

激素耐药型肾病综合征诊治循证指南 (2016)解读

高春林 夏正坤

为与时俱进地反映当前最佳临床实践证据,中华医学会儿科学分会肾脏学组通过讨论,在分析、评价新进展和新证据的基础上,对2010年1月发布的《儿童常见肾脏疾病诊治循证指南试行(三):激素耐药型肾病综合征诊治指南》进行了修订^[1],为更好地促进和规范我国儿童肾脏病的诊治提供指导。

一、关于激素耐药型肾病综合征的诊断

1. 激素耐药型肾病综合征(SRNS)的定义在2010年发布的中华医学会儿科学分会肾脏病学组诊治指南定义的基础上进行延伸,即:以泼尼松足量治疗>4周尿蛋白仍阳性,除外感染、遗传等因素所致者。又分为初始耐药(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,再次足量激素治疗>4周尿蛋白仍阳性者。该定义来源于尼尔逊儿科学教材、2008年“全国儿科慢性肾脏病诊治指南专题研讨会”的专家共识与2012年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南,充分考虑了儿童肾病综合征对糖皮质激素(以下简称激素)治疗的反应性并尽可能减少激素的不良反应^[2-3]。

2. 2016版指南强调,足量泼尼松治疗,是指每天、连续使用泼尼松或其他等效剂量的中效激素2 mg/(kg·d),诱导缓解期建议分次服用激素,最大剂量不超过60 mg(按泼尼松计)4周尿蛋白无缓解,但必须要评估是否同时存在其他导致激素耐药的因素,如感染(尤其乙型肝炎、结核感染等)、深静脉血栓形成等。一旦去除影响因素,明确诊断为SRNS后,需尽早进行肾活检,明确病理类型,一方面了解病变程度,指导治疗的调整及预后的判断,同时可除外Alport综合征等遗传性疾病,避免过度使用免疫抑制剂。在导致SRNS的各型病理分型中,局灶节段性肾小球硬化症(FSGS)、系膜增生性

肾小球肾炎(MsPGN)、膜增生性肾小球肾炎(MPGN)、膜性肾病(MN)、微小病变(MCD)等均可见,但文献显示病理类型以FSGS占主要,此病理类型表现多药耐药几率较高,可进展至终末期肾病^[4-5]。另外,免疫荧光以IgM或C1q系膜区沉积为主的肾病患者常出现激素耐药^[6-8]。2016版指南建议,对于SRNS除尽早肾活检外,对于高度怀疑遗传性或先天性肾病综合征,应尽早送检基因检测,避免过度免疫抑制剂的使用。

二、关于治疗

1. 激素的序贯疗法。给予大剂量甲泼尼龙[15~30 mg/(kg·d)]冲击治疗,1次/d,连用3 d为1疗程,建议最大剂量不超过1.0 g,冲击治疗结束后继续使用泼尼松2 mg/(kg·d) 11 d(即激素冲击+足量口服共2周),在实际操作中,由于大剂量甲泼尼龙冲击治疗可能造成严重后果,如感染、高血压、惊厥等,故建议严格控制剂量,建议不超过500 mg,掌握适应证与禁忌证。

2. 如果经冲击甲泼尼龙治疗后2周尿蛋白无缓解,应加用免疫抑制剂,首选的免疫抑制剂为钙神经蛋白酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNIs),包括他克莫司或环孢素A,2012年之前的各国指南均建议首选环孢素A^[9-10],2012年KDIGO指南建议起始治疗首选他克莫司,原因为:①多个针对SRNS的研究显示,他克莫司在有效性和安全性方面均优于环孢素A,而较少高血压、多毛、牙龈增生、肾毒性等不良反应^[4,11-13];②他克莫司治疗SRNS显示较高的缓解率,显著高于环磷酰胺、环孢素A、霉酚酸酯等;③部分国家(如加拿大)的指南(2013年)将二者列为并列位置^[14]。他克莫司是一种有新型高效的免疫抑制剂,其作用是环孢素A的10~100倍,此次2016指南也调整为起始治疗首选他克莫司。

(1)他克莫司剂量2016版指南建议从小剂量开始,0.05 mg/(kg·d),1次/12 h,空腹,于服药后1周查他克莫司血药谷浓度,维持谷浓度在5~10 μg/L,此次修订将监测血浓度时间由1~2周改为1周,是

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.11.003

作者单位:210002 南京军区南京总医院儿科

通信作者:夏正坤, Email: njxzk@126.com

由于根据药代动力学服药 3 d 即可达到稳态浓度,监测血浓度时间改为 1 周时,既能达到血浓度检测要求,又可以尽早实现必要的剂量调整,节省患儿等待调整药物的时间。

(2)他克莫司疗效与服药时间、高脂血症、他克莫司代谢的基因型等密切相关。故要求服药时间为进食前 1 h 或进食后 2~3 h,限制高脂肪饮食;同时可在用药前检测患儿的他克莫司代谢酶细胞色素 P450(CYP3A5)基因第三内含子 A6986G,突变为 3/3 型(即 G/G)较 1/1(即 A/A)与 1/3 型(即 A/G)浓度更容易达到治疗浓度。

(3)经他克莫司治疗后尿蛋白缓解,诱导期 6 个月,维持巩固期推荐长程小剂量维持,病情稳定时,他克莫司小剂量维持期间不需要测浓度,最长报道使用时间为 80 个月^[4],其不良反应包括:腹泻、惊厥发作、严重感染、可逆性后白质脑病等^[15-17]。当发生上述不能耐受的不良反应时应停药。如果患儿尿蛋白已经转阴而他克莫司血浓度未达治疗浓度,可以不增加剂量,他克莫司治疗至少 6 个月,6 个月获得部分缓解,可将疗程延长到 12 个月,而后减量。治疗过程中要注意监测肾功能(包括肾小管功能),诱导期 6 个月,如果血肌酐较基础值增高>30%(即便这种增加在正常范围内)或伴有肾小管功能异常时,应将他克莫司剂量减少 25%~50%或停用;当肾功能迅速下降、血肌酐增加与尿蛋白减少相分离、接受他克莫司治疗 2 年以上时应考虑肾活检以及及时发现肾毒性的组织学依据^[10]。

(4)建议环孢素 A 用于不能耐受他克莫司治疗的患儿,使用方法和注意事项同他克莫司。目前建议诱导期至少 6 个月,治疗 6 个月无效的应停用环孢素 A,此指南由 3 个月改为 6 个月,是由于既往针对环孢素 A 的指南推荐为 3~6 个月的时间,也有临床证据支持^[10]。

(5)在选择他克莫司治疗时,泼尼松减到 2 mg/(kg·d)隔日 1 次与他克莫司同时使用,部分患儿疗效优于单用他克莫司。

3. 此次指南将环磷酰胺作为 CNIs 之后的选择,是根据近 6 年的多个 RCT 及回顾性分析的结论,环磷酰胺的缓解率低于 CNIs^[11],具体用药方法及注意事项同前,但需严格掌握总累积量 168 mg/kg,主要是考虑性腺问题。

4. 利妥昔单抗是一种针对 CD₂₀ 阳性前 B 细胞的单克隆抗体制剂,近年来治疗 SRNS 的研究显示,对其他免疫抑制剂无效的患儿,部分患儿可获得缓

解^[17-19],但缺乏随机大样本量的研究,其不良反应的观察也缺乏长时间的数据支持。其缓解率较 SSNS/FRNS 组低,因此有待于更大更有说服力的研究。具体使用方法及疗程无统一规范,专家共识建议使用方法为,① 375 mg/m²,静脉输注,每周 1 次,共 1~4 次;②也可采用每半年 1 次静脉输注。监测 CD₂₀ 阳性细胞计数,初次检测低于 100 个/ml 暂不输注,治疗过程中注意过敏反应及生命体征监测,半年内监测继发少见菌感染。

5. 霉酚酸酯诱导期 4~6 个月,指连续使用霉酚酸酯 4 个月尿蛋白减少者,需继续连续使用 6 个月;如连续使用霉酚酸酯 4 个月无效者可列为霉酚酸酯耐药。

6. 雷公藤中成药制剂曾经被用于治疗儿童 SRNS,2012 年 10 月 18 日国家食品药品监督管理局要示修订雷公藤中成药说明书,禁忌项中禁用者包括儿童、育龄期有孕育要求者、孕妇和哺乳期妇女,因而雷公藤中成药制剂不再纳入治疗指南。

7. SRNS 按上述流程治疗无效时,需考虑到基因的检测。SRNS 在治疗中如果有家族史的患儿或表现多药耐药,要注意遗传性 SRNS 的排查与基因检查,国外以检查 NPSH2 和 WT1 基因为主^[9,14],而事实上多种基因异常可致 SRNS^[20],随着技术的进步,我国可以进行相关的基因检查,如果证实为基因异常,可以避免使用较多的免疫抑制剂,造成严重感染等不良后果。

8. 多药联合治疗:对于经上述治疗无效的患儿,经评估除外遗传性 SRNS、感染、血栓形成等并发症,可采用多药联合治疗,如激素 + CNIs + 环磷酰胺,激素 + CNIs + 霉酚酸酯,激素 + CNIs + 利妥昔单抗,激素 + 霉酚酸酯 + 利妥昔单抗[C/II a],但目前缺乏大样本的证据,有待进一步临床验证。

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试行(三):激素耐药性肾病综合征诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(1): 72-76. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.01.019.
- [2] Behrman RE. Nelson text book of pediatrics. 16th[M]. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000: 1500-1502.
- [3] 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解读(三):激素耐药性肾病综合征诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(1): 76-78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.01.020.
- [4] Bock ME, Cohn RA, Ali FN. Treatment of childhood nephrotic syndrome with long-term, low-dose tacrolimus[J]. Clin Nephrol, 2013, 79(6): 432-438. DOI: 10.5414/CN107610.

- [5] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 激素耐药型肾病综合征患儿诊治现状多中心调研报告[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(7): 483-487. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.07.002.
- [6] Kanemoto K, Ito H, Anzai M, et al. Clinical significance of IgM and C1q deposition in the mesangium in pediatric idiopathic nephrotic syndrome[J]. J Nephrol, 2013, 26(2): 306-314. DOI: 10.5301/jn.5000133.
- [7] Beins NT, Dell KM. Long-Term Outcomes in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Treated with Calcineurin Inhibitors[J]. Front Pediatr, 2015, 27;3:104. DOI: 10.3389/fped.2015.00104. eCollection 2015.
- [8] Shakeel S, Mubarak M, Kazi JI. The prevalence and clinicopathological profile of IgM nephropathy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome at a single centre in Pakistan[J]. J Clin Pathol, 2012, 65(12): 1072-1076. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-200933.
- [9] 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.
- [10] Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS, et al. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO[J]. Pediatr Nephrol, 2013, 28(3): 409-414. DOI: 10.1007/s00467-012-2304-8.
- [11] Choudhry S, Bagga A, Hari P, et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(5): 760-769. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.11.033.
- [12] Hodnett P, Coyle J, O'Regan K, et al. PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome), a rare complication of tacrolimus therapy[J]. Emerg Radiol, 2009, 16(6): 493-496. DOI: 10.5409/wjcp.v3.i4.69. eCollection.
- [13] 夏正坤, 刘光陵, 高远赋, 等. 他克莫司在儿童原发性肾病综合征中的应用[J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(3): 187-190. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2009.03.006.
- [14] Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(6): 1117-1124. DOI: 10.1681/ASN.2011080775.
- [15] Safdar OY, Aboualhameel A, Kari JA. Rituximab for troublesome cases of childhood nephrotic syndrome[J]. World J Clin Pediatr, 2014, 3(4): 69-75. DOI: 10.5409/wjcp.v3.i4.69. eCollection .
- [16] 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.
- [17] Sinha A, Bagga A. Nephrotic syndrome[J]. Indian J Pediatr, 2012, 79(8): 1045-1055. DOI: 10.1007/s12098-012-0776-y.
- [18] Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(5): 1139-1148. DOI: 10.2215/CJN.05260610.
- [19] Aizawa-Yashiro T, Tsuruga K. Novel multidrug therapy for children with cyclosporine-resistant or -intolerant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(8): 1255-1261. DOI: 10.1007/s00467-011-1876-z.
- [20] Hibino S, Uemura O, Nagai T, et al. Three year outcome of childhood idiopathic nephrotic syndrome under a unified immunosuppressive protocol[J]. Pediatr Int, 2015, 57(1): 85-91. DOI: 10.1111/ped.12498.

(收稿日期: 2017-06-15)

(本文编辑: 江澜)

·会议·征文·消息·

《中华儿科杂志》2017 年指南巡讲(长沙站)开会通知

由中华医学杂志社、《中华儿科杂志》编辑委员会联合组织的中华医学杂志社指南巡讲系列活动之——《中华儿科杂志》2017 年指南巡讲(长沙站)拟于 2017 年 11 月 23—25 日(23 日报到, 24 日全天、25 日上午开会)在长沙市吉美国际会展酒店召开。

巡讲内容涵盖: “支原体感染诊断系统综述” “难治性肺炎支原体肺炎” “支原体感染治疗系统综述” “年幼儿童哮喘的管理” “儿童哮喘急性发作的处理” “儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 版)” “热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2016)” “早产、低出生体重儿出院后喂养建议” “0~3 岁婴幼儿营养建议基层医师版” “2016 版‘营养性佝偻病防治全球共识’” “中国儿童生长发育评价建议” “婴幼儿食物过敏诊治建议” “中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建

议” “癫痫的诊断和长期综合管理” 等。将由共识或者指南的执笔专家亲自进行深度解读。

收费标准: 会务费: 800 元/人; 住宿费自理: 380 元/(间·天)。

本次会议授予参会代表国家级 I 类继续教育学分。

参会代表请登录会议网站 (<http://cmachild201711.medmeeting.org>) 报名, 也可用手机扫描右上方的二维码直接报名。未提前报名的代表, 大会不负责安排住宿。

请关注《中华儿科杂志》官方网站 (www.cmaped.org.cn), 微信: “中华儿科杂志” “儿科空间” 了解更多会议资讯。

会务组联系人: 刘瑾, 010-85158228, 15811011859。

