

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.09.001

· 标准与规范 ·

# 儿童激素耐药型肾病综合征基因检测临床实践指南(2024 版)计划书

程雪婷, 韩雪, 陈家欢, 杨雪影, 陈汉, 杨宝辉, 余心逸, 李秋, 阳海平 (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, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童代谢与炎症性疾病重庆市重点实验室, 重庆 401122)

**[摘要]** 随着基因测序技术的发展, 在儿童激素耐药型肾病综合征(SRNS)中, 目前有 10%~30% 的 SRNS 儿童被诊断为单基因致病。国际儿科肾脏病学学会(IPNA)推荐临床医师把基因检测作为 SRNS 患者的重要诊断手段, 为了推进基因检测在儿童 SRNS 临床实践应用中的标准化和规范化, 在国家重点研发计划与重庆市科卫联合医学科研项目资助下, 由国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(重庆医科大学附属儿童医院)牵头, 联合国内儿童肾脏、遗传等各个领域专家, 共同发起制订《儿童激素耐药型肾病综合征基因检测临床实践指南(2024 版)》。计划书主要报告该指南制订的意义、目的、工作组的构建、临床问题的确定、证据的检索与评价以及推荐意见共识的产生等过程。

**[关键词]** 激素耐药型肾病综合征; 基因检测; 儿童; 指南; 计划书

**[中图分类号]** R725.9

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1672-108X(2024)09-0001-04

## Protocol of Clinical Practice Guidelines for Genetic Testing of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children (2024 Edition)

Cheng Xueting, Han Xue, Chen Jiahuan, Yang Xueying, Chen Han, Yang Baohui, Yu Xinyi, Li Qiu, Yang Haiping (Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development, Chongqing Key Laboratory of Pediatric Metabolism and Inflammatory Disease, Chongqing 401122, China)

**[Abstract]** With the development of gene sequencing technology, in pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), 10% to 30% of children with SRNS are diagnosed with monogenic disease. The International Pediatric Nephrology Association (IPNA) recommends clinicians to use genetic testing as important diagnostic tool for children with SRNS. In order to promote the standardization and normalization of application of genetic testing in the clinical practice of SRNS in children, under the funding of the National Key Research and Development Program and the Chongqing Medical Scientific Research Project (Joint Project of Chongqing Health Commission and Science and Technology Bureau), with the collaboration of national experts on pediatric kidney, genetics and other fields, the National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Children's Hospital of Chongqing Medical University) took the lead in initiating the development of the Protocol of Clinical Practice Guidelines for Genetic Testing of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children (2024 Edition). This protocol mainly introduces the significance and purpose of the guideline, workgroup composition, identification of clinical issues, the development of retrieval and assessment in evidence, consensus of recommendations.

**[Keywords]** steroid-resistant nephrotic syndrome; genetic testing; children; guidelines; protocol

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是一种临床综合征,主要表现为大量蛋白尿、低蛋白血症以及水肿,常伴有高脂血症,可根据治疗疗效分为不同类型。大多数患儿在 4 周内对激素反应良好,被称为激素敏感型肾病综合征;部分患儿会出现复发,大约 50% 复发患儿会成为激素依赖/频繁复发型肾病综合征;若在口服糖皮质激素治疗 4~6 周后尿蛋白仍呈阳性,即被诊断为激素耐药型肾病综合征(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)。每年每 10 万例儿童中有 1.4~6.1 例患 NS,其中 5%~15% 产生激

素耐药<sup>[1]</sup>,并有更大概率对一系列免疫抑制剂发生耐药,以更快的速度发展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。随着基因检测技术的发展与临床应用,有研究表明目前有 10%~30% 的 SRNS 患儿被发现存在单基因致病<sup>[2]</sup>。基因检测结果可以让患儿获得个体化的治疗及随访管理、更精确的预后评估和帮助家庭进行遗传咨询,部分致病基因还有针对性的治疗方式。2020 年国际儿科肾脏病协会(International Pediatric Nephrology Association, IPNA)和美国改善全球肾脏疾病预后组织(Kidney

**基金项目:** 国家重点研发计划-其他专项(生育健康及妇女儿童健康保障),编号 2022YFC2705101;重庆市科卫联合医学科研项目-医学科技创新公关工程项目(儿童肾小球疾病精准诊治与综合防控关键技术研究),编号 2023GGXM001。

**作者简介:** 程雪婷(1998.01-),女,硕士,医师,主要从事儿童肾脏疾病研究, E-mail: chengxt285@163.com;

韩雪(1999.11-),女,硕士,医师,主要从事儿童肾脏疾病研究, E-mail: hanxue19991121@163.com。

**通信作者:** 李秋(1963.08-),女,博士,主任医师,主要从事儿童肾脏疾病研究, E-mail: liqiu809@hospital.cqmu.edu.cn;

阳海平(1981.07-),男,博士,副主任医师,主要从事儿童肾脏疾病研究, E-mail: oyhp0708@163.com。

Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 临床实践指南都建议对 SRNS 患儿进行基因检测<sup>[3]</sup>。因此,有必要以基因检测在 SRNS 患儿的临床应用为导向,基于现有文献证据,充分考虑经济实用效益,结合当前实践情况,开展《儿童激素耐药型肾病综合征基因检测临床实践指南(2024 版)》的制订工作,以协助基因检测在儿童 SRNS 临床实践中的规范应用。

## 1 指南制订方法

本指南由国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(重庆医科大学附属儿童医院)和国家重点研发计划联合发起,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提供方法学指导。遵照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)指南制订手册<sup>[4-5]</sup>以及美国医学科学院(Institution of Medicine, IOM)最新指南定义<sup>[6]</sup>的内容,参考指南研究与评价工具Ⅱ(Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II, AGREE II)<sup>[7]</sup>、卫生保健实践指南的报告条目(Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)<sup>[8]</sup>以及指南制订清单 2.0 版<sup>[9]</sup>的相关规范要求撰写指南相关文件。具体制订技术路线见图 1。

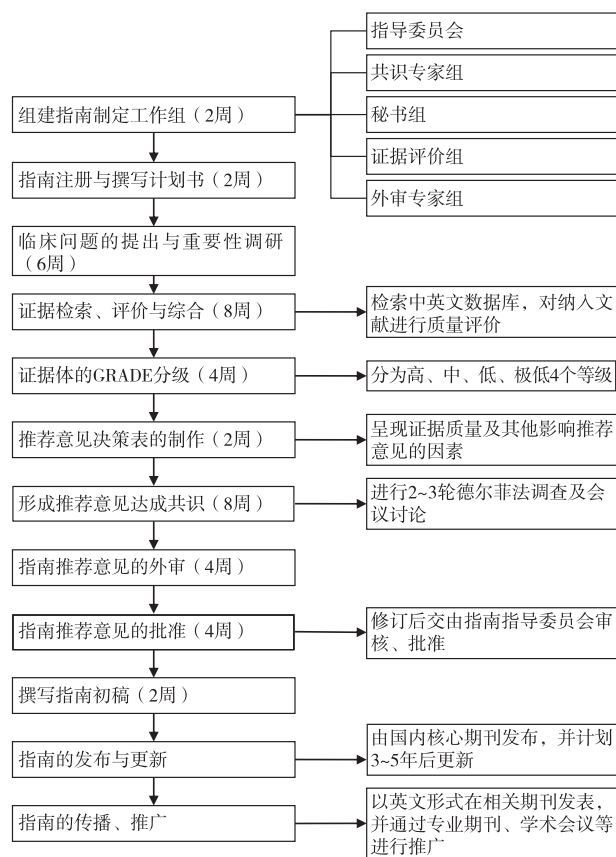


图 1 儿童 SRNS 基因检测临床实践指南计划书制订技术路线

### 1.1 指南制订机构

本指南已完成双语注册,注册平台为国际实践指南注册平台(International Practice Guidelines Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.org>),注册号 PREPARE-

2023CN762。

### 1.2 指南注册

本指南制订组包括指导委员会、共识专家组、秘书组、证据评价组及外审专家组,具体职责如下。(1)指导委员会:共 3 名在其专业领域内有资深经验的主席,包括 2 名临床专业主席(李秋、阳海平)和 1 名方法学主席(陈耀龙),主席主要职责为确定指南主题及应用人群范围、建立指南工作组、审核及批准指南计划书、监督指南制订方法及流程、批准推荐意见和指南全文的发布。所有主席均声明与本指南不存在相关的利益冲突。(2)共识专家组:共邀请包括 14 名儿童肾脏疾病专家、8 名肾脏风湿免疫疾病专家、3 名肾脏泌尿疾病专家在内的 25 名不同地区及学科的专家。其主要职责:协助构建本指南领域相关临床问题、对临床问题进行重要性评价、指导指南证据检索与评价、达成推荐意见共识以及最后对指南全文进行审核、修改、意见反馈。(3)秘书组:2 名儿科临床专业成员进行注册指南并完成指南计划书,协调各工作组工作并记录制订过程,协助开展临床问题调研,开展工作会议以协助达成推荐意见共识,撰写指南初稿,完成指南投稿。(4)证据评价组:共 17 人,包括 15 名儿科临床专业成员和 2 名循证医学专业成员,完成文献检索,对文献进行评价、汇总和分级,制作证据总结表和推荐意见决策表的任务。(5)外审专家组:由未直接参加本指南制订,与本指南无利益冲突的 3~5 名相关领域同行专家组成,主要负责对最终的推荐意见进行评审和提出具体的修改意见。

### 1.3 指南的应用范围

指南目前拟定题目为《儿童激素耐药型肾病综合征基因检测临床实践指南(2024 版)》,适用于各级医疗机构接诊对象包含儿童的各学科医务人员,关注领域为儿童 SRNS 患者。

### 1.4 利益冲突声明和基金资助

所有成员均要求填写利益冲突声明表,若成员无利益冲突可全程参与指南制订,指导委员会对可能存在的利益冲突的成员进行管理,决定其是否参与指南制订。国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(重庆医科大学附属儿童医院)、国家重点研发计划-其他专项(生育健康及妇女儿童健康保障)、重庆市科卫联合医学科研项目-医学科技创新攻关工程项目(儿童肾小球疾病精准诊治与综合防控关键技术研究)提出资助支持。本指南未接受任何医药企业基金资助。

### 1.5 临床问题的提出与收集

秘书组查阅相关文献初步形成临床问题方向,具体的临床问题按照 P(人群)、I(干预)、C(对照)、O(结局)元素的方式构建。

### 1.6 临床问题的确定及重要性评价

采用李克特 5 级量表(5-point Likert scale)将初始临床问题制作为临床调研问卷<sup>[10]</sup>,并将问卷发送给共识专

家组成员,进行重要性评分(5 分表示该问题至关重要,应纳入指南;1 分表示该临床问题无指导意义,坚决反对将其纳入指南),同时收集共识专家组提出的临床问题。对问卷的结果进行统计、合并,再次制作临床调研问卷,总共完成 2 轮德尔菲问卷调查,基于重要性评分调查结果初步确定纳入指南的临床问题,最终纳入指南的临床问题交由指导委员会决定。

### 1.7 证据的检索、筛选及数据综合

系统检索多个中英文数据库,检索式由“激素耐药型肾病综合征”“基因检测”“儿童”“基因”“steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS)”“clinical genetic testing”“children”“gene”以及 SRNS 相关具体基因等主题词、自由词及逻辑符号组成,具体检索策略根据不同检索库特点进行,检索时限为建库到 2024 年 4 月 1 日。纳入临床指南、队列研究、随机对照试验、病例对照研究、系统评价/Meta 分析、横断面研究等多种文献类型。必要时额外手动补充检索出的文献的参考文献。证据评价组筛选文献,提取文献信息,每个临床问题由至少 2 名研究人员独立进行文献筛选,如果有分歧则共同讨论解决或者咨询其他研究人员。

### 1.8 文献偏倚风险评价、证据质量及推荐强度分级

采用系统评价评估量表 (Assessment of Multiple Systematic Reviews, AMSTAR)<sup>[11]</sup>、偏倚风险评估量表 (Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias)<sup>[12]</sup>、诊断准确性研究的质量评价工具 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, QUADAS-2)<sup>[13]</sup>、纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle Ottawa Scale, NOS)<sup>[14]</sup> 等对文献进行评价,不同文献类型应用不同方法学质量评价。根据 GRADE 方法 (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) 分别对定量和定性证据质量进行分级评价,包括高、中、低、极低 4 个分级;推荐强度分为强推荐、弱推荐。

### 1.9 形成推荐意见及达成共识

共识专家组成员在结合证据质量、考虑患者偏好及价值观、资源利用、权衡利弊等因素的基础上进行投票,若超过 75% 参与投票的共识专家同意该条推荐意见,则达成共识;未达成共识的推荐意见则完成第 2 轮德尔菲法调查或进行会议讨论,直至达成共识。指南指导委员会对共识后的推荐意见进行最终的审核确定。

### 1.10 推荐意见的外审及批准

共识后的推荐意见首先交由外审专家组进行审核,秘书组收集反馈意见并修改,最后提交给指导委员会进行审核和确定。

### 1.11 指南的报告、发布与更新

最终确定推荐意见后,指南秘书组严格按照 RIGHT 标准撰写指南初稿,完成后的初稿提交给指导委员会审批。指南预计于 2024 年 12 月以英文形式在相关期刊发表,拟 3~5 年后进行更新(基于新证据的情况)。

### 1.12 传播、实施与评价

工作组在指南发布后积极开展宣传及推广,通过儿科以及肾脏疾病相关会议、讲座等进行形式进行宣传;通过微信公众号等社交媒体进行推广;最后通过问卷等形式对其在儿科医疗领域的实施效果进行评估。

## 2 讨论

NS 患儿有进展为慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 风险,特别是 SRNS 患儿,其 5 年肾脏存活率为 72%~94%<sup>[15-16]</sup>,其最常见的肾脏组织学特征是局灶节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS),而 FSGS 也是生命前 20 年发生 ESRD 的第三大常见原因<sup>[17]</sup>,预示着不良肾脏结局。此外,SRNS 患儿发生疾病并发症的风险更高,肾移植后疾病复发的概率增加 30%~50%<sup>[18]</sup>,并且没有治愈手段。还有研究<sup>[19]</sup>表明,SRNS 是住院患儿发生急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的危险因素,AKI 也是儿童 CKD 进展的危险因素<sup>[19-20]</sup>,是被建议纳入 CKD 早期筛查的高危群体<sup>[21]</sup>。

足细胞被认为是 SRNS 的单基因致病的关键部位,近年来,国内外已经在 SRNS 患者中发现了越来越多对足细胞发育、结构和功能至关重要的突变基因,包括 *NPHS1*、*NPHS2*、*WT1* 等,它们编码足细胞支架蛋白,其致病突变导致过滤屏障损伤。某些基因突变的发现可能帮助患儿停止过于强烈的免疫抑制剂治疗,在保证疗效的同时避免或减少了免疫抑制剂的副作用和花费。如 *COQ8B* 突变所致的原发性辅酶 Q<sub>10</sub> 缺乏症引起的 SRNS 表现早期可以通过补充辅酶 Q<sub>10</sub> 受益,部分患儿能取得较好的疗效,以延缓疾病进展和改善预后。而基因检测的兴起及普及使我们能够在实践中常规筛查所有与 SRNS 相关的致病基因,目前临床上已出现 3 种较为成熟的用于基因检测的二代测序技术 (next-generation genetic testing, NGS) 方法,包括基因组集 panel、全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES) 和全基因组测序 (Whole genome sequencing, WGS)。SRNS 患儿获得明确的基因诊断可以为其个体化的精准医学治疗提供参考,协助评估进展为 ESRD 的速度、肾移植后复发的风险,并为患儿家庭提供精确的遗传咨询、产前诊断。

我国尚无儿童 SRNS 基因检测推荐相关指南,因此,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 (重庆医科大学附属儿童医院) 和国家重点研发计划联合发起《儿童激素耐药型肾病综合征基因检测临床实践指南 (2024 版)》制订工作,首次聚焦儿童 SRNS 这一特殊群体,结合我国实际情况,针对不同基因检测手段的适应证、基因报告的解读、对临床诊疗的指导等相关临床问题进行证据评估和推荐意见评价,探索最适合 SRNS 患儿的基因检测应用建议。指南的实施和推广具有重大的临床意义,对于某些儿童 SRNS 基因检测相关的临床问题,若现有的研究暂且不能解答,本指南也将根据目前的循证医学证据对未来值得开展的研究领域提供建议,以期未

来能更好地指导临床实践,最终提高 SRNS 患儿基因检测的应用水平。

#### 参考文献:

- [1] BENOIT G, MACHUCA E, ANTIGNAC C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(9): 1621-1632.
- [2] SADOWSKI C E, LOVRIC S, ASHRAF S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(6): 1279-1289.
- [3] 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.
- [4] World Health Organization. WHO handbook for guideline development-2nd ed [M/OL]. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.
- [5] 杨克虎, 译. 世界卫生组织指南制定手册[M]. 兰州: 兰州大学出版社, 2013.
- [6] Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust [M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- [7] BROUWERS M C, KERKVLJET K, SPITHOFF K, et al. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines [J]. *BMJ*, 2016, 352: i1152.
- [8] CHEN Y, YANG K, MARUŠIC A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132.
- [9] SCHÜNEMANN F, MEERPOHL J J, SCHWINGSHACKL L, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise [J]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*, 2021, 163: 76-84.
- [10] HARADA T, ABE T, KATO F, et al. Five-point Likert scaling on MRI predicts clinically significant prostate carcinoma [J]. *BMC Urol*, 2015, 15: 91.
- [11] SHEA B J, GRIMSHAW J M, WELLS G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7: 10.
- [12] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [13] WHITING P F, RUTJES A W S, WESTWOOD M E, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536.
- [14] HANAOKA H, KANEKO Y, KUWANA M, et al. Early achievement of complete renal response predicts good long-term renal outcome and low systemic damage in newly diagnosed lupus nephritis class III or IV [J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(5): 714-718.
- [15] ZAGURY A, OLIVEIRA A L, MONTALVÃO J A A, et al. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease [J]. *J Bras Nefrol*, 2013, 35(3): 191-199.
- [16] HAMASAKI Y, YOSHIKAWA N, NAKAZATO H, et al. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(5): 765-771.
- [17] HAMIWKA L A, MIDGLEY J P, WADE A W, et al. Outcomes of kidney transplantation in children with nephronophthisis: an analysis of the North American pediatric renal trials and collaborative studies (NAPRTCS) registry [J]. *Pediatr Transplant*, 2008, 12(8): 878-882.
- [18] COCHAT P, FARGUE S, MESTRALLET G, et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation [J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(11): 2097-2108.
- [19] GOLDSTEIN S L, JABER B L, FAUBEL S, et al. AKI transition of care: a potential opportunity to detect and prevent CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(3): 476-483.
- [20] GOLDSTEIN S L, DEVARAJAN P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(4): 509-522.
- [21] 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. 中国儿童慢性肾脏病早期筛查临床实践指南(2021 版)[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(9): 858-868.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2024-03-26 修回日期:2024-04-17)

· 编者 · 作者 · 读者 ·

## 本刊特别欢迎各类基金课题论文

为了鼓励作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委及各省、市、自治区级的各种基金)产生的论文投到《儿科药理学杂志》发表,以进一步提高本刊的学术水平,由上述基金课题产生的论文将在本刊优先发表,同时对

该基金课题产生的研究性论文给予优厚稿酬。基金项目稿件需附基金课题文件复印件并在文中注明基金名称及编号,否则无效。热忱欢迎广大作者投稿。

投稿网址:<http://www.ekyxxz.com.cn>。