

儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征 诊治循证指南(2016)

中华医学会儿科学分会肾脏学组

【前言】

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白通透性增高、大量血浆蛋白自尿中丢失而导致一系列病理生理改变的一种临床综合征,以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和水肿为其主要临床特点,可分为原发性、继发性和先天性 NS 3 种类型,而原发性 NS(primary nephrotic syndrome, PNS)约占小儿时期 NS 总数的 90%^[1],是儿童常见的肾小球疾病之一。国外报道儿童 PNS 年发病率(2~4)/10 万,患病率为 16/10 万^[2-3],我国 19 个省 27 个市 2 个自治区和 4 个直辖市的 37 所协作医院的统计资料显示,PNS 约占同期泌尿系统疾病住院患儿总数的 20.0%^[4]。自 20 世纪 50 年代以来口服糖皮质激素(glucocorticosteroid)(以下简称激素)一直是 PNS 公认的一线治疗方法。

临床上≥85% PNS 患儿的肾脏病理改变为微小病变,对 GC 治疗敏感。我国儿童 PNS 的调查数据显示:77.6%~91.0%的患儿初始激素治疗敏感,但有 80%~90%的患儿复发,其中 25%~43%为频发复发或激素依赖^[4]。由于长期或反复使用激素,会导致机体出现肥胖、生长抑制、高血压、糖尿病、骨质疏松、白内障等不良反应,对这些频发复发或激素依赖的患儿常需加用或改用免疫抑制剂,然而免疫抑制剂也可引起严重的不良反应。

2009 年 3 月《中华儿科杂志》发表了“儿童激素敏感、复发/依赖病综合征诊治循证指南(试行稿)”^[5],对规范该病诊治起到了积极作用。由于近年不断有新研究证据发表,因此本指南在 2009 年指南的基础上,通过全面查询、分析和评价新的研究证据、征求各方意见并充分讨论达成共识后进行修订,旨在帮助临床医生为激素敏感、复发/依赖 NS 患儿选择当前相对较好的诊治方法。本指南主要适用于

具有一定儿童肾脏病专业基础以及接受过儿童肾脏专业培训或研修的临床儿科医师,尤其是为儿肾专科医师提供临床参考。在临床实践中,医师应参考本指南原则并结合患者具体病情进行个体化处理。

【证据来源】

本指南采用了 2009 年指南所检索的数据库[Embase、Medline、PubMed、Cochrane Library、ACP Journal Club、OVID 平台数据库、Springer-Link、Elsevier ScienceDirect 电子期刊、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊网全文数据库(CNKI)、万方数据资源系统和中文科技期刊全文数据库(VIP)等数据库],检索关键词为 nephrotic syndrome, diagnosis, therapy or treatment, guideline, systemic review, meta-analysis, randomized clinical trials (RCTs), child or childhood,相关英文和中文文献发表时间为 2008 年 6 月至 2015 年 12 月。文献纳入标准:(1)研究对象小于等于 18 岁;(2)关于儿童激素敏感、复发/依赖 NS 诊治指南、随机对照临床试验、Meta 分析和综述。文献排除标准:病例报道。

【证据水平及推荐等级】

依据中华医学会儿科学分会肾脏学组建议,本指南中的证据水平及推荐等级参照欧洲心血管病学会提出的证据和推荐建议分级^[6],其中证据水平分为 A、B、C 3 个级别,推荐等级分为 I、II a、II b 和 III 4 个等级(表 1)。在本指南中以[证据水平/推荐等级]表示。

【PNS 的诊断】

一、诊断标准

1. 大量蛋白尿:24 h 尿蛋白定量≥50 mg/kg 或晨尿蛋白/肌酐(mg/mg)≥2.0,1 周内 3 次晨尿蛋白定性(+++)~(++++)。
2. 低蛋白血症:血清白蛋白低于 25 g/L。
3. 高脂血症:血清胆固醇高于 5.7 mmol/L。
4. 不同程度的水肿。

表 1 证据水平和推荐等级

证据水平	证据来源
A	源于多个随机对照临床试验 (RCT) 或系统综述、Meta 分析
B	源于单个的随机临床试验或大样本非随机临床研究
C	源于专家共识和 (或) 小样本研究、回顾性研究以及注册登记的资料
推荐等级	含义
I	证据和 (或) 共识对于诊断程序或治疗是有确定疗效的、可实施的和安全的
II a	对治疗的有效性具有分歧,但主要是有效的证据
II b	对治疗的有效性具有分歧,但主要是疗效欠佳的证据
III	对治疗是无效的甚至是有害的证据

以上 4 项中以 1 和 2 为诊断的必要条件。

二、临床分型

1. 依据临床表现可分为以下两型:

(1) 单纯型 NS (simple type NS): 仅有上述表现者。

(2) 肾炎型 NS (nephritic type NS): 除以上表现外,尚具有以下四项之一或多项者:①2 周内分别 3 次离心尿镜检红细胞 ≥ 10 个/高倍镜视野 (HP),并证实为肾小球源性血尿;②反复或持续高血压 [≥ 3 次于不同时间点测量的收缩压和 (或) 舒张压大于同性别、年龄和身高的儿童青少年血压的第 95 百分位数^[7]],并除外糖皮质激素等原因所致;③肾功能异常,并排除由于血容量不足等所致;④持续低补体血症。

2. 按激素的治疗反应可分以下三型:

(1) 激素敏感型 NS (steroid-sensitive NS, SSNS): 以泼尼松足量 [$2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或 $60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$] 治疗 ≤ 4 周尿蛋白转阴者。

(2) 激素耐药型 NS (steroid-resistant NS, SRNS): 以泼尼松足量治疗 > 4 周尿蛋白仍阳性者。又可分为初治耐药 (initial non-responder) 和迟发耐药 (late non-responder)。后者指激素治疗 1 次或多次缓解后,再次激素治疗 > 4 周尿蛋白仍阳性者。

(3) 激素依赖型 NS (steroid-dependent NS, SDNS): 对激素敏感,但连续两次减量或停药 2 周内复发者。

三、复发与频复发

1. 复发: 连续 3 d, 24 h 尿蛋白定量 $\geq 50 \text{ mg}/\text{kg}$, 或晨尿的尿蛋白/肌酐 (mg/mg) ≥ 2.0 , 或晨尿蛋白由阴性转为 $(+++)$ $\sim$ $(++++)$ 。

2. 非频复发: 首次完全缓解后 6 个月内复发 1 次, 或 1 年内复发 1 ~ 3 次。

3. 频复发 (FR): 指病程中半年内复发 ≥ 2 次, 或 1 年内复发 ≥ 4 次。

四、PNS 的转归判定

1. 未缓解: 晨尿蛋白 $\geq (+++)$ 。
2. 部分缓解: 晨尿蛋白阳性 [$\leq (++)$] 和 (或) 水肿消失、血清白蛋白大于 $25 \text{ g}/\text{L}$ 。
3. 完全缓解: 血生化及尿检查完全正常。
4. 临床治愈: 完全缓解, 停止治疗 > 3 年无复发。

【PNS 的治疗】

一、初发 NS 的治疗

1. 激素治疗: 可分以下两个阶段^[5,8-17] [A/ I]。

(1) 诱导缓解阶段: 足量泼尼松 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (按身高的标准体重计算) 或 $60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 最大剂量 $60 \text{ mg}/\text{d}$, 先分次口服, 尿蛋白转阴后改为晨顿服, 共 4 ~ 6 周。(2) 巩固维持阶段: 泼尼松 $2 \text{ mg}/\text{kg}$ (按身高的标准体重计算), 最大剂量 $60 \text{ mg}/\text{d}$, 隔日晨顿服, 维持 4 ~ 6 周, 然后逐渐减量, 总疗程 9 ~ 12 个月。

2. 激素治疗注意事项: (1) 初发 NS 的激素治疗须足量和足够疗程, 可降低 1 ~ 2 年复发率。(2) 目前国外随机对照临床试验研究^[18-20] 建议激素用短疗程法, 但实际应用后复发率较高, 重复应用激素的累积剂量也较大。因此, 基于我国临床应用实际情况及专家共识, 仍建议采用中长程激素疗法。

二、非频复发 NS 的治疗

1. 积极寻找复发诱因, 积极控制感染, 部分患儿控制感染后可自发缓解^[10] [C/ I]。

2. 激素治疗: (1) 重新诱导缓解: 泼尼松 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (按身高的标准体重计算) 或 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$, 最大剂量 $60 \text{ mg}/\text{d}$, 分次或晨顿服, 直至尿蛋白连续转阴 3 d 后改为 $1.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 或 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$, 隔日晨顿服 4 周, 然后用 4 周以上的时间逐渐减量^[21] [B/ I]。(2) 在感染时增加激素维持量: 患儿在巩固维持阶段患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, 连用 7 d, 可降低复发率^[22-23] [A/ I]。

三、FRNS/SDNS 的治疗

1. 激素的使用: (1) 拖尾疗法: 同非频复发重新诱导缓解后泼尼松每 4 周减量 $0.25 \text{ mg}/\text{kg}$, 给予能维持缓解的最小有效激素量 ($0.5 \sim 0.25 \text{ mg}/\text{kg}$), 隔日口服, 连用 9 ~ 18 个月^[14] [C/ II a]。(2) 若隔日激素治疗出现反复, 可用能维持缓解的最小有效激素量 ($0.5 \sim 0.25 \text{ mg}/\text{kg}$), 每日口服^[10-11] [C/ II

a]。(3) 在感染时增加激素维持量:患儿在巩固维持阶段患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,连用 7 d,可降低复发率^[22-23] [A/ I]。若未及时改隔日口服为每日口服,出现尿蛋白阳性,仍可改隔日激素为同剂量每日顿服,直到尿蛋白转阴 2 周再减量。如尿蛋白不转阴,重新开始诱导缓解或加用其他药物治疗 [C/ II a]。(4) 纠正肾上腺皮质功能不全:肾上腺皮质功能减退患儿复发率明显增高,对这部分患儿可静滴促肾上腺皮质激素 (ACTH) 来预防复发。对 SDNS 患儿可予 ACTH 0.4 U/(kg·d) (总量不超过 25 U) 静滴 3~5 d,然后激素减量,同时再用 1 次 ACTH 以防复发。每次激素减量均按上述处理,直至停激素^[24] [C/ II a]。近年国内报道的 ACTH 用法为:1 U/(kg·d) (最大剂量控制在 50 U 以下),静滴 3~5 d 为 1 疗程,每月 1 疗程。用 2 个疗程后,激素每月减量 1.25~5 mg。一般 ACTH 用 6 个疗程或激素减停后继续用 ACTH 治疗 2 个疗程^[25] [C/ II a]。

2. 免疫抑制剂治疗:

(1) 环磷酰胺 (Cyclophosphamide) 用法:①口服疗法:2~3 mg/(kg·d),分 2~3 次,疗程 8 周;②静脉冲击疗法:8~12 mg/(kg·d),每 2 周连用 2 d,总剂量≤168 mg/kg 或 500 mg/m²,每月 1 次,共 6 次。

应用环磷酰胺时需注意以下几方面:①口服治疗 8 周,与单独应用激素比较,可明显减少 6~12 个月复发率。但无证据表明进一步延长疗程至 12 周能减少 12~24 个月时的复发^[26] [A/ I]。②口服环磷酰胺 3 mg/(kg·d) 联合泼尼松治疗的效果较口服 2 mg/(kg·d) 联合泼尼松治疗的效果好^[27] [B/ II a]。如患儿能耐受,建议口服剂量为 3 mg/(kg·d)。③静脉每月 1 次冲击治疗,与口服治疗相比,两者的有效率无差异,而白细胞减少、脱发、感染等不良反应较口服法轻^[26] [A/ I]。④环磷酰胺治疗 FRNS 患儿的疗效优于 SDNS,FRNS 2 年和 5 年的缓解率分别为 72% 和 36%,而 SDNS 2 年和 5 年的缓解率分别为 40% 和 24%^[28] [A/ I]。⑤随年龄的增加,环磷酰胺治疗的缓解率增加。有文献显示,<3.8 岁的患儿 2 年缓解率为 17.2%,3.8~7.5 岁的缓解率为 30%,>7.5 岁缓解率可达 45%^[29] [C/ II a]。避免青春期前和青春期用药。

(2) 环孢素 A (Cyclosporine A) 用法:4~6 mg/(kg·d),每 12 小时口服 1 次,维持血药谷浓度 80~120 ng/ml,疗程 12~24 个月。

应用环孢素 A 时需注意以下几方面:① 建议餐

前 1 h 或餐后 2 h 服药 [C/ II a]。② 初次服药后 1 周查血药谷浓度,根据血药浓度调整剂量。用药期间需监测血药浓度^[30] [B/ I]。③ 维持期口服较小剂量 [1.5~2.0 mg/(kg·d)] 时,单次服用可增加药物的峰浓度,对谷浓度无影响,既能达到同样的疗效,又可减少不良反应,增加患儿的依从性^[31] [C/ II a]。④ 环孢素 A 肾毒性 (CsAN) 发生的独立危险因素为:环孢素 A 治疗时间 >36 个月、患儿接受环孢素 A 治疗时年龄 <5 岁、大量蛋白尿的持续时间长 (>30 d)。有 CsAN 患儿的发生复发的风险明显高于无 CsAN 的患儿^[32] [C/ II a]。临床上应对长期使用环孢素 A 的患儿进行监测,当患儿血肌酐水平较基础值增高 30%,应减少环孢素 A 的用量。对使用 2 年以上的患儿应肾活检观察有无肾毒性的组织学证据^[33] [A/ I]。

(3) 他克莫司 (Tacrolimus) 用法:0.05~0.15 mg/(kg·d),每间隔 12 小时 1 次,维持血药谷浓度 5~10 μg/L,疗程 12~24 个月。

应用他克莫司时需注意以下几方面:①建议餐前 1 h 或餐后 2 h 服药 [C/ I]。②初次服药后 1 周查血药谷浓度,根据血药浓度调整剂量。用药期间需监测血药浓度 [B/ I]。③他克莫司生物学效应是环孢素 A 的 10~100 倍,肾毒性较环孢素 A 小^[34]。④对严重的 SDNS 或 FRNS 治疗的效果与环孢素 A 相似^[35-36] [C/ II a]。⑤对于有糖尿病家族史、糖耐量降低或肥胖的患儿应慎用^[37] [C/ I]。⑥患儿及家人不能接受环孢素 A 对容貌的影响 (如多毛、牙龈增生等) 时,建议使用他克莫司代替环孢素 A 治疗 [C/ I]。

(4) 霉酚酸酯 (Mycophenolate mofetil) 用法:20~30 mg/(kg·d),每 12 小时口服 1 次,每次最大剂量不超过 1 g,疗程 12~24 个月。

应用霉酚酸酯时需注意以下几方面:①长疗程 (>12 个月) 霉酚酸酯治疗可减少激素用量、降低复发率,无明显的胃肠道反应和血液系统不良反应^[38-39] [B/ I]。②对环孢素 A 抵抗、依赖或环孢素 A 治疗后频复发患儿,霉酚酸酯能有效减少激素用量和环孢素 A 的用量 [B/ I],可替代环孢素 A 作为激素的替代剂^[40] [C/ II a]。

(5) 利妥昔布 (Rituximab) 用法:375 mg/(m²·次),每周 1 次,用 1~4 次。

对上述治疗无反应、不良反应严重的 SDNS 患儿,可使用利妥昔布,其能有效地诱导缓解,减少复发次数,不良反应发生率低^[41-46] [A/ I],与其他免

疫抑制剂合用有更好的疗效。

(6) 长春新碱(Vincristine)用法:1 mg/m²,每周1次,连用4周,然后1.5 mg/m²,每月1次,连用4个月。

能诱导80%的SDNS缓解,对部分使用环磷酰胺后仍频复发的患儿可减少复发次数^[47][C/Ⅱa]。

(7) 其他免疫抑制剂:①咪唑立宾(Mizoribine)用法:5 mg/(kg·d),分两次口服,疗程12~24个月。近年研究表明,咪唑立宾能减少SDNS或FRNS患儿的尿蛋白,减少激素用量,提高缓解率^[48-50][C/Ⅱa]。

② 硫唑嘌呤(Azathioprine):与单纯激素治疗和安慰剂治疗相比,其治疗在6个月时的复发率无差别,现已不建议临床应用^[26][A/Ⅰ]。

3. 免疫调节剂:左旋咪唑(Levamisole)用法:2.5 mg/kg,隔日口服,疗程12~24个月。

应用左旋咪唑时需注意以下几方面:①一般作为激素辅助治疗,适用于常伴感染的FRNS和SDNS[C/Ⅱa]。②与单纯激素治疗相比,加用左旋咪唑可降低SDNS和FRNS复发风险^[26][A/Ⅰ]。③左旋咪唑治疗6个月以上,其降复发效果与口服环磷酰胺治疗相似,可降低6、12、24个月复发风险^[51][B/Ⅰ]。④左旋咪唑在治疗期间和治疗后均可降低复发率,减少激素的用量,在某些患儿可诱导长期的缓解^[52][C/Ⅱa]。

【相关注意事项】

一、肾穿刺活检适应证及注意事项(未分级)

1. 适应证:①迟发激素耐药者;②高度怀疑病理为非微小病变者;③接受钙调磷酸酶抑制剂治疗过程中出现肾功能下降者。

2. 对尚未开展儿童肾活检的单位,建议将具有肾活检指征的患儿转诊至已开展儿童肾活检的医疗机构^[53]。

二、减少SSNS患儿严重感染的风险的建议(未分级)^[54-55]

1. 接种肺炎疫苗。

2. 患儿及与其接触的家庭成员每年接种流感疫苗。

3. 与水痘感染者亲密接触后,对未患过水痘而又使用免疫抑制剂的患儿,建议使用水痘丙种球蛋白。

综上所述,通过半个多世纪的探索,我国儿童PNS的诊治日趋成熟,但仍存在着治疗不规范、治疗效果参差不齐的情况,更新本指南的意义一方面在

于与时俱进,通过国内外最新进展改进对疾病诊治的认识;另一方面,通过对原指南发布以来收集汇总各方建议和临床实践结果,修正不足,以进一步为广大临床儿科医生提供更具实用性的诊疗参考。

声明 本循证诊治指南仅为指导临床医师诊治儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征,并非强制执行措施。在该循证诊治指南制定和更新修订过程中未接受任何医药企业的资助。参与该循证诊治指南更新修订的作者无利益冲突。未向患儿家属和护理人员征集意见等为本循证诊治指南不足之处

(杨帆 蒋小云 执笔)

本指南审定专家组成员(以姓氏拼音为序):北京大学第一医院儿科(丁洁、王芳、钟旭辉);南京医科大学附属儿童医院(黄松明、张爱华);中山大学第一医院儿科(蒋小云);浙江大学医学院附属儿童医院(毛建华);首都医科大学附属北京儿童医院(沈颖);北京协和医院儿科(魏珉);解放军南京总医院儿科(夏正坤);复旦大学儿科医院(徐虹);中南大学湘雅二医院儿科(易著文);华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科(周建华)

方法学指导专家:北京大学循证医学中心(詹思延);北京中医药大学循证医学中心(刘建平)

参 考 文 献

- [1] Filler G, Young E, Geier P, et al. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(6): 1107-1113. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2003. 08. 010
- [2] Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood [J]. Lancet, 2003, 362(9384): 629-639. DOI: 10. 1016/S0140-6736(03)14184-0.
- [3] Wong W. Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up; results of a three-year national surveillance study [J]. J Paediatr Child Health, 2007, 43(5): 337-341. DOI: 10. 1111/j. 1440-1754. 2007. 01077. x.
- [4] 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. 0578-1310. 2014. 03. 007.
- [5] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏病诊治循证指南(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. 0578-1310. 2009. 03. 003.
- [6] Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents [J]. Eur Heart J, 2003, 24(21): 1965-1991. DOI: 10. 1016/s0195-668x(03)00479-2.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2011. 07. 002.
- [8] 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.
- [9] 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 [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 746-749. DOI: 10. 3760/j. issn: 0578-1310. 2001. 12. 013.

- [10] Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. *Kidney Int*, 2012 (Suppl 2): s139-274.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [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] Bagga A, Ali U, Banerjee S, et al. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines [J]. *Indian Pediatr*, 2008, 45 (3): 203-214.
- [15] Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, et al. Nephrotic syndrome [M]// Pais P, Avner ED. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2016: 2521-2528.
- [16] Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18 Suppl 6: vi75-78. DOI: 10.1093/ndt/gfg1059.
- [17] Nihon Jinzo Gakkai. Special issue: Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD [J]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 2013, 55 (5): 585-860.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Ministry of Health Singapore. Glomerulonephritis [M]. Singapore: Singapore Ministry of Health, 2001: 132.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 莫樱, 陈述枚. 肾病综合征频发复发及激素依赖的治疗 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2007, 22 (06): 412-416. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2224.2007.06.006.
- [25] 黄建萍, 赵晓艳, 都娟, 等. 促肾上腺皮质激素应用于原发性肾病综合征频发复发及激素依赖患儿疗效及安全性初探 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2012, 7 (3): 178-181. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2012.03.004.
- [26] 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, 2013 (10): CD002290. DOI: 10.1002/14651858.CD002290.pub4.
- [27] 孙婧, 沈颖. Meta 分析评价环磷酰胺对儿童肾病综合征的治疗作用 [J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44 (3): 199-201. DOI: 10.3760/j.issn.0578-1310.2006.03.012.
- [28] Latta K, von Schnakenburg C, Ehrlich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2001, 16 (3): 271-282. DOI: 10.1007/s004670000523.
- [29] Azib S, Macher MA, Kwon T, et al. Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26 (6): 927-932. DOI: 10.1007/s00467-011-1830-0.
- [30] Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial [J]. *Kidney Int*, 2008, 73 (10): 1167-1173. DOI: 10.1038/ki.2008.24.
- [31] Fujinaga S, Ohtomo Y, Someya T, et al. Is single-daily low-dose cyclosporine therapy really effective in children with idiopathic frequent-relapsing nephrotic syndrome? [J]. *Clin Nephrol*, 2008, 69 (2): 84-89.
- [32] Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, et al. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome [J]. *Arch Dis Child*, 2006, 91 (8): 666-670. DOI: 10.1136/adc.2005.080960.
- [33] Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations [J]. *Kidney Int*, 2007, 72 (12): 1429-1447. DOI: 10.1038/sj.ki.5002553.
- [34] Gulati S, Prasad N, Sharma RK, et al. Tacrolimus a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23 (3): 910-913. DOI: 10.1093/ndt/gfm688.
- [35] 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. DOI: 10.1093/ndt/gfi274.
- [36] Wang W, Xia Y, Mao J, et al. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27 (11): 2073-2079. DOI: 10.1007/s00467-012-2228-3.
- [37] Dittrich K, Knerr I, Rascher W, et al. Transient insulin-dependent diabetes mellitus in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome during tacrolimus treatment [J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21 (7): 958-961. DOI: 10.1007/s00467-006-0102-x.
- [38] 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. DOI: 10.1007/s00467-007-0617-9.
- [39] Moudgil A, Bagga A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood: current status and future directions [J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20 (10): 1376-1381. DOI: 10.1007/s00467-005-1964-z.
- [40] Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22 (1): 71-76. DOI: 10.1007/s00467-006-0294-0.
- [41] 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.
- [42] 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.

[43] 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.

[44] 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.

[45] 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.

[46] 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.

[47] Kausman JY, Yin L, Jones CL, et al. Vincristine treatment in steroid-dependment nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2005, 20 (10): 1416-1419. DOI: 10. 1007/s00467-005-1940-7.

[48] 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.

[49] 黄倩,夏正坤,何旭,等. 咪唑立宾治疗儿童频发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.

[50] 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.

[51] Al-Saran K, Mirza K, Al-Ghanam G, et al. Experience with levamisole in frequently relapsing, steroid-dependent nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21 (2): 201-205. DOI: 10. 1007/s00467-005-2080-9.

[52] Boyer O, Moulder JK, Grandin L, et al. Short-and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23 (4): 575-580. DOI: 10. 1007/s00467-007-0708-7.

[53] 余自华,郑志方. 中国与印度的儿童激素敏感型肾病综合征诊治指南的比较 [J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27 (5): 391-392. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-515X. 2012. 05. 030.

[54] Australian Government Department of Health and Ageing, Office of Health Protection. The Australian immunisation handbook [M]. 9th ed. Australia: Australian Government Department of Health, 2008.

[55] Pickering LK, Baker CF, Long SS, et al. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases [M]. 27th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2006.

(收稿日期:2017-08-02)
(本文编辑:江澜)

· 作者须知 ·

《中华儿科杂志》稿件撰写要求

一、论著、临床研究与实践

可按序言、资料(对象)和方法、结果、讨论四部分的结构进行撰写。

前言应简要阐明研究设计的背景、采用的研究方法及拟达到的目的,可引用文献,以 200~300 字为宜。研究方法中应明确提出研究类型,研究类型的关键信息也需在摘要和文题中体现。具体内容包括:(1)临床研究或实验研究;(2)前瞻性研究或回顾性研究;(3)病例系列研究、病例对照研究、队列研究、非随机对照研究或随机对照研究。结果需与方法一一对应,避免出现评论性语句。讨论中出现的结果必须在前文结果部分有所表述。

二、综述、Meta 分析、系统分析

综述是对某一领域内某一问题的研究现状;可结合作者的研究结果和观点进行客观归纳和陈述。应选择目前研究进展较快的主题,不宜选择发展平缓的主题。应尽量选择 5 年以内的文献进行综述。行文采用第三人称,应避免直接阐述作者的观点。

Meta 分析需严格选择符合要求的文献(临床随机对照研究)进行分析,有严格的选择与剔除标准,主题选择得当,

方法科学严谨。检索数据库遴选全面、具有代表性,文献来源期刊也要进行适当遴选。

三、病例报告、临床病例(理)讨论

病例报告应选择诊治过程有特殊之处,能够为临床诊治同类病例提供启示的病例;避免进行罕见病例的简单累积。病例资料应详尽,包括主诉、现病史、既往史、体检、实验室检查、影像学检查、诊断、治疗方式、病理学检查、预后等。尤其是对诊断、治疗有重要参考意义的检查结果,需重点描述。有创新的治疗手段也应详述。讨论部分应结合病例的诊治特点进行简要点评,避免进行文献综述。

四、共识与临床指南

有科学的前期研究铺垫,有循证医学证据支持,制定方为科学学术代表群体,内容经过充分的专家论证。

五、读者来信

读者来信应针对杂志已刊发内容和杂志工作,简要阐述自己的观点。

六、会议(座谈)纪要、消息、其他

会议纪要和消息应按照新闻稿的要求撰写,需具备时间、地点、人物、事件的起因、经过、结果六要素。