

他克莫司治疗肾病综合征临床疗效及其对 T 淋巴细胞亚群影响研究

刘艳玲^a, 赵巍^{b*}, 王晶^a, 刘爱翔^a, 张玉静^a, 薛明伟^a, 郭更新^a, 宋红霞^a, 董林艳^a, 蒲萌萌^a(邢台市人民医院, a.肾脏内科, b.CT/MRI 科, 河北 邢台 054031)

摘要: 目的 探讨他克莫司治疗肾病综合征临床疗效及其对 T 淋巴细胞亚群影响。方法 选取 2017 年 12 月—2019 年 12 月邢台市人民医院收治的肾病综合征患者 105 例作为研究对象, 按随机数字表法将其分为观察组($n=54$)与对照组($n=51$), 对照组予以泼尼松片治疗, 观察组予以他克莫司治疗。对比 2 组临床治疗效果、T 淋巴细胞亚群、肾功能指标血清肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清白蛋白(albumin, ALB)、24 h 尿蛋白定量、血清三酰甘油(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、血浆纤维蛋白原(plasma fibrinogen, FIB)、血液黏度(blood viscosity, PV)及不良反应发生情况。结果 治疗后, 观察组临床总有效率明显高于对照组(87.04% vs 68.63%)($P<0.05$); 观察组 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 水平明显高于治疗前和对照组, $CD8^+$ 明显低于对照组($P<0.05$); 观察组血清 ALB 明显高于治疗前和对照组, 而 24 h 尿蛋白定量、Scr、BUN 水平明显低于治疗前和对照组; 观察组血清 TG、TC、FIB 及 PV 水平明显高于对照组($P<0.05$); 观察组总不良反应发生率明显低于对照组(5.56% vs 19.61%) ($P<0.05$)。结论 肾病综合征患者予以他克莫司治疗, 不仅可显著提高临床疗效, 还可改善 T 淋巴 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 细胞水平及血脂相关水平, 且安全性高, 利于肾功能恢复, 临床应用价值高。

关键词: 他克莫司; 肾病综合征; 临床疗效; T 淋巴细胞亚群; 安全性; 肾功能指标

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)09-1084-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.09.012

引用本文: 刘艳玲, 赵巍, 王晶, 等. 他克莫司治疗肾病综合征临床疗效及其对 T 淋巴细胞亚群影响研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1084-1088.

Clinical Efficacy of Tacrolimus in the Treatment of Nephrotic Syndrome and Its Influence on T Lymphocyte Subsets

LIU Yanling^a, ZHAO Wei^{b*}, WANG Jing^a, LIU Aixiang^a, ZHANG Yujing^a, XUE Mingwei^a, GUO Gengxin^a, SONG Hongxia^a, DONG Linyan^a, PU Mengmeng^a(Xingtai People's Hospital, a.Department of Nephrology, b.Department of CT/MRI, Xingtai 054031, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the clinical effect of tacrolimus on nephrotic syndrome and its influence on T lymphocyte subsets. **METHODS** A total of 105 patients with nephrotic syndrome admitted to Xingtai People's Hospital from December 2017 to December 2019 were selected as study subjects, and were divided into observation group($n=54$) and control group($n=51$) according to the random number table method. The control group was treated with prednisone tablet, while the observation group was treated with tacrolimus. The clinical treatment effect, T lymphocyte subsets, renal function indicators serum creatinine(Scr), blood urea nitrogen(BUN), serum albumin(ALB), 24 h urinary protein quantitative, serum triacylglycerol(TG), total cholesterol(TC), plasma fibrinogen(FIB), blood viscosity(PV) and adverse reactions were compared between the two groups. **RESULTS** After treatment, the total clinical effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group(87.04% vs 68.63%)($P<0.05$). The levels of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were significantly higher than those before treatment and the control group, and $CD8^+$ was significantly lower than that in the control group($P<0.05$). In the observation group, serum ALB was significantly higher than that before treatment and control group, while urinary protein quantification, Scr, BUN levels were significantly lower than that before treatment and control group($P<0.05$). The levels of TG, TC, FIB and PV in the observation group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). The total adverse reaction rate in the observation group was significantly lower than that in the control group(5.56% vs 19.61%)($P<0.05$). **CONCLUSION** Tacrolimus treatment in patients with nephrotic syndrome can not only significantly improve the clinical efficacy, but also improve the level of T lymphocyte $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ cells and blood lipid-related levels. It is safe, beneficial to the recovery of renal function and has high clinical value.

KEYWORDS: tacrolimus; nephrotic syndrome; clinical efficacy; T lymphocyte subsets; security; renal function index

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20191696)

作者简介: 刘艳玲, 女, 硕士, 主治医师 Tel: (0319)3286932 E-mail: Q32869321209@163.com *通信作者: 赵巍, 男, 硕士, 主治医师 Tel: 15731995500 E-mail: zhaoweinihao-001@163.com

肾病综合征为临床常见的复杂性肾病之一，是由多种原因引发的肾小球受损的一系列临床征候群，分为原发性、继发性和遗传性3类^[1]。临床主要表现为高脂血症、高度水肿、低蛋白血症及大量蛋白尿等^[2]。临床对于肾病综合征较难治愈，且易复发，严重威胁到患者的正常生活及身心健康，促使患者产生绝望、焦虑、抑郁等不良心理情绪^[3-4]。此外，肾病综合征病程时间长、治疗费用高，给患者家庭带来巨大的经济负担^[5]。目前，临床治疗肾病综合征主要采用药物治疗方案，给予血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂类药物对症治疗，可取得一定疗效，但效果欠佳。他克莫司属于钙调磷酸酶抑制剂，可有效阻滞T细胞增殖及活化，从而起到免疫抑制作用，有学者提出可用于治疗肾病综合征，但临床对于该药的治疗效果及安全性仍存在一定争议^[6]。基于此，本研究通过对105例肾病综合征患者分组治疗，探讨他克莫司治疗肾病综合征临床疗效及其对T淋巴细胞亚群的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年12月—2019年12月邢台市人民医院收治的肾病综合征患者105例作为研究对象，按随机数字表法将其分为观察组($n=54$)与对照组($n=51$)，对照组予以泼尼松片治疗，观察组予以他克莫司治疗。2组基础资料具有可比性。结果见表1。纳入标准^[7]：①临床确诊为肾病综合征者；②年龄 ≥ 60 岁；③无精神疾病者。排除标准：①合并严重心肝肾等严重脏器功能异常者；②妊娠期或哺乳期者；③糖代谢、免疫球蛋白及结缔组织检测均明显异常者；④合并自身免疫性疾病者；⑤合并乙型肝炎或急性肾炎者；⑥不能持续进行随访者；⑦治疗依从性较差者；⑧对研究药物过敏者。本研究经伦理委员会批准，且患者知情并签署知情同意书。

1.2 分组和治疗

对照组(予以泼尼松片治疗)：所有患者在试验开始前口服泼尼松片(四川康特能药业有限公司，规格：5 mg；批号：20180911) $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，于服药8周后开始减量，每2周递减5 mg，减至 $30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 时每2周递减2.5 mg，剂量维持在 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，并予以利尿低盐低蛋白饮食及降压等常规对症治疗。

观察组(予以他克莫司治疗)：予以口服他克莫司(中美华东制药有限公司，规格：0.5 mg $\times$ 50粒，1 mg $\times$ 50粒；批号：20094027，20084515)治疗，每天标准剂量为 $0.05 \sim 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，分2次口服，叮嘱患者服药与进食间隔2 h。同时治疗期间检测血药浓度，并酌情调剂量，维持血药浓度谷值在 $5 \sim 10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。治疗7 d后，如果血药浓度 $< 4.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，剂量增加 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，如果血药浓度 $\geq 10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，剂量减少 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。治疗疗程为3个月。2组均无脱落、死亡病例。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 参照相关文献^[8]。患者临床症状基本消失，肾功能基本恢复正常，24 h尿蛋白定量 $< 0.3 \text{ g} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$ ，血清白蛋白 $> 30 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，则为显效；临床症状有所改善，肾功能指标水平有所改善，24 h尿蛋白定量在 $3.0 \sim 3.5 \text{ g} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$ ，则为有效；治疗后症状及指标无改善，甚至加重者，则为无效。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 T淋巴细胞亚群 于治疗前和治疗后3个月后清晨取空腹静脉血7 mL，经离心处理后， -40°C 保存待检，采用流式细胞技术检测T淋巴细胞亚群 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平，并计算 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 值。

1.3.3 肾功能指标 于治疗前和治疗后3个月后清晨取空腹静脉血7 mL，经离心处理后， -40°C 保存待检。24 h尿蛋白定量采用Esbach定量法检测；血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)采用尿素

表1 2组基础资料比较

Tab. 1 Comparison of basic data between the two groups

组别	性别/ $n(\text{男}/\text{女})$	年龄/岁	病程/月	体质量指数/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	病例类型/例	
					局灶节段性肾 小球硬化	膜肾病
观察组	28/26	66.35 $\pm$ 7.84	13.18 $\pm$ 2.64	23.17 $\pm$ 3.42	27	27
对照组	27/24	67.05 $\pm$ 7.86	12.98 $\pm$ 2.58	22.83 $\pm$ 3.37	26	25
t/χ^2 值	$\chi^2=0.013$	$t=0.457$	$t=0.392$	$t=0.513$	$\chi^2=0.010$	
P 值		0.649	0.696	0.609	0.920	

速率法检测；血清肌酐(serum creatinine, Scr)水平采用酶动力学检测；血清白蛋白(albumin, ALB)通过血生化中肝功能检测。

1.3.4 血脂、血液流变学指标 血清三酰甘油(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)水平采用全自动生化分析仪检测；血液黏度(blood viscosity, PV)采用全自动血液黏度动态分析仪检测；血浆纤维蛋白原(plasma fibrinogen, FIB)采用免疫浊度法检测。

1.3.5 不良反应 于治疗后随访记录 2 组研究对象的不良反应情况。

1.4 血药浓度测定

取他克莫司质控品和患者服药前 0.5 h 加 EDTA-2K 抗凝剂(10×, 无菌)的全血 200 μL, 根据先后顺序加甲醇 200 μL 和样本预处理液 50 μL, 将其混合震荡 40 s, 再静置 5 min, 离心 5 min, 取上层清液, 采用酶联免疫吸附分析法测定他克莫司的血药浓度。

1.5 统计学分析

数据处理选用 SPSS 19.0 软件包, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较选用独立样本 *t* 检验, 计数资料以率(%)表示, 等级资料采用 *u* 检验, 组间比较选用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果比较

2 组患者总有效率分别为 87.04% 和 68.63%, 2 组治疗效果比较差异显著($P < 0.05$)。结果见表 2。

2.2 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗前, 2 组 T 淋巴细胞亚群水平比较差异无

统计学意义；治疗后 3 个月, 观察组 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平明显高于对照组, 而 CD8⁺低于对照组($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 2 2 组治疗效果比较

Tab. 2 Comparison of therapeutic effect between two groups

组别	显效	有效	无效	总有效率 例(%)
观察组	24(44.44)	23(42.59)	7(12.96)	47(87.04)
对照组	18(35.29)	17(33.33)	16(31.37)	35(68.63)
<i>u</i> / χ^2 值		5.197		$\chi^2=5.196$
<i>P</i> 值		0.074		0.023

2.3 各项肾功能指标水平比较

治疗前, 2 组肾功能指标比较无明显差异；治疗后 3 个月, 观察组血清 ALB 明显高于对照组($P < 0.05$), 而 24 h 尿蛋白定量、Scr、BUN 水平低于对照组($P < 0.05$)。结果见表 4。

2.4 血脂、血液流变学指标水平比较

治疗前, 2 组 TG、TC、FIB 及 PV 水平比较差异无统计学意义；治疗后 3 个月, 观察组血清 TG、TC、FIB 及 PV 水平高于对照组($P < 0.05$)。结果见表 5。

2.5 不良反应对比

观察组胃肠道反应、凝血功能异常、皮疹各 1 例, 对照组出现 3 例胃肠道反应, 2 例凝血功能异常, 1 例肺部感染, 2 例皮疹, 2 例肝功能损害, 观察组患者总不良反应发生率 5.56%, 明显低于对照组患者总不良反应发生率 19.61%, 组间总不良反应发生情况比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of T lymphocyte subsets before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
观察组(<i>n</i> =54)	24.83±3.28	33.72±4.28 ¹⁾	33.88±4.29	24.62±3.74 ¹⁾	1.14±0.25	1.55±0.26 ¹⁾
对照组(<i>n</i> =51)	25.26±3.35	28.45±3.88	34.19±4.15	27.88±3.62	1.16±0.27	1.19±0.26

注：与对照组相比, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P < 0.05$.

表 4 2 组治疗前后肾功能相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of renal function indexes before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	血清 ALB/g·L ⁻¹		24 h 尿蛋白定量/g		Scr/μmol·L ⁻¹		BUN/mmol·L ⁻¹	
	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
观察组(<i>n</i> =54)	24.78±3.77	40.53±5.24 ¹⁾	7.99±0.85	0.82±0.09 ¹⁾	187.25±21.73	86.27±9.33 ¹⁾	8.37±0.93	4.51±0.57 ¹⁾
对照组(<i>n</i> =51)	25.03±3.81	35.11±4.36	8.17±0.92	2.28±0.37	186.95±20.84	99.41±10.58	8.45±0.95	5.98±0.62

注：与对照组相比, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P < 0.05$.

表 5 2 组治疗前后血脂、血液流变学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of serum lipid and hemorheology before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	血清 TG/mm $\cdot$ L ⁻¹		血清 TC/mm $\cdot$ L ⁻¹		血清 FIB/g $\cdot$ L ⁻¹		PV/mPa $\cdot$ s	
	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
观察组(n=54)	2.14 $\pm$ 0.34	1.35 $\pm$ 0.28 ¹⁾	5.44 $\pm$ 0.65	4.25 $\pm$ 0.57 ¹⁾	5.33 $\pm$ 0.63	3.68 $\pm$ 0.49 ¹⁾	2.09 $\pm$ 0.35	1.88 $\pm$ 0.28 ¹⁾
对照组(n=51)	2.09 $\pm$ 0.31	0.91 $\pm$ 0.13	5.38 $\pm$ 0.62	3.11 $\pm$ 0.48	5.28 $\pm$ 0.61	2.77 $\pm$ 0.38	2.13 $\pm$ 0.37	1.29 $\pm$ 0.23

注: 与对照组相比, ¹⁾P<0.05。

Note: Compared with control group, ¹⁾P<0.05.

3 讨论

肾病综合征为肾内科常见的一种综合征^[9]。该病病情复杂、病程时间长,且难以治愈^[10]。Wang 等^[11]研究显示,肾病综合征的发病原因主要有以下几种:①与机体过敏反应有关;②与呼吸道感染所致的机体免疫功能紊乱有关;③与血浆 ALB 通透性升高或大量蛋白质从尿液中流失有关。目前临床尚无明确的治疗方案,一般情况下,糖皮质激素是治疗该疾病的首选药物,给予适量糖皮质激素,大多患者可在短期内得到有效缓解^[12]。Inaba 等^[13]研究显示,长期激素治疗往往会诱发严重的不良反应,而减量或停药所引发的症状也是导致肾病综合征复发的主要因素。由此可见,临床寻求安全有效的疗法对肾病综合征具有十分重要的意义。

肾病综合征的发生发展与多方面因素有关^[14],他克莫司可应用于不同类型肾病综合征,他克莫司可与免疫亲和素形成的复合物相结合,起到细胞质内钙调磷酸酶活性的抑制作用,进而发挥阻断 T 细胞因子活化增殖的免疫作用。同时他克莫司也是临床上的一种新型免疫抑制药,可抑制患者体内的炎症反应,利于病情的恢复和控制,并可缓解患者的负面情绪,提高治疗效果,进而在一定程度上减轻患者的经济压力。

肾病综合征患者机体内 T 淋巴细胞 CD4⁺会呈现减少现象,从而导致 CD4⁺/CD8⁺比值下降,提示 T 淋巴细胞 CD4⁺和 CD8⁺水平比例失调可导致患者尿蛋白形成^[15]。由此可见,T 淋巴细胞 CD4⁺和 CD8⁺细胞水平参与了肾病综合征发病过程。本研究结果显示,应用他克莫司联合泼尼松片治疗的患者临床总有效率为 87.04%,明显高于泼尼松片治疗后的患者临床总有效率(68.63%)。同时他克莫司治疗的患者 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平明显高于泼尼松片治疗后的患者。这是因该药物属于钙调酶抑制剂,可有效抑制胞浆内

钙调磷酸酶活性,起到阻断 T 细胞因子活化增殖的作用,并抑制 T 淋巴细胞亚群水平,从而提高临床疗效。

肾病综合征患者血清 Scr、BUN 水平高低与病情密切相关,Scr 浓度升高表明患者的肾功能不全;患者肾功能不全,BUN 水平明显升高。由此可见,改善肾功能指标 Scr、BUN 水平对控制病情至关重要。研究结果显示,应用他克莫司治疗后患者血清 ALB 明显高于泼尼松片治疗后的患者,而 24 h 尿蛋白定量、Scr、BUN 水平明显低于泼尼松片治疗后的患者。且应用他克莫司治疗后患者血清 TG、TC、FIB 及 PV 水平均明显高于泼尼松片治疗后的患者。该结果与相关文献报道一致^[16],提示他克莫司可有效改善肾病综合征患者各种血脂及肾功能指标,药效较为全面,对提高整体临床疗效具有良好效果。应用他克莫司治疗总不良反应发生率(5.56%)明显低于泼尼松片治疗后的患者总不良反应发生率(19.61%),提示他克莫司的安全性较高,预后效果好。

综上所述,肾病综合征患者予以他克莫司治疗,不仅可显著提高临床疗效,还可改善 T 淋巴细胞 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺细胞水平及血清相关水平,且安全性高,利于肾功能恢复,预后效果好,临床应用价值高。

REFERENCES

- [1] DOWNIE M L, GALLIBOIS C, PAREKH R S, et al. Nephrotic syndrome in infants and children: Pathophysiology and management[J]. Paediatr Int Child Health, 2017, 37(4): 248-258.
- [2] YANG R K, CHE Y L, XIONG J H, et al. Efficacy analysis of Pudilan combined with tacrolimus on erosive oral lichen planus[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2019, 37(3): 757-759.
- [3] 姜楠, 全振华. 难治性肾病综合征应用他克莫司治疗的效果[J]. 黑龙江医药, 2020, 33(3): 569-571.
- [4] VAZIRI N D. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: Mechanisms and consequences[J]. Kidney Int, 2016,

- 90(1): 41-52.
- [5] LUI D T W, LEE A C H, YAP D Y H, et al. A young Chinese man with nephrotic syndrome due to lipoprotein glomerulopathy[J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(2): 251-253.
- [6] GUO Z S, WANG J S, GUO M H, et al. Comparison in effects of tacrolimus and cyclophosphamide on efficacy and sex hormone levels in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Shandong Med J(山东医药)*, 2016, 56(46): 11-14.
- [7] 李学旺. 成人原发性肾病综合征治疗专家共识[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [8] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(6): 467-474.
- [9] NISHI S, UBARA Y, UTSUNOMIYA Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2016, 20(3): 342-370.
- [10] MADAN A, MIJOVIC-DAS S, STANKOVIC A, et al. Acthar gel in the treatment of nephrotic syndrome: A multicenter retrospective case series[J]. *BMC Nephrol*, 2016(17): 37. Doi: 10.1186/s12882-016-0241-7.
- [11] WANG F, ZHANG Y, MAO J, et al. Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(7): 1181-1192.
- [12] 张艳萍. 他克莫司治疗老年激素抵抗型肾病综合征的临床疗效[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(6): 972-973.
- [13] INABA A, HAMASAKI Y, ISHIKURA K, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children: Response to comments[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(3): 511-512.
- [14] 霍岩, 吴敏, 程刚. 中药联合他克莫司对激素抵抗型肾病综合征的疗效观察[J]. *中国地方病防治杂志*, 2017, 32(2): 228-229.
- [15] FUJINAGA S, KUSABA K. Impact of acute kidney injury at the onset of idiopathic nephrotic syndrome in Japanese children[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(9): 1171-1172.
- [16] FU H D, QIAN G L, JIANG Z Y. Comparison of second-line immunosuppressants for childhood refractory nephrotic syndrome: A systematic review and network meta-analysis[J]. *J Investig Med*, 2017, 65(1): 65-71.

收稿日期: 2020-03-06
(本文责编: 陈怡心)