

# 原发性 IgA 肾病诊治循证指南(2016)

中华医学会儿科学分会肾脏学组

## 【前言】

原发性 IgA 肾病(IgA nephropathy)是一组免疫病理特征以肾小球系膜区 IgA 沉积为主的临床综合征,多见于年长儿和青年,起病前往往有上呼吸道感染等诱因。临床表现类型多样,以发作性肉眼血尿和持续性镜下血尿最为常见,可以伴有不同程度的蛋白尿;部分患儿表现为肾病综合征、急性肾炎综合征,甚至急进性肾炎综合征,可合并高血压及肾功能减退。该病临床呈现慢性进展,约 25%~30% 的患者 20~25 年后出现终末期肾脏病(ESRD),需要肾替代治疗<sup>[1]</sup>,因此是导致 ESRD 的主要疾病之一。

2010 年 5 月中华儿科杂志发表了原发性 IgA 肾病诊断治疗指南<sup>[2]</sup>,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 2010 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原发性 IgA 肾病患者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 2010 年指南所检索的数据库 [ www.guideline.gov, www.nice.org.uk, mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp, www.show.scot.nhs.uk, www.nzgg.org.nz, www.eguidelines.co.uk, Cochrane Library 网站, The Cochrane Renal Group Trials Register, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, UK Renal Association, Canadian Society of Nephrology, European Best Practice Guidelines, International Guidelines, Medline, Pubmed 和中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库],

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.002

通信作者:丁洁,100034 北京大学第一医院儿科,Email: djnc\_5855@126.com

检索关键词为 IgA nephropathy、Guideline、Diagnostics、Renal pathology、Therapeutic、Randomized clinical trials 和 Childhood,相关英文和中文文献发表时间为 2008 年 1 月至 2015 年 12 月。文献纳入标准为:(1)涉及的研究对象小于等于 18 岁。(2)关于原发性 IgA 肾病治疗相关指南、随机对照临床试验(RCT)、Meta 分析和系统综述。文献排除标准为病例报道。

## 【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,参照欧洲心血管病学会提出的证据和推荐建议进行证据水平分级及推荐等级分级标型,其中证据级别分为 A、B、C 3 个级别,推荐的意见分为 I、II a、II b 和 III 共 4 个等级(表 1)。在本指南中以[证据水平/推荐等级]表示。

表 1 指南中的证据水平及推荐等级

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 级	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 级	对治疗的有效性具有分歧,但主要是有效的证据
II b 级	对治疗的有效性具有分歧,但主要是疗效欠佳的证据
III 级	对治疗是无效的甚至是有损的证据

## 【儿童原发性 IgA 肾病的诊断与分型】

### 一、诊断标准

IgA 肾病是免疫病理诊断名称,其免疫荧光特征为在肾小球系膜区或伴毛细血管襻有以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积或仅有 IgA 沉积,并排除过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、慢性肝病等疾病所致 IgA 在肾组织沉积者<sup>[3]</sup>。

### 二、临床分型

国际上没有明确的临床分型建议。鉴于本症临

床表现的多样性,为便于临床实践中结合临床特点进行治疗和随访,参照中华医学会儿科学分会肾脏学组 2000 年修订的小儿原发性肾小球疾病临床分类标准<sup>[4]</sup>和 2007 年全国小儿原发性 IgA 肾病调查报告<sup>[3]</sup>,本指南建议将我国儿童原发性 IgA 肾病临床表现分为以下 7 种类型:(1)孤立性血尿型(包括复发性肉眼血尿型和孤立性镜下血尿型);(2)孤立性蛋白尿型(24 h 尿蛋白定量 < 50 mg/kg);(3)血尿和蛋白尿型(24 h 尿蛋白定量 < 50 mg/kg);(4)急性肾炎型;(5)肾病综合征型;(6)急进性肾炎型;(7)慢性肾炎型。

### 三、病理分型

目前国际上有多种版本的 IgA 肾病病理分级的标准:1982 年 Lee 氏等<sup>[5]</sup>倡导的五型分级,1997 年 Haas 提出病理学分级、1997 年 WHO 公布的病理分级标准以及 2009 年国际 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<sup>[6]</sup>。其中 1982 年 Lee 氏分级标准因简单而易于在日常临床实践中应用。其具体病理组织学分级如下:Ⅰ级:绝大多数肾小球正常,偶见轻度系膜增宽(节段)伴/不伴细胞增殖;Ⅱ级:半数以下肾小球局灶节段性系膜增殖或硬化,罕见小的新月体;Ⅲ级:轻至中度弥漫性系膜细胞增殖和系膜基质增宽,偶见小新月体和球囊粘连;Ⅳ级:重度弥漫性系膜细胞增殖和基质硬化,部分或全部肾小球硬化,可见新月体(< 45%);Ⅴ级:病变性质类似Ⅳ级,但更严重,> 45% 肾小球伴新月体形成。而近来基于循证的 IgA 肾病牛津分类(MEST 评分,表 2)显示系膜细胞增生、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是预测肾脏结局的独立病理指标,且系膜细胞增生、节段性肾小球硬化和肾小管萎缩或间质纤维化可预测预后<sup>[7-10]</sup>。提示 IgA 肾病牛津分类可能在今后临床实践中成为病理分型标准[A]。然

而值得注意的是此分类是否影响治疗方法的选择尚不明确。此外,IgA 肾病牛津分类不包括新月体病变,然而已有研究提示新月体病变也是影响预后的重要病理指标<sup>[8-9]</sup>。

### 【儿童原发性 IgA 肾病的治疗】

目前,原发性 IgA 肾病发病机制尚未完全清楚,尚无特异性治疗。由于本症临床表现呈现多样性、反复性、慢性进展性以及临床病理的不平行性等特点,迄今理想的针对临床和肾脏病理特点完成的临床试验不多,高质量、多中心、随机对照的临床试验也显不足。目前本症的治疗多为针对临床主要表现以及肾脏病变轻重,采用多药联合(即“鸡尾酒式治疗”)、低毒性、长疗程(一般 1~2 年以上)的治疗原则。主要药物包括:肾上腺糖皮质激素和多种免疫抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、鱼油以及抗凝药物等,旨在抑制异常的免疫反应、清除免疫复合物、修复肾脏损伤、延缓慢性进展以及对症处理(降压、利尿)。此外,也有针对原发性 IgA 肾病出现的特殊病理改变的治疗以及扁桃体摘除、免疫球蛋白、血浆置换等的报道,但皆因目前已有的试验证据有限或水平较低,结论尚不确定,故不在本指南中详述。

#### 一、以血尿为主要表现的原发性 IgA 肾病的治疗

1. 持续性镜下血尿:目前多数观点认为孤立性镜下血尿、肾脏病理Ⅰ级或Ⅱ级无需特殊治疗,但需定期随访,如随访中出现病情变化(如合并蛋白尿、持续性肉眼血尿、高血压等)应重新评价。针对此症国内临床见有中(成)药的实际应用,但有效性尚缺乏循证证据支持。

2. 肉眼血尿:对与扁桃体感染密切相关的反复发作性肉眼血尿,可酌情行扁桃体摘除术<sup>[11-12]</sup>,但是否确能减少肉眼血尿的发生还有待于多中心、大

表 2 IgA 肾病牛津分类(MEST 评分)

组织学参数	定义	评分
系膜细胞增生	肾小球系膜区系膜细胞超过 4 个	M0:肾小球系膜细胞增生 < 50% M1:肾小球系膜细胞增生 > 50%
内皮细胞增生	肾小球毛细血管腔细胞数目增加所致的增生	E0:没有内皮细胞增生 E1:任意肾小球呈现内皮细胞增生
节段性肾小球硬化	部分而不是整个肾小球毛细血管丛粘连或硬化(基质致毛细血管腔闭塞)	S0:没有 S1:任意肾小球有
肾小管萎缩或间质纤维化	估计呈现肾小管萎缩或间质纤维化的皮质区百分比,以较高者为准	T0:0~25% T1:26%~50% T2:>50%

注:M:系膜细胞增生;E:内皮细胞增生;S:节段性肾小球硬化;T:肾小管萎缩和(或)间质纤维化

样本的前瞻性研究证实。对临床持续 2~4 周以上的肉眼血尿者,专家建议可试用甲泼尼龙冲击治疗 1~2 疗程[C/IIa]。

## 二、合并蛋白尿时原发性 IgA 肾病的治疗

1. 轻度蛋白尿:指 24 h 蛋白尿定量 < 25 mg/kg,以及肾脏病理 I 级、II 级是否需要药物治疗并未达成一致看法。可以考虑应用 ACEI[如赖诺普利 0.4 mg/(kg·d),每日 1 次,最大剂量 < 20 mg/d]治疗<sup>[13-14]</sup>[B/IIa]。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)2012 年 IgA 肾病指南建议儿童患者尿蛋白 0.5~1 g/(d·1.73 m<sup>2</sup>)应用 ACEI 或 ARB 治疗(证据等级非常低)<sup>[15]</sup>[C/II]。抗氧化剂维生素 E 有降尿蛋白的作用<sup>[16]</sup>,然而缺少来自多中心的大样本临床试验的证实,且 KDIGO 2012 年 IgA 肾病指南并未提及维生素 E<sup>[15]</sup>。

2. 中度蛋白尿:指 24 h 尿蛋白定量 25~50 mg/(kg·d),或肾脏病理仅显示中度以下系膜增生,建议应用 ACEI 类药物降低尿蛋白<sup>[17]</sup>[A/I],也可以联合应用 ACEI 和 ARB 以增加降低蛋白尿的疗效<sup>[18]</sup>[B/I]。注意当内生肌酐清除率 < 30 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)时慎用。

3. 肾病综合征型或伴肾病水平蛋白尿:指 24 h 尿蛋白定量 > 50 mg/kg 体重,或肾脏病理显示中度以上系膜增生,在应用 ACEI 和(或)ARB 基础上,采用长程激素联合免疫抑制剂治疗。关于免疫抑制剂的应用问题,首选环磷酰胺<sup>[19]</sup>[A/IIa];也可以采用多种药物联合治疗:硫唑嘌呤或联合糖皮质激素、肝素、华法林、双嘧达莫,其疗效显著优于单独应用糖皮质激素的疗效<sup>[20-21]</sup>,且硫唑嘌呤联合糖皮质激素、肝素、华法林、双嘧达莫可改善长期预后<sup>[22]</sup>。然而值得注意的是硫唑嘌呤不良反应大,KDIGO 2012 年 IgA 肾病指南不建议使用该药(证据等级非常低)<sup>[15]</sup>。亦可采用咪唑立宾联合糖皮质激素、华法林和双嘧达莫治疗<sup>[23]</sup>[C/IIa]。激素为泼尼松口服[1.5~2 mg/(g·d)],4 周后可改为隔日给药并渐减量,总疗程 1~2 年<sup>[21,24]</sup>[A/I]。此外,关于来氟米特等药物的应用尚缺少多中心大样本的随机对照临床试验的证据,需结合临床实际酌情应用。

一项包括了 52 例儿童和成人 IgA 肾病患者的多中心随机临床试验研究显示吗替麦考酚酯(MMF)不能显著降低蛋白尿<sup>[25]</sup>,而来自中国的一项包括了 58 例肾病综合征型 IgA 肾病儿童患者的单中心前瞻性研究显示肾活检病理按 IgA 肾病牛津分类没有肾小管萎缩和(或)间质纤维化者短期应

用 MMF 联合糖皮质激素治疗是有效的、但存在肾小管萎缩/间质纤维化者则疗效差<sup>[26]</sup>[C/II]。

## 三、伴新月体形成的原发性 IgA 肾病的治疗

这类 IgA 肾病并不少见,尤其是伴新月体形成者,但目前尚无来自大宗的临床随机对照试验的研究结果。专家认为当新月体肾炎或肾病理中新月体形成累及肾小球数 > 25% 时,可以考虑首选大剂量甲泼尼龙冲击治疗,15~30 mg/(kg·d)连续 3 d,继之口服泼尼松(用法同上),并每月予以 0.5 g/m<sup>2</sup> 环磷酰胺冲击共 6 个月<sup>[27-28]</sup>[C/IIa];也可试用环磷酰胺(冲击治疗或每日口服 1.5 mg/kg)联合小剂量泼尼松龙(0.8 mg/kg)治疗<sup>[1]</sup>[C/IIa]。

此外,目前还关注到其他一些肾脏病理表现的治疗问题,如以弥漫性毛细血管内增生为主的 IgA 肾病等,但目前尚没有来自随机对照临床试验的结果,因此如何治疗此类 IgA 肾病有待于进一步探索;未见有关针对慢性肾小球肾炎/病理改变类型治疗的循证证据。

**声明** 本循证诊治指南仅为指导临床医师诊治原发性 IgA 肾病,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循证诊治指南不足之处

(王芳 丁洁 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] Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(7): 2088-2097. DOI: 10.1681/ASN.2005020134.
- [2] 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(试行)(四):原发性 IgA 肾病诊断治疗指南[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(5): 355-357. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.05.009.
- [3] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 33 所医院儿童原发性 IgA 肾病临床和病理表现调查分析[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(4): 272-278. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2007.04.009.
- [4] 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.
- [5] Lee SMK, Rao VM, Franklin WA, et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease[J]. Hum

- Pathl, 1982, 13(4): 314-322.
- [6] A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility [J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 546-556. DOI: 10.1038/ki.2009.168.
- [7] 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.
- [8] Halling SE, Soderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(2): 715-722. DOI: 10.1093/ndt/gfr339.
- [9] 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/ajkd.2013.04.021.
- [10] 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.
- [11] Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(5): 1861-1867. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00935.x.
- [12] Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(4): 736-743. DOI: 10.1053/ajkd.2001.27690.
- [13] Praga M, Gutiérrez E, González E, et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(6): 1578-1583.
- [14] Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, et al. Efficacy and safety of lisinopril for mild childhood IgA nephropathy: a pilot study [J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(4): 845-849. DOI: 10.1007/s00467-008-1006-8.
- [15] Catran DC, Feehally J, Cook HT, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(2): 139-274. DOI: 10.1038/kisup.2012.9.
- [16] Chan JC, Mahan JD, Trachtman H, et al. Vitamin E therapy in IgA nephropathy: a double-blind, placebo-controlled study [J]. *Pediatr Nephrol*, 2003, 18(10): 1015-1019. DOI: 10.1007/s00467-003-1205-2.
- [17] Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgAE: A placebo-controlled, randomized trial of angiotensin converting inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(6): 1880-1888. DOI: 10.1681/ASN.2006040347.
- [18] Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(1): 18-25. DOI: 10.1053/ajkd.2001.25176.
- [19] Samuels JA, Strippoli GF, Craig JC, et al. Immunosuppressive treatments for immunoglobulin A nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2004, 9(4): 177-185. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2004.00255.x.
- [20] Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(1): 101-109.
- [21] Yoshikawa N, Honda M, Hjiima K, et al. Steroid treatment for severe childhood IgA Nephropathy: a randomized, controlled trial [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(3): 511-517. DOI: 10.2215/CJN.01120905.
- [22] 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.
- [23] Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, et al. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: a pilot study [J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(5): 757-763. DOI: 10.1007/s00467-007-0731-8.
- [24] Shoji T, Nakanishi I, Suzuki A, et al. Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35(2): 194-201.
- [25] Hogg RJ, Bay C, Jennette JC, et al. Randomized controlled trial of Mmycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(5): 783-791. DOI: 10.1053/ajkd.2015.06.013.
- [26] 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.
- [27] Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(7): 1321-1329.
- [28] 姚勇, 刘景城, 肖慧捷, 等. 儿童新月体性 IgA 肾病临床与病理分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2004, 22(12): 783-787. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2004.12.005.

(收稿日期: 2017-07-04)

(本文编辑: 江澜)

## · 编辑部公告 ·

## 谨防非法网站冒用本刊名义进行征稿、收费的声明

近期一些网站冒用《中华儿科杂志》名义征稿, 或通过发送“录用通知”收取作者版面费。已有多位作者上当受骗。为维护广大读者和作者的权益及杂志声誉, 本刊特别声明, 本刊不收取审稿费, 关于退修、录用、缴费等事宜均请务

必通过中华医学会远程稿件管理系统(可通过中华医学会网站首页: <http://www.cma.org.cn> 或本刊官方网站: <http://www.cmaped.org.cn> 进入)进行查询。本刊联系电话: 010-85158220。