

狼疮性肾炎诊治循证指南(2016)

中华医学会儿科学分会肾脏学组

【前言】

狼疮性肾炎(lupus nephritis)是自身免疫疾病系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的肾脏损害,是系统性红斑狼疮最常见和最重要的肾脏并发症,其临床表现多样,从无症状血尿和(或)蛋白尿到肾病综合征,到伴有肾功能损害的急性肾炎不等。2010年9月《中华儿科杂志》发表了狼疮性肾炎诊断治疗指南^[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^[2-4],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,尤其是为儿科肾脏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儿具体病情进行个体化处理。

【证据来源】

本指南在2010年指南检索数据的基础上^[1],继续采用了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.guidelines.co.uk, Cochrane Library 网站, 以及 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上发表的相关文献。检索关键词包括: systemic lupus erythematosus, SLE, lupus nephritis, LN, lupusnephropathy, renal pathology, guideline, diagnosis, therapy, treatment, randomized clinical trials, meta-analysis, childhood。相关英文和

中文文献发表时间为2009年6月至2015年12月。检索到狼疮性肾炎治疗相关指南5篇,随机对照临床试验(RCT)9篇,Meta分析14篇(均为成人资料),综述17篇(来自儿童患者1篇),其他相关文献报道78篇(来自儿童患者8篇)。文献纳入标准:(1)涉及的研究对象≤18岁。(2)关于狼疮性肾炎治疗相关指南、RCT、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】

本指南中的证据水平及推荐等级根据欧洲心血管病学会提出的证据和推荐建议分级标型^[5]。在本指南中以[证据水平/推荐等级]表示(表1)。

表1 指南中的证据水平及推荐等级

证据水平	证据来源
A	证据来源于多个随机对照临床试验(RCT)或系统综述、Meta分析
B	证据来源于单个的随机对照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
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害的证据

【狼疮性肾炎的诊断与分型】

一、诊断标准

根据中华医学会儿科学分会肾脏病学组2010年制定的“狼疮性肾炎诊断治疗循证指南”中的诊断标准^[1]。在确诊为SLE的基础上,患儿有下列任一项肾受累表现者即可诊断为狼疮性肾炎[C/ I]: ①尿蛋白检查满足以下任一项者:1周内3次尿蛋白定性检查阳性;或24h尿蛋白定量>150mg;或尿蛋白/尿肌酐>0.2mg/mg,或1周内3次尿微量白蛋白高于正常值;②离心尿每高倍镜视野红细胞>5个;③肾小球和(或)肾小管功能异常;④肾穿刺组织病理活检(以下简称肾活检)异常,符合狼疮性肾炎病理改变。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.02.003

通信作者:党西强,410011长沙,中南大学湘雅二医院儿童医学中心儿童肾脏专科,Email: dangxiqiang@csu.edu.cn

二、临床分型

儿童狼疮性肾炎临床表现分为以下 7 种类型 [C/ I]: (1) 孤立性血尿和(或)蛋白尿型; (2) 急性肾炎型; (3) 肾病综合征型; (4) 急进性肾炎型; (5) 慢性肾炎型; (6) 肾小管间质损害型; (7) 亚临床型: SLE 患儿无肾损害临床表现, 但存在轻重不一的肾病理损害。

三、病理分型

1. 本指南推荐以国际肾脏病学会和肾脏病理学会 (ISN/RPS) 2003 年版本^[6]作为儿童狼疮性肾炎病理分型参照标准 [C/ I]。狼疮性肾炎的病理分型标准着重肾小球的病理损害, 但在临床应注意, 肾小球损害的同时往往合并有肾小管间质及血管病变, 甚至是与肾小球病变程度不对应的严重病变。

I 型: 轻微系膜性狼疮性肾炎。光镜下肾小球正常, 但免疫荧光和(或)电镜可见系膜区免疫复合物沉积。

II 型: 系膜增生性狼疮性肾炎。光镜下可见单纯系膜细胞不同程度增生或伴有系膜基质增多, 伴系膜区免疫复合物沉积; 免疫荧光和电镜下可见少量上皮或内皮下免疫复合物沉积。

III 型: 局灶性狼疮性肾炎。分活动性 (A) 或非活动性 (C) 病变, 呈局灶性 (受累肾小球 < 50%) 节段性或球性的肾小球内增生、膜增生和中重度系膜增生或伴有新月体形成, 典型的局灶性的内皮下免疫复合物沉积, 伴或不伴有系膜改变。

III (A): 活动性病变: 局灶增生性狼疮性肾炎。

III (A/C): 活动性和慢性病变: 局灶增生和硬化性狼疮性肾炎。

III (C): 慢性非活动性病变伴有肾小球硬化: 局灶硬化性狼疮性肾炎。应注明活动性和硬化性病变的肾小球的比例。

IV 型: 弥漫性狼疮性肾炎。活动性或非活动性病变。呈弥漫性 (受累肾小球 ≥ 50%) 节段性或球性的肾小球毛细血管内增生、膜增生和中重度系膜增生, 或呈新月体性肾小球肾炎, 典型的弥漫性内皮下免疫复合物沉积, 伴或不伴有系膜病变。IV 型狼疮性肾炎又分两种亚型: **IV-S 狼疮性肾炎:** 即超过 50% 的肾小球的节段性病变; **IV-G 狼疮性肾炎:** 即超过 50% 肾小球的球性病变。若出现弥漫性“白金耳样”病变时, 即使轻度或无细胞增生的狼疮性肾炎, 也归入 IV 型弥漫性狼疮性肾炎。

IV-S (A): 活动性病变: 弥漫性节段性增生性狼疮性肾炎。

IV-G (A): 活动性病变: 弥漫性球性增生性狼疮

性肾炎。

IV-S (A/C): 活动性和慢性病变: 弥漫性节段性增生和硬化的狼疮性肾炎。

IV-G (A/C): 活动性和慢性病变: 弥漫性球性增生和硬化性狼疮性肾炎。

IV-S (C): 慢性非活动性病变伴有硬化: 弥漫性节段性硬化性狼疮性肾炎。

IV-G (C): 慢性非活动性病变伴有硬化: 弥漫性球性硬化性狼疮性肾炎。

应注明活动性和硬化性病变的肾小球比例。

V 型: 膜性狼疮性肾炎。肾小球基底膜弥漫增厚, 可见弥漫性或节段性上皮免疫复合物沉积, 伴或不伴系膜病变。V 型膜性狼疮性肾炎可合并 III 型或 IV 型病变, 这时应做出复合性诊断, 如 V 型+ III 型、V 型+ IV 型等, 并可进展为 VI 型硬化性狼疮性肾炎。

VI 型: 严重硬化性狼疮性肾炎。超过 90% 的肾小球呈现球性硬化, 不再有活动性病变。

2. 肾小管损害^[7]: 肾小管损害的病理表现包括肾小管上皮细胞核固缩、肾小管细胞坏死、肾小管细胞扁平、肾小管腔内有巨噬细胞或上皮细胞、肾小管萎缩、肾间质炎症和肾间质纤维化, 在进行病理诊断时应注明肾小管萎缩、肾间质细胞浸润和纤维化的程度和比例。肾小管间质损害型: 此型为孤立的肾小管间质改变, 以肾小管损伤为主要表现, 肾小球病变轻微, 肾小球病变与肾小管间质病变不平行。

3. 血管损伤表现: 血管损伤表现包括狼疮性血管病变、血栓性微血管病、血管炎和微动脉纤维化。

狼疮性血管病变: 表现为免疫复合物 (玻璃样血栓、透明血栓) 沉积在微动脉腔内或叶间动脉, 也称为非炎症坏死性血管病。

血栓性微血管病: 与狼疮性血管病变在病理及临床表现上相似, 其鉴别要点为存在纤维素样血栓。

坏死性血管炎: 动脉壁有炎症细胞浸润, 常伴有纤维样坏死。

微动脉纤维化: 微动脉内膜纤维样增厚不伴坏死、增殖或血栓形成。

4. 增生性狼疮性肾炎的活动指数和慢性指数: 对增生性狼疮性肾炎在区分病理类型的同时, 还应评价其肾组织的活动指数和慢性指数 (表 2), 以指导临床治疗和判断预后。如果活动指数值 ≥ 11/24 分, 是积极使用激素冲击和免疫抑制剂治疗

的指征,慢性指数值 $\geq 3/12$ 分,则预示着预后不良,容易进展为终末期肾脏病。目前多推荐参照美国国立卫生研究院的半定量评分方法对狼疮性肾炎的活动性指数和慢性指数进行评价^[8][B/ I]。

表 2 增生性狼疮性肾炎活动指数和慢性指数量化表

病变类型	指数积分量化值		
	1	2	3
活动性病变			
肾小球			
毛细血管内细胞增生(细胞数/肾小球)	12~150	151~230	>230
白细胞浸润(个/肾小球)	2	2~5	>5
核碎裂(%) [*]	<25	25~50	>50
纤维素样坏死(%) [*]	<25	25~50	>50
内皮下透明沉积物(白金耳,%)	<25	25~50	>50
微血栓(%)	<25	25~50	>50
细胞性新月体(%) [*]	<25	25~50	>50
间质炎性细胞浸润(%)	<25	25~50	>50
动脉壁坏死或细胞浸润	(如有记2分)		
慢性化病变			
肾小球球形硬化(%)	<25	25~50	>50
纤维性新月体(%)	<25	25~50	>50
肾小管萎缩(%)	<25	25~50	>50
间质纤维化(%)	<25	25~50	>50
小动脉内膜纤维化(%)	(如有记2分)		

注:^{*}积分 $\times 2$ 计算

【狼疮性肾炎的治疗】

一、治疗原则

1. 狼疮性肾炎临床表现与病理类型具有一定的对应关系,但并不完全平行。因此,不推荐以临床表现作为制定治疗方案的依据。本指南建议没有条件作肾活检不能明确肾病理类型者,应转诊至具有相应专科的医院诊治。确诊为狼疮性肾炎者应尽早行肾活检,以利于依据不同肾脏病理特点制定治疗方案^[9][B/ II a]。

2. 积极控制 SLE 的活动性。

3. 坚持长期、正规、合理的药物治疗,并加强随访。

4. 尽可能恢复肾功能或保护残存肾功能,避免狼疮性肾炎复发,避免或减少药物不良反应。

二、治疗目标^[3-4]

1. 长期保护肾功能,预防疾病复发,避免治疗相关的损害,改善生活质量和生存率。

2. 完全缓解:尿蛋白/肌酐比值 < 0.2 mg/mg,或 24 h 尿蛋白定量 < 150 mg,镜检尿红细胞不明显,肾

功能正常。

3. 部分缓解:尿蛋白降低 $\geq 50\%$,非肾病范围;血肌酐稳定($\pm 25\%$)或改善,但未达正常水平。

4. 治疗目标最好在起始治疗后 6 个月达到,最迟不能超过 12 个月。

三、治疗策略

1. 一般性治疗:(1)羟氯喹:推荐作为全程用药^[10-11][B/ II a]。近年发表的有关狼疮性肾炎治疗指南推荐所有狼疮性肾炎患者均加用羟氯喹作为基础治疗^[2-4]。羟氯喹推荐剂量为 4~6 mg/(kg·d),其安全性好,不良反应少,但由于有视网膜毒性作用^[12],建议用药前及用药后每 3 个月行眼科检查(包括视敏度、眼底及视野等)。羟氯喹剂量超过 6.5 mg/(kg·d)时,其毒性作用明显增大。对于肾小球滤过率(GFR) < 30 ml/(min·1.73m²)的患者有必要调整剂量。有研究发现,应用羟氯喹可提高肾脏对治疗的反应性,减少复发,减轻肾脏受损程度^[13-15]。

(2)控制高血压和尿蛋白[C/ II a]:对于合并有蛋白尿伴或不伴高血压的患儿,肾素-血管紧张素系统阻滞剂[血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂]均应作为首选药物。有证据表明:该类药有抗高血压、降尿蛋白、保护肾脏的作用^[16-19]。儿童患者常选用:依那普利,起始剂量 0.1 mg/(kg·d),最大剂量 0.75 mg/(kg·d),每日 1 次或分 2 次;苯那普利,起始剂量 0.1 mg/(kg·d),最大剂量 0.3 mg/(kg·d),每日 1 次或分 2 次服用;福辛普利,起始剂量 0.3 mg/(kg·d),最大剂量 1.0 mg/(kg·d),每日 1 次;氯沙坦,起始剂量 1 mg/(kg·d),最大剂量 2 mg/(kg·d),每日 1 次。肾素-血管紧张素系统阻断剂的使用剂量应在监测血压(目标值控制在正常血压范围)、血钾和 GFR 水平的基础上进行调整,尽可能达到最佳的降尿蛋白效果。

2. 不同病理类型的针对性治疗方案:(1) I 型和 II 型狼疮性肾炎的治疗:目前尚无大规模的 RCT 结果。一般认为,糖皮质激素和免疫抑制剂的使用取决于肾外狼疮的临床表现(未分级),伴有肾外症状者,予 SLE 常规治疗;患儿只要存在蛋白尿,应加用泼尼松治疗,并按临床活动程度调整剂量和疗程;尽管缺乏表现为肾病范围蛋白尿的 II 型狼疮性肾炎的前瞻性研究,但如果用肾素-血管紧张素系统阻断剂及泼尼松均不能有效控制尿蛋白时,大部分学者推荐加用钙调神经磷酸酶抑制剂^[3][C/ II a]。

(2)增殖性(III型和IV型)狼疮性肾炎的治疗:增殖性狼疮性肾炎是一种进展性疾病。1970 年以

前,弥漫增殖性狼疮性肾炎的肾脏生存和整体生存率非常低,仅在 20%~25%。经过强化免疫抑制治疗,Ⅲ型和Ⅳ型狼疮性肾炎患者的生存和肾脏生存率显著提高。2003 年 ISN/RPS 在狼疮性肾炎分型中定义了Ⅲ型和Ⅳ型狼疮性肾炎的活动性病变和慢性病变。本指南建议主要针对活动性病变、慢性病变基础上合并活动性病变。

对于Ⅲ型和Ⅳ型狼疮性肾炎的治疗传统分为的诱导缓解治疗和维持治疗两个阶段,治疗目标是经过初始强化治疗快速控制肾脏炎症,随后进入较长时间的维持巩固治疗。诱导缓解治疗疗程为一般 6 个月,个别更长,若病情稳定且达到部分缓解或完全缓解,则进入维持治疗;若治疗反应差,则选择其他诱导缓解治疗的替代方案。维持治疗疗程为不少于 3 年,对于达到部分缓解的患儿可能需继续维持治疗更长时间。本指南推荐Ⅲ型和Ⅳ型狼疮性肾炎应用糖皮质激素加用免疫抑制剂联合治疗 [A/I]。

诱导缓解治疗阶段:一般 6 个月,首选糖皮质激素+环磷酰胺冲击治疗 [A/I]。泼尼松 1.5~2.0 mg/(kg·d),6~8 周,依据治疗效果缓慢减量。肾脏增生病变显著时需给予甲泼尼龙冲击联合环磷酰胺冲击治疗^[20] [A/I]。甲泼尼龙冲击剂量 15~30 mg/(kg·d),最大不超过 1 g/d,3 d 为 1 个疗程,根据病情可间隔 3~5 d 重复 1~2 个疗程。环磷酰胺静脉冲击有 2 种方法可选择:① 500~750 mg/(m²·次),每月 1 次,共 6 次^[21]。② 8~12 mg/(kg·d),每 2 周连用 2 d 为 1 次,总计 6~8 次^[20]。环磷酰胺累计使用剂量 150~250 mg/kg。吗替麦考酚酯 (MMF) 可作为诱导缓解治疗时环磷酰胺的替代药物^[22-25] [A/II a],在不能耐受环磷酰胺治疗、病情反复或环磷酰胺治疗 6 个月无效的情况下,可改用 MMF 0.5~3.0 g/d (成人剂量),小剂量开始,逐渐加量,持续 1~3 年。尚无大规模儿童 RCT 的证据。本指南推荐儿童 MMF 剂量 20~30 mg/(kg·d) [C/II a]。

维持治疗阶段:维持治疗的目的是维持缓解,防止复发,减少发展为肾衰竭的几率。最佳药物和最佳维持治疗的时间尚无定论。有 8 个 RCT 结果显示平均维持治疗疗程为 3 年^[26-34],因此,本指南建议维持治疗时间不少于 3 年 [A/II a]。① 糖皮质激素减量:目的是以合适的最小剂量维持患儿稳定的缓解状态。糖皮质激素减量不能过快^[35],以免病情复发。糖皮质激素减量要强调个体化,要因患儿、因病情而异,减量过程要监测临床表现、糖皮质激

素不良反应及实验室指标 [C/II a]。为了避免糖皮质激素的不良反应,除了在诱导缓解期激素分次服用外(一般经过 2~3 个月),此后将糖皮质激素一日量早餐前空腹顿服,待病情稳定后以最小维持量(如 5~10 mg/d) 长期服用。② 免疫抑制剂的选择和疗程:在完成 6 个月的诱导缓解治疗后呈完全反应者,停用环磷酰胺,口服泼尼松逐渐减量至 5~10 mg/d 维持数年;在最后一次使用环磷酰胺后 2 周加用其他免疫抑制剂序贯治疗,首推 MMF^[30,36] [A/I],其次可选用硫唑嘌呤 1.5~2 mg/(kg·d) 每日 1 次或分次服用^[30,37-40] [A/I]。MMF 可用于不能耐受硫唑嘌呤的患儿,或治疗中肾损害反复者^[40] [A/I]。此外,来氟米特有可能成为狼疮性肾炎维持治疗的选择^[18,41] [C/II a],但目前尚无针对儿童的 RCT 研究结果。

(3) V 型狼疮性肾炎的治疗:表现为非肾病范围蛋白尿且肾功能稳定的单纯 V 型狼疮性肾炎,使用羟氯喹、ACEI^[42] 及控制肾外狼疮治疗 [B/II b]。表现为大量蛋白尿的单纯 V 型狼疮性肾炎,除使用 ACEI,尚需加用糖皮质激素及以下列任意一种免疫抑制剂,即 MMF、硫唑嘌呤、环磷酰胺或钙调神经磷酸酶抑制剂^[43-46] [B/II a]。对于经肾活检确诊为 V+Ⅲ型及 V+Ⅳ型的狼疮性肾炎,治疗方案均同增殖性狼疮性肾炎(Ⅲ型和Ⅳ型狼疮性肾炎) [C/II a]。有报道 V+Ⅳ型的狼疮性肾炎采用泼尼松+MMF+他克莫司^[47] 或泼尼松+环磷酰胺+他克莫司^[48] 的多药联合治疗 [B/II a],但其疗效尚需进一步的 RCT 研究证实。肾功能恶化的患儿应该行重复肾活检,如果合并增殖性肾小球肾炎,按增殖性狼疮性肾炎治疗方案进行治疗。

(4) VI 型狼疮性肾炎的治疗:具明显肾衰竭者,予以肾替代治疗(透析或肾移植) [B/II a],其生存率与非狼疮性肾炎的终末期肾脏病患者无差异^[49]。如果同时伴有 SLE 活动性病变,仍应当给予泼尼松和免疫抑制剂(如 MMF、硫唑嘌呤或环磷酰胺) 治疗^[1] [C/II a],注意剂量调整与不良反应监测。有研究认为狼疮性肾炎所致终末期肾脏病肾移植优于腹膜透析和血液透析^[50] [C/II a]。

(5) 狼疮性肾炎复发的治疗:及早发现和治疗的复发的狼疮性肾炎至关重要,因为每次复发都可能促进狼疮性肾炎的进展和恶化,甚至进展为终末期肾脏病。狼疮性肾炎复发的治疗方案选择:急性加重时先甲泼尼龙冲击,随后口服泼尼松及逐渐减量^[4];对完全缓解或部分缓解后复发的狼疮性肾炎

患儿,建议使用原来治疗有效的诱导缓解及维持治疗方案[C/II a];如重复使用原环磷酰胺冲击治疗方案将导致环磷酰胺过量,可能造成性腺损伤等不良反应,推荐使用不含环磷酰胺的初始治疗方案[C/II a]。

(6)难治性狼疮性肾炎的治疗:目前对于难治性狼疮性肾炎尚无统一定义,若患儿经常规环磷酰胺治疗后无反应,且采用无环磷酰胺的方案治疗亦无效,那么可认为该患儿为难治性患儿^[3]。治疗方案[C/II a]:①如仍为狼疮性肾炎导致的肌酐升高和(或)尿蛋白增加,建议换用其他诱导缓解治疗方案重新治疗。②经多种方案治疗(如糖皮质激素加环磷酰胺冲击,或糖皮质激素加 MMF 等治疗 3 个月)后仍无效的狼疮性肾炎患儿,建议在继续使用糖皮质激素的基础上,将 MMF+他克莫司联用^[51],或使用利妥昔单抗,每次剂量 375 mg/m²,采用每周静脉注射 1 次,可用 2~4 次,为预防发生过敏反应,静脉注射前给予抗组胺药,如苯海拉明、扑热息痛或氯化可的松静脉注射等^[52-56]。血液净化(包括持续免疫吸附和血浆置换)^[57]也是治疗选项之一。

值得指出的是,肾脏病变的分类只是一个相对的概念,患儿可以几种病变合并存在,治疗中要分清主次,同时兼顾。许多新的药物和治疗方法不断出现,但其对肾脏远期预后的影响尚有待进一步的 RCT 验证。

四、狼疮性肾炎重复肾活检指征 [C/II a]^[58-59]

1. 狼疮性肾炎维持治疗 12 个月仍未达到完全缓解者,在更换治疗方案前应先重复肾活检。

2. 如怀疑患儿的肾脏病理类型发生变化,或不明原因蛋白尿加重时,可考虑重复肾活检。

3. 对肾功能恶化的患儿应该重复肾活检。

声明 本循证诊治指南仅为指导临床医师诊治狼疮性肾炎,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

(党西强 易著文 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、姚勇);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(魏琨);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、党西强);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] 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)(六):狼疮性肾炎诊断治疗指南[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(9):687-690. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.09.013.
- [2] Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(6):797-808. DOI: 10.1002/acr.21664.
- [3] Eknayan G, Lamerire N. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis lupus nephritis[J]. Kidney Int, 2012, 2(2):221-232.
- [4] Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(11):1771-1782. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
- [5] 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 and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines[J]. Eur Heart J, 2003, 24(21):1965-1991.
- [6] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited[J]. Kidney Int, 2004, 65(2):521-530. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
- [7] Zappitelli M, Duffy CM, Bernard C, et al. Evaluation of activity, chronicity and tubulointerstitial indices for childhood lupus nephritis[J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(1):83-91. DOI: 10.1007/s00467-007-0619-7.
- [8] Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data[J]. Am J Med, 1983, 75(3):382-391.
- [9] Rovin BH, Parikh SV, Alvarado A. The kidney biopsy in lupus nephritis: is it still relevant?[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2014, 40(3):537-552, ix. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.04.004.
- [10] Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(1):20-28. DOI: 10.1136/ard.2008.101766.
- [11] Akhavan PS, Su J, Lou W, et al. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Rheumatol, 2013, 40(6):831-841. DOI: 10.3899/jrheum.120572.
- [12] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy[J]. Ophthalmology, 2011, 118(2):415-422. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.11.017.
- [13] Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(5):1473-1480. DOI: 10.1002/art.21039.
- [14] Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort[J]. Arthritis Rheum, 2009, 61(6):830-839. DOI: 10.1002/art.24538.

- [15] Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group[J]. *Lupus*, 1998,7(2):80-85. DOI: 10.1191/096120398678919778.
- [16] Petri MA, Kiani AN, Post W, et al. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011,70(5): 760-765. DOI: 10.1136/ard.2010.136762.
- [17] Durán-Barragán S, McGwin G, Vilá LM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008,47(7): 1093-1096. DOI: 10.1093/rheumatology/ken208.
- [18] Kanda H, Kubo K, Tateishi S, et al. Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy[J]. *Lupus*, 2005,14(4): 288-292. DOI: 10.1191/0961203305lu2076oa.
- [19] Tse KC, Li FK, Tang S, et al. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria[J]. *Lupus*, 2005,14(12): 947-952. DOI: 10.1191/0961203305lu2249oa.
- [20] Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004,43(2): 197-208.
- [21] Nossent HC, Rekvig OP. Is closer linkage between systemic lupus erythematosus and anti-double-stranded DNA antibodies a desirable and attainable goal?[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005,7(2):85-87. DOI: 10.1186/ar1707.
- [22] Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013,61(1):74-87. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.08.041.
- [23] Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2006,8(6):R182. DOI: 10.1186/ar2093.
- [24] Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, et al. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2010,89(4):227-235. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181e93d00.
- [25] Mak A, Cheak AA, Tan JY, et al. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009,48(8): 944-952. DOI: 10.1093/rheumatology/kep120.
- [26] Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs [J]. *N Engl J Med*, 1986,314(10):614-619. DOI: 10.1056/NEJM198603063141004.
- [27] Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis[J]. *Lancet*, 1992, 340(8822):741-745.
- [28] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010,69(1):61-64. DOI: 10.1136/ard.2008.102533.
- [29] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide[J]. *Arthritis Rheum*, 2002,46(8):2121-2131. DOI: 10.1002/art.10461.
- [30] Mok CC, Ho CT, Siu YP, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001,38(2):256-264. DOI: 10.1053/ajkd.2001.26084.
- [31] Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine[J]. *Lupus*, 2005,14(4):265-272. DOI: 10.1191/0961203305lu2081oa.
- [32] Grootsholten C, Ligtnerberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial[J]. *Kidney Int*, 2006,70(4):732-742. DOI: 10.1038/sj.ki.5001630.
- [33] Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis[J]. *N Engl J Med*, 2004,350 (10):971-980. DOI: 10.1056/NEJMoa031855.
- [34] Bootsma H, Spronk P, Derksen R, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus[J]. *Lancet*, 1995,345(8965): 1595-1599.
- [35] Feng L, Deng J, Huo DM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2013,18(2):104-110. DOI: 10.1111/nep.12006.
- [36] Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis[J]. *N Engl J Med*, 2011,365(20):1886-1895. DOI: 10.1056/NEJMoa1014460.
- [37] Moroni G, Doria A, Mosca M, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006,1(5):925-932. DOI: 10.2215/CJN.02271205.
- [38] Balow JE, Austin HA. Progress in the treatment of proliferative lupus nephritis[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2000,9(2):107-115.
- [39] Bertias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008,67(2): 195-205. DOI: 10.1136/ard.2007.070367.
- [40] 尹培达. 狼疮肾炎的治疗现状与展望[J]. *中华风湿病学杂志*, 2002,6(2):77-79. DOI:10.3760/j.issn:1007-7480.2002.02.001.
- [41] 曹励欧, 倪兆慧, 钱家麒, 等. 来氟米特对 IV 型及 V 型狼疮肾炎的诱导维持治疗[J]. *中华肾脏病杂志*, 2007,23(1):3-7. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2007.01.002.
- [42] Austin HA, Balow JE. Treatment of lupus nephritis[J]. *Semin Nephrol*, 2000,20(3):265-276.
- [43] Austin HA, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4):901-911. DOI: 10.1681/ASN.2008060665.
- [44] Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine[J]. *Lupus*, 2009,18(12): 1091-1095. DOI: 10.1177/0961203309106602.

- [45] Wang S, Li X, Qu L, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study[J]. *Lupus*, 2012,21(9):1025-1035. DOI: 10.1177/0961203312448105.
- [46] Bao H, Liu ZH, Xie HL, et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008,19(10):2001-2010. DOI: 10.1681/ASN.2007121272.
- [47] Kurasawa T, Nagasawa H, Nishi E, et al. Successful treatment of class IV + V lupus nephritis with combination therapy of high-dose corticosteroids, tacrolimus and intravenous cyclophosphamide[J]. *Intern Med*, 2013,52(10):1125-1130.
- [48] Bertias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008,67(2):195-205. DOI: 10.1136/ard.2007.070367.
- [49] Kang SH, Chung BH, Choi SR, et al. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis[J]. *Korean J Intern Med*, 2011,26(1):60-67. DOI: 10.3904/kjim.2011.26.1.60.
- [50] Ponticelli C. Treatment of lupus nephritis—the advantages of a flexible approach[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1997,12(10):2057-2059.
- [51] Mok CC, To CH, Yu KL, et al. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study[J]. *Lupus*, 2013,22(11):1135-1141. DOI: 10.1177/0961203313502864.
- [52] Jónsdóttir T, Zickert A, Sundelin B, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab—clinical and histopathological response[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013,52(5):847-855. DOI: 10.1093/rheumatology/kes348.
- [53] Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts[J]. *Autoimmun Rev*, 2012,11(5):357-364. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.10.009.
- [54] Weidenbusch M, Römmele C, Schröttele A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013,28(1):106-111. DOI: 10.1093/ndt/gfs285.
- [55] Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, et al. A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment—Clinical response compared to literature and immunological re-assessment[J]. *Autoimmun Rev*, 2015,14(12):1123-1130. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.017.
- [56] Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A, et al. Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014,12:3. DOI: 10.1186/1546-0096-12-3.
- [57] Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS, et al. Lupus nephritis: prolonged immunoadsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012,27(2):618-626. DOI: 10.1093/ndt/gfr239.
- [58] Pagni F, Galimberti S, Goffredo P, et al. The value of repeat biopsy in the management of lupus nephritis: an international multicentre study in a large cohort of patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013,28(12):3014-3023. DOI: 10.1093/ndt/gft272.
- [59] Lu J, Tam LS, Lai FM, et al. Repeat renal biopsy in lupus nephritis: a change in histological pattern is common[J]. *Am J Nephrol*, 2011,34(3):220-225. DOI: 10.1159/000330356.

(收稿日期:2017-11-21)

(本文编辑:江澜)

·会议·征文·消息·

《中华儿科杂志》2018 年指南巡讲(石家庄站)开会通知

由中华医学会杂志社、《中华儿科杂志》编辑委员会联合河北医科大学第二医院儿童医学部组织的中华医学会杂志社指南巡讲系列活动之一——《中华儿科杂志》2018 年指南巡讲(石家庄站)拟于 2018 年 3 月 22—24 日(22 日报到, 23、24 日开会)在石家庄市召开(地点待定)。

巡讲内容涵盖:“儿童血管迷走性晕厥及体位性心动过速综合征治疗专家共识”“热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2016)”“2016 版“营养性佝偻病防治全球共识”“发热待查”“基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议”“食物过敏相关消化道疾病诊断与管理专家共识”,青春期发育、

内分泌遗传代谢等相关研究进展。

本次会议授予参会代表国家级 I 类继续教育学分,对所有参会代表免收注册费,住宿费自理。

参会代表请登录会议网站(<http://cmachild201803.medmeeting.org/cn>)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,大会不负责预留房间。

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。