DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.01.020

肾病综合征国内外指南或共识治疗方案分析

赵沛东[1,2],翟文生[1,2]
(1 河南中医药大学第一附属医院儿科医院,河南 郑州 450000;2 河南中医药大学儿科医学院,河南 郑州 450000)

摘要:肾病综合征(nephrotic syndrome,NS)是肾脏疾病中一种常见的临床综合征,以大量蛋白尿、高脂血症、水肿、低蛋白血症为主要临床表现,其中原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome,PNS)在儿童中多发。NS发病机制不明、患儿激素依赖、尿蛋白反复、激素不敏感、部分患儿可进展为终末期肾病等仍是亟待解决的临床问题,因此,科学规范的个体化治疗方案对于NS患者至关重要。近年来,国内外相关机构针对NS制定了一系列指南和共识,明确了诊断、治疗等相关内容,对于疾病的认知不断深化,但在某些方面存在争议,因此仍需继续探究更加灵活的治疗方案,寻找最优疗法。将国内外肾病综合征相关的指南或共识治疗方案中的相关内容进行分析比较,以了解NS中西医治疗最新进展,探讨更加灵活实用的个体化治疗方案,明确进一步研究方向,以期为临床诊治及后期相关指南的制定提供参考。

关键词:肾病综合征;指南;共识;治疗方案
中图分类号:R269.92 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)01-0108-09

Analysis of Domestic and International Guidelines or Consensus Treatment Plans for Nephrotic Syndrome

ZHAO Peidong[1],ZHAI Wensheng[1,2]
(1. Pediatric Hospital of the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China;
2. School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China)

Abstract: Nephrotic syndrome(NS) is a common clinical syndrome in kidney diseases, characterized by high levels of proteinuria, hyperlipidemia, edema and hypoproteinemia. Primary nephrotic syndrome(PNS) is more common in children. The unclear pathogenesis of NS, hormone dependence in children, repeated urinary protein, hormone insensitivity and the possibility of some children progressing to end-stage kidney disease are still urgent clinical problems to be solved. Therefore, scientific and standardized individualized treatment plans are crucial for NS patients. In recent years, relevant domestic and foreign institutions have developed a series of guidelines and consensus for NS, clarifying the diagnosis, treatment and other related content. The understanding of the disease continues to deepen, but there are controversies in some aspects. Therefore, it is still necessary to continue to explore more flexible treatment plans and find out the optimal treatment. The article analyzed and compared the relevant guidelines and consensus treatment plans for nephrotic syndrome both domestically and internationally, in order to understand the latest progress in the treatment of NS with traditional Chinese and Western medicine, explore more flexible and practical individualized treatment plans, clarify further research directions and provide reference for clinical diagnosis and treatment as well as the formulation of related guidelines in the later stage.

Keywords: nephrotic syndrome; guidelines; consensus; treatment plan

肾病综合征(nephrotic syndrome,NS)是一种以大量蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症、不同程度的水肿为主要表现的临床综合征[1]。其中原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome,PNS)在儿童中多发,我国为高发地区,发病率为3.0~16.9/10万[2],病理改变复杂,现代医学治疗以激素和免疫抑制剂为主[3-4],长期应用易出现合并感染、血栓栓塞、高脂血症、急性肾衰竭等并发症,临床药物治疗疗效不明显,复发率高,远期疗效较差[5]。中医药对本病的病因病机、治则、内外治法、用药有完整的认识,随着相关研究深入,中医药治疗NS的特色优势正逐渐引起人们重视[6-7]。研究显示,中西医结合治疗本病疗效显著,尤其在减少并抑制病情反复、提高机体免疫功能、辅助降低蛋白尿、改善肾功能、降低激素等药物不良反应等方面优于单独任一疗法治疗[8-9]。本文通过对14部国内外临床指南或专家共识中治疗部分进行分析比较,探究中西医疗法治疗本病更加规范灵活的治疗方案,以期为本病临床治疗和后期相关指南制定提供参考。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82274577);河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYX03-202128)
作者简介:赵沛东(1993-),男,河南周口人,博士在读,研究方向:中医药防治小儿肾系疾病。
通讯作者:翟文生(1965-),男,河南南阳人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治小儿肾系疾病。E-mail:zhws65415@sina.com。

1 研究方法

通过计算机对医脉通网站进行检索，以“肾病综合征”“指南”“共识”为检索词，由两名工作人员分别检索，提取相关内容进行整理分析。

2 结果

通过检索医脉通网站并剔除无关内容，共获得14部指南或共识，其中来自中国4部，日本4部，意大利1部，多地区联合发布5部。具体见表1。

表1 肾病综合征指南或共识治疗方面相关内容整理

国家	名称	时间	制订机构	治疗相关内容
中国	2014中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[10]	2014年	中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组	1. 微小病变型肾病(minimal change disease，MCD)：MCD初始治疗应用糖皮质激素；非频繁复发的患者采用MCD相同的治疗方案，效果欠佳时应用免疫抑制剂；难治性MCD建议加用环磷酰胺(cyclophosphamide，CTX)或钙调神经磷酸酶抑制剂(calmodulin inhibitor，CNI)联合小剂量糖皮质激素或糖皮质激素联合吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil，MMF)。2. 局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis，FSGS)：FSGS初始治疗可使用糖皮质激素；非频繁复发的患者复发时建议采用初发FSGS相同的治疗方案；难治性FSGS治疗建议糖皮质激素联合口服或静脉CTX。使用CTX后复发和希望保留生育能力的患者，建议使用CNI，具体用法同难治性MCD。若对上述治疗不耐受或效果不佳，可用糖皮质激素加MMF治疗。3. IgA肾病(IgA nephropathy，IgAN)：表现为肾病综合征的患者建议糖皮质激素治疗或糖皮质激素联合免疫抑制剂。4. 特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy，IMN)：表现为肾病综合征的患者，保守治疗无效，通常单用糖皮质激素效果不佳，需同时联用免疫抑制剂。5. 膜增生性肾小球肾炎(membranoproliferative glomerulonephritis，MPGN)：该型患者的免疫抑制治疗效果总体不佳。6. 狼疮肾炎(lupus nephritis，LN)肾病综合征的免疫抑制治疗：Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型(包括Ⅴ+Ⅳ、Ⅴ+Ⅲ)NS诱导期治疗方案建议糖皮质激素+CTX或糖皮质激素+MMF或糖皮质激素+CNI或糖皮质激素+他克莫司+MMF；Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型(包括Ⅴ+Ⅳ、Ⅴ+Ⅲ)NS维持期治疗方案：低剂量糖皮质激素+硫唑嘌呤(Azathioprine，AZA)或低剂量糖皮质激素+MMF或低剂量糖皮质激素+CNI
日本	2013日本肾脏学会(Japanese Society of Nephrology，JSN)/日本儿科肾脏病学会(The Japanese Society for Pediatric Nephrology，JSPN)临床实践指南：小儿原发性肾病综合征(一般性治疗)[11]	2015年	日本肾脏病学会；日本儿科肾脏病学会	1. 水肿的处理：①采用各种检查方式(包括体格检查、血检、尿检、生理检查、影像学检查)对有限循环量和体液量进行评估，以治疗全身性水肿。②轻度水肿一般不需要治疗，不建议使用利尿剂或人白蛋白。对于具有症状的难治性水肿，根据对体液分布的评估，采用限制钠的摄入、应用利尿剂或人白蛋白。③水肿的治疗限制钠的摄入，但不限制液体。2. 饮食疗法：①建议通过限制钠来缓解与肾病综合征相关的水肿。②建议钠的限制程度以水肿程度和食物摄入量为依据。③肾功能正常的患儿，建议蛋白质的摄入基于健康同龄儿童的营养需求。④患儿热量摄入应基于患儿年龄状况。3. 运动限制：①建议对急性期血压异常和或肺水肿患者进行运动限制。②建议不要过度限制运动，以免发生急性血栓、与类固醇治疗相关的药物性骨质疏松症、肥胖。4. 类固醇类药物应用应谨慎，建议适量使用，密切关注不良反应。5. 免疫接种和感染控制：①肾病综合征患者免疫功能低下，获得性感染可能引发严重疾病，建议适时进行免疫接种。②建议即使在类固醇和免疫抑制治疗期间也应考虑接种灭活疫苗。③不建议患者在接受类固醇或免疫抑制剂治疗期间使用减毒活疫苗，但是，使用减毒疫苗的决定可以根据患者具体情况来决定。④患者家属均无疫苗接种史者，建议家庭成员积极接种疫苗。⑤家庭成员与水痘患者接触后，建议应用抗病毒药物(阿昔洛韦或伐昔洛韦)进行预防。⑥在长期、大剂量的固醇类剂或免疫抑制剂治疗的情况下，建议在专家指导下应用预防性抗生素。6. 转归：考虑到儿童到成人的转归，建议在肾病综合征早期阶段实行多部门合作支持性方案
日本	2013 JSN/JSPN临床实践指南：小儿原发性肾病综合征(药物治疗)[11]	2015年	日本肾脏病学会；日本儿科肾脏病学会	1. 肾活检：①建议在肾病综合征发病时进行肾活检，以获得组织学诊断，确定患者的治疗方案(肾活检指征：年龄小于1岁的患者；有持续性和明显的血尿；高血压和肾功能不全；低补体血症；肾外症状如皮疹、紫癜等)。因为这些患者可能有其他组织学类型，而不是微小改变的疾病。②对于显示类固醇耐药性的患者，建议进行肾活检，以获得组织学诊断，制定治疗计划。③对于长期接受钙调神经磷酸酶抑制剂治疗的患者，即使没有肾功能不全，仍建议在治疗开始2~3年后考虑进行肾活检，以评估任何肾毒性。2. 类固醇治疗类固醇敏感性肾病综合征：①对于儿童特发性肾病综合征的首发和复发，建议使用类固醇(泼尼松龙)作为一线治疗，因为这种情况大多是最小改变的疾病。②对于初始发作的治疗，推荐国际小儿肾脏病研究组织(International Study of Kidney Disease in Children，ISKDC)方案或长期的、逐渐减量的方案。③对于复发的治疗，建议采用改良的ISKDC方案或长期的、逐渐减量的方案。3. 频繁复发和类固醇依赖性肾病综合征的治疗：使用免疫抑制剂(如环孢素、环磷酰胺、咪唑立宾)用于治疗频繁复发和类固醇依赖的肾病综合征，以避免各种类固醇诱导的不良反应。4. 频繁复发和类固醇依赖性肾病综合征－其他治疗方法：利妥昔单抗；吗替麦考酚酯；他克莫司。5. 类固醇耐药性肾病综合征的治疗：①建议进行肾脏活检，以获得组织学诊断，对病情进行评估。②推荐环孢霉素作为类固醇耐药肾病综合征的一线治疗方法。③建议考虑类固醇脉冲治疗和环孢霉素的联合治疗，不建议单独使用类固醇脉冲治疗。④不建议将环磷酰胺作为类固醇耐药肾病综合征儿童的诱导治疗。⑤推荐血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂与环孢霉素联合治疗。⑥建议泼尼松龙用于治疗肾病综合征缓解后复发。6. 类固醇耐药性肾病综合征－其他治疗方法：低密度脂蛋白(LDL)单采和血浆置换；利妥昔单抗；他克莫司。7. 小儿特发性肾病综合征的长期药物治疗：①在过渡期患者诱导缓解的类固醇治疗中，有必要从ISKDC方案转向接近成人方案的方案。②在不可避免的情况下，环孢霉素可重复使用2~3年，但应注意治疗时间、血药浓度和累积剂量的适当性，在必要时考虑肾活检以监测肾毒性。③建议环磷酰胺治疗限制在患者一生中的1个疗程，并考虑累积剂量。④当需要类固醇和多种免疫抑制剂的联合治疗时，在使用之前彻底了解每一种类固醇和免疫抑制剂的所有特征和不良反应

续表 1 肾病综合征指南或共识治疗方面相关内容整理

国家	名称	时间	制订机构	治疗相关内容
日本	2014 JSN 循证临床实践指南：肾病综合征[12]	2016 年	日本肾脏病学会	1. 微小病变肾病综合征和局灶性节段性肾小球硬化：①口服类固醇治疗通常是作为微小病变肾病综合征的初始治疗，口服类固醇吸收困难时，可考虑类固醇脉冲治疗。②与单独类固醇治疗相比，环孢素和类固醇联合治疗可有效降低尿蛋白水平，缩短肾病综合征复发病例的缓解时间。③口服类固醇治疗作为一种初始治疗对局灶性节段性肾小球硬化有效。对于类固醇耐药的病例，同时使用免疫抑制剂。④环孢素和类固醇联合治疗对诱导缓解局灶节段性肾小球硬化有效。⑤在类固醇中加入口服环孢霉素或环磷酰胺可有效降低成人经常复发性肾病综合征的尿蛋白水平。⑥环孢霉素的加入可有效降低成人类固醇抵抗性局灶性节段性肾小球硬化患者的尿蛋白水平。2. 膜性肾病：①类固醇联合环磷酰胺或环孢素在预防肾功能下降、降低蛋白尿方面具有显著的疗效。②据报道，在类固醇中加入咪唑里滨可降低膜性肾病患者的尿蛋白水平。然而，咪唑里滨的这种作用尚未在适当大小的随机对照试验中得到证实。3. 膜性增生性肾小球性肾炎：观察性研究表明，类固醇有利于降低特发性膜增生性肾小球肾炎患儿的尿蛋白水平，防止肾功能下降。4. 辅助治疗和支持性治疗：①大量研究表明，肾素－血管紧张素系统（renin－angiotensin system，RAS）抑制剂可降低膜性肾病、膜性增生性肾小球肾炎、局灶性节段性肾小球硬化伴肾综合征患者的尿蛋白水平。②口服环型利尿剂单药治疗或口服环型利尿剂联合噻嗪类利尿剂可有效减轻肾病综合征患者的水肿。静脉循环利尿剂被认为适合用于严重水肿的患者。③他汀类药物可以降低肾病综合征患者的甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平，并提高高密度脂蛋白胆固醇水平。④低密度脂蛋白单采可有效降低约 50% 的难治性肾病综合征病例的尿蛋白水平。⑤体外超滤法可有效改善肾病综合征患者的水肿和腹水。5. 生活方式和饮食指导：①适度的运动。②建议接种疫苗，但接种疫苗不合适的情况除外。③避免过量使用类固醇可以预防类固醇诱导的股骨头坏死。④目前还没有报道评估肾病综合征的新发与精神压力之间的关系。在患有肾病综合征的儿童中，肾病综合征的复发与精神压力之间的强关系已经被提出。今后还需要进一步的研究
中国	安徽省成人肾病综合征分级诊疗指南（2016 年版）[13]	2016 年	肾脏病相关专家小组	1. 一般治疗：凡有严重水肿、低蛋白血症者需卧床休息。水肿消失、一般情况好转后，可起床活动。给予正常量的优质蛋白（富含必需氨基酸的动物蛋白）饮食。水肿时应低盐饮食。为减轻高脂血症，多吃富含多聚不饱和脂肪酸（如植物油、鱼油）及富含可溶性纤维（如麦、米糠及豆类）的饮食。2. 对症治疗：①利尿消肿。噻嗪类利尿剂、潴钾利尿剂、袢利尿剂、渗透性利尿剂。②减少尿蛋白。血管紧张素转换酶抑制剂如贝那普利或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂如氯沙坦。3. 主要治疗—抑制免疫与炎症反应：①糖皮质激素。②细胞毒药物。如环磷酰胺、盐酸氮芥、苯丁酸氮芥、硫唑嘌呤。③环孢素。④吗替麦考酚酯。4. 中医药治疗：①辨证施治。②拮抗激素及细胞毒药物不良反应。③雷公藤总苷。5. 并发症防治：①感染。②血栓及栓塞并发症。③急性肾衰竭。④蛋白质及脂肪代谢紊乱。6. 个体化治疗：对于是否应用激素治疗、疗程长短以及是否使用细胞毒药物等应结合患者年龄、肾功能、是否有相对禁忌证等情况，制定个体化治疗方案。7. 健康管理：①医务人员进行 NS 健康管理。指导患者选择适当的运动方式；预防感冒；了解使用激素期间注意事项；学会居住室内空气消毒方法；自我调节健康的生活方式；指导用药；健康教育。②NS 患者自我健康管理。成立病友会，定期交流相关知识
意大利	2017 意大利儿科肾脏病学会（The Italian Society for Pediatric Nephrology，SINePe）共识文件：儿童肾病综合征的管理[14]	2017 年	意大利儿科肾脏病学会	1. 治疗 NS 的标准药物是口服泼尼松或其活性代谢物，泼尼松龙。2. 肾病综合征中水肿的治疗应基于临床表现的严重程度。①轻度水肿：建议只限制盐和液体。②中度水肿：用环状利尿剂治疗，在长期治疗的情况下增加保留钾的利尿剂。③重度/难治性水肿：建议口服或静脉注射无效的严重水肿，联合使用噻嗪类利尿剂或静脉注射髓袢利尿剂，上述无效者，建议静脉输注白蛋白。④低血容量：在低血容量的情况下立即中断利尿剂治疗，如果有临床症状，应立即静脉纠正。3. 特发性肾病综合征（idiopathic NS，INS）儿童的感染和免疫接种：①感染和预防性干预。快速诊断和抗生素治疗感染是最有效地干预措施。同时，不建议对儿童使用免疫球蛋白或预防性抗生素。②水痘－带状疱疹病毒感染。建议在非免疫性患者接触水痘后口服阿昔洛韦。③疫苗。建议服用高剂量类固醇的患者不应接种减毒活疫苗；一旦完成首次发作治疗，建议在停用皮质类固醇 3 个月后使用水痘疫苗；建议所有未接种疫苗的 NS 患儿都应接种肺炎球菌疫苗。4. INS 血栓栓塞：①建议对伴有心血管异常（通常已经在接受预防性抗凝/抗血小板治疗）或中心静脉导管（Central venous catheter，CVC）（在发病时几乎不可能）的儿童使用抗凝/抗血小板预防。②对于类固醇耐药性肾病综合征（Steroid resistant nephrotic syndrome，SRNS）患儿持续肾病且水肿难以控制的病例，可考虑血栓形成筛查以及抗血小板/抗凝预防。③继发性血小板增多症通常不需要治疗。在存在活性 NS 和血小板计数 >1 000 000/mmc 的情况下，建议应用阿司匹林预防。5. 护胃：①不建议常规使用预防性质子泵抑制剂（proton pump inhibitor，PPI）联合类固醇治疗肾病综合征。②建议 PPIs 仅用于对苹果酸或海藻酸盐治疗耐药的胃症状，或有任何其他危险因素（胃食管反流、食管疾病、同时需要其他胃毒性治疗）。6. 补充钙和维生素 D：不建议儿童在首发或激素敏感型肾病综合征时补充钙和维生素 D，除非维生素 D 缺乏已被证明。7. 高脂血症的治疗：不建议在 INS 发病时使用降脂治疗和低脂饮食。8. 类固醇耐药性肾病综合征：①建议在治疗 4 周后进行肾活检；是否继续进行类固醇治疗取决于组织学检查结果。②建议对先天性、早发性（<12 月）肾病综合征或散发性、家族性 SRNS 或与肾病综合征相关的患者进行突变分析。9. 肾活检适应证：对于 <1 岁或 >12 岁的初发患者或怀疑继发时，建议肾活检
中国	儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南 2016[15]	2017 年	中华医学会儿科学分会肾脏病学组	1. 初发 NS 的治疗：①激素治疗。包括诱导缓解阶段和巩固维持阶段。②注意事项。初发 NS 的激素治疗须足量和足疗程，可降低复发率；基于我国临床应用实际情况及专家共识，仍建议采用中长程激素疗法。2. 非频复发 NS 的治疗：①积极寻找复发诱因，控制感染。②激素治疗，包括重新诱导缓解和在感染时增加激素维持量。3. 频复发型肾病综合征/激素依赖型肾病综合征的治疗：①激素治疗：采用拖尾疗法，感染时增加激素维持量，同时纠正肾上腺皮质功能不全。②免疫抑制剂治疗：环磷酰胺、环孢素 A、他克莫司、霉酚酸酯、利妥昔布、长春新碱咪唑立宾、硫唑嘌呤。③免疫调节剂：左旋咪唑

续表 1 肾病综合征指南或共识治疗方面相关内容整理

国家	名称	时间	制订机构	治疗相关内容
中国	激素耐药型肾病综合征诊治循证指南 2016[16]	2017 年	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的治疗须综合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大于 4 周尿蛋白仍阳性，以大剂量甲泼尼龙冲击治疗，如果尿蛋白转阴，参照激素敏感型肾病综合征指南进行泼尼松减量，如果尿蛋白仍阳性，建议肾活检，再根据不同类型选择免疫抑制剂。1. 不同病理类型的治疗方案：①MCD：他克莫司、环孢素 A、环磷酰胺。②FSGS：他克莫司、环磷酰胺、激素联合环磷酰胺治疗、利妥昔单抗长春新碱冲击、吗替麦考酚酯口服等。③系膜增生性肾小球肾炎（mesangial proliferative glomerulonephritis，MsPGN）：目前国内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、环孢素 A、他克莫司等治疗。④MPGN：可选用大剂量甲泼尼龙冲击序贯泼尼松和环磷酰胺冲击或其他免疫抑制剂如环孢素 A、他克莫司、吗替麦考酚酯。⑤膜性肾病（membranous nephropathy，MN）：儿童较少见，少量患儿可部分或完全自发缓解。成人建议首选血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）或血管紧张素受体阻滞剂（angiotensin receptor blockers，ARB）类药物，若无明显好转，可选用环孢素 A 和低剂量泼尼松治疗。⑥多药联合治疗。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。2. 缺乏肾脏病理检查的情况下的治疗：推荐采用小剂量泼尼松与 CNIs 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。3. 辅助治疗：①ACEI 和或 ARB 仍是重要的辅助治疗药物，用于肾功能正常或肾小球滤过率在慢性肾脏病临床分期Ⅰ～Ⅲ期的患儿。②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
联合发布	2020 国际小儿肾脏病学会（International Pediatric Nephrology Association，IPNA）临床实践建议：儿童激素耐药型肾病综合征的诊断和管理[17]	2020 年	国际小儿肾脏病学会	1. SRNS 儿童的一线非免疫抑制治疗：①一旦诊断为 SRNS，建议开始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（ARBs）进行肾素－血管紧张素－醛固酮系统抑制剂（renin angiotensin aldosterone system inhibitor，RAASi）治疗。②慢性肾脏病 4（chronic kidney disease 4，CKD4）期患者应谨慎使用 ACEI 或 ARB，如果出现血管内容量消耗、急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）、高钾血症或频繁呕吐/腹泻，则不应开始或停止使用。③建议使用具有非肾代谢的 RAASi（即雷米普利和 ARBs），因为它们不会在肾功能衰竭中积累。④对于女性青少年，应确保避孕，以避免 RAASi 的致畸作用。2. SRNS 儿童的一线免疫抑制治疗：①建议将 CNI（环孢霉素或他克莫司）作为 SRNS 儿童的一线免疫抑制治疗，一旦确诊就开始治疗。②建议一旦确诊为 SRNS，就逐步减少泼尼松（prednison，PDN）治疗，6 个月后停止 PDN 治疗。③对于肾小球滤过率（glomerular filtration rate，eGFR）＜30 mL/（min·1.7 m^2）、AKI 和/或未受控制的高血压患者，建议停止或延迟 CNI 治疗。④建议对于有单基因型 SRNS 证据的患者，应停止 CNI 和 PDN 治疗。⑤当 CNIs 不可用或负担不起时，建议使用环磷酰胺，使用或不使用大剂量类固醇。3. 钙调神经磷酸酶抑制剂 CNI：①用药期间至少每周监测环孢素/他克莫司水平，直到达到目标水平，然后每 1～3 个月监测一次，并以血清肌酐作为安全参数。②如果 eGFR 降低到 30 mL/（min·1.7 m^2）以下，建议减少 CNI 的剂量或停药。4. 吗替麦考酚酯：①如果对 SRNS 和 eGFR ＜ 30 mL/（min·1.7 m^2）的儿童考虑免疫抑制，建议使用 MMF 而不是 CNIs，因为 CNI 有肾毒性的风险。②如果 CNI 后复发的 SRNS 儿童，考虑使用 MMF 来维持缓解。③对于 CNI 治疗至少 12 个月获得完全缓解的 SRNS 患者，建议考虑将 MMF 作为替代免疫抑制剂，而不是继续 CNIs。5. 重复肾活检：①如果在随访期间出现不明原因的 eGFR 下降或蛋白尿增加，考虑重复肾活检以评估 CNI 的肾毒性。②建议考虑对那些长期 CNI 暴露（＞2 年）或重新开始 CNI 治疗第 2 疗程的患者进行肾活检。6. 与糖皮质激素共同干预：①不建议延长（＞6 个月）常规 PDN 治疗联合 CNI 和 RAASi。②建议在 CNI 启动后逐渐减少 PDN，之后停止使用。7. 二线疗法：①CNIs 不能达到至少部分缓解的 SRNS 患者，可以考虑使用利妥昔单抗。②在存在结核病、乙肝或人乳头多瘤空泡病毒（JC 病毒）感染时，不应使用利妥昔单抗。③对于利妥昔单抗耐药或利妥昔单抗不耐受的患者，可以考虑使用奥法图单抗和体外血液净化治疗，如血浆交换、免疫吸附或脂质单采。8. 对无反应的患者停用免疫抑制：①建议对所有已知的足细胞病变基因进行筛查，以便于决定进一步的免疫抑制。②建议停止无效的免疫抑制治疗，并继续进行非免疫抑制治疗，包括 RAASi 和其他支持措施。9. 减少症状和控制水肿的额外措施：①建议 SRNS 患儿应避免摄入过多的盐。②不建议对 SRNS 患者进行常规的限液治疗。③建议对严重水肿的患者考虑使用环型利尿剂（如速尿）进行治疗。对于难治性水肿的患者，也可以考虑添加美托拉唑、噻嗪类或保钾利尿剂，对于有血栓形成和 AKI 的风险，包括毛细血管再充盈时间延长、心动过速、低血压和少尿的患者，不应给予利尿剂。④建议治疗难治性水肿（心包/胸腔积液、肛门、生殖器水肿）和/或有症状的低血容量或肾前包象（血管内容量消耗导致的少尿）的患者注射人白蛋白，并在注射的中间和/或在注射结束时加入速尿（静脉注射 1～2 mg/kg）。接受白蛋白输注的儿童最初应每 30 min 测量一次血压和心率，如果他们出现任何提示血管超载的症状，则应减缓或停止输注。10. 生活方式的建议：建议支持 SRNS 儿童的体育活动和健康营养，建议不要吸烟。11. 监测和管理肾病综合征的并发症和药物的不良反应：建议持续监测肾病综合征的并发症和药物不良反应。12. 干预措施－预防和治疗：①建议在血清 IgG 水平低、复发和/或严重感染的情况下，考虑免疫球蛋白替代。②不建议对 SRNS 患儿进行常规抗生素预防，建议对使用利妥昔单抗治疗的患者进行为期 3～6 个月的抗生素预防。③建议审查儿童发病时的疫苗接种状况，并立即完成所有疫苗接种，每年接种灭活流感疫苗，建议遵循国家免疫接种指南，对免疫功能低下的患者使用非活性和减毒活疫苗。④建议使用水痘－带状疱疹免疫球蛋白（varicella－zoster immunoglobulin，VZIG）（A 级）治疗易感患者（即那些对水痘免疫不足或免疫不足和接触水痘的患者），如果没有 VZIG，建议在暴露后 7～10 d 内使用口服阿昔洛韦（10 mg/kg QID，7 d）进行治疗，建议水痘疫苗应用于缓解期未接种免疫疫苗的患者，而不是使用免疫抑制药物。⑤除非特殊情况，不要放置中心静脉导管

续表 1 肾病综合征指南或共识治疗方面相关内容整理

国家	名称	时间	制订机构	治疗相关内容
				⑥建议对持续多药耐药肾病综合征和持续高空腹低密度脂蛋白胆固醇(＞130 mg/dL;＞3.4 mmol/L)的儿童考虑年龄依赖性降脂治疗。⑦如果存在低钙血症,基于离子和/或钙蛋白纠正的钙水平,建议口服钙,如果 25 羟维生素 D(25-hydroxy-vitamin,25-OH)水平较低(＜30 ng/mL),建议补充胆钙化醇或麦角钙化醇,建议在有症状的低镁血症时口服镁。⑧对于甲状腺功能减退症,建议替代左旋甲状腺素(T4)。⑨根据目前的指南,建议治疗高血压和慢性肾脏病(Chronic kidney disease,CKD)相关并发症,如贫血、代谢状酸中毒和甲状旁腺功能亢进。13. 对患终末期肾病(end stage renal disease,ESKD)儿童的管理:透析或移植,注意预防肾移植术术后复发。对于复发的治疗:建议在确诊后尽快实施 NS 复发特异性治疗,建议使用增加剂量的 CNI、血浆置换,使用或不使用利妥昔单抗,建议在复发靶向治疗后没有达到完全缓解时开始 RAASi
	2020 临床实践建议:局灶性和节段性肾小球硬化/激素耐药型肾病综合征复发[18]	2020 年	德国儿科肾脏病学会; 欧洲儿科肾脏病学会	①不推荐在肾移植前进行原生肾切除术来预防复发(单侧或双侧)。②如果既往因 FSGS 复发而导致肾移植丢失,再移植可能与更糟糕的预后相关。③发病年龄小和白种人可能与较高的复发风险相关。④早期开始 PE(血浆置换)可能对治疗移植后 FSGS/SRNS 复发有效(可能不能预防)。⑤在 PE 中添加单克隆抗 cd20 消耗抗体利妥昔单抗可能被认为是 FSGS/SRNS 移植后复发的治疗策略。⑥大剂量的环孢素 A(cyclosporine A,CsA)可被考虑用于治疗移植后 FSGS/SRNS 的复发。⑦FSGS/SRNS 移植后复发可考虑 RAAS 阻断
联合发布	2021 欧洲罕见肾病参考网(the European Reference Network for Kidney Diseases, ERKNet)欧洲儿科肾脏病学会(the European Society for Paediatric Nephrology, ESPN)工作组共识建议:先天性肾病综合征的管理[19]	2021 年	欧洲罕见肾病参考网; 欧洲儿科肾脏病学会	1. 液体和白蛋白的建议:①由于该疾病和液体管理的复杂性,建议将患儿快速转诊到专门的儿科肾脏病科。②建议避免静脉输液和生理盐水。必要时应集中摄入口服液,以避免明显的水肿。③建议根据低血容量的临床指标(包括少尿、急性肾损伤、毛细血管再充盈时间延长、心动过速、低血压和腹部不适)或发育不良时使用白蛋白输注。不建议根据血清白蛋白水平给患儿注射白蛋白。④建议尽量避免建立患儿的中心静脉通路,因为具有血栓形成的高风险。如果反复注射白蛋白需要中心静脉通路,建议在导管到位后进行预防性抗凝治疗。2. 利尿剂的建议:①如果给予白蛋白输注,建议在每次输注结束时给药一次速尿,除非患者有明显的低血容量和或低钠血症。②建议对有血管内液体超载迹象(外周灌注良好和高血压伴水肿)和肾功能保留的患者使用利尿剂。③建议使用速尿剂时注意其耳毒性。④如果首选保钾利尿剂,推荐上皮钠通道(epithelial sodium channel,ENaC)抑制剂如阿米洛利,而不是盐皮质激素抑制剂,如螺内酯。3. 抗蛋白尿治疗的建议:①建议对大于 4 周的患儿进行肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system,RAAS)阻断治疗,如血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor,ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers,ARB)。②ACE 抑制应从短效 ACE 抑制剂卡托普利开始。③不建议联合使用 ACE 抑制剂和 ARB,因为急性肾损伤的潜在风险增加。④在对 RAAS 阻断反应性较差的情况下,建议考虑使用前列腺素抑制剂作为一种附加治疗。⑤在呕吐和腹泻等非肾容量损失的情况下,必须停止使用 RAAS 抑制剂、前列腺素抑制剂和利尿剂的常规治疗。4. 肾切除术的建议:①不建议对患儿进行常规的早期肾切除术。②建议对有严重并发症的患者考虑单侧或双侧肾切除术,包括发育失败,血栓形成和/或难以维持血管内正常血容量。③建议对持续性肾病综合征和/或 wt1 显性致病变异的患者在肾移植前进行双侧肾切除术。5. 对非遗传性先天性肾病综合征(congenital nephroticsyndrome,CNS)的管理的建议:①不建议使用免疫抑制药物治疗。②如果全面的基因检测和二级 CNS 筛查产生阴性结果,在选定的病例中可以考虑肾活检和免疫抑制治疗试验。③建议对出现肾衰竭、短暂性蛋白尿或出生时有短暂性蛋白尿的患者考虑抗 nep 抗体引起的先天性膜性肾病。④建议使用特定的抗菌药物治疗与感染相关的 CNS 患者,并对这些患者进行基因筛查。6. 关于监测和预防并发症的建议:①血栓形成预防。在血栓风险增加和/或有血栓的患者期间,应考虑预防性抗凝。②感染的预防和管理。不建议对患儿进行常规的抗生素预防;在怀疑有细菌感染的情况下,应立即开始使用抗生素治疗;建议对于血清免疫球蛋白 G(immunoglobulin G,IgG)水平低和复发或严重感染的患者应考虑注射免疫球蛋白;建议按照健康儿童推荐的疫苗接种计划进行疫苗接种。③营养、生长和代谢。建议提供高能量和蛋白质但低盐含量的饮食;建议对持续的身高生长衰竭患者,开始生长激素治疗;建议在甲状腺功能减退的情况下补充左旋甲状腺素 T4;建议密切监测 25 钙、25 羟维生素 D3 和甲状甲状腺激素水平,并及时调整;在有其他心血管危险因素的患者中,当空腹低密度脂蛋白胆固醇持续升高时,应考虑使用他汀类药物。④贫血的预防与管理。建议监测和治疗缺铁,并给予贫血患者的促红细胞生成素;建议密切监测网织红细胞计数,作为红细胞生成和治疗反应的标志。在接受铁和促红细胞生成素治疗 4 周后的持续性贫血需要进一步评估其他可能的影响因素,如铜、铜蓝蛋白或维生素 B12 缺乏症,以及适当的治疗。7. 对肾功能衰竭的建议:①建议在患儿中使用透析,应遵循婴儿和儿童肾脏替代治疗的一般指南。②对于移植后蛋白尿的儿童,建议考虑抗体介导的疾病和抗体减少策略(即血浆置换和免疫抑制药物)。8. 预测未来的研究:①为患儿建立一个全面的登记,以评估治疗的变化和疾病的自然史,包括罕见的并发症。②评估 CNS 对学校教育、社会生活和职业活动的影响。③评估 CNS 的表型-基因型相关性。④确定一旦患者病情达到稳定状态,注射白蛋白的最佳适应证、剂量和频率。⑤评估预防和/或治疗 CNS 并发症的方法的风险与效益比,如使用抗凝血、免疫球蛋白输注和疫苗接种
联合发布	2021 改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)临床实践指南:肾小球疾病的管理[20]	2021 年	改善全球肾脏病预后组织	1. 儿童肾病综合征初步治疗:①建议口服糖皮质激素(强的松或强的松龙)8 周(4 周每日糖皮质激素,4 周隔日糖皮质激素)或 12 周(6 周每天服用糖皮质激素,然后 6 周每隔一天服用糖皮质激素)。2. 儿童肾病综合征复发的预防与治疗:①对于经常复发和类固醇依赖性肾病综合征的儿童,目前正在服用交替日糖皮质激素或不服用糖皮质激素,建议在上呼吸道和其他感染发作期间每日给予 0.5 mg/(kg·d)的糖皮质激素 5～7 d,以降低复发的风险。②对于出现严重糖皮质激素相关不良反应的频繁复发性肾病综合征的儿童,以及所有患有类固醇依赖性肾病综合征的儿童,建议使用糖皮质激素保留药物,而不是不治疗或单独使用糖皮质激素治疗。3. 儿童类固醇耐药性肾病综合征:建议使用环孢霉素或他克莫司作为类固醇耐药肾病综合征儿童的初始二线治疗

续表 1 肾病综合征指南或共识治疗方面相关内容整理

国家	名称	时间	制订机构	治疗相关内容
日本	2020 JSN 临床实践指南：肾病综合征[21]	2021 年	日本肾脏病学会	1. 微小病变肾病综合征：①初始治疗。口服泼尼松龙，对于伴有严重肠水肿的糖皮质激素吸收受损的患者，可考虑静脉注射或使用糖皮质激素进行脉冲治疗。②复发病例。在复发性微小病变型肾病综合征（minimal changed nephrotic syndrome，MCNS）中，建议在糖皮质激素中加入环孢霉素，在某些情况下，可以考虑额外使用另一种免疫抑制剂（环磷酰胺或咪唑里滨）。③经常复发，类固醇依赖性，或类固醇耐药的病例。对于类固醇耐药肾病综合征，除了糖皮质激素外，还考虑使用环孢霉素或环磷酰胺。建议利妥昔单抗用于对单独或联合上述免疫抑制剂无反应的频繁复发和类固醇依赖的 MCNS 患者。2. 局灶性节段性肾小球硬化症：①初始治疗。口服泼尼松龙。严重者考虑使用皮质类固醇脉冲治疗。②复发病例。建议类固醇敏感原发性 FSGS 复发病例应采用与 MCNS 复发病例相同的方法治疗。环孢霉素与多尼松龙联合使用。应监测血清中环孢霉素的水平。使用环磷酰胺或咪唑里滨可被考虑作为一种替代的免疫抑制剂。③经常复发或类固醇依赖的病例。建议成人中频繁复发或类固醇依赖的原发性 FSGS 病例应采用与频繁复发或类固醇依赖的 MCNS 病例相同的方法进行治疗。对于经常复发或类固醇依赖的原发性 FSGS，可考虑联合使用糖皮质激素和其他免疫抑制剂，如环孢霉素、环磷酰胺或咪唑滨。④类固醇耐药病例。对于类固醇耐药的原发性 FSGS 的病例，需要使用免疫抑制剂，如环孢霉素、咪唑里滨、环磷酰胺或霉酚酸酯。应仔细监测长期环孢霉素治疗后的潜在肾毒性。3. 膜性肾病：建议联合糖皮质激素、环磷酰胺、咪唑滨、他克莫司或氯氨丁醇治疗，或促肾上腺皮质激素治疗，而不是单独保守治疗
联合发布	2022 IPNA 临床实践建议：儿童激素敏感型肾病综合征的诊断和管理[22]	2022 年	国际小儿肾脏病学会	1. 特发性肾病综合征的特发性免疫抑制治疗：在 NS 发病初期，建议口服泼尼松（prednison，PDN）。PDN 的剂量应根据估计的干重，以重量或体表面积来计算。2. 用类固醇和非甾体药物联合治疗激素敏感型肾病综合征（steroid－sensitive nephrotic syndrome，SSNS）的初始发作：不建议在 PDN 中加入其他免疫调节或免疫抑制药物来治疗 NS 的初始发作。3. 诱导 SSNS 儿童缓解/维持缓解的类固醇药物类型：建议泼尼松和泼尼松龙在初始表现和复发时可互换使用，且剂量相同。4. 急性期的监测和随访：建议教育家庭在家里监测尿蛋白，以能够早期识别对 PDN 的反应和复发。5. 复发性 SSNS 的一线治疗：①建议 SSNS 复发治疗每日单剂量 PDN，直到完全缓解，然后减少到隔一天 PDN 4 周。②不建议在隔日给药期间采用逐步减量的计划。③在感染开始时每日进行 PDN 治疗，以防止复发。6. 复发性 SSNS 的二线治疗：①建议对所有频复发型肾病综合征（frequently recurrent nephrotic syndrome，FRNS）或激素依赖型肾病综合征（steroid－dependent nephrotic syndrome，SDNS）患者使用维持治疗。对于频复发型肾病综合征（frequently recurrent nephrotic syndrome，FRNS）患者，建议采用类固醇保留剂，或低剂量维持 PDN 隔日或每日剂量。建议在儿童中使用类固醇保留剂。当患者在接受初始药物治疗时没有得到控制时，建议改用不同的类固醇保留剂。建议在所有持续缓解至少 12 个月的儿童中，考虑逐渐减少和停止使用泼尼松、左旋咪唑、霉酚酸酯或钙调磷酸酶抑制剂的维持治疗。7. 钙调神经磷酸酶抑制剂（calmodulin inhibitor，CNI）［环孢素 A（CsA）、他克莫司（TAC）］：①当使用 CNIs 时，建议进行治疗性药物监测，以确保最佳剂量。②建议给予最低的有效 CNI 剂量，以维持患者的治疗控制。③建议避免长期使用 CNIs 总共超过 2～3 年。④如果必须继续进行 CNI，建议在 2～3 年后考虑进行肾活检。8. 环磷酰胺（Cyclophosphamide，CTX）：①建议当患者处于类固醇诱导缓解期时开始口服。②建议 CTC 的最大累积剂量不超过 168 mg/kg。③如果依从性不确定，可以给予单个疗程的每月静脉注射 CTX［500 mg/m^2 每剂量（最大单次剂量 1g）×6 个月］。④建议使用 CTX 联合隔日口服 PDN。⑤建议在治疗期间维持高尿量摄入量，以确保治疗期间的高尿量。9. 左旋咪唑：①建议 PDN 在推荐剂量达到缓解后，应用左旋咪唑。②建议在基线时测量抗中性粒细胞胞浆抗体（Antineutrophil cytoplasmic antibody，ANCA）如果可行，在治疗期间每 6～12 个月测量 1 次。③建议临床监测皮疹，每 3～4 个月测量全血计数和肝转氨酶。10. 霉酚酸酯/霉酚酸钠：建议开始治疗时，儿童仍接受日间类固醇治疗，同时建议使用治疗性药物监测。11. 利妥昔单抗（Rituximab，RTX）：建议对 FRNS 或 SDNS 儿童在使用至少一种足够剂量的其他类固醇保留剂治疗后未得到治疗控制，特别是在不依从性的情况下使用 RTX 作为类固醇保留剂。12. 其他：不建议咪唑瑞滨、阿奇霉素、硫唑嘌呤或促肾上腺皮质激素用于治疗 SSNS 儿童。13. 辅助措施：①一般措施。建议评估处于急性肾病状态下的儿童的体积状态；不建议对 SSNS 患者进行常规的液体限制，在医院出现低钠血症（<130 meq/L）和/或严重水肿时限制用药；建议在中度或重度水肿复发时采用低盐饮食，在缓解时采用正常的盐摄入量；建议对所有 SSNS 儿童进行高血压监测，并对合并的、持续性高血压的儿童遵循当前的高血压指南；建议在 SSNS 中不要使用血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）或血管紧张素受体阻滞剂（angiotensin receptor blockers，ARB），以控制复发时的水肿或高血压。②对于低血容量或急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）。对于有低血容量征象的患者，建议停用利尿剂，并停用 ACEi 或 ARBs；建议对有低血容量征象（包括少尿、AKI、毛细血管回流时间延长、心动过速和腹部不适）的患者注射白蛋白，并加入速尿。对于无低血容量的 AKI 患者，建议对 AKI 进行一般治疗，包括联合用药、避免肾毒性药物和在适当时调整药物剂量。③严重水肿的处理。对于严重水肿的患者，建议注射白蛋白，持续 4～6 h，并加入速尿静脉注射。对于利尿剂超载、水肿、高血压的儿童，建议考虑使用利尿剂和限盐进行降压治疗。④预防血栓形成。建议在急性肾病发作期间避免固定和血管内容量收缩；不建议对处于急性肾病期的儿童和青少年进行常规的预防性抗凝或抗血小板治疗；建议在复发期间考虑预防性抗凝治疗。14. 预防和治疗病毒和细菌感染：①抗生素。②免疫球蛋白输注。③疫苗接种。15. 骨骼健康保护：关注长期服用类固醇的不良反应，建议儿童有足够的膳食钙摄入量，摄入量不足的儿童则口服钙补充，如果维生素 D 缺乏，建议遵循国家治疗指南。16. 急性肾病状态下的间歇性内分泌和代谢变化：①下丘脑－垂体－肾上腺轴的抑制：建议采取预防肾上腺功能不足的措施，包括尽可能缩短持续时间和降低 PDN 的剂量。②短暂性异常：不建议在 SSNS 复发期间常规进行甲状腺激素替代治疗；不推荐在 SSNS 复发期间使用常规的降脂药物。17. 生活方式和营养：定期体育活动、健康饮食、水肿严重时低盐饮食，缓解后正常盐摄入量、优质蛋白饮食、日常生活中注意防晒。18. 过渡：使用标准化的评估表格和问卷，基于患者的病情和病史，定期评估患者是否具有过渡到成人护理的条件；在过渡后，建议对患者的详细病史进行全面审查，并适当转移所有相关信息

3 讨论

本研究纳入国内外指南或共识共 14 部，经过比较分析，各指南或共识对 NS 的治疗主要集中在以下方面。

3.1 抑制免疫与炎症反应

主要应用糖皮质激素（泼尼松、甲泼尼龙等）和免疫抑制剂（环磷酰胺、环孢素 A、他克莫司、霉酚酸酯等）以抗炎和抑制异常免疫。糖皮质激素的应用须遵循“足量、缓慢减量、长期维持”的原则，在免疫抑制治疗过程中，根据患者的个人情况制定个体化治疗方案，不同的病理类型采用不同的免疫抑制剂，或多药联合治疗。同时要注意药物的不良反应，用药期间密切监测血常规、肝肾功、药物浓度等指标。

3.2 降低尿蛋白

临床多应用血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）如贝那普利或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（angiotensin receptor blockers，ARB）如氯沙坦等降低患者尿蛋白水平。

3.3 尿消肿

轻度水肿一般情况不需治疗，适度限制盐和液体摄入；中度水肿应用环状利尿剂或保钾利尿剂；对于利尿剂无效或难治性水肿可予静脉输注白蛋白。

3.4 其他治疗

①降脂：他汀类药物可以降低 NS 患者的甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平。②饮食：限钠、优质蛋白饮食。③运动：除急性期血压异常或肺水肿等特殊情况外，不要过度限制运动，以免患儿出现急性血栓、肥胖、药物性骨质疏松等问题。④感染和免疫接种：NS 患者免疫功能低下，获得性感染可能引发严重疾病，建议适时进行免疫接种，对免疫功能低下的患者使用非活性和减毒活疫苗，在长期、大剂量的固醇类剂或免疫抑制剂治疗的情况下，建议在专家指导下应用预防性抗生素。⑤肾活检：对符合肾活检指征的患者进行肾活检，尽早明确病理诊断，制定个体化治疗方案。⑥透析或肾移植：适用于肾功能衰竭的患者。

3.5 预防调护

在医师指导下，养成健康的生活方式，预防感冒，了解用药期间注意事项，预防并发症，做好自我健康管理。近年来，随着人们生活压力的不断增加，精神压力与疾病之间的关联逐渐引起人们的重视，有指南[12]提出精神压力与 NS 复发之间的关系应引起临床重视。

肾病综合征的治疗以糖皮质激素为一线药物，同时根据患者不同病理类型选择不同免疫抑制剂，对于蛋白尿、水肿等临床症状以对症处理为主，但是，长期应用激素和免疫抑制剂易出现各种并发症或不良反应，给患者的生命健康和生活质量带来巨大压力，各类药物不良反应具体见表 2。

肾病综合征属于中医学“水肿”“尿浊”等范畴，基本病机为本虚标实，以肺脾肾三脏亏虚为本，以外感、水湿、湿热、瘀血为标，中医学辨病与辨证相结合，治疗当扶正祛邪，兼以标本兼顾。近年来，随着研究的深入，中医药在 NS 治疗中改善患者症状和减轻激素及免疫抑制剂不良反应的特色优势逐渐引起临床重视，为疾病诊治提供了新方向。

实验研究表明，中医药在提高疗效、缓解患者临床症状方面特色优势明显。雷公藤甲素可以通过抑制 NF－κB/GADD45B/p38 MAPK 信号通路进而减缓足细胞凋亡，同时可抑制蛋白尿的产生[23]，雷公藤内酯在抑制细胞凋亡的同时还可以恢复细胞生存[24]。雷公藤多苷及其雷公藤多苷组分 n2（tripterygium wilfordii glycoside component n2，TG－N2）均可以通过抑制肾组织中凋亡关键蛋白酶－半胱氨酸蛋白酶－3（Caspase－3）的活性，进而抑制足细胞凋亡[25]。黄芪甲苷不仅可以抑制足细胞的凋亡，还可对 TGF－β/Smad 信号通路进行阻断，进而改善肾间质纤维化[26]。黄芩素通过作用于肾脏基质金属蛋白酶 9（renal matrix metalloproteinase－9，MMP9）、前列腺素内过氧化物合酶 2（prostaglandin endoperoxide synthase 2，PTGS2）、白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）等靶点，抑制足细胞凋亡，提高细胞活性，从而减轻患者蛋白尿，保护肾脏[27]。桂枝的主要活性成分桂皮醛，可以通过抑制 MAPK 通路而起到保护肾脏的作用[28]。临床观察发现，中医药联合激素非拖尾疗法治疗儿童 RNS 能降低尿蛋白，升高血浆白蛋白，降低血脂，改善中医证候，提高生存质量，提高临床疗效[29－30]。中西医结合治疗有利于减少疾病复发、降低激素用量、减少眼部不良反应[31]。还可有效缓解骨质疏松临床症状，提高骨密度，改善骨代谢相关水平[32－34]。

表 2 各类药物及不良反应

药物	不良反应
糖皮质激素	包括诱发或加重感染、消化性溃疡、水钠潴留、高血压、精神症状、医源性皮质醇增多症、类固醇性糖尿病、骨质疏松、股骨头无菌性坏死等。在治疗过程中应注意对其不良反应的观察和防治
烷化剂	包括骨髓抑制、肝损害、出血性膀胱炎、胃肠道反应、感染脱发及性腺损害等。用环磷酰胺（CTX）当天多饮水、适当水化以及尽量上午用药，可减少出血性膀胱炎的发生。常规在用药前，用药后 1、3、7 及 14 d 监测血常规和肝功能，有助于及时发现和预防骨髓抑制及肝损害的发生。性腺损害常与 CTX 累积剂量相关
钙调神经磷酸酶抑制剂	环孢素的主要不良反应包括：感染、肝肾毒性、高血压、手颤、高尿酸血症、多毛等。环孢素长期使用可导致肾小管萎缩、肾间质纤维化和肾小动脉硬化的风险，因此对于治疗前已有血肌酐升高，和（或）肾活检有明显肾间质小管病变者应慎用。用药期间需密切监测血药浓度及肝肾功能。他克莫司的主要不良反应包括：血糖升高、高血压、肾毒性等。用药期间需密切监测血药浓度、肾功能和血糖
吗替麦考酚酯	感染、胃肠道反应、骨髓抑制、肝损害等。用药期间应密切监测血常规、肝功能

在激素应用的不同阶段采用中医药分阶段治疗可显著改善单纯应用激素的不良反应[35]：①在激素大剂量应用阶段，中

医理论认为激素乃阳刚之品,性燥热易损肝肾之阴,易出现阴虚火旺之候,应用增液汤、二至丸等以滋阴降火、温补肾气,常用药物为:黄芪、黄柏、女贞子等药物[36-37]。亦有观点认为,激素的大剂量应用会损伤机体阳气致水湿难消,主张以五苓散等利水消肿[38-39]。②在激素减量阶段,阴虚火旺症状逐渐缓解,易出现阳虚证候,治以金匮肾气丸等温补肾阳,兼以活血化瘀。常用药物为:熟地黄、山药、丹皮、泽泻、茯苓、白芍、巴戟天、车前子、肉桂[40]。亦有观点认为患者在此阶段会出现阴虚向气虚的转化,出现气阴两虚之证。治以参芪地黄汤等益气养阴,常用药物为:丹参、沙参、党参、黄芪、麦冬、知母等[41]。③在激素小剂量维持阶段,随着药物剂量减少,不良反应渐消,患者正气渐复,此阶段中医辨证多为脾肾阳虚,治以金匮肾气丸等温补脾肾,常用药物为:熟地黄、淫羊藿、菟丝子等[42]。④在停药后调理阶段,患者极易因感染而病情复发,根本原因仍在于脾肾阳虚,治以四君子汤、补中益气汤等固本培元,常用药物为:党参、黄芪、白术、茯苓等[43-44]。同时临床观察发现,各种中医特色疗法也在 NS 治疗中具有显著优势。针刺补泻手法联合中医药治疗可有效提高患者肾功能水平,降低中医证候积分,使血液流变学指标得到明显改善[45]。穴位贴敷作为辅助疗法在改善患者水肿、尿蛋白状况方面疗效显著,相较药物治疗可减轻对患者造成的肝肾负担[46-47]。温针灸在辅助治疗难治性肾病综合征时,可提高总有效率,改善中医证候和实验室指标,降低 24 h 尿蛋白[48]。中医药膳贯彻“药食同源、隐药于食”的理念,在肾病综合征的辅助治疗中,根据患者不同证型采用不同类型药膳,脾肾阳虚者给予温补脾肾类药膳,肝肾阴虚者给予滋补肝肾类药膳,观察表明中医药膳在改善患者水肿和尿蛋白水平方面疗效确切[49]。

在本文纳入的指南或共识中,仅有 2 部与中医药有关的指南[13,16],指南均来自中国,提及中医药治疗作为辅助疗法,另外 12 部中外指南或共识均未提及中医药治疗相关内容。表明国内对中医药在 NS 治疗中发挥的作用较为认可,但重视度不足,且中医药治疗 NS 尚未获得国际社会广泛认同。这种情况与大多数治疗方案缺乏高等级循证证据或部分中医药具有不良反应等因素有关,但是考虑到中医学特点,部分临床上行之有效的古籍验方和医家经验,虽缺乏循证证据,或文献证据较低,但是实践证明这些方案确有疗效。因此建议 NS 治疗方案的选择时,在重视循证证据作用的同时,也要避免对循证证据的过度依赖。

肾病综合征是一种临床综合征,症状多发,病理类型多样,危害较大。临床实践表明单一药物或疗法难以取得较好的疗效,多种治疗方式相结合,优势互补,将会对疾病的治疗产生事半功倍之效。中医学作为我国历史悠久的优秀传统文化结晶,注重整体观念和辨证论治,经过不断地临床实践,已经对本病形成了一套系统的治疗理论,临床实践业已证实,中医药对于减轻激素和免疫抑制剂不良反应、提高疗效等方面疗效显著,中西医结合治疗将成为本病治疗的必然趋势,这一趋势也体现在中国近些年制定的指南中。但是,就中西医结合治疗而言,联合治疗的疗效和安全性以及如何走出国门面向世界,仍存在缺乏严谨的循证证据进行佐证的问题,如何制定更加符合临床实际更加适应患者病情的个体化治疗方案,仍需进一步地探讨。

参考文献

[1] GO A S, TAN T C, CHERTOW G M, et al. Primary nephrotic syndrome and risks of ESKD, cardiovascular events, and death: the Kaiser permanente nephrotic syndrome study[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(9): 2303-2314.

[2] 耿海云,陈朝英,涂娟,等. 不同方案泼尼松治疗儿童原发性肾病综合征的疗效及复发危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2022,24(8):853-857.

[3] HEJAZIAN S M,ZUNUNI VAHED S,MOGHADDAS SANI H, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome: pharmacogenetics and epigenetic points and views[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2020, 13(2): 147-156.

[4] 蒋羽, 刘勇国, 殷路, 等. 国医大师吕仁和治疗肾病综合征的药物网络分析[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(10): 160-164.

[5] 阳海平, 杨霞, 李秋. 儿童原发性肾病综合征发病机制研究现况及展望[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(9): 1008-1013.

[6] 黄宇新, 赵雄, 胡仕畅, 等. 肾病综合征中西医结合治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(2): 219-221.

[7] 丁敏, 冯跃华, 姚鑫儿. 固精益肾方联合西药治疗肾病综合征的近期疗效及对血清免疫球蛋白及补体的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(4): 969-973.

[8] 胡明格, 李雪军, 杜梦珂, 等. 丁樱教授治疗儿童难治性肾病综合征经验探析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12(2): 141-144.

[9] 谢雨涵, 王圣治. 肾病综合征足细胞损伤机制及中医药干预研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(9): 1763-1767.

[10] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(6): 467-474.

[11] KAKU Y, OHTSUKA Y, KOMATSU Y, et al. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: general therapy[J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(1): 34-53.

[12] NISHI S, UBARA Y, UTSUNOMIYA Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014[J]. Clin Exp Nephrol, 2016, 20(3): 342-370.

[13] 肾脏病相关专家小组. 安徽省成人肾病综合征分级诊疗指南(2016 年版)[J]. 安徽医学,2017,5:1-34.

[14] PASINI A, BENETTI E, CONTI G, et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse[J]. Ital J Pediatr, 2017, 43(1): 41.

[15] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55

(10): 729 - 734.
[16] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 激素耐药型肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(11): 805 - 809.
[17] TRAUTMANN A, VIVARELLI M, SAMUEL S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid - resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(8): 1529 - 1561.
[18] WEBER LT, TÖNSHOFF B, GRENDA R, et al. Clinical practice recommendations for recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis/steroid - resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Transplant, 2021, 25(3): e13955.
[19] BOYER O, SCHAEFER F, HAFFNER D, et al. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet - ESPN Working Group[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17: 277 - 289.
[20] KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES GLOMERULAR DISEASES WORK GROUP. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100(4S): S1 - S276.
[21] WADA T, ISHIMOTO T, NAKAYA I, et al. A digest of the Evidence - Based Clinical Practice Guideline for Nephrotic Syndrome 2020[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(12): 1277 - 1285.
[22] TRAUTMANN A, BOYER O, HODSON E, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid - sensitive nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2023, 38(3): 877 - 919.
[23] WANG L, ZHANG L W, HOU Q, et al. Triptolide attenuates proteinuria and podocyte apoptosis via inhibition of NF - κB/GADD45B[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 10843.
[24] YANG Y Q, LIANG J, HAN X D, et al. Dual - function of triptriolide in podocytes injury: inhibiting of apoptosis and restoring of survival [J]. Biomedecine Pharmacother, 2019, 109: 1932 - 1939.
[25] WANG X W, TIAN R M, YANG Y Q, et al. *Tripterygium* glycoside fraction n2 ameliorates adriamycin - induced nephrotic syndrome in rats by suppressing apoptosis[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 257: 112789.
[26] ZHOU X, SUN X, GONG X, et al. Astragaloside Ⅳ from *Astragalus membranaceus* ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF - κB in vivo and in vitro[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 42: 18 - 24.
[27] 窦一田, 尚懿纯, 刘春柳. 基于网络药理学的“柴胡 - 黄芩”药对干预足细胞病变作用机制探索[J]. 中国药房, 2021, 32(4): 425 - 431.
[28] 何丹, 李强, 孙继佳, 等. 桂枝抗肾病综合征作用机制的网络药理学研究[J]. 中成药, 2022, 44(6): 2014 - 2020.
[29] 倪锦玉, 张蒙蒙, 任相阁, 等. 中药联合激素非拖尾疗法治疗儿童难治性肾病综合征的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(7): 669 - 676.
[30] 倪锦玉,翟文生,李乐,等. 基于激素联合环磷酰胺观察益气化瘀清热方序贯辨证治疗儿童难治性肾病综合征临床疗效[J]. 中华中医药杂志,2022,37(12):7521 - 7525.
[31] 曹广海,魏磊,刘玉洁,等. 补肾活血汤辅助泼尼松对原发性肾病综合征儿童眼部不良反应、视盘结构参数、复发的影响[J]. 中华中医药学刊,2023,41(9):140 - 147.
[32] 佟颖, 刁志惠, 孙乐, 等. 益肾壮骨法治疗系统性红斑狼疮患者继发的激素性骨质疏松症 48 例的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(9): 1214 - 1218.
[33] 杜旭召, 邓素玲, 杨豪. 补肾活血通络汤治疗糖皮质激素致骨质疏松症临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 193 - 197.
[34] 战美玲,田永萍. 补肾益骨方辨证加减联合碳酸钙 D3 片对围绝经期骨质疏松症患者疗效及其对骨代谢指标的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(8):1115 - 1118.
[35] 唐镕, 唐卷壹, 孙香娟, 等. 中药分阶段治疗小儿肾病综合征研究近况[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(4): 162 - 166.
[36] 刘智颖. 邓俊芷教授治疗小儿肾病综合征经验整理[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
[37] 王龙, 高敏, 丁樱. 丁樱教授辨治小儿肾病综合征经验举隅[J]. 中国中西医结合儿科学, 2017, 9(4): 361 - 363.
[38] 张雪荣, 刘晓鹰, 王文广. 刘晓鹰教授五联疗法治疗小儿难治性肾病[J]. 中医药通报, 2010, 9(2): 23 - 24.
[39] 刘洋. 刘晓鹰教授“分段论治”法治疗儿童难治性肾病综合征的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
[40] 肖黎明, 翟文生, 高旭光, 等. 翟文生治疗激素撤减阶段复发的小儿肾病综合征的经验[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(22): 76 - 77, 88.
[41] 张世龙, 马登娟, 朱瑛, 等. 肾病综合征的激素合理应用与中医辨证治疗的体会[J]. 甘肃科技纵横, 2012, 41(3): 161 - 162.
[42] 陈哲, 李惠林, 刘雪梅, 等. 王孟庸运用中药配合激素治疗肾病综合征经验[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(1): 192 - 196.
[43] 张军利. 57 例小儿肾病综合征复发的危险因素分析及诊治探讨[J]. 临床医学,2019,39(8): 76 - 77.
[44] 连俊兰, 王海云, 邵征洋, 等. 盛丽先运用风药治疗儿科疾病经验[J]. 中医杂志, 2020, 61(16): 1417 - 1420.
[45] 张莉, 熊毅. 针刺补泻手法联合天阳丸合玉液汤治疗原发性肾病综合征疗效观察[J]. 四川中医, 2022, 40(10): 191 - 194.
[46] 王洁琼. 肾病治疗仪配合中药穴位贴敷辅助治疗小儿原发性肾病综合征脾肾阳虚型的临床观察[D]. 太原: 山西中医学院, 2016.
[47] 邹迪,固本培元消水膏穴位贴敷疗法治疗脾肾阳虚型肾水(难治性肾病综合征水肿)干预作用的研究[Z]. 长春:长春中医药大学附属医院,2019.
[48] 郑德喜. 补中益气汤加味联合温针灸治疗难治性肾病综合征的临床研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
[49] 赵芸芸. 中医药膳辅助治疗肾病综合征患者水肿的应用效果评估[J]. 中国食品工业,2023(3):117 - 119.