

2012 年 KDIGO 儿童激素敏感型肾病综合征临床指南解读及与国内现行指南比较

黄文彦, 钮小玲

【摘要】 为规范对原发性肾小球肾炎的治疗,2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)制订并发表了肾小球肾炎临床实践指南。现就儿童激素敏感型肾病综合征 KDIGO 指南进行解读,并对该指南与我国现行指南进行比较和学习。

【关键词】 肾病综合征;激素敏感;KDIGO 指南;儿童

为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(KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis)”(以下简称 KDIGO 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)2 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、D 表示)4 个质量等级。本指南共 14 章,包含的肾小球疾病:儿童激素敏感型肾病综合征(steroid-sensitive nephrotic syndrome, SSNS)、儿童激素抵抗型肾病综合征、成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。现就儿童肾病综合征 KDIGO 指南中关于 SSNS 进行解读和学习,并对该指南存在的问题和在我国的可操作性、与我国指南的区别等作相关叙述。

1 儿童 SSNS KDIGO 指南^[1-3]

原发性肾病综合征(INS)为儿童常见的肾小球疾病,16 岁以下儿童发病率报道不一(1/10 万~3/10 万),80% 的患儿对激素治疗敏感。国际儿童肾脏病研究协作组(International Study of Kidney Disease in Children, ISKDC)的报告显示,93% 的微小病变、25%~50% 的系膜增生性肾小球肾炎或局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)对激素治疗敏感,因此初次发病的该类患儿不需要行常规肾脏穿刺活检检查。大部分复发的患儿在后续的治疗过程中也仍然对激素敏感,且长期预后良好(包括维持正常肾脏功能)。

SSNS 在治疗过程中 80%~90% 的患儿可能会出现 1 次以上反复/复发。其中约 50% 的患儿表现为非频繁反复/复发,可以使用短疗程激素治疗;另外表现为频反复/复发肾病综合征(frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS)或激素依赖型肾病综合征(steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS)。FRNS、SDNS 的相关危险因素可能包括起病后很短时间内出现反复,首次治疗

后 6 个月内出现反复/复发,发病年龄小,首次治疗达到缓解的时间长,第 1 次反复时伴有明显感染,起病时伴有血尿等。首次治疗过程中越早出现尿蛋白反复者将越来越有可能成为 FRNS。

控制激素的长期不良反应极其重要。FRNS 及 SDNS 患儿需要长期激素治疗,其不良反应显然不容忽视,包括生长发育受限、行为改变、肥胖、库欣综合征、高血压、眼科疾病、糖耐量受损以及骨密度降低等。为减少激素不良反应,FRNS 和 SDNS 患儿需要其他药物治疗,包括烷化剂[环磷酰胺(CTX)、苯丁酸氮芥]、钙调神经磷酸酶抑制剂(CNIs)(如环孢素、他克莫司)等。但这些药物的不良反应如免疫功能下降、感染、降低生育能力(烷化剂)、对肾功能的影响、高血压等,需要严密监测。

1.1 儿童肾病综合征相关定义^[1]

1.1.1 肾病综合征 水肿,大量蛋白尿[尿蛋白肌酐比(uPCR)≥2.0 或尿蛋白定性>+++],低清蛋白血症(血清清蛋白≤25 g/L)。

1.1.2 完全缓解(complete remission, CR) 尿蛋白转阴(uPCR<0.2 或尿蛋白定性<+),连续 3 d 以上。

1.1.3 部分缓解(partial remission, PR) 尿蛋白未转阴,但临床症状明显改善,尿蛋白减少 50% 以上,uPCR 为 0.2~2.0。

1.1.4 未缓解(no remission) 尿蛋白减少<50%,uPCR 持续>2.0。

1.1.5 初始应答(initial responder) 激素治疗 4 周内达到 CR。

1.1.6 初始不应答/激素耐药(initial nonresponder/steroid resistance) 激素治疗 8 周后仍未 CR。

1.1.7 复发 尿蛋白再现,且尿 uPCR 持续≥2.0 或尿蛋白定性≥+++ ,连续 3 d 以上。

1.1.8 非频反复/复发(infrequent relapse) 首次 CR 后 6 个月内反复 1 次,或 1 年内反复 1~3 次。

1.1.9 频反复/复发(frequent relapse) 首次 CR 后 6 个月内反复 2、3 次,或者 1 年内反复 4 次以上。

1.1.10 激素依赖(steroid dependence) 在激素治疗过程中连续 2 次反复,或停用激素治疗后 14 d 内尿蛋白反复者。

1.1.11 迟发耐药(late nonresponder) 1 次或多次缓解后,激素治疗 4 周或更长时间仍然存在持续蛋白尿。

1.2 儿童 INS 的初始治疗^[1] 推荐糖皮质激素(泼尼松或泼尼松龙)治疗至少 12 周(1B)。推荐口服泼尼松,60 mg/(m²·d)或 2 mg/(kg·d)(最大量不超过 60 mg/d)(1D);每天 1 次顿

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2013.17.001

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

服(1B)。推荐每日口服泼尼松至少 4~6 周(1C);然后改隔日顿服,剂量为 40 mg/m² 或 1.5 mg/kg(隔日最大剂量 40 mg)(1D);以后逐渐减量,疗程 2~5 个月(1B)。

中等质量循证资料支持泼尼松治疗 3 个月能降低初发肾病综合征患儿的复发率,且随着治疗时间延长至 6 个月,其复发率也明显降低。94% 的 NS 患儿在激素治疗 4 周内缓解。同样也有中等质量循证依据支持必须给予激素治疗至少 4 周,然后改隔日激素治疗 2~5 个月。关于激素治疗 INS 的合适初始剂量,尚无随机对照试验(RCT)文献报道,因此,指南根据 ISKDC 建议采用 60 mg/(m²·d),相当于 2 mg/(kg·d)。理论上,按照实际体质量计算的激素剂量要小于按体表面积计算的剂量,但这 2 种计算方法是否对 INS 的临床治疗效果产生影响尚无相关研究报道,目前也无公认的计算激素剂量的方法,因此指南认同在临床实践中可以选择 2 种方法中的任何一种。

1.3 反复/复发 SSNS 的激素治疗

1.3.1 非频反复/复发 SSNS 的激素治疗^[1] 建议对于非频反复/复发 SSNS 患儿出现尿蛋白时,泼尼松每日顿服 60 mg/(m²·d)或 2 mg/(kg·d)(最大量 60 mg/d)直到 CR 至少 3 d(2D)。建议在达到 CR 后,泼尼松可改为隔日顿服(隔日最大剂量为 40 mg/m² 或 1.5 mg/kg,最大量不超过 40 mg),至少 4 周(2C)。

至今尚无非频反复/复发 SSNS 治疗的 RCT 研究资料,因此,指南关于非频反复/复发的治疗方案来源于 ISKDC 推荐和一份关于儿童 FRNS 的 RCT 文献报告^[4]。

1.3.2 FRNS 和 SDNS 的激素治疗^[1]

1.3.2.1 建议 FRNS、SDNS 患儿,每日口服激素治疗,直到 CR 至少 3 d 以上,然后改隔日激素治疗,疗程至少 3 个月(2C)。

1.3.2.2 建议选择能保持肾病持续缓解的最小隔日激素剂量,且这一激素剂量无明显不良反应前提下,使用相当长一段时间(即国内称为“拖尾疗法”)(2D)。

1.3.2.3 SDNS 患儿隔日激素治疗出现反复时,可以考虑选择最小能维持肾病缓解的激素剂量(且该剂量无明显激素不良反应或允许最低程度激素不良反应),每日口服治疗(2D)。

1.3.2.4 建议隔日激素治疗的 FRNS 或 SDNS 患儿,出现上呼吸道感染或其他感染时,将激素改为每日顿服以减少反复的风险(2C)。SSNS 患儿中,约 40% 表现为 FRNS 或 SDNS,仅有低等质量循证依据(1 个单中心 RCT)支持延长激素治疗时间能延长缓解周期^[4];而非常低质量循证依据支持每日或隔日小剂量激素能降低该类患者反复的风险。3 个 RCTs 循证依据支持 SDNS 患儿在上呼吸道感染时,从隔日激素治疗改为每日激素治疗可降低反复的发生率^[46]。

1.4 FRNS 和 SDNS 患儿使用其他免疫抑制剂治疗^[1]

1.4.1 FRNS、SDNS 患儿出现明显激素不良反应时,推荐使用其他免疫抑制剂治疗以代替激素(1B)。

FRNS 和 SDNS 患儿在青春期前经常因反复而需要不同剂量糖皮质激素以维持肾病缓解,因此,为了减少激素不良反应,在该类患者治疗过程中需要充分权衡药物不良反应、疗效、卫生经济学等。关于激素替代药物治疗 FRNS、SDNS,共有 14 个 RCTs 研究资料;其中 3 个 RCTs 关于 CTX、2 个苯丁酸氮芥、6 个左旋咪唑、1 个咪唑立宾、2 个硫唑嘌呤。CTX、苯丁酸氮芥和左旋咪唑能够降低 FRNS、SDNS 患儿 6~12 个月反复的风险率达 50% 以上。2 个 RCTs 研究证明环孢素与 CTX、环孢素与苯丁酸氮芥在减少 FRNS 和 SDNS 反复的风险方面并无差异。

中等质量循证依据支持使用烷化剂(CTX、苯丁酸氮芥)、左旋咪唑和 CNIs。

1.4.2 推荐使用烷化剂(CTX 或苯丁酸氮芥)作为激素替代药物治疗 FRNS 和 SDNS(推荐和证据级别分别为 1B 和 2C) 建议 CTX 剂量为 2 mg/(kg·d),疗程 8~12 周(最大累积剂量 168 mg/kg)(2C)。建议使用激素 CR 后再使用 CTX(2D)。建议苯丁酸氮芥剂量为 0.1~0.2 mg/(kg·d),疗程 8 周(最大累积剂量 11.2 mg/kg),可作为 CTX 的备选方案(2C)。不建议使用第 2 个疗程的烷化剂治疗。有 RCT 研究表明口服或静脉用 CTX 对复发率没有影响,但是静脉用 CTX 的缓解率更高。Latta 等^[7]通过 Meta 分析发现:CTX 口服+泼尼松 8~12 周能使该类患儿 25%~60% 持续缓解 2~5 年,且 FRNS 较 SDNS 疗效更好。Durkan 等^[8]的 Meta 分析结果也表明与单独应用激素相比,CTX 可明显减少 6~12 个月时的肾病复发;CTX 口服疗程 8~12 周为佳,再延长疗程并未见更好疗效;每月 1 次静脉冲击疗法与 8~12 周口服疗法疗效相同,但没有证据表明其优于口服组。

指南并不建议使用第 2 个烷化剂的疗程治疗,因为烷化剂的性腺毒性与其累积剂量相关。CTX 的安全剂量仍不清楚,但其最大累积剂量 168 mg/kg 远小于已报道的无精症的毒性剂量(>200~300 mg/kg)^[7,9]。而苯丁酸氮芥治疗剂量与毒性剂量非常接近,且其导致恶性肿瘤的风险较 CTX 高^[7,10]。

与单独应用激素和安慰剂组比较,苯丁酸氮芥也能明显减少 12 个月时的肾病反复/复发,且增加该药治疗剂量并不能明显减少肾病的复发。CTX 与苯丁酸氮芥在减少 12~24 个月时肾病复发的效果没有差异,但对减少 FRNS 的反复/复发疗效却明显优于 SDNS。

1.4.3 推荐左旋咪唑作为激素替代药物(1B) 建议左旋咪唑剂量 2.5 mg/kg,隔日使用(2B);至少 12 个月(2C)。

观察性研究和 RCTs 表明左旋咪唑使用 12~24 个月能明显降低 FRNS、SDNS 尿蛋白反复频率,但停用左旋咪唑后,大部分患儿会复发。

1.4.4 推荐 CNIs(环孢素或他克莫司)作为激素替代药物(1C) 建议环孢素治疗起始剂量 4~5 mg/(kg·d),分 2 次口服(2C)。当环孢素容貌不良反应(多毛、牙龈增生等)明显且不被接受时,建议使用他克莫司代替环孢素治疗,他克莫司起始剂量 0.1 mg/(kg·d),分 2 次口服(2D)。治疗过程中需监测 CNIs 药物浓度,以预防药物毒性(未分级)。大部分患儿在停用 CNIs 后会出现反复,因此指南建议 CNIs 疗程至少 12 个月(2C)。

环孢素与烷化剂相比,在停药后其复发率更高。80%~85% FRNS 或 SDNS 对环孢素有效,但其中许多患者需要小剂量激素隔日才能保持持续缓解。Niaudet^[11]比较了环孢素和苯丁酸氮芥应用 6 个月对于维持肾病缓解的作用,结果 6 个月时效果相同,12 个月时环孢素效果不如苯丁酸氮芥。而环孢素与 CTX 相比(应用 12 个月),9 个月时防止肾病复发的作用相仿,但至 24 个月时 CTX 的作用明显优于环孢素。没有 RCT 文献研究他克莫司在 SSNS 中的应用,但观察性研究表明其在 SDNS 中的有效性与环孢素相似,而其谷质量浓度应为 5~10 μg/L^[12]。

1.4.5 建议霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)作为激素替代药物(2C) 因大部分患儿停用 MMF 会反复/复发,建议 MMF 起始治疗剂量 1200 mg/(m²·d),分 2 次口服,疗程至少 12 个月(2C)。

1.4.6 对于 SDNS, 仅在联合使用激素和其他免疫抑制剂情况下仍然频繁反复和(或)出现严重药物不良反应时, 建议使用利妥昔单抗(rituximab)治疗(2D)。

1.4.7 不建议使用咪唑立宾治疗 FRNS 和 SDNS(2C)

1.4.8 推荐不使用硫唑嘌呤治疗 FRNS 和 SDNS(1B) 仅有低等质量循证依据支持使用 MMF, 剂量为 $1200 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ [约 $30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$] [13-14]。仅非常低的循证依据支持使用利妥昔单抗, 剂量为 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$, 每周 1 次, 应用 1~4 次 [15-16]。中等质量循证依据不支持咪唑立宾和硫唑嘌呤治疗 FRNS、SDNS。

1.5 SSNS 肾穿刺活检适应证(未分级) [1] 迟发激素耐药; 高度疑似非微小病变; 接受 CNIs 治疗过程中出现肾功能下降者。

指南不推荐 FRNS 和 SDNS 患儿肾脏穿刺检查, 因有研究表明对儿童肾病综合征来说, 最重要的不是肾脏病理改变, 而是通过任何治疗达到并维持病情缓解 [17]。指南推荐在常规使用 CNIs 时每年进行肾活检检查, 在常规剂量 CNIs 治疗时出现肾功能下降同样建议肾活检检查。

1.6 SSNS 患儿疫苗接种 [1] 为减少 SSNS 患儿严重感染的风险, KDIGO 指南建议(未分级): (1) 给予肺炎疫苗的接种; (2) 患儿及与其接触的家庭成员每年给予流感疫苗接种; (3) 活疫苗接种需在激素剂量 $< 1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ($< 20 \text{ mg}/\text{d}$) 或隔日 $2 \text{ mg}/\text{kg}$ (隔日 40 mg) 时实施; (4) 使用免疫抑制剂患儿不能接种活疫苗; (5) 与患儿有接触的健康家庭成员应注射活疫苗以尽量减少传染给免疫抑制患儿的风险, 且在接种疫苗后 3~6 周内, 避免让患儿直接接触疫苗接种者的胃肠道、泌尿道或呼吸道分泌物; (6) 与水痘感染者亲密接触后, 没有免疫功能而又使用免疫抑制剂患儿最好能接受水痘丙种球蛋白。

2 与我国现行指南的比较

2009 年为了探索儿童肾病综合征合理、科学、规范的治疗方法, 中华医学会儿科学分会肾脏病学组在 2000 年 11 月珠海会议制订的《小儿肾小球疾病临床分类诊断及治疗》的基础上, 组织制订了《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)》(以下简称国内指南), 包括 SSNS、FRNS 的诊治 [18]。现就国内关于儿童 SSNS 循证指南与 KDIGO 指南进行比较, 并结合临床经验加以叙述。

2.1 关于激素效应的界定 两指南均规定初始激素治疗 4 周为激素效应的界定时间点, 足量激素治疗 4 周内尿蛋白转阴为激素敏感。

但 KDIGO 指南与“国内指南”中关于“激素耐药”的界定不一致。KDIGO 指南以足量激素治疗 8 周末缓解称为激素耐药, 与我国 2009 年前的关于激素耐药定义一致; 而“国内指南”建议则以足量激素治疗 4 周末缓解为激素耐药 [18]。显然, 关于激素耐药的定义, 国内外均需要统一, 并需要充分的临床研究资料加以证实, 但就目前的临床实际出发, 以 4 周为判断激素耐药的界定点并没有足够的循证依据。

2.2 关于 INS 初始激素的治疗 (1) 初始激素治疗剂量 [1, 18-19]: 两指南均统一采用 ISKDC 推荐的泼尼松 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 或 $2 \text{ mg}/\text{kg}$ 为足量激素诱导剂量, 但 KDIGO 指南推荐每日最大泼尼松不超过 60 mg , 而“国内指南”却为 $80 \text{ mg}/\text{d}$ (我国之前的每日泼尼松最大治疗量也为 60 mg), 实际工作中沿用最大量 $60 \text{ mg}/\text{d}$ 还是采用 $80 \text{ mg}/\text{d}$ 可能还需要临床研究加以论证。(2) 激素治疗疗程: 由于激素本身治疗效果和不良反应如何权衡至关重要, 因此, 激素疗程一直是儿科肾脏病工作者关注的问题。我国既往采用足量泼尼松治疗至少 4 周, 不超过 8~10

周; 2012 年 KDIGO 指南推荐足量泼尼松治疗 4~6 周, 而 2009 年“国内指南”建议的足量泼尼松治疗 6 周有待商榷。

其实, 关于激素减量方法及激素治疗总的疗程, 各个国家和地区存在不一致且不断演变。我国一直主张中-长程方案: 即口服足量泼尼松, 最大剂量 $60 \text{ mg}/\text{d}$, 尿蛋白转阴后巩固至少 2 周, 最短足量 4 周; 酌情减 $1/3$ 或半量隔日晨顿服 4 周, 以后每 2~4 周减 5~10 mg; 疗程 6~9 个月, 最长 12 个月。但既往国外多采用短程疗法(1970 年 ISKDC 推荐方案), 即口服泼尼松 $60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 共 4 周, 继之 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ 隔日口服 4 周, 总疗程 8 周。但短程疗法近来受到挑战。Hodson 等 [4] 通过 Meta 分析总结了 19 个有关激素对儿童 NS 治疗的 RCTs 研究(年龄 3 个月~18 岁, 共 923 例), 其中 6 个试验比较观察了 2 个月疗法与 3 个月或更长时间治疗, 结果发现: 与 8 周疗法比较, 较长疗程(3~7 个月)、大剂量(累计 $2922 \text{ mg}/\text{m}^2$ 和 $4620 \text{ mg}/\text{m}^2$) 激素治疗可明显减少患儿复发率、复发次数以及频繁复发患儿的复发次数; 而且长疗程并未增加激素不良反应(包括生长障碍、高血压、血栓形成、骨病、感染及库欣综合征)等。由此认为对于 INS 初发患者至少 3 个月疗法, 且建议最好增加疗程到 7 个月。因此, 8 周短程疗法已经明显不适合作为 INS 的治疗方案, 基于此, 英国小儿肾脏病协会已经改用 12 周疗法。1988 年 APN 疗程延长至 12 周, 1990 年延长疗程至 20 周。

KDIGO 指南推荐足量激素后改隔日治疗, 由于已有资料表明隔日泼尼松 4 周可以逆转每日激素对下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制的不良反应, 因此, 主张隔日顿服激素以 4 周为界限。而“国内指南”首次隔日疗程建议 6 周, 需要进一步 RCTs 支持。另外, KDIGO 指南推荐激素治疗疗程 2~5 个月, 而 2009 年“国内指南”并没有总疗程的具体规定, 也需要今后逐步完善。

2.3 FRNS 和 SDNS 治疗方法 (1) 关于“拖尾疗法”, 两指南均推荐选择能保持肾病持续缓解的最小隔日激素剂量(且几乎无明显激素不良反应), 使用相当长一段时间。2012 年 KDIGO 指南并未规定具体拖尾激素剂量和时间, 我国建议泼尼松 $0.25 \sim 0.50 \text{ mg}/\text{kg}$ 隔日顿服, 连用 9~18 个月 [18]; 英国小儿肾脏病学会建议泼尼松 $0.1 \sim 0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 隔日顿服, 连用 3~6 个月; 印度小儿肾脏病学组建议泼尼松 $0.5 \sim 0.7 \text{ mg}/\text{kg}$, 隔日顿服, 连用 9~18 个月 [1]。显然, 关于“拖尾疗法”泼尼松剂量和疗程尚需要进一步循证依据, 但据文献资料报道泼尼松隔日 $0.20 \sim 0.25 \text{ mg}/\text{kg}$ 为小剂量激素, 结合糖皮质激素受体 50% 以下, 几乎无不良反应 [20]。因此, 建议合适的泼尼松剂量应在 $< 0.20 \sim 0.25 \text{ mg}/\text{kg}$, 隔日拖尾较长时间。(2) FRNS 和 SDNS 免疫抑制剂治疗, 国内外指南较一致。但在 KDIGO 指南中, 未提及关于使用促肾上腺皮质激素(ACTH) 以及更换激素的治疗方法 [1]。国内因缺乏 CTX 口服治疗的研究, 更多使用的是静脉冲击治疗。而关于苯丁酸氮芥, 在 KDIGO 指南中仍推荐使用, 但因其性腺抑制剂量和治疗剂量非常相近, 国内已不推荐用于临床治疗。KDIGO 指南建议左旋咪唑治疗, 但国内疗效不尽如人意, 少用。另外, KDIGO 指南中并未提及关于长春新碱治疗 FRNS 或 SDNS。

2.4 免疫接种 KDIGO 指南中非常详细地介绍了 INS 患儿免疫接种, 以求尽量避免并减少患儿感染的风险。而“国内指南”并未就免疫接种制订循证规范。

3 小结

循证医学作为一种现代医学模式, 将临床流行病学、信息学

与临床医学密切结合,在循证依据基础上提倡科学、合理、规范的医疗决策,改变了传统的以经验为基础的临床医学模式。近年来,各类肾脏疾病的临床循证研究和循证治疗指南不断涌现,为临床医师提供了临床思路和治疗规范。

但从两部指南可以看出,目前关于儿童 NS 治疗的循证依据和推荐级别尚需要更多 RCTs 加以支撑,尤其在免疫抑制剂治疗 INS 的 RCTs 资料更为缺乏;因此,尽管两部指南均在 RCTs 基础上制订了相关循证指南,但显然需要进一步完善。国内尤其需要充分利用病源和病种优势开展高质量的多中心 RCTs 研究。诚然,循证基础上的个体化治疗尽管是医学临床治疗的理想目标,但还需要儿科肾脏疾病工作者们的艰辛探索。

参考文献

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. *Kidney Int*, 2012 (Suppl 2): S139 - 274.
- [2] Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41 (3): 550 - 557.
- [3] R  th EM, Kemper MJ, Leumann EP, et al. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome [J]. *J Pediatr*, 2005, 147 (2): 202 - 207.
- [4] Hodson EM, Knight JF, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 25 (1): CD001533.
- [5] Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial [J]. *Arch Dis Child*, 2008, 93 (3): 226 - 228.
- [6] Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, et al. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6 (1): 63 - 69.
- [7] Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2001, 16 (3): 271 - 282.

- [8] Durkan AM, Hosdon EM, Willis NS, et al. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Kidney Int*, 2001, 59 (5): 1919 - 1927.
- [9] Wetzels JF. Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity: a treatment dilemma in patients with lupus nephritis [J]? *Neth J Med*, 2004, 62 (10): 347 - 352.
- [10] Miller DG. Alkylating agents and human spermatogenesis [J]. *JAMA*, 1971, 217 (12): 1662 - 1665.
- [11] Naudet P. Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. The French Society of Pediatric Nephrology [J]. *Pediatr Nephrol*, 1992, 6 (1): 1 - 3.
- [12] Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, et al. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21 (7): 1848 - 1854.
- [13] Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenko EN, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23 (11): 2013 - 2020.
- [14] Afzal K, Bagga A, Menon S, et al. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22 (12): 2059 - 2065.
- [15] Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6 (6): 1308 - 1315.
- [16] Prytula A, Iijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25 (3): 461 - 468.
- [17] Gipson DS, Chin H, Presler TP, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS [J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21 (3): 344 - 349.
- [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 (一): 激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南 (试行) [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47 (3): 167 - 170.
- [19] 蒋小云, 高岩, 林瑜. 激素敏感、复发/依赖肾病综合征: 《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南 (试行)》解读 (一) [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47 (3): 171 - 172.
- [20] 黄文彦. 免疫抑制剂毒副作用及临床使用的相关问题 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2007, 9 (2): 107 - 112.

(收稿日期: 2013-07-02)

(本文编辑: 李建华)

2012 年 KDIGO 儿童激素耐药型肾病综合征的诊断与治疗指南与 2008 年国内西安指南比较

毛建华, 王文静

【摘要】 激素抵抗型肾病综合征 (SRNS) 是指应用常规糖皮质激素治疗不能取得完全缓解的病理状态, 在儿童肾脏疾病的实践工作中具有十分重要的临床意义。中华医学会儿科学分会肾脏病学组曾于 2008 年 10 月西安会议期间制定了儿童 SRNS 诊治指南, 2012 年 6 月改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 又发布了新的关于肾小球肾炎, 包括 1 ~ 18 周岁儿童 SRNS 的诊治指南。与前者比较, 2012 年 KDIGO 指南在判断 SRNS 标准 (强调 8 周的规范激素治疗)、肾穿刺活检 (如果要检测到 5% 的肾小球病变或有 95% 的信心排除病变, 那么至少需要活检到 20 个以上的肾小球)、治疗策略 [推荐使用钙调神经磷酸酶抑制剂 (CNIs), 不建议使用环磷酰胺, 而大剂量激素或霉酚酸酯适用于 CNIs 无效的患者] 等方面存在一定差异, 值得在今后的临床实践中进一步验证完善。

【关键词】 激素抵抗型肾病综合征; 改善全球肾脏病预后组织指南; 治疗策略; 儿童

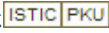
NS 是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白质通透性增高, 大量蛋白质 (主要是清蛋白) 自尿中丢失, 并引起一系列病理生理改变的一种临床综合征。NS 是儿童期常见的肾小球疾病, 严重影响儿童身心健康。激素抵抗型肾病综合征 (SRNS) 是指

应用常规糖皮质激素 (GC) 治疗不能取得完全缓解的病理状态, 在儿童肾脏疾病的实践工作中具有十分重要的临床意义, 因为如果任其发展或采取进一步措施后仍不能取得部分或完全缓解, 50% 患者将在诊断 SRNS 后的 5 年内进展为终末期肾病^[1]。

中华医学会儿科学分会肾脏病学组曾于 2008 年 10 月西安会议期间制定了儿童常见肾脏疾病诊治循证指南 (试行)

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095- 428X. 2013. 17. 002

作者单位: 310006 杭州, 浙江大学医学院附属儿童医院肾内科

作者：[黄文彦](#)，[钮小玲](#)
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：[中华实用儿科临床杂志](#) 
英文刊名：[Journal of Applied Clinical Pediatrics](#)
年，卷(期)：[2013, 28\(17\)](#)

参考文献(20条)

1. [Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis](#) 2012(Suppl 2)

2. [Fakhouri F;Bocquet N;Taupin P Steroid-sensitive nephrotic syndrome:from childhood to adulthood](#)[外文期刊] 2003(03)

3. [R\(ü\)th EM;Kemper MJ;Leumann EP Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age:long-term outcome](#) 2005(02)

4. [Hodson EM;Knight JF;Willis NS Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children](#) 2005(01)

5. [Abeyagunawardena AS;Trompeter RS Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome:a randomised controlled trial](#) 2008(03)

6. [Gulati A;Sinha A;Sreenivas V Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome:a randomized controlled trial](#) 2011(01)

7. [Latta K;yon Schnakenburg C;Ehrich JH A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children](#) 2001(03)

8. [Durkan AM;Hosdon EM;Willis NS Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome:a meta-analysis of randomized controlled trials](#) 2001(05)

9. [Wetzels JF Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity:a treatment dilemma in patients with lupus nephritis\[J\]](#)[外文期刊] 2004(10)

10. [Miller DG Alkylating agents and human spermatogenesis](#) 1971(12)

11. [Niaudet P Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome:a multicentre randomized controlled trial. The French Society of Pediatric Nephrology](#) 1992(01)

12. [Sinha MD;MacLeod R;Rigby E Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome \(SDNS\) in children with tacrolimus](#) 2006(07)

13. [Dorresteiijn EM;Kist-van Holthe JE;Levtchenko EN Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome](#)[外文期刊] 2008(11)

14. [Afzal K;Bagga A;Menon S Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome](#) 2007(12)

15. [Ravani P;Magnasco A;Edefonti A Short-term effects of rituximab in children with steroid-and calcineurin-dependent nephrotic syndrome:a randomized controlled trial](#) 2011(06)

16. [Prytu\(l\)a A;Iijima K;Kamei K Rituximab in refractory nephrotic syndrome](#) 2010(03)

17. [Gipson DS;Chin H;Presler TP Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS](#)[外文期刊] 2006(03)

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\(一\):激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南\(试行\)](#) [期刊论文]-[中华儿科杂志](#) 2009(03)

19. [蒋小云;高岩;林瑜 激素敏感、复发/依赖肾病综合征:《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南\(试行\)》解读\(一\)](#) [期刊论文]-[中华儿科杂志](#) 2009(03)

20. [黄文彦 免疫抑制剂毒副作用及临床使用的相关问题](#) [期刊论文]-[中国当代儿科杂志](#) 2007(02)