doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.001

· 标准与规范 ·

中国儿童抗中性粒细胞胞浆抗体相关性肾炎(AAGN)诊断与治疗临床实践指南(2023 版)计划书

熊华莹[1],余心逸[1],毛建华[2],张爱华[3],李秋[1],陈耀龙[4],王墨[1](1.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,重庆 401122;2.浙江大学医学院附属儿童医院,杭州 310005;3.南京医科大学附属儿童医院,南京 210024;4.兰州大学健康数据科学研究院,兰州 730000)

[摘要]为规范儿童抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性肾炎(AAGN)的诊断与治疗,改善 AAGN 患儿预后,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)和中华医学会儿科学分会肾脏学组联合发起制订《中国儿童抗中性粒细胞胞浆抗体相关性肾炎(AAGN)诊断与治疗临床实践指南(2023 版)》。指南制订工作组将基于现有的儿童文献证据,按照循证指南制订原则,组建了包括肾脏、免疫、临床检验、影像等领域的多学科专家团队,开展指南制订工作。本计划书主要介绍指南制订的意义、目的、指南制订组组成、临床问题的确定、证据获取与评价、推荐意见形成等过程。

[关键词]抗中性粒细胞胞浆抗体相关性肾炎;儿童;诊断;治疗;指南计划书
[中图分类号]R725.9 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)11-0001-04

Protocol for Development of Evidence-Based Guidelines for Diagnosis and Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis among Children in China (2023 Edition)

Xiong Huaying[1], Yu Xinyi[1], Mao Jianhua[2], Zhang Aihua[3], Li Qiu[1], Chen Yaolong[4], Wang Mo[1](1. *Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing* 401122, *China*; 2. *Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou* 310005, *China*; 3. *Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing* 210024, *China*; 4. *Institute of Health Data Science, Lanzhou University, Lanzhou* 730000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: In order to standardize the diagnosis and treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis (AAGN) among children, improve the prognosis of children with AAGN, the National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Children's Hospital of Chongqing Medical University) collaborate with the Nephrology Group of Pediatrics Society of Chinese Medical Association to develop Protocol for Development of Evidence-Based Guidelines for Diagnosis and Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis among Children in China (2023 Edition). The Guideline Development Committee will be based on available literature evidence on children, and in accordance with the principles of evidence-based guideline development, a multidisciplinary team of experts including nephrology, immunity, clinical laboratory and imaging fields has been formed to carry out the guideline development work. This protocol mainly introduces the significance and purpose of the guideline, guideline formulation composition, identification of clinical issues, evidence retrieval and assessment, development of recommendations.

[**Keywords**] antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis; children; diagnosis; treatment; guideline protocol

抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody,ANCA)相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis,AAV)是一种自身免疫性疾病,其病理特征主要为小血管炎症和纤维素样坏死。根据 2012 年 Chapel Hill 会议分类标准将 AAV 分为三类:显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis,MPA)、肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis,GPA)以及嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic GPA,EGPA)[1]。AAV 的病因及发病机制暂不清楚,可累及多个系统,包括肺、肾脏、消化道等,是一种严重危及生命的全身性疾病。其中,肾脏受累导致 ANCA 相关性肾炎(ANCA-associated glomerulonephritis,AAGN)[2],可引起 AAV 患者的肾功能持续恶化,并最终导致尿毒症。一项英国的成人 AAGN 多中心回顾性研究共纳入 322 例患者,中位随访时间 40.2 个月,其中 73 例(22%)患者进展为终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD),1 年肾脏存活率为 84%,5 年降至 79%[3]。因此,AAGN 是决定 AAV 患者最终预后的关键因素。

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,编号 2021YFC2702002。
作者简介:熊华莹(1994.10-),女,博士,医师,主要从事儿童肾脏疾病研究,E-mail:xhysxxn@163.com。
余心逸(1989.11-),女,博士,医师,主要从事儿童肾脏疾病研究,E-mail:532311450@qq.com。
通讯作者:陈耀龙,男,E-mail:chenyaolong@vip.163.com;
王墨(1970.12-),女,博士,主任医师,主要从事儿童肾脏疾病研究,E-mail:wangmo_cqmu@163.com。

与成人相比，儿童期起病的 AAGN 患者起病时肾脏受累大多较严重[4]，而且疾病进展更快，有 10%～50%的患儿会进展为 ESRD[5]。国内一项回顾性研究纳入了 48 例确诊的 AAV 患儿，其中 93.75%的患儿出现肾脏损伤，70.8%的患儿确诊时肾小球滤过率（eGFR）<60 mL/（min · 1.73 m^2）；经过积极治疗，50%的患儿进展为 ESRD，而进入 ESRD 的中位时间仅为 7.5 个月[6]。因此，加深对儿童 AAGN 的了解，对患儿进行早期诊断，并给予精准的个体化治疗，对改善患儿肾脏功能、降低病死率至关重要。

针对成人 AAV 的临床诊断、治疗与管理，欧美及日本、巴西等国家都发布了指南进行指导[7-12]，但是成人指南均未纳入儿童相关的证据，也未深入探讨 AAGN 的诊疗方案。儿童是一个特殊的群体，AAGN 患儿的临床特征与成人显著不同，其肾脏受累更严重，进展更快，其诊疗并不完全等同于成人，因此，迫切需要一个针对 AAGN 患儿的临床实践指南，以帮助临床更好地进行儿童 AAGN 诊疗决策。综上所述，基于当前可获得的最佳证据，根据 AAGN 患儿的临床特点，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）和中华医学会儿科学分会肾脏学组联合发起制订《中国儿童抗中性粒细胞胞浆抗体相关性肾炎（AAGN）诊断与治疗临床实践指南（2023 版）》。

1　指南制订方法

本指南遵循世界卫生组织（World Health Organization，WHO）指南制订手册[13-14]基本流程和方法，参考指南研究与评价工具Ⅱ（appraisal of guidelines for research and evaluation Ⅱ，AGREE Ⅱ）[15]和卫生保健实践指南的报告条目（reporting items for practice guidelines in healthcare，RIGHT）[16]的相关要求撰写。见图 1。

1.1　指南制订机构

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）和中华医学会儿科学分会肾脏学组联合发起，由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支持。

1.2　指南制订工作组

本指南制订工作组下设指导委员会、共识专家组、秘书组、证据评价组以及外审专家组。

1.2.1　指导委员会　指导委员会设立了 5 名主席，其中 4 名为临床专业主席（李秋、王墨、张爱华、毛建华），1 名为方法学主席（陈耀龙）；全部主席与本指南均不存在相关利益冲突。指导委员会主要负责：（1）讨论、确定指南主题和应用范围；（2）管理所有成员的利益冲突；（3）审核和批准指南临床问题；（4）监督指南的全部制订过程；（5）审核和确定指南最终推荐意见以及指南全文。

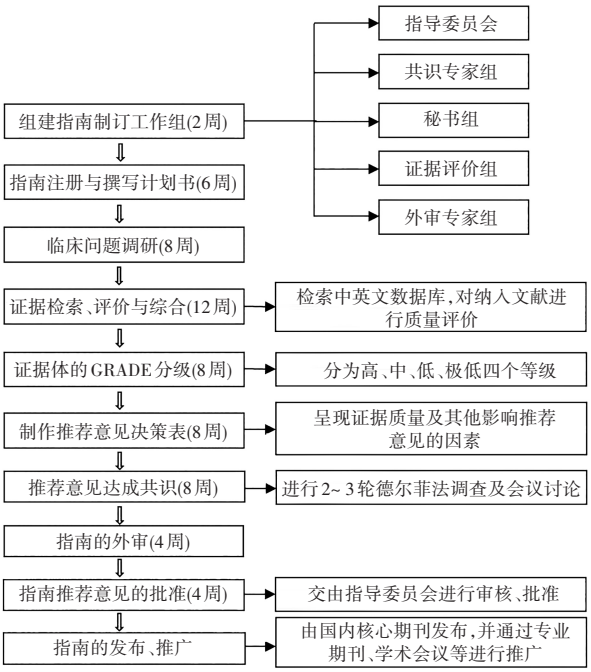


图 1　中国儿童 AAGN 诊断与治疗临床实践指南制订技术路线

1.2.2　共识专家组　由包括肾脏、免疫、临床检验、影像等领域在内的多学科专家和患者代表构成，主要职责包括：（1）形成指南临床问题，并评价其重要性；（2）指导指南证据检索、评价；（3）对形成的推荐意见进行投票并达成共识；（4）对形成的指南初稿进行修改和完善。

1.2.3　秘书组　主要职责包括：（1）注册指南并完成指南计划书；（2）对指南临床问题进行调研；（3）组织相关会议，达成推荐意见共识；（4）撰写指南初稿。

1.2.4　证据评价组　主要职责包括：（1）根据目标人群（P）、干预措施（I）、对照（C）和结局（O）解构临床问题；（2）针对指南临床问题进行文献检索；（3）评价纳入的文献证据，并进行分级；（4）制作推荐意见决策表。

1.2.5　外审专家组　由 3～5 名无利益冲突、未直接参与指南制订过程且从事相关领域研究的专家组成，主要职责包括：（1）审核和评价形成的指南最终推荐意见；（2）针对指南全文，提出修改意见和建议。

1.3　指南的应用范围

指南关注的主要领域为儿童 AAGN 诊断与治疗中的重点关键问题，使用人群为儿科临床医师、影像医师、检验医师、临床药师等医务工作者，适用于接诊对象包含儿童的各级医疗机构，目标人群为 0～18 岁、患有 AAV 的患儿。本指南在制订前已在国际实践指南注册平台（international practice guidelines registry platform，IPGRP）完成注册（注册号 PREPARE-2022CN431）。

1.4　临床问题的提出与收集

秘书组将指南临床问题调研问卷发送给共识专家组成员，收集共识专家提出的临床问题，并对其进行去重、合并和拆解，整理出临床问题清单；对国内外 AAV 相关的指南进行方法学及报告质量评价，同时综合共识

专家组提出的临床问题,形成初始临床问题。

1.5 临床问题的确定及重要性评价

按照初始临床问题,秘书组采用李克特 5 级量表(5-point Likert scale)制作问卷调查表[17],并将其发送给共识专家组成员。1 分表示该问题临床意义较小,坚决反对将其纳入指南;2 分表示反对将该问题纳入指南;3 分表示不反对也不同意;4 分表示该问题很重要,同意该问题纳入指南;5 分表示该问题非常重要,应纳入指南。75%及以上的 4 分或者 5 分问题:大多数专家认为该问题的重要性很高,则将其纳入指南。50%~75%的 4 分或者 5 分问题:进行 2 轮德尔菲问卷调查直至达成共识,最终确定是否纳入指南。50%~75%的 1 分、2 分和 3 分问题,则不纳入指南。对于有争议的临床问题,交由指导委员会最终决定。

1.6 证据的检索、筛选及数据提取

在中国知网(CNKI)、万方全文数据库(Wanfang)、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science、EMBase、the Cochrane Library 等中英文数据库进行系统检索,同时检索国际指南联盟(Guidelines International Network, GIN)、改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)官网等指南数据库。检索式由“抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎”“ANCA 相关性肾炎”“儿童”“诊断”“治疗”“ANCA-associated vasculitis”“ANCA-associated glomerulonephritis”“children”“diagnose”“treatment”等中英文相关词汇及逻辑符号组成。研究类型包括随机对照试验、系统评价/Meta 分析、病例对照研究、队列研究等,语言限制为英文或中文,检索时间为建库到 2022 年 10 月 1 日。对 AAV 或 AAGN 相关指南、灰色文献(非公开发表的文献)、纳入研究的参考文献等进行手动补充检索。

证据评价组对检索出的文献进行逐级筛选,最终确定纳入的参考文献,并提取相关研究信息。2 名研究人员背靠背独立进行文献筛选,并按照预先设计的表格提取相关研究信息,如果有分歧则讨论解决或者咨询其他研究人员。

1.7 文献偏倚风险评价、证据质量及推荐强度分级

本指南采用 Cochrane 偏倚风险评估量表(Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias)[18]评价随机对照试验,采用系统评价评估量表(assessment of multiple systematic reviews, AMSTAR)[19]评价系统评价/Meta 分析,采用诊断准确性研究的质量评价工具(quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS-2)[20]评价诊断准确性,采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle Ottawa scale, NOS)[21]评价观察性研究。2 名研究人员背靠背独立完成所有文献的质量评价,如果有分歧则讨论解决或者咨询其他研究人员。针对各临床问题的证据体质量,本指南采用 GRADE(grading of recommendations assessment, development, and evaluation)方法进行评价,分为高、中、低、极低四个等级,推荐强度分为强、弱二个等级。

1.8 形成推荐意见并达成共识

根据证据评价组制作的推荐意见决策表,秘书组制订改良德尔菲问卷调查表,发送给所有共识专家组成员。专家组在对推荐意见投票时,会综合考虑证据质量、利弊平衡、资源利用、患者偏好及价值观等因素。如果有至少 75%的专家都同意该条推荐意见,则可以认为达成共识;反之则需要秘书组根据专家意见修改后再次进行问卷调查,直至达成共识。指导委员会将会对所有经专家组达成共识的推荐意见进行审核。

1.9 推荐意见的外审及批准

秘书组将最终确定的所有指南推荐意见提交给外审专家组进行审核,根据其反馈意见和建议进行完善,最后提交指导委员会审核和批准。

1.10 指南的发布、更新与推广

推荐意见通过审核以后,秘书组依据 RIGHT 标准撰写指南初稿,并再次提交指导委员会批准。本指南完成后预计将于 2023 年在国内核心期刊发表,后续基于新证据的发表情况将在 3~5 年后进行更新。本指南发布后将在杂志官方网站及儿童及肾脏相关学术会议中进行推广,还将在各级医疗机构及医务人员群体中进行解读。

1.11 利益冲突声明和基金资助

指南制订组的所有成员均要求如实填写利益冲突声明表;无相关利益冲突者可全程参与指南制订,有相关利益冲突者由指导委员会讨论后决定其是否参与或参与形式。国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”重点专项及国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 2020 年临床医学研究项目资助了本指南,资金主要用于专家咨询以及共识会议相关支出。本指南未接受医药企业资金资助。

2 讨论

在儿童时期,AAV 常见于年长儿,以女性患儿居多,几乎都合并不同程度的肾脏损伤,其肾功能受损较成人更重,进展更快,是导致 ESRD 的重要原发疾病之一。有研究报道,GPA 是欧洲儿童 AAV 中最常见的类型,发病率为 0.3/1 000 000~32.0/1 000 000[22]。欧洲 AAV 成人年发病率为 46.0/1 000 000~184.0/1 000 000,其中 GPA 为 2.1/1 000 000~14.4/1 000 000,MPA 为 2.4/1 000 000~10.1/1 000 000,EGPA 为 0.5/1 000 000~3.7/1 000 000[7]。我国目前,还没有全国统一的成人或儿童流行病学调查数据公布。虽然现代免疫抑制治疗显著改善了 AAV 患儿的预后[23],但儿童的诊治经验均借鉴于成人指南。对于利妥昔单抗、血浆置换的应用时机以及维持缓解治疗时环磷酰胺的疗程等问题,各国成人指南也尚未达成共

识。而且 AAV 容易复发,病程较长,药物的毒性及致癌作用也不容忽视[24],AAGN 患儿的整体预后仍然较差。本指南拟从 AAGN 患儿的诊断、病情评估、辅助检查、治疗策略、预后等方面着手,回答医务工作者共同关注的临床问题,以指导、提高儿童 AAGN 诊治水平。

目前国内外尚无儿童 AAV 诊治相关指南,本指南的制订是首次聚焦儿童 AAGN 这个特殊群体的开创性工作,其实施和推广具有重大的临床意义。本指南将基于现有的儿童文献证据,严格按照指南制订和报告要求,设计和开展指南制订工作,为儿童 AAGN 的诊断与治疗策略提供循证意见,以便精准识别和诊断 AAV 患儿,指导临床医师针对不同疾病严重程度或活动度的患儿,制定个性化的治疗方案,改善患儿预后。本指南也将对儿童 AAGN 诊治实践中值得开展研究的领域提供建议,相关研究成果将为指南的更新提供新的证据支持,最终提高儿童 AAGN 的管理水平。

参考文献:

[1] 范明华, 邢广群. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎发病机制的研究进展[J]. 中国当代医药, 2019, 26(3): 16-18.

[2] MOISEEV S, NOVIKOV P, JAYNE D, et al. End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(2): 248-253.

[3] SCOTT J, CANEPA C, BUETTNER A, et al. A cohort study to investigate sex-specific differences in ANCA-associated glomerulonephritis outcomes [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 13080.

[4] JARIWALA M P, LAXER R M. Primary vasculitis in childhood: GPA and MPA in childhood [J]. Front Pediatr, 2018, 6: 226. doi: 10.3389/fped.2018.00226.

[5] SACRI A S, 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-i112.

[6] 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.

[7] YATES M, WATTS R A, BAJEMA I M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(9): 1583-1594.

[8] ROVIN B H, ADLER S G, 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.

[9] CHUNG S A, LANGFORD C A, 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.

[10] TERRIER B, CHARLES P, AUMAÎTRE 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.

[11] HARIGAI M, NAGASAKA K, AMANO K, et al. 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis [J]. Mod Rheumatol, 2019, 29(1): 20-30.

[12] SOUZA A W S, CALICH A L, MARIZ H A, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis [J]. Rev Bras Reumatol Engl Ed, 2017, 57(Suppl 2): 484-496.

[13] 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.

[14] 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.

[15] BROUWERS M C, KERKVLIET K, SPITHOFF K, et al. The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines [J]. BMJ, 2016, 352: i1152. doi: 10.1136/bmj.i1152.

[16] 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.

[17] 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. doi: 10.1186/s12894-015-0087-5.

[18] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.

[19] 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. doi: 10.1186/1471-2288-7-10.

[20] WHITING P F, RUTJES A W, 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.

[21] WELLS G A, SHEA B J, O'CONNELL D, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [S/OL]. [2020-01-19]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf.

[22] IUDICI M, PAGNOUX C, QUARTIER P, et al. Childhood-versus adult-onset ANCA-associated vasculitides: a nested, matched case-control study from the French Vasculitis Study Group Registry [J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(2): 108-114.

[23] KITCHING A R, ANDERS H J, BASU N, et al. ANCA-associated vasculitis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 71.

[24] WESTER T M, BAJEMA I M, VAN DAALEN E E. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and malignancy [J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30(1): 44-49.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2022-10-09　修回日期:2022-10-12)