

第 3 章：膜性肾病

3.1 诊断

实践要点 3.1.1: 肾病综合征且 PLA2Rab 阳性患者不需要肾活检来确认膜性肾病（MN）的诊断。

实践要点 3.1.2: 无论是否存在抗 PLA2Rab 和/或抗 THSD7Aab，都应评估 MN 患者的相关性疾病（图 29）

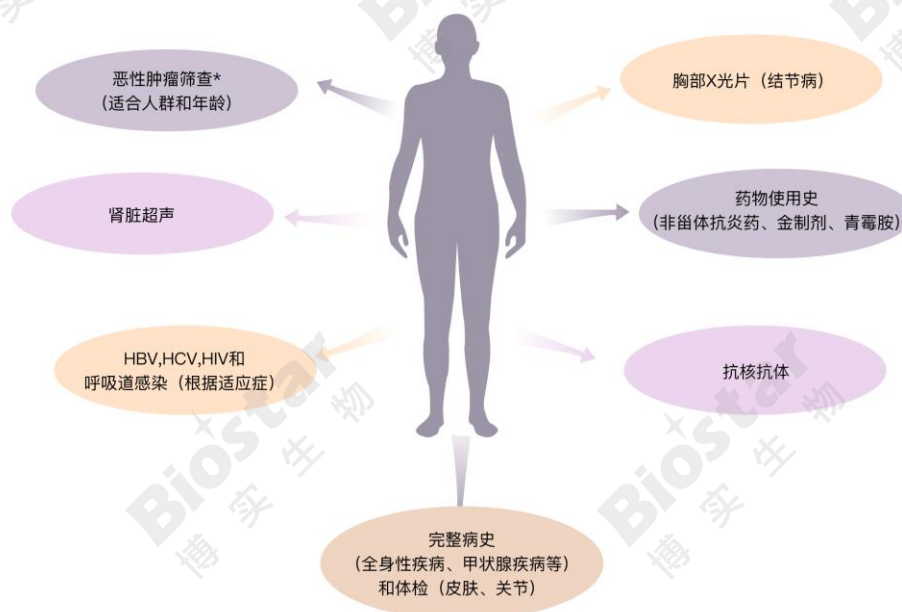


图 29|评估膜性肾病患者的相关疾病应评估 MN 患者的相关疾病，无论是否存在抗 PLA2R 抗体或抗 THSD7A 抗体。*因国家/地区而异；癌症筛查的检出率不是很高，尤其是在年轻患者中。许多中心会进行胸部 X 光或计算机断层扫描（CT），寻找缺铁，并要求患者参加国家乳腺癌和结肠癌筛查计划；前列腺特异性抗原（PSA）在 >50-60 岁的成年男性中进行检测。HBV，乙型肝炎病毒；HCV，丙型肝炎病毒；HIV，人类免疫缺陷病毒；非甾体抗炎药，非甾体抗炎药。

3.2 预后

实践要点 3.2.1: 在膜性肾病患者中，使用临床和实验室检测指标来评估进行性肾功能丧失的风险（图 30）。

低风险	中风险	高风险	极高风险
<ul style="list-style-type: none">•eGFP 正常蛋白尿<3.5g/d 和血清白蛋白>30g/d 或 eGFP 正常 蛋白尿<3.5g/d 或•ACEi/ARB 保守治疗 6 个月后蛋白尿下降>50%	<ul style="list-style-type: none">•eGFP 正常蛋白尿>3.5g/d 和 ACEi/ARB 保守治疗 6 个月后蛋白尿下降≤50% 和•不符合高风险标准	<ul style="list-style-type: none">•eGFP<60ml/min/1.73m² 和持续 6 个月以上蛋白尿>8g/d 或•eGFP 正常蛋白尿>3.5g/d 和 ACEi/ARB 保守治疗 6 个月后蛋白尿下降≤50% 和至少符合下一项：血清白蛋白<25g/l•PLA2Rab>50RU/ml•尿 α 1-微球蛋白>40μg/min•尿 IgG>1μg/min•尿 β 2-微球蛋白>250mg/d•筛选系数>0.20	<ul style="list-style-type: none">•危及生命的肾病综合征 或•无法用其他原因解释的肾功能快速恶化

图 30 | 评估肾功能进行性丧失风险的临床标准 eGFR 和 PCR 用于常规临床监测。其他生物标志物可能不是在所有中心都有；本表提供了有用的生物标志物的概述。*大多数研究使用血清肌酐（SCr）值来指导临床，而 SCr 值>1.5 mg/dl（133 μmol/l）常被用于定义肾功能不全。eGFR 值为 60 ml/min/1.73m²，成了年轻成人的肾功能不全阈值。重要的是要认识到 eGFR 随着年龄的增长而下降，当 SCr 值在 1.5 mg/dl（133 μmol/l）在 60 岁男性患者的 eGFR 为每 50ml/min/1.73m²，60 岁女性患者则为 eGFR 为 37 ml/min/1.73m²。因此，在使用 eGFR 进行风险估计时，应考虑年龄。血清白蛋白应采用 BCP 或免疫测定法测定。未对 CUT OFF 值进行验证。抗 pla2R 抗体应每 3-6 个月测量一次，抗 pla2R 抗体水平高的患者中应缩短间隔周期。随访期间抗 pla2r 抗体水平的变化可用于风险评估。抗 pla2r 抗体的消失先于临床缓解，可用于避免额外的治疗。目前还缺乏详细的数据。选择性指数计算为 IgG 清除率/白蛋白清除率。ACEi，血管紧张素转换酶抑制剂，ARB，血管紧张素 II 受体阻滞剂，BCP，溴甲酚紫色，eGFR，估计肾小球滤过率，IgG，免疫球蛋白 G，PLA2Rab，抗 m 型磷脂酶 A2 受体的抗体。

3.3 治疗

实践要点 3.3.1：原发性肾病患者治疗的注意事项：

所有原发性肾病和蛋白尿患者都应接受最佳支持治疗。

免疫抑制治疗应仅限于被认为有进行性肾损伤风险的患者（图 31）。

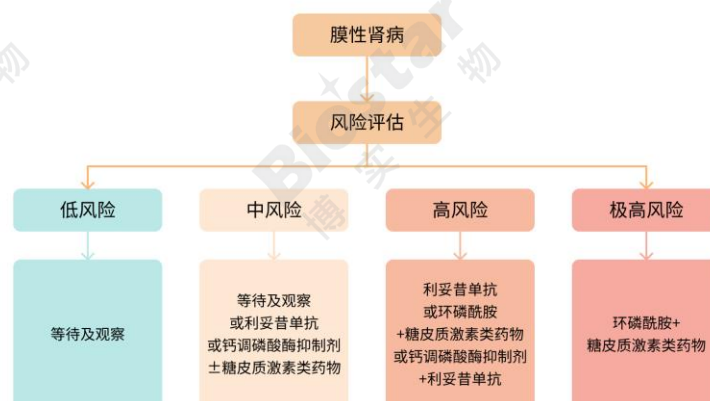


图 31 | 基于风险的 MN 治疗。*关于风险评估的详细描述见实践点 3.2.1 和图 30。钙调神经磷酸酶抑制剂（CNI）单药治疗被认为效率较低。使用 CNI 治疗 6–12 个月并快速停药与高复发率相关。尽管如此，在 eGFR 正常和中度进展风险的患者中，仍然可以考虑使用它，因为许多这些患者会发展为自发缓解。CNI 的使用可以缩短蛋白尿的发生时间。对于进展风险高的患者，建议在接受 CNI 治疗 6 个月后加入利妥昔单抗，但在 CNI 治疗后发现抗 p1a2r 抗体消失的患者可能除外。没有足够的证据表明使用标准剂量的利妥昔单抗可以预防肾衰竭的发展。如果 eGFR 低于每 1.73 平方米的 50 ml/min，则环磷酰胺的剂量应减半。对于不能耐受或不能再使用环磷酰胺的患者，可以提供利妥昔单抗。建议咨询专家中心。eGFR，估计肾小球滤过率；MN，膜性肾病；PLA2R，M 型磷脂酶 A2 受体。

实践点 3.3.2：对 MN、蛋白尿<3.5 g/d、血清白蛋白>30 g/l、eGFR >60 ml/min/1.73m²的患者不需要免疫抑制治疗。

实践点 3.3.3：对于 MN、肾病综合征和 eGFR 正常的患者，不需要免疫抑制治疗，除非存在至少有一个疾病进展的危险因素或发生了肾病综合征的严重并发症（如 AKI、感染、血栓栓塞事件）。

建议 3.3.1: 对于膜性肾病患者和至少一个疾病进展的危险因素，我们建议使用利妥昔单抗或环磷酰胺和隔月糖皮质激素治疗 6 个月，或基于 CNI 的治疗 6 个月，治疗的选择取决于风险估计（图 30 和图 31）（1B）。

实践要点 3.3.4: 在治疗开始后 6 个月纵向监测抗 PLA2R 抗体水平可能有助于评估 MN 患者的治疗反应，并可用于指导治疗调整（图 33）。



图 33 | 治疗开始后对 MN 进行免疫监测。有关当前的治疗方案，请参阅正文。注意：鉴于恶性肿瘤的风险，环磷酰胺的累积剂量不应超过 36g（第 1 章）。为了安全起见，我们通常将累积剂量限制在 25 克（在 80 公斤男性中：6 个月的环磷酰胺，周期性给药剂量为 2.5 mg/kg/d 等于 18 克，连续 6 个月每天环磷酰胺，剂量为 1.5 mg/kg/d 等于 22 克）。希望怀孕的患者必须使用较低的剂量（最大 10 克）。

CNI 不太可能诱导晚期免疫缓解；对于持续性抗 PLA2R 抗体的住院患者，这些药物可与利妥昔单抗联合使用。B 细胞耗竭不足以判断利妥昔单抗治疗的疗效；即使外周血中不存在或 B 细胞非常低，也可以考虑额外剂量。但是，对于这些患者，建议咨询专家中心。eGFR 应稳定；如果没有，则始终需要评估其他原因，如果 eGFR 降低归因于 MN 活动，请始终提供额外的治疗。在大多数患者中，反应发生在治疗开始后 3 个月内。阴性提示免疫缓解。

使用 2RU/ml 的临界值来定义完全免疫缓解。利妥昔单抗再治疗应与初始治疗类似，输注 1 或 2 次 1 g 利妥昔单抗，间隔 2 周，钙调磷酸酶抑制剂；eGFR，估计肾小球滤过率；MN，膜性肾病；PLA2Rab，针对 M 型磷脂酶 A2 受体的抗体。

3.4 特殊情况

实践要点 3.4.1：治疗 MN 患者和治疗后初始复发的流程（图 34）

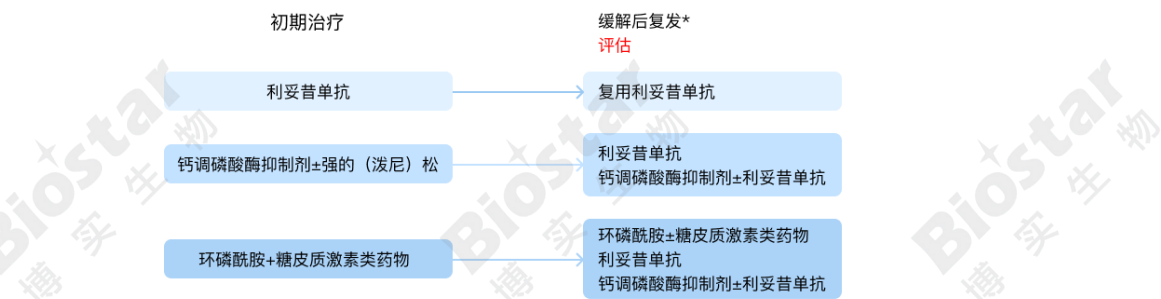


图 34 |MN 复发患者的管理。常用治疗方案的详细信息如图 32 所示。一些作者将缓解后的复发定义为部分或完全缓解的患者蛋白尿增加>3.5 g/d。我们建议在评估时应考虑血清白蛋白和 PCR 的变化。如果 PCR 降至 2-3.5 g/d 之间，而血清白蛋白未升高至正常值，则随后的 PCR 升高应被视为难治性 MN，而不是缓解后复发。在部分缓解（以血清白蛋白正常化为特征）的患者中，复发的定义应是蛋白尿增加同时血清白蛋白水平降低。

在这些情况下，免疫监测具有特别大的价值。如果在“临床缓解”期间，抗 PLA2R 抗体仍然呈阳性，这将是难治性 MN 的证据。因此，对于抗 PLA2R 抗体阳性的患者，建议在缓解和复发时评估抗 PLA2R 抗体。抗 PLA2R 抗体的反应先于临床反应。对于极早期复发的患者，重要的是要考虑既往治疗的失败（例如，依从性、药物水平低、B 细胞耗竭不足、存在抗利妥昔单抗抗体）。

环磷酰胺可以重复;但是，医生必须考虑最大耐受剂量：如果需要保持生育能力，累积剂量不应超过 10g。累积剂量不应超过 36 g，以限制恶性肿瘤的风险。MN，膜性肾病;PCR，蛋白-肌酐比值;PLA2R，M 型磷脂酶 A2 受体。

实践点 3.4.2：治疗耐药性 MN 患者的管理算法（图 35）



图 35 |对难治性 MN 患者的临床管理。目前常用的治疗方案的详细情况见图 32 所示。评估：

对于难治性 MN 的临床患者，应检查依从性并监测疗效（例如，B 细胞反应、抗利妥昔单抗抗体、IgG 水平、环磷酰胺期间的白细胞减少、CNI 水平）。持续性蛋白尿并不足以确定耐药性。如果蛋白尿持续存在，而血清白蛋白增加，应考虑继发性局灶性节段性肾小球硬化（FSGS）。抗 p1a2r 抗体的消失将进一步支持了这一点。对于血清白蛋白水平正常或接近正常的持续蛋白尿患者，或尽管抗 p1a2r 抗体缺失但仍有持续蛋白尿的患者，应考虑进行肾活检以记录活性 MN。后续治疗取决于 eGFR 恶化的严重程度。当选择利妥昔单抗作为治疗时，应在 3 个月后评估蛋白尿和抗 p1a2r 抗体的反应。环磷酰胺治疗应考虑到最大可耐受剂量：如果需要保持生育能力，累积剂量不应超过 10g。总累积剂量不应超过 36g，以限制恶性肿瘤的风险。根据对风险和收益的权衡，专家中心可能仍然会使用更多的药物。对利妥昔单抗或环磷酰胺无反应的患者应咨询专家中心。这些中心可以选择实验性治疗方法（硼替佐米、抗 cd38 治疗和贝利单抗）或更高剂量的常规免疫抑制治疗。CNI 钙调神经磷酸酶抑制剂 eGFR 肾小球滤过率 FSGS 局灶性节段性肾小球硬化 MN 膜性肾病 PLA2RM 型磷脂酶 A2 受体。

实践点 3.4.3：肾移植患者的评估（图 36）



图 36 | 肾移植受者肾移植者肾病患者的评估。*可用的数据有限，但同样的算法可能也适用于抗 thsd7a 相关的 MN。临床复发。这是 MN 和未知抗原患者的估计平均复发率。我们建议，通过评估这些患者的 THSD7A 抗原/抗体，可以更好地估计复发率。MN，膜性肾病；PLA2Rab，抗 M 型磷脂酶 A2 受体的抗体；THSD7A，抗 1 型血小板反应蛋白 7A 域。

实践要点 3.4.4：儿童 MN 的管理流程（图 37）

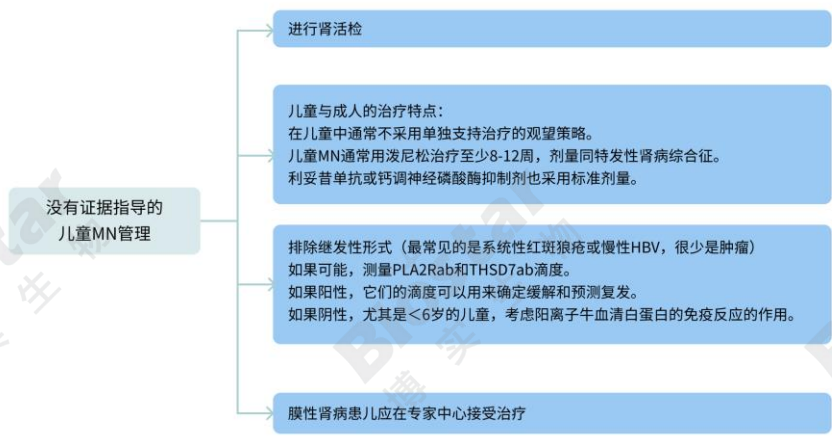


图 37 | 儿童 MN 的管理。HBV，乙型肝炎病毒；MN，膜性肾病；PLA2Rab，针对 M 型磷脂酶 A2 受体的抗体；THSD7Aab，针对抗 1 型血小板反应蛋白 7A 域抗体。

实践要点 3.4.5：MN 和肾病综合征患者的预防性抗凝治疗应基于对血栓事件风险和出血并发症风险的估计（图 38）。

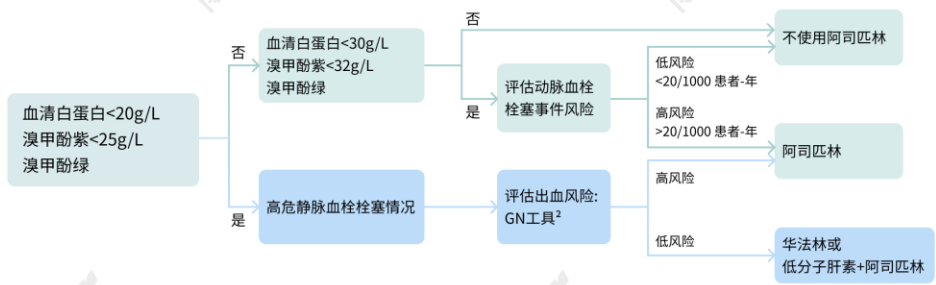


图 38 | 膜性肾病患者的抗凝治疗。改编自 Kidney International，第 89 卷，第 5 期，Hofstra JM, Wetzels JFM。阿司匹林是否应用于膜性肾病患者血栓事件的一级预防？第 981 – 983 页，2016，经国际肾脏病学会许可。膜性肾病（MN）患者抗凝治疗的拟议算法。该算法为临床医生提供指导。建议的临界值基于专家意见。在考虑抗凝治疗时，平衡益处和风险非常重要。以下是重要的注意事项：

1. 血栓事件的风险与血清白蛋白水平有关。血清白蛋白浓度为 25 g/l（2.5 g/dl）与溴

甲酚绿（BCG）等于浓度为 20 g/l（2.0 g/dl）。使用 BCG 时考虑使用 25 g/l（2.5 g/dl）作为阈值，使用 BCP 时考虑使用 20 g/l（2.0 g/dl）

2. 评估静脉血栓形成风险和出血风险

3. MN 和肾病综合征的患者也有发生动脉血栓事件的风险。动脉血栓栓塞（ATE）的风险取决于年龄、既往事件史、糖尿病、估计的肾小球滤过率（eGFR）、吸烟和肾病综合征（NS）的严重程度。风险评估可以使用弗雷明汉风险评分进行，包括以前的事件和蛋白尿。

4. 使用阿司匹林不足以预防静脉血栓栓塞（VTE）；使用华法林足以预防 ATE。

5. 华法林治疗：肾病综合征和低 eGFR 的国际标准化比率（INR）变化更大；开始高剂量华法林后立即发生血栓形成的风险增加。考虑开始使用低剂量低分子量肝素进行抗凝治疗，然后折叠华法林，并在治疗时停止使用肝素。一个很好的选择是在低剂量使用低分子肝素 p 阿司匹林 3 个月，然后改用华法林，以便判断蛋白尿的病程。

6. 糖皮质激素会增加发生血栓形成的风险；因此，对于开始使用强的松治疗的患者，不应忽略抗凝治疗。

7. ATE 风险采用 Framingham 风险评分进行估计，在低 eGFR 或更高蛋白尿的情况下，就会增加风险。Framingham 风险评分考虑了年龄、吸烟情况、血清胆固醇和血压。