

Chinese Translation of the IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome

Pediatric Nephrology
<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>

GUIDELINES



IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome

Agnes Trautmann¹ · Marina Vivarelli² · Susan Samuel³ · Debbie Gipson⁴ · Aditi Sinha⁵ · Franz Schaefer¹ · Ng Kar Hui⁶ ·
Olivia Boyer^{7,8} · Moin A Saleem⁹ · Luciana Feltran¹⁰ · Janina Müller-Deile¹¹ · Jan Ulrich Becker¹² · Francisco Cano¹³ ·
Hong Xu¹⁴ · Yam Ngo Lim¹⁵ · William Smoyer¹⁶ · Ifeoma Anochie¹⁷ · Koichi Nakanishi¹⁸ · Elisabeth Hodson¹⁹ ·
Dieter Haffner^{20,21,22} · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 21 December 2019 / Revised: 7 February 2020 / Accepted: 21 February 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

Idiopathic nephrotic syndrome newly affects 1–3 per 100,000 children per year. Approximately 85% of cases show complete remission of proteinuria following glucocorticoid treatment. Patients who do not achieve complete remission within 4–6 weeks of glucocorticoid treatment have steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). In 10–30% of steroid-resistant patients, mutations in podocyte-associated genes can be detected, whereas an undefined circulating factor of immune origin is assumed in the remaining ones. Diagnosis and management of SRNS is a great challenge due to its heterogeneous etiology, frequent lack of remission by further immunosuppressive treatment, and severe complications including the development of end-stage kidney disease and recurrence after renal transplantation. A team of experts including pediatric nephrologists and renal geneticists from the International Pediatric Nephrology Association (IPNA), a renal pathologist, and an adult nephrologist have now developed comprehensive clinical practice recommendations on the diagnosis and management of SRNS in children. The team performed a systematic literature review on 9 clinically relevant PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) questions, formulated recommendations and formally graded them at a consensus meeting, with input from patient representatives and a dietician acting as external advisors and a voting panel of pediatric nephrologists. Research recommendations are also given.

Keywords Steroid-resistant nephrotic syndrome · Children · Chronic kidney disease · Genetics · Outcome · Pediatrics · Immunosuppressive treatment

Coordinator of translation: **Prof. Hong Xu, Shanghai, Children's Hospital of Fudan University**

June 2020

Please, to cite this article, use the citation provided below including doi:

Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, **Boyer O**, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020 May 7. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.

国际儿科肾脏病学会儿童激素耐药型肾病综合征诊断与管理的临床实践建议

The Chinese version of “IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome” is translated and revised by the Pediatric Nephrology Society of Chinese Medical Association and Pediatric Nephrology Committee of Chinese Medical Doctor Association.

Translators: Tang Xiao-Shan, Liu Jia-Lu, Liu Jiao-Jiao, Zhai Yi-Hui, Che Ruo-Chen

Reviewers: Xu Hong, Shen Qain, Zhang Ai-Hua

《IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome》中文稿由中华医学会儿科学分会肾脏学组和中国医师协会儿科医师分会儿科肾脏疾病学组组织翻译和审校。

翻译人员：汤小山，刘佳璐，刘娇娇，翟亦晖，车若琛

审校人员：徐虹，沈茜，张爱华

摘要

儿童原发性肾病综合征的年发病率约为 1-3/10 万。约 85% 的患儿经糖皮质激素治疗后尿蛋白可完全缓解。在糖皮质激素治疗 4-6 周后未达到完全缓解的患者判定为激素耐药型肾病综合征 (SRNS)。10%-30% 的 SRNS 患者可检测到足细胞相关基因的突变，其余患者则可能与尚未明确的免疫源性循环因子相关。由于 SRNS 病因的异质性，免疫抑制剂常不能缓解蛋白尿，以及存在进展为终末期肾病、肾移植后疾病复发等严重并发症，因此，SRNS 的诊断和管理仍存在巨大的挑战。目前，由国际儿科肾脏病学会 (IPNA) 的儿童肾脏病学家和肾脏病遗传学家，一名肾脏病理学家和一名成人肾脏病学家等组成的专家团队协作制定了儿童 SRNS 诊断和管理临床实践建议。专家组对 9 个临床相关的 PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) 问题进行系统的文献综述，制定了相关建议，并在共识会议上正式对其进行证据等级评定。患者代表和一名营养师作为外部顾问。并由儿童肾病学家组成的投票小组进行了投票。并给出研究建议。

关键词：激素耐药型肾病综合征，儿童，慢性肾脏病，遗传学，预后，儿科学，免疫抑制剂治疗

背景

原发性肾病综合征（NS）以大量蛋白尿、低白蛋白血症和/或水肿为临床特征[1, 2]，16岁以下儿童年发病率约为1-3/10万[3-5]。大约85%的患者在每日口服标准剂量的强的松龙/强的松（PDN）治疗后尿蛋白可完全缓解[6]。那些在治疗4-6周后尿蛋白仍不能完全缓解的患儿被诊断为激素耐药型肾病综合征（SRNS）[7]。在判定患者为SRNS前PDN的治疗持续时间是一个需要讨论的问题，更长的PDN治疗时间（6-8周）以及甲基强的松龙（MPDN）冲击治疗已有报道[6]。10%-30%的散发性SRNS患者携带足细胞相关基因的突变，其余患者则可能与尚未明确的免疫源性循环因子相关[8-10]。SRNS的主要病理类型包括局灶节段性肾小球硬化（FSGS）、微小病变（MCD）和弥漫系膜硬化。非遗传性SRNS患者的治疗通常包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂（RAASi）和钙调神经磷酸酶抑制剂（CNI）。采用这些治疗方案可以在50%-70%的SRNS患者中获得完全或部分缓解[6, 7]。

由于SRNS病因的异质性，免疫抑制剂治疗常不能缓解蛋白尿以及包括药物毒性、感染、血栓形成、进展为终末期肾病（ESKD）和肾移植后复发等多种并发症，SRNS的治疗存在巨大挑战[11]。除KDIGO（改善全球性肾脏病预后，Kidney Disease: Improving Global Outcomes）肾小球肾炎指南部分内容外，目前尚缺乏基于循证依据的关于儿童SRNS诊断和治疗的系统建议[6]。因此，国际儿科肾脏病学会（IPNA）于2018年12月召开了临床实践建议（CPR）工作组会议，制定儿童SRNS诊断和管理临床实践建议。并提出今后关于SRNS患者关键结局指标的研究建议。

方法

指南概述

我们遵循用于制定实践指南的RIGHT（Reporting Items for practice Guidelines in

HealThcare) 声明[12], 组建了核心小组、外部专家组和投票小组。核心小组由 IPNA 的 18 名成员组成, 包括儿童肾脏病学家、肾脏病遗传学家、流行病学家、一名成人肾脏病学家和一名肾脏病理学家。外部专家组包括 3 名患者代表和 1 名营养师。患者代表在当地家长协会内部对核心小组成员提供的草案进行讨论, 他们的建议酌情纳入指南。投票小组由 23 名儿童肾脏病医生组成, 他们分别来自于 IPNA 的区域学会 (每个区域 3-5 名代表), 他们在儿童 SRNS 的管理方面具有丰富经验。投票小组成员通过电子问卷形式针对每项建议给出赞同程度等级打分 (强烈不同意, 不同意, 无意见, 同意, 强烈同意) (Delphi 法)。对于未能达到 70% 共识水平的建议, 核心小组将重新评估和修改建议, 然后由投票小组再次审核, 直到达到 70% 以上的共识。

形成 PICO 问题

我们凝练了如下 PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) 问题[13]: **研究对象:** SRNS 儿童 (大于 3 月龄且小于 18 岁); **干预和对照:** 治疗与未治疗, 其他治疗或安慰剂; **结局:** 我们提出了关于儿童 SRNS 诊断、治疗和随访的建议 (包括诱导缓解的疗效和药物的副作用)。

文献检索

检索 PubMed 数据库截至 2019 年 9 月 15 日发表的相关研究, 包括所有关于儿童 SRNS 治疗的随机对照临床试验 (RCT) 及其系统综述、前瞻性非对照试验、观察性研究和关于儿童 SRNS 诊断和治疗的登记研究 (仅限于临床类研究英文报道)。同时, 尽可能引用来自 Cochrane 系统综述中最新的采用风险比方法对儿童 SRNS 的 RCTs 研究的荟萃分析 [14]。

证据推荐分级系统

我们遵循美国儿科学会证据推荐分级系统 (图 1; [16])。证据等级分为高 (A)、中 (B)、低 (C)、极低 (D) 或不适用 (X)。X 代表例外情况, 即在某些情况下验证性研究不能进行, 但可以预计获益或风险明显占优, 这常用来对治疗措施的禁忌症和安全性指标进行分级。推荐强度分级为强、中、弱或酌情 (当不能提出任何建议时)。

指南形成过程的局限性

SRNS 是一种罕见的疾病，部分 RCT 纳入的患者数较少，而且方法学质量较差，因此，大多数建议都是弱到中等推荐强度。由于本次 IPNA 计划的预算有限，患者代表和营养师仅做为外部专家。

临床实践建议

1. 定义和诊断

1.1 定义

- 我们推荐在将患者诊断为 SRNS 和/或开始其他免疫抑制剂治疗之前至少进行一次尿蛋白定量检测，包括晨起第一次 (AM) 尿或 24 小时尿蛋白/肌酐比值 (UPCR)。我们建议使用此基准值来评估后续治疗效应 (A 级，强推荐)。
- 我们建议使用表 1 中列出的定义来诊断和管理 SRNS (B 级，中推荐)。
- 我们建议使用“确认期”，即从口服标准剂量 PDN 开始的第 4 周至第 6 周的时间段，以评估延长使用糖皮质激素治疗的效应，并开始应用 RAASi (C 级，弱推荐)。我们还推荐此时进行基因检测和/或肾活检 (B 级，中推荐)。
- 我们建议将所有 SRNS 患者的病理、临床和基因数据登记至患者登记系统和基因数据库中，以帮助我们更深入地了解该疾病及其治疗 (未分级)。

循证证据

蛋白尿的评估

儿童 NS 的传统定义系蛋白尿 $>40 \text{ mg/h/m}^2$ 或 $\geq 1000 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ 或尿蛋白/肌酐 (UPCR) $\geq 200 \text{ mg/mmol}$ (2 mg/mg) 或尿试纸蛋白 3+，合并低白蛋白血症 ($<30\text{g/l}$) 或水肿[17]。尿试纸可用于蛋白尿的筛查和居家监测，但治疗决策应基于至少一次尿蛋白的精确定量，即标准剂量 PDN 治疗 4 周后的晨尿 UPCR 或 24 小时尿蛋白。为了减少体位性蛋白尿的影响，首选晨尿样本而非随机尿的样本[18,19]。鉴于随机尿 UPCR 和 24 小时尿蛋白呈线性关系，推荐检测 UPCR。如果 $\text{UPCR} \geq 200 \text{ mg/mmol}$ (2 mg/mg)，则应开始 SRNS 治疗。

SRNS 定义

原发性 NS 的初始治疗通常使用 PDN $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ 或 2 mg/kg/d (最大量 60 mg/d) 口服 4-6 周，随后隔日口服 PDN 40 mg/m^2 或 1.5 mg/kg 4-6 周。当标准剂量口服

PDN 4 周后，如达到完全缓解[连续 3 次或 3 次以上 UPCR \leq 20 mg/mmol (0.2 mg/mg) 或尿试纸蛋白阴性或微量]则为激素敏感型肾病综合征 (SSNS)。如果部分缓解，则进入“确认期”，这是基于少部分患者在继续应用 2 周 PDN 后可达到完全缓解。在此期间，可基于持续每日口服 PDN 联合或不联合甲基强的松龙冲击治疗 (500 mg/m² 或 15 mg/kg) 和 RAASi 治疗的疗效得以确定 SSNS 的诊断 (图 2)。如果在 6 周内完全缓解，该患者将被诊断为“晚发型”SSNS，并按 SSNS 治疗。如果 6 周后仍未缓解，则诊断为 SRNS (图 2)。我们推荐在 2 周“确认期”内尽快进行肾活检并获得基因检测结果 (如能获得)。如果在确认期结束时尚无法获得遗传学结果，我们建议开始使用 CNI 治疗，并在获得遗传学结果后重新评估治疗。在缺乏遗传学和/或肾脏病理学评估的国家，可考虑直接使用 CNI 治疗。如果 CNI 药物不可及，可考虑静脉或口服环磷酰胺 (CPH) (见下文)。

CNI 抵抗型肾病综合征的定义

有相当部分非遗传性 SRNS 患者 CNI 治疗几周至几月内起效。CNI 治疗有效的 SRNS 患者在随访期间可维持缓解或较少复发或发展为 SSNS。当患者接受足量 CNI 并维持有效血药浓度至少 6 个月后仍未能达到部分缓解，则诊断为 CNI 抵抗型肾病综合征。

多药耐药型肾病综合征的定义

对 CNI 抵抗的患儿可能接受其他非激素治疗方案 (详见 2.2, 图 2)。在 2 种作用机制不同的标准剂量非激素治疗药物 (包括 CNI) 治疗 12 个月后仍未达到完全缓解的 SRNS 患者，则被诊断为多药耐药型肾病综合征。

1.2 SRNS 患儿的诊断评估

- 我们推荐详细了解肾脏及肾外表型的家族史及有无近亲婚配。如果家族成员中存在肾脏疾病，应尽可能获得发病年龄、临床病程、对药物的治疗效果、肾功能、肾活检和基因检测结果 (A 级，强推荐)。
- 我们推荐对患者进行仔细的体格检查，包括肾外表现，如骨骼、神经系统、眼、耳、泌尿生殖器异常等，以及 NS 的继发因素 (主要是感染) (表 2) (A 级，强推荐)。

- 我们建议进行表 2 中所列的全血、血清和尿液检查，以寻找 SRNS 的免疫性或感染性病因，并评估蛋白尿的程度、估算的 GFR 和肾脏病理（B 级，中推荐）。
- 我们建议在行基因检测之前，对 SRNS 患者的同胞进行尿液检测（C 级，中推荐）。

循证证据

早期识别遗传性 SRNS（表 3）非常重要，因为这些患者不太可能获益于长期的且有潜在副作用的免疫抑制剂治疗。绘制家系图谱以识别家族性 SRNS 或通过仔细的体格检查以发现可识别特定遗传性 SRNS 的肾外特征至关重要。小部分 SRNS 可继发于感染性疾病，包括巨细胞病毒（CMV）、人类免疫缺陷病毒（HIV）、乙型肝炎病毒、疟疾、微小病毒 B19 和梅毒感染等。其他可导致 SRNS 的病因可能是镰状细胞病、淋巴瘤、膜性肾病、膜增生性肾小球肾炎、C3 肾小球病、IgA 肾病、系统性红斑狼疮、Alport 综合征/IV 型胶原肾小球病、淀粉样变和血栓性微血管病（TMA）。对于临床怀疑这些疾病的患者，尤其伴有 eGFR 降低者，应考虑进行相关检查，包括肾活检、基因检测和（或）补体、抗核抗体、抗链球菌抗体和 ANCA 检测。在疾病进程中，eGFR 下降可能提示疾病进展、急性肾损伤（AKI）或药物毒副作用。肾脏超声检查包括多普勒评估有助于发现先天性肾脏和尿路畸形及血栓的形成，这些也是导致蛋白尿的病因。鉴于常染色体隐性遗传 SRNS 患者的同胞有 25% 的患病风险，建议对同胞进行尿液检测。

1.3 基因检测和肾活检指征

- 我们推荐，如果条件可及，对所有被诊断为原发性 SRNS 的儿童进行基因检测（B 级，中推荐）。
- 我们建议对家族性病例[有蛋白尿/血尿家族史或不明原因的慢性肾脏病（CKD）家族史]、有肾外表型的病例和正准备进行肾移植的病例优先进行基因检测（C 级，弱推荐）。
- 我们推荐对所有确诊为 SRNS 的儿童进行肾活检，但已知为感染或恶性肿瘤相关的继发疾病患者，家族性和（或）综合征性病例或遗传性 SRNS 患者除外（A 级，强推荐）。

- 我们建议若能及时获得基因检测结果（几周内），在对 SRNS 患儿进行肾活检前进行基因检测，尤其是对上述重点病例（D 级，弱推荐）。
- 我们不推荐病初对激素敏感而在病程后期发展为激素耐药（即迟发性激素耐药）的患者进行基因检测（C 级，中推荐）。

循证证据

基因检测

SRNS 患者进行基因检测可以：(i) 为患者和家长提供明确的诊断，(ii) 发现可以治疗的部分 SRNS 类型（如辅酶 Q10），(iii) 避免非必要的肾活检，使患者尽早减停免疫抑制剂，(iv) 提供准确的、信息全面的遗传咨询，包括移植后复发的风险[23,24]，以及 (v) 可以对肾外表现进行精准的识别和管理[25,26]。随着全外显子组测序（WES）技术的发展，目前有 10%-30% 的 SRNS 儿童被诊断单基因致病[8]。NPHS2、WT1 和 NPHS1 的突变是欧洲患者最常见的致病基因，分别占 42%、16% 和 13% [26]。NPHS2 突变约存在于 20%-30% 的散发性白种人 SRNS 病例中[23]。致病基因的检测阳性率随着起病年龄的增长而下降，并随着阳性家族史或肾外表现的存在而上升[27]，但常见致病基因在不同人群分布有差异[28-30]。对于单基因所致 SRNS 患者应停用免疫抑制剂，因为有证据支持这种治疗无效[31]。

肾活检

肾活检可以排除上述其他病因（如膜性肾病）并确认原发性足细胞病（MCD、FSGS 或 DMS）。此外，通过肾活检确认并分级肾小管萎缩、间质纤维化和肾小球硬化程度，并作为预后标志[32,33]。因此，一旦儿童被诊断为 SRNS，除已明确对免疫抑制剂无效的单基因突变 SRNS 患者，应按照附件中描述的现行标准进行肾活检以确定病理类型，然后开始 CNI 治疗。这在尚未普遍开展基因检测的地区尤为重要。

1.4 基因检测和遗传咨询

- 我们推荐进行完整的基因 panel 检测（如包括目前已知的所有 SRNS 致病基因的二代测序基因 panel，这是目前最具成本-效益的基因检测方法）（基因列表见表 3）；对于临床提示有特征性表型的患者我们建议进行特定单个基因测

序（B级，中推荐）。

- 我们建议根据美国医学遗传学会的指南[34]来确定突变的致病性。在经过筛选的病例中可进行家系的共分离分析（B级，中推荐）。
- 我们推荐对患者及其家长进行遗传咨询，帮助他们解读预期和非预期的遗传学发现（B级，中推荐）。

循证证据

我们建议按照现行标准进行基因检测[24,35]。这包括通过 Sanger 测序确认致病或可疑致病突变。如果在已知的基因 panel 中没有发现致病突变，可以考虑进行全外显子组测序或全基因组测序，尤其对高度怀疑存在遗传病因的患者。在解释意义未明的突变时，需要谨慎和专业的解读[36]。如果不进行遗传咨询，患者及其家长可能无法理解基因检测结果的意义[37]。

1.5 感染的筛查

- 我们推荐如果临床怀疑结核病、居住或在结核病流行地区旅游者，需根据国家特定的指南（如胸片检查、结核菌素检测、抗结核抗体检测）对亚临床型结核病进行评估（C级，中度推荐）。
- 我们建议检测乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、梅毒和 HIV：(i) 排除 NS 的继发性病因；(ii) 考虑到这些感染在不同国家的流行性，应用免疫抑制剂前，尤其是利妥昔单抗前检测（C级，弱推荐）。

循证证据

考虑到国家特定疾病的流行和个体风险评估，应对引起继发性 SRNS 的感染进行评估。

2. 治疗

2.1 儿童 SRNS 的一线非免疫抑制剂治疗

- 我们推荐诊断为 SRNS 后即开始 RAASi 治疗，使用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEi）或血管紧张素受体阻滞剂（ARB）（图.2）（B级，中推荐）。
- 我们建议开始 RAASi 治疗后随访晨尿尿蛋白定量的变化（D级，弱推荐）。

。

- 我们建议在患儿可耐受的情况下，可将最大推荐剂量作为目标剂量（C级，弱推荐）。
- CKD4期患者需慎用ACEi或ARBs。当合并低血容量、急性肾损伤（AKI）、高钾血症或频繁呕吐/腹泻时不应开始或必须终止ACEi/ARB治疗（X级，强推荐）。
- 我们建议使用非肾脏代谢的RAASi（如雷米普利和ARBs），因为它们在肾功能衰竭时不发生体内蓄积（D级，弱推荐）。
- 青春期女性应确保避孕，以避免发生RAASi的致畸（X级，强推荐）。

证据和理由

在CKD患者中，使用RAAS阻滞剂如ACEi或ARB能够降低肾小球内压，延缓CKD进展并减少蛋白尿[38-42]。由于ACEi存在剂量依赖的抗蛋白尿作用（预计可减少~30%），我们建议在患儿可耐受的情况下，以最大推荐剂量为目标剂量[39]。已有SRNS患儿，除使用PDN外，仅使用ACEi或ARB治疗获得完全缓解的报道[43]。因此，对于确诊或疑似SRNS儿童，可在“确认期”，即开始PDN治疗4周后开始加用RAASi治疗。然而，ACEi/ARBs可能增加AKI的风险，特别在晚期CKD或低血容量的患者中[44,45]。由于联合治疗会增加包括AKI和死亡的不良事件风险，因此不推荐ACEi和ARBs联合治疗[46]。应首先选择CKD时不在体内蓄积的非肾脏代谢的药物[44]。青春期女性应确保避孕，以避免发生RAAS阻滞剂的致畸[47]。

2.2 儿童SRNS的一线免疫抑制剂治疗

- 我们推荐应将CNI（环孢霉素或他克莫司）作为SRNS患儿的一线免疫抑制剂，并在确诊后开始使用（图2）（B级，中推荐）。
- 我们建议在SRNS确诊后PDN逐渐减量，并在6个月后停止PDN治疗（D级，弱推荐）。
- 我们推荐合并eGFR<30 ml/min/1.73m²、AKI和/或未控制高血压的SRNS患者，暂停或推迟CNI治疗（X级，强推荐）。

- 我们推荐存在单基因致病依据的 SRNS 患者不使用 CNI，并停止 PDN 治疗（B 级，中推荐）。
- 当 CNI 不可及或无法负担时，我们建议使用环磷酰胺（CPH）（静脉注射或口服），联合或不联合大剂量糖皮质激素（D 级，弱推荐）。
- 我们推荐让患者和家长了解表 4 中所列出的免疫抑制剂的可能副作用（X 级，强推荐）。

循证证据

钙调神经磷酸酶抑制剂

8 个 RCT 研究评估了 CNI 作为儿童 SRNS 一线治疗的疗效，比较了环孢霉素（CsA）与安慰剂[48]、不治疗[49,50]、静脉 MPDN[51]、MMF 联合地塞米松[52]、他克莫司（TAC）[53,54]，CsA 或 TAC 与 CPH 静脉治疗[55,56]等在“完全或部分缓解的人数”结局上的差异。无论肾组织病理归为哪一类型，CsA 与安慰剂、不治疗或静脉 MPDN 治疗相比，均显示出疗效优越的结局[~75% vs. 22%，RR 3.50（95% CI 1.04-9.57）][14]。TAC 与 CsA 相比在治疗结局上没有差异[RR 1.05（95% CI 0.87-1.25）][14,53,54]。CsA 或 TAC 比 CPH 静脉治疗更有效[78% vs. 40%，RR 1.98（95% CI 1.25-3.13）][55,56]。CsA 与 MMF 联合地塞米松治疗疗效相似[46% vs. 33%，RR 1.38（95% CI 0.9-2.10）][52]。TAC 较 MMF 维持缓解更有效[90% vs. 45%，RR 2.01（95% CI 1.32-3.07）][57]。CsA 治疗与安慰剂、无治疗或 MPDN 治疗相比，进展至 ESKD 的人数上无差异，但这些研究中，ESKD 事件发生的人数均很少[48,51,58]。CNI 与静脉 CPH 治疗相比，CPH 导致的严重不良反应更多，但在持续的肾毒性或死亡方面两者之间无差异[55]。就 ESKD 或 eGFR 下降 50% 的结局而言，CsA、MMF 联合地塞米松、或 TAC 治疗之间未发现差异[52,53,55,57]。

由于 CNI 的肾毒性作用，对于 eGFR 下降、AKI 和/或未控制高血压的 SRNS 患者，不建议使用 CNI 治疗。然而，对于慢性进展的 CKD 患者和无其他控制疾病治疗方案的患者，CNI 可能可以改善蛋白尿和肾脏长期存活率[59]。

CNI 治疗 6 个月未出现至少部分缓解者可诊断为 CNI 耐药，而对 CNI 和另一种不同治疗机制的药物共同治疗累计 12 个月仍无效的 SRNS 患者可诊断为多药耐

药。如果确定为某种已知的对免疫抑制剂无反应的单基因致病型 SRNS 患者且观察到其对免疫抑制剂无效时，应停止免疫抑制剂的治疗。我们建议这些类型的患者应维持 RAASi 的治疗，直到进展至晚期 CKD 而不能耐受 RAASi 治疗时停用（图 2）。

烷化剂和资源有限时的应对策略

CPH 与 PDN/安慰剂相比，在完全缓解的治疗结局方面无差异（RR 1.06，95% CI 0.61-1.87）[60,61]。总体而言，36% 的 CPH 治疗患儿和 35% 的 PDN 治疗患儿获得了完全缓解[60]。在接受静脉或口服 CPH 的患者中，缓解率相似（各~50%）[14,62-64]。部分 CPH 治疗疗效的观察性研究提示 SSNS 和 SRNS 之间可能有一定的重叠[65,66]。由于 2000-2010 年之前基因检测并不普遍，较早的研究可能包括了单基因致病的 NS 儿童，导致 CPH 治疗的反应率较低。在资源有限的情况下，CPH 可能被试用于诱导缓解治疗，但无效时应停用。由于没有 RCTs 研究评估苯丁酸氮芥，因此我们不对其使用提出建议。

2.3 CNI 方案、监测和联合干预

- 我们建议 CsA 的起始剂量为 3-5 mg/kg/d（最大起始剂量为 250 mg/d），每天分 2 次口服（B 级，弱推荐）。
- 我们建议间隔至少一日调整 CsA 剂量，使用通过串联质谱法验证的检测方法检测全血 CsA 谷浓度，并以 80-120 ng/ml 为 CsA 的目标血药浓度（B 级，弱推荐）。
- 我们建议 TAC 的起始剂量为 0.1-0.2mg/kg/d（最大起始剂量为 5mg/d），每天分 2 次口服（B 级，弱推荐）。
- 我们建议 TAC 以谷浓度在 4-8 ng/mL 之间为目标浓度调整剂量，并建议间隔至少 3 天调整一次 TAC 剂量（B 级，弱推荐）。
- 我们建议至少每周监测一次 CsA/TAC 谷浓度，直到达到目标浓度，然后每 1-3 个月监测 1 次，与血肌酐一起作为安全性参数指标（D 级，弱推荐）（表 2）。
- 我们建议当 eGFR 下降至 30 ml/min/1.73 m² 以下时，减量或停用 CNI（X 级，强推荐）。

循证证据

尽管用药后 2 小时监测 CsA (C₂) 血药浓度是评估治疗浓度的最准确的单一时间点[67]，但在 SRNS 患者中的 C₂ 目标浓度没有广泛建立或常规应用实践。推荐串联质谱法检测全血谷浓度替代 C₂ 血药浓度，这些检测方法得到的数值低于以往使用免疫测定法检测的结果。RCT 研究报告的 CsA 浓度范围差异很大 [48,49,52,53,56,58]。更多近期的研究使用初始 CsA 剂量 5-6 mg/kg/d 且较低的目标浓度范围（谷浓度 80-150 ng/mL） [53-55,57]。较低的 CsA 谷浓度水平也可能出现 NS 儿童长期的肾毒性，因此，即使更高的谷浓度水平可能疗效更优，我们还是建议将 CsA 谷浓度水平定为 80-120 ng/ml，且 CsA 血药浓度应与血肌酐一起作为安全性参数指标进行分析。高剂量的 CsA (C₂ 水平>600 ng/ml) 显示出 CsA 肾毒性的高风险，尤其是在与 ACEis/ARBs 联合治疗的 SDNS 儿童中，CsA 肾毒性的风险更高[68]。应每周监测一次谷浓度，直至达到稳定状态，然后每 1-3 个月监测一次。

2.4 CNI 治疗疗程

- 我们建议至少使用 CNIs 6 个月以判断其治疗疗效 (B 级，弱推荐)。
- 我们推荐如果治疗 6 个月后仍未达到部分缓解，则应停止使用 CNIs (B 级，中推荐)。
- 如果获得完全缓解，应将 CNI 的剂量减少到维持缓解所需的最低剂量。我们还建议这些患者在治疗 12-24 个月后考虑停用 CNI，以降低肾毒性风险 (C 级，弱推荐)。对于这些患者，可以考虑改用 MMF 以最大限度地降低肾毒性并维持缓解 (见下文)。
- 如果 CNI 停药后复发，我们建议重新开始试用 CNI 治疗，同时予以大剂量 PDN 口服 4 周。也可以考虑予以 MMF 替代治疗 (C 级，弱推荐)。
- 如果达到部分缓解，我们建议继续使用相同剂量的 CNI 治疗至少 12 个月 (C 级，弱推荐)。

循证证据

由于长期使用免疫抑制剂的肾毒性和副作用风险 (见表 4)，如果 6 个月后未获得部分缓解，则应停用 CNIs。如果达到完全缓解，我们建议在 12-24 个月后考虑

停用 CNI。复发相关治疗见 7.2。

2.5 霉酚酸酯

- 由于 CNI 的肾毒性风险，对于 $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 且需免疫抑制剂治疗的 SRNS 儿童，我们建议使用 MMF 而非 CNI（C 级，弱推荐）。
- 如果 SRNS 儿童在 CNI 治疗获得缓解后表现为激素敏感的疾病复发，我们建议使用 MMF 以维持缓解（C 级，弱推荐）。
- 对于使用 CNI 治疗获得完全缓解大于 12 个月的 SRNS 儿童，我们建议换用 MMF 作为替代的免疫抑制治疗方案，而非继续使用 CNI（C 级，弱推荐）。

循证证据

如果 SRNS 儿童 $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 且需使用免疫抑制剂治疗，可以考虑使用 MMF 以避免 CNI 的肾毒性。在获得缓解方面，CsA 治疗并不优于 MMF 联合地塞米松治疗（45% vs. 33%）[52]。当 SRNS 患儿经 CNI 治疗后达到缓解，但随后出现激素敏感的复发时，基于评估 RCT 研究--MMF 在复发 SSNS 中的疗效 [22, 69, 70]，MMF 可用于维持缓解治疗。转换为无 CNI 的免疫抑制治疗方案的目的是为了减少长期 CNI 的毒性。CNI 转换为 MMF 的方案被成功地应用于 CNI 平均治疗时间为 1.7 年且接受规律药物监测的 SRNS 儿童中 [71]。但是，另一项 RCT 研究显示，在接受 TAC 治疗已获得缓解的患者中，TAC 转换为 MMF 的方案在维持缓解方面疗效欠佳 [57]。我们建议 MMF 的起始剂量为 $1200 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ 并对 SRNS 患者进行 MMF 浓度监测。基于来自 SSNS 患者的研究结果，MMF 目标剂量为霉酚酸暴露量（AUC） $> 50 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ [22]。

2.6 重复肾活检

- 如果随访期间出现不能解释的 $eGFR$ 下降或者尿蛋白增多，我们建议考虑再次进行肾活检以评估 CNI 的肾毒性（C 级，弱推荐）。
- 我们建议长期 CNI 治疗（ > 2 年）或第二次重新开始 CNI 治疗的患者，考虑进行肾活检（C 级，弱推荐）。

循证证据

不明原因的 $eGFR$ 下降或尿蛋白的增多，可能是由于疾病进展或药物毒性所致，特别是在长期接受 CNI 治疗的患者中。光镜下小动脉透明变性和平滑肌空泡样

变，缺血性肾小球塌陷，肾小球旁器增生，（条状）间质纤维化和肾小管萎缩，以及电镜下线粒体损伤等表现均支持 CNI 肾毒性[72]。

2.7 与糖皮质激素联合治疗

- 我们不推荐在 CNI 和 RAASi 治疗同时，长期（>6 个月）常规使用 PDN 治疗（C 级，中推荐）。
- 我们建议在开始 CNI 治疗后 PDN 逐渐减量：40 mg/m² QOD 维持 4 周，30 mg/m² QOD 维持 4 周，20 mg/m² QOD 维持 4 周，10 mg/m² QOD 维持 8 周，之后停用 PDN（D 级，弱推荐）。

循证证据

在一些 RCT 研究中强的松作为一种联合干预措施[52,53,55,56]。PDN 的治疗方案从 6 个月的 1 mg/kg/qod 至 6 个月的 0.3 mg/kg/qod 不等。没有证据显示长期口服 PDN 治疗对于 SRNS 患者有益，相反可能会出现激素副作用。因此，我们建议按照上述推荐的治疗方案逐渐减少 PDN 的剂量[73,74]。特别是在有糖皮质激素副作用表现的患者中，可以考虑更快速地减停 PDN。但是，这并不适用于接受 CNI 治疗获得完全缓解并在后续治疗中表现为 SDNS 的部分 SRNS 患者，这些患者可考虑联合低剂量 PDN 隔日口服进行治疗。

3.

3.1 二线方案

- CNI 治疗未达到至少部分缓解的 SRNS 患者（无遗传性或综合征型 SRNS），应参与 SRNS 新型潜在治疗方案的临床试验（未分级）。
- 如果临床试验不可及，可以考虑使用利妥昔单抗（C 级，弱推荐）。
- 我们建议使用两剂利妥昔单抗，剂量为 375mg/m²/次，以使 CD19 细胞计数降低至 5 个/ul 或 1% 以下（通常在 2 周内输注 1-2 次）（C 级，弱推荐）。
- 结核感染、乙型肝炎病毒或 JC 病毒感染的情况下，不宜使用利妥昔单抗。如果临床怀疑结核感染并存在流行病学背景，患者在开始使用利妥昔单抗前应行胸片检查、结核菌素皮试或血液检测，若肝酶升高时应行 HBs-Ag 血清学检查，神经系统症状提示 JC 病毒感染时应行脑脊液检查（X 级，强推荐）。

- 对利妥昔单抗耐药或不耐受的患者，可考虑使用奥法木单抗和体外血液净化治疗，如血浆置换、免疫吸附或脂质吸附等（C级，弱推荐）。

循证证据

观察性研究显示，作为多药耐药 SRNS 的挽救性治疗方案，利妥昔单抗可以使约 30% 的患者达到完全缓解[75-85]。然而，与血浆置换和免疫吸附等治疗相比，利妥昔单抗并不具优势[85]。在大多数研究中，多药耐药的 SRNS 患者接受利妥昔单抗（每次输注 375 mg/m²，2 周内输注 1-2 次）治疗，通常足以使 CD19 细胞计数降低至 5 个/ul 或 1% 以下。对于达到部分或完全缓解的患者，应监测晨尿尿蛋白和 B 细胞计数，当尿蛋白增多伴 B 细胞恢复后（CD19 细胞计数 > 5 个/ul 或 > 1%），应给予第二疗程的利妥昔单抗。利妥昔单抗使用的禁忌症包括乙型肝炎病毒、结核菌或 JC 病毒感染。建议使用复方磺胺甲恶唑预防并完成适龄的预防接种计划（见 6.2.2 和 6.2.3）。在利妥昔单抗治疗后应监测血清 IgG 水平，因为发现约 30% 患者的血清 IgG 水平降低[86,87]。

几项小型儿科研究报道，在利妥昔单抗耐药或不耐受的病例以及未经利妥昔单抗治疗的患者使用替代性的抗 CD20 单克隆抗体-Ofatumumab（奥法木单抗）后，患儿可达到完全缓解[88-90]。两项研究中奥法木单抗的初始剂量为 300 mg/1.73m²（最大 300 mg），随后每周给予 2000 mg/1.73m²/次（最大 2000 mg）、共 5 次[89,90]，而另一个单病例报道中的使用剂量为 750 mg/1.73m²[88]。

多种药物和体外治疗方案已经被实验性地应用于多药耐药的 SRNS 患者。已有个案报道或小样本系列病例报道显示部分病例在接受血浆置换、免疫吸附、脂质吸附[91-93]、B7-1 抑制剂阿巴西普[94-96]和口服半乳糖[97-99]可达到部分或完全缓解。我们强烈推荐患者参与新疗法的临床试验（正在进行的研究可登陆 <https://kidneyhealthgateway.com/trials-research/>）。

3.2 无治疗效果的患者免疫抑制剂的撤减

- 我们推荐对所有已知的足细胞病基因进行筛查，对决定进一步免疫抑制剂治疗提供依据（X级，强推荐）。
- 我们推荐向患者和家长提供有关遗传性和/或多药耐药 SRNS 患者进展为 ESKD 高风险的咨询（X级，强推荐）。

- 我们推荐停止无效的免疫抑制剂治疗，并维持非免疫抑制治疗，包括 RAASi 和其他支持性治疗（X 级，强推荐）。
- 对于非遗传性疾病患者，我们建议寻求正在进行临床试验的新疗法的可及方案（X 级，强推荐）。
- 对于有遗传缺陷并在免疫抑制剂治疗中取得部分或完全缓解的患者，我们建议：应复核遗传变异，以确认其是否确实具有致病性或可能具有致病性（A 级，强推荐）；基于缓解的预期益处（症状缓解；疾病进展的潜在风险降低）与潜在风险（治疗相关毒性；感染）和治疗费用的家长咨询后作出继续或停止免疫抑制剂治疗的决定（A 级，强推荐）。

循证证据

治疗无效与快速进展至 ESKD 相关[11,100,101]。已报道遗传性 SRNS 患者对免疫抑制剂治疗完全缓解（2.7%-3.0%）或部分缓解（10.8%-16%）的比例较低[11,100,101,102]。与没有遗传缺陷的患者相比，遗传性 SRNS 患者更易进展为 ESKD（71-74% vs. 4-29%），且肾脏中位存活时间更短（45-48 个月 vs. 58-205 个月）[100-102,11]。考虑到可能的危害与获益，我们建议在无治疗效果的单基因 SRNS 患者中停止免疫抑制剂治疗。对于那些有 COQ 通路缺陷的患者，可以考虑补充 COQ10[103-105]。虽然多药耐药患者对试验性疗法的治疗效果可能较小，但在与患者和家长进行直接沟通包括这类疗法获益的可能性较低、可能存在毒副作用后，仍可以考虑进行相关治疗[89,91,106-108]。

4. 减轻症状和控制水肿的其他措施

4.1 盐份

- 我们建议 SRNS 患儿应避免摄入过多的盐份（C 级，弱推荐）。
- 如果有条件，营养师应向患儿及家属提供摄入适当的低盐食物和避免高盐食物的建议（D 级，弱推荐）。

4.2 液体

- 我们不推荐 SRNS 患者常规限制液体摄入（C 级，弱推荐）。

- 我们建议综合考虑尿量、容量状态和血清钠水平，平衡液体摄入量（C 级，弱推荐）。

4.3 利尿剂

- 我们建议在严重水肿患者中使用袢利尿剂（如呋塞米）治疗。对于难治性水肿的患者，可考虑加用甲苯磺唑磺胺、噻嗪类利尿剂或保钾利尿剂（C 级，中推荐）。
- 利尿剂不应用于存在血容量不足征象的患者（毛细血管再充盈时间延长、心动过速、低血压、少尿），其可能会增加血栓和 AKI 发生风险（X 级，强荐）。

4.4 白蛋白输注

- 我们建议对存在难治性水肿（心包/胸腔积液、全身性水肿、生殖器水肿）、症状性低血容量、有肾前性危象（血容量不足导致的少尿）的患者，给予人血白蛋白输注治疗（C 级，中推荐）。
- 我们建议 20%-25%白蛋白起始剂量为 0.5-1g/kg、4-8 小时内静脉输注，并在输注过程中或输注结束时加用呋塞米（1-2mg/kg）（C 级，弱推荐）。
- 白蛋白输注过程中应每 30 分钟监测一次血压和心率，如果患儿出现容量超负荷的症状，应减慢输注速度或停止输注（X 级，强推荐）。

4.5 蛋白质

- 没有足够的证据推荐 SRNS 患者增加蛋白质摄入（未分级）。

循证证据

NS 患者的严重水肿可能与血容量不足（“灌注不足”）或血容量过多（“灌注过度”）有关[109]。因此，应根据水肿程度及血容量状态，采取相应的措施。血容量不足的临床征象包括外周血管收缩（毛细血管再充盈时间延长）、心动过速、低血压、少尿、尿钠排出减少（尿钠排泄分数 $<0.2\%$ ）。相反，高血压和尿钠排泄分数 $>0.2\%$ ，提示患者存在血容量过多[110-112]。

盐份

基于“灌注不足”和“灌注过度”假说，认为原发性 NS 患者水肿形成与钠潴留和（或）钠排泄减少有关[109]。由此提出，NS 患儿应严格限制钠盐摄入 <2 mEq/kg/d（ <35 mg/kg/d）[113,114,110]。然而，如此严格的限制钠盐摄入在儿童中并不可行，且

许多患者可能并不需要。因此，我们建议根据水肿的程度避免过多盐份摄入，而非设置上限。通常需要营养师的饮食推荐。

液体

建议 NS 患儿限制液体入量为维持量的三分之二[7,114]。然而，尽管存在水肿，限制液量依然可能会导致已存在血容量不足的患者（“灌注不足”）面临症状性低血容量的风险。因此，我们不推荐对 SRNS 患者常规的液体摄入量限制。相反，我们建议综合考虑尿量、容量状态和血清钠水平（低血清钠提示体液过多），均衡液体摄入量。患者应避免吃过咸的食物，否则会增加口渴。

利尿剂

对于存在血容量过多（“灌注过度”）的严重水肿 NS 患儿，单一利尿剂治疗是安全有效的[113]，然而对于“灌注不足”的患者，过于积极的利尿治疗会增加低血容量、AKI 和血栓形成的风险[115]。因此，我们建议在排除血容量不足之后，可考虑对严重水肿患者使用利尿剂治疗（首选袢利尿剂）。袢利尿剂与甲苯噻唑磺胺、噻嗪类利尿剂或保钾利尿剂（包括上皮细胞钠通道阻滞剂阿米洛利和醛固酮拮抗剂螺内酯）联用可增强利尿效果，对于难治性水肿患者可考虑联合用药 [116]，但需密切监测，以免出现严重的低钾血症或高钾血症、血容量不足和碱中毒等[117-120]。由于呋塞米的作用时间较短（ $t_{1/2}$ 6h），口服生物利用度差异较大（10%-100%），因此每日应至少 2 次口服给药，或在效果不佳时静脉给药[121,122]。

白蛋白输注

严重难治性水肿尤其是“灌注不足”的患者，白蛋白与袢利尿剂联合使用可通过改善胶体渗透压和肾脏血流动力学而达到利尿效果 [123-125]。然而，这些药物仅有短暂的作用[126]，且存在过敏[127]、呼吸衰竭和充血性心力衰竭的风险，尤其容易发生于给药速度过快的“灌注过度”和少尿患者[126]。因此，必须仔细评估患者的血容量状态和尿量情况[110]。当 20%-25%的白蛋白不超过 1 g/kg 给药剂量时，输注至少 4 小时是安全的[128]。我们建议将白蛋白用于严重水肿（心包/胸腔积液、全身性水肿、生殖器水肿）、症状性低血容量或有肾前性危象的患者中。在白蛋白输注过程中或结束时加用呋塞米以加强利尿效果。

蛋白质摄入

低白蛋白血症与 SRNS 严重并发症包括血栓和 AKI 相关 [115]，但尚无证据表明增加口服蛋白质摄入量可提高血白蛋白水平、改善患者预后[129]。

5. 生活方式的推荐

- 我们推荐根据 SRNS 患儿的实际能力和 CKD 分期，选择合适的体力活动和营养支持。我们推荐戒烟（C 级，中推荐）。

循证证据

SRNS 患者心血管疾病[130]和骨骼健康受损的风险增加[131,132]。因此，推荐定期开展体育活动，避免吸烟、酗酒或吸毒，并像普通人群一样健康饮食。应在营养师的指导下，摄入足够的能量，避免高盐或高磷摄入，并根据患儿年龄或矮身材儿童身高相对应年龄、CKD 分期进行调整[133,134]。宜摄入新鲜食材自制的食物，而非罐头、冷冻或速食餐，因为后者的盐份和无机磷含量远高于前者，且肠道吸收率高达 100%[134]。

6. NS 并发症及药物副作用的监测与管理

6.1 并发症的监测

- 我们推荐监测 NS 的并发症和药物副作用（表 4）（B 级，中推荐）。

循证证据

疾病相关并发症包括感染、低丙种球蛋白血症、高脂血症、高血压、甲状腺功能低下、静脉血栓、维生素 D 缺乏、生长受限、肥胖、营养不良、AKI 和 CKD。药物的潜在副作用见表 4。

6.2 干预措施--预防和治疗

6.2.1 低丙球蛋白血症--免疫球蛋白替代治疗

- 我们建议对血清 IgG 水平低且反复和（或）严重感染的患者，考虑免疫球蛋白替代治疗（D 级，弱推荐）。

循证证据

不支持低 IgG 患者常规 IgG 替代治疗的论点包括：（a）输注后 IgG 很快从尿液丢失；（b）商业化免疫球蛋白制剂含有主要对抗引起败血症的细菌（葡萄球菌、

链球菌、革兰氏阴性菌)的 IgG 滴度低 [135]; (c) 费用高。因此, 我们建议像其他继发性低丙球蛋白血症患者一样, 仅对于反复发作和(或)严重感染的患者, 考虑给予预防性 IgG 替代治疗[136]。

6.2.2 预防性抗生素治疗

- 我们不推荐对 SRNS 患儿进行常规抗生素预防 (C 级, 弱推荐)。
- 我们建议对利妥昔单抗治疗的患者预防性使用复方磺胺甲恶唑 3-6 个月, 具体根据 B 细胞恢复和免疫抑制剂联合用药情况决定 (C 级, 弱推荐)。

循证证据

尽管 60%NS 患儿死亡由感染所引起[137], 但尚无证据支持 SRNS 患儿预防性抗生素治疗[138-142]。感染病原体 30%-50%为肺炎球菌, 其次为革兰氏阴性杆菌 (主要是大肠杆菌) [2,114, 137, 143-146]。据估算, 110 例患儿预防性治疗 1 年预防 1 例肺炎球菌性腹膜炎的发生[147]。考虑到卡氏肺孢子虫肺炎死亡率较高, 建议对利妥昔单抗治疗的患者给予预防性复方磺胺甲恶唑 3-6 个月, 具体疗程根据 B 细胞恢复情况及免疫抑制剂联合用药的情况而定[75]。婴儿 (>4 周龄) 和儿童 TMP 预防剂量为 5-10 mg/kg/d 或 150 mg/m²/d (最大 320 mg/d), 单次或分 2 次给药, 每周 3 次 (连续或隔日给药) [148]。青少年 TMP 的预防剂量为每日 80-160mg 或 160mg/次、每周 3 次[149]。当 eGFR<30ml//min/1.73m² 时, 需要减少 50%的剂量; 而当 eGFR<15ml/min/1.73m² 时, 不建议使用复方磺胺甲恶唑。在这些情况下, 可雾化吸入 Pentamidin (戊烷咪) 作为替代方案, 但目前没有足够的证据证明其疗效。

6.2.3 预防接种

- 我们推荐在 NS 起病时评估其预防接种情况, 并立即完成所有的疫苗接种, 特别是针对荚膜细菌的疫苗 (肺炎球菌、脑膜炎球菌、流感嗜血杆菌), 如果有可能, 还应完成水痘-带状疱疹疫苗接种 (A 级, 强推荐)。
- 我们建议每年接种灭活流感疫苗 (A 级, 强推荐)。
- 我们推荐遵循国家疫苗接种指南, 为免疫抑制剂治疗患者接种灭活疫苗和减毒活疫苗 (A 级, 强推荐)。

- 每日服用免疫抑制剂（包括 CNI、MMF 和 PDN）的 SRNS 患者，不应接种活疫苗（X 级，强推荐）。

6.2.4 水痘病毒感染的预防

- 我们推荐水痘-带状疱疹免疫球蛋白（VZIG）治疗易感患者（即有水痘接触史，但未曾接种水痘疫苗或未曾患过水痘的患者）（A 级，强推荐）。
- 如果 VZIG 不可及，建议在水痘暴露 7-10 天内口服阿昔洛韦（10mg/kg QID、共 7 天）治疗（C 级，中推荐）。
- 我们推荐对未在使用免疫抑制剂且处于疾病缓解期的非免疫患者接种水痘疫苗（A 级，强推荐）。

循证证据

水痘感染对 SRNS 患儿可能是致命的。食品和药品管理局（FDA）批准 VZIG 用于易感患者（即未免疫且无水痘感染病史者），以减轻感染症状[150]。VZIG 应在暴露 10 天内尽早使用[151-154]。然而，VZIG 在大多数国家并不可及。两项针对 52 名免疫状态正常儿童和 8 名因肾脏病服用糖皮质激素儿童的研究表明，在水痘暴露 7-10 天内给予 7 天阿昔洛韦预防治疗，可降低患水痘的风险[155-157]。一旦病情缓解且停用免疫抑制剂，未免疫的患者及其家庭成员应接种水痘疫苗。

6.2.5 血栓的预防

- 我们推荐尽可能动员患者活动；除非特别和暂时的需求，尽量避免中心静脉置管（X 级，强推荐）。
- 没有足够证据推荐对既往无血栓病史或无血栓形成风险的 SRNS 患儿常规预防性抗凝治疗（未分级）。
- 我们建议有静脉血栓栓塞病史的患者使用低分子肝素或口服抗凝药物进行预防性抗凝治疗，并考虑对那些存在其他危险因素（中心静脉置管、已知的遗传性血栓发生倾向、因急性病住院、存在感染或脱水风险）的患者进行预防性治疗（C 级，弱推荐）。
- 我们建议对有其他危险因素如中心静脉置管、持续性肾病范围蛋白尿、血栓发生家族史的 SRNS 患者进行血栓筛查（表 2）（C 级，弱推荐）。

循证证据

据报道，NS 患儿血栓栓塞事件的发生率为 3%（综述于 [158-160]）。危险因素包括：疾病相关的高凝状态、潜在血栓倾向、感染[161]和置管操作（如中心静脉置管等）。所有 SRNS 患儿在开始治疗前应进行基线凝血状态检测（表 2）。我们建议对高危患者（既往有血栓病史或已知的遗传性血栓发生倾向）扩大血栓筛查范围，包括遗传性抗凝蛋白缺乏（如蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶），以及凝血酶原（II 因子 G20210A）和 V 因子（V 因子 G1691A）基因的单核苷酸多态性。我们建议对血栓形成高风险的 SRNS 患者短期使用低分子肝素抗凝、长期使用维生素 K 拮抗剂抗凝治疗[158]。

6.2.6 高血脂症或血脂异常的治疗

- 我们建议对持续多药耐药 NS 和空腹持续低密度脂蛋白-胆固醇升高（>130 mg/dl; >3.4 mmol/l）患儿根据年龄进行降脂治疗（C 级，弱推荐）。

循证证据

长期的高脂血症/血脂异常使 NS 复杂化，也是心血管疾病的危险因素，但指导儿童降脂治疗的数据有限[162-166]。对 NS 患儿非对照性研究显示，使用他汀类药物和生活方式干预联合治疗可使低密度脂蛋白和总胆固醇水平降低 30%-40%，但另一项 SRNS 患儿的随机对照研究显示血脂水平并无差异 [167-169]。鉴于血脂异常与心血管疾病的高发病率相关，建议对低密度脂蛋白-胆固醇水平持续>130 mg/dl（3.4 mmol/l）的 SRNS 患儿进行降脂治疗。治疗从改变生活方式开始，包括饮食调整、加强体育锻炼和控制体重[166]。目前尚无证据推荐 NS 患者使用他汀类降脂药。一些专家建议，为了防止额外的心血管疾病高危因素，当空腹低密度脂蛋白-胆固醇持续>160 mg/dl（4.1 mmol/l）[170,140]或更早期（>130 mg/dl; 3.4 mmol/l）时，可使用他汀类药物[166]。

6.2.7 钙、镁和维生素 D 的补充

- 我们建议基于离子钙水平和（或）白蛋白校正后的血钙水平存在低钙血症的患者，给予口服钙剂（C 级，弱推荐）。
- 我们建议对 25-OH-维生素 D 水平降低（<30 ng/mL）的患者，给予维生素 D3 或麦角骨化醇（C 级，中推荐）。
- 我们建议对有症状的低镁血症患者口服补镁（D 级，弱推荐）。

循证证据

SRNS 患儿由于维生素 D 结合蛋白和 25-二羟基维生素 D 从尿液丢失，可能出现维生素 D 缺乏，导致低钙血症、甲状旁腺功能亢进和骨矿化受损[171]。对这些患者补充维生素 D 是有效的[172-174]，与其他 CKD 患者同样的推荐[175]。CNI 治疗可能导致低镁血症而引起腿部抽筋，给予口服镁剂可避免症状性低镁血症的发作。

6.2.8 甲状腺素替代治疗

- 我们推荐对存在甲状腺功能减退的患者使用左旋甲状腺素（T4）代替治疗（A 级，强推荐）。

循证证据

SRNS 患儿甲状腺功能减退是由于甲状腺素结合蛋白从尿液中丢失所致[176,177]。因此，对持续大量蛋白尿患者应定期监测 TSH 和游离 T4 水平（表 2）[178,179]。建议对于 TSH 水平>10 mU/l 且游离 T4 水平降低的患儿使用左旋甲状腺素（T4）治疗[180]。对于 TSH 水平 4.5-10 mU/l 且游离 T4 水平正常的无症状患儿，定期监测甲状腺功能并重新评估有无治疗的指征[177,180, 181]。

6.2.9 高血压和 CKD 相关并发症的治疗

- 根据目前的指南，我们推荐积极治疗高血压和 CKD 相关并发症，如贫血、代谢性酸中毒和甲状旁腺功能亢进等（A 级，强推荐）。

循证证据

SRNS 患者合并心血管疾病的风险显著增加[130,132]。与所有 CKD 患儿一样，高血压（大于同年龄-性别-身高的第 95 百分位）的治疗目标：无蛋白尿患儿血压应控制<第 75 百分位水平，蛋白尿患儿血压应控制<第 50 百分位水平 [182,183]。其他 CKD 相关并发症应按现行指南治疗[133,184,175]。

7. 自身 SRNS 复发的诊断、预防和治疗

7.1 复发的预防

- 尚未发现 NS 起病时的临床表现或组织病理学特征可以预测 SRNS 的复发（未分级）。

循证证据

目前尚不明确尿蛋白缓解后药物减量或停药的方案[71,53]。CNI 治疗有效的患者停药 6 月或 12 月后，复发率高达 70%。我们建议在治疗缓解后继续维持 CNI 或 MMF 至少 1 年[6,57]。逐步减少 CNI/MMF 的用量而非突然停药，可能可以有效防止早期复发[50]。

7.2 复发的治疗

7.2.1 CNI 治疗过程中复发

- 我们推荐根据表 2 所示的随访计划监测 CNI 的谷浓度（C 级，中推荐）。
- 我们建议每天口服 PDN 60 mg/m² 直至缓解或最长疗程 4 周，达到缓解后 PDN 逐步减量（C 级，弱推荐）。
- 我们推荐对治疗无效、频复发或合并药物副作用的患儿，采用难治性 SRNS 治疗方案（见 3.1）（未分级）。

7.2.2 免疫抑制剂停药后复发

- 我们建议给予口服 PDN（每日 60 mg/m²）直至缓解或最长疗程 4 周，达到缓解后 PDN 逐步减量，或者我们建议重新使用可预防复发的免疫抑制剂（D 级，弱推荐）。
- 我们推荐对于 4 周治疗未达完全缓解、频繁复发或合并药物副作用的患者，遵循难治性 SRNS 治疗方案（见 3.1）（未分级）。

循证证据

SRNS 复发和糖皮质激素的作用

多项研究表明，PDN 2mg/kg/d 可有效诱导 SRNS 复发患者疾病缓解[52,53]，随后减为 QOD 并逐渐于 6 月内减停[185,186]。静脉 MPDN 也能有效地诱导复发患者缓解[71,74,187]。对于某些特殊患者，重新开始使用非糖皮质激素类药物也是合理的。

8. ESKD 患儿的管理

8.1 透析患者

- 我们推荐在移植前对有残余肾功能的患者进行尿蛋白检测，以利于移植后准确监测复发情况（A级，强推荐）。
- 我们推荐在制定肾脏替代治疗的诊疗计划时，与家长讨论肾移植后肾病复发的风险（A级，强推荐）。
- 我们建议如果患者已进入 ESKD 但 NS 尚未缓解，移植前需考虑药物或外科肾切除（D级，弱推荐）。

循证证据

移植前的理想状态是 NS 病情缓解，以尽量减少静脉血栓的发生风险，并提高移植后复发监测的准确性。开始透析后，若蛋白尿未达到理想的缓解（基于 24h 尿蛋白评估），我们建议考虑药物或外科肾切除，但也应考虑残余肾功能和残余尿量对透析的益处。

8.2 移植受者的选择

- 我们推荐在移植前进行基因检测，以了解 SRNS 移植后复发的风险（B级，中推荐）。
- 我们推荐对原发病为 SRNS 的 ESKD 患儿，无论其为遗传性或非遗传性 SRNS，均可行肾脏植（B级，中推荐）。
- 我们建议对于有移植后 NS 复发病史的患者，考虑行二次移植时，应与移植团队及家长讨论二次移植的风险和益处（A级，强推荐）。

循证证据

移植后 SRNS 复发的相关因素：非遗传性 SRNS 与单基因突变 SRNS（巴西队列研究[188]复发率 24% vs. 0%，欧洲队列研究[101]复发率 50% vs. 7%；激素耐药 vs. 激素敏感（OR 30, 95% CI 6.6-135.9）[189]；进展为 ESKD 时间 <48 月 vs. >48 月（OR 11.7, 95% CI 1.53-89.1）；肾活检时肾小球硬化百分比 <55% vs. >55%（OR 16, 95% CI 1.45-1.76）[190]。此外，移植后有 SRNS 复发病史的患儿二次移植复发的可能性 >80%[188]。据报道，移植后复发的 NS 患者中，完全缓解和部分缓解率分别为 63%和 8%，移植物 10 年生存率为 50%[191,192]。

8.3 移植供体的选择

- 我们推荐候选的亲属活体肾移植供者应进行基因检测，并作为遗传性 SRNS 临床评估的一部分（X 级，强推荐）。
- 我们推荐携带有致病或可能致病的显性遗传基因变异的候选供者，无论其有无症状，均应排除其作为候选的供者（X 级，强推荐）。
- 携带 SRNS 隐性遗传基因杂合变异的候选供者，在进行遗传咨询后可作为候选的供者（携带 *COL4A5*、*COL4A3* 和 *COL4A4* 致病变异者除外）（C 级，弱推荐）。
- 如果没有其他器官捐献者可供选择时，携带意义不明的基因变异且无临床症状者，在进行详细的评估和咨询后，可考虑将其作为移植供体（C 级，弱推荐）。
- 我们推荐在考虑候选供体时需将移植后复发和早期移植失败的预期风险一并纳入评估（A 级，强推荐）。

循证证据

遗传性肾脏病中的亲属活体肾脏捐献应遵循详细的供体评估、仔细的疾病遗传方式审查、全面的遗传咨询及检测[193,194]。目前并不认为常染色体隐性遗传(AR)方式的遗传性肾脏病家族史是亲体肾移植捐献的禁忌症，但仍缺乏长期随访数据的支持[193]。而对于常染色体显性遗传的 SRNS 患者，不鼓励受影响的家庭成员进行亲体供肾捐献。在候选供者是否患有遗传性肾脏病以及该病是否导致 CKD 并不确定时，应在告知捐献者可能存在今后发生疾病风险后再进行捐献[193,194]。*COL4A5* 突变的半合子携带者（母亲和同胞姐妹）由于可能进展为 ESKD，应避免捐献肾脏 [195]。对于其他 *COL4A*（*COL4A3* 和 *COL4A4*）中存在致病性杂合突变的候选供者也应给予同样的建议。此外，携带杂合 *NPHS2* 基因突变的供者可能会受到某些如 R229Q 等具有显性负性效应的变异影响，进而对供者自身造成风险[196,197]。对于家族性 SRNS，在进行供体评估时应特别注意蛋白尿和血尿的评估和临床解释。若供体的遗传学评估正常，而家族史为阳性，则应在获得完全知情同意后才可进行捐献。

8.4 基于复发的风险行活体肾移植

- 亲属活体供肾或尸肾供体均可用于非遗传性 SRNS 患者的首次肾移植（B 级，中推荐）。

循证证据

亲属活体供肾与尸肾供体复发率相似（10%-50% vs. 3%-45%），但在移植物存活率方面，亲属活体供肾优于尸肾[198-200]。

8.5 对既往原发病复发的患者暂缓移植

- 对于首次移植时 NS 复发的受者，不鼓励其行亲属活体供肾移植（B 级，中推荐）。
- 对于因 NS 复发而导致移植肾失功的患者，尤其是透析难以维持，或伴有危及生命的事件、严重感染、生长障碍和（或）生活质量低下等情况，可考虑行尸肾移植（C 级，弱推荐）。

循证证据

SRNS 患者不应推迟移植，因为这并不能降低复发风险[200-204]。首次移植后 NS 复发的患者二次移植后原发病复发风险为 60%-80%[204,203,199]。复发时经过治疗（大剂量 CNI、静脉 MPDN、利妥昔单抗和体外治疗），约 60%的复发患者可缓解[200,205,206]。尽管少数报道表明原发病复发患者经早期诊断和积极治疗后，预后与无复发的移植患者相似[207,208]，但对治疗措施无效果的患者，预后通常较差[209-214]。因此，移植后 SRNS 复发的患者，基于伦理考虑，不鼓励再次行亲体供肾移植，但和透析相比，可考虑行尸肾供体二次移植。

8.6 肾移植后复发的预防

- 目前没有足够的证据证明首次肾移植后给予干预措施可预防复发（未分级）。
- 我们建议对于既往移植物由于原发病复发失功的患者，二次移植前预防性使用血浆置换或免疫吸附或脂质吸附，以及围术期利妥昔单抗治疗。（C 级，弱推荐）。

循证证据

目前尚无确切的预防策略可降低 SRNS 患者首次肾移植后原发病复发风险。在病例报告及一项纳入 8 例患者的临床研究显示，预防策略对既往移植后 1 年内有 SRNS 复发病史的原发、非遗传性 SRNS 有效。预防策略包括：活体供肾移植前

1 周、尸肾移植 1 天内开始每周 3 次血浆置换，每次置换 1.5 倍血浆容量，持续 2 周；围手术期或移植后即刻给予利妥昔单抗，移植后第 7 天可给予或不给予第二剂利妥昔单抗 [93,215-217]。

8.7 移植后复发（见表 1 中定义）

- 我们推荐从肾移植当天开始检测 UPCR 水平监测复发情况。监测频率：最初移植住院期间应每天持续检测，后期应定期检测（如每周 1 次，共 4 周；每月 1 次，共 1 年；此后每季度一次）（C 级，中推荐）。
- 我们建议移植前无尿的患者，如移植后出现 $UPCR \geq 100 \text{mg}/\text{mmol}$ ($1 \text{mg}/\text{mg}$)，可能提示早期复发、感染或其他诊断，需进行临床评估（C 级，弱推荐）。
- 我们建议移植时持续蛋白尿的患者，如移植后 UPCR 升高 $\geq 100 \text{mg}/\text{mmol}$ ($1 \text{mg}/\text{mg}$)，可能提示早期复发、感染或其他诊断，需进行临床评估（C 级，弱推荐）。
- 我们建议将移植后早期发生的急性肾小管坏死（ATN）或移植物无功能/功能异常视为复发的首发表现（C 级，弱推荐）。
- 我们建议对于表 1 中定义的移植后 NS 快速复发者，无需进行移植物活检来诊断；但对非肾病范围蛋白尿、48 小时后复发或移植物功能延迟恢复的患者，推荐行移植物活检以鉴别诊断（B 级，中推荐）。
- 我们建议对移植后晚期复发（移植 > 3 月）的患者，先进行感染、供体特异性抗体检测和组织病理学（包括电镜）等一系列评估后，再调整免疫抑制剂治疗方案（B 级，中推荐）。

循证证据

肾病综合征的复发最早可在移植 24h 内出现，既往无尿患者 $UPCR \geq 100 \text{mg}/\text{mmol}$ ($1 \text{mg}/\text{mg}$) 提示复发（表 1）。早期发生急性肾小管坏死（ATN）或移植物无功能/功能异常视为移植复发的首发表现[218,219]。在没有其他组织病理学结果的情况下，即使不存在 FSGS 特有的肾小球硬化，也可以通过肾活检所示的弥漫性足突融合来诊断复发。晚发型或蛋白尿不严重的患者需进行肾活检，以排除新发的 TMA、抗体介导的排斥反应引起的移植物肾小球病变等继发性 FSGS [191,220-222]。

8.8 复发的治疗

- 我们推荐确诊 NS 复发后尽快给予特异性治疗（X 级，强推荐）。
- 我们建议增加 CNI 剂量，静脉 MPDN 冲击治疗和（或）血浆置换（或免疫吸附），使用或不使用利妥昔单抗（C 级，弱推荐）。
- 我们建议对特异性治疗后未达到完全缓解者，加用 RAASi（C 级，弱推荐）。

循证证据

移植物 NS 复发的治疗措施包括大剂量 CNI、静脉 MPDN、利妥昔单抗和体外血液净化治疗等，约 60% 的患者症状得以缓解[198,223]。建议对于利妥昔单抗治疗患者，在 B 细胞未完全耗竭和/或蛋白尿复发的情况下，给予第二剂利妥昔单抗（375 mg/m²）。

表1 儿童肾病综合征相关定义

术语	定义
肾病范围蛋白尿	晨尿 UPCR \geq 200mg/mmol (2mg/mg) 或 24 小时尿蛋白 \geq 1000mg/m ² /d, 对应的尿试纸结果为尿蛋白 3+或 4+。
肾病综合征	肾病范围蛋白尿合并低白蛋白血症 (血白蛋白 $<$ 30g/l) 或水肿 (血白蛋白检测不可及)。
激素敏感型肾病综合征	标准剂量泼尼松或泼尼松龙 (PDN) (60 mg/m ² /d 或 2 mg/kg/d, 最大 60 mg/d) 治疗 4 周内尿蛋白完全缓解。
激素耐药型肾病综合征	标准剂量泼尼松或泼尼松龙 (PDN) 治疗 4 周内尿蛋白未完全缓解。
确认期	对于标准剂量 PDN 治疗 4 周仅部分缓解的患者在 4-6 周这个阶段可继续口服 PDN 和/或静脉甲基强的松龙冲击及 RAASi 治疗, 部分患者经过这 2 周治疗可达到完全缓解, 这 2 周称为“确认期”。在 6 周时达到完全缓解的患者被定义为“晚发型” SSNS。在 6 周时未达到完全缓解的患者, 即使在 4 周时达到部分缓解, 但仍被定义为 SRNS。
完全缓解	UPCR (基于晨尿或 24 小时尿液) \leq 20mg/mmol (0.2mg/mg) 或连续 3 次或 3 次以上尿试纸蛋白阴性或微量。
部分缓解	UPCR (基于晨尿或 24 小时尿液) $>$ 20 但 $<$ 200mg/mmol, 且血清白蛋白 \geq 30g/L (如能检测)。
复发	再次出现肾病范围蛋白尿。已获得部分或完全缓解的患儿, 复发通常通过尿试纸蛋白检测连续 3 天尿蛋白 \geq 3+, 或一次晨尿

	UPCR \geq 200mg/mmol (2mg/mg) 予以判断, 临床伴或不伴水肿。
CNI 抵抗型 SRNS	应用足够剂量 CNI 和/或维持有效血药浓度至少 6 个月仍未达到部分缓解。
多药耐药型 SRNS	2 种作用机制不同的标准剂量非激素治疗药物 (包括 CNI) 治疗 12 个月后仍未达到完全缓解 (见正文)。
迟发性激素耐药	患儿起初对激素敏感, 但在随后复发时对激素耐药。
肾移植术后肾病综合征复发	SRNS 患儿在肾移植术后再次出现肾病范围蛋白尿 (不伴有其他病因), 和/或肾活检显示足细胞足突融合者。对于移植前无残余尿的患者若移植后出现持续蛋白尿 UPCR \geq 100 mg/mmol (1 mg/mg), 或移植时有蛋白尿且移植后 UPCR 增加 \geq 100 mg/mmol (1 mg/mg) 者, 若不伴有其他病因, 均应考虑肾病复发。

UPCR 尿蛋白/肌酐比值, SSNS 激素敏感型肾病综合征, SRNS 激素耐药型肾病综合征, PDN 泼尼松或泼尼松龙, MPDN 甲基强的松龙, RAASi 肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻滞剂, CNI 钙调神经磷酸酶抑制剂

表 2 儿童激素耐药型肾病综合征的初始评估和随访

指标	初始评估	随访监测
临床评估		
病史		
- 包括居家尿试纸结果、活动量、发热、疼痛、腹部不适、水肿、疲劳、上学出勤率、用药依从性、青春期女性的月经周期	✓	每 3 个月
- 识别继发性病因的危险因素（镰状细胞病、HIV、系统性红斑狼疮、乙型肝炎病毒、疟疾、微小病毒 B19）	✓	视情况而定
- 在结核病流行地区，应在开始使用免疫抑制剂前排除结核感染	✓	视情况而定
体格检查		
- 评估液体平衡状态包括水肿（如腹水、心包积液和胸腔积液）、手足搐搦、淋巴结肿大等体征	✓	每 3 个月
- 药物副作用（如眼睛、皮肤）		每 3 个月
- 骨骼系统	✓	每 3 个月
- 肾外特征，如结构畸形或生殖器发育异常等	✓	视情况而定
全面的神经系统体格检查和标准的认知评估	✓	每 12 个月或视情况而定
青春期评估：Tanner 分期，男孩睾丸体积（10 岁以上的患者）	✓	每 12 个月
生命体征：血压	✓	每 3 个月；高血压患者每年行 24h 动态血压监测（如有条件）
体格测量 ^a	✓	每 3 个月（婴儿每个月）

- 生长曲线：身高/身长、体重 - 小于 2 岁患儿测头围 - 计算 BMI 和身高年增长速率		
预防接种 - 检查并完善疫苗接种，尤其是针对荚膜细菌的疫苗--肺炎球菌、脑膜炎球菌、流感嗜血杆菌，以及水痘-带状疱疹病毒疫苗（如能获得）	✓	每 12 个月或视情况而定
家族史 - 肾脏和肾外表现 - 近亲婚配	✓	每 12 个月或视情况而定
生化指标		
尿液 单次尿样（晨尿）或 24 小时尿：尿蛋白/肌酐	✓ 必要	每 3 个月（更频繁，直至缓解）
尿液分析包括血尿	✓	每 6-12 个月
单次尿样：尿钙/肌酐，低分子量蛋白尿（如 α_1 -微球蛋白/肌酐比值）	根据临床情况	
血液 全血细胞计数（CBC） 肌酐、尿素氮或尿素 电解质（包括经白蛋白校正的游离钙，钾*） 血清白蛋白、总蛋白 血气分析（ HCO_3^- ）	✓ 必要	每 3 个月（蛋白尿缓解前及 CKD4-5 期者可增加评估次数） *当使用大剂量利尿剂时每天或隔天
C 反应蛋白	✓	依据临床情况决定

估算的肾小球滤过率 (eGFR) ^b	✓	每 3 个月 (CKD4 期时需更频繁)
碱性磷酸酶, 甲状旁腺激素, 25-OH-维生素 D	✓	每 12 个月 (CKD3-5 期需更频繁)
血脂状况 (低密度脂蛋白和高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯)	✓	每 12 个月或视情况而定
凝血功能指标基线值测定 (凝血酶原时间及国际标准化比值 INR、活化部分凝血活酶时间 APTT、纤维蛋白原、抗凝血酶 III), 对既往有血栓事件、中心静脉置管、持续性肾病范围蛋白尿和/或血栓事件家族史的患者应进行详细的血栓筛查	✓	诊断时, 随后应视情况而定 (如复发时)
甲状腺功能 (T3, FT4, TSH)	✓	每 12 个月或视情况而定, 特别是持续蛋白尿患者
免疫球蛋白 G	✓	反复感染时
血糖/空腹血糖	✓	每 6 个月或视情况而定
糖化血红蛋白 (HbA1c)	✓	每 12 个月或视情况而定
C3, 抗核抗体	✓	视情况而定
ds-DNA, ENA, ANCA	根据临床情况	视情况而定
HBs-Ag, 抗-HCV-IgG, 梅毒和 HIV 检测	✓	使用泼尼松/泼尼松龙前和视情况而定
疫苗接种后抗体效价检测	✓	每年或视情况而定
遗传学检查		
二代测序 (NGS) / 全外显子组测序 (WES)	✓	SRNS 患儿如有新的表型 (表 3) 发现可视情况扩大基因筛查范围; 如有必要可行全外显子组测序 先前未行遗传学检查患者在肾移植前
药物使用监测		

环孢霉素和他克莫司：药物谷浓度	-	在剂量调整期每周检测，共 4 周，之后每 3 个月或视情况而定
MMF：霉酚酸药代动力学 (2h) ^c	-	治疗 4 周后评估 AUC，之后每 6-12 个月或视情况而定
利妥昔单抗	-	CD19 B 细胞计数：基线，首次用药后 1 个月（最低点），随后每 1-3 个月直至 B 细胞恢复
他汀类药物：肌酸激酶（CK）	-	每 6 个月（如使用他汀类药物）
长期糖皮质激素治疗	-	眼科检查：白内障和眼压 根据临床情况 双能 X 线测定腰椎骨密度
影像学检查		
肾脏超声：肾脏回声和肾脏的大小	✓	诊断时（肾活检前必需完善）
腹部和胸腔超声（腹水、胸水、血栓）	✓	视情况而定
心脏超声（左室肥厚指数、心包积液）。	✓	高血压或严重水肿的患者每 12 个月
胸部 X 线	✓ 可选	临床需要时
左腕 X 线（5 岁以上儿童的骨龄，骨矿化评估）	✓	每 12 个月或视情况而定
病理学检查		
肾活检	✓	参见正文：诊断时，以及随访中出现以下情况：无法解释的 eGFR 下降，无法解释的蛋白尿增多，长期 CNI 治疗（>2 年）期间除外和/或监测肾毒性

营养状况评估		
营养师评估并针对盐、钾、热卡和蛋白质摄入量提出建议	✓	每 3 个月（婴儿、营养不良的患者和 CKD4-5 期的患者需更频繁）
肾外表现评估		
根据基础疾病和临床典型的肾外特征： - 头颅 MRI（如：小头畸形、精神运动迟缓、智力低下、肌阵挛性癫痫、震颤、共济失调、肌张力低下等） - 多学科评估： 眼科（如：小瞳孔、白内障、青光眼、视神经萎缩、圆锥形角膜、黄斑区斑点、圆锥形晶状体、眼球震颤） 心脏科（如：先天性心脏病） 内分泌科（两性畸形、青春发育延迟、原发性闭经、假两性畸形、糖尿病等） 皮肤科（如大疱性表皮松解症） 骨科（髌骨缺失或发育不良，脊柱骨骺发育不良） 免疫科（T 细胞免疫缺陷） 血液科（血小板减少症伴巨血小板、杜勒氏小体） 听力（感觉神经性耳聋）	✓ 需要时	需要时

- 人体测量数据应与最新的国家或国际标准（WHO 图表[20]）进行比对。
 - $eGFR(\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2)=K \times \text{身高}(\text{cm})/\text{血肌酐}(\text{mg}/\text{dl})$ ，其中 K 常数=0.413。营养不良或肥胖患者需使用基于胱抑素 C 的方程计算[21]。
 - 参考 Gellerman 等的研究[22]
- ALP 碱性磷酸酶，PTH 甲状旁腺激素，CNI 钙调神经磷酸酶抑制剂，CsA 环孢霉素，BP 血压，MMF 霉酚酸酯



IPNA

International Pediatric Nephrology Association

GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE



表 3 儿童 SRNS 二代测序应纳入的基因[8]

基因	遗传方式	登陆号	疾病
<i>ACTN4*</i>	AD	NM_004924	家族性和散发性 SRNS (通常为成人)
<i>ADCK4*</i>	AR	NM_024876	SRNS
<i>ALG1</i>	AR	NM_019109	先天性糖基化异常
<i>ANKFY1</i>	AR	NM_001330063.2	儿童 SRNS
<i>ANLN</i>	AD	NM_018685	FSGS (主要为成人)
<i>ARHGAP24</i>	AD	NM_001025616	FSGS
<i>ARHGDI1</i>	AR	NM_001185078	CNS
<i>AVIL</i>	AR	NM_006576.3	SRNS
<i>CD151</i>	AR	NM_004357	NS, 胫前大疱性皮肤病变、神经性耳聋、双侧泪腺管狭窄、指甲发育不良、轻度地中海贫血
<i>CD2AP</i>	AD/AR	NM_012120	FSGS/SRNS
<i>CFH</i>	AR	NM_000186	II 型 MPGN + NS
<i>CLCN5</i>	XR	NM_001127898.4	Dent 病 ± FSGS ± 高钙尿症和肾结石
<i>COL4A3*</i>	AR	NM_000091	Alport 综合征/FSGS
<i>COL4A4</i>	AR	NM_000092	Alport 综合征/FSGS
<i>COL4A5*</i>	XR	NM_000495	Alport 综合征/FSGS
<i>COQ2</i>	AR	NM_015697	线粒体病/孤立性肾病
<i>COQ6</i>	AR	NM_182476	NS ± 感音神经性耳聋; DMS
<i>CRB2*</i>	AR	NM_173689	SRNS
<i>CUBN</i>	AR	NM_001081	间断性肾病范围蛋白尿 ± 癫痫
<i>DGKE*</i>	AR	NM_003647	溶血尿毒综合征, SRNS
<i>DLC1</i>	AR	NM_182643.3	儿童和成人 SSNS 和 SRNS
<i>E2F3</i>	AD	NM_001949	FSGS+智力低下 (全基因缺失)
<i>EMP2</i>	AR	NM_001424	儿童期起病的 SRNS 和 SSNS
<i>FAT1</i>	AR	NM_005245.4	合并 SRNS、肾小管扩张、血尿
<i>FN1</i>	AD?	NM_212482.3	纤维连接蛋白肾病
<i>GAPVD1</i>	AR	NM_001282680.3	起病较早的 NS
<i>INF2</i>	AD	NM_022489	家族性和散发性 SRNS, 合并有 FSGS 的 Charcot-Marie-Tooth 神经病变
<i>ITGA3</i>	AR	NM_002204	先天性间质性肺病、NS 和轻度大疱性表皮松解症
<i>ITGB4</i>	AR	NM_000213	大疱性表皮松解症和幽门闭锁+ FSGS
<i>ITSN1</i>	AR	NM_003024.3	CNS/SRNS/SSNS (肾穿 MCD/FSGS)
<i>ITSN2</i>	AR	NM_019595.4	SSNS/SDNS (肾穿 MCD/MPGN)
<i>KANK1</i>	AR	NM_015158	SSNS
<i>KANK2</i>	AR	NM_015493	SSNS/SDNS ± 血尿



<i>KANK4</i>	AR	NM_181712	SRNS+血尿
<i>KIRREL1</i>	AR	NM_018240.7	SRNS
<i>LAGE3</i>	AR	NM_006014.4	NS 伴原发性小头畸形
<i>LAMA5</i>	AR	NM_005560.6	儿童期 NS
<i>LAMB2*</i>	AR	NM_002292	Pierson 综合征
<i>LCAT</i>	AR	NM_000229.2	诺卢姆病
<i>LMNA</i>	AD	NM_170707	家族性部分脂肪营养不良 + FSGS
<i>LMX1B*</i>	AD	NM_002316	甲髌综合征, 不伴肾外表现的 FSGS
<i>MAFB</i>	AD	NM_005461.5	FSGS 伴 Duane Retraction 综合征
<i>MAGI2</i>	AR	NM_012301.4	NS±神经系统损伤
<i>MMACHC</i>	AR	NM_015506.3	钴胺素 C 缺乏, 血栓性微血管病和 NS
<i>MYO1E*</i>	AR	NM_004998	家族性 SRNS
<i>NEU1</i>	AR	NM_000434.4	肾唾液酸沉积症(唾液酸贮积症 II 型+儿童期 NS)
<i>NPHP4</i>	AR	NM_015102.5	肾单位肾痹伴 FSGS 和肾病范围蛋白尿
<i>NPHS1*</i>	AR	NM_004646	CNS/SRNS
<i>NPHS2*</i>	AR	NM_014625	CNS, SRNS
<i>NUP85</i>	AR	NM_024844.5	SRNS
<i>NUP93*</i>	AR	NM_014669	儿童期 SRNS
<i>NUP107*</i>	AR	NM_020401	儿童期 SRNS
<i>NUP160</i>	AR	NM_015231.2	SRNS
<i>NUP205</i>	AR	NM_015135	儿童期 SRNS
<i>NXF5</i>	XR	NM_032946	FSGS 伴共分离的心脏传导阻滞
<i>OCRL*</i>	XR	NM_000276	Dent 病 2 型, Lowe 综合征, ±FSGS, ±肾病范围蛋白尿
<i>OSGEP</i>	AR	NM_017807.4	NS 伴原发性小头畸形
<i>PAX2</i>	AD	NM_003987	成年起病的 FSGS 不伴肾外表型
<i>PDSS2</i>	AR	NM_020381	Leigh 氏综合征
<i>PLCE1</i>	AR	NM_016341	CNS/SRNS
<i>PMM2</i>	AR	NM_000303	先天性糖基化异常
<i>PODXL*</i>	AD	NM_005397	FSGS
<i>PTPRO</i>	AR	NM_030667	NS
<i>SCARB2</i>	AR	NM_005506	动作肌阵挛-肾衰竭综合征±听力丧失
<i>SGPL1</i>	AR	NM_003901.4	原发性肾上腺功能不全和 SRNS
<i>SMARCAL1</i>	AR	NM_014140	Schimke 免疫-骨发育不良
<i>SYNPO</i>	AD	NM_007286	散发性 FSGS (启动子突变)
<i>TBC1D8B</i>	XR	NM_017752.3	起病较早的 SRNS 伴 FSGS
<i>TNS2</i>	AR	NM_170754.3	SSNS/SDNS (肾穿 MCD/FSGS/DMS)
<i>TP53RK</i>	AR	NM_033550.4	NS 伴原发性小头畸形

<i>TPRKB</i>	AR	NM_001330389.1	NS 伴原发性小头畸形
<i>TRPC6*</i>	AD	NM_004621	家族性和散发性 SRNS（主要为成人）
<i>TTC21B</i>	AR	NM_024753	FSGS 伴肾小管间质病变
<i>WDR73</i>	AR	NM_032856	Galloway-Mowat 综合征（小头畸形和 SRNS）
<i>WT1*</i>	AD	NM_024426	散发性 SRNS（儿童：可能伴有生殖器异常）；Denys-Drash 和 Frasier 综合征
<i>XPO5</i>	AR	NM_020750	儿童期 SRNS
<i>ZMPSTE24</i>	AR	NM_005857	下颌骨发育不良伴 FSGS
<i>MYH9</i>	AD/assoc.	NM_002473	MYH9 相关疾病；Epstein 和 Fechtner 综合征
<i>APOLI*</i>	G1, G2 风险等位基 因	NM_003661	非裔美国人、西班牙裔美国人和非裔后代对 FSGS 和 ESRD 易感性增加

AD 常染色体显性遗传，AR 常染色体隐性遗传，CNS 先天性肾病综合征，DMS 弥漫系膜硬化，ESRD 终末期肾病，FSGS 局灶节段性肾小球硬化，MPGN 膜增生性肾小球肾炎，NS 肾病综合征，SDNS 激素依赖型肾病综合征，SRNS 激素耐药型肾病综合征，SSNS 激素敏感型肾病综合征

*在该队列中具有一个可能突变的基因，或已知突变的基因，或风险等位基因

表 4 患者监测需评估的药物常见并发症和副作用

药物类型	药物常见副作用	预防
全部药物	反复感染（细菌，病毒，真菌）	有效最低剂量的免疫抑制剂 预防接种（如果可行）
糖皮质激素	库欣综合征 高血压 糖耐量异常 生长迟缓 骨密度降低 白内障、青光眼 行为异常	谨慎使用糖皮质激素 避免长期治疗 使用无激素的免疫抑制方案
CNI 他克莫司特异性 环孢霉素特异性	高血压 肾毒性 神经毒性（震颤） 腿部痉挛 低镁血症 与其他药物的相互作用 糖耐量异常和糖尿病 多毛症 齿龈增生	通过药物监测使用有效最低剂量 在出现明显副作用时减少剂量
MMF	血液系统 -白细胞减少/中性粒细胞减少 -全血细胞减少 胃肠道不适（恶心、呕吐、腹痛、腹泻） 体重下降 皮肤问题 -疣状突起 -皮肤新生物 神经系统 -头痛 -感觉异常	通过药物监测使用有效最低剂量 额外的阳光/紫外线防护

	-腿部痉挛	
利妥昔单抗	特殊感染 -乙型肝炎和爆发性肝炎 -卡氏肺孢子虫肺炎 低丙球蛋白血症 白细胞减少症/中性粒细胞减少症 全血细胞减少症 急性输液反应 -血管性水肿 -支气管痉挛 -荨麻疹 进展性多灶性脑白质病（PML） ，由 JC 病毒引起	乙肝疫苗接种 复方磺胺甲恶唑预防 治疗前予以预防用药

图 1 美国儿科学会目前使用的用于证据分级和推荐强度的网格图。经授权转载自[15]

综合证据质量	获益或风险优势	获益和风险均衡
A 级 <ul style="list-style-type: none"> • 干预：基于合适人群良好设计且实施的临床试验和荟萃分析 • 诊断：基于合适人群的独立性金标准研究 	强推荐	弱推荐 (基于权衡获益和风险)
B 级 局限性较少的临床试验或诊断性研究；来自多个观察性研究的一致性发现	中推荐	
C 级 单个或较少的观察性研究或多个有不一致发现的研究或有较大局限性的研究	弱推荐 (基于低质量证据)	
D 级 专家意见，病例报道，从首要原理推断	弱推荐 (基于低质量证据)	可能无法提供建议
X 级 例外情况即在某些情况下验证性研究不能进行，但可以明确预计获益或风险	强推荐 中推荐	

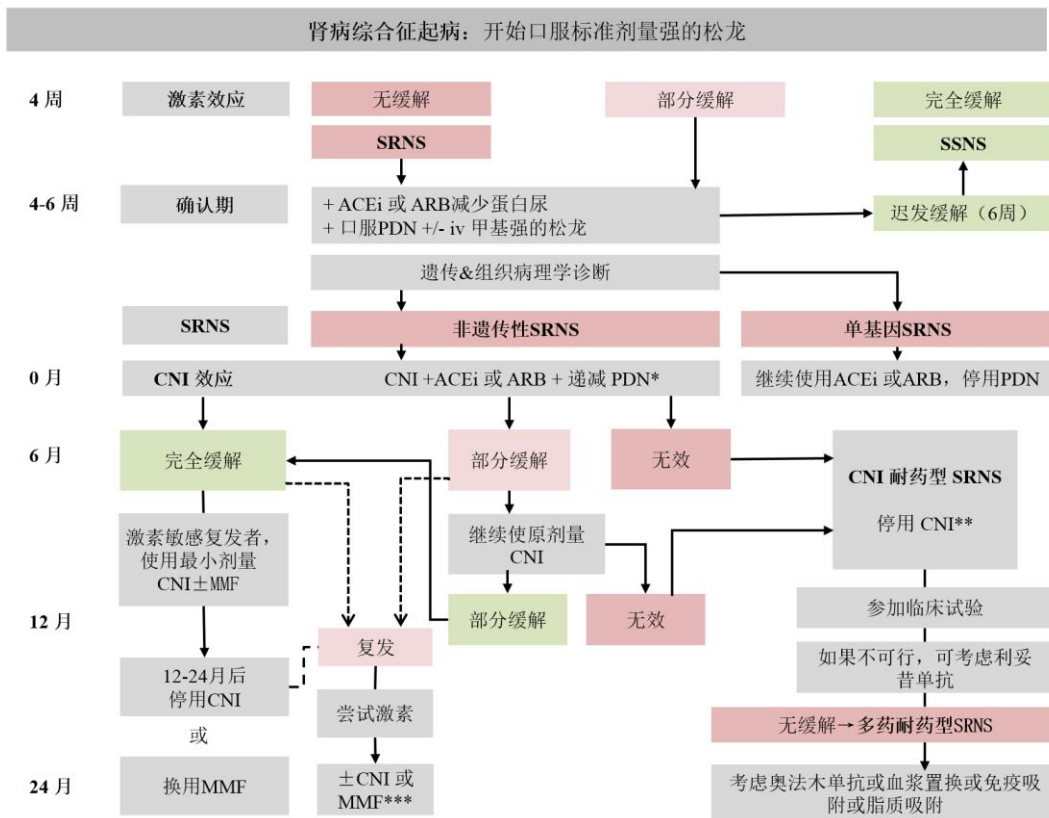


图2 儿童肾脏病综合征处理流程

根据口服强的松龙(PDN)治疗 4 周的效应来确定患者分型。未达到完全缓解的患者进入确认

期，在此期间，可基于持续口服 PDN 联合或不联合甲基强的松龙冲击治疗以及血管紧张素转换酶抑制剂(ACEi)或血管紧张素受体阻滞剂(ARBs)治疗，已确定诊断，同时启动遗传学和组织病理学评估。非遗传性 SRNS 的患者应作为进一步免疫抑制剂治疗的候选者，而具有单基因致病的患者则停用免疫抑制剂。在资源有限的国家，遗传学和/或组织病理学评估不可及是，可考虑立即使用 CNI 进行免疫抑制治疗。如果 CNI 不可及，可以静脉或口服环磷酰胺。
*我们建议加用 CNI 后 PDN 逐渐减少剂量:40 mg/m² QOD 维持 4 周，30 mg/m² QOD 维持 4 周，20 mg/m² QOD 维持 4 周，10 mg/m² QOD 持续 8 周，随后停用

**CNI 可在部分缓解的情况下继续使用

***如果 4 周内未达到完全缓解、频复发或存在药物副作用，我们建议遵循难治性 SRNS 方案进行治疗

SRNS 激素耐药型肾病综合征，ACEi 血管紧张素转换酶抑制剂，ARB 血管紧张素受体阻滞剂，PDN 强的松龙，IV 静脉注射，CNI 钙调神经磷酸酶抑制剂，MMF 霉酚酸酯