**案例使用说明**

**肾病综合征-膜性肾病**

**一、教学目的与用途**

1. 该案例主要适用于学习肾病综合征的相关知识，教学对象为专业学位的硕士和博士研究生。
2. 本案例的教学目的：该案例涵盖了肾病综合征患者诊治过程中可能出现的多种问题，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，可以促使学生动态分析病情，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。因此本案例的教学目的主要有：

（1）理解掌握肾病理解和掌握膜性肾病的临床和病理特点，免疫抑制剂的选择和治疗时机；

（2）熟悉肾病综合征的发病机制；

（3）理解和掌握膜性肾病的诊治进展，包括特异性的生物学标志物在膜性肾病中的作用和意义。

**二、涉及知识点**

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.膜性肾病的初始治疗方案和复发的治疗方案

4.膜性肾病如何选择免疫抑制剂治疗

**三、配套教材** 《实用内科学》第15版；《肾活检病理学》第3版；《内科学》第8版

**四、课件**  膜性肾病病案PPT；

**五、启发思考题**

1. 膜性肾病是否属于足细胞病？哪些病理类型有足细胞病？足细胞病的治疗目前有什么治疗方向？
2. 膜性肾病的生物学标志物有哪些？意义何在？
3. 免疫抑制剂的治疗进展有哪些？

**六、分析思路**

继续用药，直至完全缓解，全疗程至少12个月

缓解

无缓解

无缓解

限制蛋白摄入、控制血压给予ARB/ACEI，抗凝降脂治疗，联合激素和免疫抑制剂

限制蛋白摄入、控制血压给予ARB/ACEI、抗凝降脂治疗6个月

限制蛋白摄入、控制血压给予ARB/ACEI、抗凝降脂治疗6个月

高危组

尿蛋白定量≥8g/d，GFR恶化

低危组

尿蛋白定量＜4g/d，GFR正常

改用其他的免疫抑制剂，环孢素、他克莫司、美罗华

继续用药，直至完全缓解，全疗程至少12个月

无缓解

缓解

联合激素和免疫抑制剂

继续用药，直至完全缓解

按慢性肾炎治疗

按其他病理类型治疗

肾穿刺活检是否是MN

积极治疗原发病

有

无

无缓解

缓解

中危组

尿蛋白定量4~8g/d，GFR正常

否

是

排外继发性肾炎：糖尿病肾病、高血压肾病、狼疮性肾炎、淀粉样变、乙肝病毒相关性肾炎

是

是否达到肾病综合征标准

否

水肿蛋白尿患者

**七、理论依据与分析**

一、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；
3. 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. 为鉴别原发和继发性MN，需常规进行PLA2R抗原和IgG亚型染色，PLA2R抗原阳性和IgG4阳性提示原发性MN，继发性MN主要是IgG1、IgG2、C1q阳性，PLA2R抗原阴性。
5. 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。

三、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。

四、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.膜性肾病的诊断除了肾穿刺病理诊断外，2009年发现了第一个原发性膜性肾病的特异性抗体--足细胞抗原M型磷脂酶A2抗体（PLA2R），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），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。

五、治疗：主要参考2012年改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）指南

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；

**八、背景信息**

肾病综合征（NS）是成年人肾小球疾病中最常见的一组临床表现综合征症候群，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。约75%是由原发性肾小球疾病引起，本案例主要学习原发性肾病综合征，其病理类型主要有微小病变肾病（MCD）、膜性肾病(MN)、局灶节段肾小球硬化(FSGS)、IgA肾病。膜性肾病占了原发性肾小球疾病的1/3，近十余年来我国此病的发病率在迅速增长，其在肾穿刺确诊的肾小球疾病中所占的比例，已从2004年的12.2%增长到2014年的24.9%，每年平均增长约13%，现在IMN已是我国40岁以上肾穿刺病例中的首位疾病。原发性肾小球疾病是我国慢性肾功能衰竭的最常见的病因，因此提高原发性肾小球疾病的诊断和治疗成功率是目前临床工作的重点。膜性肾病是非常具有代表性的病理类型，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。

**九、关键要点**

1.肾病综合征的病理类型分型和膜性肾病的临床和病理特点；

2. 膜性肾病的治疗方案与肾病综合征其他的病理类型有何不同；

3.在治疗上的注意事项有哪些；

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；

**十、建议课堂计划**

1. 肾病综合征-膜性肾病的临床特点；10分钟
2. 膜性肾病的病理特点；15分钟
3. 膜性肾病的常见并发症；10分钟
4. 膜性肾病的诊断进展；10分钟
5. 膜性肾病的治疗进展；30分钟
6. 案例内容介绍；10分钟
7. 提出案例思考题；20分钟
8. 分析总结思考题，提出下一步方案；30分钟

**提出案例思考题**

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？足细胞病目前的治疗方向？
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？治疗前应做哪些检查？

**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)、[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)。