

·标准·方案·指南·

激素耐药型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】

激素耐药型肾病综合征(SRNS)是可进展至终末期肾病的儿童常见的肾脏疾病之一,由于其表现糖皮质激素耐药,治疗棘手,并发症多发,是威胁儿童的生命健康的重要疾病之一。2010年1月《中华儿科杂志》发表了“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”^[1],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,学组于2016年通过全面查询、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,对2010年指南进行了修订(即本指南),旨在帮助临床医生为SRNS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具体病情对患儿进行个体化处理。

【证据来源】

本指南采用了2010年指南所检索的数据库。(1)外文:EMBASE、MEDLINE、Cochrane Library、Ovid循证医学数据库。(2)中文:中国期刊全文数据库(CHKD)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、中国生物医学期刊全文数据库(CMCC)、万方数据资源系统、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国循证医学/Cochrane中心数据库(CEBM/CCD)。(3)手工检索:已出版的国内、外原发性耐药型肾病综合征诊断与治疗指南。检索关键词为肾病综合征(nephrotic syndrome)和激素耐药(steroid-resistant)或分类(classification)或病理(pathology)或治疗(treatment)或Meta分析(meta-analysis)或随机临床试验[randomized clinical trials (RCT)]或儿童(child or childhood)。相关英文和中文文献发表时间为2008年9月至2015年12月。文献纳入标

准:(1)涉及的研究对象小于等于18岁。(2)关于SRNS病治疗相关指南、随机对照临床试验(RCT)、Meta分析和综述。文献排除标准:病例报道。

【证据评价】

本指南中的证据水平及推荐等级根据中华医学会儿科学分会肾脏病学组的建议,参照欧洲心血管病学会提出的证据水平和推荐等级分级,其中证据水平分为A、B、C 3个级别,推荐等级分为Ⅰ、Ⅱa、Ⅱb和Ⅲ共4个等级(表1)^[2]。

表1 证据水平及推荐等级

证据水平	研究设计情况
A	证据来源于多个随机临床试验或系统综述、Meta分析
B	证据来源于单个的随机临床试验或大样本非随机临床研究
C	证据来源于专家共识和(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
Ⅱa级	对治疗的有效性具有分歧,但主要是有效的证据
Ⅱb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害的证据

【SRNS定义】

SRNS是指以泼尼松足量治疗>4周尿蛋白仍阳性^[3],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。

【SRNS病理类型】

SRNS儿童可见各种病理类型,以非微小病变为主,包括局灶节段性肾小球硬化(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)。NS初治时见有微小病变(MCD),少部分患儿出现激素耐药,但由于儿童NS大部分表现为MCD,基数较大,部分重复肾活检结果显示MCD可能为FSGS的早期改变^[4],故MCD在SRNS中约占10%~20%^[4-7]。免疫荧光以IgM或C1q

DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1310.2017.11.002

通信作者:夏正坤,210002 南京军区南京总医院儿科,Email: njxzk@126.com

沉积为主的肾病患者常出现激素耐药^[8-9]。

【SRNS 治疗】

SRNS 的治疗相对棘手,需要结合患儿临床表现及并发症、肾脏病理改变、药物治疗反应、药物毒副作用、患儿个体差异以及经济状况等多方面因素选择免疫抑制剂,严格掌握适应证,避免过度用药以及因药物治疗带来的不良反应。治疗原则上首先进行激素序贯疗法,即以泼尼松足量治疗>4 周尿蛋白仍阳性时,可考虑以大剂量甲泼尼龙 $[15 \sim 30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 冲击治疗,每天 1 次,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 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 11 d(大剂量甲泼尼龙冲击+足量口服共 2 周),如果尿蛋白转阴,参照激素敏感型肾病综合征(SSNS)指南进行泼尼松减量;如尿蛋白仍阳性,建议行肾活检,再根据不同病理类型选择免疫抑制剂,同时泼尼松隔日晨顿服 $2 \text{ mg}/\text{kg}$ (泼尼松最大剂量不超过 60 mg),随后每 2~4 周减 5~10 mg,再以一个较小剂量长期隔日顿服维持,少数可停用 $[\text{C}/\text{II a}]^{[1,10-11]}$ 。

一、根据不同病理类型的治疗方案

SRNS 由于病理类型不同,对各种免疫抑制剂的治疗反应不同,其预后及自然病程有很大差别。因此,明确 SRNS 患儿的病理类型非常必要。一旦临床诊断明确,强烈推荐在有条件的单位尽早进行肾组织活检以明确病理类型。

不同病理类型 SRNS 的免疫抑制剂选择:在需要联合免疫抑制剂治疗时,应考虑不同的药物作用机制,采用多药联合理念,力求增加疗效和避免严重不良反应。推荐方案如下。

1. 病理类型为 MCD: 儿童 MCD 绝大部分为 SSNS,少部分表现耐药,预后较 SSNS 差,数年后部分也可进展至终末期肾病。目前认为病理类型为 MCD 的 SRNS 患儿可首选钙调神经磷酸酶抑制剂(CNIs)如他克莫司或环孢素 A 进行初始治疗 $[\text{C}/\text{I}]^{[5,12-22]}$ 。目前推荐可选择的药物治疗方法有:

(1)他克莫司:他克莫司是较环孢素 A 更为安全、其作用前者比后者理论上强 10~100 倍,是有效的免疫抑制剂,他克莫司治疗 SRNS(MCD)的缓解率达 84%~95% $[\text{C}/\text{I}]$ 。

(2)环孢素 A:环孢素 A 已被广泛应用于 SRNS 患儿的治疗,临床上不能耐受他克莫司治疗或者其他原因者,可选用环孢素 A,其缓解率也低于他克莫司 $[\text{B}/\text{I}]^{[14]}$,但优于环磷酰胺等其他的免疫制剂。由于其肾毒性的不良反应(肾小管间质纤维化、

高血压等)达 17%,以及多毛、牙龈增生等,限制了其广泛应用 $^{[12-13,17-21]}$ 。

(3)环磷酰胺:观察静脉环磷酰胺冲击的完全缓解率可达 82.4% $[\text{B}/\text{I}]$;口服环磷酰胺 8~12 周的缓解率 70% $[\text{C}/\text{II a}]$,结果表明静脉环磷酰胺冲击治疗较口服环磷酰胺效果更佳 $^{[13]}$ 。

2. 病理类型为 FSGS: 儿童 FSGS 预后差,数年后 25%~30% 可进展至终末期肾病。蛋白尿是 FSGS 进展的重要因素 $^{[23]}$,由于 FSGS 患儿蛋白尿发生自发缓解率很小($<6\%$),因此药物治疗旨在控制蛋白尿。目前认为病理类型为 FSGS 的 SRNS 患儿可采用钙调神经磷酸酶抑制剂(CNIs)如他克莫司或环孢素 A 进行初始治疗 $[\text{C}/\text{I}]^{[5,11-22]}$ 。目前推荐可选择的药物治疗方法有:

(1)他克莫司:他克莫司是较环孢素更为安全、有效的免疫抑制剂,有 Meta 分析结果显示,他克莫司是安全有效的治疗 SRNS(FSGS)的药物,总体缓解率 77%,仍有肾毒性的不良反应 $[\text{A}/\text{I}]$ 。

(2)环孢素 A:环孢素 A 应用于 SRNS 患儿的治疗,临床上可用于不能耐受他克莫司治疗者 $[\text{B}/\text{I}]^{[12]}$,其肾毒性的不良反应同前 $^{[12-13,18-22]}$ 。

(3)激素联合环磷酰胺治疗:大剂量甲泼尼龙冲击 1~3 疗程后,序贯泼尼松口服联合环磷酰胺静脉治疗(疗程 6 个月~1 年),17% 的患儿获完全缓解 $[\text{C}/\text{II b}]$;ISKDC(international study of kidney disease in children)的研究不推荐口服环磷酰胺用于 SRNS-FSGS 的治疗 $[\text{B}/\text{III}]^{[14-15,24-26]}$ 。

(4)利妥昔单抗(Rituximab):利妥昔单抗是一种针对 CD₂₀ 阳性的前 B 细胞的单克隆抗体,有研究显示表现为 SRNS 的 FSGS 部分对利妥昔治疗有效 $[\text{C}/\text{I}]$,但其缓解率要次于激素敏感及激素依赖组 $^{[27-33]}$ 。目前还需要大样本多中心的研究来观察其确切的疗效。

(5)其他:尚有以长春新碱冲击、吗替麦考酚酯(MMF) $^{[33-37]}$ 口服等治疗的报道,有一定的临床疗效,但目前尚无较好的临床证据,有待大样本多中心对照观察其确切疗效。

3. 病理类型为 M_sPGN: 目前国内外尚缺乏有效的治疗方案,可参考选用激素联合静脉环磷酰胺冲击 $[\text{B}/\text{II b}]$ 、环孢素 A $[\text{C}/\text{II b}]$ 、他克莫司 $[\text{C}/\text{II b}]^{[15-16,33]}$ 等治疗。

4. 病理类型为 MPGN: 本型可进展为终末期肾病,随访 6~11 年中有 50% 的患者进入终末期肾病,20 年则 90% 的患儿进入终末期肾病。可选用大剂

量甲泼尼龙冲击序贯泼尼松和环磷酰胺冲击[C/Ⅱa],也可以考虑选用其他免疫抑制剂如环孢素A[C/Ⅱb],或他克莫司[C/Ⅱb],或MMF[C/Ⅱb]^[17,38-39],前述几种药物的选择是小样本且专家观点,有待于多中心研究。

5. 病理类型为MN:儿童原发性MN很少,少量患儿可部分或完全自发缓解,随访10年后20%~30%的患儿可发展至肾功能衰竭。成人MN治疗建议首选ACEI和(或)ARB类药物,若大量蛋白尿、肾功能不断恶化或经上述治疗无明显好转,可选用环孢素A和低剂量泼尼松治疗,至少6个月[C/Ⅱa],或咪唑立宾[A/Ⅱa]或他克莫司[C/Ⅱb]^[18-22,24]。尚缺乏治疗儿童MN的经验。

6. 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^[39-42]。

二、在缺乏肾脏病理检查的情况下的治疗

2010年前国内外学者将环磷酰胺作为SRNS的首选治疗药物,Meta分析结果表明大剂量环磷酰胺(500~750 mg/m²)与泼尼松[1 mg/(kg·d)]联合治疗效果最好(B/Ⅰ)。本指南推荐采用小剂量泼尼松与CNI联合作为SRNS的首选治疗药物,疗程至少6个月,如无效则停止使用;另外可选择大剂量环磷酰胺冲击治疗^[5,12-21]。

三、重视辅助治疗

ACEI和(或)ARB仍是重要的辅助治疗药物,不仅可以控制高血压,而且可以降低蛋白尿和维持或延缓肾功能进展;用于肾功能正常或者肾小球滤过率在慢性肾脏病临床分期Ⅰ~Ⅲ期的患儿。

治疗SRNS同时要注意并发症的处理。注意改善高凝状态,防止深静脉血栓形成,可预防性使用抗凝药物如普通肝素或低分子肝素;有高胆固醇血症存在可考虑使用降脂药物如他汀类药物;有肾小管与间质病变的患儿可加用冬虫夏草制剂,其作用能改善肾功能,减轻毒性物质对肾脏的损害,同时可以降低血液中的胆固醇和甘油三酯,减轻动脉粥样硬化;伴有肾功能不全可应用大黄制剂。

四、常用药物使用方法

1. 甲泼尼龙冲击:剂量为15~30 mg/(kg·次)(大量≤1.0 g),置于5%葡萄糖注射液100 ml中静脉滴注,维持1~2 h,连用3 d为1个疗程,间隔1周可重复使用,一般应用1~3个疗程[C/Ⅱa]^[41]。冲击后继续口服泼尼松。

注意事项:短时间内静脉注射大剂量甲泼尼龙

(10 min内给予大于500 mg),会引起心律失常与心脏停搏等,建议在使用过程中进行心电监护,使用时间至少30 min以上,每天最大剂量不超过1.0 g。下列情况慎用甲泼尼龙治疗:(1)伴活动性感染;(2)高血压及高眼压;(3)有胃肠道溃疡或活动性出血者。

2. 他克莫司:他克莫司和环孢素A通过抑制钙调蛋白依赖的蛋白磷酸酶活性,通过活化T细胞的核因子(NF-AT)进而抑制T辅助细胞CD₄的活化及增殖,下调多种细胞因子的产生,特别是阻断T细胞产生IL-2,因而发挥免疫抑制作用。另外,他克莫司可以通过非免疫作用稳定足细胞骨架(TRPC6、Syndapodopodin),从而改善蛋白尿^[43]。剂量为0.05~0.15 mg/(kg·d),每12小时1次,空腹,于服药后1周查他克莫司血药浓度,维持谷浓度在5~10 μg/L,诱导期6个月,治疗6个月如未获得完全缓解则可停药,如获得部分缓解可继续使用CNI药物至12个月;蛋白尿缓解后渐减量,每3个月减25%,低剂量维持12~24个月[C/Ⅰ]。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)肾小球肾炎指南建议他克莫司联合小剂量激素,疗效高于单独使用他克莫司^[5,12-22]。

3. 环孢素A:使用方法如下:(1)诱导缓解阶段:初始剂量4~6 mg/(kg·d),每12小时1次,空腹,于服药后1周查环孢素A血药浓度,维持谷浓度100~200 μg/L,如<100 μg/L时,可增加环孢素A剂量1 mg/(kg·d);如>200 μg/L时则减少环孢素A剂量0.5~1 mg/(kg·d)。诱导期6个月,治疗6个月如未获得部分或完全缓解则可停药,如获得部分缓解可继续使用CNI药物至12个月,治疗6个月如未获得完全缓解则可停药,如获得部分缓解可继续使用CNI药物至12个月,蛋白尿缓解后渐减量。

(2)巩固维持阶段:环孢素A应缓慢减量,每月减少0.5 mg/kg或每3个月减25%,减至1 mg/(kg·d)时维持,总疗程1~2年[C/Ⅱb],KDIGO肾小球肾炎指南建议环孢素A联合小剂量激素,疗效高于单独使用环孢素A^[12-15,17-22]。

注意事项:因CNI如他克莫司或环孢素A可致肾小管间质的损伤,用药期间需监测药物浓度;同时建议每3个月监测肾功能(包括肾小管功能)1次,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CNI剂量减少25%~50%或停药;当肾功能迅速下降、血肌酐增加与尿蛋白减少相分离、接受CNI治疗2年以上时应考虑肾活检以及时发现肾毒性的

组织学依据。

4. 环磷酰胺:环磷酰胺作为细胞毒药物,有助于延长缓解期及减少复发,可改善激素耐药者对激素的效应。环磷酰胺定向作用于免疫细胞,抑制细胞分化、增殖,大剂量环磷酰胺能抑制 T_S 细胞(CD₈)且作用持久。有条件时可在用环磷酰胺前检查细胞亚群如 CD₄ 与 CD₈, CD₈ 增高者选择大剂量环磷酰胺将会获得更理想的治疗效果。

(1)大剂量环磷酰胺静脉冲击疗法有两种:第 1 种:环磷酰胺剂量 8~12 mg/(kg·d),置于生理盐水 100 ml 静脉滴注,维持 1~2 h,连用 2 d,每 2 周重复 1 次。第 2 种:环磷酰胺剂量 500~750 mg/(m²·次),置于生理盐水 100 ml 中缓慢静脉滴注,维持 1~2 h,每月 1 次,以上两种疗法达到累积量停药,用药期间需水化碱化治疗(用 1/4~1/5 张力液 30~50 ml/kg,液体量控制在 1 000 ml/m²,以维持足够尿量,防止出血性膀胱炎),应注意多饮水。

(2)口服环磷酰胺:剂量 2~3 mg/(kg·d),分次口服,疗程 8~12 周,总体疗效较差[C/II a]^[5,21-22]。

注意事项:应用本药注意近期不良反应(如胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能损害、出血性膀胱炎等),并严格掌握总累积量(累积量 168 mg/kg),以防止远期对性腺的损伤。

5. MMF:剂量为 20~30 mg/(kg·d),分两次口服,诱导期 4~6 个月,建议诱导剂量后每 3~6 个月减少 10 mg/(kg·d)维持治疗,总疗程 12~24 个月。连续使用 MMF 4 个月无效者可列为 MMF 耐药[C/II b]^[33-37]。

注意事项:MMF 不良反应主要有胃肠道反应和感染;少数患儿出现潜在的血液系统骨髓抑制(如:贫血、白细胞减少);肝脏损害等。

6. 雷公藤中成药制剂:由于其对儿童性腺的抑制等不良反应,2012 年 10 月 18 日国家食品药品监督管理局要求修订雷公藤中成药制剂说明书,禁忌证包括儿童、育龄期有孕育要求者、孕妇和哺乳期妇女禁用。本指南儿童 SRNS 不再推荐使用。

声明 本循证诊治指南仅为指导临床医师诊治激素耐药型肾病综合征,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

(高春林 夏正坤 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)

循证方法学指导专家: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] 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] Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines[J]. Eur Heart J, 2003, 24(21):1965-1991. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00941-0.
- [3] Behrman RE. Nelson text book of pediatrics. 16th[M]. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000: 1500-1502.
- [4] Mubarak M, Kazi JI, Shakeel S, et al. The spectrum of histopathological lesions in children presenting with steroid-resistant nephrotic syndrome at a single center in Pakistan[J]. Scientific World Journal, 2012, 2012:681802. DOI: 10.1100/2012/681802.
- [5] 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.
- [6] Asinobi AO, Ademola AD, Okolo CA, et al. Trends in the histopathology of childhood nephrotic syndrome in Ibadan Nigeria: preponderance of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis[J]. BMC Nephrol, 2015, 16:213. DOI: 10.1186/s12882-015-0208-0.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Shakeel S, Mubarak M, Kazi JI, et al. 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.
- [10] 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.
- [11] Hodson EM, Knight JF, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Arch Dis Child, 2000, 83(1):45-51. DOI: 10.1136/adc.83.1.45.
- [12] 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.
- [13] Elhence R, Gulati S, Kher V, et al. Intravenous pulse cyclophosphamide-a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 1994, 8(1):1-3.

- [14] Radhakrishnan J, Cattran 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.
- [15] Gulati A, Sinha A, Gupta A, et al. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(10):1130-1135. DOI: 10.1038/ki.2012.238.
- [16] Seibert FS, van der Giet M, Zidek W, et al. Tacrolimus in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome revisited[J]. *Clin Nephrol*, 2012, 77(4):345-346. DOI: 10.5414/CN107172.
- [17] Kim J, Patnaik N, Chorny N, et al. Second-line immunosuppressive treatment of childhood nephrotic syndrome: a single-center experience[J]. *Nephron Extra*, 2014, 4(1):8-17. DOI: 10.1159/000357355.
- [18] Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Japanese Study Group of Renal Disease et al. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(11):2177-2185. DOI: 10.1007/s00467-009-1264-0.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Gellermann J, Ehrlich JH, Querfeld U, et al. Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5):1970-1978. DOI: 10.1093/ndt/gfr572.
- [22] 陈丽植, 蒋小云, 陆慧瑜, 等. 环孢素 A 治疗儿童难治性肾病综合征随机对照试验的系统评价[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(12):898-903. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.12.005.
- [23] Zagury A, Oliveira AL, Montalvão JA, et al. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: Long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease[J]. *J Bras Neurol*, 2013, 35:191-199. DOI: 10.5935/0101-2800.20130031.
- [24] 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.
- [25] Cucer F, Miron I, Müller R, et al. Treatment with Cyclophosphamide for steroid-resistant nephrotic syndrome in children[J]. *Maedica (Buchar)*, 2010, 5(3):167-170.
- [26] Indian Society of Pediatric Nephrology, Gulati A, Bagga A, et al. Management of steroid resistant nephrotic syndrome[J]. *Indian Pediatr*, 2009, 46(1):35-47.
- [27] 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.
- [28] Hodson EM, Craig JC. Rituximab for childhood-onset nephrotic syndrome[J]. *Lancet*, 2014, 384(9950):1242-1243. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60654-1.
- [29] 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.
- [30] Sun L, Xu H, Shen Q, et al. Efficacy of rituximab therapy in children with refractory nephrotic syndrome: a prospective observational study in Shanghai[J]. *World J Pediatr*, 2014, 10(1):59-63. DOI: 10.1007/s12519-014-0453-5.
- [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] E-Reshaid K, Sallam HT, Hakim AA, et al. Rituximab in treatment of idiopathic glomerulopathy[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012, 23(5):973-978. DOI: 10.4103/1319-2442.100878.
- [33] Gulati A, Sinha A, Jordan SC, 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.
- [34] Echeverri CV, Valencia GA, Higuera LM, et al. Immunosuppressive therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: single center experience[J]. *J Bras Nefrol*, 2013, 35(3):200-205. DOI: 10.5935/0101-2800.20130032.
- [35] Yuan M, Zou J, Zhang X, et al. Combination therapy with mycophenolate mofetil and prednisone in steroid-resistant idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis[J]. *Clin Nephrol*, 2010, 73(5):354-359. DOI: 10.5414/CNP73354.
- [36] Li Z, Duan C, He J. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(5):883-888. DOI: 10.1007/s00467-009-1375-7.
- [37] Jones G, Juszcak M, Kingdon E, et al. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(12):3160-3164. DOI: 10.1093/ndt/gfh526.
- [38] De S, Al-Nabhani D, Thorner P, et al. Remission of resistant MPGN type I with mycophenolate mofetil and steroids[J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(3):597-600. DOI: 10.1007/s00467-008-1023-7.
- [39] 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.
- [40] Wu B, Mao J, Shen H, et al. Triple immunosuppressive therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome children with tacrolimus resistance or tacrolimus sensitivity but frequently relapsing[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015, 20(1):18-24. DOI: 10.1111/nep.12351.
- [41] Shikura 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.
- [42] Spurney RF. Non-immunologic actions of calcineurin inhibitors in proteinuric kidney diseases[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5:181. DOI: 10.3389/fendo.2014.00181.
- [43] Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A[J]. *2008*, 14(9):931-938. DOI: 10.1038/nm.1857.

(收稿日期:2017-06-15)

(本文编辑:江澜)