· 专题笔谈 ·

激素抵抗性肾病综合征的中西医结合诊治

阳　晓

阳　晓教授

糖皮质激素(简称激素)及免疫抑制剂目前是治疗原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)的主要药物,其治疗反应性与患者的预后密切相关。激素抵抗性肾病综合征(steroid-resistance nephrotic syndrome, SRNS)属于难治性肾病综合征的范畴,其定义为成人以泼尼松每日 1 mg/kg 或隔日 2 mg/kg 治疗 8 周无效[局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)延长为 16 周][1]。SRNS 对药物治疗反应差,肾脏损害进行性加重,易进展至终末期肾衰竭,预后不佳。研究显示大约 80% ~90% 的儿童对激素治疗有效,但没有获得缓解的 SRNS,特别是病理类型为 FSGS 者,5 年内发展至终末期肾脏病的风险达 50%[2]。

1　SRNS 的影响因素

1.1　临床因素　影响肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)疗效的主要因素包括病理类型、治疗不规范、并发症等。PNS 对激素的治疗反应通常与其不同的病理类型有关。一般来说,微小病变型肾病大多对激素治疗敏感,但复发率较高,且可转变为系膜增生性肾小球肾炎,进而转变为 FSGS;膜性肾病及系膜增生性肾小球肾炎与病程或病理严重程度相关,FSGS 多数对激素抵抗;而系膜毛细血管性肾炎则疗效差,病变进展快。对于表现为难治性 NS 的患者,在判断是否为激素抵抗前,应排除影响疗效的因素。激素治疗 PNS 应遵循"起始足量、缓慢减药、维持要长"的原则。但在实际临床工作中由于各种原因,部分患者治疗中可出现起始剂量不足、减药过快、维持时间不够长、甚至自行停药的情况,导致 NS 复发。此外,激素的使用方法不当影响激素的吸收、生物利用度以及排泄等环节,也会影响疗效的发挥。在并发症方面,由于 NS 患者免疫功能低下,常增加细菌、病毒的易感性,主要见于呼吸道、泌尿道和皮肤感染等。若发现不及时或治疗不彻底,容易导致激素疗效不佳;血栓、栓塞是 NS 常见的并发症,直接影响 NS 的治疗效果和预后;激素进入血液后,大部分与类固醇结合球蛋白或白蛋白结合,只有少量处于游离状态。当出现蛋白质代谢紊乱时,药物结合蛋白减少,激素的游离血药浓度增加,排泄加速,使药物疗效降低。少数患者并发急性肾损伤,出现急性肾小管坏死,是患者对激素治疗反应差的重要原因之一。此外患者服药依从性差也是影响激素疗效的因素[3]。因此,如因激素使用不合理和各种并发症导致激素抵抗,应尽可能及时诊断与处理。

1.2　遗传因素　肾小球足细胞是 NS 的靶细胞。无论是家族性还是散发性病例,单基因突变在 SRNS 中占据了相当大的比重(2.9% ~30%)。迄今为止至少发现了 70 多个相关致病基因,几乎都与足细胞的结构或功能缺陷有关,大多表现为常染色体隐性遗传,少数为显性遗传或 X 染色体连锁遗传。这些基因涉及到编码裂孔隔膜结构成分如 NPHS1、NPHS2、PLCE1、CD2AP、TRPC6、CRB2F、AT1;足细胞骨架成分如 ACTN4、MYH9、INF2、MYOIE、MAGI2、ANLN ARHGAP24、ARHGDIA、KANK1/2/4 等;肾小球基底膜和基质蛋白如 LAMB2、ITGB4、ITGA3、COL4A 3/4/5;线粒体辅酶 Q10 合成相关蛋白如 COQ2、COQ6、PDSS2、ADCK4 等;核蛋白和转录因子如 WT1、LAMX1B、SMARCL1、NUP93、NUP107 等;溶酶体途径如 SCARB2, OCRL1 及调节足细胞 Rho 样小 GTP 酶(Rho-like small GTPase, RLSG)活性如 MAGI2、TNS2、DLCI、CDK20 等。基因组学的进展证实了基因突变是 SRNS 的重要机制。随着第三代甚至第四代基因测序技术的应用,更多新的基因还会不断被发现。遗传因素在不同年龄的人群中的影响也是不同的,它在婴儿、儿童和青少年 SRNS 中占据了明显的优势,随着年龄增长,环境因素逐渐成为主导。因此建议,除家族史、综合征特征和先天发病外,所有对适当激素治疗无反应的 NS 患儿应该进行遗传学筛查,基于遗传学检查结果确定相应治

作者单位:中山大学附属第一医院肾内科(广州　510080)
Tel: 020 -87755766 转 8843, E-mail: yangxsysu@126.com
DOI: 10.7661/j.cjim.20190528.019

中国中西医结合杂志

疗方案,避免患者承受不必要的免疫抑制剂的不良反应[4,5]。

1.3 循环因子 对于免疫介导的 PNS,循环因子在其发病中起到重要作用,因此也被称为循环因子疾病(circulating factor disease,CFD)。这一类型一般对免疫抑制剂治疗有效,而复发的原因通常与病原菌感染导致的免疫系统激活有关,后期可以表现为继发性激素抵抗。目前发现可能用于诊断和预测治疗反应的主要生物学标志物包括:微小病变型肾病中的 CD80(B7.1)、IL-13、血红素结合蛋白(hemopexin)、可溶性白介素 2 受体(soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R)等,FSGS 中的可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase type plasminogen activator receptor,suPAR)、TNF-α、心肌营养素样细胞因子-1(cardiotrophin like cytokine factor 1,CLCF-1),以及膜性肾病中的抗磷脂酶 A2 受体抗体(anti-phospholipase-A2-receptor, PLA2R)等[5,6]。笔者科室对激素治疗前的 NS 患者进行了前瞻性研究,发现相比于激素敏感者和正常对照,各种病理类型的激素抵抗者血清中血红素结合蛋白的水平显著升高,其诊断 SRNS 具有较高的敏感性和特异性,因此有望成为潜在的早期预测 SRNS 的生物标志物[7]。

2 SRNS 治疗进展

对于 SRNS,应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors,ACEI)和(或)血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker,ARB)控制尿蛋白。血压高病患者,应积极降压,血压靶目标为 125/75 mmHg。高度浮肿者,需利尿或超滤。血白蛋白 <25 g/L 患者,应采取抗凝治疗。同时积极预防感染及调节血脂。大剂量激素是治疗 PNS 的一线药物,根据不同的肾脏病理类型及治疗反应性可配合环磷酰胺或钙调磷酸酶抑制剂(如环孢素、他克莫司)或霉酚酸酯[2]。笔者科室曾开展一项前瞻性、多中心研究,纳入 24 例 SRNS 患者,给予他克莫司 + 泼尼松治疗。其中他克莫司前 6 个月目标谷浓度 5 ~10 ng/mL,后 6 个月目标浓度 4 ~6 ng/mL。经 6 个月治疗,完全缓解为 58.3%,部分缓解 16.7%[8]。值得注意的是,在使用激素及免疫抑制剂前,必须排除患者可能存在的感染、肿瘤等情况。根据患者具体情况制定个体化治疗方案。效果不佳患者,应积极寻找诱因及影响因素。治疗过程中,应重视激素及免疫抑制剂的不良反应,治疗过程中定期随访、密切监测患者免疫功能及机体状态。特别注意合并感染情况,及时发现,积极治疗,确保患者生命安全。近年来,生物制剂治疗 SRNS 受到关注,如抗 CD20 抗体利妥昔单抗(rituximab)和奥法木单抗(ofatumumab)、抗肿瘤坏死因子抗体阿达木单抗(adalimumab)、阿巴西普(abatacept)、抗 TGF-β 抗体 fresolimumab 和抗 CD40 抗体 bleselumab 等[9]。国内学者报道用利妥昔单抗治疗肾功能进展高风险的对免疫抑制剂治疗无反应性特发性膜性肾病 36 例,有效率为 41.7%[10]。除生物制剂外,干细胞移植、血浆置换也被用于 SRNS 的治疗[9]。

3 SRNS 的中西医结合治疗

SRNS 属中医学“水肿”、“虚劳”等病范畴,多表现为虚中挟实之证。辨证分型须标本结合,以本为主。我国著名中西医结合肾病专家叶任高教授创立了中西医结合治疗 NS 方案:在激素的首始治疗阶段(通常激素剂量为每日 1 mg/kg,一般用药 8 周),临床表现为面红耳赤、精神亢奋、失眠、五心烦热、盗汗、咽红口干、舌质红、脉细数或滑数等症状或体征。中医辨证为阴虚火旺。此时配合中药女贞子、生地、旱莲草、枸杞、知母、龟甲、黄柏等滋阴降火。兼见湿热表现者,加山栀、连翘、石韦等。在减量治疗阶段(激素每周减量一般为 5 mg,一直撤减至小剂量,每日 0.5 mg/kg)。此时患者常有倦怠乏力、易感冒、腰膝痠软、头晕耳鸣、口干咽燥、舌质淡、脉沉弱,中医证型由阴虚向阳虚转化而呈气阴两虚或阴阳两虚证。此时则在继续使用滋阴补肾药的基础上,适当加入补气温肾药物如仙灵脾、菟丝子、巴戟、锁阳、肉丛蓉等,或加补气药如党参、黄芪等。在维持治疗阶段(即泼尼松隔日凌晨顿服 0.4 mg/kg),中医辨证治疗应益气、补肾、健脾。用自拟方“肾特康”加减(党参、白术、茯苓、北芪、补骨脂、肉苁蓉、山萸肉、菟丝子、熟地黄)。此外,肾内瘀滞是 NS 病程中的重要病理因素,特别在 SRNS 多见,因此应配合使用活血化瘀通络药物,特别是虫类如全蝎、水蛭等。治疗过程中如出现疖肿、痤疮等兼夹热毒表现,治疗应在上述辨证方药中加入清热解毒中药如银花、板兰根、蒲公英等。对于易感冒而使病情反复的 NS 患者,用玉屏风散配合治疗[11]。目前国内学者在西医治疗基础上,采用辨证施治、黄芪、雷公藤制剂等治疗难治性 NS 取得一定疗效[9]。

随着从基因、分子和细胞水平对 SRNS 认识的深入,基因分析、临床分型、新型生物学标志物的应用和干预将在未来的临床实践中占据重要地位。中西医治疗 SRNS 有一定的疗效和前景,有待进一步开展大规模前瞻性临床研究,提供循证医学证据;此外开展相应基础

研究,揭示中西医结合治疗的干预靶点,实现精准治疗,有助于提高 SRNS 疗效、减少药物不良反应及改善预后。

参 考 文 献

[1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2: 139 -274.

[2] Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. Kidney Int, 2019, 95(2): 281 -295.

[3] 叶任高, 陆再英主编. 内科学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 532 -541.

[4] Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management[J]. Kidney Int, 2017, 91(4): 937 -947.

[5] 阳晓, 黄旋, 余学清. 肾病综合征的新型生物学标志物研究进展[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2017, 6(4): 145 -148.

[6] Königshausen E, Sellin L. Circulating permeability factors in primary focal segmental glomerulosclerosis: a review of proposed candidates[J]. Biomed Res Int, 2016: 3765608.

[7] Wen Q, Huang LT, Luo N, et al. Proteomic profiling identifies haptoglobin as a potential serum biomarker for steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. Am J Nephrol, 2012, 36(2): 105 -113.

[8] Fan L, Liu Q, Liao Y, et al. Tacrolimus is an alternative therapy option for the treatment of adult steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial[J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45(2): 459 -468.

[9] Zhao J, Liu Z. Treatment of nephrotic syndrome: going beyond immunosuppressive therapy [J]. Pediatr Nephrol, 2019, DOI: https: //doi. org/10. 1007/s00467-019-04225-7.

[10] Wang X, Cui Z, Zhang YM, et al. Rituximab for non-responsive idiopathic membranous nephropathy in a Chinese cohort[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(9): 1558 -1563.

[11] 阳晓, 叶任高, 刘冠贤, 等. 38 年中西医结合治疗肾脏病的临床和实验研究[J]. 中山医科大学学报, 2000, 21(6): 401 -408.

(收稿: 2019 -05 -22　在线: 2019 -06 -21)

责任编辑: 赵芳芳

Chinese Journal of Integrative Medicine(《中国结合医学杂志》)

2018 年 SCI 影响因子为 1.445

2019 年 6 月 20 日科睿唯安公布 2018 年 Journal Citation Reports, *Chinese Journal of Integrative Medicine* (CJIM,《中国结合医学杂志》)影响因子 为 1.445,较 2017 年稳步提升。

Chinese Journal of Integrative Medicine 创办于 1995 年,2007 年被 SCI 收录。本刊由中国中医科学院和中国中西医结合学会主办,国家中医药管理局主管,主编为陈可冀院士。编委会由国内外 124 名专家组成,大陆以外编委 75 名,占比为 60%,充分显示了国际化办刊理念。在此,我们向广大期刊编委、审稿专家、作者和读者以及长期关注和支持我刊发展的各界人士表示诚挚感谢!

本刊 2012—2015 年接受中国科协英文期刊国际影响力提升计划 C 类资助。2012—2018 年被中国知网评选为最具国际影响力学术期刊。本刊也是国际出版伦理委员会(Committee on Publication Ethics,COPE)成员;采用 Scholar One 系统实现所有来稿网上投稿。

本刊以创办国际化期刊为目标,面向结合医学基础与临床各领域,不断促进结合医学发展。欢迎大家积极投稿、赐稿并引用本刊论文。在今后的工作中,我们将力争为广大读者、作者提供更好的服务!

中国中西医结合杂志