

五酯胶囊协同他克莫司治疗儿童激素耐药型肾病综合征的研究现状

陈家欢, 杨雪钧, 阳海平*

重庆医科大学附属儿童医院, 重庆

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月28日

摘要

激素耐药型肾病综合征(Steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)治疗难度大、周期长、预后相对较差。他克莫司是儿童SRNS最常用的免疫抑制剂, 但存在药代动力学个体差异大、治疗窗窄及需要定期监测血药浓度的缺点。五酯胶囊在早期临床中多联合用药以减少药物性肝损害的发生。但在随访过程中逐渐发现协同用药可以提高他克莫司的血药浓度, 进而降低他克莫司的用药剂量, 减轻他克莫司的不良反应。本文就五酯胶囊协同他克莫司治疗儿童SRNS的研究现状进行综述。

关键词

激素耐药型肾病综合征, 儿童, 他克莫司, 五酯胶囊

The Current Status of Research on Wuzhi Capsules Associated with Tacrolimus for the Treatment of Pediatric Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome

Jiahuan Chen, Xuejun Yang, Haiping Yang*

Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 28th, 2024

Abstract

Steroid-resistant nephrotic syndrome is difficult to treat, has a long cycle, and has a poor prognosis. *通讯作者。

文章引用: 陈家欢, 杨雪钧, 阳海平. 五酯胶囊协同他克莫司治疗儿童激素耐药型肾病综合征的研究现状[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2340-2345. DOI: 10.12677/acm.2024.1441300

sis. Tacrolimus is the most commonly used immunosuppressant for SRNS in Pediatric patients, but has the disadvantages of large individual differences in pharmacokinetics, a narrow therapeutic window and the need for regular monitoring of blood levels. Wuzhi capsules are mostly co-administered in early clinical practice to reduce the occurrence of drug-related liver damage. However, during the follow-up process, it was gradually found that the co-administration could increase the blood concentration of tacrolimus, which in turn reduced the dose of tacrolimus and reduced the adverse effects of tacrolimus. This article provides a review of the current state of research on Wuzhi capsules in combination with tacrolimus for the treatment of SRNS in children. We review the current status of research on pentothal capsules in co-administration with tacrolimus for the treatment of SRNS in children.

Keywords

Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome, Children, Tacrolimus, Wuzhi Capsules

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肾病综合征以大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿及高脂血症为主要临床表现，国外报道其发病率约为1.4~6.1/10万，是儿童最常见的肾小球疾病[1]。大多数患儿标准剂量激素治疗有效，但约有5%~15%的患儿经足量足疗程糖皮质激素治疗后蛋白尿仍不能完全缓解，称为激素耐药型肾病综合征[2] [3]。SRNS治疗难度大、周期长、预后相对较差，严重影响患者生活质量甚至威胁生命[4]。国际儿科肾脏协会(International Pediatric Nephrology Association, IPNA)及改善全球肾脏病预后组织(The Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)临床实践指南均推荐钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs)作为SRNS患儿治疗的一线的免疫抑制剂，包括他克莫司(Tacrolimus, TAC)及环孢素[3] [5]等。研究证明他克莫司与环孢素A对SRNS的治疗有效率并无明显统计学意义，因他克莫司不良反应相对较少，故被广泛应用于治疗儿童SRNS [6]。然而，他克莫司价格昂贵，且药代动力学个体差异大、治疗窗窄，需定期监测血药浓度，这些因素都不同程度限制其在临床中的使用[7]。中药南五味子系木兰科植物华中五味子的干燥成熟果实，经过醇提后可制成五酯胶囊，后者主要成分是五味子甲素[8]。五酯胶囊最初应用于器官移植病人以减轻药物性肝损伤，但在临床随访中发现其与他克莫司联用可提高他克莫司血药浓度，从而减少他克莫司用药剂量、减轻患者经济负担。近年来，五酯胶囊与他克莫司联用逐渐应用于治疗SRNS，但在儿童中的研究相对较少。本文将对合并用药的作用机制、安全性、有效性及卫生经济学效益进行总结及探讨。

2. 作用机制

他克莫司是从链霉菌属中分离的一种大环内酯类免疫抑制剂，最初用于治疗器官移植后的免疫排斥反应，从21世纪初开始用于治疗儿童肾病综合征。他克莫司治疗肾病的机制包括抑制细胞内钙调磷酸酶活性以抑制T淋巴细胞激活剂白介素-2(IL-2)的产生，同时稳定足细胞肌动蛋白以减少蛋白尿。其在体内主要经过细胞色素P450(CYP3A)酶代谢，吸收过程受CYP3A4、CYP3A5和P糖蛋白的调节，P糖蛋白同时还参与他克莫司在体内的转运[9]。这些成分的生物活性及表达水平会直接影响到他克莫司的吸收、

分布及代谢,而它们的表达量及活性与编码这些成分的基因多态性相关。研究已证实 CYP3A5、CYP3A7、PXR、SLCO1B1、IL-10 和 MDR1 等基因可以影响他克莫司的代谢,较多研究则集中在 CYP3A5 基因多态性影响他克莫司的血药浓度上,亦有多项研究证实,在相同条件下,CYP3A5*3*3 基因携带者(非表达者)的血药浓度比 CYP3A5*1*1 和 CYP3A5*1*3 (表达者)高[10] [11]。

五酯胶囊由南五味子经醇提法制备,其主要成分包括五味子甲素、五味子醇甲、五味子醇乙和五味子乙素等木脂素,其中五味子甲素是最主要的活性成分。研究发现相较于他克莫司,五味子木脂素对 CYP3A 酶的亲和力更高。现已证实,五味子甲素可与他克莫司竞争 CYP3A5 酶结合位点,五味子乙素可抑制肠道上皮细胞的药物转运体 P 糖蛋白,从而减少他克莫司排泄,降低他克莫司代谢速率,进而提高他克莫司生物利用度和血药浓度[12] [13]。

临床研究发现 CYP3A5 基因多态性和五酯胶囊均对他克莫司血药浓度有明显影响,故越来越多研究开始探索不同基因多态性背景下五酯胶囊对他克莫司血药浓度的影响[14] [15]。研究发现,无论是 CYP3A5 基因表达型还是非表达型,合并使用五酯胶囊都可以提高他克莫司的血药浓度。但是其研究结果却存在矛盾。有研究发现五酯胶囊对于 CYP3A5*3AG + AA (表达)基因型患者要比 CYP3A5*3GG (非表达)型的患者的增效作用更加的显著[16] [17]。但也有研究通过 PBPK 模型预测,发现五味子醇乙(SZB)可以将 CYP3A5 基因非表达者的他克莫司浓度增加 57%,而表达者的仅增加 26% [18]。

同时有研究发现,不同五味子木脂素对 CYP 和 P 糖蛋白的作用似乎也存在差异。部分五味子木脂素可以诱导 CYP DNA 的表达,亦有部分能抑制 CYP 蛋白活性。程能等通过实验发现高浓度五味子甲素、乙素在短期内(48 小时内)有抑制 CYP450 活性,而低浓度五味子甲素、五味子醇乙及五味子乙素(72 小时后)可诱导 CYP450 表达[19]。有学者进一步猜测这种矛盾的结论可能与药物作用时间的长短相关。因为其抑制 CYP 蛋白不需要 DNA 的转录及表达,所以能在较短的时间内及体外实验中表现出来,而诱导 CYP 表达则只能在 DNA 转录和翻译后发生,这一过程在体内可能需要更长时间[20]。除了对于 CYP 的影响外,五味子木脂素亦可通过影响底物反应而阻断 P 糖蛋白转运位点,已有研究提出五味子对 CYP3A/P-gp 的生物作用可能是不同成分五味子木脂素及其代谢产物的综合作用[21]。遗憾的是,目前对于五味子影响他克莫司药代动力学详细机制仍无确切定论。

3. 五酯胶囊协同他克莫司的影响

3.1. 五酯胶囊提高他克莫司的血药浓度

他克莫司的治疗窗较窄,适当的血药浓度才能较好地平衡其治疗效果和不良作用,IPNA 指南基于移植相关研究推荐其有效血药浓度范围为 5~10 ng/ml。一项基于儿童 SRNS 的随机对照研究中,自身对照和组间对照均证实合用五酯胶囊可提高他克莫司血药浓度[22]。更有研究发现联合使用五酯胶囊可使他克莫司的血药浓度提高 1.57~4.66 倍[23],且五酯胶囊联合他克莫司在 1~4 个月内均能提高他克莫司的血药浓度[24]。一项基于肾病综合征患者他克莫司群体药代动力学研究发现,在治疗的过程中患者合并使用五酯胶囊时的他克莫司清除率仅为未合用的 42.9%,且通过蒙特卡洛模拟发现无论是 CYP3A5*1*1、CYP3A5*1*3 或 CYP3A5*3*3 型基因携带者合并使用五酯胶囊均可有效减少他克莫司的用药剂量[25]。然而,在一项纳入 72 例患者的随机对照研究中发现,合并使用五酯胶囊后他克莫司的血药浓度显著升高,但是有 18 个患者在联合用药 2 个月 after 出现血药浓度不同程度下降,至 3 个月时趋于稳定[13]。综上所述,联合使用五酯胶囊可有效提高他克莫司的血药浓度,但对于有研究发现在合用第二个月出现他克莫司血药浓度下降,推测可能与木脂素的双相作用相关。同时结合 Wei 等[26]的研究发现血药浓度随着五酯胶囊的剂量增加逐渐增加,至五酯胶囊浓度为 450 mg/kg 时达到最大值,可推测五酯胶囊对他克莫司血药浓度的正作用存在一定阈值。正作用饱和后可能出现负作用,表现为降低他克莫司血药浓度。但这些研

究均存在样本量较小及研究的时间较短的局限性，无法明确五酯胶囊长期对于他克莫司治疗的影响。

3.2. 联合用药的有效性

研究发现，对免疫抑制剂治疗表现为完全缓解的 SRNS 患儿 10 年肾存活率为 94%，而无应答组仅为 43%，这一结果表明对免疫抑制剂的治疗反应可能影响预后，而在临床诊疗过程中达到目标血药浓度是治疗有效的前提[27]。一项随访时间为 12 个月的单中心回顾性研究纳入了 60 例免疫性肾小球疾病，分为单用他克莫司组和联合使用五酯胶囊组，发现联合使用五酯胶囊在各个时间点及总的蛋白尿缓解率均高于单用他克莫司组，且 3 个月、6 个月及总的缓解率均具有统计学差异，同时联合使用组患者首次达到完全或部分缓解的时间短于单用他克莫司组[28]。一项随访时间为 12 个月的回顾性队列研究中，纳入 57 例未联合使用五酯胶囊的和 36 例合并使用五酯胶囊肾病综合征患者发现，他克莫司联合五酯胶囊组的蛋白尿缓解率高于单用他克莫司组，差异具有统计学意义[29]。但这两项临床研究都是基于成人肾小球疾病，随访时间短，研究设计相对简单，故仍需要进一步的研究探究合并使用五酯胶囊对于儿童 SRNS 治疗有效性的影响。

3.3. 联合用药的安全性

他克莫司作为强效的免疫抑制剂，常见的副作用包括肾毒性、胃肠道反应、高血糖、高血压、高血脂、感染等。一项纳入 120 例难治性肾病综合征的随机对照试验在 4 个月的观察时间内发现，难治性肾病综合征患者在使用五酯胶囊协同他克莫司时的不良反应发生率为 6.7% (4/60)，未合并使用的不良反应发生率为 8.3% (5/60)，两者并没有统计学差异，且在研究过程中监测肝肾功能，两者的血尿素氮、血肌酐、ALT 及 AST 均无明显统计学差异[24]。一项纳入 194 例肾移植患者的回顾性研究发现，在联合用药一年内无论是最常见的细菌感染或腹泻，还是高血糖、肝功能损害等疾病均无明显差异[30]。同时，亦有研究证明五酯胶囊协同他克莫司在增加全身血药浓度的同时不会改变他克莫司在不同组织内的分布[31]。由此可见，在安全有效的血药浓度范围内协同口服五酯胶囊并不会额外增加药物不良反应的发生。但过高的血药浓度也可能导致不良反应的发生率提高。为了避免因为过度提高他克莫司的血药浓度而增加他克莫司副作用的风险，一项基于群体药代动力学及药物基因组学模型的研究探究了体重、CYP3A5 基因型及是否合并使用五酯胶囊这三个变量下他克莫司用药的初始剂量，为临床难治性肾病综合征患儿他克莫司的治疗提供了一定的参考[32]。但鉴于五酯胶囊可提高他克莫司的血药浓度，故仍需定期监测血药浓度，根据患者的个体情况调整用药剂量，避免因血药浓度未在合理范围内而影响患者的治疗。

3.4. 联合用药的经济效益

五酯胶囊协同他克莫司可在维持合理血药浓度的基础上有效减少他克莫司的用药剂量，且五酯胶囊的价格较他克莫司便宜，故可有效降低患者的家庭经济负担。一项基于肾移植的前瞻性研究发现合并使用五酯胶囊的患者每年可节约他克莫司的费用约减少 40%~60%，约合 1.4~2.5 万元[33]。Sun 等纳入 60 个特发性膜性肾病患者的分组队列研究中发现，在缓解率无明显统计学差异的前提下，实验组(TAC + WZC + 激素)和对照组(TAC + 激素)的治疗费用分别是 13702.62 ± 1458.32 元及 17796.87 ± 2469.27 元，两者相比具有显著的统计学差异[34]。之后，在使用他克莫司治疗肾脏疾病的回顾性研究中发现，合并使用五酯胶囊前后的治疗成本分别为 31.70 ± 11.33 元/天及 14.42 ± 4.48 元/天，两者相比有显著统计学差异，年治疗成本明显下降(6307.20 元/年) [35]。杨等在研究中分别计算了是否合并使用五酯胶囊时的治疗成本及药物成本 - 疗效比，发现其两者之间均有统计学差异[28]。以上研究均证实了合并使用五酯胶囊可有效减少 SRNS 的治疗费用，减轻患者家庭及社会的经济负担。

4. 小结

他克莫司作为一种强有效的免疫抑制剂被广泛应用于临床的各个领域。对于儿童 SRNS, IPNA 和 KDIGO 指南均推荐他克莫司作为治疗的一线免疫抑制剂。SRNS 的治疗周期长, 指南建议至少应用 6 个月以判定疗效, 但他克莫司的价格昂贵, 患者家属及社会均面临着较大的经济负担。在临床实践中发现五酯胶囊可以在不影响他克莫司有效性及安全性的基础上减少他克莫司的用药剂量, 故其被广泛应用。但是关于五酯胶囊对他克莫司的影响多基于成人移植相关领域, 研究面临着样本量少、实验时间短及结果评估参数有限等相关问题, 且研究主要集中于中国, 对中国以外的人群治疗效果不明, 对药物之间的相互作用机制研究尚不成熟。所以对于其在儿童 SRNS 的治疗仍需进一步探究, 以实现患儿个体化治疗方案及保证治疗的有效性。

参考文献

- [1] Vivarelli, M., Gibson, K., Sinha, A., *et al.* (2023) Childhood Nephrotic Syndrome. *Lancet*, **402**, 809-824. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01051-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01051-6)
- [2] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 激素耐药型肾病综合征诊治循证指南(2016) [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(11): 805-809.
- [3] Trautmann, A., Vivarelli, M., Samuel, S., *et al.* (2020) IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **35**, 1529-1561. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>
- [4] 朱月玲, 何雪, 王建炳, 等. 儿童特发性肾病综合征远期预后现状及影响因素[J]. 中华肾脏病杂志, 2023, 39(6): 473-478.
- [5] Rovin, B.H., Adler, S.G., Barratt, J., *et al.* (2021) Executive Summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, 753-779. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>
- [6] Choudhry, S., Bagga, A., Hari, P., *et al.* (2009) Efficacy and Safety of Tacrolimus versus Cyclosporine in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, **53**, 760-769. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.033>
- [7] Wang, C.B., Zhang, Y.J., Zhao, M.M. and Zhao, L.M. (2023) Population Pharmacokinetic Analyses of Tacrolimus in Non-Transplant Patients: A Systematic Review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **79**, 897-913. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03503-6>
- [8] 吴笑春, 辛华雯, 李罄, 等. 五酯胶囊对健康受试者他克莫司药动学的影响[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(8): 647-650.
- [9] Miedziaszczyk, M., Bajon, A., Jakielska, E., *et al.* (2022) Controversial Interactions of Tacrolimus with Dietary Supplements, Herbs and Food. *Pharmaceutics*, **14**, Article 2154. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102154>
- [10] 张恩瑶, 向倩, 谢秋芬, 等. CYP3A5 基因多态性的他克莫司个体化用药临床研究分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(8): 864-868.
- [11] Zong, Y.P., Wang, Z.J., Zhou, W.L., *et al.* (2017) Effects of CYP3A5 Polymorphisms on Tacrolimus Pharmacokinetics in Pediatric Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *World Journal of Pediatrics*, **13**, 421-426. <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0035-4>
- [12] 刘杰, 徐剑, 郭江涛. 五味子活性成分及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 206-215.
- [13] 廖明昊, 朱旭, 王鸣璐, 等. 五酯胶囊提高他克莫司血药浓度的耐受性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(8): 812-815.
- [14] Huang, Q., Lin, X., Wang, Y., *et al.* (2022) Tacrolimus Pharmacokinetics in Pediatric Nephrotic Syndrome: A Combination of Population Pharmacokinetic Modelling and Machine Learning Approaches to Improve Individual Prediction. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 942129. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.942129>
- [15] Li, J., Chen, S., Qin, X., *et al.* (2017) Wuzhi Tablet (*Schisandra sphenanthera* Extract) Is a Promising Tacrolimus-Sparing Agent for Renal Transplant Recipients Who are CYP3A5 Expressers: A Two-Phase Prospective Study. *Drug Metabolism and Disposition*, **45**, 1114-1119. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.076737>
- [16] 杨燕, 辛华雯, 刘飞, 等. 五酯胶囊对他克莫司增效作用与 CYP3A5*3 基因多态性的相关性研究[J]. 中国药房, 2017, 28(5): 581-585.

- [17] 马景胜, 杨文涛, 朱红飞, 等. 五酯胶囊提升他克莫司浓度与供肝 CYP3A5 基因多态性的相关性[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(4): 271-274.
- [18] He, Q., Bu, F., Wang, Q., *et al.* (2022) Examination of the Impact of CYP3A4/5 on Drug-Drug Interaction between Schizandrol A/Schizandrol B and Tacrolimus (FK-506): A Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 4485. <https://doi.org/10.3390/ijms23094485>
- [19] 陈倩. 五味子对大鼠肝 CYP3A 酶抑制和诱导双重作用机制的探讨[D]: [硕士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2011.
- [20] 翟健秀, 刘志惠, 韩娜, 等. 五味子对 CYP450 活性的影响及其机制探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(1): 52-55.
- [21] Zhang, F., Zhai, J., Weng, N., *et al.* (2022) A Comprehensive Review of the Main Lignan Components of Schisandra chinensis (North Wu Wei Zi) and Schisandra sphenanthera (South Wu Wei Zi) and the Lignan-Induced Drug-Drug Interactions Based on the Inhibition of Cytochrome P450 and P-Glycoprotein Activities. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 816036. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.816036>
- [22] 许云鹏. 五酯胶囊对难治性肾病综合征患儿他克莫司血药浓度影响[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015.
- [23] Zhang, H., Bu, F., Li, L., *et al.* (2018) Prediction of Drug-Drug Interaction between Tacrolimus and Principal Ingredients of Wuzhi Capsule in Chinese Healthy Volunteers Using Physiologically-Based Pharmacokinetic Modelling. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **122**, 331-340. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12914>
- [24] 朱可庆, 王莹, 葛国军, 等. 五酯胶囊对难治性肾病综合征患者他克莫司血药浓度及肝肾功能的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(5): 726-729.
- [25] 杨琳. 原发性肾病综合征患者他克莫司剂量优化及预测模型研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2022.
- [26] Wei, H., Tao, X., Di, P., *et al.* (2013) Effects of Traditional Chinese Medicine Wuzhi Capsule on Pharmacokinetics of Tacrolimus in Rats. *Drug Metabolism and Disposition*, **41**, 1398-1403. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.050302>
- [27] Trautmann, A., Schnaidt, S., Lipska-Ziętkiewicz, B.S., *et al.* (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 3055-3065. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101121>
- [28] 杨宁, 陈吉林, 刘顺芳, 等. 单用他克莫司和联合五酯胶囊治疗免疫性肾小球疾病的单中心回顾性研究[J]. 医学与哲学, 2017, 38(10): 34-36, 53.
- [29] 钟羚君, 胡琳璘, 何杰, 等. 3 种中成药辅助他克莫司治疗肾病综合征的临床疗效分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(11): 1285-1291.
- [30] Cheng, F., Li, Q., Wang, J., *et al.* (2021) Effects and Safety Evaluation of Wuzhi Capsules Combined with Tacrolimus for the Treatment of Kidney Transplantation Recipients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **46**, 1636-1649. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13493>
- [31] Qin, X.L., Bi, H.C., Wang, C.X., *et al.* (2010) Study of the Effect of Wuzhi Tablet (*Schisandra sphenanthera* Extract) on Tacrolimus Tissue Distribution in Rat by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry Method. *Biomedical Chromatography*, **24**, 399-405. <https://doi.org/10.1002/bmc.1305>
- [32] Chen, X., Wang, D.D., Xu, H. and Li, L.P. (2020) Optimization of Initial Dosing Scheme of Tacrolimus in Pediatric Refractory Nephrotic Syndrome Patients Based on CYP3A5 Genotype and Coadministration with Wuzhi-Capsule. *Xenobiotica*, **50**, 606-613. <https://doi.org/10.1080/00498254.2019.1669844>
- [33] 辛华雯, 李馨, 吴笑春, 等. 五酯胶囊与他克莫司合用对肾移植受者的成本与效果评估研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(4): 295-298.
- [34] Sun, Z., Ren, M., Wu, Q. and Du, X.Y. (2014) Co-Administration of Wuzhi Capsules and Tacrolimus in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: Clinical Efficacy and Pharmacoeconomics. *International Urology and Nephrology*, **46**, 1977-1982. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0801-3>
- [35] 王硕, 黄建萍, 都娟, 等. 五酯胶囊在服用他克莫司的肾脏疾病患儿中的作用及成本效果分析[J]. 中国医刊, 2016, 51(3): 107-109, 110.