

原发性肾病综合征的免疫抑制治疗进展

周福德

(北京大学第一医院肾内科, 北京 100034)

【摘要】目的: 了解原发性肾病综合征的免疫抑制治疗进展。**方法:** 复习近年来发表的原发性肾病综合征诊断和治疗的中英文文献。**结果:** 原发性肾病综合征是成人原发性肾小球疾病的最常见临床表现类型, 免疫抑制治疗是治疗这一综合征的主要治疗。常用的免疫抑制剂包括糖皮质激素、环磷酰胺、环孢素、他克莫司、吗替麦考酚酯和来氟米特。**结论:** 临床医生应该根据不同病理类型选择个体化的免疫抑制治疗方案。

【关键词】 肾病综合征; 免疫抑制剂; 肾脏病理; 原发性

【中图分类号】 R979.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)01-0005-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.002

Advances immunosuppressive treatment for primary nephritic syndrome

ZHOU Fu-de

(Department of Nephrology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the developments of immunosuppressive drugs in the treatment of primary nephritic syndrome. **Methods:** Diagnosis, as well as treatment of primary nephritic syndrome are discussed with respect to the current literatures. **Results:** Primary nephritic syndrome is the most common presenting pattern of primary glomerular diseases. Immunosuppressive treatment is the main therapy for this syndrome. Corticosteroids, cyclophosphamide, cyclosporine A, tacrolimus, mycophenolate mofetil, and leflunomide have all been used in treating this syndrome. **Conclusion:** The immunosuppressive regimen should be chosen individually based on the pathological diagnosis.

【Keywords】 Nephrotic syndrome; Immunosuppressive drugs; renal pathology; Primary

1 原发性肾病综合征的诊断

肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 系指各种原因导致的大量蛋白尿 ($>3.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$)、低白蛋白血症 ($<30 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)、水肿和 (或) 高脂血症的临床综合征。其中大量蛋白尿和低白蛋白血症是诊断 NS 的必备条件, 具备 3 项表现即可诊断 NS^[1]。符合 NS 诊断标准后, 必须在认真排除各种病因所致的继发性 NS 和遗传性疾病所致 NS 后方可诊断原发性 NS。常见的继发性肾病综合征的病因包括糖尿病肾病、狼疮性肾炎、乙肝病毒相关性肾炎、过敏性紫癜性肾炎、汞中毒^[2-3] 和肾淀粉样变性等。原发性肾病综合征是成人原发性肾小球疾病 (PGD) 的最常见的临床表型, 约占经肾活检确诊的 PGD 的 40%^[4]。肾活检是确诊原发性肾病综合征病因的重要手段。近年来, 研究还发现患者血清内一些标

志物对诊断原发性肾小球疾病有重要意义, 例如, 抗磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 抗体是特发性膜性肾病的血清学标志^[5], 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (soluble urokinase receptor, suPAR) 是特发性 FSGS 的血清学标志^[6]。

2 原发性肾病综合征的免疫抑制治疗

2.1 糖皮质激素 (以下简称激素)^[1,7-9]

对免疫反应多个环节都有抑制作用, 能抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理, 抑制淋巴细胞 DNA 合成和有丝分裂, 破坏淋巴细胞, 使外周淋巴细胞数量减少; 抑制辅助性 T 细胞和 B 细胞, 使抗体生成减少, 抑制细胞因子如 IL-2 等生成, 减轻效应期的免疫性炎症反应等。是治疗原发性 NS 的最常用的免疫抑制剂。我国在 NS 治疗中糖皮质激素

[收稿日期] 2014-11-20

[作者简介] 周福德, 男, 主任医师, 研究方向: 临床肾脏病, E-mail: zhoulude1801@vip.sina.com

的使用原则是：①起始足量：常用药物为泼尼松（或泼尼松龙） $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ （ $40\sim 60\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ），早晨顿服，口服8~12周，必要时可延长至16周（主要适用于FSGS患者）；②缓慢减药：足量治疗后每2~3周减原用量的10%~20%，当减至 $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 左右NS易反复，应更缓慢减量；③长期维持：最后以最小有效剂量（ $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ）再维持半年左右，以后再缓慢减量至停药。这种缓慢减药和维持治疗方法可以巩固疗效、减少NS复发，更值得注意的是这种缓慢减药方法是预防肾上腺皮质功能不全或危象的较为有效的方法。

2.2 环磷酰胺^[1,8-9]

此药是烷化剂类免疫抑制剂。破坏DNA的结构和功能，抑制细胞分裂和增殖，对T细胞和B细胞均有细胞毒性作用，由于B细胞生长周期长，故对B细胞影响大。是治疗NS历史最长、临床最常用的细胞毒类药物，可以口服使用，也可以静脉注射使用，由于口服与静脉治疗疗效相似，因此治疗原发性NS最常使用的方法是口服。具体用法为， $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ （ $100\sim 150\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ）分2~3次服用，总量6~10g。用药时需注意适当多饮水、避免睡前服药以及对药物副作用的监测与处理。常见的药物副作用包括骨髓抑制、出血性膀胱炎、肝损伤、胃肠道反应、脱发与性腺抑制（可致不育）。

2.3 环孢素 (cyclosporine)

环孢素是由真菌代谢产物提取得到的11个氨基酸组成环状多肽，可以人工合成。能选择性抑制T辅助细胞及T细胞毒效应细胞，选择性抑制T辅助性细胞合成IL-2，从而发挥免疫抑制作用。不影响骨髓的正常造血功能，对B细胞、粒细胞及巨噬细胞影响小^[1,8]。此外，近年研究^[10]还发现环孢素可稳定足细胞肌动蛋白细胞骨架，而降低肾小球的通透性，减少尿蛋白排泄。此药已作为膜性肾病和FSGS的一线用药，以及难治性MCD的二线用药。常用量为 $3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[8,11]，分2次空腹口服，服药期间需监测药物谷浓度并维持在 $100\sim 200\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。近年来，有研究^[12]显示小剂量环孢素（ $1\sim 1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ）同样有效。该药起效较快，在服药1个月后可见到病情缓解趋势，3~6个月后可以缓慢减量，总疗程为1~2年，对于某些难治性并对环孢素依赖的病例，可采用小剂量维持相当长时间（若干年）。若治疗6个月仍未见效果，再继续应用患者获得缓解机会

不大，建议停用。常见的副作用有在肝肾毒性、高血压、高尿酸血症、多毛、牙龈增生及贫血等，其中肾脏毒性的原因较多（肾前性因素、血栓性微血管病及慢性肾间质纤维化等），且有时发生比较隐匿需值得关注。当血肌酐较基础值增长超过30%，则需要减少原剂量的25%。

2.4 他克莫司 (tacrolimus 又称 FK-506^[9])

他克莫司与红霉素的结构相似，其对免疫系统作用与环孢素相似，但免疫抑制作用强，属高效、肝肾毒性较低的新型免疫抑制剂。主要抑制IL-2，IL-3和干扰素 γ 等淋巴因子的活化和IL-2受体的表达，对B细胞和巨噬细胞影响较小。主要副作用是肾功能损害、糖尿病、高钾血症、腹泻和手颤。腹泻即可以导致本药物血药浓度升高，又可以是其一种副作用，需要引起临床医生关注。该药物费用昂贵，是治疗原发性NS的二线用药。常用量为 $0.05\sim 0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[8]，分两次空腹服用。服药期间需监测药物谷浓度并维持在 $5\sim 10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，治疗疗程与环孢素相似。

2.5 吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil)

吗替麦考酚酯，商品名为骁悉 (Cell Cept)^[1,8-9,13]。在体内代谢为吗替麦考酚酸，后者为次黄嘌呤核苷酸脱氢酶抑制剂，抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径，选择性抑制T、B淋巴细胞，通过抑制免疫反应而发挥治疗作用。起始期常用量为 $1.5\sim 2.0\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ ，分2次空腹服用，共用3~6个月，维持期常用量为 $0.5\sim 1.0\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ ，维持6~12月。该药对部分难治性NS有效，但缺乏RCT研究证据。该药物价格昂贵，由于缺乏RCT证据，现不作为原发性NS的一线或二线药物，仅可适用于一线或二线药物无效的难治性病例。主要副作用是胃肠道反应（腹胀、腹泻），骨髓抑制及肝损害较少见。值得注意的是，在肾功能不全患者应用可出现卡氏肺囊虫肺炎等严重感染^[14]，甚至于威胁生命。

2.6 来氟米特 (leflunomide, LET)

来氟米特，商品名爱诺华。是一种有效的治疗类风湿关节炎的免疫抑制剂，其通过抑制二氢乳清酸脱氢酶 (DHODH) 活性，阻断嘧啶核苷酸的生物合成，从而达到抑制淋巴细胞增殖的目的^[9]。国外尚无使用LET治疗原发性NS的报道，国内小样本针对于IgA肾病合并肾病综合征的RCT研究显示，激素联合LET的疗效与激素联合吗替麦考酚酯的疗效相似^[15]，但是，后者本身在IgA肾病治疗中

的作用就不肯定,因此,这个研究结果不值得推荐。新近一项使用LET治疗16例难治性成人微小病变肾病的结果显示,LET对这部分患者有效,并可以减少激素剂量^[16]。由于缺乏RCT研究证据,不推荐LET作为原发性NS的一线或二线治疗,可作为三线方案治疗难治性NS。治疗剂量为10~20 mg·d⁻¹,共用6个月,以后缓慢减量,总疗程约为1~1.5年。主要副作用为高血压、肝功能异常、病毒感染和肺间质纤维化^[9,17]。

3 常见病理类型的治疗进展

3.1 膜性肾病^[8,18]

给予免疫抑制剂治疗的指征包括以下3种情况:①尿蛋白持续超过4 g·d⁻¹,或是较基线上升大于50%,同时在6个月的随访期间内未见下降趋势;②出现严重的、致残的或有生命威胁的与肾病综合征有关的症状;③诊断膜性肾病之后的6~12个月内Scr升高≥30%,同时eGFR不低于25~30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,且除外其他原因引起的肾功能恶化。对于以下几种情况不建议使用免疫抑制剂治疗:①Scr持续>3.5 mg·dL⁻¹(>309 μmol·L⁻¹)(或eGFR<30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²);②超声下肾脏体积明显缩小(例如,长径<8 cm);③合并严重、致命性感染的患者。治疗方案:本病单独使用激素治疗无效,必须采用激素联合细胞毒类药物(环磷酰胺)或免疫抑制剂(环孢素或他克莫司),也可以单独使用环孢素或他克莫司治疗;对于使用激素联合环磷酰胺治疗无效的病例可以换用激素联合免疫抑制剂(环孢素或他克莫司)治疗,反之亦然;对于治疗缓解后复发病例,可以重新使用原方案治疗。

3.2 微小病变肾病^[8,18]

初治病例推荐单独使用激素治疗。对于多次复发或激素依赖的病例,可选用激素与环磷酰胺联合治疗。担心环磷酰胺影响生育者或者经激素联合环磷酰胺治疗后无效或仍然复发者,可选用较小剂量激素(如泼尼松0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)与环孢素或他克莫司联合治疗或单独使用环孢素或他克莫司治疗。对于环磷酰胺、环孢素和他克莫司等都无效或不能耐受的病例,可改用吗替麦考酚酯或来氟米特治疗。对于激素抵抗型患者需重复肾活检,以排除FSGS。

3.3 IgA 肾病^[8,18]

IgA肾患者可以表现为肾病综合征范围蛋白尿(>3.5 g·d⁻¹),但是,一般不出现低白蛋白血症。少见的情况下一些患者表现为肾病综合征,光镜病理表现为轻微肾小球病变、电镜足突广泛融合、而免疫荧光IgA为主的沉积。在这些患者中2种肾小球疾病(微小病变肾病和IgAN)并存可能是一个最可能的解释,因此,针对这部分患者的治疗方案与微小病变肾病相似。但是,对于血肌酐>265 μmol·L⁻¹(3 mg·dL⁻¹)、病理呈弥漫肾小球硬化、肾小管萎缩和肾间质纤维化者,应按慢性肾脏病处理,不应再应用激素或细胞毒类药物治疗。

3.4 局灶节段性肾小球硬化^[8,18]

既往认为本病治疗效果不好,但是,近年来的系列研究显示约有50%患者应用激素治疗有效,但显效较慢。其中,顶端型FSGS的疗效与微小病变肾病相似。目前,推荐使用足量激素治疗,如果NS未缓解,可持续足量服用4个月,完全缓解后再逐渐减量至维持量,再服用0.5~1年。对于激素抵抗性或激素依赖性病例可以选用较小剂量激素(如泼尼松每日0.5 mg·kg⁻¹或者更低剂量)与环孢素或他克莫司进行联合治疗,也可以单独使用环孢素或他克莫司治疗。应用吗替麦考酚酯和来氟米特治疗本病,目前缺乏循证医学证据。虽然,循证医学证据推荐首选激素治疗,但是,对于肥胖、糖尿病等不适合使用激素的患者,可以首选环孢素治疗^[19]。

【参考文献】

- [1] 谌贻璞,余学清. 肾内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:1-12.
- [2] 苏涛,刘晓玲,张宜苗,等. 汞中毒相关性肾小球病的临床病理分析[J]. 中华肾脏病杂志,2011,27(5):333-336.
- [3] Li S J, Zhang S H, Chen H P, et al. Mercury-induced membranous nephropathy: clinical and pathological features[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(3):439-444.
- [4] Zhou F D, Zhao M H, Zou W Z, et al. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: A survey of 3331 patients in a single Chinese centre[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(3):870-876.
- [5] Beck L H Jr, Bonegio R G, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2009, 361(1):11-21.
- [6] Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis[J]. Nat Med, 2011,

- 17(8): 952-960.
- [7] Huang J, Liu G, Zhang Y M, et al. Plasma soluble rokinase receptor levels are increased but do not distinguish primary from secondary focal segmental glomerulosclerosis[J]. Kidney Int, 2013, 84(2):366-372.
- [8] 周福德, 王海燕. 难治性肾病综合征 [J]. 继续医学教育, 2006, 20(5):16-20.
- [9] 金有豫. 药理学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 402-407.
- [10] Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of antiproteinuric effect of cyclosporine A[J]. Nat Med, 2008, 14(9):931-938.
- [11] 专家协作组. 环孢素 A 治疗肾小球疾病的应用共识 [J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(9):556-557.
- [12] Li J, Zhang Y M, Qu Z, et al. Low-dose cyclosporine treatment in Chinese nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy: An uncontrolled study with prospective follow-up[J]. Am J Med Sci, 2010, 339(6):532-536.
- [13] 吗替麦考酚酯在肾内科应用专家共识组 (赵明辉, 陆福明整理). 吗替麦考酚酯在肾内科应用专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2006, 45(11):965-966.
- [14] Lv J, Zhang H, Cui Z, et al. Delayed severe pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(9):2868-2872.
- [15] Liu W X, Li D M, Xu G S, et al. Comparison of the therapeutic effects of leflunomide and mycophenolate mofetil in the treatment of immunoglobulin A nephropathy manifesting with nephrotic syndrome[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2010, 48(8):509-513.
- [16] Zhou J, Zhang Y, Liu G, et al. Efficacy and safety of leflunomide in treatment of steroid-dependent and steroid-resistant adult onset minimal change disease[J]. Clin Nephrol, 2013, 80(2):121-129.
- [17] Zhang W X, Zhou W, Zhang Z Q, et al. Interstitial lung diseases after leflunomide use in nephropathy: an analysis of reported cases in Chinese literature[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(4):1416-1420.
- [18] Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2012, (Suppl 2):139-274.
- [19] Radhakrishnan J, Cattran D C. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines—application to the individual patient[J]. Kidney Int, 2012, 82(8):840-856.

血栓调节蛋白的功能及临床治疗研究进展

赖斌, 魏玉杰, 刘惠亮*

(武警总医院心血管内科, 北京 100039)

【摘要】目的: 综述血栓调节蛋白的功能及临床治疗的研究进展。**方法:** 收集相关最新发表的文章, 对血栓调节蛋白的功能及临床治疗进行分析总结。**结果与结论:** 血栓调节蛋白在治疗炎症及凝血等相关疾病时具有其独特效应。血栓调节蛋白是一种位于细胞膜表面的糖蛋白, 具有保持血管内稳态、保护内皮细胞等功能。血栓调节蛋白通过直接与间接的途径发挥抗炎和抗凝的双重作用, 在治疗弥散性血管内凝血、内毒素血症、脓毒症、热射病、造血干细胞移植术后并发症等疾病方面均有报道。

【关键词】 血栓调节蛋白; 弥散性血管内凝血; 抗炎; 抗凝

【中图分类号】 R972

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)01-0008-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.003

Progress in researches for the function and clinical treatment of thrombomodulin

LAI Bin, WEI Yu-jie, LIU Hui-liang*

(General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China)

【Abstract】 Objective: To review the recent progress in researches for the function and clinical treatment of thrombomodulin. **Methods:** We collected the latest researches related to the function and clinical treatment of thrombomodulin, and then gave the analysis and summary.

[收稿日期] 2014-07-19

[作者简介] 赖斌, 男, 硕士研究生, 研究方向: 心血管内科, Tel: (010)57976419, E-mail: laibintiantian@163.com

[通讯作者] * 刘惠亮, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 心血管介入研究, Tel: (010)57976707, E-mail: huiliang1531@163.com