

膜性肾病免疫抑制治疗的进展*

福建医科大学附属省立临床医学院 福建省立医院 阮一平 洪富源*,福州 350001

关键词 膜性肾病;免疫抑制治疗;进展

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190405

长久以来,保护肾功能和减少蛋白尿一直是膜性肾病(membranous nephropathy, MN)治疗的首要目标。近年来,抗磷脂酶 A2 受体(M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R)抗体在 MN 诊治中的地位得到确立,以利妥昔单抗为代表的新型免疫抑制治疗方案不断涌现,这些进展极大改变了 MN 免疫抑制治疗的现状。本文着重从免疫抑制治疗的时机、评价和方案等方面阐述相关新进展。

免疫抑制治疗的时机和评估

目前的指南和共识认为,开始免疫抑制治疗的时机是在肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降时,特别是在危及生命的严重肾病综合征出现时。对于症状轻微和肾功能正常的患者,推迟免疫抑制治疗,同时尽可能给予减少蛋白尿、控制高血压和高脂血症的治疗比较合适,时间最长可达 3 年^[1]。为更快减轻肾病综合征的症状,非免疫抑制治疗的效果决定了开始免疫抑制治疗的时机。目前仅发现肾脏缩小提示免疫抑制治疗不再适用,而即使在 eGFR < 30 mL/(min/1.73 m²) 时,仍然应该治疗。肾活检仍是有效识别急性肾损伤和纤维化程度的有效手段。

以往启动免疫抑制治疗的时机取决于尿蛋白水平和肾功能下降速度,重要原因在于缺乏评估免疫活动缓解程度的有效途径。循环 PLA2R/THSD7A (Thrombospondin type 1 domain-containing 7A) 抗体水平可反映肾小球免疫活动程度。抗体滴度高的患者即使接受支持治疗,自发缓解的机会仍然很低^[2~6]。对于免疫活动活跃的肾病综合征患者,不需要数月支持治疗后再进行病情评估,可考虑立即开始免疫抑制治疗。在治疗过程中,蛋白尿缓解可能滞后于免疫活动缓解数周或数月,因此支持治疗和免疫抑制剂应持续到 PLA2R/THSD7A 抗体水

平转阴^[7~9]。对于大部分 PLA2R/THSD7A 抗体阳性的患者,抗体于免疫抑制治疗后 4~6 个月消失,即使蛋白尿仍未完全消失,仍可考虑减量甚至停药^[6~8]。如果抗体水平呈下降趋势,免疫抑制治疗可以持续到抗体消失。如果抗体水平未明显变化或肾功能下降(肌酐上升超过基线 30%),蛋白尿不缓解(肾病综合征范围蛋白尿持续超过基线 50%),应考虑更换免疫抑制治疗方案。由于目前 PLA2R 抗体检测费用较为昂贵,对于某些经济条件受限的患者,仅在明确诊断和需要调整方案的节点检测该抗体。然而在治疗初期每 1~2 个月检测一次抗体,有助于缩短疗程以及更好地预测缓解和复发的时间点。目前在进行的注册临床研究大多对 PLA2R 抗体水平进行监测,将有助于评价抗体水平对治疗反应和预后的预测作用。大约 10% 的患者 PLA2R/THSD7A 抗体呈阴性,疾病活跃程度无法通过抗体水平评估,仍需要蛋白尿和肾功能水平这些传统评估方式^[10]。

目前并无证据提示不同免疫抑制方案在抑制 PLA2R/THSD7A 抗体效果上存在差异。使用最多的 3 种方案(环磷酰胺联合糖皮质激素、钙调神经磷酸酶抑制剂[calcineurin inhibitors, CNIs]联合糖皮质激素、利妥昔单抗)对 PLA2R 抗体水平的影响相似^[6, 7, 11~14]。一些小规模短期的研究表明, CNIs 联合利妥昔单抗比环磷酰胺联合糖皮质激素更有效抑制抗体^[12],而环磷酰胺联合糖皮质激素比霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)更有效^[15],他克莫司(TAC)和环磷酰胺联合糖皮质激素具有相似的效果^[14]。这 3 种方案均可在 3~4 个月内显著降低大多数患者的循环抗体,6~9 个月内抗体消失,超过 80% 的患者在 12~24 个月内蛋白尿得到缓解^[7, 12]。因此,并非所有患者都需要延长免疫抑制治疗 6 个月,但某些患者可能需要更长的疗程。

免疫抑制治疗

烷化剂 烷化剂仍是目前唯一证实可有效阻止

*基金项目:福建省临床重点专科建设项目(闽卫医政函[2017]No:739)

*通信作者:洪富源, E-mail: hongdoc@163.com

终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)和死亡的免疫抑制剂。受限于其毒性,目前仅适用于高危 MN 患者。目前的治疗指南,基于较早的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),建议对 6 个月支持治疗无效的蛋白尿患者采用改良的 Ponticelli 方案,即糖皮质激素冲击和环磷酰胺交替进行的 6 个月疗程治疗^[6,10,16]。这导致大约仅 50% ~ 60% 的患者在发病 1 年时蛋白尿缓解,70% ~ 80% 的患者在 2 ~ 3 年时蛋白尿缓解,而仅接受支持治疗的对照组约为 30%^[6,10,16]。Ponticelli 方案的优点包括已明确的疗效,包括降低 ESRD 风险,较低的复发率(25%)和大量临床经验^[6,7,10]。缺点包括相对较高的不良事件发生率(25%),包括感染、骨髓抑制、不孕、肝毒性和迟发性恶性肿瘤^[10,13,17]。当所有 MN 在诊断时均使用烷化剂联合糖皮质激素治疗时,10 年后 ESRD 发生率从 30% ~ 40% 减少到 10%,甚至更少^[16]。约 25% 的患者蛋白尿复发无法通过任何临床指标预测,但通常发生在 PLA2R/THSD7A 抗体回升后,并可通过重复最初诱导缓解的治疗方案进行治疗^[6,10,11]。累积剂量超过 36 g 与恶性肿瘤的发生率显著增加有关,因此环磷酰胺方案只可重复一次^[18]。值得注意的是,在 MN 治疗过程中,任何环磷酰胺累积剂量水平,均伴随恶性肿瘤的发生率增加^[17]。

钙调神经磷酸酶抑制剂 CNIs[环孢素(CSA)或他克莫司(TAC)]作为单一疗法或联合低剂量糖皮质激素,可以改善治疗效果和降低毒性,可达到降低蛋白尿和肾功能丢失速率的目的^[6,7,10,11]。CNIs 不仅可以降低 PLA2R 抗体的水平^[12],还可以直接稳定足细胞肌动蛋白细胞骨架,从而减少蛋白滤过^[19]。有限的证据表明,CNIs 和细胞毒性药物具有相似的短期临床疗效^[6,10,11,20]。CNIs 可在 12 个月内诱导高达 80% 的 MN 患者达到部分或完全缓解,可以作为无法使用环磷酰胺联合糖皮质激素治疗情况下的替代方案,比如环磷酰胺累积剂量超过 36 g、无法耐受细胞毒药物、骨质疏松症或希望保留生育能力等情况^[6,10,11]。大多数研究显示 TAC 和 CSA 的疗效相当^[6,7,10,11]。为避免烷化剂和更高剂量糖皮质激素引起的严重不良反应,CNIs 作为起始治疗似乎越来越普遍。与细胞毒性药物相比,CNIs 的优势包括较低的感染和恶性肿瘤发生率,即使不联合糖皮质激素,仅使用单一药物仍可保持较好疗效^[10]。缺点包括长期治疗产生的肾毒性,需要密切监测药物浓度水平,高血压和糖尿病的发病率增加,

特别是 TAC^[21]。比较有趣的现象是,在一些 Ponticelli 方案无效的患者中,CNIs 的治疗有效率(80%)很好,相反,Ponticelli 方案可能仍对部分 CNIs 治疗失败的患者有效^[6,22]。CNIs 复发率(40% ~ 50%)也高于环磷酰胺复发率(25%),但延长疗程可能使复发率降低^[6,11],可使用低剂量 CSA 作为维持治疗或可减少或预防复发。然而,尽管蛋白尿完全和部分缓解强烈提示 MN 患者 ESRD 进展风险较低,CNIs 远期减少 ESRD 发展的作用仍未得到 RCT 研究直接证实^[20]。而且另一项 RCT 还发现,CNIs 并不能延缓合并肾功能不全 MN 患者 GFR 下降,其疗效与支持治疗并无不同^[21]。一项研究提示,尽管 CSA 能够减少蛋白尿,但重复肾活检发现治疗后肾小球免疫复合物沉积增加和基底膜增厚,这或许可以部分解释上述临床研究中观察到的现象,其机制还需进一步研究^[23]。

B 淋巴细胞清除治疗 最近,采用 CD20 单抗克隆抗体(利妥昔单抗)单药的 B 淋巴细胞清除治疗成为一种备受瞩目的治疗方案,其毒性低于以往的治疗手段,不良事件发生率显著降低,疗效与细胞毒药物和 CNIs 相当^[24,25]。利妥昔单抗起始方案为每周按 375 mg/m² 静脉注射一次,持续 4 周,或为 2 剂 1 000 mg 或按 375 mg/m² 静脉注射,间隔 14 d^[26]。当一剂利妥昔单抗治疗(按 375 mg/m²)后 1 周,外周血 B 淋巴细胞计数恢复到超过 5 个/mm³,立即再给予一剂相同剂量利妥昔单抗,称为 B 淋巴细胞驱动疗法^[27]。其可使大约 64% 的患者 PLA2R 抗体水平减少并且蛋白尿缓解,平均时间是 7 个月,但在 3 ~ 4 年时间里达到缓解的比例仍在增加,而安全性比环磷酰胺或 CNIs 更好,与单纯支持治疗类似^[24,25]。药物反应与 CD20 B 淋巴细胞计数和 PLA2R 抗体水平变化相匹配,这一现象在初始治疗和补救治疗的患者中类似^[24,25]。B 淋巴细胞驱动疗法的优点包括不需要联合糖皮质激素、不良事件发生率低、能够监测 B 细胞水平以评估疗效并预测缓解和复发,仅给予单一剂量时成本适中。缺点包括缺乏对早期蛋白尿减少降低 ESRD 发生率的证据。此外,利妥昔单抗在 PLA2R/THSD7A 抗体阴性的患者中也有类似的降蛋白尿作用,这提示此类患者的病情可能也由抗体介导。利妥昔单抗有效者的复发率约为 30%,复发常伴随循环 B 细胞和 PLA2R 抗体回升,有时与抗利妥昔单抗抗体的产生有关^[25]。对于大多数复发患者,补救治疗仍有效^[24,25]。目前第二、三代抗 CD20 单抗奥滨尤妥珠

单抗(Obinutuzumab)和奥法木单抗(Ofatumumab)已经上市,结合 CD20 的不同位点,有望解决部分利妥昔单抗抵抗的问题。根据目前报道,利妥昔单抗治疗后的不良反应包括感染、进行性多灶性脑白质病、淋巴细胞增殖性疾病、自身免疫性疾病等,但利妥昔单抗治疗前,绝大部分患者已暴露于其它免疫抑制治疗,尚不能明确这些不良反应与药物的因果关系^[26,28]。对该疾病整个治疗过程的成本分析表明,其低于环磷酰胺联合糖皮质激素治疗的成本^[29]。目前利妥昔单抗在 MN 中应用的主要证据来源于 GEMRITUX 研究,另外有两项临床研究值得关注。MENTOR 研究(研究号 NCT01180036)纳入蛋白尿持续 >5 g/d 的 MN 患者,比较 12 个月 CSA 单药和利妥昔单抗的疗效,利妥昔单抗用法为两剂各 1 g,间隔 14 d,6 个月后再补充一剂,结果表明,利妥昔单抗在治疗 12 个月时,缓解率不劣于 CSA,且在 24 个月时,维持缓解率优于 CSA^[30]。STARMEN 研究(研究号 NCT01955187)纳入蛋白尿 >4 g/d 的 MN 患者,比较环磷酰胺联合糖皮质激素和他克莫司联合单剂利妥昔单抗的疗效,研究仍在进行中^[31]。综合目前的证据,利妥昔单抗可作为诱导治疗的第三个选择,作为维持治疗和补救治疗也是合适的。

霉酚酸酯 MMF 单药治疗 MN 的有效性尚未得到证实^[15]。即便 MMF 联合糖皮质激素,在治疗 23 个月时,仅使 44% 患者病情缓解,而环磷酰胺治疗的缓解率为 75%^[12]。因此,2012 年改善全球肾脏病预后组织(kidney disease:improving global outcomes,KDIGO)肾小球肾炎临床实践指南亦不推荐 MMF 作为 MN 的起始治疗方案^[10]。

促肾上腺皮质激素 小型随机对照研究显示,促肾上腺皮质激素(ACTH)单药治疗常用剂量为每次 1 mg,1 周 2 次,疗程 1 年,可降低 PLA2R 抗体水平,6 个月缓解率达 80%,与环磷酰胺联合糖皮质激素治疗效果相当,不良反应小^[32]。然而,另一项使用历史对照对两者进行比较的研究支持环磷酰胺更佳^[33]。目前一项与安慰剂比较 ACTH 在高危 MN 中疗效的 RCT 研究(研究号 NCT01386554)尚在进行中。ACTH 的成本非常高,其在 MN 治疗中的地位仍有待确定。

多药物治疗 目前较成熟的治疗方案均存在一定治疗失败率和复发率。多药物治疗指采用多种低剂量免疫抑制药物的组合治疗方案,通常采用药理机制不同的药物进行组合,常用利妥昔单抗联合细胞毒药物或 CNIs,以保持甚至提升疗效,同时减少

不良事件,特别是为了避免糖皮质激素的不良反应。最近一项使用利妥昔单抗联合低剂量环磷酰胺和快速减量糖皮质激素的观察性研究表明,在平均 37 个月的随访中,缓解率为 100%^[34]。另一项探索性研究使用利妥昔单抗联合 CSA,初步结论发现 9 个月内缓解率达到 92%,抗体清除率达 100%,后续研究(注册号 NCT00977977)仍在进行^[35]。一项小型研究采用利妥昔单抗联合血浆置换,显示了该疗法的可行性^[36]。这些研究都需要证实,且有必要将多药物治疗与上述免疫抑制方案进行比较。

总 结

综上所述,PLA2R/THSD7A 抗体对 MN 的治疗时机和药物调整有重要意义。对比传统监测指标,尤其是监测 PLA2R 抗体能够更加精确地预测疗效和调控用药方案。以利妥昔单抗为代表的 CD20 单克隆抗体疗效不逊于传统的细胞毒药物和钙调磷酸酶抑制剂,不良反应较少且轻微,改善患者的生活质量,是比较有前景的新型治疗手段。多药物联合治疗可利用药物的不同特点,有利于在保持疗效的同时减少不良反应。

参 考 文 献

- 1 Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(8): 443-458.
- 2 Hofstra JM, Beck LJ, Beck DM, et al. Anti-phospholipase A(2) receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(6): 1286-1291.
- 3 Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H, et al. PLA2R antibody levels and clinical outcome in patients with membranous nephropathy and non-nephrotic range proteinuria under treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110681.
- 4 Radice A, Trezzi B, Maggiore U, et al. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN)[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(2): 146-154.
- 5 Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2013, 83(5): 940-948.
- 6 Tran TH, Hughes G, Greenfield C, et al. Overview of current and alternative therapies for idiopathic membranous nephropathy[J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(4): 396-411.
- 7 De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(2): 421-430.
- 8 Debiec H, Ronco P. Immune response against autoantigen PLA2R is

- not gambling: implications for pathophysiology, prognosis, and therapy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(5): 1275-1277.
- 9 Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care [J]. *Lancet*, 2015, 385(9981): 1983-1992.
- 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.
- 11 Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(3): 566-574.
- 12 Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, et al. Association of anti-PLA (2)R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(8): 1386-1392.
- 13 van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, et al. Long-term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a restrictive treatment strategy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(1): 150-158.
- 14 Ramachandran R, Hn HK, Kumar V, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(2): 139-146.
- 15 Dussol B, Morange S, Burtay S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(4): 699-705.
- 16 Hofstra JM, Wetzels JF. Alkylating agents in membranous nephropathy: efficacy proven beyond doubt [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(6): 1760-1766.
- 17 Khan S, Bolton WK. Balancing cancer risk and efficacy of using cyclophosphamide to treat idiopathic membranous nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(6): 1001-1004.
- 18 Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, et al. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Am J Nephrol*, 2014, 40(1): 29-35.
- 19 Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A [J]. *Nat Med*, 2008, 14(9): 931-938.
- 20 Thompson A, Cattran DC, Blank M, et al. Complete and partial remission as surrogate end points in membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(12): 2930-2937.
- 21 Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9868): 744-751.
- 22 Ramachandran R, Kumar V, Jha V. Cyclical cyclophosphamide and steroids is effective in resistant or relapsing nephrotic syndrome due to M-type phospholipase A2 receptor-related membranous nephropathy after tacrolimus therapy [J]. *Kidney Int*, 2016, 89(6): 1401-1402.
- 23 Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK, et al. Mechanism of the anti-proteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(2): 290-298.
- 24 Ruggenenti 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.
- 25 Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: A 6-month trial with extended follow-up [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1): 348-358.
- 26 Ruggenenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(9): 563-579.
- 27 Cravedi P, Ruggenenti P, Sghirlanzoni MC, et al. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(5): 932-937.
- 28 Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the research on adverse drug events and reports project [J]. *Blood*, 2009, 113(20): 4834-4840.
- 29 Hamilton P, Kanigicherla D, Venning M, et al. Rituximab versus the modified ponticelli regimen in the treatment of primary membranous nephropathy: a health economic model [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(12): 2145-2155.
- 30 Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 36-46.
- 31 Rojas-Rivera J, Fernandez-Juarez G, Ortiz A, et al. A European multicentre and open-label controlled randomized trial to evaluate the efficacy of sequential treatment with Tacrolimus-Rituximab versus steroids plus cyclophosphamide in patients with primary Membranous Nephropathy: the STARMEN study [J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8(5): 503-510.
- 32 Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(2): 233-240.
- 33 van de Logt AE, Beerenhout CH, Brink HS, et al. Synthetic ACTH in high risk patients with idiopathic membranous nephropathy: a prospective, open label cohort study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e142033.
- 34 Cortazar FB, Leaf DE, Owens CT, et al. Combination therapy with rituximab, low-dose cyclophosphamide, and prednisone for idiopathic membranous nephropathy: a case series [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 44.
- 35 Waldman M, Beck LJ, Braun M, et al. Membranous nephropathy: pilot study of a novel regimen combining cyclosporine and Rituximab [J]. *Kidney Int Rep*, 2016, 1(2): 73-84.
- 36 Muller-Deile J, Schiffer L, Hiss M, et al. A new rescue regimen with plasma exchange and rituximab in high-risk membranous glomerulonephritis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(12): 1260-1269.