

# 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征 诊治循证指南(2016)解读

杨帆 蒋小云

在《中华儿科杂志》2009 年 3 月发表的“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稿”<sup>[1]</sup>(以下简称“2009 版指南”)的基础上,参照国内外最新研究证据,中华医学会儿科学分会肾脏学组制定了“激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)”(以下简称“2016 版指南”)。现针对“2016 版指南”更新部分的内容,同时对 2017 年 4 月在北京召开的“儿童常见肾脏疾病诊治循证指南 2016 研讨会”上参会专家所提意见或建议,及会后邮件征求学组委员反馈的意见或建议,解读如下。

## 一、诊断方面

1. 有关临床分型:有专家提出是否取消单纯型和肾炎型肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的分型。管娜等<sup>[2]</sup>对其中心 20 年原发性 NS 患儿的回顾性研究分析显示:单纯型 NS 和肾炎型 NS 的患儿在糖皮质激素(glucocorticosteroid)(以下简称激素)耐药、预后和并发症等方面有明显差异,进行临床分型对早期评估预后、及时调整治疗方案有帮助,因此“2016 版指南”继续保留该临床分型。对其中肾炎型 NS 的判断标准做如下解读。

(1)有关血尿的标准:有专家提出“2009 版指南”血尿的标准与中华医学会儿科学分会肾脏病学组在 2004 年“全国儿童血尿暨慢性肾衰竭专题讨论会”上制定的我国儿童血尿的诊断标准<sup>[3]</sup>不一致。“2009 版指南”定义为“2 周内 $\geq 3$  次离心尿镜检红细胞 $\geq 10$  个/高倍镜视野(HP),并证实为肾小球源性血尿”,2004 年会议标准是“离心尿尿红细胞 $> 3$  个/HP 或 $> 8$  个/ $\mu\text{l}$ ,非离心尿尿红细胞 1~2 个/HP,若 2~3 周内重复 2~3 次尿检异常,考虑具有病理意义”。由于 NS 患儿肾小球滤过膜的通透性增加,红细胞滤过或漏出的几率和数量增加,若直接

套用 2004 年会议血尿的诊断标准,可能导致诊断肾炎型 NS 的病例数显著增加而失去了该分型的临床意义,因此“2016 版指南”保留了“2009 版指南”中血尿的诊断标准。国内很多医院采用尿沉渣全自动分析仪对尿液中的红细胞进行定量分析,对此,有专家建议在肾炎型 NS 血尿标准中增加尿沉渣全自动分析仪尿红细胞的定量标准。然而,不同医院的尿沉渣分析仪型号不一,各个型号之间的灵敏度和特异度也有区别,只能作为一种快速定量分析的过筛手段,得出的定量值只能做参考,在怀疑血尿时仍需做尿沉渣镜检红细胞计数才较为可靠。

(2)有关高血压的标准:“2009 版指南”<sup>[1]</sup>仅提供了学龄前和学龄期儿童的高血压诊断阈值,而未考虑年龄、性别及身高对患儿血压的影响。欧洲心脏学会(European Society of Cardiology)及欧洲高血压学会(European Society of Hypertension)最新“儿童青少年高血压管理指南”<sup>[4]</sup>推荐使用美国儿童青少年血压控制工作组第 4 次报告制定的诊断标准<sup>[5]</sup>。国内米杰等<sup>[6]</sup>发表了“中国儿童青少年血压参照标准的研究制定”,初步建立适合中国儿童青少年生长发育特点的血压参照值,目前已在临床广泛使用。参照上述研究成果并结合临床实际情况,“2016 版指南”将高血压的标准修订为“ $\geq 3$  次于不同时间点测量的收缩压和(或)舒张压值大于同性别、年龄和身高的儿童青少年血压的第 95 百分位数”。“2009 版指南”高血压的标准[学龄儿童 $\geq 130/90$  mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),学龄前儿童 $\geq 120/80$  mmHg]较为简单,方便易记,而“2016 版指南”高血压的标准更精确和科学。

(3)有关肾功能不全的标准:“2009 版指南”<sup>[1]</sup>只提及“肾功能不全”,未提供具体的数据指标。对应的指南解读中建议参考 2000 年珠海会议有关小儿肾功能诊断的指标,具体如下:①肾功能正常期:血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)及内生肌酐清除率(CCr)正常;②肾功能不全代偿期:血 BUN、SCr 值

正常,CCr 为  $50 \sim 80 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ;③肾功能不全失代偿期:血 BUN、SCr 值增高,CCr 为  $30 \sim 50 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ;④肾功能衰竭期(尿毒症期):CCr 为  $10 \sim 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ,SCr  $> 353.6 \mu\text{mol}/\text{L}$ ,并出现临床症状,如疲乏、不安、胃肠道症状、贫血、酸中毒等;⑤终末肾:CCr 为  $< 10 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ,如无肾功能替代治疗难以生存<sup>[7]</sup>。国内同行和学组委员认为上述标准在临床应用实用性不强,也未具体标明哪一期适用。在研讨会上曾拟修改为“肾功能异常”,而“肾功能异常”既有肾小球功能异常,也有肾小管功能异常,也需对肾小管功能异常提供具体数值的界定,否则易将肾炎型 NS 的诊断泛化。第 8 版《诸福棠实用儿科学》<sup>[8]</sup>则描述为“持续性氮质血症, BUN  $> 10.7 \text{ mmol}/\text{L}$ ,并排除由于血容量不足所致”。而尿 BUN 受多种因素影响,非一精确指标。由于目前缺乏相关临床证据支持,尚不能达成共识,建议参考上述肾功能诊断的指标。

2. 有关激素敏感性的界定:“2009 版指南”<sup>[1]</sup>将足量激素治疗 4 周尿蛋白转阴者定义为激素敏感型 NS(steroid-sensitive NS, SSNS),尿蛋白仍阳性者为激素耐药型 NS(steroid-resistant, SRNS)。2012 年改善全球肾脏疾病预后(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)协会指南<sup>[9]</sup>将激素治疗 4 周尿蛋白转阴定义为 SSNS,激素治疗 8 周末完全缓解者定义为 SRNS,期间的 4 周由临床医生评估处理后再判断,充分体现临床医生在诊疗过程中的能动性和个体化处理。2014 年加拿大指南<sup>[10]</sup>对 SSNS 和 SRNS 的定义同 2012 版 KDIGO 指南<sup>[9]</sup>,2015 年日本指南<sup>[11]</sup>对 SSNS 和 SRNS 的定义同我国“2009 版指南”<sup>[1]</sup>。对全国 37 所协作医院参与的“我国儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊疗现状的多中心研究”显示:在初发 NS,足量激素应用 4 周内尿蛋白转阴占 96.1%,4~8 周转阴的仅占 3.6%<sup>[12]</sup>,提示仅非常小部分患儿通过延长激素治疗可达到尿蛋白转阴,也提示若患儿对激素治疗敏感,96.1%发生在治疗的 4 周内。初次激素治疗尿蛋白转阴时间与患儿的复发明显相关,达尿蛋白转阴时间越长,复发率越高。因此,如以“足量激素治疗 8 周”作为判断激素敏感与否的标准,不仅耗时太长,增加激素的不良反应,也不利于疾病的及时控制。专家组讨论后决定沿用“2009 版指南”的诊断标准<sup>[1]</sup>,对激素是否敏感界定在足量激素治疗 4 周尿蛋白是否转阴。在判断时应注意:(1)初始激素

的使用是否足量;(2)是否存在其他合并药物的影响如利福平、苯妥英钠等。

3. 有关频发复发(frequent relapse, FR)的界定:“2009 版指南”<sup>[1]</sup>将病程中半年复发  $\geq 2$  次,1 年复发  $\geq 3$  次的 NS 定义为 FRNS。国外指南如 2012 年 KDIGO 指南<sup>[9]</sup>、2015 年日本指南<sup>[11]</sup>、2009 年美国指南<sup>[13]</sup>等定义为初次治疗缓解后 6 个月内复发 2 次及以上,或任何 12 个月内复发 4 次以上。为了更好地与国际接轨,便于用相同的诊断标准与国外同行交流,“2016 版指南”将病程中半年内复发  $\geq 2$  次,或 1 年内复发  $\geq 4$  次的 NS 定义为 FRNS。

## 二、治疗方面

1. 有关初发 NS 患儿的治疗:(1)关于初发 NS 激素使用的最大剂量:“2009 版指南”<sup>[1]</sup>提及激素的用量有性别和年龄的差异,对  $> 4$  岁的男童激素最大剂量可用到  $80 \text{ mg}/\text{d}$ <sup>[14]</sup>。但后续并无相关研究证据进一步支持该最大剂量的益处。参考 2012 年 KDIGO 指南<sup>[9]</sup>、日本“2013 版慢性肾脏疾病循证医学指南”<sup>[15]</sup>及国内专家意见后,考虑大剂量激素使用的安全性和不良反应等问题,“2016 版指南”将“2009 版指南”<sup>[1]</sup>中 NS 前 6 周诱导缓解期激素最大剂量“ $80 \text{ mg}/\text{d}$ ”修订为“ $60 \text{ mg}/\text{d}$ ”。

(2)关于按身高的标准体重计算激素剂量:推荐参照 2009 年“中国 0~18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线”<sup>[16]</sup>来计算患儿身高的标准体重。

(3)关于 NS 诱导缓解期的激素疗程:“2009 版指南”<sup>[1]</sup>强调“足量、足疗程(即 6 周)”原则,并且指出尽管 6 周的激素诱导治疗会增加不良反应的发生几率,但肾病的复发率下降。然而,Baek 等<sup>[17]</sup>的研究表明:对于诱导期尿蛋白转阴时间  $< 1$  周的患者,采用足量激素诱导缓解 4 周的疗程与采用 6 周的疗程比较,二者的复发率并无差异。参考 2012 年 KDIGO 指南<sup>[9]</sup>及学组委员的意见,建议足量激素诱导 2 周内尿蛋白就已完全缓解的患儿,诱导缓解期的疗程可为 4 周;若足量激素诱导治疗  $> 2$  周尿蛋白才完全缓解的患儿,诱导缓解的疗程为 6 周。

(4)关于维持缓解期的激素疗程:既往随机对照研究(random controlled trial, RCT)表明,将激素疗程延长至 7 个月能最大程度减少复发的危险度,建议疗程控制在 7 个月左右<sup>[18]</sup>。近年来 3 个 RCTs<sup>[19-21]</sup>和一项荟萃分析<sup>[22]</sup>表明:激素疗程 6 个月和疗程 2~3 个月方案相比,二者 2 年内的复发率虽无差异,但其 6 个月及 2 年内的实际复发率都很高,而且重复的足量激素使用,激素的累积剂量也较

高。因此,结合我国目前的医疗情况和诊治体会,经专家组讨论后,“2016 版指南”仍建议参照“2009 版指南”<sup>[1]</sup>将激素总疗程维持在 9~12 个月。

(5) 关于初发 NS 使用激素联合环孢素 A:“2009 版指南”建议对部分初发 NS 患儿使用该方案。目前,除一项 2006 年的 RCT<sup>[23]</sup>显示该方案较单用激素治疗有优势外,没有进一步其他证据支持,且在实际临床中很少应用。经专家组讨论后,“2016 版指南”取消推荐该方案。

2. 有关上呼吸道或胃肠道感染时激素的使用:在巩固维持阶段发生上呼吸道或胃肠道感染时,改隔日口服激素治疗为同剂量每日口服,持续 5~7 d,可有效降低复发率<sup>[24-25]</sup>。Abeyagunawardena 和 Trompeter<sup>[24]</sup>的研究纳入隔日激素用量 <0.6 mg/kg 的 40 例 NS 患儿,随机分为试验组和对照组,在上呼吸道感染期间,试验组改同剂量激素每日口服,对照组予同剂量激素隔日口服,试验组复发率为 18%,对照组为 48%,差异具有统计学意义。Gulati 等<sup>[25]</sup>的研究纳入隔日激素用量 <1 mg/kg 的 100 例 FRNS 患儿,随机分为试验组和对照组,在上呼吸道或胃肠道感染时,试验组调整激素为同剂量每日口服,持续 7 d,对照组仍维持隔日同剂量激素治疗,试验组的感染相关平均复发的次数为(0.7±0.3)次,平均年复发人次 0.9±0.4,对照组分别为(1.4±0.5)次和(1.8±0.5)/(年·次),差异有统计学意义。以上 2 个 RCTs 研究进一步表明了,在巩固维持阶段发生上呼吸道感染或胃肠道感染时改隔日激素口服为每日同剂量激素口服的有效性,故提升证据等级为 A。

在指南研讨会上学组委员提出临床实际中常出现的另一种情况,即在呼吸道或胃肠道感染时未及改隔日激素口服为每日口服,出现尿蛋白阳性。经专家组讨论后达成共识,建议:发生上述情况时,仍可改隔日激素为同剂量每日顿服,直到尿蛋白转阴 2 周后减为隔日剂量。如尿蛋白持续不转阴,重新开始诱导缓解或加用其他药物治疗。

3. 有关 FRNS/SDNS 的免疫抑制剂治疗:(1) 关于环磷酰胺:“2016 版指南”更新环磷酰胺累积总剂量应≤168 mg/kg。计算如下:指南中建议环磷酰胺的剂量为 2~3 mg/(kg·d),疗程 8 周,即最大剂量为 3 mg/d×7 d(1 周)×8 周=168 mg/kg。当环磷酰胺用量大于 10 mg/(kg·d)时,考虑到环磷酰胺引起的不良反应(肝功能损害、出血性膀胱炎等),需注意水化,并可用巯乙磺酸钠预防出血性膀

胱炎。因此,推荐最好在患儿处于缓解期,尿量且能耐水化的情况下使用环磷酰胺治疗。

(2) 关于环孢素 A:参照 2015 年日本指南<sup>[11]</sup>和国内专家意见,建议诱导期即前 6 个月维持环孢素 A 的谷浓度为 80~120 ng/ml,之后逐渐减量,维持血药谷浓度为 60~80 ng/ml,总疗程 12~24 个月。来源于肾移植术后患者的临床观察研究表明:联合应用小剂量五酯片,可提高环孢素 A 的谷浓度 C<sub>0</sub>、峰浓度 C<sub>max</sub> 和药物-剂量时间曲线下面积 AUC<sub>0-12 h</sub>,可减少环孢素 A 用量,减轻肾损害的发生率,并可降低治疗费用<sup>[26]</sup>。但五酯片应用于 NS 患儿的疗效和安全性尚需相关的研究进一步证实。

(3) 关于霉酚酸酯:有研究显示霉酚酸酯用药第 1 年的年平均复发次数较环孢素 A 多,前者年平均复发次数是 1.1 次/年,后者为 0.24 次/年;第 2 年年平均复发次数和不良事件的发生率二者无显著差异,但使用霉酚酸酯的患儿平均肾小球滤过率 [146 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)] 高于环孢素 A [118 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)],进一步亚组分析显示:患儿的复发率与霉酚酸(MPA)的暴露剂量相关,MPA-AUC >50 μg·h/ml 时年平均复发次数为 0.27 次,MPA-AUC <50 μg·h/ml 时为 1.4 次,暴露剂量大患儿的复发次数少,差异具有统计学意义<sup>[27]</sup>,因此建议有条件的单位行霉酚酸酯浓度的监测。

(4) 关于利妥昔单抗:国内外指南均建议当其他免疫抑制剂无效或引起不良反应严重时可考虑使用。近年来有新的证据进一步支持上述建议。多项 RCT 研究表明:利妥昔单抗能够有效降低复发率,维持缓解,减少激素和免疫抑制剂的使用<sup>[28-33]</sup>。

① Iijima 等<sup>[28]</sup>纳入 48 例 SDNS/FRNS 患儿,随机分为试验组和对照组,每组各 24 例,试验组予利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>,最大剂量≤500 mg,每周 1 次,连用 4 周,对照组予同剂量安慰剂静脉滴注,随访 1 年,试验组维持缓解的中位时间为 267 d,对照组仅为 101 d,差异具有统计学意义,且二者严重不良反应(如严重感染需住院治疗、急性肾功能损伤等)的发生率无明显差异。更多项研究也表明利妥昔单抗可明显降低 NS 复发,减少激素及免疫抑制剂的使用<sup>[29-31]</sup>。

② Kemper 等<sup>[34]</sup>观察了 37 例 SDNS 患儿,使用 1~2 剂利妥昔单抗治疗者平均维持缓解的时间为(10.3±3.5)个月,而 3~4 剂利妥昔单抗治疗者患儿的平均维持缓解的时间可达(23.3±18.7)个月,差异有统计学意义,提示对于 SDNS 患儿使用 3~4

剂利妥昔单抗治疗较使用 1~2 剂疗效好。目前就利妥昔单抗的安全性、远期疗效及使用疗程和剂量仍待进一步探究。

(5) 关于咪唑立宾: 2000 年 Yoshioka 等<sup>[35]</sup> 的 RCT 研究表明: 服用咪唑立宾 [4 mg/(kg·d), 分两次口服, 疗程 48 周] 与安慰剂治疗相比, 二者复发率的差异没有统计学意义。因此, 临床上不推荐 SSNS 患儿使用。但进一步经亚组分析后显示: 对于 ≤10 岁的 FRNS 患儿, 使用咪唑立宾治疗后能有效降低复发率。近年国内外研究<sup>[36-41]</sup> 也表明: 咪唑立宾能有效减少 SDNS/FRNS 患儿的尿蛋白, 减少激素用量, 提高缓解率。对于咪唑立宾的剂量、疗效与血药浓度的关系及安全性仍需更多大样本多中心的 RCT 进一步证实。

(6) 关于苯丁酸氮芥: 目前国内无药, 且其与环磷酰胺的疗效相似, 但其致死率、感染率、诱发肿瘤、惊厥发生率均高于环磷酰胺。其性腺抑制剂量与治疗有效剂量十分相近, 故已很少用于临床<sup>[42]</sup>, 故“2016 版指南”将其删除。

### 三、注意事项方面

1. 有关肾脏穿刺活检: “2009 版指南”<sup>[1]</sup> 未明确规定 PNS 儿童肾活检指征, 参考 2012 年 KDIGO 指南<sup>[9]</sup> 和 2008 年印度指南<sup>[43]</sup> 及国内同行建议, 结合我国的诊疗现状, “2016 版指南”增加了我国 NS 患儿肾穿刺活检指征及相关注意事项。

2. 有关指导免疫接种: 感染是 PNS 患儿中最常见且致命的并发症, 在感染的防治与控制方面, 免疫接种作为一种有效的防治手段, 具有不良反应小、疗效持久等优点。然而, 一方面由于患儿应用激素和(或)免疫抑制剂, 使机体处于免疫抑制状态; 另一方面疾病本身的免疫功能紊乱也会影响机体的免疫应答。因此, 就是否接种以及如何接种, 一直以来困惑着广大的临床医生和患儿家长, 尤其是对于活疫苗接种。宋红梅和肖娟<sup>[44]</sup> 发表的“免疫相关性疾病儿童疫苗接种”指出: 对于灭活疫苗, 可应用于大剂量激素 (≥2 mg/kg 或 ≥20 mg/d, 2 周以上) 或利妥昔单抗治疗的患儿, 但推荐接种后进行抗原特异性抗体浓度的检测作为判断是否产生合适免疫反应的指标; 应用大剂量激素和(或)免疫抑制剂和(或)生物制剂的患儿, 不建议注射减毒活疫苗; 但对个体患儿, 要根据具体分析自然感染风险和疫苗感染风险的利弊而定。2012 年 KDIGO 指南<sup>[9]</sup> 中指出: 激素剂量 < 1 mg/(kg·d) (< 20 mg/d) 或隔日 2 mg/kg (隔日 40 mg), 或细胞毒性药物停药 3 个月以上, 或

免疫抑制剂停药 1 个月以上时, 可行活疫苗 (麻疹、腮腺炎、风疹、水痘、轮状病毒) 接种。专家组讨论认为: 并非所有的使用激素和(或)曾接受过免疫抑制剂治疗的患儿都禁止接种活疫苗, 需根据接种疫苗的益处 (如可预防严重致死性感染) 和疫苗本身不良反应之间的平衡做出决定, 但一定要慎重。

### 参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-4310.2009.03.003.
- [2] 管娜, 丁洁, 杨霖云, 等. 单中心 20 年原发性肾病综合征不同激素效应患儿临床特点及预后分析 [J]. 实用儿科临床杂志, 2014, 29 (17): 1291-1295. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.17.004.
- [3] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组, 中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会. 2004 年全国儿童血尿暨慢性肾衰竭专题讨论会纪要 [C]. 中华儿科杂志, 2005, 43 (2): 105-107. DOI: 10.3760/j.issn.0578-4310.2005.02.009.
- [4] Lurbe IF. [2016-European Society of Hypertension Guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents] [J]. An Pediatr (Barc), 2016, 85 (4): 167-169. DOI: 10.1016/j.apedi.2016.08.001.
- [5] National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents [J]. Pediatrics, 2004, 114 (2 Suppl 4th Report): s555-576.
- [6] 米杰, 王天有, 孟玲慧, 等. 中国儿童青少年血压参照标准的研究制定 [J]. 中国循证儿科杂志, 2010, 5 (1): 4-14. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2010.01.002.
- [7] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病临床分类、诊断及治疗 [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39 (12): 746-749. DOI: 10.3760/j.issn.0578-4310.2001.12.013.
- [8] 沈颖, 杨霖云. 肾病综合征//胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1729.
- [9] Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. Kidney Int, 2012 (Suppl 2): s139-274.
- [10] Samuel S, Bitzan M, Zappitelli M, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis: management of nephrotic syndrome in children [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63 (3): 354-362. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.12.002.
- [11] Ishikura K, Matsumoto S, Sako M, et al. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy [J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19 (1): 6-33. DOI: 10.1007/s10157-014-1030-x.
- [12] 全国儿童常见肾脏病诊治现状调研工作组. 我国儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊疗现状的多中心研究 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52 (3): 194-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-4310.2014.03.007.
- [13] Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome [J]. Pediatrics, 2009, 124 (2): 747-757. DOI: 10.1542/peds.2008-1559.
- [14] Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, et al. Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. The West Japan Cooperative Study of Kidney Disease in Children [J]. Kidney Int, 2000, 58 (3): 1247-1252. DOI: 10.1046/j.1523-4755.2000.00279.x.

- [15] Nihon Jinzo Gakkai. [Special issue: Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD][J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2013, 55(5):585-860.
- [16] 李辉,季成叶,宗心南,等. 中国 0-18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7):487-492. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.07.003.
- [17] Baek HS, Park KS, Kang HG, et al. Initial steroid regimen in idiopathic nephrotic syndrome can be shortened based on duration to first remission[J]. Korean J Pediatr, 2015, 58(6):206-210. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.6.206.
- [18] Hodson EM, Knight JF, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2004, (2): CD001533. DOI: 10.1002/14651858.CD001533.pub2.
- [19] Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment[J]. Kidney Int, 2015, 87(1):225-232. DOI: 10.1038/ki.2014.260.
- [20] Teeninga N, Kist-van HJE, van Rijswijk N, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(1):149-159. DOI: 10.1681/ASN.2012070646.
- [21] Sinha A, Saha A, Kumar M, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. Kidney Int, 2015, 87(1):217-224. DOI: 10.1038/ki.2014.240.
- [22] Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 18(3): CD001533. DOI: 10.1002/14651858.CD001533.pub5.
- [23] Hoyer PF, Brodehl J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A, a prospective, randomized trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(4):1151-1157. DOI: 10.1681/ASN.2005090922.
- [24] 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. DOI: 10.1136/adc.2007.116079.
- [25] 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. DOI: 10.2215/CJN.01850310.
- [26] 刘龙山,王长希,傅茜,等. 五酯片用于肾移植患者对他克莫司药代动力学的影响及长期疗效观察[J]. 器官移植, 2012, 3(1):33-36. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2012.01.008.
- [27] Gellermann J, Weber L, Pape L, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(10):1689-1697. DOI: 10.1681/ASN.2012121200.
- [28] Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2014, 384(9950):1273-1281. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60541-9.
- [29] Ravani P, Rossi R, Bonanni A, et al. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(9):2259-2266. DOI: 10.1681/ASN.2014080799.
- [30] 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. DOI: 10.2215/CJN.09421010.
- [31] Otukesh H, Hoseini R, Rahimzadeh N, et al. Rituximab in the treatment of nephrotic syndrome: a systematic review[J]. Iran J Kidney Dis, 2013, 7(4):249-256.
- [32] Gulati A, Sinha A, Jordan S C, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(12):2207-2212. DOI: 10.2215/CJN.03470410.
- [33] Zhao Z, Liao G, Li Y, et al. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood refractory nephrotic syndrome: a meta-analysis[J]. Sci Rep, 2015, 5:8219. DOI: 10.1038/srep08219.
- [34] Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, et al. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(5):1910-1915. DOI: 10.1093/ndt/gfr548.
- [35] Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, et al. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome[J]. Kidney Int, 2000, 58(1):317-324. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00168.x.
- [36] 黄倩,夏正坤,何旭,等. 咪唑立宾治疗儿童复发型肾病综合征的疗效与安全性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(5):361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2013.05.012.
- [37] 邓颖,于力,于生友. 咪唑立宾治疗儿童激素依赖性肾病综合征的疗效观察[J]. 广东医学, 2013, 34(16):2573-2574. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2013.16.056.
- [38] Kawasaki Y, Hosoya M, Kobayashi S, et al. Oral mizoribine pulse therapy for patients with steroid-resistant and frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(10):2243-2247. DOI: 10.1093/ndt/gfh996.
- [39] Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, et al. Single daily high-dose mizoribine therapy for children with steroid-dependent nephrotic syndrome prior to cyclosporine administration[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(3):479-483. DOI: 10.1007/s00467-010-1707-7.
- [40] Ohtomo Y, Fujinaga S, Takada M, et al. High-dose mizoribine therapy for childhood-onset frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome with cyclosporin nephrotoxicity[J]. Pediatr Nephrol, 2005, 20(12):1744-1749. DOI: 10.1007/s00467-005-2025-3.
- [41] Goto M, Ikeda M, Hataya H, et al. [Beneficial and adverse effects of high-dosage MZR therapy in the management of children with frequently relapsing nephrotic syndrome][J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2006, 48(4):365-370.
- [42] Pravitsithikul N, Willis NS, Hodson EM, et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(10):D2290. DOI:10.1002/14651858.CD002290.pub4.
- [43] Bagga A, Ali U, Banerjee S, et al. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines[J]. Indian Pediatr, 2008, 45(3):203-214.
- [44] 宋红梅,肖娟. 免疫相关性疾病儿童疫苗接种[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(5):343-347. DOI: 10.7504/ek2016050607.

(收稿日期:2017-08-02)

(本文编辑:江澜)