

特发性膜性肾病的支持治疗

华中科技大学同济医学院附属同济医院 曾红兵*, 武汉 430030

关键词 膜性肾病; 特发性; 支持治疗

中图分类号 R692 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20190403

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是临床常见肾脏疾病,也是成人肾病综合征最常见的一种病理类型。近年来,其发生率增高,尤其在年轻患者中的发生率明显增高。膜性肾病中75%~80%为特发性,20%~25%为继发性。已经证实某些免疫抑制剂治疗对IMN的病程有明显的改善作用,但关于免疫抑制治疗的适当时机和最佳治疗方案仍存在争议。而且,由于有高达30%左右的自发缓解率,故在临床上,非高危患者推迟免疫抑制治疗是合理的。

对于IMN患者的临床治疗决策,目前国内外广泛接受的是将患者分为低危险组:尿蛋白<4 g/d,肾功能正常;中危组:尿蛋白4~8 g/d,肾功能正常;高危组:尿蛋白>8 g/d,伴或不伴肾功能不全。对于高危患者以及持续肾源性蛋白尿>6个月的中危患者,需要开始免疫抑制治疗^[1]。而对于低危患者,则可以暂缓应用免疫抑制治疗。

由于大多数IMN患者存在大量蛋白尿,低蛋白血症及严重的水肿等临床症状,无论是否应用免疫抑制治疗,均应给予支持治疗。支持治疗是IMN的基本治疗,包括一般治疗、感染的预防及治疗、并发症的处理,肾素-血管紧张素抑制剂(renin-angiotensin inhibitor, RASi)的应用,适当的血压控制和降脂、抗凝治疗等。

一般治疗

应注意休息,避免劳累,预防感染。IMN患者存在高凝状态,容易出现血栓栓塞并发症,故需要鼓励患者适当活动,以防止静脉血栓形成。

尽管许多IMN患者存在严重的低蛋白血症,但饮食上,不提倡高蛋白饮食,应给予正常[0.8~1.0 g/(kg·d)]的优质蛋白饮食,保证充分的热量供给。水肿时应低盐(<3 g/d)饮食,严重水肿者,可适当应用利尿剂。有高脂血症患者,应减少富含

饱和脂肪酸的食物(如动物油脂),尽量多食用富含多聚不饱和脂肪酸(如植物油、鱼油)和富含可溶性纤维(如燕麦、米糠等)的食物。

感染的预防及治疗

感染是肾病综合征患者的常见并发症,也是导致患者肾病综合征复发及治疗无反应的原因。包括普通细菌感染、特殊菌感染(如结核)、病毒感染以及真菌等,常见感染部位为呼吸道、泌尿道以及皮肤。其发生与低蛋白血症导致的蛋白质营养不良、免疫功能紊乱以及免疫抑制治疗(包括糖皮质激素和免疫抑制剂)有关。尤其在使用免疫抑制治疗的患者,感染的发生率明显增高,而且更易出现重症感染以及条件致病菌感染和真菌感染。Liu^[2]等对使用不同免疫抑制方案治疗IMN的38项随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)研究进行了荟萃分析,比较不同联合方案的感染风险,这些方案包括他克莫司+激素(TAC+GC)、静脉环磷酰胺+激素(IVCTX+GC)、环孢素+激素(CSA+GC)及口服环磷酰胺+激素(POCTX+GC),前两个是应用最多的方案。结果表明,TAC+GC的感染风险明显低于IVCTX+GC。IVCTX+GC感染发生风险显著高于TAC+GC、CSA+GC以及POCTX+GC。并得出结论:CSA+GC感染风险最低,其次是POCTX+GC,而IVCTX+GC感染风险比其他方案均高。以上结果对于临床治疗中方案的选择可能有一定的参考价值。

如果患者既往有结核或者病毒感染(如病毒性肝炎),在应用免疫抑制治疗过程中,可能出现感染复燃及扩散,严重者会引起全身播散性结核、重症肝炎,威胁患者生命。故而,在对IMN患者进行治疗的过程中,尤其是应用免疫抑制治疗过程中,应当仔细进行病情评估,密切随访监测,及时给予适当的干预。

通常,抗感染药物应用并不能达到预防感染的作用,反而可以引起IMN患者二重感染。所以在免

* 通信作者:曾红兵, E-mail: zeng-hong-bing@163.com

疫抑制治疗的 IMN 患者不主张应用抗感染药物预防感染。如果患者在感染后应用一种抗感染药物,必须密切注意肾功能状态和免疫抑制剂的可能干扰。众所周知大环内酯类或唑类抗真菌药物与钙调磷酸酶抑制剂(CNIs)之间存在相互作用,可以使 CNIs 浓度增高,故在应用这些药物时需要密切监测 CNIs 药物的血药浓度,及时调整剂量,以免出现药物中毒。

肾素-血管紧张素抑制剂(RASi)的应用

RASi 包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)。多年的临床和基础研究证实,ACEI/ARB 除有效控制血压外,可通过阻断血管紧张素系统,使肾脏出球小动脉扩张 > 入球小动脉,从而降低肾小球内高压、高灌注和高滤过;而且可通过非血液动力学作用(抑制细胞因子、减少细胞外基质的蓄积等),直接影响肾小球基底膜对大分子的通透性,从而减少蛋白尿,防止肾脏发生纤维化,改善肾小球滤过功能。目前已经在肾病领域广泛应用。

在 IMN 治疗中也有一些证据支持 ACEI/ARB 类药物应用。Bae 等^[3]对一组表现为肾病性蛋白尿的 IMN 患者进行研究,其中有 198 例年轻患者(年龄 < 65 岁)和 133 例老年患者(年龄 ≥ 65 岁),中位随访时间为 77.2 个月,结果显示在老年 IMN 患者的治疗中,只有 ACEI/ARB 可以改善肾脏结局并减少感染。

Polanco 等^[4]在对 IMN 患者自发缓解影响因素的研究中发现,基线尿蛋白及血肌酐水平较低者自发缓解发生率更高。在基线蛋白尿 < 8 g/24h、8 ~ 12 g/24h 和 > 12 g/24h 的患者中,自发缓解率分别为 37%、26% 和 21%。同时发现 ACEI/ARB 的应用也与自发缓解相关,自发缓解组中 80% 使用了 ACEI/ARB,未缓解组仅 60% 应用了 ACEI/ARB。他们的结论认为 ACEI/ARB 治疗是预示自发缓解的独立预测因素之一。

RASi 在 IMN 中应用原则与在其他蛋白尿疾病中一致,通常需要高于常规降压的剂量,以便获得良好降蛋白尿效果。对于已经有肾功能不全的患者,在用药过程中需要密切监测血钾及血肌酐水平。

高血压管理

高血压是加速肾小球硬化、促进肾功能恶化的

重要因素,IMN 患者的血压管理与其他肾脏疾病相同。理想的血压目标值尚未确定,来自于 MDRD(modification of diet in renal disease)数据显示,有蛋白尿的患者,血压较低者与血压较高者比较,肾功能恶化的进展较慢。改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)指南推荐的血压目标值为 130/80 mmHg。降压药物首选 ACEI/ARB 类,如果血压控制欠佳,可以选择联合使用多种抗高血压药物(包括钙离子拮抗剂、β 受体阻滞剂、α 受体阻滞剂等)。目前多数学者认同:蛋白尿 ≥ 1 g/24h,血压应控制在 125/75 mmHg;蛋白尿 < 1 g/24h,血压应控制在 130/80 mmHg。

高脂血症的管理

高脂血症是肾病综合征的一部分,它的存在增加了血栓形成、心血管疾病风险。Alawami 等^[5]对一组 166 例 IMN 的随访观察发现:16.8% 的患者发生心血管事件,38% 发生在诊断后 1 年以内。发生心血管事件的患者中 42% 未用抗血栓药物,60% 未用他汀类药物。男性、年龄、糖尿病和不使用他汀类药物与该组患者心血管事件高发相关。建议给予重视,尤其应当在发病初期给予抗血小板(阿司匹林)和他汀类药物。故而,尽管缺乏确切的治疗指南,临床上对于有明显高脂血症的 IMN 患者,需给予合理的血脂管理。Nickolas 等^[6]建议 IMN 患者的胆固醇 > 200 mg/dL 或低密度脂蛋白胆固醇 > 130 mg/dL 时,应开始低胆固醇饮食并应用降脂药物(主要是他汀类药物)。并提出在使用 CNIs 类药物(环孢素、他克莫司等)时,使用他汀类药物需谨慎。

抗凝治疗

血栓、栓塞并发症是公认的肾病综合征的并发症,在 IMN 患者中更常见。最常见的是静脉血栓栓塞事件(venous thromboembolic events, VTEs),包括肺栓塞(pulmonary emboli, PE),下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT),肾静脉血栓(renal vein thrombosis, RVT),和其他少见部位的 DVT。考虑到血栓、栓塞事件对肾病综合征患者的发病率及死亡率的影响,预防性抗凝治疗成为一个重要的临床难题,长期抗凝的出血风险仍是临床上需要考虑的问题。对于高出血风险的患者,预防性应用抗凝剂不仅不能获益,还有可能因为出血(消化道、颅内出血)而使病情加重,甚至危及生命。Zou^[7]等对 717 例 IMN 患者,比较预防性抗凝(低分子肝素或阿司

匹林)与否对血栓栓塞事件的影响。结果显示预防性应用低分子肝素对动脉血栓栓塞事件(arteria thromboembolic events, ATEs)和 VTEs 均无益处;阿司匹林可有效降低 VTEs 发生,而对 ATEs 发生无效。

Lionaki^[8]和 Lee^[9]对一个 898 例患者的 IMN 队列研究显示:有临床表现的 VTEs 发生率大约 7%,多因素分析表明只有诊断时的低白蛋白血症是 VTEs 的独立危险因素。血清白蛋白每减少 1.0 g/dL, VTE 风险增加 2.13 倍。并证实 2.8 g/dL 作为血清白蛋白的阈值,低于此值则 VTEs 风险增加 3.9 倍(与 ≥ 2.8 g/dL 相比)。而血清白蛋白 < 2.2 g/dL 者 VTEs 风险增加 5.8 倍。对于低出血风险的 IMN 患者,在血清白蛋白 < 2.8 g/dL 时应当给予预防性抗凝治疗。KDIGO 临床实践指南建议,当 IMN 患者的血清白蛋白 < 25 g/L 并伴有其他血栓危险因素时,可预防性应用华法林^[10]。

参考文献

- 1 Cattran D. Management of membranous nephropathy: When and what for treatment[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(5): 1188-1194.
- 2 Liu D, Yang Y, Kuang F, et al. Risk of infection with different immunosuppressive drugs combined with glucocorticoids for the treatment of

- idiopathic membranous nephropathy: A pairwise and network meta-analysis[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70: 354-361.
- 3 Bae E, Lee SW, Park S, et al. Treatment and clinical outcomes of elderly idiopathic membranous nephropathy: A multicenter cohort study in Korea[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2018, 76: 175-181.
- 4 Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4): 697-704.
- 5 Alawami M, Wimalasena S, Ghashi R, et al. Acute arterial cardiovascular events risk in patients with primary membranous nephropathy[J]. Intern Med J, 2018, doi:10.1111/imj.14146. Epub ahead of print.
- 6 Nickolas TL, Radhakrishnan J, Appel GB. Hyperlipidemia and thrombotic complications in patients with membranous nephropathy[J]. Semin Nephrol, 2003, 23(4): 406-411.
- 7 Zou P, Li H, Cai J, et al. The role of prophylactic use of low molecular weight heparin or aspirin in thromboembolic events in primary membranous nephropathy[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 623-628.
- 8 Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(1): 43-51.
- 9 Lee T, Biddle AK, Lionaki S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2014, 85(6): 1412-1420.
- 10 Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2(2): 139-274.

(2019-07-03 收稿)

欢迎订阅 2020 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准,中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,同济医院承办。1997 年被清华全文数据库收录,2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录,2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升态势,表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结,以及紧密结合临床的基础研究,国内外重症监护(ICU)新进展等。设有:专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起,开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊,大 16 开,88 页。国际刊号:ISSN1007-1042,国内统一刊号:CN42-1394/R。每册 12 元,全年 6 期 72 元,热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式:全国各地邮局,邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码:430030 **电话:**027-69378378

E-mail:nkjwzzzz@163.com **网址:**http://nkjwzzzz.chmed.net