

# 1 例乙型肝炎病毒相关性膜性肾病患者应用利妥昔单抗的病例分析

王维娜<sup>1</sup>, 唐崑<sup>2\*</sup>

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院 药学部, 北京 100050; 2. 中日友好医院 药学部, 北京 100029)

**【摘要】** 目的: 探讨利妥昔单抗治疗乙型肝炎病毒相关性膜性肾病 (HBV-MN) 的有效性和安全性。方法: 通过 1 例 HBV-MN 患者的免疫抑制治疗, 结合最新指南和文献, 总结 HBV-MN 的治疗现状, 分析利妥昔单抗用于 HBV-MN 治疗的前景。结果: HBV-MN 治疗无统一方案, 尚无利妥昔单抗用于 HBV-MN 治疗的文献报道。本例 HBV-MN 患者应用利妥昔单抗进行免疫抑制治疗, 疗效显著, 安全性高。结论: 利妥昔单抗应用于 HBV-MN 治疗的有效性和安全性, 以及具体治疗方案和监测指标的制定均有待进一步研究。

**【关键词】** 利妥昔单抗; 乙型肝炎相关性膜性肾病; 肾病综合征; 血管紧张素转化酶抑制剂 / 血管紧张素受体 II 拮抗剂 (ACEI/ARB)

【中图分类号】 R699.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2018)01-0080-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.01.019

## Use of rituximab in patients with hepatitis B virus associated membranous nephropathy: a case analysis

WANG Wei-na<sup>1</sup>, TANG Kun<sup>2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the efficacy and safety of rituximab in the treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy (HBV-MN). **Methods:** The treatment of one patient with HBV-MN was analyzed. According to the latest guidelines and literature, the status of HBV-MN treatment was summarized, and the application prospect of rituximab in HBV-MN was analyzed. **Results:** There was neither uniform regimen of HBV-MN therapy, nor literature report of rituximab in the treatment of HBV-MN. For the case reported in this article, the efficacy and safety of rituximab in the treatment of HBV-MN was satisfying. **Conclusion:** The efficacy and safety of rituximab in the treatment of HBV-MN, the treatment regimen and monitoring indicators need to be further studied.

**【Key words】** rituximab; hepatitis B virus associated membranous nephropathy; nephrotic syndrome; angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers

1971 年 Combes 等<sup>[1]</sup>首次报道 1 例膜性肾病患者肾小球内有乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 沉积, 由此开始了对乙型肝炎病毒与肾脏病变关系的研究, 1989 年该病被命名为乙型肝炎病毒相关性肾炎 (HBV-associated glomerular nephritis, HBV-GN)。我国是乙型肝炎高发地区, HBV-GN 的发病率也较高。肾病综合征 (NS) 和蛋白尿伴血尿是 HBV-GN 最常见的临床表现, 分别占 45.8% 和 47.1%。HBV-GN 几乎涉及所有肾小球肾炎的

病理类型, 以膜性肾病最常见, 但目前对于乙型肝炎病毒相关性膜性肾病 (hepatitis B virus associated membranous nephropathy, HBV-MN) 的治疗尚未统一。利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 的疗效和安全性已被大量研究确证, 但并无用于 HBV-MN 治疗的报道。笔者就 1 例临床表现为 NS 的 HBV-MN 患者的免疫抑制治疗经过进行概述, 结合最新临床指南和文献报道, 探讨 HBV-MN 治疗现状以及利妥

【收稿日期】 2017-11-23

【作者简介】 王维娜, 女, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 63138614; E-mail: wweina@126.com

【通讯作者】 \* 唐崑, 女, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 84206029; E-mail: tangkun7332@126.com

昔单抗治疗 HBV-MN 的有效性和安全性。

## 1 病例概况

患者为老年男性,60岁,168 cm,57 kg,2017年4月19日因肾病综合征,乙型肝炎相关性膜性肾病,高血压病入院诊治。入院体格检查:体温37.0℃,脉搏60次·min<sup>-1</sup>,血压120/80 mmHg,心率20次·min<sup>-1</sup>,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,眼睑及双下肢水肿。辅助检查:尿常规尿蛋白6 g·L<sup>-1</sup>,RBC(高倍视野)16.2 HPF;24 h尿蛋白10.9 g,血清白蛋白(ALB)20.9 g·L<sup>-1</sup>,总胆固醇(TC)6.99 mmol·L<sup>-1</sup>,肌酐(Cr)63.5 μmol·L<sup>-1</sup>,血常规、便常规、肝功能未见明显异常。HBsAb(+),HBCAbⅡ(+),HBV-DNA(-),其余乙肝相关血清指标均阴性。感染、肿瘤和结核等相关检查均无异常。

2000年患者诊断为高血压,最高170/90 mmHg,否认家族遗传病史。2016年6月,患者发现双下肢指凹性水肿,小便泡沫增多,入院完善检查后诊断肾病综合征,乙肝病毒相关性膜性肾病。曾先后口服氯沙坦钾片、厄贝沙坦片、奥美沙坦酯片、培哚普利叔丁胺片等控制血压、降尿蛋白。血压控制好(130/75 mmHg),但24 h尿蛋白持续上升(4~10 g),ALB持续下降(30~20 g·L<sup>-1</sup>),双下肢水肿、尿中泡沫及镜下血尿均未见好转。患者入院前口服奥美沙坦酯片(20 mg, bid)联合培哚普利叔丁胺片(4 mg, qd)降尿蛋白效果不佳。入院后初始降压降尿蛋白方案调整为奥美沙坦酯片(20 mg, bid)和培哚普利叔丁胺片(8 mg, qd),两药均用至说明

书最大日剂量。7 d后患者24 h尿蛋白降至7.12 g,但仍较多。患者抗拒长期口服激素和免疫抑制剂,遂予利妥昔单抗进行免疫抑制治疗。2017年4月27日静注利妥昔单抗100mg,未见过敏反应后,再静注500 mg(375 mg·m<sup>-2</sup>),同时口服甲泼尼龙片12 mg减轻炎症反应。患者入院期间血压一直控制在125/75 mmHg,4月28日下午出现头晕,血压100/70 mmHg,卧床休息后症状逐渐好转;4月30日血压回升至125/75 mmHg,之后一直维持在此水平;此低血压症状可能与应用利妥昔单抗有关。应用利妥昔单抗2 d后24 h尿蛋白降至4.2 g,ALB 24 g·L<sup>-1</sup>。5月5日静注第2剂利妥昔单抗500 mg,未再出现头晕、低血压症状。5月7日患者眼睑水肿稍减轻,双下肢水肿和尿中泡沫未缓解。5月8日患者出院,院外继续按初始降压降尿蛋白方案治疗。患者入院后免疫抑制治疗过程中的血压、水肿情况、24 h尿蛋白、ALB、Cr、eGFR、血钾(K<sup>+</sup>)变化见表1。

2017年11月24日患者复查24 h尿蛋白降至1.91 g,ALB 34 g·L<sup>-1</sup>,血压128/70 mmHg,Cr 62.4 μmol·L<sup>-1</sup>,eGFR 99.54 mL·min<sup>-1</sup>·1.73m<sup>-2</sup>,血脂和血电解质正常,眼睑和双下肢无水肿,无镜下血尿。HBsAb(+),HBCAbⅡ(+),HBV-DNA(-),其余乙肝相关血清指标均阴性。

## 2 HBV-MN 的治疗进展

HBV-MN的发病机制尚不十分明确,可能与以下因素有关:①HBV抗原-抗体复合物沉积于肾小球致免疫损伤;②HBV直接感染肾组织细胞致肾损伤;③感染致自身免疫损伤;④免疫缺陷;

表1 患者药物治疗过程中的血压、水肿情况、24 h尿蛋白、ALB、Cr、eGFR和血钾变化

日期	血压 (mmHg)	水肿情况	24 h 尿蛋白 (g)	ALB (g·L <sup>-1</sup> )	CR (μmol·L <sup>-1</sup> )	eGFR (mL·min <sup>-1</sup> ·1.73m <sup>-2</sup> )	K <sup>+</sup> (mmol·L <sup>-1</sup> )	降尿蛋白药物
4月19日	120/80	未好转	10.9	20.9	63.5	104.61	3.6	初始方案
4月22日	125/85	未好转	7.75	21	63.0	104.60	3.7	初始方案
4月26日	125/85	未好转	7.12	23	66.5	97.69	3.7	初始方案
4月27日	125/85	未好转	-	-	-	-	3.9	初始方案+利妥昔单抗
4月28日	100/70	未好转	-	-	-	-	3.8	初始方案
4月29日	110/70	未好转	4.20	26	66.4	97.70	3.8	初始方案
4月30日	125/75	未好转	-	-	-	-	3.7	初始方案
5月3日	125/85	未好转	7.07	24	69.3	98.04	3.9	初始方案
5月5日	130/80	未好转	-	-	-	-	3.9	初始方案+利妥昔单抗
5月7日	125/75	眼睑水肿好转	7.83	21	62.1	100.43	4.0	初始方案

⑤遗传因素<sup>[2]</sup>。多数HBV-MN以肾病综合征及轻微血尿为主要临床表现。儿童发病率较高,有自愈倾向,肾功能不全发生率低;成人HBV-MN患者预后较差,约20%发展至终末期肾脏疾病。降低蛋白尿和减慢肾脏损害进展对于HBV-MN患者的预后至关重要。

目前关于HBV-MN治疗的临床研究严重缺乏,且大多为无对照或小样本回顾性研究,治疗方案、随访时间、地区分布等均差异较大,因此对HBV-MN的治疗尚无统一原则可循<sup>[3]</sup>。HBV-MN的治疗应依据年龄、临床表现类型、肾脏病理类型、HBV-DNA载量水平,肝肾功能状态等制定个体化方案,主要包括抗病毒和免疫抑制两方面。抗病毒是HBV-MN治疗的基石,适用于HBV复制者,治疗药物包括 $\alpha$ -干扰素、拉米夫定和恩替卡韦等。大多数学者认为对于HBeAg阴性、肝功基本正常、HBV-DNA阴性或滴度较低的HBV-MN患者,可考虑使用激素和免疫抑制剂,用药时需密切监测肝肾功、HBV-DNA、乙肝标志物等。目前仅少量小规模研究证实激素、吗替麦考酚酯、来氟米特、他克莫司、咪唑立宾、雷公藤多甙等对治疗HBV-MN有效,但治疗方案、疗效、复发率及安全性等问题尚缺乏足够研究<sup>[3]</sup>。

利妥昔单抗是一种针对B细胞表面抗原CD20的单克隆抗体,选择性杀伤B细胞,发挥免疫抑制作用。其用于IMN的确切疗效已在许多研究中得到证实,具有缓解率高、安全性好、复发率低的特点,对于其他药物治疗方案无效、依赖或多次复发的患者仍有良好的疗效<sup>[4]</sup>。但目前未见利妥昔单抗治疗HBV-MN的文献报道。

### 3 该患者HBV-MN治疗方案分析与评价

#### 3.1 初始治疗方案分析与评价

该患者高血压病史7年,确诊NS 10个月,24 h尿蛋白一直未缓解,且持续上升,为4~10 g。患者初始方案选择ACEI/ARB降压降尿蛋白非常适宜。ACEI/ARB具有降压和肾脏保护作用,是慢性肾脏病早期的高血压患者首选;尤其是对于蛋白尿明显者,能有效降压且明显延缓肾脏疾病进展。对于慢性肾脏病合并高血压患者,ASH/ISH、CHEP、台湾高血压管理指南均推荐ACEI/ARB为一线降压药<sup>[5-7]</sup>,ESH/ESC、日本JSH指南明确指出有蛋白

尿是ACEI/ARB的使用指征<sup>[8-9]</sup>。KDIGO指南建议IMN的初始治疗应以ACEI及ARB为主<sup>[10]</sup>。该患者联合使用ACEI和ARB治疗,期间并未出现不良反应,但现有研究不推荐此用法。因目前有明确证据表明,ACEI和ARB联用可能增加高血钾、血肌酐升高和低血压等不良反应的发生风险<sup>[11-13]</sup>,除非有强有力的证据表明联合治疗可得到其他方案无法达到的临床获益,否则不应考虑ACEI/ARB联合治疗<sup>[14]</sup>。虽然一些研究表明联合治疗与单药治疗相比更能显著减少蛋白排泄量(大约减少400 mg·d<sup>-1</sup>)<sup>[15]</sup>,但对其获益的研究仍然严重缺乏。

#### 3.2 利妥昔单抗治疗HBV-MN的有效性和安全性评价

该患者HBsAb(+),HBCAbⅡ(+),其余乙肝相关血清指标均阴性,肝功能正常,无抗病毒治疗指征,可使用免疫抑制剂。参考KDIGO指南关于IMN的治疗建议<sup>[10]</sup>,应用ACEI/ARB治疗6个月,24 h尿蛋白持续大于4 g者,应加用免疫抑制剂,如激素、环磷酰胺、环孢素和他克莫司等,对于以上治疗均失败的难治性NS,可考虑利妥昔单抗治疗。该患者入院前经ACEI/ARB治疗10个月,24 h尿蛋白持续上升(4~10 g)。入院后奥美沙坦酯片和培哚普利叔丁胺片均用至最大日剂量,血压控制好(125/85 mmHg),24 h尿蛋白虽有所下降,但量仍较大(7.12 g)。患者拒绝长期口服激素和免疫抑制剂,遂予利妥昔单抗治疗。

利妥昔单抗治疗IMN常采用2剂疗法(1 g/次,ivgtt,q2w,连续2次,如随访6个月仍有肾病范围蛋白尿,可重复该方案1次);也有使用4剂疗法(375 mg·m<sup>-2</sup>,qw,连续4次),以上2种疗法的有效性和安全性均在广泛的临床应用中得到确证<sup>[16]</sup>。其疗效具有个体差异,反应时间1~24个月不等,反应较差的患者多为尿蛋白较高的人群,因大量蛋白尿可导致抗体随尿液流失,使利妥昔单抗的血清浓度降低<sup>[17]</sup>,进而加快了B细胞的恢复。患者24 h尿蛋白、ALB、eGFR等指标的好转均为循序渐进的过程<sup>[18]</sup>,利妥昔单抗治疗后6个月内获益的证据缺乏,一般18~24个月时,完全或部分缓解率更高<sup>[19]</sup>。该患者应用利妥昔单抗治疗HBV-MN时,为了保证治疗的安全性,总剂量仅为治疗IMN时的一半;用药7个月后,疾病部分缓解,24 h尿蛋白降至1.99 g,ALB 34 g·L<sup>-1</sup>,血脂正常,无血尿,眼睑和双下肢无水肿。

利妥昔单抗安全性高,不良反应多为与药物注射相关的轻微反应,如皮疹、低血压、支气管痉挛等,通常只发生在首次治疗时,一般中断用药可自行恢复,可在用药前预防性应用氢化可的松或抗组胺药加以避免,极少发生具有潜在生命威胁的不良反应<sup>[20]</sup>。该患者仅初次输注利妥昔单抗时出现低血压,休息后好转,无其他不良反应发生。用药7个月后,患者肝肾功能正常,HBsAb(+),HBCAbⅡ(+),HBV-DNA(-),其余乙肝相关血清指标均阴性。

#### 4 讨论

HBV-MN为确切发病机制不明,治疗方案存在争议的一种临床常见肾脏病。其免疫抑制治疗缺乏多中心、大样本、双盲、随机对照的前瞻性临床研究。目前未见利妥昔单抗用于HBV-MN治疗的文献报道。本例表现为NS的HBV-MN患者应用利妥昔单抗进行免疫抑制治疗,疗效显著,安全性好。但其是否可以广泛应用于HBV-MN的治疗还需进一步开展大规模临床研究加以确证。此外,值得关注的是,该用法为超说明书用药,是在患者拒绝其他治疗方案后的选择。超说明书用药可能存在安全风险和法律风险,临床医师应权衡利弊,充分

告知患者其中的利害关系,并签订知情同意书,以免引发医患矛盾和药品不良事件。

#### 【参考文献】

- [1] 李薇,亢泽坤. 2014年上半年我院细菌耐药监测结果分析与对策[J]. 河北医药, 2015, 37(12):1883-1884.
- [2] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2015:629-647.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [M]. Wayne:CLSI. 2016:M100S-S26E.
- [4] 孙景熙,王福斌,王广芬,等. 2013—2016年医院金黄色葡萄球菌分布特点及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(12):2682.
- [5] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2015年CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6):687-688.
- [6] 刘桢宇,陈春林,徐荣,等. 我院2015年病原菌分布情况及耐药性分析[J]. 中国药房, 2017, 28(11):1477.
- [7] 王盟,商林林. 医院大肠埃希菌和铜绿假单胞菌的分布及耐药性分析[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(2):227.
- [8] 高健,李子民,张特立,等. 2012—2015年鲍曼不动杆菌耐药性变迁及抗菌药物选择[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(6):562-565.
- [9] 谢悦良,彭玥,刘世坤,等. 多重耐药鲍曼不动杆菌颅内感染的药理学监护[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(13):1220-1224.