他克莫司治疗儿童激素耐药型肾病综合征期间出现急性肾损伤的危险因素及预测模型研究Δ

刘育青[1*],朱　磊[2],韩兆欢[1],赵　蕾[3#](1.徐州市儿童医院药学部,江苏 徐州　221006;2.徐州市儿童医院重症医学科,江苏 徐州　221006;3.徐州医科大学附属医院药学部,江苏 徐州　221000)

中图分类号　R969.3;R692　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2026)01-0066-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.01.12

摘　要　目的　探讨儿童激素耐药型肾病综合征(SRNS)患者在接受他克莫司治疗期间出现急性肾损伤(AKI)的危险因素,并构建其预测模型。**方法**　回顾性选取2022年1月1日至2023年12月31日在徐州市儿童医院确诊为SRNS并接受他克莫司治疗的155例患儿作为研究对象。通过调阅病历系统收集患儿的各类临床资料,将用药期间发生AKI的患儿作为AKI组(n=26),未发生AKI的患儿作为对照组(n=129)。采用单因素和多因素Logistic回归分析筛选出独立危险因素,并基于显著变量构建临床预测模型,同时绘制列线图、校准曲线、受试者操作特征曲线及决策曲线以评价模型性能。**结果**　单因素分析显示,血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、估算肾小球滤过率(eGFR)、他克莫司最大谷浓度(c_{min})、*CYP3A5**3/*3基因型、并发感染、并发高血压以及使用非甾体抗炎药是SRNS患儿接受他克莫司治疗期间发生AKI的影响因素(P<0.05);多因素Logistic回归分析显示,BUN≥9.58 mmol/L、Scr≥125 μmol/L、eGFR<37 mL/(min·1.73 m²)、他克莫司最大c_{min}≥11.26 ng/mL、*CYP3A5**3/*3基因型、并发感染及并发高血压是影响SRNS患儿接受他克莫司治疗期间发生AKI的独立危险因素(P<0.05)。构建的临床预测模型的曲线下面积=0.747,预测AKI发生情况与实际AKI发生情况较为吻合,并且在预测患儿AKI发生时具有良好的临床净获益。**结论**　基线肾功能受损(BUN升高、Scr升高及eGFR下降)、他克莫司最大c_{min}偏高、*CYP3A5**3/*3基因型、治疗过程中并发感染和高血压是SRNS患儿使用他克莫司治疗期间发生AKI的独立危险因素。所建临床预测模型为实施风险分层管理提供了科学依据。

关键词　他克莫司;激素耐药型肾病综合征;儿童;急性肾损伤;危险因素;风险预测模型

Study on the risk factors and predictive model for acute kidney injury during tacrolimus treatment for pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome

LIU Yuqing[1], ZHU Lei[2], HAN Zhaohuan[1], ZHAO Lei[3] (1. Dept. of Pharmacy, Xuzhou Children's Hospital, Jiangsu Xuzhou 221006, China; 2. Dept. of Critical Care Medicine, Xuzhou Children's Hospital, Jiangsu Xuzhou 221006, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the risk factors for acute kidney injury (AKI) in children with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) during tacrolimus treatment and construct a predictive model. **METHODS** A retrospective selection was made of 155 children diagnosed with SRNS and treated with tacrolimus at Xuzhou Children's Hospital from January 1, 2022, to December 31, 2023, serving as the study subjects. Various clinical data of the children were collected by reviewing the medical record system. Children who developed AKI during medication were assigned to the AKI group (n=26), and those who did not develop AKI were assigned to the control group (n=129). Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to screen independent risk factors. A clinical predictive model was constructed based on significant variables, and nomogram, calibration curve, receiver operator characteristic curve, and decision curve were drawn to evaluate the model's performance. **RESULTS** Univariate analysis showed that blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), estimated glomerular filtration rate (eGFR), the maximum trough concentration (c_{min}) of tacrolimus, *CYP3A5**3/*3 genotype, concurrent infection, concurrent hypertension, and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs were influencing factors for AKI in children with SRNS during tacrolimus treatment (P<0.05). Multivariate Logistic regression analysis revealed that BUN≥9.58 mmol/L, Scr≥125 μmol/L, eGFR<37 mL/(min·1.73 m²), tacrolimus maximum c_{min}≥11.26 ng/mL, *CYP3A5**3/*3 genotype, concurrent infection, and concurrent hypertension were independent risk factors for AKI in children with SRNS during tacrolimus treatment (P<0.05). The constructed clinical predictive model had an area under the curve of 0.747, showing good agreement between predicted

Δ**基金项目**　江苏省卫生健康委科研项目(No.M2021083);徐州市科技项目(No.KC23202)

***第一作者**　副主任药师,硕士。研究方向:儿童合理用药及个体化给药。E-mail:lyqxzj2012@163.com

\# **通信作者**　副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:xuzhouzhaolei2008@163.com

and actual AKI occurrence and demonstrating favorable clinical net benefit in predicting AKI in children. **CONCLUSIONS** Impaired baseline renal function (elevated BUN, elevated Scr, and decreased eGFR), elevated maximum c_{min} of tacrolimus, *CYP3A5**3/*3 genotype, concurrent infection, and hypertension during treatment are independent risk factors for AKI in children with SRNS during tacrolimus treatment. The established clinical predictive model provides a scientific basis for implementing risk stratification management.

KEYWORDS tacrolimus; steroid-resistant nephrotic syndrome; children; acute kidney injury; risk factors; risk prediction model

儿童原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome,PNS)是一组由多种原因引起的儿童肾小球基底膜通透性增加,导致血浆内大量蛋白质从尿液中丢失的临床综合征[1]。儿童PNS在国内的发病率约为每10万人2～5例,占儿科肾脏疾病的25%～40%,仅次于急性肾炎[2]。其病理类型以微小病变型为主,包括膜增生性肾小球肾炎、膜性肾病等,临床表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿和高脂血症,影响儿童的生长发育和学习[3]。儿童PNS在治疗上首选糖皮质激素,但有10%～15%的PNS患儿表现为激素耐药,即以泼尼松[2 mg/(kg·d)或60 mg/(m^2·d)]治疗4周以上尿蛋白仍为阳性者[4]。研究显示,若儿童激素耐药型肾病综合征(steroid-resistant nephrotic syndrome,SRNS)患者未能获得完全或部分缓解,约有50%将在10年内进展为终末期肾病,因此如何对这部分患儿进行科学管理仍然是业界难点[5]。

他克莫司是一种常用的钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor,CNI),通过抑制钙调神经磷酸酶并完全阻断核因子κB细胞质组分向细胞核的易位,发挥免疫抑制的作用[6]。2012年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes,KDIGO)推荐CNI用于SRNS患儿的初始治疗[7]。在CNI类药物中,环孢素A(cyclosporine A,CsA)和他克莫司均被广泛应用。已有研究显示,与CsA相比,他克莫司在体内和体外研究中的效果均更显著,且不存在CsA导致的多毛症和牙龈增生,是SRNS患儿的更好选择[8]。然而,他克莫司可使转化生长因子β的生成增加,导致肾小管间质损伤,因此在他克莫司使用期间应密切关注肾损伤风险[9]。尽管当前临床实践已关注到他克莫司所存在的肾损伤风险,但少有研究对此进行系统性分析,并且未对潜在肾损伤影响因素作出总结。考虑到他克莫司在儿童SRNS中的广泛使用及药物本身对肾脏功能的影响,本研究回顾性分析了他克莫司治疗儿童SRNS期间出现急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)的危险因素,并进行了相关预测模型研究,以为临床用药提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究回顾性选取2022年1月1日至2023年12月31日在徐州市儿童医院确诊为SRNS并接受他克莫司治疗的155例患儿为研究对象。通过调阅病历系统收集患儿的各类临床资料,将用药期间发生AKI的患儿作为AKI组,未发生AKI的患儿作为对照组。本研究经徐州市儿童医院医学伦理委员会审查批准(伦理审查号为2024-05-06-H06)。

1.2 纳入及排除标准

本研究的纳入标准为:(1)参考《KDIGO 2024慢性肾脏病评估和管理临床实践指南》[10],符合SRNS的诊断标准——24 h尿蛋白定量≥50 mg/kg或随机尿蛋白与肌酐比值≥2,白蛋白(albumin,ALB)≤25 g/L,且有水肿;(2)年龄3～14岁;(3)经泼尼松[2 mg/(kg·d)或60 mg/(m^2·d)]治疗4周以上尿蛋白仍为阳性;(4)接受过肾活检,确定了肾病分型;(5)使用他克莫司治疗前接受过药物基因(*CYP3A5*)检测,结果提示为*CYP3A5**3/*3(慢代谢型)或*CYP3A5**1/*3(中间代谢型);(6)首次使用他克莫司后至少完成1个月的随访,并具有完整的AKI监测资料;(7)各类临床资料完善;(8)用药前获得患儿父母知情同意。

本研究的排除标准为:(1)既往接受过除糖皮质激素以外其他免疫抑制剂(如霉酚酸酯和环磷酰胺)治疗者;(2)存在肉眼血尿以及继发性肾病综合征(包括紫癜、狼疮和遗传性肾病)者;(3)合并患有严重感染、结核病、肿瘤等他克莫司禁忌证者;(4)处于维持缓解期但出现疾病复发(连续3 d晨尿蛋白由阴性转为≥+++,或24 h尿蛋白定量≥50 mg/kg,或尿蛋白/肌酐比值≥2[11])者;(5)因AKI以外的不良反应需要停用他克莫司者。

1.3 AKI的诊断与分级

本研究选择优化的儿童AKI判定标准(Pediatric Risk, of Injury, Failure, Loss, and End-stage Renal Disease Criteria for AKI-KDIGO Criteria,pROCK)作为AKI的判断依据[12]——若患儿在7 d内血肌酐(serum creatinine,Scr)较基线升高≥20 μmol/L或≥30%,即可判定为发生AKI。基线Scr的确定方法如下:既往曾行Scr检查的患儿以入院前90 d Scr的平均值作为基线值;既往未曾行Scr检查的患儿,入院后首次检查Scr在正常范围者,以首次Scr结果作为基线值;既往未曾行Scr检查的患儿,入院后首次检查Scr即增高者,以该年龄段健康小儿Scr正常水平上限作为基线值。本研究同时参考了KDIGO对AKI的权威定义,即48 h内Scr升高≥0.3 mg/dL(26.5 μmol/L),或较基线值升高≥1.5倍,并结合临床情况进行综合判断[13]。患儿只要满足pROCK即可诊断为AKI;若同时符合KDIGO定义,则进一步支持诊断。

本研究参照相关文献[14]对发生AKI的患儿进行分级：1级——Scr升高≥0.3 mg/dL（26.5 μmol/L）或≥1.5～1.9倍基线值；2级——Scr升高≥2.0～2.9倍基线值；3级——Scr升高≥3.0倍基线值或≥4.0 mg/dL（353.6 μmol/L）或需肾脏替代治疗。

1.4 他克莫司给药方案与血药浓度监测

1.4.1 他克莫司给药方案

患儿使用他克莫司胶囊（爱尔兰Astellas Ireland Co. Ltd，国药准字HJ20150194，规格0.5 mg），初始剂量为0.05～0.10 mg/(kg·d)，分2次口服。治疗过程中同步使用醋酸泼尼松片40 mg/(m^2·d)，隔日晨起顿服，每2～4周减量5～10 mg至停药。

1.4.2 他克莫司血药浓度监测

在治疗的第3、7天分别采集患儿清晨服药前静脉血（2 mL），采用液相色谱-串联质谱法测定他克莫司谷浓度（c_{min}）；治疗的前4周每周检测1次，此后每4周检测1次；记录初始c_{min}（首次用药后第3天所测c_{min}）、最大c_{min}（治疗期间所测c_{min}中的最大值）、治疗的前12周平均c_{min}以及整个治疗期间的平均c_{min}。若患儿发生AKI，则在AKI发生当天立即采样，以便及时调整药物剂量。若c_{min}＜5 ng/mL，则适当增加他克莫司剂量。诱导缓解期的目标c_{min}维持在5～10 ng/mL；进入维持缓解期后，则将c_{min}控制在3～7 ng/mL。

1.4.3 疗效评估与联合治疗策略

连续治疗12周后，若患儿尿蛋白定量较基线值减少＜50%，则停用他克莫司。对于12周内已达到预期血药浓度但仍未获得完全缓解者，可联合霉酚酸酯[30～40 mg/(kg·d)]或利妥昔单抗（375 mg/m^2，每周1次，共4周）治疗。若联合治疗6个月后仍未达到临床缓解，则更换免疫抑制方案。治疗过程中，对于合并高血压或持续蛋白尿的患儿，可根据临床需要联合使用肾素-血管紧张素系统抑制剂（包括血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂）进行对症支持治疗。

1.4.4 维持治疗与减量方案

维持治疗12～24个月后，每3～6个月减少总剂量的25%左右，直至停药。

1.5 资料收集

收集患者各类临床资料，包括性别、年龄、体重、肾病分型、并发症（包括高血压、感染）、他克莫司c_{min}以及联合用药情况（霉酚酸酯或利妥昔单抗或肾素-血管紧张素系统抑制剂）。记录除他克莫司外，是否使用其他可能引起肾损伤的药物（包括呋塞米、非甾体抗炎药、第一代和第二代头孢菌素、哌拉西林/他唑巴坦、万古霉素、阿昔洛韦/更昔洛韦和两性霉素B）。提取患儿在使用他克莫司治疗前的基线实验室检查资料，包括24 h尿蛋白定量、ALB、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）、尿酸（uric acid，UA）、血钙（calcium，Ca）、血镁（magnesium，Mg）、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）和Scr水平。

1.6 统计学方法

应用SPSS 25.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验；偏态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以例数表示，组间比较采用χ^2检验。单因素分析根据资料类型选择对应的统计学方法，将P＜0.05的所有因素均确定为多因素Logistic回归模型中可能的影响因素；以筛选得到的影响因素为基础构建临床预测模型，采用列线图进行模型的可视化，通过绘制受试者操作特征曲线（receiver operator characteristic curve，ROC）并计算曲线下面积（area under the curve，AUC）来评估预测模型对患儿发生AKI的预测区分度，采用校准曲线评估AKI实际发生率和预测发生率的一致性，并采用临床决策曲线评估预测模型的临床净获益。检验水准α＝0.05。

2 结果

2.1 AKI患儿基本情况

纳入的155例SRNS患儿中，有26例（16.77%）出现AKI（AKI组），按AKI严重程度分级为1级22例（84.62%）、2级2例（7.69%）、3级2例（7.69%）。26例AKI患儿中，有20例（76.92%）减少了他克莫司的剂量，6例（23.08%）停药；24例（92.31%）患儿在减量或停用他克莫司后肾功能恢复，2例（7.69%）患儿接受间歇性血液透析治疗90 d内肾功能未能恢复。

2.2 AKI发生的单因素分析

单因素分析结果显示，年龄、性别、体重、ALB、24 h尿蛋白定量、CRP、TC、TG、UA、Ca、Mg以及他克莫司初始c_{min}、治疗的前12周平均c_{min}、治疗期间平均c_{min}均与AKI的发生无显著相关性（P＞0.05）。是否使用呋塞米、第一代和第二代头孢菌素、哌拉西林/他唑巴坦、万古霉素、阿昔洛韦/更昔洛韦和两性霉素B，是否联合糖皮质激素或肾素-血管紧张素系统抑制剂等药物，以及不同肾病分型也均与AKI的发生无显著相关性（P＞0.05）。BUN、Scr、eGFR、他克莫司最大c_{min}、*CYP3A5**3/*3基因型、并发感染、并发高血压以及使用非甾体抗炎药与AKI的发生显著相关（P＜0.05）。结果如表1所示。

2.3 变量转换

为便于进一步进行多因素Logistic回归分析并构建预测模型，本研究通过绘制ROC取截断值（图1），将单因素分析所得具有显著相关性的连续变量（BUN、Scr、eGFR、他克莫司最大c_{min}）转换为二分类变量（表2），随

表1　SRNS患儿使用他克莫司期间发生AKI的影响因素分析结果

因素	对照组(n=129)	AKI组(n=26)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	5.53±0.88	5.24±0.94	1.516	0.132
性别(男/女)/例	97/32	20/6	0.035	0.852
体重($\bar{x}\pm s$)/kg	17.74±2.53	17.02±2.89	1.292	0.198
BUN($\bar{x}\pm s$)/(mmol/L)	8.16±1.75	9.63±1.44	4.015	<0.001
Scr($\bar{x}\pm s$)/(μmol/L)	122.53±14.64	130.85±12.52	2.704	0.008
eGFR($\bar{x}\pm s$)/[mL/(min·1.73 m^2)]	48.68±3.93	39.13±2.69	11.830	<0.001
ALB($\bar{x}\pm s$)/(g/L)	19.73±2.53	20.16±2.49	0.793	0.429
24 h尿蛋白定量($\bar{x}\pm s$)/[mg/(kg·d)]	94.42±5.09	93.12±5.88	1.157	0.249
CRP($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	81.33±6.63	82.94±6.85	1.124	0.263
TC($\bar{x}\pm s$)/(mmol/L)	6.95±1.44	7.03±1.25	0.264	0.792
TG($\bar{x}\pm s$)/(mmol/L)	1.97±0.32	2.01±0.35	0.279	0.766
UA($\bar{x}\pm s$)/(μmol/L)	546.13±23.94	551.46±26.87	1.014	0.312
Ca($\bar{x}\pm s$)/(mmol/L)	1.97±0.04	1.96±0.07	1.006	0.316
Mg($\bar{x}\pm s$)/(mmol/L)	0.84±0.13	0.88±0.14	0.110	0.818
他克莫司c_{min}($\bar{x}\pm s$)/(ng/mL)				
初始c_{min}	5.02±0.25	5.07±0.33	0.636	0.499
最大c_{min}	10.04±0.87	11.75±0.64	9.506	<0.001
治疗的前12周平均c_{min}	7.51±0.72	7.60±0.68	0.587	0.558
治疗期间平均c_{min}	6.53±0.69	6.64±0.87	0.708	0.480
*CYP3A5**3/*3(是/否)/例			12.440	<0.001
是(即*3/*3)	46	19		
否(即*1/*3)	83	7		
并发感染(是/否)/例	16/113	9/17	7.892	0.005
并发高血压(是/否)/例	25/104	12/14	8.536	0.004
其他肾损伤药物使用情况/例				
呋塞米	68	14	0.015	0.914
非甾体抗炎药	46	15	4.401	0.036
第一代和第二代头孢菌素	23	5	0.028	0.866
哌拉西林/他唑巴坦	8	1	0.219	0.639
万古霉素	3	0	0.617	0.432
阿昔洛韦/更昔洛韦	2	1	0.408	0.523
两性霉素B	1	1	1.602	0.206
肾病分型/例			1.459	0.482
微小病变性肾小球病	122	23		
系膜增生性肾小球肾炎	4	2		
局灶性节段性肾小球硬化症	3	1		
联合用药情况/例				
霉酚酸酯	31	4	0.925	0.336
利妥昔单抗	28	3	1.389	0.237
肾素-血管紧张素系统抑制剂	98	18	0.010	0.919

后将其作为自变量代入多因素Logistic回归分析，用以筛选SRNS患儿使用他克莫司治疗期间发生AKI的独立影响因素。

2.4　AKI发生的多因素分析

多因素Logistic回归分析结果显示，BUN≥9.58 mmol/L、Scr≥125 μmol/L、eGFR<37 mL/(min·1.73 m^2)、他克莫司最大c_{min}≥11.26 ng/mL、*CYP3A5**3/*3基因型、并发感染、并发高血压是影响SRNS患儿使用他克莫司治疗期间出现AKI的独立危险因素(P<0.05)。结果如表3所示。

2.5　临床预测模型的构建

本研究基于多因素Logistic回归分析筛选出的7项独立影响因素(BUN、Scr、eGFR、他克莫司最大c_{min}、*CYP3A5**3/*3基因型、并发感染及并发高血压)构建了临床预测模型，并通过列线图予以可视化；继而利用校准曲线、ROC及决策曲线对该模型的校准度、区分度与临床净获益进行了综合评估。列线图(图2A)展示了各因素对AKI发生风险的累积贡献，可用于获得单个患儿的预测概率。校准曲线(图2B)显示，模型预测值与实际观察值之间具有较好的吻合性，提示模型具备较好的校准性能。ROC分析结果(图2C)显示，AUC=0.747，表明模型具有较高的区分度。决策曲线(图2D)显示，模型在较宽的阈值概率范围内可获得较高的净获益，提示其在预测SRNS患儿使用他克莫司期间发生AKI方面具有一定的临床实用性。

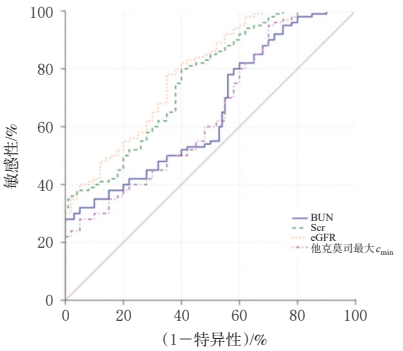


图1　不同因素预测SRNS患儿使用他克莫司期间发生AKI的ROC

表2　变量转换结果

变量	变量转换
BUN	≥9.58 mmol/L=1，<9.58 mmol/L=0
Scr	≥125 μmol/L=1，<125 μmol/L =0
eGFR	<37 mL/(min·1.73 m^2)=1，≥37 mL/(min·1.73 m^2)=0
他克莫司最大c_{min}	≥11.26 ng/mL=1，<11.26 ng/mL=0
*CYP3A5**3/*3	是=1，否=0
并发感染	是=1，否=0
并发高血压	是=1，否=0
使用非甾体抗炎药	是=1，否=0

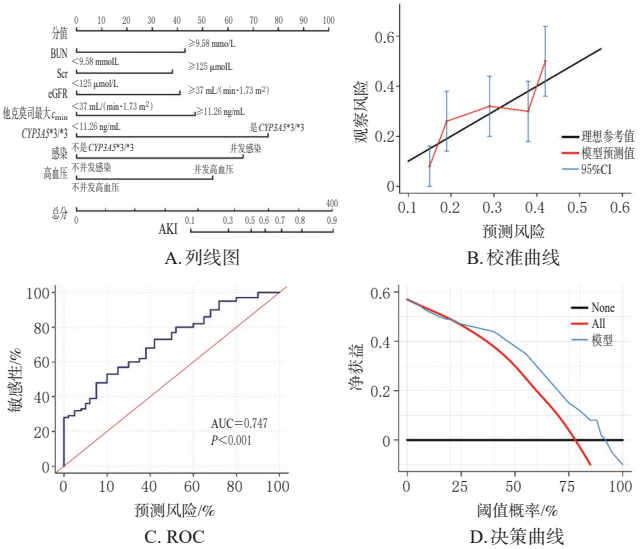
表3　SRNS患儿使用他克莫司治疗期间发生AKI的多因素分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
BUN	0.799	0.201	15.802	2.223	1.118～5.024	<0.001
Scr	0.659	0.106	38.651	1.932	1.201～6.923	<0.001
eGFR	0.964	0.211	20.873	2.623	1.228～5.034	<0.001
他克莫司最大c_{min}	0.829	0.280	8.738	2.291	1.322～6.968	<0.001
*CYP3A5**3/*3	1.140	0.570	6.105	4.094	1.338～7.525	<0.001
并发感染	1.202	0.390	9.499	3.326	1.184～6.777	<0.001
并发高血压	0.681	0.136	25.074	1.976	1.104～5.154	<0.001
使用非甾体抗炎药	0.150	0.167	0.808	1.162	0.982～1.889	0.054

OR：比值比(odds ratio)；CI：置信区间(confidence interval)。

3　讨论

本研究回顾性分析了155例接受他克莫司治疗的SRNS患儿，发现26例(16.77%)发生了AKI，绝大多数(84.62%)为1级。多因素Logistic回归分析共筛选出7个独立危险因素：基线肾功能指标异常[包括BUN≥9.58 mmol/L、Scr≥125 μmol/L、eGFR<37 mL/(min·1.73 m^2)]、他克莫司最大c_{min}≥11.26 ng/mL、*CYP3A5**3/*3基因型、



A. 列线图　B. 校准曲线　C. ROC　D. 决策曲线

图2　构建临床预测模型的相关图谱

治疗期间并发感染以及并发高血压。这些发现不仅揭示了SRNS患儿使用他克莫司期间AKI发生的核心机制，也为临床精准预防与管理提供了关键路径。

他克莫司作为CNI类药物，是SRNS的重要治疗选择，但其肾毒性风险始终是临床应用中的关键限制因素[15]。本研究所得16.77%的AKI发生率与既往报道的CNI相关肾损伤风险范围（10%～40%）大致相符[16]。现有研究认为，他克莫司可通过诱导转化生长因子β上调，促进肾小管上皮细胞向间充质细胞转分化，进而导致胶原沉积，并伴有线粒体功能障碍、氧化应激和线粒体自噬受损，这些改变在肾脏尚未完全成熟的儿童中可能更为突出[17—18]。同时，CNI可通过诱发入球小动脉痉挛、内皮素-1释放增加及肾内微循环紊乱，使肾血管呈持续性收缩状态，甚至出现微血管病变[19—20]。结合本研究中Scr≥125 μmol/L和eGFR＜37 mL（min·1.73 m^2）为独立危险因素，提示这一微血管损伤机制在SRNS患儿中可能同样存在。

本研究还发现他克莫司最大c_{min}≥11.26 ng/mL与AKI的发生独立相关，且*CYP3A5**3/*3基因型患儿更易出现血药浓度过高，其AKI发生风险亦明显升高，这反映出他克莫司狭窄的治疗窗和复杂的药代动力学特性。CYP3A5是肝脏、肠道和肾脏中代谢他克莫司的主要酶型，*CYP3A5**3/*3（rs776746）突变会导致功能性CYP3A5蛋白表达缺失或表达水平显著降低，使他克莫司首过代谢和清除率显著下降，更易在常规剂量下达到中毒阈值[21]。既往文献多来自移植领域或成人患者，本研究首次在国内SRNS儿童队列中验证了*CYP3A5*基因型与AKI发生风险的直接关联性，提示在儿童非移植免疫相关疾病中引入药物基因组学评估具有现实意义。

治疗前较低的eGFR[＜37 mL/(min·1.73 m^2)]、较高的BUN（≥9.58 mmol/L）和Scr（≥125 μmol/L）在本研究中均与AKI的发生相关，提示“肾功能储备不足”可能增加患儿对药物相关肾损伤的易感性。SRNS患儿本身即存在肾小球硬化和/或肾小管间质损伤，叠加他克莫司的肾毒性作用后，更易诱发AKI[22]。既往关于儿童肾病综合征免疫抑制治疗的研究多以蛋白尿缓解或激素反应作为主要结局指标[23]。与此不同，本研究提示“肾功能储备”可能比蛋白尿对AKI的发生风险更具有预测价值，这一结果对临床具有重要参考意义。

此外，合并感染和高血压也是本研究中的独立危险因素。感染诱发的全身炎症反应会释放大量促炎因子，导致肾内血管收缩、微循环障碍和内皮细胞损伤，同时高热、脱水等因素会进一步加重肾灌注不足[24—25]。高血压及肾素-血管紧张素系统过度激活会加重肾内血流动力学改变[26]。本研究中“感染+高血压”的组合效应尤为突出，提示临床管理中应将其视为他克莫司肾毒性的放大因素，而不仅仅是伴随病情的并发症。

在上述7项独立危险因素的基础上，本研究构建了SRNS患儿使用他克莫司期间发生AKI的风险预测模型，得到AUC＝0.747，并通过列线图、校准曲线、ROC和决策曲线进行了验证。该模型整合了临床指标、药代动力学参数和药物基因组学3类因素，形成了一种更具可操作性的综合评估方法。对于慢代谢基因型、基线eGFR偏低或合并感染、高血压的患儿，应考虑个体化调整起始剂量，更严格地监测他克莫司c_{min}，积极预防和处理感染，强化血压控制，从而在保证疗效的前提下降低SRNS患儿发生AKI的风险。

综上所述，SRNS患儿使用他克莫司期间发生AKI是多种因素交织作用的结果。本研究系统识别了7项独立危险因素，包括基线肾功能受损（BUN升高、Scr升高及eGFR下降）、他克莫司最大c_{min}水平偏高、*CYP3A5**3/*3慢代谢基因型、治疗过程中并发感染以及高血压，并据此构建了有效的临床预测模型。这些发现为实施风险分层管理提供了科学依据。未来研究应致力于验证模型、探索机制、开发肾脏保护策略并优化个体化治疗方案，最终实现儿童SRNS治疗效益的最大化和肾毒性的最小化，从而改善患儿的长期肾脏预后。需要指出的是，本研究为单中心回顾性研究，样本量相对有限，且未能纳入动态肾损伤生物标志物及长期随访结局，相关结论仍需在更大样本、多中心的前瞻性研究中进一步验证。

参考文献

[1] WANG Z, TANG H Y, LIN Q, et al. Incidence of thromboembolism in children with primary nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Nephrol, 2023, 24(1): 120.

[2] ZHANG L, CHEN L. Systematic review of the efficacy and safety of traditional Chinese medicine granules associated with hormone when treating primary nephrotic syndrome in children[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022,

2022:2520367.
[3] LIN H T, CHEN L Z, WEN S Y, 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.
[4] WEBER L T, TÖNSHOFF B, GRENDA R, et al. Clinical practice recommendations for recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Transplant, 2021, 25(3): e13955.
[5] CHEN Y, QIAN S Y, CHEN Y Y, et al. KIAA0101 and IL2RA were identified as core genes in hormone-resistant nephropathy[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 6545266.
[6] DEVASENAPATHY N, CHU A, WONG M, et al. Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2023, 7(1): 13-25.
[7] ECKARDT K U, KASISKE B L. Kidney disease: improving global outcomes[J]. Nat Rev Nephrol, 2009, 5(11): 650-657.
[8] VON GROOTE T C, WILLIAMS G, AU E H, et al. Immunosuppressive treatment for primary membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 11(11): CD004293.
[9] FU R, TAJIMA S, SUETSUGU K, et al. Biomarkers for individualized dosage adjustments in immunosuppressive therapy using calcineurin inhibitors after organ transplantation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(2): 151-159.
[10] CAVALIER E, ZIMA T, DATTA P, et al. Recommendations for European laboratories based on the KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2025, 63(3): 525-534.
[11] SHI X M, ZHONG X H, DING J. Adjuvant treatment with Yupingfeng formula for primary nephrotic syndrome in children: a PRISMA systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2018, 97(29): e11598.
[12] XU X, NIE S, ZHANG A H, et al. A new criterion for pediatric AKI based on the reference change value of serum creatinine[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(9): 2432-2442.
[13] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2024, 105(4S): S117-S314.
[14] DONG J Z, FENG T, THAPA-CHHETRY B, et al. Machine learning model for early prediction of acute kidney injury (AKI) in pediatric critical care[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 288.
[15] DEGRAEVE A L, MOUDIO S, HAUFROID V, et al. Predictors of tacrolimus pharmacokinetic variability: current evidences and future perspectives[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2020, 16(9): 769-782.
[16] WANG J Y, HUANG L F, GAO P, et al. Diltiazem on tacrolimus exposure and dose sparing in Chinese pediatric primary nephrotic syndrome: impact of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, and SLCO1B3 polymorphisms[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(1): 71-77.
[17] YANG L, YANG N, YI B, et al. Population pharmacokinetic evaluation with external validation of tacrolimus in Chinese primary nephrotic syndrome patients[J]. Pharm Res, 2022, 39(8): 1907-1920.
[18] HUANG L F, WANG J Y, YANG J F, et al. Impact of sampling time variability on tacrolimus dosage regimen in pediatric primary nephrotic syndrome: single-center, prospective, observational study[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 726667.
[19] SIEDLECKI A, ANDERSON J R, JIN X, et al. RGS4 controls renal blood flow and inhibits cyclosporine-mediated nephrotoxicity[J]. Am J Transplant, 2010, 10(2): 231-241.
[20] DE SAINT GILLES D, RABANT M, SANNIER A, et al. Kidney biopsy findings after lung transplantation[J]. Kidney Int Rep, 2024, 9(9): 2774-2785.
[21] BASU B, ERDMANN S, SANDER A, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab versus tacrolimus in children with steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Kidney Int Rep, 2023, 8(8): 1575-1584.
[22] MO X L, CHEN X J, ZENG H S, et al. Tacrolimus in the treatment of childhood nephrotic syndrome: machine learning detects novel biomarkers and predicts efficacy[J]. Pharmacotherapy, 2023, 43(1): 43-52.
[23] ZHU Y, CHEN J Y, ZHANG Y, et al. Immunosuppressive agents for frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1310032.
[24] WANG L, ZHU J L, XIA M Y, 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(1): 275-278.
[25] SACHDEVA S, KHAN S, DAVALOS C, et al. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children[J]. Cureus, 2021, 13(11): e19363.
[26] LARKINS N G, HAHN D, LIU I D, et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2024, 11(11): CD002290.

(收稿日期:2025-07-16 修回日期:2025-11-28)
(编辑:胡晓霖)