢性感染者;对醋酸泼尼松片、他克莫司胶囊等本研究中所使用的药物不耐受或存在过敏现象者;依从性不高,无法积极配合参与到治疗中者;心、肝等功能障碍者;凝血功能异常者等。

**1.2.3 脱落标准** 家属将知情同意书主动撤回者;中途因不良事件、拒绝继续治疗等原因而退出研究者。

**1.2.4 剔除标准** 在治疗过程使用其他治疗方案而导致疗效受到影响或无法评估疗效者;中途退出试验或有严重不良事件发生者。

### 1.3 方法

A 组给予天津力生股份制药有限公司生产的醋酸泼尼松片(国药准字 H12020689,规格:5 mg)口服,具体用法用量为:0.5~2 mg/(kg·d),1 次/d,每天最大 50 mg。在 A 组患者治疗的基础上,B 组患者采用浙江海正药业股份有限公司生产的

他克莫司胶囊(国药准字 H20084386,规格:0.5 mg)进行治疗,于餐前 2 h 口服,0.05~0.1 mg/kg·d,1 次/每 12 h,每天最大 2 mg Q12 h,用药后将血药浓度保持在 5~10 μg/L。同时进行治疗期间要根据患儿具体变化请对剂量进行调整合适。两组治疗时间均为 6 个月。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 肾功能** 于治疗前、治疗 6 个月后,于清晨采集两组患者 3 mL 空腹静脉血,并进行血清分离(离心半径:3 500 r/min,离心时间:10 min),取血清采用罗氏诊断有限公司生产的 HBET-JYK-SH-001 型全自动生化分析仪检测血清尿酸(UA)、胱抑素 C(Cys-C)、24 小时尿蛋白(24 h Upro)水平。

**1.4.2 免疫功能** 于清晨采集两组 3 mL 空腹静脉血,采用贝克曼库尔特商贸中国有限公司生产的 Navio 10COL-ORS/3LASER 型流式细胞仪对全血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 细胞水平进行检测,检测时间为治疗前、治疗 6 个月后。

**1.4.3 血脂指标** 于清晨采集两组 3 mL 空腹静脉血,参照 1.4.1 中的方法制备血清,并对血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平进行检测,检测时间为治疗前、治疗 6 个月后。

**1.4.4 C 反应蛋白(CRP)、纤维蛋白原(FIB)、尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)及微量白蛋白(U-mALb)** 于清晨采集空腹静脉血 3 mL,1.4.1 中的方法检测血清 FIB 水平,同时参照采集患儿晨尿 5 mL,参照 1.4.1 中的方法进行离心后取上清液,患儿尿 NAG、U-mALb 水平分别采用分光光度计比色法和免疫比浊法(试剂盒均由上海纪宁生物科技有限公司购买)进行测定,检测时间为治疗前及治疗 6 个月后。

### 1.5 统计学方法

计数资料[n(%)]及符合正态分布的计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ ) (肾功能、免疫功能、血脂指标、CRP、FIB、尿 NAG、U-mALb)分别予以  $\chi^2$  检验及独立样本  $t$  检验对组间数据进行比较,计量资料采用配对  $t$  检验对组内数据进行比较。 $P<0.05$  表示有差异。本研究使用 SPSS 21.0 对数据进行分析。

## 2 结果

### 2.1 两组肾功能比较

两组血清 UA、Cys-C、24 h Upro 水平随着治疗时间的推移而逐渐降低,且与 A 组比较,B 组较低( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组肾功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of renal function between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

| Time                        | Groups  | Example count | UA(μmol/L)    | Cys-C(mg/L) | 24 h Upro(g) |
|-----------------------------|---------|---------------|---------------|-------------|--------------|
| Before treatment            | Group B | 41            | 444.65±14.43  | 2.98±0.97   | 7.87±3.43    |
|                             | Group A | 41            | 445.65±15.01  | 3.02±0.99   | 8.01±3.46    |
|                             | t       | -             | 0.308         | 0.185       | 0.184        |
|                             | P       | -             | 0.759         | 0.854       | 0.854        |
| After 6 months of treatment | Group B | 41            | 350.54±10.65* | 0.56±0.10*  | 0.47±0.65*   |
|                             | Group A | 41            | 382.54±11.43* | 0.98±0.17*  | 1.76±0.78*   |
|                             | t       | -             | 13.116        | 13.635      | 8.135        |
|                             | P       | -             | 0.000         | 0.000       | 0.000        |

Note: Compared with before treatment, \* $P<0.05$ .

2.2 两组免疫功能比较

疗时间的推移而逐渐升高, 且与 A 组比较, B 组较高 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

两组全血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 细胞、水平随着治

表 2 两组免疫功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of immune function between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| Time                        | Groups  | Example count | CD3 <sup>+</sup> (%) | CD4 <sup>+</sup> (%) | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> | NK cells(%) |        |
|-----------------------------|---------|---------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|-------------|--------|
| Before treatment            | Group B | 41            | 59.87±2.43           | 33.14±0.76           | 0.98±0.27                          | 11.98±1.65  |        |
|                             | Group A | 41            | 60.54±2.47           | 32.98±0.58           | 1.03±0.31                          | 12.13±1.87  |        |
|                             | -       | <i>t</i>      | -                    | 1.238                | 1.072                              | 0.779       | 0.385  |
|                             | -       | <i>P</i>      | -                    | 0.219                | 0.287                              | 0.438       | 0.701  |
| After 6 months of treatment | Group B | 41            | 69.76±3.43*          | 48.98±3.76*          | 2.14±0.33*                         | 20.65±2.43* |        |
|                             | Group A | 41            | 62.54±3.24*          | 38.65±3.24*          | 1.84±0.37*                         | 15.54±1.37* |        |
|                             | -       | <i>t</i>      | -                    | 9.798                | 13.326                             | 3.875       | 11.729 |
|                             | -       | <i>P</i>      | -                    | 0.000                | 0.000                              | 0.000       | 0.000  |

Note: Compared with before treatment, \* $P < 0.05$ .

2.3 两组血脂指标比较

治疗时间的推移而逐渐升高, 且与 A 组比较, B 组较高 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

两组血清 TG、TC、LDL-C 水平随着治疗时间的推移而逐渐降低, 且与 A 组比较, B 组较低; 两组血清 HDL-C 水平随着

表 3 两组血脂指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of blood lipid indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| Time                        | Groups  | Example count | TG(mmol/L) | TC(mmol/L) | HDL-C(mmol/L) | LDL-C(mmol/L) |       |
|-----------------------------|---------|---------------|------------|------------|---------------|---------------|-------|
| Before treatment            | Group B | 41            | 2.98±0.43  | 9.03±1.63  | 0.65±0.27     | 6.98±2.34     |       |
|                             | Group A | 41            | 3.04±0.47  | 8.97±1.49  | 0.68±0.29     | 7.05±2.37     |       |
|                             | -       | <i>t</i>      | -          | 0.603      | 0.174         | 0.485         | 0.135 |
|                             | -       | <i>P</i>      | -          | 0.548      | 0.862         | 0.629         | 0.893 |
| After 6 months of treatment | Group B | 41            | 1.04±0.65* | 4.98±0.11* | 1.29±0.34*    | 1.65±0.45*    |       |
|                             | Group A | 41            | 1.76±0.87* | 5.19±0.18* | 1.03±0.29*    | 2.76±0.65*    |       |
|                             | -       | <i>t</i>      | -          | 4.245      | 6.374         | 3.725         | 8.990 |
|                             | -       | <i>P</i>      | -          | 0.00       | 0.00          | 0.00          | 0.00  |

Note: Compared with before treatment, \* $P < 0.05$ .

2.4 两组 CRP、FIB、尿 NAG、U-mALb 比较

平均低于治疗前, 且与 A 组比较, B 组较低 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

治疗 6 个月后, 两组血清 CRP、FIB、尿 NAG、U-mALb 水

表 4 两组 CRP、FIB、尿 NAG、U-mALb 比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of CRP, FIB, urinary NAG, and U-mALb between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| Time                        | Groups  | Example count | CRP(mg/L)   | FIB(g/L)  | NAG(U/L)   | U-mALb(mg/L) |       |
|-----------------------------|---------|---------------|-------------|-----------|------------|--------------|-------|
| Before treatment            | Group B | 41            | 16.96±3.54  | 7.97±1.13 | 29.76±0.76 | 57.98±7.68   |       |
|                             | Group A | 41            | 17.04±3.60  | 8.04±1.16 | 30.03±0.81 | 58.07±7.74   |       |
|                             | -       | <i>t</i>      | -           | 0.101     | 0.277      | 1.557        | 0.053 |
|                             | -       | <i>P</i>      | -           | 0.919     | 0.783      | 0.124        | 0.958 |
| After 6 months of treatment | Group B | 41            | 8.76±0.78*  | 3.65±0.72 | 6.76±0.87  | 35.65±5.65   |       |
|                             | Group A | 41            | 10.76±1.76* | 5.18±1.21 | 15.76±0.98 | 41.76±5.78   |       |
|                             | -       | <i>t</i>      | -           | 6.652     | 6.958      | 43.976       | 4.840 |
|                             | -       | <i>P</i>      | -           | 0.000     | 0.000      | 0.000        | 0.000 |

Note: Compared with before treatment, \* $P < 0.05$ .

### 3 讨论

PNS 是临床常见的儿童肾脏疾病,据报道<sup>[6]</sup>显示,在儿童时期 NS 中,发生 PNS 的患儿约占 90%,好发于学龄前儿童,3~5 岁为发病高峰,若不及时采取有效治疗,容易出现急性肾衰竭、感染等急性并发症,给患儿预后带来严重影响。糖皮质激素及免疫抑制剂是目前临床治疗儿童 NS 的常用药物,其中泼尼松应用较多,有助于促进患儿细胞膜及毛细血管管壁通透性的降低,使巨噬细胞对抗原的反应产生抑制作用,发挥免疫抑制的作用,但长时间使用容易导致耐药性及依赖性,同时还会导致各种不良反应的发生,给治疗效果带来严重影响<sup>[7,8]</sup>。因此,亟需探讨一种更加有效的治疗方式改善 PNS 的治疗效果,本研究采用他克莫司联合泼尼松对 PNS 患儿进行治疗,观察患儿治疗前后肾功能及免疫功能的变化,取得了一定研究进展。

蛋白质在 PNS 患儿血液中的含量降低,会引起水肿、局部微循环障碍、低蛋白血症等,研究<sup>[9]</sup>显示,导致 NS 的主要原因包括免疫功能异常、由免疫功能介导的炎症反应等。此外,在 PNS 发病的过程中会出现不同程度的血液高黏状态及免疫功能异常,极易导致血栓及栓塞性疾病,加重肾脏损害程度<sup>[10,11]</sup>。他克莫司是从链霉菌属中分离出的新一代钙调磷酸酶抑制剂,其免疫抑制作用较强<sup>[12,13]</sup>。他克莫司可与细胞胞质中的他克莫司结合蛋白共同作用,生成复合物,进而竞争性的抑制钙调磷酸酶,阻断淋巴因子转录进行,对 T 淋巴细胞分化及 T 细胞活化具有抑制作用,对其生长繁殖造成阻碍,并发挥对炎症介质表达水平的调控作用,使 PNS 患儿炎症反应得以有效减轻,促进患儿免疫功能的改善<sup>[14,15]</sup>;此外,他克莫司能够对效应细胞直接产生作用,进一步诱发肝药酶系统,促使细胞毒性的作用增加,并通过促进炎症因子介导的炎症反应的降低,进一步促使对 NS 患儿肾组织的损伤程度得以减轻,进而有效促进患儿肾功能的改善<sup>[16-18]</sup>。本研究结果显示,相比于 A 组,B 组治疗 6 个月后的血清 UA、Cys-C、24 h Upro 水平均更低,全血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 细胞水平均更高,证实了 PNS 患儿经他克莫司联合泼尼松治疗后肾功能及免疫功能可得到有效改善,与王莉<sup>[19]</sup>等学者研究结果基本相符。

高脂血症、大量尿蛋白是 PNS 患儿的主要临床表现,血脂异常及尿蛋白定量水平升高可反映出患儿病情严重性<sup>[20,21]</sup>。此外,免疫功能介导的炎症反应可导致 PNS 的发生,CRP 是临床常见的炎症因子,其水平升高,患儿炎症反应加重<sup>[22]</sup>;PNS 患儿由于血管壁功能降低,会增加患儿肝脏代偿性合成及凝血因子的合成,FIB 水平升高<sup>[23]</sup>;U-mAlb 在健康人发群尿液中的浓度极低,而 U-mAlb 会在肾小球功能损伤后被检出,可对早期肾功能损伤进行反映,而在肾脏近曲小管上皮细胞中,NAG 的含量比较丰富,当患儿肾小管出现细胞变性坏死及近曲小管重吸收大量蛋白时,NAG 会被释放进入患儿尿液,尿 NAG 水平可反映肾小管损伤。本研究发现,治疗 6 个月后,B 组血清 TG、TC、LDL-C、CRP、FIB 及尿 NAG、U-mAlb 水平低于 A 组,血清 HDL-C 水平高于 A 组,进一步提示了他克莫司联合泼尼松治疗可有效改善 PNS 患儿血脂水平,减轻患儿炎症反应,减轻肾功能损伤及肾小管损伤,并调节 FIB 水平。分析其原因可能为,在细胞周期 S 期,他克莫司能够发挥作用,通过对脱氧核糖

核酸合成过程的干扰实现对细胞增殖的抑制作用,并进一步有效阻止患儿免疫发生遗传性改变而导致细胞永生性,从而对患儿 T 细胞介导的非特异性炎症实现有效抑制,使机体炎症反应得以减轻,从而减轻炎症因子会对 PNS 患儿肾脏产生的间接性损伤,进一步改善患儿肾功能,改善患儿的高血脂状态,调节 FIB 水平<sup>[24,25]</sup>。

综上,PNS 患儿经他克莫司联合泼尼松治疗后炎症反应明显减轻,且患儿肾功能及免疫功能得到有效改善,血脂、FIB 水平也得以调节。但本研究仍存在一定的不足之处,入样本量较少,且仅为单中心研究,可能导致研究结果存在一定的偏倚,因此,为获得更为准确及可靠的研究结果,有待临床进一步完善试验设计加以研究。

### 参考文献(References)

- [1] 朱莉,邵维斌,夏春英,等.环磷酰胺联合糖皮质激素对原发性肾病综合征患者肾功能和血脂的影响[J].贵州医科大学学报,2018,43(11):1336-1339.
- [2] 李英琛,庄克生,隋志燕,等.健脾脱敏清络汤联合泼尼松片对肾病综合征型紫癜性肾炎患儿凝血功能及免疫功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(32):3592-3596.
- [3] 贾倩倩,梁燕,程静茹.百令胶囊联合他克莫司胶囊对肾病综合征患者肾功能及微循环状态的影响[J].世界中西医结合杂志,2021,16(7):1349-1352.
- [4] Mathew G, Sinha A, Ahmed A, et al. Efficacy of rituximab versus tacrolimus in difficult-to-treat steroid-sensitive nephrotic syndrome: an open-label pilot randomized controlled trial [J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(12): 3117-3126.
- [5] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组.儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一):激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)[J].中华儿科杂志,2009,47(3):167-170.
- [6] 林叶,陈文,庄乙君,等.他克莫司胶囊联合吗替麦考酚酯胶囊治疗成人难治性肾病的临床疗效及安全性[J].中国临床药理学杂志,2018,34(1):6-9.
- [7] 罗丹,詹璐.MMF 与环孢素 A 分别联合泼尼松治疗原发性难治性肾病综合征的效果及安全性观察[J].空军医学杂志,2020,36(6):492-496.
- [8] 赵怀阶,李胜开.环磷酰胺、他克莫司分别与糖皮质激素联合应用治疗特发性膜性肾病的疗效对比观察[J].山东医药,2021,61(15):61-64.
- [9] 何攀,曹慧霞,刘冰,等.二维斑点追踪显像和实时三维超声心动图测量对慢性肾脏病患者左心房容积及功能的预测[J].成都医学院学报,2022,17(1):25-28.
- [10] 胡勇,付荣国,吕治安.黄芪注射液联合他克莫司对原发性肾病综合征患者血液黏稠状态、免疫功能及炎症因子的影响[J].药物评价研究,2018,41(11):2078-2081.
- [11] Lin H, Chen L, Wen S, et al. Early diagnosis and successful treatment of cytomegalovirus peritonitis in children with primary nephrotic syndrome: case series and literature review [J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 776-784.
- [12] 刘艳玲,赵巍,王晶,等.他克莫司治疗肾病综合征临床疗效及其对 T 淋巴细胞亚群影响研究[J].中国现代应用药学,2021,38(9):1084-1088.
- [13] 吴和燕,高春林,方香,等.他克莫司与霉酚酸酯治疗儿童难治性

- IgA 肾病的疗效比较[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(4): 264-270.
- [14] 夏林, 黄秋萍, 曹秋夏, 等. 他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效及对血清 PLA2R 抗体、Kim-1 水平的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(2): 158-161.
- [15] 韩伟, 马青青, 冯伟勋, 等. 原发性肾病综合征患者经他克莫司联合泼尼松治疗后肾功能指标、血脂水平变化及安全性观察[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(5): 64-66.
- [16] 陈铭, 许静, 陈峰, 等. 基因多态性对难治性肾病综合征患儿他克莫司血药浓度及其肾毒性的影响[J]. 安徽医学, 2023, 44(1): 82-87.
- [17] 王琳, 王琳娜, 庞欣欣, 等. 雷公藤总甙联合他克莫司和糖皮质激素治疗难治性肾病综合征疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(6): 588-591.
- [18] Liao M, Wang M, Zhu X, et al. Tacrolimus population pharmacokinetic model in adult chinese patients with nephrotic syndrome and dosing regimen identification using monte carlo simulations[J]. Ther Drug Monit, 2022, 44(5): 615-624.
- [19] 王莉, 金明, 黄俊波, 等. 他克莫司联合糖皮质激素对难治性肾病综合征患者肝肾功能、糖脂代谢及不良反应的影响[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(2): 90-93.
- [20] 董丽华, 张茜, 叶卫丰. 原发性肾病综合征患者甲状腺功能变化与尿蛋白水平及病理类型的关系分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(6): 613-615.
- [21] 张康群, 杨洪梅, 胡勤锦, 等. 黄葵胶囊对原发性肾病综合征微炎状态及血管生成素样蛋白 3 的影响 [J]. 世界中医药, 2019, 14(11): 2935-2939.
- [22] 刘竹枫, 王文红, 张瑄, 等. 儿童原发性肾病综合征 VCAM-1、hs-CRP 水平及与脂代谢的关系[J]. 天津医药, 2021, 49(3): 277-280.
- [23] 刘浩, 孙红亮. 高压氧疗法对老年原发性肾病综合征患者疗效及 FIB、IGF-1 的影响 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2021, 28(2): 187-191.
- [24] Delbet JD, Aoun B, Buob D, et al. Infrequent tacrolimus-induced nephrotoxicity in French patients with steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(12): 2605-2608.
- [25] 宋琳, 赵红梅, 高敏, 等. PET-1、NAG、uPAR 在糖尿病合并原发性肾病综合征表达及与肾功能的相关性分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2022, 25(6): 616-621.

(上接第 2172 页)

- [18] Bai X, Liu B, Wu Y, et al. Differential expressions of carcinoembryonic antigen and squamous cell carcinoma antigen in patients with advanced cervical cancer undergoing chemotherapy[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(10): 11875-11882.
- [19] 董格, 张文先, 罗琼, 等. 局部晚期宫颈癌患者化疗前后血清 VEGF、CEA 和 SCC-Ag 水平变化及其与化疗敏感性的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(3): 407-411.
- [20] Wu J, Chen M, Liang C, et al. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a meta-analysis and systematic review[J]. Oncotarget, 2017, 8(8): 13400-13412.
- [21] Huang QT, Man QQ, Hu J, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Oncotarget, 2017, 8(10):16755-16764.
- [22] 陈志军, 邓雪莉, 陈慧. 术前外周血 SII、NLR、PLR 对宫颈癌淋巴结转移的评估价值[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(4): 33-39.
- [23] Yang L, Chen H. Establishing the prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, 29(4): 683-690.
- [24] Lee JW, Seol KH. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Combined with Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Survival Outcomes after Definitive Concurrent Chemoradiotherapy for Cervical Cancer[J]. J Clin Med, 2021, 10(10): 2199.
- [25] 罗后宙, 陈国强. 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值预测前列腺癌去势治疗后的病情进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(9): 1265-1270.
- [26] 赵雅文, 董颀, 薛蕊文, 等. 术前外周血中 NLR、PLR、LMR 与早期宫颈癌患者预后的相关性研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(8): 997-1003.