

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.026>

特发性膜性肾病的研究进展

杨莎莎, 史千玉 综述 吴红赤 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内一科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是一种自身免疫性疾病, 是成人肾病综合征的常见原因。IMN通常起病隐匿, 预后差异大, 虽然有1/3的患者可自发缓解, 但仍是导致终末期肾病的重要原因。近年来, 随着医务工作者们研究的深入, IMN在其发病机制、诊断、治疗及预后等方面已取得了新的进展。

[关键词] 特发性膜性肾病; 发病机制; 诊断; 治疗

Research progress of idiopathic membranous nephropathy

YANG Shasha, SHI Qianyu, WU Hongchi

(First Department of Kidney, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Idiopathic membranous nephropathy (IMN), an autoimmune disease, is a common cause of adult nephrotic syndrome. IMN usually has insidious onset and has a large difference in prognosis. Although one-third of patients have spontaneous remission, it is still an important cause of end-stage renal disease. With the in-depth research, we have a new progress about IMN in the pathogenesis diagnosis, treatment, prognosis. We review the research progress of IMN in this paper.

Keywords idiopathic membranous nephropathy; pathogenesis; diagnosis; treatment

膜性肾病是一种常见的肾小球疾病, 其发病率仅次于IgA肾病。根据病因的不同分为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性膜性肾病, 其中IMN约占75%, 病因不明确; 后者病因明确, 常见的继发性因素为糖尿病、系统性红斑狼疮、乙型肝炎、恶性肿瘤及药物中毒等^[1]。随着各种医疗技术手段的不断提高, 临床工作者们对IMN的了解也越来越透彻, 在其

发病机制、诊断、治疗及预后等方面均有很深的见解。

1 IMN 的发病机制

IMN的发病机制尚不十分明确, 但大多数学者都认同其发病是环境因素、遗传因素、免疫因素相互作用的结果, 其中免疫因素为主, 环境与

收稿日期 (Date of reception): 2018-08-31

通信作者 (Corresponding author): 吴红赤, Email: 1914620430@qq.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12541264)。This work was supported by the Science and Technology Research Project of Heilongjiang Department of Education, China (12541264).

遗传因素为辅。

1.1 环境因素

近年来,环境因素对IMN的发病起到了一定的促进作用。机体在受到外界环境因素的刺激后,产生过多的活性氧。活性氧可通过多种途径损伤肾^[2],它可以攻击肾小球毛细血管基底膜产生脂质过氧化物^[3],最终使基底膜增厚;亦可使足突融合消失^[4],破坏肾小球基底膜的完整性,从而引起蛋白尿。有研究^[5-6]指出:大气中PM2.5的暴露增加了IMN患病的风险,PM2.5每增加10 μg/m³,膜性肾病的风险就增加约14%;且PM2.5携带多种有害分子,可通过呼吸道吸入而刺激肺上皮细胞和巨噬细胞,进而产生活性氧和多种有害细胞因子,引起体内多器官细胞氧化损伤。PM2.5的含量与环境污染的程度有关^[7],随着我国工业化的发展,环境污染也越来越严重,IMN的发病率也随之上升。因此,恶劣的环境在一定程度上促进了IMN的发展。

1.2 遗传因素

遗传因素在一定程度上也参与了IMN的发病。全基因组研究^[8]发现:与IMN有关的基因为M型磷脂酶A2受体1基因(PLA2R1)和主要组织相容性复合体II类基因(HLA-DQA1)。Qin等^[9]研究发现PLA2R及HLA-DQA1基因上的单核苷酸多态性(SNPs)在IMN上起关键性作用。还有学者^[10]发现SNP rs35771982位点基因与IMN存在显著相关性。Couser等^[11]曾提出以下几点:1)遗传因素使某些人倾向于以可导致肾源性自身免疫应答的方式对环境因素作出反应;2)暴露于环境中的病原物质,可能被某些表观遗传因子修饰,通过与Toll样受体和补体的相互作用激活先天免疫系统,从而导致患者患病。

1.3 免疫因素

自Heymann肾炎模型创建后,临床医务工作者们对IMN的发病机制有了新的认识:其发病的免疫机制主要是循环中的抗体与肾小球上皮细胞上的抗原特异性结合,进而激活补体系统,形成膜攻击复合物(C5b-9),C5b-9对足细胞的作用包括:1)刺激足细胞产生一系列炎性因子,这些因子会改变细胞的代谢途径,从而导致足细胞的损伤^[12];2)活化信号通路,其中某些信号通路会通过破坏裂隙膜的完整性以及引起骨架蛋白部分溶解等进一步损伤足细胞^[13-14],从而导致蛋白尿的

产生,可见补体系统在IMN发病过程中起重要作用。目前发现的IMN相关靶抗原有中性内肽酶、PLA2R、醛糖还原酶/超氧化物歧化酶、α-烯醇化酶、阳离子化牛血清白蛋白、I型血小板反应蛋白7A域(THSD7A),其中,研究最热的主要是PLA2R和THSD7A。尽管IMN发病机制的研究已取得了极大进步,但IMN的发病机制复杂,是多种因素相互作用的结果,因此,仍然值得广大临床工作者们进一步探讨。

2 IMN 的诊断

2.1 病理诊断

肾组织病理检查仍是诊断IMN的金标准,且必须逐一排除所有的继发性因素后才能确定诊断,其诊断要点主要是:肾小球毛细血管壁弥漫性增厚,免疫荧光见IgG和C3沿毛细血管壁分布,电镜下见上皮皮下免疫复合物沉积。但肾活检毕竟是一项有创检查,有些患者存在肾活检的禁忌症,如孤立肾,此类患者很难明确诊断,所以需要借助其他一些手段来辅助诊断,以免延误患者的治疗。

2.2 分子诊断

目前,PLA2R是IMN公认的主要自身性抗原。一项Meta分析^[15]显示:血清中PLA2R抗体诊断IMN的敏感性为69%,特异性达到99%。研究^[16]显示,约75%的IMN患者血清中PLA2R抗体呈阳性,但在继发性膜性肾病及其他肾小球疾病患者中极少检测到。一项研究^[17]在血清抗PLA2R抗体阴性的IMN患者中发现了另一种抗体THSD7A抗体,猜测THSD7A是IMN的第二靶抗原,其诊断IMN的特异性也很高。因此,肾组织抗原检查和血清中抗体的检测可作为诊断IMN的另一手段。关于抗体类型,多数研究认为成人IMN患者肾组织中以IgG4沉积为主,并伴有少量的IgG1,IgG2和IgG3沉积^[18]。若肾组织中检出补体片段4d也支持IMN的诊断^[19]。

3 IMN 的治疗

IMN治疗的主要目的是降低患者蛋白尿和稳定肾功能,包括对症治疗和免疫治疗,其中免疫治疗是其主要的治疗方法。国外有学者^[20]提出根据危险分层来治疗IMN,其中24 h尿总蛋白定量<4 g为低危,首选对症治疗;24 h尿总蛋白定量

4~8 g为中危, 给予对症治疗观察6个月后, 若尿蛋白持续升高, 则考虑给予免疫治疗; 24 h尿总蛋白定量>8 g, 首选免疫治疗。所有的IMN患者均应接受对症治疗, 若血清中PLA2R抗体和THSD7A抗体滴度持续升高, 且24 h尿总蛋白定量持续>4 g, 可考虑给予免疫治疗。

3.1 一般对症治疗

对症治疗是IMN基本的治疗方法, 包括休息、利尿、消肿、控制血压和血脂、限制蛋白质的摄入等^[21]。其中血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂是首选的治疗药物, 其不仅能降低IMN患者的血压, 还能降低蛋白尿。另外, 国内约36%的IMN患者伴有静脉血栓^[22], 因此该类患者应适时给予抗凝治疗。

3.2 免疫治疗

IMN患者的免疫治疗方案众多, 主要包括糖皮质激素治疗、常规免疫抑制剂联合糖皮质激素治疗、抗代谢类药物、单克隆抗体治疗以及中医药治疗等。

3.2.1 糖皮质激素治疗

2012年KDIGO指南^[21]中提出: 不推荐单独应用激素治疗IMN。也有研究^[23]表明单用激素治疗IMN效果并不理想。

3.2.2 烷化剂联合糖皮质激素

环磷酰胺和苯丁酸氮芥是常见的烷化剂。大量数据^[24]表明: 环磷酰胺相比苯丁酸氮芥而言, 疗效更好且毒副作用小。环磷酰胺不仅能抑制T淋巴细胞和B淋巴细胞, 还能刺激抗炎因子的产生, 从而可以降低IMN患者的蛋白尿。吴燕等^[25]应用糖皮质激素联合环磷酰胺冲击治疗IMN患者半年, 总有效率达58.6%。研究^[24]发现: 规律服用环磷酰胺的IMN患者, 进展至终末期肾病的发生率下降了75%。KDIGO指南^[21]将激素联合环磷酰胺作为治疗IMN首选的治疗方案。尽管糖皮质激素联合环磷酰胺的治疗效果显著, 但毒副作用也不可忽视, 如感染、肝肾功能损伤, 还能增加患者患恶性肿瘤的风险, 因此应根据患者自身情况酌情使用。

3.2.3 钙调磷酸酶抑制剂联合糖皮质激素

KDIGO指南^[21]推荐将钙调磷酸酶抑制剂联合糖皮质激素作为首选替代治疗方案。其代表性药物是他克莫司和环孢素A。他克莫司现已被越来越多的临床工作者用于治疗IMN, 与环磷酰胺联合糖皮质激素相比, 他克莫司更能使患者获益^[26],

且短期内就能降低蛋白尿, 但经随访发现停药后的复发率高。长期低浓度的他克莫司联合糖皮质激素维持治疗, 可降低复发率, 但安全性不能保证。既往研究^[27]表明: 他克莫司的主要不良反应是肝肾毒性、血糖升高、胃肠道反应等。也有文献^[27]表明他克莫司能增加震颤的风险。环孢素A能通过减少免疫复合物的沉积和维护肾小球滤过屏障的完整性而减少蛋白尿, 其与他克莫司治疗IMN的缓解率和安全性相当, 二者用药期间均需测定血药浓度。然而, 钙调磷酸酶抑制剂联合糖皮质激素治疗IMN的有效性和安全性还有待在更大样本量和更长随访期的研究中进一步探讨。

3.2.4 抗代谢类药物

目前, 常用的抗代谢类药物是吗替麦考酚酯, 其通过活性代谢产物霉酚酸抑制T, B淋巴细胞发挥免疫抑制作用。吗替麦考酚酯能在一定程度上降低蛋白尿。Bech等^[28]曾对使用激素联合吗替麦考酚酯和环磷酰胺的IMN患者进行长达5年的随访, 并根据aPLA2R的变化评价患者的缓解情况, 发现激素联合吗替麦考酚酯诱导疾病的缓解的效果不如环磷酰胺。还有学者^[29]发现: 使用低剂量的吗替麦考酚酯复发率高, 提示增加药物剂量能降低IMN患者的复发率, 但疗效的准确性仍需长期观察。

3.2.5 单克隆抗体类——利妥昔单抗

利妥昔单抗是特定的B淋巴细胞表面抗原, 由于其安全性较高, 美国肾病协会^[30]推荐将其作为高危IMN患者的临床一线药物。应用利妥昔单抗治疗IMN, 大部分患者可获得临床缓解, 且随访后发现只有极少数的IMN患者会发展至终末期肾病。利妥昔单抗治疗IMN目前尚缺乏随机对照研究, 并且价格昂贵, 限制了其在临床上的推广。

3.2.6 其他药物

目前, 国内专家在中药治疗IMN方面积累了一定经验, 如雷公藤多苷、黄葵等均能在一定程度上降低IMN患者的蛋白尿^[31-32]。其他治疗IMN的药物还有促肾上腺皮质激素、依库单抗等。

4 预后

IMN患者的预后差异较大, 影响预后的因素包括年龄、性别、持续性蛋白尿、发病时肾小球滤过率降低、抗PLA2R抗体滴度持续升高等。其中, 持续性蛋白尿被认为与肾功能不全的风险增加有关。最新研究^[33-34]显示: 测定血清PLA2R抗体可评价IMN患者预后, 此抗体效价越低, 患者预

后越好, 因此PLA2R抗体可作为评价IMN患者预后的有用参数。

5 结语

IMN是一种与自身免疫有关的肾小球疾病, 其发展与多种因素有关, 如环境因素、遗传因素、免疫因素等。IMN与继发性膜性肾病的鉴别十分重要, 因为两者治疗方案截然不同。IMN的诊断主要依靠肾病理检查, 但有些患者因各种原因无法做肾活检, 因此可测定这些患者血清中的PLA2R抗体、THSD7A抗体等, 以协助诊断。免疫治疗是IMN患者的主要治疗方法, 但免疫抑制剂不良反应众多, 且患者存在自发缓解的可能, 因此应依据患者病情选择恰当的治疗时机, 改善患者的预后。

参考文献

- Ng JK, Ma TK, Lai FM, et al. Causes of nephrotic syndrome and nephrotic-range proteinuria are different in adult Chinese patients: a single centre study over 33 years[J]. *Nephrology*, 2018, 23(6): 565-572.
- Granata S, Dalla Gassa A, Tomei P, et al. Mitochondria: a new therapeutic target in chronic kidney disease[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2015, 12: 49.
- Susztak K, Raft AC, Schiffer M, et al. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2006, 55(1): 225-233.
- Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(12): 3005-3015.
- Adler S, Baker PJ, Johnson RJ, et al. Complement membrane attack complex stimulates production of reactive oxygen metabolites by cultured rat mesangial cells[J]. *J Clin Invest*, 1986, 77(3): 762-767.
- 舒娟, 刘晓菊, 褚旭, 等. 细颗粒物对慢性阻塞性肺疾病小鼠肺泡巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(4): 301-305.
- SHU Juan, LIU Xiaoju, CHU Xu, et al. Effects of PM2.5 on phagocytic function of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease mice[J]. *National Medical Journal of China*, 2016, 96(4): 301-305.
- Xu X, Wang G, Chen N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(12): 3739-3746.
- Pozdzik AA, Debiec H, Brocheriou I, et al. Anti-NEP and antiPLA2R antibodies in membranous nephropathy: an update[J]. *Rev Med Brux*, 2015, 36(3): 166-171.
- Qin XS, Liu JH, Lyu GT, et al. Variants in the promoter region of HLA-DQA1 were associated with idiopathic membranous nephropathy in a Chinese Han population[J]. *Chin Med J*, 2017, 130(14): 1677-1682.
- Kaga H, Komatsuda A, Omokawa A, et al. Analysis of PLA2R1 and HLA-DQA1 sequence variants in Japanese patients with idiopathic and secondary membranous nephropathy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(2): 275-282.
- Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity[J]. *Kidney Int* 2014, 86(5): 905-914.
- Liu WJ, Li ZH, Chen XC, et al. Blockage of the lysosome-dependent autophagic pathway contributes to complement membrane attack complex induced podocyte injury in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8643.
- Lv Q, Yang F, Chen K, et al. Autophagy protects podocytes from sublytic complement induced injury[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 341(2): 132-138.
- Sha W, Shen L, Zhou L, et al. Silencing of CXCL12 performs a protective effect on CSb-9-induced injury in podocytes[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(8): 1535-1544.
- Hu SL, Wang D, Gou WJ, et al. Diagnostic value of phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Nephrol*, 2014, 27(2): 111-116.
- Ong L, Silvestrini R, Chapman J, et al. Validation of a phospholipase A2 receptor antibody ELISA in an Australian cohort with membranous glomerulonephritis[J]. *Pathology*, 2016, 48(3): 242-246.
- Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(24): 2277-2287.
- Salvadori M, Tsalouchos A. Immunoglobulin G4-related kidney disease: an updated review[J]. *World J Nephrol*, 2018, 7(1): 29-40.
- 潘阳彬, 万建新. 原发性膜性肾病的诊治进展[J]. *世界临床药物*, 2018, 39(2): 73-79.
- PAN Yangbin, WAN Jianxin. Progress in diagnosis and treatment of primary membranous nephropathy[J]. *World Clinical Drugs*, 2018, 39(2): 73-79.
- Dahan K, Debiec H. et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1): 348-358.
- Kidney Disease (2012) Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(2): 186-197.
- Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines-application to the individual patient[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(8): 840-856.

23. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(11): 1463-1478.
24. 张晓龙, 张翠欣, 李丹. 特发性膜性肾病药物治疗新进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(1): 179-181.
ZHANG Xiaolong, ZHANG Cuixin, LI Dan. Advances in drug therapy for idiopathic membranous nephropathy[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2017, 10(1): 179-181.
25. 吴燕, 左科, 王波, 等. 激素联合环磷酰胺治疗特发性膜性肾病前瞻性对照性临床观察[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012, 21(2): 109-114.
WU Yan, ZUO Ke, WANG Bo, et al. Prospective controlled clinical observation of steroid combined with cyclophosphamide in the treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. *Chinese Journal of Nephrology Dialysis & Transplantation*, 2012, 21(2): 109-114.
26. Cui W, Lu X, Min X, et al. Therapy of tacrolimus combined with corticosteroids in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(4): e5976
27. Zhu LB, Liu LL, Yao L, et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclophosphamide for primary membranous nephropathy: a meta-analysis[J]. *Drugs*, 2017, 77(2): 187-199.
28. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, et al. Association of anti-PLA(2) R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(8): 1386-1392.
29. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(11): 1463-1478.
30. van den Brand JAJG, Ruggenti P, Chianca A, et al. Safety of rituximab compared with steroids and cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9): 2729-2737
31. 潘庆登, 曾春. 特发性膜性肾病的治疗研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2016, 9(11), 1049-1053.
PAN Qingdeng, ZENG Chun. Advances in the treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. *Chinese Journal of New Clinical Medicine*, 2016, 9(11), 1049-1053.
32. 李鑫, 蔡兰英, 党毓起. 黄葵胶囊联合用药治疗肾性蛋白尿的临床研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2014, 16(8): 109-112.
LI Xin, CAI Lanying, DANG Yuqi. Clinical research progress of Huangkui capsule combined with medication in the treatment of renal proteinuria[J]. *Modern Medicine Journal of China*, 2014, 16(8): 109-112.
33. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 2001, 59(5): 1983-1994.
34. Pourcine F, Dahan K, Mihout F, et al. Prognostic value of PLA2R autoimmunity detected by measurement of anti-PLA2R antibodies combined with detection of PLA2R antigen in membranous nephropathy: a single-centre study over 14 years[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173201.

本文引用: 杨莎莎, 史千玉, 吴红赤. 特发性膜性肾病的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(12): 2675-2679. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.026

Cite this article as: YANG Shasha, SHI Qianyu, WU Hongchi. Research progress of idiopathic membranous nephropathy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(12): 2675-2679. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.026