

述 评

为进一步提高膜性肾病的缓解率而努力

北京中医药大学东直门医院 刘伟敬,章友康^{1*},北京 100700

关键词 膜性肾病; PLA2R; THSD7A; 免疫抑制; 利妥昔单抗

中图分类号 R692 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190401

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种以足细胞损伤以及肾小球基底膜上皮免疫复合物弥漫性沉积伴基底膜弥漫增厚为主要特征的肾小球疾病,是肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的主要病理类型,约占 NS 的 22%~33%^[1]。MN 依据病因可分为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN)。MN 的发病率呈逐年升高之势,我国一项长达 11 年(2004~2014 年)、针对 71151 例肾活检患者的多中心研究发现, MN 位居第二位(占 23.4%),并以每年 13% 的速度增长^[2]。IMN 约占 2/3、SMN 约占 1/3,约 15% 的 IMN 患者在 15 年内进展为终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD),成为导致 ESRD 重要的原发性肾小球疾病^[3]。故早期明确诊断,提高膜性肾病的疗效和缓解率,阻止和减缓其发展为 ESRD 任重而道远。本文着重介绍 IMN 的发病机理、诊断和治疗进展。

病因和发病机制

SMN 约占膜性肾病的 20%~30%,其常见的病因包括感染、自身免疫性疾病、肿瘤及药物及重金属等,逐一排除继发因素后,IMN 诊断方能成立。IMN 确切的发病机制未明,但已认识到是由针对肾小球脏层上皮细胞(足细胞)膜上某些抗原的自身抗体(以 IgG4 为主),与该抗原结合沉着于肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)上皮细胞侧,主要通过旁路途经激活补体,诱导 C5b-9 产生,引起足细胞损伤及大量蛋白尿。目前已经发现足细胞 M 型磷脂酶 A2 受体(M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R)^[4]及血小板反应蛋白 7A 域(throm-

bospondin type-1 domain 7A, THSD7A)^[5]是 IMN 的主要靶抗原。其中 PLA2R 存在于 75%~80% 的 IMN 患者中, THSD7A 主要存在于 anti-PLA2R 抗体阴性患者中,约占 IMN 患者的 5%~10%。近来有研究^[6]提示 THSD7A 和 THSD7A 自身抗体共定位于足突裂孔隔膜。PLA2R 和 THSD7A 自身抗原的发现已成为 IMN 发病机理研究中具有里程碑的重要意义。

目前认为上皮细胞下原位免疫复合物形成后,激活补体诱导膜攻击复合物(C5b-9)的形成,通过其对细胞的亚溶解(sublytic)效应,诱导足细胞产生氧自由基、蛋白酶,影响足细胞裂孔隔膜主要结构蛋白的重新分布,促进足细胞凋亡和增加细胞外基质产生等,造成 GBM 通透性增加、完整性破坏,肾小球滤过屏障受损引起蛋白尿和肾脏病理(包括肾小管间质)改变。

临床表现

临床上 IMN 多起病隐袭,浮肿逐渐加重,患者中 80% 表现为 NS,其余为无症状蛋白尿。20%~55% 的患者有镜下血尿(变形红细胞),肉眼血尿罕见(多见于肾静脉血栓形成或伴新月体肾炎时);20%~40% 伴有高血压。大多数患者起病时肾功能正常,但有 4%~8% 的患者存在肾功能不全。

IMN 的自然病程差距较大,20%~25% 患者的 NS 可完全缓解,15%~20% 可部分缓解,15%~30% 的患者会经历一次或多次反复,剩留约 50% 的患者表现为持续性 NS。表现为持续性 NS 的 30%~40% 患者 10 年左右进展为 ESRD。

诊断与鉴别诊断

病理学诊断仍然是诊断 MN 的金标准,上皮免疫复合物弥漫性沉积常伴基底膜弥漫增厚为 IMN 病理学特征。IMN 免疫荧光常以 IgG4 为主,伴 C3

¹ 北京大学肾脏病研究所北京大学第一医院

* 通信作者:章友康, E-mail:zyk2467@sohu.com

呈颗粒样沿 GBM 分布。若免疫荧光以 IgG1、IgG2 为主和/或 ≥ 8 个白细胞/每个肾小球,要警惕肿瘤相关性 SMN。若荧光以 IgG1 为主,并呈现 C1q 和 C4 沉积,要认真排除狼疮性肾炎和 HBV 相关性肾炎等 SMN 的可能。电镜下,在系膜区、内皮下见到电子致密物或病毒颗粒等要考虑 SMN 的可能。光镜下,除典型的 MN 病理改变外,有明显的系膜细胞增生、节段坏死性病变,系膜区和内皮下多数嗜复红蛋白沉积应排除 SMN 的可能。血清中检测 anti-PLA2R、anti-THSD7A 抗体及免疫荧光检测肾小球 PLA2R 抗原阳性为 IMN 的临床诊断和鉴别诊断提供了重要依据。anti-PLA2R 抗体滴度的动态监测不仅成为诊断 IMN 的重要临床依据,且对判断 IMN 的活动性,缓解、复发、发展和预后具有重要意义,其对于诊断 IMN 的敏感性可以达到 70%~82%,特异性可以达到 89%~100%^[7]。

但是目前血清抗体的检测仍然不能替代肾脏病理活检,不应满足于病理形态上粗略观察获得的“MN”诊断,应认真采集病史、体格检查、实验室检查和细致的病理学检查,认真排除继发因素才能得出 IMN 的正确诊断。

如何进一步提高临床缓解率

合适的治疗时机 因 IMN 具有一定自发缓解的概率,因此如何选择合适的治疗时机就显得尤为重要。IMN 的治疗可以分为支持治疗与免疫抑制治疗,当患者尿蛋白定量 < 3.5 g/24h,血浆白蛋白水平正常或轻度下降、血肌酐在正常范围、年龄较轻的患者,不主张初始即给予免疫抑制治疗^[8]。首先予支持治疗,包括控制血压、纠正脂代谢紊乱和预防静脉血栓形成等药物应用,其中控制血压的药物仍然以 ACEI/ARB 为主。而改善全球肾脏病预后组织(kidney disease:improving global outcomes, KDIGO)指南^[9]建议,经过 6 个月控制血压和降尿蛋白治疗后,尿蛋白仍持续大于 4 g/d 或维持在高于基线水平 50% 以上,且无下降趋势(1C);或出现 NS 相关的严重并发症(1C);或诊断后 6~12 个月内血清肌酐升高 $\geq 30\%$ (血肌酐升高不能用合并症解释者),但 eGFR 不低于 30 mL/min,应启动免疫抑制治疗。严格免疫抑制剂的使用有利于减少患者不良反应,提高缓解率。但当血肌酐 > 320 $\mu\text{mol/L}$,或 eGFR < 30 mL/min,或彩超提示肾脏体积明显缩小时,不再建议应用免疫抑制治疗。

个体化的治疗方案 个体化的治疗方案主要指

免疫抑制剂的个体化选择。常用方案包括糖皮质激素联合烷化剂、钙调神经磷酸酶抑制剂等。针对不同的人群选择合适的治疗方案。

初始患者治疗:建议首选激素联合烷化剂使用,因为环磷酰胺(CTX)较苯丁酸氮芥发生不良反应的事件较少,所以 KDIGO 指南中建议初始治疗首选环磷酰胺(CTX)(2B),因此,激素联合 CTX 隔月交替治疗依然是 KIDGO 指南推荐的首选方案(1B)。初始方案为:第 1、3、5 月初予甲泼尼龙 1.0 g/d 静脉滴注 3 d,之后改为 0.5 mg/(kg·d)口服 27 d;第 2、4、6 月停用激素,予口服环磷酰胺 2.0~2.5 mg/(kg·d)或苯丁酸氮芥 0.2 mg/(kg·d) $\times 30$ d(1B)。该方案在成人 IMN 患者中的总缓解率为 80%~90%,但复发率较高^[10]。此外,烷化剂具有剂量累积毒性,应根据患者年龄和 eGFR 调整环磷酰胺或苯丁酸氮芥的剂量。用药过程中应监测肌酐(SCr)、尿蛋白排泄、血清白蛋白、白细胞计数等。

复发患者治疗:建议重新使用与初始治疗相同的方案(2D)。但是对采用 6 个月糖皮质激素和/或烷化剂为初始治疗方案者,若出现复发,建议该方案仅可再使用 1 次(2B)。如果再一次复发可以选择钙调神经磷酸酶抑制剂,主要药物有环孢素 A(CsA)和他克莫司(TAC)。建议从小剂量开始逐渐增量以避免肾毒性,疗程均应持续半年及以上,具体方案为:CsA:3.5~5.0 mg/(kg·d),每 12 h 口服 1 次,同时服用泼尼松 0.15 mg/(kg·d);TAC:0.05~0.075 mg/(kg·d),每 12 h 空腹口服 1 次,可以不加用糖皮质激素而单独应用。如 6 个月治疗不能取得完全或部分缓解,建议停药(2C);建议 CNIs 剂量在 4~8 周后减少至初始剂量 50%,如达到完全或部分缓解而无 CNIs 肾毒性发生,至少再持续 12 个月(2C)。需要注意的是,因为两者的肾毒性问题,有较显著的小管萎缩及肾间质纤维化的患者不推荐使用;而且治疗过程中如果发现不明原因的 SCr 升高 $> 20\%$,应规则监测 CSA 血药浓度,但其起效的血药浓度报道不一,确切的理想血药浓度仍有待研究,只是 KIDGO 指南共识认为 CsA 谷浓度低于 125~175 ng/mL 时被视为无毒。此外,CNIs 是 KIDGO 指南中推荐的唯一一个初始替代治疗方案(1C),对符合初始治疗标准、但不愿意接受激素/烷化剂周期性治疗方案或存在禁忌证的患者也可以使用钙调神经磷酸酶抑制剂。有学者报道吗替麦考酚酯单药或联合糖皮质激素治疗也是可以选择的方案之一,但 KIDGO 指南不建议 IMN 的初始治疗单一使用 MMF

(2C),对于不能耐受全剂量一线治疗的患者,临床中我们可能考虑使用 MMF 作为辅助治疗。

利妥昔单抗 利妥昔单抗(Rituximab, Rtx)是一种针对 B 淋巴细胞表面抗原 CD20 的人鼠嵌合型单克隆抗体,可特异性抑制 B 淋巴细胞增殖及其活性,抑制免疫复合物形成。Ruggenti 等^[11]以利妥昔单抗治疗 IMN 缓解率 65%,未发生明显副作用,24 例随访至少 4 年的患者达到全部或部分缓解,重要的是既往接受或未接受免疫抑制治疗的患者缓解率相似。与糖皮质激素联合环磷酰胺的经典方案的对比^[12]提示,尽管利妥昔单抗单药组部分缓解率较低,但是两组完全缓解率组间差异无统计学意义,并且利妥昔单抗可能是一种更安全的选择。评估循环中 Anti-PLA2R 抗体和蛋白尿可能有助于监测疾病活性,并指导利妥昔单抗的个体化治疗^[13]。推荐利妥昔单抗用法如下:① 4 次疗法:375 mg/m²,每周 1 次,连续 4 次(建议第二次使用前查 CD19 + B 细胞计数 < 5 个/uL 则停用);② 2 次疗法:第 1 天及第 15 天分别静脉注射 1 g 利妥昔单抗,6 个月时,若 24 h 尿蛋白缓解不明显,则可重复上述治疗^[14]。利妥昔单抗治疗 IMN 的不良反应主要是输液反应,表现为首次输液后出现咽痒、流感样症状、皮疹等,若规范操作可避免发生。

既往接受或未接受免疫抑制治疗的患者缓解率相似,并且缓解率与意大利经典方案类似,但是目前尚缺乏大型的循证证据,且价格昂贵,所以 KIDGO 指南尚不推荐将利妥昔作为首选方案,但临床可将其作为其他治疗方案无效的补救方案。

并发症治疗 肾病综合征的各种并发症均可在本病中见到,但较突出的是血栓、栓塞合并症,常见于肾静脉血栓、肺血栓栓塞及下肢静脉血栓,发生率约为 10% ~ 60%,其中部分患者来势凶险、甚至危及生命。表现为 NS 的 IMN 患者,伴显著性血清白蛋白降低(< 25 g/L)和血栓危险,应予以预防性抗凝(口服华法令)(2C)。在使用华法林抗凝之前可先使用足够剂量的肝素(普通肝素,低分子肝素)。当血清白蛋白 > 30 g/L 时可以考虑停用华法林。

中医药治疗 随着对本病的病因病机、辨证论治以及中药作用机制方面的不断探索,现已形成了较为成熟的中西医结合诊疗 IMN 体系,其优势不仅仅在于减轻西药的不良反应,更能提高临床疗效。参芪颗粒对比糖皮质激素联合 CTX 的 RCT 的研究显示,两组缓解率无显著差异(73% vs 78%),蛋白尿排泄量均降低,而参芪颗粒组的 eGFR 较治疗前

明显提高,且未发生严重不良反应^[15]。雷公藤多甙^[16]与 TAC 分别联合糖皮质激素治疗 IMN 的缓解率类似,并且达到缓解的平均时间及不良反应无明显差异。笔者认为,中西医结合治疗 MN 具有优势,既可以调节免疫紊乱状态,与免疫抑制剂的治疗机理殊途同归,又可恢复机体正气从而降低复发率,同时可减轻不良反应,提高生活质量,我们呼吁有更多高质量、大样本研究参与进来,进而提高我国中西医结合治疗 IMN 的临床疗效。

参考文献

- Haas M, Meehan SM, Karrison TG, et al. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997[J]. Am J Kidney Dis, 1997, 30(5): 621-631.
- Xu X, Wang G, Chen N, et al. Long term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(12): 3739-3746.
- Zuo K, Wu Y, Li SJ, et al. Long-term outcome and prognostic factors of idiopathic membranous nephropathy in the Chinese population[J]. Clin Nephrol, 2013, 79(6): 445-453.
- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 11-21.
- Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2014, 371(24): 2277-2287.
- Herwig J, Skuza S, Sachs W, et al. Thrombospondin type 1 domain-containing 7A localizes to the slit diaphragm and stabilizes membrane dynamics of fully differentiated podocytes[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(5): 824-839.
- 马雷雷, 黄小桐, 王明哲, 等. PLA2R 抗体在特发性膜性肾病中的临床研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(1): 77-79.
- Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(5): 1188-1194.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2012, Suppl 2: 143-153.
- 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组: 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(6): 467-474.
- Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(8): 1416-1425.
- van den Brand J, Ruggenti P, Chianca A, et al. Safety of rituximab compared with steroids and cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(9): 2729-2737.
- Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(10): 2545-2558.
- Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(12): 2188-2198.
- Chen Y, Deng Y, Ni Z, et al. Efficacy and safety of Traditional Chinese Medicine (Shenqi particle) for patients with idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled clinical trial[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(6): 1068-1076.
- Liu S, Li X, Li H, et al. Comparison of tripterygium wilfordii multglycosides and tacrolimus in the treatment of idiopathic membranous nephropathy: a prospective cohort study[J]. BMC Nephrol, 2015, 16: 200.

(2019-07-03 收稿)