

原发性 IgA 肾病诊治循证指南(2016)解读

王芳 丁洁

原发性 IgA 肾病(IgA nephropathy)是世界范围内最常见的肾小球疾病,亦是导致终末期肾脏病的主要疾病之一。为规范我国儿科医生对该病的诊断和治疗,中华医学会儿科学分会肾脏学组在 2010 年发布的原发性 IgA 肾病诊断治疗指南的基础上,2015 年组织有关专家对指南进行了修订和完善,形成和公布了“原发性 IgA 肾病诊治循证指南(2016)”(以下简称“2016 指南”)。在此,拟就 2016 指南制定过程中未尽事宜和一些可能存在分歧的问题进行解释和说明。

一、文献回溯范围

发表于 2010 年的原发性 IgA 肾病诊断治疗指南在制定时已对 2008 年 1 月以前与 IgA 肾病(尤其儿童 IgA 肾病)诊断和治疗有关的循证资料进行了回溯分析,因此在 2016 指南制定过程中,参编专家在原有循证证据的基础上主要考证和补充了 2008 年 1 月至 2015 年 12 月公开发表的关于原发性 IgA 肾病治疗相关指南、随机对照临床试验、Meta 分析和系统综述,且语种为英文和中文、所涉及的研究对象小于等于 18 岁。

二、关于病理分型

虽然 2010 年原发性 IgA 肾病诊断治疗指南中就病理分型推荐了应用较为普遍的 1982 年 Lee 分级系统,但同时指出此分型系统对判断临床预后以及应用中可重复性均显不足。而愈来愈多的循证证据显示 2009 年发表的新的 IgA 肾病牛津分类(MEST 评分)中系膜细胞增生、节段性肾小球硬化、内皮细胞增生和肾小管萎缩或间质纤维化等指标不仅是预测肾脏结局的独立病理指标^[1-4],且可预测临床预后^[5-6]。新近又有研究显示,IgA 肾病患者病理中新月体形成累及肾小球数 > 25% 时,不论治疗与否,与肾小球滤过率下降 50% 或进展至终末期肾病相关^[7],因此 2017 年发表的 IgA 肾病牛津分类 2016^[8]强调了上述病理改变报告,即 MEST-C 评分

(M,系膜细胞增生;E,内皮细胞增生;S,节段性肾小球硬化;T,肾小管萎缩/间质纤维化;C,新月体)。鉴于此,我们在 2016 指南中推荐了国际 IgA 肾病协作网和肾脏病理学会工作组提出的 IgA 肾病牛津分类。

三、关于治疗

目前关于儿童 IgA 肾病的高质量临床试验研究并不多,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)2012 年 IgA 肾病指南涉及儿童部分亦不多^[9],且依据新的 IgA 肾病牛津分类(MEST-C 评分)的治疗研究更少,因此 2016 指南关于治疗方面更新甚少。这也提示我们针对儿童 IgA 肾病开展多中心前瞻性临床研究至关重要,以提供我国的临床研究证据进而补充制定新的循证指南。

蛋白尿是影响 IgA 肾病预后最强的因素。KDIGO 2012 年 IgA 肾病指南建议儿童患者尿蛋白 0.5 ~ 1 g/(d · 1.73 m²) 时应用 ACEI 或 ARB 治疗^[9]。日本肾脏病学会 2013 年发表的慢性肾脏病临床循证指南^[10]建议尿蛋白 0.5 g/d 以上且慢性肾脏病 I ~ IIIb 期可以应用 ACEI 或 ARB 治疗;尿蛋白 < 1 g/d 且慢性肾脏病 I ~ II 期可以口服或不口服醋酸泼尼松(龙),但若尿蛋白 > 1 g/d 则建议口服醋酸泼尼松(龙)和激素冲击治疗。虽然有研究显示硫唑嘌呤联合糖皮质激素、肝素、华法林、双嘧达莫可改善儿童 IgA 肾病长期预后^[11],但是 KDIGO 2012 年 IgA 肾病指南考虑到硫唑嘌呤副作用大,不建议使用该药。尽管来自我国的初步研究显示,吗替麦考酚酯的疗效与 IgA 肾病牛津分类中肾小管萎缩/间质纤维化有关^[12],但是仍需多中心随机对照试验证实。有来自成人 IgA 肾病的随机对照试验显示,钙调磷酸酶抑制剂可以降低蛋白尿^[13]。一项包括了 40 例轻型 IgA 肾病患者的研究表明,与安慰剂组相比,应用 16 周他克莫司组尿蛋白显著下降;一项包括 48 例 IgA 肾病患者的研究比较了单独口服甲泼尼龙和甲泼尼龙联合环孢素 A 治疗 12 个月的疗效,结果显示两种治疗方案均有效降低了尿蛋白,改善了肾功能。然而缺乏长期应用

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.004

作者单位:100034 北京大学第一医院儿科

通信作者:丁洁,Email: djnc_5855@126.com

此类药物对肾功能的影响以及与其他免疫抑制剂疗效比较的研究。因此 2016 指南就蛋白尿方面免疫抑制剂应用没有更新。

一项包括了 14 个前瞻性和回顾性研究、涉及 1 794 例成人 IgA 肾病患者(主要为亚裔)的荟萃分析显示^[14],扁桃体切除术可以诱导该病临床缓解和降低终末期肾脏病发生率。而来自日本的一项随机对照试验研究并未证实扁桃体切除术有益于 IgA 肾病^[15],欧洲的研究亦未证实扁桃体切除术有益于 IgA 肾病^[16-17]。KDIGO 2012 年 IgA 肾病指南建议该病不行扁桃体切除术^[9]。因而 2016 指南就扁桃体切除术持谨慎态度。

参 考 文 献

- [1] Coppo R, Troyanov S, Camilla R, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults[J]. *Kidney Int*, 2010,77(10):921-927. DOI: 10.1038/ki.2010.43.
- [2] Halling SE, Soderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27: 715-722.
- [3] Lv J, Shi S, Xu D, et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(5):891-899. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.04.021.
- [4] Coppo R, Troyanov S, Bellur S, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments[J]. *Kidney Int*, 2014,86(4):828-836. DOI: 10.1038/ki.2014.63.
- [5] Catratan DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification[J]. *Kidney Int*, 2009,76(5):534-545. DOI: 10.1038/ki.2009.243.
- [6] Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook Ht, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility[J]. *Kidney Int*, 2009, 76: 546-556. DOI:10.1038/ki.2009.168.
- [7] Shen XH, Liang SS, Chen HM, et al. Reversal of active glomerular lesions after immunosuppressive therapy in patients with IgA nephropathy: a repeat-biopsy based observation [J]. *J Nephrol*, 2015, 28(4):441-449. DOI: 10.1007/s40620-014-0165-x.
- [8] Trimarchi H, Barratt J, Catratan DC, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(5): 1014-1021. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003.
- [9] Radhakrishnan J, Catratan DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient[J]. *Kidney Int*, 2012,82(8):840-856. DOI: 10.1038/ki.2012.280.
- [10] Tomino Y. Diagnosis and treatment of patients with IgA nephropathy in Japan[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2016,35(4): 197-203. DOI: 10.1016/j.krecp.2016.09.001.
- [11] Kamei K, Nakanishi K, Ito S, et al. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011,6(6):1301-1307. DOI: 10.2215/CJN.08630910.
- [12] Kang Z, Li Z, Duan C, et al. Mycophenolate mofetil therapy for steroid-resistant IgA nephropathy with the nephrotic syndrome in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2015,30(7):1121-1129. DOI: 10.1007/s00467-014-3041-y.
- [13] Al-Lawati AI, Reich HN. Is there a role for immunosuppression in immunoglobulin A nephropathy? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017,32(suppl_1):i30-30i36. DOI: 10.1093/ndt/gfw342.
- [14] Liu LL, Wang LN, Jiang Y, et al. Tonsillectomy for IgA nephropathy: a meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015,65(1):80-87. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.06.036.
- [15] Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, et al. A multicenter randomized trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transpl*, 2014, 29(8):1546-1553. DOI: 10.1039/ndt/gfu020.
- [16] Piccoli A, Codognotto M, Tabbi MG, et al. Influence of tonsillectomy on the progression of mesangioproliferative glomerulonephritis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010,25(8): 2583-2589. DOI: 10.1093/ndt/gfq107.
- [17] Feehally J, Coppo R, Troyanov S, et al. Tonsillectomy in a European Cohort of 1,147 Patients with IgA Nephropathy [J]. *Nephron*, 2016,132(1):15-24. DOI: 10.1159/000441852.

(收稿日期:2017-07-04)

(本文编辑:江澜)

· 作者须知 ·

按照《中华儿科杂志》双盲审稿要求处理稿件的通知

为了在审稿过程中更好地体现公平、公正的原则,《中华儿科杂志》实行双盲审稿。为提高投稿效率,请作者在在网上投稿前对稿件进行如下处理:

1. 网上投稿上传的 Word 文档和邮寄的纸稿稿件正文及论著类文章的中、英文摘要中,只写文题和论文内容,不要出现作者信息(姓名、单位、联系地址、邮政编码、联系电话、Email 地址等)。若文内描述时需要出现作者单位,请以“××医院”代替。

2. 作者信息(姓名、单位、联系地址、邮政编码、联系电话、Email 地址等)等内容,请作者登陆我刊投稿系统(通过中华医学会官网 <http://www.cma.org.cn>、中华儿科杂志官网 <http://www.cmaped.org.cn>)注册时进行填写。

3. 邮寄的纸稿作者信息另附纸打印。

网上投稿系统接收到将作者信息与正文写在一起的稿件,会做退稿处理。请作者务必做好投稿前准备,以免耽误投稿时间。