

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.05.008

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191121.1029.004.html>(2019-11-21)

单中心特发性膜性肾病免疫抑制治疗与保守治疗的短期疗效及不良反应观察*

陈琪¹, 闵晶晶², 施占琴¹, 戴竹泉³, 王霄一^{1△}

(浙江省湖州市第一人民医院:1. 肾内科;2. 神经内科;3. 急诊科 313000)

[摘要] **目的** 回顾性对比分析免疫抑制治疗与保守治疗对特发性膜性肾病(IMN)的有效性及安全性。

方法 将 48 例确诊为 IMN 的患者分为免疫抑制组($n=36$)与保守治疗组($n=12$),统计分析两组的基线资料及治疗 3、6 个月时 24 h 尿蛋白定量、血常规、肝功能、肾功能、血脂、血糖、电解质等情况,比较两组治疗 3、6 个月时伴发静脉血栓情况。**结果** (1)两组患者完全缓解率、部分缓解率及未缓解率差异均无统计学意义($P>0.05$);(2)免疫抑制组治疗 3、6 个月 24 h 尿蛋白定量低于基线值($P<0.05$);免疫抑制组血清蛋白(ALB)水平治疗 6 个月>治疗 3 个月>基线($P<0.05$);(3)免疫抑制组治疗 3、6 个月丙氨酸氨基转移酶水平高于基线值($P<0.05$),保守治疗组治疗 6 个月低于免疫抑制组($P<0.05$);(4)两组对血糖的影响差异无统计学意义($P>0.05$);(5)免疫抑制组胆固醇水平基线>治疗 3 个月>治疗 6 个月($P<0.05$),保守治疗组组内比较差异无统计学意义($P>0.05$);(6)免疫抑制组治疗 3、6 个月血钙、白细胞计数高于基线值(均 $P<0.05$);(7)两组治疗 3、6 个月伴发静脉血栓情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 免疫抑制治疗在降低尿蛋白、升高 ALB 水平以及调节血脂方面较保守治疗存在一定优势,在预防深静脉血栓方面无明显优势。

[关键词] 肾小球肾炎;膜性肾病;免疫抑制;临床疗效

[中图法分类号] R692

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)05-0722-06

Observation on short-term efficacy and adverse reactions of immunosuppressive therapy and conservative treatment in single-center idiopathic membranous nephropathy*

CHEN Qi¹, MIN Jingjing², SHI Zhanqin¹, DAI Zhuquan³, WANG Xiaoyi^{1△}

(1. Department of Nephrology; 2. Department of Neurology; 3. Department of Emergency, Huzhou Municipal First People's Hospital, Huzhou, Zhejiang 313000, China)

[Abstract] **Objective** To retrospectively and comparatively analyze the efficacy and safety of immunosuppressive therapy and conservative therapy for treating idiopathic membranous nephropathy (IMN).

Methods Forty-eight patients with IMN were divided into the immunosuppression group ($n=36$) and conservative treatment group ($n=12$). The baseline data, 24 h urine protein quantitation, blood routine, liver and kidney glycolipids, electrolytes and complicating venous thrombosis in 3, 6 months of treatment in the two groups were statistically analyzed. **Results** (1) There was no statistically significant difference in the complete remission rate, partial remission rate and non-remission rate between the two groups ($P>0.05$); (2) the 24 h urinary protein quantification in 6, 3 months of treatment in the immunosuppression group was lower than the baseline value ($P<0.05$); the serum albumin level in 6 months > 3 months > the baseline ($P<0.05$); (3) the alanine aminotransferase level in 6, 3 months of treatment in the immunosuppression group was significantly higher than the baseline value ($P<0.05$), and which in 6 months of treatment in the conservative treatment group was lower than that in the immunosuppression group ($P<0.05$); (4) there was no statistically significant difference in the effect on blood glucose between the two groups ($P>0.05$); (5) the cholesterol

* 基金项目:浙江省科技厅项目(2017C37106);浙江省卫生厅平台重点项目(2016ZDB012);浙江省医药卫生科技项目(2015DTA017);浙江省湖州市科技局公益性应用研究项目(2016GYB25;2016GYB37)。作者简介:陈琪(1987-),主治中医师,硕士,主要从事中西医结合治疗特发性膜性肾病的研究。△ 通信作者,E-mail:hzdysnk@163.com。

level of the baseline in the immunosuppression group >3 months of treatment >6 months of treatment ($P < 0.05$), while there was no intra-group statistical difference in the conservative treatment group; (6) the blood calcium level in 6,3 months of treatment in the immunosuppressive group was significantly higher than the baseline value ($P < 0.05$). The WBC in 6,3 months of treatment in the immunosuppression group was significantly higher than the baseline value ($P < 0.05$); 7. the complicating venous thrombosis situation in 6,3 months of treatment had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The immunosuppressive therapy may have certain advantages in the aspects of reducing urinary protein, increasing serum albumin, and regulating blood lipids compared with the conservative therapy, but there is no significant advantage in preventing deep venous thrombosis (DVT).

[Key words] glomerulonephritis; membranous nephropathy; immunosuppression; treatment outcome

特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 目前被公认是成人肾病综合征的主要病因之一。有学者对 1980—2010 年的文献进行系统回顾分析发现膜性肾病 (MN) 的全球总发病率约为 12/100 万, 且男性发病率高于女性^[1]。大约 75% 的 MN 患者足细胞中存在 M 型磷脂酶 A2 受体 (M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R)^[2-4], 另外 5% 的 PLA2R 抗体阴性患者可能具有另一种特异抗原——1 型血小板反应蛋白 7A 域 (thrombospondin type-1 domain-containing 7A, THSD7A)^[5]。约 80% 的 MN 患者具有针对特定的、可识别的足细胞抗原的抗体, 因此应该被认定为特发性膜性肾病 (IMN), 另外有 20%~25% 的 MN 病例继发于自身免疫性疾病、恶性肿瘤、感染、药物 (如金青霉胺、非甾体抗炎药) 或其他未鉴定的自身抗原^[6-7]。IMN 患者的自然病程差异悬殊, 约 1/3 的患者在发病 2 年内可自发缓解, 约 1/3 的患者表现为持续蛋白尿, 但肾功能稳定, 另外 30%~40% 的患者一般在 5~10 年进展为终末期肾病。改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南建议对于没有出现肾病综合征表现的 IMN 患者先行 6 个月保守治疗, 再根据缓解情况决定是否进行免疫抑制治疗^[8], 但实际临床工作中往往不会等到保守治疗 6 个月无效后再进行免疫抑制治疗。本研究回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 1 月在本院肾内科诊治的 IMN 患者的临床资料, 对比分析免疫抑制治疗和保守治疗的疗效及相关不良反应, 以期为 IMN 的初始治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月在本院经肾活检病理诊断为 MN, 且排除其他自身免疫性疾病 (如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等)、恶性肿瘤 (各种实体瘤等)、感染 (如乙型肝炎病毒) 及药物 (如金霉胺、青霉胺、非甾体抗炎药) 等继发性因素, 确诊为 IMN 的成人患者。本研究经潮州市第一人民医院伦

理委员会批准, 且患者均知情同意。

1.2 资料收集

患者的基线资料来自首次住院的病历, 主要统计性别、年龄、24 h 尿蛋白定量、血常规、肝功能、肾功能、血脂、血糖、电解质情况。肾穿刺组织行光镜、免疫荧光和透射电镜检查。病理分期参考 EHRENREICH 等^[9]的标准分为 I、II、III、IV 期。保守治疗指仅接受血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 和 (或) 中药/中成药 (不含雷公藤及其类似物) 治疗, 而不接受糖皮质激素 (激素) 和 (或) 免疫抑制剂治疗。免疫抑制剂治疗指接受激素和 (或) 免疫抑制剂 (包括钙调神经磷酸酶抑制剂、环磷酰胺、霉酚酸酯和雷公藤多甙) 治疗。每例患者均统计入院基线、治疗 3 个月、治疗 6 个月 24 h 尿蛋白定量、血常规、肝功能、肾功能、血脂、血糖、电解质情况及两组治疗 3 个月和治疗 6 个月伴发静脉血栓情况。疗效评价, (1) 完全缓解 (complete remission, CR): 24 h 尿蛋白定量小于 0.3 g, 肾功能正常, 血清蛋白 (ALB) >35 g/L, 尿蛋白定性阴性; (2) 部分缓解 (partial remission, PR): 24 h 尿蛋白定量 $>0.3 \sim <3.5$ g; 或 24 h 尿蛋白定量比基线水平下降 50% 且肾功能稳定 (血肌酐较基线水平上升低于 20%); (3) 未缓解 (no remission, NR): 24 h 尿蛋白定量大于 3.5 g, 且下降幅度小于基线水平的 50%。静脉血栓诊断标准: 静脉管腔内见低回声, CDFI 模式下静脉管腔局部血流信号变细为部分性血栓, 局部未见明显血流信号为完全性血栓。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析, 计数资料以例数表示, 组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内两两比较用 LSD 法, 组间比较用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体情况

共 48 例 IMN 患者入选, 其中男 28 例, 占比

58.33%, 女 28 例, 占比 41.67%。IMN 患者平均年龄(54.31±12.09)岁。免疫抑制组 36 例(75%), 其中接受 FK506 及 FK506 联合糖皮质激素治疗的 10 例(27.78%), 接受环孢素及环孢素联合激素治疗的 2 例(5.56%), 其余为接受环磷酰胺联合糖皮质激素治疗的患者 24 例(66.67%)。保守治疗组 12 例(25%), 除 2 例患者因血压偏低不能耐受外均接受 ARB 治疗, 所有患者均随访至少 6 个月, 数据提取时间点为治疗前(基线), 治疗 3 个月及治疗 6 个月。免疫抑制组治疗 6 个月时 CR 8 例(22.22%), PR 21 例(58.33%), NR 7 例(19.44%)。保守治疗组治疗 6 个月时 CR 3 例(25.00%), PR 6 例(50.00%), NR 3 例(25.00%)。两组 CR 率, PR 率及 NR 率差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组 24 h 尿蛋白定量、ALB 差异有统计学意义($P<0.05$), 且保守治疗组 24 h 尿蛋白定量显著低于免疫抑制组, ALB 显著高于免疫抑制组($P<0.05$), 其余基线资料组间比较差异无统计

学意义($P>0.05$), 见表 1。

2.2 两组各项指标不同时间点重复测量方差分析

免疫抑制组治疗 3、6 个月 24 h 尿蛋白定量显著低于基线值($P<0.05$); 免疫抑制组 ALB 水平治疗 6 个月>治疗 3 个月>基线($P<0.05$); 免疫抑制组治疗后 3、6 个月丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平显著高于基线值($P<0.05$); 免疫抑制组总胆固醇(TC)水平基线>治疗 3 个月>治疗 6 个月($P<0.05$); 免疫抑制组治疗后 3、6 个月 Ca 水平、白细胞计数显著高于基线值(均 $P<0.05$)。其余指标组内两两比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

两组基线时间点 24 h 尿蛋白定量、ALB 差异有统计学意义($P<0.05$), 且保守治疗组 24 h 尿蛋白定量显著低于免疫抑制组, ALB 显著高于免疫抑制组; 保守治疗组治疗 6 个月 ALT 水平显著低于同期免疫抑制组($P<0.05$); 其余指标组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者基线资料比较

项目	全部患者(n=48)	免疫抑制组(n=36)	保守治疗组(n=12)	t/χ ² /Fisher	P
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	54.31±12.09	55.03±12.44	52.17±11.18	0.706*	0.484
男[n(%)]	28(58.33)	22(61.11)	6(50.00)	0.457 [#]	0.499
24 h 尿蛋白定量($\bar{x}\pm s$)	4.83±2.74	5.34±2.81	3.32±1.89	2.305*	0.026
Scr($\bar{x}\pm s$, μmol/L)	95.98±25.18	96.83±26.87	93.42±20.06	0.403*	0.688
BUN($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.60±2.02	5.44±1.95	6.05±2.22	-0.909*	0.368
ALB($\bar{x}\pm s$, g/L)	28.28±6.95	26.06±5.37	34.95±7.07	-4.583*	0.000
UA($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	378.04±110.70	381.61±115.85	367.33±97.41	0.383*	0.703
ALT($\bar{x}\pm s$, U/L)	17.02±8.26	16.11±8.14	19.75±8.36	-1.333*	0.189
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.59±1.28	2.54±1.28	2.76±1.35	-0.519*	0.606
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	8.20±2.47	8.58±2.51	7.05±2.00	1.906*	0.063
Ca($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.15±0.15	2.14±0.15	2.21±0.15	-1.514*	0.137
P($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.09±0.17	1.09±0.18	1.08±0.13	0.063*	0.950
FBG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.74±1.29	5.84±1.41	5.46±0.83	0.872*	0.388
WBC($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	6.50±2.39	6.40±2.59	6.80±1.74	-0.501*	0.619
病理分期[n(%)]				▲	1.000
I+II	46(95.83)	34(94.44)	12(100.00)		
III+IV	2(4.17)	2(5.56)	0(0)		

Scr: 血清肌酐; BUN: 尿素氮; UA: 尿酸; TG: 三酰甘油; Ca: 钙; P: 磷; FBG: 血糖; WBC: 白细胞; *: t 检验; [#]: χ² 检验; ▲: Fisher 精确检验。

表 2 两组各指标不同时间点重复测量方差分析($\bar{x}\pm s$)

项目	免疫抑制组(n=36)			保守治疗组(n=12)		
	基线	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	基线	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
24 h 尿蛋白定量(g)	5.33±2.81	2.91±1.67 ^①	2.09±1.34 ^①	3.32±1.89 [△]	2.83±2.29	1.93±1.54
Scr(μmol/L)	96.83±26.87	100.86±33.11	101.50±38.98	93.42±20.06	102.17±25.40	96.67±26.88
BUN(mmol/L)	5.44±1.95	5.82±3.21	6.07±2.78	6.05±2.22	6.36±2.09	5.86±1.68

续表 2 两组各指标不同时间点重复测量方差分析($\bar{x} \pm s$)

项目	免疫抑制组(n=36)			保守治疗组(n=12)		
	基线	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	基线	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
ALB(g/L)	26.06±5.37	34.28±6.68 ^①	37.44±7.87 ^{①②}	34.95±7.07 [△]	38.53±5.38	38.32±6.70
UA(mmol/L)	381.61±115.85	404.58±118.39	409.17±94.06	367.33±97.41	423.09±85.55	413.25±125.35
ALT(U/L)	16.11±8.14	21.56±10.27 ^①	28.89±10.48 ^{①②}	19.75±8.36	21.75±9.86	22.33±9.52
TG(mmol/L)	2.54±1.28	2.64±1.31	2.26±1.07	2.76±1.35	2.62±0.93	2.88±1.24
TC(mmol/L)	8.58±2.51	7.40±1.92 ^①	6.09±1.48 ^{①②}	7.05±2.00	6.18±1.75	6.58±1.98
Ca(mmol/L)	2.14±0.15	2.27±0.14 ^①	2.34±0.16 ^①	2.21±0.15	2.27±0.12	2.28±0.16
P(mmol/L)	1.09±0.18	1.07±0.18	1.11±0.18	1.08±0.13	1.16±0.21	1.48±1.39
FBG(mmol/L)	5.84±1.41	6.09±2.73	5.45±0.81	5.46±0.83	5.64±0.79	5.59±0.42
WBC($\times 10^9/L$)	6.40±2.59	9.25±4.09 ^①	8.08±3.98 ^①	6.80±1.74	8.05±3.00	7.39±2.63

Scr:血清肌酐;BUN:尿素氮;UA:尿酸;TG:三酰甘油;Ca:钙;P:磷;FBG:血糖;WBC:白细胞;^①: $P < 0.05$,与同组基线比较;^②: $P < 0.05$,与同组治疗 3 个月比较。

2.3 免疫抑制组和保守治疗组伴发静脉血栓情况比较

两组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),两组治疗 3 个月及 6 个月时伴发静脉血栓例数差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者伴发静脉血栓情况比较

组别	n	男/女 (n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	3 个月伴发		6 个月伴发	
				血栓情况[n(%)]	血栓情况[n(%)]	血栓情况[n(%)]	血栓情况[n(%)]
免疫抑制组	36	22/14	55.03±12.44	6(16.67)	4(11.11)		
保守治疗组	12	6/6	52.17±11.18	1(8.33)	1(8.33)		
P		0.499	0.484	0.056	0.078		

3 讨 论

IMN 是中老年慢性肾脏疾病的常见病理类型之一,约占原发性肾小球疾病的 9.89%^[10],占我国成人肾病综合征的 20%~30%^[11]。男性发病率高于女性^[1],且目前流行病学研究发现 IMN 发病率逐年上升^[12],且趋向年轻化^[13]。IMN 易发生血栓、栓塞并发症,特别是在持续肾病综合征临床表现下,静脉血栓发生率可高达 40%^[14],明显高于其他肾小球疾病。

大量证据支持在 IMN 患者治疗中把耗竭 B 细胞作为治疗目标。KDIGO 指南建议对于没有出现肾病综合征的 IMN 患者先行 6 个月保守治疗,再根据缓解情况决定是否进行免疫抑制治疗^[8]。目前大部分 IMN 患者初始治疗方案即糖皮质激素联合免疫抑制剂,而不经 6 个月的保守治疗,虽然其缓解率可到达 70%~80%^[8],但由于长期使用激素和免疫抑制剂等药物,其不良反应不可忽视。既往对于保守治疗的研究相对较少,一方面由于患者不能耐心等待 6 个月的保守治疗过程,另一方面医生迫于患者对于疾病缓解的迫切期望也很难坚持 6 个月的保守治疗过程。

国外有学者回顾性分析了 328 例未接受免疫抑制治疗肾病范围蛋白尿 IMN 患者的结局,67% 的患者应用 ACEI 或 ARB,研究终点时 32% 的患者达到 CR 或 PR^[15]。

本研究入组 12 例保守治疗 IMN 患者,36 例免疫抑制治疗 IMN 患者。两组患者基线 24 h 尿蛋白定量、ALB 差异有统计学意义($P < 0.05$),且保守治疗组 24 h 尿蛋白定量显著低于免疫抑制组,ALB 显著高于免疫抑制组;其余基线资料组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过 6 个月的初始治疗两组 CR 率(22.22% vs. 25.00%),PR 率(58.33% vs. 50.00%)及 NR 率(19.44% vs. 25.00%)比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究发现,免疫抑制组治疗 3、6 个月 24 h 尿蛋白定量显著低于基线值($P < 0.05$);ALB 水平治疗后 6 个月 > 3 个月 $>$ 基线($P < 0.05$),而保守治疗组则治疗 3、6 个月较基线值差异无统计学意义($P > 0.05$)。但考虑到由于保守治疗组基线水平的 24 h 尿蛋白定量显著低于免疫抑制组,且 ALB 显著高于免疫抑制组,故也可间接证明免疫抑制治疗在减少尿蛋白、升高 ALB 方面可能较 ACEI 或 ARB 存在一定的优势。国外相关研究发现虽然 ACEI 或 ARB 在控制血压、减少蛋白尿有一定的作用,但与治疗前相比,蛋白尿的下降幅度不太可能超过 30%,尤其是对于那些 24 h 蛋白尿超过 10 g 的患者^[16]。这也是对于表现为肾病综合征的 IMN 患者 KDIGO 指南还是推荐免疫抑制作为初始治疗的原因。目前免疫抑制治疗正在研究新的干预措施,包括利妥昔单抗及促肾上腺皮质激素(ACTH)治疗,这对于那些糖皮质激素联合烷化剂及糖皮质激素联合钙调神经磷酸酶抑制治疗无效的患者无疑又多了新的选择。

本研究发现 ALT 水平免疫抑制组治疗后 3、6 个月显著高于基线值 ($P < 0.05$), 保守治疗组治疗后 6 个月显著低于免疫抑制组治疗同期值 ($P < 0.05$), 提示免疫抑制治疗可能增加肝损害的风险, 这与国内外相关研究结果相符^[17], 且免疫抑制组治疗 3 个月时肝损害的风险已增加, 故在免疫抑制治疗期间需严密监测患者肝功能情况。另外, 由于糖皮质激素及免疫抑制剂可能增加病毒性肝炎再激活的风险, 故需监测肝炎活动性指标。本研究发现免疫抑制组和保守治疗组在对血糖影响方面无统计学差异, 一方面考虑由于免疫抑制组中接受 FK506 及 FK506 联合糖皮质激素治疗的患者占比 27.78%, 接受环磷酰胺联合糖皮质激素的患者占比 66.67%, 而环磷酰胺对糖代谢的影响明显较 FK506 小; 另一方面可能考虑中小剂量糖皮质激素短期内对糖代谢的影响并不大。本研究发现免疫抑制组 TC 水平基线 > 治疗 3 个月 > 治疗 6 个月 ($P < 0.05$), 而保守治疗组 TC 指标组内比较无统计学差异, 虽然保守治疗组治疗 3 个月及 6 个月与免疫抑制组同期比较无统计学差异, 但考虑到本次入组样本量较少, 故仍可推测免疫抑制治疗对于降低 TC 方面可能存在一定的优势, 这可能与其能快速地降低尿蛋白并升高 ALB 有关, 这需要进一步的研究证实, 另有学者研究发现高 TG 血症可能是保守治疗效果不佳的预测指标^[18]。本研究发现免疫抑制组治疗 3、6 个月 Ca 水平显著高于基线时间水平 ($P < 0.05$); 免疫抑制组治疗后 3、6 个月后 WBC 显著高于基线值 ($P < 0.05$), 但两组间同期比较无统计学差异, 这可能受免疫抑制组治疗使用糖皮质激素的影响有关。

本研究发现治疗 3 个月时免疫抑制组伴发静脉血栓 6 例, 占比 16.67%, 保守治疗组伴发静脉血栓 1 例, 占比 8.33%, 治疗 3 个月时免疫抑制组伴发静脉血栓 4 例, 占比 11.11%, 保守治疗组伴发静脉血栓 1 例, 占比 8.33%, 发病率与 BARBOUR 等^[19]的研究结果相接近, 该研究组发现 395 例 MN 患者中约 7.9% 伴发静脉血栓。本研究中两组治疗 3 个月及 6 个月时伴发静脉血栓情况差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 这可能与本研究样本量偏小以及随访时间较短有关, 另外也可能与可能与对 MN 并发 VTE 认知程度和筛查手段有关。有国外研究发现成人 NS 患者血栓栓塞事件多出现在 NS 诊断的前 6 个月, 20 年后则有另有一个发病小高峰, 后者则可能更多是与年龄相关而非与肾病综合征相关^[20]。

综上所述, 目前 KDIGO 指南推荐对于非肾病综合征表现的 IMN 患者先行 6 个月保守治疗, 再根据缓解情况决定是否进行免疫抑制治疗^[8]。结合本研究结果, 虽然免疫抑制治疗在降低尿蛋白、提高 ALB

方面较保守治疗可能存在一定优势, 且其对血脂方面的影响也可能较保守治疗存在一定的优势, 在预防深静脉血栓方面较保守治疗无明显优势, 但其可能增加肝损害以及对电解质代谢紊乱、白细胞异常方面的风险。因此, 建议对于非肾病综合征表现的患者首选保守治疗, 并密切随访观察; 对于临床表现为肾病综合征且 ALB 明显偏低的患者则建议尽早开始免疫抑制治疗使疾病尽早缓解以减少血栓性疾病、感染等并发症的风险, 但治疗同时需密切注意激素和免疫抑制剂的不良反应, 必要时需及时终止免疫抑制治疗。

参考文献

- [1] MCGROGAN A, FRANSSEN C F M, DE VRIES C S. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(2): 414-430.
- [2] JR B L, BONEGIO R G, LAMBEAU G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1): 11-21.
- [3] BECK L H, FERVENZA F C, BECK D M, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA(2) R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy [J]. *J Am Soci Nephrol*, 2011, 22(8): 1543-1550.
- [4] HOXHA E, HARENDZA S, PINNSCHMIDT H O, et al. Spontaneous remission of proteinuria is a frequent event in phospholipase A2 receptor antibody-negative patients with membranous nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(11): 1862-1869.
- [5] 温丽颖, 李绍梅, 闫喆, 等. M 型磷脂酶 A2 受体及 1 型血小板反应蛋白 7A 域在成人特发性膜性肾病的表达及其意义 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(8): 561-567.
- [6] RONCO P, DEBIEC H. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005(16): 1205-1213.
- [7] NAWAZ F A, LARSEN C P, TROXELL M L. Membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory agents [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013 (62): 1012-1017.
- [8] RADHAKRISHNAN J, CATTRAN D C. The

- KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide) lines application to the individual patient[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(8):840-856.
- [9] EHRENREICH T, PORUSH J G, CHURG J, et al. Treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. *Lancet*, 1976, 343(8892):290-291.
- [10] LI L S, LIU Z H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in china: analysis based on 13 519 renal biopsies[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3):920-923.
- [11] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(6):467-474.
- [12] 杨柳, 杨柳, 刘东伟, 等. 膜性肾病流行病学研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(3):229-232.
- [13] 金娟, 龚建光, 赵黎, 等. 20 例青年特发性膜性肾病的临床病理特点分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2015, 31(12):893-897.
- [14] 于澈, 王荣. 特发性膜性肾病诊疗指南解读[J]. *临床内科杂志*, 2015, 32(8):575-576.
- [15] POLANCO N, GUTIÉRREZ E, COVARSI A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soci Nephrol*, 2010, 21(4):697-704.
- [16] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012(2):139-274.
- [17] BOMBACK A S, FERVENZA F C. Membranous nephropathy: Approaches to treatment[J]. *Am J Nephrol*, 2018, 47(1):30-42.
- [18] 俞小芳, 蔡洁茹, 焦晓燕, 等. 183 例成人特发性膜性肾患者的流行病学特点和疗效相关因素[J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(8):582-588.
- [19] BARBOUR S J, GREENWALD A, DJURDJEV O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis[J]. *Kid Int*, 2012, 81(2):190-195.
- [20] MAHMOODI B K, KATE M K T, WAANDERS F. High absolute risk and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study[J]. *Circulation*, 2008, 117(2):224-230.

(收稿日期:2019-06-12 修回日期:2019-10-26)

(上接第 721)

- 尿病患者自我管理现状及影响因素分析[J]. *中华护理杂志*, 2011, 46(3):229-232.
- [9] 赵振华, 解薇, 杨青敏. 同伴支持教育对 2 型糖尿病患者自我管理效果的 Meta 分析[J]. *中华护理杂志*, 2016, 51(3):356-363.
- [10] 殷荣平, 王琪, 王丽丽, 等. 2 型糖尿病患者饮食自我管理的知信行调查分析[J]. *护理学报*, 2017, 24(2):11-13.
- [11] 谢丽, 李焯琦, 杨艳, 等. 糖尿病饮食治疗现状及进展[J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(1):75-77.
- [12] 尤黎明, 吴瑛. *内科护理学*[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2017.
- [13] TRUE M W, STRICKLAND L E, LEWIS J E, et al. Impact of a diabetes risk score on lifestyle education and patient adherence (idea) in pre-diabetes: a multisite randomized controlled trial[J]. *Milit Med*, 2015, 180(10):1091-1097.

(收稿日期:2019-06-08 修回日期:2019-10-11)