**案例正文**

**肾病综合征-膜性肾病**

**编写者** 李秋月 吴聪 匡文俐

**知识点**

1、肾病综合征的诊断和病理分型；

2、膜性肾病的病理和临床特点；

3、PLA2R在膜性肾病中的作用；

4、膜性肾病的免疫抑制治疗方案；

5、CD20单抗在膜性肾病中的应用；

**真实性案例来源 本**教学案例均是在本中心住院和门诊长期就诊随访的患者，真实可靠。

**摘要**

肾病综合征（NS）主要表现为大量蛋白尿(3.5g/d)和低蛋白血症（30g/L），常有水肿和高脂血症。其病理主要有5种：微小病变（MCD）、系膜增生性肾炎（MsPGN）、局灶节段肾小球硬化（FSGS）、系膜毛细血管性肾炎（MPGN）、膜性肾病（MN）。MN是目前成人肾病综合征的主要病因，是一种器官特异性的自身免疫性疾病。根据病因可分为特发性膜性肾病(IMN)和继发性膜性肾病(SMN)。IMN占成人肾病综合征的20~40%， IMN患者预后差异显著，约1/3患者不需治疗即可自发缓解；约1/3患者单纯应用激素或激素合并免疫抑制剂治疗后，表现为持续性蛋白尿；另约1/3患者经上述治疗后无效，在5～15年问发展为终末期肾脏病(ESRD)。

IMN的诊断以病理为主，其典型的病理特征是免疫复合物沉积于肾小球基底膜上皮细胞和肾小球基底膜弥漫性增厚，引起足细胞亚致死性损伤和肾小球滤过屏障的破坏，最终导致大量蛋白尿，易合并血栓栓塞性并发症。随着自身抗原磷脂酶A2受体(PLA2R)和I型血小板域蛋白7A(THSD7A)的发现，IMN的研究和诊治进入了分子时代，其中PLA2R因其阳性率高，特异性强，其检测结果已在IMN的诊治中得到广泛应用。血清抗PLA2R抗体在IMN中阳性率高达89％，SMN及其他非膜性肾小球疾病中未发现阳性者，故目前认为血清抗PAL2R抗体有助于IMN的诊断，且具有高敏感性和高特异性。联合肾组织PLA2R抗原和血清抗PLA2R抗体诊断IMN较血清PLA2R抗体有更高的敏感性。此外，抗PLA2R抗体还与疾病严重程度、治疗反应、复发及预后等相关。

治疗方面，因IMN有1/3的自发缓解倾向，对于尿蛋白＜4g/d的患者可暂不予激素和免疫抑制剂，仅给予ACEI或ARB，以及抗凝降脂等对症支持处理，6个月后根据疗效决定是否需用免疫抑制剂，不主张单独使用激素或吗替麦考酚酯；初始患者首选激素联合烷化剂和钙调磷酸酶抑制剂（CNI），例如他克莫司和环孢素；对于反复发作的患者除了重复初始方案外，CD20单克隆抗体例如利妥昔单抗也可达到较好的临床缓解。

**关键词** 膜性肾病； 诊断； 免疫抑制剂； 治疗

**英文摘要**

Nephrotic syndrome (NS) is mainly manifested as a large amount of proteinuria (3.5g / d) and hypoproteinemia (30g / L), often with edema and hyperlipidemia. There are five main pathologies: MCD, mesangial proliferative nephritis (MsPGN), focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), mesangial capillary nephritis (MPGN), and membranous nephropathy (MN). . MN is currently the main cause of adult nephrotic syndrome and is an organ-specific autoimmune disease. According to the etiology, it can be divided into idiopathic membranous nephropathy (IMN) and secondary membranous nephropathy (SMN). IMN accounts for 20 to 40% of adult nephrotic syndrome. The prognosis of patients with IMN is significantly different. About 1/3 of patients can resolve spontaneously without treatment. About 1/3 of patients are treated with hormones or hormones combined with immunosuppressants. Persistent proteinuria; about a third of the patients were ineffective after the above treatment, and developed into end-stage renal disease (ESRD) within 5 to 15 years.

The diagnosis of IMN is mainly based on pathology. Its typical pathological feature is the deposition of immune complexes on the glomerular basement membrane epithelial cells and diffuse thickening of the glomerular basement membrane, causing sublethal injury of podocytes and glomerular filtration. The destruction of the barrier eventually leads to a large amount of proteinuria, which is easily associated with thromboembolic complications. With the discovery of the autoantigen phospholipase A2 receptor (PLA2R) and type I platelet domain protein 7A (THSD7A), the research and diagnosis of IMN have entered the molecular era. Among them, PLA2R has a high positive rate and strong specificity, and its test results It has been widely used in the diagnosis and treatment of IMN. The positive rate of serum anti-PLA2R antibody in IMN is as high as 89%. No positive results were found in SMN and other non-membrane glomerular diseases. Therefore, it is currently believed that serum anti-PAL2R antibody is helpful for the diagnosis of IMN, and has high sensitivity and high sensitivity. Specificity. The combination of kidney PLA2R antigen and serum anti-PLA2R antibody has a higher sensitivity in the diagnosis of IMN than serum PLA2R antibody. In addition, anti-PLA2R antibodies are also related to disease severity, treatment response, relapse and prognosis.

In terms of treatment, because IMN has a one-third spontaneous remission tendency, for patients with urine protein <4g / d, hormones and immunosuppressants may be temporarily omitted, and only ACEI or ARB, and anticoagulant and lipid-lowering symptomatic support treatment, 6 After a month, decide whether to use an immunosuppressive agent based on the efficacy. The use of hormones or morphincoline alone is not recommended; hormones combined with alkylating agents and calcineurin inhibitors (CNI), such as tacrolimus, are preferred for initial patients. And cyclosporine; in addition to repeating the initial protocol for patients with recurrent attacks, CD20 monoclonal antibodies such as rituximab can also achieve better clinical response.

**Key words** Membranous nephropathy；Diagnosis ；Immunosuppressant ；Treatment

**时间** 2019年度

**地点** 南昌大学第一附属医院肾内科会议室

**决策者** 李秋月

**关键问题**：

1、PLA2R在膜性肾病中的作用；

2、膜性肾病的免疫抑制治疗方案；

3、CD20单抗在膜性肾病中的应用；

4、对于反复发作的膜性肾病如何处理；

5、如何应对膜性肾病的并发症和药物副作用；

**背景**

膜性肾病(membranous nephropathy，MN)是成人肾病综合征常见的病理类型之一。MN自然病程预后差异较大，约1/3的患者可出现自发性缓解，然而仍有30％～40％的患者疗效不佳，在5-15年内进展至终末期肾脏病。随着肾穿刺活检技术和登记系统的普及和发展，MN流行病学特点逐渐被认知，近年来，随着空气等环境污染的加剧以及肾活检的广泛开展，膜性肾病发病率增长迅猛，从2000年到2014年，其在中国肾活检病人中发病率由7.1％增长为24.9％。以此种形势发展下去，膜性肾病即将超越IgA肾病而成为中国患者肾病的主要类型。

1. **临床：**

1、大量蛋白尿：是指每日尿液丢失蛋白质多达3.0~3.5g，儿童为50mg/kg/d。由于肾小球滤过膜通透性异常，即机械屏障和电荷屏障损伤。机械屏障损伤，尿液中以大分子和中分子蛋白质为主；电荷屏障损伤，带负电荷的白蛋白漏出增加。

2、低蛋白血症：是指血清白蛋白低于30g/L，原因除了通过肾小球基底膜漏出外；肾小管分解白蛋白能力也增加；胃肠道水肿，蛋白吸收能力下降。需要注意的是，有些药物在血液中是和白蛋白结合存在的，当白蛋白下降后，血中游离的药物水平增高，常规剂量也可产生毒性和不良反应。

3、水肿：其主要原因是血浆胶体渗透压下降，体液渗出至组织间隙；其次心房利钠肽和脑利钠肽水平升高，导致水钠出溜；最近提出分子理论，即集合管主细胞上的上皮钠通道过于活跃导致钠重吸收增加。

4、高脂血症：由于脂质产生增多代谢减少，NS时肝脏中合成胆固醇的限速酶升高，而降解胆固醇的限速酶降低，使肝脏过度合成胆固醇，高脂血症进一步加重肾脏损伤。

5、膜性肾病除以上特点外，自身特点表现为发病高峰在30~50岁，男：女=2:1，女性比男性预后好；80%表现为肾病综合征，蛋白尿为非选择性；30~50%的患者有镜下血尿，罕见肉眼血尿；50%患者合并高血压；30%患者缓慢进展至慢性肾功能不全，甚至肾衰竭；部分患者合并抗肾小球基底膜型肾炎；还有一个显著特点是易合并静脉血栓，以肾静脉血栓相对多见，4~52%，双侧肾静脉血栓可致少尿和急性肾损伤。

**二、病理：**

1、早期肾脏肿大、苍白，晚期肾脏大小仍可正常或略小。

2、光镜和电镜病理特点是肾小球基底膜上皮下免疫复合物沉积及基底膜增厚变形，一般无内皮和系膜增生；

1. 免疫荧光检查IgG和C3呈细颗粒状弥漫性沉积于肾小球毛细血管袢。

4、为鉴别特发性膜性肾病(IMN)和继发性膜性肾病(SMN)，需常规进行PLA2R抗原和IgG亚型染色，PLA2R抗原阳性和IgG4阳性提示IMN，SMN主要是IgG1、IgG2、C1q阳性，PLA2R抗原阴性。约20％的MN是由继发性因素引起的(包括自身免疫性疾病、感染、乙型肝炎、肿瘤、药物及毒物等)，IMN占我国原发性肾小球肾炎的9.89％。

1. 膜性肾病可分四期：Ⅰ期多可缓解，甚至恢复正常，Ⅱ期亦较好，Ⅲ~Ⅳ期预后不佳。

I期基底膜基本正常，可见较小而分散的电子致密物，沿基底膜上皮侧不规则分布；II期沉积物数目增加，并见钉突形成，广泛的上皮细胞足突消失；III期钉突融合，沉积物失去原来均匀的质地而变得不规则和稀疏，呈虫蚀状；IV期基底膜明显增厚且不规则，沉积物的电子密度降低。

**三、特异性抗体**

肾脏穿刺活检虽为其诊断金标准，但也是高风险的创伤性检查手段，部分患者常由于年龄或合并其他并发症而无法进行肾活检以排除其他与MN临床症状相似的肾脏疾病。2009年Beck 等首次报道了足细胞M型磷脂酶A2受体（PLA2R)作为靶抗原使机体产生自身免疫性抗体，其阳性率在IMN患者中高达70％-75％，从而首次确定了IMN的器官特异性自身免疫性质；2014年Tomas等发现了第二种足细胞自身抗原， 即1型血小板反应蛋白结构域7A（THSD7A），其阳性率占IMN患者的2.5％-5.0％，相对弥补了PLA2R阴性IMN患者鉴别诊断的不足。现已明确IMN患者中PLA2R抗体阳性或THSD7A抗体阳性的患者占绝大多数（约80％）；再加上对其余血清中两种抗体均为阴性的患者（约20％）肾穿标本进行抗体免疫染色，仍可进一步发现5％-10％的患者有免疫复合物沉积。即80％-90％先前被定义为IMN的病例已找到病因，明确被证明是靶抗原引起的自身免疫性疾病。已有专家提出采用“PLA2R相关性膜性肾病”这个术语。

对这两种抗体血清学检测结果的解读如下：

1、PLA2R抗体的血清学检测对于IMN的诊断特异度高达90％，敏感度达到70％-80％ ；而THSD7A抗体特异度接近100％，灵敏度为2.5％-5.0％。因此，患者体内是否出现PLA2R抗体或THSD7A抗体，可在鉴别原发性或继发性膜性肾病时为临床决策和免疫病理学提供重要的证据支持。

2、虽然此两种抗体普遍被认为是相互排斥的，然而也有发现两种抗体同时为阳性的报道。3、对于两种抗体均为阴性的现象，可能是由于现有检测方法灵敏度的限制，或病情新近发生了自身免疫状态的缓解，又或者还存在其他未知致病抗原及特异性自身抗体等。

4、血清PLA2R抗体和THSD7A 抗体阴性并不能完全排除IMN的可能性。

5、也有个别报道SMN患者中出现血清PLA2R抗体阳性的现象，很可能是由于IMN和系统性疾病同时发生，如结节病或恶性肿瘤等。

6、60％的THSD7A相关性MN女性患者发生在育龄期，育龄期女性IMN患者更应考虑进行血THSD7A抗体的检测。

PLA2R抗体和THSD7A抗体的临床意义：

1、诊断IMN：由于绝大多数IMN患者PLA2R抗体或THSD7A抗体血清学检测为阳性，而SMN患者两种抗体血清学检测均为阴性。因此，临床上可利用PLA2R抗体或THSD7A抗体血清学检测来辅助诊断IMN，对于不能或不愿意接受肾穿刺检查的老年肾病综合征患者尤其可以获益。如果血清其中一种抗体阳性即能基本上考虑为IMN；如果两种抗体血清学检测均为阴性，尽管不能完全排除IMN，但是应该把更多的精力放在检查其他肾脏病上。

2、病情监测：抗体的滴度可以监测病情的变化。一般情况下，血清抗体水平高的患者往往蛋白尿排泄量大、血浆白蛋白浓度低、肾功能下降速度快，或者虽然当前肾功能正常但随后肾功能下降的风险较高，应及时调整治疗方案，加强防护，密切监测 ；而当血清抗体滴度逐渐下降时，则说明病情有所缓解。相比于蛋白尿的变化，血清PLA2R抗体滴度变化得更早且更快。

3、指导治疗：血清两种抗体滴度与疾病活动密切相关，不仅可以评价疗效，监测病情，也可为制定治疗方案提供重要参考依据 。当血清抗体从高水平明显下降时，说明患者之前所接受的治疗有效；当血清抗体一直维持在低水平状态时，则强烈提示患者正处于自发缓解期，故建议保守治疗。反之，则提示治疗无效，或正处于肾病综合征和肾功能进行性丧失的进展期，则提倡及时开展免疫抑制治疗。

4、判断预后：治疗结束时的血清抗体水平可有效预测远期预后，且往往先于临床症状复发数月，而肾穿组织PLA2R免疫荧光染色结果与蛋白尿严重程度及预后无相关性。肾移植后血清PLA2R抗体的持续存在或重现预示着疾病的复发。THSD7A相关性MN患者，患恶性肿瘤的风险更大，因此需要进行更严密的肿瘤筛查 。

5、肾组织PLA2R抗原表达有助于IMN的诊断，虽然肾组织中PLA2R抗原的表达与IMN的临床特点无相关性，但是肾组织PLA2R抗原表达与否可能与IMN的病理分期有相关性，并且肾组织PLA2R抗原阴性IMN患者较阳性者有更好的缓解率。

**四、常见并发症**

1、感染：原因①免疫抑制剂的使用；②尿中丢失大量IgG；③B因子缺乏；④营养不良；⑤转铁蛋白和锌大量从尿中丢失；⑥局部的积水和皮肤水肿。临床常见感染：原发性腹膜炎、蜂窝组织炎、呼吸道感染和泌尿道感染。

2、静脉血栓形成：其产生的基础是促凝集和促凝血因子的增高，抗凝集和抗凝血因子的下降及纤维蛋白溶解机制的损害；加重因素是激素和利尿剂的使用；此外高脂血症也是高凝因素。膜性肾病患者静脉血栓的发生率高达50%，其他病理类型发生率5~16%，当血浆白蛋白＜20g/L时，肾静脉血栓形成的危险性增加。除肾静脉血栓多见外，外周深静脉血栓形成率约为6%，肺栓塞的发生率约为7%，其他静脉累及罕见。

3、急性肾损伤：为NS最严重的并发症，原因①血容量下降，肾脏灌注减少；②肾间质水肿压迫肾小管；③药物引起急性间质性肾炎；④双侧肾静脉血栓形成；⑤蛋白管型堵塞远端肾小管；⑥急进性肾小球肾炎；⑦肾炎活动；⑧心源性因素。

4、肾小管功能减退：儿童多见，其机制主要是肾小管对滤过蛋白的大量重吸收，使肾小管上皮细胞损害以及肾小球疾病减少肾小管血供，提示预后不良。

5、骨和钙代谢异常：主要表现为低钙血症，原因是NS时VitD结合蛋白和VitD的复合物从尿中丢失，使活性VitD3水平下降；此外尿钙的丢失也是低钙血症的常见原因。

6、内分泌及代谢异常：尿中丢失甲状腺结合蛋白、皮质激素结合蛋白、铜蓝蛋白、转铁蛋白和白蛋白，导致甲状腺功能异常、血清铜、铁、锌浓度下降。

1. **诊断**

1、临床上根据大量蛋白尿(3.5g/d)和低蛋白血症（30g/L）、水肿和高脂血症即可做出诊断。排外系统性红斑狼疮、紫癜性肾炎、乙肝病毒相关性肾炎、糖尿病肾病、骨髓瘤肾病、淀粉样肾病等继发因素，即可诊断原发性肾病综合征。继而通过肾穿刺活检明确病理类型。

2、血清PLA2R和THSD7A抗体，这2个抗体刷新了对膜性肾病的诊断，使其的确诊不再依赖于肾活检，并且抗体滴度和疾病预后明显正相关，不但能诊断疾病，还能指导治疗。

**六、治疗**

1、使用激素和免疫抑制剂指针：至少具备以下条件之一，才考虑使用。①经过至少6个月的降压和降蛋白（ACEI/ARB），尿蛋白持续超过4g/d，且维持在基线水平50%以上，无下降趋势（1B）；②存在与肾病综合征相关的严重、致残或威胁生命的临床症状（1C）；③在确诊后6~12月内血清肌酐升高≥30%，但eGFR≥30ml/（min·1.73m2），且非NS并发症所致（2C）；④对于eGFR＜30ml/（min·1.73m2）及肾脏体积明显缩小（长径＜8cm）者，或同时存在严重或潜在的威胁生命的感染患者，建议避免使用免疫抑制剂（未分级）。

2、免疫抑制剂的使用方法：目前最佳循证医学证据的是激素联合烷化剂或钙调磷酸酶抑制剂（CNI）治疗。①初始治疗推荐6个月交替使用激素和烷化剂，6个月治疗无缓解考虑治疗无效；②初始治疗替代方案CNI：不愿接受激素和烷化剂，或存在治疗禁忌症，推荐应用环孢素和他克莫司至少6个月；若6个月仍未达到完全或部分缓解，建议停止使用；若达到完全或部分缓解，则在4~8周内减量至50%，全疗程至少12个月；不建议单独使用激素和吗替麦考酚酯作为初始治疗；③对初始激素/烷化剂治疗抵抗建议改用CNI，初始CNI抵抗的患者，改激素/烷化剂治疗；④对于复发的患者，激素/烷化剂治疗方案仅可再用一次；儿童最多只能用一个疗程；⑤其他免疫抑制剂：利妥昔单抗、吗替麦考酚酯、ACTH等。

3、高凝血症和静脉血栓的治疗：①预防：白蛋白＜25g/L，并伴有其他血栓危险因素，建议口服华法林预防性抗凝；②已有肾静脉或其他部位血栓者，给与肝素、低分子肝素、尿激酶溶栓。

4、治疗的最新进展：CD20是一个相对分子质量33000～35000的非糖基化跨膜蛋白，可在前体B细胞、正常B细胞表面表达，而不在造血干细胞、正常浆细胞和其它正常组织出现。CD20与跨膜钙通道信号传导、细胞周期和B细胞增殖有关。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型的抗CD20单克隆抗体，主要是通过清除B细胞、阻断抗体产生而发挥作用，其机制包括抗体依赖的或补体依赖的细胞毒作用、抗增殖效应或诱导凋亡。利妥昔单抗已用于狼疮肾炎、IgA肾病、微小病变肾病、局灶节段性肾小球硬化、纤维样肾小球病以及膜性肾病的治疗，但仅在少数肾脏病(狼疮肾炎和ANCA相关血管炎)中进行过利妥昔单抗的随机对照研究。利妥昔单抗也开始应用于IMN的治疗中。利妥昔单抗是一种特异性针对B淋巴细胞表面CD20的人鼠单克隆抗体，能与CD20抗原高亲和力结合，从而导致B淋巴细胞的清除。由于CD20仅表达于B淋巴细胞，因而利妥昔单抗可有效避免广泛的免疫抑制，安全性。它最早被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于非霍奇金淋巴瘤的治疗。

膜性肾病的动物模型研究提示，自身反应性B细胞可通过产生抗体引起肾小球滤过屏障受损及蛋白尿大量流出。Cohen进一步比较了膜性肾病、微小病变、局灶节段硬化性肾病的肾间质CD20mRNA表达。发现膜性肾病CD20mRNA表达率最高，且其肾间质可见灶性或弥漫性B细胞浸润，以此认为B细胞可作为抗原传递细胞在膜性肾病的致病机制中起重要作用。选择性的抑制B细胞可有效减少致病抗体的产生，从而缓解膜性肾病。在PLA2R抗体阳性的IMN患者中，起始治疗时低血清PLA2R抗体滴度及使用利妥昔单抗治疗6个月后抗体转阴可有效预示疾病缓解。而PLA2R抗体滴度升高的患者均出现了复发，故认为PLA2R抗体滴度的演变早于临床症状的改变，可以监测病情的活动性，并预测疗效和病情复发。抗PLA2R抗体滴度越高，低白蛋白血症及蛋白尿越严重。抗PLA2R抗体基线滴度低且治疗6个月时抗体转阴，是预测病情缓解的强指标。CDl9+B细胞计数也是治疗前后监测的指标。利妥昔单抗治疗1个月时CDl9+B细胞已被完全清除，而3个月时CDl9+B细胞计数开始恢复，在6个月时多数患者的CDl9+B细胞计数仍低于参考范围，但其平均水平高于相同剂量的利妥昔单抗治疗ANCA相关血管炎和类风湿关节炎患者的CDl9+B细胞计数；CDl9+B细胞基线水平，与治疗后1年和2年时的尿蛋白变化没有相关性，也与用药后尿蛋白开始降低的出现时间无关。

利妥昔单抗副作用轻，耐受性良好。其副作用主要表现为感染、进展性多灶性脑白质病变(PML)及过敏。利妥昔单抗引起重症感染的几率(10％)与安慰剂组相近(12％)。而对于PML的发病，据文献报道仅出现在利妥昔单抗与多个免疫抑制剂连用时发，其发病率与单用免疫抑制剂相近，提示利妥昔单抗在PML的发病机制中不起主要作用。利妥昔单抗易过敏，建议在注射前加用10mg抗组胺药及500mg氢化可的松，可有效减少过敏的发生。

研究中常用的治疗方案如下：(1)375 mg/m2，每周1次，连续4次；(2)1g/次,每2周1次，连续2次，如随访6个月时仍有肾病范围蛋白尿，可重复该方案1次。药代动力学方面，两种方案中利妥昔单抗的血药浓度水平相当，利妥昔单抗的清除率为(0.472±0.019)L/d，分布容积为(7.05±0.39)L，半衰期为11.5 d。B细胞清除的程度与利妥昔单抗的血药浓度无关，前一种方案能更有效地清除B细胞，但是降低尿蛋白方面却与后一种方案类似。需要指出的是，上述观察性研究为了排除激素及其它免疫抑制剂的作用，仅利妥昔单抗单药治疗IMN，如果同时联合糖皮质激素和(或)其它免疫抑制剂，能否进一步提高膜性肾病缓解率尚无研究证实。第二种研究方案中单次利妥昔单抗剂量较大，而中国人体表面积相对较小，故该方案利妥昔单抗剂量是否适合中国膜性肾病患者值得商榷.

目前已有二代及三代的CD20单抗，如obinutuzumab和奥法木单抗(ofatumumab)。奥法木单抗为人源性CD20单抗，其针对CD20上特异性的表位，可增加与CD20的亲和力及延长解离时间，从而有效清除对利妥昔单抗抵抗的自身免疫紊乱的B细胞。利妥昔单抗抵抗的肾病综合征患者采用奥法木单抗治疗可有效降低尿蛋白。奥法木单抗安全性佳，少有副作用发生，为IMN的治疗带来了可观的前景。

总之，膜性肾病是非常具有代表性的病理类型，它占了原发性肾小球疾病的1/3，其起病缓，病程进展慢，被大多数病人所忽视，待出现明显临床症状已进入了肾功能不全阶段，丧失了免疫抑制剂的使用时机。提高对该案例的认识能有效提高专业研究生对肾小球疾病的认识。本单位为南昌大学第一附属医院，为全省最大的综合性医院，肾脏内科有固定床位80张，门诊年人次近5万人，肾活检每年400余人，有大量的肾病综合征患者，每年可诊断肾病综合征100余例，有充足的教学资源。

**病案内容**

患者，女性，50岁，患者于2012年因水肿蛋白尿，诊断肾病综合征，我院肾活检示为Ⅱ期膜性肾病，给予ARB和抗凝降脂治疗半年后无明显好转，给予他克莫司、雷公藤多甙片、强的松6片口服。2013年发现血糖高，考虑类固醇性糖尿病，给予口服降糖治疗，激素减量。2015年7月因治疗效果欠佳，反复全身水肿，复查肾活检为Ⅲ期膜性肾病，2016年3月14日给予环孢素2粒，每日2次，10月14日因疗效欠佳再次停环孢素改他克莫司。2017年3月22日因疗效欠佳停他克莫司，改环磷酰胺，2018年5月因咳嗽咳黄痰考虑肺部感染停激素，8月17日停环磷酰胺，10月26日改来氟米特。2019年1月因疗效欠佳第三次入院，入院前的化验结果如下：

辅助检查：

2016年9月21日白蛋白22.4g/L，空腹血糖7.24mmol/L，胆固醇5.54 mmol/L，24小时尿蛋白定量4.5g，肝肾功能正常；

2017年2月10日他克莫司浓度7.5µg/L，尿蛋白2+，白蛋白20.3 g/L，空腹血糖7.8 mmol/L，甘油三酯3.02 mmol/L，血常规正常，肝肾功能正常；

2018年3月8日尿蛋白3+，白蛋白28 g/L，空腹血糖20.09 mmol/L，胆固醇9.05 mmol/L，甘油三酯5.42 mmol/L，尿蛋白肌酐比（PCR）7.27mg/g；血常规正常，肝肾功能正常；

2018年4月12日尿蛋白2+，白蛋白29.6 g/L，空腹血糖6.11 mmol/L，胆固醇7.58 mmol/L，尿PCR5.7 mg/g；血常规正常，肝肾功能正常；

2018年5月10日尿蛋白3+，白蛋白28.1 g/L，空腹血糖10.9 mmol/L，餐后血糖15 mmol/L，胆固醇7.98 mmol/L，甘油三酯10.21 mmol/L，尿PCR6.54 mg/g；血常规正常，肝肾功能正常；

2018年6月14日尿蛋白3+，白蛋白27.5 g/L，空腹血糖7.65 mmol/L，餐后血糖10.1 mmol/L,尿PCR5.51 mg/g；血常规正常，肝肾功能正常；

2018年7月20日尿蛋白3+，白蛋白28.2 g/L，空腹血糖7.69 mmol/L，餐后血糖9.7 mmol/L，胆固醇6.51 mmol/L，甘油三酯15.63 mmol/L，尿PCR2.7 mg/g；血常规正常，肝肾功能正常；

2018年8月17日尿蛋白3+，白蛋白25.8 g/L，空腹血糖7.55 mmol/L，餐血糖8.6 mmol/L，胆固醇6.32 mmol/L，甘油三酯6.1 mmol/L，尿PCR7.78 mg/g；血常规正常，肝肾功能正常；

2018年9月20日尿蛋白3+，白蛋白27.2 g/L，空腹血糖6.98 mmol/L，甘油三酯5.16 mmol/L，肌酐94µmol/L，尿PCR5.1 mg/g；血常规正常，肝功能正常；

2018年10月26日尿蛋白3+，白蛋白29.4 g/L，空腹血糖7.77 mmol/L，餐后血糖8.8 mmol/L，胆固醇7.43 mmol/L,肌酐88µmol/L，尿PCR6.59 mg/g；血常规正常，肝功能正常；

2018年11月23日尿蛋白3+，白蛋白30.2g/L，空腹血糖7.04 mmol/L，餐后血糖8.8 mmol/L，胆固醇6.88mmol/L,甘油三酯5.81 mmol/L；肌酐130.9µmol/L，尿PCR5.73 mg/g；血常规正常，肝功能正常。

患者2018年9月肌酐开始逐渐升高，88~130µmol/L。2019年1月因疗效欠佳第三次入院治疗，综合 评估病情后行利妥昔单抗600毫克静脉，2周1次，共用2次。2016年发现高血压病史。入院查体：血压136/85mm/Hg，体型肥胖，满月脸，颜面下肢轻度水肿，心肺查体无异常，腹部膨隆，移动性浊音阴性。患者目前服用的药物是代文、拜阿司匹林、阿法骨化醇、立普妥、来氟米特、拜糖平。检查检验如下：

2019年1月24日再次入院后化验PLA2R抗体滴度332RU/Ml，尿蛋白3+，白蛋白28.6g/L，空腹血糖8.25 mmol/L，胆固醇7.16mmol/L,甘油三酯7.91 mmol/L；肌酐80.9µmol/L，尿PCR7.92 mg/g；血常规正常，肝功能正常；心电图和肺部CT正常；彩超双肾大小正常，结构尚清晰；

2019年2月28日尿蛋白3+，白蛋白30g/L，空腹血糖8.47 mmol/L，胆固醇6.98mmol/L,甘油三酯8.11 mmol/L；肌酐130.9µmol/L，尿PCR9.58 mg/g；血常规正常，肝功能正常；

2019年3月28日PLA2R抗体滴度77.5RU/Ml，尿蛋白3+，白蛋白27.4g/L，空腹血糖8.27 mmol/L，胆固醇9.08mmol/L,甘油三酯9.93 mmol/L；肌酐79.4µmol/L，尿PCR7.40 mg/g；血色素111 g/L，肝功能正常；

2019年4月25日尿蛋白3+，白蛋白28.3g/L，空腹血糖7.47mmol/L，胆固醇10.6mmol/L,甘油三酯14.5 mmol/L；肌酐79.7µmol/L，尿PCR4.76 mg/g；血色素108 g/L，肝功能正常；

2019年5月23日尿蛋白3+，白蛋白28.9g/L，空腹血糖8.59 mmol/L，胆固醇6.4mmol/L,甘油三酯8.28mmol/L；肌酐99µmol/L，尿PCR4.99 mg/g；血常规正常，肝功能正常；PLA2R抗体滴度130RU/Ml；

2019年 6月27日尿蛋白3+，白蛋白30.6g/L，空腹血糖6.86 mmol/L，胆固醇13.41mmol/L,甘油三酯20.61mmol/L；肌酐97.7µmol/L，尿PCR3.94 mg/g；血常规正常，肝功能正常；

2019年 8月1日尿蛋白3+，白蛋白30.2g/L，空腹血糖6.24mmol/L，胆固醇11.65mmol/L,甘油三酯18.65mmol/L；肌酐85.6µmol/L，尿PCR9.53 mg/g；血常规正常，肝功能正常；

2019年 8月29日尿蛋白3+，白蛋白28.9g/L，空腹血糖6.53mmol/L，胆固醇10.35mmol/L,甘油三酯13.48mmol/L；肌酐97.5µmol/L，尿PCR8.14 mg/g；血常规正常，肝功能正常；

2019年 9月27日尿蛋白3+，白蛋白30.4g/L，空腹血糖7.07 mmol/L，胆固醇11.22mmol/L,甘油三酯16.88 mmol/L；肌酐102.5µmol/L，尿PCR6.47mg/g；血常规正常，肝功能正常；

2019年 10月24日尿蛋白3+，白蛋白28.3g/L，空腹血糖7.45 mmol/L，胆固醇11.72mmol/L,甘油三酯16.62 mmol/L；肌酐89µmol/L，尿PCR6.02 mg/g；血常规正常，肝功能正常；

2019年 11月22日尿蛋白3+，白蛋白31g/L，空腹血糖8.6 mmol/L，胆固醇6.33mmol/L,甘油三酯2.85mmol/L；肌酐108.4µmol/L，尿PCR5.46 mg/g；血常规正常，肝功能正常；

**病案小结**

该病案是的肾病综合征-膜性肾病患者，该患者2012年起病，诊断肾病综合征，当时肾功能正常，同年肾活检示为Ⅱ期膜性肾病，给予ARB和抗凝降脂治疗半年后无明显好转，给予他克莫司、雷公藤多甙片、强的松6片口服后病情仍无好转。2013年发现血糖高， 2015年7月因治疗效果欠佳，反复全身水肿，复查肾活检发展为Ⅲ期膜性肾病，2016年停他克莫司改服环孢素，后因疗效欠佳再次停环孢素改他克莫司。2017年改环磷酰胺，2018年改来氟米特。患者2018年9月肌酐开始逐渐升高。2019年1月PLA2R抗体滴度332RU/Ml，行利妥昔单抗600毫克静脉，2周1次，共用2次，后复查PLA2R抗体滴度下降77.5RU/Ml，但临床疗效仍欠佳，5月复查PLA2R抗体滴度上升至130RU/Ml，患者因经济原因不愿再用美罗华。该病例虽然不是一个成功的案例，但只有从失败的案例中才能总结出更多的临床经验。该病案内容丰富，从临床到病理，药物的使用和并发症的处理，再到治疗均有很好教学价值，既有疾病本身的并发症，又有药物相关性并发症，在患者始终疗效欠佳的情况下，可以促使学生仔细分析病情，深入思考诊治难题，查阅最新文献报道，可提高本专业的研究生对肾病综合征的深度认识。

**附件**  膜性肾病PPT；

**思考题**

1. 该患者是否可诊断为难治性肾病综合征？难治性肾病综合的诊断标准是什么？
2. 尿PCR和24小时尿蛋白定量有何区别？能否替代24小时尿蛋白定量？
3. Ⅱ期Ⅲ期膜性肾病有何区别？
4. 该病案的肾功能不全考虑什么原因？
5. MN是不是属于足细胞病？足细胞病有哪些病理类型？
6. 原发性MN的特异性抗体有哪些？意义何在？
7. 该患者使用激素和他克莫司治疗后不久就出现类固醇性糖尿病，该如何应对？激素和他克莫司是否应该停药？
8. 目前用的来氟米特是否有理论依据？
9. 该患者除了吗替麦考酚酯没用过，其余的免疫抑制剂均用过，是否可考虑使用吗替麦考酚酯？该药在难治性肾病综合征的临床疗效怎样？
10. 利妥昔单抗目前在膜性肾病的使用现状怎样？其使用的注意事项有哪些？
11. 该患者几乎所有的免疫抑制剂均使用过，疗效均欠佳，下一步如何治疗？

**分析总结思考题，提出下一步方案**

1. 难治性肾病综合征的定义目前认为足量激素治疗8~12周病情仍未缓解的肾病综合征，该患者可以诊断难治性肾病综合征。
2. 尿PCR是尿蛋白肌酐比，能够可靠的反映24小时尿蛋白量；具有快速、简便、精确特点，为临床上理想的定性、定量诊断蛋白尿和随访的指标，可以替代[24小时尿蛋白定量](https://baike.baidu.com/item/24%E5%B0%8F%E6%97%B6%E5%B0%BF%E8%9B%8B%E7%99%BD%E5%AE%9A%E9%87%8F)。临床上最常采用的24h尿蛋白测定法，具较高的准确性（正常值小于0.15g/24h），但因尿样收集过程时间长，受患者依从性影响较大，尤其在低龄患儿中收集24小时尿样很困难。所以，即时测定尿蛋白/肌酐比值，来预测24h尿蛋白量就方便得多。
3. Ⅲ期MN比Ⅱ期MN最主要的区别在于钉突有多区域的融合，连接成片，肾小球基底膜致密层明显增厚，脏层上皮细胞足突融合，微绒毛化较Ⅱ期病变明显，且免疫抑制剂效果差，预后不佳。
4. 该病案肾功能不全考虑长期大量蛋白导致的慢性肾功能不全，不考虑肾病综合征急性肾损伤并发症。
5. 足细胞是位于肾小球毛细血管基底膜外侧的脏层上皮细胞，因其胞浆在[基底膜](https://baike.baidu.com/item/%E5%9F%BA%E5%BA%95%E8%86%9C)表面形成伪足样突起而得名。足突之间的裂孔膜（是肾小球滤过的最后一道屏障，因此足细胞损伤将导致蛋白尿出现。原发性足细胞病常以[微小病变](https://baike.baidu.com/item/%E5%BE%AE%E5%B0%8F%E7%97%85%E5%8F%98%22%20%5Ct%20%22_blank)、[局灶节段性肾小球硬化](https://baike.baidu.com/item/%E5%B1%80%E7%81%B6%E8%8A%82%E6%AE%B5%E6%80%A7%E8%82%BE%E5%B0%8F%E7%90%83%E7%A1%AC%E5%8C%96)以及[膜性肾病](https://baike.baidu.com/item/%E8%86%9C%E6%80%A7%E8%82%BE%E7%97%85)的表现形式而发病。而继发性足细胞病常见于感染相关性、药物相关性、金属类药物相关性、自身免疫性、肿瘤相关性、肾移植相关性膜性肾病。
6. 2009年发现了第一个原发性MN的特异性抗体--足细胞抗原M型磷脂酶A2抗体（PLA2R），该抗体仅表达于人肾脏足细胞，可诊断70~80%的原发性MN；2014年又有学者发现了另一个足细胞抗原1型血小板反应蛋白7A域（THSD7A），在肾小球内也仅表达于足细胞，它与PLA2R有类似的分子结构和功能，识别该抗原的自身抗体也主要是IgG4亚型。这2个抗体刷新了对膜性肾病的诊断，使其的确诊不再依赖于肾活检，并且抗体滴度和疾病预后明显正相关，不但能诊断疾病，还能指导治疗、判断预后。
7. 类固醇糖尿病在糖尿病诊断及分型中属于特殊类型，糖皮质激素的使用剂量和时间与类固醇糖尿病的发生密切相关。有研究表明类固醇糖尿病的空腹血糖升高不明显，主要以餐后血糖增高为主，且HbA1C的变化不明显，也无明显三多一少症状，且血糖尿糖值分离，均可与2型糖尿病鉴别。其治疗原则与2型糖尿病一样，首先应考虑糖皮质激素是否减量或停用，因减少糖皮质激素剂量可提高胰岛素的敏感性。由于胰岛素有拮抗激素的作用，并能增强免疫功能、防止感染、纠正代谢紊乱，故认为胰岛素应作为治疗类固醇糖尿病的首选药物。一般以短效胰岛素家长效胰岛素的强化治疗为主，其中短效胰岛素的需要量以中午及晚餐前量大，早餐前少量甚至不用。该患者确诊后激素和他克莫司减量，拒绝胰岛素，给予口服降糖治疗。
8. 目前也有不少研究将来氟米特用于特发性膜性肾病，有些是单用来氟米特、激素联合来氟米特、小剂量激素联合环孢素和来氟米特， 舒洛地特联合来氟米特，来氟米特联合雷公藤多甙片等等，文献不少，也有些独特的效果，但并没有大型循证医学研究，对于已经用过多种药物均无效的膜性肾病，可以适用，但要密切注意肝肾功能和血常规，且其对性腺的抑制作用也较强。
9. 2012年KDIGO指南明确不建议单独使用激素和吗替麦考酚酯（MMF）作为初始治疗，吗替麦考酚酯不作为膜性肾病的一线用药，对于反复发作的，激素、烷化剂、CNI治疗无效的可考虑使用MMF。
10. KDIGO指南不建议利妥昔单抗用于原发性MN的初次治疗。当患者为严重NS，应用标准免疫抑制剂治疗无效时，可考虑选用。在治疗过程中应监测尿蛋白定量和PLA2R抗体滴度以判断临床疗效，指导调整治疗方案。其费用较高，应用患者样本量少，临床报道罕见严重并发症 ，缺乏多中心的随机对照研究，故目前的指南和专家共识中，并未将其列为一线方案。
11. 患者已给与利妥昔单抗治疗，虽然PLA2R抗体滴度下降，但临床并无明显缓解，原因考虑①存在严重的不可逆的慢性肾损害；②体内长寿命浆细胞持续分泌IMN的致病抗体， RTX无法阻断抗体的产生；③自身反应性B细胞CD20抗原结构的改变，RTX无法与特定的位点结合；后两类情况可尝试针对长寿命浆细胞治疗或更换新一代CD20单抗，例如obinutuzumab和奥法木单抗(ofatumumab)。