

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.30.015

## 儿童激素耐药型肾病综合征临床病理及预后分析

陈海燕,李秋,马叶

(重庆医科大学附属儿童医院肾脏免疫科 400014)

**摘要:**目的 分析激素耐药型肾病综合征(SRNS)患儿的临床、病理类型及预后情况。方法 分析 2003 年 1 月至 2012 年 12 月该院肾脏免疫科住院诊断为 SRNS 患儿 162 例的临床资料,SRNS 患儿占住院原发性肾病综合征(PNS)10.8%,就其临床、病理类型及预后进行回顾性分析。结果 162 例患儿中 123 例行肾活检,系膜增生性肾小球肾炎(MsPGN)60 例,局灶节段性肾小球硬化(FSGS)30 例,微小病变(MCD)19 例,膜增生性肾小球肾炎(MPGN)8 例,膜性肾病(MN)5 例,增生硬化性肾小球肾炎(PSGN)1 例,血尿在非 MCD(non-MCD)中显著增多,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),患儿年龄分组、临床分型与病理类型分布比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。107 例完成随访,其中 58 例完全缓解,26 例部分缓解,15 例未缓解,8 例死亡,完全缓解需 3~84 个月,平均 15 个月,预后与病理类型比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论 SRNS 病理类型以 non-MCD 为主,多为 MsPGN 和 FSGS,PNS 患儿存在血尿时,需警惕激素耐药。SRNS 患儿蛋白尿持续时间长,预后差,FSGS 患儿预后明显较 MsPGN 差。

关键词:预后;儿童激素耐药型肾病综合征;病理

中图分类号:R726.9

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)30-4025-03

## Clinical, pathologic and prognostic analysis in children with steroid-resistant nephritic syndrome

Chen Haiyan, Li Qiu, Ma Ye

(Department of Nephrology and Immunology, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

**Abstract:** Objective To study the features of clinic, pathology and prognosis in children with steroid-resistant nephritic syndrome (SRNS). **Methods** Children with SRNS hospitalized in Division of Nephrology and Immunology in our hospital from January 2003 to December 2012 were analyzed retrospectively in clinic, pathology and prognosis. **Results** 162 patients were investigated, which accounted for 10.8% of children with Primary nephritic syndrome (PNS), and the mean age of onset was  $6.9 \pm 3.8$  years old. Renal biopsy was performed in 132 patients, 60 of them showed mesangial proliferative glomerulonephritis (MsPGN), 30 showed focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), 19 showed minimal change disease (MCD), 8 showed membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), 5 showed membranous nephropathy (MN), 1 showed proliferative sclerosis glomerulonephritis (PSGN). Patients with non-minimal change disease (non-MCD) had a significant prevalence of hematuria. The distribution of pathologic type among age groups and clinical classification was significantly different, respectively ( $P < 0.05$ ). (2) 132 patients were followed up, 58 of them were in complete remission, 26 were in partial remission, 15 were not in remission, 8 were dead, and the mean time for complete remission was 15 months (3-84). Prognosis correlated with pathologic type ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** (1) There is a preponderance of non-MCD in children with SRNS, and MsPGN and FSGS is the major pathologic type. Hematuria is a predictor of glucocorticoid resistance. (2) Children with SRNS have a long time proteinuria and poor prognosis. FSGS has a poor prognosis, when compared with MsPGN.

Key words: prognosis; children with steroid-resistant nephritic syndrome; pathology

儿童原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)为小儿泌尿系统常见疾病,尽管大多对糖皮质激素(glucocorticoid, GC)敏感,但仍部分出现 GC 耐药。激素耐药型肾病综合征(steroid-resistant nephritic syndrome, SRNS)临床特征发生变化,且易反复或迁延不愈,甚至发展为终末期肾病<sup>[1-3]</sup>。因此,为进一步了解该类患儿临床病理及预后特点以指导临床,作者回顾性分析 120 例 SRNS 患儿的临床、病理类型及预后情况并进行了相关研究,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2003 年 1 月至 2012 年 12 月本院肾脏免疫科住院诊断为 SRNS 患儿 162 例,占住院 PNS 10.8%(162/1 495 例)。其中,男 104 例,女 58 例,起病年龄 0.6~15.0 岁,平均(6.9±3.8)岁。3~5 岁是肾病综合征发病

高峰年龄,国外将大于 10 岁的 PNS 患儿划分为非典型肾病综合征,基于上述原因,本研究将 SRNS 患儿分成 4 组:<3 岁组 41 例(25.3%),3~5 岁组 23 例(14.2%),6~10 岁组 60 例(37%),>10 岁组 38 例(23.5%)。血尿 61 例(37.7%),高血压 8 例(4.9%),肾功能不全 15 例(9.3%)。其中,107 例(66%)完成了随访,随访时间 7~96 个月,平均(33±22.0)个月。临床分型及 SRNS 的诊断标准:以泼尼松足量治疗大于 4 周尿蛋白仍阳性者<sup>[4]</sup>。病理诊断按照中华医学会肾脏分会 2000 年制定的标准<sup>[5]</sup>。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案** GC 方案:泼尼松口服或(和)大剂量甲泼尼龙冲击疗法。GC+环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)方案:GC 方案联合 CTX 静脉冲击治疗。GC+霉酚酸酯(mycophenolate

表 1 不同年龄组病理类型比较[n(%)]

组别	n	MsPGN	FSGS	MCD	MPGN	MN	其他
<3 岁组	17	4(23.5) <sup>a</sup>	6(35.3)	6(35.3) <sup>a</sup>	0	1(5.9)	0
3~5 岁组	18	12(66.7) <sup>a</sup>	5(27.8)	0 <sup>a</sup>	0	0	1(5.6)
6~10 岁组	51	28(54.9)	13(25.5)	7(13.7)	2(3.9)	1(2.1)	0
>10 岁组	37	16(48.8)	6(16.2)	6(16.2)	6(16.2)	3(8.1)	0

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,与<3 岁组比较。

表 2 不同临床分型病理类型比较[n(%)]

病理类型	n	MsPGN	FSGS	MCD	MPGN	MN	其他
单纯型	54	24(44.4)	16(29.6)	13(24.1) <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	1(1.9) <sup>a</sup>	0
肾炎型	69	36(52.2)	14(20.3)	6(8.7)	8(11.6)	4(5.8)	1(1.4)

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与肾炎型比较。

mofetil,MMF)方案:GC 方案联合 MMF 口服。GC+他克莫司(tacrolimus,TAC)方案:GC 方案联合 TAC 口服。GC+雷公藤多甙(tripterygium glycoside,TG)方案:GC 方案联合 TG 口服。GC+CTX+MMF 方案:部分 GC+CTX 方案未完全缓解,改口服 GC+MMF。GC+CTX+TAC 方案:部分 GC+CTX 方案未完全缓解,改口服 GC+TAC。GC+CTX+MMF+TAC 方案:部分 GC+CTX 方案未完全缓解,改口服 GC+MMF 仍未完全缓解,改口服 GC+TAC。

**1.2.2 预后判定**<sup>[4]</sup> (1)完全缓解:血生化及尿常规完全正常;(2)部分缓解:尿蛋白检测小于(++++);(3)未缓解:尿蛋白检测大于或等于(++++);(4)死亡。

**1.2.3 肾脏病理检查** 所取肾活检组织置于合作医院福州军区总医院病理科研制的标本盒内,寄送福州军区总医院病理科行光镜和免疫荧光检查,部分患儿同时寄送电镜标本。

**1.2.4 随访资料搜集** 通过电话(66 例)和本院住院病历(41 例)对患儿血生化、尿常规、治疗方案进行随访。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行数据统计学分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料以百分比表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床与病理类型

**2.1.1 不同年龄组病理类型比较** 123 例患儿行肾组织活检,病理类型以 MsPGN 最多(48.8%),其次 FSGS(24.4%)。从年龄分析,<3 岁组以局灶节段性肾小球硬化(FSGS)、微小病变(MCD)最多,其他年龄组均以 MsPGN 最多,见表 1。

**2.1.2 不同临床分型病理类型比较** 123 例肾组织活检患儿中肾炎型较多(56.1%)。从病理类型分析,MCD 多为单纯型,膜增生性肾小球肾炎(MPGN)、膜性肾病(MN)多为肾炎型,而 MsPGN、FSGS 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

**2.1.3 MCD 与非 MCD(non-MCD)关系** 血尿在 non-MCD 中显著增多,见表 3。

表 3 MCD 与非 MCD 的对比分析

项目	MCD(n=19)	non-MCD(n=104)	P
起病年龄(岁)	7.0	8.1	0.206
高血压[n(%)]	1(5.3)	6(5.8)	0.930
血尿[n(%)]	3(15.8)	52(50.0)	0.006
肾功能不全[n(%)]	2(10.5)	11(10.6)	0.995
胆固醇(mmol/L)	11.24	9.81	0.091

**2.1.4 本研究病理类型与其他研究比较** 与其他研究相比,

本研究 SRNS 肾脏病理改变 FSGS 所占比例相对较低,MsPGN 最多见,见表 4。

表 4 本研究病理类型与其他研究数据比较(%)

病理类型	印度 <sup>[6]</sup> 136 例	巴基斯坦 <sup>[7]</sup> 147 例	法国 <sup>[8]</sup> 78 例	德国 <sup>[9]</sup> 32 例	中国 <sup>[10]</sup> 81 例	本研究 123 例
MCD	17.6	23.1	45	31.3	25.4	14.7
MPGN	1.6	4.8	—	—	—	6.6
FSGS	58.8	38.7	42	65.6	40.4	25.4
MsPGN	17.6	10.2	13	3.1	30.2	48.4
MN	4.4	8.2	—	—	—	4.1
其他	—	15.0	—	—	—	0.8

—:此项无数据。

**2.2 预后及其影响因素** 107 例(66%)完成了随访,其中 58 例(54.2%)完全缓解,26 例(24.3%)部分缓解,15 例(14%)未缓解,8 例(7.5%)死亡。完全缓解需 3~84 个月,平均 15 个月。8 例死亡者中,6 例病理类型为 FSGS。4 例分别于病程 3、5、6、12 个月发展为慢性肾功能衰竭放弃治疗死亡;1 例于病程 4 个月合并严重感染死亡;1 例于病程 1 年死亡,死亡原因不详;1 例为 MsPGN,于病程 3 个月因合并急性肾功能衰竭、高血压脑病死亡;1 例未行肾活检,于病程 1 年因并发急性肾功能衰竭死亡。预后与病理类型有关,而与性别、年龄分组、临床分型、治疗方案均无关( $P>0.05$ ),见表 5。

**2.2.1 病理类型与预后** FSGS 预后最差,且预后明显较 MsPGN 差,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 5。

表 5 病理类型与预后[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	未缓解	死亡
MsPGN	41	29(70.7)	8(19.5)	3(7.3)	1(2.5)
FSGS	26	7(26.9)	8(30.8)	5(19.2)	6(23.1)
MCD	15	9(60.0)	3(20.0)	3(20.0)	0
MPGN	5	3(60.0)	1(20.0)	1(20.0)	0
MN	3	2(66.7)	0	1(33.3)	0

**2.2.2 治疗方案与预后** GC+CTX、GC+MMF、GC+TAC、GC+TG 方案与预后相比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。部分 GC+CTX 方案未完全缓解患儿,通过改口服 GC+MMF,50%得到了完全缓解。GC 方案病死率高达 50%,见表 6。

表 6 治疗方案与预后关系[n(%)]

方案	n	完全缓解	部分缓解	未缓解	死亡
GC	6	2(33.3)	0	1(16.7)	3(50.0)
GC+CTX	71	30(42.0)	30(42.0)	9(13.0)	2(3.0)
GC+MMF	14	7(50.0)	3(21.4)	2(14.3)	2(14.3)
GC+TAC	4	1(25.0)	1(25.0)	2(50.0)	0
GC+TG	5	3(60.0)	2(40.0)	0	0
GC+CTX+MMF	24	12(50.0)	6(25.0)	5(20.0)	1(5.0)
GC+CTX+TAC	7	1(14.3)	5(71.4)	1(14.3)	0
GC+CTX+MMF+TAC	5	0	3(60.0)	1(20.0)	1(20.0)

GC+CTX 组包括选择 GC+CTX 方案未完全缓解,改加用其他免疫抑制剂,即包括 GC+CTX+MMF 组、GC+CTX+TAC 组、GC+CTX+MMF+TAC 组。GC+CTX+MMF 组包括选择 GC+CTX+MMF 方案未完全缓解,改加用其他免疫抑制剂患儿,即包括 GC+CTX+MMF+TAC 组。

3 讨 论

GC 作为治疗 PNS 公认的首选药物,仍有 10%~20% 出现 GC 耐药<sup>[11]</sup>。近年报道 PNS 发生 GC 耐药呈上升趋势,发生率为 15.8%~31.4%<sup>[1-3]</sup>。本研究结果显示,SRNS 患儿占住院 PNS 的比例为 10.8%。

PNS 起病年龄与 GC 耐药有一定关系,起病年龄偏大或偏小均易发生 GC 耐药<sup>[2,12-13]</sup>。有研究显示起病年龄超过 6.5 岁是 PNS 发生 GC 耐药的诊断临界点<sup>[12]</sup>,婴幼儿 GC 耐药发生率更高(35.3%)<sup>[13]</sup>。本研究也显示小于 3 岁及大于 5 岁的 PNS 患儿易发生 GC 耐药,另外还发现小于 3 岁的患儿 FSGS 为最多。因此,患儿年龄小于 3 岁且 GC 治疗效果欠佳时,可能存在 FSGS 的发生,应尽早行肾活检明确其病理类型,从而拟定合理的诊疗方案。

国外一项多中心研究显示,54.0%SRNS 患儿存在镜下血尿<sup>[8]</sup>。本研究也显示,SRNS 发生血尿较多见(37.7%),其中 non-MCD 血尿发生率为 50%,MCD 也存在血尿发生(15.8%)。这些数据均警示 PNS 患儿存在血尿时,可能发生 GC 耐药,应尽早进行临床分型及肾活检,指导治疗。

本研究将 SRNS 病理类型分布与其他国家的研究比较发现,FSGS 所占比例相对较低,MSPGN 最多见,其原因是否与种族、遗传、环境因素及肾脏病理阅片人员的技术水平、工作态度等主观因素有关,尚不清楚<sup>[7]</sup>。由于本组数据显示诊断 FSGS 平均病程较非 FSGS 明显延长(P=0.01),是否与疾病病程有关尚需进一步证实。

SRNS 患儿治疗相对棘手,尚无统一的治疗方案,目前我国仍首先推荐 GC+CTX 方案<sup>[11]</sup>。本组资料显示,GC+CTX 方案与 GC 联合其他免疫抑制剂方案的预后基本一致,但部分 GC+CTX 方案患儿未完全缓解,通过改用 GC+MMF 方案,其中 50% 患儿得到了完全缓解。因此,对于部分 SRNS 则需要采用多靶点用药理念,联合免疫抑制剂治疗。

病理类型是影响预后的直接因素。本组显示 FSGS 预后最差(缓解率仅为 57.7%,且病死率高达 23.1%),而 MSPGN、MCD、MPGN 的缓解率分别为 90.2%、80.0% 及 80.0%。总之,PNS 患儿起病年龄、临床分型、病理类型均与 GC 耐药有

关,且 SRNS 治疗相对困难,预后差,因此,临床医生应结合临床及病理综合分析,从而尽早识别 SRNS,尽早启动更为合理诊疗方案,改善其预后。

参考文献:

- [1] Banaszak B, Banaszak P. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(6): 927-932.
- [2] Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, et al. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome [J]. *Kidney Int*, 2005, 68(3): 1275-1281.
- [3] 李志辉, 银燕, 段翠蓉, 等. 原发性肾病综合征患儿 539 例病理类型及随访 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2011, 6(2): 115-119.
- [4] 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(一): 激素敏感, 复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行) [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(3): 167-170.
- [5] 全国肾活检病理诊断研讨会. 肾活检病理诊断标准指导意见 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2001, 17(4): 270-275.
- [6] Gulati S, Sengupta D, Sharma RK, et al. Steroid resistant nephrotic syndrome: role of histopathology [J]. *Indian Pediatr*, 2006, 43(1): 55-60.
- [7] Mubarak M, Kazi JI, Shakeel S, et al. The spectrum of histopathological lesions in children presenting with steroid-resistant nephrotic syndrome at a single center in Pakistan [J]. *ScientificWorldJournal*, 2012(2012): 681802.
- [8] Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study [J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(8): 1525-1532.
- [9] Plank C, Kalb V, Hinkes B, et al. Cyclosporin a is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the arbeitgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie [J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(9): 1483-1493.
- [10] 黄文彦, 徐虹, 周利军, 等. 儿童激素耐药性肾病综合征临床、病理及预后分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2005, 23(4): 217-219, 235.
- [11] 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)(三): 激素耐药型肾病综合征诊治指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(1): 72-75.
- [12] 殷蕾, 周纬, 孙骅, 等. 原发性肾病综合征患儿发生激素耐药的危险因素 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(17): 1330-1332, 1356.
- [13] 张薇, 罗运九, 何威逊, 等. 婴幼儿肾病综合征病理分型、免疫功能与激素效应的关系 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2002, 17(1): 32-33.