·综 述·

钙调磷酸酶抑制剂治疗儿童激素抵抗型肾病综合征进展

高俊丽[1]，汪年松[2*]
（1. 上海市金山区中心医院肾内科，上海 200060；2. 上海交通大学医学院附属第六人民医院肾内科，上海 200233）

摘要：儿童激素抵抗型肾病综合征（steroid-resistant nephrotic syndrome，SRNS）是儿科肾病领域极具挑战性的疾病类型，患儿远期进展至终末期肾病的风险较高。钙调磷酸酶抑制剂主要包括他克莫司与环孢素A，二者是当前非遗传性（特发性）儿童SRNS的首选免疫抑制治疗药物。现系统梳理钙调磷酸酶抑制剂在不同类型儿童SRNS中的疗效差异及其在联合和序贯治疗中的核心地位，并分析其在经济落后地区的应用及未来研究方向，为进一步优化儿童SRNS个体化治疗策略提供参考。

关键词：钙调磷酸酶抑制剂；激素抵抗型肾病综合征；儿童；他克莫司；环孢素A；单基因肾病
中图分类号：R726.9；R692　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2026)07-0714-004
引用：高俊丽, 汪年松. 钙调磷酸酶抑制剂治疗儿童激素抵抗型肾病综合征进展[J]. 世界临床药物, 2026, 47(7): 714-717.
DOI：10.13683/j.wph.2026.07.002

Progression of calcineurin inhibitors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome

GAO Junli[1], WANG Niansong[2*]
(*1. Department of Nephrology, Jinshan Central Hospital, Shanghai 200060, China; 2. Department of Nephrology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China*)

Abstract: Steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) in children is one of the most challenging disease entities in the field of pediatric nephrology, with a high long-term risk of progressing to end-stage renal disease. Calcineurin inhibitors, mainly including tacrolimus and cyclosporine A, are currently the first-line immunosuppressive agents for the treatment of non-genetic (idiopathic) childhood SRNS. This paper systematically reviewed the efficacy differences of calcineurin inhibitors in different types of childhood SRNS, as well as their core role in combination and sequential therapy. It also discussed the application status of these agents in economically underdeveloped areas and the future research directions, to provide references for further optimizing the individualized treatment strategies for childhood SRNS.

Key words: calcineurin inhibitor; steroid-resistant nephrotic syndrome; children; tacrolimus; cyclosporine A; monogenic nephropathy

肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）以大量蛋白尿、低蛋白血症（hypoproteinemia）、水肿及高脂血症（hyperlipidemia）为主要临床表现，发病机制复杂，治疗难度较大且易复发。糖皮质激素是当前NS的一线治疗药物，根据患者对激素治疗的不同应答表现，可将NS分为激素敏感性NS（hormone-sensitive nephrotic syndrome，HSNS）与激素抵抗性NS（steroid-resistant nephrotic syndrome，SRNS）。SRNS异质性高，发病机制复杂，主要可分为免疫介导的特发性病变和由足细胞相关基因变异引发的

收稿日期：2025-12-28；**修回日期：**2026-04-12
作者简介：高俊丽，主治医师，研究方向：糖尿病肾脏疾病发病机制及中西医结合防治。
通信作者：汪年松，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向：糖尿病肾脏疾病、急性肾损伤发病机制和防治。
基金项目：上海市“十四五”中医特色专科建设项目（ZYTSZK2-13）；上海市名中医学术经验研究工作室建设项目（SHGZS-202237）；金山区卫健系统优秀青年人才（JSYQ202310）；上海市金山区第七周期医学重点专科建设项目（JSZK2023H04）

遗传性疾病两类。10% ～ 15% 的 NS 患儿对初始糖皮质激素治疗无反应，称为儿童 SRNS[1]。SRNS 患儿较 HSNS 者进展至慢性肾脏病和终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）的风险更高，长期预后不佳[2]。因此，及时启动有效的二线免疫抑制治疗，缓解或减少蛋白尿、保护肾功能，是儿童 SRNS 的核心治疗目标。

钙调磷酸酶抑制剂主要包括环孢素 A（cyclosporine A）和他克莫司（tacrolimus，FK506），二者为非遗传性 SRNS 的一线用药[4]，有 20% ～ 40% 的 SRNS 患儿表现为原发性或继发性钙调磷酸酶抑制剂耐药[5-6]。SRNS 的治疗方案持续演进，但治疗最优排序、联合用药模式及长期预后相关证据零散且异质性较高。现综述近年来钙调磷酸酶抑制剂在儿童 SRNS 治疗中的定位、在不同亚群中的疗效差异及复杂场景下的应用策略等，并展望未来研究方向。

1 钙调磷酸酶抑制剂治疗非遗传性（特发性）儿童 SRNS 的优势

钙调磷酸酶抑制剂对非遗传性 SRNS 的疗效确切。研究[7]显示，非遗传性 SRNS 患儿接受钙调磷酸酶抑制剂治疗 6 个月后，尿蛋白水平显著下降，41.6% 可达到完全缓解（complete response，CR），且在一定范围内存在剂量 - 效应关系；治疗有应答的患儿 15 年肾脏生存率远高于无应答者，体现其长期肾脏保护作用。此外，患儿在治疗初期缓解率较高，但仅 24.2% 实现长期的持续缓解，51%、65% 的患儿在治疗 12、24 个月后复发蛋白尿。由此可得，非遗传性儿童 SRNS 疾病相对活跃，维持治疗较困难，钙调磷酸酶抑制剂的诱导缓解对维持患儿肾功能作用良好。

2 钙调磷酸酶抑制剂治疗遗传性（单基因）儿童 SRNS 的优势

既往学界普遍将遗传性 SRNS 视为免疫抑制治疗的“禁区”，但近年多项研究逐步打破这一传统认知。研究[6]显示，携带致病性或可能致病性基因变异的 SRNS 患儿接受钙调磷酸酶抑制剂治疗至少 3 个月后，6 个月时 27.6% 患儿达到部分缓解（partial response，PR）或 CR，中位随访 4.1 年时仍有 22.5% 维持缓解，27.6% 的患儿对治疗有应答。进一步分析显示，与接受钙调磷酸酶抑制剂治疗 6 个月无应答的患儿相比，达到 PR 的患儿进展至 ESRD 的风险显著降低，随访 2 年及以上该风险亦较低，提示钙调磷酸酶抑制剂具有延缓疾病进展、保护肾功能的作用。

遗传性 SRNS 对钙调磷酸酶抑制剂的应答模式与非遗传性 SRNS 存在本质区别。研究[7]显示，遗传性 SRNS 患儿接受钙调磷酸酶抑制剂治疗后，蛋白尿较非遗传性者显著减少，CR 率为 10% 且大部分缓解难以维持。动态曲线显示，遗传性 SRNS 患儿的蛋白尿水平在治疗 9 ～ 12 个月后普遍回升至基线水平，提示其疗效通常为暂时的。由此可得，遗传性 SRNS 的发病机制以足细胞固有结构功能缺陷为主，钙调磷酸酶抑制剂可能通过有限的抗炎或足细胞稳定作用产生暂时效果，无法从根本上治疗基因缺陷。当血清白蛋白水平较高时，患者接受钙调磷酸酶抑制剂治疗后的缓解率更高，早期使用可能改善预后。较高的血清白蛋白水平或是预测 6 个月时获得缓解的唯一显著相关因素[6]。

目前，尚无可靠的遗传学或生物标志物，可预判基因突变携带者对钙调磷酸酶抑制剂的应答情况，该方向是后续研究的重要探索重点。现有研究充分支持对遗传性 SRNS 的治疗策略进行重要优化，临床或不应将所有遗传性 SRNS 病例统一排除在免疫抑制治疗外。在充分告知患儿家属疗效不确定性与潜在不良反应的基础上，可对肾功能状态良好的遗传性 SRNS 患儿开展 3 ～ 6 个月的钙调磷酸酶抑制剂试验性治疗，若干预无效则及时停药，避免产生不必要的药物相关不良反应。

3 钙调磷酸酶抑制剂的联合与序贯治疗策略

针对单用钙调磷酸酶抑制剂疗效反馈不佳或

不能耐受者，采用联合或序贯免疫抑制方案是临床常见的选择。针对难治性特发性 SRNS，强化免疫抑制方案的临床疗效显著。以 FK506 为基础的三联免疫抑制疗法，即 FK506 联合糖皮质激素与吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil）/ 硫唑嘌呤（azathioprine）等抗代谢药物，在提升疾病缓解率方面优于钙调磷酸酶抑制剂联合激素的传统两药方案。三联疗法通过多靶点、不同作用机制的协同效应，可更有效地抑制异常免疫反应发生，实现疾病缓解并减少复发。

4 钙调磷酸酶抑制剂耐药后的应对策略

钙调磷酸酶抑制剂耐药是临床治疗中的一大难点，根据耐药发生的时间，可分为原发性耐药和继发性耐药。对于血药浓度已达标但仍耐药的患儿，可在原有钙调磷酸酶抑制剂和激素方案中加用吗替麦考酚酯，构成新的三联方案。研究 [8] 显示，钙调磷酸酶抑制剂耐药的患儿加用吗替麦考酚酯后，血清白蛋白水平改善，65% 的治疗反馈良好，且其中 50% 实现 CR。由此可得，部分钙调磷酸酶抑制剂耐药的患者可能对吗替麦考酚酯仍保持敏感性，该三联方案可克服部分耐药。

在中低收入国家，当患儿出现钙调磷酸酶抑制剂耐药且无力负担新型生物制剂治疗费用时，静脉环磷酰胺是经长期临床验证、成本效益优势突出的替代治疗方案。研究 [4] 显示，在钙调磷酸酶抑制剂耐药的 SRNS 患儿中，经环磷酰胺静脉冲击治疗（每月 1 次，共治疗 6 个月）后，治疗总有效率达 58.6%。亚组分析显示，环磷酰胺（静脉给药）对继发性钙调磷酸酶抑制剂耐药（初始治疗有效后失效）患儿的有效率达 90%，但对原发性耐药者的有效率仅为 42.1%，提示继发性耐药患儿体内免疫炎症通路的激活程度更高，对烷化剂类药物的反馈更佳。此外，环磷酰胺未显著增加严重感染发生率，说明该方案的临床应用安全性较高，值得推广。

作为经典的 B 细胞清除剂，抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗（rituximab）目前已被用于多种免疫性肾小球相关疾病的治疗，但并非 SRNS 的首选免疫抑制剂。利妥昔单抗在 SRNS 中展现出部分治疗获益，主要体现在减少蛋白尿和激素用量方面，但单药治疗的完全缓解率并不高。研究 [9] 显示，在完成利妥昔单抗诱导治疗后，采用吗替麦考酚酯进行维持治疗，相较环孢素 A 维持方案可获得更高的无复发生存率。利妥昔单抗可提升部分耐药 SRNS 患儿的缓解率，整体安全性良好，且经治疗后达到 CR 的患儿长期肾脏预后更佳。

5 治疗考量与药物选择

目前，全球肾脏病治疗的药物可及性与患者经济负担相差较大，直接影响中低收入国家的临床决策，尤其在 SRNS 的治疗中较明显。在经济发达地区，SRNS 已形成阶梯式的完整治疗体系，可选药物覆盖钙调磷酸酶抑制剂、吗替麦考酚酯、利妥昔单抗乃至更多新型靶向制剂；在经济欠发达地区，不少家庭无力承担长期治疗费用，迫使医生不得不在疗效、药物相关不良反应与治疗成本间进行权衡。环磷酰胺（静脉给药）用于钙调磷酸酶抑制剂耐药的 SRNS 患者的总体有效率接近 60%，且治疗经济负担极低，是经济落后地区的高性价比选择。部分循证证据提示，FK506 的疗效与安全性可能优于环磷酰胺，但临床上药物的可获得性与价格往往才是最终决定用药方案的核心要素 [10]。

6 结语与展望

近年来，针对钙调磷酸酶抑制剂在儿童 SRNS 中的临床认知已发生突破性进展：①药物疗效精细化。钙调磷酸酶抑制剂始终占据非遗传性 SRNS 一线治疗的核心地位，其中 FK506 的优势尤为突出，但长期维持治疗仍存在停药后蛋白尿复发率偏高的问题。钙调磷酸酶抑制剂可帮助遗传性 SRNS 患儿实现病情缓解，对肾功能有长期的保护作用。②临床治疗方案全面转向组合与序贯思路。基于钙调磷酸酶抑制剂的三联治疗方案的整体疗效优于传统的

钙调磷酸酶抑制剂联合激素的双联方案。耐药患儿可进一步区分原发性耐药与继发性耐药，结合当地医疗资源与家庭经济条件，可联合吗替麦考酚酯或换用静脉环磷酰胺等替代方案，开展个体化干预。③诊疗决策体系更强调区域适配性。在经济欠发达地区，环磷酰胺等经典药物性价比高，适配临床实际需求。

当前，儿童 SRNS 治疗仍面临多重待突破的现实挑战，后续研究可围绕以下方向展开：①开展更多前瞻性临床研究，系统对比不同治疗方案的长期疗效与安全性差异。②挖掘并验证可用于临床的预测性生物标志物，尤其是针对遗传性 SRNS 患儿，以此实现个体化治疗，避免对无应答者的过度医疗。③进一步深化机制层面的探索，明确钙调磷酸酶抑制剂在部分遗传性 SRNS 中产生短期疗效的分子原理，为新型靶向疗法的开发提供新思路。④强化全周期长期结局与并发症监测，全面评估不同治疗策略对患儿生长发育、代谢状态、生育能力及远期心血管健康的长期影响。

参考文献：

[1] Daga A, Oh G J, Traum A Z. A national survey of pediatric nephrologists on the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Clin Nephrol, 2025, 103(6): 393-403.

[2] de Sousa B, Torres Ribeiro J, Azevedo C, *et al*. Efficacy and safety of therapies for pediatric steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome: a systematic review of the last decade[J]. Cureus, 2026, 18(1): e101030.

[3] Li Y, Xu C, Zhao F, *et al*. Podocyte-specific Nup160 knockout mice develop nephrotic syndrome and glomerulosclerosis[J]. Hum Mol Genet, 2024, 33(8): 667-676.

[4] Saiteja P, Deepthi B, Krishnasamy S, *et al*. Intravenous cyclophosphamide therapy in children with calcineurin inhibitor-resistant steroid-resistant nephrotic syndrome in a resource-limited setting[J]. Pediatr Nephrol, 2024, 39(4): 1149-1160.

[5] Lane B M, Gbadegesin R A. The case for treatment of monogenic SRNS with calcineurin inhibitors[J]. Kidney Int, 2023, 103(5): 839-841.

[6] Malakasioti G, Iancu D, Milovanova A, *et al*. A multicenter retrospective study of calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene variants[J]. Kidney Int, 2023, 103(5): 962-972.

[7] Trautmann A, Hofstetter J, Lipska-Zietkiewicz B, *et al*. Efficacy of calcineurin inhibition in children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Kidney Int Rep, 2025, 10(10): 3535-3548.

[8] Mumtaz N, Zubair A, Aziz M A, *et al*. Retrospective cohort analysis of short-term outcomes of the mycophenolate mofetil-based triple regimen for the treatment of calcineurin inhibitor-resistant childhood nephrotic syndrome: a single-center experience[J]. Cureus, 2026, 18(1): e102690.

[9] Chan E Y, Sinha A, Yu E L M, *et al*. An international, multi-center study evaluated rituximab therapy in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Kidney Int, 2024, 106(6): 1146-1157.

[10] Lee H, Myoung H, Kim S M. Review of two immunosuppressants: tacrolimus and cyclosporine[J]. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2023, 49(6): 311-323.

（编辑：虞　瑛）