

他克莫司较其它免疫抑制剂在儿童难治性肾病综合征中疗效比较

倪艺齐*, 刘运广#, 颜嘉葳, 张晓旭, 戴晓琳, 李子阳

右江民族医学院附属医院, 广西 百色

收稿日期: 2023年6月6日; 录用日期: 2023年7月1日; 发布日期: 2023年7月10日

摘要

儿童难治性肾病综合征(Refractory nephropathy syndrome, RNS)影响着数以万计的儿童, 发病率因种族和地点而异。检索文献发现近年来对于该疾病的治疗是一个巨大挑战。RNS常导致的最终结局为进行性肾功能衰竭, 并且在治疗中通常存在与毒性相关的并发症、死亡率和成本问题从而变得复杂。为努力改善RNS患儿预后, 同时考虑持续缓解和减少不良反应的问题, 以下几种免疫抑制剂, 如霉酚酸酯(MMF)、环孢菌素(CsA)、他克莫司(TAC)、环磷酰胺(CTX)和利妥昔单抗(RTX)、左旋咪唑(LMS)等已单独或结合世界各地儿童肾脏专科疾病中的广泛差异使用, 因此结果各不相同。其中TAC疗效尤为突出, 虽然有不少文献将TAC与各类免疫抑制剂进行两两疗效对比, 但没有综合性归纳, 因此, 本文将对TAC与其他免疫抑制剂在治疗儿童RNS上的疗效做一个综合性论述。

关键词

儿童, 难治性肾病综合征, 免疫抑制剂, 他克莫司

Tacrolimus Compared with Other Immunosuppressants in Children with Refractory Nephrotic Syndrome

Yiqi Ni*, Yunguang Liu#, Jiawei Yan, Xiaoxu Zhang, Xiaolin Dai, Ziyang Li

Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: Jun. 6th, 2023; accepted: Jul. 1st, 2023; published: Jul. 10th, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

Abstract

Refractory nephropathy syndrome (RNS) affects tens of thousands of children, with rates varying by ethnicity and location. A search of the literature found that the treatment of the disease has been a major challenge in recent years. RNS often leads to progressive renal failure, which is often complicated by toxicity-related complications, mortality, and cost. In an effort to improve the prognosis of children with RNS, while considering sustained remission and reduction of adverse effects, the following immunosuppressants, such as mycophenolate mofetil (MMF), cyclosporine (CsA), tacrolimus (TAC), cyclophosphamide (CTX) and rituximab (RTX), levamisole (LMS), etc., have been used alone or in combination with wide differences in specialist diseases of the kidney of children around the world, so the results vary. Among them, the efficacy of TAC is particularly prominent, although there are many literature comparing the efficacy of TAC with various immunosuppressants, but there is no comprehensive summary, therefore, this article will make a comprehensive discussion of the efficacy of TAC and other immunosuppressants in the treatment of RNS in children.

Keywords

Children, Refractory Nephrotic Syndrome, Immunosuppressant, Tacrolimus

Copyright © 2023 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

肾病综合征(NS)是因肾小球滤过膜通透性增加使血浆蛋白的大量流失的一种临床综合征[1], 而出现“三多一少”(多蛋白尿、多水肿、多血脂、少血浆白蛋白)的特征[2], 这些症状都极大影响患儿的生活质量。它与足细胞损伤、肾小管间质纤维化和肾小球硬化有关[3]。自二十世纪五十年代以来, 口服皮质类固醇一直是所有 NS 儿童的主要治疗手段, 大多数患者在口服强的松(PDN) 4 周内有所反应[4]。然而, 皮质类固醇有重要的副作用, 60%~80%的患者复发, 经常复发或类固醇依赖。由于这些原因, 许多患者需要使用二线类固醇免疫调节药物, 这些药物大大提高了无复发率以及生存率, 同时避免了许多使用 PDN 后的相关的毒性[4]。但到目前为止, 还没有针对儿童 RNS 完全缓解的特定治疗方法[5]。其肾脏组织病理学有微小病变型(MCD)、系膜增生性肾小球肾炎(MesPGN)、膜性肾病(MN)、局灶节段硬化性肾小球肾炎(FSGS)和膜增生性肾小球肾炎(MPGN)几类, 病理类型可相互转换, 在儿童 NS 中以 MCNS 最为常见, 但随着年龄的增长, FSGS 和 MN 的风险增加[6], 甚至在治疗过程中可能有一个“三部曲”(MCD→MesPGN→FSGS)的改变, 另外在接受类固醇治疗后, 患者可能会转为类固醇抵抗(SR)、类固醇依赖(SD)、频繁复发(FR)NS。儿童 RNS 易患急性肾功能衰竭(AKI)、慢性肾功能衰竭(CRF), 甚至终末期肾脏疾病(ESRD), 这给患儿及其家人带来了沉重的负担。目前的研究热点探讨了儿童 RNS 的治疗方法, 2021 年 KDIGO 肾小球疾病管理临床实践指南建议将吗替麦考酚酯(MMF)或利妥昔单抗(RTX)作为小儿 FRNS 和 SDNS 的皮质类固醇调节用药[7]。

2. 作用机制

TAC 又称 FK 506, 是 RNS 患者的一线免疫抑制剂[8], 该免疫途径主要是通过与细胞质蛋白受体结

合而形成 FKBP 12-FK 506 复合物, 该复合物不仅可与 T 淋巴细胞中的钙调神经磷酸酶相互作用并抑制其作用, 使 T 细胞核因子不能被激活, 最终, 抑制白介素 2 (IL-2) 的转录和 T 淋巴细胞的信号转导[9]; 另一方面, 通过抑制 T 细胞衍生物生长因子对 B 细胞的影响降低炎症因子水平及抗体产生, 从而调节免疫力, 并最终引起免疫抑制以达到治疗效果[10]。非免疫途径是抑制钙调神经磷酸介导的脱磷酸化, 一方面不仅可稳定细胞骨架结构还可促进足细胞修复; 另一方面, TAC 也可以与瞬时受体电位阳离子通道 6 蛋白(TRPC 6)结合, 抑制 TRPC 6 活性和足细胞的损伤而减少蛋白尿的产生[11]。国际小儿肾脏病学协会(IPNA)的小儿肾脏科医生和肾脏遗传学家、肾脏病理学家和成人肾脏科医生在内的专家小组现已就儿童 RNS 的诊断和管理制定了全面的临床实践建议, 他们建议将 CNI (CsA 和 TAC)作为 RNS 患儿的一线免疫抑制治疗, 并在确诊后开始使用[12]。CsA 通过抑制足细胞上 synaptopodin (突触极蛋白)的磷酸化并减少其降解, 从而达到稳定足细胞骨架并减少足细胞损伤的效果; 对于 MMF 其作用机制是通过选择性抑制 T 和 B 淋巴细胞中的 DNA 复制[13]; CTX 可在肝微粒体酶催化作用下分解并释放具有强烷基化作用的磷酸胺氮芥来抑制细胞增殖, 非特异性杀死抗原敏感的小淋巴细胞, 限制其转化为免疫母细胞; RTX 是一种抗 CD 20 单克隆抗体, 一方面在胸腺、脾脏、外周血和淋巴结的 B 淋巴细胞中与 CD 20 特异性结合, 使其裂解; 其二, 直接与足细胞表达的鞘磷脂磷酸二酯酶酸样 3b 蛋(SMPDL 136)结合稳定足细胞并防止细胞凋亡。LMS 是一种被认为具有免疫调节特性的驱虫剂, LMS 的确切作用机制尚未明确阐明, 它可激活更多的 CD 4 与 CD 8 细胞[14] [15]。尽管 LMS 在作用于 T 细胞上比在 B 细胞上更活跃, 但它也增强体液免疫应答, 促进嗜中性粒细胞存活、趋化和吞噬作用, 并且可以作为佐剂来增强对疫苗的应答[14]。最后, LMS 也可通过激活糖皮质激素受体直接作用于足细胞[15]。最近的研究表明, LMS 对足细胞有额外的直接影响, 在永生化的人类足细胞培养物中, 作者能够证明 LMS 增强了糖皮质激素受体(GR)的表达和活性, GR 存在于肾小球细胞与足细胞中。此外, LMS 在嘌呤霉素氨基核苷(PAN)处理的细胞模型中保护足细胞, 在该模型中, LMS 的有效性被 GR 拮抗剂米非司酮(RU 486)阻断, 表明 GR 信号传导是 LMS 作用的关键靶向目标[15]。PAN 处理足细胞中 Bcl-2 的活化, 使 GR 恢复活性和 p53 的还原导致足细胞凋亡的抑制。另一项研究表明, 活化 GR 和 Rho-A 基因的表达, 从而增强肌动蛋白的稳定性, 这些数据表明, LMS 可能对成人和儿童肾病综合征有效[16]。

3. 有效性判断

1) 完全缓解(CR): 尿蛋白转阴, 血清白蛋白恢复正常; 2) 部分缓解(PR): 尿蛋白 24 小时定量于初始值相比减少 $\geq 50\%$, 血清白蛋白水平增加; 3) 无效果或不缓解: 尿蛋白 24 小时定量相对于初始值减少 $< 50\%$ 或病情恶化。这里, 总有效数 = 完全缓解 + 部分缓解[17]。

4. 疗效对比

4.1. TAC & MMF

在 AditiSinha [18]等的一项意向性治疗分析中显示, MMF 组一年内结局良好(包括持续缓解和罕见复发)的患者比例明显低于 TAC 组。接受 MMF 治疗的患者复发发生率显著高于 TAC 组。虽然持续缓解的患者比例没有差异, 但与 TAC 相比, 接受 MMF 的患者类固醇耐药复发的风险显著更高, 治疗失败的风险显著增加(包括频繁复发和类固醇耐药), 因此 TAC 与 MMF 相比, 结局良好(包括完全和部分缓解或不伴不常见类固醇敏感性复发)的患者比例显著。接受 TAC 或 MMF 治疗的患者发生不良事件的频率, 包括轻微感染、皮质类固醇毒性和生化异常相似。另外, 与 TAC 相比, 主要与感染或其他复发并发症相关的严重不良反应在接受 MMF 的患者中显示出更高的趋势[18]。有研究[19]表明根据组织学诊断, 包括微小病变、局灶节段性肾小球硬化症和弥漫性系膜增生, 在所有亚组中, 虽 MMF 治疗的总体副作用发生

概率分别与 CsA 或 TAC 治疗相似, 但 MMF 的完全缓解率显著高于 CsA。MMF 具有免疫抑制和抗蛋白尿作用, 通常耐受性良好, 且无肾毒性, 但治疗应在药物监测的指导下进行, 以避免因剂量不足而复发, 现许多研究描述了停用 MMF 后肾病综合征的快速复发, 当然这可能也与药物监测不当有一定关系。在 SRNS 患者中, MMF 对此类特定患者也是有益的, 但是需要更多的经验来建立最有效的联合或序贯治疗以达到完全或部分缓解[20]。也有报道[21]表明 RTX 以及 TAC 和 MMF 的组合可以有效实现小儿 RNS 的完全缓解, 这种治疗方案的优点是无需长期使用大剂量类固醇治疗, 但目前需要大量的临床数据来支持。

4.2. TAC & CsA

CsA 和 TAC 均属于钙调磷酸酶抑制剂(CNIs), 但 TAC 的临床特征在几个方面不同于 CsA, 其一, TAC 比 CsA 具有更强的免疫抑制作用, 主要是因为 TAC 与钙调神经磷酸酶的 FK 506 结合蛋白的复合物具有更强的亲和力。其二, TAC 作为抗淋巴细胞药物的作用比 CsA 强得多, 证明了 TAC 在体外抑制抗原驱动的 T 细胞活化、细胞因子的产生和淋巴细胞增殖方面具有更强的效力。在一项研究中[22]表明 CsA 可能是 SRNS 的有效和安全的治疗方法, 但数据并不充足, 需要更多的随机对照研究来彻底评估 CsA 在治疗 SRNS 中的作用。其三, TAC 不仅具有免疫抑制作用, 还具有很强的抗炎作用[2]。此外, 相较于 CsA, TAC 具有的不良反应更少, 因此受到的重视及应用越来越多, 逐渐成为治疗儿童 RNS 的一线用药[23]。

4.3. TAC & CTX

环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)治疗儿童 RNS 有效性肯定。在一项研究中, TAC 和 CTX 在减少复发频率和辅助激素减量方面在 SDNS/FRNS 的治疗中表现出同样的有效性, 但是 CTX 存在着性腺毒性和骨髓抑制的风险。特别是在青春期儿童中, 考虑到良好的疗效, 减少不良反应和性腺毒性的优点, TAC 被视为 CTX 的替代品。因此, 在 RNS 的儿童治疗中使用泼尼松可与 TAC 联合, 这有助于改善临床效果并减少副作用[24]。这与张佳仪[25]的研究结果相同。在一项 RTX、CTX 和 TAC 作为儿童 FRNS 或 SDNS 的首选类固醇类调节药物的比较的研究[26]中结果显示 CTX 组的感染频率是 TAC、RTX 组的两倍。但在 Arash Abbasi [27]的一项的研究结果中表明 CTX 对 SRNS 患者的病情缓解并没有显著效果。以上不同结论可能与随机对照试验的规模、数量差异有关, 为排除个别案例的影响, 本文有对另外相关随机对照实验的文章进行大量的检索, 其中, 在一个结合网状 meta 分析不同免疫抑制剂对 MN 治疗和成本效益分析[28]结果中发现, 在使用相同的糖皮质激素的基础上, 使用 CTX 无疑是国内最便宜且疗效最显著的治疗方法。尽管单剂量成本较高, 但与 CTX 相比, TAC 的完全缓解率显著提高。有一关于经 CTX 联合激素治疗类固醇耐药性 NS (肾活检确诊 MN)的一 7 岁男孩失败后改用 TAC 联合激素治疗的病例报道[29], 实验结果中表明 TAC 加泼尼松的治疗效果令人满意。在一个大量实验数据的实验[30]结果中也表明泼尼松加 TAC 的方案无疑可以产生更高的缓解率和长期安全性。超过 60%的患者可以在 24 个月内达到完全缓解或部分缓解, 并且复发很少。在一项 Deirdre Hahn、Elisabeth M Hodson 等人[31]的一项研究结论中指出: 虽然与静脉注射 CTX 相比, TAC 对患有紫癜性肾病(IgAV)和严重肾脏疾病(如难治性肾病综合征)的儿童或成人的疗效可能没有益处, TAC 治疗的儿童的不良反应(尤其是感染)可能较低。

4.4. TAC & RTX

特发性肾病综合征是儿童中最常见的肾小球疾病, RTX 是一种对存在于 B 淋巴细胞中的 CD 20 抗原的有效和安全性选择的单克隆抗体[32]。Colucci 等报道, 记忆 B 细胞区室的切换可能是 RTX 治疗 NS 复

发的强预测因子,表明该 B 细胞亚群可能在 NS 的发病机制中起关键作用[33]。Bashford-Rogers 等人研究了免疫抑制药物对免疫介导疾病中 B 细胞受体的影响。RTX 减少了循环 B 细胞的数量,但持续存在的细胞在很大程度上是同种型转换和克隆扩增的[34]。在 TAC 可诱导 CsA 和 MMF 耐药性小儿肾病综合征的缓解[2]一文中对此进行了广泛的检索,并确定了 RTX 在 NS 患儿中的应用。在这方面有一些病例报告,大多数病例报告和系列研究都证明了 RTX 在治疗 NS 方面的成功,特别是在 SDNS 和 FRNS 的患儿中。在一项针对 78 名“难治性”的 NS 患者的研究中,Roussel 等人[35]表明,RTX 治疗后稳定缓解和用其他药物治疗的患者的健康相关生命质量(HRQOL)评分分别为 74.7、72.6 和 76.2,RTX 治疗患者稳定缓解期间的“School functioning”评分较低。最近的一项研究表明,与治疗前相比,RTX 输注后 6 个月的总体生活质量评分有所改善,尤其是身体、情绪和 School functioning 评分[36]。最近,Ravani 等报道,单剂量 RTX 诱导率为 53% (15 人中的 8 人)患有早期极低剂量 SDNS 的儿童长期缓解(5 年),无需任何其他治疗[37]。并且在最近的一项回顾性研究中,分析了 500 多名 SDNS 或 SRNS 儿童对 RTX 的反应,若在 RTX 治疗之前接受了每一种额外的类固醇调节剂,则患者复发的可能性增加 19% [38]。同样的研究表明 RTX 的输注次数或总剂量影响着复发生存率。在这些患者中,与仅接受单次剂量的儿童相比,使用两次剂量(375 mg/m²)无复发生存率增加 4 至 5 个月[38]。虽然 RTX 在 RNS 患者中显示出有希望的结果,但其非常高的成本和获得它的困难,尤其是在贫穷国家,使得 TAC 成为这些患者和他们的治疗医生的新希望[2]。TAC 与烷基化剂相比,单一疗法有效,且在感染和恶性肿瘤方面的发生率较低,因此许多临床医生更喜欢使用 TAC 进行治疗,以避免与细胞毒性剂和高剂量类固醇相关的更严重的不良事件[39]。然而,与 TAC 相关的长期肾毒性、需要密切监测药物水平以及更高的复发率是相当令人担忧的问题[40]。最新的肾脏疾病改善全球结局指南(KDIGO)将烷基化剂的适应症限制在进展风险高的患者,并将 CNIs 作为替代疗法[41]。然而,迄今为止尚不清楚 RTX 输注前后的治疗策略。有研究人员认为 RTX 在 RNS 中的阳性结果比阴性结果多得多,这是一个重要的偏倚。尽管大多数关于 RTX 在儿科患者中使用的报告尚未发现明显的副作用,但 RTX 的长期不良事件尚不确切[42],因此有大量专家认为 RTX 仅可作为二线治疗[43]。

4.5. TAC & LMS

LMS 通常耐受性良好,而且价格低廉,这与低收入国家尤其相关。它多在在“黑市”上使用,以增强可卡因的作用。其最常见的副作用包括白细胞减少、胃肠道症状和轻度发热[16]。罕见的粒细胞缺乏症的病例已被报道。此外,LMS 可诱导抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)阳性血管炎,表现为皮疹和/或关节炎[16] [44]。LMS 可作为糖皮质激素助减剂用于治疗儿童 NS,该药在全球的供应都有限,仅获美国 FDA 批准用作抗蠕虫药。一项队列研究纳入了 71 例使用 LMS 治疗肾病综合征的儿童,发现 33 例受检患儿中有 12 例为 ANCA 阳性[45]。这 12 例患儿中仅 2 例出现了提示 ANCA 相关血管炎的临床表现,导致停用 LMS [45]。另外在下列研究证实了 LMS 的有效性:一项纳入了接受标准类固醇治疗的患儿的国际临床试验显示,相比安慰剂,加用 LMS 治疗后延长了 1 年类固醇停药后的复发期,提高了 12 个月的缓解率[46]。另一项关于 FRNS 或 SDNS 患儿的非盲试验中,LMS 组(隔日 2.5 mg/kg)和 MMF 组(750~1000 mg/m²)的缓解维持率、类固醇使用减少率及复发率相近,两组的不良反应发生率低且相近[47]。LMS 治疗 RNS 的最佳持续时间尚未确定,但在治疗中定期监测 ANCA 滴度是必须的。基于粒细胞缺乏症、ANCA 和相关疾病的风险,以及缺乏明确的适应症,LMS 被从美国和欧洲的市场上移除。从历史上看,LMS 用于治疗感染、结肠癌、麻风病以及各种皮肤病症,包括皮肤感染、扁平苔癣、疣、复发性口腔溃疡和遗传病综合症,除了 NS [14] [15]。在几份回顾性报告提示 LMS 可有效降低 RNS 复发频率[14]。在一项系统的 Cochrane 评价中,使用 LMS 治疗 4 至 12 个月,NS 复发风险减半[48]。鉴于 KDIGO 推荐使用 LMS 治疗停用后副作用发生率低,且大多数不良事件会改善[49]。LMS 可能是 FRNS 患者的有价值的替代疗法。

此外, 已经有研究表明, 即使在停用 LMS 后, 也可以实现长期缓解。因此, LMS 可被视为治疗 RNS 的宝贵选择, 特别是在免疫抑制药物禁忌症的情况下[49]。然而, 这些结果没有充分有力的随机对照研究来证实。有迹象表明[50], 与 CTX 和 MMF 相比, 其效果较差, 但与这两种药物相比, 不良反应是减少的。然而, 仍然缺乏比较不同类固醇节用药物与 LMS 治疗 RNS 的随机对照试验。通过在 Cochrane、Pubmed、Embase、中国知网、万方等数据库大量的检索均没有发现 TAC 与 LMS 治疗 RNS 的随机对照试验。只能通过少量的间接证据来证明 TAC 治疗 RNS 患儿的疗效可能优于 LMS, 但其不良反应的比较暂不清楚, 期望后续有更多的临床数据来做出 TAC 与 LMS 分别治疗 RNS 患儿疗效及其不良反应比较的结论。

5. 结论

以上免疫抑制剂均在与使用糖皮质激素治疗水平上联合用药, 作为一个糖皮质激素的调节应用, 综合对比疗效与其安全性可以看出, TAC 的在儿童 RNS 中的应用较其他类免疫抑制剂(除 LMS 外)的疗效及安全性还是较明确的, 更有优势。此外, 期望有进一步的研究来阐明特发性肾病综合征的发病机制, 以开发治愈性疗法, 而不是维持缓解的疗法。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Ahmed, H.M. (2019) Tacrolimus Can Induce Remission in Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil Resistant Pediatric Onset Nephrotic Syndrome. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, **13**, 322-327.
- [3] Sachdeva, S., Khan, S., Davalos, C., et al. (2021) Management of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Cureus*, **13**, e19363. <https://doi.org/10.7759/cureus.19363>
- [4] Zotta, F., Vivarelli, M. and Emma, F. (2022) Update on the Treatment of Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **37**, 303-314. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04983-3>
- [5] Varghese, R. and Majumdar, A. (2022) A New Prospect for the Treatment of Nephrotic Syndrome Based on Network Pharmacology Analysis. *Current Research in Physiology*, **5**, 36-47. <https://doi.org/10.1016/j.crphys.2021.12.004>
- [6] Vivarelli, M., Massella, L., Ruggiero, B., et al. (2017) Minimal Change Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 332-345. <https://doi.org/10.2215/CJN.05000516>
- [7] 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>
- [8] Mo, X., Chen, X., Wang, X., et al. (2022) Prediction of Tacrolimus Dose/Weight-Adjusted Trough Concentration in Pediatric Refractory Nephrotic Syndrome: A Machine Learning Approach. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, **15**, 143-155. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S339318>
- [9] Zhang, X., Lin, G., Tan, L., et al. (2018) Current Progress of Tacrolimus Dosing in Solid Organ Transplant Recipients: Pharmacogenetic Considerations. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **102**, 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.054>
- [10] 邓薇, 王利民, 黄远莲, 等. 霉酚酸酯联合他克莫司治疗激素抵抗型难治性肾病综合征分析[J]. 世界临床医学, 2019, 13(1): 64-65.
- [11] 杨乔焕, 高岩. 免疫抑制剂在儿童难治性肾病综合征的应用进展[J]. 国际儿科学杂志, 2014, 41(3): 281-287.
- [12] 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>
- [13] 耿海云, 季丽娜, 陈朝英, 等. 霉酚酸酯和环孢素 A 治疗儿童原发性难治性肾病综合征的临床疗效观察[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(9): 651-656.
- [14] Vivarelli, M. and Emma, F. (2019) Levamisole for Children with Nephrotic Syndrome: New Evidence for the Use of an "Old" Drug. *Kidney International*, **95**, 25-28. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.008>
- [15] Muhlig, A.K., Lee, J.Y., Kemper, M.J., et al. (2019) Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 860. <https://doi.org/10.3390/jcm8060860>

- [16] Jiang, L., Dasgupta, I., Hurcombe, J.A., *et al.* (2015) Levamisole in Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: Usefulness in Adult Patients and Laboratory Insights into Mechanisms of Action via Direct Action on the Kidney Podocyte. *Clinical Science (London)*, **128**, 883-893. <https://doi.org/10.1042/CS20140749>
- [17] 孙蕾, 匡新宇, 康郁林, 等. 环孢霉素 A 与他克莫司治疗儿童难治性肾病综合征疗效及安全性对照研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(8): 625-631.
- [18] Sinha, A., Gupta, A., Kalaivani, M., *et al.* (2017) Mycophenolate Mofetil Is Inferior to Tacrolimus in Sustaining Remission in Children with Idiopathic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Kidney International*, **92**, 248-257. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.019>
- [19] Assadi, F., Mazaheri, M. and Sadeghi-Bodj, S. (2022) Randomized Controlled Trial to Compare Safety and Efficacy of Mycophenolate vs. Cyclosporine after Rituximab in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pharmacotherapy*, **42**, 690-696. <https://doi.org/10.1002/phar.2721>
- [20] Querfeld, U. and Weber, L.T. (2018) Mycophenolate Mofetil for Sustained Remission in Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **33**, 2253-2265. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3970-y>
- [21] Ambarsari, C.G., Saraswati, M. and Laudza, G.S. (2022) Rituximab, Mycophenolic Acid, and Calcineurin Inhibitors Achieve Long-Term Remission in Pediatric Focal Segmental Glomerulosclerosis with Steroid-Resistant and Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome: A Report of Two Cases. *Case Reports in Nephrology and Dialysis*, **12**, 167-177. <https://doi.org/10.1159/000525776>
- [22] Lv, J., Luo, S., Zhang, Y., *et al.* (2021) The Effectiveness of Cyclosporine A for Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e28186. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028186>
- [23] Lombel, R.M., Hodson, E.M. and Gipson, D.S. (2013) Treatment of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children: New Guidelines from KDIGO. *Pediatric Nephrology*, **28**, 409-414. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2304-8>
- [24] 吴挺柏, 王婷, 阮静维. 他克莫司与环磷酰胺分别联合泼尼松治疗儿童难治性肾病综合征临床观察[J]. 中国实用医药, 2020, 15(14): 127-129.
- [25] 张佳仪, 魏素玲, 芮淑敏, 等. 他克莫司治疗儿童激素抵抗型肾病综合征研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(5): 392-395. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.05.020>
- [26] Wang, L., Zhu, J., Xia, M., *et al.* (2022) 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. *Archives of Medical Science*, **18**, 275-278. <https://doi.org/10.5114/aoms/145587>
- [27] Esfahani, S.T., Afsharipour, M., Abedzadeh, A.A., *et al.* (2020) The Effect of Oral Cyclophosphamide in the Treatment of Children with Refractory Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, **14**, 478-481.
- [28] Dai, P., Xie, W., Yu, X., *et al.* (2021) Efficacy and Cost of Different Treatment in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: A Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis. *International Immunopharmacology*, **94**, Article ID: 107376. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107376>
- [29] Cui, K.H., Zhang, H. and Tao, Y.H. (2022) Idiopathic Membranous Nephropathy in Children: A Case Report. *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 5387-5393. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i16.5387>
- [30] Wang, R., Wang, M., Xia, Z., *et al.* (2021) Long-Term Renal Survival and Related Risk Factors for Primary Membranous Nephropathy in Chinese Children: A Retrospective Analysis of 217 Cases. *Journal of Nephrology*, **34**, 589-596. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00816-y>
- [31] Hahn, D., Hodson, E.M. and Craig, J.C. (2023) Interventions for Preventing and Treating Kidney Disease in IgA Vasculitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, CD005128. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005128.pub4>
- [32] Chang, D., Gong, M., Liu, C., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Rituximab for Childhood Refractory Nephrotic Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina Clínica (Barc)*, **157**, 418-426. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.07.039>
- [33] Colucci, M., Carsetti, R., Cascioli, S., *et al.* (2016) B Cell Reconstitution after Rituximab Treatment in Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 1811-1822. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050523>
- [34] Bashford-Rogers, R., Bergamaschi, L., McKinney, E.F., *et al.* (2019) Analysis of the B Cell Receptor Repertoire in Six Immune-Mediated Diseases. *Nature*, **574**, 122-126. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1595-3>
- [35] Roussel, A., Delbet, J.D., Micheland, L., *et al.* (2019) Quality of Life in Children with Severe Forms of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Stable Remission—A Cross-Sectional Study. *Acta Paediatrica*, **108**, 2267-2273. <https://doi.org/10.1111/apa.14912>
- [36] Wang, L., Hua, R., Zhu, Y., *et al.* (2021) Single Dose of Rituximab in Children with Steroid-Dependent/Frequently

- Relapsing Nephrotic Syndrome, Clinical Efficacy and Evaluation of Health-Related Quality of Life. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, **1**, 109-115.
- [37] Ravani, P., Lugani, F., Pisani, I., *et al.* (2020) Rituximab for Very Low Dose Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children: A Randomized Controlled Study. *Pediatric Nephrology*, **35**, 1437-1444. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04540-4>
- [38] Chan, E.Y., Webb, H., Yu, E., *et al.* (2020) Both the Rituximab Dose and Maintenance Immunosuppression in Steroid-Dependent/Frequently-Relapsing Nephrotic Syndrome Have Important Effects on Outcomes. *Kidney International*, **97**, 393-401. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.033>
- [39] You, L., Ye, P., Xiao, G., *et al.* (2021) Rituximab for the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy with Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **51**, 2870-2880. <https://doi.org/10.3906/sag-2104-177>
- [40] Angioi, A., Lepori, N., Lopez, A.C., *et al.* (2018) Treatment of Primary Membranous Nephropathy: Where Are We Now? *Journal of Nephrology*, **31**, 489-502. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0427-5>
- [41] Cybulsky, A.V., Walsh, M., Knoll, G., *et al.* (2014) Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis: Management of Glomerulonephritis in Adults. *American Journal of Kidney Diseases*, **63**, 363-377. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.12.001>
- [42] Otukesh, H., Hoseini, R., Rahimzadeh, N., *et al.* (2013) Rituximab in the Treatment of Nephrotic Syndrome: A Systematic Review. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, **7**, 249-256.
- [43] Zion, E., Borovitz, Y., Alfandary, H., *et al.* (2022) A Clinical Response-Adjusted Steroid Treatment Protocol for Children with Newly Diagnosed Idiopathic Nephrotic Syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*, **80**, 473-482. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.04.007>
- [44] Dartevell, A., Chaigne, B., Moachon, L., *et al.* (2019) Levamisole-Induced Vasculopathy: A Systematic Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **48**, 921-926. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.07.010>
- [45] Krischock, L., Pannila, P. and Kennedy, S.E. (2021) Levamisole and ANCA Positivity in Childhood Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **36**, 1795-1802. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04915-7>
- [46] Gruppen, M.P., Bouts, A.H., Jansen-van, D.W.M., *et al.* (2018) A Randomized Clinical Trial Indicates That Levamisole Increases the Time to Relapse in Children with Steroid-Sensitive Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Kidney International*, **93**, 510-518. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.011>
- [47] Sinha, A., Puraswani, M., Kalaivani, M., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil versus Levamisole in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome: An Open-Label Randomized Controlled Trial. *Kidney International*, **95**, 210-218. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.039>
- [48] Larkins, N.G., Liu, I.D., Willis, N.S., *et al.* (2020) Non-Corticosteroid Immunosuppressive Medications for Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in Children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **4**, CD002290. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002290.pub5>
- [49] Lombel, R.M., Gipson, D.S. and Hodson, E.M. (2013) Treatment of Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: New Guidelines from KDIGO. *Pediatric Nephrology*, **28**, 415-426. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2310-x>
- [50] Basu, B., Babu, B.G. and Mahapatra, T.K. (2017) Long-Term Efficacy and Safety of Common Steroid-Sparing Agents in Idiopathic Nephrotic Children. *Clinical and Experimental Nephrology*, **21**, 143-151. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1266-8>