

· 标准 · 方案 · 指南 ·

中国儿童抗中性粒细胞胞质抗体相关性 肾炎诊断与治疗临床实践指南(2023)

中华医学会儿科学分会肾脏学组

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:张爱华,南京医科大学附属儿童医院肾脏科,南京 210008, Email: zhaihua@njmu.edu.cn; 王墨,重庆医科大学附属儿童医院肾脏科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,重庆 400014, Email: wangmo_cqmu@163.com

【摘要】 抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)是一类发病原因不明,以小血管炎症和纤维素样坏死为主要病理改变、累及全身的自身免疫性疾病。AAV 患儿肾脏受累导致 ANCA 相关性肾炎(AAGN),引起肾功能持续性恶化,是儿童终末期肾病的重要原发疾病。为规范儿童 AAGN 的诊断与治疗,改善 AAGN 预后,中华医学会儿科学分会肾脏学组、中华儿科杂志编辑委员会联合发起制订“中国儿童抗中性粒细胞胞质抗体相关性肾炎诊断与治疗临床实践指南(2023)”,为临床医务工作者对儿童 AAGN 的诊断、治疗等重要问题提供规范的指导。

基金项目:国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”重点专项(2021YFC2702002, 2022YFC2705100);江苏省社会发展基金临床前沿技术(BE2021607);重庆市科卫联合医学科研项目-医学科技创新攻关工程(2023GGXM001)

Evidence-based guideline for diagnosis and treatment of pediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated glomerulonephritis (2023)

The Subspecialty Group of Nephrology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Zhang Aihua, Department of Nephrology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China, Email: zhaihua@njmu.edu.cn; Wang Mo, Department of Nephrology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing 400014, China, Email: wangmo_cqmu@163.com

抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎(ANCA associated vasculitis, AAV)是以侵犯小动脉、小静脉及毛细血管为主的系统性疾病,主要病理特征为小血管炎症和纤维素样坏死。临床类型包括显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)、肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)、

嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic GPA, EGPA)。AAV 的病因及发病机制尚未完全清楚,可能与遗传、环境、感染及药物等因素导致机体对中性粒细胞蛋白酶 3(proteinase 3, PR3)或髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)抗原的免疫耐受性丧失相关^[1-3]。AAV 病情凶险,可引起多脏器功能障碍。肾脏是常受累的器官之一,ANCA 相关性肾

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230531-00368

收稿日期 2023-05-31 本文编辑 苗时雨

引用本文:中华医学会儿科学分会肾脏学组,中华儿科杂志编辑委员会.中国儿童抗中性粒细胞胞质抗体相关性肾炎诊断与治疗临床实践指南(2023)[J].中华儿科杂志,2023,61(9):773-785. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230531-00368.



炎 (ANCA associated glomerulonephritis, AAGN) 严重威胁患者生命。与成人相比,儿童 AAV 肾脏受累更为常见且严重,29%~32% 的患儿最终进展至终末期肾病 (end stage kidney disease, ESKD)^[4-5]; 部分患儿起病隐匿,可仅有肾脏受累,就诊时已进入 ESKD。现有的多个 AAV 相关诊治指南均未特别关注 AAGN 且未纳入儿童相关证据,儿童 AAGN 的治疗策略多源于成人证据的推荐。因此基于当前可获得的最佳证据,中华医学会儿科学分会肾脏学组、中华儿科杂志编辑委员会联合发起制订了“中国儿童抗中性粒细胞胞质抗体相关性肾炎诊断与治疗临床实践指南(2023)”(以下简称本指南)。

一、指南制订过程

本指南严格遵循“世界卫生组织指南制订手册”和“美国医学研究所最新指南定义”^[6-8],符合指南研究与评价工具 II 的要求^[9]。按照指南制订全面清单 2.0 版和卫生保健实践指南的报告条目制订指南实施方案并撰写指南全文^[10-13]。指南采用推荐意见分级评价、制订与评估分级系统对证据体质量进行评估,对推荐强度进行分级(表 1)^[14]。本指南已在国际实践指南注册平台进行注册 (PREPARE-2022CN431),计划书已发表^[15],按计划 3~5 年后将基于新证据进行更新。

表 1 证据质量及推荐强度分级

分级	具体描述
证据质量	
高(A)	非常有把握观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

二、指南使用者与目标人群

本指南适用于接诊对象包含儿童的各级医疗机构、从事儿童 AAV 诊疗和管理相关的专业人员。推荐意见的目标人群为 18 岁以下的 AAV 患儿。

三、诊断及评估

临床问题 1: 如何选择儿童 AAV 的分类诊断标准?

推荐意见 1: 推荐使用 2007 年欧洲药物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 计数法对 GPA

患儿进行分类(1B); 建议使用 2022 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR)-欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 标准对 MPA 或 EGPA 患儿进行分类(2B)。

2012 年 Chapel Hill 共识会议 (Chapel Hill Consensus Conference, CHCC) 根据疾病特点将 AAV 分为 MPA、GPA、EGPA^[16]。由于 AAV 不同类型之间临床表现存在重叠,各种分类标准均有一定的局限性,未来需在 AAV 患儿中进行验证以达到早期诊断和治疗的目的。

1990 年 ACR、2007 年 EMA、2008 年 EULAR-欧洲儿童风湿病协会 (Pediatric Rheumatology European Society, PRES)-国际儿童风湿病学试验组织 (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO) 均制订了 GPA 的分类标准^[17-19]。有研究对 155 例既往诊断为 GPA、MPA、EGPA、ANCA 阳性肾小球肾炎和未分类血管炎的患儿,应用以上 3 个分类标准进行重新分类,显示对 GPA 分类的灵敏度分别为 69%、90% 和 77%,特异度分别为 67%、56% 和 62%^[20]。EMA 计数法对儿童 GPA 具有最高的灵敏度和较好的诊断准确性。

2022 年 ACR-EULAR 提出了 MPA 分类标准^[21]。有研究使用此标准对符合 EMA 计数法和 CHCC 标准的 117 例 MPA 患者进行重新分类,结果显示 MPA 诊断率在新旧标准间高度一致 (一致率 96.6%)^[22]。鉴于 2022 年 ACR-EULAR 标准是根据临床表现及实验室指标采用计分的方式,可操作性强,推荐使用此分类标准对 MPA 患儿进行分类。

2022 年 ACR-EULAR 也提出了 EGPA 分类标准^[23]。有研究使用此标准对符合 1990 年 ACR 标准、EMA 计数法和 CHCC 的 51 例 EGPA 患者进行重新分类,发现 EGPA 诊断率在新旧标准间一致 (均为 86.3%)^[24]。因此本指南推荐使用 2022 年 ACR-EULAR 标准对 EGPA 患儿进行分类。

AAV 的诊断还应包含对血管炎活动度进行评估。2012 年 PRES 和北美儿童关节炎和风湿病研究联盟以伯明翰血管炎活动度评分 (Birmingham vasculitis activity score, BVAS) 为基础,开发并验证了儿童血管炎活动度评估工具 (paediatric vasculitis activity score, PVAS)^[25]。PVAS 有 9 个系统分类、64 个条目,依据儿童的年龄及疾病特异性,重新定义了 BVAS 第 3 版的 22 个原始条目,并添加了 8 个新项目,评分范围为 0~63 分,≥25 分表



示活动度高,既可用于初诊时评估病情,也可用于监测治疗反应。

临床问题 2:如何利用 ANCA 检测指标来诊断 AAV?

推荐意见 2:临床疑诊 AAGN 的患儿,推荐采用抗原特异性免疫法进行 PR3-ANCA 和 MPO-ANCA 的筛查(1B);当抗原特异性免疫法不可及时,建议采用间接免疫荧光(indirect immunofluorescence, IIF)进行 ANCA 初筛,再联合酶联免疫吸附试验法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)进行确认(2C)。

推荐意见 3:ANCA 血清学结果为阴性,而临床表现高度怀疑 AAV 的患儿,建议进一步完善组织病理活检以明确诊断(2C)。

ANCA 血清抗体分为胞质型(cytoplasmic ANCA, c-ANCA)和核周型(perinuclear ANCA, p-ANCA)。c-ANCA 的靶抗原主要为 PR3,多见于 GPA, p-ANCA 的靶抗原主要为 MPO,多见于 MPA,也可见于 EGPA、结节性动脉炎等。检测 ANCA 的常见方法有 ELISA、IIF、化学发光法、荧光酶免疫法等。抗原特异性免疫检测主要包括第二、三代 ELISA,化学发光免疫分析法、荧光酶免疫法及多通道流式免疫分析法等^[26],用于检测 PR3-ANCA 和 MPO-ANCA。

2020 年德国 1 项研究对 IIF 和新型线性或点状抗原特异性免疫分析诊断 AAV 的准确性进行比较,三者的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.86、0.87、0.92,显示抗原特异性检测的准确性更好(95%CI 0.79~0.93、0.80~0.94、0.89~0.99)^[27]。2016 年欧洲 1 项研究对多种 IIF 和抗原特异性免疫检测进行比较,发现 IIF 的 AUC 变异度较大,分别为 0.92(95%CI 0.90~0.94)和 0.84(95%CI 0.81~0.87);而抗原特异性免疫检测仅 1 种方法的 AUC 为 0.92(95%CI 0.89~0.95),其余方法 AUC 为 0.94(95%CI 0.91~0.96)和 0.96(95%CI 0.94~0.98)^[28],提示抗原特异性免疫检测具有更高的诊断价值。2017 年新版“国际 ANCA 检测共识”推荐采用高质量的抗原特异性免疫法对 PR3-ANCA、MPO-ANCA 进行检测^[29]。若抗原特异性免疫法不可及,有研究表明采用 IIF 进行 ANCA 初筛,联合 ELISA 检测进行确认,其灵敏度和特异度分别可达 92% 和 99%^[30],推荐联合上述两种方法以提高 ANCA 检测的准确性^[29, 31]。

约 10% 的 AAV 患者 ANCA 血清学检测为阴

性^[32],组织活检具有典型小血管炎病理改变有助于 AAV 诊断。常见的活检部位有皮肤、肾脏、胃肠道和肺部。皮肤活检多以纤维蛋白样坏死为主要特征^[33],胃肠活检可见血管炎伴有静脉的环状纤维化坏死^[34],肺部病理主要表现为伴有血管炎的坏死性肉芽肿性炎症且各种管径的血管均可累及^[35]。2021 年 Hisahara 等^[36]报道了 1 例 ANCA 血清学阴性的 14 岁女性患儿,以面部“小丘疹”起病,通过皮肤及肾脏活检后确诊为 AAV。因此,ANCA 血清学阴性而临床怀疑 AAV 的患儿,建议进一步完善组织病理活检协助诊断。

临床问题 3:AAGN 患儿行肾活检及重复肾活检的指征?

推荐意见 4:ANCA 检测结果异常伴肾脏损伤表现或临床疑有 AAGN 的患儿,如无穿刺禁忌,推荐尽早肾组织活检(1B)。

推荐意见 5:临床疑似复发或病情加重的 AAGN 患儿,需要肾脏病理协助治疗方案的制订时,推荐进行重复肾活检(1B)。

AAV 易累积肾脏,也可局限于肾脏损伤(renal limited vasculitis, RLV)^[37],约 29% 患儿可表现为 RLV^[38]。AAGN 患儿临床表现多样,约 72% 患儿有血尿,多为镜下血尿,偶为肉眼血尿;60% 患儿有不同程度的蛋白尿,其中 12% 为肾病水平蛋白尿^[39];甚至表现为急进性肾炎,是引起儿童快速进展性肾小球肾炎的第二常见原因^[40]。AAGN 典型病理表现为寡免疫复合物型肾小球肾炎,光镜下肾小球内可见大型新月体弥漫分布,严重急性损伤可见阶段性和弥漫性坏死;免疫荧光肾小球内无或仅有微量免疫复合物沉积;电镜下少见电子致密物沉积^[41]。儿童 AAGN 以新月体形成最为常见^[4, 42]。

本指南主要参照“KDIGO 肾小球疾病管理指南执行摘要”和“EULAR 更新版 AAV 管理指南”^[43-44],对符合以下情况之一且无肾活检操作禁忌者,应尽早行肾活检:(1)有 AAV 相关临床表现,PR3-ANCA 或 MPO-ANCA 阳性,出现肾脏损伤表现,尤其急进性肾炎或肾功能短时间迅速下降;(2)临床表现高度怀疑原发性小血管炎,但 PR3-ANCA 或 MPO-ANCA 阴性;(3)AAV 初始治疗效果欠佳,肾脏病理结果有助于治疗策略的制订。肾活检术前需仔细评估患儿有无操作禁忌,如有明显出血倾向、重度高血压、不能配合操作以及存在孤立肾或肾脏较小等其他肾活检禁忌证。对于病情迅速进展或临床高度怀疑 AAGN 的患儿,可不必



等待肾活检结果,应尽早开始初始治疗。

美国及奥地利的 2 项研究分别对因病情加重、疾病复发或治疗反应欠佳的 AAGN 患者进行重复肾活检,分析结果显示肾脏慢性损伤(如瘢痕形成、肾小球硬化等)程度较初次肾活检时均有明显增加(均 $P < 0.05$)^[45-46],且残存的正常肾小球的百分比较前明显减少($P = 0.03$)^[45]。结合 EULAR 指南^[44],本指南推荐对再次出现血尿、蛋白尿和(或)血清肌酐升高及临床疑似 AAV 复发的患儿进行重复肾活检,以便及时评估病情变化及预后,积极调整治疗方案。

临床问题 4: AAGN 患儿肾脏病理如何分型?

推荐意见 6: 肾脏病理学有助于疾病确诊及判断预后,推荐使用 2010 年 Berden 标准对 AAGN 患儿进行肾脏病理分型(1B)。

2010 年的 Berden 标准是国内外普遍采用的 AAGN 病理分型标准,该标准根据光镜下正常肾小球、细胞性新月体及硬化肾小球的比例将 AAGN 肾脏病理分为局灶型($\geq 50\%$ 正常肾小球)、新月体型($\geq 50\%$ 肾小球含细胞性新月体)、硬化型($\geq 50\%$ 肾小球发生球性硬化)以及混合型(正常肾小球 $< 50\%$ 、细胞性新月体 $< 50\%$ 、肾小球球性硬化 $< 50\%$) 4 种病理类型^[47],对成人 AAGN 的肾脏远期预后具有预测价值^[48]。2021 年 1 项多中心研究纳入 85 例 AAGN 患儿,结果显示与局灶型、混合型患儿相比,硬化型患儿的肾脏生存期($HR = 11.80$, $95\%CI$ 2.49~55.99)和无慢性肾脏病 3~5 期生存期($HR = 8.88$, $95\%CI$ 2.43~32.48)均显著缩短^[4],提示 Berden 病理分型标准在 AAGN 患儿中对肾脏结局有一定的预测价值。结合 2021 年“KDIGO 临床实践指南:肾小球疾病管理”^[49],本指南推荐采用 Berden 标准进行肾脏病理分型,未来可进一步建立

具有儿童病理特点的分型标准。

四、治疗策略

在 AAV 患儿中 AAGN 的发生率极高,较成人有更快速的进展趋势,早期诊断、及时治疗 AAGN 对改善儿童 AAV 的预后具有关键作用。AAGN 的治疗包括诱导缓解期和维持期治疗^[50]。治疗目标是在诱导缓解阶段控制疾病活动,尽早达到疾病缓解;在维持治疗阶段尽可能防止疾病复发,减少治疗相关不良反应。AAGN 的管理应由具备相关诊治经验的专业团队和机构进行,其治疗需同时兼顾 AAV 多器官受累的活动性,相关疾病状态见表 2。

临床问题 5: 初发 AAGN 患儿诱导缓解治疗阶段如何选择免疫抑制剂及生物制剂?

推荐意见 7: 初发的重症 MPA 或 GPA 患儿,推荐糖皮质激素(glucocorticoid, GC)联合环磷酰胺(cyclophosphamide, CYC)或 GC 联合利妥昔单抗(Rituximab, RTX)诱导疾病缓解(1B)。

推荐意见 8: 临床症状较重或病情进展迅速、肾活检为新月体型或混合型的 AAGN 患儿,推荐使用甲泼尼龙(methylprednisolone, MP)冲击治疗(1B)。

推荐意见 9: 肾脏受累不重的 MPA 或 GPA 患儿,建议 GC 联合 CYC 诱导疾病缓解(1B),RTX、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)可作为替代方案(2C)。

1. GC: 是 AAGN 诱导缓解的一线治疗药物。2021 年“美国风湿学会 AAV 管理指南”针对 AAV 患儿推荐口服泼尼松方案 1~2 mg/(kg·d),最大剂量为 60 mg/d^[50];2021 年“中国 AAGN 诊断和治疗指南”建议对局灶或早期系统性 AAV,可给予口服泼尼松 1~2 mg/(kg·d),最大剂量为 60 mg/d,4 周后逐渐减量^[51];对快速进展性肾小球肾炎、肾活检为新

表 2 AAV 疾病活动状态及相关定义

活动状态	定义
重症	具有危及生命或脏器受损严重的 AAV(如肺出血、肾小球肾炎、中枢神经系统血管炎、多发性单神经炎、心脏受累、肠系膜缺血、肢体或手指缺血) ^[50]
非重症	无危及生命或明显脏器受损的 AAV(如鼻窦炎、哮喘、轻度全身症状、无并发症的皮肤病、轻度炎性关节炎) ^[50]
疾病活动	存在活动性 AAV 的典型症状、体征或其他特征(如肾小球肾炎或肺结节)
缓解	无活动性 AAV 的典型症状、体征或其他特征(接受或未接受免疫抑制治疗)
复发	缓解期后再次出现疾病活动表现
严重复发	新出现或再出现危及生命或器官功能的疾病活动,仅增加激素治疗不能控制,需要更强的免疫抑制剂治疗
非严重复发	除上述情况以外的疾病活动表现
AAGN	AAV 导致的肾脏损伤:(1)尿蛋白/肌酐 > 20 mmol/mg 和(或)24 h 尿蛋白定量 > 0.3 g;(2)尿红细胞 $\geq 2+$ 或每高倍镜下视野 ≥ 5 个红细胞;(3)血清肌酐升高较前 $> 10\%$ 或肌酐清除率下降较前 $> 25\%$ ^[25]

注:AAV 为抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎;AAGN 为抗中性粒细胞胞质抗体相关性肾炎



月体型或混合型 AAGN, 或伴肺出血的患者, 可先使用 MP 静脉冲击 (500 mg/d, 连续 3 d), 后续口服泼尼松 0.6~0.8 mg/(kg·d), 最大剂量 60 mg/d, 2~4 周后逐步较快减量, 可在 3 个月后将减至 7.5~10 mg/d。2017 年中国 1 项研究观察 111 例 AAGN 患者 eGFR \leq 10 ml/(min \cdot 1.73 m²), 使用 MP 冲击 (500 mg/d, 共 3 d) 在随访末期可使非透析依赖的患者更多 (36.8% 比 7.4%, $P<0.01$), 但两组患者的病死率差异无统计学意义^[52]。2020 年 PEXIVAS 试验对 GC 标准减量方案和快速减量方案进行比较, 显示快速减量方案在随访 7 年时的全因死亡或 ESKD 发生率无明显增加 (25.5% 比 27.9%), 且第 1 年的严重感染比例更低^[53]。2022 年欧美 1 项研究比较了 AAGN 患儿口服或静脉使用不同剂量的 GC 进行诱导缓解, 虽然 12 个月的肾脏结局无明显差异, 然而 GC 相关不良反应随 GC 剂量升高而增加^[54]。所以对于接受 GC 治疗的患儿, 应当密切监测 GC 的不良反应, 根据病情变化, 实现 GC 尽快减量。

2. CYC: GC 联合 CYC 一直是 AAGN 诱导缓解治疗的首选免疫抑制方案。2010 年 RITUXVAS 研究及 2015 年 RAVE 研究的事后分析纳入 MPA、GPA 和 RLV 的 AAV 患者, 结果均显示 GC 联合 CYC 能有效诱导疾病缓解、降低 BVAS、提升 eGFR 水平^[55-56]。我国 2 项回顾性研究共观察了 31 例临床类型为 MPA、GPA 的 AAGN 患儿, GC 联合 CYC 静脉治疗, 29.0% 达到完全缓解, 42.0% 达到部分缓解^[57-58]。CYC 的给药方法包括静脉冲击和口服疗法。静脉冲击可采用 8~12 mg/(kg·d), 连用 2 d, 间隔 2~4 周为 1 疗程^[59], 共用 6~8 个疗程; 或者 500~750 mg/(m²·次), 每个月 1 次, 共用 6 次, 累积剂量 150~250 mg/kg。口服 CYC 用量为 2.0~3.0 mg/(kg·d), 疗程一般 2~3 个月^[40, 59]。由于 CYC 存在累积剂量相关的毒性反应, 可能引起白细胞减少、出血性膀胱炎并增加感染风险, 长期使用还可能导致青春期儿童性腺抑制。CYC 静脉冲击与口服疗法的诱导缓解率相当, 但静脉用药的不良反应发生率较低^[60]。ACR 指南建议 GC 联合 CYC 治疗的时间通常为 3~6 个月^[50]。

3. RTX: 是一种靶向 CD20 的单克隆抗体, 通过细胞毒作用、诱导细胞凋亡和化疗增敏等使外周血 B 细胞耗竭, 抑制免疫复合物的形成, 在 AAV 治疗中发挥治疗作用^[55]。2020 年美国 1 项研究纳入 251 例 MPA、GPA 患者 [均 eGFR $<$ 30 ml/(min \cdot 1.73 m²)], 联合 GC 治疗基础上, RTX 诱导缓解所需时间较 CYC

更短 (3.5 比 4.2 个月), 6 个月时无 GC 的完全缓解率更高 (31.7% 比 17.7%, $P=0.031$), 同时激素减量速度更快, 停药时间更早 (激素中位剂量: 6 个月, 2.5 比 10.0 mg, $P=0.002$; 12 个月, 0 比 5.0 mg, $P=0.001$; 18 个月, 0 比 3.0 mg, $P=0.036$), 随访 18 个月时两组并发症发生率差异无统计学意义^[61]。2015 年 1 项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 表明 RTX 和 CYC 在 6、18 个月的完全缓解率、疾病复发率、不良事件发生率差异无统计学意义^[62]。RAVE 研究的事后分析表明虽然 RTX 与 CYC 诱导疗效相近, 但 RTX 治疗 PR3-AAGN 的疗效优于 CYC^[56]。EULAR 指南及 2020 年“法国 AAV 管理指南”均提出当 AAV 患者出现 CYC 累积剂量大且治疗效果欠佳、不接受 CYC 或 CYC 相关不良反应不耐受等情况时, 可考虑选用 RTX 作为替代治疗方案^[44, 63]。RTX 对 AAV 诱导缓解的疗效肯定, 但 AAV 患儿中 RTX 的使用剂量尚未统一。ACR 指南推荐 RTX 用于儿童 AAV 诱导缓解的方案为每周静脉注射 375 mg/m², 持续 4 周; 或 575 mg/m² (体表面积 \leq 1.5 m²) 或 750 mg/m² (体表面积 $>$ 1.5 m²), 通常最大剂量为 1 g (均为 2 剂, 第 1 天和第 15 天)^[50]。RTX 主要不良反应为输注反应, 首次输注多见, 可表现为皮疹、瘙痒、低血压等, 输注前可给予抗组胺药和激素预防过敏反应。RTX 还可能增加感染风险, 引发低丙种球蛋白血症、卡氏肺孢子感染或乙肝复燃等。在用药前后应注意监测随访或常规用药预防卡氏肺孢子虫感染。

4. MMF: 中国 2 项 RCT 纳入小样本非 EGPA 的 AAGN 患者, 观察 MMF 与 CYC 的疗效。2011 年研究显示 MMF 与 CYC 治疗后患者的 BVAS、尿蛋白缓解率、血清肌酐下降程度和尿蛋白降低程度差异均无统计学意义^[64]; 2008 年研究结果则表明 MMF 组的疾病缓解率明显较 CYC 组高 (77.8% 比 47.1%), MMF 组肾功能恢复的效果更好 (44.4% 比 15.4%)^[65]。提示 MMF 可考虑作为 CYC 的替代方案。

5. MTX: 2005 年德国 1 项 RCT 在联合 GC 治疗的基础上比较了 CYC 及 MTX 对初发时伴轻度或无肾脏受累的 AAV 诱导缓解疗效, 6 个月时 MTX 的疾病缓解率不劣于 CYC (89.8% 比 93.5%, $P=0.041$), 且两者 18 个月时的疾病复发率、不良事件、严重感染及死亡的发生率差异均无统计学意义; 但对于多脏器受累或伴有肺部损伤的患者, MTX 诱导缓解需要更长的时间 ($P=0.04$), 且疾病复发率要



高于 CYC (69.5% 比 46.5%)^[66]。因此,对于病情较轻、无或轻度肾损伤的患儿,可考虑激素联合 MTX 诱导缓解。EGPA 患儿极为少见,尚无大样本 EGPA 治疗的相关研究结论,EULAR 指南推荐初发合并肾脏受累或其他重症的 EGPA 患者采用大剂量 GC 联合 CYC 诱导缓解,将 GC 联合 RTX 作为备选方案^[44]。

临床问题 6:初发 AAGN 患儿维持缓解治疗阶段如何选择免疫抑制剂及生物制剂? 维持治疗的疗程?

推荐意见 10:初发 AAGN 患儿,推荐使用 GC 联合 RTX 维持缓解治疗(1B),可考虑将硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)或 MTX 作为替代方案(2C);对于 AZA 或 MTX 不耐受的患儿,可选用 MMF(2C)。

推荐意见 11:建议维持缓解治疗持续 24~48 个月。复发或复发风险较高的患儿,可考虑延长治疗持续时间,但应根据患儿意愿和出现持续性免疫抑制的风险进行平衡(2C)。

1. GC:诱导缓解后予以维持性免疫抑制治疗可减少复发,GC 可作为缓解维持治疗的一部分,但最佳剂量及持续时间尚不确定^[67]。有研究表明低剂量 GC 方案对于降低严重 AAV 患者的病死率及减缓 ESKD 进展的有效性并不低于标准剂量 GC 方案^[53]。2010 年 1 项 Meta 分析研究了在 AAV 患者中不同 GC 剂量和疾病复发率之间的关系,结果显示 GC 目标剂量为 0 的患者其疾病复发率明显高于目标剂量非 0 的患者(43% 比 14%),且激素维持治疗时间越长,其疾病复发率越低^[68]。因此,临床工作者需要兼顾降低药物毒性和减少复发频率两方面,采取个体化的激素减量方案。

2. RTX:2014 年 1 项 RCT 纳入 115 例 AAV 患者,随访 28 个月时 RTX 组的严重复发率显著低于 AZA 组(5% 比 29%, $P=0.002$)^[69];随访 60 个月,RTX 组较 AZA 组的无严重复发存活率(49.4% 比 71.9%, $P=0.003$)和无复发存活率(37.2% 比 57.9%, $P=0.012$)均有显著优势^[70]。结合 2019 年“英国 AAV 维持缓解治疗专家共识”及 EULAR 指南均推荐 GPA 和 MPA 患者在 CYC 或 RTX 诱导缓解后使用 RTX 维持缓解^[41, 71]。AAGN 患儿 RTX 维持缓解的最佳剂量尚不确定,美国风湿学会 AAV 指南针对 AAV 维持缓解期推荐儿童 RTX 剂量为 [250 mg/(m²·次)或其他剂量],每 6 个月 1 次^[50]。尽管 ACR 指南推荐根据 ANCA 滴度或 CD19⁺B 细胞计数来制订 RTX 治疗方案^[50],但 RTX 维持缓解的

治疗用药间隔尚无统一标准。2017 年法国 1 项 RCT 纳入 162 例 AAV 患者,比较根据实验室指标(ANCA 滴度和 CD19⁺B 细胞计数)按需使用 RTX 与固定间隔时间使用 RTX(6、12、18 个月)的维持缓解疗效,结果显示 28 个月时两组患者的疾病复发率差异无统计学意义(17.3% 比 9.9%, $P=0.22$)^[72]。EULAR 指南提出,应根据患者的疾病活动度和脏器受累情况综合评估,RTX 固定间隔时间给药优于仅考虑 ANCA 滴度和 CD19⁺B 细胞计数确定用药间隔时间^[44]。尚无针对儿童 RTX 个体化用药相关的生物标志物,需要更大样本量及更长随访时间的研究进行验证。

3. AZA:2003 年欧洲 1 项 RCT 比较了 AZA 和口服 CYC 的维持治疗疗效,显示两组随访 18 个月的复发率及严重不良事件发生率差异均无统计学意义^[73]。2004 年研究进一步发现两者 2 年和 4 年的无疾病生存率及复发风险比差异均无统计学意义^[74]。基于 CYC 明确的剂量毒性关系^[75],认为 AZA 更适宜于 AAV 的维持缓解治疗。

4. MTX:2008 年法国 1 项 RCT 比较 MTX 和 AZA 的维持治疗效果,发现 12 个月内疾病复发率(36.5% 比 33.3%, $P=0.71$)及不良事件发生率的差异均无统计学意义($P=0.11$)^[76],表明 MTX 也是一种有效且耐受性较好的维持治疗方案。

5. MMF:2010 年 1 项多中心研究比较了 MMF 和 AZA 维持治疗的疾病复发率,显示 MMF 组复发率较 AZA 组稍高(55.3% 比 37.5%, $P=0.03$)^[77]。且有研究表明在 PR3-ANCA 患者的维持治疗中,MMF 较 CYC 有更高的复发率(48% 比 24%)^[78]。

因此 RTX、AZA、MTX 和 MMF 均可用于 AAV 患者的维持缓解治疗。基于现有证据表明 RTX 在预防疾病复发方面有明显优势且不良事件发生率相对较低,但尚缺乏儿童 AAGN 维持缓解治疗的相关研究。AZA 与 CYC 效果相当但毒性更小,MTX 与 AZA 效果相近,建议将 AZA 和 MTX 作为替代方案,对于 AZA 或者 MTX 不耐受的患儿,可酌情选择 MMF。但需要关注上述药物的不良反应,如 MTX 可能引起的急性肾损伤和肝损伤^[79],AZA 可能导致恶心、呕吐、肝肾毒性或骨髓抑制等不良反应。

AAV 维持治疗的最佳持续时间尚存争议。2017 年法国 1 项 RCT 对 117 例 AAV 患者在 GC 联合 CYC 诱导缓解后,分为 AZA 维持治疗 24 和 48 个月,随访显示 48 个月组的复发率(22% 比 63%, $P<0.001$)和进入 ESKD 的患者比例(0 比 7.8%, $P=$



0.012)均显著低于24个月组^[80]。2020年法国1项RCT纳入维持完全缓解18个月后的AAV患者,观察RTX定期治疗(50例,500 mg/次,6个月1次,疗程18个月)的维持缓解效果,结果显示RTX对28个月的主要无复发生存率显著高于安慰剂组(100%比87%, $P=0.009$),对照组的复发风险比是RTX组的7.5倍^[81]。多项研究表明PR3-ANCA阳性及伴有心血管或肺部受累的AAV患者有更高的复发率^[82]。因此,对PR3-AAV或ANCA持续阳性、ANCA复阳或滴度升高、既往有疾病复发史的患儿,应评估患儿及家属意愿、复发风险、药物不良反应,制订个体化的维持缓解疗程。

临床问题7: AAGN患儿疾病复发如何治疗?

推荐意见12: 严重复发的MPA或GPA患儿,无论初始诱导方案为GC联合CTX或RTX,均推荐GC联合RTX重新诱导缓解(2B)。

推荐意见13: 非严重复发的MPA或GPA患儿,推荐GC联合CYC或MMF重新诱导缓解(1B),GC联合RTX可作为替代方案(2C)。

2020年1项多中心研究共纳入188例严重复发的GPA或MPA患者,采用RTX联合不同初始剂量GC[一组为1 mg/(kg·d),最大60 mg/d;另一组为0.5 mg/(kg·d),最大30 mg/d]重新诱导缓解,结果显示90%的患者在4个月内缓解,表明RTX联合GC对复发的AAV患者再诱导缓解非常有效,且不受激素剂量差异的影响^[83]。2023年1项RCT共纳入170例复发的AAV患者,随机分为RTX组和AZA组,结果显示RTX在预防疾病复发方面有明显优势($HR=0.41$;95%CI 0.27~0.61),其不良事件发生率显著低于AZA(22%比36%)^[84]。

2019年荷兰1项RCT纳入84例非严重复发的GPA或MPA患者,随机分为MMF组和CYC组,结果显示MMF与CYC在6个月时的诱导缓解率、2年无病生存率、4年无病生存率差异均无统计学意义^[85]。RAVE研究的事后分析发现80%的非严重复发的GPA或MPA患者在激素加量后达到缓解,说明增加激素用量也可考虑作为非严重复发的再诱导缓解替代方案^[56]。

EGPA在儿童中极为少见且尚缺乏复发的EGPA患者重新诱导缓解的高质量研究。EULAR指南推荐高剂量GC联合CYC诱导缓解,GC联合RTX可作为替代方案^[44]。2017年多中心的3期临床试验纳入136例复发或难治性的EGPA患者,随机均分为美泊利单抗组和对照组,结果显示美泊

利单抗组的缓解率更高(3%比32%;95%CI 3.61~77.56, $P<0.001$)、年复发率更低(1.14比2.27,95%CI 0.36~0.70, $P<0.001$),且美泊利单抗组患者GC用量更小^[86]。美泊利单抗已批准用于我国成人EGPA的治疗,尚缺乏儿童相关循证依据,在药物可及的情况下可考虑使用。

临床问题8: AAGN患儿行血浆置换的适应证?

推荐意见14: 肾功能快速下降的AAGN患儿,可联合血浆置换(plasma exchange, PE)改善短期预后(2C)。

PE在AAGN治疗中的作用尚有争议。PEXIVAS研究纳入15岁及以上的704例AAGN患者[eGFR<50 ml/(min·1.73m²)或合并弥漫性肺出血],在常规免疫抑制剂诱导缓解治疗基础上,随机分为PE组(14 d内行隔日1次血浆置换,共7次)和对照组,序贯常规维持缓解治疗方案,结果显示随访7年时,两组患者的ESKD发生率和病死率均无明显差异^[53]。

但有多项研究表明在接受常规免疫抑制治疗的基础上,联合PE可以减缓AAGN患者短期的肾脏功能下降速度。2020年美国1项RCT纳入251例AAGN患者,51例接受PE(1次/d,连续7~14 d),结果显示PE可明显改善AAGN患者基线时更低的eGFR水平及更高的BVAS,在随访6个月时,两组间上述指标差异无统计学意义,提示免疫抑制联合PE治疗,减缓了患者的肾功能恶化速度;但随访18和24个月时,ESKD发生率或病死率无差异^[61]。2011年丹麦1项RCT纳入32例AAV患者,在基线血清肌酐水平相当的情况下随机平均分为PE组(隔日1次,共6次)和对照组,随访1个月、3个月、5年时,PE明显降低了患者的血清肌酐水平(均 $P<0.05$),且各个时期的肾脏存活率均高于对照组(均 $P<0.05$)^[87]。2007年英国1项RCT纳入137例AAGN患者(血肌酐>500 μmol/L),结果显示PE可显著提高3个月时的透析摆脱率(68.6%比49.3%, $P=0.02$),减少12个月时的ESKD发生率(14.2%比32.6%, $P=0.03$)^[88]。

肾小球疾病管理指南提出,对血肌酐>500 μmol/L或无尿的患者可考虑使用PE^[49];EULAR指南则结合最新的Meta分析提出,对于血肌酐>300 μmol/L的患者即可以考虑PE^[44]。鉴于尚无AAGN患儿PE的高质量循证依据,建议对于具有肾功能快速下降趋势的AAGN患儿,可采用PE改善肾脏短期预后。

临床问题 9: AAGN 患儿合并肺部病变(如肺出血的治疗措施)如何治疗?

推荐意见 15: AAGN 患儿合并肺部病变应作为 AAV 重症积极干预,当弥漫性肺泡出血伴低氧血症,或同时合并抗 GBM 抗体阳性,可联合血浆置换治疗(2B)。

AAGN 患儿合并肺出血应作为 AAV 重症积极干预。有研究表明使用 GC 联合 CYC 或 RTX 能有效早期控制疾病、降低病死率及减缓器官慢性化损伤风险^[89]。PEXIVAS 研究纳入 191 例 AAV 合并肺出血患者,未表明该类患者从 PE 中有明显获益^[53]。ACR 指南及 EULAR 指南均指出,PE 对肺出血患者的病死率和缓解率无明显改善,且可能增加严重感染的风险,已不推荐 PE 用于 AAV 合并肺出血患者^[44, 50]。但也有研究显示严重肾受累合并肺出血的 AAV 患者能从 PE 治疗中短期获益。2021 年中国 1 项 Meta 分析显示,随访 3 个月时 PE 能降低患者进入 ESKD 的风险($OR=0.32$, $95\%CI$ 0.16~0.66, $P=0.002$),但随访 12 个月和 5 年时,患者的全因病死率、疾病缓解率、血清肌酐变化及 ESKD 风险无明显差异^[90]。此外,临床上部分患者会出现 ANCA 和抗 GBM 抗体均阳性^[91],这些患者临床表现更像抗 GBM 抗体综合征,因此支持 PE 治疗^[92-93]。基于上述证据,建议对于合并肺出血的 AAGN 患儿,一线治疗药物仍为 GC 联合 CYC 或 RTX;若具有肾功能快速下降趋势,或同时出现弥漫性肺泡出血伴低氧血症,或同时合并抗 GBM 抗体阳性,可考虑联合 PE 治疗。

临床问题 10: AAGN 患儿治疗中如何预防感染?

推荐意见 16: 接受大剂量 GC 联合 RTX 或 CYC 治疗的 AAGN 患儿,建议使用甲氧苄啶联合磺胺甲噁唑预防感染(1B)。

感染是 AAV 患者 1 年内死亡的首要原因^[94],预防感染是改善 AAV 预后的重要环节。2018 年欧洲 1 项研究纳入 192 例 GC 联合 RTX 治疗的 AAV 患者,平均随访 22.67 个月,结果显示呼吸道感染是最主要的并发症(63 例),高龄、咽喉及鼻腔受累、肺部受累及肺部基础病变(特别是慢性阻塞性肺疾病)是 AAV 继发感染的独立危险因素(均 $P<0.05$);73 例患者使用了甲氧苄啶联合磺胺甲噁唑,降低了严重感染的风险($HR=0.30$, $95\%CI$ 0.13~0.69),且显著缩短了首次严重感染的持续时间($P=0.016$)^[92]。

因此本指南对于接受大剂量 GC 联合 RTX 或

CYC 治疗的 AAGN 患儿,建议使用甲氧苄啶联合磺胺甲噁唑预防感染,预防使用的时间应结合临床症状、免疫学指标等综合评估。

五、预后及随访

AAGN 的预后与多种因素相关。有研究表明高滴度 PR3-ANCA 可能与肾脏不良预后相关^[95-96];肾脏病理类型为硬化型或混合型的患儿进入 ESKD 的风险是其他类型的 3 倍^[39];初诊时的尿蛋白程度越重,肾脏预后也越差;初诊时的血清肌酐水平也可部分预测肾脏远期预后,当初始血清肌酐 $>150 \mu\text{mol/L}$ 的 AAGN 患者,其无透析生存期显著缩短,进展为 ESKD 的概率比其他患者高出 22 倍^[97]。同时,评价疾病活动度的 BVAS 也有助于预测 AAV 患者的生存率, BVAS 每增加 3 分,死亡风险升高 6 倍^[98]。

AAGN 患儿需定期随访,全面评估病情变化、评价复发风险、及时监测药物不良反应。中国 AAGN 指南建议诱导期每月随访 1 次,维持期前 2 年每 3 个月随访 1 次,以后至少每 6 个月随访 1 次^[51]。

六、总结与展望

本指南仍存在一些局限性。如大部分临床问题未检索到儿童相关的高质量文献;部分推荐药物儿童使用受限;部分推荐的监测指标或检查基层医院无法完成等。

指南制订工作组基于当前证据的检索情况,对 AAGN 患儿的诊治提出需进一步研究的方向:(1)探索儿童 AAGN 早期诊断、评估疾病活动、监测治疗反应的预测生物标志物;(2)结合远期预后,进一步规范针对儿童 AAGN 结局指标的标准化;(3)寻找儿童 AAGN 复发的危险因素;(4)与国内外各位同道开展更多高水平的研究,制订出适合儿童的治疗方案;(5)推动新的治疗药物及策略在儿童 AAGN 中的应用。

尽管 AAGN 的病理以寡免疫复合物沉积为特点,但较多证据已经证实补体在 AAGN 发病中的作用:血清中降低的 C3、升高的 Bb、C5,以及肾小球局部补体因子 C3、Bb 的沉积,伴随更高的蛋白尿和更多的新月体形成^[99-102];抗 MPO、PR3 抗体阳性患者血清中 C5a 水平升高,长期缓解的患者 C5a 水平明显降低^[103],不仅提示 AAV 的替代途径的补体活化参与了 AAGN 的发生及快速进展^[104],也为各种补体抑制剂在 AAGN 的治疗提供了基础。现有 CLEAR 研究的二期临床试验纳入 AAGN 患者,结果表明 C5a 受体抑制剂对诱导缓解期蛋白尿的降低速度及



eGFR 的恢复都具有更显著的效果^[105]; ADVOCATE 研究[331 例, 平均 eGFR 45 ml/(min·1.73m²)]使用 C5a 受体抑制剂至 52 周, 发现单独 C5a 受体抑制剂治疗组持续缓解明显高于 GC 组(65.7% 比 54.9%, $P=0.0066$)^[106]。随着新的补体抑制剂在 AAGN 临床研究经验的不断积累, 如长效 C5a 受体抑制剂等的使用, 为 AAGN 治疗中替代 GC 及免疫抑制剂的毒不良反应, 改善 AAGN 患者的长期预后(降低复发风险, 改善肾功能)带来了崭新的希望。

本指南将以改善患儿肾脏预后为目标, 规范儿童 AAGN 标准诊疗体系; 并通过指南的推广和实践, 获取儿科高质量研究, 以更新指南, 更好地助力儿童健康事业的发展。

(余心逸 朱春华 张爱华 王墨 执笔)

参与本指南制订的专家组成员(按单位和姓名首字拼音排列): 安徽省儿童医院(邓芳); 北京大学第一医院(陈旻、丁洁、王芳); 成都市妇女儿童中心医院(冯仕品); 重庆医科大学附属第二医院(唐琳); 重庆医科大学附属儿童医院 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(陈大鹏、李秋、唐雪梅、王墨、郑显兰); 复旦大学附属儿科医院(沈茜、徐虹); 贵阳市妇幼保健院(李宇红、邵晓珊); 河北省儿童医院(张东风); 华中科技大学同济医学院附属同济医院(仇丽茹、周建华); 解放军东部战区总医院(高春林、夏正坤); 兰州大学健康数据科学研究院(陈耀龙); 南京医科大学附属儿童医院(黄松明、张爱华、赵非); 山东省立医院(孙书珍); 上海交通大学医学院附属儿童医院(黄文彦); 深圳市儿童医院(杨军); 首都医科大学附属北京儿童医院(刘小荣、沈颖); 苏州大学附属儿童医院(李晓忠); 武汉儿童医院(王筱雯); 西安市儿童医院(包瑛); 浙江大学医学院附属儿童医院(毛建华); 中华儿科杂志编辑部(李伟、苗时雨); 中国医科大学附属盛京医院(杜悦); 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(宋红梅); 中南大学湘雅二医院(吴小川); 中山大学附属第一医院(蒋小云); 郑州大学第一附属医院(张建江)

指南制订秘书组成员(按单位和姓名首字拼音排列): 重庆医科大学附属儿童医院(余心逸); 南京医科大学附属儿童医院(朱春华); 浙江大学医学院附属儿童医院(王晶晶)

志谢(按单位和姓名首字拼音排列): 重庆医科大学附属第二医院泌尿肾病中心(张克勤); 重庆医科大学附属儿童医院儿童卓越证据与指南协同创新实验室(吕萌、孟敏); 重庆医科大学附属儿童医院肾脏科(陈婉冰、焦佳、石咏琪、万俊丽、王安硕、闫俊丽、杨宝辉、杨雪钧、余思捷、张高福、钟诚); 陆军军医大学附属第二医院肾脏科(赵景宏); 陆军特色医学中心(何娅妮); 首都医科大学附属北京儿童医院(王辉); 中南大学湘雅二医院(易著文)在指南制订中所做的工作

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated

vasculitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 71. DOI: 10.1038/s41572-020-0204-y.

[2] Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(8): 463-473. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.103.

[3] 郭桂梅, 何威逊. 药物相关性血管炎新认识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(7): 567-570. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.07.016.

[4] Calatroni M, Consonni F, Allinovi M, et al. Prognostic factors and long-term outcome with ANCA-Associated Kidney Vasculitis in Childhood[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(7):1043-1051. DOI: 10.2215/CJN.19181220.

[5] Kouri AM, Andreoli SP. Clinical presentation and outcome of pediatric ANCA-associated glomerulonephritis[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(3): 449-455. DOI: 10.1007/s00467-016-3490-6.

[6] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M/OL]. 2nd ed Geneva, Switzerland: WHO Press, 2014[2023-04-13]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.

[7] 中国 GRADE 中心. 世界卫生组织指南制定手册[M]. 兰州大学询证医学中心, 杨克虎译. 兰州: 兰州大学出版社, 2013[2023-04-16].

[8] Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines: directions for a new program[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 1990[2023-04-23].

[9] Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines[J]. BMJ, 2016, 352:i1152. DOI: 10.1136/bmj.i1152.

[10] Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandia I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise[J]. CMAJ, 2014, 186(3): E123 - 142. DOI: 10.1503/cmaj.131237.

[11] Holger J.Schünemann, Wojtek Wiercioch, Itziar Etzeandia, 等. 指南 2.0: 为成功制定指南而系统研发的全面清单[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(9): 1135 - 1149. DOI: 10.7507/1672-2531.20140185.

[12] 陈耀龙, 罗旭飞. 临床实践指南的制订方法与步骤[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(9):523-526. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.09.003.

[13] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2):128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.

[14] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4):383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.

[15] 熊华莹, 余心逸, 毛建华, 等. 中国儿童抗中性粒细胞胞质抗体相关性肾炎(AAGN)诊断与治疗临床实践指南(2023 版)计划书[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(11): 1-4. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.001.

[16] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(1):1-11. DOI: 10.1002/art.37715.



- [17] Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis[J]. *Arthritis Rheum*, 1990, 33(8):1101-1107. DOI: 10.1002/art.1780330807.
- [18] Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(2): 222-227. DOI: 10.1136/ard.2006.054593.
- [19] Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II : Final classification criteria[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(5):798-806. DOI: 10.1136/ard.2009.116657.
- [20] Uribe AG, Huber AM, Kim S, et al. Increased sensitivity of the European medicines agency algorithm for classification of childhood granulomatosis with polyangiitis[J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(8):1687-1697. DOI: 10.3899/jrheum.111352.
- [21] Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(3): 321-326. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221796.
- [22] Pyo JY, Ahn SS, Song JJ, et al. Application of the 2022 ACR/EULAR criteria for microscopic polyangiitis to patients with previously diagnosed microscopic polyangiitis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41(4):792-799. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/vmrk76.
- [23] Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(3): 309-314. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221794.
- [24] Pyo JY, Ahn SS, Song JJ, et al. The reclassification of patients with previously diagnosed eosinophilic granulomatosis with polyangiitis based on the 2022 ACR/EULAR criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *J Rheumatol*, 2023, 50(2):213-218. DOI: 10.3899/jrheum.220560.
- [25] Dolezalova P, Price-Kuehne FE, Özen S, et al. Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(10): 1628-1633. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202111.
- [26] 康郁林. 抗中心粒细胞胞浆抗体检测在儿科疾病中的应用[J]. *临床儿科杂志*, 2022, 40(10):733-738. DOI: 10.12372/jcp.2022.22e0962.
- [27] Kempiners N, Mahrhold J, Hellmich B, et al. Evaluation of PR3-and MPO-ANCA line and dot immunoassays in ANCA-associated vasculitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(9): 4390-4394. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa776.
- [28] Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(4): 647-653. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209507.
- [29] Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(11):683-692. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.140.
- [30] Suwanchote S, Rachayon M, Rodsaward P, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(4): 875-884. DOI: 10.1007/s10067-018-4062-x.
- [31] Savige J, Gillis D, Benson E, et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) [J]. *Am J Clin Pathol*, 1999, 111(4):507-513. DOI: 10.1093/ajcp/111.4.507.
- [32] Geetha D, Jefferson JA. ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(1): 124-137. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
- [33] Yaseen K, Mandell BF. ANCA associated vasculitis (AAV): a review for internists[J]. *Postgrad Med*, 2023, 135(sup1): 3-13. DOI: 10.1080/00325481.2022.2102368.
- [34] Latus J, Koetter I, Fritz P, et al. Gastrointestinal involvement in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: histological features and outcome[J]. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17(4):412-419. DOI: 10.1111/1756-185X.12203.
- [35] Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients[J]. *Ann Intern Med*, 1992, 116(6): 488-498. DOI: 10.7326/0003-4819-116-6-488.
- [36] Hisahara S, Yamada M, Matsuura Y, et al. ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis presenting with orbital apex syndrome and recurrent pachymeningitis: a case report[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 368:175-177. DOI: 10.1016/j.jns.2016.07.013.
- [37] Binda V, Moroni G, Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement[J]. *J Nephrol*. 2018; 31(2): 197-208. DOI: 10.1007/s40620-017-0412-z.
- [38] Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis in children[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(7):1493-1500. DOI: 10.1681/ASN.V1271493.
- [39] Sacri AS, Chambaraud T, Ranchin B, et al. Clinical characteristics and outcomes of childhood-onset ANCA-associated vasculitis: a French nationwide study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30 Suppl 1:i104-112. DOI: 10.1093/ndt/gfv011.
- [40] Plumb LA, Oni L, Marks SD, et al. Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(1): 25-39. DOI: 10.1007/s00467-016-3559-2.
- [41] Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(3): 1164-1177. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x.
- [42] Yang J, Yang Y, Xu Y, et al. Clinical and renal histology findings and different responses to induction treatment affecting the long-term renal outcomes of children with ANCA-associated vasculitis: a single-center cohort analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 857813. DOI: 10.3389/fimmu.2022.857813.
- [43] Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of



- the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4):753-779. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.015.
- [44] Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, DOI: 10.1136/ard-2022-223764.
- [45] Day CJ, Howie AJ, Nightingale P, et al. Prediction of ESRD in pauci-immune necrotizing glomerulonephritis: quantitative histomorphometric assessment and serum creatinine[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(2):250-258. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.10.047.
- [46] Neumann I, Kain R, Regele H, et al. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(1):96-104. DOI: 10.1093/ndt/gfh563.
- [47] Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(10):1628-1636. DOI: 10.1681/ASN.2010050477.
- [48] Chang DY, Wu LH, Liu G, et al. Re-evaluation of the histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis: a study of 121 patients in a single center[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(6):2343-2349. DOI: 10.1093/ndt/gfr643.
- [49] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S): S1-S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
- [50] Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(8):1366-1383. DOI: 10.1002/art.41773.
- [51] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 抗中性粒细胞胞质抗体相关肾炎诊断和治疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(7):603-620. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210107-00092.
- [52] Ma Y, Han F, Chen L, et al. The impact of intravenous methylprednisolone pulses on renal survival in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with severe renal injury patients: a retrospective study[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 381. DOI: 10.1186/s12882-017-0782-4.
- [53] Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 622-631. DOI: 10.1056/NEJMoa1803537.
- [54] Chen A, Mammen C, Guzman J, et al. Wide variation in glucocorticoid dosing in paediatric ANCA-associated vasculitis with renal disease: a paediatric vasculitis initiative study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(4): 841-848. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/iol4k2.
- [55] Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 211-220. DOI: 10.1056/NEJMoa0909169.
- [56] Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(6): 1166-1169. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208073.
- [57] Sun L, Wang H, Jiang X, et al. Clinical and pathological features of microscopic polyangiitis in 20 children[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(8): 1712-1719. DOI: 10.3899/jrheum.131300.
- [58] Yu F, Huang JP, Zou WZ, et al. The clinical features of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis in Chinese children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(4):497-502. DOI: 10.1007/s00467-006-0028-3.
- [59] 陈丽植, 蒋小云. 儿童抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎的诊治进展 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35 (17): 1313-1319. DOI: 10.3760/cmaj.cn101070-20200807-01312.
- [60] Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, et al. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(1): 33-39. DOI: 10.1681/ASN.V7133.
- [61] Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A, et al. Efficacy of rituximab and plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with severe kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(11): 2688-2704. DOI: 10.1681/ASN.2019111197.
- [62] Geetha D, Specks U, Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(4): 976-985. DOI: 10.1681/ASN.2014010046.
- [63] Terrier B, Charles P, Aumaitre O, et al. ANCA-associated vasculitides: recommendations of the French Vasculitis Study Group on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance[J]. *Presse Med*, 2020, 49(3): 104031. DOI: 10.1016/j.lpm.2020.104031.
- [64] Han F, Liu G, Zhang X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis[J]. *Am J Nephrol*, 2011, 33(2):185-192. DOI: 10.1159/000324364.
- [65] Hu W, Liu C, Xie H, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(4): 1307-1312. DOI: 10.1093/ndt/gfm780.
- [66] De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(8):2461-2469. DOI: 10.1002/art.21142.
- [67] McGeoch L, Twilt M, Famorca L, et al. CanVasc recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(1): 97-120. DOI: 10.3899/jrheum.150376.
- [68] Walsh M, Merkel PA, Mahr A, et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(8):1166-1173. DOI: 10.1002/acr.20176.
- [69] Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(19): 1771-1780. DOI: 10.1056/NEJMoa1404231.
- [70] Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy

- of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(8):1150-1156. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212768.
- [71] Tieu J, Smith R, Basu N, et al. Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(4):e24-e32. DOI: 10.1093/rheumatology/kez640.
- [72] Charles P, Terrier B, Perrodeau É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(8): 1143-1149. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212878.
- [73] Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(1):36-44. DOI: 10.1056/NEJMoa020286.
- [74] Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, et al. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 51(2):269-273. DOI: 10.1002/art.20234.
- [75] Knight A, Askling J, Granath F, et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(10): 1307-1311. DOI: 10.1136/ard.2003.019125.
- [76] Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(26): 2790-2803. DOI: 10.1056/NEJMoa0802311.
- [77] Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2010, 304(21):2381-2388. DOI: 10.1001/jama.2010.1658.
- [78] Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(3): 399-405. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214245.
- [79] Howard SC, McCormick J, Pui CH, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate[J]. *Oncologist*, 2016, 21(12): 1471-1482. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0164.
- [80] Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(10): 1662-1668. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211123.
- [81] Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. Long-term rituximab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(3): 179-187. DOI: 10.7326/M19-3827.
- [82] de Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(10):2018-2027. DOI: 10.1093/ndt/16.10.2018.
- [83] Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(9): 1243-1249. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216863.
- [84] Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(7): 937-944. DOI: 10.1136/ard-2022-223559.
- [85] Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in nonlife-threatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: randomized, controlled trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(7): 1021-1028. DOI: 10.2215/CJN.11801018.
- [86] Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(20): 1921-1932. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079.
- [87] Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis--a clinical randomized controlled trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(1):206-213. DOI: 10.1093/ndt/gfq360.
- [88] Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(7): 2180-2188. DOI: 10.1681/ASN.2007010090.
- [89] Gómez-Carballo C, Soto-Peleiteiro A, Olmo-Velasco M, et al. ANCA-associated pulmonary-renal syndrome treated with cyclophosphamide, rituximab, repeated methyl-prednisolone pulses and a reduced oral glucocorticoid regime: an observational study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41(4): 928-935. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/z39rsu.
- [90] Zhu Y, Rao J, Liu L, et al. The therapeutic effect of plasma exchange on ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis [J]. *Clin Nephrol*, 2021, 95(6): 312-322. DOI: 10.5414/CN110410.
- [91] Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(4): 1535-1540. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x.
- [92] Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(10): 1440-1447. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212861.
- [93] Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression [J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(11): 1033-1042. DOI: 10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009.
- [94] Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(3): 488-494. DOI: 10.1136/ard.2010.137778.
- [95] Westman KW, Selga D, Isberg PE, et al. High proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level

- measured by the capture enzyme-linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(11): 2926-2933. DOI: 10.1097/01.asn.0000093256.18266.22.
- [96] Lai QY, Ma TT, Li ZY, et al. Predictors for mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a study of 398 Chinese patients[J]. J Rheumatol, 2014, 41(9):1849-1855. DOI: 10.3899/jrheum.131426.
- [97] Gottenberg JE, Mahr A, Pagnoux C, et al. Long-term outcome of 37 patients with Wegener's granulomatosis with renal involvement[J]. Presse Med, 2007, 36(5 Pt 1): 771-778. DOI: 10.1016/j.lpm.2006.11.025.
- [98] Andreiana I, Stancu S, Avram A, et al. ANCA positive crescentic glomerulonephritis outcome in a Central East European cohort: a retrospective study[J]. BMC Nephrol, 2015, 16:90. DOI: 10.1186/s12882-015-0091-8.
- [99] Hilhorst M, van Paassen P, van Rie H, et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(8): 1302-1313. DOI: 10.1093/ndt/gfv288.
- [100] Augusto JF, Langs V, Demiselle J, et al. Low serum complement c3 levels at diagnosis of renal ANCA-associated vasculitis is associated with poor prognosis[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158871. DOI: 10.1371/journal.pone.0158871.
- [101] Crnogorac M, Horvatic I, Kacinari P, et al. Serum C3 complement levels in ANCA associated vasculitis at diagnosis is a predictor of patient and renal outcome[J]. J Nephrol, 2018, 31(2): 257-262. DOI: 10.1007/s40620-017-0445-3.
- [102] Gou SJ, Yuan J, Chen M, et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. Kidney Int, 2013, 83(1): 129-137. DOI: 10.1038/ki.2012.313.
- [103] Wu EY, McInnis EA, Boyer-Suavet S, et al. Measuring circulating complement activation products in myeloperoxidase-and proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(11): 1894-1903. DOI: 10.1002/art.41011.
- [104] Moiseev S, Lee JM, Zykova A, et al. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis[J]. Clin Exp Immunol, 2020, 202(3): 394-402. DOI: 10.1111/cei.13498.
- [105] Jayne D, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(9): 2756-2767. DOI: 10.1681/ASN.2016111179.
- [106] Jayne D, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(7):599-609. DOI: 10.1056/NEJMoa2023386.

·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。具体内容包括:(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、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。

