

特发性膜性肾病的临床治疗进展

薛志杰 综述,王荔,杨虎,康莉 审校

(天津医科大学第二医院肾内科,天津 300211)

摘要 特发性膜性肾病患者占膜性肾病的80%,且30%以上的患者会出现持续性尿蛋白,并发展为终末期肾病。由于少数特发性膜性肾病患者可以自行缓解,所以有研究提出采用限制免疫抑制治疗。但针对肾病综合征高风险的患者,若不采用免疫抑制治疗,容易导致尿毒症。特发性膜性肾病目前尚无有效的治疗手段,一般结合患者临床表现来合理选择药物。主要药物包括钙调磷酸酶抑制剂治疗(如环孢素治疗、他克莫司治疗)、霉酚酸酯治疗、多靶点免疫抑制治疗和生物制剂治疗。

关键词 特发性膜性肾病;他克莫司;环孢素;多靶点治疗;霉酚酸酯

中图分类号 R4+R692

文献标志码 A

膜性肾病属于免疫复合物相关肾小球疾病,是成人肾病中常见的类型。特发性膜性肾病是膜性肾病的常见类型,患者往往起病隐匿,在疾病发展过程中会出现蛋白尿,部分严重患者会出现镜下血尿以及高血压^[1-2]。临床研究发现,自身免疫性疾病、肿瘤以及感染性相关疾病患者是特发性膜性肾病的高发群体。近年来,儿童膜性肾病的患病率不断升高,有研究提出,儿童膜性肾病的发病率高于成年人,多继发于乙肝病毒感染、系统性红斑狼疮,以微小病变为主^[3]。特发性膜性肾病患者若没有及时治疗,三分之一在发病10年后发展成终末期肾病。特发性膜性肾病属于慢性迁延性疾病,临床上多采用药物进行干预治疗,疾病治疗方案的分析对于选择安全、有效的治疗途径具有重要价值。

1 特发性膜性肾病的治疗原则

特发性膜性肾病是自身免疫性疾病,是循环抗体和肾小球足细胞的靶抗原结合,引发原位免疫复合物沉积,激活补体,刺激足细胞,释放炎症,使肾小球毛细血管壁的功能受损,出现蛋白尿^[4]。大量蛋白尿(尿蛋白>3.5 g/L)是特发性膜性肾病患者预后不良的危险因素。膜性肾病典型的肾脏病理改变是肾小球基膜出现弥漫性增厚,基底膜出现钉突改变,免疫荧光检验显示:免疫球蛋白和补体沿毛细血管壁沉积。特发性膜性肾病主要采用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂类药物进行治疗,降低患者的尿蛋白,同时为患者提供抗凝治疗、调脂治疗、对症支持治疗、激素联合免疫制剂类药物^[5]。

特发性膜性肾病患者体内靶抗原及其特异性抗体的逐步发现为该疾病的免疫抑制治疗提供了坚实的理论基础。2019年KDIGO会议报告提出,较低毒性的免疫治疗方法可以促使免疫抑制治疗早期开启,使肾病综合征症状更快消除。

特发性膜性肾病需要根据患者的实际情况选择治疗方案,针对激素吸收障碍所致病情难治的患者,应为患者提供利尿剂,补充白蛋白治疗,降低患者的胃肠道水肿;针对急性肾衰竭的患者,需要积极进行肾脏治疗,纠正可逆因素;针对激素及免疫抑制剂不规范者,需要根据患者症状酌情调整剂量,严格根据医嘱用药并采用个性化治疗方案。

2 特发性膜性肾病的治疗方法

2.1 钙调磷酸酶抑制剂

2.1.1 环孢素 环孢素属于环状多肽,可以影响钙调神经磷酸酶活性,抑制白细胞介素-2、白细胞介素-3,稳定足细胞,选择性地抑制辅助淋巴细胞,降低淋巴细胞的增殖。在特发性膜性肾病的治疗中,环孢素的起效速度快,但是对于体液免疫抑制作用小,短期复发率高于环磷酰胺。樊小宝等^[6]研究发现,糖皮质激素联合环孢素治疗,可提高特发性膜性肾病患者的治疗效果,降低疾病复发率,且患者在用药治疗的12个月内未发生明显并发症。不同的给药剂量、生理状况,药物的血药浓度不同,一般维持环孢素血药浓度在100~175 ng/mL。

2.1.2 他克莫司 他克莫司是临床应用率较高的免疫抑制剂,可以抑制CD4辅助性T淋巴细胞活性,以及细胞因子表达,降低患者蛋白尿水平。他克莫司的免疫抑制效果比环孢素高10~100倍,但费用高,且容易发生胃肠道反应、高血压、糖耐量异常、感染和肝脏毒性。范立明等^[7]对66例特发性膜性肾

基金项目 天津市科技计划项目(21YDTPJC00670)

作者简介 薛志杰(1970-),女,主治医师,研究方向:肾病;通信作者:王荔, E-mail:winniewangli1977@163.com。

病患者进行不同浓度的他克莫司治疗,发现临床表现为肾病综合征的2期至3期的特发性膜性肾病患者,采用低浓度与高浓度他克莫司治疗后,蛋白尿缓解率无较大差异,且不良反应无明显差别,说明使用低浓度的他克莫司可以与高浓度他克莫司达到相似的治疗效果。康文龄等^[8]提出,他克莫司联合小剂量糖皮质激素可有效缓解特发性膜性肾病患者症状,改善肾小球滤过率、血清白蛋白及胆固醇水平,减少低蛋白血症和高胆固醇血症的发生。孙娴静等^[9]对比特发性膜性肾病患者采用他克莫司与环磷酰胺治疗的差异,经过3个月的治疗发现,他克莫司组的临床疗效更好,不良反应更低。梁衍等^[10]在常规治疗基础上联合他克莫司治疗特发性膜性肾病患者,发现与常规治疗相比,联合他克莫司治疗组治疗效果更好。

2.2 霉酚酸酯 霉酚酸酯属于高度选择性的免疫抑制剂,可抑制T淋巴细胞与B淋巴细胞增殖。周瑛等^[11]发现,低聚果糖与霉酚酸酯联用可增强霉酚酸酯的肾脏保护作用,减少蛋白尿的生成,减少小鼠肾脏中CD8⁺T淋巴细胞的浸润数量,下调白细胞介素-6表达,降低小鼠肠道屏障损伤不良反应。霉酚酸酯治疗特发性膜性肾病的缓解率低于环磷酰胺,所以临床上的使用率低于环磷酰胺。现有研究发现,霉酚酸酯单药治疗特发性膜性肾病的效果欠佳,临床上多与激素类药物联合治疗。

2.3 多靶点免疫抑制治疗 多靶点免疫抑制治疗的原则是采用不同药物联合治疗,通过不同药物发挥各自的疗效,达到协同之效。临床上多应用糖皮质激素+霉酚酸酯+钙调磷酸酶抑制剂治疗。周彬等^[12]给予特发性膜性肾病患者多靶点免疫抑制治疗,结果显示,多靶点治疗有利于改善肾功能指标,患者的性激素水平波动更小,是一种安全、理想的治疗方法。近年来,多靶点免疫抑制治疗特发性膜性肾病取得了理想的效果,未来特发性膜性肾病治疗方案可能会朝着靶向免疫抑制药物的方向发展^[13-18]。多靶点免疫抑制治疗采用数药并用的方式,药物各自发挥优势,起到协同治疗的效果。

2.4 生物制剂治疗

2.4.1 利妥昔单抗克隆抗体(单抗)治疗 利妥昔单抗(rituximab, RTX)为针对B细胞表面CD20抗原的单抗,可促进B细胞凋亡,在肾小球疾病治疗中具有较高的应用价值。但是心力衰竭、严重活动性感染、自身免疫力损伤者,需要在医师指导下酌情使用。利妥昔单抗价格昂贵,因此无法作为一线药物进行推广。但可作为环磷酰胺或钙调磷酸酶抑制

剂类药物无效或禁用时的二线治疗方案。户庆峰等^[19]在常规治疗上应用利妥昔单抗治疗,发现联合治疗可更好的降低特发性膜性肾病患者尿白蛋白、血肌酐、血尿酸、总胆固醇水平,可以更好的改善患者血清M型磷脂酶A2受体、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、血清PLA2R和NGAL水平,患者生活质量得到明显提升。张雪琴等^[20]提出,血清磷脂酶A2受体抗体是预测特发性膜性肾病患者使用利妥昔单抗疗效的预测因子。

2.4.2 其他生物制剂治疗 咪唑立宾(mizoribine)在日本医疗行业常被用于治疗特发性膜性肾病,其疗效和安全性与环磷酰胺相似,但不良反应更低^[21-25]。奥法木单抗(ofatumumab)的靶标位置与利妥昔单抗不同,但是同样可以降低机体蛋白尿^[26-27]。贝利木单抗(belimumab)能够促进B淋巴细胞生存活力,抑制B细胞凋亡。贝利木单抗与利妥昔单抗联合治疗,可以起到协同作用,抑制患者机体自身反应性B细胞的克隆^[28-29]。此外,也有研究提出,在特发性膜性肾病的治疗中应用奥滨尤妥珠单抗、奥美珠单抗的疗效突出。

综上所述,随着人们对特发性膜性肾病认识的加深,如何选择准确的治疗方式,如何提升治疗效果成为临床研究的热点。临床上多采用利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病,多靶点治疗也是目前研究的重点,但研究样本仍然很少,需要大样本研究来支持。此外,特发性膜性肾病患者要注重生活规律,保证充足的休息,限制盐和蛋白质的摄入,如果水肿较明显,还要适当控制饮水量。患者出现双下肢浮肿,可以使用氢氯噻嗪治疗。临床医师在治疗中需要结合患者具体情况,制定个性化的治疗对策,以此提升疗效。

参考文献:

- [1] AN C, AKANKWASA G, LIU J, et al. Urine markers of renal tubular injury nephropathy: a cross sectional study in idiopathic membranous[J]. Clin Chim Acta, 2019, 492(5): 7-11.
- [2] QIN A B, LIN Z S, WANG S X, et al. Comparison of ultrastructural features between patients with mercury-associated membranous nephropathy and idiopathic membranous nephropathy[J]. Am J Med Sci, 2021, 361(3): 327-335.
- [3] L'IMPERIO V, PIERUZZI F G, SINICO R A, et al. Combined plas-matic and tissue approach to membranous nephropathy-proposal of a diagnostic algorithm including immunogold labelling: changing the paradigm of a serum-based approach[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2020, 28(5): 376-383.
- [4] PORCELLI B, GUARNIERI A, FERRETTI F, et al. Diagnostic ac-curacy of anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibodies in idiopathic membranous nephropathy: an Italian experience [J]. J

- Nephrol, 2021, 34(2): 573-579.
- [5] GÖKALP C, AYGUN G, DOĞAN A F, et al. Idiopathic membranous nephropathy preceding membranous lupus nephritis: a case report[J]. Lupus, 2020, 29(3): 340-343.
- [6] 樊小宝, 张蓬杰, 王小明, 等. 环孢素联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(5): 517-521.
- [7] 范立明, 黄远航, 钟先阳, 等. 不同质量浓度他克莫司治疗特发性膜性肾病的临床疗效观察[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2021, 42(3): 303-308.
- [8] 康文龄, 蒋芳, 朱昌华. 他克莫司或环孢素联合小剂量皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(26): 3723-3725.
- [9] 孙娴静, 汪丽丽, 曹娟. 他克莫司与环磷酰胺治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J]. 安徽医药, 2020, 24(5): 1014-1017.
- [10] 梁衍, 闫晓辉, 王小明, 等. 雷公藤多苷联合他克莫司治疗特发性膜性肾病的疗效及对尿 C5b-9IgG4 的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(2): 211-215.
- [11] 周瑛, 张沥文, 周芳芳, 等. 低聚果糖辅助霉酚酸酯对 db/db 小鼠肾脏保护作用及其机制探讨[J]. 上海医学, 2020, 43(11): 659-665.
- [12] 周彬, 石鹏, 党小宁. 他克莫司、雷公藤多苷多靶点治疗特发性膜性肾病疗效观察[J]. 中国药师, 2020, 23(9): 1795-1797.
- [13] 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, 23(6): 575-583.
- [14] ZHANG Q, WANG Y, MA Y, et al. The correlation of anti- $\beta 2$ -glycoprotein I antibody with complement activation in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. Int Urol Nephrol, 2021, 53(5): 955-959.
- [15] SZYMANSKI J M, WALDMAN M, CONRY-CANTILENA C, et al. Treatment-resistant PLA2R-negative membranous nephropathy responsive to low-density lipoprotein apheresis[J]. J Clin Apher, 2019, 34(4): 495-498.
- [16] TIAN C, LI L, LIU T, et al. Circulating antibodies against M-type phospholipase A2 receptor and thrombospondin type-1 domain-containing 7A in Chinese patients with membranous nephropathy[J]. Int Urol Nephrol, 2019, 51(8): 1371-1377.
- [17] 陶志虎, 陈家和, 李小健, 等. 地塞米松联合环磷酰胺治疗中老年 2 型糖尿病合并特发性膜性肾病患者的临床疗效分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(17): 2169-2173.
- [18] TOSAKI T, OKABE M, SUZUKI T, et al. Membranous nephropathy with thrombotic microangiopathy-like lesions successfully treated with tocilizumab in a patient with idiopathic multicentric Castleman disease[J]. CEN Case Rep, 2021, 10(2): 265-272.
- [19] 户庆峰, 王军涛, 王学珍. 利妥昔单抗联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病疗效及对血清磷脂酶 A2 受体抗体表达的影响[J]. 广东医学, 2021, 42(5): 598-602.
- [20] 张雪琴, 姜鸿, 杨淑芬, 等. 血清磷脂酶 A2 受体抗体预测利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病疗效价值的初探[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(3): 206-209.
- [21] ALMAANI S, PARIKH S V. Membranous lupus nephritis: a clinical review[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2019, 26(5): 393-403.
- [22] YASUDA I, TOKUYAMA H, HASHIGUCHI A, et al. Malignancy-associated membranous nephropathy with PLA2R double-positive for glomeruli and carcinoma[J]. CEN Case Rep, 2021, 10(2): 281-286.
- [23] PROVATOPOULOU S, KALAVRIZIOTI D, STANGO M, et al. Circulating anti-phospholipase A2 receptor antibodies as a diagnostic and prognostic marker in Greek patients with idiopathic membranous nephropathy - a retrospective cohort study[J]. Rom J Intern Med, 2019, 57(2): 141-150.
- [24] BAZZI C, USUI T, RIZZA V, et al. Urinary N-acetyl- β -glucosaminidase and estimated glomerular filtration rate may identify patients to be treated with immuno-suppression at diagnosis in idiopathic membranous nephropathy[J]. Nephrology, 2018, 23(2): 175-182.
- [25] LI S, WANG L, ZHANG M, et al. Clinical predictors of response to prednisone plus cyclophosphamide in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. Nephron, 2017, 135(2): 87-96.
- [26] CATTRAN D C, BRECHLEY P E. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management[J]. Kidney Int, 2017, 91(3): 566-574.
- [27] SATO M, TAKEI T, MORIYAMA T, et al. Long-term outcomes of initial therapy for idiopathic membranous nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol, 2017, 21(5): 842-851.
- [28] DONG J H, XU S T, XU F, et al. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in idiopathic hypereosinophilic syndrome[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(3): 270-278.
- [29] ZHANG D, WU Y, ZHANG C, et al. M-type phospholipase A2 receptor staining in children with idiopathic membranous nephropathy: PLA2R staining in children with IMN[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(5): 952-956.

(2021-11-10 收稿)