

## · 指南解读 ·

## 特发性膜性肾病 KDIGO 临床实践指南解读

吴滢 陈咏琦 黄文彦

**【摘要】** 膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成年人肾病综合征患者最常见的病理类型之一,其中特发性 MN(idiopathic membranous nephropathy, IMN)约占 MN 的 2/3,儿童患者 IMN 发病率低,约为 1.2%~4.5%。IMN 患者临床表现和预后差异较大,可自发缓解也可表现为持续肾病综合征,其中 30%~40% 在 10~15 年之内进展到终末期肾病,对其治疗一直存在争议,至今尚无公认的最佳治疗方案。2012 年 KDIGO 颁布的肾小球肾炎临床实践指南,其中第七章为 IMN,主要对 IMN 治疗,包括初治和复发后治疗等问题提出了一些共识,部分内容特别提及儿童患者。目前国内尚未有儿童 MN 的指南,因此该文介绍了该章节指南并对每一具体问题作一解读,旨在希望借鉴该指南包括成年人 MN 的治疗,对今后儿童 MN 治疗和管理有所参考和帮助。

**【关键词】** 特发性膜性肾病;KDIGO 肾小球肾炎临床实践指南

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一个病理形态学诊断名词,其特征性病理改变是肾小球毛细血管袢上皮侧可见大量免疫复合沉积,是成年人肾病综合征患者最常见的病理类型之一,儿童患者<3%~5%。依病因可分为原发性 MN,又称特发性 MN(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性 MN,其中 IMN 约占 MN 的 2/3,儿童患者 IMN 发病率低,约 1.2%~4.5%<sup>[1]</sup>。由于 IMN 患者临床表现和预后差异较大,可自发缓解也可表现为持续肾病综合征,其中 30%~40% 在 10~15 年之内进展到终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD),而且停药后复发率高,因此对 IMN 的治疗也一直存在较大的争议,至今尚无公认的最佳治疗方案。

2003 年成立的改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)颁布了 2012 年肾小球肾炎的临床实践指南<sup>[2]</sup>,其中第七章对 IMN 治疗,包括初治和复发后治疗等问题提出了一些共识,部分内容特别提及儿童患者。目前国内尚无儿童膜性肾病的指南,因此本文介绍了该章节指南并对每一具体问题作一解读,旨在希望借鉴该指南包括成年人 MN 的治疗,对今后儿童 MN 治疗和管理有所帮助。

本指南采用了分级推荐的评估方法(GRADE)。GRADE 方法使得证据质量和推荐强度之间有明确的

联系。GRADE 方法将证据质量高、中、低和极低分为 A、B、C 和 D 级四个质量级,将推荐等级分为 1 级和 2 级两个水准。一般认为 1 级推荐的结论在以后的研究中也太可能更改,而 2 级推荐就明确指明需要进一步的研究探索是否有更有效的治疗方法。此外,指南也会选择性地作不分级的推荐,因为这方面现有工作比较缺乏。

## 1 IMN 的评估

对所有 MN 患者进行适当的评估以排除继发因素(未分级)。

解读:IMN 是一个排他性诊断,必须逐一去除继发因素后方能确诊为 IMN,而且 IMN 和继发性 MN 治疗方案完全不同,因此本指南在开篇即强调了认真采集病史、查体、实验室和细致的病理学检查,排除各种继发因素,正确诊断 IMN。

继发性 MN 常见的病因包括免疫性疾病(系统性红斑狼疮、干燥综合征等)、感染(乙肝病毒和丙肝病毒)、药物(非固醇类消炎药、金和汞制剂)和恶性肿瘤。此外肾脏病理的一些特征改变对于鉴别 MN 特发还是继发也提供了线索<sup>[3]</sup>。由于 IMN 系 Th2 介导的免疫反应所致,无明显炎症细胞参与,故 IMN 不伴肾小球固有细胞增殖和局部炎症反应;IMN 免疫荧光常以 IgG4 沿 GBM 分布为主,而继发性 MN 则以 IgG1、IgG2 和(或)IgG4 沉积为主;电镜下肾小球系膜区和内皮下电子致密物的沉积也提示继发性 MN 的可能。此外最新发现 70%~80% 的 IMN 患者血中存在 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体,而继发性 MN 缺如或少见。但指南也提出了该抗体的检测作为 IMN 还是继发性 MN 鉴别诊断的

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2013.02.027

基金项目:上海市卫生局资助项目(2010237)

作者单位:200040 上海市儿童医院 上海交通大学附属儿童医院 肾脏风湿科

通信作者:黄文彦, Email: huangwy65@yahoo.com.cn

准确性尚需更多的研究来验证。

## 2 患者的评估——选择是否进行免疫抑制剂治疗的 IMN 患者

2.1 皮质激素和免疫抑制剂的应用 表现为肾病综合征且具备以下条件之一的患者,推荐使用皮质激素和免疫抑制剂(儿童同成年人):(1)给予降血压和降蛋白尿治疗 6 个月以上,尿蛋白仍持续大于 4 g/d 或持续高于基线的 50% 以上,且无下降趋势(1B);(2)存在肾病综合征相关的严重、致残或者威胁生命的临床症状(1C);(3)6~12 个月内血清肌酐升高 $\geq 30\%$ ,但 eGFR 不低于 25~30 ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>),且上述改变非肾病综合征并发症所致(2C)。

2.2 不进行免疫抑制剂治疗的患者 对于血清肌酐持续 > 3.5 mg/dl (> 309  $\mu$ mol/L) 或 eGFR < 30 ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>) 以及超声检查肾脏体积明显缩小者(比如长度 < 8 cm) 或存在严重或潜在的危及生命的感染者,避免使用免疫抑制治疗(未分级)。

解读:由于成年人 MN 的预后差异大,1/3 患者自发缓解,1/3 患者也可病情反复、进展至终末期肾衰,因此治疗上一直存在很多争议和不同看法。国内根据病理分期治疗存在局限性,国外根据蛋白尿程度和肾功能进展情况分为低危(4.0 g/d 以下)、中危(4.0~8.0 g/d)和高危(>8.0 g/d 伴或不伴肾功能不全)进行危险分层来考虑治疗也存在问题,同时临床上往往出现片面追求完全缓解,过度抑制免疫功能而造成严重感染的现象。目前 KDIGO 指南提出了免疫抑制剂应用的适应证和禁忌证,对于临床上选择免疫抑制剂应用时机以及更好平衡免疫抑制剂的利弊,具有较好的参考作用。

然而儿童与成年人 MN 预后存在明显不同,年龄越小预后相对越好。早期报道儿童 MN 的蛋白尿缓解率达 30%,近年来一些研究报道其缓解率更高可达 75%<sup>[4-5]</sup>;而且儿童患者肾功能损害的比例也更低,17.6% 患儿进展到慢性肾功能不全<sup>[5]</sup>,据 2008 年北美儿童肾脏协作研究组(North American Pediatric Renal Trial and Collaborative Studies, NAPRTCS)的年度报告儿童 MN 仅占透析患儿的 0.4%<sup>[6]</sup>。因此是否选择免疫抑制剂的积极治疗,如何权衡免疫抑制剂的利弊在儿童 MN 患者尤为重要。也有许多儿童 IMN 研究试图从临床和肾脏病理方面包括选择已在成年人研究中比较公认的相关因素,来寻找估测预后的因素以便选择合适的治疗人群、指导治疗,但目前为止都未得到一致的结论。尽管指南中提及儿童患者的选择同成年人,但可以看到现有的证据和认识多来自成年人,对于儿童患者在实际操作中对上述标准的界定还

需积累自己的经验。

## 3 IMN 的治疗

3.1 IMN 的初始治疗 治疗包括:(1)推荐口服/静脉激素联合口服烷化剂隔月交替治疗 6 个月(儿童同成年人)(1B);(2)与苯丁酸氮芥相比,建议治疗首选环磷酰胺(CTX)(2B);(3)推荐应用初始方案进行 6 个月以上的持续治疗(除非肾功能恶化或存在肾病综合征相关的严重、致残或者威胁生命的临床症状),仍不缓解才考虑治疗无效(1C);(4)对于肾功能短期内(1~2 月)出现急剧恶化(血肌酐翻倍),且不伴大量蛋白尿(>15 g/d)者,可考虑重复肾活检(未分级);(5)根据患者年龄和 eGFR 调整 CTX 和苯丁酸氮芥的剂量(未分级);(6)建议每天口服苯丁酸氮芥可能是有效的,但不良反应也会增大,尤其是使用该药物超过 6 个月(2C)。

解读:来自多个中等级别的随机对照研究证实在 IMN 初治中,激素联合细胞毒药物的应用明显优于激素单独应用,可达到更高的缓解率<sup>[7]</sup>。这些研究基本采用了相似的方案即意大利方案(Ponticelli):第 1、3、5 个月前 3 天静脉滴注甲泼尼龙(MP)(0.5~1.0)g/d,后口服泼尼松 0.4 mg/(kg $\cdot$ d) $\times$ 27 d,第 2、4、6 个月口服苯丁酸氮芥(CH)0.2 mg/(kg $\cdot$ d)或 CTX 2.5 mg/(kg $\cdot$ d) $\times$ 30 d,但同时也发现了烷化剂的不良反应明显,尤其在疗程延长和患者肾功能损害[血肌酐(SCr)>1.5 mg/dl(>133 mmol/L)]时显著增加。与苯丁酸氮芥相比,CTX 不良反应要小,但在现有资料中也没有证据证实静脉 CTX 治疗更有优势,故而本指南对此未作推荐。而对于肾功能下降[比如 eGFR 30~60 ml/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)]的 IMN 患者应用其他免疫抑制剂治疗的前瞻性研究有限,因此本指南对这类患者的治疗也未提出推荐意见。仍需要更多的随机对照研究来比较这些细胞毒药物或神经钙调蛋白抑制剂(CNI)药物与霉酚酸酯(MMF)、利妥昔单抗的效果,同时也需要寻找临床、病理和生物学标志物来评估、预测患者的治疗反应、药物的不良反应和预后,这也是 KDIGO 指南提出的未来研究方向。

3.2 IMN 初始治疗的替换方案 CNI 治疗:(1)对前述方案不能耐受或有治疗禁忌者,推荐使用环孢霉素 A(CsA)或他克莫司(TAC)至少 6 个月(1C)。(2)若 CNI 类药物治疗 6 个月未获得缓解,建议终止其治疗(2C)。(3)获得完全缓解或部分缓解后,建议用药 4~8 周后逐渐降低 CNI 类药物剂量至初始剂量的 50% 并维持至少 12 个月(2C)。(4)在初始治疗期间以及出现难以解释的肌酐升高

( >20% ) 现象, 建议常规定期监测 CNI 血药浓度 ( 未分级 )。

解读: CsA 与他克莫司 (FK506) 同属 CNI, 指南也给出了 CNI 为基础的治疗方案中这两个药物的剂量参考, CsA 3.5 ~ 5.0 mg/ ( kg · d ), 每 12 h 口服 1 次, 同时给予泼尼松 0.15 mg/ ( kg · d ) 共 6 个月; 他克莫司 0.05 ~ 0.075 mg/ ( kg · d ), 每 12 h 口服 1 次, 不同时口服泼尼松 6 ~ 12 个月, 建议均从最低剂量开始逐渐递增。

CNI 在 IMN 初治中最突出问题是停药后的高复发率, 一些低级别的证据提示可通过小剂量 CsA 1.5 mg/ ( kg · d ) 延长治疗时间以达到持续缓解, 减少复发。由于相关治疗方面的资料主要来自低到中度级别的证据和极少量的随机对照研究, 因此 KDIGO 指南并未就具体疗程提出建议和推荐。鉴于 CNI 可能存在的肾毒性, 目前认为监测 CsA 125 ~ 175 ng/ml ( 104 ~ 146 nmol/L ) ( C0 ) 或 400 ~ 600 ng/ml ( 333 ~ 500 nmol/L ) ( C2 ) 为安全血药浓度, 但 IMN 治疗中如何定期监测以及合适的血浓度水平本指南也未有界定。

至于对肾功能下降的 IMN 治疗, 目前仅有 1 个小样本 RCT 进行研究初治时 CrCl 55 ml/min, 平均蛋白尿 11 g/d, CsA 12 个月治疗后, 蛋白尿显著减少, 肾功能下降的速率由 -2.4 ml/ ( min · mo ) 到 -0.7 ml/ ( min · mo ), 而安慰剂组则变化不明显, CrCl 由 -2.2 ml/ ( min · mo ) 到 -2.1 ml/ ( min · mo ) (  $P < 0.02$  )。但是这部分患者应用 CNI 还是细胞毒药物谁更有优势, 目前尚缺乏证据, 但现在已有一项相关研究 ( ISRCTN99959692 ) 正在开展。

3.3 IMN 初始治疗不推荐或不建议的方案 包括: (1) 激素单一治疗不推荐用于 IMN 初始治疗 (1B); (2) MMF 单一治疗不建议用于 IMN 初始治疗 (2C)。

解读: 除了激素联合烷化剂或 CNI 以外, 也有其他药物如利妥昔单抗、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 用于 IMN 初治中, 但这些治疗方案中无一例符合随机对照标准, 故而 KDIGO 指南不推荐这些药物作为一线药物。来自较多中等级别的随机对照研究均证实单用激素和 MMF 对于 IMN 初治的诱导缓解以及肾功能保护无效, 而激素联合 MMF 与标准方案相比有效, 其有效率可达 41% ~ 66%, 但也存在停药后高复发率<sup>[8]</sup>。由于这些研究随访时间过短, 且质量不高, 可能会影响对该药物的正确评价, 因此 KDIGO 指南指出了今后工作的方向: 需要一些大规模的随访时间长的随机对照研究去评估 MMF 联合激

素以及其他药物如利妥昔单抗、肾上腺皮质激素与现推荐的 IMN 初治方案孰优孰劣。

3.4 对初治方案抵抗的 IMN 治疗 包括: (1) 对烷化剂/激素为基础的初始治疗抵抗者建议使用 CNI 类药物 (2C); (2) 对 CNI 为基础的初始治疗抵抗者建议应用烷化剂/激素治疗 (2C)。

解读: IMN 初治中 9% ~ 28% 患者对激素联合烷化剂治疗抵抗, 25% 患者对 CNI 抵抗, KDIGO 指南对这部分患者给出了进一步治疗的参考, 但对于 MMF, 利妥昔单抗或肾上腺皮质激素在初治方案失败的患者中的作用仍不明确, 也没有相关随机对照研究可供参考, 故该指南也未提及, 但值得今后进一步研究。

3.5 肾病综合征复发的 IMN 患者的治疗 包括: (1) 肾病综合征复发的 IMN 患者, 建议使用与初始诱导缓解相同的治疗方案 (2D); (2) 如果初始治疗使用 6 个月激素-烷化剂交替方案, 建议复发时该方案仅重复使用 1 次 (2B)。

解读: 肾病综合征的 IMN 患者中, 应用烷化剂治疗结束后 5 年内约 25% ~ 30% 患者复发, 应用 CNI 方案结束后 1 年内约 40% ~ 50% 复发, 一些低级别证据提示再次使用与初始诱导缓解相同的治疗方案仍有效, 而中等级别的证据建议烷化剂的延长治疗增加了肿瘤形成、机会感染和性腺损害的风险。CTX 累积剂量超过 36 g (相当于 100 mg/d, 持续 1 年) 时可使韦格纳肉芽肿患者膀胱癌风险增加 9.5 倍, 烷化剂疗程的延长同样也增加了淋巴组织增生、骨髓发育不良和白血病的风险, 因此本指南强调了应用 6 个月激素-烷化剂交替方案进行初治后复发者, 最多再使用一次。也有报道利妥昔单抗对一些 CNI 依赖的复发患者有较好的疗效, 但依据不充分, 指南未做出推荐。

而对于复发的 IMN 患者只表现为小于肾病水平的蛋白尿, 可不予特殊处理。ACEI 和 ARB 可作为一线药物并控制血压 < 125/75 mm Hg ( 1 mm Hg = 0.133 kPa )。

3.6 儿童 IMN 的治疗 (1) 儿童 IMN 治疗建议同成年人 (2C) ( 参见 2.1 和 3.1 第一条 ); (2) 儿童激素/烷化剂治疗建议不超过 1 个疗程 (2D)。

解读: 儿童 MN 多表现为肾病综合征和无症状蛋白尿, >75% 的患儿为继发性 MN。KDIGO 指南将儿童 IMN 的治疗作为单独一节列出, 其治疗建议同成年人, 也仅限于皮质激素和免疫抑制剂的应用 ( 参见 2.1 ) 和初始治疗中推荐口服/静脉激素联合口服烷化剂隔月交替治疗 6 个月这两个方面 ( 参见 3.1

第一条)。一些低级别证据建议儿童 IMN 的治疗方案同成年人, 剂量可适当调整。

对儿童 IMN 更多的认识包括其自然病史、治疗选择、长期预后等情况都来自小样本、非对照的观察研究, 由于大多数观察结果发现相对成年人而言, 儿童 IMN 自发缓解率高, 无症状的、非肾病水平蛋白尿的患儿预后好于肾病综合征表现的 IMN 患儿, 进展到终末期肾病的概率低, 因此多采用保守治疗, 避免积极的免疫抑制剂治疗。故而有作者认为儿童 IMN 治疗应根据临床表现分两类进行管理和治疗: 表现为无症状的非肾病水平蛋白尿者, 给予 ACEI/ARB 药物治疗; 表现为肾病综合征或肾病水平蛋白尿者, 先予激素 4~8 周, 激素敏感者隔日口服逐渐减量 3~6 月, 激素耐药者激素隔日口服联合 CTX 2 mg/(kg·d) 12 周, 复发者考虑 CNI 类药物<sup>[6]</sup>。对于有严重的全身症状, 多数方案采用成年人初治的联合方案, 苯丁酸氮芥 0.15~0.20 mg/(kg·d) 或 CTX 2 mg/(kg·d) 共 8~12 周, 考虑到细胞毒药物对性腺的影响, 男孩甚于女孩, 并且其毒性与疗程和总剂量密切相关, 故 CTX 的累积剂量不超过 200 mg/kg。由于缺乏儿童 IMN 治疗的随机对照研究, 而且 CNI 治疗较少应用, 至于 MMF、肾上腺皮质激素和利妥昔单抗等相关药物尚未开展应用, 故而 KDIGO 指南难以做出合适的推荐和建议。但大多数学者赞同无症状的低于肾病水平蛋白尿的儿童 MN 预后可能较好, 无需免疫抑制剂治疗, 但应重视蛋白尿反复和(或)肾功能下降的这部分患儿。因此对于肾病综合征的 IMN 患儿更需要随机对照研究探讨合适的初治方案以及这些药物的有效性和安全性。

**3.7 IMN 预防性抗凝治疗** 建议肾病表现的 IMN, 并有低白蛋白(<25 g/L)和其他血栓形成的危险因素时, 需考虑给予口服华法令预防性抗凝治疗(2C)。

**解读:** 对于肾病综合征的 IMN 缺乏预防性抗凝治疗的随机对照研究, 而仅有的华法令预防性治疗也只限于低级别证据。本指南提出了肾病表现的 IMN 预防性抗凝治疗的指征是基于一项预测抗凝治疗利弊因素的 Markov 模型分析, 认为血清白蛋白 <20~25 g/L, 伴有下述一项或多项时可进行预防性抗凝治疗: 蛋白尿 >10 g/d; BMI >35 kg/m<sup>2</sup>; 既往有血栓形成史; 有血栓形成家族史且理论上具遗传倾向; 近期有腹部手术和矫形术史; 长期制动。但对其抗凝治

疗的疗程和剂量则信息不足。

#### 4 小结

基于循证医学证据而制定的 KDIGO 指南为我们合理、正确和有效治疗 IMN 提供了参考和方向, 但纵观该指南按 GRADE 标准无 1 条建议达到 1A, 仅有 3 条建议达到 1B, 高质量、前瞻性、大样本研究仍缺乏。事实上, 在解读该指南的过程中也发现: 一方面, 对 IMN 治疗中许多问题指南避免给出推荐和建议是由于没有明确的证据支持, 提示对于临床问题需谨慎和全面的处理策略; 另一方面, 尽管 IMN 的治疗手段不断进展, 但还存在许多问题待解决, 比如寻找何种临床、病理和生物学标志物来确定 IMN 患者是否具备终末期肾病倾向的高危因素, 是否需要免疫抑制剂治疗以及如何进一步预测免疫抑制剂的反应性, 才能真正把握治疗时机和药物选择, 以避免过度使用免疫抑制剂, 这一点对于儿童患者尤其需要重视。目前绝大部分循证医学证据都来源于国外, 儿童 IMN 的认识又多来自于成年人数据, 不同免疫抑制剂方案之间尚缺乏大样本的 RCT 研究比较, 因此在实际工作中切忌盲目照搬, 要根据患者的具体情况个体化治疗。更希望在今后参照该指南的过程中, 不断总结和积累更多高质量的中国成年人和儿童的 IMN 的循证医学证据, 继续完善这一指南。


#### 参 考 文 献

- [1] Chen A, Frank R, Vento S, et al. Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. BMC Nephrol, 2007, 8:11.
- [2] KDIGO. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int Suppl, 2012, 2(2):139-274.
- [3] 章友康. 特发性膜性肾病的诊断治疗进展. 内科危急重症杂志, 2012, 18(2):118-119.
- [4] Valentini RP, Mattoo TK, Kapur G, et al. Membranous glomerulonephritis: treatment response and outcome in children. Pediatr Nephrol, 2009, 24(2):301-308.
- [5] Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, Moon KC, Lim IS, Choi Y. Idiopathic membranous nephropathy in children. Pediatr Nephrol, 2006, 21(11):1707-1715.
- [6] Menon S, Valentini RP. Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach. Pediatr Nephrol, 2010, 25(8):1419-1428.
- [7] Waldman M, Austin HA 3rd. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(10):1617-1630.
- [8] Aaltonen S, Honkanen E. Outcome of idiopathic membranous nephropathy using targeted stepwise immunosuppressive treatment strategy. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(9):2871-2877.

(收稿日期:2012-01-05)

(本文编辑:苏晗)

特发性膜性肾病KDIGO临床实践指南解读

作者：[吴滢](#)，[陈咏琦](#)，[黄文彦](#)  
作者单位：[200040, 上海市儿童医院](#) [上海交通大学附属儿童医院肾脏风湿科](#)  
刊名：[国际儿科学杂志](#)   
英文刊名：[International Journal of Pediatrics](#)  
年，卷(期)：2013, 40(2)

本文链接：[http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_gwyx-ekx201302027.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_gwyx-ekx201302027.aspx)