

# 紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)解读

朱春华 黄松明

2009 年中华医学会儿科学分会儿科肾脏学组在紫癜性肾炎原有诊疗常规的基础上,参考国内外最新研究成果,按照循证医学的原则,制定了“儿童紫癜性肾炎的诊治循证指南”<sup>[1]</sup>,对规范国内儿童紫癜性肾炎的临床诊治起了积极作用。由于近年不断有新研究证据发表,本期刊登的“紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)”(以下简称 2016 指南)是在 2009 年指南的基础上,通过全面文献查询、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修订的成果,旨在帮助临床医生为紫癜性肾炎患儿选择当前相对较好的诊治方法。现就该指南中的主要内容作一介绍。

## 一、诊断方面

1. 2012 年中华医学会儿科学分会肾脏学组牵头对全国 40 家医院儿童紫癜性肾炎诊治现状进行调研<sup>[2]</sup>,其中入选调查共 4 863 例患儿,96.7% 患儿于过敏性紫癜起病 6 个月内确诊肾损害,因此 2016 指南沿用 2009 年版指南定义,在过敏性紫癜 6 个月内,出现尿检异常,包括血尿和(或)蛋白尿,诊断为“紫癜性肾炎”。为避免对紫癜性肾炎发病机制误解,不建议使用“过敏性紫癜性肾炎”。

2. 虽然定义为过敏性紫癜起病 6 个月内诊断为紫癜性肾炎,但极少部分患儿在过敏性紫癜急性病程 6 个月后,再次出现紫癜复发,同时首次出现血尿和(或)蛋白尿者,应争取进行肾活检,如为 IgA 系膜区沉积为主的系膜增生性肾小球肾炎,仍可诊断为紫癜性肾炎。对这类肾损害发生时间相对较久的患儿在缺少病理资料时,临床诊断需慎重,以免对其他肾脏疾病的漏诊、误诊。

3. 蛋白尿方面,2016 指南加入了尿蛋白/肌酐(mg/mg)作为蛋白尿诊断标准之一,该项目快捷简便,目前国内外均已广泛开展。此外,目前越来越多单位开展尿微量蛋白检测,尿微量白蛋白是早期肾

损害的敏感指标,但随机尿中微量白蛋白可能受尿液稀释等多种因素影响引发误差。近年来在糖尿病肾病早期诊断中,尿微量白蛋白/肌酐和尿蛋白排泄率逐渐成为重要指标。紫癜性肾炎中,尚缺乏相关研究,这有待临床开展尿微量白蛋白/肌酐与蛋白尿相关性研究,以逐渐完善蛋白尿诊断标准。此外,少数实验研究发现,尿 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG)<sup>[3]</sup>、尿微球蛋白<sup>[3]</sup>、尿单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)<sup>[4]</sup>等作为肾脏早期损伤的指标对临床诊断亦有一定的价值,在实际工作中可结合实际工作予以参考。

4. 紫癜性肾炎临床表现不一,病理分型多样,目前尚没有统一的肾活检指征。2012 年中华医学会儿科学分会肾脏学组牵头对全国 40 家医院儿童紫癜性肾炎诊治现状进行调研,结果显示出不同医院之间肾活检的指征不同。部分医院镜下血尿即行肾活检明确病理类型,而部分医院对一些大量蛋白尿患儿也未行肾活检<sup>[2]</sup>。大家对紫癜性肾炎的肾活检指征讨论建议,对于以蛋白尿为首发或主要表现的患儿,仍应早期行肾活检,以根据病理分级选择合适的治疗方案。暂未开展肾活检时,应转诊至有条件的医院进行肾活检明确病理诊断;转诊有困难时可依据临床表现选择相应治疗。

5. 较 2009 年版紫癜性肾炎指南,2016 指南更新建议:肾活检病理分级时加入肾小管病理分级。为了更准确地评估紫癜性肾炎肾损害程度、评估疗效及预后,建议今后的临床实践中可在现有病理分级基础上,参照 Bohle 等<sup>[5]</sup>学者建议的肾小管间质病理分级:①(+)级:轻度小管变形扩张;②(++)级:间质纤维化、小管萎缩 < 20%,散在炎性细胞浸润;③(+++)级:间质纤维化、小管萎缩占 20% ~ 50%,散在和(或)弥漫性炎性细胞浸润;④(++++)级:间质纤维化、小管萎缩 > 50%,散在和(或)弥漫性炎性细胞浸润。

## 二、治疗方面

近年在儿童紫癜性肾炎免疫抑制剂应用指征及选择方面仍缺乏较好证据,尽管依据病理分级进行

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.005

作者单位:210008 南京医科大学附属儿童医院

通信作者:黄松明,Email: smhuang@njmu.edu.cn

治疗已为临床重视,但依据肾组织病理分级治疗的文献报道依然很少。2012 年全国 40 家医院儿童紫癜性肾炎诊治现状调研结果显示<sup>[2]</sup>,单纯血尿型患儿多未予特殊治疗,合并蛋白尿患儿多予激素及免疫抑制剂治疗;肾组织病理 I 级和 II 级以单用激素或联合雷公藤多甙治疗为主,病理 III 级以上多采用激素联合其他免疫抑制剂治疗。而在其他免疫抑制剂的选择方面,各家医院相差较大,环磷酰胺、环孢素 A、他克莫司、霉酚酸酯等均有使用。2016 指南在 2009 指南治疗方案基础上,结合最新高质量文献,稍作调整。

1. 2016 本指南更新内容中同时加入了改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南中有关儿童紫癜性肾炎的治疗意见,以供参考。

2. 对于不同临床分型和病理分级的紫癜性肾炎患儿,治疗方面仍缺乏循证医学证据的治疗方案,故仍基本沿用原指南的治疗方案。

3. 免疫抑制剂:(1)雷公藤多甙:既往有多篇关于雷公藤多甙治疗紫癜性肾炎的文献报道,2010 年周添标等<sup>[6]</sup>学者对雷公藤多甙和糖皮质激素治疗紫癜性肾炎进行 Meta 分析,结果显示,单用雷公藤多甙或联合糖皮质激素比单用糖皮质激素疗效佳。2013 年 Wu 等<sup>[7]</sup>学者通过前瞻性对照研究发现,对于肾病水平蛋白尿患儿且病理为国际儿童肾脏病研究(ISKDC)分级 I ~ III 的紫癜性肾炎患儿,短期内(<3 个月)雷公藤多甙联合泼尼松治疗组较单用泼尼松组临床好转显著,但随访 6 个月以上两组间血尿蛋白尿、肾功能等多方面均无明显差异。雷公藤多甙在紫癜性肾炎中作用也一直为国内学者所关注。但在雷公藤多甙药品使用说明更新中,明确注明该药在儿童禁用,因此本指南对雷公藤多甙不再推荐使用。

(2)环磷酰胺:环磷酰胺是目前国内儿童肾脏病中应用相对较多的免疫抑制剂之一,且多为静脉用药。国内二项关于环磷酰胺的 Meta 分析显示,激素联合环磷酰胺冲击治疗儿童紫癜性肾炎疗效确定<sup>[8-9]</sup>。近年来国外关于环磷酰胺治疗儿童紫癜性肾炎的报道越来越少,少数报道认为环磷酰胺无明显疗效<sup>[10-11]</sup>,但样本量相对较小,多为环磷酰胺口服治疗。因此,尽管环磷酰胺用于治疗紫癜性肾炎多年,但确切疗效仍有待临床多中心、大样本的随机对照试验提供循证证据。

(3)钙调蛋白抑制剂:①环孢素 A:目前钙调蛋白抑制剂治疗紫癜性肾炎报道较多的仍是环孢素

A,文献仍以回顾性分析和病例报道为主。2011 年 Park 等<sup>[12]</sup>对 29 例临床表现为肾病综合征的紫癜性肾炎采用激素联合环孢素 A 治疗,所有患儿于环孢素 A 使用后均能逐渐撤减激素至停用,平均随访 3.7 年(1.2 ~ 12.9 年),其中 23 例临床持续缓解,仅 6 例表现为环孢素 A 依赖。Jauhola 等<sup>[13]</sup>将 24 例肾病水平蛋白尿或新月体肾炎患儿,部分随机分为 2 组,与甲泼尼龙冲击治疗相比,环孢素 A 疗效更佳。个案报道显示,对于难治性重症紫癜性肾炎患儿,或对多种免疫抑制剂耐药患儿,加用环孢素 A 可有效缓解蛋白尿<sup>[14]</sup>。因此,2016 指南建议对于重症紫癜性肾炎患儿可联用环孢素,期待临床随机对照试验以进一步提供循证医学证据。②他克莫司:在 2012 年中华医学会儿科学分会肾脏学组牵头对全国 40 家医院儿童紫癜性肾炎诊治现状进行调研中发现,部分单位应用他克莫司治疗中重度蛋白尿的紫癜性肾炎患儿,但目前少有文献报道,有待进一步研究。

(4)霉酚酸酯:重症紫癜性肾炎患儿可选免疫抑制剂之一,近年来可见回顾性分析和病例报道的文献。Nikibakhsh 等<sup>[15]</sup>报道,3 例重症紫癜性肾炎患儿(2 例临床呈快速进展性肾炎,1 例呈肾炎型肾病综合征),均对激素治疗无效,加用霉酚酸酯后能显著减少蛋白尿、保护肾功能。Du 等<sup>[16]</sup>报道了 12 例肾病蛋白尿水平的紫癜性肾炎患儿,因激素耐药并拒绝使用环磷酰胺,应用霉酚酸酯能有效缓解临床症状。因缺乏高级别循证医学证据,在本指南中霉酚酸酯列为可选方案之一,也期待开展临床随机对照试验以验证其疗效。

(5)硫唑嘌呤:近年国内临床应用逐渐减少,多为国外应用报道<sup>[17-18]</sup>,部分紫癜性肾炎患儿,联用硫唑嘌呤可有效缓解临床蛋白尿,有待多中心、RCT 研究。

(6)咪唑立宾、来氟米特:日本及国内近年有激素联合咪唑立宾<sup>[19-20]</sup>或来氟米特<sup>[21]</sup>的文献报道,均为小样本临床试验,确切疗效仍有待临床多中心、RCT 研究验证。

4. ACEI/ARB 治疗:2009 年版指南中建议对于合并蛋白尿患儿加用 ACEI/ARB 药物治疗,2016 指南仍推荐。2012 年对全国 40 家医院儿童紫癜性肾炎诊治现状调研分析示,约半数患儿同时使用 ACEI/ARB 药物治疗,但药物选择多样。不同药物选择之间疗效是否存在差异也有待临床进一步观察。

5. 抗凝治疗:目前国内外报道倾向于抗凝药物有助于重症紫癜性肾炎病情缓解,但用药指征及用药方式、临床凝血指标监测等方面仍缺乏循证证据。2012 年全国 40 家医院儿童紫癜性肾炎诊治现状调研分析示,在抗凝药物选择方面各家医院差异很大,本指南建议可加用抗血小板聚集药口服双嘧达莫 3~5 mg/(kg·d),对抗凝药物的应用及疗效仍有待观察。国外有重症紫癜性肾炎患儿应用尿激酶治疗的报道<sup>[14, 19]</sup>。

6. 其他辅助治疗:较 2009 年版指南,本指南提及了血浆置换、扁桃体切除等辅助治疗方案。由于目前多为病例报道,缺乏循证证据支持,2016 指南不做推广,但对于临床特殊病例可选择个体化治疗方案,并加以总结。

### 三、预防和随访

1. 预防:糖皮质激素对过敏性紫癜患儿肾损害是否具有预防作用一直存有争议。早期系统综述显示,过敏性紫癜患儿早期接受糖皮质激素可减少肾损害发生<sup>[22]</sup>。但随着大样本随机对照试验研究开展,越来越多证据显示糖皮质激素对于过敏性紫癜患儿肾损害无预防作用。2012 年 Jauhola 等<sup>[23]</sup>将 171 例过敏性紫癜患儿随机分为泼尼松治疗组和安慰剂治疗组,随访近 8 年,结果显示泼尼松并不能有效预防紫癜肾损害发生。2013 年 Dudley 等<sup>[24]</sup>完成了迄今为止最大样本量的随机对照双盲试验研究(双盲、安慰剂对照),共纳入新发过敏性紫癜患儿 352 例,随机分为泼尼松组(口服泼尼松 2 周)、安慰剂组,随访 12 个月,结果显示两组患儿肾损害发生率无明显差异。近年 Meta 分析和系统综述均提示,目前证据均不支持泼尼松对肾损害有预防作用<sup>[25-27]</sup>。基于目前证据,2016 指南不建议将泼尼松常规用于预防过敏性紫癜的肾损害。

此外,对于抗凝剂和(或)抗血小板聚集药物对过敏性紫癜患儿肾损害的预防作用也存有争议。目前少数研究示双嘧达莫、阿司匹林等不能有效预防过敏性紫癜肾损害,但早期应用抗凝剂可减少或延缓肾损害发生,缓解肾脏受累症状<sup>[10, 27]</sup>。抗凝剂对于过敏性紫癜肾损害是否有预防作用仍有待临床进一步研究。

2. 随访:较 2009 年版紫癜性肾炎指南,本指南建议对于部分紫癜性肾炎患儿应延长随访年限。Wakaki 等<sup>[28]</sup>学者随访研究[随访时间 6.2 (0.6~22.0)年]显示,在肾病水平性蛋白尿的紫癜性肾炎患儿中,约 20% 最终发展为慢性肾功能不全。尽管

紫癜性肾炎有一定自限性,但 2016 指南仍建议对于紫癜性肾炎患儿应延长随访时间,尤其是对于起病年龄晚、临床表现为肾病水平蛋白尿或肾组织病理损伤严重的患儿应长期随访。

### 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(二):紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(12):911-913. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.12.007.
- [2] 全国儿童常见肾脏病诊治现状调研工作组. 儿童紫癜性肾炎诊治现状多中心回顾性调查分析[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(12):881-887. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.12.001.
- [3] Müller D, Greve D, Eggert P. Early tubular proteinuria and the development of nephritis in Henoch-Schönlein purpura [J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15(1-2):85-89.
- [4] Fuentes Y, Hernández AM, García-Roca P, et al. Urinary MCP-1/creatinine in Henoch-Schönlein purpura and its relationship with nephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(6):1047-1052. DOI: 10.1007/s00467-013-2740-0.
- [5] Bohle A, Müller GA, Wehrmann M, et al. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides [J]. *Kidney Int Suppl*, 1996, 54:S2-9.
- [6] 周添标,覃远汉,苏丽娜,等. 雷公藤总甙和糖皮质激素治疗紫癜性肾炎的 Meta 分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(17):1308-1312.
- [7] Wu L, Mao J, Jin X, et al. Efficacy of triptolide for children with moderately severe Henoch-Schönlein purpura nephritis presenting with nephrotic range proteinuria: a prospective and controlled study in China [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:292865. DOI: 10.1155/2013/292865.
- [8] 孙智才,杨华彬,曾海丽. 环磷酰胺治疗儿童紫癜性肾炎的 Meta 分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, (4):695-701. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.04.026.
- [9] 赵丹,王君,李惠芳,等. 儿童过敏性紫癜性肾炎药物治疗的 Meta 分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2007, 2(2):88-101. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2007.02.002.
- [10] Chartapisak W, Opastiraku S, Willis NS, et al. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review [J]. *Arch Dis Child*, 2009, 94(2):132-137. DOI: 10.1136/adc.2008.141820.
- [11] Tarshish P, Bernstein J, Edelman CM. Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide [J]. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(1):51-56. DOI: 10.1007/s00467-003-1315-x.
- [12] Park JM, Won SC, Shin JL, et al. Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(3):411-417. DOI: 10.1007/s00467-010-1723-7.
- [13] Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmanen H, et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(12):2159-2166. DOI: 10.1007/s00467-011-1919-5.
- [14] Ohara S, Kawasaki Y, Miyazaki K, et al. Efficacy of cyclosporine A for steroid-resistant severe Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. *Fukushima J Med Sci*, 2013, 59(2):102-107.
- [15] Nikibakhsh AA, Mahmoodzadeh H, Karamyyar M, et al. Treatment of severe henoch-schonlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2014, 25(4):858-863.

- [16] Du Y, Hou L, Zhao C, et al. Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(5):765-771. DOI: 10.1007/s00467-011-2057-9.
- [17] Shin JI, Park JM, Shin YH, et al. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schönlein nephritis in children? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(8):1087-1092. DOI: 10.1007/s00467-005-1869-x.
- [18] Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M, et al. Adjuvant treatments for Henoch-Schönlein purpura nephritis in children; A systematic review [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2009, 70(3):254-265. DOI: 10.1016/j.curtheres.2009.05.003.
- [19] Kawasaki Y, Suyama K, Hashimoto K, et al. Methylprednisolone pulse plus mizoribine in children with Henoch-Schoenlein purpura nephritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(4):529-535. DOI: 10.1007/s10067-010-1572-6.
- [20] 李良志, 刘雷, 何先红, 等. 咪唑立宾治疗重症过敏性紫癜性肾炎 21 例疗效观察 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(14):1904-1906. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.14.056. *CHONGQING MEDICAL*, 2010, 39(14):1904-1906. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.14.056.
- [21] 王一冰, 李强, 李晶, 等. 来氟米特与环磷酰胺治疗 HSPN 效果比较 [J]. *齐鲁医学杂志*, 2009, 24(5):424-426. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0341.2009.05.018.
- [22] Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, et al. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(5):1079-1087. DOI: 10.1542/peds.2007-0667.
- [23] Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Outcome of Henoch-Schönlein purpura 8 years after treatment with a placebo or prednisone at disease onset [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(6):933-939. DOI: 10.1007/s00467-012-2106-z.
- [24] Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein Purpura (HSP) [J]. *Arch Dis Child*, 2013, 98(10):756-763. DOI: 10.1136/archdischild-2013-303642.
- [25] 储昭乐, 陈智, 李章. 糖皮质激素预防儿童过敏性紫癜肾损害的 Meta 分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(5):470-473.
- [26] 杜妮, 李伟明, 杨方. 糖皮质激素对儿童紫癜性肾炎预防作用的 Meta 分析 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2014, (11):651-656. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2014.11.003. Ni DU, Weiming LI, Fang Y. Effect of glucocorticoids in preventing Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: a meta-analysis [J]. *Journal of Clinical Nephrology*, 2014, (11):651-656. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2014.11.003.
- [27] Hahn D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (11):CD008327. DOI: 10.1002/14651858.CD008327.pub2.
- [28] Wakaki H, Ishikura K, Hataya H, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis with nephrotic state in children: predictors of poor outcomes [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(6):921-925. DOI: 10.1007/s00467-011-1827-8.

(收稿日期:2017-07-13)

(本文编辑:江澜)

## · 作者须知 ·

## 《中华儿科杂志》稿件撰写要求

## 一、论著、临床研究与实践

可按序言、资料(对象)和方法、结果、讨论四部分的结构进行撰写。

前言应简要阐明研究设计的背景、采用的研究方法及其拟达到的目的,可引用文献,以 200~300 字为宜。研究方法中应明确提出研究类型,研究类型的关键信息也需在摘要和文题中体现。具体内容:(1)临床研究或实验研究;(2)前瞻性研究或回顾性研究;(3)病例系列研究、病例对照研究、队列研究、非随机对照研究或随机对照研究。结果需与方法一一对应,避免出现评论性语句。讨论中出现的结果必须在前文结果部分有所表述。

## 二、综述、Meta 分析、系统分析

综述是对某一领域内某一问题的研究现状;可结合作者的研究结果和观点进行客观归纳和陈述。应选择目前研究进展较快的主题,不宜选择发展平缓的主题。应尽量选择 5 年以内的文献进行综述。行文采用第三人称,应避免直接阐述作者的观点。

Meta 分析需严格选择符合要求的文献(临床随机对照研究)进行分析,有严格的选择与剔除标准,主题选择得当,

方法科学严谨。检索数据库遴选全面、具有代表性,文献来源期刊也要进行适当遴选。

## 三、病例报告、临床病例(理)讨论

病例报告应选择诊治过程有特殊之处,能够为临床诊治同类病例提供启示的病例;避免进行罕见病例的简单累积。病例资料应详尽,包括主诉、现病史、既往史、体检、实验室检查、影像学检查、诊断、治疗方式、病理学检查、预后等。尤其是对诊断、治疗有重要参考意义的检查结果,需重点描述。有创新的治疗手段也应详述。讨论部分应结合病例的诊治特点进行简要点评,避免进行文献综述。

## 四、共识与临床指南

有科学的前期研究铺垫,有循证医学证据支持,制定方为学科学术代表群体,内容经过充分的专家论证。

## 五、读者来信

读者来信应针对杂志已刊发内容和杂志工作,简要阐述自己的观点。

## 六、会议(座谈)纪要、消息、其他

会议纪要和消息应按照新闻稿的要求撰写,需具备时间、地点、人物、事件的起因、经过、结果六要素。