

# 原发性肾病综合征免疫抑制药的研究

【作者】 石永兵 冯胜

苏州大学附属第二医院肾内科 (苏州 215004)

【摘要】 免疫抑制药在原发性肾病综合征的治疗中起着非常重要的作用,选择合理的用药方案是原发性肾病综合征治疗取得良好疗效的关键。本文就糖皮质激素和细胞毒药物对原发性肾病综合征的治疗原则及疗效进行综述。

【关键词】 原发性肾病综合征;免疫抑制药;生物制剂

【中图分类号】 R979.5;R692

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-04-0015-04

原发性肾病综合征(primary nephritic syndrome, PNS)不是一种独立性疾病,而是肾小球疾病中的一组综合征。其诊断标准为:大量蛋白尿( $>3.5\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ )、低蛋白血症( $<30\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )、水肿、高脂血症,其中前两项为诊断所必需的。其常见的病理类型包括:微小病变(minimal change disease, MCD)、系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN)、系膜毛细血管性肾小球肾炎(mesangial capillary glomerulonephritis, MPGN)、膜性肾病和局灶性节段性肾小球肾炎(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)。治疗药物主要为免疫抑制药,包括糖皮质激素、烷化药、亲免疫素结合药、来氟米特、麦考酚吗乙酯及生物制剂等,治疗效果因病理类型不同而异。现对上述免疫抑制药的治疗原则及疗效进行综述。

## 1 糖皮质激素

糖皮质激素为类固醇激素,由肾上腺皮质分泌。激素通过非特异性抗炎、抑制白细胞趋化及稳定溶酶体膜及抗补体等作用治疗 PNS。

泼尼松现多采用中长期疗法,正确使用原则是首始足量、慢减、长期维持,目前较多采用以下治疗方案:泼尼松  $0.5\sim 1.0\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  治疗 8~12 周,随后逐渐减量,继续治疗 6~8 周后,再用 8 周的时间逐渐减停。泼尼松治疗 PNS 的疗效因病理类型而异,大部分 MCD 患者单用激素疗效良好,而 FSGS、MPGN、MN 等则需要加用免疫抑制药治疗。

增加激素治疗量并不降低停药后复发的风险,但延长治疗时间则能达到减少复发的效果。张炯等<sup>[1]</sup>前瞻性观察泼尼松治疗成人 FSGS 的临床疗效,足量激素由 8 周延长至 10 周,完全缓解率仅由 25.8% 上升至 29.0%,故成人 FSGS 足量激素治疗 8 周尚不能完全缓解者应撤减激素,加用免疫抑制药。对于部分病情较重或难治性 PNS 患者,可试用激素冲击疗法。常用甲泼尼龙  $0.5\sim 1.0\text{g}$  静脉滴注,每日或隔日 1 次,连用 3 次为 1 个疗程。激素的不良反应主要有感染、脂肪分布异常、消化道溃疡、骨质疏松、水钠潴留、肾上腺皮质功能不全及低钾血症等,故在治疗中,需根据患者病情及病理结果使用激素,严格掌握适应证。

## 2 细胞毒药物及免疫抑制药

适用于激素抵抗肾病综合征(steroid resistant nephrotic syndrome, SRNS)、频繁复发、激素依赖性肾病综合征(steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS),以及出现激素不良反应者。本类药物可使激素不敏感转化为敏感,可提高激素疗效,减少激素用量,降低激素不良反应,减少复发率,延缓肾衰竭发展速度。注意药物的禁忌证和不良反应,可达到良好疗效。目前主要应用于肾病综合征的药物除糖皮质激素外,还有烷化药、亲免疫素结合药、来氟米特、雷公藤、麦考酚吗乙酯及生物制剂。

### 2.1 烷化药

用于肾病综合征治疗的烷化药包括环磷酰胺

(CTX)、苯丁酸氮芥。CTX 是目前国内外临床上最常用的细胞毒药物。可在体内被肝细胞微粒体羟化,产生有烷化作用的代谢产物而发挥免疫调节作用。有口服和静脉冲击 2 种疗法,口服剂量为  $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,分 3 次,疗程 8 ~ 12 周,总剂量  $< 200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。CTX 冲击治疗方案:美国 NIH 推荐方案:  $0.5 \sim 1 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ 。每月 1 次连续 6 个月后,同剂量每 3 个月 1 次,持续 2 年,累积总剂量  $\leq 150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。CTX 可应用于激素依赖或抵抗的 MCD、FSGS、MPGN 及 MN 等病理类型。其不良反应不良反应主要包括胃肠道反应、肝功能异常、骨髓抑制、感染、性腺毒性及致癌危险等。Nammalwar 等<sup>[2]</sup>对 34 例 SRNS 患儿应用 MP 冲击后口服泼尼松 1 年,同时应用 CTX 每月冲击 1 次,共 6 个月,随访 3 年,81.8% 的 MCD 和 66.7% 的 MsPGN 患儿获得持续缓解。

苯丁酸氮芥的作用机制与 CTX 相同,临床适应证也相同,常用剂量为  $0.15 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,8 ~ 10 周,累积量达  $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,该药疗效比 CTX 差,不良反应与 CTX 相当,现较少在肾病中使用。

## 2.2 硫唑嘌呤

硫唑嘌呤主要通过干扰 DNA 复制而起作用。Ali 等<sup>[3]</sup>研究表明,硫唑嘌呤治疗女性 PNS 的最大耐受剂量为  $1.03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,其致中性粒细胞和血小板减少的发生率较 CTX 高,建议硫唑嘌呤的初始剂量为  $0.75 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,随后根据患者的临床反应和辅助检查来调整剂量。

## 2.3 来氟米特

来氟米特是二氢乳清酸酯脱氢酶抑制药,有抗增殖作用。目前国内外已有人用于治疗 SRNS 并取得较好效果。来氟米特的不良反应主要有胃肠道反应、口腔溃疡、脱发、皮疹、感染及肝功能异常,大部分不良反应于停药或减量后好转。陈凯等<sup>[4]</sup>报道 164 例难治性原发性肾病综合征患者的随机对照研究中,治疗组给予来氟米特联合中等剂量激素治疗 6 个月,对照组给予 CTX 联合中等剂量激素治疗 6 个月。治疗组至第 6 个月总有效率为 90.5%,其中完全缓解 32 例(38.1%),显著缓解

24 例(28.6%),部分缓解 20 例(23.8%),无效 8 例(9.5%);对照组至第 6 个月总有效率为 72.5%,其中完全缓解 18 例(22.5%),显著缓解 22 例(27.5%),部分缓解 18 例(22.5%),无效 22 例(27.5%)。两组均无危及脏器及生命的严重不良反应发生。提示来氟米特是一种治疗难治性原发性肾病综合征有效的免疫抑制药,且耐受性良好,不良反应小,疗效优于 CTX。

## 2.4 雷公藤多苷

雷公藤主要成分为雷公藤多苷,它通过免疫调节及抗炎作用治疗 PNS。可单用雷公藤或合用泼尼松治疗,剂量  $1.0 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,疗程 3 ~ 6 个月。1981 年黎磊石首次证实雷公藤对肾小球肾炎有减少蛋白尿、消水肿的作用。发现雷公藤对多种类型肾炎均有一定疗效,其中对 MCD 的缓解率达 75%,激素敏感的病例对雷公藤多苷有效,而对激素治疗无效的病例应用雷公藤多苷亦可能获得疗效。Xu 等<sup>[5]</sup>对 3 个雷公藤多苷治疗 RNS 的随机对照试验的荟萃分析显示,雷公藤对治疗 RNS 有效,但进一步需进行大样本研究。

## 2.5 亲免疫结合药

2.5.1 环孢素 环孢素是从真菌代谢产物中提取一种含 11 个氨基酸的环化多肽,可通过多种途径抑制 T 细胞的功能。环孢素是治疗 PNS 的二线药物,主要用于难治性 PNS 或对糖皮质激素有效但不能耐受者。对儿童 PNS 或对使用糖皮质激素有顾虑者也可作为一线药物。成人起始剂量一般为  $4 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。儿童起始剂量为  $150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,最大剂量  $\leq 200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 。服药期间须监测并维持其血浓度谷值为  $100 \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,服药 3 ~ 6 个月后缓慢减量,疗程半年至 1 年。不良反应有肝肾毒性、高血压、高尿酸血症、多毛及牙龈增生等。曹琦等<sup>[6]</sup>回顾性分析疗程 2 年的环孢素治疗儿童 SRNS 病例 20 例,平均随访时间 40.5 个月,完全缓解 13 例(65%),部分缓解 4 例(20%),无效 3 例(15%),总有效率 85%,复发率 45%;环孢素治疗 MCD 的有效率为 93%,非 MCD 为 60%,但二者差

异无统计学意义。3 例重复肾活检未发现环孢素相关的肾小管间质纤维化病变。有报道对儿童 SRNS 患者环孢素长疗程治疗有良好的疗效。小剂量环孢素长期治疗未发现药物相关的肾小管间质纤维化和肾功能损伤。

**2.5.2 他克莫司** 他克莫司是从真菌中分离出来的具有免疫抑制作用的药物,与环孢素一样,他克莫司也可选择性地作用于 T 细胞,且作用比环孢素强 10~200 倍。近年来,有学者将其应用 PNS 的治疗,取得较好疗效,且不良反应较环孢素少。Liu 等<sup>[7]</sup>报道 19 例激素和 CTX 治疗无效的难治性肾病综合征患者(6 例 MCD、8 例 FSGS 和 5 例 MsPGN)。在服用他克莫司满 6 个月的 17 例患者中,完全缓解 11 例(64.7%),部分缓解 3 例(17.6%),完全缓解或部分缓解 MCD 为 5/5、FSGS 为 4/7 和 MsPGN 为 5/5,3 例无效患者病例均为 FSGS。完全缓解的平均时间为  $8.0 \pm 5.1$  周,部分缓解平均时间为  $5.6 \pm 1.4$  周。提示对于 CTX 无效的难治性肾病,他克莫司有良好的疗效。Chen 等<sup>[8]</sup>研究他克莫司治疗膜性肾病的疗效,共有 73 例患者入组,治疗组(39 例)给予治疗方案为激素及他克莫司,而对照组(34 例)治疗方案为激素及 CTX。治疗 6 个月后治疗组的缓解率明显高于对照组(分别为 85% 和 65%,  $P < 0.05$ ),但在治疗 12 个月后两者的有效率无显著性差异,提示在膜性肾病中,他克莫司可作为 CTX 的替代药物。夏正坤等<sup>[9]</sup>报道使用他克莫司治疗 PSN 患儿 65 例,患儿入院后根据不同的临床类型联合激素或逐渐减用激素,同时给予口服他克莫司,剂量  $0.1 \sim 0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每 12 个小时 1 次,疗程 6~24 个月,并监测血药浓度。结果显示,65 例患儿经他克莫司治疗 1~2 个月后, MCD 缓解率为 96.4%; MsPGN 为 90.0%; MGN 为 2/3; MPCN 为 3/5; FSGS 为 4/9。认为他克莫司对 PNS 患儿有良好的疗效,可替代环孢素作为新的治疗用药。

**2.5.3 西罗莫司** 西罗莫司(sirrolimus)为大环内酯类药物,可通过抑制炎性细胞、抑制细胞增殖、减少前炎症和前纤维化基因的表达保护肾脏。2006

年 Tumlin 等<sup>[10]</sup>进行了一项前瞻、开放的西罗莫司治疗 FSGS 的临床研究,共纳入了 21 例原发性激素抵抗的 FSGS 患者,治疗 12 个月时,共 15 例(71%)患者获完全或部分缓解。完全和部分缓解患者,肾小球超滤系数增加,而治疗无反应者肾小球选择性和超滤系数则下降,提示西罗莫司通过改善肾小球的超滤和滤过选择性而减少蛋白尿。

**2.5.4 麦考酚吗乙酯** 麦考酚吗乙酯是霉酚酸的 2-吗啉基乙酯化产物,可选择性抑制 T 和 B 淋巴细胞,抑制免疫反应发挥治疗效应。近几年麦考酚吗乙酯替代细胞毒药物治疗 SRNS,能使疾病缓解率提高,较其他免疫抑制药的不良反应显著减少,可望成为治疗 PNS 的一种新药物。麦考酚吗乙酯可与小剂量糖皮质激素联合治疗,还可单独治疗 PNS。起始剂量为  $1 \sim 2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,每日 2 次,空腹服药,服用半年,然后用半年时间逐渐减药至维持量  $0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,继续服用半年至 1 年。麦考酚吗乙酯不应在较大剂量时突然停药,否则患者病情将反跳。赵明辉等<sup>[11]</sup>研究报告,41 例经肾活检证实为难治性肾病综合征患者中,包括轻微病变(包括微小病变肾病和系膜增生性肾小球肾炎)19 例;膜性肾病(MN)18 例;FSGS 3 例和 MPGN 1 例。采用皮质激素和麦考酚吗乙酯联合治疗:麦考酚吗乙酯初始剂量  $1.0 \sim 2.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,疗程至少 6 个月,同时口服泼尼松  $20 \sim 60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。结果显示麦考酚吗乙酯联合皮质激素可以使轻微病变和膜性肾病患者尿蛋白定量下降和血清白蛋白上升,11/19 例轻微病变第 4 周起效;12/19 例获得完全缓解,激素依赖者可顺利减量。肖静等<sup>[12]</sup>报道,麦考酚吗乙酯联合糖皮质激素治疗 FSGS 15 例,与 CTX 联合糖皮质激素组对照,结果发现,6、12 个月时,治疗组与对照组相比,24h 尿蛋白定量明显减少,血清白蛋白和肌酐清除率明显升高,总缓解率亦显著增加。认为麦考酚吗乙酯联合糖皮质激素治疗 FSGS 临床疗效优于 CTX 联合糖皮质激素,且不良反应较小。麦考酚吗乙酯的不良反应主要有消化道反应、白细胞减少及感染,尚无诱发恶性肿瘤的报道。

## 2.6 美罗华

美罗华为 CD20 单克隆抗体。近年来,美罗华用于治疗特发性膜性肾病、FSGS、狼疮性肾炎、原发性血管炎等肾病。美罗华的不良反应主要有流感样症状、感染、肝功能损害及消化道反应等。Gulati 等<sup>[13]</sup>的研究美罗华治疗激素依赖或抵抗的肾病综合征的疗效及安全性。33 例 SRNS 患者接受美罗华治疗 6 个月后,9 例(27.2%)完全缓解,7 例(21.2%)部分缓解;在  $21.5 \pm 11.5$  个月的治疗后,8 例(24.2%)完全缓解,7 例(21.2%)部分缓解。24 例 SDNS 患者接受治疗 12 个月时有 20 例(83.3%)患者得到完全或部分缓解,随诊至  $16.8 \pm 5.9$  个月后,17 例(70.8%)患者完全或部分缓解。Fervenza 等<sup>[14]</sup>报道了美罗华治疗 15 例难治性的 MPGN 患者的情况。随访至第 12 个月时,尿蛋白显著降低,约降至原来的 1/2(平均尿蛋白从  $13.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$  降至  $6.0 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ),2 例患者完全缓解(尿蛋白  $< 0.3 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ),6 例患者部分缓解(尿蛋白  $< 50\%$  峰值且  $3 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ )。Nakayama 等<sup>[15]</sup>报道了 2 例 FSGS 患者,常规治疗均无效,经单次美罗华( $375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ )治疗 1 个月后,2 例患者均部分缓解。8 个月后,1 例患者完全缓解,另 1 例患者复发后再次接受相同剂量美罗华治疗,5 个月后完全缓解。上述研究均提示美罗华治疗肾病综合征有效且安全。

## 3 小结

免疫抑制药在 PNS 治疗中起着非常重要的作用,选择合理的用药方案及严密监测药物的不良反应是免疫抑制药在 PNS 治疗取得良好疗效的关键。黎磊石等<sup>[16]</sup>提出,针对导致不同组织损伤的多种免疫反应途径使用具有不同免疫抑制效应的多种药物联合应用一多靶点疗法,是否提高 PNS 的疗效及改善远期预后,还需进一步研究及验证。

## 【参考文献】

[1] 张炯,刘志红,曾彩虹,等. 泼尼松治疗成人局灶节段性肾小球硬化的临床疗效[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2009,18:13-19.

[2] ammalwar BR, Vijaykumar M, Prabhad N, et al. Steroid resistant nephrotic syndrome is sustained remission attainable[J]. Indian Pediatr, 2006, 43:39-43.

[3] Ali SS, Rabbani MA, Moinuddin SS, et al. Maximum tolerable dose of cyclophosphamide and azathioprine in Pakistani patients with primary renal disease[J]. J Pak Med Assoc, 2004, 54:39-42.

[4] 陈凯,李寒,王世相. 来氟米特治疗难治性原发性肾病综合征的临床研究[J]. 中国现代医学杂志,2008,18:1859-1862.

[5] Xu G, Tu W, Jiang D, et al. Tripterygium wilfordii Hook F treatment for idiopathic refractory nephrotic syndrome in adults: a meta-analysis[J]. Nephron Clin Pract. 2009, 111: c223-228.

[6] 曹琦,黄文彦,徐虹,等. 长疗程环孢素 A 治疗儿童激素耐药型肾病综合征的疗效和预后[J]. 中华儿科杂志,2008,46:698-701.

[7] Li X, Li H, Ye H, et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54:51-58.

[8] Chen M, Li H, Li XY, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial[J]. Am J Med Sci, 2010, 339:233-238.

[9] 夏正坤,刘光陵,高远赋,等. 他克莫司在儿童原发性肾病综合征中的应用[J]. 中华肾脏病杂志,2009,23:438-441.

[10] Tumlin JA, Miller D, Near M, et al. A prospective, open-label trial of sirolimus in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1:109-116.

[11] 赵明辉,陈香美,湛贻璞,等. 霉酚酸酯治疗原发性肾病综合征的临床观察[J]. 中华医学杂志,2001,81:528-531.

[12] 肖静,刘章锁,赵占正,等. 吗替麦考酚酯联合皮质类固醇激素治疗特发性局灶节段性肾小球硬化的临床观察[J]. 中国实用内科杂志,2008,28:374-378.

[13] Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and Safety of Treatment with Rituximab for Difficult Steroid-Resistant and -Dependent Nephrotic Syndrome: Multicentric Report[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. [Epub ahead of print].

[14] Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2008, 73:117-125.

[15] Nakayama M, Kamei K, Nozu K, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis[J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23:481-485.

[16] 黎磊石,刘志红. 肾小球疾病免疫抑制药治疗的新方向一多靶点免疫抑制治疗[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2007(1):3-4.