

特发性膜性肾病常用治疗方案及疗效比较

福建医科大学附属协和医院 魏立新* 廖永根, 福州 350000

关键词 特发性膜性肾病; 治疗

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190404

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是以肾脏病理表现为肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)上皮细胞下免疫复合物沉积伴GBM弥漫增厚为特征的一组疾病,是成人肾病综合征最常见的病理类型之一。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),成人MN中IMN约占75%。

MN起病隐匿,表现为肾病综合征(nephrotic syndrome, NS),或非肾病范围的蛋白尿,部分患者伴有镜下血尿、高血压和肾功能损害。IMN患者中大约30%~40%存在持续肾病范围的蛋白尿,10年左右的时间可能进展为终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD),且这些患者往往存在相关并发症,包括感染、血栓以及动脉粥样硬化性心血管疾病^[1]。本文重点阐述目前国际上常用的IMN的药物治疗方案及疗效比较。

2012 改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南推荐如IMN表现为NS,并至少具备以下条件之一者,才考虑糖皮质激素和免疫抑制剂治疗:①经过至少6个月的降压和降蛋白尿治疗,24 h尿蛋白持续超过4 g,并且维持在基线水平50%以上,且无下降趋势;②存在与NS相关的严重、致残或威胁生命的临床症状;③在确诊后6~12个月内血清肌酐(SCr)升高 $\geq 30\%$,但估算肾小球滤过率(eGFR)不低于 $25 \sim 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,且上述改变为非NS并发症所致^[1]。

糖皮质激素联合烷化剂

常用的烷化剂有苯丁酸氮芥(Chlorambucil, CLB)和环磷酰胺(Cyclophosphamide, CTX)。大量临床循证医学证据已证明IMN单用糖皮质激素治疗无效。而激素联合烷化剂对IMN的疗效已在许

多研究中得到证实,其中最受关注的是1984年意大利学者Ponticelli^[2]进行的甲泼尼龙联合CLB用于治疗IMN的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究,结果显示激素联合CLB交替使用6个月对IMN患者蛋白尿缓解以及维持肾功能有效。后来Ponticelli^[3]等又进一步比较了CTX和CLB治疗IMN的疗效,基于甲泼尼龙联合CLB交替使用6个月的方案用药,第1、3、5个月静脉滴注甲泼尼龙1 g/d连续3 d,后改口服甲泼尼龙 $0.4 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或泼尼松 $0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 连续27 d,第2、4、6个月停用激素,改口服CTX $2.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或CLB $0.2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 连续30 d,总疗程6个月。该研究证明激素联合CTX或CLB对于IMN蛋白尿的缓解及肾功能的维持均具有明显疗效,但是由于CLB副作用较大,因此指南推荐CTX作为治疗IMN的烷化剂代表。

关于经典Ponticelli方案的研究多限于欧美人群,我国人群体表面积普遍较小,经典意大利方案所用剂量未必适合我国人群,吴燕等^[4]学者提出改良Ponticelli方案,即甲泼尼龙从1 g/d减量至 0.5 g/d 连续冲击3 d,后口服泼尼松 $0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 连续27 d,CTX仍为每2、4、6个月使用,但将口服CTX $2.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 连续30 d改为 0.75 g/m^2 冲击治疗1次/月,总疗程6个月。该研究前瞻性比较该治疗方案与单用缬沙坦治疗的疗效及不良反应,结果证明改良后的激素联合CTX交替治疗方案可有效减少IMN患者蛋白尿,疗效明显优于缬沙坦对照组,且患者安全耐受,治疗不良反应少。随后夏薇青^[5]等临床研究也支持改良Ponticelli治疗IMN有效,缓解率稍优于经典治疗方案,不逊于环孢素A(Cyclosporine A, CsA)治疗,且不良反应少。不足的是这些研究只证实了改良方案短期疗效及安全性高,其长期疗效及安全性尚缺乏相关证据支持。因此改良方案能否成为我国人群一线治疗方案,仍需更多大样本RCT研究支持。

*通信作者:魏立新, E-mail:lixinwei66@126.com

钙调神经磷酸酶抑制剂

钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNI)通过阻断钙调磷酸酶对底物的脱磷酸化作用,进而抑制多种细胞的增殖和分化,特别是在调节T细胞活化中起到了重要作用。临床主要使用的CNI包括CsA、他克莫司(FK506)等。在人们探索烷化剂联合激素对IMN的疗效同时,以Cattran^[6]为代表的学者对51例IMN患者进行了关于CsA治疗的多中心前瞻性对照研究,所有患者口服泼尼松 $0.15\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,试验组加用CsA($3.7\pm2.0\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$),半年以后试验组与单用小剂量激素组比较,缓解率为75% vs 22%,1年以上者缓解率为48% vs 13%,2组肾功能情况一致,未见CsA严重不良反应,证实了CsA对IMN的有效性。随后有学者对CTX联合糖皮质激素治疗未获缓解的IMN患者用CNI替代CTX治疗,发现仍可以获得较高的缓解率^[7]。其原理可能是CTX通过抑制TGF- β 1及其他一些促进基质增生的细胞因子的表达,从而抑制肾小球足细胞分泌细胞外基质,而CTX治疗效果不佳的患者可能以足细胞骨架破坏为主,CNI可直接作用于足细胞,稳定细胞骨架结构,促进足细胞的修复,故CTX治疗效果不佳的患者改用CNI后仍能达到较高的缓解率^[7]。因此烷化剂治疗效果不佳可以考虑选择CNI方案治疗。

FK506作为一种新型免疫抑制剂,其免疫活性是CsA的10~100倍,且肝肾毒性显著小于CsA,因此许多学者对其用于治疗IMN的临床效果和安全性进行探索。毛文丽等^[8]研究认为FK506联合糖皮质激素治疗IMN有效且安全性较好,与CTX联合激素治疗比较,FK506能迅速缓解蛋白尿,缓解率优于CTX,但该研究随访时间较短,不足以肯定其远期疗效及安全性。Chen等^[9]报道FK506联合糖皮质激素对成人难治性IMN有一定疗效,但样本量较小,且随访时间较短,尚缺乏大样本以及关于远期预后的RCT研究支持。目前FK506对于IMN患者的疗效已得到大量研究证实,但Praga等^[10]认为其有较高的复发率,且远期疗效及安全性尚未得到大样本RCT研究证实,加上FK506价格较高,容易引起血糖升高,临床需监测血药浓度等问题,使其在临床上使用受到诸多限制。KDIGO指南推荐符合免疫抑制剂治疗标准、不愿接受激素和烷化剂治疗方案或存在禁忌证的患者,可考虑CNI方案作为初始治疗^[1]。

霉酚酸酯

霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)是霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)的酯类衍生物,MMF可以选择性抑制淋巴细胞增生。有人认为MMF联合激素治疗IMN疗效与烷化剂联合糖皮质激素相似,且不良反应少。也有报道MMF能减少大多数患者的蛋白尿和改善肾功能,但未显示出比CTX更有效或更好的耐受性,且其无应答发生率和复发率较高^[11]。王小琴等^[12]纳入了3个随机对照试验和1个临床对照试验进行荟萃分析。3个随机对照试验分别比较了MMF与CTX、非免疫抑制剂的保守治疗和CLB的疗效,1个临床对照试验比较了MMF与CTX的疗效。发现与对照组相比,MMF治疗IMN的临床完全缓解率、部分缓解率与对照组相当,而总缓解率明显低于对照组,在感染、胃肠道症状和贫血等不良反应的差异无统计学意义。该研究认为MMF对IMN的疗效无论在完全缓解、部分缓解,还是总缓解率方面,均不优于对照组。除了能降低白细胞减少症的发生率,没有其它突出的临床应用优势,因此MMF作为IMN一线治疗方案尚缺乏临床循证医学证据支持。KDIGO指南不建议单一使用MMF作为IMN的初始治疗^[1]。

利妥昔单抗

利妥昔单抗(Rituximab, RTX)通过清除CD20+B淋巴细胞、增加Treg细胞及亚群稳态、保护足细胞发挥降低蛋白尿的作用,一项综述认为其临床疗效显著,安全性佳,为IMN患者提供了新的治疗选择,在治疗过程中可监测抗凝脂酶A2受体抗体(抗PLA2R-Ab)等指标,有助于预测疗效及复发,优化RTX的用药方案^[13]。一项Meta分析评估了RTX治疗成人IMN的临床疗效和安全性,随访超过12个月,26.4%(20.2%~33.6%)患者达完全缓解,40.8%(33.4%~48.6%)患者部分缓解,总缓解率65.7%(61.3%~69.9%),且大多数患者对RTX能耐受^[14]。虽然RTX能显著降低IMN患者蛋白尿,但其能否作为IMN二线或者一线治疗药物而被KDIGO指南认可,仍需更大样本RCT研究证实。

硼替佐米

硼替佐米(bortezomib, Bor)是哺乳动物细胞中26S蛋白酶体糜蛋白酶样活性的可逆性抑制剂,26S蛋白酶体可降解被泛素化的蛋白质,而Bor通过抑

制其活性,从而防止特异蛋白的水解,具有多重免疫调节作用,可有效地抑制浆细胞产生抗体。对于激素耐药或肾移植后复发的 IMN 患者,国外已有使用 Bor 治疗的成功案例^[15,16]。我国亦有使用 Bor 联合 RTX 治疗 IMN 缓解的个案报道^[17],但是维持时间短,目前国内外尚无大样本、RCT 研究。Bor 感染和神经毒性较大,使其在临床上的使用受到限制,而第二代蛋白酶体抑制剂,如德朗佐米和卡非佐米,与 Bor 疗效相当但更安全。未来需要更多循证医学证据证明其有效性以及安全性。

展 望

目前对于 IMN 治疗多采用激素加免疫抑制剂疗法,伴随而来的是药物毒副作用,尤其是难治性 IMN,增加剂量不仅不能增加疗效,反而使药物毒副作用增加,弊大于利。有学者提出多靶点治疗针对难治性 IMN 患者有效,可不增加副作用,但其复发率及远期疗效尚未得到肯定^[18]。自从认识到抗 PLA2R 或 THSD7A 抗体是 IMN 致病性抗体后,清除抗体将成为治疗新方向。未来新型药物如单克隆抗体、蛋白酶体抑制剂、补体抑制剂可能应用于传统治疗无效、不能耐受的患者或将直接取代传统激素联合免疫抑制剂疗法。随着治疗方案的多样化,临床医生需结合患者临床病理特点、药物作用机制及不良反应,制定针对患者的个体化治疗方案,实现精准医疗及个体化治疗原则。

参 考 文 献

- 1 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 2012, (Suppl 2): 139-274.
- 2 Ponticelli C, Zucchelli P, Cesana B, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 1995, 48(5): 1600-1604.
- 3 Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(3): 444-450.
- 4 吴燕,左科,刘志红,等. 激素联合环磷酰胺治疗特发性膜性肾病前瞻性对照性临床观察[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012, 21(2): 109-115.
- 5 夏薇青,裴华颖,李绍梅,等. 改良 Ponticelli 方案治疗特发性膜性肾病的临床研究[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(3): 181-185.
- 6 Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial[J]. *Kidney Int*, 2001, 59(4): 1484-1490.
- 7 贺红光,黄亿芸,曾春. 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病疗效的影响因素分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(1): 9-17.
- 8 毛文丽,杜琳娜,张真真,等. 他克莫司或环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J]. *临床肾脏病杂志*, 2018, 18(12): 756-760.
- 9 Chen W, Liu Q, Liao Y, et al. Outcomes of tacrolimus therapy in adults with refractory membranous nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial[J]. *Am J Med Sci*, 2013, 345(2): 924-930.
- 10 Praga M, Barrio V, Juárez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(9): 924-930.
- 11 Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, et al. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: A clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(2): 248-256.
- 12 王小琴,王长江,袁军,等. 霉酚酸酯治疗特发性膜性肾病的荟萃分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26(2): 91-94.
- 13 陈梦星,张丽. 利妥昔单抗在特发性膜性肾病治疗中的应用[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(3): 274-278.
- 14 范芸,张希燃,王凉. 利妥昔单抗治疗成人特发性膜性肾病的 Meta 分析[J]. *医药前沿*, 2017, 7(25): 104-106.
- 15 Hartono C, Chung M, Kuo SF, et al. Bortezomib therapy for nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Nephrol*, 2014, 27(1): 103-106.
- 16 Barbari A, Chehadi R, Kfoury Assouf H, et al. Bortezomib as a novel approach to early recurrent membranous glomerulonephritis after kidney transplant refractory to combined conventional rituximab therapy[J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15(3): 350-354.
- 17 姜玲,焦晨峰,王霞,等. 利妥昔单抗联合硼替佐米治疗膜性肾病一例并文献复习[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(11): 856-857.
- 18 刘雪,徐岩. 多靶点治疗难治性膜性肾病患者的临床观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(9): 784-786.

(2019-07-03 收稿)