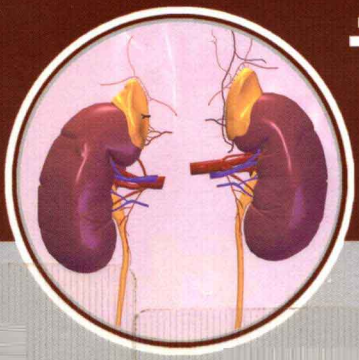
• 中国医师协会专科医师培训参考教材 •

成人原发性肾病综合征治疗专家共识



主编　李学旺

人民卫生出版社

中国医师协会专科医师培训参考教材

成人原发性肾病综合征治疗专家共识

主　　编　李学旺
副 主 编　赵明辉　顾　勇
主编助理　陶建瓴

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

成人原发性肾病综合征治疗专家共识/李学旺主编.—北京:人民卫生出版社,2011.7

ISBN 978-7-117-14576-3

Ⅰ.①成… Ⅱ.①李… Ⅲ.①原发性疾病—肾病综合征—治疗 Ⅳ.①R692.05

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第125734号

门户网:www.pmph.com	**出版物查询、网上书店**
卫人网:www.ipmph.com	**护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训**

版权所有,侵权必究!

成人原发性肾病综合征治疗专家共识

主　　编: 李学旺
出版发行: 人民卫生出版社(中继线010-59780011)
地　　址: 北京市朝阳区潘家园南里19号
邮　　编: 100021
E-mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754　010-65264830
　　010-59787586　010-59787592
印　　刷: 北京铭成印刷有限公司
经　　销: 新华书店
开　　本: 850×1168　1/32　　**印张:** 3
字　　数: 59千字
版　　次: 2011年7月第1版　2011年7月第1版第1次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-14576-3/R·14577
定　　价: 12.00元
打击盗版举报电话:010-59787491　E-mail:WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

编　委

（按汉语拼音排序）

陈　楠（上海交通大学医学院附属瑞金医院）
付　平（四川大学华西医院）
顾　勇（复旦大学附属华山医院）
胡　昭（山东大学齐鲁医院）
李　静（山西医科大学第二医院）
李荣山（山西医科大学第二医院）
李学旺（中国医学科学院北京协和医院）
李雪梅（中国医学科学院北京协和医院）
刘　刚（北京大学第一医院）
刘　健（新疆医科大学第一附属医院）
刘少军（复旦大学附属华山医院）
刘章锁（郑州大学第一附属医院）
梅长林（第二军医大学上海长征医院）
牛建英（复旦大学附属上海市第五人民医院）
裴　斐（山东大学齐鲁医院）
乔颖进（郑州大学第一附属医院）
秦　岩（中国医学科学院北京协和医院）
任野平（哈尔滨医科大学附属第二医院）
陶建瓴（中国医学科学院北京协和医院）
王力宁（中国医科大学附属第一医院）
王　梅（北京大学人民医院）
杨　冰（北京大学人民医院）
姚　丽（中国医科大学附属第一医院）
余学清（中山大学附属第一医院）
张　凌（四川大学华西医院）
张　彤（第二军医大学上海长征医院）
张　文（上海交通大学医学院附属瑞金医院）
赵明辉（北京大学第一医院）

参加共识写作的专家 （按汉语拼音排序）

陈 楠 付 平 顾 勇 胡 昭 李荣山
李学旺 李雪梅 刘 健 刘章锁 梅长林
任野平 王力宁 王 梅 余学清 赵明辉

参加共识写作的专家助理 （按汉语拼音排序）

李 静 刘 刚 刘少军 牛建英 裴 斐
乔颖进 秦 岩 陶建瓴 杨 冰 姚 丽
张 凌 张 彤 张 文

试读结束，需要全本PDF请购买 www.ertongb

前　言

原发性肾病综合征的治疗是肾脏病医师及内科医师的临床基本功。选择合适的药物，既能诱导缓解、控制病情的长期稳定，又使治疗的副作用降到最低，这是治疗肾病综合征的最终目的。自20世纪50年代，糖皮质激素及细胞毒药物用于治疗肾病综合征以来，已积累了丰富的经验。目前这两类药物仍是治疗肾病综合征的主要药物。由于肾病综合征的病理类型及患者的年龄和其他基础情况不同，使得对治疗的反应存在很大的差别。不少患者对糖皮质激素和（或）细胞毒药物出现抵抗、依赖以及病情反复发作，故寻找新的药物是半个多世纪以来医务工作者所承担的共同工作。

近年来，钙调神经磷酸酶抑制剂（包括环孢素和他克莫司）、吗替麦考酚酯等先后用于治疗肾病综合征。面对诸多的药物，如何选择、使用，治疗的疗程，药物的副作用等都是临床医师应该掌握的知识和技能。对于上述问题，需要专家的共识和治疗的规范，以用于指导广大医师的临床工作。

本专家共识，针对成人原发肾病综合征常见的3种病理类型，微小病变型肾病、局灶节段性肾小球硬化症和膜性肾病，以循证医学的原则为指导，给出了各病的推荐治疗方案，阐述了糖皮质激素及各类免疫抑制剂在原发性肾病综合征治疗中的选择原则、治疗的疗程、药物的副作用，以使治疗更为规

范。本共识还附录了主要药物的药理学作用机制、主要副作用，以供参考。

我们期待更多的医生能够从此专家共识中获益，也期待更多的原发性肾病综合征患者得到更为合理的治疗。

感谢各位专家和工作人员为此共识的编写所付出的辛勤努力。

2011-5

目　录

第一章　肾病综合征概述…… 1

第二章　原发性肾病综合征治疗专家共识摘要… 3

一、微小病变型肾病肾病综合征治疗专家共识摘要…… 3

二、局灶节段性肾小球硬化症肾病综合征治疗专家共识摘要…… 4

三、膜性肾病肾病综合征治疗专家共识摘要… 5

第三章　原发性肾病综合征治疗专家共识解读… 7

一、微小病变型肾病肾病综合征治疗专家共识解读…… 7

二、局灶节段性肾小球硬化症肾病综合征治疗专家共识解读……19

三、膜性肾病肾病综合征治疗专家共识解读…32

第四章　糖皮质激素和常用免疫抑制剂概述……42

一、糖皮质激素……42

二、环磷酰胺……48

三、环孢素……50

四、他克莫司……59

五、吗替麦考酚酯……62

参考文献……64

第一章

肾病综合征概述

肾病综合征是各种肾脏疾病，主要是肾小球疾病引起的临床综合征。肾病综合征的定义为：大量蛋白尿＞3.5g/d；低白蛋白血症，血浆白蛋白＜30g/L；常伴程度不等的水肿和高脂血症。大量蛋白尿是肾病综合征的最主要临床表现之一。

肾病综合征可由原发和继发因素引起。不伴有已知的全身性疾病或其他疾病的肾病综合征称为原发性肾病综合征。成人原发性肾病综合征中主要的病理类型为微小病变型肾病（minimal change disease，MCD）、局灶节段性肾小球硬化症（focal segmental glomerulosclerosis，FSGS）和膜性肾病（membranous nephropathy，MN）。成人原发性肾病综合征中三种病理类型的相对患病率分别为：MN 30%～40%[1]；FSGS 20%～30%[2]；MCD 10%～15%[3]。事实上具有上述三种病理学表现的肾病综合征，并非都是原发性的肾病综合征。

原发性肾病综合征对治疗反应不一，其中，完全缓解指：蛋白尿降至≤0.20g/d，血浆白蛋白＞35g/L，肾功能正常或好转；部分缓解指：蛋白尿降至0.21～3.4g/d±蛋白尿相对于基线下降≥50%，肾功能稳定；复发：获得完全缓解超过1个月后出现尿蛋白≥3.5g/d[3]；糖皮质激素抵抗、依赖和反复复发

者称为“难治性肾病综合征”：糖皮质激素抵抗是指使用糖皮质激素治疗[泼尼松 1mg/(kg•d)]或相应剂量的其他类型的糖皮质激素 12～16 周无效；糖皮质激素依赖是指糖皮质激素治疗取得缓解，于停药或减量后 2 周内复发；反复复发是指糖皮质激素治疗取得完全缓解后，6 个月内复发 2 次、12 个月内复发 3 次或以上。

肾病综合征患者治疗的目标是维持肾病综合征的长期完全缓解，降低患者肾病综合征状态的各种并发症，维持良好的肾功能，提高患者的远期存活率和肾脏存活率。为此，一方面是取得和维持肾脏病的缓解，同时，又要小心规避治疗可能带来的副作用。以最小的治疗代价获取最多的治疗益处，这种治疗战略贯穿每一个患者的全部治疗过程中。在疾病治疗的任何阶段，都要给予恰当的支持治疗(包括容量管理、血压调整、饮食指导、调脂治疗、预防并发症等)。严格监测激素和(或)免疫抑制剂的副作用对保证规范合理的治疗和尽可能达到肾病综合征持续完全缓解是十分重要的。在取得疗效的同时为避免治疗带来的严重副作用，按照患者临床具体情况给以分类和分度的治疗是十分必要的。

第二章

原发性肾病综合征治疗专家共识摘要

一、微小病变型肾病肾病综合征治疗专家共识摘要

MCD 的典型临床表现是肾病综合征，仅 15% 左右患者伴镜下血尿，一般无持续性高血压和肾功能减退，发展到终末期肾脏病（ESRD）的不多见。糖皮质激素能够明显提高患者早期达到完全缓解的比例，为治疗首选。泼尼松 1mg/（kg•d）（最大不超过 80mg/d），大约 76% 患者在治疗 8 周达到完全缓解，最长可以观察到 16 周。治疗期间要注意糖皮质激素剂量的调整，之后每 2～4 周减少原使用量的 10%，15mg/d 以下时减量应该更加缓慢，以减少复发。

对于糖皮质激素依赖或反复复发患者，可以泼尼松 1mg/（kg•d）、环磷酰胺 2mg/（kg•d）联合治疗 12～16 周。若该治疗不能维持患者长期缓解，或对于有糖皮质激素使用禁忌和糖皮质激素抵抗患者，使用环孢素治疗，起始剂量 3.5～4mg/（kg•d），滴定谷浓度在 125～200ng/ml，4～6 个月后，如果出现部分缓解或完全缓解，则开始缓慢减量，每 1～2 个月减 0.5mg/（kg•d），疗程至少 1 年，可以小剂量［1～1.5mg/（kg•d）］长期维持。联合使用小剂量糖皮质

试读结束，需要全本PDF请购买 www.ertongb

激素[泼尼松 0.5mg/(kg·d)或以下]可以提高缓解率。如果无效，应停用环孢素，考虑肾活检核查诊断后，再考虑使用他克莫司、吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤。

为减少激素依赖患者对糖皮质激素的依赖程度以及对环孢素抵抗的患者可试用他克莫司，起始剂量 0.05～0.1mg/(kg·d)，滴定谷浓度 5～10ng/ml，4～6 个月后，如果出现部分缓解或完全缓解，则开始缓慢减少剂量。其临床使用经验仍需积累。

对上述治疗无效的患者，可以试用吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤。

二、局灶节段性肾小球硬化症肾病综合征治疗专家共识摘要

FSGS 是以局灶节段分布的肾小球硬化为基本病理改变的一组肾小球疾病，病因包括原发性、继发性和遗传性三大类，病理上分为：塌陷型、尖端型、细胞型、门部型和非特异型。

100% 患者有不同程度的蛋白尿，60% 以上为肾病综合征，约 50% 患者有不同程度血尿，1/3 患者起病时伴有高血压、肾功能不全，常有肾小管功能受损表现。持续肾病综合征若不予治疗，在 5～10 年内将有超过 50% 的患者进入 ESRD。

由于单独使用糖皮质激素治疗完全缓解率低，长期大剂量[泼尼松 1mg/(kg·d)]使用常伴有糖皮质激素明显副作用，首选治疗方案是足量糖皮质激素[泼尼松 1mg/(kg·d)]联合环磷酰胺或小剂量糖皮质激素[泼尼松 <0.5mg/(kg·d)]联合环孢素治疗。他克莫司[0.05～0.1mg/(kg·d)，血药谷浓度 5～10ng/ml]对环孢素无效的患者可能有效。对于

糖皮质激素依赖、反复复发者，环磷酰胺、环孢素、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯（1～2g/d，3～6个月）可能有利于延长维持缓解时间。

上述治疗无效的患者，可以试用利妥昔单抗或血浆置换。

三、膜性肾病肾病综合征治疗专家共识摘要

大部分MN患者表现为肾病综合征，其余患者为非肾病范围内蛋白尿。50%的患者可有镜下血尿，罕见有红细胞管型或肉眼血尿。大部分患者血压正常。大多数患者起病初肾功能正常，通常肾功能不全进展比较缓慢。

MN的自然病程差异较大，部分患者自然缓解，部分患者则进展至ESRD。肾功能正常、蛋白尿持续小于4g/d为低危患者；肾功能正常或基本接近正常、尿蛋白为4～8g/d为中危患者；肾功能不正常或持续恶化、尿蛋白＞8g/d者为高危患者。对于中、低危患者，可先考虑仅应用非免疫抑制治疗。对于高危患者，则需要积极的免疫抑制治疗；单独使用糖皮质激素治疗不能有效提高完全缓解率，也不能改善肾脏长期存活。免疫抑制治疗首选糖皮质激素与烷化剂的联合使用；对足量糖皮质激素有顾虑或者有糖皮质激素禁忌证时，可单用环孢素或环孢素与小剂量糖皮质激素联合治疗；环孢素缓慢减量后，小剂量[1～1.5mg/(kg•d)]长期维持可以避免复发。他克莫司在缓解蛋白尿和保护肾功能方面也有一定效果，其治疗方案仍待经验积累后方可确定。吗替麦考酚酯在短期减少尿蛋白上可能有些作用，因缺乏更多有效性证据，仅在上述治疗无效时

考虑。硫唑嘌呤不能提高 MN 患者尿蛋白的总体缓解率，亦不能提高肾脏长期生存率。不推荐作为 MN 的常规免疫抑制治疗制剂。

第三章

原发性肾病综合征治疗专家共识解读

一、微小病变型肾病肾病综合征治疗专家共识解读

（一）概述

微小病变型肾病（MCD）的发病高峰年龄在儿童和青少年，约占10岁以内儿童肾病综合征的70%～90%，是儿童肾病综合征最常见的原因，男性多发。在成人，MCD约占所有原发性肾病综合征的10%～15%，常见于年轻人和老年人，男女发病比例近似。MCD大多为原发，少数可继发于肿瘤、药物、感染、遗传性过敏症，微小病变也可与其他肾脏病合并出现[4]。

与儿童相比，成人MCD除在发病率、性别比例不同外[5]，初始激素治疗方案[6]、对激素治疗的反应[7]、并发症[8]、复发[9]和预后[10]等方面都明显不同。成人MCD典型临床表现是肾病综合征，仅15%左右伴镜下血尿，一般无持续性高血压和肾功能减退。

光镜下肾小球基本正常，近曲肾小管上皮细胞可见脂肪变性。免疫荧光检查阴性。电镜下有广泛的肾小球脏层上皮细胞足突融合。MCD的具体发病机制尚不清楚，已有研究发现与T细胞功能紊

乱，亚群失衡（Th1 和 Th2 的不平衡）有关[11, 12]，也发现微小病变中经细胞免疫产生性质尚不明确的淋巴因子能改变肾小球基底膜（GBM）的通透性，产生大量蛋白尿[13, 14]。

儿童 MCD 预后比成人好，至少 70% 儿童患者在进入成人期时没有肾脏损害表现和尿检异常。成人 MCD 患者超过 90% 存活 10 年以上，发展到 ESRD 的不多，但有些患者可并发严重的急性肾衰竭，主要见于年长者或原有严重高血压者[15]。成人对糖皮质激素的治疗反应比儿童慢，自发缓解不多[10]。在第一次完全缓解后，将近 2/3 的成人会有一次或多次复发，25% 变成反复复发[9]。但在环磷酰胺治疗后，复发比例稍低于儿童，缓解更加稳定[10]。

治疗成人 MCD 到达持续缓解的有效治疗方案不如治疗儿童患者的方案那样明确。最有效的治疗激素抵抗和反复复发的免疫抑制剂选择也都缺乏随机对照试验的有力证据。糖皮质激素也是成人 MCD 肾病综合征治疗的首选，对于难治性肾病综合征，可联合使用糖皮质激素和环孢素或其他免疫抑制剂。

（二）糖皮质激素

51 例反复发作或激素依赖的患儿接受了肾活检并确定为 MCD 肾病综合征，活检后给 8 周环磷酰胺，对患者治疗后至少 2 年的临床经过进行分析，发现患者对激素治疗的敏感性是决定患儿预后的主要临床指标[16]。

前瞻性观察 114 例儿童肾病综合征 5～14 年，对糖皮质激素治疗 8 周有效者为 94 例 /114 例，平均年龄 3.5 岁，没有缓解的患儿平均年龄是 5 岁。在 20 例 8 周激素治疗没有缓解的患儿中，13 例在

随访中缓解，而 7 例激素抵抗患者中 4 例死于肾衰竭，笔者认为对 8 周激素治疗的反应性是判断预后的重要指标[17]。

20 世纪 50 年代的观察研究显示糖皮质激素治疗能使成人 MCD 迅速缓解。直到 70 年代，才有 Black 等[18] 进行的一个多中心、随机、对照研究，该研究包括 125 例患者，纳入患者主要是 MCD、系膜增殖性肾小球肾炎和 MN 的肾病综合征患者。患者随机分为对照组和实验组，其中微小病变共 31 名患者，这 31 名患者涉及每一个年龄段，男女性别分布一致。实验组前 3 周泼尼松剂量不超过 20mg/d，泼尼松治疗至少 6 个月，平均泼尼松剂量从 26mg/d 降到 18mg/d，在分析数据时，每位患者至少观察 2 年。在 MCD 组，激素治疗第 1 个月患者尿蛋白较对照明显降低（对照组也有尿蛋白下降，但很慢）；治疗组有更低的血胆固醇和更高的血白蛋白水平，水肿改善更加明显，这种差别在第 2 和第 3 个月时仍然存在，之后一直到随访 3 年半时差别消失。两组血压差别不大；研究开始治疗组的肾功能比对照组差，治疗 3 个月过去后，尽管没有统计学意义，治疗组的肾功能持续比对照组好。但是，治疗组死于心血管事件的危险增加。

另外一个多中心随机研究对比了成人和儿童使用甲泼尼龙冲击治疗与口服泼尼松方案治疗 MCD 的结果[19]。该研究包括 67 名儿童，22 名成人。甲泼尼龙治疗方案：20mg/（kg•d）静脉注射 3 天后，口服泼尼松 0.5mg/（kg•d）4 周后，减至 0.5mg/（kg•d）和 0.25mg/（kg•d）泼尼松，间隔使用 4 周，之后再减至隔日口服 0.5mg/kg 4 个月；对照组方案是：口服泼尼松 1mg/（kg•d）4 周后，减至隔日口服 1mg/kg 4

试读结束，需要全本PDF请购买 www.ertongb