过敏性紫癜性肾炎患儿他克莫司血药浓度参考范围及影响因素分析Δ

李惠英*，李发双，黎林波，张力麟（昆明医科大学附属儿童医院药学部，昆明 650228）

中图分类号 R985；R692.3+4 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2025）08-0975-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.08.15

摘 要 目的 探讨他克莫司在过敏性紫癜性肾炎（HSPN）患儿中的血药浓度参考范围，并分析他克莫司血药浓度的影响因素，为临床合理使用该药提供参考。**方法** 回顾性收集2018年1月至2024年1月就诊于昆明医科大学附属儿童医院使用他克莫司治疗并定期进行血药浓度监测的HSPN患儿的临床资料，通过受试者工作特征曲线确定他克莫司血药浓度的有效临界值，对比他克莫司不同浓度的临床疗效和不良反应发生率以确定他克莫司血药浓度参考范围。采用单因素和多元线性回归分析他克莫司血药浓度的影响因素。**结果** 纳入97例患儿，共监测他克莫司血药浓度203次，测得血药浓度为4.26（2.47，6.34）ng/mL。受试者工作特征曲线下面积为0.723（95%CI为0.596～0.850，$P<0.01$），对应的血药浓度有效临界值为2.19 ng/mL。他克莫司血药浓度3～<5 ng/mL、5～<10 ng/mL、≥10 ng/mL组患儿的临床疗效均显著高于<3 ng/mL组（$P<0.05$），5～<10 ng/mL、≥10 ng/mL组患儿总不良反应发生率均显著高于<3 ng/mL、3～<5 ng/mL组（$P<0.05$）。体重指数和*CYP3A5*基因型对他克莫司血药浓度的影响具有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 临床应用他克莫司治疗HSPN患儿时，血药浓度参考范围为3～5 ng/mL；体重指数和*CYP3A5*基因型是他克莫司血药浓度的影响因素。

关键词 他克莫司；紫癜性肾炎；血药浓度；影响因素；儿童

Analysis of reference range and influencing factors of tacrolimus blood concentration in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis

LI Huiying, LI Fashuang, LI Linbo, ZHANG Lilin (Dept. of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650228, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To investigate the reference range of tacrolimus blood concentration in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis (HSPN) and analyze the factors affecting the blood concentration, in order to provide a reference for rational use of the drug in clinic. **METHODS** Clinical data of children with HSPN who were treated with tacrolimus and regularly monitored for blood concentration at the Children's Hospital Affiliated to Kunming Medical University were retrospectively collected from January 2018 to January 2024. The threshold of effective concentration of tacrolimus was determined by the receiver operating characteristic curve of the subjects. The clinical efficacy of tacrolimus in different concentrations and the incidence of adverse drug reaction (ADR) were compared to determine the reference range of tacrolimus blood concentration. The factors influencing the blood concentration were analyzed by one-way and multiple linear regression. **RESULTS** A total of 97 pediatric patients were included, and their tacrolimus blood concentrations were monitored 203 times, the blood concentration was 4.26 (2.47, 6.34) ng/mL. The area under the receiver operating characteristic curve of the subjects was 0.723 (95%CI: 0.596-0.850, $P<0.01$), which corresponded to an effective threshold of 2.19 ng/mL. The clinical efficacy in pediatric patients with tacrolimus blood concentrations of 3-<5 ng/mL, 5-<10 ng/mL, and ≥10 ng/mL was significantly higher than that of children with concentrations <3 ng/mL ($P<0.05$). Additionally, the overall incidence of ADR in children with concentrations of 5-<10 ng/mL and ≥10 ng/mL was significantly higher than that in children with concentrations <3 ng/mL and 3-<5 ng/mL ($P<0.05$). The impact of body mass index and *CYP3A5* genotype on the blood concentration of tacrolimus was statistically significant ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** When using tacrolimus to treat HSPN in children clinically, the reference range for blood concentration is 3 to 5 ng/mL; body mass index and *CYP3A5* genotype are factors that influence the blood concentration of tacrolimus.

KEYWORDS tacrolimus; Henoch-Schonlein purpura nephritis; blood concentration; influencing factors; children

过敏性紫癜是一种全身性小血管炎，累及肾脏时被称为过敏性紫癜性肾炎（Henoch-Schonlein purpura nephritis，HSPN）。HSPN是过敏性紫癜最严重的并发症之一，也是一种儿童常见的继发性肾小球疾病[1-2]。对于

Δ **基金项目** 云南省科技厅科技计划项目（No.202301AY070001-280）；云南省卫生科技成果转化项目（No.YX-2023-02）；昆明市卫生健康委员会卫生科研课题资助项目（No.2023-13-05-002）

* **第一作者** 主任药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：2064790166@qq.com

儿童HSPN的治疗，改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease：Improving Global Outcomes，KDIGO）指南建议使用糖皮质激素及免疫抑制剂联合治疗[3]。他克莫司是一种钙调磷酸酶抑制剂，用于难治性肾病综合征、免疫球蛋白A（immunoglobulin A，IgA）肾病、系统性红斑狼疮等肾小球疾病的临床治疗[4]。有研究报道，他克莫司能显著降低HSPN患儿的尿蛋白水平，其有效性及安全性较为确切[5]。目前，临床多采用治疗药物监测来保障患儿用药安全，进行治疗药物监测的目的是将血药浓度控制在治疗窗内，以最大限度减少不良反应的发生。因此，治疗药物监测不仅需要明确相关药物的浓度范围，还需要明确药物浓度的影响因素，二者缺一不可。但是，对于他克莫司血液浓度范围，仅2024年国际儿科肾脏病学会推荐原发性肾小球疾病患儿的他克莫司血药浓度应维持在3～7 ng/mL[6]，而HSPN患儿的血药浓度范围目前尚无指南报道。同时，在肾病综合征或肝移植患者的研究中发现，他克莫司血药浓度与患者年龄、性别、病理生理状态、体重指数（body mass index，BMI）、*CYP3A5*基因多态性等有关[7—9]，但HSPN患儿应用他克莫司治疗是否也受以上因素的影响目前未见相关报道。为此，本文采用回顾性研究方法初步探讨HSPN患儿他克莫司血药浓度参考范围，并分析他克莫司血药浓度的影响因素，以期为HSPN患儿合理使用他克莫司提供临床指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2018年1月至2024年1月就诊于昆明医科大学附属儿童医院使用他克莫司治疗并定期进行血药浓度监测的HSPN患儿为研究对象。患儿的纳入标准包括：（1）符合HSPN诊治循证指南[10]；（2）他克莫司治疗时间≥6个月。患儿的排除标准包括：（1）未规律服药者；（2）患有原发性肾病综合征、慢性肾小球肾炎、IgA肾病、乙型肝炎病毒相关性肾炎、狼疮性肾炎等疾病者；（3）应用过除激素外的其他免疫抑制剂者；（4）住院资料不完整者；（5）存在严重药物不良反应者。本研究经昆明医科大学附属儿童医院伦理委员会批准（批准号：2023-03-210-K01）。

1.2 观察指标

（1）一般资料：收集患儿的一般资料，包括患儿性别、年龄、BMI、*CYP3A5*基因型、丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）、总胆红素（total bilirubin，TBIL）、血清肌酐（serum creatinine，Scr）、尿蛋白、24 h尿蛋白定量等。*CYP3A5*基因型采用荧光染色原位杂交技术检测，并用于他克莫司血药浓度的影响因素分析。

（2）他克莫司血药浓度：于患儿连续服药1周以上达稳态后、下次给药前30 min内抽取患儿静脉血2 mL，使用本课题组前期建立的超高效液相色谱法测定他克莫司血药浓度[11]。

（3）临床疗效指标：临床疗效评价分为3个等级，分别为完全缓解（尿蛋白持续阴性，24 h尿蛋白定量＜0.2 g）、部分缓解（血尿好转，尿常规提示尿蛋白较治疗前减少50%以上，24 h尿蛋白定量较治疗前减少50%以上）、无效（血尿和蛋白尿无改善），按下式计算有效率：有效率（%）＝（完全缓解例数＋部分缓解例数）/总例数×100%[12—13]。

（4）安全性指标：记录他克莫司治疗前后患儿不良反应发生情况，计算不良反应发生率，不良反应发生率（%）＝发生不良反应例数/总例数×100%。

1.3 分组

1.3.1 按合并用药分组

根据患儿合并用药情况分为5组：A组（他克莫司+泼尼松+维D_2磷葡钙）、B组（他克莫司+泼尼松+双嘧达莫+维D_2磷葡钙）、C组[他克莫司+泼尼松+卡托普利（螺内酯、氢氯噻嗪）+维D_2磷葡钙]、D组[他克莫司+泼尼松+双嘧达莫+卡托普利（螺内酯、氢氯噻嗪）+维D_2磷葡钙]、E组[他克莫司+泼尼松+双嘧达莫+卡托普利（螺内酯、氢氯噻嗪）+维D_2磷葡钙+五酯胶囊]，分析对比临床不同合并用药情况对HSPN患儿他克莫司血药浓度的影响。

1.3.2 按他克莫司血药浓度分组

结合受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析结果和文献报道[14—15]，根据他克莫司血药浓度将患儿分为Ⅰ组（＜3 ng/mL）、Ⅱ组（3～＜5 ng/mL）、Ⅲ组（5～＜10 ng/mL）和Ⅳ组（≥10 ng/mL），通过比较不同浓度组间患儿的临床疗效和不良反应发生情况，确定他克莫司治疗HSPN患儿的血药浓度参考范围。

1.3.3 按患儿年龄分组

根据《儿童健康好帮手·儿童泌尿系统疾病分册》[16]将患儿分为幼儿期（＜3岁）、学龄前期（3～＜6岁）、学龄期（6～＜10岁）、青春期（≥10岁），对比不同年龄段患儿他克莫司的血药浓度，分析年龄是否是HSPN患儿他克莫司血药浓度的影响因素。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，两样本均数比较采用Mann-Whitney U检验，多组间均数比较采用Kruskal-Wallis H检验。计数资料以例数或率表示，采用χ^2检验或Fisher精确概率检验。多因素分析采用多元线性回归分析。等位基因频率是否符合Hardy-Weinberg平衡定律采用χ^2检验。根据临床疗效将患儿分为有效组、无效组，并以临床疗效为因变量、他克莫司血药浓度为自变量构建预测临床疗效的ROC曲线，分析他克莫

司血药浓度治疗HSPN的有效临界值；以曲线下面积（area under curve，AUC）表示该临界值切点下的预测准确性，取值范围为0.5～1，其值越接近于1，说明诊断价值越高[17]。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 患儿一般资料

本研究共纳入97例HSPN患儿，其中男性68例、女性29例；共计进行他克莫司血药浓度监测203次，测得血药浓度为0.99～12.55 ng/mL，中位数为4.26（2.47，6.34）ng/mL。*CYP3A5*基因型检测结果显示，GG、GA、AA型频率分别有50例（51.55%）、34例（35.05%）、13例（13.40%），其中A、G等位基因频率分别为30.93%、69.07%，符合Hardy-Weinberg平衡（P>0.05），具有群体代表性。HSPN患儿一般资料见表1。

表1 HSPN患儿一般资料及影响他克莫司血药浓度的单因素分析结果

因素	组别	例数（占比/%）	血药浓度[$M(P_{25},P_{75})$]/(ng/mL)	χ^2/t/Z	P
性别	男性	68（70.10）	4.23（2.40，5.61）	−0.579	0.562
	女性	29（29.90）	4.28（2.53，7.00）		
年龄/岁	<3	4（4.12）	5.28（4.60，5.37）	4.361	0.225
	3～<6	19（19.59）	3.30（1.77，5.15）		
	6～<10	22（22.68）	4.26（2.68，6.60）		
	≥10	52（53.61）	4.30（2.40，6.06）		
BMI/(g/m²)	<18.5	46（47.42）	2.40（2.19，2.54）	6.358	0.042
	18.5～<24	39（40.21）	4.37（2.70，7.27）		
	≥24	12（12.37）	5.58（3.35，9.06）		
*CYP3A5*基因型	GG	50（51.55）	5.56（4.07，7.88）	25.917	<0.001
	GA	34（35.05）	3.26（2.15，4.49）		
	AA	13（13.40）	2.03（1.26，3.97）		
肝功能	正常[a]	55（56.70）	3.50（2.20，5.29）	−1.857	0.063
	异常	42（43.30）	4.63（3.60，6.79）		
肾功能（肌酐清除率）/(mL/min)	30～<60	4（4.12）	6.07（3.85，7.19）	6.075	0.108
	60～<90	13（13.40）	4.33（3.74，8.30）		
	90<120	31（31.96）	3.19（2.00，5.61）		
	≥120	49（50.52）	4.34（2.80，2.98）		
联合用药	A组	16（16.49）	3.95（2.39，5.13）	2.883	0.578
	B组	20（20.62）	3.86（2.38，5.61）		
	C组	9（9.28）	5.29（1.83，9.96）		
	D组	49（50.52）	4.85（2.59，6.61）		
	E组	3（3.09）	8.06（3.50，8.94）		

a：肝功能正常指ALT>7～<30 U/L、AST>14～<44 U/L、TBIL>3.4～<17.7 μmol/L。

2.2 他克莫司治疗HSPN患儿的血药浓度参考范围分析

2.2.1 他克莫司血药浓度与临床疗效的关系

在使用他克莫司治疗6个月后，97例患儿中有40例完全缓解、30例部分缓解、27例无效，治疗有效率为72.16%。按临床疗效将患者分为有效组（70例）和无效组（27例），血药浓度中位数分别为4.37（3.28，6.96）ng/mL和2.03（1.59，4.99）ng/mL，两组间他克莫司血药浓度差异有统计学意义（P<0.01）。

2.2.2 ROC曲线分析

ROC曲线分析结果显示，患儿他克莫司血药浓度ROC曲线的AUC为0.723[95%置信区间（confidence interval，CI）为0.596～0.850，P<0.01]，此时，他克莫司血药浓度对应的有效临界值为2.19 ng/mL，预测灵敏度和特异度分别为0.971和0.693。结果见图1。

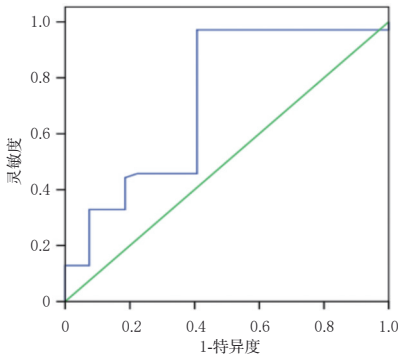

图1 他克莫司血药浓度预测临床疗效的ROC曲线图

2.2.3 不同浓度组间疗效和不良反应发生情况

他克莫司治疗HSPN患儿的临床疗效结果显示，Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ组患儿的临床疗效均显著高于Ⅰ组（P<0.05）。他克莫司治疗HSPN患儿的不良反应分析结果显示，Ⅲ、Ⅳ组患儿总不良反应发生率均显著高于Ⅰ、Ⅱ组（P<0.05），而Ⅰ、Ⅱ组间差异无统计学意义（P>0.05）。以上结果表明，他克莫司治疗HSPN患儿时，血药浓度<3 ng/mL者的临床疗效显著低于血药浓度≥3 ng/mL者；而他克莫司血药浓度<5 ng/mL者的不良反应发生率显著低于血药浓度≥5 ng/mL者。因此，他克莫司治疗HSPN患儿时，血药浓度参考范围为3～5 ng/mL。结果见表2。

表2 他克莫司不同浓度组患儿临床疗效与不良反应发生情况比较[例（%）]

组别	例数	有效	不良反应						
			肾功能受损	头痛、头晕	贫血	皮疹	感染	高血压	总不良反应
Ⅰ组	29	13（44.83）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2（6.90）	0（0）	2（6.90）
Ⅱ组	30	25（83.33）[a]	0（0）	0（0）	1（3.33）	0（0）	2（6.67）	0（0）	3（10.00）
Ⅲ组	32	26（81.25）[a]	2（6.25）	2（6.25）	0（0）	1（3.13）	3（9.38）	2（6.25）	10（31.25）[ab]
Ⅳ组	6	6（100）[a]	1（16.67）	1（16.67）	0（0）	0（0）	2（33.33）	0（0）	4（66.67）[ab]

a：与Ⅰ组比较，P<0.05；b：与Ⅱ组比较，P<0.05。

2.3 HSPN患儿他克莫司血药浓度影响因素分析

2.3.1 单因素分析

单因素分析结果显示，BMI和*CYP3A5*基因型对他克莫司血药浓度有显著影响（P<0.05），其中BMI<18.5 g/m²组患儿的他克莫司血药浓度显著低于BMI≥24 g/m²组，*CYP3A5* GG基因型组患儿的他克莫司血药浓度显著高于*CYP3A5* GA、AA基因型组，分别是*CYP3A5* GA、AA基因型患儿药物浓度的1.71、2.74倍。结果见表1。

2.3.2　多因素分析

对单因素分析差异有统计学意义的指标进一步进行多元线性回归分析。结果显示，回归方程为$y=107.328-35.175x_1+19.393x_2$（$F=15.185$，$P<0.001$），BMI和*CYP3A5*基因型是他克莫司血药浓度的影响因素（$P<0.05$）。结果见表3。

表3　他克莫司血药浓度影响因素的多元线性回归分析结果

变量	非标准化系数		标准化系数	t	P
	B	标准差			
*CYP3A5*基因型	−35.175	7.590	−0.418	−4.634	<0.001
BMI	19.393	7.818	0.224	2.481	<0.05

3　讨论

目前，基于临床经验和作用机制，我国越来越多的医院推广使用他克莫司治疗HSPN患儿，但国内外有关他克莫司治疗HSPN患儿的研究主要集中于临床疗效，对于HSPN患儿有关他克莫司血药浓度的研究报道较少[18]。本研究初步探讨了HSPN患儿他克莫司的血药浓度参考范围，并分析了HSPN患儿他克莫司血药浓度的影响因素。

3.1　HSPN患儿他克莫司血药浓度参考范围分析

2013年有文献报道，他克莫司血药浓度<5 ng/mL同样有效，且长期小剂量应用他克莫司反而是一种安全有效的治疗方法[19]。因此，2016－2020年的研究中他克莫司的治疗浓度也逐渐下调，从5～10 ng/mL[14]到5～7 ng/mL[15]，甚至2～7 ng/mL[20]。但大多数研究是将他克莫司的目标谷浓度直接设定为某个范围，并没有进一步探讨浓度与疗效及不良反应之间的相关性，更没有细化到对HSPN患儿的血药浓度参考范围进行精准的研究确认。

本课题组研究发现，他克莫司血药浓度是临床疗效的影响因素（$P<0.01$）。因此，以患儿临床疗效为因变量，他克莫司血药浓度为自变量构建预测临床疗效的ROC曲线，结果表明，ROC曲线的AUC为0.723（95%CI为0.596～0.850，$P<0.01$），具有诊断价值；此时对应的有效临界值为2.19 ng/mL。为了进一步确认他克莫司血药浓度参考范围，本课题结合ROC曲线分析结果和文献报道的范围，将患儿分为4个浓度组。通过比较他克莫司治疗HSPN患儿6个月后不同浓度组间的疗效发现，Ⅰ组（<3 ng/mL）获得良好结果（包括完全缓解和部分缓解）的患儿比例显著低于Ⅱ组（3～<5 ng/mL）、Ⅲ组（5～<10 ng/mL）和Ⅳ组（≥10 ng/mL）。Chen等[21]调查了他克莫司联合低剂量皮质类固醇在76例激素耐药型肾病综合征患儿中的疗效和安全性，发现缓解率与他克莫司浓度显著相关（当平均谷浓度值<3.00 ng/mL时，不能缓解），与本研究结果一致；不同的是，该研究显示缓解期儿童的平均谷浓度为（6.3±1.4）ng/mL，而本研究监测结果显示，有效组患儿血药浓度的中位数为4.37（3.28，6.96）ng/mL。同时，本研究不良反应分析结果显示，Ⅲ、Ⅳ组患儿总不良反应发生率显著高于Ⅰ、Ⅱ组（$P<0.05$），而Ⅰ、Ⅱ组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。这表明他克莫司治疗HSPN患儿时，血药浓度参考范围并不需要达到指南推荐的5～10 ng/mL[3,22]，建议临床在应用他克莫司治疗儿童HSPN时参考范围可降至3～5 ng/mL。

3.2　HSPN患儿他克莫司血药浓度影响因素分析

国内外对他克莫司治疗HSPN患儿的血药浓度影响因素的相关研究数量较少，Zhang等[23]评估他克莫司治疗HSPN患儿的有效性和安全性，并探索*CYP3A5*基因型对其血药浓度的影响，但对于其他影响因素并未探索。本研究以他克莫司血药浓度为因变量，以性别、年龄、BMI、*CYP3A5*基因型、肝肾功能和合并用药为自变量，通过单因素分析和多元线性回归分析结果显示，BMI和*CYP3A5*基因型是他克莫司血药浓度的影响因素（$P<0.05$）。

3.2.1　*CYP3A5*基因多态性的影响

目前国内外关于*CYP3A5*基因多态性对他克莫司血药浓度影响的研究主要集中在器官移植患者或肾病综合征患者上，对HSPN患者，尤其是HSPN儿童患者的报道较少。一项研究回顾性分析了他克莫司治疗肾移植患者的疗效以及与*CYP3A5*基因遗传变异的相关性，结果显示，在亚洲、欧洲人群中，*CYP3A5* AA基因型组患者移植后任何时期的他克莫司浓度/剂量比均显著低于*CYP3A5* GG基因型组，他克莫司浓度/剂量比的变异与患者的*CYP3A5*遗传变异显著相关[24]。关于*CYP3A5*基因多态性对肾移植患者他克莫司剂量、血药浓度影响的研究发现，携带*CYP3A5* GA基因型和*CYP3A5* AA基因型的患者需将他克莫司剂量调整至0.20、0.30 mg/(kg·d)才能达到与剂量为0.10 mg/(kg·d)的*CYP3A5* GG基因型患者相同的目标血药浓度[25]。本研究结果显示，*CYP3A5* GG基因型HSPN患儿的他克莫司血药浓度也显著高于*CYP3A5* GA、AA基因型患儿，*CYP3A5* GG基因型HSPN患儿的药物浓度是*CYP3A5* GA、AA基因型患儿药物浓度的1.71～2.74倍；相较于*CYP3A5* GG基因型患儿，对于*CYP3A5* AA、GA基因型患儿可以将药物暴露量降低。因此，建议临床在应用他克莫司治疗HSPN患儿时，可对患儿*CYP3A5*基因多态性进行检测，依据检测结果对他克莫司剂量进行确定，进而指导个体化用药。

3.2.2　BMI的影响

Khamlek等[26]对他克莫司在儿科实体器官移植受者中的群体药代动力学模型进行系统评价，结果显示，体重为他克莫司清除率的重要预测因子。肾病综合征患儿的群体药代动力学研究也证明，体重与他克莫司的清除率呈正相关，随着体重的增加需要更高的体重归一化

剂量[27]。本研究也发现，BMI对HSPN患儿他克莫司血药浓度影响较大。Pasternak等[28]对小儿实体器官移植受者他克莫司剂量需求的研究发现，基于体重的他克莫司剂量似乎低估了他克莫司剂量要求。体重对于他克莫司代谢的影响可能与儿童的生长发育相关，因此，在他克莫司用药过程中，需考虑体重对他克莫司血药浓度的影响，对不同年龄、不同体重患儿作出具体评估并进行方案调整。

3.3 其他因素的影响

Guo等[20]研究显示，年龄是影响肾病综合征患儿他克莫司血药浓度的另一个重要因素，1～<6岁和6～<12岁患儿的浓度/剂量比显著低于12～<18岁患儿，但是总体进行比较，年龄也并不影响他克莫司血药浓度。这与本研究结果相似，本研究结果显示，年龄并不是HSPN患儿他克莫司血药浓度的影响因素。此外，他克莫司在体内主要经过细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）酶代谢，而CYP酶系在女性体内的表达明显大于男性，可导致药物在女性体内代谢加快[29]。本研究未能得出这一结论，可能与本次纳入研究例数有限、不同疾病及研究对象的个体差异较大有关，临床应用时仍需考虑性别对他克莫司血药浓度的影响。

此外，一项对肾病综合征患者他克莫司影响因素的研究结果显示，患儿TBIL水平与他克莫司血药浓度呈正相关，白蛋白、Scr、尿酸、尿素氮、血红蛋白对他克莫司血药浓度也有影响，这表明肝肾功能会影响他克莫司血药浓度[30]。而本研究结果显示，肝肾功能并不影响他克莫司血药浓度。已有研究证实，他克莫司在体内大部分经肝脏代谢，部分经肾脏代谢，主要通过CYP3A4、CYP3A5酶系代谢，进行脱甲基或羟化[31]。本研究结果也表明，HSPN患儿他克莫司代谢受*CYP3A5* GG基因多态性的影响。因此，临床使用他克莫司治疗HSPN患儿不能忽视肝肾功能对他克莫司代谢的影响，在临床用药时需对患儿的肝肾功能、治疗方案、临床表现、血药浓度等进行全面分析，及时调整治疗方案以实现个体化用药，达到最佳治疗效果。

国内外均有研究表明，他克莫司会与许多药物发生相互作用，患者合并使用钙离子通道阻滞剂（硝苯地平、氨氯地平）、五酯胶囊等会升高他克莫司血药浓度，而糖皮质激素（泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙）会降低他克莫司血药浓度，钙剂、维生素制剂、骨化三醇等药物对他克莫司血药浓度无影响[32—33]。本研究患儿合用药物有卡托普利、双嘧达莫、螺内酯、氢氯噻嗪、五酯胶囊、维D_2磷葡钙。每例患者均服用泼尼松，无对比意义。以往研究发现，五酯胶囊可以影响他克莫司的代谢，从而缩短他克莫司的达峰时间并降低其表观分布容积及表观清除率[34]。但本研究结果显示，虽然五酯胶囊合用组患儿的他克莫司血药浓度高于未合用组，但差异无统计学意义，分析原因可能与本研究合用五酯胶囊的病例较少（仅占3.09%）有关。本研究并未发现合并用药对HSPN患儿他克莫司血药浓度的影响，这可能与样本量较少或筛选病例有关。HSPN患儿常伴有各种并发症，且用药复杂、用药时间长，因此，尚需增加样本量，并针对不同病症的患儿展开研究，以进一步探讨联合用药与HSPN患儿他克莫司血药浓度的相关性。建议临床在他克莫司与其他药物联用时加强血药浓度监测，尤其是监测可能导致他克莫司血药浓度升高或损害肝肾功能的药物，以减少不良反应的发生。

综上所述，本次回顾性研究表明，他克莫司治疗HSPN患儿时，血药浓度参考范围调整为3～5 ng/mL就能达到很好的治疗效果，BMI和*CYP3A5*基因型是他克莫司血药浓度的影响因素。

参考文献

[1] TANG Y，CHEN W T，LI J P，et al. A disease-targeted picture book for children with Henoch-Schonlein purpura nephritis：a quasi-experimental study[J]. J Ren Care，2023，49(4)：243-252.

[2] SU Q X，JIANG L J，CHAI J，et al. Changes of peripheral blood lymphocyte subsets and immune function in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis[J]. Iran J Immunol，2021，18(3)：259-267.

[3] CATTRAN D C，FEEHALLY J，COOK H T，et al.Kidney Disease：Improving Global Outcomes（KDIGO）glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int，2012，2（2）：139-274.

[4] GAN Y H，CHEN J H，WANG M，et al. The efficacy and safety of tacrolimus in treating refractory IgA vasculitis nephritis：a single-center retrospective study on 16 cases [J]. Clin Kidney J，2024，17(5)：sfae115.

[5] WU D Y，MA R，WANG X M，et al. Efficacy and safety of tacrolimus in the treatment of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Paediatr Drugs，2022，24（4)：389-401.

[6] VIVARELLI M，SAMUEL S，COPPO R，et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis[J]. Pediatr Nephrol，2025，40（2）：533-569.

[7] ZHANG Y D，SHEN B W，LI Y，et al. Drug-drug interaction between tacrolimus and caspofungin in Chinese kidney transplant patients with different CYP3A5 genotypes [J]. Ther Adv Drug Saf，2024，15：20420986241243165.

[8] NGUYEN T V A，LE B H，NGUYEN M T，et al. Pharmacogenomic analysis of CYP3A5*3 and tacrolimus trough concentrations in Vietnamese renal transplant outcomes [J]. Pharmgenomics Pers Med，2024，17：53-64.

[9] DU Y, ZHANG Y D, YANG Z Y, et al. Artificial neural network analysis of determinants of tacrolimus pharmacokinetics in liver transplant recipients[J]. Ann Pharmacother, 2024, 58(5): 469-479.

[10] 杨帆，蒋小云. 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)：738-742.

[11] 李发双，黎林波，李惠英，等. 他克莫司血药浓度监测超高效液相色谱法的建立及个体化临床分析应用[J]. 中国医院药学杂志，2024，44(22)：2581-2585.

[12] 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(二)：紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志，2009，47(12)：911-913.

[13] ABU-ZAID M H, SALAH S, LOTFY H M, et al. Consensus evidence-based recommendations for treat-to-target management of immunoglobulin A vasculitis[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2021, 13: 1759720X211059610.

[14] WANG J J, MAO J H, CHEN J Y, 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.

[15] BASU B, SANDER A, ROY B, et al. Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: a randomized clinical trial[J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(8): 757-764.

[16] 黄松明. 儿童健康好帮手：儿童泌尿系统疾病分册[M]. 北京：人民卫生出版社，2013：327-328.

[17] WANG H, LIU M C, WANG X W, et al. Optimal trough concentration of tacrolimus in pediatric patients with primary nephrotic syndrome[J]. Clin Pharmacol Ther, 2025, 117(2): 436-444.

[18] ZHAO W, ZHANG D F, HAO G X, et al. Off-label use of tacrolimus in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis: efficacy and safety[J]. Arch Dis Child, 2017, 102(10): 47-49.

[19] WU Z S, MENG Q Y, XIA Y X, et al. A retrospective analysis of the safety and efficacy of low dose tacrolimus (FK506) for living donor liver transplant recipients[J]. J Biomed Res, 2013, 27(4): 305-309.

[20] GUO H L, XU J, SUN J Y, et al. Tacrolimus treatment in childhood refractory nephrotic syndrome: a retrospective study on efficacy, therapeutic drug monitoring, and contributing factors to variable blood tacrolimus levels[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81: 106290.

[21] CHEN H X, CHENG Q, LI F, et al. Efficacy and safety of tacrolimus and low-dose prednisone in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. World J Pediatr, 2020, 16(2): 159-167.

[22] TRAUTMANN A, VIVARELLI M, SAMUEL S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(8): 1529-1561.

[23] ZHANG D F, HAO G X, LI C Z, et al. Off-label use of tacrolimus in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis: a pilot study[J]. Arch Dis Child, 2018, 103(8): 772-775.

[24] CHAUHAN P M, HEMANI R J, SOLANKI N D, et al. A systematic review and meta-analysis recite the efficacy of tacrolimus treatment in renal transplant patients in association with genetic variants of CYP3A5 gene[J]. Am J Clin Exp Urol, 2023, 11(4): 275-292.

[25] LARGEAU B, GUELLEC C B, LONGUET H, et al. Comparison of tacrolimus starting doses based on CYP3A5 phenotype or genotype in kidney transplant recipients[J]. Prog Transplant, 2019, 29(4): 300-308.

[26] KHAMLEK K, KOMENKUL V, SRIBOONRUANG T, et al. Population pharmacokinetic models of tacrolimus in pediatric solid organ transplant recipients: a systematic review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2024, 90(2): 406-426.

[27] MARUYAMA Y, MAEJIMA Y, HIRABAYASHI K, et al. Factors affecting day-to-day variations in tacrolimus concentration among children and young adults undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29(4): 270.e1-270.e8.

[28] PASTERNAK A L, PARK J M, PAI M P. Predictive capacity of population pharmacokinetic models for the tacrolimus dose requirements of pediatric solid organ transplant recipients[J]. Ther Drug Monit, 2023, 45(1): 95-101.

[29] 周艳，周波，吕凤俊，等. 儿童肾病综合征患者他克莫司血药浓度影响因素分析[J]. 中国新药杂志，2019，28(18)：2299-2304.

[30] 朱丽丽，王轶睿，韩罡，等. 104例不同民族肾病综合征患者他克莫司血药浓度的影响因素分析[J]. 中国药房，2019，30(15)：2110-2114.

[31] SURESH P K, VENKATACHALAPATHY Y, EKAMBARAM S, et al. Cytochrome P450 3A gene family and medication in childhood nephrotic syndrome: an update[J]. Glob Med Genet, 2024, 12(1): 100009.

[32] RANČIĆ N, DRAGOJEVIĆ-SIMIĆ V, VAVIĆ N, et al. Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication[J]. Vojnosanit Pregl, 2015, 72(9): 813-822.

[33] HUANG S Q, SONG W, JIANG S M, et al. Pharmacokinetic interactions between tacrolimus and Wuzhi capsule in liver transplant recipients: genetic polymorphisms affect the drug interaction[J]. Chem Biol Interact, 2024, 391: 110906.

[34] QU J L, BIAN R R, LIU B G, et al. The pharmacokinetic study of tacrolimus and Wuzhi capsule in Chinese liver transplant patients[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 956166.

（收稿日期：2024-11-04　修回日期：2025-03-02）

（编辑：舒安琴）