

· 指南解读 ·

2012 紫癜性肾炎 KDIGO 临床实践指南解读

钮小玲 朱光华 黄文彦

【摘要】 过敏性紫癜为儿童常见的全身免疫性小血管炎,而紫癜性肾炎是决定过敏性紫癜最重要因素之一。关于过敏性紫癜诊断标准目前国内外基本一致,但紫癜性肾炎的治疗目前尚无统一标准。为了进一步规范紫癜性肾炎临床治疗,2012 年 6 月改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 发布了紫癜性肾炎循证临床实践指南。该文就儿童紫癜性肾炎 KDIGO 指南进行解读,并对该指南存在的问题和与我国指南的区别等进行概述。

【关键词】 紫癜性肾炎;KDIGO;循证;儿童;治疗

为了进一步规范对原发性肾小球肾炎的临床治疗,改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 组织全球肾脏病专家总结了 2011 年 1 月以前所有基于系统回顾及临床试验循证证据资料,并于 2012 年 6 月正式发布了“KDIGO 肾小球肾炎临床实践指南”(以下简称指南)^[1]。指南中循证证据的质量与等级评估采用分级推荐的方法,将临床实践指南的级别分为:推荐和建议(分别用 1 和 2 表示)两个级别,而将循证证据的质量分为高、中、低和极低(分别以 A、B、C 和 D 表示)四个质量等级。本指南共 14 章,包含的肾小球疾病有:儿童激素敏感型肾病综合征、儿童激素抵抗型肾病综合征、成年人及儿童微小病变及特发性局灶节段性肾小球硬化、特发性膜性肾病、特发性膜增生性肾小球肾炎、感染相关性肾炎、IgA 肾病、过敏性紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、寡免疫复合物局灶节段坏死性肾小球肾炎和抗肾小球基底膜肾炎。本文就儿童紫癜性肾炎 KDIGO 指南进行解读,并对该指南存在的问题和与我国指南的区别等进行概述。

1 儿童过敏性紫癜 KDIGO 指南解读

过敏性紫癜 (Henoch-Schonlein purpura, HSP) 为儿童期最常见的全身免疫性小血管炎症,临幊上主要表现为非血小板减少性紫癜样皮疹,并常伴关节、消化道等症状,如出现肾脏受累则为紫癜性肾炎 (HSPN)^[1]。HSP 可发生于任何年龄,但 90% 发生于 <10 岁的儿童,平均年龄 6 岁,年发病率 (10 ~

20) /10 万儿童^[1]。约 30% ~ 50% 的患者可能累及肾脏,也有报道 100% 肾脏受累者。HSPN 临幊症状轻重不一,可为镜下血尿、蛋白尿、肾炎综合征、急性肾功能损伤等,其中血尿和(或)蛋白尿最为常见。

Narchi^[2]系统回顾了 12 项研究共 1133 例 HSP 患儿,肾炎发生率为 34%。HSPN 大多数 (79%) 表现为孤立性血尿伴或不伴蛋白尿,另外 21% 表现为肾炎综合征和(或)肾病综合征型 HSPN,临幊表现较重。90% 的患儿肾脏受累发生在急性起病后 8 周,而 97% 发生在 6 月内。三分之一的患儿病程中会出现皮疹和其他症状反复。资料显示 HSPN 发生可能与起病年龄 (>8 岁)、难治性皮疹和紫癜反复发作、严重腹痛有关。

儿童 HSP 常呈自限过程,预后多良好,其预后主要取决于肾脏是否受累以及严重程度^[1,3-4]。HSPN 预后与蛋白尿程度、肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)、国际儿童肾脏病研究协作组 (ISKDC) 病理分级和肾间质纤维化程度密切相关。长期随访发现, HSPN 中有约 1% ~ 3% 的患者最终进展至终末期肾脏疾病,表现为孤立性血尿伴或不伴有蛋白尿的患者仅 1.6% 进展至肾病范围蛋白尿、高血压和(或) GFR 下降,而起病时表现为肾病综合征者则有 19.5% 会发生肾病范围的蛋白尿、高血压和(或) GFR 下降。值得注意的是, HSPN 长期预后与第一次肾脏病理损伤程度不一定完全相关^[4],提示临幊治疗效果可能更能反映其预后变化。

1.1 HSPN 的治疗

1.1.1 持续蛋白尿患儿 建议 HSPN 患儿持续蛋白尿 >0.5 ~ 1.0 g/(d·1.73 m²) 时使用血管紧张素 I 转换酶抑制剂 (ACEI) 类或血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) (2D)。

尽管没有循证依据支持 HSPN 患儿应用肾素-血

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2013.02.026

作者单位: 200040 上海市儿童医院 上海交通大学附属儿童医院肾脏风湿科

通信作者: 黄文彦, Email: hwy65@hotmail.com

管紧张素系统 (RAS) 阻断剂是否有效。但是 1 项对 66 例儿童和青少年 IgA 肾病 (IgAN) 的随机对照研究表明这类治疗有助于降低蛋白尿和保护肾脏功能。但指南并没有规定疗程、与临床和病理损伤程度的关系等。

1.1.2 持续蛋白尿患儿 持续蛋白尿 $>1 \text{ g}/(\text{d} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 患儿, 建议先 ACEI 类或 ARB 类药物治疗, 无效且 $\text{GFR} > 50 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 建议加用激素治疗 6 个月 (同 IgAN 治疗) (2D)。

尽管在肾炎型或肾病型 HSPN 患儿临幊上广泛使用糖皮质激素治疗, 但至今缺乏严格的循证依据。只有少数临床对照研究发现激素在该类患者的治疗有效, 一项前瞻性非对照研究发现对于重症 HSPN (表现为肾炎综合征或肾活检病理新月体 $>50\%$) 患儿使用甲泼尼龙冲击治疗 3 次然后改口服强的松治疗 4 个月能明显改善预后。低级别循证依据同样表明大剂量激素对肾功能进行性损伤的 HSPN 患者可能有效。近来, 关于成年人 IgAN [蛋白尿大于 $1 \text{ g}/\text{d}$, $\text{GFR} > (30 \sim 50) \text{ g}/(\text{d} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 的 2 项随机对照研究资料表明, 6~8 个月的激素治疗与 ACEI 相比, 能明显减少蛋白尿和减缓肾脏病进展^[1]。

由于有效随机对照研究资料缺乏, 指南建议 HSPN 治疗参照 IgAN。对于 IgAN, 指南建议, 使用 ACEI 或 ARB 类药物治疗 3~6 个月后, 蛋白尿持续大于 $1 \text{ g}/\text{d}$ 且 $\text{GFR} > 50 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者, 应予以 6 个月激素治疗。仅低级别循证依据支持激素治疗相对于对症支持治疗来说有更大的益处; 而对于 $\text{GFR} < 50 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者, 没有循证依据支持使用激素治疗; 6 个月激素治疗疗程可使用以下任何一种方案: (1) 在激素治疗的 6 个月中, 第 1、3、5 月甲泼尼龙冲击治疗 3 d, 然后改隔日口服激素 $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 治疗 6 个月; (2) 口服激素治疗 6 个月, 起始激素剂量 $0.8 \sim 1.0 \text{ mg}/\text{kg}$, 治疗 2 个月, 以后 4 个月每月减 $0.2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。尽管 Foster 等^[5] 研究发现激素、硫唑嘌呤 (AZA) 可以改善 HSPN 肾脏损伤急性指数, 但不能改善其慢性指数 (肾间质纤维化、肾小管萎缩、纤维性新月体); 提示激素等用于治疗 HSPN 与 IgAN 干预时机应该不同, 且 HSPN 相对于 IgAN 更适合早期激素干预。但激素的使用时机、ACEI 或 ARB 疗程等尚需今后进一步的循证研究加以明确。

1.2 儿童新月体性 HSPN 治疗 建议表现为肾病综合征型新月体性 HSPN 和 (或) 伴随进行性肾功能下降的患儿, 治疗与新月体性 IgAN 相同。

指南将新月体性 IgAN 定义为: 肾活检显示大于

50% 肾小球有新月体形成并伴有肾功能急剧下降。而对于新月体性 IgAN 的治疗则建议皮质激素和环磷酰胺 (CTX) 联合治疗。虽然没有关于新月体性 IgAN 治疗的 RCT 研究, 但有研究表明, 免疫抑制剂是有效的^[6~8]。尽管 3 个研究中的推荐治疗方案不尽相同, 但首选治疗方法都是大剂量口服或者静脉激素联合口服或静脉 CTX。

已有免疫抑制剂治疗 HSPN 的临床经验和研究报道, 而且主要集中在重症 HSPN, 但循证依据的高质量文献缺乏, 目前低级别循证依据表明免疫抑制剂治疗难治性 HSPN 患者有效。Pankhurst 等^[9] 的一项单中心随机对照研究治疗包含 56 例 ISKDC III~V 级患儿研究中, 发现单独使用 CTX 与支持治疗相比无差异; 但亦有肯定作用的研究报道^[10]。观察性研究报道激素联合 AZA、CTX、环孢霉素 A (CsA)、血浆置换、霉酚酸酯 (MMF) 治疗 HSPN 有效, 而且激素联合免疫抑制剂治疗较单独激素治疗疗效明显。但由于缺乏大样本数据资料, 所以指南建议这类患者的治疗与抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 相关性血管炎治疗相同, 采用皮质激素和 CTX 作为首选治疗^[11~16]。

1.3 儿童 HSPN 的预防 不建议使用激素预防 HSPN (1B) 中等程度循证依据发现激素不能预防 HSPN 的发生, 而对腹部、关节症状有明显疗效。5 项随机对照研究 (共 789 例患儿) Meta 分析发现, 激素治疗 2~4 周, 发生 HSPN 的患儿概率与未接受激素治疗相比在紫癜发生后 1 个月、3 个月、6 个月、12 个月并没有显著性差异^[11]。也没有关于成年人 HSPN 的预防经验和循证依据。

2 与我国现行指南的比较

HSPN 是儿科常见的继发性肾小球疾病, 由于 HSP 患者中发生肾损害的报告率差别较大, 2000 年 11 月中华医学会儿科学分会肾脏病学组在珠海制定了 HSPN 的诊断和治疗方案 (草案)^[17], 2009 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组在此基础上, 按照循证医学的原则制定了《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南 (二): HSPN 的诊治循证指南 (试行)》^[18]。

2.1 HSP、HSPN 诊断 关于 HSP、HSPN 诊断, 临床和病理分型国内外基本达成共识。国外欧洲抗风湿病联盟/欧洲儿科风湿病学会 (EULAR/PreS) 在 2005 年提出《儿童血管炎分类共识》、美国风湿病学会制定的《过敏性紫癜的分类标准》两个国际性分类标准, 以及国际儿科肾脏病协作组 (ISKDC) 制定的关于 HSPN 病理分型, 已被广为认同和接受。美国风湿病学会和 EULAR/PreS 制定的 HSP 诊断标准

基本一致并公认，即可触性（必要条件）皮疹伴如下任何一条：（1）弥漫性腹痛；（2）活检示明显 IgA 沉积；（3）任一关节的急性关节炎或关节痛；（4）肾脏受损表现 [血尿和（或）蛋白尿]。而我国关于儿童 HSP 诊断标准则以典型皮肤紫癜为主，对于皮疹不典型者，必要时行皮肤活检以明确诊断。我国由中华医学会儿科分会肾脏病学组于 2000 年和 2009 年制订了 HSPN 分类标准和治疗指南（《HSPN 的诊治循证指南（试行）》），明确 HSPN 的诊断标准为：在 HSP 病程 6 个月内，出现血尿和（或）蛋白尿。其中血尿和蛋白尿的诊断标准分别为：（1）血尿：肉眼血尿或镜下血尿；（2）蛋白尿：满足以下任一项者：① 1 周内 3 次尿常规蛋白阳性；② 24 h 尿蛋白定量 $> 150 \text{ mg}$ ；③ 1 周内 3 次尿微量白蛋白高于正常值。另外，在 HSP 急性病程 6 个月后，再次出现紫癜复发，同时首次出现血尿和（或）蛋白尿者，肾活检为 IgA 系膜区沉积为主的系膜增生性肾小球肾炎，则亦应诊断为 HSPN。成年人由南京军区总医院解放军肾脏病研究所提出了《HSPN 诊断和治疗规范》。

2.2 HSPN 治疗 KDIGO 指南关于 HSPN 治疗主要依据蛋白尿程度、新月体形成与否、且主要参照 IgAN 治疗经验，显然过于简单粗糙，也存在明显临床操作的缺陷。而国内指南，不仅运用了国外资料，也采用国内资料经验和依据，且就 HSPN 按照临床和病理分级进行了较为详尽的循证指南，从而更加科学，具有明显临床操作性和实用价值。KDIGO 指南中，对于不具有新月体的 HSPN 不建议使用免疫抑制剂治疗（CTX、AZA、MMF），因为它认为使用这些药物并不比单用激素更有用，且有更大的不良反应，而对于新月体性 HSPN，也仅推荐使用 CTX 联合激素治疗或者美罗华联合激素治疗，不支持使用 MMF，也未提及 CsA 的使用^[1]。而我国指南认为，多种免疫抑制剂联合激素治疗均有一定的疗效，包括 CTX、AZA、MMF、CsA 等。

另外，国内指南将部分中医药疗效也作了分析并根据临床研究资料纳入指南。

3 小结

目前 HSPN 的研究及相关文献资料、临床证据等主要集中在儿童，成年人 HSPN 尚缺乏严格循证证据。尽管 HSPN 治疗的文献报道较多，却缺乏足够具有说服力的证据资料，尤其随机对照资料，更缺乏具有代表性的中国人群资料。从 2012 年 KDIGO 关于 HSPN 治疗指南中不难看出，其治疗主要依据了 IgAN 经验，

显然需要进一步完善。尤其针对不同临床、病理类型 HSPN 的分型治疗、个体化疗程、疗效以及长期转归等，均需要大样本随机对照资料进一步明确。

参 考 文 献

- [1] KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(2): 139-274.
- [2] Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child*, 2005, 90(9): 916-920.
- [3] Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(6): 1101-1108.
- [4] Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2002, 360(9334): 666-670.
- [5] Foster BJ, Bernard C, Drummond KN, et al. Effective therapy for severe Henoch-Schönlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: a clinical and histopathologic study. *J Pediatr*, 2000, 136(3): 370-375.
- [6] Tarshish P, Bernstein J, Edelmann Jr CM. Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(1): 51-56.
- [7] Turnlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(7): 1321-1329.
- [8] Tang Z, Wu Y, Wang QW, et al. Idiopathic IgA nephropathy with diffuse crescent formation. *Am J Nephrol*, 2002, 22(5-6): 480-486.
- [9] Pankhurst T, Lepenies J, Nightingale P, et al. Vasculitic IgA nephropathy: prognosis and outcome. *Nephron Clin Pract*, 2009, 112(1): c16-24.
- [10] Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schönlein nephritis: a clinical and histopathological study. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(4): 858-864.
- [11] Jauhola O, Ronkainen J, Ala-Houhala M, et al. Cyclosporine A (CyA) versus MP pulses in severe Henoch-Schönlein Nephritis (HSN): Outcome after 2 year follow up. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23: 1584.
- [12] Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE, et al. Treatment of Henoch-Schönlein Purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. *Am J Nephrol*, 2001, 21(2): 128-133.
- [13] Ronkainen J, Autio-Harainen H, Nuutinen M. Cyclosporin A for the treatment of severe Henoch-Schönlein glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*, 2003, 18(11): 1138-1142.
- [14] Shin JI, Park JM, Shin YH, et al. Cyclosporin A therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(8): 1093-1097.
- [15] Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schönlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(8): 1167-1171.
- [16] Fuentes Y, Valverde S, Valesquez-Jones L, et al. Comparison of azathioprine vs mofetil mycophenolate for Henoch-Schönlein nephritis treatment. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25: 1802.
- [17] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 紫癜性肾炎的诊断和治疗（草案）. 中华儿科杂志, 2001, 39(): 748.
- [18] 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）. 中华儿科杂志, 2009, 47(12): 1911-1913.

（收稿日期: 2013-01-05）
（本文编辑: 苏晗）

2012紫癜性肾炎KDIGO临床实践指南解读

作者: 钮小玲, 朱光华, 黄文彦
作者单位: 200040, 上海市儿童医院 上海交通大学附属儿童医院肾脏风湿科
刊名: 国际儿科学杂志 **ISTIC**
英文刊名: International Journal of Pediatrics
年, 卷(期): 2013, 40(2)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_gwyx-ekx201302026.aspx