

KDIGO关于原发性肾小球肾炎的治疗初步意见

王伟铭(上海交通大学医学院附属瑞金医院 肾脏科, 上海 200025)

2010年第43届美国肾脏病年会(ASN)于2010年11月16日至21日在美国科罗拉多州丹佛市召开。在这次盛会上,多位专家介绍了改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)关于原发性肾小球肾炎的治疗原则(初稿)。这为临床原发性肾小球肾炎的治疗提供了参考。

1 特发性膜性肾病(IMN)

在膜性肾病的治疗患者选择方面,推荐表现为肾病综合征(1C)且具备以下条件之一的患者,才考虑使用皮质激素和免疫抑制剂治疗:①至少经过6个月的降蛋白尿治疗,但尿蛋白仍持续大于4 g/d或维持在高于基线水平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);③6~12个月内血清肌酐升高 $\geq 30\%$,但估算肾小球滤过率(eGFR)不低于 $25\sim 30\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,且上述改变非肾病综合征并发症所致(2C)。

对于血清肌酐持续 $>3.5\text{ mg/dl}$ (eGFR $<30\text{ ml/min}$)及肾脏体积明显缩小者,建议避免使用免疫抑制治疗(未分级)。

1.1 初始治疗方案

(1)推荐初始治疗采用口服和静脉皮质激素(每月交替)以及口服烷化剂,疗程6个月(1B)。

(2)建议治疗首选环磷酰胺,而不是苯丁酸氮芥(CH)(2B)。

(3)除非肾功能出现恶化,推荐初始治疗结束后至少再持续治疗6个月,再评估患者是否达到临床缓解(1C)。

1.2 替代治疗方案

(1)对未选择上述治疗方案或有禁忌证者,推荐使用环孢素A或他克莫司至少6个月(1C)。

(2)若钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)治疗6个月未获得缓解,建议停止继续使用(2C)。

(3)若达到完全或部分缓解,建议CNI剂量按每4~8周的间期逐渐下调至起始剂量的50%,且至少维持12个月(2C)。

(4)在初始治疗期间以及出现不能解释的血清肌酐升高($>20\%$)时,建议监测CNI血药浓度(未分级)。

对于膜性肾病不推荐或不建议使用的初始治疗方案包括:不推荐单独使用皮质激素治疗(1B);不建议单独使用吗替麦考酚酯(MMF)治疗(2C);不建议使用利妥昔单抗作为初始治疗(2D);不建议使用促肾上腺皮质激素(ACTH)作为初始治疗(2C)。

对初始治疗方案抵抗IMN的治疗,如对以烷化剂为基础的初始治疗方案抵抗者,建议使用CNI治疗(2C);对以CNI为基础的初始治疗方案抵抗者,建议使用烷化剂(2C)。

对于IMN肾病综合征复发的治疗,当出现肾病范围蛋白尿复发时,建议重新使用与初始诱导治疗相同的方案(2D);对于初始治疗使用为期6个月糖皮质激素-烷化剂方案的患者,若出现复发,建议该方案仅可再使用1次(2B)。

2 IgA肾病

IgA肾病(IgAN)临床表现多种多样,从孤立性血尿到快速进展的肾小球肾炎;其进展至肾衰竭的速率也各不相同。因此,全面的风险评估对于确定治疗方案和平衡治疗风险是必不可少的。

评估, 包括对肾脏疾病进展风险的评估, 建议用肾脏病理特征评估预后(未分级)。2009年提出的IgA肾病的牛津分型, 已应用于临床, 其预测肾脏病预后的独立病理指标, 包括系膜细胞增生、节段性肾小球硬化、毛细血管内增生和肾小管萎缩/间质纤维化。目前关于肾活检组织病理表现与预后不良之间关联的循证证据不足, 已提出的病理指标包括: 系膜细胞和毛细血管内增生, 广泛的新月体形成, 局灶节段性或全球性肾小球硬化, 肾小管萎缩和间质纤维化。但是, 目前还没有一种客观的、独立的评价活检结果方法被证明是确实有效或者可以用来进行前瞻性评估的。

2.1 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB) IgA肾病的治疗中的降蛋白尿与降压治疗: 蛋白尿 $>1\text{ g/d}$ 时, 推荐长期应用ACEI或ARB治疗(1B); 蛋白尿介于 0.5 至 1 g/d [儿童介于 0.5 至 $1\text{ g/d}/1.73\text{m}^2$], 建议使用ACEI或ARB治疗(2D); 建议ACEI或ARB剂量可逐渐增加到可耐受剂量以使尿蛋白 $<1\text{ g/d}$ (2D)。蛋白尿 $<1\text{ g/d}$ 时, IgA肾病的血压应该控制在 $<130/80\text{ mmHg}$; 蛋白尿 $>1\text{ g/d}$ 时, $\text{BP}<125/75\text{ mmHg}$ (未分级)。

研究结果表明, 肾功能减退与尿蛋白量增加相关; 持续蛋白尿 $\geq 3\text{ g/d}$ 患者肾功能减退速度比 $<1\text{ g/d}$ 患者快25倍; 蛋白尿由 $\geq 3\text{ g/d}$ 降到 1 g/d 以下的患者可以达到与蛋白尿始终 $<1\text{ g/d}$ 患者相似的病程, 且病程比蛋白尿始终 $\geq 3\text{ g/d}$ 的患者好得多。但目前尚无证据表明, 当蛋白尿 $<1\text{ g/d}$ 时, 继续降低尿蛋白不会获得额外的好处。

2.2 糖皮质激素 建议经过3~6月优化支持治疗(包括ACEI/ARB和血压控制)后, 而 $\text{GFR}>50\text{ ml/min}$ 的患者, 如尿蛋白仍持续 $\geq 1\text{ g/d}$ 可用糖皮质激素治疗6个月(2B)。

日本的一项RCT研究, 应用小剂量激素(泼尼松 20 mg/d , 并在2年内逐渐减量到 5 mg/d), 结果显示虽可减少蛋白尿, 但在肾功能方面无明显受益。由于以往的研究均不包含 $\text{GFR}<50\text{ ml/min}$ IgA肾病患者, 因此, 目前没有证据可以证实激素对这部分患者的疗效。最近一项荟萃分析表明, 激素可减少血清肌酐翻倍, 但是这项分析的数据

85%来自Pozzi C和Kobayashi Y的研究, 而这两项研究中蛋白尿和血压的控制均未达到目前推荐的标准。

2.3 免疫抑制剂(CTX、AZA、MMF、CsA) 不建议激素与CTX或AZA联合应用(除非新月体形成伴有肾功能快速恶化)(2D); 不建议应用免疫抑制剂于 $\text{GFR}<30\text{ ml/min}$ 患者(除非新月体形成伴有肾功能快速恶化)(2C); 不建议应用MMF(2C)。

已有两个RCT研究, 比较了CTX、双嘧达莫和华法林与对照组疗效, 发现无益。考虑到单纯CTX治疗的不良反应, 故不推荐单独用CTX治疗。

关于硫唑嘌呤, 有两个RCT研究应用AZA联合激素治疗成人IgAN。一个是土耳其RCT研究, 入组患者为单纯血尿、 GFR 几乎正常的IgA肾病患者。但是目前一致认为这类患者预后良好, 无需用免疫抑制剂。另一个小样本的英国RCT研究, 针对 $\text{Scr } 2\sim 3\text{ mg/dl}$, 且较前一年上升15%的患者应用激素联合CTX治疗后, 改用AZA维持数年。与对照组相比较, 5年的肾脏存活率显著升高(72% vs. 6%)。但该研究不足之处是无单纯激素组, 支持治疗不符合现在推荐的标准。因此, 目前认为激素联合AZA不能使IgA肾病患者受益, 而且治疗相关的不良反应更常见(17% vs. 6%, $P=0.01$)

关于MMF治疗IgAN各研究结论不一致。比利时的研究对34例平均 $\text{GFR}>70\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 、蛋白尿 $>1.8\text{ g/d}$ 患者应用MMF 2 g/d 治疗3年, 并与安慰剂对照, 结果显示, 蛋白尿降低及 GFR 水平两组无统计学差异。北美的研究对 $\text{GFR}>40\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$, 蛋白尿 $>2.7\text{ g/d}$, 应用MMF 2 g/d 与安慰剂对照治疗1年, 观察2年后发现治疗无益。而一项来自中国的研究对40例平均 $\text{GFR}>72\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$, 蛋白尿 $>1.8\text{ g/d}$ 患者应用MMF治疗6月, 与对照组比较可显著降低蛋白尿。同一个研究随访6年显示使肾脏存活受益。

由于研究结果不一致, 不建议应用MMF治疗IgA肾病(2C), 需要更多的研究来证实(分种族及不同剂量)。

2.4 鱼油 推荐使用鱼油治疗IgAN(2D)。有很多质量不高的证据建议应用鱼油治疗IgAN,但RCT得出相矛盾的结果。但考虑到鱼油对心血管疾病有好处,所以鱼油治疗是安全的。

2.5 抗血小板药物 不建议应用抗血小板药物治疗IgAN(2C)。潘生丁是最常用的抗血小板药物(5个相关的研究),其次是曲美他嗪和地拉齐普(各1个)。但以上研究的不足:自身对照的质量较低;未评估肾脏存活率;长期随访可能出现不一致结果;患者同时应用其他药物,抗血小板药物的作用不能从中区分出。

2.6 扁桃体切除 建议对IgAN患者不要实施扁桃体切除术(2C)。目前只有回顾性研究和一个非随机研究认为扁桃体切除对于治疗IgAN有效。在这些研究中因为常合并应用其他免疫抑制治疗,所以扁桃体切除的疗效无法完全区分。另有回顾性研究发现扁桃体切除对于治疗IgAN无效。

2.7 伴系膜区IgA沉积的微小病变 对于微小病变肾病患者病理上呈微小病变伴系膜区IgA沉积,建议治疗(2B)。IgAN(MCD)临床表现为肾病综合征,激素治疗完全缓解率80%。

2.8 新月体型IgAN 对于伴有快速进展型新月体的IgA肾病患者,建议激素联合CTX治疗,方案类似于ANCA相关性血管炎的治疗。目前尚无新月体型IgAN的RCT研究。3个最大的观察性研究认为免疫抑制剂治疗有效。

3 成人局灶节段肾小球硬化/微小病变肾病(FSGS/MCD)

3.1 成人MCD的治疗 对于MCD初始治疗,KDIGO建议:

(1) 对于初治的肾病综合征患者,推荐采用激素治疗(1C)。关于泼尼松或泼尼松龙的使用剂量,建议为每日1 mg/kg(最大80 mg)或隔日2 mg/kg(最大120 mg)(2C)。

(2) 建议大剂量激素疗程至少4周(如果达到完全缓解),最长16周(如果未达到完全缓解)(2C)。在达到完全缓解后,建议激素缓慢减量(减量期至少为24周)(2D)。

(3) 对使用大剂量激素有相对禁忌或不能耐

受者(如血糖控制差的糖尿病患者,精神病和严重骨质疏松症患者),建议采取与反复复发MCD相同的治疗方案,即口服环磷酰胺或钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)(2D)。对于非反复复发者,建议采用与初发MCD相同的治疗方案,重新大剂量激素(2D)。

对于反复复发或激素依赖者的治疗,KDIGO建议:

(1) 建议口服环磷酰胺2.0~2.5 mg/(kg·d),维持8~12周(2C)。

(2) 对使用环磷酰胺后复发或处于生育年龄的患者,建议给予CNI[环孢素A 3~5 mg/(kg·d)或他克莫司0.05~0.10 mg/(kg·d)]。(2C)

(3) 对皮质激素、环磷酰胺或CNI不耐受的患者,建议给予MMF 750~1000 mg 1日2次。

(2D)

对于激素抵抗者MCD患者,须重新评估其是否存在其他原因导致的肾病综合征(未分级)。考虑重复肾活检,此类患者大多数显示为FSGS。

对于伴急性肾损伤者MCD的治疗,建议采用与初发MCD相同的激素治疗方案(2D)。

3.2 成人FSGS的治疗 KDIGO推荐临床表现为肾病综合征的、特发性FSGS患者,才推荐使用激素和免疫抑制剂(1C)。其起始治疗:

(1) 对泼尼松或泼尼松龙的使用剂量,建议为每日1 mg/kg(最大80 mg)或隔日2 mg/kg(最大120 mg)(2C)。

(2) 建议大剂量激素疗程至少为4周,若患者可耐受,最长可达16周或直至获得完全缓解(2D)。在达到完全缓解后,激素应缓慢减量(减量过程为3~6个月)(2D)。

(3) 对使用大剂量激素有相对禁忌或不能耐受者(如血糖控制差的糖尿病患者,精神病和严重骨质疏松症患者),建议CNI作为一线治疗选择(2D)。

对于激素抵抗FSGS的治疗,建议给予环孢素A 3~5 mg/(kg·d),分2次服用,且至少维持4~6个月。如能达到部分或完全缓解,建议使用环孢素A至少12个月,再缓慢减量。

4 儿童激素敏感型和激素抵抗型肾病综合征(SSNS/SRNS)

对于儿童激素敏感型肾病综合征(SSNS)的治疗, 初治治疗, ①推荐激素(泼尼松或泼尼松龙)治疗至少12周(1B)。推荐每日一次服用泼尼松(1B), 初始剂量为60 mg/(m²·d)或2 mg/(kg·d)(最大剂量60 mg/d)(1D)。②推荐每日服用激素至少维持4周(1C), 续以隔日用药(40 mg/m²或1.5 mg/kg, 最大剂量为40 mg/隔日), 持续2~5个月(1B)。

儿童SSNS复发后的治疗, 对非反复复发SSNS患儿, 建议给予泼尼松60 mg/(m²·d)或2 mg/(kg·d)(最大剂量60 mg/d), 直至完全缓解至少维持3天(2D)。在达到完全缓解后, 建议激素减为隔日服用(40 mg/m²或1.5 mg/kg, 最大剂量至40 mg/隔日), 至少4周(2C)。

反复复发和激素依赖型肾病综合征患儿的治疗, 当激素依赖型SSNS患儿复发时, 建议每日服用泼尼松直至持续缓解至少3天, 再改为隔日服药至少3个月(2C); 建议激素依赖型SSNS患儿隔日服用最小剂量激素, 以维持缓解(2D); 此类

患儿如有类固醇相关不良反应, 推荐使用皮质激素替代药物(1B), 包括烷化剂(环磷酰胺、苯丁酸氮芥)、左旋咪唑、CNI(环孢素A或他克莫司)及MMF。

对于儿童激素抵抗型肾病综合征(SRNS)的治疗, 建议激素治疗至少8周, 才能评估是否存在激素抵抗。

一线治疗方案中包括, 推荐使用CNI作为一线治疗药物(1B), 建议CNI治疗至少6个月, 如无效则停止使用(2C); 如CNI使用6个月患儿达到部分缓解, 建议疗程延长至12个月以上(2C); 建议小剂量激素与CNI联合治疗(2D); 并推荐使用ACEI或ARB(1B)。

二线治疗方案中包括, 对CNI或激素治疗不能达到完全或部分缓解的患儿, 建议可给予替代治疗(2B); 在使用ACEI/ARB治疗的同时, 建议可联合使用大剂量激素(2D)、MMF(2D)或大剂量激素和MMF联用(2C)。对激素抵抗的肾病综合征患儿, 不建议给予环磷酰胺治疗(2B)。

收稿日期: 2011-03-15

• 信息窗 •

2011中国脑卒中大会即将召开

由卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会主办, 卫生部医政司、卫生部疾控局、卫生部科教司、卫生部医管司、卫生部新闻宣传办公室、中华医学会、中华预防医学会、中国医院协会、中国医师协会、中国康复医学会、中华护理学会、中国老年保健医学研究会、中国医药卫生事业发展基金会协办, 北京麦迪卫康广告有限公司承办的2011中国脑卒中大会将于2011年5月12-16日在北京国家会议中心隆重召开。

主要论坛: 1、神经内科论坛; 2、外科论坛; 3、高血压与脑卒中论坛; 4、糖尿病与脑卒中论坛; 5、血管超声与TCD论坛; 6、介入治疗论坛; 7、颈动脉外科实践论坛; 8、影像论坛; 9、康复论坛; 10、护理论坛; 11、脑卒中筛查与防治基地医院论坛; 12、心脑血管病防治管理(院士)论坛。

详情请登录官网<http://www.cnstroke.com/>