

儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)解读(三): 激素耐药型肾病综合征诊治

夏正坤 金玉 鹿玲

一、指南制定的背景

由中华医学会儿科学分会肾脏病学组组织起草了原发性激素耐药型肾病综合征(SRNS)诊治循证指南的试行稿,以反映当前最佳临床实践证据,为临床儿科医生提供符合我国国情的、可操作的中国儿童 SRNS 诊断和治疗的参考。

二、诊断方面

1. 激素耐药型肾病综合征定义:国内外明确的概念有三种:①原发性肾病综合征以泼尼松 $1.5 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 治疗 8 周尿蛋白仍阳性者,来自于 2001 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组^[1]。②ISKDC (international study of kidney disease in children) 则以泼尼松 $60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 分次口服 4 周,继以泼尼松 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$, 间断用药 4 周后尿蛋白仍为阳性,作为判断 SRNS 的标准^[2]。③尼尔逊儿科学教材以泼尼松 $1.5 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 分次服用 4 周,尿蛋白仍为阳性,作为 SRNS 的判断标准^[3]。本指南采用尼尔逊儿科学教材的定义及 2008 年 10 月西安“全国儿科慢性肾脏病诊治指南专题研讨会”的专家共识,明确 SRNS 是指以泼尼松足量治疗 >4 周尿蛋白仍阳性者。此定义虽与 2001 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的不一致,但经过国内儿童肾脏病专家的临床实践与国外的循证证据,对初次发生的原发性耐药型肾病综合征,部分患儿在糖皮质激素治疗的 1 周内可出现完全缓解(CR),2 周内有 75% 的患儿出现 CR,4 周内有 90% 的患儿可达到 CR,多数患儿在治疗的第 2~3 周达到 CR^[4]。因而不能以低于 10% 患者未达到缓解而继续使用 4 周的糖皮质激素,从而导致部分患儿出现相应的糖皮质激素潜在的副作用,如呼吸道感染、皮肤感染、腹膜炎、柯兴面容、高血压、严重高凝状态、血栓形成等。如泼尼松足量治疗 >4 周尿蛋白仍阳性者应尽早进行肾组织活检明确病理类型,而后选择合适免疫抑制剂联合使用,可减少激素的过度治疗。当然患儿服用泼尼松 $1.5 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 4 周,尿蛋白仍阳性且未达到缓解,应综合评估患儿的全身情况,部分仍可继续沿用 2001 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的激素诱导方案,直至达到 CR。

2. 评估:在诊断 SRNS 前需重新评估泼尼松的诱导缓解

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.01.020

作者单位:210002 南京军区南京总医院儿科(夏正坤);南京医科大学附属南京儿童医院消化科(金玉);安徽医科大学第一附属医院儿科(鹿玲)

剂量是否足量、是否连续使用、是否规范、是否存在导致激素耐药的因素,如是否存在并发感染、肾小管间质改变、肾静脉血栓形成或同时合并使用了影响激素疗效的药物如苯妥英钠或利福平等。一旦明确诊断后需尽早行肾活检了解病理类型,根据病理类型选择合适的治疗方案。

3. 病理:临床上同为 SRNS,但病理类型表现不同,对各种免疫抑制剂的治疗反应也不同,在预后及自然病程上有很大差别,提示及时进行肾活检的必要性,本指南强烈推荐尽早进行肾组织活检以明确病理类型。SRNS 各种病理类型均可出现,尤其病理表现为 FSGS 或免疫荧光以 IgM 或 C1q 沉积为主的肾病患儿易出现激素耐药,微小病变(MCD)初治时只有少部分患儿出现激素耐药^[5]。

三、治疗方面

1. 明确诊断为 SRNS 后本指南推荐激素采取序贯治疗,先给予大剂量甲泼尼龙冲击治疗 1 疗程,如果尿蛋白转阴,泼尼松按激素敏感方案减量;如尿蛋白仍阳性者,激素逐渐减量的同时再加用免疫抑制剂。激素序贯治疗的益处一方面减少激素的用量与治疗时间,另一方面通过激素的基因调控途径可使部分肾病患儿缓解,也避免了加用免疫抑制剂带来的可能副作用。

2. SRNS 是一种慢性、进行性的疾病,占有肾病综合征患儿的 10%~20%,部分患儿由于持续性水肿、高脂血症、高血压、血栓以及感染最终引起肾功能衰竭,甚至导致死亡。长期积极的治疗包括环磷酰胺(CTX)或环孢素(CsA)或他克莫司(TAC)等药物,能够使 20%~80% 的患者彻底或部分缓解;SRNS 在缺乏肾脏病理检查的情况下,国内外学者将 CTX 作为 SRNS 的首选治疗药物,尤其对于 SRNS-MCD 患儿更有效^[6]。在选择加用免疫抑制剂时,对患儿的年龄尤其是是否为青春期应予以高度重视,青春期患儿可考虑以 CsA 或 TAC 为首选。

3. 不同免疫抑制剂的应用须考虑其使用方法、副作用及影响因素:

(1) CTX:在用药期间要严格掌握总累积量不超过 $200 \text{ mg}/\text{kg}$,以防止远期对性腺的损伤^[7],同时需水化治疗,用药日要充分水化,应注意多饮水,适当补液,用 $1/4 \sim 1/5$ 张力液 $30 \sim 50 \text{ ml}/\text{kg}$,液体量控制在 $1000 \text{ ml}/\text{m}^2$,以保持足够尿量^[8-9]。

(2) CsA:CsA 疗效与进食时间、含脂肪食物、高胆固醇血症及部分药物的影响有密切关系。因此,要求在进食前

1 h或进食后2~3 h服药,减少高脂饮食,部分高脂血症患者需进行降脂治疗如他汀类药物;CsA的血药浓度受部分药物影响,如钙离子拮抗剂、甲泼尼龙、雌激素、四环素、酮康唑能增加CsA浓度,而利福平、苯巴比妥、复方新诺明可减低CsA血药浓度,在同时使用时应考虑其协同还是消减其治疗作用^[10-11]。在临床上连续使用CsA 3个月蛋白尿减少不足50%,即认为CsA耐药,应停用CsA改用其他治疗。CsA的肾损害必需高度重视,导致肾小管的萎缩与肾间质的纤维化的危险因素是接受CsA治疗超过1个月仍伴大量蛋白尿持续存在与CsA的治疗时间超过2年^[12-13]。当肾功能迅速下降、血肌酐增加与尿蛋白减少相分离,接受CsA治疗2年以上时应考虑肾活检,及时发现肾毒性的组织学依据,以便调整CsA的治疗方案。

(3)TAC:是一种更为安全、有效的免疫抑制剂,其免疫抑制作用是CsA的10~100倍,其使用方法与注意事项同CsA,但其不良反应较CsA少,对经济条件许可的患儿可考虑选用,但尚需大规模随机对照研究的数据资料来证实^[14-15]。

(4)雷公藤总甙:一种有效的中药被推荐使用,雷公藤总甙作为一类新型广谱的免疫抑制剂,有别于已经普遍应用于临床的肾上腺皮质激素、CTX、CsA等。雷公藤总甙的用量与其疗效在一定范围内有着明显的剂量效应关系,有学者发现在0.01 μg/ml浓度下并不引起明显的淋巴细胞增殖抑制作用,在0.1 μg/ml时产生抑制作用加强,但并非剂量越大效果越好,有专家经验2 mg/(kg·d)雷公藤总甙可增加疗效^[16-18]。

4. 病理类型为FSGS的患儿对其他免疫抑制剂无效时可考虑试用长春新碱(VCR)冲击或利妥昔单抗静脉滴注^[19-20],具体使用方法如下:

(1)VCR:剂量为0.075~0.01 mg/kg或1.5 mg/m²(每次不超过2 mg),置于生理盐水100 ml中缓慢静脉滴注,每周1次,连用4次;然后每月静脉注射1次,连用4次。

注意事项:治疗前复查血常规与肝功能,如白细胞小于 $4.0 \times 10^9/L$ 或肝功能异常应停止使用;同时注意神经系统毒性如足趾麻木、腱反射迟钝或消失,常与累积量相关。

(2)利妥昔单抗(Rituximab):利妥昔单抗对SRNS-FSGS有效,用量375 mg/m²,单次静脉滴注,复发可静注第2次;或每周1次,连续使用4次。

5. 重视辅助治疗:ACEI或ARB是重要的辅助治疗药物,不仅可以控制高血压,尽量使血压控制在130/80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以下,可有助于延缓终末期肾脏病(ESRD)的进展^[21],尚可以降低蛋白尿和维持肾功能^[22];有高凝状态或静脉血栓形成的患者应尽早使用抗凝药物如普通肝素或低分子肝素;应用钙剂和维生素D预防或减轻长期激素所致的骨质疏松;降脂药物可在一定程度上降低心血管的危险和肾小球硬化的速度,有高脂血症存在可考虑使用降脂药物如他汀类药物;有肾小管与间质病变的患儿可加用冬虫夏草制剂,可改善肾功能,减轻毒性物质对肾脏的损

害,同时可以降低血液中的胆固醇和甘油三酯,减轻动脉粥样硬化;如伴有肾功能不全可考虑加用大黄制剂。

6. SRNS在免疫抑制剂的应用中强调了个性化的治疗,如根据不同的肾脏病理类型选择合适的治疗方案、根据药物的作用位点(通过T细胞亚群检测)选择合适的免疫抑制剂、根据血药浓度合理调整免疫抑制剂的剂量。如单个药物再次出现耐药时,可考虑联合用药,联合应用时需选择不同位点的免疫抑制剂的药物即多靶点的治疗,避免同时使用作用于同一位点的多种免疫抑制剂。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗. 中华儿科杂志, 2001, 39: 746-749.
- [2] Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM Jr, et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the international study of kidney disease in children. Lancet, 1970, 7654: 959-961.
- [3] Behrman RE. Nelson text book of pediatrics. 16th. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000: 1500-1502.
- [4] Hodson EM, Habashy D, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 19: CD003594.
- [5] International Study of Kidney Diseases in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. Kidney Int, 1978, 139: 159-165.
- [6] Ponticelli C, Passerini P. Alternative treatment for focal and segmental glomerular sclerosis. Clin Nephrol, 2001, 55: 345-348.
- [7] Matalon A, Valeri A, Appel GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol, 2000, 20: 309-317.
- [8] Habashy D, Hodson E, Craig J. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev, 2004, 2: CD003594.
- [9] Elhence R, Gulati S, Kher V, et al. Intravenous pulse cyclophosphamid - a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol, 1994, 8: 1-3.
- [10] Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. J Am Soc Nephrol, 1996, 7: 56-63.
- [11] Garin EH, Orak JK, Hiott KL, et al. Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. Am J Dis Child, 1988, 142: 985-988.
- [12] Seikaly MG, Prashner H, Nolde-Hurlbert B, et al. Long-term clinical and pathological effects of cyclosporin in children with nephrosis. Pediatr Nephrol, 2000, 14: 214-217.
- [13] Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. Kidney Int, 2007, 72: 1429-1447.
- [14] Gulati S, Prasad N, Sharma RK, et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23: 910-913.
- [15] Xia Z, Liu G, Gao Y, et al. FK506 in the treatment of children with nephritic syndrome of different pathological types. Clinical Nephrol, 2006, 66: 85-88.
- [16] 黎磊石, 刘志红. 应用雷公藤治疗肾炎二十五载的体会. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12: 246-247.
- [17] 胡伟新, 唐政, 姚小丹, 等. 双倍剂量雷公藤多甙治疗原发性肾病综合征的近期疗效. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1997, 6: 210-214.

[18] Liu GL, Fu YF, Xia ZK, et al. Effects of double doses of glucosides of *Tripterygium wilfordii* hook for nephrotic syndrome in children. *World J Pediatr*, 2006,3:231-233.

[19] Goonasekera CD, Koziell AB, Hulton SA, et al. Vincristine and focal segmental sclerosis: do we need a multicentre trial? *Pediatr Nephrol*,1998, 12: 284-289.

[20] Nakayama M, Kamei K, Nozu K, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*,2008 ,23 :481-485.

[21] Milliner DS, Morgenstern BZ. Angiotensin converting enzyme

inhibitors for reduction of proteinuria in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1991,5:587-590.

[22] Proesmans W, Wambeke IV, Dyck MV. Long-term therapy with enalapril in patients with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol*,1996,10:587-589.

(收稿日期:2009-07-16)

(本文编辑:关卫屏)

· 会议 · 征文 · 消息 ·

第八届全国小儿消化系统疾病学术会议征文通知

中华医学会儿科学分会消化学组和《中华儿科杂志》编辑委员会,定于2010年5月下旬在河南郑州召开第八届全国小儿消化系统疾病学术会议。现将有关事项通知如下:

1. 征文内容:(1)功能性胃肠病与胃肠动力性疾病;(2)急、慢性腹泻;(3)幽门螺杆菌感染与慢性胃炎;(4)肝胆胰疾病;(5)炎症性肠病;(6)胃肠道营养;(7)肠道微生态;(8)食物过敏与不耐受;(9)各种与消化道疾病有关的高新技术、新方法的开展与应用。

2. 征文要求:(1)尚未公开发表的论文;(2)内容要具有科学性、先进性和实用性,数据准确无误;(3)来稿须有 800

字以内的结构式摘要(包括目的、方法、结果和结论四部分)和 3000 字以内的全文,以 Word 格式保存;(4)稿件请务必注明工作单位、地址和邮政编码。

3. 投稿方式有 2 种:(1)将稿件 Email 至 fuxiaoxia@cma.org.cn,主题请注明“小儿消化会议投稿”;(2)将稿件用 A4 纸打印,寄到北京东四西大街 42 号《中华儿科杂志》编辑部付晓霞收,邮编 100710,并注明“小儿消化会议投稿”,随纸质稿件同时附寄软盘。欢迎用电子邮件投稿。

4. 截稿时间:2010 年 3 月 20 日。

2010 年全国儿科免疫学术会议征文通知


中华医学会儿科学分会免疫学组、《中华儿科杂志》编辑委员会拟于 2010 年 10 月在广东省中山市举办“全国儿科免疫学术会议”(具体时间和会议地点待定)。儿童免疫学涵盖原发和继发性免疫缺陷病、风湿性疾病和过敏性疾病等经典疾病,儿科各专业疾病亦与免疫息息相关。本次学术会议的讨论内容包括:(1)原发性免疫缺陷病诊疗和发病机制研究进展;(2)常见儿童风湿性疾病(RD)的诊疗建议;(3)儿童过敏性疾病临床及研究进展;(4)感染免疫;(5)其他系统疾病免疫机制研究等。旨在提高国内儿科界对于免疫学的认识和重视,提高对于儿童免疫相关性疾病的诊治水平。欢迎广大的从事儿科免疫学临床和研究的同道积极参与、投稿。

征文要求:(1)未公开发表的有学术价值的文章。

(2)汇编仅收录中文摘要,请提供 800 字左右结构式摘要,应包括:目的、方法、结果及结论四部分。(3)请注明文章的题目、作者姓名、单位(具体到科室)、邮政编码。(4)请将稿件电子版发送 Email 至 guanwp@cma.org.cn(投稿时请务必在邮件标题注明“2010 免疫会议投稿”)。收到稿件后将 Email 回复作者,不必再邮寄纸样稿件。没有条件 Email 投稿的作者可将打印稿及软盘寄至:北京东四西大街 42 号《中华儿科杂志》编辑部关卫屏收,邮编:100710。(5)文章 Word 文件题目请以“第一作者姓名+文章题目”命名。(6)截稿日期:至 2010 年 7 月 30 日止。(7)联系人:关卫屏,电话:010-85158221,85158220,传真:010-85158359。

正式会议通知将在确定具体会议酒店、日期后邮寄给投稿作者。

肾病综合征诊治

作者: 夏正坤, 金玉, 鹿玲, XIA Zheng-kun, JIN Yu, LU Ling
作者单位: 夏正坤, XIA Zheng-kun(南京军区南京总医院儿科, 210002), 金玉, JIN Yu(南京医科大学附属南京儿童医院消化科), 鹿玲, LU Ling(安徽医科大学第一附属医院儿科)
刊名: 中华儿科杂志 
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF PEDIATRICS
年, 卷(期): 2010, 48(1)
被引用次数: 1次

参考文献(22条)

1. [Proesmans W;Wambeke IV;Dyck MV Long-term therapy with enalapril in patients with nephrotic-range proteinuria\[期刊论文\]-Pediatric Nephrology 1996](#)
2. [Milliner DS;Morgenstern BZ Angiotensin converting enzyme inhibitors for reduction of proteinuria in children with steroid-resistant nephrotic syndrome\[期刊论文\]-Pediatric Nephrology 1991](#)
3. [Seikaly MG;Prashner H;Nolde-Hurlbert B Long-term clinical and pathological effects of cyclosporin in children with nephrosis\[期刊论文\]-Pediatric Nephrology 2000](#)
4. [Garin EH;Orak JK;Hiott KL Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome\[期刊论文\]-American Journal of Diseases of Children 1988](#)
5. [Lieberman KV;Tejani A A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children\[期刊论文\]-Journal of the American Society of Nephrology 1996](#)
6. [Abramowicz M;Barnett HL;Edelmann CM Jr Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome.A report for the international study of kidney disease in children\[期刊论文\]-The Lancet 1970](#)
7. [中华医学会儿科学分会肾脏病学组 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗\[期刊论文\]-中华儿科杂志 2001\(12\)](#)
8. [Elhence R;Gulati S;Kher V Intravenous pulse cyclophosphamid-a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome\[期刊论文\]-Pediatric Nephrology 1994](#)
9. [Habashy D;Hodson E;Craig J Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children\[期刊论文\]-Cochrane Database of Systematic Reviews 2004](#)
10. [Matalon A;Valeri A;Appel GB Treatment of focal segmental glomerulosclerosis\[期刊论文\]-Seminars in Nephrology 2000](#)
11. [Ponticelli C;Passerini P Aherative treatment for focal and segmental glomerular sclerosis\[期刊论文\]-Clinical Nephrology 2001](#)
12. [International Study of Kidney Diseases in Children Nephrotic syndrome in children:prediction of hietopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis\[期刊论文\]-Kidney International 1978](#)
13. [Hodson EM;Habashy D;Craig JC Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children\[期刊论文\]-CochnmeDatabase Syst Rev 2006](#)
14. [Behrman RE Nelsontext book of pediatrics\[期刊论文\]-Philadelphia:WB Sauders Co 2000](#)

15. [Nakayama M;Kamei K;Nozu K Bituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis](#)[期刊论文]-[Pediatric Nephrology](#) 2008
16. [Goonasekera CD;Koziell AB;Hulton SA Vincristine and focal segmental sclerosis:do we need a multicentre trial?](#)[期刊论文]-[Pediatric Nephrology](#) 1998
17. [Liu GL;Fu YF;Xia ZK Effects of double doses of glucosides of Tripterygium wilfordii hook for nephrotic syndrome in children](#)[期刊论文]-[World J Pediatr](#) 2006
18. [胡伟新;唐政;姚小丹 双倍剂量雷公藤多甙治疗原发性肾病综合征的近期疗效](#)[期刊论文]-[肾脏病与透析肾移植杂志](#) 1997
19. [黎磊石;刘志红 应用雷公藤治疗肾炎二十五载的体会](#)[期刊论文]-[肾脏病与透析肾移植杂志](#) 2003(12)
20. [Xia Z;Liu G;Gao Y FK506 in the treatment of children with nephritic syndrome of different pathological types](#)[期刊论文]-[Clinical Nephrology](#) 2006
21. [Gulati S;Prasad N;Sharma RK Tacrolimus:a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children](#)[期刊论文]-[Nephrology Dialysis Transplantation](#) 2008
22. [Cattran DC;Alexopoulos E;Heering P Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome:workshop recommendations](#)[期刊论文]-[Kidney International](#) 2007

引证文献(1条)

1. [刘爱民 儿童原发性肾病综合征诊治循证指南\(试行\)解读](#)[期刊论文]-[浙江医学](#) 2010(8)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhek201001019.aspx