

特发性膜性肾炎的血浆净化治疗

华中科技大学同济医学院附属同济医院 孙世澜*, 武汉 430030

关键词 特发性膜性肾炎; 血浆净化; 治疗

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190406

所谓的血浆净化是包括物理、化学、免疫等方法移除血浆中的致病物质,治疗疾病的方法。近来有学者采用血浆置换(plasma exchange, PE)^[1]和吸附血浆中低密度脂蛋白(LDL-apheresis)^[2]的方法治疗膜性肾炎,达到一定的疗效。

血浆置换疗法

特发性膜性肾炎(idiopathic membranous nephritis, IMN)发生率近年在不断增加,仅次于 IgA 肾炎,约占肾活检病例的 23%,是成人肾病综合征的第一位原因。临床治疗存在诸多困难,各种疗法的效果不令人满意,直接影响到患者的愈后。

血浆置换治疗难治性特发性膜性肾炎

IMN 治疗后能否缓解或缓解的程度,直接影响患者预后,其 10 年的生存率有明显差异, Troyanov 等^[3]称完全缓解者是 100%,未缓解者仅为 50%,部分缓解者可达 90%,随缓解的程度不同,预后差异较大。故对 IMN 患者争取最大限度的缓解,乃至完全的缓解,无疑对患者的愈后是有利的。但是对于临床重症难治性 IMN:是指经保守治疗,“改良 Ponticelli 方案”和“改良 Cattran”治疗后经常复发,尿蛋白下降不足基线的 50%或尿蛋白肌酐比值(urinary protein creatinine ratio, UPC) > 3500 mg/g Cr 患者,治疗存在一定困难,多年来学者们在不断探索使 IMN 缓解的治疗方法^[1],但都不尽人意。

此外, Ponticelli 方案中烷化剂所致性腺抑制,诱发肿瘤的发生或者 Cattran 方案中环孢素的肾间质损害^[4]亦是影响该药临床应用的重要问题。

Wen 等^[1](2014 年)遇一 34 岁的 IMN 患者,虽经抗凝血制剂和泼尼松(60 mg/d,逐渐减少到 5 mg/d)治疗 6 个多月,病情未见控制;仍存在大量蛋白尿(4.6 g/g Cr),血清肌酐浓度升高至 1.5 mg/dL (135 μ mol/L),白蛋白下降到 1.5 g/dL (15 g/L)。加用环孢霉素(CsA)协同治疗,继而改用他克莫司(Tac)治疗。然而,患者的病情仍在迅

速恶化,尿蛋白排泄增加(8.8 g/g Cr);3 周内体重增加了 20 kg,有较重的外周水肿和呼吸困难。遂决定采用 PE 合用利妥昔单抗治疗,见图 1。PE 于开始治疗的每天 1 次,连续 3 次后改为隔天 1 次,共 5 次;在疗程的第 8 和 28 天静脉注射利妥昔单抗(rituximab) 375 mg/m²各 1 次,采用该疗法后,患者尿蛋白明显减少,缓解期相对较长,在 3.2 到 12.0 个月之间。

治疗 4 周后尿蛋白排泄减少,治疗前尿蛋白最大达 8.8 g/g Cr,后尿蛋白水平降至 0.5 g/d,8 周后至观察结束尿蛋白一直维持在该水平;抗磷脂酶 A2 受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)抗体水平下降为零(最高时达 1:640)。两个月后,抗 PLA2R 抗体水平未能被检出,见图 1。

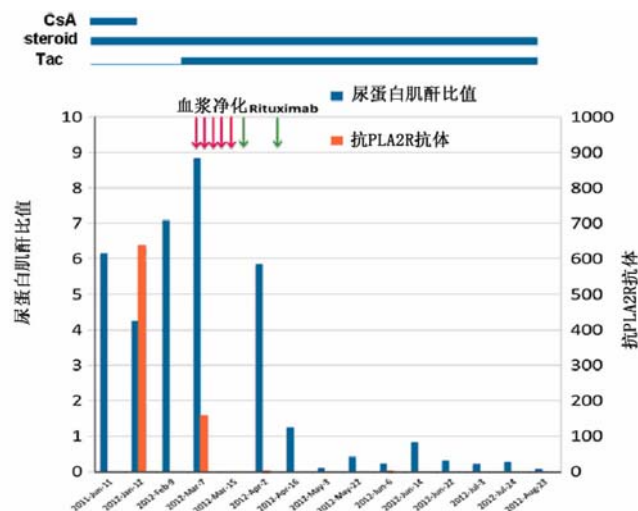


图 1 PE 合用利妥昔单抗治疗对抗 PLA2R 抗体水平和尿蛋白排泄的影响^[1]

此后, Müller-Deile 在 Wen 的方案设计一种救助方案,包括 PE、静脉注射免疫球蛋白(IVIGs)和利妥昔单抗治疗方案,4~5 次 PE 后,最后 1 次 PE 后输 20g IVIGs 蛋白,375 mg/m²的利妥昔单抗×2 次,用于 10 例经活检诊断为 IMN 的患者,对所有常规治疗方案疗效欠佳者,UPC > 10 000 mg/g Cr,即所谓的难治性的 IMN,施行救助方案治疗^[5],见图 2。

Müller-Deile 将救助方案与改良的 Ponticelli、Cattran 方案和仅用利妥昔单抗治疗的患者的方式和结果进行比较^[5],见表 1。

* 通信作者:孙世澜, E-mail: sunshilan@126.com

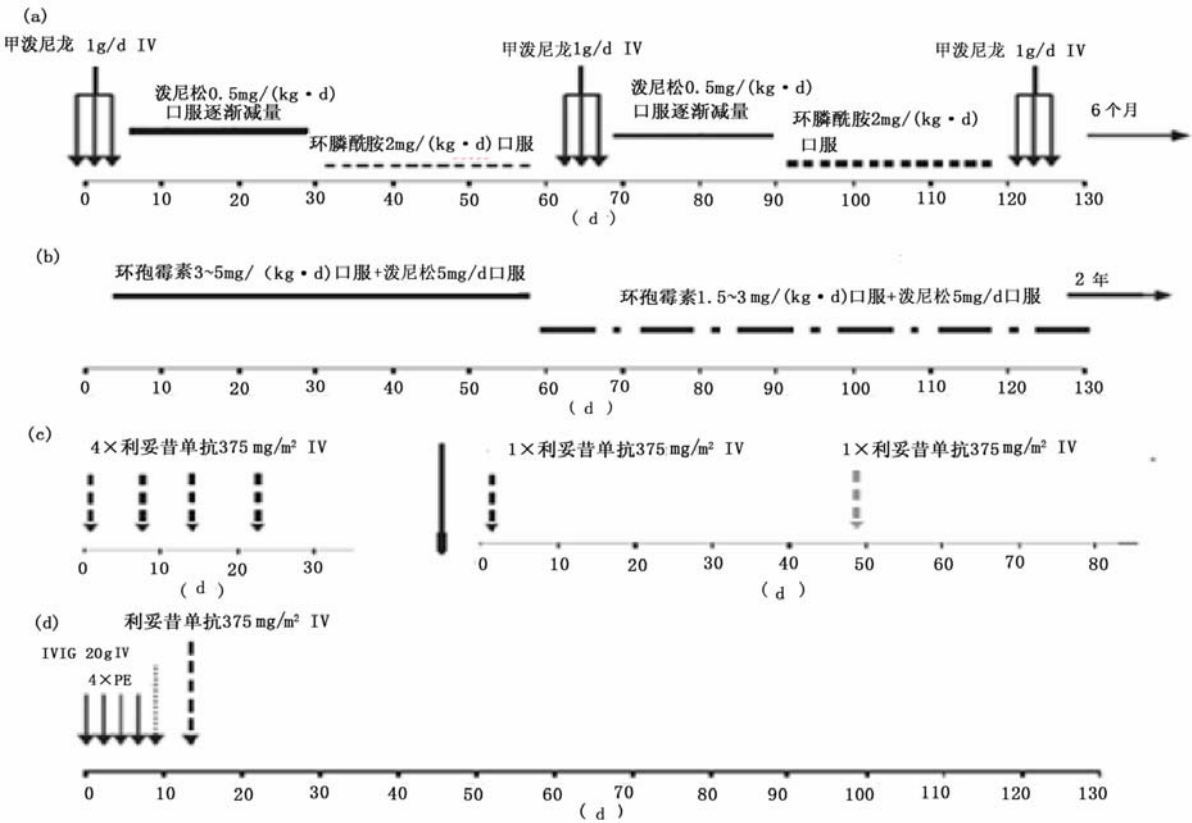


图2 不同的免疫抑制剂与血浆置换治疗方法示意图^[5]

表1 IMN 患者基本特征和不同治疗方案的结果^[5]

治疗	改良 Ponticelli 方案	改良 Cattran 方案	Rituximab 方案	Rescue 方案
患者(例)	18	23	8	10
男/女(例)	12/6	16/7	6/2	10/0
年龄(岁)	60 ± 14	59 ± 16	45 ± 8	51 ± 13
诊断时 IMN 的阶段	Ⅱ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅲ
治疗开始时 SCr(μM)	138 ± 70	117 ± 17	202 ± 97	187 ± 79
治疗开始时 eGFR(mL/min)	56	68	33	37
治疗中 eGFR 变化(mL/min)	+6 ± 11	-12 ± 5	+13 ± 6	+25 ± 11
诊断时抗 PLA2 抗体滴度	1:10 ~ 1:100	1:10 ~ 1:100	1:100 ~ 1:1000	(-) 或 1:1000
部分缓解患者数(%)	62	58	87.5	90
部分缓解平均时间 ± SEM(月)	7.4 (± 1.4, 1 ~ 20)	6.4 (± 1.2, 1 ~ 20)	4.25 (± 1.2, 1 ~ 10)	2.1 (± 0.5, 0.6 ~ 8)
疗程开始时 UPC(mg/g Cr)	7.600 ± 4.631	7.925 ± 2.557	7.075 ± 3.933	17.430 ± 7.355
疗程结束 UPC(mg/g Cr)	4.970 ± 2.900 [△] 2.100 ± 673 [*]	5.100 ± 2.760 [△] 2.458 ± 516 [*]	3.800 ± 2.173 [△] 1.872 ± 516 [*]	4.329 ± 2.490 [△] 1.158 ± 876 [*]

注: [△]全部患者; ^{*}部分缓解

采用 PE、IVIgs 和利妥昔单抗的救助方案,90% 的患者获得部分缓解,其缓解的平均时间是 2.1 个月。从有限的资料看该法治疗 IMN,较其它的疗法优越。

PE 治疗 IMN 的机制:人类 IMN 的发病被认为是原位(in situ)免疫复合物肾炎,足细胞 PLA-2R (70%)^[6],被认为是中国人特发性膜性肾病的重要的靶抗原,因此,抗 PLA-2R 抗体可作为特发性膜性

肾病诊断和疗效判断的特异标志物^[5]。

现证实经 PE 治疗后,患者血中的抗 PLA-2R 抗体水平确有下降^[5],见图 3。这可能是 PE 治疗的理论基础。

遗憾的是,Müller-Deile 的患者中有 2 例血中抗 PLA-2R 抗体呈阴性反应,有患者在 PE 后,尽管 PLA-2R 抗体下降,但其血中水平在 24 h 内上升到基线,由此推论在 IMN 的发病机制中是否尚有其它

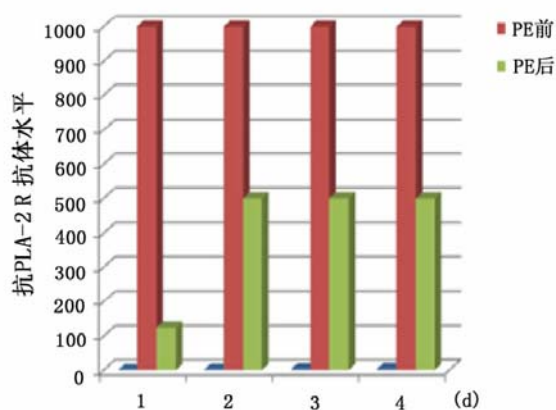


图3 血浆置换前后血中抗PLA-2R抗体变化^[5]

的因素参与,有待进一步观察。

PE治疗膜性肾炎,从有限的资料来看是有效的,但由于治疗观察的时间较短,观察的例数有限,有必要进一步(包括观察时间和扩大病例数)进行探索。

是否所有的IMN的患者都首选PE治疗?并非如此,Müller-Deile推荐如下治疗流程^[5],见图4。简言之,只有对“改良Ponticelli方案”、“改良Cattran”方案和单一利妥昔单抗治疗无效的难治性IMN,或治疗缓解后又复发的患者采用该疗法^[5]。

血浆置换治疗特发性膜性肾炎伴新月体肾炎

新月体肾小球肾炎合并膜性肾病是一种罕见的疾病。其自然病史是以肾病综合征和导致终末期肾衰竭的快速进展性肾小球肾炎为特征。IMN广泛新

月形成以往仅报道10例,经用皮质类固醇和细胞毒性药物治疗并无改善,导致大多数患者1年之内发生终末期肾衰竭。

Salvidio等^[7]对1例患者施行PE及免疫抑制治疗后肾功能恢复正常;停药5年后肾功能仍正常。

去低密度脂蛋白对膜性肾病的作用^[2]

在日本学者采用去低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的方法治疗IMN,认为该法对初始诱导过程有良好的作用。尽管是一组回顾性、观察性和单中心研究,对IMN治疗有探索性的意义。

Koshi-Ito等^[2]采用右旋糖酐硫酸纤维素吸附柱(Liposorber LA-15)和聚乙烯膜血浆分离器(Kaneka Corporation, Osaka, Japan),全部病例经外周静脉取血,处理血浆量为4升。对11例患者采取吸附LDL,与对照组27例(未吸附LDL患者)进行比较,两组在基线、4周及8周的尿蛋白下降率、血白蛋白增加率、LDL减少等资料的情况,见表2。

如将治疗后4周和8周的效果比较,吸附LDL组与非吸附LDL组之间,4周后两组患者UPC的下降率有显著性差异(71.2% vs 54.3%, $P=0.036$),LDL减少率(54.8% vs 18.9%, $P=0.016$)和血白蛋白升高率(60.2% vs 16.2% $P=0.002$)均存在显著差异。即使在8周后,UPC也显著降低(83.2% vs 63.4%, $P=0.030$),血Alb升高(84.4% vs 29.5%, $P<$

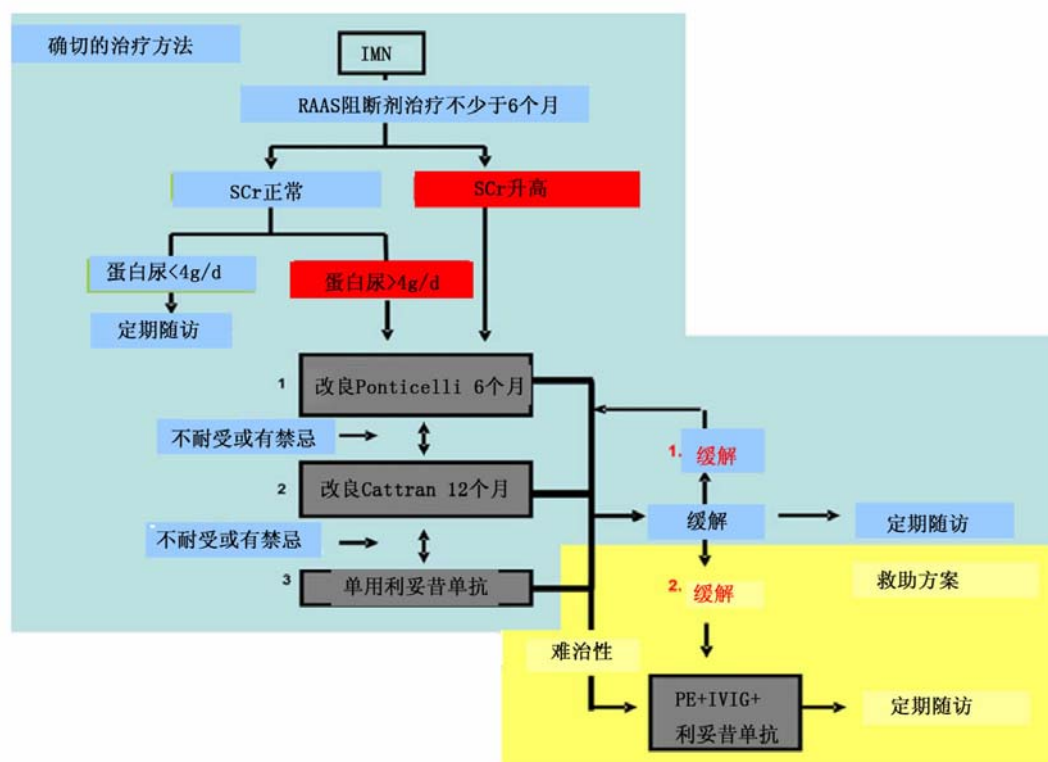


图4 IMN治疗流程图^[5](兰色为目前常用治疗流程,黄色为救助治疗)

表 2 吸附 LDL 组与未吸附 LDL 组在开始类固醇治疗后 4 周和 8 周资料比较 (%)^[2]

变量	吸附 LDL 组(11 例)	未吸附 LDL 组(27 例)	P 值
4 周后			
UP 减少率	71.2(54.2 ~ 90.5)	54.3(9.28 ~ 70.4)	0.036
Abl 增率	60.2(48.4 ~ 71.5)	16.2(6.17 ~ 44.7)	0.002
BW 减少率	7.69(4.71 ~ 11.0)	3.71(2.40 ~ 7.16)	0.082
LDL 减少率	54.8(37.4 ~ 61.4)	18.9(7.65 ~ 47.0)	0.016
Cr 减少率	-4.44(-13.5 ~ 25.0)	-13.3(-23.1 ~ 2.09)	0.108
8 周后			
UP 减少率	83.2(74.8 ~ 88.4)	63.4(42.7 ~ 80.5)	0.030
Abl 增率	84.4(68.2 ~ 127)	29.5(15.7 ~ 54.3)	0.001
BW 减少率	8.81(4.21 ~ 12.1)	4.48(1.40 ~ 6.90)	0.106
LDL 减少率	51.2(40.0 ~ 62.5)	40.4(19.6 ~ 51.9)	0.204
Cr 减少率	-1.64(-28.3 ~ 27.4)	-2.94(-21.6 ~ 5.28)	0.204

0.001), 见图 1。二组之间仍有差异。

此外,经过 LDL 吸附后,8 周后的泼尼松用量,吸附 LDL 组为 0.350 mg/(kg · d),未吸附 LDL 组 0.430 mg/(kg · d),二者相比差异有统计学意义($P = 0.027$)。因此,吸附 LDL 用于 IMN 早期的诱导缓解治疗是有效的选择。

吸附 LDL 能使 IMN 缓解的机制被认为:是降低 Lp(a)和脂肪细胞脂肪酸结合蛋白作用,诱导细胞因子谱发生改变:①吸附 LDL 疗法具有抗炎作用和抗氧化作用。②吸附 LDL 疗法有对抗抗血管生成作用和抗血管抑制引起血栓形成/止血障碍。③吸附 LDL 疗法可抗血管收缩,减轻高凝能力和提高药物的生物利用度,特别是钙调神经磷酸酶抑制剂生物利用度。

综合上述资料看,血浆净化(PE 和血浆吸附)对 IMN 可能是一种有前途的疗法,但在 Filipov 等^[8]所著“血浆置换在临床应用(Plasma Exchange in Clinical Practice)”中写到,尽管当下有用治疗性的 PE 和利妥昔单抗/静脉注射免疫球蛋白治疗 IMN 获成功的报道,目前指南不推荐使用治疗性的 PE 治疗。可能与目前所施行治疗的病例有限,尚需进一步探索和积累。

参考文献

- 1 Wen M, Kuchle C, Sarkar O, et al. Plasmapheresis combined with rituximab for refractory idiopathic membranous nephropathy[J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(4):847-848.
- 2 Koshi-Ito E, Koike K, Tanaka A, et al. Effect of low-density lipoprotein apheresis for nephrotic idiopathic membranous nephropathy as initial induction therapy[J]. Ther Apher Dial, 2019. [Epub ahead of print]
- 3 Troyanov SL, Wall CA, Miller JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission[J]. Kidney Int, 2004, 66(3):1199-1205.
- 4 Kallikmani P, Koutroulia E, Sotsiou F. Benefit and cost from the long-term use of cyclosporine A in IMN[J]. Nephrology, 2010, 15(8):762-767.
- 5 Müller-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.
- 6 Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in IMN[J]. New Engl J Med, 2009, 361(1):11-21.
- 7 Salvadio G, Fiorini F, Garibotto G. Long-term response of renal function in crescentic membranous glomerulonephritis after plasma exchange and immunosuppressive therapy[J]. Nephron, 1996, 73(2):340-341.
- 8 Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP. Plasma exchange in clinical practice[M]. Plasma Medicine. Rijeka: IntechOpen. 2018. 64-65.

(2019-06-30 收稿)