

63 例特发性膜性肾病预后分析

刘泽兵, 杨林, 李国刚, 高琦

三峡大学第一临床医学院肾病内科, 湖北 宜昌 443000

【摘要】 目的 分析特发性膜性肾病(IMN)患者经规范治疗的预后。方法 选取三峡大学第一临床医学院 2013—2016 年经肾穿刺活检组织病理诊断为 IMN 的 63 例患者, 以内生肌酐清除率(Ccr)下降 1 倍或进入终末期肾病(ESRD)或死亡作为随访终点, 观察患者经过规范治疗后 1 年、2 年、3 年的疗效。结果 所有患者经过治疗后, 1 年、2 年、3 年的总缓解率分别为 85.7%、81.0%、87.3%; 3 年肾脏生存率为 95.2%。结论 IMN 患者经规范治疗后的总缓解率和肾脏生存率均较好, 且短期预后良好。

【关键词】 膜性肾病; 特发性膜性肾病; 肾病综合征; 预后; 终末期肾病

【中图分类号】 R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)22—2961—03

Prognosis analysis of 63 cases of idiopathic membranous nephropathy. LIU Ze-bing, YANG Lin, LI Guo-gang, GAO Qi. Department of Nephropathy, the First Clinical Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze the prognosis of idiopathic membranous nephropathy (IMN) after standard treatment. **Methods** Sixty-three patients diagnosed by renal biopsy as IMN from 2013 to 2016 in the First Clinical Medical College of Three Gorges University were selected. The end-point of follow-up was a decrease of endogenous creatinine clearance (Ccr) to a half or an end-stage renal disease (ESRD) or death. The curative effect at 1 year, 2 years, and 3 years after standard treatment was observed. **Results** After treatment, the total remission rates of all patients were 85.7%, 81.0% and 87.3% at 1 year, 2 years, and 3 years after standard treatment, respectively. The 3-year renal survival rate was 95.2%. **Conclusion** The overall remission rate and renal survival rate of IMN patients were improved after standard treatment, and the short-term prognosis was good.

【Key words】 Membranous nephropathy; Idiopathic membranous nephropathy; Nephrotic syndrome; Prognosis; End-stage renal disease

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成人肾病综合征最常见的病因, 约占 25%^[1]。根据发病病因分为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN), 约 75% 为 IMN, 约 25% 为 SMN^[2]。MN 病理特征是免疫复合物在肾小球基底膜外侧上皮细胞下沉积引起毛细血管基底膜弥漫性增厚, 钉突形成, 临床表现主要为肾病综合征或非肾病范围的蛋白尿^[3]。本文回顾性分析我院近年来收治的 IMN 患者的临床资料, 观察患者经过规范治疗后的预后情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013—2016 年三峡大学第一临床医学院肾病内科通过肾穿刺组织病理诊断为 IMN 的 63 例患者的临床诊治资料。排除标准: (1)肾活检时已进入终末期肾病^[4] [定义为表皮生长因子(eGFR) < 15 mL/(min · 1.73 m²)]、透析和肾移植; (2)慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎、艾兹病毒感染、自

身免疫性疾病、恶性肿瘤、药物、家族性等有关疾病所致的继发性膜性肾病; (3)有精神疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者入院时的相关基本信息(性别、年龄、血压等)、血常规、血生化(肝功能、肾功能、血脂等)、24 h 尿蛋白定量、内生肌酐清除率、补体(C3、C4)等指标。随访收集患者 24 h 尿蛋白定量、血常规、血生化(肝肾功能)资料。

1.2.2 治疗方法 患者根据需要接受糖皮质激素、免疫抑制剂(如环磷酰胺、他克莫司、环孢多肽 A、赛可平、雷公藤多苷等)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)及对症治疗, 7 例接受 ACEI 或 ARB 及对症治疗, 56 例接受糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗。

1.3 观察指标 随访终止日期为 2019 年 2 月 1 日。观察患者 24 h 尿蛋白定量、血常规、血生化(肝功能)等。随访终点为 Ccr 下降 1 倍或 ESRD 或死亡。观察患者经治疗后 1 年、2 年、3 年的疗效。

基金项目: 湖北省宜昌市医疗卫生科研资助项目(编号: A19-301-04)

通讯作者: 杨林, E-mail: yl68705@163.com

1.4 疗效评价 参考 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)^[5]标准:完全缓解,尿蛋白定量<0.3 g/d,血清白蛋白>35 g/L 和血肌酐正常;部分缓解,尿蛋白定量 0.3~3.5 g/d,且尿蛋白减少达到 50.0%以上,血清白蛋白>30 g/L 和血清肌酐维持稳定;无效,未达到上述标准;复发,达到完全缓解或部分缓解至少 1 个月后,尿蛋白定量上升至 3.5 g/d 以上,总缓解率为完全缓解率与部分缓解率之和^[6]。

1.5 统计学方法 应用 SPSS22.0 软件进行数据统计分析,计数资料用百分数(%)表示;计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内血液指标比较采用方差分析,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 63 例患者中男性 32 例,女性 31 例;年龄 22~72 岁,平均(49.63±10.6)岁。所有患者的平均动脉压及实验室相关检验资料等见表 1。

表 1 63 例患者的实验室血液相关检验数据

指标	异常例数	平均数±标准差	正常范围
平均动脉压(mmHg)	15	98.14±18.5	≤105 mmHg
血红蛋白(g/L)	9	129.11±19.2	≥120 g/L(男) ≥110 g/L(女)
血肌酐(μmol/L)	3	73±24.8	<111 μmol/L
尿素氮(mmol/L)	12	6.1±2.8	<7.1 mmol/L
血尿酸(μmol/L)	16	351±76.5	<420 μmol/L(男) <360 μmol/L(女)
白蛋白(g/L)	61	24.6±7.2	≥40 g/L
总胆固醇(mmol/L)	49	7.12±2.2	<5.2 mmol/L
甘油三酯(mmol/L)	36	2.2±1.6	<1.7 mmol/L
24 h 尿蛋白定量(g/24 h)	63	4.8±4.3	<0.3 g/24 h
内生肌酐清除率(mL/min)	10	128.4±50	≥80 mL/min
补体 C3 (g/L)	8	1.1±0.2	≥0.9 g/L
补体 C4 (g/L)	0	0.3±0.1	≥0.1 g/L

注:1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 治疗效果 63 例患者经治疗后 1 年、2 年、3 年的总缓解率分别为 85.7%、81.0%、87.3%;3 年肾脏生存率为 95.2%。达到完全缓解的平均时间为(13.01±6.3)个月。随访结束,55 例(87.3%)治疗后症状得到缓解伴随肾功能稳定,8 例(12.7%)治疗未缓解,存在持续蛋白尿值高(≥3.5 g/24 h),其中 5 例(7.9%)维持肾功能稳定,3 例(4.8%)达到随访终点,有 1 例 Ccr 下降 1 倍,2 例发展为终末期肾病,1 例女性,2 例男性,见表 2。

表 2 63 例患者的治疗效果比较(例)

时间	完全缓解	部分缓解	无效	复发	总缓解率(%)
第 1 年	31	23	9	10	85.7
第 2 年	35	16	12	5	81.0
第 3 年	42	13	8	2	87.3

2.3 治疗后实验室血液检验指标比较 治疗 3 年后,IMN 患者 24 h 尿蛋白定量从(4.8±4.3) g/24 h 下

降至(1.5±3.5) g/24 h,血清白蛋白从(24.6±7.2) g/L 升高至(39.5±8.0) g/L,差异均有显著统计学意义($P<0.01$);血红蛋白、血肌酐和尿素氮基本维持稳定($P>0.05$),见表 3。

表 3 63 例患者治疗前后实验室血液检验指标比较($\bar{x}\pm s$)

随访时间(年)	血红蛋白(g/L)	血肌酐(μmol/L)	尿素氮(mmol/L)	血清白蛋白(g/L)	尿蛋白定量(g/24 h)
治疗前	129.1±19.2	73±24.8	6.1±2.8	24.6±7.2	4.8±4.3
治疗 1 年	132.3±14.8	72.9±18.5	6.3±2.1	38.1±6.0	1.4±2.3
治疗 2 年	130.4±15.2	77.1±35	6.3±2.2	38.2±8.0	1.9±3.7
治疗 3 年	132.2±14.1	79.3±44.3	6.4±2.4	39.5±8.0	1.5±3.5
F 值	2.153	0.581	0.325	60.374	19.530
P 值	0.103	0.630	0.808	<0.01	<0.01

2.4 治疗后不良反应 有 49 例出现不良反应,不良反应发生率为 77.8%,肝功能异常 25 例,胃肠道不适 34 例,白细胞减少 1 例,糖代谢异常 6 例,肺部感染 8 例,23 例患者存在多种不良反应,给予对症治疗后,上述症状得以好转或恢复正常。

3 讨论

特发性膜性肾病(IMN)是一种常见的肾小球疾病,大约 80% 的成人 IMN 以肾病综合征首诊^[7]。本组 63 例患者初始入院表现为肾病综合征的占 77.8%。随访的患者经规范治疗 24 h 尿蛋白定量和血清白蛋白明显好转,相关临床症状得以缓解,两者同治疗前比较,差异均有显著统计学意义($P<0.01$),血红蛋白、肌酐和尿素氮基本维持稳定,随访结束,患者肌酐和尿素氮分别为(79.3±44.3) μmol/L 和(6.4±2.4) μmol/L,比治疗前略升高,可能因随访结束时 3 例患者到达随访终点以及随着年龄的增加肾功能逐渐下降所致。本文 87.3% 患者 24 h 尿蛋白定量得到有效控制(<0.3 g/d),伴随肾功能稳定,预后良好,提示尿蛋白定量是否缓解与 IMN 患者预后密切相关,临床中应注重降尿蛋白治疗以延缓疾病进展,改善预后。本研究中所有患者达到首次完全缓解需要的平均时间为(13.01±6.3)个月,文献^[8]提出平均缓解时间为首诊后(14.7±11.4)个月,间接表明 IMN 患者治疗观察疗效时间为 3~6 个月,应接受长期治疗。文献^[9]提出 15%~30% IMN 患者经历至少 1 次复发;此外,RIHOVA 等^[10]随访 45 例 IMN 患者发现 31.1% 复发为肾病范围蛋白尿;本组随访的患者在治疗过程中 17 例(27.0%)复发 1 次,这主要与激素停药或减量至 5~10 mg,或免疫抑制剂停药以及相关诱因(上呼吸道感染、劳累

等)有关,故在上述治疗阶段应尤为谨慎,定期复查,避免复发。

本组IMN患者1年、2年、3年的治疗总缓解率分别为85.7%、81.0%、87.3%,3年肾脏生存率为95.2%;LLAN ROZENBERG等^[12]回顾性研究显示81.0%的IMN患者治疗病情得到缓解,文献^[11]表明约70.0%的IMN患者病情得到缓解,肾脏生存率为100%,本报道与既往研究相似,说明IMN患者治疗后短期总缓解率和肾脏生存率均良好。但未经治疗的IMN患者预后欠佳,有研究表明未治疗的IMN患者50%~60%在10~20年发展为终末期肾病^[13]。国外报道30%~40%的IMN患者可以自发缓解,约1/3的患者表现为持续蛋白尿,肾功能保持相对稳定,其余患者5~10年进展为终末期肾病^[14]。本组随访的患者经治疗,11.1%自发缓解,12.7%存在持续性尿蛋白定量值高,其中7.9%肾功能稳定,3.2%到达终末期肾病,低于未经治疗的IMN病程,可能与患者经治疗大量尿蛋白缓解、相关危险因素得到有效控制以及肾功能维持稳定有关;提示IMN患者应积极接受治疗,以延长达到ESRD时间,提高生活质量。虽然随访的IMN患者总体预后较好,仍有2例发展至终末期肾病且一直表现为肾病综合征,给予激素联合免疫抑制剂治疗无效。

目前国内分析特发性膜性肾病患者预后状况较少,本研究随访IMN患者经规范治疗,短期总缓解率和肾脏生存率均较好,预后良好。且本文发现24 h尿蛋白定量的缓解对患者预后尤为重要,在临床中需积极降尿蛋白治疗以改善预后。

参考文献

[1] POZDZIK A, BROCHÉRIOU I, DAVID C, et al. Membranous nephropathy and anti-Podocytes antibodies: implications for the diagnostic workup and disease management [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 6281054.
[2] RONCO P, DEBIEC H. Pathophysiological advances in membranous

nephropathy: time for a shift in patient's care [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9981): 1983-1992.
[3] PONTICELLI C, GLASSOCK RJ. Glomerular diseases: membranous nephropathy—a modern view [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(3): 609-616.
[4] 程一春,葛树旺,骆冉,等. IgA肾病预后及危险因素分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(4): 272-274, 321.
[5] CATTRAN DC, Feehally J, Cook HT, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. *Kidney International Supplements*, 2012, 2(2): 139-274.
[6] 陈忠锋,张建伟,夏楠楠,等. 环孢素A与环磷酰胺联合激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J]. *中国医药科学*, 2014, 4(16): 16-18, 60.
[7] GLASSOCK RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy [J]. *Semin Nephrol*, 2003, 23(4): 324-332.
[8] HLADUNEWICH MA, TROYANOV S, CALAFATI J, et al. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(9): 1417-1422.
[9] POLANCO N, GUTIÉRREZ E, COVARSI A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(4): 697-704.
[10] ZUO K, WU Y, LI SJ, et al. Long-term outcome and prognostic factors of idiopathic membranous nephropathy in the Chinese population [J]. *Clin Nephrol*, 2013, 79(6): 445-453.
[11] RÍHOVÁ Z, MERTA M, MAIXNEROVÁ D, et al. Long-term outcome of patients with idiopathic membranous nephropathy [J]. *Prague Medical Report*, 2006, 107(2): 189-198.
[12] ROZENBERG I, KOTLIROFF A, ZAHAVI T, et al. Outcome of idiopathic membranous nephropathy: a retrospective study [J]. *Isr Med Assoc J*, 2018, 20(3): 186-189.
[13] PONTICELLI C, Passerini P. Management of idiopathic membranous nephropathy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(13): 2163-2175.
[14] DAHAN K, Debiec H, Plaisier E, 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.

(收稿日期:2019-05-24)