



专家简介:李学旺,主任医师,博士生导师,北京协和医学院内科学教授;曾任北京协和医院肾内科副主任、主任,北京协和医院血液净化中心主任,内科学系副主任,北京协和医院常务副院长;2014年获第九届中国医师奖,2016年获协和医学院教学名师称号;享受国务院特殊津贴;担任《中华肾脏病杂志》《临床肾脏病杂志》等多部肾脏病杂志和医学著作主编或副主编。Email:lxwpunch@126.com

老年膜性肾病免疫抑制治疗的进展

李学旺

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肾内科,北京 100730)

[摘要] 老年膜性肾病与非老年膜性肾病临床表现类似,但是因老年肾脏的特点老年膜性肾病患者的肾功能损害较重、高血压患病者较多且显著,低血浆白蛋白的程度较年轻患者更为显著。未治疗的老年膜性肾病患者的肾功能下降较非老年患者更为显著、预后更差;而接受免疫抑制治疗后能改善预后,接受免疫抑制治疗者肾功能改变趋势与非老年膜性肾病患者相同。老年患者接受免疫抑制治疗的感染更为常见、因感染的住院率和死亡率高于非老年患者。本文介绍了老年膜性肾病的临床特点、免疫抑制治疗的方案以及预后,以期临床提供指导。

[关键词] 肾小球肾炎,膜性;免疫抑制法;预后;衰老;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.01.005

Progress of immunosuppressive therapy for membranous nephropathy among the elderly Li Xuewang (Department of Nephrology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

[Abstract] The clinical manifestations of membranous nephropathy (MN) in the elderly as well as non-elderly are similar, however the renal impairment is significant and the hypertension is more common and more significant in elderly patients due to the characteristics of elderly. The hypoalbuminemia also more common and severe in elderly patients. The renal function of untreated elderly patients with MN decreased significantly and the prognosis was worse than that of non-elderly patients. When receiving immunosuppressive therapy, the prognosis was improved, and the renal function change trend was the same in elderly and non-elderly patients with membranous nephropathy. Infections in elderly patients receiving immunosuppressive therapy are more common and hospitalizations and deaths due to infection are higher than in non-elderly patients. This article introduces the clinical characteristics of membranous nephropathy in the elderly, the immunosuppressive treatment plan, and the prognosis in order to provide guidance for the clinical treatment.

[Keywords] Glomerulonephritis, membranous; Immunosuppression; Prognosis; Aging; Aged

膜性肾病 (MN) 是成人肾病综合征 (NS) 的最常见的病因,约占接受肾活检的肾病综合征患者的

25%^[1]。近年来, MN 的患病率逐年增加,成人原发性肾病综合征患者中 MN 所占比已达到 55%^[2]。

MN 男性较女性多发,男性占 MN 患者的 70%。发病的高峰年龄为 40~50 岁。MN 是老年 NS 最常见的病因,老年人 MN 的发病率为每年 13 人/100 万人;而年轻人则为每年 4 人/100 万人。Cameron 于 1996 年对 12 项研究汇总显示在原发性肾小球疾病中,老年患者 MN 相对患病率为 37.4% (21%~53%),MN 是微小病变病 (MCD) 或淀粉样变的 3 倍,是局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) 或膜增殖性肾小球肾炎 (MPGN) 的 6~8 倍^[3]。Sumnu 2015 年报告的 7 项在 60~65 岁以上老年患者的研究中,6 项研究 MN 是肾病综合征的首要病因^[4]。

1 老年 MN 的临床特点

尽管老年 MN 是老年肾病综合征的最常见病因,但是关于老年 MN 的研究报告较少,大多数的研究只是在成人 MN 的研究中包括了老年患者。老年 MN 与非老年 MN 在发病、临床表现以及预后等各方面有相同之处,但也不乏不同之处。老年 MN 患者 85% 以上表现为 NS,30%~90% 的患者有血尿,这与非老年患者无差别。老年 MN 肾病综合征患者的血浆清蛋白稍低于年轻患者,而水肿等肾病综合征的症状也更为明显。20%~30% 老年 MN 患者可自发缓解,自发缓解者发病时症状往往较轻微。MN 的老年患者血清肌酐 (SCr) 的基础值高于非老年患者,与老年相关性肾小球硬化有关。老年患者持续性肾源性蛋白尿,尤其是大于 4 g/d 者,可发生缓慢的肾功能减退,数年内进展到终末期肾病 (ESRD)。老年患者高脂血症加速动脉粥样硬化,心血管疾病的发生更为多见,凝血改变使老年 MN 血栓性合并症较年轻患者更为常见。高血压者多于年轻人,收缩压升高明显。年轻 MN 患者中男性多见,男:女为 2:1 至 3:1,老年患者则无明显性别差异^[5,6]。

2 老年 MN 需要免疫抑制治疗

治疗还是不治疗,何时开始治疗是 MN 临床中长期争议的问题。一项非随机的回顾性研究^[7],对 41 位 65 岁以上的老年 MN 患者随访至少 1 年。该研究中将患者分为 3 组:A 组 12 例未接受免疫抑制治疗;B 组 15 例接受了 6 个月的 MP (甲基强的松龙) 以及瘤可宁的隔月疗法;C 组 14 例只接受皮质激素治疗 3~12 个月。B 组完全缓解 (CR) 显著高于 A 组 ($P=0.035$) 或 C 组 ($P=0.010$);B 组无 NS 的时间显著长于 A 组 ($P<0.001$) 和 C 组 ($P<0.001$)。随访 5 年平均蛋白尿 A 组从 (4.6 ± 2.3) g/d 到 (4.8 ± 5.7) g/d;B 组从 (6.8 ± 3.5) g/d 降到

(1.1 ± 0.4) g/d;肾功能恶化者 A 组 6 例、B 组 2 例、C 组 5 例;随访 5 年时 SCr A 组从 (112 ± 29) $\mu\text{mol/L}$ 到 (239 ± 287) $\mu\text{mol/L}$;B 组从 (113 ± 14) $\mu\text{mol/L}$ 到 (124 ± 30) $\mu\text{mol/L}$;死亡者 A 组 3 例、B 组只有 1 例。单纯支持治疗缓解率为 8%,稳定 34%,进展到 ESRD 58%;药物治疗导致死亡为 7%,而未治疗死于 ESRD 者为 25%。因此,老年 MN 患者需要免疫抑制治疗。

确定何时开始免疫抑制治疗、哪些患者不发生合并症、哪些患者会有好的预后、又有哪些患者会发展到 ESRD 并非易事。KDIGO 膜性肾病治疗指南^[8]中关于 MN 肾病综合征至少具有以下情况之一者才开始免疫抑制治疗:在抗高血压和抗蛋白尿治疗情况下,至少观察 6 个月,尿蛋白排泄持续超过 4 g/d,大于基础值的 50% 并未显示出继续下降;存在与肾病综合征相关的严重的、致残的、或危及生命的症状;在诊断后 6~12 个月,SCr 升高超过 30% 或更高,肾小球滤过率估算值 (eGFR) 仍在 $25 \sim 30$ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 以上,而且此种升高并非由合并症所致者。SCr 持续 >320 $\mu\text{mol/L}$ (或 eGFR <30 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$),超声波检查显示明显的肾脏缩小者不再接受免疫抑制剂治疗。不少作者认为对 MN 患者 6 个月的观察时间有点长,因为即使是 SCr 缓慢升高,组织学的不可逆损害也会显著降低治疗的有益反应,而早期治疗可防止 NS 的严重合并症。为此对 KDIGO 的高风险标准证据已有不少作者有不同的看法。不治疗的原发性 MN 伴肾病综合征患者常合并肾功能恶化的高风险, Jha 等^[9]的研究,104 例患者中 53 例未接受免疫抑制治疗,51 例接受隔月皮质激素及环磷酰胺 (CTX) 治疗,随访 10 年,终点为肌酐倍增、ESRD 或死亡。两组患者在随访期间蛋白尿和 eGFR 的变化趋势与基线相比,治疗组与不治疗组比较,第一年内出现了蛋白尿的显著差异,第 4 年出现了肾功能的显著差异,不治疗组的 eGFR 明显低于治疗组。作者认为未经治疗的特发性 MN (IMN) 肾病综合征会伴有肾功能恶化的高风险。为此只要患者表现为肾病综合征就是免疫抑制治疗的指征。综合以上各作者的看法,若存在以下情况,老年 MN 患者应开始免疫抑制治疗:(1) 存在肾功能不全 [肾小球滤过率 (GFR) <45 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$];(2) 在观察过程中血肌酐增加 $>25\%$;(3) 肾病综合征;(4) 有相对正常的 GFR (≥ 45 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) 而尿中高浓度

的 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)和免疫球蛋白G(IgG),因其同样有进展到ESRD的高危险^[10]。

老年患者对感染的抵抗力下降,而GFR低的患者免疫抑制剂治疗的副作用更为常见,为此以eGFR $<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 和(或)肾脏活检显示高度不可逆的慢性病变,作为不再进行免疫抑制治疗的分界点。在以肾功能作为治疗或不治疗依据时,肾功能的变化率较单一的eGFR横断面测量在确定是否治疗上更有意义。在确定不治疗时也要考虑年龄和整体健康状况,患者知情、医生认为有必要治疗者,不必死板的遵从不治疗的标准。

3 老年MN免疫抑制治疗的方案

所有MN的治疗措施都可以用于老年患者,单用肾上腺皮质激素疗效差,往往与环磷酰胺、吗替麦考酚酯(MMF)、钙调神经蛋白抑制剂(CNI)类药物或利妥昔单抗联合应用。在联合用药方案中肾上腺皮质激素虽然不是必须,但大多数患者是不可或缺的。皮质激素与烷化剂联合治疗有效,环磷酰胺是有效的诱导缓解的药物,目前仍然是治疗MN的主要药物之一。苯丁酸氮芥与CTX疗效并无显著差别,但因毒副作用问题,CTX更为常用。CTX有生殖毒性,恶性肿瘤的发生率在环磷酰胺治疗的IMN患者中约3倍于未接受环磷酰胺治疗的患者,对于一个55岁的患者来说,这一结果转化为每年癌症风险的增加从大约0.3%到1.0%。但是烷化剂的治疗降低了3~5倍ESRD发生率,未经治疗的患者10年ESRD风险为30%~40%,而治疗者10年恶性肿瘤风险7%~18%。6年癌症死亡率约为25%,而ESRD患者5年的死亡率是50%^[11]。

CNI类药物包括环孢素A(CsA)与他克莫司(FK506),CsA单独使用有效,CsA联合小剂量皮质激素增加近期及远期的完全缓解率^[12-13]。CNI类药物与皮质激素联合治疗MN疗效与皮质激素联合烷化剂疗效相当。也有报告,他克莫司与皮质激素联合降低尿蛋白的作用优于皮质激素与CTX联合的疗效^[14]。环孢素联合皮质激素与他克莫司联合皮质激素治疗MN的对比研究少见,我们的荟萃分析显示与他克莫司相比,环孢素A在治疗成人IMN时的完全缓解率($RR=0.98,95\%CI:0.70\sim 1.40$)或总缓解率($RR=1.00,95\%CI:0.90\sim 1.20$)差异均无统计学意义。两者在肝功能受损($RR=1.40,95\%CI:0.52\sim 4.00$)、感染($RR=0.75,95\%CI:0.18\sim 3.10$)、胃肠道症状($RR=2.1,95\%CI:$

$0.36\sim 28.00$)等常见不良反应方面均无明显差异。由此可见环孢素A与他克莫司治疗成人IMN的缓解率及安全性相当,副作用也相当,只不过是临床表现不尽相同罢了^[15]。MMF单用无效,与皮质激素联合疗效与CTX联合激素疗效相同,但易复发,对肾功能损害的MN,CTX联合皮质激素治疗为首选。

利妥昔单抗为抗B细胞表面CD20抗原的单克隆抗体,能特异性抑制B细胞,从而用于特发性IMN的治疗。近年来不乏在MN治疗中的研究,单独使用、与环孢素联合、与CTX联合治疗MN都取得了一定的疗效。法国31个中心前瞻性的、对照研究(NCT01508468)^[16],平均年龄56(42.0~64.0)岁,MN伴NS患者6个月的非免疫抑制治疗后随机分组,一组继续非免疫抑制治疗($n=38$),另一组则给予非免疫抑制治疗的同时第1、8天($n=37$)给予利妥昔单抗 $375\text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉注射,中位数观察时间分别为17个月。3个月时抗磷脂酶A2受体抗体(PLA2R-Ab)两组出现显著差异,6个月时出现24h尿蛋白排出量的显著差异。最后一次随访,使用利妥昔单抗组和对照组,完全缓解率分别为64.9%和34.2%($P<0.01$),尿蛋白/肌酐(P/Cr)分别为 $2194.8\text{ mg}/\text{g}$ 及 $4701.1\text{ mg}/\text{g}$ ($P=0.02$),尿白蛋白(Alb)分别为 $32(26\sim 35)\text{ g}/\text{L}$ 及 $27(20\sim 30)\text{ g}/\text{L}$ ($P=0.03$);SCr、eGFR两组差异无统计学意义。有效者6个月时尿蛋白缓解,而PLA2R-Ab水平是利妥昔单抗治疗有效的早期标志。对持续大量蛋白尿(平均 $10.8\text{ g}/\text{d}$)的高危MN患者,第1与第15天静脉注射利妥昔单抗 1000 mg 联合CsA $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,环孢素浓度 $125\sim 190\text{ }\mu\text{g}/\text{L}$,6个月的诱导治疗后逐渐减少CsA,每3周减少 $50\text{ mg}/\text{d}$,直到停用,随访观察18个月,3个月时平均尿蛋白下降65%,6个月下降80%,9个月时92%的患者取得了CR+PR,12个月时CR54%;PLA2R滴度也显著下降,肾功能稳定,耐受性好^[17]。最近的MENTOR研究^[18]发布了最终结果,该研究为随机研究,入选标准为蛋白尿至少 $5\text{ g}/24\text{ h}$ 的MN患者,肌酐清除率不小于 $40\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$,接受RAAS抑制剂至少3个月。随机分成两组,一组接受静脉注射利妥昔单抗2次,1000毫克/次,间隔14d;完全缓解者不再重复;尿蛋白下降大于25%有部分反应者可于6个月后重复用药;小于25%者为治疗失败。另一组口服环孢霉素(开始剂量 $3.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,血药浓度谷值 $125\sim 175\text{ }\mu\text{g}/\text{L}$),若

6个月时完全缓解则环孢素逐渐减量并于2个月内停用;若6个月时尿蛋白下降大于25%,则再用药6个月;而小于25%,则认为治疗失败。共随访24个月,主要终点为24个月时的蛋白尿完全或部分缓解。共有130名患者接受随机分组,两组各65例。12个月时CR+PR,利妥昔单抗组39例(60%);环孢素组34例(52%)。24个月时,利妥昔单抗组39例(60%)和环孢素组13例(20%)出现完全或部分缓解。在抗磷脂酶A2受体抗体检测呈阳性的缓解期患者中,利妥昔单抗组抗PLA2R自身抗体的下降速度更快,且幅度和持续时间都大于环孢素组。利妥昔单抗组发生严重不良事件11例(17%),环孢素组发生严重不良事件20例(31%)($P=0.06$)。该研究的结论认为,利妥昔单抗在12个月时诱导蛋白尿完全或部分缓解方面不劣于环孢素,24个月蛋白尿持续缓解,则优于环孢素。在各种免疫抑制剂联合的方案中,以环孢素与利妥昔单抗的联合方案CR+PR最高,6、12和24个月总缓解率分别为85%、85%和85%,而复发性最低为15%。目前关于利妥昔单抗治疗MN的观点,短期疗效与其他免疫抑制剂类似,长时间则疗效超出,长时间费用较低,较少不良事件,抗体的耗竭迅速,依从性好,生活质量好,有益于维持长期缓解。

4 老年MN的预后

MN预后的不良因素:老年发病、男性、非洲裔美国人、高加索白人、持续性大量蛋白尿(>3.5 g/d)、血浆清蛋白下降、尿蛋白选择性不好,或持续性排出大量 β_2 -微球蛋白或其他通常由肾小管吸收的小分子蛋白、诊断时肾功能异常、持续的未治疗的高血压、持续性高脂蛋白血症、慢性肾小管间质纤维化和小管萎缩、晚期肾小球疾病(局灶节段性肾小球硬化症)、新月体性肾小球肾炎。影响MN进展的危险因素还有早产(低出生体质量)和其他原因的肾单位数量少、低睡眠时间和其他相关疾病(如不宁腿综合征、睡眠呼吸暂停、肥胖等)。

老年人MN的自然病史与年轻人相似。更多的老年患者确实会发展为慢性肾功能不全,但这很可能是因为在发病时肾脏储备减少,与年龄相关的肾小球硬化。接受免疫抑制治疗的老年患者有与年轻人相当的缓解率。Zent等^[19]对323例(74例年龄 >60 岁,平均67岁)原发性MN患者观察了19年,观察结束时两组患者尿蛋白相当(2.7 g/d, 2.7 g/d)、老年患者的CR为20%,而年轻患者只有

16%。老年患者较年轻患者更多的发生慢性肾功能不全(59%, 25%)、更多的发生ESRD(18%, 12%)和更多的死亡(8%, 2%),接受免疫抑制治疗的老年患者与年轻患者存活率相当,虽然老年患者血肌酐高于年轻人(老年与非老年患者分别为Cr 133 $\mu\text{mol/L}$, 106 $\mu\text{mol/L}$; eGFR 46 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 76 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$),但是老年与年轻MN患者的肌酐清除率的变化梯度是一样的。接受免疫抑制治疗的老年患者的感染、因感染住院率和总死亡率随年龄增加而增加。

5 小结

老年MN是老年肾病综合征的首位病因,老年MN较年轻患者有更高的血压、更低的GFR和ALB,临床症状更为明显,其主要原因为老年本身的因素。老年MN患者需要免疫抑制治疗,不治疗的老年患者较年轻患者有更迅速地肾功能下降。老年患者治疗后CR、PR、以及GFR的变化趋势与年轻患者类似。要特别关注接受免疫抑制治疗的老年MN患者的感染,应按照老年患者的特点及时调整免疫抑制剂的种类和剂量。

参考文献

- [1] BRADEN G L, MULHERN J G, O'SHEA M H, et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults[J]. Am J Kidney Dis, 35(5):878-883.
- [2] ZHU P, ZHOU F D, WANG S X, et al. Increasing frequency of idiopathic membranous nephropathy in primary glomerular disease: a 10-year renal biopsy study from a single Chinese nephrology centre [J]. Nephrology (Carlton), 2015, 20(8):560-566.
- [3] CAMERON J S. Nephrotic syndrome in the elderly[J]. Semin Nephrol, 1996, 16(4):319-329.
- [4] SUMNU A, GURSU M, OZTURK S. Primary glomerular diseases in the elderly[J]. World J Nephrol, 2015, 4(2):263-270.
- [5] ABRASS C K. Treatment of membranous nephropathy in the elderly[J]. Semin Nephrol, 2003, 23(4):373-378.
- [6] OCALLAGHAN C A, HICKS J, DOLL H, et al. Characteristics and outcome of membranous nephropathy in older patients[J]. Int Urol Nephrol, 2002, 33(1):157-165.
- [7] PASSERINI P, COMO G, VIGANÒ E, et al. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly[J]. Nephrol Dial Transplant, 1993, 8(12):1321-1325.
- [8] RADHAKRISHNAN J, CATTRAN D C. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide) lines—application to the individual patient[J].