

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.041

玉屏风颗粒联合他克莫司胶囊对原发性肾病综合征患儿肾功能、体液免疫功能及 Th1/Th2 细胞平衡的影响*

刘雅琳¹ 曹红梅² 王晓静³ 孙 山⁴ 田克成³ 常 红^{1Δ}

(1 青岛大学附属医院儿内科 山东 青岛 266071; 2 潍坊市人民医院儿科 山东 潍坊 261041;

3 昌乐县人民医院儿科 山东 潍坊 262400; 4 潍坊市人民医院急诊部 山东 潍坊 261041)

摘要 目的:探讨玉屏风颗粒联合他克莫司胶囊对原发性肾病综合征(PNS)患儿肾功能、体液免疫功能及 Th1/Th2 细胞平衡的影响。**方法:**选取 2017 年 12 月~2019 年 12 月我院接收的 PNS 患儿 100 例,根据随机数字表法将其分为观察组、对照组,各 50 例。对照组患儿给予他克莫司胶囊治疗,观察组给予玉屏风颗粒联合他克莫司胶囊治疗,对比两组疗效、肾功能、体液免疫功能以及 Th1/Th2 细胞因子水平,记录两组治疗期间不良反应发生情况。**结果:**观察组治疗 9 个月后的临床总有效率为 92.00%(46/50),高于对照组的 74.00%(37/50)($P<0.05$)。治疗 9 个月后,观察组血清肌酐(Cr)、24h 尿蛋白定量、尿素氮(BUN)低于对照组($P<0.05$)。治疗 9 个月后,观察组免疫球蛋白(Ig)A、IgG、补体 C3 高于对照组($P<0.05$)。治疗 9 个月后,两组 IgM 组间对比无统计学差异($P>0.05$)。治疗 9 个月后,观察组白细胞介素(IL)-10 较对照组高,IL-2、转化生长因子(TGF- β 1)、IL-6 较对照组低($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较无差异($P>0.05$)。**结论:**PNS 患儿采用玉屏风颗粒联合他克莫司胶囊治疗疗效确切,可使患儿体液免疫功能、肾功能改善,调节 Th1/Th2 细胞平衡,且安全性较好。

关键词:玉屏风颗粒;他克莫司胶囊;原发性肾病综合征;肾功能;体液免疫功能;Th1/Th2 细胞

中图分类号:R692 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)01-184-04

Effect of Yupingfeng Granule Combined with Tacrolimus Capsule on Renal Function, Humoral Immune Function and Th1 / Th2 Cell Balance in Children with Primary Nephrotic Syndrome*

LIU Ya-lin¹, CAO Hong-mei², WANG Xiao-jing³, SUN Shan⁴, TIAN Ke-cheng³, CHANG Hong^{1Δ}

(1 Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266071, China;

2 Department of Pediatrics, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong, 261041, China;

3 Department of Pediatrics, Changle County People's Hospital, Weifang, Shandong, 262400, China;

4 Department of Emergency, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong, 261041, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of Yupingfeng granule combined with tacrolimus capsule on renal function, humoral immune function and Th1 / Th2 cell balance in children with primary nephrotic syndrome (PNS). **Methods:** 100 cases of children with PNS in our hospital from December 2017 to December 2019 were selected, and they were divided into observation group and control group according to random number table method, with 50 cases in each group. The control group was treated with tacrolimus capsule, and the observation group was treated with Yupingfeng granule combined with tacrolimus capsule. The curative effect, renal function, humoral immune function and the level of Th1 / Th2 cell balance factor were compared between the two groups, and the incidence rate of adverse reactions during the treatment in the two groups was recorded. **Results:** 9 months after treatment, the clinical total effective rate of the observation group was 92.00% (46/50), which was higher than 74.00% (37/50) of the control group ($P<0.05$). 9 months after treatment, the levels of serum creatinine (Cr), 24-hour urinary protein and urea nitrogen (BUN) of the observation group were lower than those of the control group ($P<0.05$). 9 months after treatment, immunoglobulin (Ig)A, IgG and complement C3 of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). 9 months after treatment, there was no significant difference in IgM between the two groups ($P>0.05$). 9 months after treatment, interleukin (IL)-10 of the observation group was higher than that of the control group, while the IL-2, transforming growth factor (TGF- β 1) and IL-6 of the observation group were lower than those of the control group ($P<0.05$). There was significant difference in the incidence rate of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Children with PNS use Yupingfeng granule combined with tacrolimus capsule treatment has a definite effect, it can improve the humoral immune function and renal function, regulate the balance of Th1 / Th2 cells, and the safety is good.

* 基金项目:山东省科技发展计划项目(2014GSF118049)

作者简介:刘雅琳(1983-),女,硕士,主治医师,研究方向:儿科疾病诊治,E-mail:liuyalin1234561178@163.com

Δ 通讯作者:常红(1970-),女,博士,主任医师,研究方向:儿童心肾免疫,E-mail:changhong11820@163.com

(收稿日期:2020-07-17 接受日期:2020-08-13)

Key words: Yupingfeng granule; Tacrolimus capsule; Primary nephrotic syndrome; Renal function; Humoral immune function

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

Article ID: 1673-6273(2021)01-184-04

前言

原发性肾病综合征(Primary nephrotic syndrome, PNS)是儿科常见泌尿系统性疾病,常表现为高脂血症、低蛋白血症、大量蛋白尿等^[1]。目前有关该病的病因尚未明确,既往多认为其与免疫功能紊乱有关^[2]。有关该病的治疗多以肾上腺皮质激素、免疫抑制剂等为主,他克莫司胶囊是新一代钙调蛋白磷酸酶抑制剂,既往也常用于 PNS 的治疗中,国内外不少研究均证实其在 PNS 的治疗中具有较可靠的价值^[3-5]。但随着用药的延长,激素的疗效会受限,患儿易出现激素依赖现象,易出现病情反复^[6]。玉屏风颗粒是具有补益作用的中成药,临床上广泛用于预防各种感染及非特异性免疫功能低下的治疗等,疗效较好^[7,8]。故本研究探讨玉屏风颗粒联合他克莫司胶囊治疗 PNS 患儿的疗效,并观察其对患儿肾功能、体液免疫功能以及 Th1/Th2 细胞平衡的影响,旨在指导临床治疗 PNS 患儿。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 12 月到 2019 年 12 月期间我院接收的 100 例 PNS 患儿。本研究已通过我院伦理学委员会批准。按随机数字表法将患儿分为对照组($n=50$)和观察组($n=50$),其中对照组女 23 例,男 27 例,病程 4~18 月,平均(12.96 ± 2.40)月;年龄 5~12 岁,平均(8.24 ± 0.87)岁;病变类型分为单纯性肾病 29 例,肾炎性肾病 21 例。观察组女 22 例,男 28 例,病程 5~17 月,平均(12.65 ± 2.39)月;年龄 7~14 岁,平均(8.03 ± 0.91)岁;病变类型分为单纯性肾病 31 例,肾炎性肾病 19 例。两组临床资料对比无差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:(1)PNS 诊断标准参考《儿童原发性肾病综合征诊治循证指南(试行)》^[9];(2)患儿出现高脂血症及水肿症状,血清白蛋白(Serum albumin, Alb)低于 30g/L,尿蛋白超过 3.5 g/d,上述症状持续 2 周以上;(3)患儿监护人了解本研究且签署了同意书;(4)对本次研究用药无过敏症者。排除标准:(1)狼疮性肾炎、乙肝、先天性肾病综合征等病变者;(2)入组前曾接受过其他治疗者;(3)造血功能或神经功能异常者;(4)肝、心、肺等脏器功能严重病变者;(5)依从性差,无法配合完成整个疗程者。

1.3 方法

入院后两组患儿均保持低盐饮食,给予降压、抗感染、利尿等常规治疗。在此基础上,对照组早、晚餐前 0.5h 口服他克莫司胶囊(国药准字 H20083943,国药集团川抗制药有限公司,规格:1 mg; 5 mg),初始剂量为 0.10 mg/(kg·d),2 次/d,间隔 12 h,连服 6 个月。6 个月后减量 25%,维持此剂量再治疗 3 个月。在对照组基础上,观察组服用玉屏风颗粒(云南白药集团股份有限公司,国药准字 Z53021556,规格:每袋装 15 g),开水冲服,5 g/次,3 次/d。两组疗程 9 个月。

1.4 疗效判定依据

治疗 9 个月后观察两组的临床疗效。其中临床症状消失,肾功能恢复正常,多次测定蛋白尿呈阴性,24h 尿蛋白定量 <0.2 g, Alb >35 g/L 为治愈。临床症状基本消失,肾功能接近正常,多次检测 24h 尿蛋白定量 <1 g, Alb 改善明显为显效。肾功能有所好转,多次检测 24h 尿蛋白定量 <3 g, Alb 有所缓解为有效。临床症状依然存在,肾功能未见变化,尿蛋白、Alb 与治疗前相比无明显差异,为无效。总有效率 = 治愈率 + 显效率 + 有效率^[10]。

1.5 观察指标

(1)肾功能、体液免疫功能、Th1/Th2 细胞因子:采集两组治疗前、治疗 9 个月后的空腹肘静脉血 6 mL,以 14.5cm 为离心半径,3100 r/min 离心 12 min,分离上清,置于冰箱(-30°C)中待测,应用贝克曼 AU 2700 全自动生化分析仪检测血清免疫球蛋白(Immunoglobulin, Ig)A、IgG、IgM 和补体 C3;采用酶联免疫吸附法检测患儿 Th1 细胞分泌的转化生长因子(Transforming growth factor, TGF)- $\beta 1$ 、白细胞介素(Interleukin, IL)-2 及 Th2 细胞分泌的 IL-10、IL-6 水平;采用双缩脲法测定肌酐(Creatinine, Cr),采用尿素酶法测定尿素氮(BUN);收集患儿 24h 尿液,采用邻苯三酚红比色法测定 24h 尿蛋白定量。试剂盒均购自芬兰 Orion 公司。(2)安全性评价:记录两组感染、恶心呕吐、消化道出血、水钠潴留不良反应。

1.6 统计学方法

统计学软件应用 SPSS27.0,以百分比表示计数资料,采用 χ^2 检验。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床总有效率对比

治疗 9 个月后观察组临床总有效率为 92.00%(46/50),高于对照组的 74.00%(37/50)($P<0.05$),详见表 1。

2.2 肾功能指标对比

治疗前,两组肾功能指标对比无差异($P>0.05$)。治疗 9 个月后,两组血清 Cr、24h 尿蛋白定量、BUN 均较治疗前下降($P<0.05$)。治疗 9 个月后,观察组血清 Cr、24h 尿蛋白定量、BUN 低于对照组($P<0.05$)。详见表 2。

2.3 两组体液免疫功能指标对比

治疗前,两组 IgA、IgG、IgM、补体 C3 组间对比无统计学差异($P>0.05$)。治疗 9 个月后,两组 IgA、IgG、补体 C3 均较治疗前上升($P<0.05$)。治疗 9 个月后,观察组 IgA、IgG、补体 C3 高于对照组($P<0.05$)。治疗 9 个月后,两组 IgM 组间对比无统计学差异($P>0.05$)。详见表 3。

2.4 Th1/Th2 细胞因子对比

治疗前,两组 Th1/Th2 细胞因子水平组间对比无差异($P>0.05$)。治疗 9 个月后,两组 IL-10 上升, TGF- $\beta 1$ 、IL-2、IL-6 均较治疗前下降($P<0.05$)。治疗 9 个月后,观察组 IL-10 高于对照组, TGF- $\beta 1$ 、IL-2、IL-6 则低于对照组($P<0.05$)。详见表 4。

表 1 两组临床总有效率对比【例(%)】

Table 1 Comparison of clinical total effective rate between the two groups[n(%)]

Groups	Cure	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=50)	8(16.00)	14(28.00)	15(30.00)	13(26.00)	37(74.00)
Observation group (n=50)	12(24.00)	20(40.00)	14(28.00)	4(8.00)	46(92.00)
χ^2					5.741
<i>P</i>					0.017

表 2 两组肾功能指标对比($\bar{x} \pm s$)

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

Groups	Cr($\mu\text{mol/L}$)		24h-hour urinary protein(g)		BUN(mmol/L)	
	Before treatment	9 months after treatment	Before treatment	9 months after treatment	Before treatment	9 months after treatment
Control group (n=50)	127.33 $\pm$ 19.58	78.95 $\pm$ 14.61 ^a	12.76 $\pm$ 2.13	2.61 $\pm$ 1.14 ^a	107.81 $\pm$ 11.24	75.23 $\pm$ 9.12 ^a
Observation group (n=50)	126.99 $\pm$ 18.62	52.66 $\pm$ 12.78 ^a	12.83 $\pm$ 3.16	0.35 $\pm$ 0.13 ^a	107.24 $\pm$ 12.31	43.69 $\pm$ 8.28 ^a
<i>t</i>	0.089	9.577	0.130	13.928	0.242	18.105
<i>P</i>	0.929	0.000	0.897	0.000	0.809	0.000

Note: compared with before treatment, ^a*P*<0.05.

表 3 两组体液免疫功能指标对比($\bar{x} \pm s$, g/L)

Table 3 Comparison of humoral immune function indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$, g/L)

Groups	IgA		IgG		IgM		Complement C3	
	Before treatment	9 months after treatment	Before treatment	9 months after treatment	Before treatment	9 months after treatment	Before treatment	9 months after treatment
Control group (n=50)	1.42 $\pm$ 0.26	1.69 $\pm$ 0.34 ^a	4.68 $\pm$ 0.71	7.12 $\pm$ 0.68 ^a	2.33 $\pm$ 0.52	2.35 $\pm$ 0.49	1.31 $\pm$ 0.23	1.66 $\pm$ 0.39 ^a
Observation group(n=50)	1.47 $\pm$ 0.31	1.98 $\pm$ 0.47 ^a	4.62 $\pm$ 0.65	9.31 $\pm$ 0.83 ^a	2.36 $\pm$ 0.47	2.39 $\pm$ 0.35	1.35 $\pm$ 0.39	1.98 $\pm$ 0.34 ^a
<i>t</i>	0.874	3.535	0.441	14.432	0.303	0.383	0.625	4.373
<i>P</i>	0.384	0.001	0.660	0.000	0.763	0.702	0.534	0.000

Note: compared with before treatment, ^a*P*<0.05.

2.5 不良反应

治疗期间, 对照组发生 2 例感染、1 例恶心呕吐、2 例消化道出血、1 例水钠潴留, 不良反应发生率为 12.00%(6/50); 观察

组发生 2 例感染、2 例恶心呕吐、1 例水钠潴留、3 例消化道出血, 不良反应发生率为 16.00%(8/50); 比较两组不良反应发生率无差异($\chi^2=0.332$, *P*=0.564)。

表 4 两组 Th1/Th2 细胞因子对比($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 4 Comparison of Th1/Th2 cytokines between the two groups($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Groups	TGF- β 1		IL-2		IL-10		IL-6	
	Before treatment	9 months after treatment	Before treatment	9 months after treatment	Before treatment	9 months after treatment	Before treatment	9 months after treatment
Control group (n=50)	142.57 $\pm$ 28.24	83.38 $\pm$ 19.12 ^a	2.69 $\pm$ 0.58	2.05 $\pm$ 0.42 ^a	12.26 $\pm$ 2.42	14.61 $\pm$ 1.27 ^a	4.42 $\pm$ 0.73	2.73 $\pm$ 0.64 ^a
Observation group(n=50)	142.25 $\pm$ 23.18	61.82 $\pm$ 13.25 ^a	2.63 $\pm$ 0.53	1.47 $\pm$ 0.46 ^a	12.22 $\pm$ 2.28	16.92 $\pm$ 1.15 ^a	4.35 $\pm$ 0.52	1.24 $\pm$ 0.51 ^a
<i>t</i>	0.062	6.554	0.540	6.584	0.085	9.534	0.363	12.875
<i>P</i>	0.951	0.000	0.590	0.000	0.932	0.000	0.717	0.000

Note: compared with before treatment, ^a*P*<0.05.

3 讨论

有研究证实^[11,12],PNS 的发生发展与免疫功能异常联系紧密,而免疫网络则主要由遗传免疫、体液免疫、细胞免疫、免疫反应形成的细胞因子等共同组成。免疫网络可对肾脏组织产生作用,造成肾损伤,降低肾小球滤过膜的结构和电荷屏障功能,影响通透性,小分子蛋白质,如 IgG、IgA 等则易通过滤过膜排出体外^[13,14]。随着对该疾病的深入研究,有研究指出^[15],PNS 患儿发病与 T 淋巴细胞亚群的 Th1/Th2 细胞因子失衡有关。由于 PNS 患儿免疫功能低下,随时可发生感染,而感染后,机体分泌的炎症因子增多,同时信号通道易受影响,可产生靶细胞下降激素效应,影响激素治疗效果,从而导致 PNS 在治疗后极易反复发作,治疗难度增加^[16,17]。因此,治疗 PNS 除了免疫调节治疗外,控制感染和预防也是治疗该病的重要环节。

目前在 PNS 的治疗中,糖皮质激素治疗仍是维持其蛋白尿缓解的一线治疗方案,当出现激素抵抗或依赖情况时,需要给予一定量的免疫抑制剂^[18]。他克莫司作为一种强效免疫抑制剂,其主要药效作用机制在于抑制 IL-2 的释放,进而减轻机体免疫介导的炎症反应,进一步减轻因炎症反应带来的肾脏损伤,有效改善蛋白尿症状^[19,20]。李晓娅等学者^[21]将他克莫司应用于难治性 PNS 患儿治疗,发现其可有效改善患儿肾功能、高凝血状态与超敏 C-反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平。然而他克莫司长期治疗不良反应大,远期疗效不甚理想。玉屏风颗粒出自元代《丹溪心法》,具有扶正固本、益气补中的效果,主要成分为白术、黄芪、防风等,近年来,动物实验及体外实验均表明^[22,23],玉屏风颗粒可使机体免疫功能增强。本次研究结果显示,相较于单用他克莫司胶囊治疗者,玉屏风颗粒联合他克莫司胶囊治疗 PNS 患儿,疗效确切,可有效改善患儿肾功能、免疫功能。现代药理研究结果显示^[24],防风的主要成分挥发性萜类化合物,具有抗菌、解热镇痛、增强巨噬细胞免疫及抗过敏的作用;黄芪可以作用于多种免疫活性细胞,发挥双向免疫调节作用;白术是传统的补气药,具有抗凝、利尿、抗菌等药理作用。玉屏风颗粒联合他克莫司胶囊治疗可从不同的作用机制出发,调节机体体液免疫功能,而体液免疫功能的改善可增强电荷屏障和/或结构屏障功能,减少血蛋白漏入尿中,减少 IgG、IgA 的大量流失,并减轻激素对人体肾功能的损伤,提高治疗效果^[25,26]。研究表明^[27],由胸腺产生后输出至外周的 CD4⁺T 细胞有调节免疫功能,而 CD4⁺T 细胞可分 Th1、Th2 细胞,Th1 细胞活化后分泌细胞因子,如 TGF- β 1、IL-2 等,Th2 细胞活化后分泌细胞因子,如 IL-10、IL-4 等。本研究结果显示,两组的 Th1/Th2 细胞平衡均得到改善,且联合治疗者的改善效果更佳。这可能是因为玉屏风颗粒的主要成分均可促进免疫功能的提高,这些成分作用于肠道黏膜,通过影响肠道黏膜免疫系统进而影响全身免疫^[28,29]。另不良反应发生率两组对比无差异,提示 PNS 患儿经玉屏风颗粒联合他克莫司胶囊治疗安全性较好。朱磊等学者^[30]研究也证实,玉屏风颗粒治疗小儿 PNS 可有效调节患儿免疫功能,且未见严重不良反应发生。佐证了本研究的结果。值得注意的是,本次研究样本量偏少,且未设置随访研究,有关其远期预后仍需进一步的研究来证实。

综上所述,玉屏风颗粒联合他克莫司胶囊治疗 PNS 患儿,

可有效改善患儿体液免疫功能、肾功能,调节 Th1/Th2 细胞平衡,疗效确切。

参考文献(References)

- [1] Braun DA, Rao J, Mollet G, et al. Mutations in KEOPS-complex genes cause nephrotic syndrome with primary microcephaly [J]. Nat Genet, 2017, 49(10): 1529-1538
- [2] Lionaki S, Liapis G, Boletis JN. Pathogenesis and Management of Acute Kidney Injury in Patients with Nephrotic Syndrome Due to Primary Glomerulopathies[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(7): 365
- [3] Schutte-Nutgen K, Tholking G, Suwelack B, et al. Tacrolimus-Pharmacokinetic Considerations for Clinicians [J]. Curr Drug Metab, 2018, 19(4): 342-350
- [4] Tremblay S, Nigro V, Weinberg J, et al. A Steady-State Head-to-Head Pharmacokinetic Comparison of All FK-506 (Tacrolimus) Formulations (ASTCOFF): An Open-Label, Prospective, Randomized, Two-Arm, Three-Period Crossover Study [J]. Am J Transplant, 2017, 17(2): 432-442
- [5] Wang J, Gao P, Zhang H, et al. Evaluation of Concentration Errors and Inappropriate Dose Tailoring of Tacrolimus Caused by Sampling-Time Deviations in Pediatric Patients With Primary Nephrotic Syndrome[J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(3): 392-399
- [6] Webb NJA, Baumann U, Camino M, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus granules in pediatric de novo liver, kidney, and heart transplantation: The OPTION study [J]. Pediatr Transplant, 2019, 23(1): e13328
- [7] Sun Z, Kong Y, Li N, et al. Effect of Yupingfeng granules on the skin barrier in atopic dermatitis mice models[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(6): 872-878
- [8] Li M, Yue X, Gao Y, et al. Method for rapidly discovering active components in Yupingfenggranules by UPLC-ESI-Q-TOF-MS [J]. J Mass Spectrom, 2020, 55(10): e4627
- [9] 刘爱民. 儿童原发性肾病综合征诊治循证指南(试行)解读[J]. 浙江医学, 2010, 32(8): 1139-1140, 1176
- [10] 张娟, 余晓玲. 五苓益肾方联合西药治疗原发性肾病综合征的疗效观察及其对血液流变学的影响[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(5): 735-736
- [11] Liu Y, Lai M, Lou Y, et al. Elevation of plasma-soluble HLA-G in childhood nephroticsyndrome is associated with IgE [J]. Ann Clin Biochem, 2017, 54(1): 69-75
- [12] Alfakkekh K, Azar M, Sowailmi BA, et al. Immunosuppressive burden and risk factors of infection in primary childhood nephrotic syndrome[J]. J Infect Public Health, 2019, 12(1): 90-94
- [13] 吕占柱, 郑春喜, 田润华, 等. 原发性及狼疮性肾病综合征患者血清 PAI-1、Lp(a)水平变化及其临床价值探讨[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(8): 1509-1512
- [14] Costello J. Immunization Recommendations for Pediatric Patients with Chronic Kidney Disease, Nephrotic Syndrome, and Renal Transplants: A Literature Review and Quality Improvement Project [J]. Nephrol Nurs J, 2019, 46(4): 413-445
- [15] 童科珍, 毛建华, 傅海东, 等. 肾病综合征患儿血清细胞因子水平及 T 细胞亚群变化的临床意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2016, 10(4): 351-356

(下转第 192 页)

- [18] 朱海波,邓琦,刘鹏江,等. 2005~2014 年血液系统疾病革兰阳性细菌院内感染情况分析[J]. 临床荟萃, 2016, 31(9): 1006-1010
- [19] Zhao Y, Goode RJA, Schittenhelm RB, et al. Exploring the Tetracyclization of Teicoplanin Precursor Peptides through Chemoenzymatic Synthesis[J]. J Org Chem, 2020, 85(3): 1537-1547
- [20] Yushchuk O, Homoniuk V, Ostash B, et al. Genetic insights into the mechanism of teicoplanin self-resistance in *Actinoplanes teichomyceticus*[J]. J Antibiot (Tokyo), 2020, 73(4): 255-259
- [21] 李朋梅,陈文倩,王晓雪,等.替考拉宁的药动学影响因素及治疗药物监测研究进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(7): 865-867, 868
- [22] Ogami C, Tsuji Y, Muraki Y, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Teicoplanin and C Reactive Protein in Hospitalized Patients With Gram Positive Infections [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2020, 9(2): 175-188
- [23] 何泽燕,赵秋良,费玲,替考拉宁对比万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌性呼吸机相关肺炎的疗效与安全性评价 [J]. 贵州医药, 2017, 41(4): 367-369
- [24] 陆鹏,吴宝发,何聪,等.替考拉宁与万古霉素治疗革兰阳性菌感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(2): 173-176
- [25] Mensa J, Soriano A, Llinares P, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of the infection by *Staphylococcus aureus* [J]. Rev Esp Quimioter, 2013, 26(1): 1-84
- [26] Zhou L, Gao Y, Cao W, et al. Retrospective analysis of relationships among the dose regimen, trough concentration, efficacy, and safety of teicoplanin in Chinese patients with moderate-severe Gram-positive infections[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 431
- [27] Kato H, Hamada Y, Hagiwara M, et al. Retrospective study of teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target 15-30 μ g/mL serum trough concentration [J]. J Infect Chemother, 2016, 22(5): 308-313
- [28] Yamada T, Kubota T, Yonezawa M, et al. Evaluation of Teicoplanin Trough Values After the Recommended Loading Dose in Children With Associated Safety Analysis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(4): 398-400
- [29] 李芳,蔡乐,毛智,等.重症感染患者负荷剂量替考拉宁的血药浓度监测[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(11): 44-48
- [30] 吕碧君,梁峰华,谢慧,等.替考拉宁在重症肺炎患者中的血药浓度监测与应用分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(21): 2167-2172, 2126

(上接第 187 页)

- [16] Rodà D, Huici M, Ricart S, et al. Cholecystitis and nephrotic syndrome complicating Epstein-Barr virus primary infection [J]. Paediatr Int Child Health, 2017, 37(1): 74-77
- [17] Chuva T, Pfister F, Beringer O, et al. PLA2R-positive (primary) membranous nephropathy in a child with IPEX syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(9): 1621-1624
- [18] Undre N, Dickinson J. Relative bioavailability of single doses of prolonged-release tacrolimus administered as a suspension, orally or via a nasogastric tube, compared with intact capsules: a phase 1 study in healthy participants[J]. BMJ Open, 2017, 7(4): e012252
- [19] Schwartz JJ, Wilson S, Shi F, et al. Prolonged-Release vs Immediate-Release Tacrolimus Capsules in Black vs White Kidney Transplant Patients: A Post Hoc Analysis of Phase III Data [J]. Transplant Proc, 2018, 50(10): 3283-3295
- [20] Purohit HS, Trasi NS, Sun DD, et al. Investigating the Impact of Drug Crystallinity in Amorphous Tacrolimus Capsules on Pharmacokinetics and Bioequivalence Using Discriminatory In Vitro Dissolution Testing and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation[J]. J Pharm Sci, 2018, 107(5): 1330-1341
- [21] 李晓娅,王隆. 他克莫司对小儿原发性肾病综合征高凝状态及 hs-CRP 的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(9): 1154-1157
- [22] 张丛敏,魏金锐,朱晓静,等. 玉屏风颗粒免疫药理作用研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(20): 2274-2277
- [23] 占心俏,甘海宁,李钰婷,等. 玉屏风颗粒对免疫失衡大鼠的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(1): 204-208
- [24] 刘钧菲,刘翠华,厉洪江,等. 玉屏风颗粒联合激素治疗 PNS 患儿效果及对 Foxp3+Treg 细胞、Th1/Th2 漂移的影响 [J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(10): 9-11, 21
- [25] 韦蓉,阮毅燕,邱玉芬,等. 玉屏风颗粒对原发性肾病综合征儿童体液免疫功能影响的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(11): 1211-1212
- [26] 林娜,刘运广,郭瑜修,等. 玉屏风颗粒对儿童肾病综合征免疫功能影响的研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 2006-2008
- [27] Yu X, Fan Z, Chen W, et al. Lung cancer with nephrotic syndrome as a paraneoplastic syndrome: A case report [J]. Mol Clin Oncol, 2020, 13(6): 86
- [28] 严晓华,闫鲜鹏. 玉屏风散颗粒对儿童肾病综合征免疫调节作用的研究[J]. 陕西中医, 2015, 36(10): 1311-1312
- [29] 曹广海,刘翠华,田明,等. 玉屏风颗粒联合西药治疗儿童原发性肾病综合征 40 例[J]. 中医研究, 2019, 32(10): 13-16
- [30] 朱磊. 玉屏风颗粒联合他克莫司治疗儿童原发性肾病综合征的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 382-385